

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 720**

51 Int. Cl.:

C07C 317/44	(2006.01)	C07D 295/185	(2006.01)
C07D 205/04	(2006.01)	C07D 309/12	(2006.01)
C07D 207/02	(2006.01)	C07D 335/02	(2006.01)
C07D 211/36	(2006.01)	A61K 31/277	(2006.01)
C07D 213/60	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)
C07D 231/12	(2006.01)		
C07D 233/18	(2006.01)		
C07D 249/04	(2006.01)		
C07D 261/08	(2006.01)		
C07D 265/30	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2010 E 10724803 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2440521**

54 Título: **Nuevos derivados de ciclopentano**

30 Prioridad:

11.06.2009 EP 09162510

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

11.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BANNER, DAVID;
CECCARELLI, SIMONA M.;
GRETHER, UWE;
HAAP, WOLFGANG;
HILPERT, HANS;
KUEHNE, HOLGER;
MAUSER, HARALD;
PLANCHER, JEAN-MARC y
ÁLVAREZ SÁNCHEZ, RUBÉN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 466 720 T3

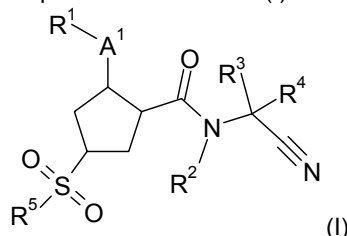
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 ciclopentano

- 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 un compuesto de la fórmula (I)



10 en la que

A¹ es oxígeno, carbonilo, -CH₂O-, -CH₂-, -CONR¹¹- o está ausente;

R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, halofenilo, alcoxibencilo, carboxi, morfolinilo, alquilmorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, 2-oxo-6-aza-espiro-[3.3]heptanilo, piperidinilo, alquimpiperidinilo, hidroxipiperidinilo, halofenilpiperidinilo, piperazinilo, alquimpiperazinilo, azetidino, haloazetidino, hidroxiazetidino, alcoxiazetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, hidroxipiridazinilo, halopirrolidinilo, formilo, piridinilo, halopiridinilo, tetrahidropirranilo o tiopirranilo;

R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo y fenilo;

o R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo, alquimpiperidinilo o alcoxycarbonilpiperidinilo;

o R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono a los que están unidos forman un pirrolidinilo;

R⁵ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, naftilo, alquilpiridazinilo, piridinilo, halopiridinilo, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, alcoxi, alcoxialcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, fenilo, halofenilo, halofenilo, alquilsulfonilfenilo, aminosulfonilfenilo, piridinilo, alquilpiridinilo, halopiridinilo, alcoxipiridinilo, haloalquilpiridinilo, alquilsulfonilpiridinilo, alquiltiazolilo, piperidinilo, halopiperidinilo, hidroxipiperidinilo, 1H-pirazolilo, alquil-1H-pirazolilo, alquil-2H-pirazolilo, hidroxialquil-1H-pirazolilo, alcoxialquil-1H-pirazolilo, alcoxycarbonilpirazolilo, carboxialquilpirazolilo, aminocarbonilalquil-1H-pirazolilo, alquilaminocarbonilalquilpirazolilo, oxetanilalquil-1H-pirazolilo, pirimidinilo, alquiltiofenilo, piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, alquilisoxazolilo, cicloalquilpiperazinilo, pirazinilo, halopirazinilo, haloazetidino, 2-oxo-6-aza-espiro[3.3]-heptanilo, halopirrolidinilo, alquimpiperazinilo, cicloalquilpiperazinilo, haloalquilpiperazinilo, carbonilpiperazinilo, alquilcarbonilpiperazinilo, oxetanilo y morfolinilo;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención son inhibidores preferentes de la cisteína-proteasa catepsina (Cat), en particular de la catepsina S o catepsina L y por ello son útiles para tratar enfermedades metabólicas, por ejemplo la diabetes, la aterosclerosis, el aneurismo aórtico abdominal, las enfermedades arteriales periféricas, el cáncer, y para la reducción de los episodios cardiovasculares en las enfermedades renales crónicas y la nefropatía diabética. Además son trastornos que se puedan tratar con un inhibidor de la catepsina S las enfermedades de índole inmune, 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 afines de la piel.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales antes mencionadas de por sí y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la obtención de dichos compuestos, compuestos intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos y sales para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades, en especial para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la aterosclerosis, el aneurismo aórtico abdominal, las enfermedades arteriales periféricas, el cáncer, la reducción de los episodios cardiovasculares en las 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, las enfermedades arteriales periféricas, el cáncer, la reducción de los episodios cardiovasculares en las enfermedades renales crónicas y la nefropatía diabética.

Las catepsinas de los mamíferos son proteasas de tipo cisteína que intervienen en pasos clave de acontecimientos biológicos y patológicos. Se considera que las catepsinas son dianas que pueden tratarse con fármacos, dado que es viable inhibir la actividad enzimática con moléculas pequeñas y, por ello, y son interesantes para la industria farmacéutica (Bromme, 2001; Roberts, 2005). 'Papain-like cysteine proteases', Curr Protoc Protein Sci, capítulo 21,

Unidad 21 2; Roberts, R. (2005), 'Lysosomal cysteine proteases: structure, function and inhibition of cathepsins', *Drug News Perspect*, 18 (10), 605-14).

La cathepsina S se expresa principalmente en células que presentan antígenos, por ejemplo macrófagos y células dendríticas así como células de músculo liso. (Hsing, L. C. and Rudensky, A. Y. (2005), 'The lysosomal cysteine proteases in MHC class II antigen presentation', *Immunol Rev*, 207, 229-41; Rudensky, A. and Beers, C. (2006), 'Lysosomal cysteine proteases and antigen presentation', *Ernst Schering Res Found Workshop*, (56), 81-95). Si bien la cathepsina S se expresa solo debilmente en el tejido arterial normal, se aprecia fuerte sobreexpresión en arterias ateroscleróticas (Liu, J., et al. (2006), 'Increased serum cathepsin S in patients with atherosclerosis and diabetes', *Atherosclerosis*, 186 (2), 411-9; Sukhova, G. K., et al. (1998), 'Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells', *J Clin Invest*, 102 (3), 576-83).

Los datos preclínicos sugieren que la función de la cathepsina S es crítica para la aterosclerosis, ya que los ratones deficientes en cathepsina S tienen un fenotipo de aterosclerosis reducido, cuando se someten a los modelos apropiados para ratones. En los ratones deficientes en LDL-Rec se ha observado una acumulación reducida de lípidos, la rotura de las fibras de elastina y la inflamación arterial crónica. En los ratones deficientes en APO-E se ha observado una reducción significativa de los episodios agudos de ruptura de placas. Cuando se introduce una enfermedad renal crónica en los ratones deficientes en CatS/en APO-E se observa una fuerte reducción de la calcificación acelerada, principalmente como actividad anti-aterosclerótica en arterias y válvulas cardíacas (Aikawa y col., 2009), 'Arterial and aortic valve calcification abolished by elastolytic cathepsin S deficiency in chronic renal disease', *Circulation*, 119 (13), 1785-94; de Nooijer, R., et al. (2009), 'Leukocyte cathepsin S is a potent regulator of both cell and matrix turnover in advanced atherosclerosis', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29 (2), 188-94; Rodgers, K. J., et al. (2006), 'Destabilizing role of cathepsin S in murine atherosclerotic plaques', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26 (4), 851-6; Sukhova et al. (2003), 'Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice', *J Clin Invest*, 111 (6), 897-906). Esto sugiere que un inhibidor potencial de la cathepsina S estabilizaría la placa aterosclerótica reduciendo el colapso de la estructura extracelular, reduciendo la velocidad proinflamatoria y reduciendo la calcificación acelerada y, por consiguiente, sus manifestaciones clínicas.

