

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 550**

51 Int. Cl.:

C07D 207/16	(2006.01) C07D 405/06	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) C07D 405/12	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01) C07D 405/14	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) C07D 409/14	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) C07D 413/12	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	
C07D 403/06	(2006.01)	
C07D 403/12	(2006.01)	
C07D 403/14	(2006.01)	
C07D 405/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2010** **E 10713457 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013** **EP 2421826**

54 Título: **Nuevos derivados de prolina como inhibidores de catepsina**

30 Prioridad:

20.04.2009 EP 09158212

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

02.01.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

ALVAREZ SANCHEZ, RUBEN;
BANNER, DAVID;
CECCARELLI, SIMONA M.;
GRETHER, UWE;
HAAP, WOLFGANG;
HARTMAN, PETER;
HARTMANN, GUIDO;
HILPERT, HANS;
KUEHNE, HOLGER;
MAUSER, HARALD y
PLANCHER, JEAN-MARC

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 436 550 T3

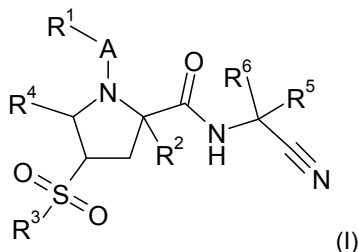
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de prolina como inhibidores de catepsina

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores preferentes de la cisteína-proteasa catepsina, en particular de la cisteína-proteasa catepsina S o L.

La invención se refiere en particular a compuestos de la fórmula (I)



10 en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilocicloalquilo, fenilocicloalquilo, halocicloalquilo, fenilhaloalquilo, halofenilocicloalquilo, alcoxycarbonilaminocicloalquilo, cianoalquilcicloalquilo, halofenilalquilo, piridinilocicloalquilo, aminocicloalquilalquilo, aminocarbonilfenilocicloalquilo, haloalquil-oxifenilocicloalquilo, alquilpirazolilfenilocicloalquilo, bis(halofenil)alquilo, fenilocicloalquilo, alquilfenilocicloalquilo, haloalquilfenilocicloalquilo, halofenildioxolano, naftilocicloalquilo, halopiridinilocicloalquilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftildioxolano, halo-1H-indazolilo, halofenilhidroxialquilo, (halofenil)-(alcoxycarbonilamino)alquilo, alquiltiazolilcicloalquilo, halopirimidinilalquilo, (halofenil)(amino)alquilo, (halofenil)(haloalquilamino)alquilo, haloalquilpirazolilalquilo, (halofenil)(alcoxycarbonilpiperidinilo), (halofenil)(morfolinil)alquilo, halofenilhaloalquilo, alquilfenilocicloalquilo, hidroxialquilcicloalquilo, (halofenil)(alquenilamino)alquilo, alcoxihalofenilocicloalquilo, halonaftilocicloalquilo, halofeniloxicicloalquilo, feniltetrahidropirranilo o R^{11} ;

A es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, carbonilo, $-C(O)O-$, $-SO_2-$ o está ausente;

R^2 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, fenilalquilo o fenilsulfonilalquilo;

25 o A, R^1 y R^2 juntos forman un $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CF_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2OCH_2-$ o $-CH_2CH_2CH(CN)-$;

R^3 es alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalquilo, halógeno, pirazolilo, alquilpirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 6-oxo-6H-piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, piperidinilo, difluorpirrolidinilo, fenilimidazolilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, morfolinilo, oxo-morfolinilo, oxo-piridinilo, 2-oxo-2H-pirazinilo, difluorpiridinilo, haloalquilpiperidinilo, piperidinilalcoxi, oxetanilo, alquilpirazolilo, halopiridinilo, alquilpiridinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halofenilo, alquilcarbonilaminocicloalquilalquilo, haloalquilpiperazinilo, alquilamino, alcoxialquilpiperazinilo, cicloalquilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, 5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, alquilimidazolilo, azetidino, cicloalquilpiperazinilo, alquilimidazolilo, alcoxialcoxi, imidazo[4,5-c]piridinilo, alquilpiperazinilo, hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazinilo, haloazetidino, pirimidinilo y alquenilo; 30

R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, fenilo, alquilfenilo, halofenilo, fenilo o halofenilo; 35

R^5 y R^6 se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalquilo, fenilo y fenilalquilo; 40

o R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo, pirrolidinilo o piperidinilo; y

R^{11} es fenilo, fenilo sustituido, tetrahidropirranilo, piridinilo, alquilpiridinilo, haloalquilpiridinilo, oxetanilo, alquiloxetanilo, pirrolidinilo, alquilpirrolidinilo, pirimidinilo, haloalquilpirimidinilo, alquilpiperidinilo, naftilo, bifenilo, haloalquil-[1,3,4]tiadiazolilo, alcoxycarbonilpiperidinilo, halo-[1,2,4]tiadiazolilo, pirazolilo o pirazolilo sustituido, dichos fenilo sustituido y pirazolilo sustituido son fenilo y pirazolilo sustituidos en cada caso de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, halofenilo, halopiridinilo, oxodihidropiridinilo, nitro, tiazolilo, haloalquilfenilo, alquilfenilo, fenilo, alquilpiridinilo, tetrahidropirranilo, piridazinilo, cicloalquilo, fenilalquilo, oxazolilo, alcoxifenilo, quinolinilo, alquilcarbonilaminofenilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, fenilalcoxycarbonilpiperidinilo, piperidinilo, tiopirranilo, dioxotipirranilo, morfolinilalquilo y alquilimidazolilo; 45

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 Los compuestos de la invención son inhibidores preferentes de la cisteína-proteasa catepsina (Cat), en particular la catepsina S o la catepsina L y por ello son útiles para tratar enfermedades metabólicas,

por ejemplo la diabetes, la aterosclerosis, el aneurismo aórtico abdominal, la enfermedad de arterias periféricas, el cáncer, la reducción de episodios cardiovasculares en enfermedades renales crónicas y la nefropatía diabética. Además son enfermedades apropiadas para tratarse con un inhibidor de la catepsina S las enfermedades mediadas inmunes, por ejemplo la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el síndrome de Sjorgen, el lupus eritematoso, el dolor neuropático, la diabetes de tipo I, el asma, la alergia y las enfermedades inmunes relativas a la piel.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales recién mencionadas de por sí, un proceso para la obtención de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describe también el uso de dichos compuestos y sales para la profilaxis y/o terapia de enfermedades, en especial para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, la aterosclerosis, el aneurismo aórtico abdominal, la enfermedad de arterias periféricas, el cáncer, la reducción de episodios cardiovasculares en enfermedades renales crónicas y la nefropatía diabética, y el uso de dichos compuestos y sales para la producción de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la aterosclerosis, el aneurismo aórtico abdominal, la enfermedad de arterias periféricas, el cáncer, la reducción de episodios cardiovasculares en enfermedades renales crónicas y la nefropatía diabética.

Las catepsinas de mamíferos son proteasas de tipo cisteína que intervienen en pasos clave de episodios biológicos y patológicos. Se consideran las catepsinas como dianas tratables farmacológicas ya que es viable inhibir la actividad enzimática con moléculas pequeñas y por ello son de interés para la industria farmacéutica (Bromme 2001; Roberts 2005).

La catepsina S se expresa principalmente en células que presentan antígenos, por ejemplo macrófagos, células dendríticas y células de músculos lisos (Hsing y Rudensky 2005; Rudensky y Beers 2006). La catepsina S se expresa muy poco en el tejido arterial normal, mientras que en las arterias ateroscleróticas se observa una regulación muy aumentada (Liu y col., 2006; Sukhova y col., 1998).

Los datos preclínicos sugieren que la función de la catepsina S es crítica para la aterosclerosis, ya que los ratones deficientes en catepsina S tienen un fenotipo de aterosclerosis reducido, cuando se ensayan en modelos murinos apropiados. Se ha publicado que en ratones deficientes en LDL-Rec se observa acumulación reducida de lípidos, descomposición de la fibra elastina e inflamación arterial crónica. Se ha publicado que en los ratones deficientes en APO-E se observa una reducción significativa de los episodios agudos de rotura de placa. Cuando se introduce una enfermedad renal crónica en los ratones deficientes en Cat-S/In-APO-E se observa una fuerte reducción de la calcificación acelerada como culminación de la actividad anti-aterosclerótica en arterias y válvulas cardíacas (Aikawa y col. 2009; de Nooijer y col. 2009; Rodgers y col. 2006; Sukhova y col. 2003). Esto sugiere que un potencial inhibidor de la catepsina S estabilizaría la placa aterosclerótica reduciendo la descomposición de la estructura extracelular, reduciendo el estado proinflamatorio y reduciendo la calcificación acelerada y seguidamente sus manifestaciones clínicas.

Estos fenotipos descritos en modelos de aterosclerosis corroboran las funciones celulares ya conocidas de la catepsina S. En primer lugar, la catepsina S interviene en la degradación de la estructura extracelular que estabiliza la placa. En particular, la catepsina S tiene una potente actividad elastinolítica y la puede ejercer cuando el pH es neutro, una característica que distingue a la catepsina S de todas las demás catepsinas. En segundo lugar, la catepsina S es la principal proteasa que interviene en el procesamiento de antígenos, en especial la rotura de la cadena invariable de las células que presentan antígenos, que se traduce en una menor contribución de las células T en la inflamación crónica del tejido aterosclerótico. Una inflamación elevada provoca un posterior deterioro oxidante y proteolítico de los tejidos, con la consiguiente desestabilización de la placa (Cheng y col. 2004; Driessen y col. 1999; Rudensky y Beers 2006).

Las propiedades antiinflamatorias y antielastinolíticas de un inhibidor de la Cat S la convierten en una diana prominente en caso de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Williams y col. 2009). Además, debido a sus funciones extracelulares en la degradación de la estructura, la inhibición de la catepsina S tendrá su impacto en la formación de neointima y en la angiogénesis (Burns-Kurtis y col. 2004; Cheng y col. 2004; Shi y col. 2003; Wang y col. 2006). Por lo tanto, un inhibidor de la catepsina S podría ser útil en diversos estados patológicos diferentes.

La catepsina S desempeña también un papel en la reducción del crecimiento tumoral y de la invasión de células tumorales, tal como ha descrito Roberta E. Burden en Clin. Cancer Res. 15(19), 2009. Además, los ratones "knock out" de catepsina S nefrectomizados presentan una reducción significativa de la calcificación arterial si se comparan con ratones nefrectomizados de tipo salvaje. Esto indica que la inhibición de la catepsina S puede tener un efecto beneficioso en la reducción de episodios cardiovasculares en pacientes de enfermedades renales crónicas (Elena Aikawa, Circulation 1785-1794, 2009).

- La catepsina L presenta un perfil de expresión más amplio que la catepsina S y existen datos que sugieren que la catepsina L tiene un rol en la aterosclerosis, p.ej. los ratones deficientes en LDLrec & Cat L presentan un fenotipo aterosclerótico reducido (Kitamoto y col. 2007). Además se ha sugerido que la Cat L interviene en el síndrome metabólico, ya que controla la adipogénesis y la tolerancia a la glucosa periférica. Se ha descrito que, en las enfermedades renales, la catepsina L regula la función de los podocitos procesando proteolíticamente la dinamina y, de este modo, la proteinuria (Sever y col. 2007).
- La remodelación de tejidos, la degradación de la estructura extracelular, la generación de neuropéptidos activos y los roles en la presentación de antígenos en células epiteliales tóxicas son las actividades celulares que se ha descrito para la catepsina L (Funkelstein y col. 2008; Rudensky y Beers 2006).
- En la presente descripción, el término “alquilo”, solo o en combinación, significa un resto alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, con preferencia el metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y tert-butilo.
- El término “cicloalquilo”, solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y con preferencia un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ son el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos preferidos son el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- El término “alcoxi”, solo o en combinación, significa un resto de la fórmula alquil-O-, en la que el término “alquilo” tiene el significado definido antes, por ejemplo el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia el metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y tert-butoxi.
- El término “cicloalquilo”, solo o en combinación, significa un resto de la fórmula cicloalquil-O-, en la que el término “cicloalquilo” tiene el significado definido antes, por ejemplo el ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.
- El término “feniloxi”, solo o en combinación, significa un resto fenil-O-.
- El término “oxi”, solo o en combinación, significa el resto -O-.
- El término “halógeno” o “halo”, solo o en combinación, significa flúor, cloro, bromo o yodo y con preferencia flúor, cloro o bromo.
- Los términos “haloalquilo”, “halocicloalquilo” y “haloalcoxi”, solos o en combinación, indican un resto alquilo, un resto cicloalquilo y un resto alcoxi sustituidos por lo menos por un halógeno, con preferencia sustituido de una a cinco veces por halógeno. El fluoralquilo es un subgrupo de haloalquilo. Los haloalquilos preferidos son el difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, trifluorpropilo, pentafluoretilo y pentafluorpropilo. El fluorcicloalquilo es un subgrupo de halocicloalquilo. Un fluorcicloalquilo preferido es el difluorciclopropilo. Los haloalquilos preferidos son el difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, trifluorpropilo, pentafluoretilo y pentafluorpropilo.
- El término “carbonilo”, solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.
- El término “carboxi”, solo o en combinación, significa el resto -COOH.
- El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres y no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman por reacción con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia con el ácido clorhídrico o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden obtener por reacción de una base inorgánica o de una base orgánica con un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales sódica, potásica, lítica, amónica, cálcica, magnésica y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliiimina y similares. El compuesto de la fórmula (I) puede estar también presente en forma de zwitterión. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los

compuestos de la fórmula (I) son los clorhidratos, formiatos, sulfatos, fosfatos y mesilatos, en particular los clorhidratos y los formiatos.

Una forma de ejecución de la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que:

- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilocicloalquilo, fenilocicloalquilo, halocicloalquilo, fenilhaloalquilo o R^{11} ;
 A es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, carbonilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$ o está ausente;
 R^2 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilalquilo;
 o A, R^1 y R^2 juntos forman un $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$;
 10 R^3 es alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, fenilo, fenilalquilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, haloalquiloxi, halógeno, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 6-oxo-6H-piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, piperazinilo, N-alquil-piperazinilo, piperidinilo, difluorpirrolidinilo, fenilimidazolilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, morfolinilo, oxo-morfolinilo, oxo-piridinilo, 2-oxo-2H-pirazinilo, difluorpiperidinilo, haloalquilpiperidinilo, piperidinilalcoxi y oxetaniloxi;
 15 R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, fenilo, halofenilo, feniloxi o halofeniloxi;
 R^5 y R^6 se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, fenilo y fenilalquiloxi;
 20 o R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo, pirrolidinilo o piperidinilo;
 y
 R^{11} es fenilo, fenilo sustituido, tetrahidropiraniilo, piridinilo, alquilpiridinilo, haloalquilpiridinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, alquilpirrolidinilo, pirimidinilo, halo-alquilpirimidinilo, alquilpiperidinilo, pirazolilo o pirazolilo sustituido, dichos fenilo sustituido y pirazolilo sustituido son fenilo o pirazolilo sustituidos de una a tres
 25 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, halofenilo, halopiridinilo, oxodihidropiridinilo y nitro;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En otra forma de ejecución de la presente invención, R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilocicloalquilo, fenilocicloalquilo, halocicloalquilo, fenilhaloalquilo o R^{11} .

- En otra forma de ejecución de la invención, R^1 es hidrógeno, alquilo, fluoralquilo, fenilfluoralquilo, alcoxi, alcoximetilo, alquilociclopropilo, difluorciclopropilo, trifluormetilciclopropilo, fenilciclopropilo, clorofenilciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, trifluormetilciclohexilo, trifluormetilciclobutilo o ciclopentiloxi.

- Además, en otra forma de ejecución, R^1 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, pentafluoretilo, trifluorpropilo, feniltrifluoretilo, metoxi, propiloxi, butiloxi, metoximetilo, metilciclopropilo, difluorciclopropilo, trifluormetilciclopropilo, fenilciclopropilo, clorofenilciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, trifluormetilciclohexilo, trifluormetilciclobutilo o ciclopentiloxi.

En otra forma de ejecución de la invención, R^1 es tert-butilo, trifluormetilciclopropilo, metilciclopropilo o clorofenilciclopropilo.

- Es también otra forma de ejecución de la invención un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es alquilo, haloalquilocicloalquilo, alquilocicloalquilo o halofenilcicloalquilo.

Es también otra forma de ejecución de la invención un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es alquilo, fluor-alquilociclopropilo, alquilociclopropilo o clorofenilciclopropilo.

- Además, en una forma especial de ejecución de la invención, A es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, carbonilo o está ausente.

En otra forma de ejecución de la invención, A es carbonilo.

- Otra forma de ejecución de la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que R^2 es hidrógeno o alquilo.

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^2 es hidrógeno, es una forma especial de ejecución de la invención.

- En una forma especial de ejecución de la invención, alquilo en R^2 es butilo, en particular i-butilo.

- Además, en otra forma de ejecución de la invención, A, R^1 y R^2 juntos forman un $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$. En este caso, un compuesto de la fórmula (I), en la que A, R^1 y R^2 juntos forman un $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2-$, es una forma especial de ejecución de la invención.

En otra forma de ejecución de la invención, R^3 es alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, halógeno, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 6-oxo-6H-piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, piperidinilo, difluorpirrolidinilo, fenilimidazolilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, morfolinilo, oxo-morfolinilo, oxo-piridinilo, 2-oxo-2H-pirazinilo, difluorpiperidinilo, trifluormetilpiperidinilo, piperidinilmetoxi y oxetaniloxi.

Además, en otra forma de ejecución, R^3 es alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre metilo, trifluormetilo, trifluoretilo, trifluormetoxi, hidroximetilo, flúor, bromo, cloro, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 6-oxo-6H-piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, piperidinilo, difluorpirrolidinilo, fenilimidazolilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, morfolinilo, oxo-morfolinilo, oxo-piridinilo, 2-oxo-2H-pirazinilo, difluorpiperidinilo, trifluormetilpiperidinilo, piperidinilmetoxi y oxetaniloxi.

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre cloro, trifluormetilo, trifluormetoxi, trifluor-etilo y pirazolilo es una forma especial de ejecución de la invención.

Además, un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 es diclorofenilo, (cloro)(pirazolil)fenilo, (cloro)(trifluoretoxi)fenilo, (cloro)(trifluorpropoxi)fenilo, trifluormetilfenilo, (trifluoretoxi)(trifluormetil)fenilo o clorofenilo es otra forma especial de ejecución de la invención.

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^3 es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre halógeno, haloalquilo, haloalcoxi y pirazolilo es también una forma de ejecución de la invención.

En una forma especial de ejecución de la invención, R^4 es hidrógeno.

En otra forma de ejecución de la invención, R^5 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo.

En otra forma de ejecución de la invención, R^5 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o fenilo.

En otra forma de ejecución de la invención, R^6 es hidrógeno.

En una forma de ejecución de la invención, R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo.

Además, un compuesto de la fórmula (I), en la que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo es una forma especial de ejecución de la invención.

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo es otra forma de ejecución de la invención.

En una forma especial de ejecución de la invención, R^{11} es fenilo, fenilo sustituido, tetrahidropiranilo, piridinilo, alquilpiridinilo, alquilpiridinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, alquilpirrolidinilo, pirimidinilo, haloalquilpirimidinilo, alquilpiperidinilo, pirazolilo o pirazolilo sustituido, dichos fenilo sustituido y pirazolilo sustituido son fenilo y pirazolilo sustituidos en cada caso de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, alcoxi, alcoxycarbonilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo-fenilo, halopiridinilo, oxodihidropiridinilo y nitro.

En otra forma especial de ejecución de la invención, R^{11} es fenilo, fenilo sustituido, tetrahidropiranilo, piridinilo, metilpiridinilo, trifluormetilpiridinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, pirimidinilo, trifluormetilpirimidinilo, metilpiperidinilo, pirazolilo o pirazolilo sustituido, dichos fenilo sustituido y pirazolilo sustituido son fenilo y pirazolilo sustituidos en cada caso de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre metilo, flúor, metoxi, metoxycarbonilo, trifluormetoxi, trifluormetilo, clorofenilo, fluorfenilo, cloropiridinilo, oxodihidropiridinilo y nitro.

En otra forma de ejecución de la invención, R^{11} es fenilo, fluorfenilo, clorofenilo, metoxifenilo, metoxycarbonilfenilo, trifluormetilfenilo, nitrofenilo, tetrahidropiranilo, piridinilo, metilpiridinilo, trifluormetilpiridinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, pirimidinilo, trifluormetilpirimidinilo, metilpiperidinilo, pirazolilo, metil-fenil-pirazolilo, cloropiridinil-metil-pirazolilo, clorofenil-metil-pirazolilo, fluorfenil-metil-pirazolilo o oxodihidropiridinil-metil-pirazolilo.

Los siguientes compuestos de la fórmula (I) son formas especiales de ejecución de la invención:

- cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-benzoil-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-bencil-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-ciclo-hexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-(2,2,2-trifluor-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 5 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-ciclo-hexanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-benceno-sulfonil-1-benzoil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-benceno-sulfonil-1-(tetrahydro-pirano-4-carbonil)-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 10 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(2,2,2-trifluor-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-benzoil)-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-ciclohexano-carbonil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-
 pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-fluor-benzoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-
 2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(4-trifluormetil-ciclohexano-
 20 carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-
 pirrolidina-2-carboxílico;
 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-ciclohexanocarbonil-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de etilo;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de ciclopentilo;
 30 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de 4-fluor-fenilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-etil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-fenil-pirrolidina-2-carboxílico;
 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-ciclobutil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-metil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(4-fluor-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-ciclohexanocarbonil-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 45 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-propionil-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-oxetan-3-il-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 50 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-fluor-benzoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-metil-benzoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 55 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-ciclohexanocarbonil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(tetrahydro-pirano-4-carbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-
 pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(piridina-4-carbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-
 60 carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-
 pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(cianometil-carbamoil)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de ciclopentilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-
 65 pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 cianometil-amida del ácido 6-bencenosulfonil-2,2-difluor-tetrahydro-pirrolizina-7a-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido 1-bencenosulfonil-6,6-difluor-tetrahydro-pirrolizina-7a-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido 1-bencenosulfonil-6,6-difluor-tetrahydro-pirrolizina-7a-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de metilo;
- 10 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de isopropilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2,2-trifluor-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-dimetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dimetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[(ciano-metil-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-bencil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-piridin-4-ilmetil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (ciano-fenil-metil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (ciano-metil-fenil-metil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2,2-tri-fluor-acetil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[(ciano-dimetil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclobutil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclohexil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 35 (1-ciano-ciclohexil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (ciano-dimetil-metil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclobutil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-((S)-1-metil-pirrolidina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-propionil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-metoxi-etil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-etil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-hidroximetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-hidroxi-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 4-[(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzoato de metilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-fenil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluormetoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 60 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-difluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-difluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

- (2S,4R)-2-[(ciano-ciclopropil-metil)-carbamoil]-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4S,5R)-5-(4-fluor-fenil)-2-isobutil-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2R,4S,5R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-5-(4-fluor-fenil)-2-isobutil-4-metanosulfonil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4S,5R)-4-benceno-sulfonil-5-(4-fluor-fenil)-2-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-formil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(4-benzoimidazol-1-il-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-benzoimidazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 4-[(2S,4R)-2-(cianometil-carbamoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzoato de metilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;

- (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-fenil-imidazol-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-morfolin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(4-imidazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-fenil-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-trifluormetil-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-trifluormetil-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-trifluormetil-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluor-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 65 (2S,4S)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-metoxi-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperazin-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 5 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-nitro-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-nitro-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(2-nitro-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclobutanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(2,2-difluor-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-dimetilpropionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-trifluormetil-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-isobutiril-pirrolidina-2-carboxílico;
 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(3-metilbutiril)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(2-trifluormetil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 65

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-fluor-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-ciclo-propanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-ciclo-propanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclo-propanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclo-propanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2-dimetil-propionil)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2-dimetil-propionil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-isobutiril-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-[4-cloro-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-isobutiril-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico; y

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(3-metil-butilil)-pirrolidina-2-carboxílico.

Los siguientes compuestos de la fórmula (I) son otras formas especiales de ejecución de la invención:

- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-
- 20 (2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2-dimetil-propionil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico; y
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico.
- 30 Los siguientes compuestos de la fórmula (I) son otras formas de ejecución de la presente invención:
(2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2,4-difluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-difluor-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
{1-[(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclopropil}-carbamoato de tert-butilo;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno-sulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluor-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluor-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-piridin-4-il-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-difluor-2-fenil-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de 4-cloro-fenilo;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-ciclo-propil-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2',4'-di-fluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-benceno-sulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-benceno-sulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2',4'-di-fluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (4-{2-[(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-amino-ciclohexil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-ciclo-propil-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-acetil-amino-ciclohexil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-carbamoil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4S)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-trifluormetoxi-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-piridin-4-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(4-fenil-tetra-
- 20 hidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-{2-cloro-4-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil}-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-dimetilamino-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-
- 30 ciclo-propanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluor-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(3-metil-oxetano-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-fluor-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-{2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil}-1-
- 40 (1-tri-fluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-tri-fluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-benceno-sulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-
- 50 trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-fenil-ciclo-hexanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-p-tolil-ciclo-propanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-
- 60 trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-trifluor-metil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(3-trifluor-metil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(naftaleno-2-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclohexanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(bifenil-4-sulfonil)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-oxazol-5-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metil-imidazol-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-azetidin-1-il-2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(3-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(3-bromo-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(5-trifluormetil-(1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido [1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-isopropil-imidazol-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-tert-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-bifenil-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-naftalen-1-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-naftalen-1-il-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-naftalen-2-il-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazo[4,5-c]piridin-5-il-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2,6-di-metil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(2-tert-butil-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(3-ciano-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(tetrahidro-piran-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciclo-propil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 4-[2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(3-trifluormetoxi-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-{2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil}-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (6R,7aS)-6-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-ciano-tetrahidro-pirrolizina-7a-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-benzo-[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarbonil)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (2S,4R)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-metil-5-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4S)-1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-ciclo-butil-5-(tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(3-metano-sulfonil-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3,3-di-fluor-azetidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 4-{5-[(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxilato de bencilo;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piperidin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-pirimidin-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-cloro-1H-indazol-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[(R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 [(R)-2-[(2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-carbamato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(5-cloro-pirimidin-2-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[(R)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-bencil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-pirimidin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(trifluor-metil)fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-etilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(3-trifluormetil-pirazol-1-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropil-metanosulfonil-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-(4-fluorfenil)ciclopropanocarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;
 (2S,4R)-1-(1-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonil)-4-(2-cloro-fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 45 (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-(4-(trifluormetil)fenil)ciclopropanocarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;
 (2S,4R)-1-(1-(3-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-4-(2-cloro-fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 50 (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-(3-(trifluormetil)fenil)ciclopropanocarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;
 (2S,4R)-1-(2-(4-clorofenil)propanoil)-4-(2-clorofenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;
 (2S,4R)-1-(2-(4-clorofenil)propanoil)-4-(2-clorofenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 55 (2S,4R)-1-(2-(4-clorofenil)-3-metilbutanoil)-4-(2-clorofenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;
 4-(4-clorofenil)-4-((2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2,2-difluor-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-p-tolilciclopropanocarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;
 (2S,4R)-1-(1-(4-cloro-2-fluorfenil)ciclopropanocarbonil)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;

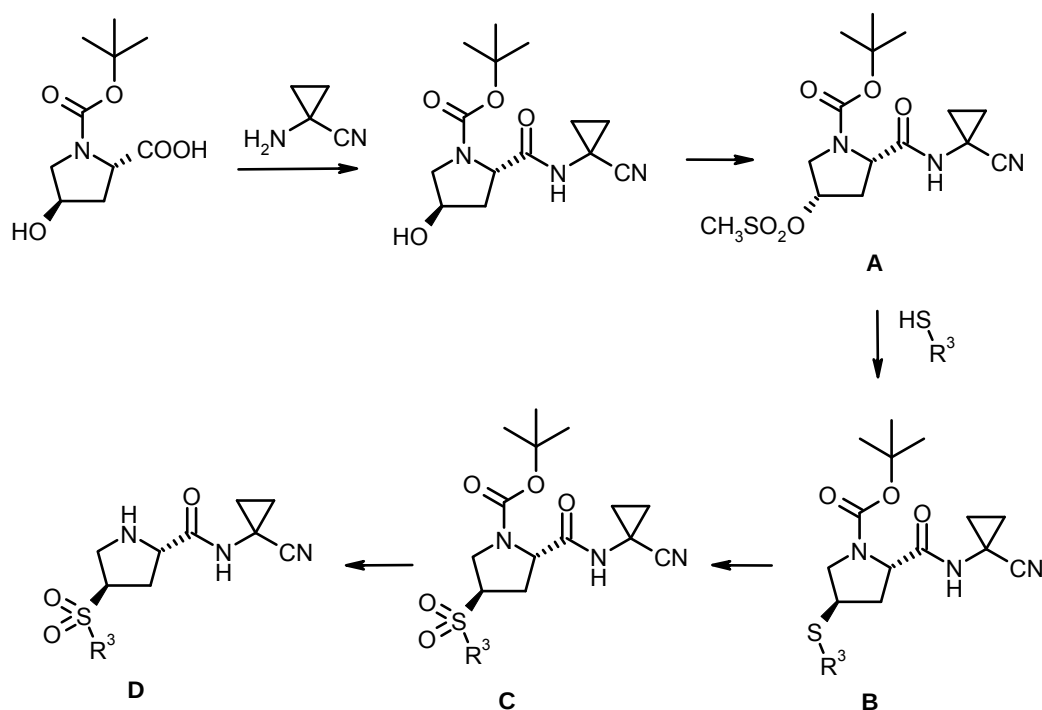
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metano-sulfonil-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R,5S)-5-(4-tert-butilfenil)-N-(1-cianociclopropil)-4-(fenilsulfonil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2,2-difluor-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-3-fluor-fenil)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-3-fluor-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 4-bencenosulfonil-5-(4-tert-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metano-sulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (2S,4R)-4-(2-aliloxi-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-hidroxi-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-hidroximetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-aliloxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropil-metanosulfonil-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[(R)-2-alil-amino-2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-(2-aliloxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (2S,4R)-4-(2-cloro-4-(3,3-difluorazetidín-1-il)fenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida;
 (2S,4R)-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-N-(1-ciano-ciclopropil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida;
 (2S,4R)-4-(bencilsulfonil)-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropano-carbonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-yodo-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(2,4-dicloro-5-fluor-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metano-sulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (2S,4R)-4-(2-cloro-4-(3,3-difluorazetidín-1-il)fenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida;
 (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxamida;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metano-sulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropil-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-ciclopropilmetano-sulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropil-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropil-metanosulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-bromo-naftalen-1-il)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenoxi)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(difenil-metanosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-fenilmetanosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-fenilmetanosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (4R)-4-[(2-clorofenil)sulfonil]-N-(1-cianociclopropil)-1-[1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il]-L-prolinamida;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(3-fenil-propil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico; y
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse, por ejemplo, por los procedimientos generales de síntesis que se describen a continuación.

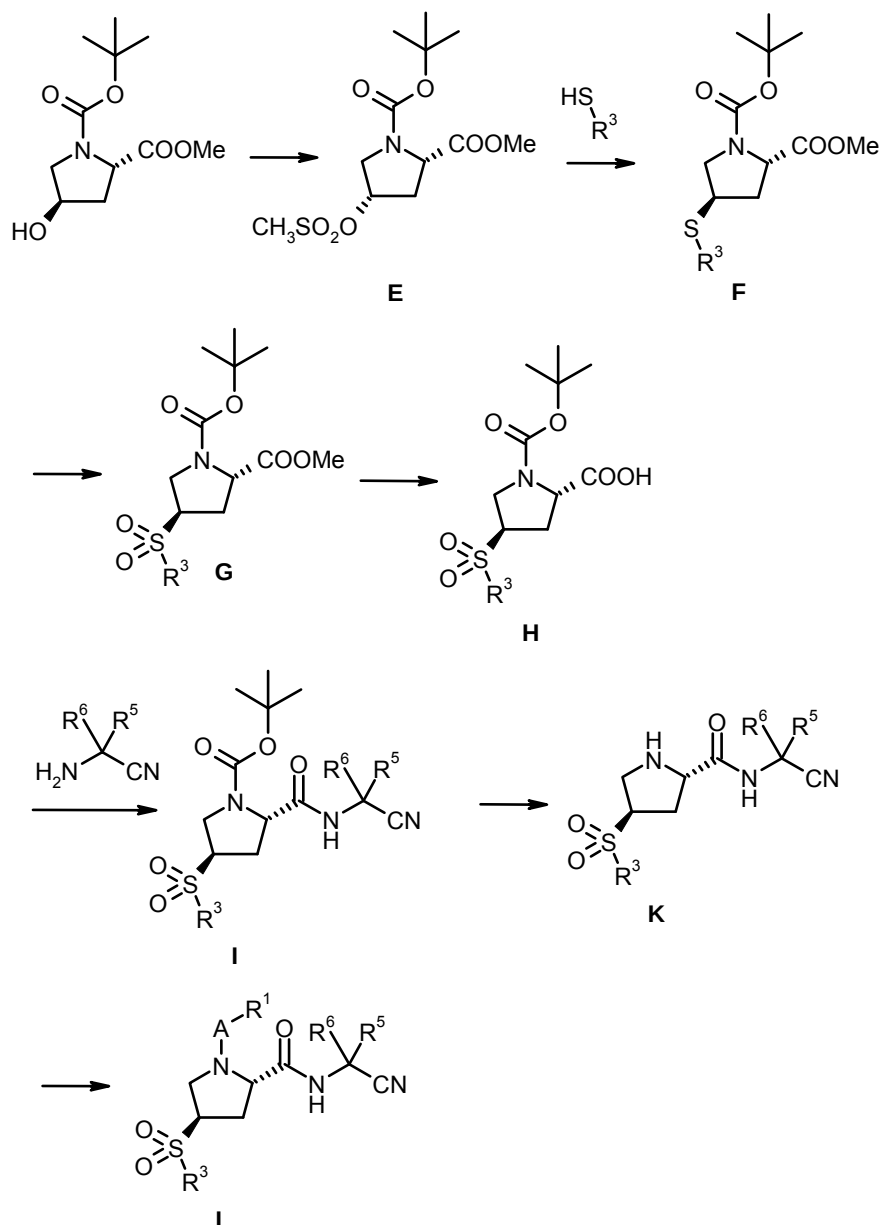
35

Esquema 1



- Los derivados de cis-4-hidroxi-prolina protegidos ortogonalmente, por ejemplo el (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo, se hacen reaccionar con un derivado aminoacetonitrilo apropiado, en presencia de uno de los varios reactivos de condensación de amidas, por ejemplo el BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, etc., formándose la amida correspondiente. Se hace reaccionar la amida con un cloruro de sulfonilo, por ejemplo el Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl o anhídrido triflico, obteniéndose el compuesto A. Por reacción de A con tioles en presencia de una base apropiada, por ejemplo NaH, LiHMDS, DIPEA, TEA, etc., se obtienen los compuestos de tipo B. La oxidación de los tioéteres obtenidos se realiza con un agente oxidante apropiado, por ejemplo H₂O₂, Oxone, MCPBA, etc., obteniéndose los compuestos C. Se elimina el grupo protector, en el caso de que el grupo protector sea el Boc con TFA, HCl o ácido fórmico, en un disolvente apropiado del tipo THF, dioxano, CH₂Cl₂, etc., obteniéndose el compuesto final D.

Esquema 2



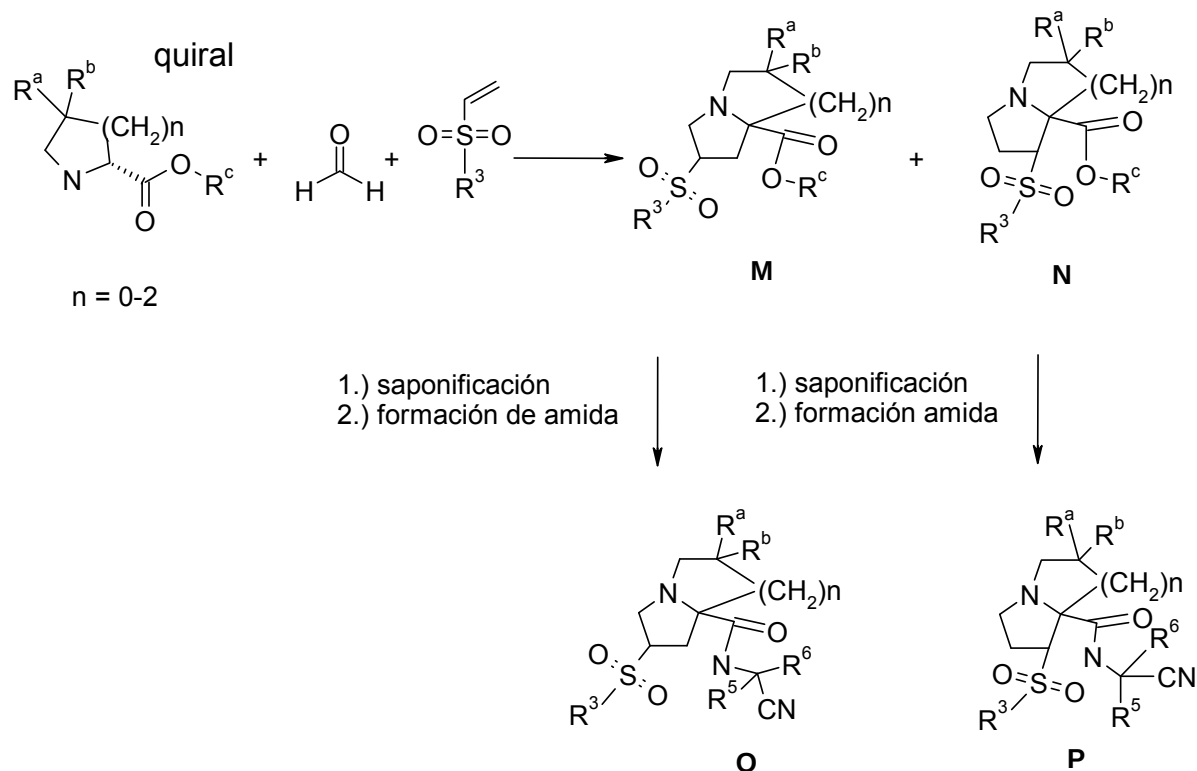
- 15 PG = grupo protector (p.ej. Cbz, Boc, Fmoc); LG = grupo saliente (p.ej. F, Cl, Br, I).

- Los derivados de cis-4-hidroxi-prolina protegidos ortogonalmente, por ejemplo el (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo, se hacen reaccionar con un cloruro de sulfonilo apropiado, por ejemplo el Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl o anhídrido triflico, obteniéndose el compuesto E. Por reacción de E con tioles en presencia de una base apropiada, por ejemplo NaH, LiHMDS, DIPEA, TEA, etc., se obtienen los

compuestos de tipo F. La oxidación de los tioéteres obtenidos se realiza con un agente oxidante apropiado, por ejemplo H₂O₂, Oxone, MCPBA, etc., obteniéndose los compuestos G. Por saponificación con una base del tipo LiOH, NaOH, KOH o K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, etc., o con ácidos se obtienen los compuestos H. La formación de amidas por condensación de H con derivados aminoacetonitrilo se realiza con uno de los varios reactivos de condensación, por ejemplo el BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, etc., obteniéndose el compuesto I. Los compuestos K se obtienen por desprotección del compuesto I con ácidos del tipo TFA, ácido fórmico, HCl, etc. o con bases, por ejemplo piperidinas. Las prolina-aminas K pueden modificarse con agentes alquilantes del tipo R¹-Hal (Hal = Cl, Br, I, TfO, etc.) y aldehídos/cetonas o con agentes acilantes del tipo ácidos carboxílicos, cloruros de ácidos carboxílicos, anhídridos, anhídridos mixtos, cloruros de sulfonilo, etc., obteniéndose los compuestos L.

Además, los compuestos de la presente invención pueden obtenerse con arreglo a los siguientes procedimientos de síntesis.

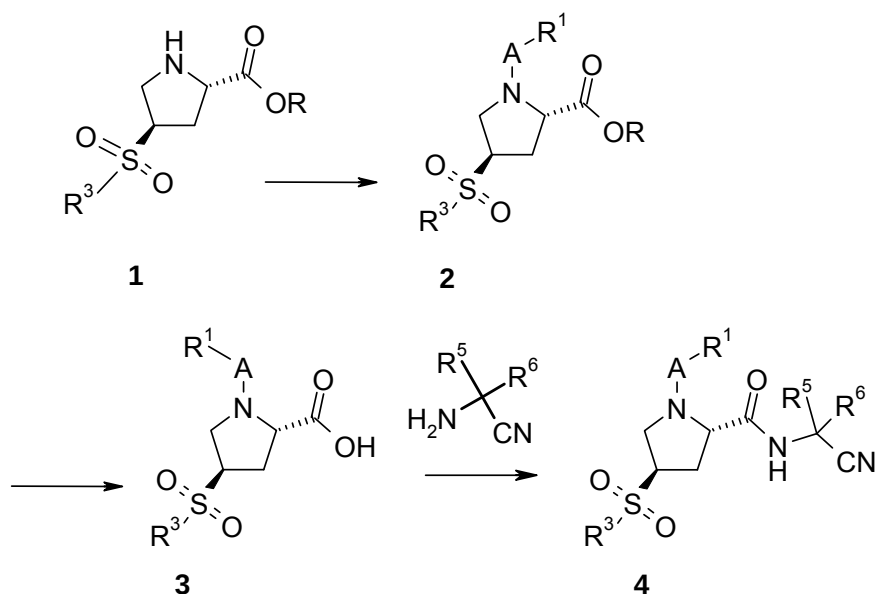
Esquema 3



R^a y R^b se eligen con independencia entre hidrógeno y flúor. R^c es alquilo o bencilo, con preferencia metilo, etilo o bencilo.

Se condensa un derivado de aminoácido cíclico protegido con carboxi, opcionalmente sustituido, por ejemplo el éster metílico de L-prolina, éster bencílico de L-prolina, éster etílico de L-prolina, éster metílico de 4,4-difluor-L-prolina, éster etílico de 4,4-difluor-L-prolina, éster bencílico de 4,4-difluor-L-prolina y los correspondientes derivados de homoprolina, con formaldehído en presencia de una vinilsulfona apropiada. Se saponifican los regioisómeros M y N de pirrolizina resultantes con una base del tipo LiOH, NaOH, KOH o K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, etc. o con ácidos formándose o por hidrogenación catalítica, obteniéndose los ácidos correspondientes que se hacen reaccionar con derivados de aminoacetonitrilo en condiciones de formación de amida en presencia de uno de los varios reactivos de condensación, por ejemplo el BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, etc., obteniéndose los compuestos O y P.

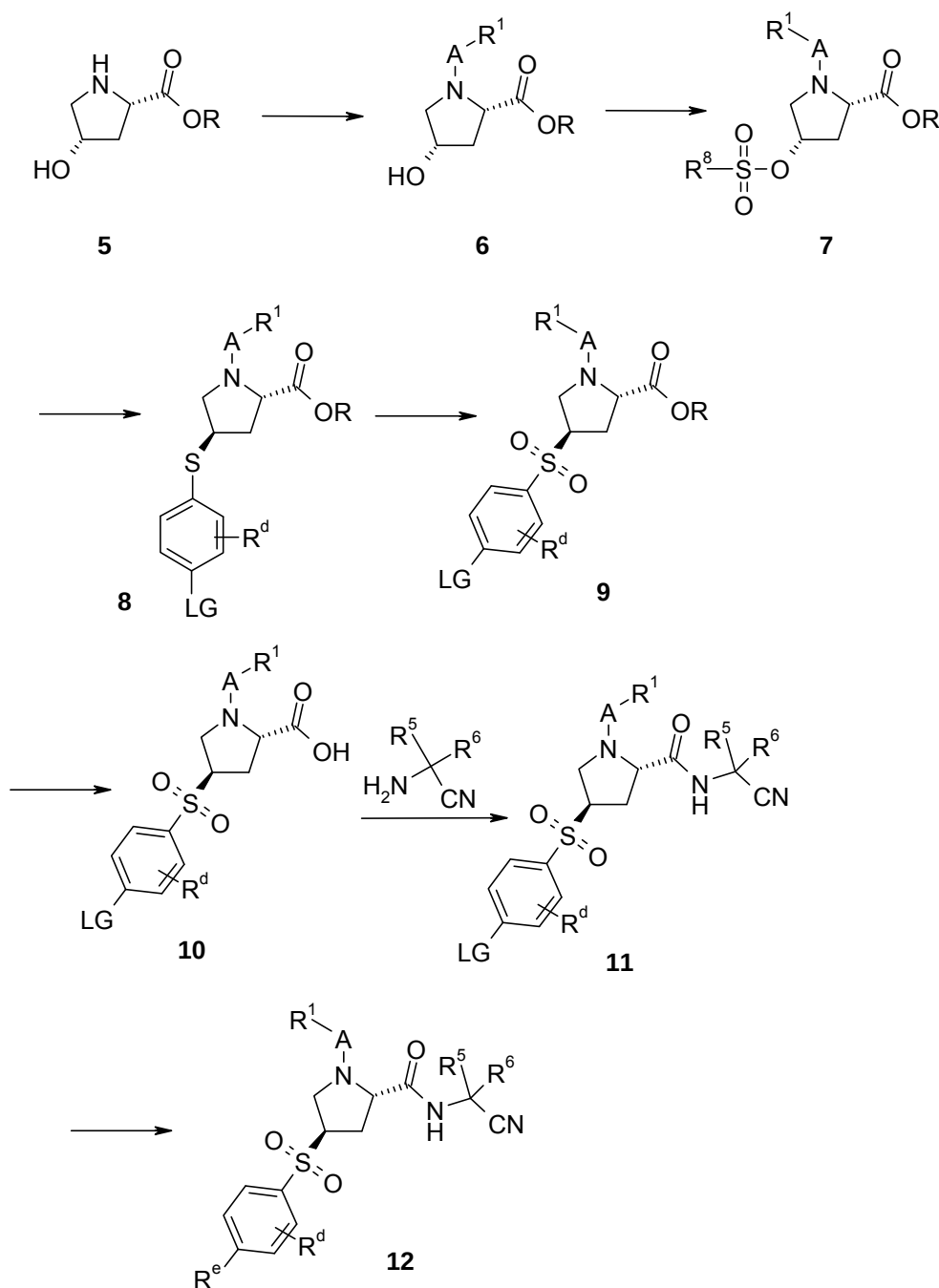
Esquema 4



R es metilo, etilo, isopropilo o tert-butilo.

- 5 Los compuestos de tipo 1, obtenidos por los métodos recién descritos o por métodos similares, pueden convertirse en derivados N-arilo del tipo 2 (en los que $R^1 = R^{11}$) por métodos bien conocidos de química orgánica, por ejemplo por N-arilación promovida con cobre o con paladio empleando ácidos aril-borónicos o ésteres de ácidos aril-borónicos como fuentes de arilo y varios tipos de sales de paladio o de cobre, con o sin ligandos, eventualmente en presencia de aditivos de tipo bases u oxígeno. Como alternativa, los compuestos
- 10 de tipo 2, en los que $R^1 = R^{11}$, pueden obtenerse por sustitución nucleófila aromática con dadores adecuados de arilo. Tales reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente o con calentamiento, eventualmente en presencia de una base. Por saponificación con una base del tipo LiOH, NaOH, KOH o K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , etc., o con ácidos se obtienen los compuestos 3. La condensación del 3 con derivados aminoacetonitrilo para formar amidas se realiza con uno de los varios reactivos de condensación, tales como
- 15 el BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, etc., o por formación de anhídrido mixto con cloroformatos de alquilo, por ejemplo el cloroformiato de etilo o el cloroformiato de i-butilo y posterior reacción con un aminoacetonitrilo, obteniéndose los compuestos 4.

Esquema 5

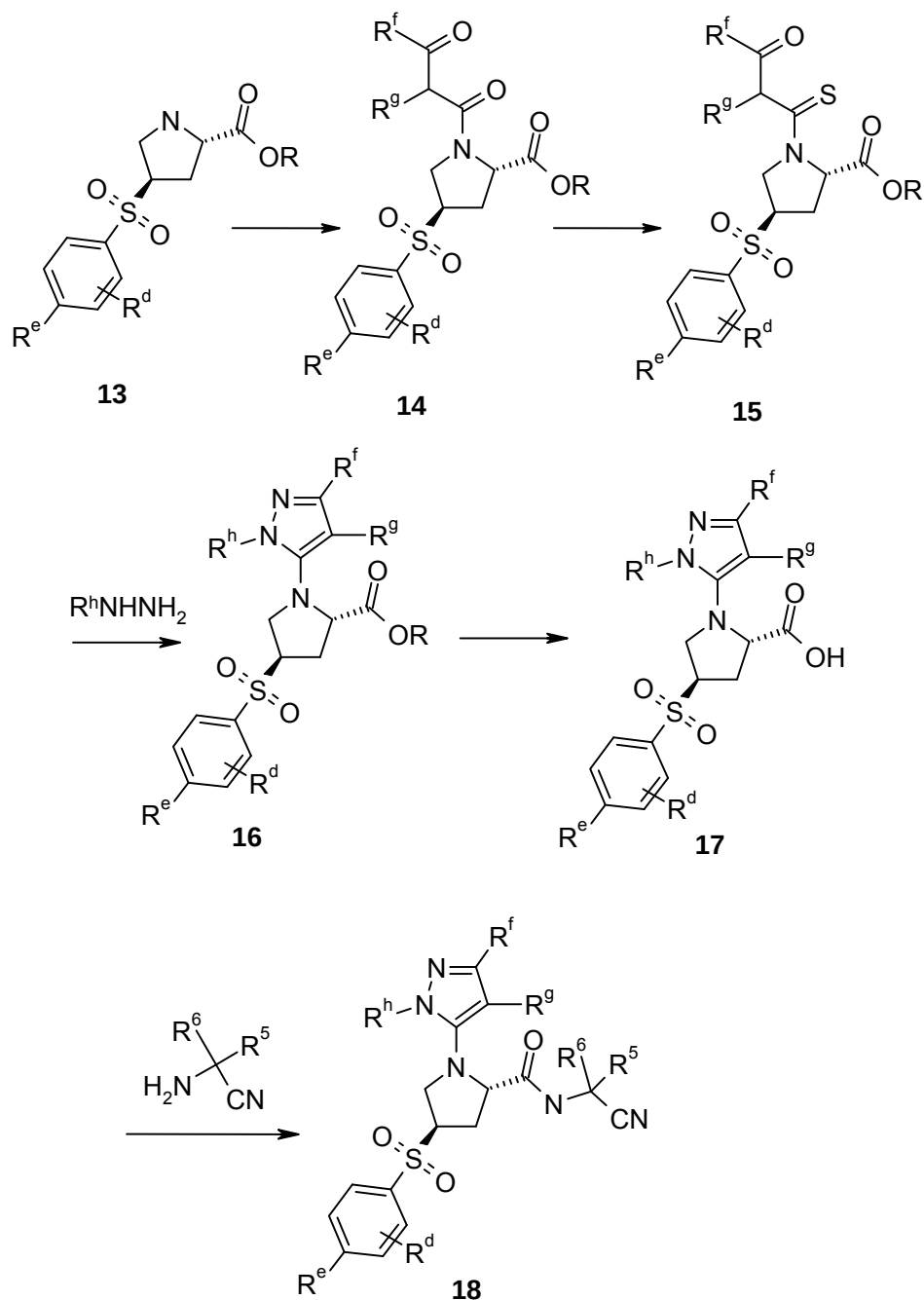


R es metilo, etilo, isopropilo o tert-butilo.

- 5 R^8 es alquilo, fenilo, p-toluilo, m-toluilo, p-halo-fenilo, p-nitrofenilo o m-nitrofenilo, con preferencia metilo, etilo, fenilo, p-toluilo, m-toluilo, p-bromofenilo, p-nitrofenilo o m-nitrofenilo. R^d es hidrógeno, metilo, flúor, cloro o trifluormetilo. R^e es alquilo, haloalquilo, hidroxí-alquilo, haloalquiloxi, halógeno, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 6-oxo-6H-piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, piperidinilo, difluorpirrolidinilo, fenilimidazolilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, morfolinilo, oxo-morfolinilo, oxo-piridinilo, 2-oxo-2H-pirazinilo, difluorpiperidinilo, haloalquilpiperidinilo, piperidinilalcoxi u oxetaniloxi. R^e es con preferencia metilo, trifluormetilo, trifluoretiloxi, trifluormetoxi, hidroximetilo, flúor, bromo, cloro, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 6-oxo-6H-piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, piperidinilo, difluorpirrolidinilo, fenilimidazolilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, morfolinilo, oxo-morfolinilo, oxo-piridinilo, 2-oxo-2H-pirazinilo, difluorpiperidinilo, trifluormetilpiperidinilo, piperidinilmetoxi u oxetaniloxi.
- 10
- 15

- Los ésteres de alquilo de la cis-hidroxi-prolina 5 pueden convertirse en los compuestos de tipo 6, en los que $R^1 = R^{11}$, por métodos bien conocidos de química orgánica, por ejemplo por N-arilación promovida con cobre o con paladio, empleando ácidos aril-borónicos o ésteres de ácidos aril-borónicos como fuentes de arilo y varios tipos de sales de paladio o de cobre, con o sin ligandos, eventualmente en presencia de aditivos del tipo bases u oxígeno. Como alternativa, los compuestos de tipo 6, en los que $R^1 = R^{11}$, pueden obtenerse por sustitución nucleófila aromática con dadores apropiados de arilo. Tales reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente o con calentamiento, eventualmente en presencia de una base. Los compuestos de tipo 6 se hacen reaccionar con un cloruro de sulfonilo apropiado, por ejemplo el Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl o anhídrido trifílico, formándose el compuesto 7. Por reacción del 7 con tiofenoles, que eventualmente llevan un grupo saliente apropiado (p.ej. F, Cl, Br, I, etc.), en presencia de una base apropiada, por ejemplo NaH, LiHMDS, DIPEA, TEA, etc., se obtienen los compuestos de tipo 8. La oxidación de los tioéteres resultantes se lleva a cabo con un agente oxidante apropiado, por ejemplo H_2O_2 , Oxone, MCPBA, etc., obteniéndose los compuestos 9. Por saponificación con una base del tipo LiOH, NaOH, KOH o K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , etc. o con ácidos se obtienen los compuestos 10. La condensación del 10 con derivados de aminoacetonitrilo para formar amidas se realiza con uno de los varios reactivos de condensación, tales como el BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, etc. o por formación de un anhídrido mixto con cloroformatos de alquilo, por ejemplo cloroformiato de etilo o cloroformiato de i-butilo y posterior reacción con un aminoacetonitrilo, formándose el compuesto 11. El resto R^e , si se desea, puede introducirse por sustitución nucleófila aromática con aminas, alcoholes o restos heteroaromáticos, en presencia de una base (p.ej. DIEA, TEA, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , etc.) o por reacciones de condensación catalizadas con metales, obteniéndose los compuestos 12.

Esquema 6



R , R^d y R^e tienen los significados definidos anteriormente.

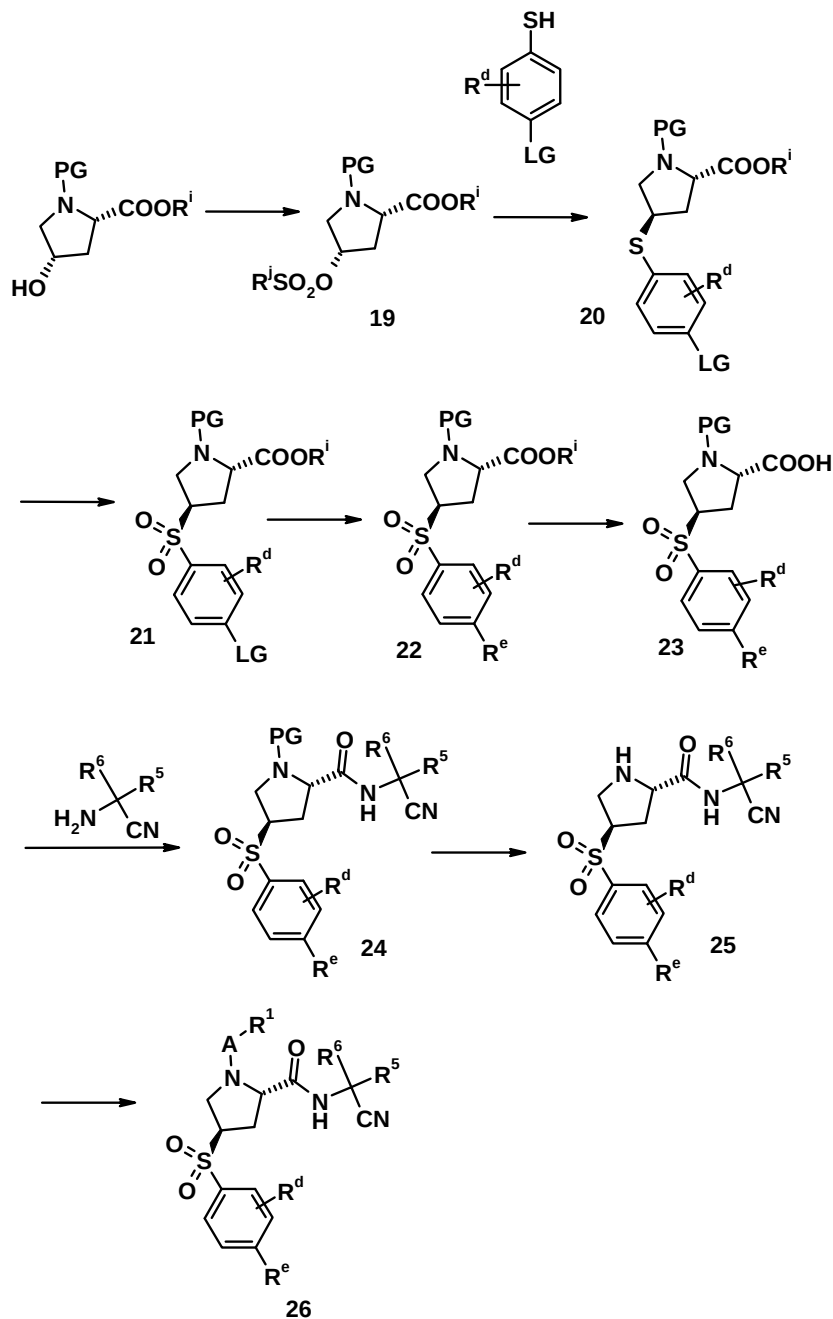
- 5 R^f , R^g y R^h se eligen con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, halofenilo, halopiridinilo, oxodihidropiridinilo y nitro, con preferencia se eligen con independencia entre metilo, flúor, metoxi, metoxycarbonilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, clorofenilo, fluorfenilo, cloropiridinilo, oxodihidropiridinilo y nitro.

- 10 Los compuestos de tipo 13, obtenidos por los métodos recién descritos o por métodos similares, pueden convertirse en las β -ceto-amida de tipo 14 por reacción con un β -ceto-éster apropiado, por ejemplo un β -ceto-éster de tert-butilo, en condiciones de intercambio térmico, con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica. La conversión en la correspondiente tioamida 15 puede realizarse fácilmente por ejemplo con el reactivo de Lawesson. La ciclación para formar los pirales 16 se realiza por tratamiento con una hidrazina con calentamiento. Opcionalmente, la conversión de las β -ceto-amidas 14 en los pirazoles 16 puede realizarse
- 15 también en una reacción dentro de un solo reactor. Por saponificación con una base del tipo LiOH, NaOH, KOH o K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , etc. o con ácidos se obtienen los compuestos 17. La condensación del compuesto 17 con derivados de aminoacetonitrilo para formar amidas se realiza con uno de los varios

reactivos de condensación del tipo BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, etc. o por formación de un anhídrido mixto con cloroformatos de alquilo, tales como el cloroformiato de etilo o el cloroformiato de i-butilo y posterior reacción con un aminoacetonitrilo, obteniéndose los compuestos 18.