Estos fenotipos descritos en los modelos de aterosclerosis son consistentes con las funciones celulares ya conocidas de la cathepsina S. En primer lugar, la cathepsina S interviene en la degradación de la estructura extracelular que estabiliza a la placa. En particular, la cathepsina S tiene una potente actividad elatinolítica y puede ejercerla a pH neutro, un rasgo que distingue la cathepsina S de las demás cathepsinas. En segundo lugar, la cathepsina S es la principal proteasa que interviene en el procesamiento de antígenos, en particular en la rotura de la cadena invariable de células que presentan antígenos, lo cual se traduce en una contribución reducida de las células T a la inflamación crónica del tejido aterosclerótico. La inflamación elevada se traduce en una mayor lesión oxidante y proteolítica de los tejidos y, por consiguiente, en la desestabilización de la placa (Cheng, X. W. y col., 2004), 'Increased expression of elastolytic cysteine proteases, cathepsins S and K, in the neointima of balloon-injured rat carotid arteries', *Am J Pathol*, 164 (1), 243-51; Driessen, C., et al. (1999), 'Cathepsin S controls the trafficking and maturation of MHC class II molecules in dendritic cells', *J Cell Biol*, 147 (4), 775-90; Rudensky, A. and Beers, C. (2006), 'Lysosomal cysteine proteases and antigen presentation', *Ernst Schering Res Found Workshop*, (56), 81-95).

Las propiedades antiinflamatorias y antielastinolíticas de un inhibidor de la Cat S lo convierten en una diana destacada en el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Williams, A. S. y col. 2009). 'Role of cathepsin S in ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation', *Pulm Pharmacol Ther*, 22 (1), 27-32). Además, debido a sus funciones extracelulares en la degradación de la matriz, la inhibición de la cathepsina S impactaría la formación y angiogénesis de neointima (Bums-Kurtis, C. L., et al. (2004), 'Cathepsin S expression is up-regulated following balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit', *Cardiovasc Res*, 62 (3), 610-20; Cheng, X. W., et al. (2004), 'Increased expression of elastolytic cysteine proteases, cathepsins S and K, in the neointima of balloon-injured rat carotid arteries', *Am J Pathol*, 164 (1), 243-51; Shi, G. P., et al. (2003), 'Deficiency of the cysteine protease cathepsin S impairs microvessel growth', *Circ Res*, 92 (5), 493-500; Wang, B., et al. (2006), 'Cathepsin S controls angiogenesis and tumor growth via matrix-derived angiogenic factors', *J Biol Chem*, 281 (9), 6020-9). Un inhibidor de la cathepsina S podría, por consiguiente ser útil para diversos planteamientos patológicos distintos.

La cathepsina 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), 6042-51, 2009. Además, los ratones "knock out" de cathepsina S nefrectomizados presentan una reducción significativa de la calcificación arterial si se comparan con los ratones nefrectomizados de tipo salvaje. Esto indica que la inhibición de la cathepsina S puede tener un efecto beneficioso en la reducción de los episodios cardiovasculares en pacientes de enfermedades renales crónicas (Elena Aikawa, *Circulation* 1785-1794, 2009).

La cathepsina L posee un perfil de expresión más amplio que la cathepsina S y se han publicado datos que sugieren un rol de la cathepsina L en la aterosclerosis, p.ej. los ratones deficientes en LDLrec & Cat L presentan un fenotipo aterosclerótico reducido (Kitamoto, S y col., 2007). 'Cathepsin L deficiency reduces diet-induced atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-knockout mice', *Circulation*, 115 (15), 2065-75). Además, se ha sugerido que la Cat L interviene en el síndrome metabólico, ya que controla la adipogénesis y la tolerancia de la glucosa periférica. En las enfermedades renales se ha descrito que la cathepsina L regula la función de los podocitos mediante el proceso

proteolítico de la dinamina y, de este modo, de la proteinuria (Sever, S y col., 2007). 'Proteolytic processing of dynamin by cytoplasmic cathepsin L is a mechanism for proteinuric kidney disease', J Clin Invest, 117 (8), 2095-104).

- 5 El remodelado de los tejidos, la degradación de la estructura extracelular, la generación de neuropéptidos activos y los roles en la presentación de antígenos en las células epiteliales del timo son actividades celulares que se han descrito para la catepsina L (Funkelstein y col., 2008; Rudensky y Beers, 2006).

Información de antecedentes adicionales pueden hallarse en la WO 2004/000825.

- 10 En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos 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.

- 20 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. Son especialmente preferidos el ciclopropilo y el ciclobutilo. Es más preferido el ciclopropilo.

- 25 El término "alcoxi", solo o en combinación, significa a grupo de la fórmula alquil-O-, en la que el término "alquilo" tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec. butoxi y tert-butoxi, con preferencia el metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

- 30 El término "cicloalquiloxi", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula cicloalquil-O-, en la que el término "cicloalquilo" tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo el ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

El término "feniloxi", solo o en combinación, significa un grupo fenil-O-.

El término "oxi", solo o en combinación, significa el grupo -O-.

- 35 El término "halógeno" o "halo", solo o en combinación, significa flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia el flúor, cloro o bromo, con mayor preferencia el flúor y el cloro.

- 40 Los términos "haloalquilo", "halocicloalquilo" y "haloalcoxi", solos o en combinación, indican un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo y un grupo alcoxi, que llevan por lo menos un halógeno, con preferencia de uno a cinco halógenos.

El fluoralquilo es un grupo alquilo sustituido por lo menos por un átomo de flúor, sustituido con preferencia de una a cinco veces por un átomo de flúor. Los haloalquilos preferidos son el trifluormetilo, trifluoretilo y trifluorpropilo.

- 45 El término "carbonilo", solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.

El término "carboxi", solo o en combinación, significa el grupo -COOH.

- 50 El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres y que además no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o similares, con preferencia el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Estas sales pueden obtenerse además por reacción de una base inorgánica o de una base orgánica con un ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: las sales sódica, potásica, de litio, 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 sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las 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 presentarse también en forma de 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.

El compuesto de la fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y puede estar presente en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, o mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros y mezclas de racematos diastereoisómeros.

- 5 El término "átomo de carbono asimétrico" indica un átomo de carbono que tiene cuatro sustituyentes diferentes. Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, un átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración "R" o "S".