5

Esquema 7



PG = grupo protector (p.ej. Cbz, Boc, Fmoc); LG = grupo saliente (p.ej. F, Cl, Br, I). Rⁱ = metilo, etilo, CF₃, isopropilo, fenilo, 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-nitro-fenilo, 3-nitrofenilo, 4-bromofenilo o 3-bromofenilo.

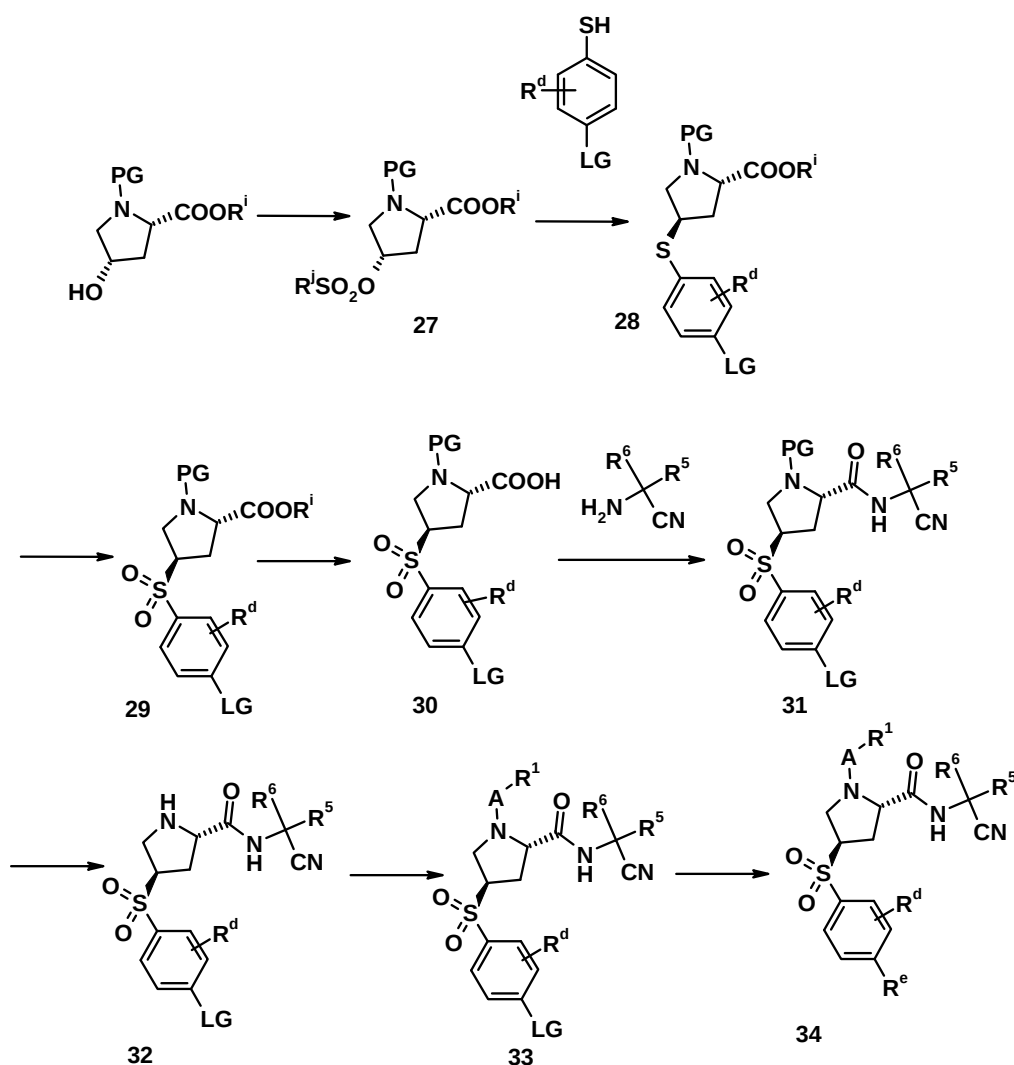
Los derivados de cis-4-hidroxi-prolina protegidos ortogonalmente, por ejemplo el (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo, se hacen reaccionar con un cloruro de sulfonilo apropiado, por ejemplo el Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl o anhídrido triflico, obteniéndose el compuesto 19. Por reacción del 19 con tiofenoles, que contengan un grupo saliente adecuado (p.ej. F, Cl, Br, I, etc.), en presencia de una base apropiada, por ejemplo NaH, LiHMDS, DIPEA, TEA, etc., se obtienen los compuestos de tipo 20. La oxidación del tioéter resultante se realiza con un agente oxidante apropiado, por ejemplo H₂O₂, Oxone, MCPBA, etc.,

15

obteniéndose los compuestos 21. El resto R^e puede introducirse por sustitución nucleófila aromática con aminas, alcoholes o restos heteroaromáticos, en presencia de una base (p.ej. DIEA, TEA, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CS_2CO_3 , etc.) o por reacciones de condensación catalizadas con metales, formándose los compuestos 22. Por saponificación con una base del tipo LiOH, NaOH, KOH o K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CS_2CO_3 , etc. o con ácidos se obtienen los compuestos 23. La condensación del 23 con derivados de aminoacetonitrilo para formar amidas se realiza con uno de los varios reactivos de condensación, por ejemplo el BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, etc., obteniéndose el compuesto 24. Los compuestos 25 se obtienen por desprotección del compuesto 24 con ácidos del tipo TFA, ácido fórmico, HCl, etc., o con bases, por ejemplo con piperidinas. Las prolina-aminas 25 pueden modificarse con agentes alquilantes, tales como el R^1 -Hal (Hal = Cl, Br, I, TfO, etc.) y aldehídos/cetonas o con agentes acilantes del tipo ácidos carboxílicos, cloruros de ácidos carboxílicos, anhídridos, anhídridos mixtos, cloruros de sulfonilo, etc., obteniéndose los compuestos 26.

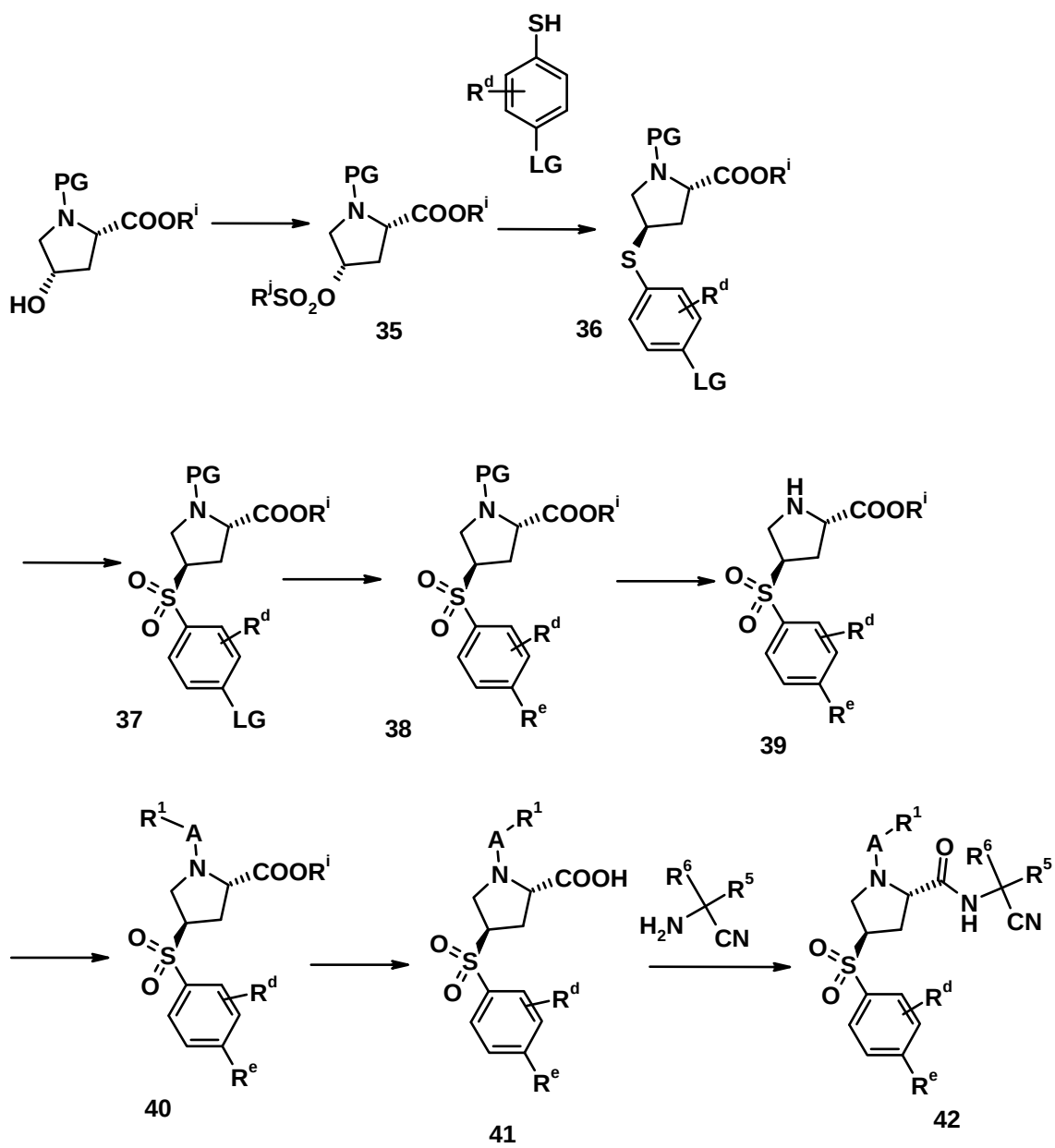
Como alternativa, los compuestos pueden obtenerse por la serie de reacción del esquema 8 aplicando condiciones de reacción similares a las descritas anteriormente. En esta serie de reacciones se introduce el resto R^e en el paso final del compuesto 33 al 34.

Esquema 8

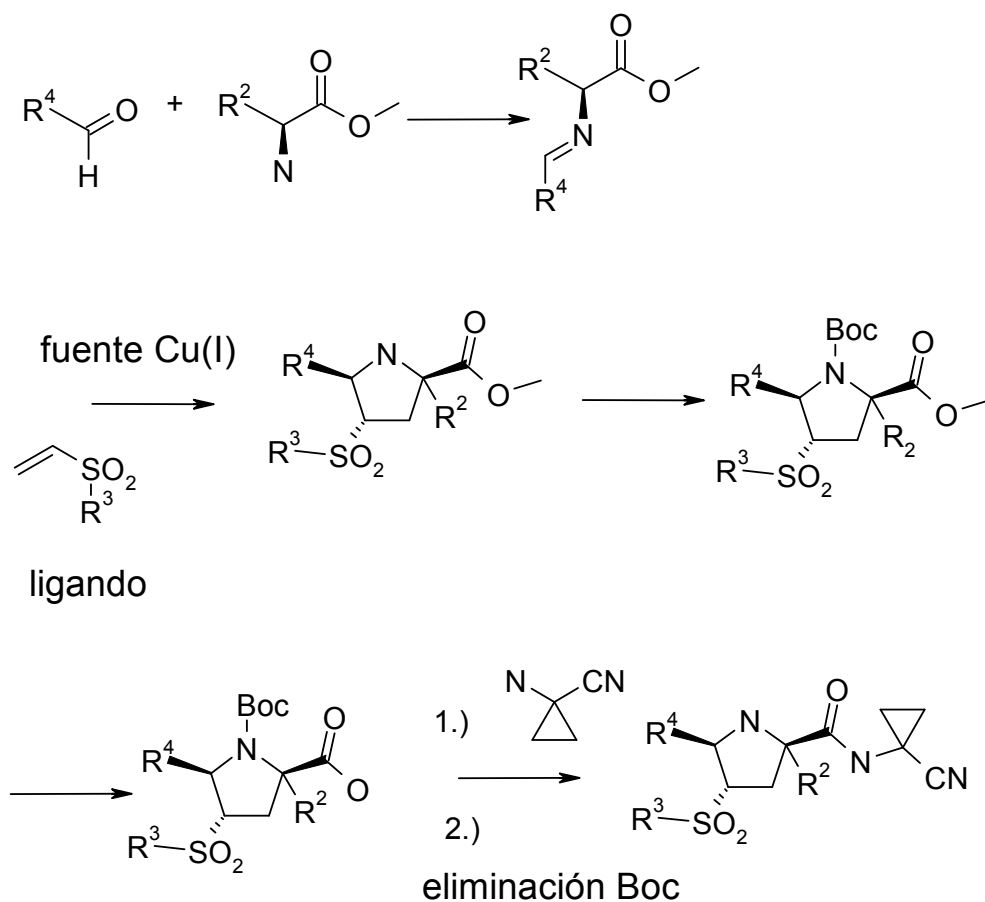


Como alternativa, los compuestos pueden obtenerse por la serie de reacciones del esquema 9 aplicando condiciones de reacción similares a las descritas anteriormente. En esta serie de reacciones se introduce el $H_2N-C(R^5R^6)-CN$ en el paso final del compuesto 41 al 42.

Esquema 9

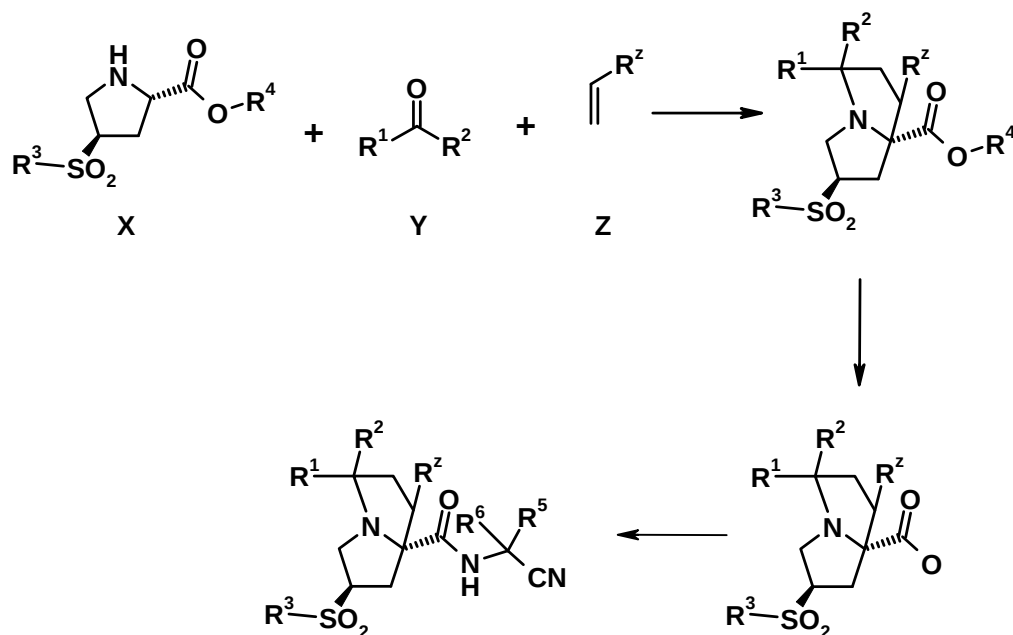


Esquema 10



- Los derivados de pirrolidina tetrasustituida se obtienen de modo similar al procedimiento descrito en J.C. Carretero y col., Org. Lett., vol. 8, nº 9, 1795-1798, 2006. Se condensa un aminoácido adecuado con un aldehído, obteniéndose la correspondiente imina en presencia de un agente deshidratante, por ejemplo el Na₂SO₄, CaCl₂, MgCl₂, tamices moleculares, etc. En presencia de una fuente de Cu(I), por ejemplo el CuClO₄, CuOAc o una fuente de Ag(I), una vinilsulfona sustituida y un ligando quiral del tipo Binap, Chiraphos, Nor-phos, Josiphos, Mandyphos, Taniaphos, etc., se realiza la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. La posterior protección con un grupo protector apropiado, por ejemplo Boc, Fmoc, Cbz, etc., y saponificación con LiOH, NaOH, etc. permite obtener el correspondiente aminoácido protegido sobre N. Por reacción del aminoácido con un ciclopropil-amino-acetonitrilo en presencia de un agente de condensación de amida apropiado, por ejemplo el CDI, EDCI, DIC, DCC, HATU, TBTU, BOP, PyBop y posterior desprotección se obtienen los compuestos finales.

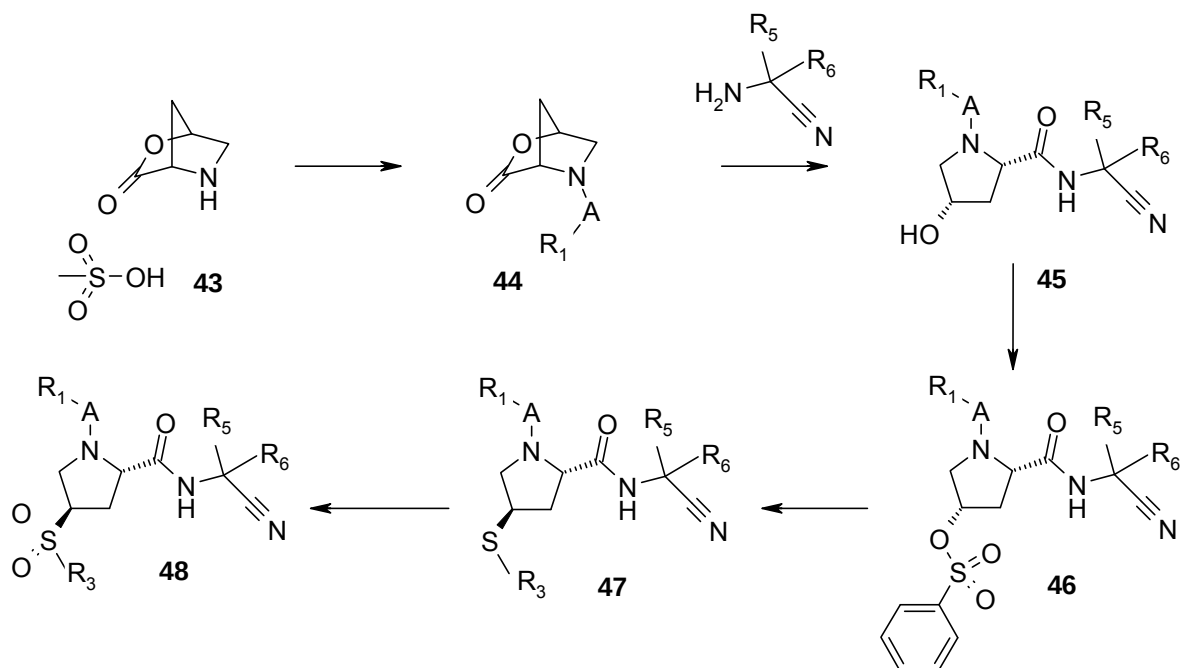
Esquema 11



- 5 En el esquema 11, R¹ y R² se eligen con independencia entre hidrógeno y alquilo. R⁴ es alquilo o bencilo, con preferencia metilo, etilo o bencilo. R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos anteriormente. R² es CN, COOR, C(O)ONH o SO₂R (R = alquilo, alquilarilo, arilo, hetarilo).

- 10 Se condensa un derivado aminoácido cíclico X protegido con carbo, sustituido con arilsulfonilo por catálisis ácida (TFA, MesOS, ácido trifluormetano-sulfónico, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, etc.) con formaldehído o aldehídos o cetonas Y en presencia de un derivado vinilo activado apropiado Z. El derivado de pirrolizina resultante se saponifica con una base del tipo LiOH, NaOH, KOH o K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, etc. o con ácidos o por hidrogenación catalítica, obteniéndose los ácidos correspondientes, que se hace reaccionar con los derivados de aminoacetonitrilo en condiciones de formación de amida en presencia de uno de los varios reactivos de condensación, como son el BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT, DCC/HOBT, etc., obteniéndose el compuesto final. Si el compuesto Z contiene un grupo funcional que no es estable o que es reactivo en las condiciones de uno o de varios pasos de reacción, entonces podrán introducirse los grupos protectores apropiados (PG) (descritos, p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2^a ed., 1991, Wiley, N.Y.) antes de efectuar el paso crítico, aplicando para ello métodos bien conocidos de química orgánica. dichos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis aplicando métodos estándar ya descritos en la bibliografía técnica.
- 20

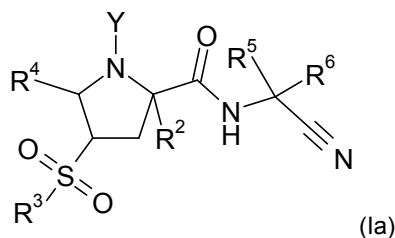
Esquema 12



- En el esquema 12 se describe una modificación de la síntesis recién descrita. Se basa en las ventajas de la sal metanosulfonato de la (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-heptan-3-ona 43 (CAS nº 769167-53-5) para establecer la configuración relativa y absoluta. Después de la introducción del sustituyente de N, se condensa el amino-acetonitrilo para formar la hidroxil-amida 45 empleando por ejemplo 2-etil-hexanoato sódico en agua. El alcohol libre del 45 se activa empleando, por ejemplo, el sulfonato de clorofenilo. Se desplaza el sulfonato en una reacción SN₂ para introducir el tioéter. Después puede oxidarse este tioéter 47 para formar la sulfona 48 empleando, por ejemplo, el reactivo Oxone.

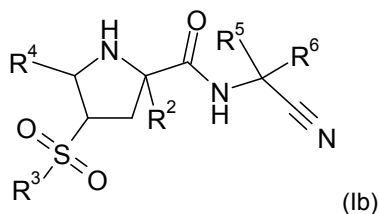
La invención se refiere también a un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I) que consiste en uno de los pasos siguientes:

- (a) la reacción de un compuesto de la fórmula (Ia)



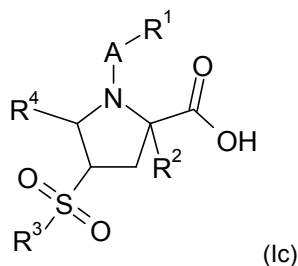
en presencia de un agente desprotector de amina;

- (b) la reacción de un compuesto de la fórmula (Ib)



en presencia de R¹-A-X; o

- (c) la reacción de un compuesto de la fórmula (Ic)



en presencia de $\text{H}_2\text{N}-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CN}$;

en las que A, de R^1 a R^6 tienen los significados definidos anteriormente e Y es un grupo protector de amina.

- 5 Los ejemplos de agentes desprotectores de amina son el TFA, HCl, MeSO_3H , HBr/AcOH , HCOOH , TBAF, hexafluorisopropanol, piperidina y $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4/\text{Bu}_3\text{SnH}$.

Los ejemplos de grupos protectores apropiados para amina con el Z (benciloxicarbonilo), Boc (tert-butiloxicarbonilo), Fmoc (9-fluoreniloxicarbonilo), Teoc (trimetilsililetiloxicarbonilo), Trt (trítilo), Moz (4-metoxifenilmetiloxicarbonilo) y Alloc (aliloxicarbonilo).

El paso (a) se realiza con preferencia en un disolvente elegido entre diclorometano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, DMF, DMA, NMP, THF o ácido acético. La temperatura del paso (a) se sitúa con preferencia entre -10°C y $+100^\circ\text{C}$.

El paso (b) se realiza con preferencia en un disolvente elegido entre diclorometano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, DMF, DMA, NMP y THF. La temperatura del paso (b) se sitúa con preferencia entre -10°C y $+100^\circ\text{C}$.

El paso (c) se efectúa con preferencia en un disolvente elegido entre diclorometano, dioxano, acetonitrilo, tolueno, DMF, DMA, NMP y THF. La temperatura del paso (c) se sitúa con preferencia entre -10°C y $+100^\circ\text{C}$ y con mayor preferencia entre -10°C y $+50^\circ\text{C}$.

La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

Además es también objeto de la invención una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) y un vehículo terapéuticamente inerte.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la aterosclerosis, el aneurismo aórtico abdominal, las enfermedades arteriales periféricas o la nefropatía diabética.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse para el tratamiento del cáncer o para la reducción de episodios cardiovasculares o de la enfermedad en paciente que sufren enfermedad renal crónica.

La invención se ilustra a continuación con los ejemplos siguientes, que no tienen carácter limitante.

Ejemplos

Abreviaturas

- 40 ACN: acetonitrilo;
BOP: hexafluorofosfato de benzotriazolil-N-oxi-tris(dimetil-amino)-fosfonio;
BOP-Cl: cloruro del ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico;
CDI: 1,1'-carbonildiimidazol;
DIEA: diisopropil-etil-amina;
45 DMA: N,N-dimetilacetamida;
DMF: N,N-dimetilformamida;
EDCl: clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida;
HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
HOBT: 1-hidroxibenzotriazol;
50 iPrOAc: acetato de isopropilo
LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio;
MCPBA: ácido 3-cloroperbenzoico;
Mes-Cl: cloruro de mesilo;
Na₂SO₄: sulfato sódico;
55 NMP = N-metilpirrolidinona;
Nos-Cl: cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo;
PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitri-pirrolidinafosfonio;

quant.: rendimiento cuantitativo;

TEA: trietilamina;

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio;

TBTU: terafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;

5 THF: tetrahidrofurano;

TFA: ácido trifluoracético; y

Tos-Cl: cloruro de tolueno-4-sulfonilo.

10 A. Síntesis del compuesto intermedio (2S,4S)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo A

15 A1. Se trata sucesivamente una mezcla de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de t-butilo (2,2 mmoles) y clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (2,2 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) con diisopropiletil-amina (10,8 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (2,2 mmoles) y clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 2,4 mmoles) y se continúa la agitación a 22°C durante 4 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa de carbonato sódico (1 N), se seca la fase orgánica y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando acetato de etilo/metanol (95:5), obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo (390 mg) en forma de sólido blanco. EM: 196,2 [M+H-Boc]⁺.

20 A2. A una solución de ácido metanosulfónico (1,6 mmoles) en THF (3 ml) se le añaden la trietilamina (1,6 mmoles) y trifenilfosfina (1,7 mmoles) y se agita la mezcla a 22°C durante 30 min. Se vierte la mezcla sobre una solución de (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo (1,3 mmoles) en THF (10 ml), después se añade el azodicarboxilato de diisopropilo (1,7 mmoles) y se continúa la agitación a la temperatura de reflujo durante 3 días. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y una solución acuosa de KHSO₄, se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando ciclohexano/acetato de etilo (1:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (273 mg) que contiene cantidades menores de óxido de trifenilfosfina en forma de sólido blanco. EM: 372,3 [M-H]⁻.

30 B. Síntesis del compuesto intermedio tioéter B

Procedimiento general

35 A una solución del tiol (0,41 mmoles) en THF (4 ml) se le añade a 22°C el NaH (al 55 % en aceite, 0,41 mmoles) y se continúa la agitación hasta que cesa el desprendimiento de gases. A la mezcla se le añade una solución del (2S,4S)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo (0,28 mmoles, obtenido en el experimento A2) en THF (4 ml) y se continúa la agitación a 50°C hasta que la reacción se haya completado. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua, se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando mezclas de ciclohexano y acetato de etilo, obteniéndose el tioéter B.

40 B1. Por reacción del mesilato del experimento A2 con 2-etilbencenotiol se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-4-(2-etil-fenilsulfanil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite incoloro. EM: 414,4 [M-H]⁻.

45 B2. Por reacción del mesilato del experimento A2 con el alcohol 2-mercaptobencílico se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-hidroximetil-fenilsulfanil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite incoloro. EM: 416,5 [M-H]⁻.

50 B3. Por reacción del mesilato del experimento A2 con el 2-trifluormetoxi-bencenotiol se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluormetoxi-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de espuma incolora. EM: 470,3 [M-H]⁻.

55 B4. Por reacción del mesilato del experimento A2 con 4-imidazol-1-il-bencenotiol (obtenido según la solicitud de patente FR 2267101, 1975) se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-imidazol-1-il-fenilsulfanil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de espuma incolora. EM: 454,2 [M+H]⁺.

B5. Por reacción del mesilato del experimento A2 con 2,4-diclorotiofenol se obtiene el ((2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-4-(2,4-dicloro-fenilsulfanil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite incoloro. EM: 454,3 [M-H]⁻.

60 B6. Por reacción del mesilato del experimento A2 con 2,6-diclorotiofenol se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-4-(2,6-dicloro-fenilsulfanil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de sólido blanco. EM: 454,4 [M-H]⁻.

B7. Por reacción del mesilato del experimento A2 con 2,4-difluortiofenol se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-4-(2,4-difluor-fenilsulfanil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de espuma incolora. EM: 422,2 [M-H]⁻.

- 5 B8. A una solución de cloruro de 4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonilo (4,85 g) en dioxano (29 ml) se le añaden a 22°C agua (6,5 ml) y clorhidrato de la tris-(2-carboxietil)fosfina (17,3 g) y se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo durante 6 h. Se enfría la mezcla, se reparte entre agua y diclorometano, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra, obteniéndose el 4-bromo-2-trifluormetil-bencenotiol puro (3,85 g) en forma de líquido incoloro. EM: 257,2 y 255,1 [M-H]⁻.

- 10 Por reacción del mesilato del experimento A2 con 4-bromo-2-trifluormetil-bencenotiol se obtiene el (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-fenilsulfanil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de espuma incolora. EM: 436,2 y 434,2 [M+H-Boc]⁺.

15 C. Síntesis de las sulfonas C

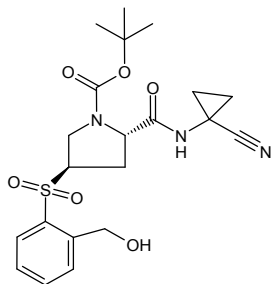
Procedimiento general

- A una solución del tioéter B (0,1 mmoles) en diclorometano (1 ml) se le añade una solución del ácido m-cloroper-benzoico (al 70%, 0,4 mmoles) en diclorometano (2 ml) y se continúa la agitación a 22°C hasta que la reacción se haya completado. Se agita la mezcla vigorosamente con una solución acuosa de NaHSO₃, se lava la fase orgánica con una solución acuosa de Na₂CO₃ y agua, se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando mezclas de ciclohexano y acetato de etilo, obteniéndose las sulfonas C.

- 25 C1. Por oxidación del tioéter del experimento B1 se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-etil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite incoloro. EM: 348,2 [M+H-Boc]⁺.

Ejemplo 1

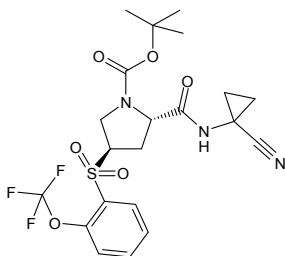
(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-hidroxi-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



- 30 C2. Por oxidación del tioéter del experimento B2 se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-hidroximetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de espuma incolora. EM: 448,4 [M-H]⁻.

35 Ejemplo 2

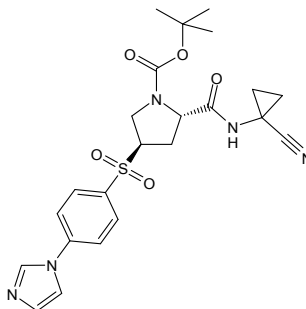
(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluor-metoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



- 40 C3. Por oxidación del tioéter del experimento B3 se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluormetoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de espuma incolora. EM: 502,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 3

(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

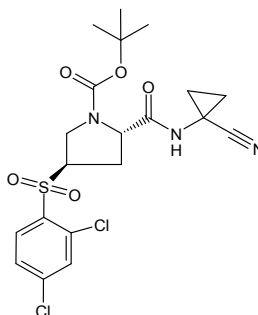


5

C4. Por oxidación del tioéter del experimento B4 se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de sólido blanco. EM: 484,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 4

(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-di-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

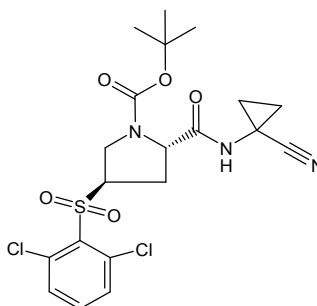


15

C5. Por oxidación del tioéter del experimento B5 se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de sólido blanco. EM: 486,5 [M-H]⁻.

Ejemplo 5

(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,6-di-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



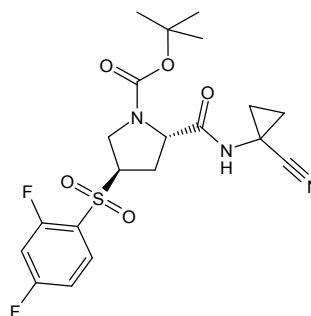
25

C6. Por oxidación del tioéter del experimento B6 se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite incoloro. EM: 486,5 [M-H]⁻.

Ejemplo 6

(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-di-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

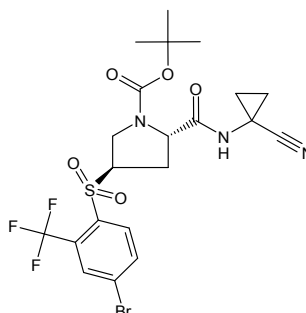
35



C7. Por oxidación del tioéter del experimento B7 se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-difluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite incoloro. EM: 454,4 [M-H]⁻.

5 Ejemplo 7

(2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



10

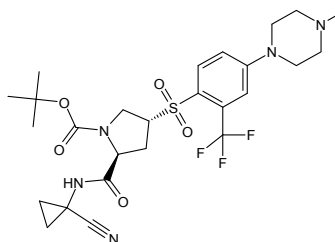
15 C8. Por oxidación del tioéter del experimento B8 se obtiene el (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de sólido blanco. EM: 566,2 y 564,2 [M-H]⁻.

20 C9. Se somete a la irradiación de microondas a 140°C una mezcla del bromuro (0,18 mmoles) del experimento C8, 1H-pirazol (0,20 mmoles), K₂CO₃ (30 mg) y CuI (7 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) hasta que la reacción se haya completado. Se reparte la mezcla entre agua y acetato de etilo, se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en una columna RP-18 empleando un gradiente de una mezcla de acetonitrilo y agua, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite amarillo pálido. EM: 552,2 [M-H]⁻.

25 C10. La reacción del bromuro del experimento C8 y 1H-imidazol se lleva a cabo con arreglo al experimento C9, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-imidazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite amarillo. EM: 554,3 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 8

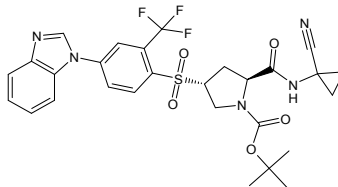
(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



35 C11. La reacción del bromuro del experimento C8 y 1-metil-piperazina se lleva a cabo con arreglo al experimento C9, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de polvo blanco. EM: 586,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

(2S,4R)-4-(4-benzoimidazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



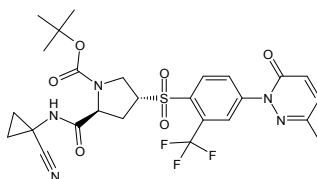
5

C12. La reacción del bromuro del experimento C8 y 1H-benzoimidazol se lleva a cabo con arreglo al experimento C9, obteniéndose el (2S,4R)-4-(4-benzoimidazol-1-il-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite amarillo. EM: 604,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 10

(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



15

C13. La reacción del bromuro del experimento C8 y 6-metil-2H-piridazin-3-ona se lleva a cabo con arreglo al experimento C9, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de polvo blanco. EM: 596,2 [M+H]⁺.

20

C14. La reacción del bromuro del experimento C8 y 2-metil-1H-imidazol se lleva a cabo con arreglo al experimento C9, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite amarillo pálido. EM: 568,3 [M+H]⁺.

25

C15. La reacción del bromuro del experimento C8 y 2-fenil-1H-imidazol se lleva a cabo con arreglo al experimento C9, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(2-fenil-imidazol-1-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite amarillo pálido. EM: 630,3 [M+H]⁺.

30

C16. La reacción del bromuro del experimento C8 y pirrolidin-2-ona se lleva a cabo con arreglo al experimento C9, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite incoloro. EM: 471,3 [M+H-Boc]⁺.

35

C17. La reacción del bromuro del experimento C8 y oxazolidin-2-ona se lleva a cabo con arreglo al experimento C9, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite amarillo pálido. EM: 571,5 [M-H]⁻.

40

C18. La reacción del bromuro del experimento C8 y 3,3-difluor-pirrolidina se lleva a cabo con arreglo al experimento C9, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-4-[4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite amarillo pálido. EM: 493,2 [M+H-Boc]⁺.

C19. La reacción del bromuro del experimento C8 y morfolina se lleva a cabo con arreglo al experimento C9, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-morfolin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite rojo pálido. EM: 473,1 [M+H-Boc]⁺.

- 5 C20. La reacción del bromuro del experimento C8 y morfolin-3-ona se lleva a cabo con arreglo al experimento C9, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite amarillo pálido. EM: 487,3 [M+H-Boc]⁺.

- 10 C21. La reacción del bromuro del experimento C8 y 1H-piridin-2-ona se lleva a cabo con arreglo al experimento C9, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite incoloro. EM: 481,2 [M+H-Boc]⁺.

- 15 C22. La reacción del bromuro del experimento C8 y 1H-pirazin-2-ona se lleva a cabo con arreglo al experimento C9, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite amarillo. EM: 482,1 [M+H-Boc]⁺.

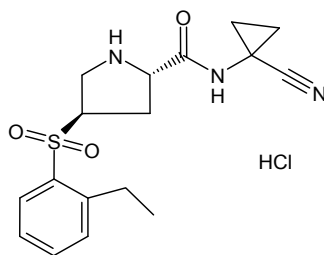
D. Síntesis de las prolinas D

20 Procedimiento general

A una solución de la sulfona C (0,1 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añade una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (0,8 mmoles) y se continúa la agitación a 22°C hasta que la reacción se haya completado. Se diluye la mezcla con éter de dietilo (8 ml), se filtra la suspensión y se seca el residuo, obteniéndose la prolina D.

25 Ejemplo 11

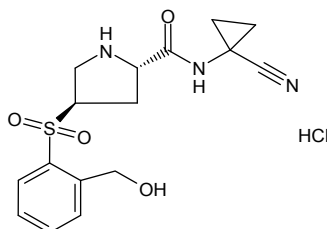
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-etil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 40 D1. Por desprotección de la sulfona del experimento C1 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-etil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 346,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 12

- 45 clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-hidroximetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



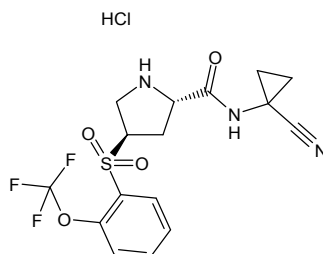
- 50 D2. Por desprotección de la sulfona del experimento C2 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-hidroximetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 348,3 [M-H]⁻.

55 Ejemplo 13

clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-

2-carboxílico

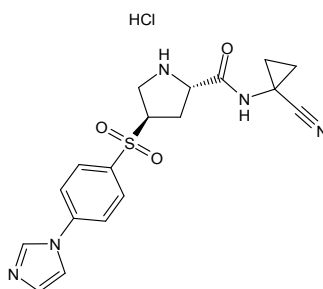
5



D3. Por desprotección de la sulfona del experimento C3 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 404,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 14
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

15

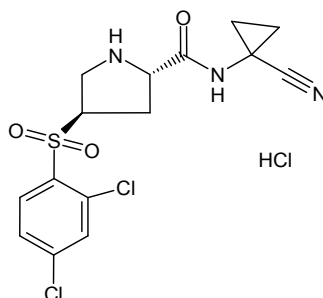


20

D4. Por desprotección de la sulfona del experimento C4 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo pálido. EM: 386,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 15
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

30

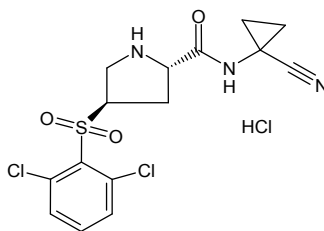


D5. Por desprotección de la sulfona del experimento C5 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 388,1 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 16
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

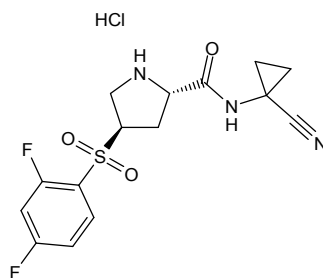
40



- 5 D6. Por desprotección de la sulfona del experimento C6 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 388,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

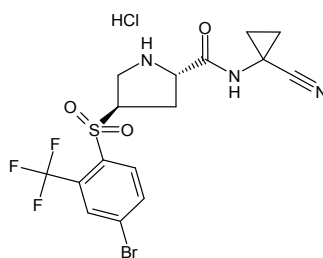
- 10 clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-difluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 D7. Por desprotección de la sulfona del experimento C7 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-difluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 356,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

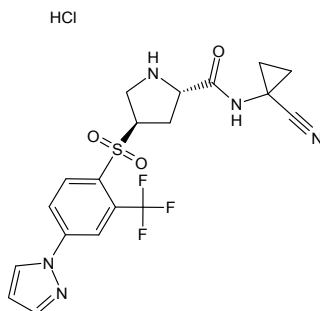
- 20 clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 D8. Por desprotección de la sulfona del experimento C8 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 468,0 y 466,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

- 30 clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

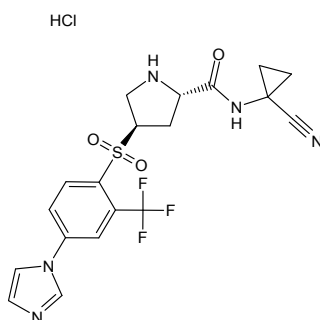


D9. Por desprotección de la sulfona del experimento C9 se obtiene la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de espuma amarilla pálida. EM: 454,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 20

clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



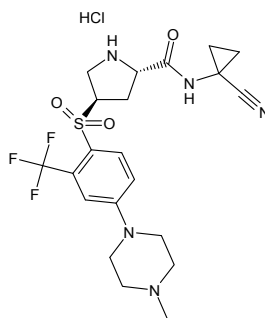
10

D10. Por desprotección de la sulfona del experimento C10 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo pálido. EM: 454,2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 21

clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



20

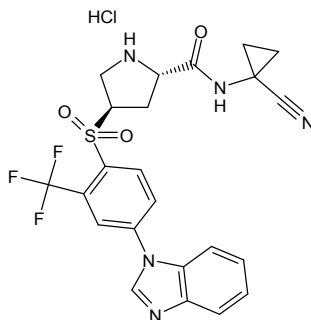
D11. Por desprotección de la sulfona del experimento C11 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 486,3 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 22

clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-benzoimidazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

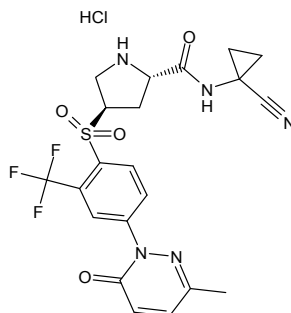
30



D12. Por desprotección de la sulfona del experimento C12 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-benzoimidazol-1-il-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 504,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23

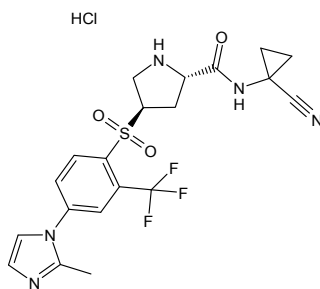
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



D13. Por desprotección de la sulfona del experimento C13 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 496,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24

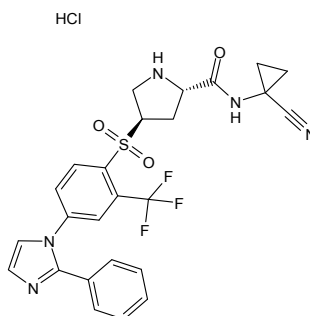
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



D14. Por desprotección de la sulfona del experimento C14 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo pálido. EM: 468,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

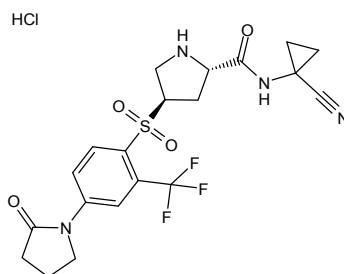
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-fenil-imidazol-1-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



D15. Por desprotección de la sulfona del experimento C15 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-fenil-imidazol-1-il)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonyl]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo pálido. EM: 530,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

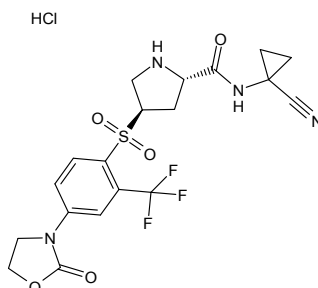
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-pirrolidina-2-carboxílico



D16. Por desprotección de la sulfona del experimento C16 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonyl]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo. EM: 471,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

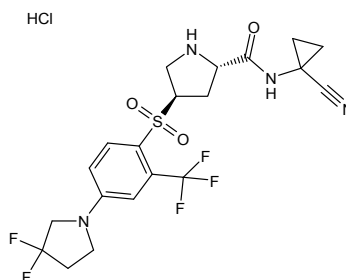
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-pirrolidina-2-carboxílico



D17. Por desprotección de la sulfona del experimento C17 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonyl]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo. EM: 473,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

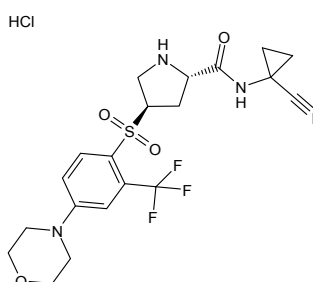
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-pirrolidina-2-carboxílico



D18. Por desprotección de la sulfona del experimento C18 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo. EM: 493,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

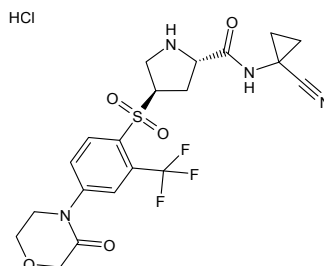
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-morfolin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



D19. Por desprotección de la sulfona del experimento C19 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-morfolin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido marrón pálido. EM: 473,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

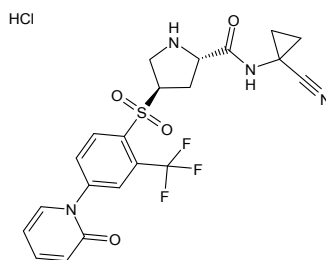
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonyl]-pirrolidina-2-carboxílico



D20. Por desprotección de la sulfona del experimento C20 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonyl]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo. EM: 487,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonyl]-pirrolidina-2-carboxílico

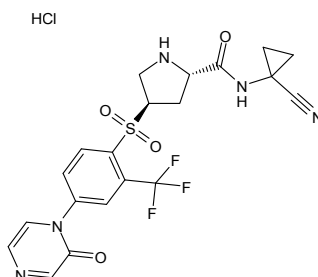


D21. Por desprotección de la sulfona del experimento C21 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo. EM: 481,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 32

clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



10

D22. Por desprotección de la sulfona del experimento C22 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo. EM: 482,1 [M+H]⁺.

15 E. Síntesis del compuesto intermedio (2S,4S)-4-metano-sulfoniloxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo E

Se produce el compuesto epigrafiado a partir del (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo aplicando el procedimiento A2. EM: 324,4 [M+H]⁺.

20 F. Síntesis del compuesto intermedio tioéter F Procedimiento general

Los tioéteres F se obtienen a partir del (2S,4S)-4-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo del experimento E y los tioles aplicando el procedimiento general B.

25 F1. Por reacción del mesilato con bencenotiol se obtiene (2S,4R)-4-fenilsulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo en forma de aceite amarillo pálido. EM: 338,4 [M+H]⁺.

F2. Por reacción del mesilato con 2-cloro-bencenotiol se obtiene el (2S,4R)-4-(2-cloro-fenilsulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo en forma de sólido blanco. EM: 372,1 [M+H]⁺.

30

F3. Por reacción del mesilato con 2-trifluormetil-bencenotiol se obtiene el (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-fenilsulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo en forma de aceite incoloro. EM: 406,2 [M+H]⁺.

35 F4. Por reacción del mesilato con 2,4-dimetil-benceno-tiol se obtiene el (2S,4R)-4-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo en forma de aceite incoloro. EM: 366,2 [M+H]⁺.

F5. Por reacción del mesilato con 4-cloro-2-metil-bencenotiol se obtiene el (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-fenilsulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo en forma de aceite incoloro. EM: 386,2 [M+H]⁺.

40 F6. Por reacción del mesilato con 2,3-dicloro-benceno-tiol se obtiene el (2S,4R)-4-(2,3-dicloro-fenilsulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo en forma de aceite amarillo pálido. EM: 306,1 [M+H-Boc]⁺.

G. Síntesis del compuesto intermedio sulfona-éster G

Se obtienen los sulfona-ésteres G a partir de los tioéteres F aplicando el procedimiento general C.

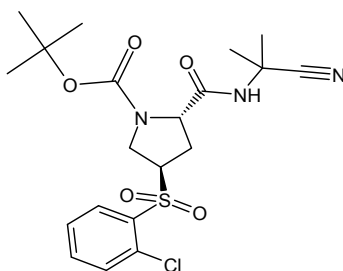
- G1. Por oxidación del tioéter del experimento F1 se obtiene el (2S,4R)-4-bencenosulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo en forma de aceite incoloro. EM: 370,1 [M+H]⁺.
- 5 G2. Por oxidación del tioéter del experimento F2 se obtiene el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo en forma de aceite incoloro. EM: 404,5 [M+H]⁺.
- G3. Por oxidación del tioéter del experimento F3 se obtiene el (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo en forma de aceite incoloro. EM: 438,1 [M+H]⁺.
- 10 G4. Por oxidación del tioéter del experimento F4 se obtiene el (2S,4R)-4-(2,4-dimetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo en forma de aceite incoloro. EM: 298,3 [M+H-Boc]⁺.
- G5. Por oxidación del tioéter del experimento F5 se obtiene el (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo en forma de aceite incoloro. EM: 318,1 [M+H-Boc]⁺.
- 15 G6. Por oxidación del tioéter del experimento F6 se obtiene el (2S,4R)-4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo y 2-metilo en forma de aceite incoloro. EM: 338,1 [M+H-Boc]⁺.
- H. Síntesis del compuesto intermedio ácido H
- 20 Procedimiento general
A una solución del sulfona-éster G (1,35 mmoles) en THF (10 ml) se le añade una solución de LiOH (3,0 mmoles) en agua (3 ml) y metanol (3 ml) y se continúa la agitación a 22°C hasta que la reacción se haya completado. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (0,1 N). Se seca la fase orgánica, se concentra y se tritura el residuo con éter o pentano, obteniéndose el ácido H.
- 25 H1. Por hidrólisis del sulfona-éster del experimento G1 se obtiene el (2S,4R)-4-bencenosulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo en forma de sólido blanco amorfo. EM: 354,4 [M-H]⁻.
- 30 H2. Por hidrólisis del sulfona-éster del experimento G2 se obtiene el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo en forma de espuma incolora. EM: 289,9 [M+H-Boc]⁺.
- H3. Por hidrólisis del sulfona-éster del experimento G3 se obtiene el (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo en forma de sólido blanco. EM: 422,3 [M-H]⁻.
- 35 H4. Por hidrólisis del sulfona-éster del experimento G4 se obtiene el (2S,4R)-4-(2,4-dimetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo en forma de sólido blanco. EM: 382,4 [M-H]⁻.
- H5. Por hidrólisis del sulfona-éster del experimento G5 se obtiene el (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo en forma de sólido blanco. EM: 402,4 [M-H]⁻.
- 40 H6. Por hidrólisis del sulfona-éster del experimento G6 se obtiene el (2S,4R)-4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo en forma de sólido blanco. EM: 424,2 [M-H]⁻.
- I. Síntesis de los nitrilos I
- 45 Procedimiento general
A una solución del ácido H (10 mmoles) y 4-metilmorfolina (30 mmoles) en THF (50 ml) se le añade a -15°C el cloroformiato de isobutilo (12 mmoles) y se continúa la agitación hasta que se haya formado el compuesto intermedio anhídrido mixto. Se trata la mezcla a la misma temperatura con una solución del clorhidrato del aminonitrilo (12 mmoles) en dimetilformamida (17 ml) y se continúa la agitación hasta que la reacción se haya completado. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa de NH₄Cl, se lava la fase orgánica con una solución acuosa de NaHCO₃, se seca, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando mezclas de acetato de etilo y n-heptano, obteniéndose el nitrilo I.
- 50 I1. Por condensación del ácido del experimento H2 y el clorhidrato de amino-acetonitrilo se obtiene el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(cianometil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de sólido blanco amorfo. EM: 426,2 [M-H]⁻.
- 55 I2. Por condensación del ácido del experimento H3 y el clorhidrato de amino-acetonitrilo se obtiene el (2S,4R)-2-(cianometil-carbamoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de sólido blanco amorfo. EM: 460,5 [M-H]⁻.
- 60 I3. Por condensación del ácido del experimento H1 y el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo se obtiene el (2S,4R)-4-bencenosulfonil-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de sólido blanco amorfo. EM: 320,1 [M+H-Boc]⁺.
- 65

14. Por condensación del ácido del experimento H2 y el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo se obtiene el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de espuma incolora. EM: 354,1 [M+H]⁺.

- 5 15. Por condensación del ácido del experimento H3 y el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de sólido blanco. EM: 486,5 [M-H]⁻.

Ejemplo 33

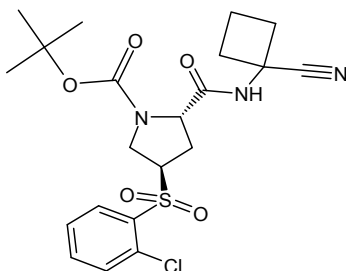
- 10 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[(ciano-dimetil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



- 15 16. Por condensación del ácido del experimento H2 y el clorhidrato de 2-amino-2-metil-propionitrilo se obtiene el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[(ciano-dimetil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite incoloro. EM: 456,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

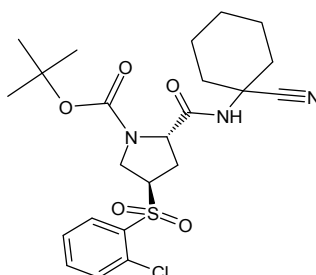
- 20 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-butilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



- 35 17. Por condensación del ácido del experimento H2 y el clorhidrato del 1-amino-ciclobutanocarbonitrilo se obtiene el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclobutil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite incoloro. EM: 468,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

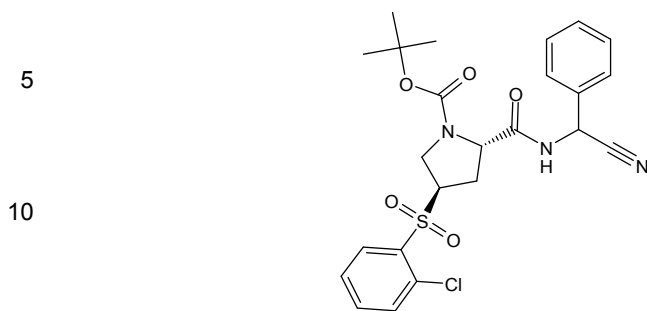
- 40 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-hexilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



- 45 18. Por condensación del ácido del experimento H2 y el clorhidrato del 1-amino-ciclohexanocarbonitrilo se obtiene el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclohexil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de sólido incoloro. EM: 496,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

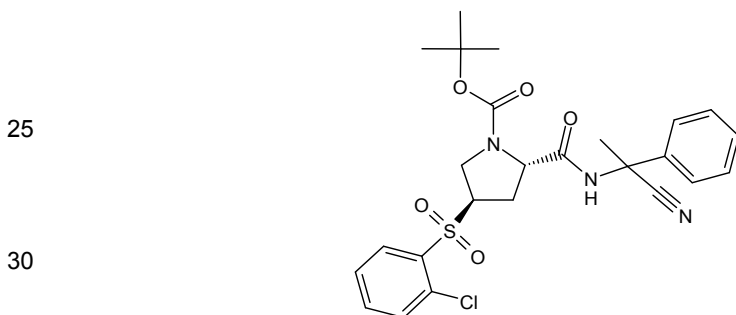
(2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



15 I9. Por condensación del ácido del experimento H2 y el clorhidrato del rac-amino-fenil-acetonitrilo se obtiene el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de espuma incolora. EM: 504,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

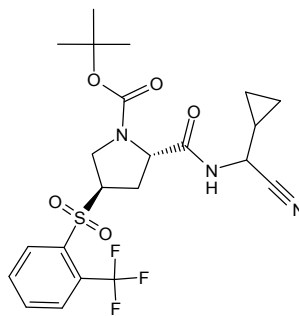
20 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[(ciano-metil-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



35 I10. Por condensación del ácido del experimento H2 y el clorhidrato del rac-2-amino-2-fenil-propionitrilo se obtiene el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[(ciano-metil-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite amarillo pálido. EM: 518,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

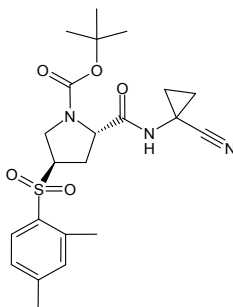
40 (2S,4R)-2-[(ciano-ciclopropil-metil)-carbamoil]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



45 I11. Por condensación del ácido del experimento H3 y el clorhidrato del rac-amino-ciclopropil-acetonitrilo (obtención descrita por T. Gabriel y col., solicitud de patente internacional WO 2004/106285, 2004) se obtiene el (2S,4R)-2-[(ciano-ciclopropil-metil)-carbamoil]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite incoloro. EM: 402,2 [M+H-Boc]⁺.

Ejemplo 39

50 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-di-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

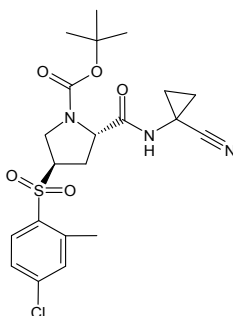


I12. Por condensación del ácido del experimento H4 y el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-dimetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de aceite incoloro. EM: 348,2 [M+H-Boc]⁺.

5

Ejemplo 40

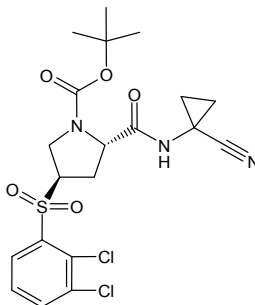
(2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



10 I13. Por condensación del ácido del experimento H5 y el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo se obtiene el (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de sólido blanco amorfo. EM: 368,0 [M+H-Boc]⁺.

Ejemplo 41

15 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,3-di-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



20 I14. Por condensación del ácido del experimento H6 y el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo se obtiene el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo en forma de sólido blanco amorfo. EM: 388,1 [M+H-Boc]⁺.

K. Síntesis de las prolinas K

Las prolinas K se obtienen a partir de los nitrilos I aplicando el procedimiento general D.

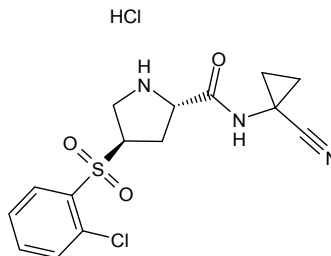
25 K1. Por desprotección del nitrilo del experimento I1 se obtiene el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 328,1 [M+H]⁺.

30 K2. Por desprotección del nitrilo del experimento I2 se obtiene el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 362,2 [M+H]⁺.

K3. La desprotección del nitrilo del experimento I3 se realiza a 22°C en ácido trifluoracético, obteniéndose el trifluoracetato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 320,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 42

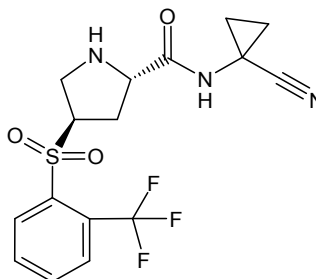
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



10 K4. Por desprotección del nitrilo del experimento I4 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM: 354,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

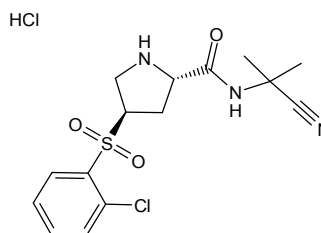
15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



20 K5. Por desprotección del nitrilo del experimento I5 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM: 388,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 44

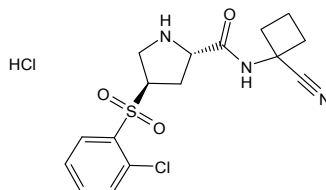
25 clorhidrato de la (ciano-dimetil-metil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



30 K6. Por desprotección del nitrilo del experimento I6 se obtiene el clorhidrato de la (ciano-dimetil-metil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 356,0 [M+H]⁺.

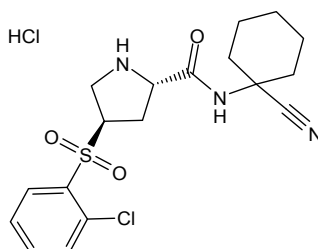
Ejemplo 45

35 clorhidrato de la (1-ciano-ciclobutil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



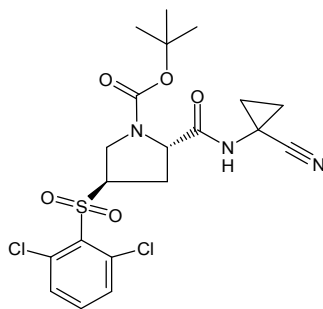
5 K7. Por desprotección del nitrilo del experimento I7 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclobutil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 368,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 46
clorhidrato de la (1-ciano-ciclohexil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



15 K8. Por desprotección del nitrilo del experimento I8 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclohexil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 396,1 [M+H]⁺.

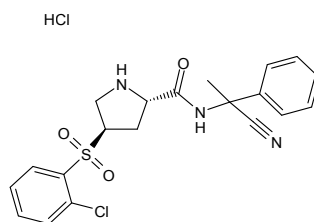
Ejemplo 47
(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,6-di-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



20 K9. Por desprotección del nitrilo del experimento I9 se obtiene una mezcla 1:1 de epímeros del clorhidrato de la (ciano-fenil-metil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo pálido. EM: 404,2 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 48
clorhidrato de la (ciano-metil-fenil-metil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

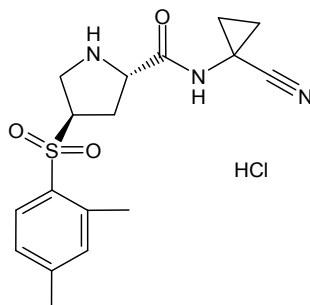
30



K10. Por desprotección del nitrilo del experimento I10 se obtiene una mezcla 1:1 de epímeros del clorhidrato de la (ciano-metil-fenil-metil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo pálido. EM: 418,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49

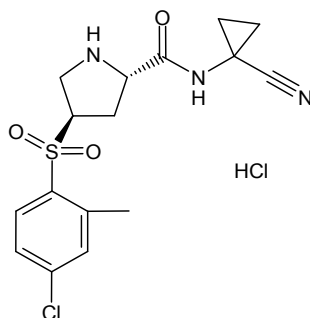
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dimetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



K11. Por desprotección del nitrilo del experimento I12 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dimetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 348,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

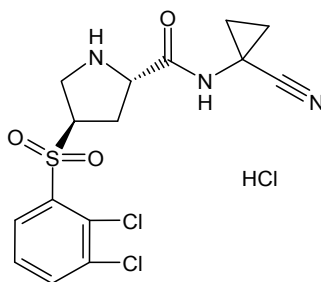
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



K12. Por desprotección del nitrilo del experimento I13 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 368,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51

clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,3-dicloro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



K13. Por desprotección del nitrilo del experimento I14 se obtiene el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,3-dicloro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 388,1 $[M+H]^+$.

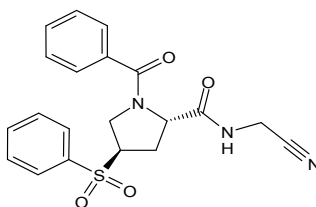
5

L. Síntesis de las prolinas L

Las prolinas L se obtienen a partir de las prolinas K.

Ejemplo 52

10 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonyl-1-benzoil-pirrolidina-2-carboxílico



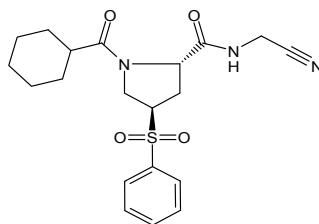
L1. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonyl-pirrolidina-2-carboxílico obtenido de modo similar al experimento K1 con ácido benzoico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM: 458,2 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 53

20 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonyl-1-ciclohexanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico

20



25

30

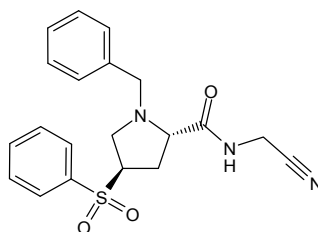
L2. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonyl-pirrolidina-2-carboxílico obtenido de modo similar al experimento K1 con ácido ciclohexanocarboxílico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-benceno-sulfonyl-1-ciclohexanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 404,3 $[M+H]^+$.

35

Ejemplo 54

40 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonyl-1-bencil-pirrolidina-2-carboxílico

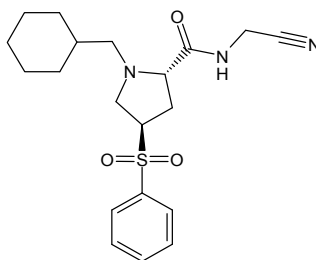
40



- L3. A una suspensión del clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico (0,13 mmoles) obtenido de modo similar al experimento K1 en THF (1 ml) se le añade ácido acético (15 μ l), después se le añade el benzaldehído (0,14 mmoles) y se continúa la agitación a 22°C durante 1 h. Se añade en una porción el triacetoxiborhidruro sódico (0,38 mmoles) y se continúa la agitación a 22°C durante 3 h. Se trata la mezcla con HCl acuoso y MeOH y se purifica la solución por HPLC prep. (RP-18) empleando una mezcla de acetonitrilo y agua, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-bencil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 384,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 55

cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico

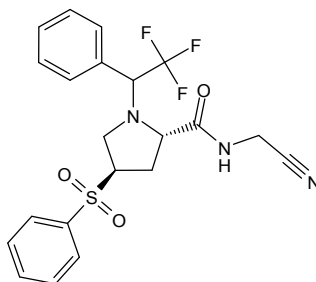


- L4. Se somete a aminación reductora el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico obtenido de modo similar al experimento K1 con ciclohexanocarbaldehído de modo similar al experimento L3, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 390,4 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 56

cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-(2,2,2-trifluor-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-carboxílico



25

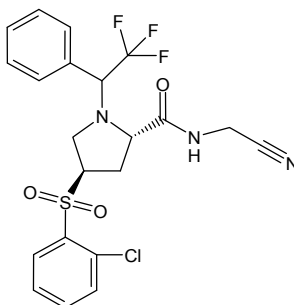
- L5. A una solución de 1-fenil-2,2,2-trifluoroetanol (0,4 mmoles) en diclorometano (1,4 ml) se le añaden a -50°C la diisopropiletil-amina (2,0 mmoles) y anhídrido triflico (0,42 mmoles) y se continúa la agitación a -50°C durante 1 h. A la mezcla se le añade a -50°C una solución del clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico (0,4 mmoles) obtenido de modo similar al experimento K1 en diclorometano (0,4 ml) y se continúa la agitación a 22°C durante 2 d. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua, se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-benceno-sulfonil-1-(2,2,2-trifluor-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM: 452,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 57

cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(2,2,2-trifluor-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-carboxílico

5



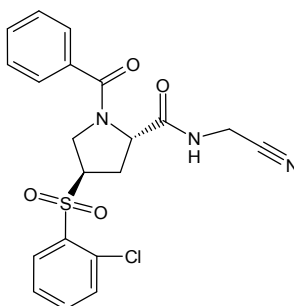
L6. Se hace reaccionar el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K1 con el 1-fenil-2,2,2-trifluoretanol del modo descrito en el experimento L5, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2,2-trifluor-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco amorfo. EM: 486,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 58

cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

15

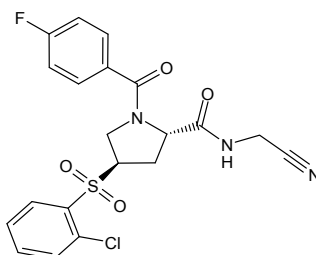


L7. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K1 con ácido benzoico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido amorfo. EM: 432,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 59

cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(4-fluor-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico



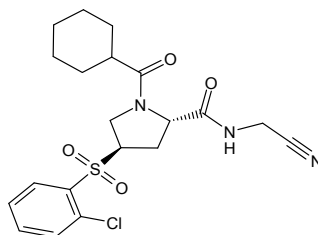
25

L8. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K1 con el ácido 4-fluorbenzoico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 450,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 60

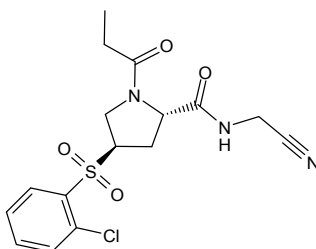
cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-ciclohexanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 L9. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K1 con ácido ciclohexanocarboxílico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-1-ciclohexanocarbonyl-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 438,1 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 61

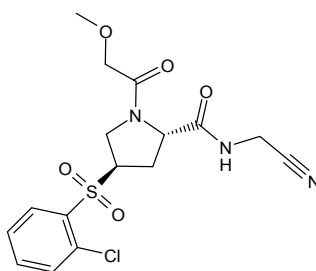
cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-1-propionil-pirrolidina-2-carboxílico



- 15
20
L10. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K1 con ácido propiónico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-1-propionil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 384,1 $[M+H]^+$.

25 Ejemplo 62

cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico

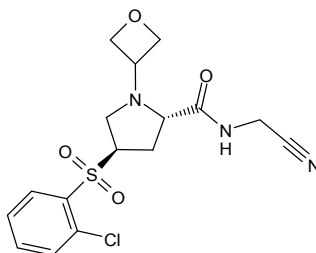


- 30
L11. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K1 con el ácido metoxi-acético de modo similar al experimento A1, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de espuma incolora. EM: 400,1 $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 63

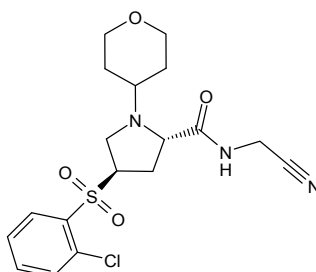
cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-1-oxetan-3-il-pirrolidina-2-carboxílico

40



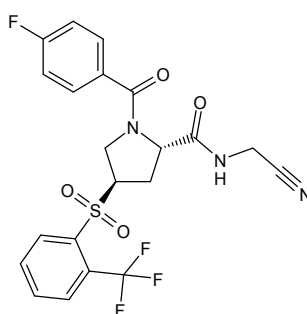
- 5 L12. Se somete a aminación reductora el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K1 con oxetan-3-ona (obtenida con arreglo a G. Wuitschik y col., Angewandte Chemie, edición internacional 45(46), 7736, 2006) de modo similar al experimento L3, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-1-oxetan-3-il-pirrolidina-2-carboxílico en forma de espuma incolora. EM: 384,1 [M+H]⁺.

- 10 Ejemplo 64
cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico



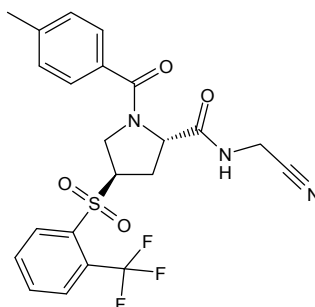
- 15 L13. Se somete a aminación reductora el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K1 con tetrahydro-4H-piran-4-ona de modo similar al experimento L3, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 412,1 [M+H]⁺.

- 20 Ejemplo 65
cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-fluor-benzoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



- 35 L14. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K2 con el ácido 4-fluor-benzoico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-fluor-benzoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 484,1 [M+H]⁺.

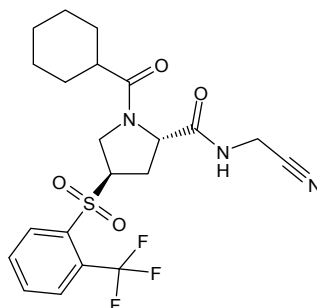
- 40 Ejemplo 66
cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-metil-benzoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



L15. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K2 con el ácido 4-metil-benzoico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-metil-benzoil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 480,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 67

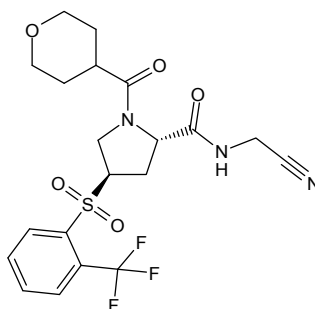
cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-ciclohexano-carbonil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



L16. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K2 con el ácido ciclohexanocarboxílico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-ciclohexanocarbonil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 472,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

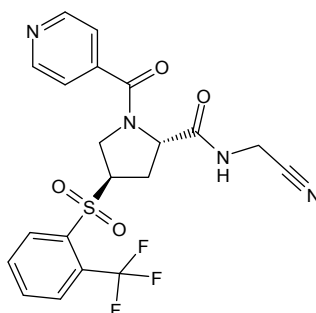
cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(tetrahydro-pirano-4-carbonil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



L17. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K2 con el ácido tetrahydro-pirano-4-carboxílico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(tetrahydro-pirano-4-carbonil)-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 474,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

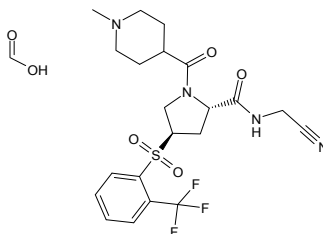
cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(piridina-4-carbonil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 L18. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K2 con el ácido 4-isonicotínico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(piridina-4-carbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 467,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 70

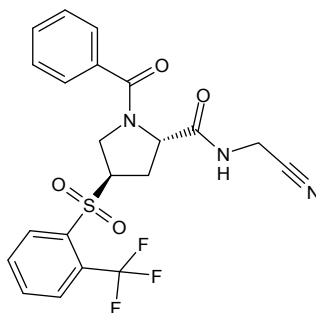
- 10 formiato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 L19. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K2 con el ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico; sal con ácido fórmico; en forma de aceite incoloro. EM: 487,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

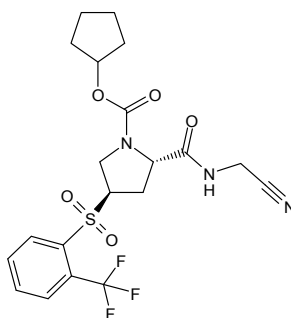
20 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-benzoyl-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 L20. Se condensa el clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K2 con el ácido benzoico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-benzoyl-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 466,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

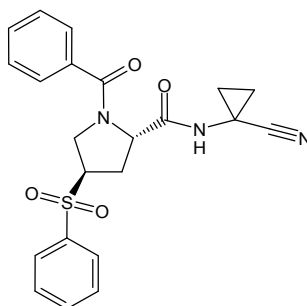
- 30 (2S,4R)-2-(cianometil-carbamoyl)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-1-carboxilato de ciclopentilo



- 5 L21. A una suspensión del clorhidrato de la cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,13 mmoles) del experimento K2 en acetonitrilo (1 ml) se le añaden a 22°C la diisopropil-etil-amina (0,40 mmoles) y el cloroformiato de ciclopentilo (0,15 mmoles) y se continúa la agitación durante 2 h. Se trata la mezcla con metanol, se acidifica con ácido acético y se purifica por HPLC prep. (RP-18) empleando una mezcla de acetonitrilo y agua, obteniéndose el (2S,4R)-2-(cianometil-carbamoyl)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de ciclopentilo en forma de
10 aceite incoloro. EM: 474,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-benzoil-pirrolidina-2-carboxílico

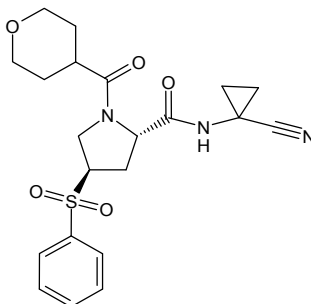


- 15 L22. Se condensa el trifluoracetato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K3 con ácido benzoico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-benzoil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo pálido. EM: 424,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 74

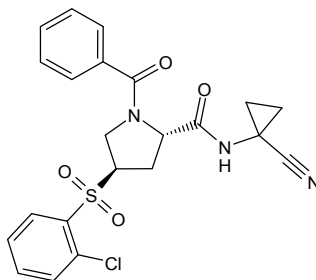
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 L23. Se condensa el trifluoracetato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K3 con el ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 432,3 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 75

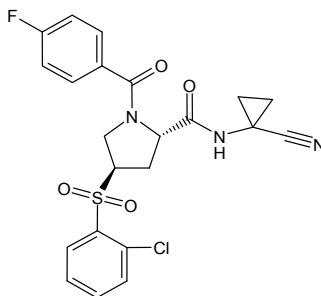
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 L24. Se condensa el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con el ácido benzoico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM: 458,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

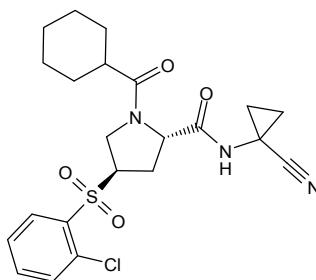
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 L25. Se condensa el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con el ácido 4-fluor-benzoico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco amorfo. EM: 476,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

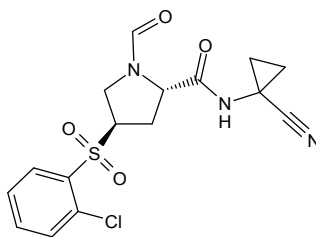
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-ciclohexanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 L26. Se condensa el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con el ácido ciclohexanocarboxílico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-ciclohexanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 464,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 78

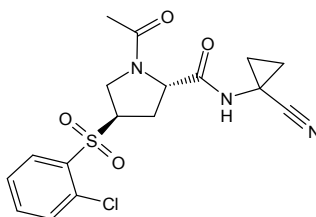
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 L27. A una solución del clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,12 mmoles) del experimento K4 en acetonitrilo (1,0 ml) se le añaden a 22°C la N,N-diisopropiletil-amina (0,38 mmoles) y formiato de p-nitro-fenilo (0,14 mmoles) y se continúa la agitación durante 2 h. Se concentra la mezcla, se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa de carbonato sódico, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra. Se purifica el residuo por HPLC prep. (RP-18) empleando una mezcla de acetonitrilo y agua, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 482,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 79

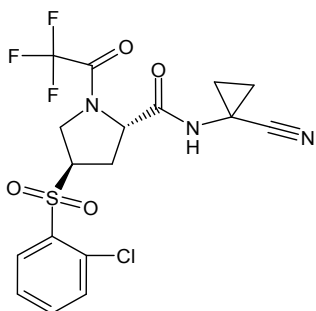
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 L28. Se condensa el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con ácido acético de modo similar al experimento A1, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM: 496,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 80

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2,2-trifluor-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico

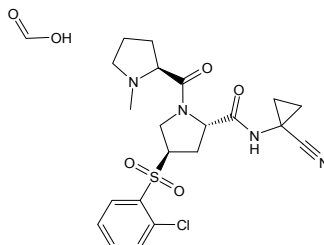


- 25 L29. A una mezcla del clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,13 mmoles) del experimento K4 y acetonitrilo (2,0 ml) se le añaden a 22°C la N,N-diisopropiletil-amina (0,77 mmoles) y anhídrido trifluoroacético (0,61 mmoles) y se continúa la agitación durante 3 h. Se concentra la mezcla, se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua, se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía empleando ciclohexano/acetato de etilo (1:1), obteniéndose la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2,2-trifluor-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo pálido. EM: 450,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 81

formiato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-((S)-1-metil-pirrolidina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

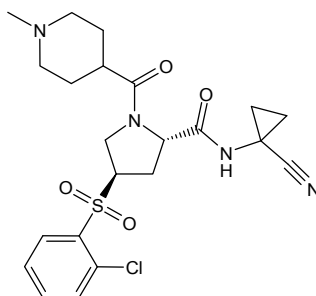
5



- 10 L30. Se condensa el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con el ácido (S)-1-metil-pirrolidina-carboxílico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-((S)-1-metil-pirrolidina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico; sal con ácido fórmico; en forma de sólido incoloro. EM: 465,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 82

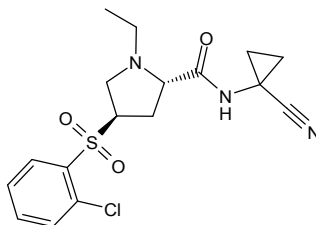
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 20 L31. Se condensa el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con el ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM: 479,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

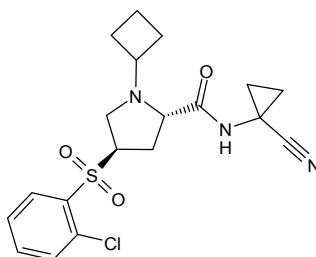
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-etil-pirrolidina-2-carboxílico



- 30 L32. Se somete a aminación reductora el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con acetaldehído de modo similar al experimento L3, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-etil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 382,3 [M+H]⁺.

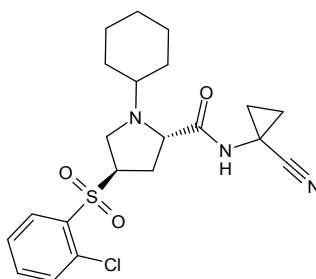
Ejemplo 84

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-ciclobutil-pirrolidina-2-carboxílico



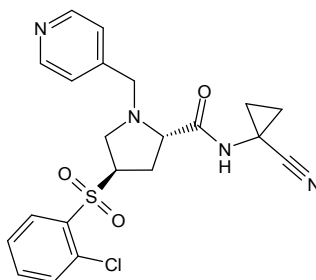
5 L33. Se somete a aminación reductora el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con ciclobutanona de modo similar al experimento L3, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-ciclobutil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 408,3 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 85
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxílico



15 L34. Se somete a aminación reductora el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con ciclohexanona de modo similar al experimento L3, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 436,2 $[M+H]^+$.

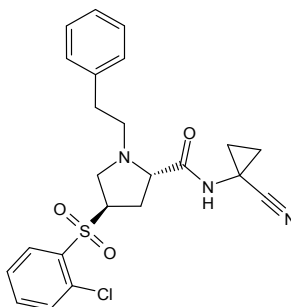
Ejemplo 86
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidina-2-carboxílico



20 L35. Se somete a aminación reductora el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con 4-piridina-carboxaldehído de modo similar al experimento L3, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 445,3 $[M+H]^+$.

25 Ejemplo 87
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-fenetil-pirrolidina-2-carboxílico

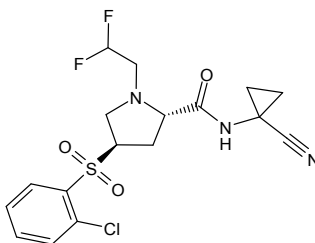
30



- 5 L36. Se somete a aminación reductora el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con fenil-acetaldehído de modo similar al experimento L3, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-fenetil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 458,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 88

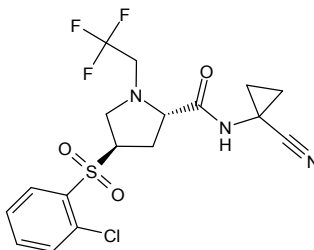
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 L37. A una suspensión del clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,13 mmoles) del experimento K4 en THF (2 ml) se le añaden a 22°C la diisopropil-etil-amina (0,75 mmoles) y el triflato de 2,2-difluoretilo (0,60 mmoles) y se continúa la agitación a 60°C durante 24 h. Se trata la mezcla con metanol, se acidifica con ácido acético y se purifica por HPLC prep. (RP-18) empleando una mezcla de acetonitrilo y agua, obteniéndose la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 418,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 89

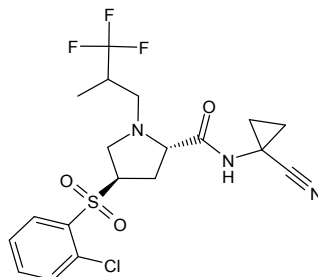
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 L38. Se alquila el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con triflato de 2,2,2-trifluoretilo de modo similar al experimento L37, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 436,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

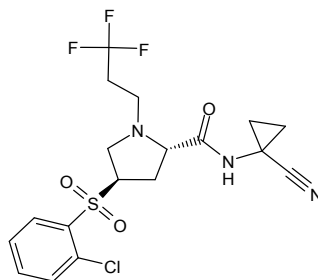
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 L39. Se somete a alquilación reductora el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con rac-2-metil-trifluorpropionaldehído de modo similar al experimento L3, obteniéndose la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM: 464,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 91

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



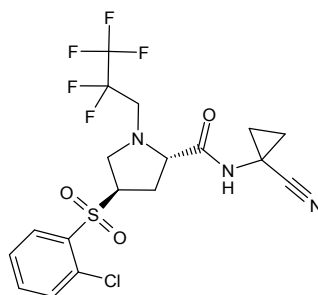
- 15 L40. Se somete a alquilación reductora el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con 3,3,3-trifluorpropionaldehído de modo similar al experimento L3, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-tri-fluor-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 450,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 92

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

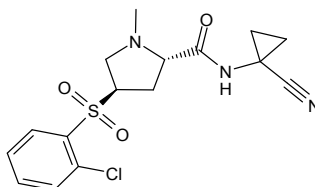
25



- 30 L41. Se alquila el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con triflato de 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo de modo similar al experimento L37, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 486,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 93

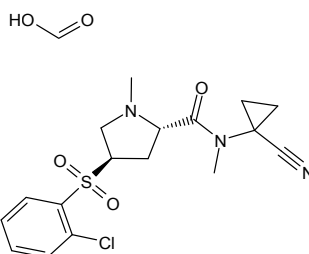
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 L42. Se somete a alquilación reductora el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con formaldehído acuoso de modo similar al experimento L3, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 368,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94

- 10 formiato de la (1-ciano-ciclopropil)-metil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico

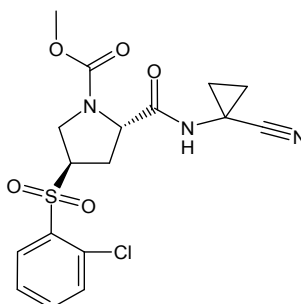


- 15 Una segunda fracción contiene la (1-ciano-ciclopropil)-metil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 382,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95

(2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de metilo

20

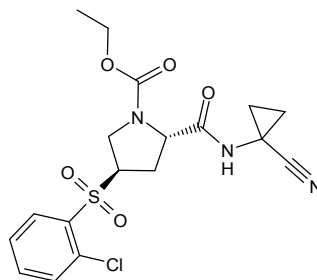


- 25 L43. Se acila el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con cloroformiato de metilo de modo similar al experimento L21, obteniéndose el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de metilo en forma de aceite incoloro. EM: 412,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 96

(2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de etilo

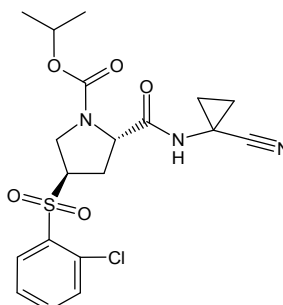
30



L44. Se acila el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con cloroformiato de etilo de modo similar al experimento L21, obteniéndose el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de etilo en forma de aceite incoloro. EM: 426,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 97

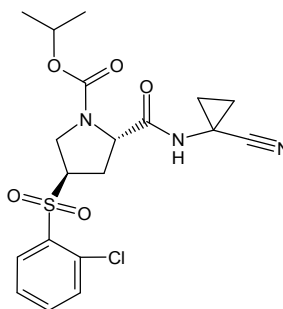
(2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de isopropilo



L45. Se acila el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con cloroformiato de isopropilo de modo similar al experimento L21, obteniéndose el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de isopropilo en forma de aceite incoloro. EM: 440,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 98

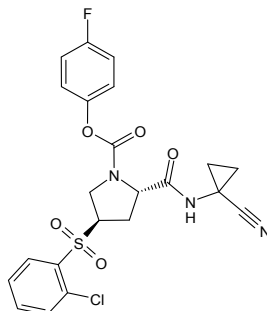
(2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de ciclopentilo



L46. Se acila el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con cloroformiato de ciclopentilo de modo similar al experimento L21, obteniéndose el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de ciclopentilo en forma de aceite incoloro. EM: 466,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 99

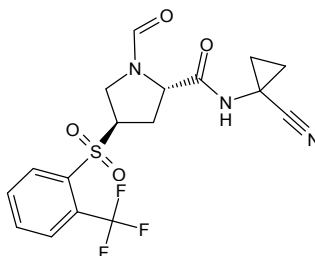
(2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de 4-fluor-fenilo



- 5 L47. Se acila el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K4 con el cloroformiato de 4-fluorfenilo de modo similar al experimento L21, obteniéndose el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de 4-fluor-fenilo en forma de aceite incoloro. EM: 492,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 100

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-formil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

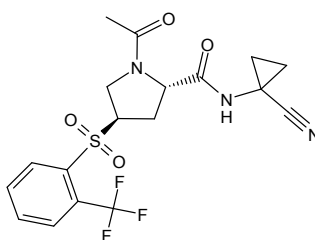


- 10 L48. Se condensa el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K5 con el formiato de p-nitrofenilo de modo similar al experimento L27, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-formil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 416,2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 101

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



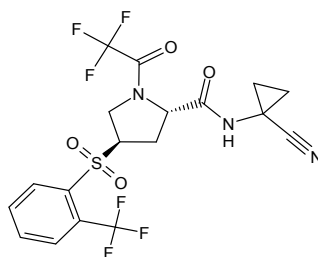
- 20 L49. Se acila el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K5 con anhídrido acético de modo similar al experimento L29, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM: 430,2 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 102

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2,2-trifluor-acetil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

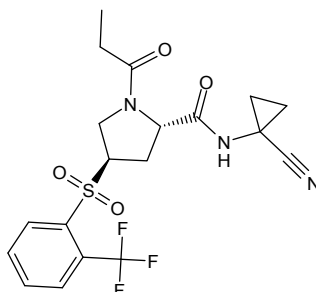
30



5 L50. Se acila el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K5 con anhídrido trifluoroacético de modo similar al experimento L29, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo pálido. EM: 484,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 103

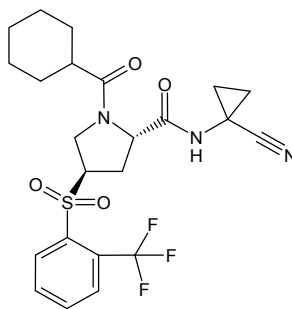
10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-propionil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



15 L51. Se acila el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K5 con anhídrido propiónico de modo similar al experimento L29, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-propionil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 444,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104

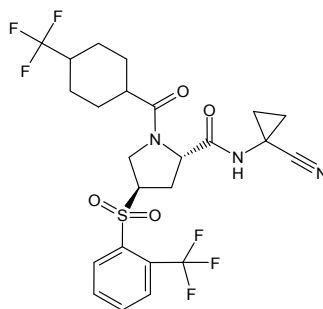
20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-ciclo-hexanocarbonil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



25 L52. Se condensa el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K5 con ácido ciclohexanocarboxílico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-ciclohexanocarbonil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido. EM: 498,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105

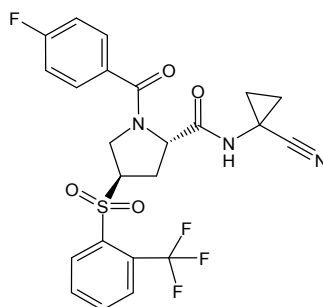
30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1-(4-trifluorometil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 L53. Se condensa el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K5 con ácido 4-(trifluorometil)-ciclohexanocarboxílico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1-(4-trifluorometil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo pálido. EM: 566,3 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 106

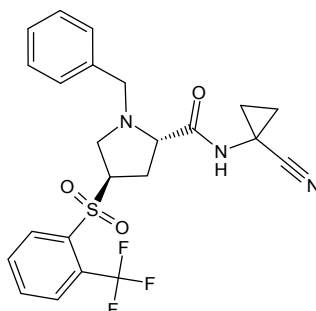
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-fluor-benzoil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 L54. Se condensa el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K5 con ácido 4-fluorbenzoico de modo similar al experimento A1, obteniéndose la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-fluor-benzoil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo pálido. EM: 510,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 107

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-bencil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

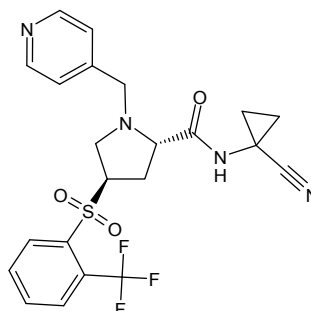


- 25 L55. Se somete a aminación reductora el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K5 con benzaldehído de modo similar al experimento L3, obteniéndose la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-1-bencil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 478,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 108

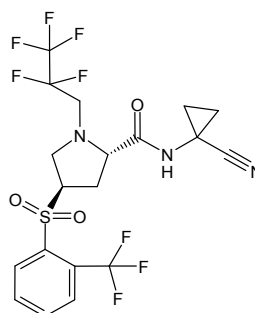
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-piridin-4-ilmetil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



L56. Se somete a aminación reductora el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K5 con el piridina-4-carbaldehído de modo similar al experimento L3, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-piridin-4-ilmetil-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 479,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 109

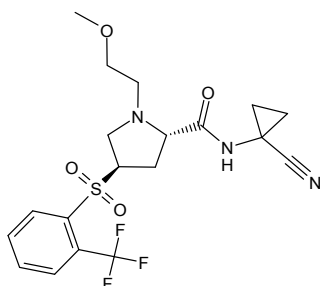
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



L57. Se somete a aminación reductora el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K5 con el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo de modo similar al experimento L3, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite marrón pálido. EM: 520,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 110

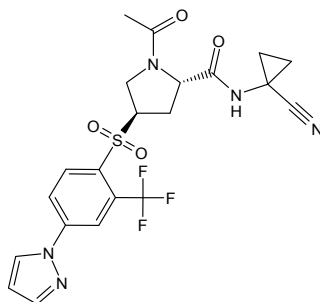
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-metoxi-etil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



L58. Se somete a aminación reductora el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento K5 con metoxi-acetaldehído de modo similar al experimento L3, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-metoxi-etil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro. EM: 446,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 111

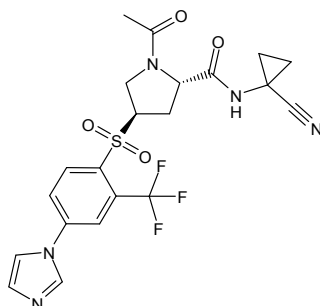
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



L59. Se acila la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento D9 con anhídrido acético de modo similar al experimento L29, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM: 496,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 112

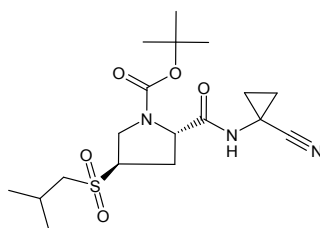
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(4-imidazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



L60. Se acila el clorhidrato de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico del experimento D10 con anhídrido acético de modo similar al experimento L29, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(4-imidazol-1-il-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM: 496,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 113

(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

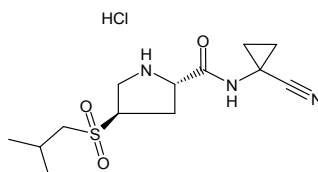


L61. Se hace reaccionar el (2S,4S)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-4-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo del experimento A2 con 2-metil-1-propanotiol con arreglo al procedimiento general B, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-isobutil-sulfanil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco. EM: 366,3 [M-H]⁻.

El compuesto intermedio tioéter se oxida con ácido m-cloroperbenzoico con arreglo al procedimiento general C, obteniéndose el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca. EM: 400,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 114

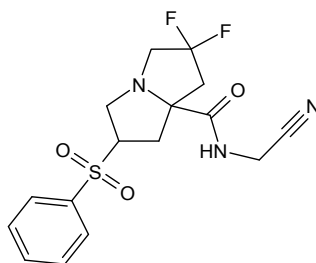
clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- L62. Se desprotege el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoyl)-4-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo del experimento L61 con arreglo al procedimiento general D, obteniéndose el clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo pálido. EM: 300,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 115

cianometil-amida del ácido 6-bencenosulfonyl-2,2-di-fluor-tetrahidro-pirrolizina-7a-carboxílico



10

a) Mezcla de los isómeros 6-bencenosulfonyl-2,2-di-fluor-tetrahidro-pirrolizina-7a-carboxilato de bencilo (115a1) y 1-bencenosulfonyl-6,6-di-fluor-tetrahidro-pirrolizina-7a-carboxilato de bencilo (115a2)

15

Se suspende el clorhidrato del (R)-4,4-difluor-pirrolidina-2-carboxilato de bencilo (500 mg) en THF (5 ml) y se le añade la DIEA (1,8 ml). A la solución resultante se le añade una solución acuosa de formaldehído (36,5% p/p) y se agita la solución a 25°C durante 15 min. Después se añade el TFA (20,5 mg) y a la mezcla reaccionante se le añade una solución de fenilvinilsulfona (303 mg) en THF (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Después, según el análisis por LC-ES se ha formado el producto ($m/z = 422,1 [M+H]^{++}$). Para seguir completando se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a 25°C, se concentra a sequedad, se disuelve en AcOEt y se lava con una solución acuosa de NH_4Cl , una solución de Na_2CO_3 y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el aceite resultante por cromatografía flash empleando una columna de gel de sílice (20 g) y un gradiente n-heptano:AcOEt (100:0) -> n-heptano:AcOEt (50:50) durante 1 hora. Se aíslan los dos isómeros, cada uno de ellos con aprox. 32 mg (4 %) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 422,1 [M+H]^+$.

25

b) cianometil-amida del ácido 6-bencenosulfonyl-2,2-di-fluor-tetrahidro-pirrolizina-7a-carboxílico

30

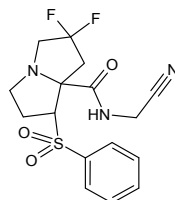
Se disuelve el compuesto del ejemplo 115(a1) (30 mg) en THF (2 ml) y se añade a la solución NaOH acuoso (2N, 107 μ l). Se agita la mezcla a 25°C durante 18 h. El análisis por LC-EM indica que el éster se ha convertido totalmente en el ácido correspondiente. Se concentra la solución a sequedad empleando tolueno para eliminar completamente el agua. Se suspende el material sólido restante en acetonitrilo (2 ml) y se le añaden EDCI (27 mg), HOBT (19 mg) y DIEA (50 μ l; 2 eq.). Se agita la mezcla a 25°C durante 1 h. Se suspende el clorhidrato del aminoacetonitrilo (13 mg) en ACN (2 ml) y se añade la DIEA (50 μ l; 2 eq.). Se vierte la solución resultante sobre el ácido activado. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 días. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se disuelve en DMSO (1 ml) y se purifica por HPLC prep., obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón (12 mg; 45 %). EM (ESI): $m/z = 370,4 [M+H]^+$.

35

Ejemplo 116

40

cianometil-amida del ácido 1-bencenosulfonyl-6,6-di-fluor-tetrahidro-pirrolizina-7a-carboxílico, diastereómero Δ^1



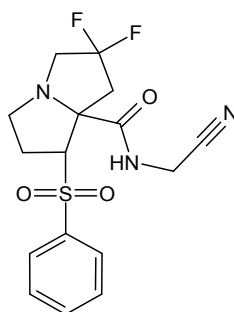
5

Se disuelve el compuesto del ejemplo 115(a2) (30 mg) en THF (2 ml) y a esta solución se le añade NaOH acuoso (2N, 107 μ l). Se agita la mezcla a 25°C durante 18 h. El análisis por LC-EM indica que el éster se ha convertido totalmente en el ácido correspondiente. Se concentra la solución a sequedad empleando tolueno para eliminar completamente el agua. Se suspende el material sólido restante en acetonitrilo (2 ml) y se le añaden EDCI (27 mg), HOBT (19 mg) y DIEA (50 μ l; 2 eq.). Se agita la mezcla a 25°C durante 1 h. Se suspende el clorhidrato del aminoacetonitrilo (13 mg) en ACN (2 ml) y se le añade la DIEA (50 μ l; 2 eq.). Se vierte la solución resultante sobre el ácido activado. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 días. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se disuelve en DMSO (1 ml) y se purifica por HPLC prep., obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla (12 mg; 45 %). EM (ESI): $m/z = 370,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 117

cianometil-amida del ácido 1-benzenosulfonil-6,6-di-fluor-tetrahidro-pirrolizina-7a-carboxílico, diastereómero $\Delta 2$

20

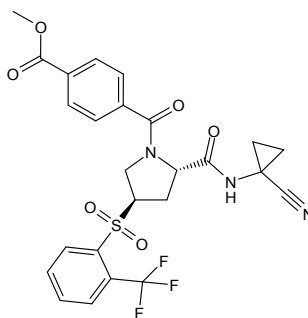


Se produce el compuesto epigrafiado como isómero durante la síntesis del ejemplo 116, obteniéndose una espuma ligeramente amarilla (4,6 mg; 16%). EM (ESI): $m/z = 370,4$ $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 118

4-[(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzoato de metilo



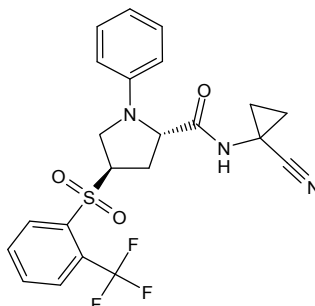
30

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 106, empleando 4-clorocarbonilbenzoato de metilo, tri-etilamina y dimetilaminopiridina. EM (ESI): $m/z = 550,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 119

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-fenil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

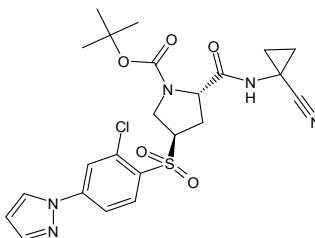
40



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 151 (ver esquema AB), empleando el clorhidrato del cianato de 1-aminociclopropilo en lugar del clorhidrato del 2-aminoacetnitrilo en el paso c. EM (ESI): $m/z = 464,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 120

(2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



a) (2S,4S)-4-(3-nitro-bencenosulfonilo)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

Se disuelve el éster metílico de la N-Boc-cis-4-hidroxi-prolina (1,0 eq., 6,0 g) en MeCl_2 (60,0 ml) y se le añade el cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo (1,06 eq.; 5,747 g). Se enfría esta solución incolora transparente a $0-5^\circ\text{C}$ y se le añade cuidadosamente la Et_3N (3,0 eq., 10,19 ml). Pasadas 0,5 h se forma una suspensión amarillenta de baja densidad, que se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se convierte en una suspensión ligeramente marrón. El análisis por LC-EM indica que la reacción ha finalizado. Se diluye la mezcla reaccionante con más MeCl_2 (100 ml) y se extrae sucesivamente con HCl acuoso 0,5 N y Na_2CO_3 del 10%. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose un aceite viscoso ligeramente marrón (10,8 g; 102%). EM (ESI): $m/z = 331,2 [M+H-\text{Boc}]^+$

b) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

Se disuelve el compuesto del ejemplo 120a (10,8 g) en propionitrilo (10,0 ml) y a la solución ligeramente marrón se le añaden el 2-cloro-4-fluortiofenol (4,35 g) y la TEA (10,43 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 110°C durante 18 h. El análisis por LC/EM indica que la conversión es completa. Se diluye la mezcla reaccionante con AcOEt (250 ml), se extrae sucesivamente con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10%, después se lava la fase acuosa 3 veces con AcOEt , se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl , se secan con Na_2SO_4 , se filtran, se concentran, después se purifican a través de gel de sílice con AcOEt:n-heptano , obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma incolora (8,8 g; 88%). EM (ESI): $m/z = 390,1 [M+H]^+$.

c) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

Se disuelve a temperatura ambiente el compuesto del ejemplo 120b (8,5 g) en MeCl_2 (50,0 ml), a la solución ligeramente amarilla se le añade el ácido 3-cloroperbenzoico (9,4 g, 2,5 eq.), después de 1 h la solución se convierte en una suspensión blanca. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con MeCl_2 (150 ml) y se extrae dos veces con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% (100 ml), se lava con una solución saturada de NaCl , se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma incolora (9,05 g; 98%). EM (ESI): $m/z = 322,2 [M+H-\text{Boc}]^+$.

d) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

Se disuelve el compuesto del ejemplo 120c (0,6 g) en DMA (10,0 ml). A esta solución se le añaden el pirazol (0,116 g; 1,2 eq.) y Cs_2CO_3 (0,463 g; 1,2 eq.). Se agita la mezcla reaccionante en un horno microondas a 140°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra la mezcla

reaccionante a sequedad a presión reducida. Se suspende el sólido restante en CH_2Cl_2 (50 ml), se extrae sucesivamente con una solución acuosa 0,5 N de HCl (30 ml) y salmuera. Se lava la fase acuosa dos veces con CH_2Cl_2 (100 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con n-heptano:AcOEt, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (0,48 g; 72%). EM (ESI): $m/z = 370,1$ $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

e) (2S,4R)-1-tert-butoxicarbonil-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de litio

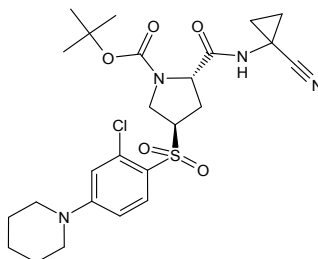
A la solución incolora del ejemplo 120d (0,480 g) en THF (2,0 ml) se le añade a temperatura ambiente en atmósfera inerte una solución de hidróxido de litio (0,051 g; 1,2 eq.) en H_2O (3 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 18 h, durante una noche. A la solución anterior se le añade más hidróxido de litio (0,5 eq. + 0,2 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (0,49 g; 103%). Se emplea el producto en bruto sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 456,2$ $[\text{M}-\text{H}-\text{Li}]^+$.

f) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se suspende el compuesto del ejemplo 120e (480 mg) en DMF (5 ml). Se añaden a la suspensión el HATU (3,0 eq.), la DIEA (3,0 eq.) y el clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropanol-carbonitrilo (1,5 eq.). Después de la adición del HATU se forma una suspensión de color amarillo oscuro. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y después se purifica a través de gel de sílice con n-heptano:AcOEt, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (536 mg; 99%). EM (ESI): $m/z = 520,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 121

(2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



a) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-benceno-sulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

Se disuelve a temperatura ambiente el compuesto del ejemplo 120c (500 mg) en DMA (10,0 ml). A esta solución se le añaden la piperidina (97 mg; 1,2 eq.) y Cs_2CO_3 (371 mg; 1,2 eq.). Se agita la mezcla reaccionante en el horno microondas a 140°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se disuelve en CH_2Cl_2 (50 ml), se extrae sucesivamente con una solución acuosa 0,5N de HCl (30 ml) y salmuera. Se lava la fase acuosa dos veces con CH_2Cl_2 (100 ml), se lavan las fases orgánicas con salmuera, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto obtenido a través de gel de sílice con n-heptano:AcOEt, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (453 mg; 78%). EM (ESI): $m/z = 487,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) (2S,4R)-1-tert.-butoxicarbonil-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de litio

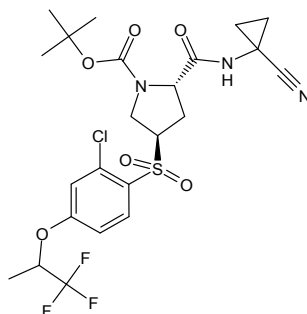
Se obtiene el compuesto del ejemplo 121b a partir del compuesto del ejemplo 121a (450 mg) con arreglo al método descrito en el ejemplo 120e, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (460 mg; 104%). EM (ESI): $m/z = 402,2$ $[\text{M}-\text{H}-\text{Boc}-\text{Li}]^+$.

c) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-benceno-sulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto del ejemplo 121 a partir del compuesto del ejemplo 121b (460 mg) con arreglo al método descrito en el ejemplo 120f, obteniéndose el compuesto final en forma de espuma incolora (510 mg; 98%). EM (ESI): $m/z = 537,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 122

(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



a) (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

5

Se obtiene el compuesto del ejemplo 122a a partir del compuesto del ejemplo 120c (500 mg) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 121a empleando 1,1,1-trifluor-isopropanol en lugar de piperidina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (433 mg; 71%). EM (ESI): $m/z = 516,4 [M+H]^+$.

10

b) (2S,4R)-1-tert-butoxicarbonil-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de litio

Se obtiene el compuesto del ejemplo 122b a partir del compuesto del ejemplo 122a (430 mg) con arreglo al método descrito en el ejemplo 120e, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (435 mg; 103%). EM (ESI): $m/z = 402,2 [M-H-Boc-Li]^+$.

15

c) (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

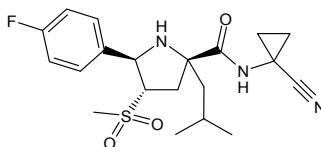
20

Se obtiene el compuesto del ejemplo 122 a partir del compuesto del ejemplo 122b (435 mg) con arreglo al método descrito en el ejemplo 120f, obteniéndose el compuesto final en forma de espuma incolora (327 mg; 67%). EM (ESI): $m/z = 566,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 123

25

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4S,5R)-5-(4-fluor-fenil)-2-isobutil-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico



a) (S)-2-[[1-(4-fluor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amino]-4-metil-pentanoato de metilo

30

Se disuelve el clorhidrato del éster metílico de la L-leucina (3,65 g) en metanol (35 ml) y se le añaden el 4-fluor-benzaldehído (2,65 ml) y el Na_2CO_3 (4,0 g). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se filtra la mezcla y se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en TBME. Se separa el precipitado por filtración. Se concentra la solución de TBME a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (4,66 g; 92%). EM (ESI): $m/z = 252,3 [M+H]^+$.

35

b) (2R,4S,5R)-5-(4-fluor-fenil)-2-isobutil-4-metano-sulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

40

Se disuelve a temperatura ambiente el Taniaphos (CAS 255884-98-1; 61 mg) y acetato de cobre (I) (10 mg) en THF (2 ml) y se agitan durante 30 min. Se añade una solución del compuesto del ejemplo 101a (390 mg) y TEA (20 μ l) en THF (4 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade la metilvinilsulfona (165 mg) disuelta en THF (2 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante seis días. Se filtra la mezcla a través de Dicalite y se concentra a sequedad. Se purifica el material sólido resultante por cromatografía flash (n-heptano:acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (361 mg; 65%). EM (ESI): $m/z = 358,2 [M+H]^+$.

c) (2R,4S,5R)-5-(4-fluor-fenil)-2-isobutil-4-metano-sulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

Se disuelve el compuesto del ejemplo 123b (472 mg) en acetonitrilo (5 ml). A esta solución se le añaden el dicarbonato de di-tert-butilo (365 mg) y K_2CO_3 (432 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Se añade más dicarbonato de di-tert-butilo (1,5 eq.) y se agita de nuevo la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Después de un tiempo total de reacción de 68 h, el análisis por LC-EM indica la conversión en el compuesto epigrafiado es completa. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se purifica por cromatografía flash (n-heptano:acetato de etilo). La mayor parte del material se degrada de nuevo en el material de partida que se emplea sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 458,2 [M+H]^+$.

d) (2R,4S,5R)-5-(4-fluor-fenil)-2-isobutil-4-metano-sulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de litio

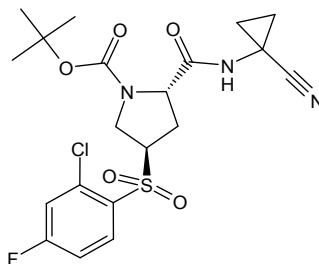
Se disuelve la mezcla obtenida en el ejemplo 123c (120 mg) en THF/agua (4 ml/0,4 ml), después se añade a la solución el LiOH hidratado (17 mg; 1,2 eq.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 23 h. Se añade a la mezcla más LiOH hidratado (0,2 eq.). Pasadas 3 h se añade a la mezcla más LiOH hidratado (0,2 eq.) para que la reacción se complete. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra a sequedad, obteniéndose un sólido amarillo (145 mg, 123%), que se emplea sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 342,4 [M-H]^-$.

e) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4S,5R)-5-(4-fluor-fenil)-2-isobutil-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

Se disuelve el compuesto del ejemplo 123d (145 mg) en DMF (2 ml). A la mezcla se le añaden sucesivamente el clorhidrato del ciclopropilaminoacetonitrilo (150 mg), DIEA (180 μ l) y HATU (561 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se purifica la mezcla por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (45 mg; 26%). EM (ESI): $m/z = 408,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 124

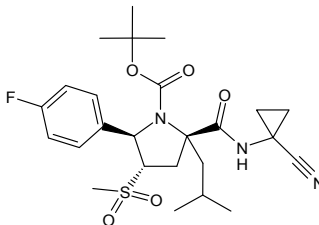
(2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



Se produce el compuesto epigrafiado a partir del compuesto del ejemplo 120c aplicando los métodos descritos en los ejemplos 120e y 120f, obteniéndose el compuesto del ejemplo 124 en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 472,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 125

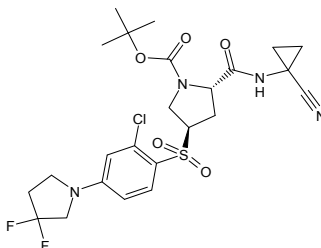
(2R,4S,5R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-5-(4-fluor-fenil)-2-isobutil-4-metanosulfonil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



Se produce el compuesto epigrafiado en forma de producto secundario de la síntesis del ejemplo 123. EM (ESI): $m/z = 508,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 126

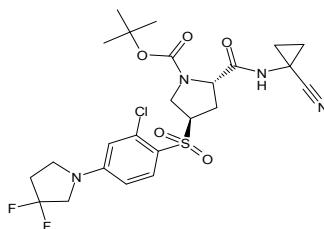
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4S,5R)-4-bencenosulfonil-5-(4-fluor-fenil)-2-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 123 empleando fenilvinil-sulfona en lugar de metilvinil-sulfona en el paso 123b, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso amarillo (36 mg, 24%). EM (ESI): $m/z = 470,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 127

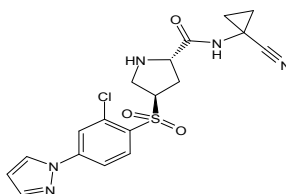
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 Se disuelve el compuesto del ejemplo 121 (480 mg) en ácido fórmico (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se concentra la mezcla reaccionante hasta la mitad de su volumen, se diluye con AcOEt (30 ml) y se extrae con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% (40 ml). Se lava la fase acuosa con AcOEt (30 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de material amorfo incoloro (231 mg; 59%). EM (ESI): $m/z = 437,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 128

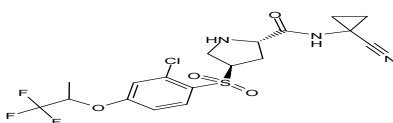
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 35 Se produce el compuesto epigrafiado con arreglo a los metodos descritos en el ejemplo 127 a partir del compuesto del ejemplo 120 (390 mg), obteniéndose un sólido amorfo incoloro (236 mg; 75 %). EM (ESI): $m/z = 420,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 129

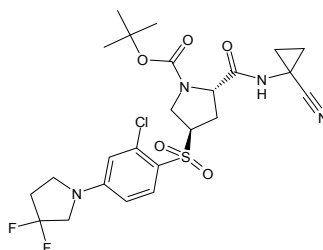
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 127 a partir del compuesto del ejemplo 122 (310 mg), obteniéndose un sólido amorfo incoloro (220 mg; 86 %). EM (ESI): $m/z = 466,2 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 130

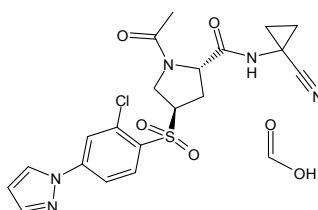
(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



- 10 Se disuelve a t.amb. el compuesto del ejemplo 124 (100 mg) en 2,0 ml de DMA. A esta solución se le añaden la sal HCl de la 3,3-difluor-pirrolidina (1,2 eq.; 0,037 g) y el Cs_2CO_3 (2,4 eq.; 0,166 g). Se agita la mezcla reaccionante en el horno microondas a 140°C durante 2x30 min (hasta que la conversión del compuesto del ejemplo 102 sea completa). Se diluye la mezcla reaccionante con CH_2Cl_2 (20 ml) y se extrae con agua, una solución acuosa 0,1 N de HCl y salmuera. Se concentra la fase orgánica a sequedad, obteniéndose una
- 15 solución concentrada en DMA. Se diluye la solución para obtener 2,5 ml de solución en DMA y se purifica directamente por HPLC preparativa. EM (ESI): $m/z = 559,2 [M+H]^+$ isótopos de Cl; 503,2 $[M+H-t\text{Bu}]^+$ isótopos de Cl; 459,3 $[M+H-\text{Boc}]^+$ isótopos de Cl.

Ejemplo 131

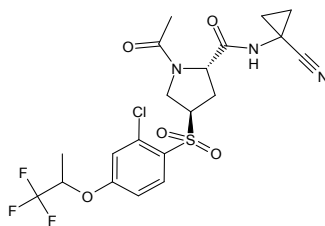
- 20 formiato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 Se disuelve el compuesto del ejemplo 128 (90 mg) en CH_2Cl_2 (2 ml), a la solución se le añaden la Et_3N (2,0 eq., 43 mg) y cloruro de acetilo (1,3 eq.; 22 mg) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente a sequedad, se disuelve el material sólido restante en DMF y se purifica por HPLC prep., obteniéndose el compuesto epigrafiado como sal del ácido fórmico, en forma de sólido amorfo incoloro (61 mg; 61 %). EM (ESI): $m/z = 462,3 [M+H]^+$.

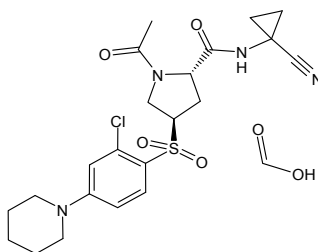
30 Ejemplo 132

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



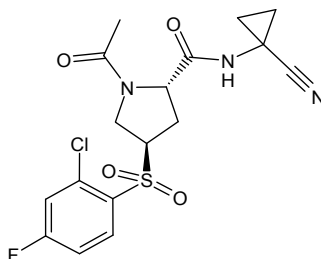
5 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 131 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 129 (90 mg), obteniéndose 56 mg (57 %) de un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 508,2 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 133
formiato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



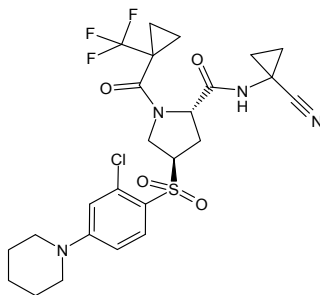
15 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 131 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 127 (100 mg), obteniéndose 82 mg (75 %) de un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 479,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 134
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



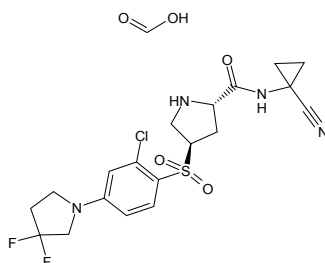
20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 131 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 144 (30 mg), obteniéndose 19 mg (57 %) de un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 414,2 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 135
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



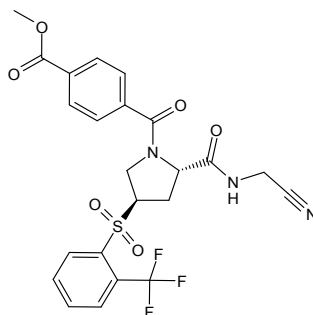
Se disuelve el compuesto del ejemplo 127 (70 mg) en DMF (2 ml). A esta solución se le añaden el HATU (122 mg), DIEA (41 mg) y ácido 1-(trifluorometil)-ciclopropano-1-carboxílico (30 mg) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC prep., obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro (42 mg; 46 %). EM (ESI): $m/z = 573,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 136
formiato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



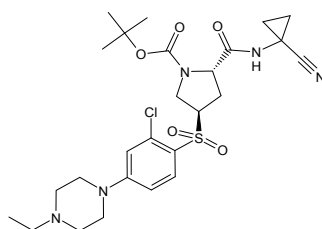
Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 130 (18 mg), obteniéndose 16 mg (96 %) de un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 459,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 137
4-[(2S,4R)-2-(cianometil-carbamoyl)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzoato de metilo



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118, empleando el 4-clorocarbonilbenzoato de metilo, trietilamina y dimetilaminopiridina en el último paso. EM (ESI): $m/z = 524,3 [M+H]^+$.