Es preferido un compuesto de la fórmula (I), en la que

A¹ es oxígeno, carbonilo, -CH₂O-, -CONR¹¹- o está ausente;

- 10 R¹ es hidrógeno, alquilo, fenilo, halofenilo, carboxi, morfolinilo, alquilmorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, 2-oxo-6-aza-espiro[3.3]heptanilo, piperidinilo, alquilpiperidinilo, hidroxipiperidinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo, azetidínilo, haloazetidínilo, hidroxiazetidínilo, alcóxiazetidínilo, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, hidroxipiridazinilo o halopirrolidinilo;

R² es hidrógeno;

- 15 R³ y R⁴ se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo y fenilo;
o R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o alquilpiperidinilo;
o R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono a los que están unidos forman pirrolidinilo;
R⁵ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o naftilo, dicho fenilo sustituido es un
20 fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, halofenilo, halofenilo, alquilsulfonilfenilo, aminosulfonilfenilo, piridinilo, alquilpiridinilo, halopiridinilo, alcóxipiridinilo, haloalquilpiridinilo, alquilsulfonilpiridinilo, alquiltiazolilo, piperidinilo, 1H-pirazolilo, alquil-1H-pirazolilo, alquil-2H-pirazolilo, pirimidinilo, alquiltiofenilo, piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, alquilisoxazolilo, cicloalquilpiperazinilo, pirazinilo, halopirazinilo, haloazetidínilo, 2-oxo-6-aza-espiro-
[3.3]heptanilo, halopirrolidinilo, alquilpiperazinilo, cicloalquilpiperazinilo, carbonilpiperazinilo y oxetanilo;
- 25 R¹¹ es hidrógeno o alquilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Es preferido un compuesto de la fórmula (I), en la que A¹ es oxígeno, carbonilo o -CH₂O-.

- 30 Es especialmente preferido un compuesto de la fórmula (I), en la que A¹ es oxígeno.

Es también preferido un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es alquilo, halofenilo, morfolinilo o haloazetidínilo.

- 35 Es especialmente preferido un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es metilo, etilo, clorofenilo o difluorazetidínilo.

En la definición de R¹, los grupos morfolinilo, alquilmorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, 2-oxo-6-aza-espiro[3.3]-heptanilo, piperidinilo, alquilpiperidinilo, hidroxipiperidinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo, azetidínilo, haloazetidínilo, hidroxiazetidínilo, alcóxiazetidínilo, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, hidroxipiridazinilo y halopirrolidinilo están
40 unidos a A¹ con preferencia mediante su átomo de nitrógeno.

Es preferido además un compuesto de la fórmula (I), en la que R² es hidrógeno.

- 45 Es también preferido un compuesto de la fórmula (I), en la que R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo o metilpiperidinilo.

Es especialmente preferido un compuesto de la fórmula (I), en la que R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo.

- 50 Es preferido además un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁵ es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilpiridinilo, haloalquilpiridinilo, alquil-1H-pirazolilo y piridazinilo.

- 55 Es también preferido un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁵ es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre metilo, cloro, trifluorometilo, trifluoretotoxi, metilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, metil-1H-pirazolilo y piridazinilo.

Es también preferido un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹¹ es metilo, etilo o tert-butilo.

- 60 Los siguientes compuestos de la fórmula (I) son especialmente preferidos:

cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
65 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-(tolueno-4-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-(tolueno-3-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;

- cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2,4-difluor-benceno-sulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 5 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(piperidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(piperazina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-((1R,5S)-8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-((1R,5S)-3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(4-metil-piperidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(1,1-dioxo-1-tiomorfolina-4-carbonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(3-etoxi-azetidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(3-metoxi-azetidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(azetidina-1-carbonil)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-carboxílico;
- 35 1-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] 2-dietilamida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 1-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] 2-dimetilamida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico;
- 1-tert-butilamida 2-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] del ácido (1R,2R,4S)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico;
- 40 1-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] 2-metilamida del ácido (1R,2R,4S)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 45 (ciano-fenil-metil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 50 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- (ciano-dimetil-metil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclobutil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 55 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico;
- cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-fenilmetanosulfonil-ciclopentanocarboxílico;
- cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 60 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-piridin-2-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-piridin-2-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- 65 1-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] 2-[(4-fluor-fenil)-amida] del ácido (1R,2R,4S)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico;

- cianometil-amida del ácido 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (S)-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarbonil]-pirrolidina-2-carbonitrilo;
 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2,4-dicloro-benceno-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2,4-dicloro-benceno-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1S,2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-propoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-propoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-propoxi-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-propoxi-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-fluor-fenoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-(4-fluor-fenoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2',4'-difluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2',4'-difluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4'-fluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4'-fluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1H-pirazol-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1H-pirazol-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3',4'-difluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(3',4'-difluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4'-metanosulfonil-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4'-metanosulfonil-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4'-sulfamoil-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4'-sulfamoil-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 40 cianometil-amida del ácido (1R,3R)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- cianometil-amida del ácido (1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- cianometil-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 45 cianometil-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(6-metil-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(6-metil-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-pirimidin-5-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-pirimidin-5-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1S,2S,4S)-4-[4-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-2-(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(5-fluor-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(5-fluor-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(5-metil-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(5-metil-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(5-cloro-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(5-cloro-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-(2-cloro-4-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-(2-cloro-4-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 60 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico;
- cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico;
- 65 cianometilamida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico;

- cianometilamida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[2-trifluormetil-4-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-benceno-sulfonyl]-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[2-trifluormetil-4-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-benceno-sulfonyl]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-piridazin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-ciclo-pentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-piridazin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-ciclo-pentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-pirazin-2-il-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-ciclo-pentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-pirazin-2-il-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-ciclo-pentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2-isopropoxi-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2-isopropoxi-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2-etoxi-ciclopentano-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2-etoxi-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-etoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-etoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-2-etoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-2-etoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-etoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonyl]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-etoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonyl]-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonyl)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(6-cloro-pirazin-2-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-ciclo-propil-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(5'-cloro-[2,2']bipirazinil-6-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonyl]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(oxetan-3-iloxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluormetil-benceno-sulfonyl)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]-hept-6-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-azetidina-1-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-iso-propoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-iso-propoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-isopropoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-isopropoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-iso-propoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico; y
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-iso-propoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 30 o las sales de los mismos.

Los siguientes compuestos de la fórmula (I) son también especialmente preferidos:

- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 45 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[2-trifluormetil-4-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[2-trifluormetil-4-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-piridazin-4-il-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-piridazin-4-il-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-etoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-etoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentano-carboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 65

(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico; y
 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
 o las sales de los mismos.

Los siguientes compuestos de la fórmula (I) son también especialmente preferidos:

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[2-trifluormetil-4-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[2-trifluormetil-4-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-piridazin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-piridazin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-etoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico; y
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-etoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
 o las sales de los mismos.

La (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico o una sal de la misma es un compuesto especialmente preferido de la fórmula (I).

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I) elegidos entre:

cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-pirazol-1-il)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-(4-metil-pirazol-1-il)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1R,2R,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(4-metilbenciloxi)ciclopentanocarboxamida;
 (1S,2S,4S)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(4-metilbenciloxi)ciclopentanocarboxamida;
 (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-2-(trifluormetil)benciloxi)-4-(2-cloro-fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)ciclopentanocarboxamida;
 (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-2-(trifluormetil)benciloxi)-4-(2-cloro-fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)ciclopentanocarboxamida;
 formiato de (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentilmetilo;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-bromo-benciloxi)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-bromo-benciloxi)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-isopropoximetil-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-fluormetil-ciclopentano-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-piridin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(piridin-4-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-fenoximetil-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(piridin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(tetrahydro-piran-4-il-oxi)-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(tetrahydro-piran-4-il-oxi)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-morfolin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-morfolin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;

- (4-{4-[(1R,3R,4R)-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-ciclopentanosulfonil]-3-trifluormetil-fenil}-pirazol-1-il)-acetato de metilo;
- (4-{4-[(1S,3S,4S)-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-ciclopentanosulfonil]-3-trifluormetil-fenil}-pirazol-1-il)-acetato de metilo;
- 5 (1R,2R,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(2,4-dicloro-5-fluorbenciloxi)ciclopentanocarboxamida;
- (1S,2S,4S)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(2,4-dicloro-5-fluorbenciloxi)ciclopentanocarboxamida;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2[(tetrahidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2[(tetrahidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-ciclobutoxi-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-ciclobutoxi-ciclopentano-carboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-[(tetra-hidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-[(tetra-hidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-[(tetra-hidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclo-pentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-[(tetra-hidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclo-pentanocarboxílico;
- ácido (4-{4-[(1R,3R,4R)-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-ciclopentanosulfonil]-3-trifluormetil-fenil}-pirazol-1-il)-acético;
- 25 ácido (4-{4-[(1S,3S,4S)-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-ciclopentanosulfonil]-3-trifluormetil-fenil}-pirazol-1-il)-acético;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-cloro-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-ciclopentiloxi-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-ciclopentiloxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metil-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2-cloro-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(tolueno-3-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-butoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-butoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-butoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-butoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-[1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-[1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metilcarbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(1-dimetilcarbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(1-dimetilcarbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-[(tetra-hidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-(2-trifluometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-[(tetra-hidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-(2-trifluometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-butoxi-4-(2-trifluometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-butoxi-4-(2-trifluometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-pentiloxi-4-(2-trifluometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-pentiloxi-4-(2-trifluometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-benciloxi)-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(1-etilcarbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(1-etilcarbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(6-metil-piridazina-3-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridina-2-sulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridina-2-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-fenoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-fenoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 35 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 45 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 4-ciano-4-(((1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxil)-amino)-piperidina-1-carboxilato de etilo;
- 4-ciano-4-(((1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxil)-amino)-piperidina-1-carboxilato de etilo;
- 50 (4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- 60 (4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- 4-(((1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxil)-amino)-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo;
- 65 4-(((1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxil)-amino)-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo;

- 4-[[[(1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarbonil]-amino]-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo;
 4-[[[(1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarbonil]-amino]-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoxi)-ciclopentano-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoxi)-ciclopentano-carboxílico;
 (1R,2R,4R)-2-(2-(4-clorofenil)propan-2-iloxi)-4-(2-cloro-fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)ciclopentanocarboxamida;
- 10 (1S,2S,4S)-2-(2-(4-clorofenil)propan-2-iloxi)-4-(2-cloro-fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)ciclopentanocarboxamida;
 (1R,2R,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(2-p-tolilpropan-2-iloxi)ciclopentanocarboxamida;
 (1S,2S,4S)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(2-p-tolilpropan-2-iloxi)ciclopentanocarboxamida;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(4-metoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(4-metoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
 (1R,2R,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(4-(trifluormetil)benciloxi)ciclopentanocarboxamida;
 (1S,2S,4S)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(4-(trifluormetil)benciloxi)ciclopentanocarboxamida;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2-metanosulfonil-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2-metanosulfonil-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-3-fluor-benciloxi)-ciclopentano-carboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-3-fluor-benciloxi)-ciclopentano-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(3,4-dicloro-benciloxi)-ciclopentano-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(3,4-dicloro-benciloxi)-ciclopentano-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2,6-difluor-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2,6-difluor-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2-fluor-benciloxi)-ciclopentano-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2-fluor-benciloxi)-ciclopentano-carboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico; y
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por métodos que se describen en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos ya conocen las condiciones adecuadas para cada paso concreto de reacción. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de química orgánica. A menos que se indique otra cosa, A¹ y R¹-R⁵ tienen los mismos significados que se han definido antes.

- 50 En la presente descripción se emplean las abreviaturas siguientes:
 BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetil-amino)fosfonio
 BOP-Cl = cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinilo
 DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida
- 55 DCM = diclorometano
 DIC = N,N'-diisopropilcarbodiimida
 DIPEA = diisopropiletil-amina
 DMAP = N,N-dimetilpiridina
 DMF = N,N-dimetilformamida
- 60 DMS = sulfuro de dimetilo
 EDCI = clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida
 EDTA = ácido etilenodiaminatetraacético
 EtOAc = acetato de etilo
 HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
- 65 HOBt = 1-hidroxibenzotriazol
 LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio

mCPBA = ácido meta-cloroperbenzoico

MeOH = metanol

MsCl = cloruro de metanosulfonilo

NosCl = cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo

pTsOH = ácido p-toluenosulfónico

PyBop = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tri-pirrolidinofosfonio

RT = t.amb. = temperatura ambiente

TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

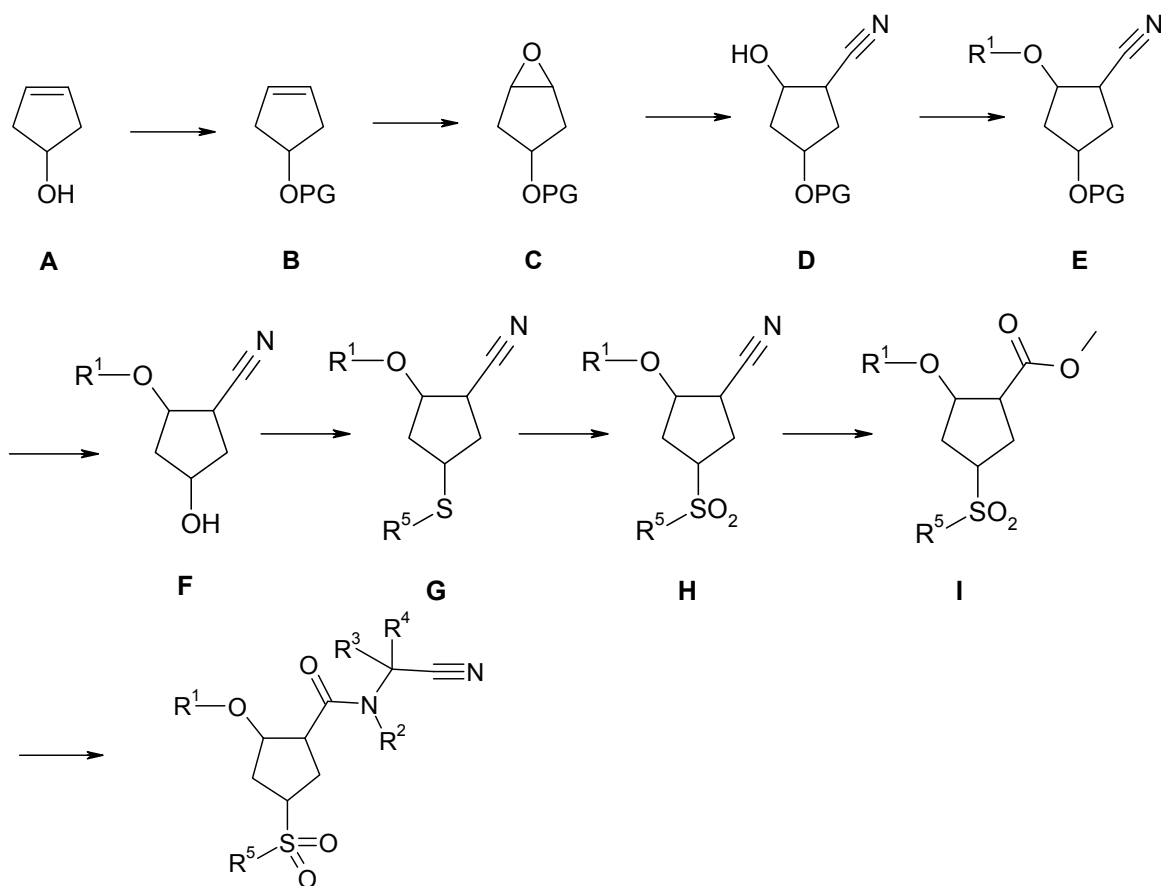
TBTU = tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