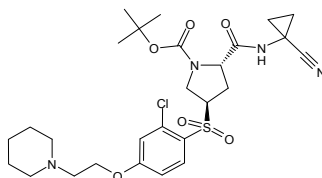
Ejemplo 138
(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 130 empleando como materiales de partida el compuesto del ejemplo 124 (100 mg) y la N-etilpiperazina (29 mg), obteniéndose 54 mg (45 %) de un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 566,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 139

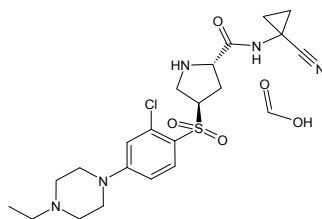
(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benceno-sulfonyl]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 130 empleando como materiales de partida el compuesto del ejemplo 124 (100 mg) y la 1-(2-hidroxietil)piperidina (33 mg), obteniéndose 0,5 mg (0,2 %) de una goma ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 581,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 140

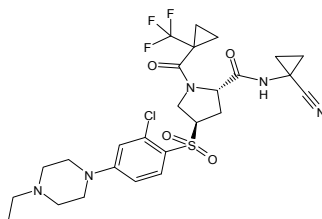
formiato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonyl]-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 138 (52 mg), obteniéndose 47 mg (99 %) de una goma amarilla. EM (ESI): $m/z = 466,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 141

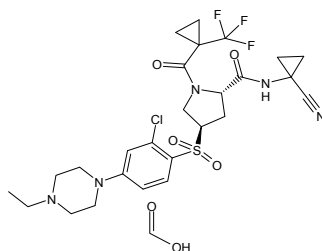
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonyl]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 135 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 140 (37 mg), obteniéndose 6 mg (13 %) de un sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 602,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 142

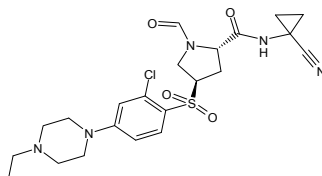
formiato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



(Método alternativo para obtener el compuesto del ejemplo 141)
Se disuelve el compuesto del ejemplo 145 (200 mg) en DMA (4 ml). Se le añaden la N-etilpiperazina (0,06 ml) y el Cs_2CO_3 (0,154 g). Se agita la mezcla reaccionante en el horno microondas a 140°C durante 30 min. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC prep., obteniéndose el compuesto epigrafiado (101 mg, 40 %) como sal del ácido fórmico, en forma de sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 602,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 143

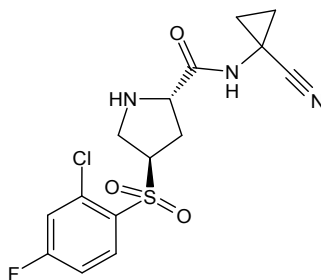
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado como subproducto durante la síntesis del ejemplo 141, obteniéndose 14 mg (39 %) de un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 494,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 144

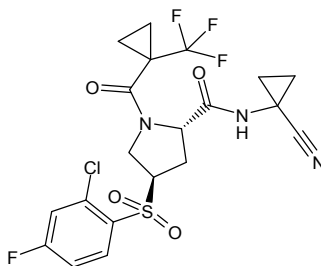
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 124 (500 mg), obteniéndose 345 mg (88 %) de una espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 372,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 145

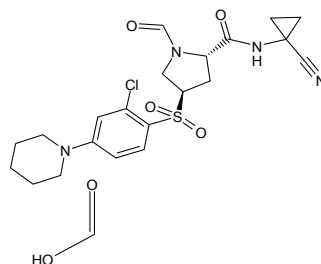
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 135 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 144 (340 mg), obteniéndose 313 mg (67 %) de un sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 508,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 146

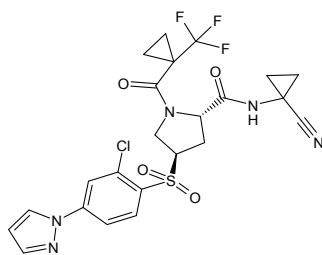
formiato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 135, obteniéndose 7 mg (8 %) de un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 465,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 147

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



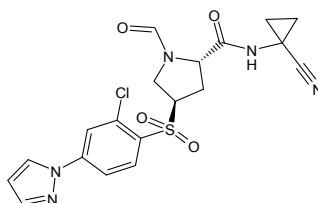
Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 135 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 128 (128 mg), obteniéndose 103 mg (61 %) de un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 556,3 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 148

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico

10

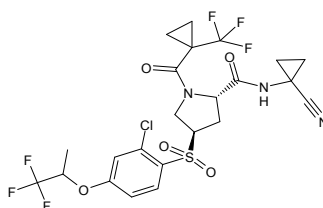


15 Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 147, obteniéndose 13 mg (10 %) de un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 448,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 149

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

20

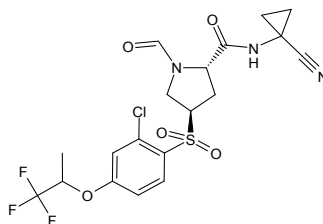


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 135 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 129 (110 mg), obteniéndose 65 mg (46 %) de un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 602,2 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 150

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico

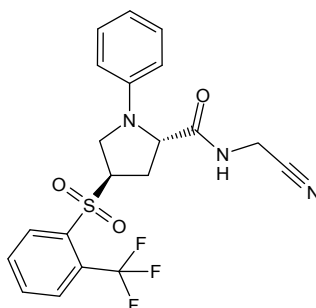


Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 149, obteniéndose 25 mg (21 %) de un sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 494,2 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 151

cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-fenil-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

10



a) (2S,4R)-1-fenil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

15 A una solución de (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ver ejemplo xx) (1,03 g, 1,0 eq.) en diclorometano seco (25 ml) se le añaden tamices moleculares recién pulverizados (2,88 g). Se añade el ácido fenil-borónico (0,74 g, 2,0 eq.) y después la trietilamina (0,62 g, 2,0 eq.) y acetato de cobre (II) (0,61 g, 1,1 eq.). Se hace burbujear gas oxígeno a través de la mezcla reaccionante durante 5 min. Se sella el matraz con un septo de caucho y se mantiene en atmósfera de oxígeno mediante un balón. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h, se filtra, se trata el líquido filtrado con agua y se
20 filtra de nuevo. Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de heptano/acetato de etilo Se produce el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (0,23 g, 18%). EM (ESI): $m/z = 414,2 [M+H]^+$.

25 b) ácido (2S,4R)-1-fenil-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

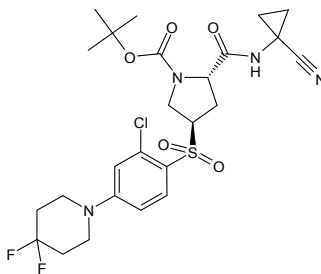
Se suspende el compuesto 151a (0,14 g, 1,0 eq.) en metanol (3,4 ml) y THF (1,0 ml). Se le añade LiOH 1N (0,66 ml, 2,0 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h. Los análisis de CCF y EM indican que la reacción ha finalizado. Se evaporan los disolventes y se suspende el residuo resultante en agua y se acidifica con HCl acuoso 1N hasta pH 1. Precipita el ácido deseado que se filtra y se lava con agua. Se
30 produce el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (0,12 g, 94%) y se emplea sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 400,1 [M+H]^+$.

c) cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-fenil-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

En atmósfera de argón se disuelve el compuesto 151b (0,15 g, 1,0 eq.) en DMF seca (3,0 ml) y se trata con diisopropil-etilamina (0,24 g, 5,0 eq.) y HATU (0,17 g, 1,2 eq.). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h, después se trata con el clorhidrato del 2-aminoacetonitrilo (0,05 g, 1,5 eq.). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de heptano/acetato de etilo Se produce el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (0,03 g, 19%). EM (ESI): $m/z = 438,2 [M+H]^+$.
40

Ejemplo 152

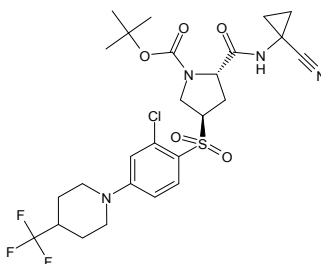
(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 130 empleando como materiales de partida el compuesto del ejemplo 124 (400 mg) y la sal HCl de la 4,4-difluor-piperidina (187 mg), obteniéndose 66 mg (14 %) de un sólido amarillo amorfo. EM (ESI): $m/z = 573,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 153

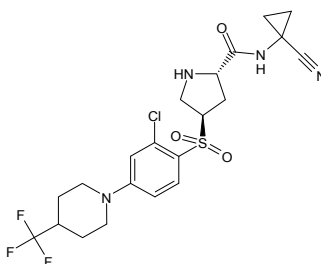
(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-trifluormetil-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 130 empleando como materiales de partida el compuesto del ejemplo 124 (400 mg) y la sal HCl de la 4-trifluormetil-piperidina (225 mg), obteniéndose 102 mg (20 %) de un sólido amarillo amorfo. EM (ESI): $m/z = 605,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 154

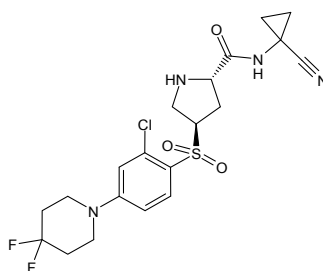
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-trifluormetil-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 137 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 153 (95 mg), obteniéndose 75 mg (95 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 505,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 155

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



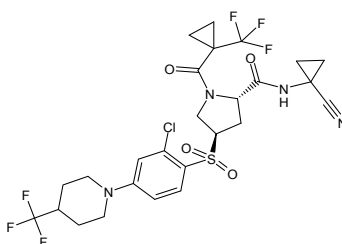
Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 152 (62 mg), obteniéndose 36 mg (70 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 473,3 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 156

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-trifluormetil-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

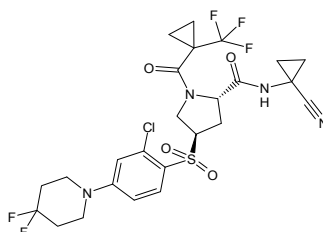
10



15 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 135 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 154 (70 mg), obteniéndose 34 mg (38 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 641,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 157

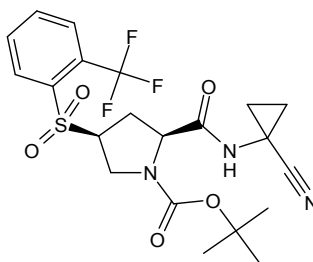
20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



25 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 135 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 155 (35 mg), obteniéndose 9 mg (20 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 609,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 158

(2S,4S)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

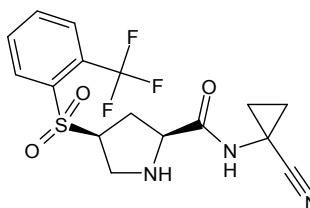


- Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 124 empleando como material de partida el (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo en lugar del (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (130 mg, 31%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 488,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 159

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

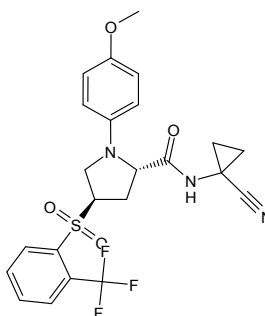
10



- Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 158 (120 mg), obteniéndose 20 mg (21 %) de un sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 388,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 160

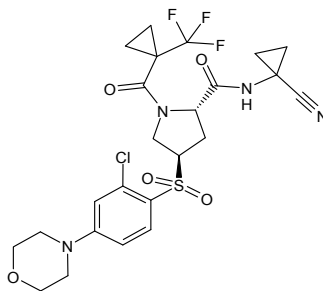
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-metoxi-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 151. En el paso a se emplea el ácido 4-metoxifenil-borónico en lugar del ácido fenilborónico y en el paso c se emplea el clorhidrato del cianato de 1-aminociclopropilo en lugar de clorhidrato del 2-aminoacetoniitrilo. EM (ESI): $m/z = 494,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 161

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



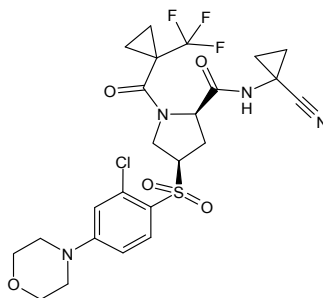
Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 142 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 145 (250 mg), obteniéndose 87 mg (31 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 575,3 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 162

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

10

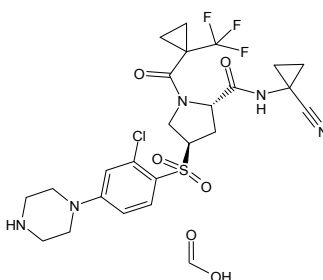


15 Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 161, obteniéndose 17 mg (6 %) de un sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 494,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 163

formiato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperazin-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

20

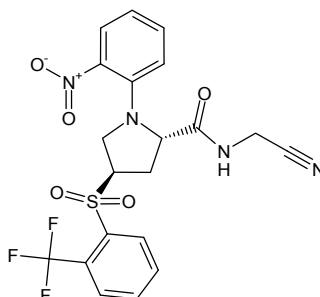


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 142 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 145 (250 mg), obteniéndose 186 mg (66 %) de un aceite ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 574,3 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 164

cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-nitro-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4S)-4-hidroxi-1-(2-nitro-fenil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

Se trata una suspensión del clorhidrato del 2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (4,0 g, 1,0 eq.) en acetonitrilo (55 ml) con TEA (3,8 g, 1,36 eq.) y 1-cloro-2-nitrobenceno (4,1 g, 1,05 eq.). Se forma una solución y después se forma rápidamente un precipitado blanco. Se agita la mezcla a 60°C durante 22 h, se vierte sobre HCl 1N (60 ml) y se extrae varias veces con éter. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de heptano/acetato de etilo Se produce el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (5,8 g, 79%).

b) (2S,4S)-4-(3-nitro-benzenosulfonyloxi)-1-(2-nitro-fenil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

Se disuelve el compuesto 164a (5,8 g, 1,0 eq.) en diclorometano (60 ml) y se trata con el cloruro de 3-nitro-benzenosulfonilo (5,1 g, 1,06 eq.). Se enfría la mezcla a 0°C y se trata con trietilamina (6,6 g, 3,0 eq.), que se añade por goteo durante 20 min. Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, se diluye con diclorometano (60 ml) y se lava con HCl 0,5 N (45 ml), una solución saturada de carbonato sódico (60 ml) y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma anaranjada (9,2 g, 94%). Se emplea el compuesto sin más purificación. EM (ESI): m/z = 452,1 [M+H]⁺.

c) (2S,4R)-1-(2-nitro-fenil)-4-(2-trifluormetil-fenil-sulfanil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

Se suspende el hidruro sódico (al 55 % en aceite mineral, 1,3 g, 1,5 eq.) en tetrahidrofurano seco (200 ml) en atmósfera de argón. Se añade por goteo durante 10 min el 2-(trifluormetil)tiofenol (5,6 g, 1,5 eq.). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se disuelve el compuesto 164b (9,0 g, 1,0 eq.) en THF seco (50 ml) y se vierte la solución por goteo sobre la mezcla reaccionante durante 10 min. Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 h, formándose una suspensión blanca. Se enfría la mezcla a t.amb., se vierte sobre agua (400 ml) y se extrae dos veces con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se produce el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (10,2 g, 107%), que se emplea sin más purificación. EM (ESI): m/z = 427,1 [M+H]⁺.

d) (2S,4R)-1-(2-nitro-fenil)-4-(2-trifluormetil-benzenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

Se disuelve el compuesto 164c (5,3 g, 1,0 eq.) en diclorometano (125 ml) y se trata con ácido 3-cloroperbenzoico, que se añade en porciones durante 10 min. Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, después se trata con una solución 1N de carbonato sódico. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa una vez con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de heptano/acetato de etilo Se produce el compuesto epigrafiado en forma de espuma anaranjada (5,3 g, 54%). EM (ESI): m/z = 459,2 [M+H]⁺.

e) ácido (2S,4R)-1-(2-nitro-fenil)-4-(2-trifluormetil-benzenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

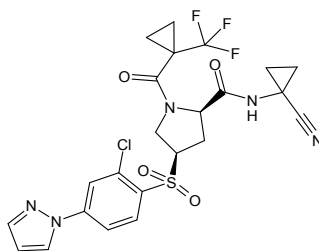
Se suspende el compuesto 164d (1,0 g, 1,0 eq.) en etanol (50 ml) y se trata con LiOH 1N (4,3 ml, 2,0 eq.). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se diluye con agua y se acidifica con HCl 1N hasta pH 1, con lo cual precipita el ácido, que se filtra y se lava con agua. Se produce el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (0,83 g, 86%). EM (ESI): m/z = 445,3 [M+H]⁺.

f) cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-nitro-fenil)-4-(2-trifluormetil-benzenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

En atmósfera de argón se disuelve el compuesto 164e (0,19 g, 1,0 eq.) en DMF seca (4,0 ml) y se trata con diisopropiletilamina (0,27 g, 5,0 eq.) y HATU (0,19 g, 1,2 eq.). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h y se trata con el clorhidrato de amino-acetonitrilo (0,06 g, 1,5 eq.). Se agita a t.amb. durante una noche, se añade agua y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan tres veces con agua y una vez con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de heptano/acetato de etilo Se produce el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (0,10 g, 51%). EM (ESI): m/z = 483,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 165

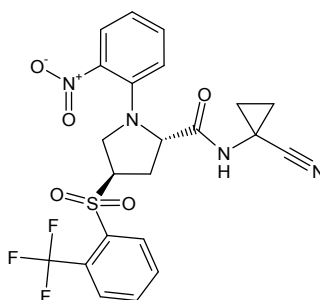
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 147, obteniéndose un sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 556,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 166

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-nitro-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

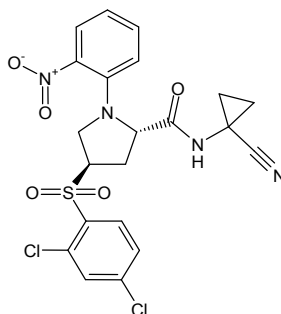


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 164. El último paso se efectúa del modo siguiente:

Se trata una solución del compuesto 164e (0,20 g, 1,0 eq.) en THF seco (6,5 ml) con 4-metilmorfolina (0,14 g, 3,0 eq.) y se enfría a 0°C. Se añade por goteo durante 5 min el cloroformiato de isobutilo (0,074 g, 1,2 eq.). Se agita la mezcla a 0°C durante 1,5 h, después a t.amb. durante 1 h. Se enfría de nuevo a 0°C y se le añade por goteo una solución del clorhidrato del cianato de 1-aminociclopropilo (0,064 g, 1,2 eq.) en DMF seca (3,0 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se añaden una solución saturada de cloruro amónico y agua, después se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de heptano/acetato de etilo/ácido fórmico Se produce el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (0,051 g, 22%). EM (ESI): $m/z = 509,1 [M+H]^+$

Ejemplo 167

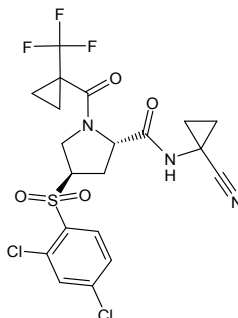
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(2-nitro-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 164 y 166, empleando el 2,4-diclorotiofenol en el paso 164c. EM (ESI): $m/z = 509,1 [M+H]^+$.

5 **Ejemplo 168**

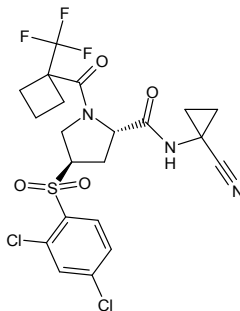
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 145 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 15 (250 mg), obteniéndose 36 mg (11 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 524,1 [M+H]^+$.

15 **Ejemplo 169**

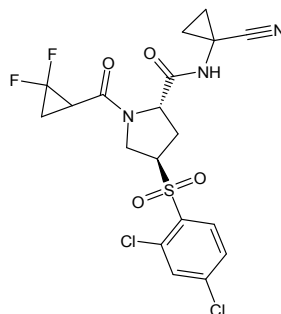
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclobutano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 168 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 15 (250 mg) y el ácido 1-(trifluormetil)-1- ciclobutanocarboxílico (167 mg), obteniéndose 73 mg (21 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 538,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 170

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(2,2-difluor-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

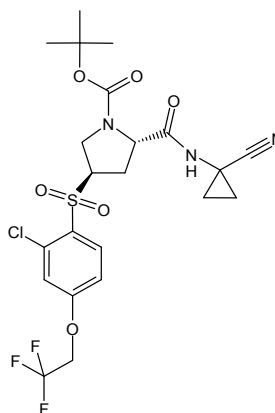


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 168 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 15 (250 mg) y el ácido 2,2-difluorciclopropano-1-carboxílico (118 mg), obteniéndose 41 mg (13 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 492,0$ $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 171

(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



10

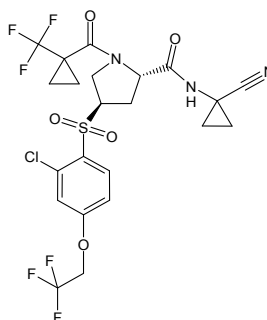
Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar a la serie de reacciones del ejemplo 122 empleando como material de partida el 2,2,2-trifluoretanol en lugar del 1,1,1-trifluor-propan-2-ol, obteniéndose una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 552,1$ $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 172

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

20



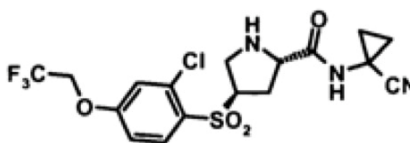
25

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 173 (56 mg), obteniéndose 11 mg (15 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 588,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 173

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

30

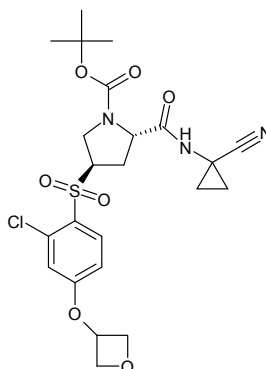


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 171 (86 mg), obteniéndose 56 mg (79 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 452,1 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 174

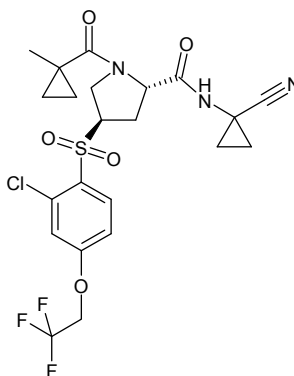
(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



- 10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar a la serie de reacciones del ejemplo 122 empleando como material de partida el 3-hidroxioxetano en lugar de 1,1,1-tri-fluor-propan-2-ol, obteniéndose un material amorfo de color blanco mate. EM (ESI): $m/z = 526,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 175

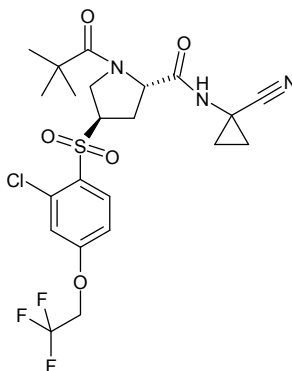
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 173 (100 mg), obteniéndose 21 mg (18 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 534,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 176

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico

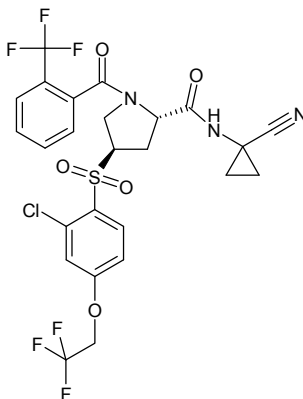


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 173 (100 mg), obteniéndose 14 mg (12 %) de un material amorfo de color blanco mate. EM (ESI): $m/z = 536,1 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 177

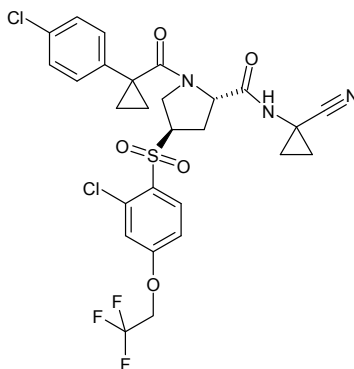
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-trifluormetil-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 173 (100 mg), obteniéndose 53 mg (38 %) de un material amorfo de color blanco mate. EM (ESI): $m/z = 624,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 178

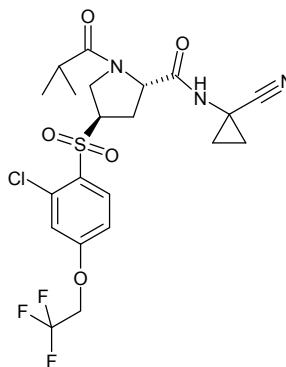
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 173 (100 mg), obteniéndose 54 mg (39 %) de un material amorfo de color blanco mate. EM (ESI): $m/z = 630,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 179

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-isobutiril-pirrolidina-2-carboxílico

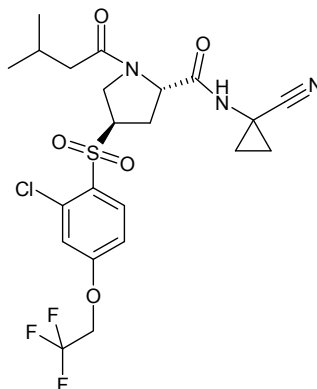


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 173 (100 mg), obteniéndose 39 mg (34 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 522,2 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 180

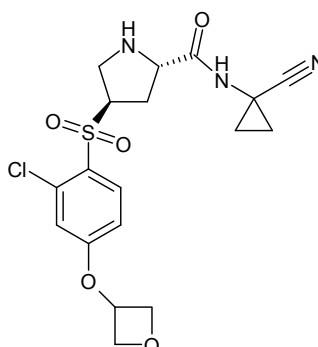
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(3-metil-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico



10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 173 (100 mg), obteniéndose 29 mg (24 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 536,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 181

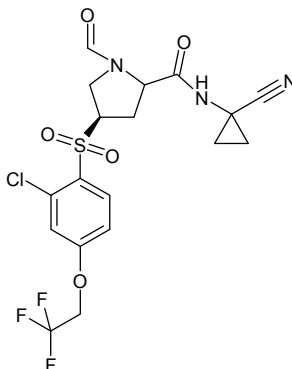
15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 174 (261 mg), obteniéndose 179 mg (85 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 426,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 182

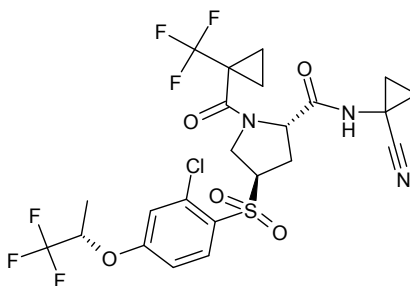
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 175, obteniéndose 33 mg (31 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 426,1$ $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 183

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- a) (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo
Se disuelve a t.amb. el compuesto del ejemplo 120c (3,0 g) en DMA (30 ml). A esta solución se le añade el (S)-2,2,2-trifluorisopropanol (1,2 eq.; 0,973 g) y el Cs_2CO_3 (1,2 eq.; 2,78 g). Se agita la mezcla reaccionante en un horno microondas a 140°C durante 30 min. Se añade (S)-2,2,2-trifluoroisopropanol adicional (0,4 eq.; 0,324 g) a la mezcla reaccionante y se agita de nuevo en un horno microondas a 140°C durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve el residuo en CH_2Cl_2 (250 ml), se extrae sucesivamente con una solución acuosa 0,5N de HCl (100 ml) y con salmuera. Se lava la fase acuosa dos veces con CH_2Cl_2 (150 ml), se lava con salmuera, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. Se purifica el residuo a través de gel de sílice con n-heptano:AcOEt, obteniéndose 2,66 g (73 %) del compuesto 183a en forma de goma incolora. EM (ESI): $m/z = 416,1$ $[M+H-\text{Boc}]^+$.
- b) (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
Se disuelve el compuesto del ejemplo 183a (0,5 g) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se añade el TFA (10,0 eq.; 0,74 ml) a la solución incolora transparente. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se forma una solución transparente, de color ligeramente amarillo. Se diluye la mezcla reaccionante con CH_2Cl_2 (20 ml), se extrae con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10%, se lava la fase acuosa dos veces con CH_2Cl_2 , se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran, obteniéndose 407 mg (100 %) del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro. EM (ESI): $m/z = 416,1$ $[M+H]^+$.
- c) (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
Se disuelve el compuesto del ejemplo 183b (400 mg) en DMF (4,0 ml). Se añaden a la suspensión el HATU (732 mg), la DIEA (249 mg) y el ácido 1-(trifluormetil)ciclopropano-1-carboxílico (178 mg) (después de la adición del HATU se forma una suspensión ligeramente amarilla). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente a sequedad, se disuelve el residuo en CH_2Cl_2 (25 ml), se extrae sucesivamente con una solución acuosa 0,5N de HCl, una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10 % y salmuera. Se lavan las fases acuosas totalmente con CH_2Cl_2 (100 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con n-heptano:AcOEt, obteniéndose 219 mg (41 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 552,1$ $[M+H]^+$.

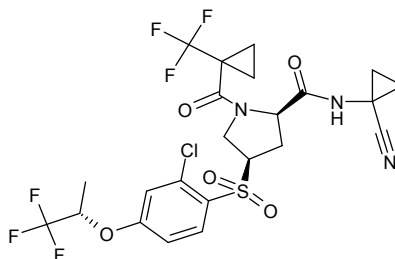
d) (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxilato de litio

En atmósfera inerte, a una solución incolora del compuesto del ejemplo 183c (0,21 g) en THF (0,8 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de hidróxido de litio (1,9 eq.; 17 mg) en agua (1,2 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 205 mg (99 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 538,1$ $[M-H-Boc]^+$.

Para obtener la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico, se disuelve el compuesto del ejemplo 183c (200 mg) en DMF (2,0 ml). A esta solución se le añaden el HATU (420 mg), la DIEA (143 mg) y el clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropano-carbonitrilo clorhidrato. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Después se evapora el disolvente a presión reducida a sequedad. Se disuelve el residuo en CH_2Cl_2 (25 ml), se extrae sucesivamente con una solución acuosa 0,5 N de HCl, una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10 % y salmuera. Se lavan las fases acuosas totalmente con CH_2Cl_2 (50 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con n-heptano:AcOEt, obteniéndose 130 mg (59 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 602,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 184

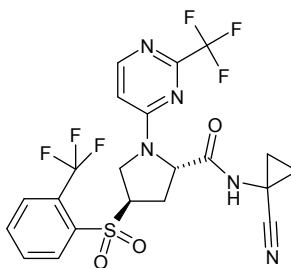
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 183, obteniéndose un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 602,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 185

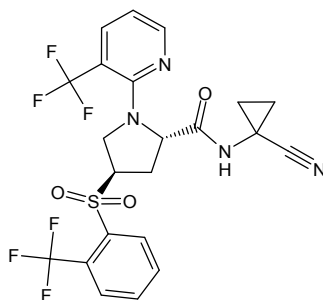
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(2-trifluormetil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico



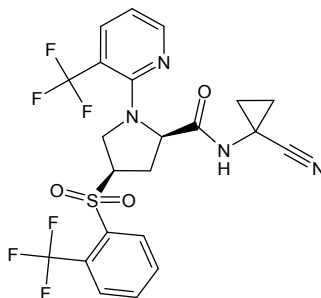
Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 186, empleando la 4-cloro-2-(trifluormetil)pirimidina en el paso a. EM (ESI): $m/z = 534,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 186 y ejemplo 187

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



y
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



5

a) (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo y (2R,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo. Se trata una solución del compuesto 192e (0,20 g, 1,0 eq.) en acetonitrilo (0,3 ml) con 2-cloro-3-(trifluormetil)-piridina (0,72 g, 7,0 eq.) y trietilamina (0,14 g, 2,5 eq.). Se irradia la mezcla en un horno microondas a 190°C durante 1 h y después a 200°C durante 30 min. Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de tolueno/acetato de etilo se obtienen el (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en forma de aceite ligeramente amarillo (0,048 g, 17%) y el (2R,4R)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco (0,025 g, 8%). EM (ESI): m/z = 497,0 [M+H]⁺.

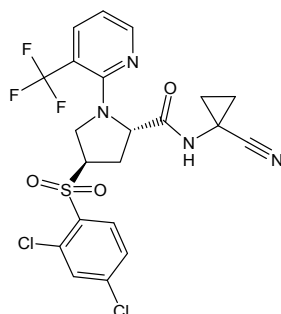
b) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico. Se disuelve el (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo (0,043 g, 1,0 eq.) en etanol (2,0 ml) y se trata con LiOH 1N (0,17 ml, 2,0 eq.). Se agita la mezcla a t.amb. durante 4,5 h. Se evapora el disolvente, se suspende el residuo en agua y se acidifica a pH 1 con HCl 1N. Se filtra el ácido precipitado y se lava con agua, obteniéndose un sólido blanco (0,034 g, 84%). Se disuelve el sólido en THF seco (1,0 ml) y se trata con N-metilmorfolina (0,022 g, 3,0 eq.). Se enfría la mezcla a 0°C y se trata con clorofornio de isobutilo (0,012 g, 1,2 eq.). Se agita la mezcla a 0°C durante 2 h, formándose un color rojo brillante. Se disuelve el clorhidrato del cianato de 1-aminociclopropilo (0,010 g, 1,2 eq.) en DMF seca (1 ml) y seguidamente se añade esta solución por goteo, se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico y agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de tolueno/acetonitrilo se obtienen la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite ligeramente amarillo (0,005 g, 13%) y la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,004 g, 10%). EM (ESI): m/z = 533,1 para ambos compuestos [M+H]⁺.

Ejemplo 188 y ejemplo 189

40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

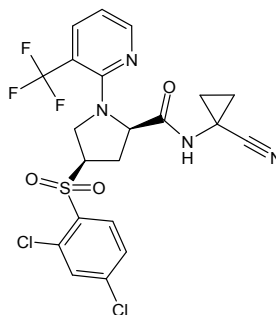
5

10



y

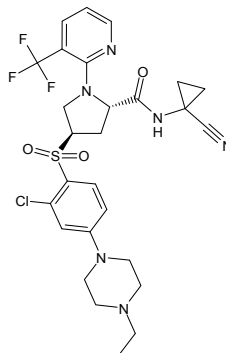
- 15 1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



- 20 Se obtienen los compuestos epigrafiados de modo similar a los ejemplos 164 y 166, empleando la 2-cloro-3-trifluor-metil-piridina en el paso 164a y el 2,4-diclorotiofenol en el paso 164c. Se realiza el paso final del modo descrito en el ejemplo 166, obteniéndose los dos compuestos, que pueden separarse mediante dos cromatografías flash sucesivas a través de gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol y un gradiente de tolueno/acetonitrilo. EM (ESI): $m/z = 533,3 [M+H]^+$ y $533,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 190 y ejemplo 191

- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

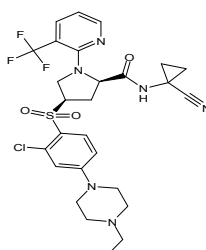


y

30

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

35

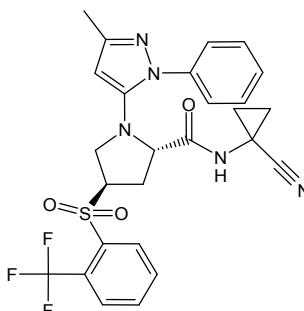


Se trata una solución de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico (0,084 g, 1,0 eq.) en DMA seca (1,5 ml) con N-etilpiperazina (0,032 g, 1,7 eq.) y carbonato de cesio (0,09 g, 1,7 eq.) y se agita a t.amb. durante 3 d. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado. Mediante dos purificaciones por cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol y un gradiente de diclorometano solo se obtienen los compuestos epigrafiados en forma de sólido blancos: la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(3-tri-fluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico (0,003 g, 3%) y la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(3-tri-fluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico (0,002 g, 2%). EM (ESI): m/z = 611,2 [M+H]⁺ para ambos compuestos.

Se obtiene la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico de modo similar a los ejemplos 164 y 166, empleando el 2-cloro-4-fluortiofenol en el paso 164c.

Ejemplo 192

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



(2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo
A una solución agitada del (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (1,0 eq., 5,0 g) en acetato de etilo (250 ml) se le añade la dicitohexamina (2,0 eq., 8,62 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante 5 min, con lo cual se forma un precipitado blanco. Se evapora una parte del acetato de etilo y se deja la suspensión resultante en reposo durante 30 min, después se filtra y se lava con éter de dietilo (30 ml). Se seca el líquido filtrado brevemente con alto vacío y se suspende de nuevo en DMF anhidra (50 ml). Se trata la mezcla reaccionante con bromuro de etilo (4,0 eq., 6,46 ml) y se agita en un matraz sellado durante 18 horas. Los análisis por CCF y EM indican que la reacción ha finalizado. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se concentra el líquido filtrado a sequedad, se recoge el residuo en acetato de etilo (50 ml) y se lava la fase orgánica una vez con agua y una vez con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite incoloro (4,87 g; 87%). Se emplea el producto en bruto sin más purificación. EM (ESI): m/z = 204,1 [M+H - Boc]⁺.

b) (2S,4S)-4-(3-nitro-bencenosulfonilo)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo
Se disuelve el compuesto 192a (4,87 g, 1 eq.) en diclorometano (50 ml) y se trata con el cloruro de 3-nitrobenceno-sulfonilo (5,25 g, 1,20 eq.). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C empleando un baño de hielo y se añade por goteo durante 10 minutos la trietilamina (7,81 ml, 3,0 eq.). Se observa un cambio de color, que vira del incoloro al amarillo brillante. Se deja calentar de nuevo la mezcla reaccionante a t.amb. (todavía sobre el baño de hielo) y se agita durante una noche. Se forma una solución anaranjada oscura. Los análisis de CCF y EM indican que la reacción ha finalizado. Se diluye la mezcla reaccionante con más diclorometano (50 ml) y se extrae sucesivamente con HCl acuoso 0,5 M y una solución saturada de carbonato sódico. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran,

obteniéndose una goma marrón (8,45 g; 101%). Se emplea el producto en bruto sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 445,2$ $[M+H]^+$.

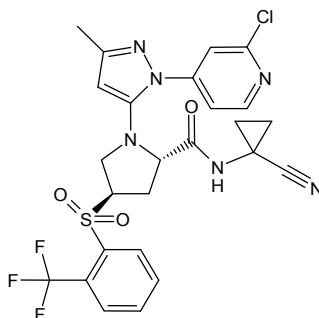
- c) (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-fenilsulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo
 5 En atmósfera de argón se suspende el NaH (1,24 g, 1,50 eq.) en THF seco (220 ml). En atmósfera de argón se añade por goteo durante 10 min el 2-trifluor-metiltiofenol (3,76 ml, 1,50 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h. Se diluye el compuesto 192b (8,45 g, 1 eq.) en THF (50 ml) y en atmósfera de argón se añade esta solución durante 10 min a la mezcla reaccionante. Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 h, durante este tiempo se forma una suspensión blanca. Los análisis de CCF y EM indican
 10 que la reacción ha finalizado. Se vierte la mezcla reaccionante a t.amb. sobre agua (450 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 350 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite anaranjado (9,11 g; 114%). Se emplea el producto en bruto sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 419,9$ $[M+H]^+$.
- d) (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo
 15 Se disuelve el compuesto 192c (9,11 g, 1 eq.) en diclorometano (65 ml) y se le añade en porciones a t.amb. durante 20 min el ácido m-cloroperbenzoico (13,4 g, 2,5 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 17 h, en este tiempo se forma un precipitado blanco. Se filtra el precipitado y se lava con diclorometano (30 ml). Se diluye ligeramente el líquido filtrado con diclorometano (30 ml) y se trata con una
 20 solución saturada de carbonato sódico (50 ml). Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano (3 x 40 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo (8,30 g). Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma incolora (5,14 g; 52%). EM (ESI): $m/z = 452,1$ $[M+H]^+$.
- e) (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo
 25 Se diluye el compuesto 192d (5,14 g, 1 eq.) en diclorometano (35 ml), al que se añade el TFA (10,98 ml, 12,60 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1,5 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se recoge el residuo en diclorometano (40 ml) y se extrae dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se
 30 concentran, obteniéndose un sólido blanco (3,96 g; 99%). Se emplea el producto en bruto sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 352,2$ $[M+H]^+$.
- f) (2S,4R)-1-(3-oxo-butilil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo
 35 Se disuelve el compuesto 192e (3,0 g, 1 eq.) en tolueno (70 ml), al que se añade con agitación el acetoacetato de tert-butilo (1,42 ml, 1 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante una noche. Se hace el seguimiento del progreso de la reacción mediante CCF y EM. Una vez finalizada, se evapora el disolvente, obteniéndose un aceite marrón (4,1 g). Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite
 40 viscoso de color marrón (3,1 g, 84%). EM (ESI): $m/z = 436,1$ $[M+H]^+$.
- g) (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutilil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo
 En atmósfera de argón se diluye el compuesto 192f (3,1 g, 1 eq.) en tolueno (120 ml), al que se añade con agitación el reactivo de Lawesson (1,45 g, 0,5 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 75°C durante una
 45 noche. Se hace el seguimiento del progreso de la reacción mediante CCF y EM. Una vez finalizada, se evapora el disolvente, obteniéndose un aceite rojo oscuro (5,0 g). Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón (2,18 g, 67%). EM (ESI): $m/z = 452,0$ $[M+H]^+$.
- h) (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo
 50 En atmósfera de nitrógeno se suspende el compuesto 192g (0,290 g, 1 eq.) en tolueno (12 ml), al que se añade la fenil-hidrazina (0,08 ml, 1,2 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 2 horas. Los análisis de CCF y EM indican que la reacción ha finalizado. Se diluye la mezcla reaccionante en tolueno (30 ml), se extrae con HCl acuoso 0,5 N y se lava una vez con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se
 55 secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite marrón (0,35 g). Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado (0,17 g, 51%). EM (ESI): $m/z = 508,2$ $[M+H]^+$.
- i) ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico
 60 Se suspende el compuesto 192h (0,17 g, 1 eq.) en metanol (20 ml). Se le añade el LiOH 1N (0,66 ml, 2 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Los análisis de CCF y EM indican que la reacción ha finalizado. Se evapora el metanol y se disuelve el residuo resultante en agua (25 ml). Se acidifica la solución con HCl acuoso 1N. El ácido deseado no precipita por completo, por ello se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se

filtran y se concentran, obteniéndose un aceite incoloro (0,12 g; 75%). Se emplea el producto en bruto sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 480,2 [M+H]^+$

- 5 j) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico
- En atmósfera de nitrógeno se diluye el compuesto 192i (0,12 g, 1 eq.) en THF seco (5 ml), que se añade la 4-metil-morfolina (0,08 ml, 3 eq.). Todavía en atmósfera de nitrógeno se enfría la mezcla reaccionante a -15°C empleando un baño de hielo con sal. Se añade por goteo durante 3 minutos el cloroformiato de isobutilo (0,04 ml, 1,2 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a -15°C durante 2 h. Se disuelve el clorhidrato del cianato de 1-aminociclopropilo (0,035 g, 1,2 eq.) en DMF seca (2 ml) y se añade por goteo esta solución, se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF y EM. Una vez finalizada, se evapora el disolvente, obteniéndose un aceite marrón (0,200 g). Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (0,118 g, 87%). EM (ESI): $m/z = 544,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 193

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

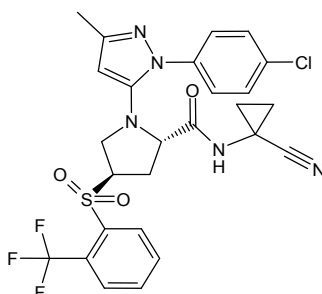


20

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 192, sustituyendo la fenil-hidrazina por la (2-cloro-piridin-4-il)-hidrazina en el paso h. EM (ESI): $m/z = 579,1, 581,0 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 194

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



30

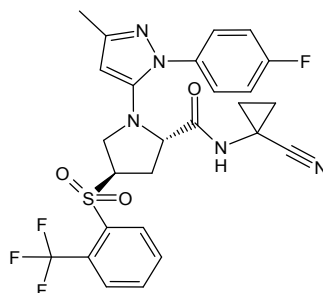
35

- 40 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 192, sustituyendo la fenil-hidrazina por la 4-cloro-fenilhidrazina en el paso h. EM (ESI): $m/z = 578,1, 580,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 195

- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-fluor-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

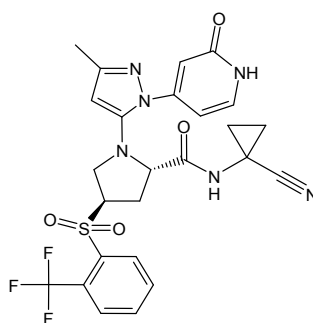
50



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 192, sustituyendo la fenil-hidrazina por la 4-fluor-fenilhidrazina en el paso h. EM (ESI): $m/z = 562,2 [M+H]^+$.

5 **Ejemplo 196**

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

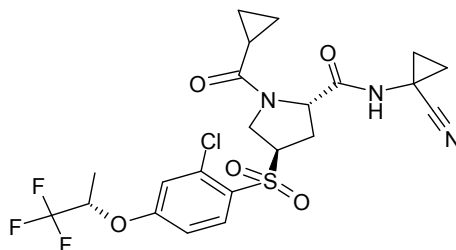


10

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 192, sustituyendo la fenil-hidrazina por la 4-hidrazino-1H-piridin-2-ona en el paso h. EM (ESI): $m/z = 561,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 197

15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-ciclopropanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico

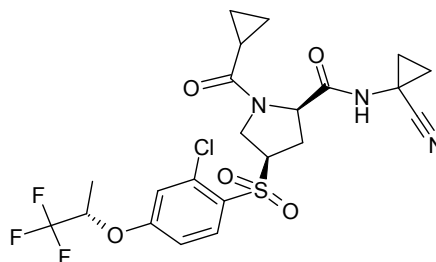


Se produce el compuesto epigrafiado a partir del compuesto del ejemplo 183a con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 149 a través de los compuestos intermedios 197a ((2S,4R)-1-tert-butoxicarbonil-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de litio), 197b ((2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo) y 197c ((1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico; 150 mg), obteniéndose 76 mg (44 %) de un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 534,2 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 198

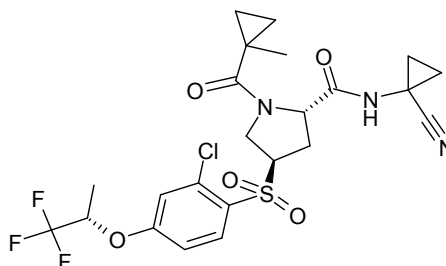
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-ciclopropanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 197, obteniéndose un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 534,2 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 199

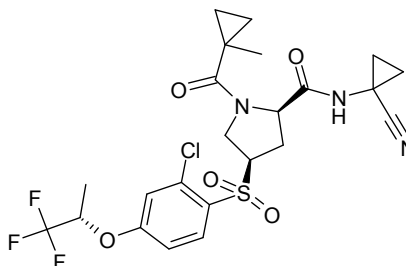
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 197 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 197c (150 mg), obteniéndose 101 mg (57 %) de una goma incolora. EM (ESI): $m/z = 548,2 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 200

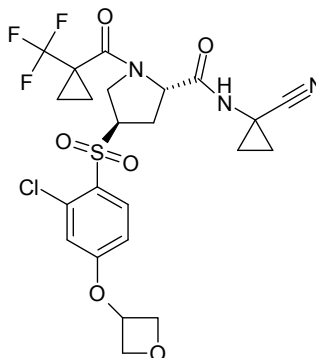
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 199, obteniéndose un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 548,2 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 201

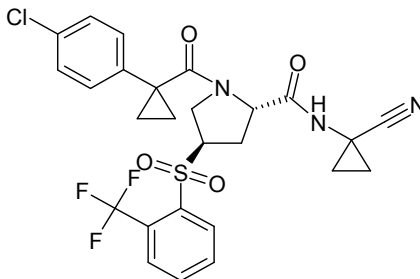
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 181 (90 mg), obteniéndose 10 mg (8 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 562,2$ $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 202

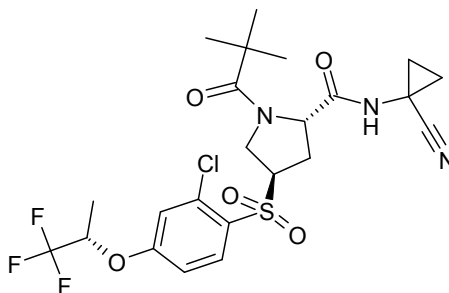
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 43 (160 mg), obteniéndose 161 mg (75 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 566,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 203

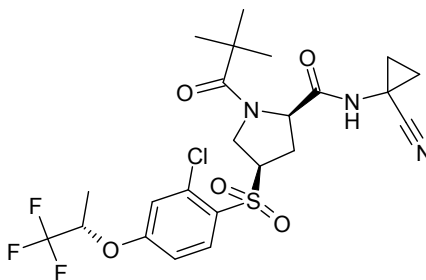
15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico



20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 197 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 197c (150 mg), obteniéndose 63 mg (36 %) de un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 550,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 204

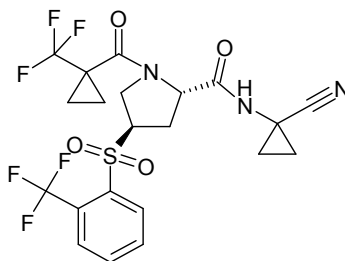
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico



25 Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 203, obteniéndose un sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 550,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 205

30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

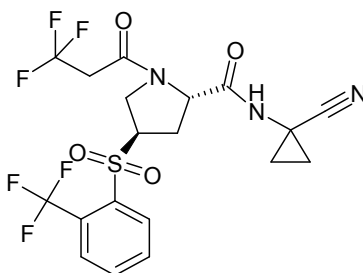


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 43 (80 mg), obteniéndose 44 mg (45 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 524,1 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 206

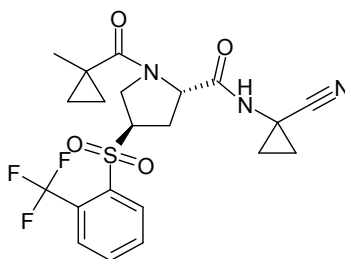
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 43 (80 mg), obteniéndose 56 mg (60 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 498,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 207

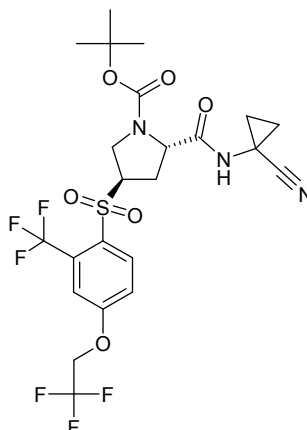
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 43 (80 mg), obteniéndose 47 mg (53 %) de un sólido amorfo. EM (ESI): $m/z = 470,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 208

(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



a) 4-fluor-2-trifluormetil-bencenotiol

En atmósfera de N_2 y a temperatura ambiente se disuelve el cloruro de 4-fluor-2-(trifluormetil)-bencenosulfonilo (2,0 g) en dioxano (12 ml). Después se añade agua (3,0 ml) y el clorhidrato de la tris-(2-carboxietil)fosfina (8,73 g). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se disuelve con agua (30 ml). Se extrae el producto con CH_2Cl_2 (100 ml), varias veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y se secan con Na_2SO_4 . Se filtra la fase orgánica y se concentra a sequedad, obteniéndose 1,27 g (85 %) de un líquido incoloro, que se emplea sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 194,9 [M-H]^+$.

b) (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenilsulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

Se produce el compuesto epigrafiado a partir del compuesto del ejemplo 120a (1,1 g) y el del ejemplo 208a (0,6 g) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 98b, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro (0,93 g; 86%). EM (ESI): $m/z = 332,2 [M+H]^+$.

c) (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

Se produce el compuesto epigrafiado a partir del compuesto del ejemplo 208b (0,932 g) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 120c, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso de color ligeramente amarillo (0,958 g; 96%). EM (ESI): $m/z = 456,1 [M+H]^+$.

d) (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

Se produce el compuesto epigrafiado a partir del compuesto del ejemplo 208c (0,5 g) y 2,2,2-trifluoretanol (0,132 g) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 122a, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón (0,587 g; 99%). EM (ESI): $m/z = 536,1 [M+H]^+$.

e) (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo

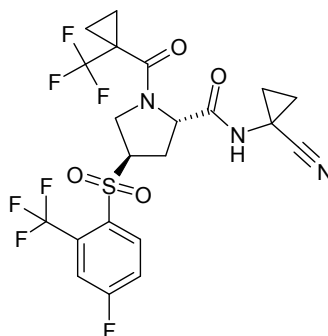
Se produce el compuesto epigrafiado a partir del compuesto del ejemplo 208d (0,587 g) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 122b. Se trata la sal de litio obtenida con CH_2Cl_2 y se extrae con una solución acuosa 0,1 M de HCl y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 . Se filtra la fase orgánica y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (0,587 g; 100%). EM (ESI): $m/z = 544,1 [M+Na]^+$.

(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto final 208 a partir del compuesto del ejemplo 208e (0,587 g) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 122, obteniéndose 0,544 g (84%) de un sólido amorfo de color blanco mate. EM (ESI): $m/z = 586,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 209

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo

Se produce el compuesto epigrafiado a partir del compuesto del ejemplo 208c (250 mg) de modo similar al método descrito en el ejemplo 208e, obteniéndose 236 mg (97 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 342,0$ $[M+H-Boc]^+$.

b) (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se produce el compuesto epigrafiado a partir del compuesto del ejemplo 209a (236 mg) de modo similar al método descrito en el ejemplo 208, obteniéndose 373 mg (138 %) de un aceite viscoso incoloro. EM (ESI): $m/z = 504,1$ $[M+H]^+$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

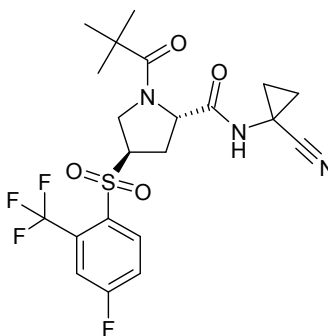
Se obtiene el compuesto del ejemplo 209c a partir del compuesto del ejemplo 209b (373 mg) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 197c, obteniéndose 318 mg (106 %) de un sólido amorfo de color marrón. EM (ESI): $m/z = 404,1$ $[M+H]^+$.

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto final del ejemplo 209 a partir del compuesto del ejemplo 209c (106 mg) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 135, obteniéndose 42 mg (30 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 542,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 210

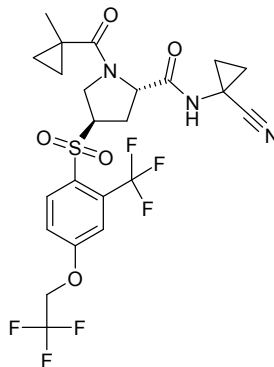
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2-dimetil-propionil)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado a partir del compuesto del ejemplo 209c (106 mg) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 209, obteniéndose 14 mg (11 %) de un sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 490,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 211

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



a) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

5

Se produce el compuesto epigrafiado a partir del compuesto del ejemplo 208 (389 mg) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 209c, obteniéndose el compuesto del ejemplo 211a (258 mg; 80%) en forma de material amorfo ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 486,2 [M+H]^+$.

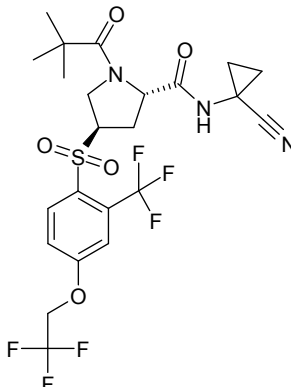
10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto final del ejemplo 211 a partir del compuesto del ejemplo 211a (100 mg) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 210, obteniéndose 85 mg (73 %) en forma de material amorfo ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 568,3 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 212

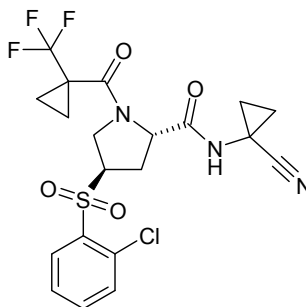
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2-dimetil-propionil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



20 Se produce el compuesto epigrafiado a partir del compuesto del ejemplo 211a (100 mg) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 210, obteniéndose 78 mg (67 %) en forma de material amorfo ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 570,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 213

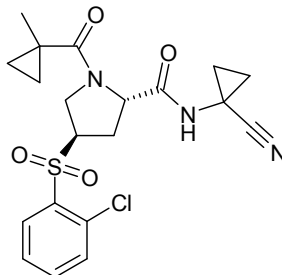
25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 (100 mg), obteniéndose 90 mg (72 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 490,2$ $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 214

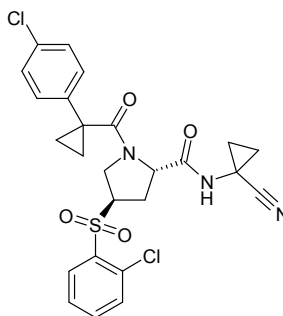
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 (100 mg), obteniéndose 83 mg (75 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 436,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 215

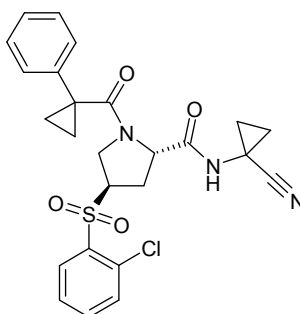
15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 (100 mg), obteniéndose 113 mg (83 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 532,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 216

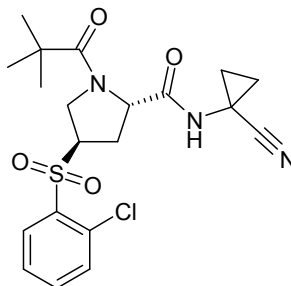
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



25 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 (100 mg), obteniéndose 97 mg (76 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 498,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 217

30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico

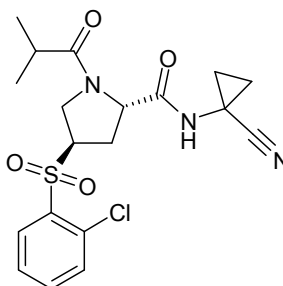


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 (100 mg), obteniéndose 72 mg (64 %) de un sólido amorfo. EM (ESI): $m/z = 438,2$ $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 218

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico



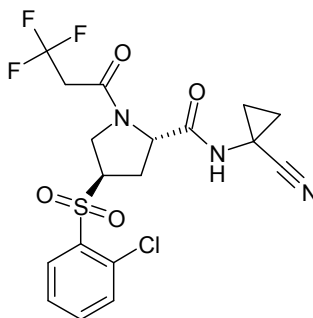
Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 (100 mg), obteniéndose 86 mg (79 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 424,2$ $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 219

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico

15

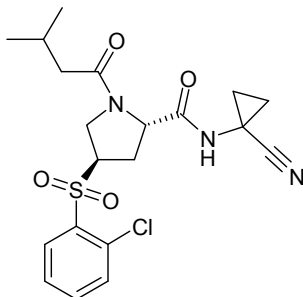


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 (100 mg), obteniéndose 89 mg (75 %) de un sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 464,1$ $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 220

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico

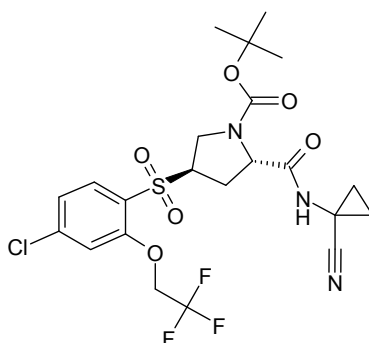


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 (100 mg), obteniéndose 83 mg (74 %) de un sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 438,2$ $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 221

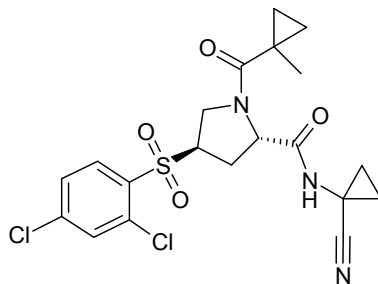
(2S,4R)-4-[4-cloro-2-(2,2,2-trifluoroeto)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



- 10 Se aísla el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 171 cuando se parte del (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-di-carboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo en lugar del (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-di-carboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo, obteniéndose 341 mg (25 %) de una espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 552,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 222

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

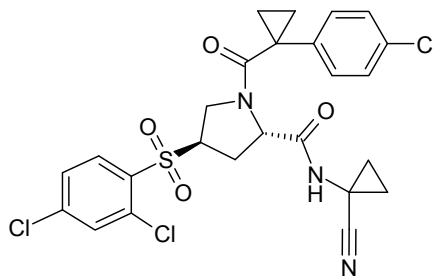


- 20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 149 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 15 en forma de base libre (150 mg), obteniéndose 117 mg (64 %) de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 470,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 223

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2,4-dicloro-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

25

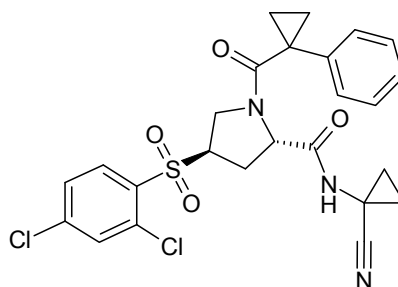


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 222 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 15 como base libre (150 mg), obteniéndose 143 mg (65 %) de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 568,2 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 224

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



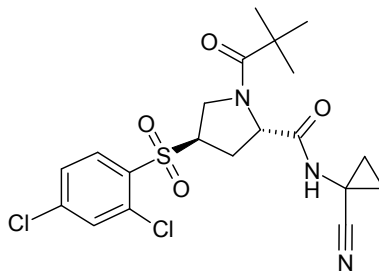
10

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 222 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 15 como base libre (150 mg), obteniéndose 131 mg (64 %) de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 532,1 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 225

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico



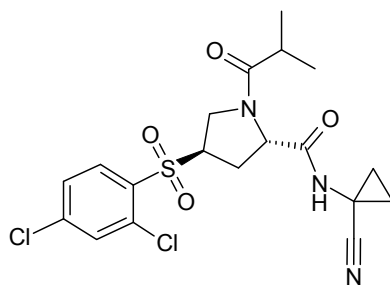
20

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 222 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 15 como base libre (150 mg), obteniéndose 99 mg (54 %) de una espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 472,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 226

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-isobutiril-pirrolidina-2-carboxílico

25

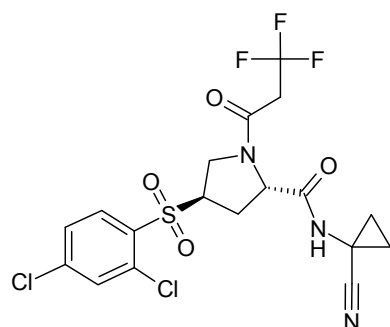


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 222 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 15 como base libre (150 mg), obteniéndose 103 mg (58 %) de sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 458,1 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 227

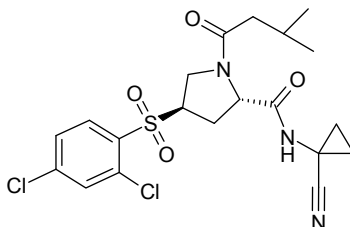
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico



10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 222 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 15 como base libre (150 mg), obteniéndose 98 mg (51 %) de una espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 498,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 228

15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico

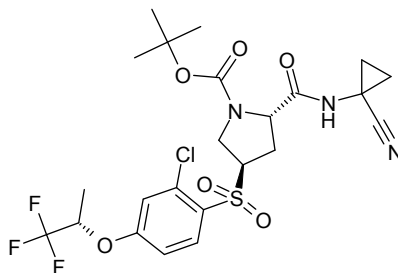


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 222 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 15 como base libre (150 mg), obteniéndose 90 mg (49 %) de material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 472,1 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 229

(2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

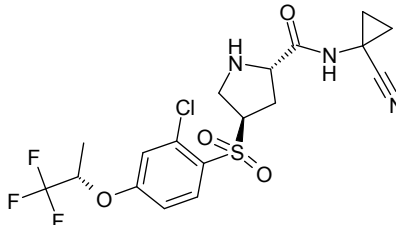


25

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 122 empleando como material de partida el (S)-trifluorisopropanol, obteniéndose 74 % de una espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 566,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 230

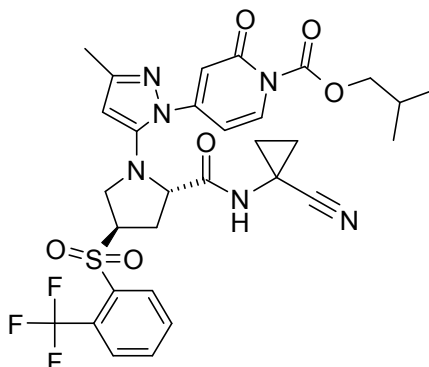
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 Se disuelve el compuesto del ejemplo 229 (8,1 g) en ácido fórmico (40,0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante un total de 8,0 h. Se trata la mezcla reaccionante con cuidado con una solución acuosa fría de Na_2CO_3 al 10 % (400 ml) hasta alcanzar un pH = 8. Se extrae la mezcla con CH_2Cl_2 (500 ml). Se lava la fase acuosa un total de 4 veces con CH_2Cl_2 , se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose 6,43 g (96 %) de material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 466,1$ $[M+H]^+$.

15 **Ejemplo 231**

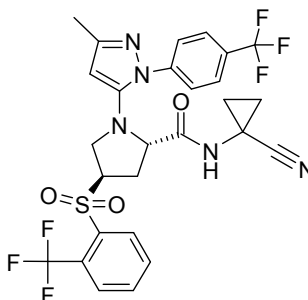
4-{5-[(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-2-oxo-2H-piridina-1-carboxilato de isobutilo



- 20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 192, sustituyendo la fenil-hidrazina por la 4-hidrazino-1H-piridin-2-ona en el paso h. EM (ESI): $m/z = 661$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 232

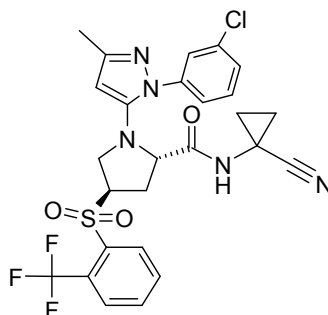
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 192, sustituyendo la fenil-hidrazina por la 4-tri-fluorometil-fenilhidrazina en el paso h. EM (ESI): $m/z = 612,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 233

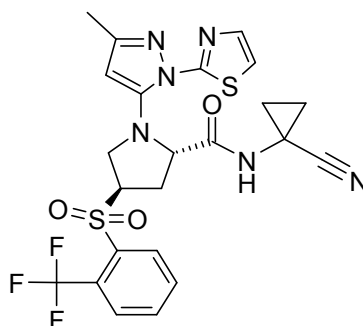
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 192, sustituyendo la fenil-hidrazina por la 3-cloro-fenilhidrazina en el paso h. EM (ESI): $m/z = 578,1$ $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 234**

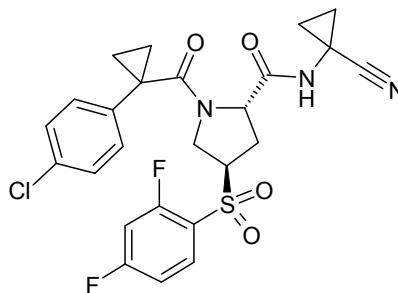
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 192, sustituyendo la fenil-hidrazina por la 2-hidrazino-1,3-tiazol en el paso h. EM (ESI): $m/z = 551,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 235

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2,4-difluor-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



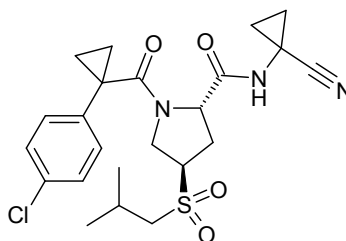
15

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 17 (44 mg), obteniéndose 25 mg (42 %) de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 534,1$ $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 236

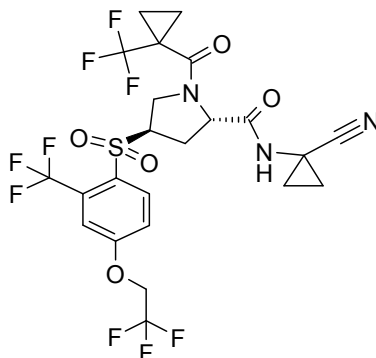
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 114 (28 mg), obteniéndose 25 mg (63 %) de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 472,1$ $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 237**

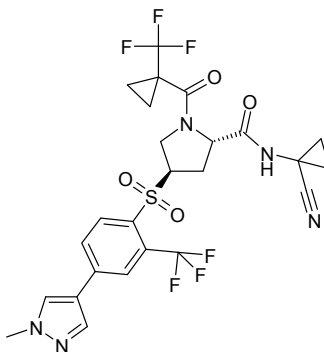
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



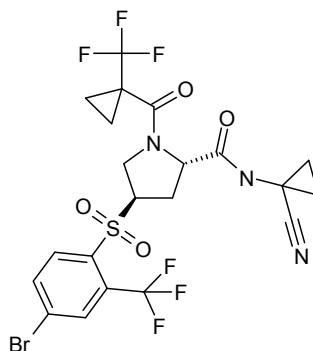
- 10 En atmósfera de N_2 y a temperatura ambiente se disuelve la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluometil-benceno-sulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico (20 mg, 41 μ moles; ejemplo 211a) en DMF (0,4 ml). Se añaden el ácido 1-trifluometil-ciclo-propanocarboxílico (10 mg, 62 μ moles; n° de reg. CAS 277756-46-4), HATU (23 mg, 62 μ moles) y DIEA (10 μ l, 62 μ moles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 h. Se añaden agua-hielo/salmuera = 1/1 e iPrOAc y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa otra vez con iPrOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con
- 15 agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na_2SO_4 . Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (13 mg, 21 μ moles; 51 %) en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 622,3$ $[M+H]^+$.

20 **Ejemplo 238**

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 a) Síntesis de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluometil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

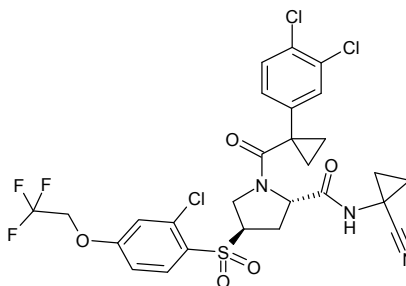


Se obtiene el compuesto del ejemplo 238a de modo similar al ejemplo 145 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 96 (375 mg), obteniéndose 297 mg (61 %) de espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 604,0$ $[M+H]^+$.

- 5 b) Síntesis de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico
- Se hace burbujear argón durante 15 minutos a través de una mezcla del compuesto 238a (0,100 g), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)-1H-pirazol(0,048 g, 1,4 eq.) y Na_2CO_3 (0,048 g, 2,7 eq.) en DMF (3,0 ml) y agua (226 μ l). Después se añade un complejo 1:1 de cloruro de [1,1-bis-(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (II) con CH_2Cl_2 (0,014 g, 0,1 eq.) y se calienta la mezcla anaranjada a 80°C durante 3 horas (el chequeo por CCF indica que la reacción se ha completado). Se enfría la mezcla a 25°C, se vierte sobre una mezcla de una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 5 %/hielo y se extrae con EtOAc (3x 50 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. Se adsorbe el material en bruto sobre gel de sílice de tipo Si-amina y se purifica una vez por cromatografía flash (20 g de Si-amina; CH_2Cl_2 /EtOAc). Después se purifica la mezcla obtenida por HPLC quiral preparativa, obteniéndose 17 mg (17 %) de un material incoloro amorfo. EM (ESI): $m/z = 604,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 239

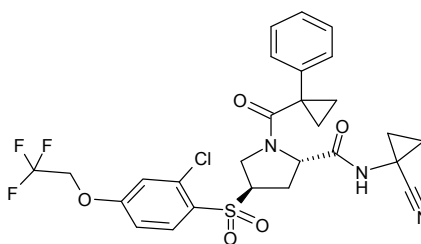
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 Se disuelve el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) en acetonitrilo (1 ml). A esta solución se le añaden el hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (126 mg), la diisopropiletilamina (44 mg) y el ácido 1-(3,4-diclorofenil)ciclopropanocarbónico (46 mg) y se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de semisólido incoloro (79 mg; 68 %). EM (ESI): $m/z = 664,1$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 240

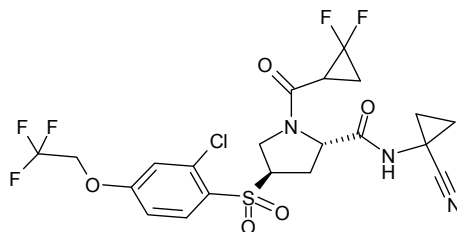
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 35 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-fenil-1-ciclopropanocarbónico, obteniéndose 53 mg (53 %) de un semisólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 696,12$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 241

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-di-fluor-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

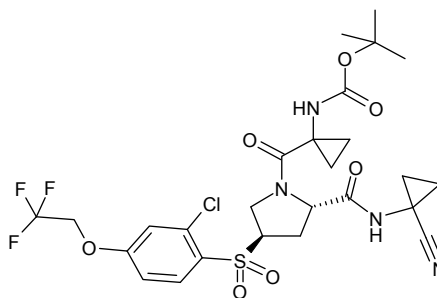


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 2,2-difluorciclopropano-carboxílico, obteniéndose 59 mg (59 %) de un semisólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 554,0 [M-H]^-$.

5

Ejemplo 242

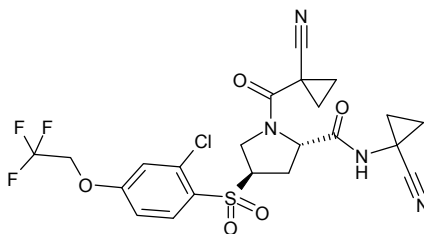
{1-[(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclopropil}-carbamato de tert-butilo



10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y ácido 1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclopropanocarboxílico, obteniéndose 30 mg (27 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 657,1 [M+Na]^+$.

Ejemplo 243

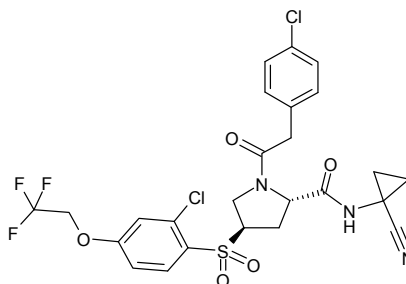
15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-cianociclopropanocarboxílico, obteniéndose 55 mg (58 %) de un semisólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 662,1 [M+Na]^+$.

Ejemplo 244

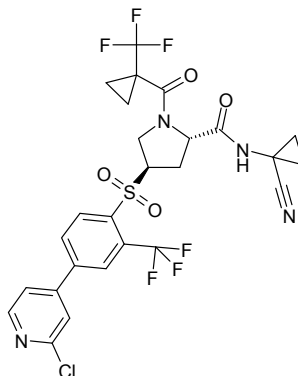
25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 4-clorofenilacético, obteniéndose 100 mg (rendimiento cuantitativo) de un líquido incoloro. EM (ESI): $m/z = 604,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 245

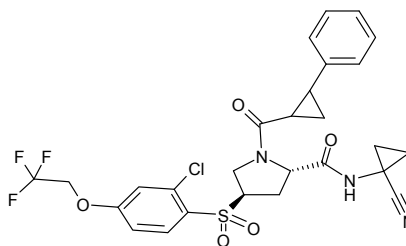
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 238 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 238a) (100 mg), obteniéndose 53 mg (50 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 634,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 246

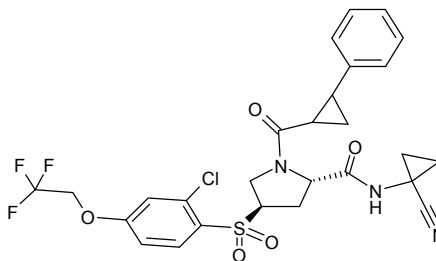
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 Se disuelve el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) en acetonitrilo (1 ml). A esta solución se le añaden el hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (126 mg), la diisopropiletilamina (44 mg) y el ácido trans-2-fenil-1-ciclopropanocarboxílico (32 mg) y se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose una mezcla de diastereoisómeros. Se sigue purificando esta mezcla por HPLC quiral preparativa (fase estacionaria de Reprosil Chiral NR; disolvente: etanol/heptano = 3:7), siendo el compuesto epigrafiado el primero que se eluye; sólido blanco (21 mg; 28 %). EM (ESI): $m/z = 596,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 247

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-piridin-4-il-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



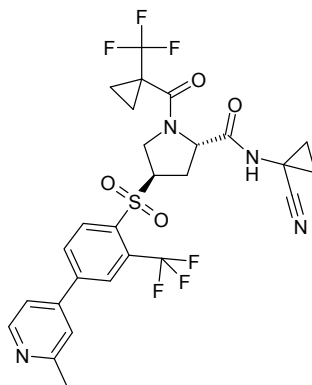
25

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 246, siendo el compuesto epigrafiado el segundo que se eluye; sólido blanco (24 mg; 32 %). EM (ESI): $m/z = 596,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 248

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

30

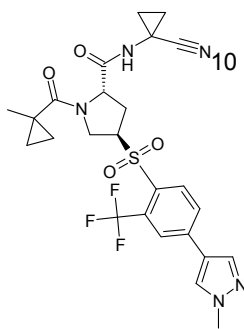


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 238 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 238a) (100 mg), obteniéndose 46 mg (45 %) de material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 615,1 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 249

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

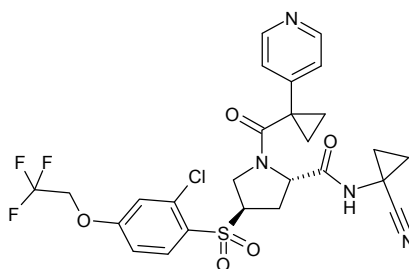


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 238 empleando como material de partida la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 270, 120 mg), obteniéndose 111 mg (92 %) de un sólido ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 550,2 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 250

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



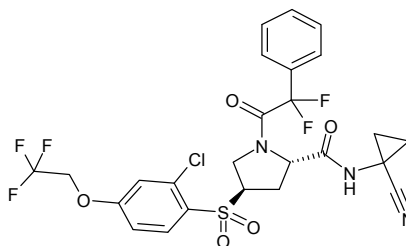
20

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-(piridina-4-il)ciclopropano-carboxílico, obteniéndose 114 mg (99 %) de una espuma anaranjada. EM (ESI): $m/z = 597,1,1 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 251

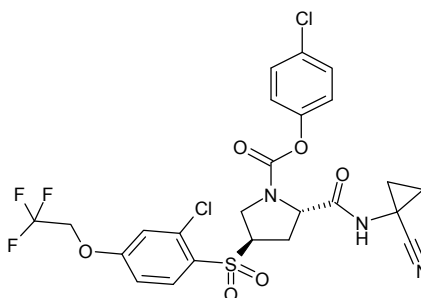
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-di-fluor-2-fenil-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 2,2-difluor-2-fenilacético, obteniéndose 86 mg (86 %) de espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 623,1 [M+Na]^+$.

Ejemplo 252

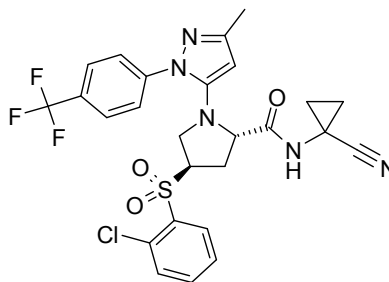
(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benceno-sulfonyl]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de 4-cloro-fenilo



Se disuelve el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) en acetonitrilo (1 ml). A esta solución se le añaden el clorocarbonato de 4-clorofenilo (39 mg) y la diisopropiletilamina (44 mg) y se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma incolora (86 mg; 84 %). EM (ESI): $m/z = 623,1 [M+NH_4]^+$.

Ejemplo 253

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

En atmósfera de argón, a una solución enfriada con hielo del (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (2,97 g, 7 mmoles; ejemplo 14) en diclorometano (25 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (2,82 ml, 37 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 h. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en iPrOAc (200 ml) y se enfría a 0°C. Se añade cuidadosamente una solución acuosa saturada de carbonato sódico (100 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa dos veces más con iPrOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua-hielo y salmuera y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,8 g, 7 mmoles; 81 %) en forma de aceite rojo, que tiene una pureza suficiente para emplearse en el paso siguiente. EM (ESI): $m/z = 304,1 [M+H]^+$.

b) (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192f, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con acetoacetato de tert-butilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

c) (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-tio-butiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192g, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el reactivo de Lawesson, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido rojo. EM (ESI): $m/z = 404,1$ $[M+H]^+$.

d) (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con 4-(trifluormetil)fenilhidrazina (n° de reg. CAS 368-90-1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 528,2$ $[M+H]^+$.

e) ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

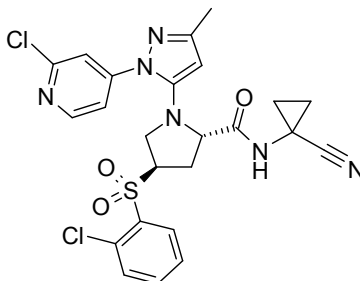
Se disuelve el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (27 mg, 51 μ moles) en THF (0,2 ml). Se le añade una solución de hidróxido de litio monohidratado (3 mg, 72 μ moles) en agua (0,2 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 14 h. Se añade agua-hielo/una solución acuosa 0,1 N de HCl = 1/1 e iPrOAc y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa otra vez con iPrOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na_2SO_4 . Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (26 mg, 51 μ moles; rendimiento cuantitativo) en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 514,3$ $[M+H]^+$.

f) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 578,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 254

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 253 c) con (2-cloro-piridin-4-il)-hidrazina (n° de reg. CAS 700811-29-6), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 495,1$ $[M+H]^+$.

b) ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

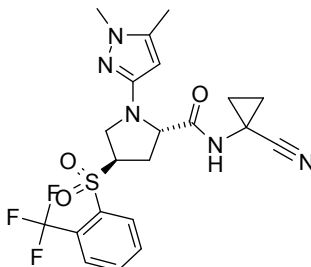
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 481,0$ $[M+H]^+$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 545,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 255

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



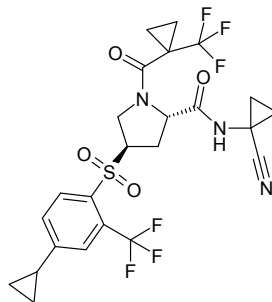
5 a) (2S,4R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-oxo-
10 tiobutil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) con la metil-
hidrazina (nº de reg. CAS 60-34-4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM
(ESI): m/z = 432,1 [M+H]⁺.

b) ácido (2S,4R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(1,5-dimetil-1H-
15 pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de
litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): m/z = 418,2 [M+H]⁺.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-benceno-
sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(1,5-
20 dimetil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-
amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el
compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): m/z = 482,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 256

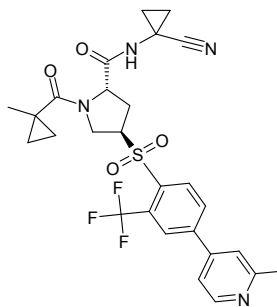
25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-ciclopropil-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluorometil-
ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



En un tubo sellado se disuelve el compuesto del ejemplo 238a) (50 mg) en tolueno (2,0 ml) y agua (0,1 ml).
Se introduce argón durante 15 minutos. En una corriente de argón se añaden a la solución la
30 triciclohexilfosfina (0,15 eq.), fosfato potásico tribásico (3,5 eq.) y acetato de paladio (II) (0,1 eq.). Se agita la
mezcla a 100°C durante 4 h, después a 25°C durante una noche. El análisis por LC-EM indica que el material
de partida se ha consumido por completo. Se disuelve la mezcla reaccionante con AcOEt (10 ml) y se extrae
con H₂O (2 x 5 ml). Se lavan las fases acuosas con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con
35 salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica la mezcla reaccionante
por cromatografía flash (4 g de SiO₂, gradiente: n-heptano 15% ->n-heptano/EtOAc = 1:4 durante 45 min),
obteniéndose 32 mg (68 %) de un material incoloro amorfo. EM (ESI): m/z = 564,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 257

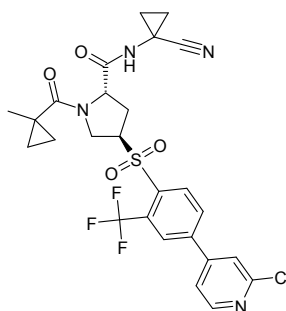
40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-
trifluorometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 249 empleando como material de partida la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 270, 100 mg), obteniéndose 84 mg (82 %) de una espuma ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 561,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 258

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



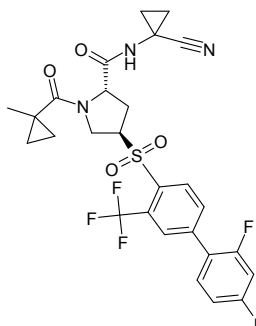
10

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 249 empleando como material de partida la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 270, 100 mg), obteniéndose 64 mg (60 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 581,2 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 259

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2',4'-difluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



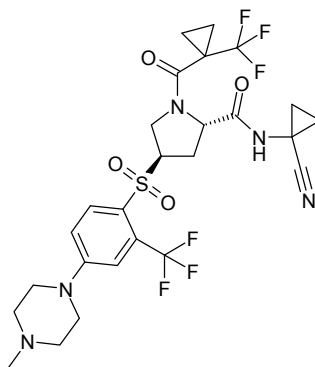
20

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 249 empleando como material de partida la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 270, 100 mg), obteniéndose 90 mg (85 %) de una espuma ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 582,2 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 260

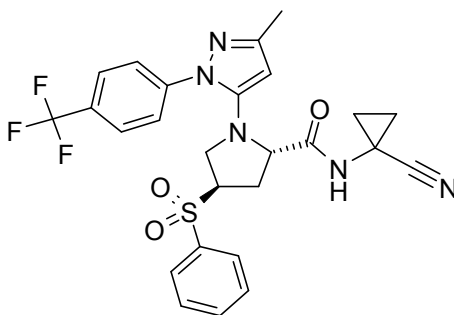
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se disuelve el compuesto del ejemplo 238a) (70 mg) en ACN (2 ml). Se añaden a la solución a 25°C la 1-metil-piperazina (0,02 ml, 1,4 eq.) y la base de Hünig (0,05 ml, 2 eq.). Se agita la mezcla durante una noche. El análisis por LC/EM indica que no hay reacción. Por ello se añade a la mezcla reaccionante más cantidad de 1-metil-piperazina (0,5 eq.) y se agita la mezcla a 55°C durante 24 h. Dado que la reacción todavía no se ha completado se añade a la solución más cantidad de 1-metil-piperazina (0,2 eq.) y se agita a 80°C durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose 17 mg (20 %) de un material incoloro amorfo. EM (ESI): $m/z = 622,4 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 261

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



- a) (2S,4R)-4-bencenosulfonil-pirrolidina-1,2-di-carboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo
 15 Con arreglo al procedimiento general C, se oxida el (2S,4R)-4-fenilsulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (Kyle, Donald James; Hiner, Roger Neal; solicitud internacional PCT (1992), WO 92/18155 A1) con ácido m-cloroperbenzoico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 370,1 [M+H]^+$.
- b) (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 a, se trata el (2S,4R)-4-bencenosulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo con ácido trifluor-acético en diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 270,2 [M+H]^+$.
- c) (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 f, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-bencenosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con acetoacetato de tert-butilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.
- d) (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-(3-oxo-tiobutilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 g, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el reactivo de Lawesson, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite rojo.
- e) (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-(3-oxo-tiobutilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con 4-(trifluormetil)fenilhidrazina (nº de reg. CAS 368-90-1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 394,1 [M+H]^+$.
- 40

f) ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-fluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

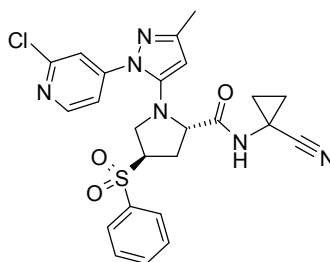
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 480,1 [M+H]^+$.

g) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 544,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 262

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 261 d) con la (2-cloro-piridin-4-il)-hidrazina (n° de reg. CAS 700811-29-6), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 461,3 [M+H]^+$.

b) ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

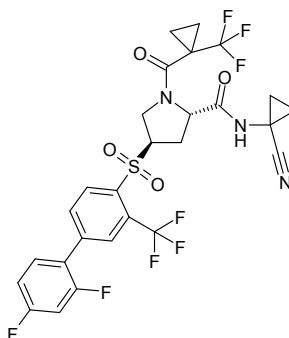
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 447,2 [M+H]^+$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 511,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 263

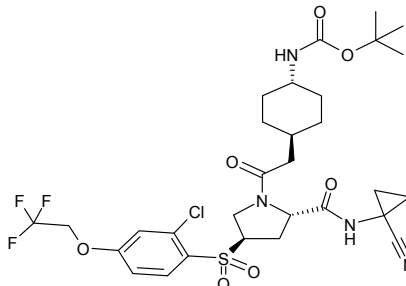
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2',4'-difluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-1-(1-trifluor-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 238 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 238a) (100 mg), obteniéndose 92 mg (87 %) de una espuma incolora. EM (ESI): m/z = 636,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 264

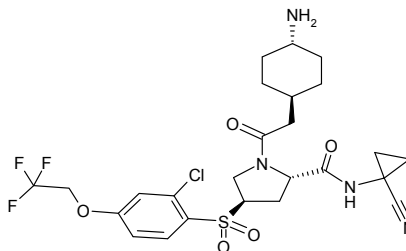
(4-{2-[(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo



10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido trans-4-tert-butoxi-carbonilaminociclohexilacético, obteniéndose 107 mg (33 %) de espuma blanca. EM (ESI): m/z = 691,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 265

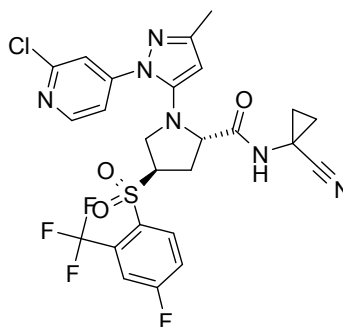
15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-amino-ciclohexil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



20 Se disuelve el compuesto del ejemplo 264 (87 mg) en ácido fórmico (0,4 ml) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua-hielo y diclorometano. Se ajusta el pH a 10 por adición de carbonato sódico sólido. Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se concentran a sequedad y se purifican por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma incolora (74 mg; 96 %). EM (ESI): m/z = 591,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 266

25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 a, se trata el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (ejemplo 208 c) con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): m/z = 356,1 [M+H]⁺.

b) (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 f, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con acetoacetato de tert-butilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 440,2 [M+H]^+$.

c) (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-tiobutilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 g, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el reactivo de Lawesson, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón.

d) (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-tiobutilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con la (2-cloro-piridin-4-il)-hidrazina (nº de reg. CAS 700811-29-6), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 547,2 [M+H]^+$.

e) ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

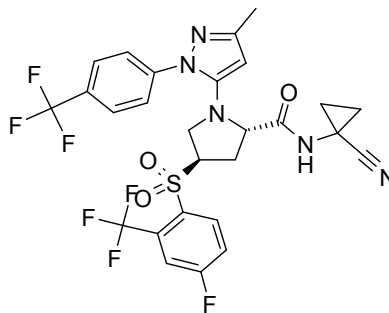
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-fluor-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 533,1 [M+H]^+$.

f) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 597,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 267

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-tiobutilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 266 c) con la 4-(trifluor-metil)fenilhidrazina (nº de reg. CAS 368-90-1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 580,3 [M+H]^+$.

b) ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 566,1 [M+H]^+$.

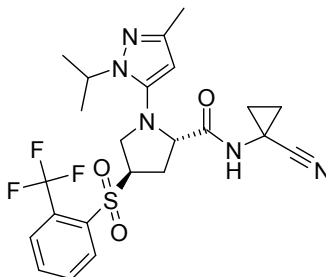
c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-fluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 630,2 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 268

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-iso-propil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



10

a) (2S,4R)-1-(2-iso-propil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) con el clorhidrato de la isopropilhidrazina (n° de reg. CAS 16726-41-3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 460,3 [M+H]^+$.

15

b) ácido (2S,4R)-1-(2-iso-propil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

20

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(2-iso-propil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 446,3 [M+H]^+$.

25

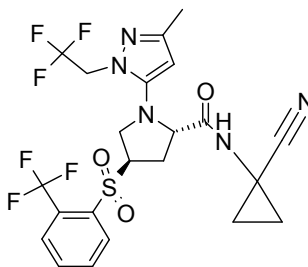
c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-iso-propil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(2-iso-propil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 510,2 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 269

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



35

a) (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) con la 2,2,2-trifluoretilhidrazina (n° de reg. CAS 5042-30-8), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 500,2 [M+H]^+$.

40

b) ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia

45

de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 486,2 [M+H]^+$.

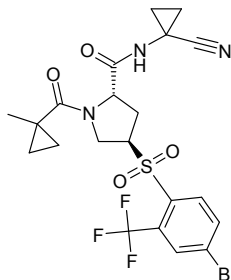
- 5 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 550,1 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 270

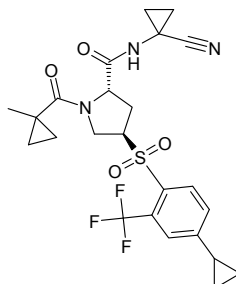
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 238a), obteniéndose 1230 mg (76 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 548,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 271

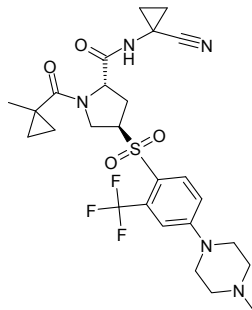
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-ciclopropil-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 256, obteniéndose 13 mg (23 %) de una cera blanca mate. EM (ESI): $m/z = 510,2 [M+H]^+$.

- 25 Ejemplo 272

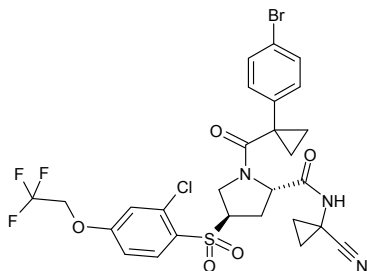
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 30 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 260, obteniéndose 32 mg (31 %) de un sólido ligeramente rojo. EM (ESI): $m/z = 568,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 273

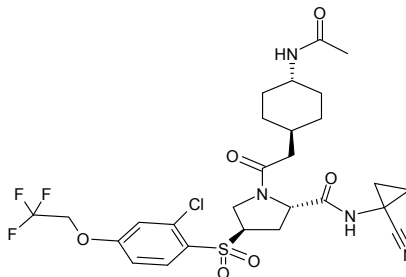
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (1,0 g) y el ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico, obteniéndose 1,24 g (83 %) de espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 676,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 274

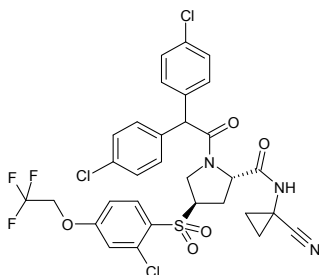
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-acetilamino-ciclohexil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 252 empleando el compuesto del ejemplo 265 (41 mg) y cloruro de acetilo, obteniéndose 34 mg (77 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 633,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 275

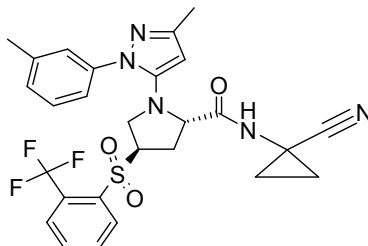
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (200 mg) y el ácido bis-(4-cloro-fenil)-acético, obteniéndose 264 mg (84 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 716,10$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 276

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-1-(5-metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) con el clorhidrato de la 3-metil-fenilhidrazina (n° de reg. CAS 637-04-7), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 508,1$ $[M+H]^+$.

b) ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

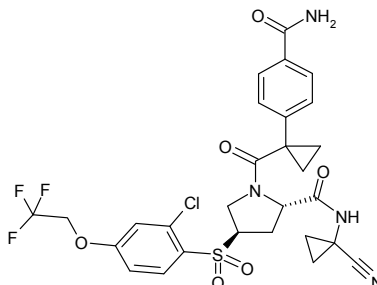
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(5-metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 494,1$ $[M+H]^+$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 558,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 277

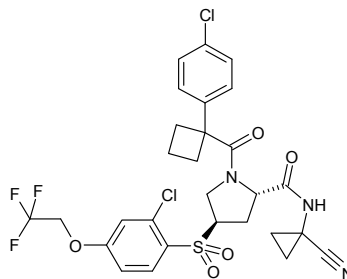
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-carbamoil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



Se suspenden el compuesto del ejemplo 273 (200 mg), molibdeno-hexacarbonilo (209 mg), el catalizador de Hermann (36 mg), tetrafluorborato de tri-tert-butilfosfonio (23 mg), clorhidrato de hidroxilamina (220 mg), 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (0,235 ml) y diisopropiletilamina (365 mg) en dioxano (4 ml). Se irradia la mezcla reaccionante en un reactor de microondas a 120°C durante 20 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Dicalite. Se lava el lecho con diclorometano, acetato de etilo. Se concentra la mezcla en bruto a sequedad y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma incolora (42 mg; 21 %). EM (ESI): $m/z = 638,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 278

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

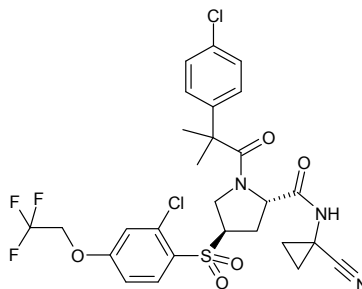


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclobutanocarboxílico, obteniéndose 78 mg (73 %) de una cera blanca. EM (ESI): $m/z = 644,10 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 279

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

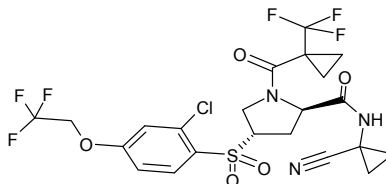


10

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y ácido 4-cloro-dimetilfenil-acético, obteniéndose 51 mg (49 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 632,10 [M+H]^+$.

Ejemplo 280

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4S)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

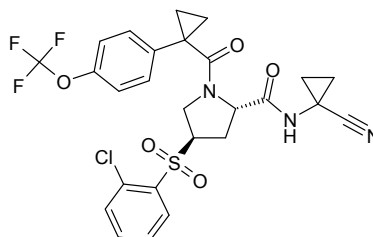


20

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-trifluormetil-ciclopropanocarboxílico, obteniéndose 50 mg (50 %) de un aceite rosa. EM (ESI): $m/z = 605,1 [M+NH_4]^+$.

Ejemplo 281

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-trifluormetoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

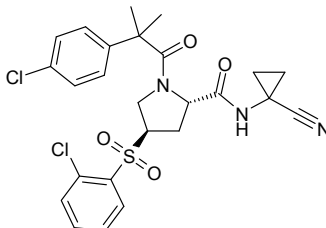


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 como base libre (100 mg), obteniéndose 78 mg (47 %) de material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 582,2 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 282

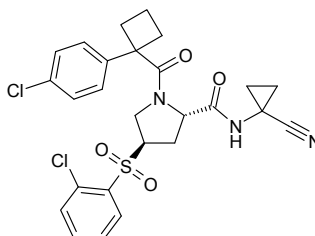
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 como base libre (100 mg), obteniéndose 24 mg (16 %) de material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 534,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 283

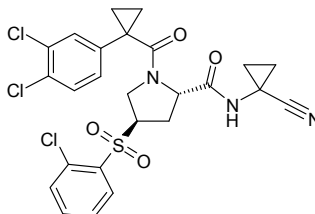
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 como base libre (100 mg), obteniéndose 92 mg (60 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 546,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 284

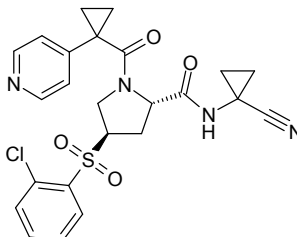
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 como base libre (100 mg), obteniéndose 57 mg (36 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 568,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 285

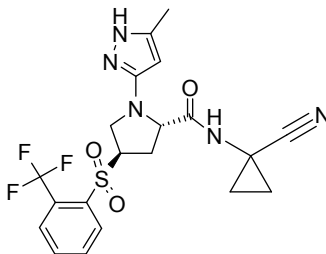
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-piridin-4-il-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 como base libre (100 mg), obteniéndose 33 mg (23 %) de una espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 499,2 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 286

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



10 a) (2S,4R)-1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-oxo-2-butenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) con la hidrazina monohidratada (nº de reg. CAS 7803-57-8), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo.

15

b) ácido (2S,4R)-1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 404,4 [M+H]^+$.

20

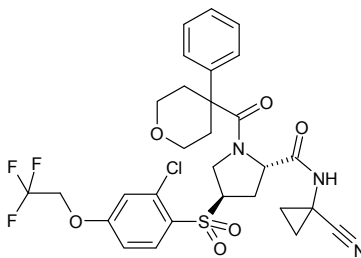
c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-3-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): $m/z = 468,2 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 287

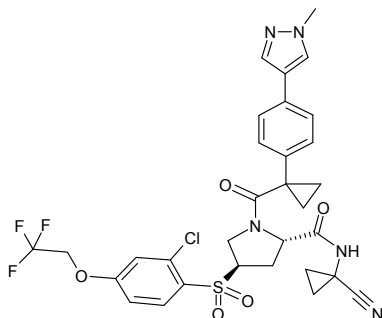
30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(4-fenil-tetrahydro-pirano-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



35 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (90 mg) y el ácido 1-fenilciclohexanocarboxílico [CAS nº 1135-67-7], obteniéndose 28 mg (22 %) de un sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 640,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 288

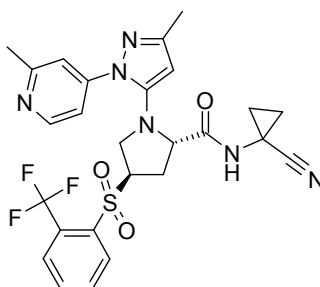
40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-ciclopropanocarbonil}-pirrolidina-2-carboxílico



- Se suspenden el compuesto del ejemplo 273 (200 mg), el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, (89 mg), carbonato sódico (85 mg), un complejo 1:1 de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio(II) con diclorometano (24 ml) y agua (0,4 ml) y se desgasifican con nitrógeno. Se agita la mezcla reaccionante a 75°C durante 2 días. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con agua y salmuera. Se concentra la mezcla en bruto a sequedad y se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (10 mg; 5%). EM (ESI): m/z = 674,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 289

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



15

a) (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) con 2-hidrazino-2-metilpiridina (nº de reg. CAS 100518-39-6), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): m/z = 509,3 [M+H]⁺.

b) ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): m/z = 495,2 [M+H]⁺.

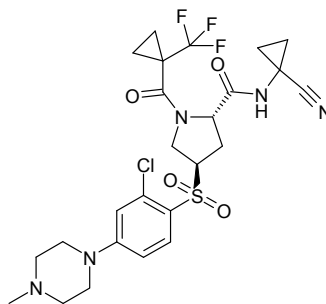
30

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): m/z = 559,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 290

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonyl]-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

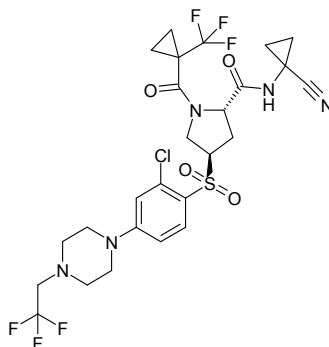


- Se disuelve el compuesto del ejemplo 145 (40 mg) se disuelve en acetonitrilo (2 ml) y se le añaden la base de Hünig (30 μ l) y la 1-metilpiperazina (16 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 24 h. El análisis por LC/EM indica que parte del material de partida sigue estando presente. Se añade más 1-metilpiperazina (16 mg, 2,0 eq.) y se agita a 25°C durante 24 h. El análisis por LC/EM indica que parte del material de partida sigue estando presente. Se añade más 1-metilpiperazina (16 mg, 2,0 eq.) y se agita a 25°C durante 48 h. El análisis por LC/EM indica que la conversión es completa. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC prep., obteniéndose 38 mg (82 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): m/z = 588,2 $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 291

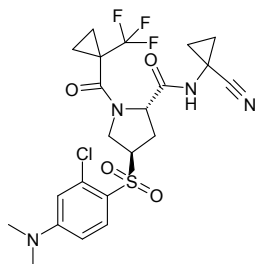
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-{2-cloro-4-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil}-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 290 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 145 (80 mg), obteniéndose 7 mg (7 %) de un sólido ligeramente marrón. EM (ESI): m/z = 656,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 292

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-dimetilamino-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

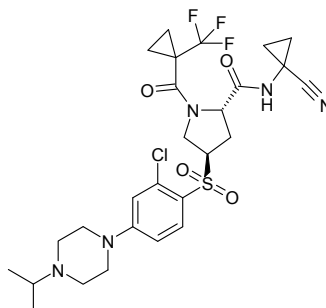


- Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario del ejemplo 301, obteniéndose 27 mg (32 %) de una espuma blanca. EM (ESI): m/z = 533,1 $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 293

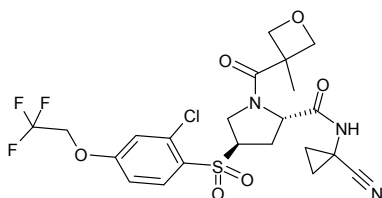
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



5 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 290 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 145 (20 mg), obteniéndose 16 mg (66 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 616,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 294

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(3-metil-oxetano-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



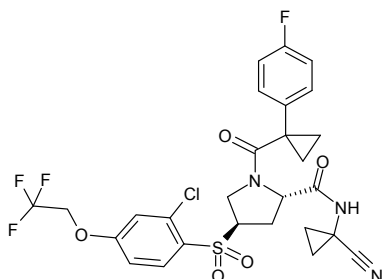
10

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 3-oxetanocarboxílico (23 mg), obteniéndose 90 mg (99 %) de un aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 567,1$ $[M+NH_4]^+$.

15

Ejemplo 295

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-fluor-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



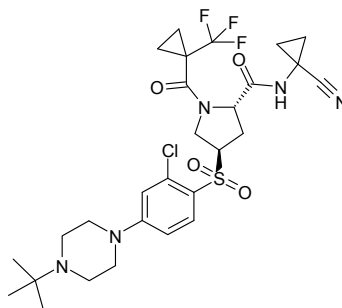
20

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-(4-fluor-fenil)-ciclopropano-carboxílico (36 mg), obteniéndose 81 mg (76 %) de una espuma ligeramente amarilla. EM (ESI): $m/z = 612,2$ $[M-H]^-$.

25

Ejemplo 296

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-(1-tri-fluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

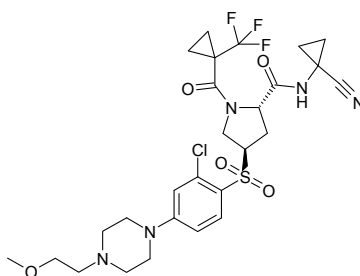


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 290 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 145 (60 mg), obteniéndose 74 mg (99 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 630,5 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 297

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-{2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil}-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



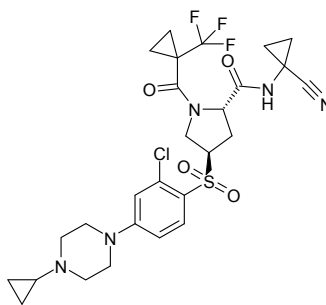
10

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 290 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 145 (60 mg), obteniéndose 57 mg (76 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 632,4 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 298

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



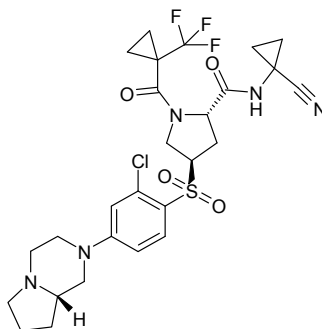
20

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 290 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 145 (60 mg), obteniéndose 51 mg (70 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 614,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 299

25

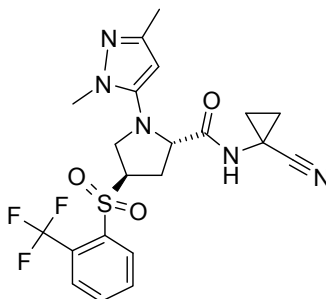
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 290 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 145 (60 mg), obteniéndose 59 mg (81 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 614,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 300

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



10

a) (2S,4R)-1-[3-(tert-butoxicarbonil-metil-hidrazono)-tiobutiril]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) con N-metil-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (nº de reg. CAS 21075-83-2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 566,2 [M+H]^+$.

b) (2S,4R)-1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

En atmósfera de argón se añade el ácido trifluoracético (61 µl, 0,8 mmoles) a una solución de (2S,4R)-1-[3-(tert-butoxicarbonil-metil-hidrazono)-tiobutiril]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (90 mg, 160 µmoles) en diclorometano (0,3 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 72 h. Se añaden agua-hielo/una solución acuosa de carbonato sódico al 10 % = 1/1 e iPrOAc y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa cuatro veces más con iPrOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón que se purifica por cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado (20 mg, 46 µmoles; 29 %) en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 432,1 [M+H]^+$.

c) ácido (2S,4R)-1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

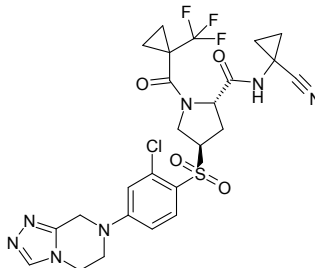
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 418,2 [M+H]^+$.

d) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): $m/z = 482,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 301

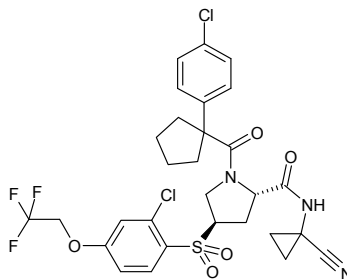
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 290 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 145 (20 mg) y agitando a 70°C durante 48 h, obteniéndose 6 mg (25 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 612,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 302

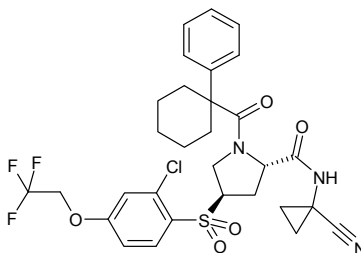
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclopentano-carboxílico (46 mg), obteniéndose 47 mg (43 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 658,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 303

- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-fenil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-fenil-1-ciclohexanocarboxílico (43 mg), obteniéndose 15 mg (14 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 638,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 304

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-p-tolil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

Ejemplo 305

CN1CCN(C1)C2=CC=C(S(=O)(=O)C3CCN(C3C(=O)NC4C#CC5CC45)C(=O)C6(F)(F)C7CC67)C=C2Cl

15

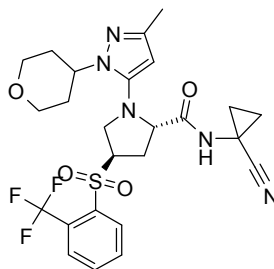
Ejemplo 306

Cc1nc(Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2)nc1[C@H]3CC[C@@H]3C(=O)N[C@H]4C5C#NCC5C4C(=O)Nc6ccc(C(F)(F)F)cc6S(=O)(=O)c7ccc(OC(F)(F)F)cc7

- 149 -

Ejemplo 307

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



5

a) (2S,4R)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) con el clorhidrato de la (tetrahidropiran-4-il)hidrazina (nº de reg. CAS 194543-22-1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): $m/z = 502,1 [M+H]^+$.

10

b) ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado.

15

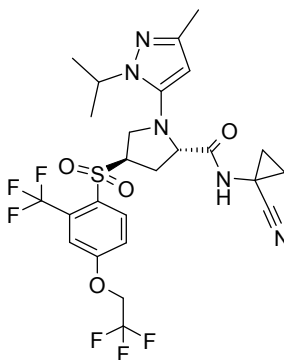
c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 552,3 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 308

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



30

a) (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 306, se trata el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (ejemplo 208 c) con 2,2,2-trifluoretanol y carbonato de cesio, obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y material de partida en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 436,1 [M+H]^+$.

35

b) (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 a, se trata el (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo que contiene (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo con ácido trifluor-

40

acético en diclorometano, obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 436,2 [M+H]^+$.

- 5 c) (2S,4R)-1-(3-oxo-butilil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 f, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo que contiene (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con acetoacetato de tert-butilo, obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 520,2 [M+H]^+$.

- d) (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
15 En atmósfera de argón se añade el reactivo de Lawesson (39 mg, 106 μ moles; n° de reg. CAS 19172-47-5) y el clorhidrato de la isopropilhidrazina (12 mg, 106 μ moles; n° de reg. CAS 16726-41-3) a una solución de (2S,4R)-1-(3-oxo-butilil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (50 mg, 96 μ moles) en tetrahidrofurano (2,9 ml) y piridina (0,1 ml). Se agita la mezcla a 55°C durante 16 h y a temperatura ambiente durante 48 h más. Se añaden agua-hielo/una solución acuosa 0,1 N de HCl = 1/1 e iPrOAc y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa otra vez con iPrOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua-hielo/una solución acuosa de carbonato sódico al 10 %, agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na_2SO_4 . Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo que se purifica por cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc/heptano), obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (39 mg, 70 μ moles; 73 %) en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 558,2 [M+H]^+$.

- e) (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 306, se trata una mezcla de (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y (2S,4R)-1-(2-iso-propil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con 2,2,2-trifluoretanol y carbonato de cesio, obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y (2R,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 558,2 [M+H]^+$.

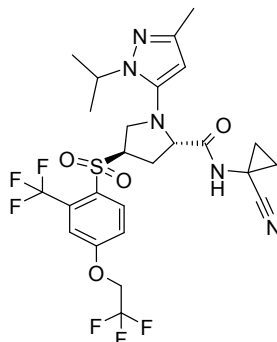
- f) ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico
40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica una mezcla de (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y (2R,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 544,2 [M+H]^+$.

- g) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla del ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico y del ácido (2R,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc) en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 608,2 [M+H]^+$.

55

Ejemplo 309

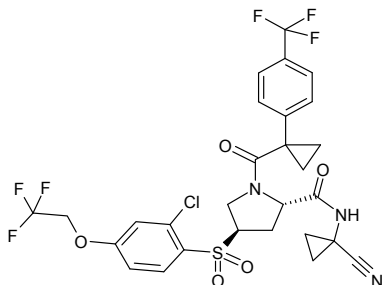
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla del ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 308 f) con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, iPrOAc) en forma de aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 608,3 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 310

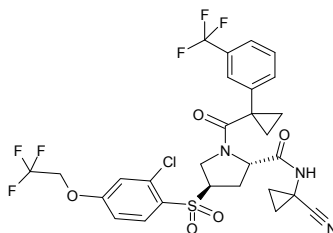
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-trifluormetil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-(4-trifluormetil)fenilciclopropano-carboxílico (48 mg), obteniéndose 119 mg (98 %) de una espuma blanca. EM (ESI): m/z = 664,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 311

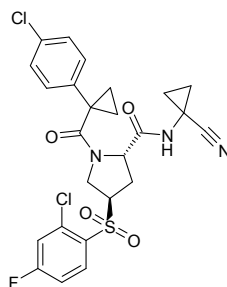
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(3-trifluormetil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-(3-trifluormetil)fenilciclopropano-carboxílico (48 mg), obteniéndose 112 mg (93 %) de una espuma blanca. EM (ESI): m/z = 664,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 312

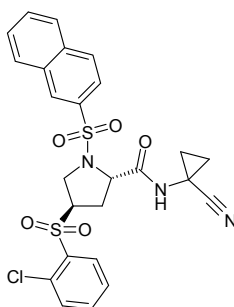
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



5 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 144 (1,8 g), obteniéndose 1,8 g (68 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 550,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 313

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(naftaleno-2-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

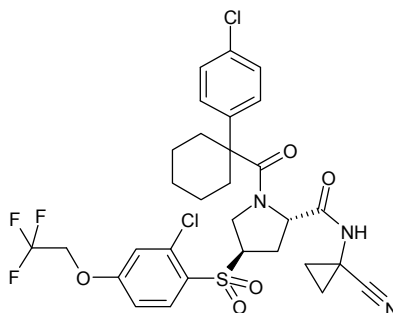


10

15 Se disuelve el compuesto del ejemplo 42 como base libre (70 mg) se disuelve en THF (4 ml). Se le añaden el cloruro de 2-naftalenosulfonilo (54 mg) y la base de Hünig (70 μ l). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose 92 mg (85 %) del compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 544,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 314

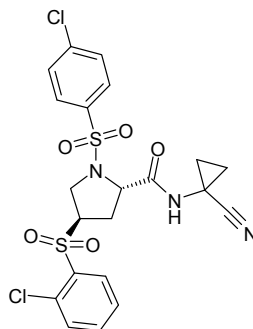
20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclohexanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



25 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclohexano carboxílico (50 mg), obteniéndose 17 mg (15 %) de una goma incolora. EM (ESI): $m/z = 670,3$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 315

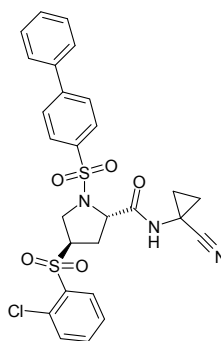
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 313 empleando CH_2Cl_2 (2 ml) en lugar de THF como disolvente, obteniéndose 91 mg (87 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 528,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 316**

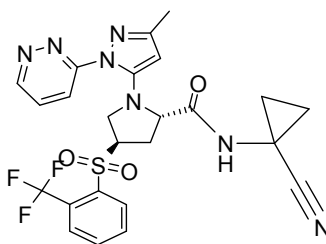
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(bi-fenil-4-sulfonil)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 315, obteniéndose 54 mg (48 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 570,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 317

15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-1-(5-metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) con piridazin-3-il-hidrazina (nº de reg. CAS 40972-16-5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 496,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 b) ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(5-metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado como sal de litio en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 482,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

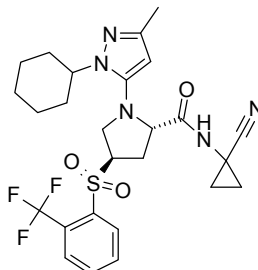
30 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 546,3 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 318

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 a) (2S,4R)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 308 d, se hace reaccionar una mezcla de (2S,4R)-1-(3-oxo-butiril)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 f) y de (2R,4R)-1-(3-oxo-butiril)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el reactivo de Lawesson (nº de reg. CAS 19172-47-5) y el clorhidrato de la ciclohexilhidrazina (nº de reg. CAS 24214-73-1), obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y (2R,4R)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en forma de aceite marrón. EM (ESI): $m/z = 500,3 [M+H]^+$.