TEA = trietilamina

THF = tetrahidrofurano

TsCl = cloruro de para-toluenosulfonilo.

Esquema 1

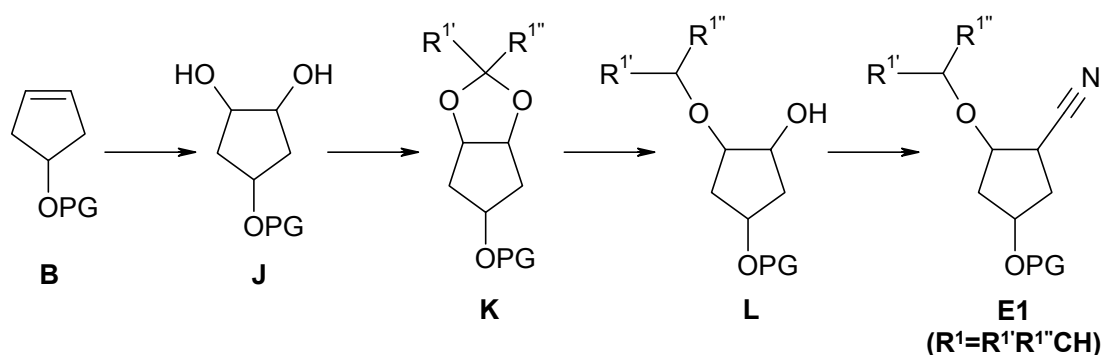


(I) en la que A¹ = O

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula (I), en la que A¹ = O, pueden obtenerse del modo representado en el esquema 1. El grupo funcional hidroxilo del ciclopent-3-enol A puede protegerse con un grupo protector adecuado aplicando métodos estándar, formándose el compuesto B. Por ejemplo, dicha protección puede realizarse por O-sililación, empleando reactivos del tipo cloruro de tert-butildimetilsililo o cloruro de tert-butildifenilo, en presencia de una base, por ejemplo el imidazol. La epoxidación del compuesto B puede realizarse con preferencia con mCPBA en un disolvente no polar, por ejemplo el ciclohexano y pueden separarse los epóxidos diastereómeros resultantes C por métodos cromatográficos. Se obtienen los compuestos de tipo D a partir de los C por apertura del anillo epóxido con un nucleófilo cianuro, empleando un reactivo apropiado, por ejemplo el cianuro de dietil-aluminio. Por reacción del D con un haluro de alquilo primario (con preferencia un yoduro de alquilo primario) en presencia de óxido de plata se forman los compuestos E que después pueden desprotegerse aplicando métodos estándar. Si previamente se ha aplicado un O-sililación como estrategia protectora, entonces podrán utilizarse reactivos fluoruro, por ejemplo el HF-piridina o TBAF/HOAc, para efectuar el paso de la desprotección. Para la conversión de los alcoholes F resultantes en los compuestos tioéter G, en prime lugar se convierte el grupo funcional hidroxilo de los compuestos F en un grupo saliente y a continuación se hace reaccionar este compuesto intermedio con un tiol apropiado. La conversión del grupo funcional hidroxilo en un grupo saliente puede realizarse por ejemplo por reacción con un cloruro de sulfonilo o un anhídrido de ácido sulfónico apropiados, por ejemplo el MsCl, NosCl, TsCl o anhídrido

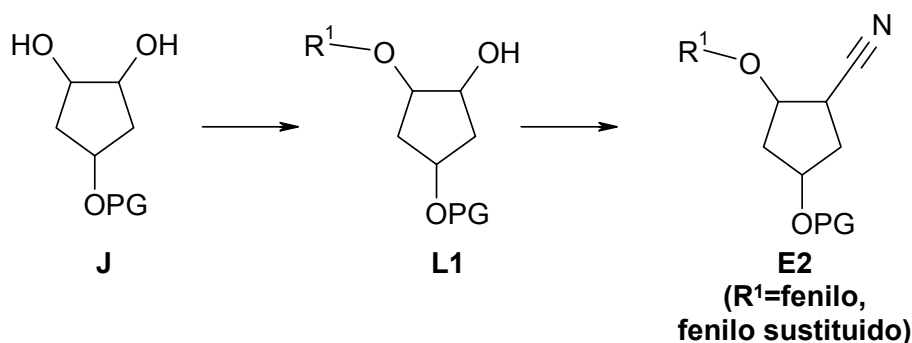
tríflico, en presencia de una base, mientras que la reacción posterior con un tiol apropiado puede realizarse en presencia de una base, por ejemplo el NaH, LiHMDS, TEA o DIPEA. La oxidación del tioéter resultante puede realizarse con un agente oxidante apropiado, por ejemplo el H₂O₂, Oxone o mCPBA, formándose los compuestos H. Puede realizarse una reacción de Pinner para convertir los compuestos nitrilo H en los correspondientes derivados éster I. La descomposición del éster empleando una base, por ejemplo el LiOH, NaOH o KOH y posterior condensación con formación de amida con el correspondiente derivado α-aminonitrilo apropiado permite obtener los compuestos deseados (I). El paso de condensación con formación de amida puede realizarse aplicando métodos estándar, empleando reactivos de condensación del tipo BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT o DCC/HOBT o empleando cloroformatos de alquilo, por ejemplo el cloroformiato de etilo o el cloroformiato de iso-butilo para formar el anhídrido mixto antes de la reacción con el derivado amina.