- 20 b) ácido (2S,4R)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica una mezcla de (2S,4R)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y (2R,4R)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y ácido (2R,4R)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido incoloro, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

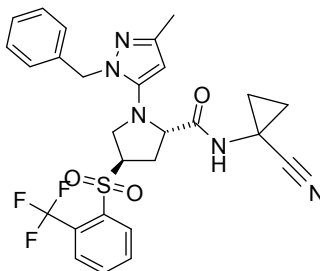
- 30 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 550,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 319

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

40



- a) (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar una mezcla de (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) y de (2R,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con diclorhidrato de bencilhidrazina (n° de reg. CAS 20570-96-1), obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y (2R,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): $m/z = 508,2 [M+H]^+$.

b) ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

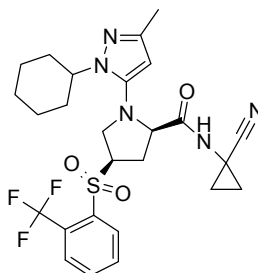
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica una mezcla de (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y (2R,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y el ácido (2R,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite anaranjado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 492,3 [M-H]^-$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 558,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 320

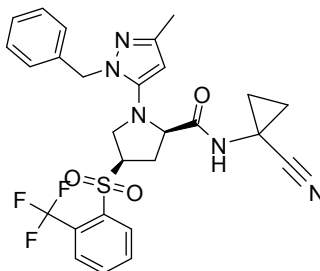
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 550,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 321

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

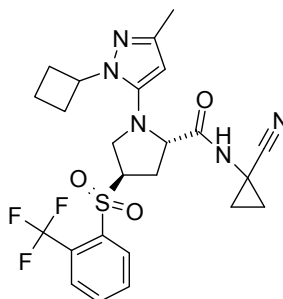


De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 558,2 [M+H]^+$.

5 **Ejemplo 322**

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 a) (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 308 d, se hace reaccionar una mezcla de (2S,4R)-1-(3-oxo-butil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 f) y de

- 15 (2R,4R)-1-(3-oxo-butil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el reactivo de Lawesson (n° de reg. CAS 19172-47-5) y el clorhidrato de la ciclobutilhidrazina (n° de reg. CAS 158001-21-9), obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y (2R,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 472,3 [M+H]^+$.

- 20 b) ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica una mezcla de (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y (2R,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y ácido (2R,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 456,1 [M-H]^-$.

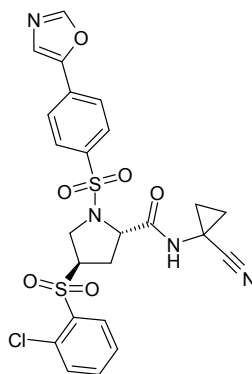
- 30 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico y del ácido (2R,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 522,3 [M+H]^+$.

35 **Ejemplo 323**

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-oxazol-5-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

40

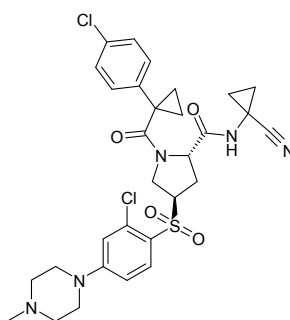


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 315, obteniéndose 60 mg (54 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 570,2 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 324

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



10

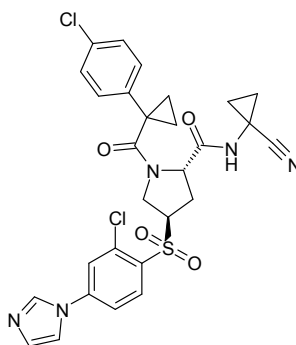
Se disuelve el compuesto del ejemplo 312 (100 mg) en acetonitrilo (4 ml). Se le añaden la base de Hünig (60 μ l) y la 1-metilpiperazina (40 μ l). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 24 h. La reacción no es completa. Por tanto se añade más 1-metilpiperazina (40 μ l, 2,0 eq.) y se agita la mezcla a 25°C durante 24 h. La reacción todavía no se ha completado. Se añade más 1-metilpiperazina (40 μ l, 2,0 eq.) y se agita la mezcla a 25°C durante 24 h. La reacción ha finalizado tal como indica el análisis LC-EM. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (104 mg, 91 %) en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 630,1 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 325

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

20



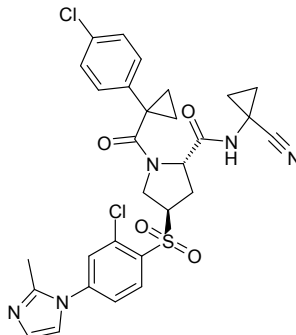
Se disuelve el compuesto del ejemplo 312 (100 mg) en acetonitrilo (4 ml). Se le añaden la base de Hünig (60 μ l) y el imidazol (25 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 24 h. La mezcla reaccionante contiene solamente los materiales de partida. Por consiguiente se añade más imidazol (25 mg, 2,0 eq.) y se agita la mezcla a 80°C durante 24 h. La reacción continúa sin haberse completado. Se añade más imidazol (50 mg, 4,0 eq.) y se agita la mezcla a 80°C durante 3 d. La reacción ha finalizado tal como indica el análisis

25

por LC-EM. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (51 mg, 47 %) en forma de espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 598,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 326

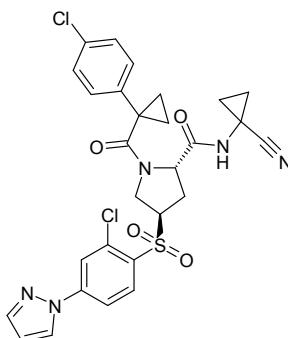
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metil-imidazol-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 325, obteniéndose 67 mg (60 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 612,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 327

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

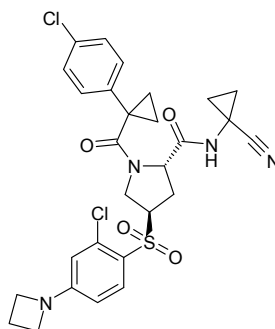


15

- 20 Se disuelve el compuesto del ejemplo 312 (50 mg) en DMA (2 ml). Se le añaden el carbonato de cesio (59 mg) y pirazol (12 mg). Se agita la mezcla reaccionante en el horno microondas a 80°C durante 30 min. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (32 mg, 59 %) en forma de espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 598,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 328

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-azetidín-1-il-2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



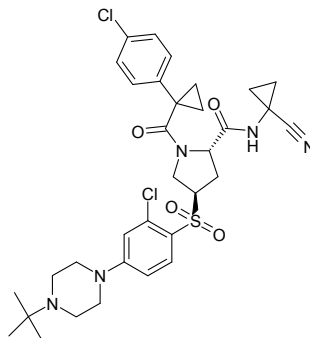
25

Se disuelve el compuesto del ejemplo 312 (100 mg) en acetonitrilo (4 ml). Se le añaden la base de Hünig (60 μ l) y la azetidina (20 μ l). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h. Se añade más azetidina (20 μ l, 2,0 eq.) y se agita la mezcla a 40°C durante 24 h. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa,

obteniéndose el compuesto epigrafiado (90 mg, 84 %) en forma de espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 587,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 329

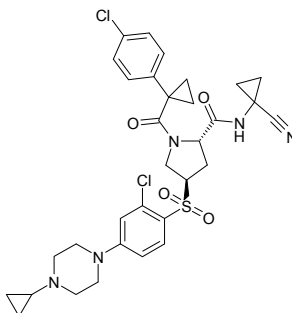
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 328, obteniéndose 80 mg (65 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 672,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 330

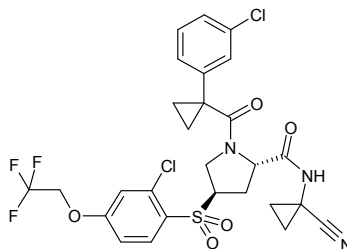
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 20 Se disuelve el compuesto del ejemplo 312 (100 mg) en acetonitrilo (4 ml). Se le añaden la base de Hünig (60 μ l) y el diclorhidrato de la 1-ciclopropilpiperazina (72 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h. Después se añade más cantidad del diclorhidrato de la 1-ciclopropil-piperazina (72 mg, 2,0 eq.) y de la base de Hünig (60 μ l) y se agita la mezcla a 80°C durante 24 h. Después se añade de nuevo más cantidad del diclorhidrato de la 1-ciclopropil-piperazina (72 mg, 2,0 eq.) y de la base de Hünig (60 μ l) y se agita la mezcla a 80°C durante 24 h. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (68 mg, 57 %) en forma de espuma ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 656,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 331

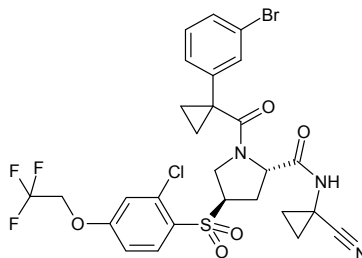
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(3-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 30 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-(3-clorofenil)-1-ciclopropano-carboxílico (39 mg), obteniéndose 94 mg (90 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 630,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 332

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(3-bromo-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

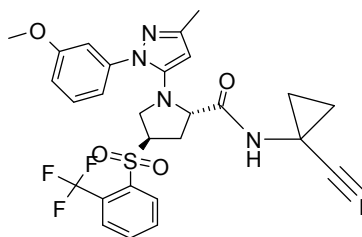


5

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (200 mg) y el ácido 1-(3-bromofenil)-ciclopropano-carboxílico (128 mg), obteniéndose 238 mg (80 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 698,0 [M+Na]^+$.

10 **Ejemplo 333**

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



15 a) (2S,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar una mezcla de (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) y de (2R,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el clorhidrato de la 3-metoxifenilhidrazina (nº de reg. CAS 39232-91-2), obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y (2R,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): $m/z = 524,3 [M+H]^+$.

25 b) ácido (2S,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

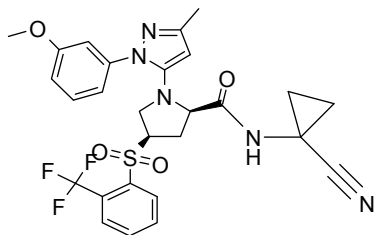
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica una mezcla de (2S,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y (2R,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y el ácido (2R,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido anaranjado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 510,2 [M+H]^+$.

35 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla de (2S,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico y ácido (2R,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 574,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 334

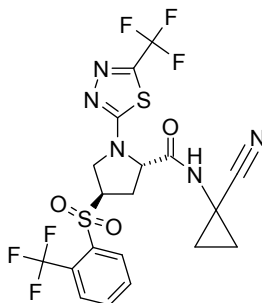
45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla de (2S,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico y ácido (2R,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 333 b) con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 574,3$ $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 335**

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



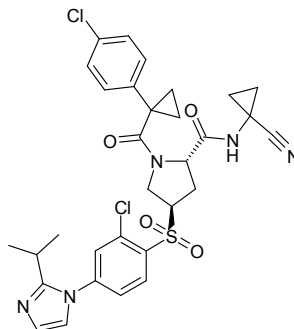
- a) (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
- Se añaden el fluoruro potásico (26 mg, 445 μ moles) y la trietilamina (62 μ l, 445 μ moles) a una solución de (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (50 mg, 148 μ moles; obtenido del modo descrito para el correspondiente (2S,4S)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en el ejemplo 192 e) y 2-cloro-5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol (31 mg, 163 μ moles; nº de reg. CAS 53645-98-0) en N,N-dimetilacetamida (1 ml). Se calienta la mezcla reaccionante en un horno microondas a 120°C durante 90 min. Se le añaden agua-hielo/una solución acuosa 0,1 N de HCl = 1/1 e iPrOAc y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa otra vez con iPrOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con Na_2SO_4 . Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (50 mg, 102 μ moles; 69 %), que tiene una pureza suficiente para utilizarse en el siguiente paso de reacción. EM (ESI): $m/z = 558,2$ $[M+H]^+$.

- b) ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico
- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 476,0$ $[M+H]^+$.

- c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico
- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido rojo. EM (ESI): $m/z = 540,2$ $[M+H]^+$.

40 **Ejemplo 336**

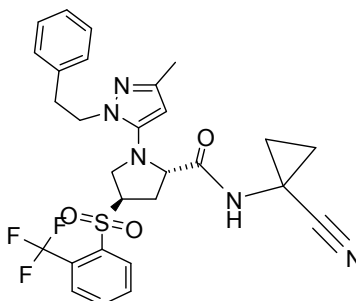
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-isopropil-imidazol-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



Se disuelve el compuesto del ejemplo 312 (50 mg) en DMA (2 ml). Se le añaden el carbonato de cesio (59 mg) y 2-iso-propil-imidazol (20 mg). Se agita la mezcla reaccionante en el horno microondas a 80°C durante 30 min. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (32 mg, 59 %) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 642,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 337

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar una mezcla de (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) y de (2R,4R)-1-(3-oxo-tiobutil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el sulfato de la 2-fenetil-hidrazina (nº de reg. CAS 56-51-4), obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y (2R,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): $m/z = 522,3 [M+H]^+$.

b) ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

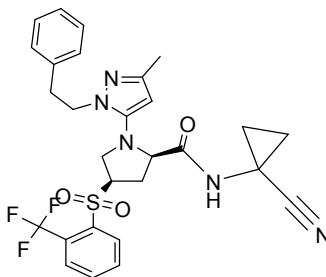
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica una mezcla de (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y (2R,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y el ácido (2R,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 572,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 338

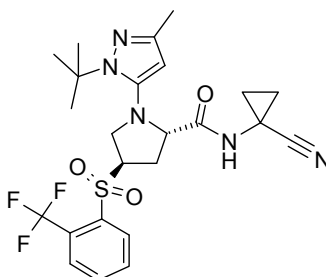
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 337 b) con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de sólido incoloro. EM (ESI): m/z = 572,3 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 339

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-tert-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-1-(2-tert-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) con el clorhidrato de la tert-butilhidrazina (n° de reg. CAS 7400-27-3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): m/z = 474,2 [M+H]⁺.

b) ácido (2S,4R)-1-(2-tert-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

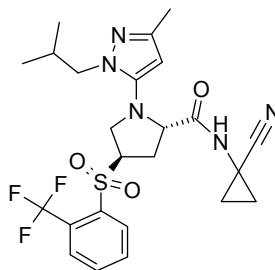
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(2-tert-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 458,1 [M-H]⁻.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-tert-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(2-tert-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): m/z = 524,3 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 340

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 308 d, se hace reaccionar una mezcla de (2S,4R)-1-(3-oxo-butiril)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 f) y de (2R,4R)-1-(3-oxo-butiril)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el reactivo de Lawesson (n° de reg. CAS 19172-47-5) y el 4-metilbencenosulfonato de la (2-metilpropil)-hidrazina (n° de reg. CAS 112306-59-9), obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y (2R,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en forma de sólido amarillo. EM (ESI): m/z = 474,2 [M+H]⁺.

b) ácido (2S,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

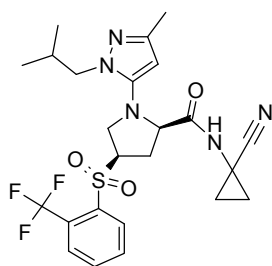
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica una mezcla de (2S,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y (2R,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y ácido (2R,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite incoloro, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 460,4 [M+H]⁺.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla del ácido (2S,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de aceite amarillo. EM (ESI): m/z = 524,2 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 341

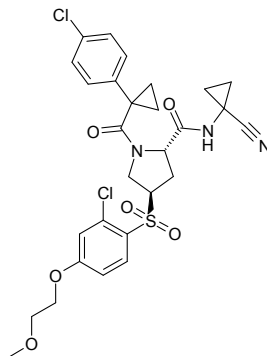
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-iso-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla del ácido (2S,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de sólido amarillo. EM (ESI): m/z = 524,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 342

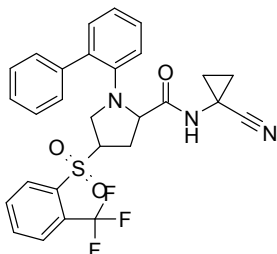
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- Se disuelve el compuesto del ejemplo 312 (50 mg) en DMA (2 ml). Se le añaden el carbonato de cesio (59 mg) y 2-metoxietanol (14 μ l). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 96 h. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (22 mg, 40 %) en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/z = 606,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 343

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-bifenil-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



10 a) 1-(2-bromo-etilsulfonil)-2-trifluormetil-benceno

- A una solución agitada del 2-(trifluormetil)tiófenol (2,96 ml, 22 mmoles; n° de reg. CAS 13333-97-6) en DMF (65 ml) se le añaden el 1,2-dibromoetano (9,67 ml, 112 mmoles) y carbonato potásico (3,41 g, 25 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h 30 min. Se le añaden AcOEt (30 ml) y agua (30 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con AcOEt (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se filtran. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (6,0 g, 22 mmoles; rendimiento cuantitativo), que tiene una pureza suficiente para emplearse en el paso siguiente.

20 b) 1-(2-bromo-etilsulfonil)-2-trifluormetil-benceno

- A una solución agitada del 1-(2-bromo-etilsulfonil)-2-trifluormetil-benceno (6,0 g, 22 mmoles) en diclorometano (50 ml) se le añade en cuatro porciones el MCPBA (9,68 g, 56 mmoles) durante 8 min. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h y se filtra para separar los sólidos. Se diluye el líquido filtrado con diclorometano (50 ml), se le añade una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (30 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa dos veces más con diclorometano (70 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua (50 ml), se secan con sulfato sódico y se filtran. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (5,4 g, 19 mmoles; 84 %), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

30 c) 1-etenosulfonil-2-trifluormetil-benceno

- A una solución agitada del 1-(2-bromo-etilsulfonil)-2-trifluormetil-benceno (5,4 g, 19 mmoles) en diclorometano (50 ml) se le añade la trietilamina (4,66 ml, 34 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo a 50°C durante 12 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,68 g, 16 mmoles; 69 %) se forma de semisólido blanco mate. EM (ESI): m/z = 254,1 $[M+NH_4]^+$.

35 d) 1-bifenil-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo

- En atmósfera de argón se añade paraformaldehído (74 mg, 2,4 mmoles) a una solución de (bifenil-2-ilamino)-acetato de etilo (125 mg, 490 μ moles; n° de reg. CAS 39950-19-1) en tolueno (9 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añaden una solución de 1-etenosulfonil-2-trifluormetil-benceno (231 mg, 979 μ moles) en tolueno (1 ml) y ácido acético (10 μ l, 98 μ moles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo a 120°C durante 12 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (47 mg, 93 μ moles; 19 %) en forma de aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 504,1 $[M+H]^+$.

e) ácido 1-bifenil-2-il-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el 1-bifenil-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

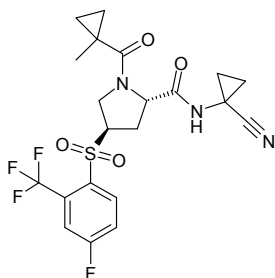
5 EM (ESI): $m/z = 476,1$ $[M+H]^+$.

f) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-bifenil-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido 1-bifenil-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 540,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 344

15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) Síntesis del 4-fluor-2-trifluormetil-bencenotiol

20 En atmósfera de nitrógeno se disuelve el cloruro de 4-fluor-2-(trifluormetil)bencenosulfonilo (2 g) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml). Se añade el clorhidrato de la tris-(2-carboxietil)fosfina (8,73 g) y se agita la mezcla a reflujo durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se le añade agua (20 ml). Se extrae el producto 3 veces con CH_2Cl_2 (20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,27 g, 85 %) en forma de líquido incoloro.

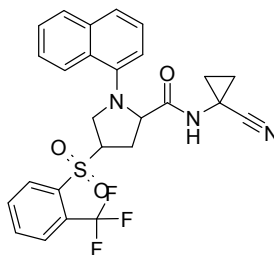
25 EM (ESI): $m/z = 194,9$ $[M-H]^+$.

b) Síntesis de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

30 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 207 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 344a), obteniéndose 16 mg (13 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 488,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 345

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-naftalen-1-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) 1-naftalen-1-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo

35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 343 d, se hace reaccionar el (naftalen-1-ilamino)-acetato de etilo (nº de reg. CAS 107456-67-7) con paraformaldehído y 1-etenosulfonil-2-trifluormetil-benceno (ejemplo 243 c), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM (ESI): $m/z = 478,2$ $[M+H]^+$.

40

b) ácido 1-naftalen-1-il-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

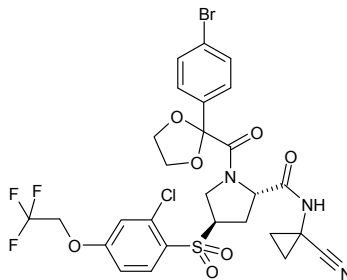
45 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el 1-naftalen-1-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 450,1$ $[M+H]^+$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-naftalen-1-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido 1-naftalen-1-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 514,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 346

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



a) 2-(4-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carboxilato de etilo

A una solución de 4-bromobenzoilformiato de etilo (940 mg) y 2-cloroetanol (0,360 ml) en una mezcla 2:1 de dimetilformamida:tetrahidrofurano (2,1 ml) se le añade por goteo a -60°C una solución de tert-butanol potásico (0,597 mg) en dimetilformamida (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -60°C durante 4 h, se deja calentar a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa de cloruro amónico y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera. Se concentra la mezcla en bruto a sequedad y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro (616 mg; 58%). EM (ESI): $m/z = 300,8 [M+H]^+$.

b) ácido 2-(4-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carboxílico

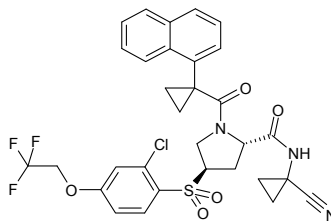
A una solución del 2-(4-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carboxilato de etilo (ejemplo 346a), 300 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) se le añade en dos porciones el hidróxido de litio (41 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 días y se concentra con vacío. Se acidifica el residuo a $\text{pH} = 1$ con una solución acuosa de ácido clorhídrico (0,1N) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (225 mg; 66%). EM (ESI): $m/z = 271,1 [M-H]^-$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 2-(4-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carboxílico (ejemplo 346b; 68 mg), obteniéndose 39 mg (30 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 708,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 347

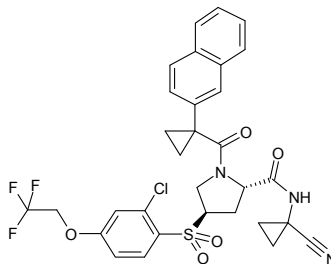
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-naftalen-1-il-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-naftalen-1-il-ciclopropanocarbonitrilo (CAS nº [124276-38-6]; 42 mg), obteniéndose 53 mg (49 %) de un aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 646,14 [M+H]^+$.

Ejemplo 348

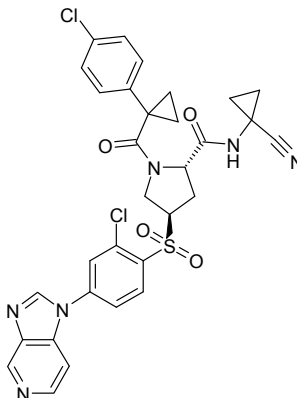
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-naftalen-2-il-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-naftalen-2-il-ciclopropanocarboxílico (CAS nº [623583-91-5]; 42 mg), obteniéndose 70 mg (65 %) de un aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 646,14 [M+H]^+$.

Ejemplo 349

- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

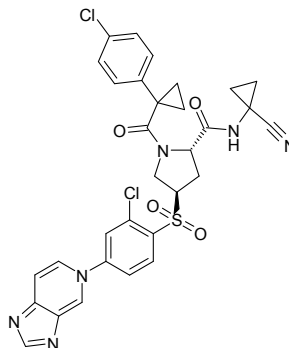


- 15 Se disuelve el compuesto del ejemplo 312 (100 mg) en acetonitrilo (4 ml). Se le añaden la base de Hünig (60 µl) y el 5-azabencimidazol (43 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h. Se añade más 5-azabencimidazol (43 mg, 2,0 eq.) y se agita la mezcla a 25°C durante 24 h. Se añade otra vez más 5-azabencimidazol (43 mg, 2,0 eq.) y se agita la mezcla a 25°C durante 24 h. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7 mg, 6 %) en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 649,3 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 350

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazo[4,5-c]piridin-5-il-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

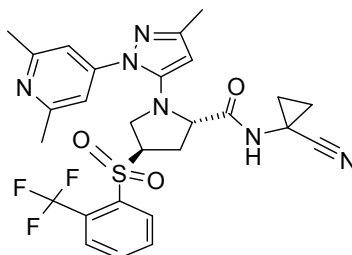


25

Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 349, obteniéndose 16 mg (14 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 649,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 351

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 a) (2S,4R)-1-[2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

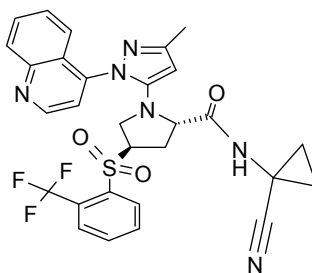
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) con el clorhidrato de la (2,6-dimetil-piridin-4-il)-hidrazina (nº de reg. CAS 1187853-32-2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM (ESI): m/z = 523,2 [M+H]⁺.

- 15 b) ácido (2S,4R)-1-[2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-[2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado como sal de litio en forma de sólido rojo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 509,3 [M+H]⁺.

- 20 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-[2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): m/z = 573,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 352

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 30 a) (2S,4R)-1-(5-metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) con el clorhidrato de la quinolin-4-il-hidrazina (nº de reg. CAS 68500-41-4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): m/z = 545,2 [M+H]⁺.

- 40 b) ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(5-metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido rojo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

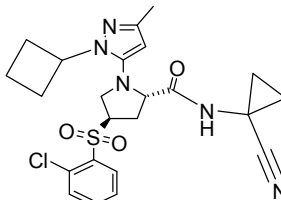
45

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM (ESI): $m/z = 595,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 353

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(3-oxo-tiobutil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 253 c) con el clorhidrato de la ciclobutilhidrazina (nº de reg. CAS 158001-21-9), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): $m/z = 438,3 [M+H]^+$.

b) ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

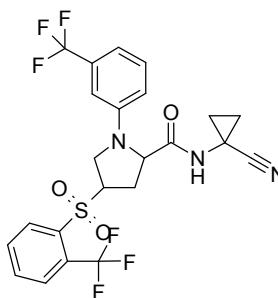
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 424,2 [M+H]^+$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 488,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 354

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) 4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluor-metil-fenil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 343 d, se hace reaccionar el (3-trifluormetil-fenilamino)-acetato de etilo (nº de reg. CAS 2445-84-3) con paraformaldehído y 1-etenosulfonil-2-trifluormetil-benceno (ejemplo 243 c), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 496,3 [M+H]^+$.

b) ácido 4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-tri-fluormetil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico

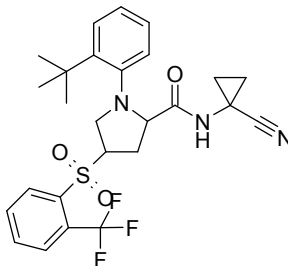
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el 4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 468,1 [M+H]^+$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido 4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-1-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 532,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 355

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(2-tert-butil-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) 1-(2-tert-butil-fenil)-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 343 d, se hace reaccionar el (2-tert-butil-fenilamino)-acetato de etilo (n° de reg. CAS 959563-17-8) con paraformaldehído y 1-etenosulfonil-2-trifluorometil-benceno (ejemplo 243 c), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 484,4 [M+H]^+$.

b) ácido 1-(2-tert-butil-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

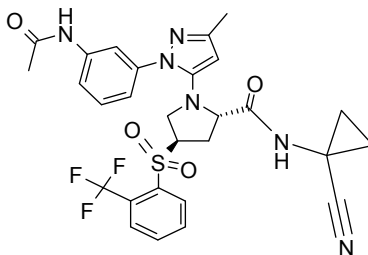
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el 1-(2-tert-butil-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 456,2 [M+H]^+$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(2-tert-butil-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido 1-(2-tert-butil-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 520,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 356

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-acetilamino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-1-[2-(3-acetilamino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 308 d, se hace reaccionar una mezcla de (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 g) y de (2R,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el clorhidrato de la N-(3-hidrazino-fenil)-acetamida (n° de reg. CAS 1187369-44-3), obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y (2R,4R)-1-[2-(3-acetilamino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 551,2 [M+H]^+$.

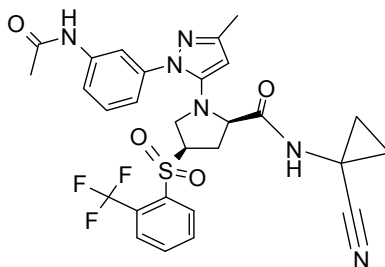
b) ácido (2S,4R)-1-[2-(3-acetilamino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica una mezcla de (2S,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y (2R,4R)-1-[2-(3-acetilamino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose una mezcla del compuesto epigrafiado y el ácido (2R,4R)-1-[2-(3-acetilamino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido anaranjado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 537,2$ $[M+H]^+$.

- c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-acetilamino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico
- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-acetilamino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico y ácido (2R,4R)-1-[2-(3-acetilamino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): $m/z = 601,4$ $[M+H]^+$.

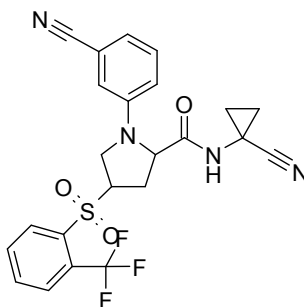
Ejemplo 357

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-[2-(3-acetilamino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar una mezcla del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-acetilamino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico y el ácido (2R,4R)-1-[2-(3-acetilamino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 601,3$ $[M+H]^+$.

- Ejemplo 358
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(3-ciano-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- a) 1-(3-ciano-fenil)-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo
- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 343 d, se hace reaccionar el (3-ciano-fenilamino)-acetato de etilo (n° de reg. CAS 92316-76-2) con paraformaldehído y 1-etenosulfonil-2-trifluorometil-benceno (ejemplo 243 c), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM (ESI): $m/z = 453,1$ $[M+H]^+$.

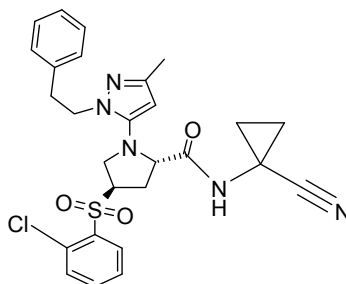
- b) ácido 1-(3-ciano-fenil)-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico
- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el 1-(3-ciano-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 425,1$ $[M+H]^+$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(3-ciano-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

- 5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido 1-(3-ciano-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 489,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 359

- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 a) (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(3-oxo-tiobutilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 253 c) con el sulfato de la 2-fenetil-hidrazina (nº de reg. CAS 56-51-4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): $m/z = 488,3 [M+H]^+$.

- 20 b) ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

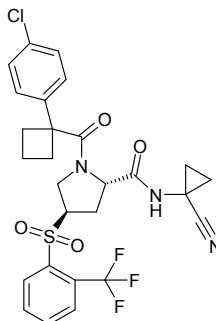
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 472,2 [M-H]^-$.

- 30 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropano-carbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): $m/z = 538,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 360

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

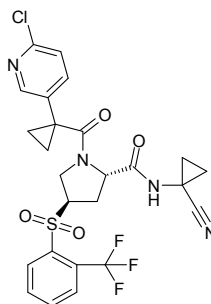


- 40 Se suspende el compuesto del ejemplo 43 (100 mg) en DMF (1,5 ml). Se añaden a la suspensión el HATU (196 mg), la base de Hünig (90 µl) y el ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclobutano-carboxílico (71 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa,

obteniéndose el compuesto epigrafiado (85 mg; 57 %) en forma de sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 580,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 361

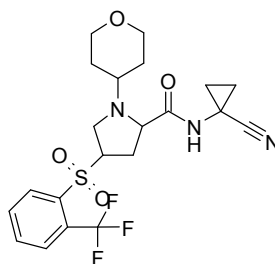
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 360 empleando como material de partida el ácido 1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbónico (CAS 854267-90-6), obteniéndose 75 mg (51 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 567,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 362

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(tetrahydro-piran-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



15

- a) 1-(tetrahydro-piran-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 343 d, se hace reaccionar el (tetrahydro-piran-4-ilamino)-acetato de etilo (nº de reg. CAS 1153226-50-6) con paraformaldehído y 1-etenosulfonil-2-trifluorometil-benceno (ejemplo 243 c), obteniéndose el compuesto epigrafiado.

20

- b) ácido 1-(tetrahydro-piran-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el 1-(tetrahydro-piran-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 408,4 [M+H]^+$.

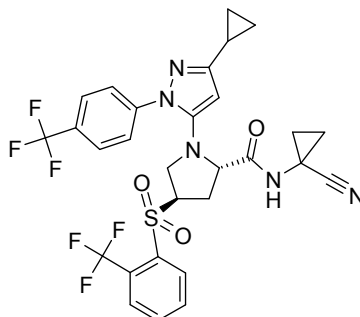
25

- c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(tetrahydro-piran-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

- 30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido 1-(tetrahydro-piran-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 472,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 363

- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciclopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-1-(3-ciclopropil-3-oxo-propionil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 f, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 e) con el 3-ciclopropil-3-oxo-propionato de tert-butilo (n° de reg. CAS 134302-07-1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM (ESI): m/z = 448,1 [M+H]⁺.

b) (2S,4R)-1-[5-ciclopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-ciclopropil-3-oxo-propionil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el reactivo de Lawesson (n° de reg. CAS 19172-47-5) y 4-(trifluorometil)fenilhidrazina (n° de reg. CAS 368-90-1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

c) ácido (2S,4R)-1-[5-ciclopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

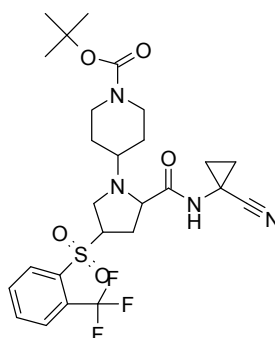
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-[5-ciclopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 574,3 [M+H]⁺.

d) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciclopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-[5-ciclopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/z = 638,2 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 364

4-[2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



a) 4-[2-etoxicarbonil-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 343 d, se hace reaccionar el 4-(etoxicarbonilmetil-amino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (n° de reg. CAS 177276-49-2) con paraformaldehído y 1-etenosulfonil-2-trifluorometil-benceno (ejemplo 243 c), obteniéndose el compuesto epigrafiado.

b) 4-[2-carboxi-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el 4-[2-etoxicarbonil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 507,3 [M+H]^+$.

5

c) 4-[2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

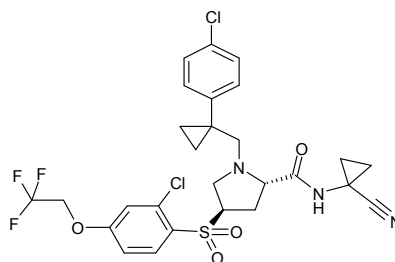
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el 4-[2-carboxi-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropano-carbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 571,3 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 365

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

15



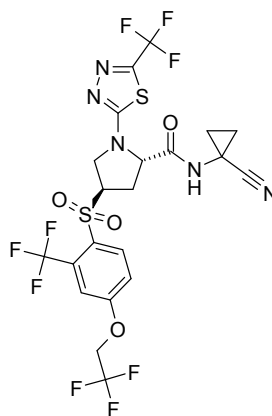
Se suspenden el compuesto del ejemplo 173 (50 mg) y el 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbaldehído (CAS n° 100845-90-7; 22 mg) en tetrahidrofurano (1,2 ml) y se agita a 80°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añade el acetoxiborhidruro sódico (52 mg) y se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 20 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se concentra la mezcla en bruto a sequedad y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (40 mg; 59 %). EM (ESI): $m/z = 616,1 [M+H]^+$.

20

25

Ejemplo 366

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-1-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



30

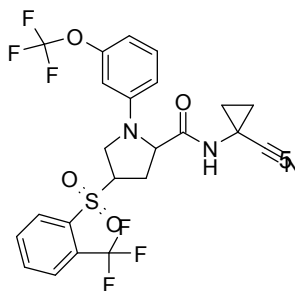
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 335 a, en un reactor con agitador se hace reaccionar a 55°C durante 12 h la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-benceno-sulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 211 a) con el 2-cloro-5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol (n° de reg. CAS 53645-98-0), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 638,1 [M+H]^+$.

35

Ejemplo 367

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(3-trifluor-metoxi-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

40



10

a) 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 343 d, se hace reaccionar el (3-trifluorometoxi-fenilamino)-acetato de etilo (nº de reg. CAS 1021237-80-8) con paraformaldehído y 1-etenosulfonil-2-trifluorometil-benceno (ejemplo 243 c), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

15 EM (ESI): $m/z = 512,3 [M+H]^+$.

b) ácido 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 484,2 [M+H]^+$.

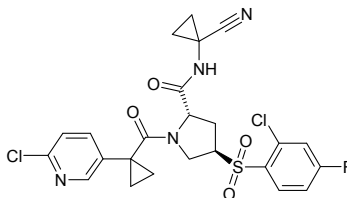
20

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 548,2 [M+H]^+$.

30 Ejemplo 368

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

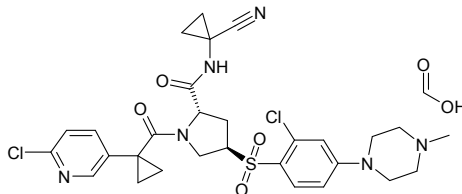


35 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 312, obteniéndose 2,1 g (52 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 551,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 369

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico

40



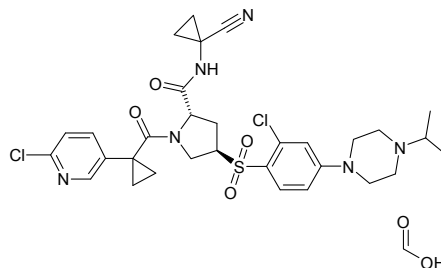
Se disuelve el compuesto del ejemplo 368 (100 mg) en ACN (1,5 ml) a 25°C. A la solución resultante se le añaden la 1-metilpiperazina (0,04 ml) y la base de Hünig (0,06 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 96 h. Después se añade más 1-metil-piperazina (0,01 ml) a la mezcla reaccionante y se agita a 25°C durante 18 h. Se purifica la mezcla por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (101 mg; 84 %) en forma de sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 631,3 [M+H]^+$.

45

Ejemplo 370

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico

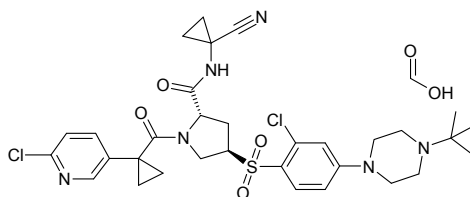
50



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 369, obteniéndose 76 mg (63 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 659,3$ $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 371

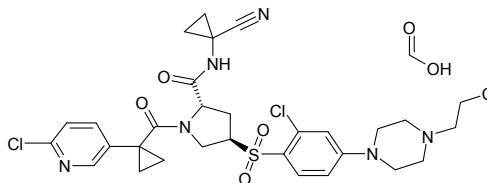
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico



10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 369, obteniéndose 117 mg (96 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 673,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 372

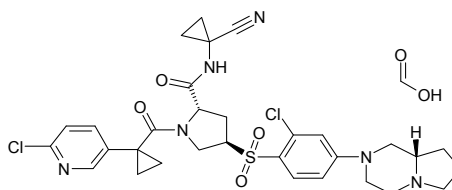
15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico



20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 369, obteniéndose 86 mg (66 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 675,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 373

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico

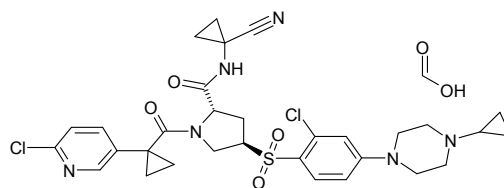


25

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 369, obteniéndose 108 mg (91 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 657,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 374

30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico

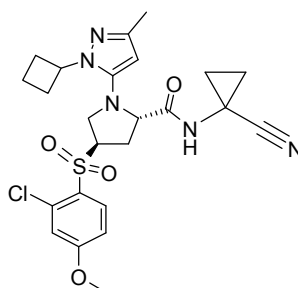


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 369, obteniéndose 78 mg (65 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 657,3 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 375

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



10 a) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 a, se trata el (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (ejemplo 171) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 322,2 [M+H]^+$.

15

b) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 f, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con acetoacetato de tert-butilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM (ESI): $m/z = 406,3 [M+H]^+$.

20

c) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el reactivo de Lawesson (nº de reg. CAS 19172-47-5) y el clorhidrato de la ciclobutilhidrazina (nº de reg. CAS 158001-21-9), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 456,2 [M+H]^+$.

25

d) ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-benceno-sulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

30

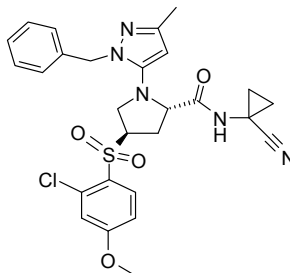
e) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 518,2 [M+H]^+$.

40

Ejemplo 376

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

- 5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 375 b) con el reactivo de Lawesson (n° de reg. CAS 19172-47-5) y el diclorhidrato de bencilhidrazina (n° de reg. CAS 20570-96-1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 492,3 [M+H]^+$.

- 10 b) ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

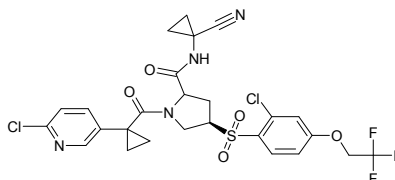
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 490,3 [M+H]^+$.

- c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 554,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 377

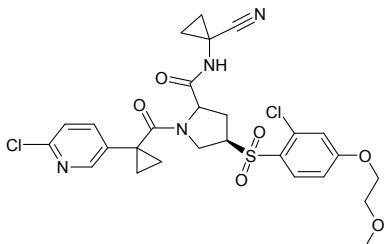
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 30 Se disuelve a 25°C el compuesto del ejemplo 368 (80 mg) en DMF (1,0 ml). A la solución se le añaden el 2,2,2-trifluor-etanol (0,020 ml) y el carbonato de cesio (95 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 96 h. Se purifica la mezcla por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (59 mg; 64 %) en forma de sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 631,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 378

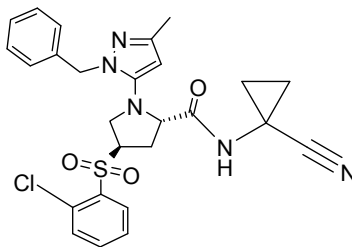
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 40 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 377, obteniéndose 62 mg (70 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 607,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 379

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



5

a) (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 253 c) con diclorhidrato de bencilhidrazina (n° de reg. CAS 20570-96-1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): $m/z = 474,2 [M+H]^+$.

10

b) ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 460,3 [M+H]^+$.

15

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

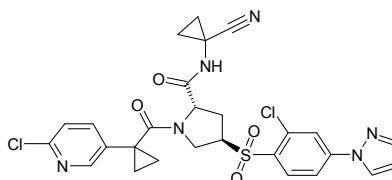
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropano-carbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 524,3 [M+H]^+$.

20

25

Ejemplo 380

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



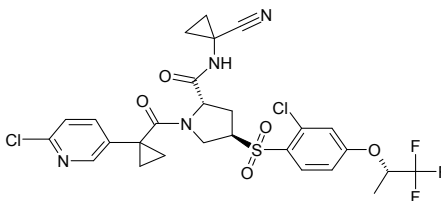
30

Se disuelve a 25°C el compuesto del ejemplo 368 (80 mg) en DMA (2,0 ml). Se añaden a la solución el pirazol (18 mg) y el carbonato de cesio (95 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 30 min en el horno microondas. Se añade a la suspensión más cantidad de pirazol (0,2 eq.) y se calienta la mezcla una segunda vez a 100°C durante 30 min en el horno microondas. Se purifica la mezcla por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (31 mg; 36 %) en forma de sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 599,2 [M+H]^+$.

35

Ejemplo 381

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

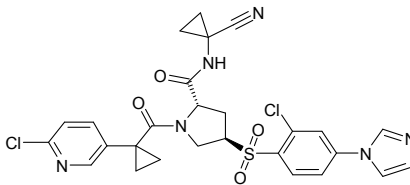


40

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 380, obteniéndose 42 mg (45 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 645,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 382

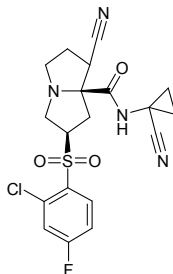
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 Se disuelve el compuesto del ejemplo 368 (80 mg) en acetonitrilo (1,0 ml) a 25°C. Se añaden a la solución resultante el imidazol (20 mg) y la base de Hünig (0,05 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 96 h. Se agita la mezcla a 90°C durante 72 h más. Se purifica la mezcla por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (31 mg; 36 %) en forma de sólido amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = 599,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 383

- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (6R,7aS)-6-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-ciano-tetrahidro-pirrolizina-7a-carboxílico



a) (6R,7aR)-6-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-ciano-tetrahidro-pirrolizina-7a-carboxilato de metilo

- 20 Se disuelve el (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (380 mg) en THF (10 ml). Se le añaden el formaldehído (120 µl; solución acuosa al 36,5 %), acrilonitrilo (80 µl) y TFA (10 µl). Se agita la mezcla reaccionante a 65°C durante 12 h. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (mezcla de epímeros; 130 mg; 28%) en forma de aceite viscoso ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 387,1 [M+H]^+$.

25

b) ácido (6R,7aR)-6-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-ciano-tetrahidro-pirrolizina-7a-carboxílico

- Se disuelve el compuesto del ejemplo 383a) (125 mg) y el hidróxido de litio (13 mg) en THF/agua (7 ml; mezcla 4:1). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Se ajusta la mezcla reaccionante a pH 3 con una solución acuosa 0,5 N de HCl y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto del ejemplo 383b) (101 mg, 84 %) en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 371,0 [M-H]^-$.

30

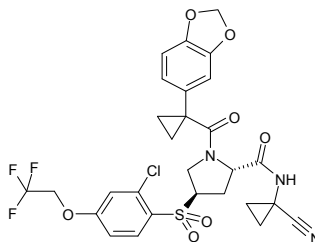
c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (6R,7aS)-6-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-ciano-tetrahidro-pirrolizina-7a-carboxílico

- 35 Se disuelve el compuesto del ejemplo 383b) (101 mg), HATU (206 mg) y el clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropano-carbonitrilo (39 mg) en acetonitrilo (7 ml). Se añade la base de Hünig (60 µl) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 20 h. Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en AcOEt (15 ml) y se extrae con una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10%, una solución acuosa 0,5 N de HCl y salmuera. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el compuesto epigrafiado por HPLC preparativa, obteniéndose 38 mg (32 %) de un sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 437,1 [M+H]^+$.

40

Ejemplo 384

- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarbonil)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

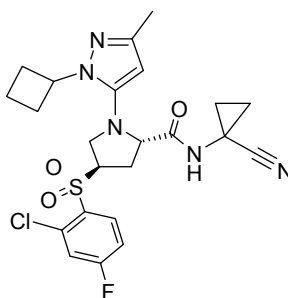


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (75 mg) y el ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarboxílico (CAS nº [862574-89-8]; 41 mg), obteniéndose 105 mg (99 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 640,11 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 385

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



10

a) ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-benceno-sulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 375 c) en presencia de hidróxido de litio evitando usar el metanol como codisolvente, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 442,2 [M+H]^+$.

15

b) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

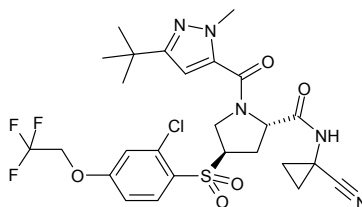
20

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 506,2 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 386

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



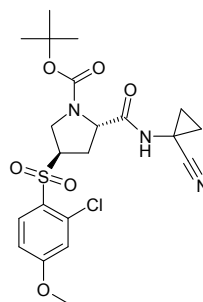
30

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 173 (37 mg) y el ácido 3-(tert-butil)-1H-pirazol-5-carboxílico (19 mg), obteniéndose 47 mg (93 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 616,16 [M+H]^+$.

35

Ejemplo 387

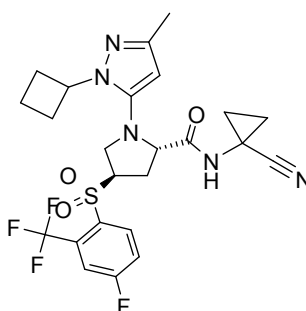
(2S,4R)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 124, obteniéndose 18 % de una espuma blanca mate. EM (ESI): $m/z = 484,1$ $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 388

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



10 a) (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 a, se trata el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (ejemplo 208 c) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 356,1$ $[M+H]^+$.

15 b) (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 a, se trata el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 356,1$ $[M+H]^+$.

20 c) (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 f, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el acetoacetato de tert-butilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 440,2$ $[M+H]^+$.

30 d) (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 f, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el reactivo de Lawesson, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón.

35 e) (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el clorhidrato de la ciclobutilhidrazina (nº de reg. CAS 158001-21-9), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 490,1$ $[M+H]^+$.

40 f) ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

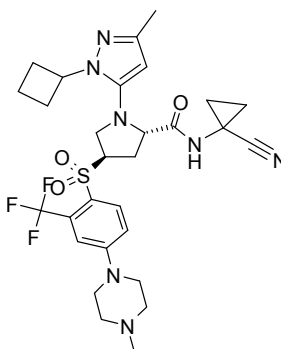
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio evitando el uso de metanol como codisolvente, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 476,2$ $[M+H]^+$.

g) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM (ESI): $m/z = 540,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 389

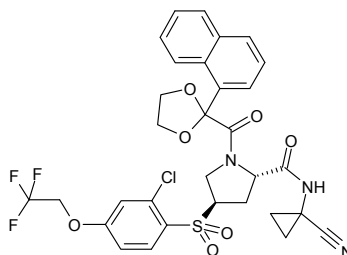
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



En atmósfera de argón se añaden la 1-metilpiperazina (10 μ l, 116 μ moles; nº de reg. CAS 109-01-3) y la DIEA (20 μ l, 93 μ moles) a una solución de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (25 mg, 46 μ moles; ejemplo 388 g) en acetonitrilo (400 μ l). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 h, se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (14 mg, 23 μ moles; 49 %) en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 618,2$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 390

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) 2-naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carboxilato de etilo

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 346a) empleando 2-(1-naftil)glioxilato de etilo (500 mg), obteniéndose 439 mg (77 %) de un líquido incoloro. EM (ESI): $m/z = 199$ $[M-CO_2Et]^+$.

b) ácido 2-naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carboxílico

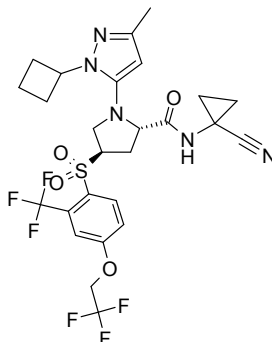
Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 346b) empleando el 2-naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carboxilato de etilo (400 mg), obteniéndose 331 mg (92 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 243,07$ $[M-H]^-$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 173 (50 mg) y el ácido 2-naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carboxílico (ejemplo 390b), 32 mg), obteniéndose 55 mg (73 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 678,13 [M+H]^+$.

5 **Ejemplo 391**

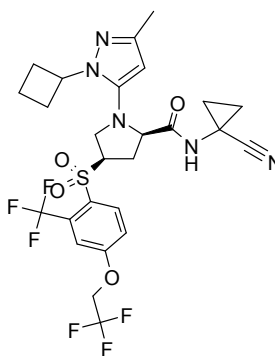
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 En atmósfera de argón se añaden el 2,2,2,-trifluor-etanol (10 μ l, 137 μ moles; nº de reg. CAS 75-89-8 99) y el carbonato de cesio (45 mg, 137 μ moles) a una solución de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluor-2-trifluometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (37 mg, 69 μ moles; ejemplo 388 g) en DMF (500 μ l). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 h y se reparte entre agua-hielo/salmuera = 1/1 e iPrOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa
- 15 otra vez con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1, se secan con sulfato sódico y se filtran. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose una espuma amarilla, que se purifica por HPLC quiral preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (13 mg, 21 μ moles; 31 %) en forma de espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 620,2 [M+H]^+$.

20 **Ejemplo 392**

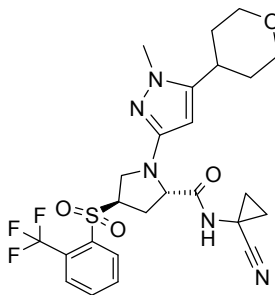
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 En atmósfera de argón se añaden el 2,2,2,-trifluor-etanol (10 μ l, 137 μ moles; nº de reg. CAS 75-89-8 99) y el carbonato de cesio (45 mg, 137 μ moles) a una solución de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluor-2-trifluometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (37 mg, 69 μ moles; ejemplo 388 g) en DMF (500 μ l). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 h y se reparte entre agua-hielo/salmuera = 1/1 e iPrOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa
- 30 otra vez con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1, se secan con sulfato sódico y se filtran. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose una espuma amarilla, que se purifica por HPLC quiral preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6 mg, 10 μ moles; 14 %) en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 620,2 [M+H]^+$.

35 **Ejemplo 393**

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-metil-5-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) 2,2-dimetil-5-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-[1,3]-dioxano-4,6-diona

En atmósfera de argón se añade piridina (1,26 ml, 16 mmoles) a una solución enfriada con hielo de 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (750 mg, 5 mmoles; n° de reg. CAS 2033-24-1) en diclorometano (5,3 ml). Se añade por goteo en 30 min el cloruro de tetrahidro-pirano-4-carbonilo (1 g, 7 mmoles; n° de reg. CAS 40191-32-0) manteniendo la temperatura a 0°C. Se agita la mezcla a 0°C durante 2 h, se le añade cuidadosamente una solución acuosa 1 N de HCl hasta que el pH se ajusta a 1. Se añade diclorometano (25 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa dos veces más con diclorometano (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se filtran. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,24 g, 5 mmoles; 93 %) en forma de aceite amarillo, que tiene una pureza suficiente para utilizarse en el siguiente paso de reacción. EM (ESI): m/z = 255,1 [M-H]⁻.

b) 3-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionato de tert-butilo

Se añade el tert-butanol (600 µl, 6 mmoles) a una solución de la 2,2-dimetil-5-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-[1,3]dioxano-4,6-diona (1,1 g, 4 mmoles) en tolueno (9,6 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 6 h y se reparte entre agua-hielo/salmuera = 1/1 e iPrOAc. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa otra vez con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1, se secan con sulfato sódico y se filtran. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (891 mg, 3,9 mmoles; 91 %) en forma de aceite marrón, que tiene una pureza suficiente para utilizarse en el siguiente paso de reacción. EM (EI): m/z = 228 [M]⁺.

c) (2S,4R)-1-[3-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionil]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 f, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 e) con el 3-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionato de tert-butilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM (ESI): m/z = 492,2 [M+H]⁺.

d) (2S,4R)-1-[3-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-il)-tio-propionil]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 f, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-[3-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionil]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el reactivo de Lawesson, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): m/z = 508,1 [M+H]⁺.

e) (2S,4R)-1-[1-metil-5-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-[3-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-il)-tiopropionil]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con la metilhidrazina (n° de reg. CAS 60-34-4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (ESI): m/z = 502,2 [M+H]⁺.

f) ácido (2S,4R)-1-[1-metil-5-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-[1-metil-5-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 488,3 [M+H]⁺.

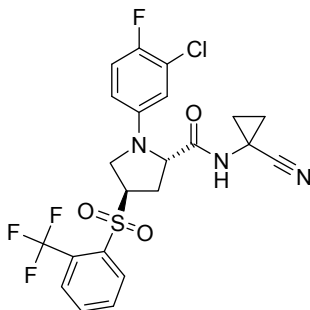
g) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-metil-5-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-[1-metil-5-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el

clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 552,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 394

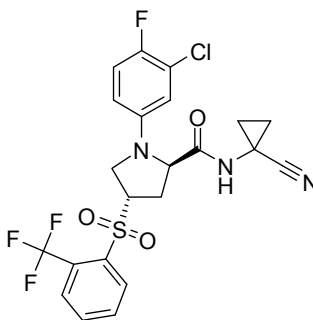
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- a) 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo
- 10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 343 d, se hace reaccionar el (3-cloro-4-fluor-fenilamino)-acetato de etilo (n° de reg. CAS 2344-98-1) con paraformaldehído y 1-etenosulfonil-2-trifluorometil-benceno (ejemplo 243 c), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.
- b) ácido 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico
- 15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.
- c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico
- 20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico como mezcla de estereoisómeros, que se purifica por HPLC quiral preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (EI): $m/z = 515 [M]^+$.
- 25

Ejemplo 395

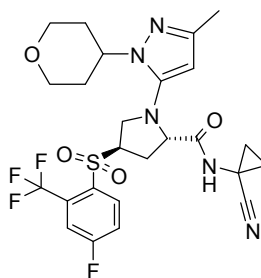
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4S)-1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico como mezcla de estereoisómeros, que se purifica por HPLC quiral preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 516,1 [M+H]^+$.
- 40

Ejemplo 396

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 a) (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-tiobutil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 388 d) con el clorhidrato de la (tetra-hidro-piran-4-il)-hidrazina (nº de reg. CAS 116312-69-7), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): $m/z = 520,3 [M+H]^+$.

- 10 b) ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

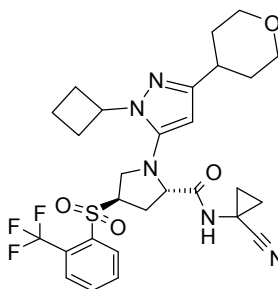
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio evitando el uso de metanol como codisolvente, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 506,1 [M+H]^+$.

- 20 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 570,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 397

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-ciclobutil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 30 a) (2S,4R)-1-[2-ciclobutil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-[3-oxo-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-tiopropionil]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 393 d) con el clorhidrato de la ciclobutilhidrazina (nº de reg. CAS 158001-21-9), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 542,4 [M+H]^+$.

- 35 b) ácido (2S,4R)-1-[2-ciclobutil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

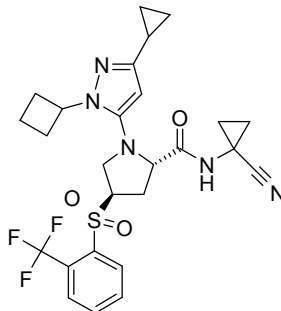
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-[2-ciclobutil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 528,3 [M+H]^+$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-ciclobutil-5-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-[2-ciclobutil-5-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (ESI): m/z = 592,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 398

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-1-(3-ciclopropil-3-oxo-tiopropionil)-4-(2-trifluormetilbencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 f, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-ciclopropil-3-oxo-propionil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 363 a) con el reactivo de Lawesson, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM (ESI): m/z = 364,1 [M+H]⁺.

b) (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-ciclopropil-3-oxo-tiopropionil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el clorhidrato de la ciclobutilhidrazina (n° de reg. CAS 158001-21-9), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla.

c) ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

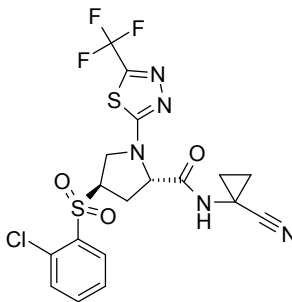
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

d) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): m/z = 548,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 399

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-trifluor-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

- 5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 335 a, en un reactor con agitador se hace reaccionar a 55°C durante 12 h el (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 253 a) con el 2-cloro-5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol (n° de reg. CAS 53645-98-0), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): m/z = 456,0 [M+H]⁺.

- 10 b) ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-tri-fluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

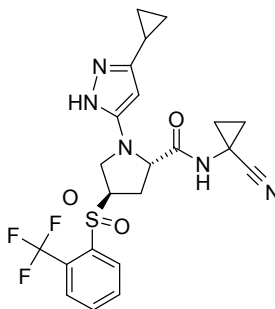
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): m/z = 442,0 [M+H]⁺.

- 15 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 506,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 400

- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-1-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

- 30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-1-(3-ciclopropil-3-oxo-tiopropionil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 398 a) con el clorhidrato de hidrazina (n° de reg. CAS 2644-70-4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón.

- 35 b) ácido (2S,4R)-1-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

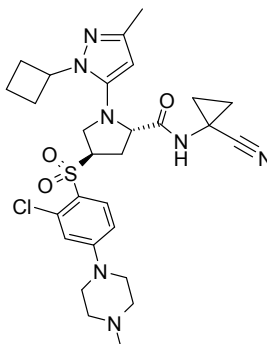
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

- 40 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 494,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 401

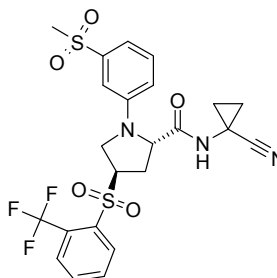
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 389, se hace reaccionar la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 385 b) con 1-metilpiperazina (n° de reg. CAS 109-01-3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 586,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 402

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (3-metanosulfonil-fenilamino)-acetato de etilo

En atmósfera de argón se añade una solución 0,5 M de glioxalato de etilo en tolueno (0,95 ml, 5 mmoles; n° de reg. CAS 924-44-7) y ácido acético (0,4 ml) a una solución enfriada con hielo de 3-(metilsulfonil)anilina (500 mg, 2 mmoles; n° de reg. CAS 5470-49-5) en metanol (6,3 ml). Se añaden en 3 porciones durante 10 min el cianoborhidruro sódico (356 mg, 5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 45 min a 0°C y después a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (100 ml). Se añade el iPrOAc (100 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa otra vez con iPrOAc (100 ml). Se reúnen los extractos, se lavan dos veces con agua-hielo/salmuera = 1/1 y se secan con sulfato sódico. Se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto en forma de espuma amarilla, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/n-heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (350 mg, 1 mmol; 56 %) en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 258,2$ $[M+H]^+$.

b) 1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 343 d, se hace reaccionar el (3-metanosulfonil-fenilamino)-acetato de etilo con paraformaldehído y 1-etenosulfonil-2-trifluormetil-benceno (ejemplo 243 c), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 506,1$ $[M+H]^+$.

c) ácido 1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el 1-(3-metanosulfonil-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en presencia de hidróxido de litio,

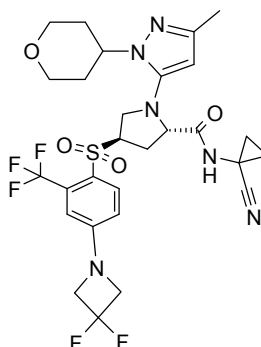
obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 476,1 [M-H]^-$.

5 d) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(3-metanosulfonyl-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido 1-(3-metanosulfonyl-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(3-metanosulfonyl-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de mezcla de estereoisómeros, que se purifica por HPLC quiral preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 542 [M+H]^+$.

Ejemplo 403

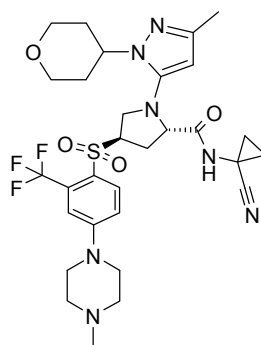
15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-1-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 389, se hace reaccionar a 55°C durante 48 h la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonyl)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 396 c) con el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (n° de reg. CAS 288315-03-7) en acetonitrilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 643,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 404

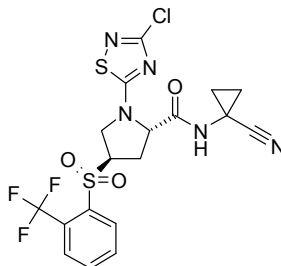
25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-1-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 389, se hace reaccionar la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-1-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 396 c) con la 1-metil-piperazina (n° de reg. CAS 109-01-3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 650,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 405

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 335 a, en un reactor con agitador se hace reaccionar a 55°C durante 12 h el (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito para el correspondiente (2S,4S)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en el ejemplo 192 e) con el 3,5-dicloro-[1,2,4]tiadiazol (n° de reg. CAS 2254-88-8), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado. EM (ESI): m/z = 456,2 [M+H]⁺.

b) ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

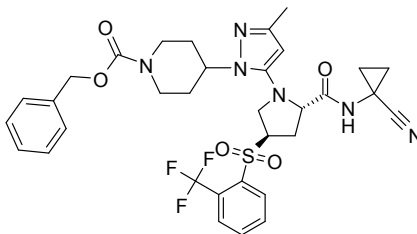
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): m/z = 442,1 [M+H]⁺.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM (ESI): m/z = 506,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 406

4-{5-[(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxilato de bencilo



a) 4-{5-[(2S,4R)-2-metoxycarbonil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxilato de bencilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 308 d, se hace reaccionar (2S,4R)-1-(3-oxo-butiril)-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 192 f) con el reactivo de Lawesson (n° de reg. CAS 19172-47-5) y el 4-hidrazino-piperidina-1-carboxilato de bencilo (n° de reg. CAS 280111-51-5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

b) 4-{5-[(2S,4R)-2-carboxi-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxilato de bencilo

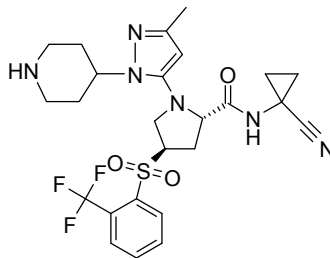
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el 4-{5-[(2S,4R)-2-metoxycarbonil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxilato de bencilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): m/z = 619,4 [M-H]⁻.

c) 4-{5-[(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxilato de bencilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el 4-{5-[(2S,4R)-2-carboxi-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxilato de bencilo con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma amarilla. EM (ESI): m/z = 685,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 407

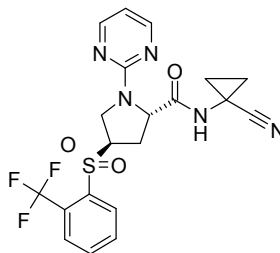
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piperidin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 Se añade paladio al 10 % sobre carbón (5 mg) a una solución de 4-{5-[(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxilato de bencilo (12 mg, 18 μ moles; ejemplo 406 c) en etanol (1 ml). Se somete la mezcla reaccionante a una atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se filtra a través de Dicalite y se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,4 mg, 8 μ moles; 46 %) en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 551$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 408

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-pirimidin-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



15

- a) (2S,4R)-1-pirimidin-2-il-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 335 a, en un reactor con agitador se hace reaccionar a 150°C durante 48 h el (2S,4R)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito para el correspondiente (2S,4S)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en el ejemplo 192 e) con la 2-cloro-pirimidina (nº de reg. CAS 1722-12-9), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 416,1$ $[M+H]^+$.

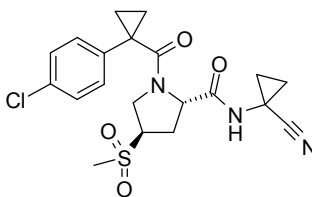
- b) ácido (2S,4R)-1-pirimidin-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-pirimidin-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 402,1$ $[M+H]^+$.

- c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-pirimidin-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-pirimidin-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 466,2$ $[M+H]^+$.

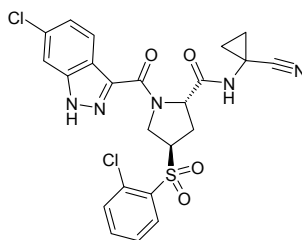
35

Ejemplo 409

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico



- a) (2S,4R)-4-mercapto-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo
A una solución de (2S,4R)-4-acetilsulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (12,5 g, 41 mmoles; n° de reg. CAS 188111-18-4) en MeOH (200 ml) y diclorometano (20 ml) se le añade a 0°C el carbonato potásico (5,7 g, 41,2 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 1 h. Una vez se ha consumido el material de partida se evapora el disolvente. Se disuelve el residuo en agua y se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (9,5 g, 36,1 mmoles; 88 %), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 262,0 [M+H]⁺.
- 10 b) (2S,4R)-4-metilsulfanil-pirrolidina-1,2-di-carboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo
A una solución del (2S,4R)-4-mercapto-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (9,5 g, 35,4 mmoles) en MeOH (300 ml) se le añaden el yoduro de metilo (24 ml, 363,5 mmoles) y NaHCO₃ (3,4 g, 39,98 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 12 h. Una vez consumido por completo el material de partida, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el material en bruto, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (EtOAc del 25 al 40 % en hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (6,9 g, 24,4 mmoles; 69 %). EM (ESI): m/z = 276,4 [M+H]⁺.
- 15 c) (2S,4R)-4-metanosulfonil-pirrolidina-1,2-di-carboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo
A una solución del (2S,4R)-4-metilsulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (6,6 g, 23,96 mmoles) en diclorometano se le añade a 0°C el MCPBA (20,7 g, 119,8 mmoles) y se agita la mezcla a 25°C durante 16 h. Se filtra la suspensión; se vierte el líquido filtrado sobre hielo/una solución acuosa de Na₂CO₃. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa de Na₂CO₃ y salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran, obteniéndose el material en bruto (9,7 g), que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (25-50 % EtOAc/hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (6,9 g, 22,4 mmoles; 94 %). EM (ESI): m/z = 308,2 [M+H]⁺.
- 20 d) (2S,4R)-4-metanosulfonil-pirrolidina-1,2-di-carboxilato de 1-tert-butilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-metanosulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): m/z = 294,2 [M+H]⁺.
- 30 e) (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metano-sulfonil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-metanosulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/z = 358,4 [M+H]⁺.
- 35 f) trifluoracetato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico
A una solución de (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-4-metanosulfonil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1,39 mmoles) en diclorometano se le añade a 0°C el ácido trifluoracético (0,5 ml, 6,99 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 25°C durante 16 h. Una vez consumido por completo el material de partida, se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (500 mg, 1,39 mmoles; rendimiento cuantitativo), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM: m/z = 258,0 [M+H]⁺.
- 40 g) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el trifluoracetato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico con el ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (n° de reg. CAS 72934-37-3) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/z = 436,2 [M+H]⁺.
- 50 Ejemplo 410
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-cloro-1H-indazol-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico
- 55

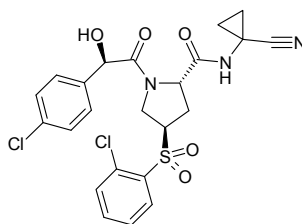


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215, obteniéndose 26 mg (17 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = M+H$ 532,1 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 411

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[(R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico

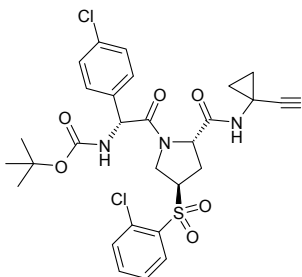


10

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 como base libre (100 mg), obteniéndose 85 mg (57,6 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = M+H$ 522,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 412

[(R)-2-[(2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidin-1-il]-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-carbamato de tert-butilo

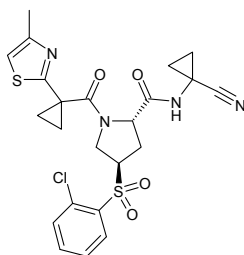


20

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 como base libre (150 mg), obteniéndose 91 mg (52 %) de un material amorfo incoloro. EM (ESI): $m/z = M+H$ 521,1 (M-Boc), $M+H$ 621,3472,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 413

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclo-propanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



a) Síntesis del 1-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclopropano-carboxilato de etilo

Se disuelve el 2-(4-metiltiazol-2-il)acetato de etilo (1 g, 5,4 mmoles, 1,00 eq.) en DMF (5 ml). Se añaden el 1,2-dibromoetano (1,62 g, 744 μ l, 8,64 mmoles, 1,60 eq.) y Cs_2CO_3 (4,4 g, 13,5 mmoles, 2,50 eq.). Se agita la

30

mezcla reaccionante a t.amb. durante 48 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre HCl acuoso 0,5 M (100 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en heptano), obteniéndose 1,14 g (73,6%) de un líquido ligeramente amarillo. EM (ESI): m/z = 212,0 [M+H]⁺.

5

b) Síntesis del ácido 1-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclo-propanocarboxílico

Se disuelve el compuesto del ejemplo 413a) (840 mg, 3,98 mmoles, 1,00 eq.) en THF (5 ml) y agua (7,5 ml). Se añade el LiOH (162 mg, 6,76 mmoles, 1,7 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 h. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10%/CH₂Cl₂, una solución acuosa 0,5 N de HCl/CH₂Cl₂. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 650 mg (89%) de un sólido blanco. EM (ESI): m/z = 181,8 [M-H]⁻.

10

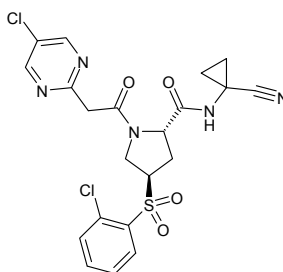
c) Síntesis del compuesto epigrafiado la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-1-[1-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 como base libre (100 mg), obteniéndose 69 mg (47 %) de un aceite. EM (ESI): m/z = 519,1 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 414

20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-1-[2-(5-cloro-pirimidin-2-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico

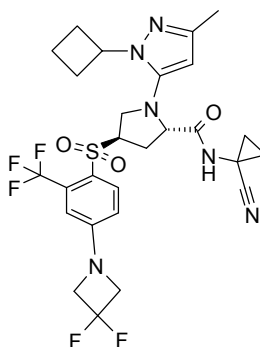


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 como base libre (100 mg), obteniéndose 89 mg (62 %) de espuma blanca mate. EM (ESI): m/z = 508,0 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 415

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonyl]-pirrolidina-2-carboxílico



30

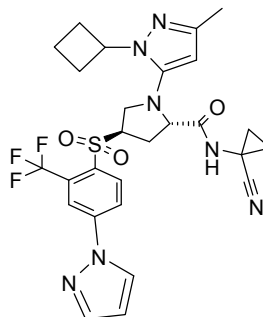
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 389, se hace reaccionar a 90°C durante 48 h la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 388 g) con el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (nº de reg. CAS 288315-03-7) en acetonitrilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 613,1 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 416

40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

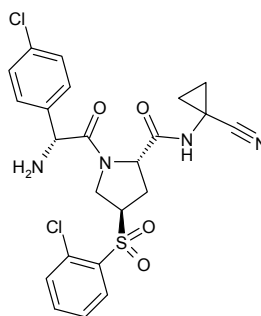
40



- En atmósfera de argón se añaden el pirazol (5 mg, 67 μ moles; n° de reg. CAS 288-11-9) y el carbonato de cesio (18 mg, 56 μ moles) a una solución de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (30 mg, 56 μ moles; ejemplo 388 g) en DMA (0,9 ml). En un reactor con agitador se calienta la mezcla a 90°C durante 48 h y a 120°C durante 4 h más. Se añaden agua-hielo/salmuera = 1/1 e iPrOAc y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa otra vez con iPrOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1, se secan con sulfato sódico y se filtran. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón, que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,5 mg, 11 μ moles; 20 %) en forma de aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 588,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 417

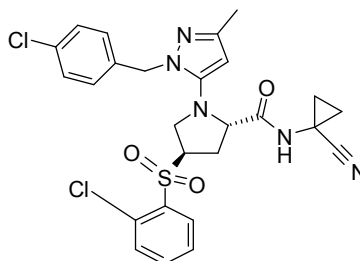
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[(R)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- Se disuelve el compuesto del ejemplo 412 (80 mg, 129 μ moles, 1,00 eq.) se disuelve en ácido fórmico (1,8 g, 1,5 ml, 39,1 mmoles, 3,04 eq.) y se agita a 25°C durante 4 h. Se ajusta cuidadosamente la mezcla reaccionante a pH = 8 con una solución acuosa enfriada con hielo de Na₂CO₃ al 10 % y se extrae con CH₂Cl₂. Se lava la fase acuosa un total de 3 veces con CH₂Cl₂, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (53 mg; 79 %) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (ESI): m/z = 521,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 418

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-bencil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



- a) (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-bencil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 253 c) con la (4-cloro-bencil)-

hidrazina (nº de reg. CAS 25198-45-2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): $m/z = 508,0 [M+H]^+$.

- 5 b) ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-bencil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

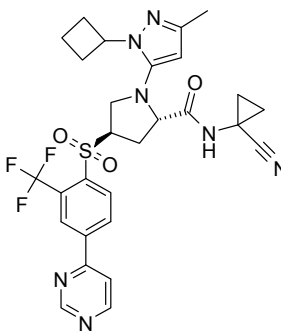
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-bencil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 494,1 [M+H]^+$.

- 10 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-bencil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-[2-(4-cloro-bencil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC preparativa en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 558,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 419

- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-pirimidin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 25 a) (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-butil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 f, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 18) con acetoacetato de tert-butilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón.

- 30 b) (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 308 d, se hace reaccionar (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-oxo-butil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el reactivo de Lawesson (nº de reg. CAS 19172-47-5) y el clorhidrato de la ciclobutilhidrazina (nº de reg. CAS 158001-21-9), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. EM (ESI): $m/z = 549,8 [M+H]^+$.

- 35 c) ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 538,1 [M+H]^+$.

- 40 d) (2S,4R)-4-(4-bromo-2-(trifluormetil)fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma marrón. EM (ESI): $m/z = 602,1 [M+H]^+$.

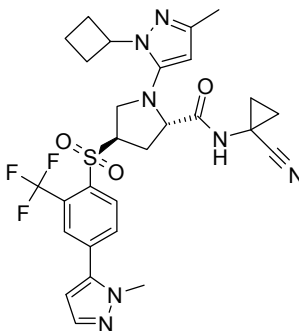
- 50 e) ácido 4-((3R,5S)-5-(1-cianociclopropilcarbamoil)-1-(1-ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il-sulfonil)-3-(trifluormetil)fenilborónico

Se calienta a 80°C durante 20 h una solución de la (2S,4R)-4-(4-bromo-2-(trifluormetil)fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxamida (40 mg, 66,6 µmoles), el 4,4,4',4'',5,5,5'',5'''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (33,8 mg, 133 µmoles; n° de reg. CAS 73183-34-3), un complejo 1:1 de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) con diclorometano (10,9 mg, 13,3 µmoles) y acetato potásico (32,7 mg, 333 µmoles) en DMSO (0,8 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte sobre 20 ml de HCl 0,1 N/hielo/salmuera y se extrae con iPrOAc (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl 0,1 N/hielo/salmuera (3 x), agua-hielo/salmuera (3 x), se secan con sulfato sódico y se filtran. Se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (66 mg; rendimiento cuantitativo), que se emplea en el siguiente paso de reacción sin más purificación. EM (ESI): m/z = 566,2 [M+H]⁺.

f) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-pirimidin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico
En atmósfera de argón se añade un complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) con diclorometano (6,23 mg, 7,62 µmoles) a una solución del ácido 4-((3R,5S)-5-(1-cianociclopropilcarbamoil)-1-(1-ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenilborónico (43,1 mg, 76,2 µmoles), 4-bromopirimidina (15,3 mg, 91,5 µmoles; n° de reg. CAS 31462-56-3) y carbonato sódico (21,8 mg, 206 µmoles) en DMF (1,5 ml) y agua (125 µl). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 1,75 horas, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre 100 ml una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico/hielo y se extrae con iPrOAc (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua-hielo/salmuera = 1/1 (2 x), se secan con sulfato sódico y se filtran. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite oscuro (50 mg), que se purifica por HPLC preparativa (MeCN/agua), obteniéndose el compuesto epigrafiado (16 mg, 27 µmoles; 35 %) en forma de espuma amarilla. EM (ESI): m/z = 600,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 420

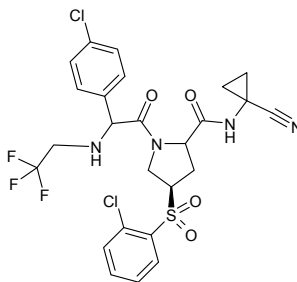
(2S,4R)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida



En atmósfera de argón se añade un complejo 1:1 de cloruro de [1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno]paladio (II) con diclorometano (5,44 mg, 6,66 µmoles) a una solución de (2S,4R)-4-(4-bromo-2-(trifluormetil)fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxamida (40 mg, 66,6 µmoles; ejemplo 419 d), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (16,6 mg, 79,9 µmoles, n° de reg. CAS 847818-74-0) y carbonato sódico (19,1 mg, 180 µmoles) en DMF (2 ml) y agua (109 µl). Se agita la mezcla a 80°C durante 3,5 horas, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml)/hielo (20 ml) y se extrae con iPrOAc (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua-hielo/salmuera (2 x), se secan con sulfato sódico y se filtran. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite oscuro (48 mg), que se purifica por HPLC preparativa (MeCN/agua), obteniéndose el compuesto epigrafiado (24 mg, 30 µmoles; 45 %) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (ESI): m/z = 602,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 421

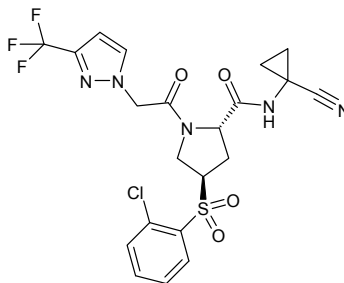
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-etil-amino)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 Se disuelve el compuesto del ejemplo 417 (44 mg, 84,4 μ moles, 1,00 eq.) en THF (1 ml). Se le añaden la diisopropil-amina (9,39 mg, 13,2 μ l, 92,8 μ moles, 1,1 eq.) y el trifluormetansulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (21,5 mg, 13,4 μ l, 92,8 μ moles, 1,1 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 48 h. Se purifica el material en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose 8 mg (16 %) de una espuma blanca. EM (ESI): m/z = 603,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 422

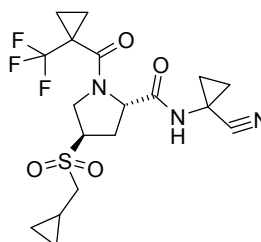
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(3-trifluormetil-pirazol-1-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 como base libre (100 mg), obteniéndose 111 mg (74 %) de una espuma ligeramente marrón. EM (ESI): m/z = 530,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 423

- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclo-propilmetanosulfonil-1-(1-trifluormetil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- a) (2S,4R)-4-ciclopropilmetilsulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 409 b, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-mercaptopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (ejemplo 409 a) con el bromuro de ciclopropilmetilo (nº de reg. CAS 7051-34-5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro. EM (ESI): m/z = 316,2 [M+H]⁺.
- 25

- b) (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 409 c, se oxida el (2S,4R)-4-ciclopropilmetilsulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo con MCPBA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.
- 30

- c) (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/z = 333,6 [M+H]⁺.
- 35

d) (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-ciclo-propilmetanosulfonil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (ESI): m/z = 399,6 [M+H]⁺.

e) trifluoracetato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

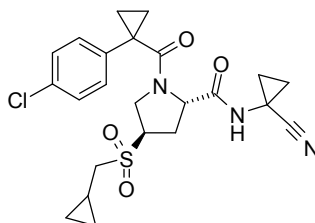
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 409 f, se trata el (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM: m/z = 299,2 [M+H]⁺.

f) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-(1-trifluormetil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el trifluoracetato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-pirrolidina-2-carboxílico con el ácido 1-trifluor-metil-ciclopropanocarboxílico (n° de reg. CAS 277756-46-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): m/z = 434,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 424

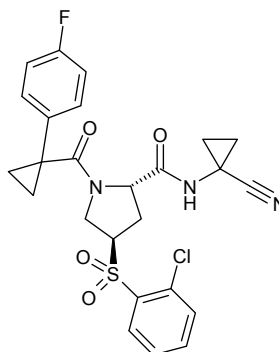
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-ciclopropilmetano-sulfonil-pirrolidina-2-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el trifluoracetato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 423 e) con el ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (n° de reg. CAS 72934-37-3) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/z = 476,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 425

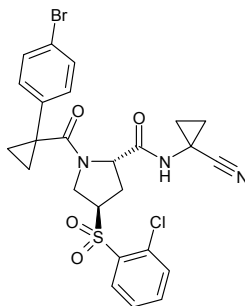
(2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclo-propil)-1-(1-(4-fluorfenil)-ciclopropanocarbonil)pirrolidina-2-carboxamida



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 215 empleando como material de partida el compuesto del ejemplo 42 como base libre (100 mg), obteniéndose 141 mg (97 %) de un sólido blanco. EM (ESI): m/z = 512,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 426

(2S,4R)-1-(1-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonil)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida

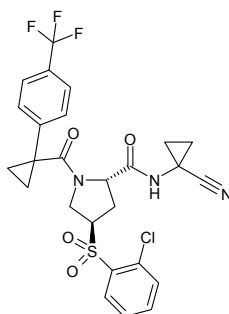


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 91 mg (56 %) de una espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 578,0 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 427

(2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonyl)-N-(1-cianociclo-propil)-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxamida

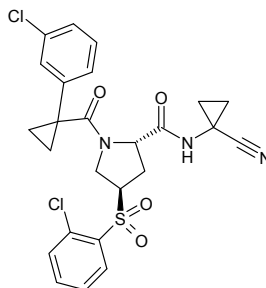


10

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 127 mg (79 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 566,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 428

15 (2S,4R)-1-(1-(3-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-4-(2-clorofenilsulfonyl)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida

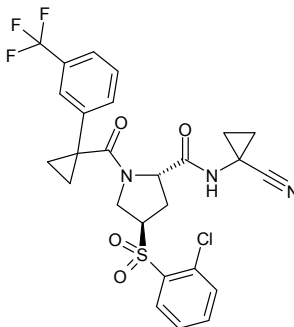


20

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 113 mg (75 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 532,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 429

(2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonyl)-N-(1-cianociclo-propil)-1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxamida

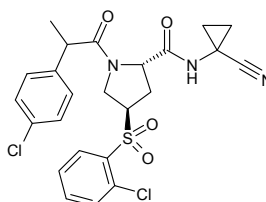


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 148 mg (92 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 566,2 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 430

(2S,4R)-1-(2-(4-clorofenil)propanoil)-4-(2-clorofenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida [epímeros 1:12]

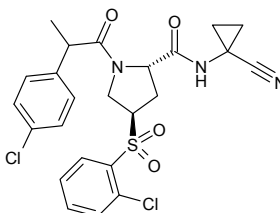


10

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 15 mg (10,2 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 522,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 431

15 (2S,4R)-1-(2-(4-clorofenil)propanoil)-4-(2-clorofenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida [epímeros 4:1]

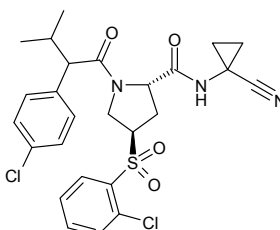


20

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 72 mg (49 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 522,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 432

(2S,4R)-1-(2-(4-clorofenil)-3-metilbutanoil)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida [epímeros 1:1]

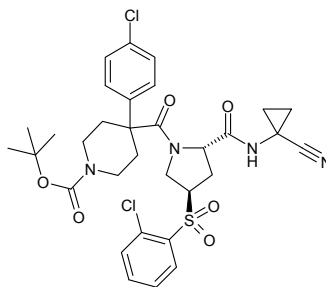


25

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 100 mg (64,4 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 548,2 [M+H]^+$.

30 **Ejemplo 433**

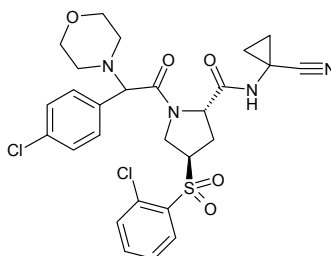
4-(4-clorofenil)-4-((2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)pirrolidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



- 5 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 21 mg (11 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 619,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 434

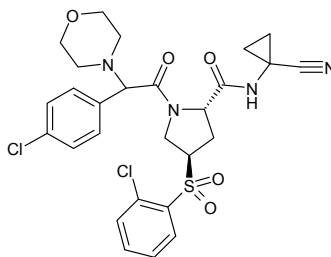
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico [epímeros 4:3]



- 15 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 16 mg (10 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 591,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 435

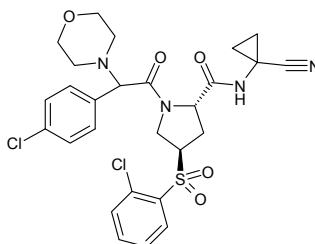
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico [epímeros 1:2]



- 20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 75 mg (45 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 591,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 436

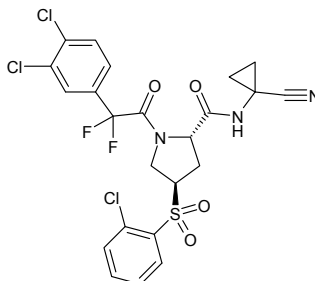
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico [1 epímero]



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 41 mg (25 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 591,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 437

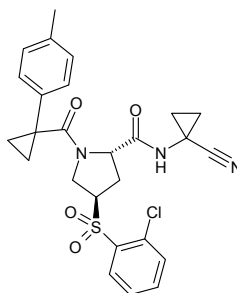
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2,2-difluor-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 98 mg (60 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 576,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 438

(2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclo-propil)-1-(1-p-tolilciclopropano-carbonil)pirrolidina-2-carboxamida

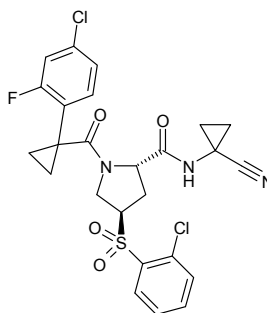


15

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 141 mg (97 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 512,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 439

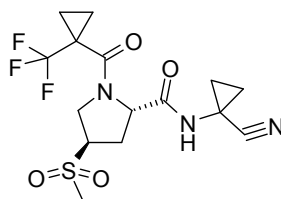
- 20 (2S,4R)-1-(1-(4-cloro-2-fluorfenil)ciclopropano-carbonil)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclo-propil)pirrolidina-2-carboxamida



- 25 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 92 mg (59 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 550,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 440

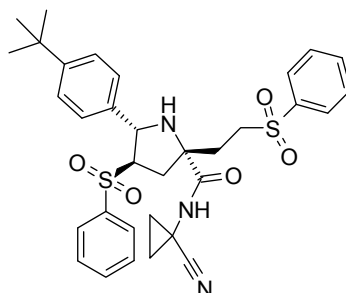
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metano-sulfonil-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el trifluoracetato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 409 f) con el
 5 ácido 1-tri-fluormetil-ciclopropanocarboxílico (n° de reg. CAS 277756-46-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): m/z = 394,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 441

10 (2S,4R,5S)-5-(4-tert-butilfenil)-N-(1-cianociclo-propil)-4-(fenilsulfonil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)-pirrolidina-2-carboxamida



a) (E)-2-(4-tert-butilbencilidenoamino)acetato de etilo

A una suspensión del clorhidrato del éster etílico de la glicina (2,4 g, 17 mmoles; n° de reg. CAS 623-33-6) y sulfato magnésico dihidratado (4,8 g) en diclorometano (25 ml) se le añade la trietilamina (2,4 ml). Se agita la
 15 mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, después se añade el tert-butilbenzaldehído (2,5 g, 15,4 mmoles; n° de reg. CAS 939-97-9) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se lava la mezcla con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano (200 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato magnésico y se filtran. Se elimina el disolvente a presión reducida,
 20 obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,41 g, 15,3 mmoles; 90 %) en forma de líquido amarillo, que tiene una pureza suficiente para utilizarse en el siguiente paso de reacción. EM (ESI): m/z = 248,3 [M+H]⁺.

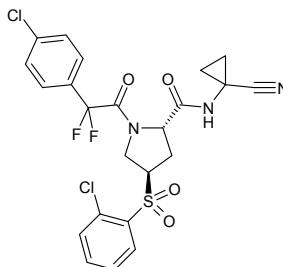
b) 4-bencenosulfonil-2-(2-bencenosulfonil-etil)-5-(4-tert-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo
 En atmósfera de argón a una solución agitada del (E)-2-(4-tert-butil-bencilidenoamino)acetato de etilo (226
 25 mg, 914 µmoles) en THF (5 ml) se le añaden el bromuro de litio (119 mg, 1,37 mmoles), la trietilamina (191 µl, 1,37 mmoles) y la fenil-vinil-sulfona (154 mg, 914 µmoles; n° de reg. CAS 5535-48-8). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se añaden el iPrOAc (50 ml) y agua-hielo (40 ml) y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con salmuera (40 ml), se seca con sulfato sódico y se filtra. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/n-heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (37 mg, 64 µmoles; 7 %) en forma de
 30 aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 584,2 [M+H]⁺.

c) ácido 4-bencenosulfonil-2-(2-bencenosulfonil-etil)-5-(4-tert-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico
 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el 4-bencenosulfonil-2-(2-
 35 benceno-sulfonil-etil)-5-(4-tert-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 556,2 [M+H]⁺.

d) (2S,4R,5S)-5-(4-tert-butilfenil)-N-(1-cianociclo-propil)-4-(fenilsulfonil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)-
 40 pirrolidina-2-carboxamida
 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido 4-bencenosulfonil-2-(2-bencenosulfonil-etil)-5-(4-tert-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropano-carbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose una
 45 mezcla del compuesto epigrafiado y su enantiómero por purificación mediante HPLC preparativa en forma de aceite amarillo. EM (ESI): m/z = 620,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 442

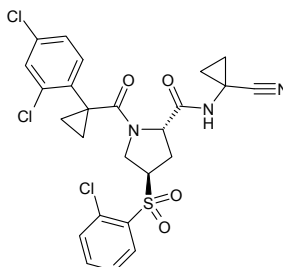
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2,2-difluor-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 84 mg (55 %) de espuma blanca. EM (ESI): $m/z = 540,2$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 443

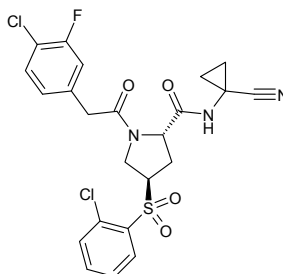
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 36 mg (23 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 566,0$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 444

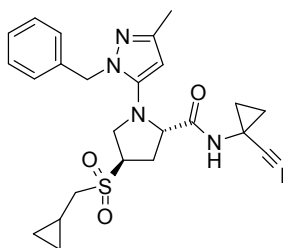
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-3-fluor-fenil)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 96 mg (65 %) de un sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 522,1$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 445

- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico



a) trifluoracetato del (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 409 f, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (ejemplo 423 c) con ácido trifluoracético, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo.

5

b) (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 f, se hace reaccionar el trifluoracetato del (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el acetoacetato de tert-butilo en presencia de trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): m/z = 332,2 [M+H]⁺.

10

c) (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-(3-oxo-tio-butiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 g, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el reactivo de Lawesson, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): m/z = 348,4 [M+H]⁺.

15

d) (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con bencilhidrazina (nº de reg. CAS 555-96-4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): m/z = 418,2 [M+H]⁺.

20

e) ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 404,2 [M+H]⁺.

25

30

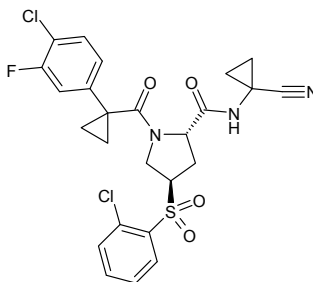
f) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropano-carbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): m/z = 468,0 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 446

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-3-fluor-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

40

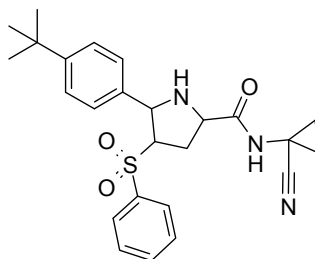


Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 92 mg (59 %) de sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): m/z = 548,1 [M-H]⁻.

45

Ejemplo 447

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 4-benceno-sulfonil-5-(4-tert-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) 5-(4-tert-butilfenil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de etilo

En atmósfera de argón a una solución agitada de (E)-2-(4-tert-butilbencilidenoamino)acetato de etilo (226 mg, 914 μ moles; ejemplo 441 a) en THF (5 ml) se le añaden el bromuro de litio (119 mg, 1,37 mmoles), la trietilamina (191 μ l, 1,37 mmoles) y la fenil-vinil-sulfona (154 mg, 914 μ moles; n° de reg. CAS 5535-48-8). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se añaden el iPrOAc (50 ml) y agua-hielo (40 ml) y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con salmuera (40 ml), se seca con sulfato sódico y se filtra. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, iPrOAc/n-heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (56 mg, 73 μ moles; 8 %) en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 416,2 [M+H]^+$.

b) ácido 5-(4-tert-butilfenil)-4-(fenilsulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

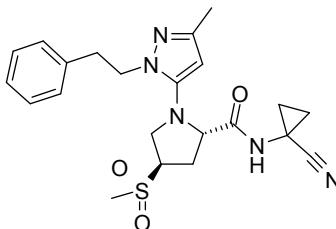
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el 5-(4-tert-butilfenil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de etilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 388,2 [M+H]^+$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 4-benceno-sulfonil-5-(4-tert-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido 5-(4-tert-butilfenil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM (ESI): $m/z = 452,2 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 448

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metano-sulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



30 a) trifluoracetato del (2S,4R)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 409 f, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-metanosulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (ejemplo 409 c) con el ácido trifluoroacético, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón.

35 b) (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 f, se hace reaccionar el trifluoracetato del (2S,4R)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con acetoacetato de tert-butilo en presencia de trietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (ESI): $m/z = 292,2 [M+H]^+$.

40 c) (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-(3-oxo-tiobutilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 g, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con el reactivo de Lawesson, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): $m/z = 308,4 [M+H]^+$.

45 d) (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo con 1-(2-feniletil)hidrazina (n° de reg. CAS 51-71-8), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): $m/z = 392,6 [M+H]^+$.

5 e) ácido (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 378,0 [M+H]^+$.

10

f) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

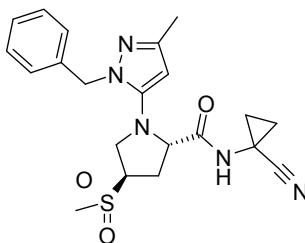
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 442,6 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 449

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

20



a) (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 448 c) con bencilhidrazina (n° de reg. CAS 555-96-4), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (ESI): $m/z = 378,5 [M+H]^+$.

25

b) ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 364,3 [M+H]^+$.

30

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

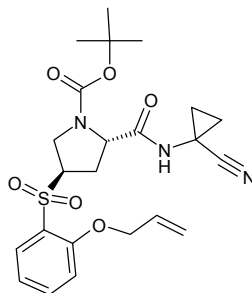
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): $m/z = 428,2 [M+H]^+$.

35

40

Ejemplo 450

(2S,4R)-4-(2-aliloxi-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



45

a) Síntesis del (2S,4R)-4-(2-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo

Se produce el compuesto epigrafiado con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 120 a-c), obteniéndose 8,1 g (92 %) de una goma incolora. EM (ESI): $m/z = 388,1 [M+H]^+$.

5 b) Síntesis del (2S,4R)-4-(2-aliloxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo etilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se mezclan el hidruro sódico, dispersión al 60 % en aceite mineral (434 mg, 10,8 mmoles, 1,4 eq.) con DMF (20,00 ml), formándose una suspensión blanca. Se añade lentamente el prop-2-en-1-ol (630 mg, 739 μ l, 10,8 mmoles, 1,4 eq.) (precaución: ¡formación de gas y calor!). Se vierte la suspensión de baja viscosidad y color ligeramente amarillo sobre una solución del compuesto del ejemplo 450a) (3 g, 7,74 mmoles, 1,00 eq.) en DMF (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C y se agita durante 1,5 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto y al resto se le añaden 150 ml de AcOEt (150 ml) y agua (40 ml). Se observa la transesterificación del éster de etilo (análisis por LC/EM). Se extrae la fase acuosa con EtOAc (3 x 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera. Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, EtOAc del 25 % al 60 % en hexanos), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,3 g; 38 %) en forma de goma incolora. EM (ESI): $m/z = 440,2 [M+H]^+$, 340,1 $[M+H-Boc]^+$.

20 c) Síntesis del (2S,4R)-4-(2-aliloxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo

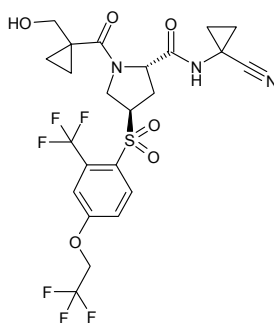
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se mezclan el compuesto del ejemplo 450b) (1,48 g, 3,37 mmoles, 1,00 eq.) y tetrahidrofurano (8 ml), formándose una solución incolora. Se añade el hidróxido de litio (129 mg, 5,39 mmoles, 1,6 eq.) en agua (4,00 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 5 h. Se ajusta la mezcla reaccionante a pH = 2-3 con HCl acuoso 0,5 N y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se extrae la fase acuosa con EtOAc (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera. Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,36 g; 98 %) en forma de espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 410,1 [M-H]^-$.

30 d) Síntesis del (2S,4R)-4-(2-aliloxi-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se mezclan el compuesto del ejemplo 450c) (1,363 g, 3,31 mmoles, 1,00 eq.) y acetonitrilo (15 ml), formándose una solución incolora. Se añaden el HATU (2,52 g, 6,63 mmoles, 2,0 eq.) y la DIPEA (856 mg, 1,16 ml, 6,63 mmoles, 2,0 eq.). El color de la solución vira al amarillo. Se añade el clorhidrato del 1-aminociclo-propanocarbonitrilo (471 mg, 3,98 mmoles, 1,2 eq.) y se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se purifica por cromatografía flash, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,26 g; 80 %) en forma de espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 476,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 451

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-hidroximetil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



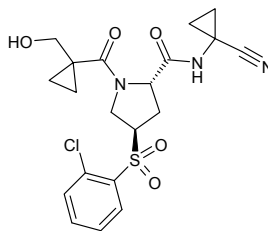
40

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 211 empleando como material de partida el compuesto CAS 49640-66-6, obteniéndose 25 mg (19 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ESI): $m/z = 584,1 [M+H]^+$.

45

Ejemplo 452

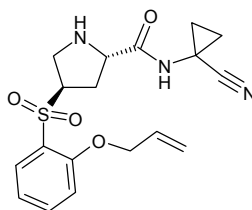
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-hidroximetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425 empleando como material de partida el compuesto CAS 49640-66-6, obteniéndose 59 mg (51 %) de una espuma blanca mate. EM (ESI): $m/z = 452,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 453

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-aliloxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

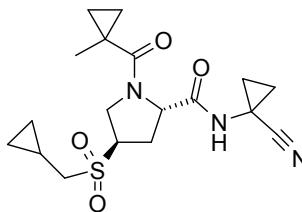


10

En un matraz de fondo redondo de 10 ml se mezclan el compuesto del ejemplo 450 (0,6 g, 1,26 mmoles, 1,00 eq.) y ácido fórmico (1,74 g, 1,45 ml, 37,9 mmoles, 30 eq.), formándose una solución ligeramente amarilla. Se calienta la mezcla reaccionante a 22°C y se agita durante 18 h. Se ajusta cuidadosamente la mezcla reaccionante a pH = 8 con una solución acuosa enfriada con hielo de Na₂CO₃ al 10 % (2 ml) y se extrae con EtOAc (1 x 35 ml). Se extrae la fase acuosa con EtOAc (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (460 mg; 97 %) en forma de espuma incolora. EM (ESI): $m/z = 376,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 454

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclo-propilmetanosulfonil-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el trifluoracetato del (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 445 a) con el ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico (n° de reg. CAS 6914-76-7) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (ESI): $m/z = 330,0$ $[M+H]^+$.

b) ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

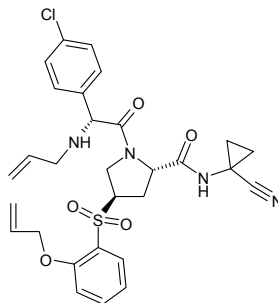
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-ciclopropil-metanosulfonil-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropano-carbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 380,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 455

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[(R)-2-alilamino-2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-(2-aliloxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



5 a) Síntesis del (R)-alilamino-(4-cloro-fenil)-acetato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se mezclan el clorhidrato del (R)-2-amino-2-(4-clorofenil)acetato de metilo (1,000 g, 4,24 mmoles, 1,00 eq.) y el 3-bromoprop-1-eno (564 mg, 394 µl, 4,66 mmoles, 1,1 eq.) con diclorometano (10,0 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se calienta la mezcla reaccionante a 22°C y se agita durante 1 h. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 25 % al 60 % en hexanos), obteniéndose el compuesto epigrafiado (331 mg; 33 %) en forma de aceite amarillo. EM (ESI): m/z = 376,1 [M+H]⁺.

15 b) Síntesis del ácido (R)-alilamino-(4-cloro-fenil)-acético

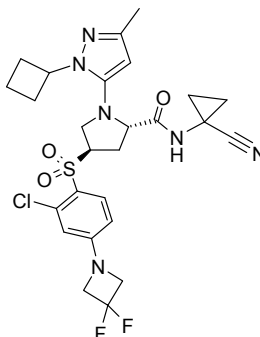
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se mezclan el compuesto del ejemplo 455a) (0,33 g, 1,38 mmoles, 1,00 eq.) con tetrahidrofurano (1,6 ml), formándose una solución amarilla. Se añade el hidróxido de litio (52,8 mg, 2,2 mmoles, 1,6 eq.) en agua (0,8 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h. Se ajusta la mezcla reaccionante a pH = 2-3 con una solución acuosa 0,5 N de HCl y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se extrae la fase acuosa con EtOAc (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se concentra la fase acuosa con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (300 mg; 97%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/z = 226,2 [M+H]⁺.

25 c) Síntesis de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[(R)-2-alilamino-2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-(2-aliloxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 10 ml se mezclan el compuesto del ejemplo 453 (83,2 mg, 222 µmoles, 1,00 eq.) con DMF (1,00 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se añaden el HATU (169 mg, 443 µmoles, 2,0 eq.) y la DIPEA (57,3 mg, 77,4 µl, 443 µmoles, 2,0 eq.). El color de la solución vira al amarillo. Se añaden el compuesto del ejemplo 455b) (65,0 mg, 288 µmoles, 1,3 eq.) y 2,0 eq. de DIPEA (77,4 µl, 443 µmoles) y se agita a 25°C durante 0,5 h. Se purifica el material en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (60 mg; 46 %) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (ESI): m/z = 583,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 456

35 (2S,4R)-4-(2-cloro-4-(3,3-difluorazetidín-1-il)fenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida

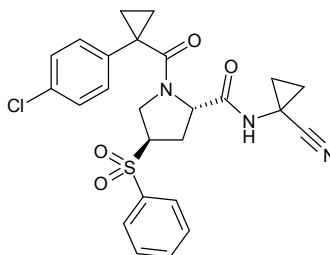


40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 389, se hace reaccionar a 90°C durante 48 h la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 385 b) con el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (nº de reg.

CAS 288315-03-7) en acetonitrilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca mate. EM (ESI): $m/z = 579,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 457

5 (2S,4R)-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-N-(1-cianociclopropil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida



a) (1S,4S)-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona
Se suspenden el ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropano-carboxílico (8,58 g) y la dimetilformamida (136 mg) en tolueno (20 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se le añade por goteo durante 10 min una solución de cloruro de oxalilo (5,25 g) en tolueno (6,7 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 3 h. Se añaden a la mezcla reaccionante a 0-5°C el metanosulfonato de la (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-heptan-3-ona (CAS nº 769167-53-5; 8 g) y el tetrahidrofurano (13,2 ml), después se añade por goteo la trietilamina (14,5 g). Se agita la mezcla a 22°C durante 16 h. Se añade una solución acuosa de ácido cítrico (al 10%, 30 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se cristaliza la mezcla en bruto en una mezcla de diclorometano, acetato de etilo y heptano, obteniéndose 10,6 g (95%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 292,07 [M+H]^+$.

20 b) (2S,4S)-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-N-(1-cianociclopropil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida
Se agita a 52-54°C durante 20 h una mezcla de la (1S,4S)-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (ejemplo 457a; 10,578 g), el clorhidrato del 1-aminociclopropanocarbonitrilo (5,94 g) y el 2-etilhexanoato sódico (9,44 g) en agua (54 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con 36 ml de tetrahidrofurano. Se añaden ácido clorhídrico concentrado (1,9 ml) y cloruro sódico (18,09 g). Se agita la mezcla reaccionante durante 15 min y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se cristaliza la mezcla en bruto en una mezcla de acetato de etilo y heptano, obteniéndose 11,94 g (88%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 374,12 [M+H]^+$.

30 c) bencenosulfonato de (3S,5S)-1-(1-(4-clorofenil)-ciclopropanocarbonil)-5-(1-cianociclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3-ilo
A una solución de la (2S,4S)-1-(1-(4-clorofenil)-ciclopropanocarbonil)-N-(1-cianociclopropil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (ejemplo 457b; 5 g) en tetrahidrofurano (22 ml) se le añaden a 0-5°C durante 5 min el cloruro de bencenosulfonilo (2,89 g, 2,1 ml, 16,2 mmoles, 1,21 eq.), la dimetilaminopiridina (88,7 mg) y la trietilamina (2,41 g). Se agita la mezcla a 0-5°C durante 15 min, después a 22°C durante 22 h. Se añaden agua (6,7 ml) y metanol (15,6 ml) a 0-5°C y se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose una goma. Se lava esta goma con metanol y se seca con vacío, obteniéndose 6,82 g (99%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente marrón. EM (ESI): $m/z = 531,15 [M+NH_4]^+$.

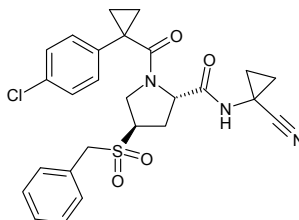
40 d) (2S,4R)-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-N-(1-cianociclopropil)-4-(feniltio)pirrolidina-2-carboxamida
A una suspensión de bencenosulfonato de (3S,5S)-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-5-(1-cianociclopropil-carbamoil)pirrolidin-3-ilo (ejemplo 457c; 200 mg) y carbonato potásico (134 mg) en dimetilacetamida (1 ml) se le añade a temperatura ambiente el tetrahidrofurano (1,2 ml) y el bencenotiol (50,7 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 22°C durante 20 h, después se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se filtran. Se concentra la mezcla en bruto a sequedad y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (184 mg; 89 %). EM (ESI): $m/z = 466,13 [M+H]^+$.

50 e) (2S,4R)-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-N-(1-cianociclopropil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida
A una suspensión de Oxone (873 mg) en metanol (0,7 ml) y agua (0,2 ml) se le añade a 10-15°C durante 45 min una solución de (2S,4R)-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-N-(1-cianociclopropil)-4-(feniltio)pirrolidina-2-carboxamida (ejemplo 457d, 147 mg) en metanol (0,5 ml). Se agita la mezcla a 22°C

durante 20 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el residuo con metanol. Se añade agua (2 ml) y se concentra el líquido filtrado con vacío (50°C, 150-80 mbars). Se extrae la fase acuosa con éter de metilo y tert-butilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa de metabisulfito sódico (10% p/p), una solución acuosa de hidrogenocarbonato potásico (1M) y salmuera, después se secan con sulfato sódico y se filtran a través de un lecho de gel de sílice. Se lava el lecho con éter de metilo y tert-butilo y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 42 mg (30%) del compuesto deseado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 498,12 [M+H]^+$.

Ejemplo 458

- 10 (2S,4R)-4-(bencilsulfonil)-1-(1-(4-clorofenil)ciclo-propanocarbonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida

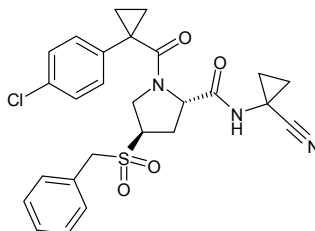


- 15 a) (2S,4R)-4-(benciltio)-1-(1-(4-clorofenil)ciclo-propanocarbonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 457d) empleando el bencenosulfonato de (3S,5S)-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-5-(1-cianociclopropil-carbamoyl)pirrolidin-3-ilo (ejemplo 457, paso 3; 200 mg) y el fenilmetanotiol (57 mg), obteniéndose 109 mg (53 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 480,15 [M-H]^+$.

20

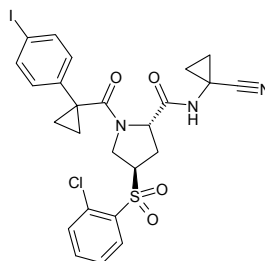
- b) (2S,4R)-4-(bencilsulfonil)-1-(1-(4-clorofenil)ciclo-propanocarbonil)-N-(1-cianociclopropil)-pirrolidina-2-carboxamida



- 25 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 457e) empleando la (2S,4R)-4-(benciltio)-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-N-(1-cianociclopropil)-pirrolidina-2-carboxamida (ejemplo 458, paso 1; 96 mg), obteniéndose 50 mg (55 %) de una goma blanca. EM (ESI): $m/z = 512,14 [M+H]^+$.

Ejemplo 459

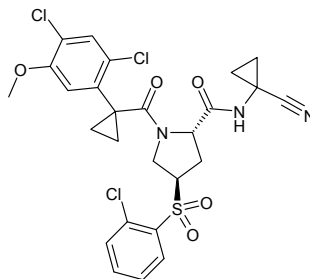
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-yodo-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



- 35 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425, obteniéndose 112 mg (64 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 624,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 460

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

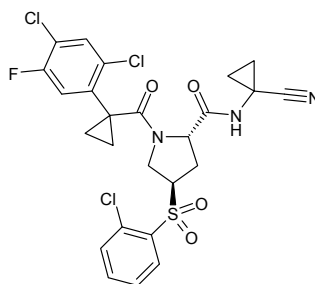


Se produce el compuesto epigrafiado como producto secundario de la síntesis del ejemplo 461, obteniéndose 22 mg (11 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 596,2 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 461

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(2,4-dicloro-5-fluor-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



10

a) Síntesis del 1-(2,4-dicloro-5-fluor-fenil)-ciclo-propanocarbonitrilo

Se disuelve el 2-(2,4-dicloro-5-fluorfenil)acetonitrilo (1 g, 4,9 mmoles, 1,00 eq.) en tolueno (4 ml). A la suspensión anterior se le añaden el 1,2-dibromoetano (1,38 g, 634 μ l, 7,35 mmoles, 1,50 eq.), una solución acuosa de NaOH (4,31 ml, 12,5 M; 53,9 mmoles, 11,0 eq.) y el bromuro de tertrabutamonio (348 mg, 1,08 mmoles, 0,22 eq.) y se agita vigorosamente a t.amb. durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae con AcOEt. Se lava la solución orgánica con HCl acuoso 1 N y después con salmuera, se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en heptano), obteniéndose el compuesto del ejemplo 461a) (1,13 g; 100 %) en forma de sólido blanco mate. RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ [ppm] = 7,51 (1 protón, d, 6,7 Hz); 7,16 (1, protón, d; 8,9 Hz); 1,76-1,80 (2 protones, m); 1,31-1,36 (2 protones, m).

20

b) Síntesis del ácido 1-(2,4-dicloro-5-fluor-fenil)-ciclopropanocarboxílico y del ácido 1-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico (mezcla 1:1)

Se disuelve el 1-(2,4-dicloro-5-fluorfenil)ciclo-propanocarbonitrilo (1,13 g, 4,91 mmoles, 1,00 eq.) en metanol (2,5 ml). Se le añade una solución acuosa 9 N de NaOH (10 ml, 90,0 mmoles, 18,3 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Se acidifica la mezcla reaccionante con una solución acuosa 2 N de HCl y se extrae con CH_2Cl_2 . Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 , se filtra y se concentran con vacío, obteniéndose una mezcla 1:1 de los compuestos epigrafiados.

25

derivado F: RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ [ppm] = 11,15 (ancha, 1 protón); 7,43 (1 protón, d, 6,86 Hz); 7,10 (d; 1 protón, 9,29 Hz); 1,78-1,82 (2 protones, m); 1,23-1,29 (2 protones, m).

30

derivado metoxi: RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ [ppm] = 11,15 (ancha, 1 protón); 7,38 (1 protón, s); 6,85 (s; 1 protón); 3,88 (s, 3 protones); 1,78-1,82 (2 protones, m); 1,23-1,29 (2 protones, m).

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(2,4-dicloro-5-fluor-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

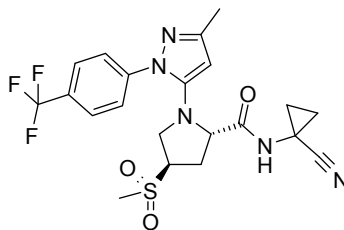
35

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 425 empleando como material de partida la mezcla del ejemplo 461 b), obteniéndose 42 mg (21 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 586,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 462

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metano-sulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

40



a) (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

- 5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 448 c) con la 4-(trifluorometil)fenilhidrazina (n° de reg. CAS 368-90-1), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (ESI): m/z = 432,0 [M+H]⁺.

10 b) ácido (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

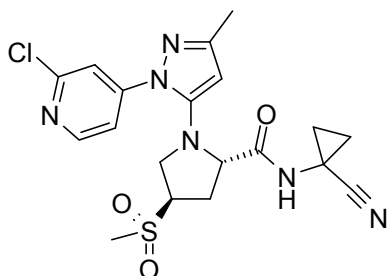
- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 418,4 [M+H]⁺.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

- 20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): m/z = 482,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 463

- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

- 30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 448 c) con (2-cloro-piridin-4-il)-hidrazina (n° de reg. CAS 700811-29-6), obteniéndose el compuesto epigrafiado.

35 b) ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

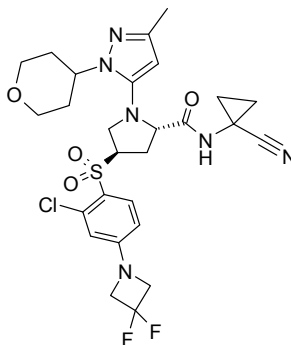
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

40 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): m/z = 449,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 464

(2S,4R)-4-(2-cloro-4-(3,3-difluorazetidin-1-il)fenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida



5

a) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-1-(3-oxo-butanotioil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 g, se hace reaccionar el (2S,4R)-metilo 4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-1-(3-oxobutanotioil)pirrolidina-2-carboxilato (ejemplo 375 b) con el reactivo de Lawesson (n° de reg. CAS 19172-47-5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma anaranjada. EM (ESI): $m/z = 421,9 [M+H]^+$.

10

b) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-metilo 4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-1-(3-oxobutanotioil)pirrolidina-2-carboxilato con el clorhidrato de la (tetrahydro-piran-4-il)-hidrazina (n° de reg. CAS 116312-69-7), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 486,2 [M+H]^+$.

15

c) ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 472,1 [M+H]^+$.

20

d) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-N-(1-ciano-ciclopropil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 536,1 [M+H]^+$.

25

e) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-(3,3-difluorazetidin-1-il)-fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 389, se hace reaccionar a 90°C durante 48 h la (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxamida con el clorhidrato de la 3,3-di-fluorazetidina (n° de reg. CAS 288315-03-7) en acetonitrilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca mate. EM (ESI): $m/z = 609,2 [M+H]^+$.