Esquema 2

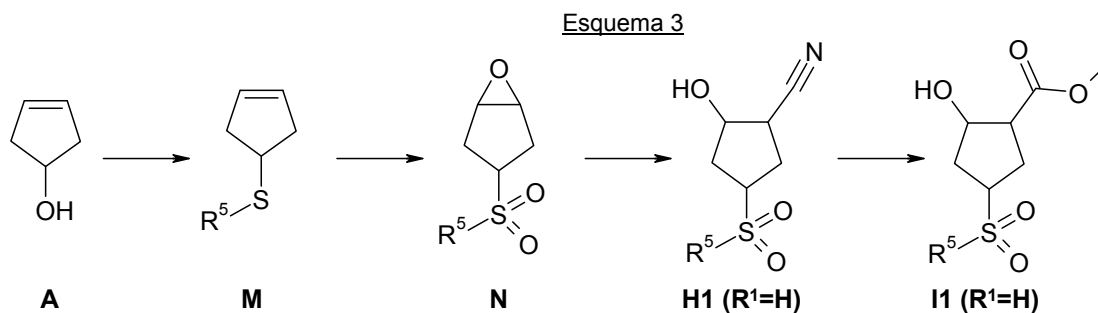


Una estrategia alternativa para obtener los compuestos de la fórmula (I), en la que A¹ = O se representa en el esquema 2. El compuesto **B** puede di-hidroxilarse, formándose el compuesto **J** que se convierte en un compuesto de tipo **K** por reacción con un compuesto carbonilo apropiado o su dialquil-acetal, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido, por ejemplo el pTsOH. El paso de la di-hidroxilación a **K** puede realizarse con preferencia empleando un oxidante como el óxido de trimetilamina en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de tetróxido de osmio. La apertura reductora del cetal, empleando reactivos del tipo Et₃SiH/TiCl₄ o BH₃-DMS/BF₃-OEt₂, permite obtener los compuestos de tipo **L**. Por conversión del grupo funcional hidroxilo de los compuestos **L** en un grupo saliente empleando un derivado ácido sulfónico, por ejemplo el anhídrido tríflico, y posterior reacción con un reactivo cianuro, por ejemplo el cianuro de tetrabutil-amonio, se obtienen los compuestos de tipo **E1** que pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (I) con arreglo al esquema 1.

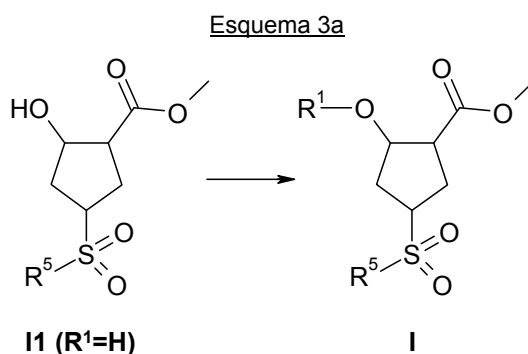
Esquema 2a



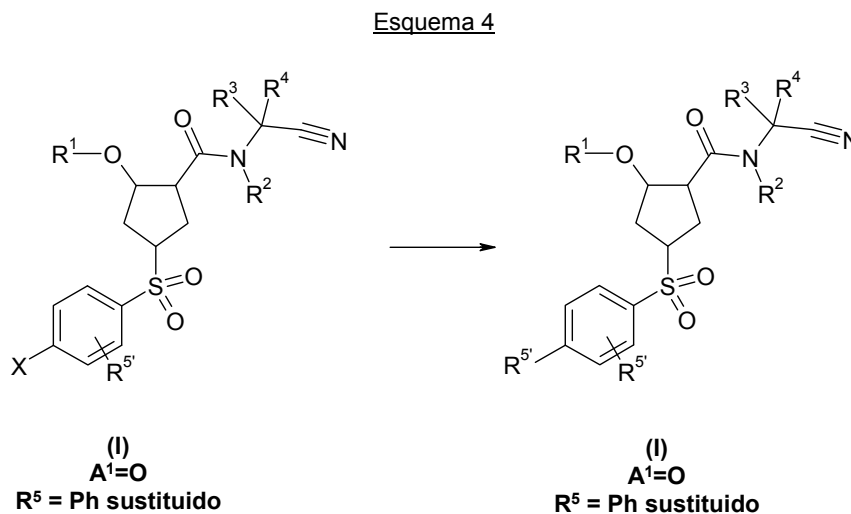
Pueden sintetizarse los compuestos de la fórmula (I), en la que A¹ = O y R¹ es fenilo o fenilo sustituido, del modo representado en el esquema 2a. Los compuestos arilo L1 pueden obtenerse por reacción del compuesto dihidroxi **J** con diacetato de triaril-bismuto o bis(trifluoroacetato) de triaril-bismuto, en presencia de un catalizador de cobre. La conversión de los compuestos **L1** en los compuestos de tipo **E2** y su posterior transformación en los compuestos de la fórmula (I) puede realizarse con arreglo a los esquemas 2 y 1.



- 5 Para la obtención de los compuestos de la fórmula (I), en la que $A^1 = O$ y $R^1 = H$, se representa en el esquema 3 una posible síntesis. Por conversión del grupo funcional hidroxilo del ciclo-pent-3-en-1-ol A en un grupo saliente empleando un cloruro de sulfonilo o un anhídrido de ácido sulfónico, por ejemplo el MsCl, NosCl, TsCl o el anhídrido triflico, en presencia de una base, por ejemplo la piridina y posterior reacción de este compuesto intermedio con un tiol apropiado en presencia de una base, por ejemplo el NaH, se obtienen los compuestos de tipo M. Por oxidación de los compuestos de tipo M con un agente oxidante apropiado, por ejemplo el mCPBA, se obtienen las epoxi-sulfonas N. Las epoxi-sulfonas N diastereoméricas pueden separarse en esta fase aplicando métodos cromatográficos estándar. Por reacción del compuesto N con un nucleófilo cianuro se obtienen los compuestos H1, que pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (I) con arreglo al esquema 1 a través de los derivados I1.



- 20 Con arreglo al esquema 3a pueden utilizarse también los hidroxil-ésteres I1 para obtener los compuestos de la fórmula (I), en la que $A^1 = O$ y R^1 no es hidrógeno. Los sustituyentes R^1 pueden introducirse por reacción del I1 con un haluro de alquilo primario en presencia de óxido de plata o por reacción del I1 con un derivado tricloroacetimidato en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un ácido, por ejemplo del ácido trifluor-metanosulfónico.