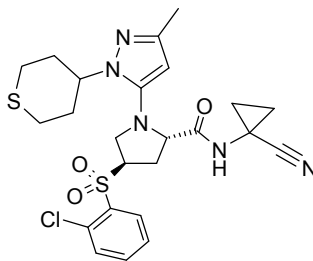
30

35

40

Ejemplo 465

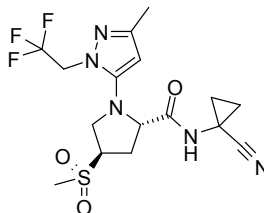
(2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclo-propil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida



- a) (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo
- 5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-oxobutanotioil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 253 c) con el 2,2,2-trifluoracetato de la (tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)hidrazina (n° de reg. CAS 693287-87-5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM (ESI): m/z = 484,1 [M+H]⁺.
- 10 b) ácido (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico
- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de líquido marrón, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 470,0 [M+H]⁺.
- 15 c) (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclo-propil)-1-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida
- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca mate. EM (ESI): m/z = 534,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 466

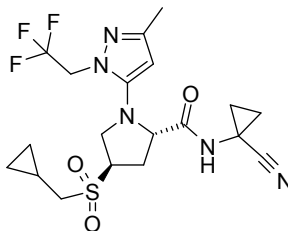
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metano-sulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



- a) (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-tri-fluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
- 30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 448 c) con la 2,2,2-trifluoretilhidrazina (n° de reg. CAS 5042-30-8), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (ESI): m/z = 370,4 [M+H]⁺.
- 35 b) ácido (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico
- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 356,3 [M+H]⁺.
- 40 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico
- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): m/z = 420,0 [M+H]⁺.
- 45

Ejemplo 467

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclo-propilmetanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 a) (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 445 c) con la 2,2,2-trifluoretilhidrazina (nº de reg. CAS 5042-30-8), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): m/z = 409,9 [M+H]⁺.

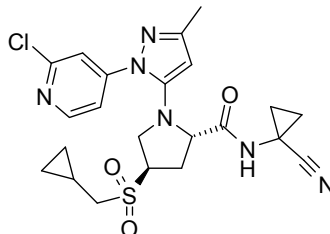
- 10 b) ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 396,2 [M+H]⁺.

- 15 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-ciclopropil-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): m/z = 460,0 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 468**
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metano-sulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



- 30 a) (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 445 c) con (2-cloro-piridin-4-il)-hidrazina (nº de reg. CAS 700811-29-6), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): m/z = 439,4 [M+H]⁺.

- 35 b) ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 425,0 [M+H]⁺.

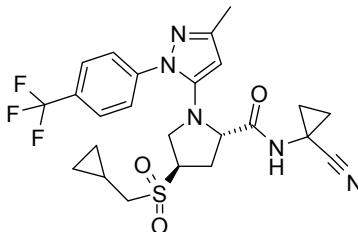
- 40 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-ciclopropilmetano-sulfonil-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato

del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ESI): $m/z = 489,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 469

- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclo-propilmetanosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 a) (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 445 c) con 4-(trifluormetil)fenilhidrazina (n° de reg. CAS 368-90-1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): $m/z = 472,6$ $[M+H]^+$.

- 15 b) ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

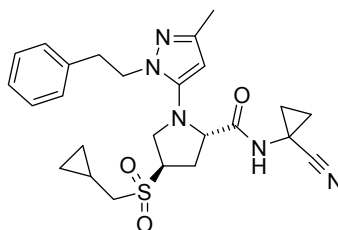
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 458,0$ $[M+H]^+$.

- 25 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 522,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 470

- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclo-propilmetanosulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



- 35 a) (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 445 c) con la 1-(2-feniletil)hidrazina (n° de reg. CAS 51-71-8), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): $m/z = 432,6$ $[M+H]^+$.

- 40 b) ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

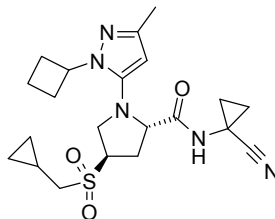
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 417,6$ $[M+H]^+$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetanosulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

- 5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropano-carbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): m/z = 482,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 471

- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 a) (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-1-(3-oxo-tiobutil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 445 c) con ciclobutilhidrazina (nº de reg. CAS 742673-64-9), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. EM (ESI): m/z = 382,2 [M+H]⁺.

20

b) ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

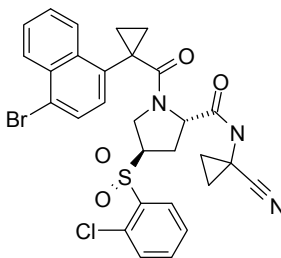
- 25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 367,2 [M+H]⁺.

- c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

- 30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): m/z = 381,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 472

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-bromo-naftalen-1-il)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-clorobencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 40 a) (4-bromo-naftalen-1-il)-acetato de metilo

A una solución del ácido 2-(naftalen-1-il)acético (2 g) en ácido acético (10 ml) se le añade bromo (1,7 g) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla a 80°C durante 2 h, se deja enfriar a temperatura ambiente durante un fin de semana (formación de cristales por agitación). Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se separan los cristales por filtración, se lavan con agua y se secan, obteniéndose 2,5 g de una mezcla en bruto que contiene el ácido (4-bromo-naftalen-1-il)-acético en forma de sólido ligeramente marrón. A una solución de este sólido (2,5 g), dimetilaminopiridina (86,4 mg) y trietilamina (787 mg) en diclorometano (20 ml) se le añade a 0°C el cloroformato de metilo (668 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente

45

durante 6 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, ácido clorhídrico (0,1 N) y salmuera, se seca con sulfato sódico y se filtra. Se concentra la mezcla en bruto a sequedad, se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, después se sigue purificando por HPLC quiral preparativa a través de Reprosil Chiral-NR, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (669 mg; 23 %). EM (ESI): $m/z = 278 [M+H]^+$.

b) ácido 1-(4-bromo-naftalen-1-il)-ciclopropano-carboxílico

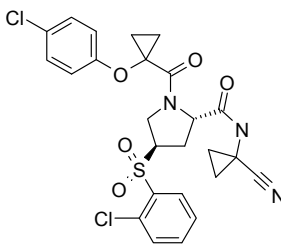
A una solución del (4-bromo-naftalen-1-il)-acetato de metilo (ejemplo 472a), 687 mg) en tetrahidrofurano (13 ml) y hexametilfosforamida (1,3 ml) se le añade a -78°C una solución de la diisopropilamida de litio (2M, 2,71 ml) en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno durante 5 min. Se añade rápidamente el 1,2-dibromoetano (695 mg) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose una mezcla en bruto que contiene el 4-bromo-2-(4-bromo-naftalen-1-il)-butirato de metilo. Se disuelve este material en bruto a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (13 ml) y se le añade el carbonato potásico (692 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 36 h, se concentra con vacío, se reparte entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (0,1N). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Se concentra la mezcla en bruto a sequedad y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (215 mg; 30 %). EM (ESI): $m/z = 290 [M-H]^+$.

c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-bromo-naftalen-1-il)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 42 (112 mg) y el ácido 1-(4-bromo-naftalen-1-il)-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 472b), obteniéndose 95 mg (53 %) de un semisólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 627,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 473

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenoxi)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



a) 3-(4-cloro-fenoxi)-dihidro-furan-2-ona

Se añade el fluoruro de cesio (7,6 g) a una solución del 4-clorofenol (1,29 g) en dimetilformamida (35 ml) y se agita la mezcla a 100°C durante 5 min. Se añade la 3-bromo-dihidrofuran-2(3H)-ona (3,3 g) y se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 1,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con EtOAc. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con sulfato sódico y se filtran. Se concentra la mezcla en bruto a sequedad y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (1,17 g; 55 %). EM (ESI): $m/z = 212 [M]^+$.

b) 2-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-butarato de metilo

Se agitan a 65°C durante 24 h la 3-(4-clorofenoxi)-dihidrofuran-2(3H)-ona, (ejemplo 473a), 1,136 g), yodo (30,0 mg) y metanol (28,9 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se elimina el exceso de yodo añadiendo una solución acuosa de sulfito sódico (10% p/p, 15 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera (10 ml), se secan con sulfato sódico y se filtran. Se concentra la mezcla en bruto a sequedad y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (433 mg; 33 %). EM (ESI): $m/z = 244 [M]^+$.

c) 2-(4-cloro-fenoxi)-4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-butirato de metilo

A una solución del 2-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-butarato de metilo (ejemplo 473b), 0,225 g) en diclorometano (1,88 ml) se le añaden a temperatura ambiente la trietilamina (116 mg) y el cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (177 mg). Se agita la mezcla a 22°C durante 48 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se filtran. Se concentra la mezcla en bruto a sequedad y se

purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (169 mg; 46 %). EM (ESI): $m/z = 419 [M+NH_4]^+$.

d) 1-(4-cloro-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo

- 5 Se vierte a temperatura ambiente una suspensión del hidruro sódico en aceite (al 55% p/p, 36,4 mg) sobre una solución del 2-(4-cloro-fenoxi)-4-(tolueno-4-sulfonyloxi)-butirato de metilo (ejemplo 473c), 145 mg) en 1,2-dimetoxi-etano (2,27 ml). Se agita la mezcla a 22°C durante 48 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el sólido con acetato de etilo. Se añade agua al líquido filtrado. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato sódico y se filtran. Se concentra la mezcla en bruto a sequedad y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (56 mg; 68 %). EM (ESI): $m/z = 226 [M]^+$.

e) ácido 1-(4-cloro-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico en forma de sal de litio

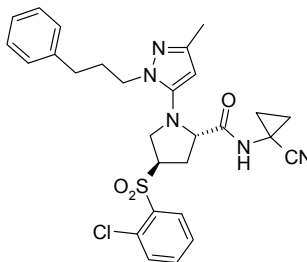
- 15 Se agita a 22°C durante 2 h una mezcla del 1-(4-cloro-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo (ejemplo 473d), 51 mg) e hidróxido de litio monohidratado (15,1 mg) en tetrahidrofurano (0,6 ml), agua (0,3 ml) y MeOH (0,2 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (49 mg; 99%). EM (ESI): $m/z = 211,6 [M-H]^-$.

f) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-1-[1-(4-cloro-fenoxi)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

- 20 Se produce el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 239 empleando el compuesto del ejemplo 42 (75 mg) y la sal de litio del ácido 1-(4-cloro-fenoxi)-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 473 paso 5), obteniéndose 31 mg (30 %) de un sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 549,5 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 474

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-1-[5-metil-2-(3-fenil-propil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



- 30 a) (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonyl)-1-(3-metil-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo

- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonyl)-1-(3-oxobutanotioil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 253 c) con la 1-(3-fenilpropil)hidrazina (n° de reg. CAS 3381-02-0), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 502,1 [M+H]^+$.

- b) ácido (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonyl)-1-(3-metil-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico

- 40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonyl)-1-(3-metil-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 486,2 [M-H]^-$.

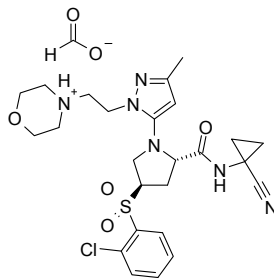
- 45 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-1-[5-metil-2-(3-fenil-propil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonyl)-1-(3-metil-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado se forma de semisólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 552,2 [M+H]^+$.

50

Ejemplo 475

formiato de 4-(2-[5-[(2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il]-etil)-morfolin-4-ilo



a) (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo.

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-oxobutanotioil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 253 c) con la 4-(2-hidrazinoetil)morfolina (n° de reg. CAS 2154-24-7), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 497,3 [M+H]^+$.

b) ácido (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico

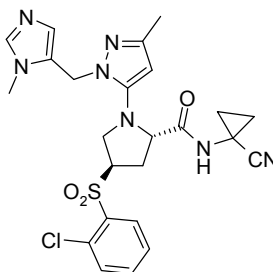
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 483,4 [M+H]^+$.

c) formiato de 4-(2-{5-[(2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-etil)-morfolin-4-ilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro por purificación mediante HPLC preparativa empleando ácido fórmico como co-eluyente. EM (ESI): $m/z = 545,2 [M-H]^-$.

Ejemplo 476

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



a) (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-metil-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-oxobutanotioil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 253 c) con el 5-(hidrazinilmetil)-1-metil-1H-imidazol (n° de reg. CAS 887592-51-0), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 478,1 [M+H]^+$.

b) (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-metil-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de litio

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-metil-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 462,1 [M-H]^-$.

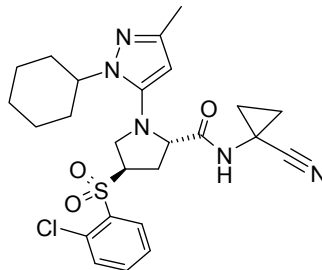
c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-1-(3-metil-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de litio

con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado. EM (ESI): $m/z = 528,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 477

- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 a) (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-metilo 4-(2-clorofenil-sulfonil)-1-(3-oxobutanotioil)pirrolidina-2-carboxilato (ejemplo 253 c) con el clorhidrato de la ciclohexilhidrazina (n° de reg. CAS 24214-73-1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): $m/z = 466,2$ $[M+H]^+$.

- 15 b) ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

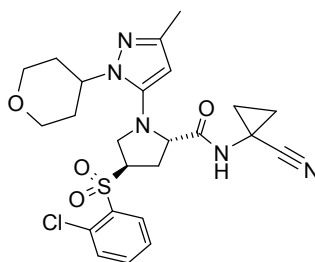
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, que se emplea en el

- 20 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 516,3$ $[M+H]^+$.

30 Ejemplo 478

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



- 35 a) (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-clorofenil-sulfonil)-1-(3-oxobutanotioil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 253 c) con el clorhidrato de la (tetrahidropiran-4-il)hidrazina (n° de reg. CAS 194543-22-1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado. EM (ESI): $m/z = 468,1$ $[M+H]^+$.

- 40 b) ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

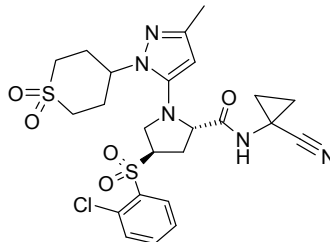
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en

presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 453,8 [M+H]^+$.

- 5 c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-
piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-
benceno-sulfonil)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato
del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA,
10 obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 518,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 479

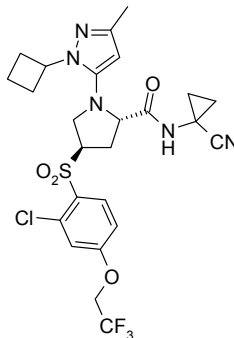
(2S,4R)-4-[(2-clorofenil)sulfonil]-N-(1-cianociclo-propil)-1-[1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-3-metil-1H-
pirazol-5-il]-L-prolinamida



- 15 A una solución enfriada con hielo de (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-
(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida (20 mg, 37,4 μ moles; ejemplo 465 c) en
diclorometano (0,4 ml) se le añade el MCPBA (5,45 mg, 77,9 μ moles). Se agita la mezcla a temperatura
ambiente durante 20 horas. Se añade más cantidad de MCPBA (5,45 mg, 77,9 μ moles). Se agita la mezcla
20 reaccionante a temperatura ambiente durante 48 h. Se añade el MCPBA (5,45 mg, 77,9 μ moles) y se agita la
mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 d, se vierte sobre 25 ml de una solución acuosa de
sulfito sódico y se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Se lavan las fases orgánicas con una solución
acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (3 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con
salmuera (2 x 25 ml), se secan con sulfato sódico y se filtran. Se elimina el disolvente con vacío,
25 obteniéndose 15 mg de un aceite incoloro. Se purifica el material en bruto por cromatografía de capa fina
preparativa (gel de sílice, diclorometano/MeOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2 mg, 3,4 μ moles; 9
%) en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 518,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 480

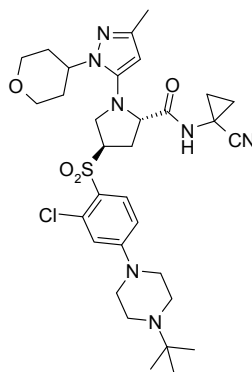
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-ciclo-butil-
5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



- 35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 392, se hace reaccionar la (1-ciano-ciclopropil)-
amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-
2-carboxílico (ejemplo 385 b) con el 2,2,2-trifluoroetanol (nº de reg. CAS 75-89-8 99), obteniéndose el
compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (ESI): $m/z = 586,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 481

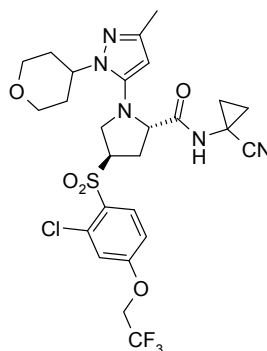
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-[5-
metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 389, se hace reaccionar la (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenil-sulfonyl)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida (ejemplo 464 d) con la 1-tert-butilpiperazina (n° de reg. CAS 38216-72-7), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 658,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 482

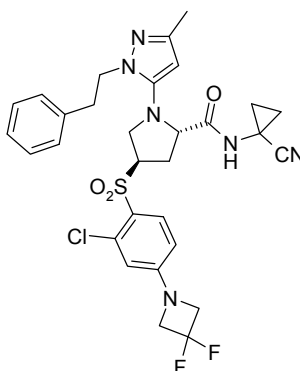
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonyl]-1-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 392, se hace reaccionar la (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenil-sulfonyl)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida (ejemplo 464 d) con el 2,2,2-trifluoroetanol (n° de reg. CAS 75-89-8 99), obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 616,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 483

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-bencenosulfonyl]-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



- a) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonyl)-1-(3-metil-1-fenetil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo
De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 192 h, se hace reaccionar el (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenil-sulfonyl)-1-(3-oxobutanotioil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 464 a) con el sulfato de la 2-

fenetil-hidrazina (n° de reg. CAS 56-51-4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (ESI): $m/z = 506,1 [M+H]^+$.

- 5 b) ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-1-(3-metil-1-fenetil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-1-(3-metil-1-fenetil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 492,1 [M+H]^+$.

10

- c) (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-N-(1-ciano-ciclopropil)-1-(3-metil-1-fenetil-1H-pirazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxamida

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-1-(3-metil-1-fenetil-1H-pirazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (n° de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca mate. EM (ESI): $m/z = 556,2 [M+H]^+$.

15

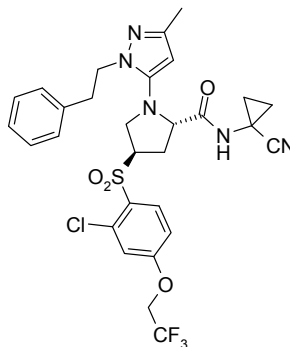
- d) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 389, se hace reaccionar a 90°C durante 48 h la (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-fenetil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida con el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (n° de reg. CAS 288315-03-7) en acetonitrilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca mate. EM (ESI): $m/z = 629,2 [M+H]^+$.

20

25 Ejemplo 484

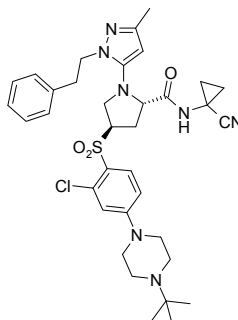
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



- 30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 392, se hace reaccionar la (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-fenetil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida (ejemplo 484 c) con el 2,2,2-trifluoretanol (n° de reg. CAS 75-89-8 99), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 636,2 [M+H]^+$.

35 Ejemplo 485

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

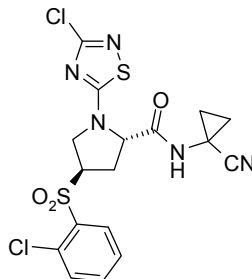


- 40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 392, se hace reaccionar la (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-fenetil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida (ejemplo

484 c) con la 1-tert-butilpiperazina (nº de reg. CAS 38216-72-7), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 678,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 486

- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico



- 10 a) (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 335 a, en un reactor con agitador se hace reaccionar a 55°C durante 48 h el (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 253 a) con el 3,5-dicloro-[1,2,4]tiadiazol (nº de reg. CAS 2254-88-8), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite rojo. EM (ESI): $m/z = 422,0 [M+H]^+$.

15

- b) ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 253 e, se saponifica el (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en presencia de hidróxido de litio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): $m/z = 406,0 [M-H]^-$.

20

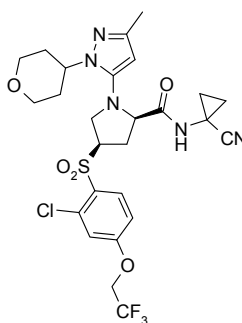
- c) (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropano-carbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (ESI): $m/z = 472,0 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 487

- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

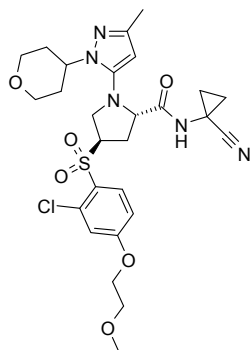


- 35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 392, se hace reaccionar la (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida (ejemplo 464 d) con el 2,2,2-trifluoretanol (nº de reg. CAS 75-89-8 99), obteniéndose el compuesto epigrafiado por purificación mediante HPLC quiral preparativa en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 616,1 [M+H]^+$.

40

Ejemplo 488

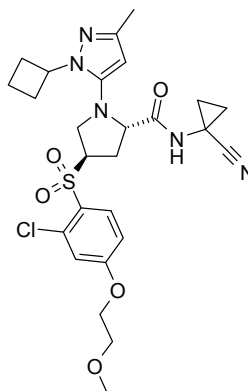
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 392, se hace reaccionar la (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenil-sulfonyl)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida (ejemplo 464 d) con el 2-metoxietanol (n° de reg. CAS 109-86-4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 592,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 489

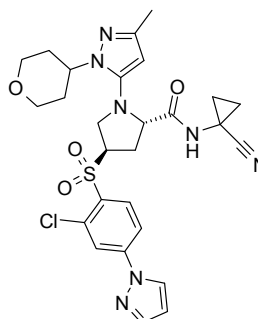
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonyl]-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 392, se hace reaccionar la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonyl)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 385 b) con el 2-metoxietanol (n° de reg. CAS 109-86-4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 562,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 490

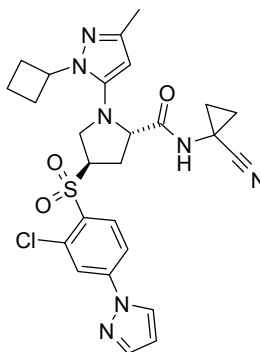
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonyl)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 416, se hace reaccionar la (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenil-sulfonyl)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida (ejemplo 464 d) con el pirazol (n° de reg. CAS 288-11-9), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): m/z = 584,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 491

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



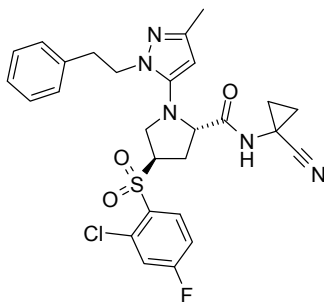
5

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 392, se hace reaccionar la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 385 b) con el pirazol (nº de reg. CAS 288-11-9), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (ESI): $m/z = 554,3 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 492

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



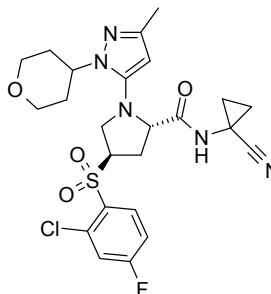
15

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-fenilsulfonil)-1-(3-metil-1-fenetil-1H-pirazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 484 b) con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca mate. EM (ESI): $m/z = 556,2 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 493

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



25

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 237, se hace reaccionar el ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)-1-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico (ejemplo 464 c) con el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo (nº de reg. CAS 127946-77-4) en presencia de HATU y DIEA, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): $m/z = 536,1 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 494

Ensayo de inhibición de la enzima catepsina

5 Se mide la actividad de la enzima observando el incremento de la intensidad de fluorescencia causada por la eliminación de un sustrato peptídico que contiene un fluoróforo, cuya emisión se atenúa en el péptido intacto.

Tampón de ensayo: fosfato potásico 100 mM de pH 6,5, EDTA-Na 5 mM, Triton X-100 al 0,001%, DDT 5 mM.

Enzimas (todas 1 nM): catepsina S, Cat K, Cat B, Cat L humanas y murinas

10 Sustrato (20 µM): Z-Val-Val-Arg-AMC, excepto para la Cat K que emplea el Z-Leu-Arg-AMC (ambos de Bachem).

Z = benciloxycarbonilo.

AMC = 7-amino-4-metil-cumarina

volumen final: 100 µl

Excitación: 360 nm, emisión: 465 nm

15

Se añade la enzima a las diluciones de sustancia en placas de microvaloración de 96 hoyos y se inicia la reacción con el sustrato. Se mide la emisión de fluorescencia durante 20 minutos, durante este tiempo se observa un aumento lineal en ausencia de inhibidor. Se calcula el valor de la IC₅₀ por métodos estándar. Los resultados se expresan en µM y se recogen en la tabla siguiente.

20

En el ensayo anterior, los compuestos según la invención tienen valores IC₅₀ para la catepsina S que se sitúan entre 0,00001 y 100 µM, con preferencia entre 0,00001 y 50 µM, con mayor preferencia entre 0,00001 y 20 µM.

25

En el ensayo anterior, los compuestos según la invención tienen valores IC₅₀ para la catepsina L que se sitúan entre 0,00001 y 200 µM, con preferencia entre 0,00001 y 100 µM, con mayor preferencia entre 0,00001 y 80 µM.

Ejemplo	CatS IC ₅₀	CatL IC ₅₀	Ejemplo	CatS IC ₅₀	CatL IC ₅₀
1	0,015	25	248	0,00055	54,675
2	0,0435	25	249	0,000255	25,81
3	0,011	25	250	0,0003467	1,55
4	0,0052	16,5	251	0,00029	1,25
5	0,0008	9,7733	252	0,00175	25
6	0,0385	25	253	0,0011	1,3825
7	0,0027	25	254	0,00083	2,265
8	0,0007	25	255	0,00565	50
9	0,0006	25	256	0,00026	45,725
10	0,0007	25	257	0,000195	48,21
11	0,03	25	258	0,00019	58,04
12	0,018	42,23	259	0,00019	79,525
13	0,0465	25	260	0,000245	16,545
14	0,0032	25	261	0,012	27,04
15	0,0045	4,925	262	0,0044	28,72
16	0,0132	25	263	0,00033	50
17	0,032	25	264	0,000495	8,38
18	0,0033	30,29	265	0,00135	2,05
19	0,0013	25	266	0,0013	22,14
20	0,001	25	267	0,0023	7,81
21	0,0008	40,79	268	0,00235	47,32
22	0,0005	25	269	0,0016	75,07
23	0,0009	25	270	0,000395	25
24	0,0026	25	271	0,00175	85,59
25	0,0023	25	272	0,0006	17,1
26	0,0028	25	273	0,00029	0,00806
27	0,0022	25	274	0,000935	9,135
28	0,0015	25	275	0,00038	2,685

ES 2 436 550 T3

Ejemplo	CatS IC ₅₀	CatL IC ₅₀	Ejemplo	CatS IC ₅₀	CatL IC ₅₀
29	0,0008	39,86	276	0,000392	9,4325
30	0,003	25	277	0,00014	0,445
31	0,002	25	278	0,000003	2,75
32	0,005	25	279	0,00002	1,31
33	0,6752	25	280	0,0245	46,54
34	0,7656	25	281	0,00028	0,145
35	4,0976	25	282	0,00024	0,27
36	0,0005	1,275	283	0,0001195	0,024
37	1,03	25	284	0,00007	0,4633333
38	0,005	25	285	0,0002267	2,6
39	0,0022	50,21	286	0,015	50
40	0,0052	41,41	287	0,000175	3,165
41	0,0312	25	288	0,00008	3,48
42	0,005	9,43	289	0,000385	35,095
43	0,0022	25	290	0,00013	1,6
44	0,1515	25	291	0,0146667	50
45	0,3783	25	292	0,0001567	4,13
46	0,2078	25	293	0,00018	1,4
47	0,0014		294	0,0003525	7,835
48	0,235	25	295	0,00003	0,925
49	0,0018	6,92	296	0,0001233	1,1833333
50	0,0044	8,77	297	0,00008	1,3366667
51	0,026	25	298	0,00022	1,58
52	0,014	25	299	0,00017	1,1766667
53	0,0052	25	300	0,000885	50,74
54	0,21	5,34	301	0,00012	1,535
55	0,0148	25	302	0,00003	0,575
56	0,0427	25	303	0,00003	1,485
57	0,0143	16,9767	304	0,000445	0,805
58	0,0016	27,36	305	0,0196667	50
59	0,0018	12,155	306	0,000555	64,47
60	0,0005	12,79	307	0,000205	52,125
61	0,0012	22,465	308	0,000745	25
62	0,0012	21,025	309	0,0365	25
63	0,1	25	310	0,00026	0,22
64	0,109	25	311	0,000155	0,745
65	0,0006	25	312	0,000195	
66	0,0006	25	313	0,00046	1,39
67	0,0002	25	314	0,00037	1,68
68	0,0003	25	315	0,00039	2,5
69	0,0004	25	316	0,0003	5,2366667
70	0,0016	25,175	317	0,02282	25
71	0,0005	25	318	0,0004367	11,323333
72	0,0008	25	319	0,0014333	40,823333
73	0,0127	25	320	0,0805	25
74	0,0066	25	321	0,0683333	25
75	0,0008	6,7867	322	0,0003	28,483333
76	0,0014	8,8	323	0,00044	4,8166667
77	0,0002	8,2533	324	0,00009	
78	0,0185	25	325	0,00008	

ES 2 436 550 T3

Ejemplo	CatS IC ₅₀	CatL IC ₅₀	Ejemplo	CatS IC ₅₀	CatL IC ₅₀
79	0,0014	29,715	326	0,00018	
80	0,0008	9,7733	327	0,000175	
81	0,0032	6,035	328	0,00016	0,13
82	0,0087	6,8	329	0,0001145	
83	0,0305	62,15	330	0,00008	
84	0,055	25	331	0,00018	1,055
85	0,0094	25	332	0,000195	0,58
86	0,023	14,57	333	0,0019	7,985
87	0,0375	4,7167	334	0,78	25
88	0,275	25	335	0,000484	25
89	0,11	25	336	0,00033	
90	0,0845	25	337	0,00165	13,04
91	0,12	25	338	0,375	25
92	0,041	61,72	339	0,0625	25
93	0,9655	25	340	0,000975	26,405
94	0,945	39,985	341	0,15	25
95	0,0076	25	342	0,00008	0,0495
96	0,0026	31,5433	343	0,0993333	25
97	0,0024	22,79	344	0,00054	25
98	0,0011	15,6767	345	0,000915	70,28
99	0,0026	25	346	0,000101	0,0285
100	0,0077	25	347	0,000855	0,06
101	0,0067	25	348	0,00017	0,051
102	0,0036	25	349	0,00003	0,22
103	0,0016	25	350	0,00006	0,26
104	0,0002	25	351	0,0195	25
105	0,0003	25	352	0,00025	7,225
106	0,0004	25	353	0,00099	13,475
107	0,025	16,64	354	0,000175	25
108	0,0058	47,705	355	2,45	25
109	0,0127	25	356	0,00006	31,77
110	0,0605	25	357	0,0175	25
111	0,0007	25	358	0,0005	25
112	0,0008	25	359	0,00067	1,05
113	3,135	25	360	0,000185	1,1825
114	3,505	25	361	0,00002	0,995
115	0,048	3,47	362	0,38	25
116	0,0355	25	363	0,0015	10,775
117	0,0865	25	364	0,295	25
118	0,0009	25	365	0,24	25
119	0,0071	25	366	0,0003267	25
120	0,0028	25	367	0,0015667	25
121	0,0041	23,695	368	0,00021	0,2666667
122	0,0094	23,815	369	0,00007	0,0263333
123	2,61	25	370	0,00007	0,0216667
124	0,0125	25	371	0,00008	0,0263333
125	0,195	25	372	0,00008	0,0443333
126	1,25	25	373	0,00008	0,0426667
127	0,002	5,995	374	0,00007	0,0503333
128	0,0014	17,3	375	0,00029	5,37

ES 2 436 550 T3

Ejemplo	CatS IC ₅₀	CatL IC ₅₀	Ejemplo	CatS IC ₅₀	CatL IC ₅₀
129	0,008	20,42	376	0,0006567	1,7566667
130	0,0024	25	377	0,00024	0,2933333
131	0,0009	33,93	378	0,0001	0,2
132	0,0038	34,955	379	0,00175	2,71
133	0,0009	23,36	380	0,00005	0,13
134	0,0062	25	381	0,000295	0,1015
135	0,0003	3,15	382	0,00004	0,068
136	0,0022	12,565	383	0,014	19,995
137	0,001	25	384	0,00005	0,1
138	0,0034	28,6	385	0,00054	6,46
139	0,0078	25	386	0,00175	4,025
140	0,0059	24,53	387	0,0067	52,455
141	0,0006	3,46	388	0,00048	35,61
142	0,0003	2,48	389	0,0002	8,06
143	0,0043	28,075	390	0,00083	0,12
144	0,0097	28,2033	391	0,00022	16,74
145	0,0006	11,755	392	0,00091	25
146	0,0064	25,5367	393	0,00375	25
147	0,0004	13,644	394	0,00295	25
148	0,016	25	395	0,155	25
149	0,0007	8,1033	396	0,00165	57,46
150	0,0017	27,9367	397	0,000435	7,2
151	0,0058	25	398	0,000555	18,805
152	0,0022	30,83	399	0,00098	>25
153	0,0025	43,98	400	0,0033	25
154	0,0018	6,63	401	0,00046	1,0766667
155	0,0025	8,32	402	0,0014	25
156	0,0004	4,395	403	0,00049	
157	0,0004	4,405	404	0,000405	
158	0,12	25	405	0,000935	25
159	2,605	25	406	0,004	25
160	0,006	25	407	0,0385	25
161	0,0004	6,065	408	0,042	25
162	0,0235	25	409	2,53	25
163	0,0003	2,62	410	0,0048	29,71
164	0,0008	25	411	0,000525	0,55
165	0,1097	25	412	0,00275	0,785
166	0,0006	25	413	0,00031	1,095
167	0,0014	17,445	414	0,000295	5,45
168	0,0006	8,7975	415	0,000215	11,67
169	0,0004	7,585	416	0,0003375	21,415
170	0,001	18,38	417	0,00245	0,0555
171	0,007	25	418	0,004	1,62
172	0,0004	8,93	419	0,000415	16,885
173	0,0059	27,33	420	0,000395	14,05
174	0,0033	41,5133	421	0,0115	4,955
175	0,00049	15,8733	422	0,00185	4,36
176	0,00098	35,825	423	1,47	25
177	0,00029	5,8333	424	0,41	25
178	0,00016	0,036	425	0,00026	0,335

ES 2 436 550 T3

Ejemplo	CatS IC ₅₀	CatL IC ₅₀	Ejemplo	CatS IC ₅₀	CatL IC ₅₀
179	0,00042	17,6333	426	0,00047	0,045
180	0,00047	21,37	427	0,00051	0,095
181	0,0037	16,4733	428	0,000415	0,335
182	0,0097	25	429	0,000365	0,46
183	0,00044	9,6682	430	0,00082	2,59
184	0,032	25	431	0,000875	0,13
185	0,0032	25	432	0,000595	0,115
186	0,0034	25	433	0,00195	0,945
187	0,0463	25	434	0,0012	3,44
188	0,0064	16,72	435	0,000535	0,525
189	0,665	25	436	0,00048	0,109
190	0,0015	5,1567	437	0,00145	0,335
191	0,107	25	438	0,00052	0,13
192	0,0005	43,74	439	0,000895	0,0295
193	0,0002	28,54	440	7,475	25
194	0,0004	16,585	441	0,0855	25
195	0,0036	25	442	0,000615	0,24
196	0,0003	41,39	443	0,000605	0,022
197	0,0009	19,0233	444	0,000895	0,26
198	0,027	25	445	0,725	25
199	0,0005	7,74	446	0,000275	0,0215
200	0,0467	25	447	6,13	25
201	0,0034	25	448	8,37	25
202	0,0001	0,606	449	10,47	25
203	0,0008	9,33	450	0,675	25
204	0,205	25	451	0,0007575	6,375
205	0,0002	71,99	452	0,0011675	7,925
206	0,0002	25	453	0,845	25
207	0,0003	25	454	1,665	25
208	0,0008	25	455	0,077	25
209	0,0002	25	456	0,000725	3,995
210	0,0004	25	457	34,015458	0,53
211	0,0003	63,862	458		61,855
212	0,0003	25	459	0,000505	0,0065
213	0,0004	7,9667	460	0,00585	0,0525
214	0,0005	11,26	461	0,000985	0,0225
215	0,0002	0,022	462	9,495	>25
216	0,0002	0,285	463	5,13	>25
217	0,0007	13,9567	464	0,00115	3,02
218	0,0004	14,5533	465	0,00305	2,74
219	0,0003	12,64	466	8,6	95% a 25µM
220	0,0004	17,8	467	2,08	95 % a 25µM
221	0,13	25	468	0,5065	96% a 25µM
222	0,0012	18,5967	469	0,84	97% a 25µM
223	0,0001	0,045	470	2,795	94% a 25µM
224	0,0002	1	471	3,69	96% a 25µM
225	0,0012	18,28	472		
226	0,0006	13,55	473	0,070	4,41
227	0,0006	15,5733	474	0,0024	1,54
228	0,0009	15,3767	475		

ES 2 436 550 T3

Ejemplo	CatS IC ₅₀	CatL IC ₅₀	Ejemplo	CatS IC ₅₀	CatL IC ₅₀
229	0,0146667	23,883333	476	0,0066	4,76
230	0,0153333	14,83	477	0,0006	0,3185
231	0,0005	>25	478	0,0031	3,67
232	0,00021	12,76	479	0,00324	3,07
233	0,000465	21,095	480	0,00105	5,365
234	0,0015667	25	481	0,0006	1,275
235	0,00095	0,55	482	0,000765	2,71
236	0,24	25	483	0,00134	0,521
237	0,0001675	25	484	0,00331	1,547
238	0,00005	20,82	485	0,0009	0,275
239	0,00008	0,084	486	0,00085	21,95
240	0,00009	0,59	487		
241	0,00033	31,82	488	0,0025	3,88
242	0,00475	1,43	489	0,00051	3,538
243	0,000455	12,275	490	0,00094	4,33
244	0,00315	5,9	491	0,000655	5,285
245	0,000168	39,165	492		
246	0,000245	0,185	493		
247	0,000385	3,44			

Ejemplo A

Puede utilizarse un compuesto de la fórmula (I) de una manera de por sí conocida como ingrediente activo para la fabricación de tabletas de la composición siguiente:

5	ingrediente activo	<u>por tableta</u> 200 mg
	celulosa microcristalina	155 mg
	almidón de maíz	25 mg
	talco	25 mg
10	hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg

		425 mg

Ejemplo B

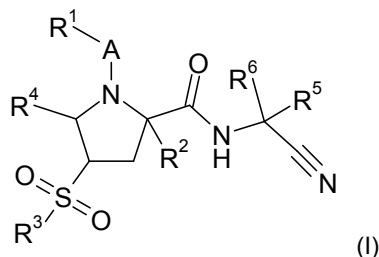
Puede utilizarse un compuesto de la fórmula (I) de una manera de por sí conocida como ingrediente activo para la fabricación de cápsulas de la composición siguiente:

15	ingrediente activo	<u>por cápsula</u> 100,0 mg
	almidón de maíz	20,0 mg
	lactosa	95,0 mg
20	talco	4,5 mg
	estearato magnésico	0,5 mg

		220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



5 en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilocicloalquilo, fenilocicloalquilo, halocicloalquilo, fenilhaloalquilo, halofenilocicloalquilo, alcoxycarbonilaminocicloalquilo, cianoalquilocicloalquilo, halofenilalquilo, piridinilocicloalquilo, aminocicloalquilalquilo, aminocarbonilfenilocicloalquilo, haloalquil-oxifenilocicloalquilo, alquilpirazolilfenilocicloalquilo, bis(halofenil)alquilo, fenilocicloalquilo, alquilfenilocicloalquilo, haloalquilfenilocicloalquilo, halofenildioxolano, naftilcicloalquilo, halopiridinilocicloalquilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftildioxolano, halo-1H-indazolilo, halofenilhidroxialquilo, (halofenil)-(alcoxycarbonilamino)alquilo, alquiltiazolilcicloalquilo, halopirimidinilalquilo, (halofenil)(amino)alquilo, (halofenil)(haloalquilamino)alquilo, haloalquilpirazolilalquilo, (halofenil)(alcoxycarbonilpiperidinilo), (halofenil)(morfolinil)alquilo, halofenilhaloalquilo, alquilfenilocicloalquilo, hidroxialquilcicloalquilo, (halofenil)(alquenilamino)alquilo, alcoxihalofenilocicloalquilo, halonaftilcicloalquilo, halofeniloxicicloalquilo, feniltetrahidropiranilo o R^{11} ;

A es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, carbonilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$ o está ausente;

R^2 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, fenilalquilo o fenilsulfonilalquilo;

20 o A, R^1 y R^2 juntos forman un $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CN})-$;

R^3 es alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalquilo, halógeno, pirazolilo, alquilpirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 6-oxo-6H-piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, piperidinilo, difluorpirrolidinilo, fenilimidazolilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, morfolinilo, oxo-morfolinilo, oxo-piridinilo, 2-oxo-2H-pirazinilo, difluorpiperidinilo, haloalquilpiperidinilo, piperidinilalcoxi, oxetanilo, alquilpirazolilo, halopiridinilo, alquilpiridinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halofenilo, alquilcarbonilaminocicloalquilalquilo, haloalquilpiperazinilo, alquilamino, alcoxialquilpiperazinilo, cicloalquilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, 5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, alquilimidazolilo, azetidino, cicloalquilpiperazinilo, alquilimidazolilo, alcoxialcoxi, imidazo[4,5-c]piridinilo, alquilpiperazinilo, hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazinilo, haloazetidino, pirimidinilo y alquenilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, fenilo, alquilfenilo, halofenilo, fenilo o halofenilo;

35 R^5 y R^6 se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalquilo, fenilo y fenilalquilo;

o R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo, pirrolidinilo o piperidinilo;

40 R^{11} es fenilo, fenilo sustituido, tetrahidropiranilo, piridinilo, alquilpiridinilo, haloalquilpiridinilo, oxetanilo, alquiloxetanilo, pirrolidinilo, alquilpirrolidinilo, pirimidinilo, haloalquilpirimidinilo, alquilpiperidinilo, naftilo, bifenilo, haloalquil-[1,3,4]tiadiazolilo, alcoxycarbonilpiperidinilo, halo-[1,2,4]tiadiazolilo, pirazolilo o pirazolilo sustituido, dichos fenilo sustituido y pirazolilo sustituido son fenilo y pirazolilo sustituidos en cada caso de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, halofenilo, halopiridinilo, oxodihidropiridinilo, nitro, tiazolilo, haloalquilfenilo, alquilfenilo, fenilo, alquilpiridinilo, tetrahidropiranilo, piridazinilo, cicloalquilo, fenilalquilo, oxazolilo, alcoxifenilo, quinolinilo, alquilcarbonilaminofenilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, fenilalcoxycarbonilpiperidinilo, piperidinilo, tiopiranilo, dioxotiopiranilo, morfolinilalquilo y alquilimidazolilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilocicloalquilo, fenilocicloalquilo, halocicloalquilo, fenilhaloalquilo o R^{11} ;

A es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, carbonilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$ o está ausente;

55 R^2 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilalquilo;

o A, R^1 y R^2 juntos forman un $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$;

- R^3 es alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, haloalquiloxi, halógeno, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 6-oxo-6H-piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, piperidinilo, difluorpirrolidinilo, fenilimidazolilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, morfolinilo, oxo-morfolinilo, oxo-piridinilo, 2-oxo-2H-pirazinilo, difluorpiperidinilo, haloalquilpiperidinilo, piperidinilalcoxi y oxetaniloxi;
- R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, fenilo, halofenilo, feniloxi o halofeniloxi;
- R^5 y R^6 se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquiloxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, fenilo y fenilalquiloxi;
- o R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo, pirrolidinilo o piperidinilo;
- y
- R^{11} es fenilo, fenilo sustituido, tetrahidropirranilo, piridinilo, alquilpiridinilo, haloalquilpiridinilo, oxetano, pirrolidinilo, alquilpirrolidinilo, pirimidinilo, haloalquilpirimidinilo, alquilpiperidinilo, pirazolilo o pirazolilo sustituido, dichos fenilo sustituido y pirazolilo sustituido son fenilo y pirazolilo sustituidos en cada caso de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, halofenilo, halopiridinilo, oxodihidropiridinilo y nitro;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, haloalquilcicloalquilo, fenilcicloalquilo, halocicloalquilo, fenilhaloalquilo o R^{11} , dicho R^{11} tiene el significado definido en la reivindicación 1.
4. Un compuesto según las reivindicaciones 1 - 3, en el que R^1 es hidrógeno, alquilo, fluoralquilo, fenilfluoralquilo, alcoxi, alcoximetilo, alquilciclopropilo, difluorciclopropilo, trifluormetilciclopropilo, fenilciclopropilo, clorofenilciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, trifluormetilciclohexilo, trifluormetilciclobutilo o ciclopentiloxi.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R^1 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, pentafluoretilo, trifluorpropilo, feniltrifluoretilo, metoxi, propiloxi, butiloxi, metoximetilo, metilciclopropilo, difluorciclopropilo, trifluormetilciclopropilo, fenilciclopropilo, clorofenilciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, trifluormetilciclohexilo, trifluormetilciclobutilo o ciclopentiloxi.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que R^1 es tert-butilo, trifluormetilciclopropilo, metilciclopropilo o clorofenilciclopropilo.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que A es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, carbonilo o está ausente.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que A es carbonilo.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R^2 es hidrógeno o alquilo.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que R^2 es hidrógeno.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que R^3 es alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, halógeno, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 6-oxo-6H-piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, piperidinilo, difluorpirrolidinilo, fenilimidazolilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, morfolinilo, oxo-morfolinilo, oxo-piridinilo, 2-oxo-2H-pirazinilo, difluorpiperidinilo, trifluormetilpiperidinilo, piperidinilmetoxi y oxetaniloxi.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en el que R^3 es alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre metilo, trifluormetilo, trifluoretiloxi, trifluormetoxi, hidroximetilo, flúor, bromo, cloro, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 6-oxo-6H-piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, piperidinilo, difluorpirrolidinilo, fenilimidazolilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, morfolinilo, oxo-morfolinilo, oxo-piridinilo, 2-oxo-2H-pirazinilo, difluorpiperidinilo, trifluormetilpiperidinilo, piperidinilmetoxi y oxetaniloxi.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en el que R^3 es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre cloro, trifluormetilo, trifluormetoxi, trifluoretiloxi y pirazolilo.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en el que R³ es diclorofenilo, (cloro)-(pirazolil)fenilo, (cloro)(trifluoretoksi)fenilo, (cloro)-(trifluorpropoxi)fenilo, trifluormetilfenilo, (trifluoretoksi)(trifluormetil)fenilo o clorofenilo.
- 5 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en el que R⁴ es hidrógeno.
16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, en el que R⁵ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo.
- 10 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, en el que R⁵ es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o fenilo.
18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, en el que R⁶ es hidrógeno.
- 15 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, en el que R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo.
20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19, en el que R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo.
- 20 21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20, en el que R¹¹ es fenilo, fenilo sustituido, tetrahidropirano, piridinilo, alquilpiridinilo, alquilpiridinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, alquilpirrolidinilo, pirimidinilo, haloalquilpirimidinilo, alquilpiperidinilo, pirazolilo o pirazolilo sustituido, dichos fenilo sustituido y pirazolilo sustituido son fenilo y pirazolilo sustituidos en cada caso de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, alcoxi, alcóxicarbonilo, haloalcoxi, haloalquilo, halofenilo, halopiridinilo, oxodihidropiridinilo y nitro.
- 25 22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21, en el que R¹¹ es fenilo, fenilo sustituido, tetrahidropirano, piridinilo, metilpiridinilo, trifluormetilpiridinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, pirimidinilo, trifluormetilpirimidinilo, metilpiperidinilo, pirazolilo o pirazolilo sustituido, dichos fenilo sustituido y pirazolilo sustituido son fenilo y pirazolilo sustituidos en cada caso de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre metilo, flúor, metoxi, metóxicarbonilo, trifluormetoxi, trifluormetilo, clorofenilo, fluorfenilo, cloropiridinilo, oxodihidropiridinilo y nitro.
- 30 23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22, en el que R¹¹ es fenilo, fluorfenilo, clorofenilo, metoxifenilo, metóxicarbonilfenilo, trifluormetilfenilo, nitrofenilo, tetrahidropirano, piridinilo, metilpiridinilo, trifluormetilpiridinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, pirimidinilo, trifluormetilpirimidinilo, metilpiperidinilo, pirazolilo, metil-fenil-pirazolilo, cloropiridinil-metil-pirazolilo, clorofenil-metil-pirazolilo, fluorfenil-metil-pirazolilo o oxodihidropiridinil-metil-pirazolilo.
- 35 24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23, elegido entre:
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-benzoil-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-bencil-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-ciclo-hexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico;
 45 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-(2,2,2-trifluor-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-bencenosulfonil-1-ciclo-hexanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-benceno-sulfonil-1-benzoil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-benceno-sulfonil-1-(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidina-2-
 50 carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(2,2,2-trifluor-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-fluor-benzoil)-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-ciclohexano-carbonil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-
 pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-fluor-benzoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-
 2-carboxílico;
 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(4-trifluormetil-ciclohexano-
 carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 clorhidrato de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-
 carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-
 65 pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-ciclohexanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de etilo;
 5 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de ciclopentilo;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de 4-fluor-fenilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-etil-pirrolidina-2-carboxílico;
 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-fenil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-ciclobutil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-metil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(4-fluor-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-ciclohexanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 20 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-propionil-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-oxetan-3-il-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 25 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-fluor-benzoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-metil-benzoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 30 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-ciclohexanocarbonil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(tetrahydro-pirano-4-carbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 35 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(piridina-4-carbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(cianometil-carbamoil)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de ciclopentilo;
 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 45 cianometil-amida del ácido 6-bencenosulfonil-2,2-difluor-tetrahydro-pirrolizina-7a-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido 1-bencenosulfonil-6,6-difluor-tetrahydro-pirrolizina-7a-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido 1-bencenosulfonil-6,6-difluor-tetrahydro-pirrolizina-7a-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 50 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de metilo;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de isopropilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2,2-trifluor-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-4-(2,4-dimetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dimetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[(ciano-metil-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-bencil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-piridin-4-ilmetil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

- (ciano-fenil-metil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (ciano-metil-fenil-metil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2,2-tri-fluor-acetil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[(ciano-dimetil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclobutil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 10 (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclohexil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclohexil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (ciano-dimetil-metil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclobutil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-((S)-1-metil-pirrolidina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-propionil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-metoxi-etil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-etil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,6-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-hidroximetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-hidroxi-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 4-[(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzoato de metilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-fenil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluormetoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-difluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-difluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-2-[(ciano-ciclopropil-metil)-carbamoil]-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 55 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4S,5R)-5-(4-fluor-fenil)-2-isobutil-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 60 (2R,4S,5R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-5-(4-fluor-fenil)-2-isobutil-4-metanosulfonil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4S,5R)-4-benceno-sulfonil-5-(4-fluor-fenil)-2-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-formil-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(4-benzoimidazol-1-il-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 10 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-benzoimidazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 4-[(2S,4R)-2-(cianometil-carbamoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzoato de metilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-fenil-imidazol-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-morfolin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(4-imidazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-fenil-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 30 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-trifluormetil-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-trifluormetil-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-trifluormetil-piperidin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (2S,4S)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(4-metoxi-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperazin-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-nitro-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-nitro-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(2-nitro-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclobutanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(2,2-difluor-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

- (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-dimetilpropionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-trifluormetil-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-isobutirilpirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(3-metilbutiril)-pirrolidina-2-carboxílico;
 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-fluor-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-ciclo-propanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-ciclo-propanocarbonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclo-propanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2-dimetil-propionil)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2-dimetil-propionil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-isobutiril-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (2S,4R)-4-[4-cloro-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-isobutiril-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(3,3,3-trifluor-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico; y
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico.
- 45
25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24, elegido entre:
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 65

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,2-dimetil-propionil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico; y
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico.
26. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23, elegido entre:
- 10 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2,4-difluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-difluor-ciclo-propanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 {1-[(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclopropil}-carbamato de tert-butilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-ciano-ciclo-propanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno-sulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluor-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-fenil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluor-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-piridin-4-il-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2,2-difluor-2-fenil-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de 4-cloro-fenilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-ciclo-propil-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2',4'-di-fluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(1-tri-fluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-benceno-sulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-benceno-sulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2',4'-di-fluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (4-{2-[(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno-sulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-amino-ciclohexil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-ciclo-propil-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-acetil-amino-ciclohexil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-carbamoil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4S)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-trifluormetoxi-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-piridin-4-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(4-fenil-tetra-hidro-pirano-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-ciclopropanocarbonil}-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-{2-cloro-4-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil}-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-dimetilamino-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclo-propanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluor-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(3-metil-oxetano-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-fluor-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-(1-tri-fluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil]-1-(1-tri-fluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-tri-fluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-benceno-sulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-fenil-ciclo-hexanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-p-tolil-ciclo-propanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-[4-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-trifluor-metil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(3-trifluor-metil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(naftaleno-2-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclohexanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(bifenil-4-sulfonil)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(4-oxazol-5-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metil-imidazol-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-azetidin-1-il-2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(3-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(3-bromo-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-1-(5-trifluormetil-(1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido [1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-isopropil-imidazol-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-tert-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-bifenil-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-naftalen-1-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(4-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-naftalen-1-il-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-naftalen-2-il-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazo[4,5-c]piridin-5-il-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2,6-di-metil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-(3-trifluormetil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(2-tert-butil-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(3-ciano-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarbonil]-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(tetrahydro-piran-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[5-ciclo-propil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 4-[2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-(3-trifluormetoxi-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido fórmico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (6R,7aS)-6-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-ciano-tetrahydro-pirrolizina-7a-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-benzo-[1,3]dioxol-5-il-ciclopropanocarbonil)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 65

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-tert-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S,4R)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-metil-5-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2R,4S)-1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-ciclo-butil-5-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(3-metano-sulfonil-fenil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 4-{5-[(2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxilato de bencilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piperidin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-pirimidin-2-il-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-cloro-1H-indazol-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[(R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 [(R)-2-[(2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-carbamato de tert-butilo;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(5-cloro-pirimidin-2-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[(R)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-bencil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-pirimidin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 (2S,4R)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-etilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(3-trifluormetil-pirazol-1-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropil-metanosulfonil-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-(4-fluorfenil)ciclopropanocarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(1-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonil)-4-(2-cloro-fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-(4-(trifluormetil)fenil)ciclopropanocarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 20 (2S,4R)-1-(1-(3-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-4-(2-cloro-fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-(3-(trifluormetil)fenil)ciclopropanocarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 25 (2S,4R)-1-(2-(4-clorofenil)propanoil)-4-(2-clorofenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(2-(4-clorofenil)propanoil)-4-(2-clorofenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(2-(4-clorofenil)-3-metilbutanoil)-4-(2-clorofenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 4-(4-clorofenil)-4-((2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2,2-difluor-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-p-tolilciclopropanocarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 40 (2S,4R)-1-(1-(4-cloro-2-fluorfenil)ciclopropanocarbonil)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metano-sulfonil-1-(1-trifluormetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 (2S,4R,5S)-5-(4-tert-butilfenil)-N-(1-cianociclopropil)-4-(fenilsulfonil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2,2-difluor-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[2-(4-cloro-3-fluor-fenil)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclopropilmetanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-3-fluor-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 4-bencenosulfonil-5-(4-tert-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metano-sulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
- (2S,4R)-4-(2-aliloxi-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-hidroxi-metil-ciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(1-hidroximetil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-aliloxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropil-metanosulfonil-1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[(R)-2-alil-amino-2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-(2-aliloxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (2S,4R)-4-(2-cloro-4-(3,3-difluorazetidín-1-il)fenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(1-ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbonil)-N-(1-ciano-ciclopropil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-4-(bencilsulfonil)-1-(1-(4-clorofenil)ciclopropano-carbonil)-N-(1-cianociclopropil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-yodo-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(2,4-dicloro-5-fluor-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metano-sulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
- (2S,4R)-4-(2-cloro-4-(3,3-difluorazetidín-1-il)fenil-sulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxamida;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-metano-sulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropil-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-ciclopropilmetano-sulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropil-metanosulfonil-1-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-ciclopropil-metanosulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanosulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-bromo-naftalen-1-il)-ciclopropanocarbonil]-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenoxi)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-4-(difenil-metanosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-fenilmetanosulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-fenilmetanosulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-ciclohexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (4R)-4-[(2-clorofenil)sulfonil]-N-(1-cianociclopropil)-1-[1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il]-L-prolinamida;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-bencenosulfonil]-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-bencenosulfonil]-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(3-fenil-propil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico; y
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-[5-metil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico.
 10

27. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde el compuesto es (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropancarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico].
 15

28. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde el compuesto es (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropancarbonil)-pirrolidin-2-carboxílico.

29. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde el compuesto es (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropancarbonil)-pirrolidin-2-carboxílico.
 20

30. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde el compuesto es (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-(2-cloropiridin-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-1-(1-trifluorometil-ciclopropancarbonil)-pirrolidin-2-carboxílico.
 25

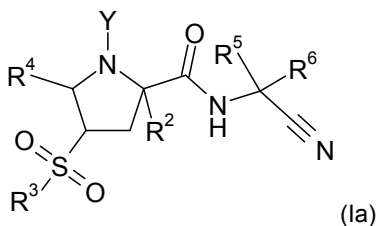
31. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde el compuesto es (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-[4-((2-metil-piridin-4-il)-2-trifluoro-metil-bencenosulfonil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropancarbonil)-pirrolidin-2-carboxílico].
 30

32. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde el compuesto es (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-4-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol [1,2-a]-piracin-2-il-bencenosulfonil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropancarbonil)-pirrolidin-2-carboxílico.
 35

33. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde el compuesto es (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclopropancarbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-yl)-2-trifluoro-metil-bencenosulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico.

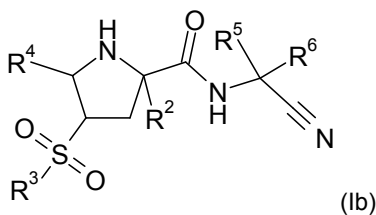
34. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 33 que consiste en uno de los pasos siguientes:

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (Ia)



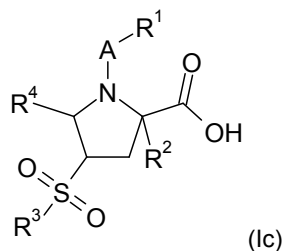
45 en presencia de un agente desprotector de amina;

(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (Ib)



en presencia de R¹-A-X; o

(c) la reacción de un compuesto de la fórmula (Ic)



- 5 en presencia de $\text{H}_2\text{N}-\text{CR}^5\text{R}^6-\text{CN}$;
 en las que A, de R^1 a R^6 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23
 e en las que Y es un grupo protector de amina.
- 10 35. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 33 para el uso como sustancia
 terapéuticamente activa.
36. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones
 de 1 a 33 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 15 37. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 33 para la fabricación de
 medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la aterosclerosis, el aneurismo aórtico
 abdominal, las enfermedades arteriales periféricas o la nefropatía diabética.