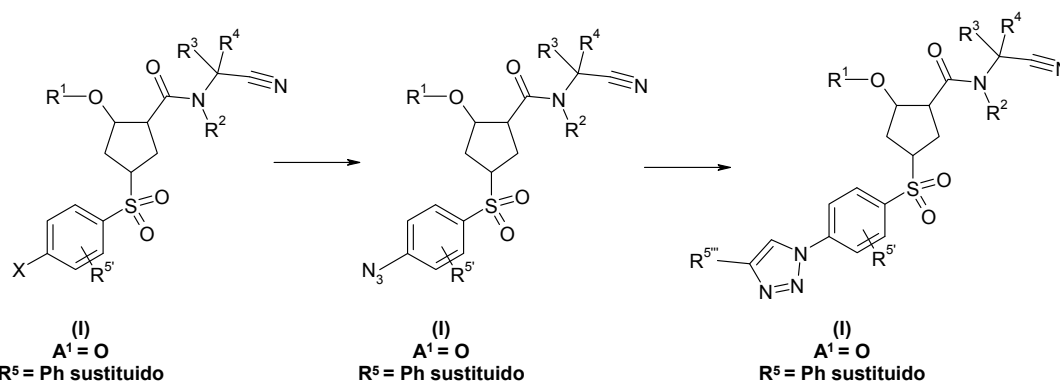


- 25 Los compuestos de la fórmula (I), en la que $A^1 = O$ y $R^5 =$ fenilo sustituido, pueden seguir modificándose del modo representado en el esquema 4, si el sustituyente X del fenilo es un átomo de halógeno. $R^{5'}$ es alcoxi, haloalcoxi, halofenilo, halofenilo, alquilsulfonilfenilo, aminosulfonilfenilo, piridinilo, alquilpiridinilo, halopiridinilo, alcóxipiridinilo, haloalquilpiridinilo, triazolilo, alquilsulfonilpiridinilo, alquiltriazoilo, piperidinilo, 1H-pirazolilo, alquil-1H-pirazolilo, alquil-

2H-pirazolilo, pirimidinilo, alquiltiofenilo, piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, alquilisoxazolilo, cicloalquiltiofenilo, pirazinilo, halopirazinilo, haloazetidino, 2-oxo-6-aza-espiro[3.3]heptanilo, halopirrolidinilo, alquiltiofenilo, cicloalquiltiofenilo, carboniltiofenilo o oxetanilo. $R^{5'}$ es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi. La introducción de los restos $R^{5''}$ puede efectuarse por ejemplo realizando reacciones de condensación catalizadas con paladio.

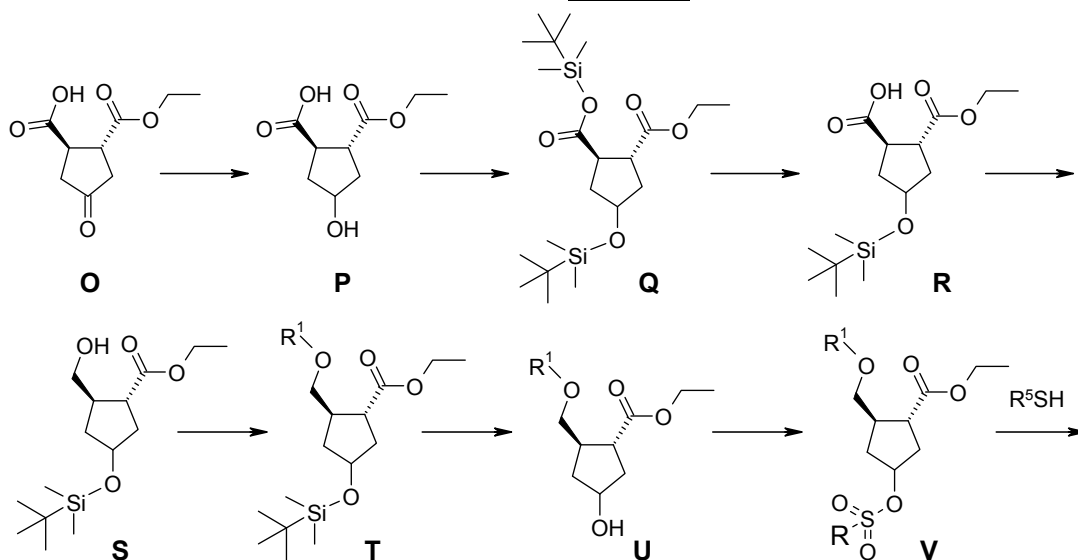
Los reactivos para estas reacciones de condensación incluyen a los derivados de ácido borónico, en presencia de una base, por ejemplo el KOAc o Na_2CO_3 y los compuestos orgánicos de estaño, en combinación con catalizadores del tipo complejo 1:1 del cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]-paladio(II) con el diclorometano o el tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0). La introducción de los restos $R^{5''}$ puede lograrse por ejemplo por reacciones de sustitución nucleófila, empleando nucleófilos de oxígeno o de nitrógeno, por ejemplo fenoles, alcoholes, aminas o aminas heterocíclicas, opcionalmente en presencia de una base.

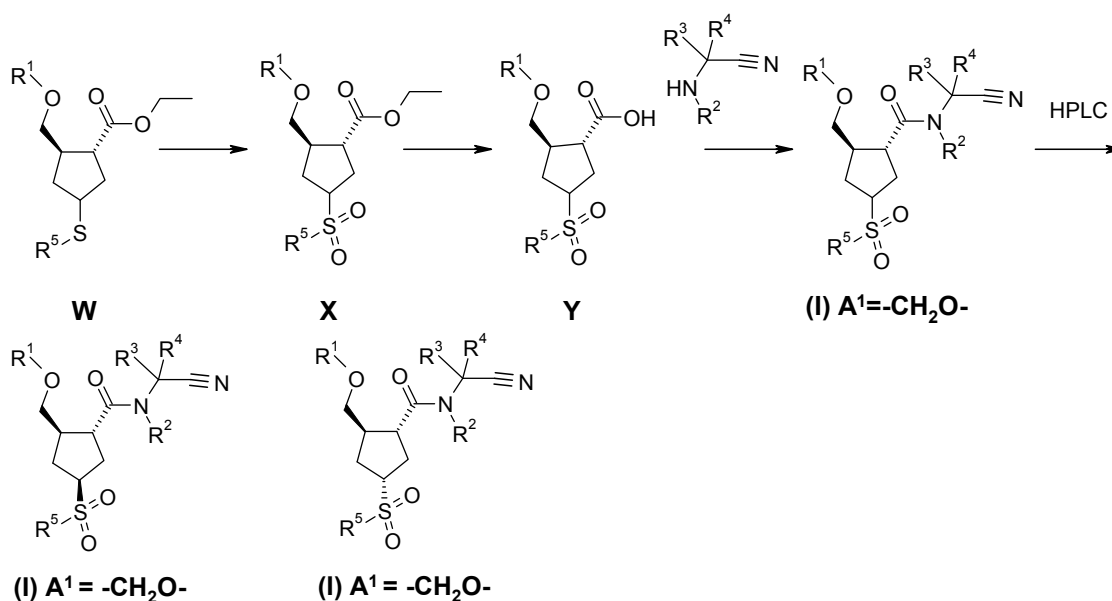
Esquema 4a



Para introducir los triazoles como restos $R^{5''}$ puede aplicarse un procedimiento de dos pasos representado en el esquema 4a. Se emplea un anión azida para el paso de la sustitución nucleófila y se convierte el compuesto azido resultante en el derivado triazolo por reacción con un derivado alquino en presencia de un catalizador de cobre.

Esquema 5

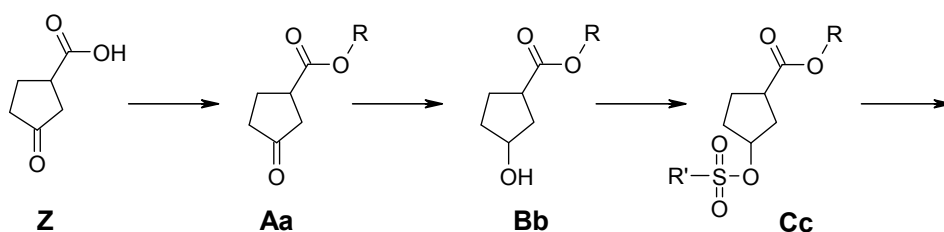


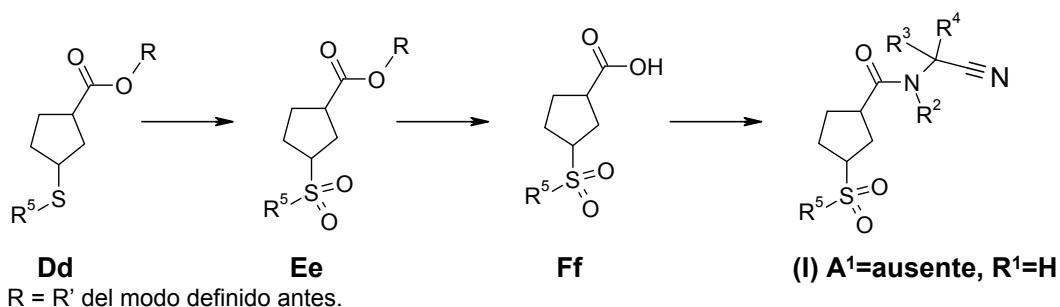


R = metilo, etilo o t-Bu; R' = metilo, CF₃, p-metil-fenilo o p-nitro-fenilo.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que A¹ = -CH₂O- pueden obtenerse del modo representado en el esquema 5 a partir del (1R,2R)-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoetilo O. Puede reducirse el compuesto O con un agente reductor apropiado, por ejemplo el borhidruro sódico, para obtener el alcohol P que después se convierte en el sililéter R en un procedimiento de dos pasos. Se aplica este procedimiento de dos pasos para la formación simultánea del sililéter y sililéster empleando el cloruro de tert-butildimetilsililo en presencia de imidazol, formándose el compuesto Q y posterior hidrólisis del sililéster empleando una base, por ejemplo K₂CO₃. La conversión del ácido R en el alcohol S puede realizarse empleando agentes reductores, por ejemplo el BH₃-THF con preferencia a temperatura baja. Por reacción del compuesto S con un haluro de alquilo primario (con preferencia un yoduro de alquilo primario) en presencia de óxido de plata se consigue la formación de los compuestos de tipo T. Como alternativa, los compuestos S pueden hacerse reaccionar con un derivado fenol (o el correspondiente compuesto heteroaromático) en condiciones de reacción de Mitsunobu, obteniéndose los compuestos de tipo T. La descomposición del sililéter, para formar los alcoholes U, puede realizarse empleando un reactivo fluoruro, por ejemplo el HF-piridina. Para la conversión de los alcoholes U resultantes en los compuestos tioéter W, se puede convertir en primer lugar el grupo funcional hidroxilo de los compuestos U en un metanosulfonato por reacción con el cloruro de metanosulfonilo en presencia de la TEA y después se hace reaccionar este compuesto intermedio V con un tiol apropiado en presencia de una base, por ejemplo el NaH, LiHMDS, TEA o DIPEA. La oxidación del tioéter resultante puede realizarse con un agente oxidante idóneo, por ejemplo el H₂O₂, Oxone o mCPBA, obteniéndose los compuestos X. Por saponificación del grupo funcional éster de los compuestos X empleando bases del tipo LiOH, NaOH o KOH y posterior condensación de los ácidos Y para la formación de amida con el derivado α-aminonitrilo apropiado se obtienen los compuestos deseados de la fórmula (I). El paso de la formación de amida puede realizarse aplicando métodos estándar, empleando reactivos de condensación, por ejemplo el BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT o DCC/HOBT o empleando cloroformatos de alquilo, por ejemplo el cloroformiato de etilo o el cloroformiato de iso-butilo, para formar un anhídrido mixto antes de la reacción con el derivado amina. Los compuestos epímeros (I), en los que A¹ = -CH₂O-, pueden separarse por métodos cromatográficos estándar, por ejemplo la HPLC. Si R⁵ = fenilo sustituido, entonces es posible la modificación ulterior de modo similar al proceso descrito en el esquema 4.

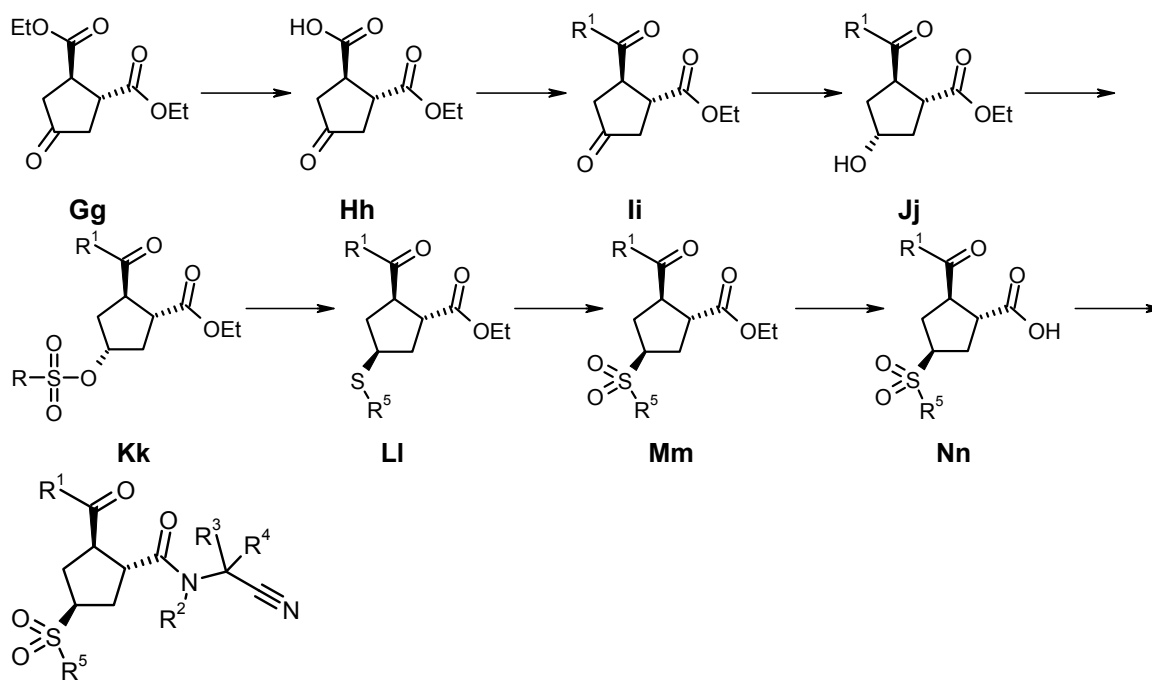
Esquema 6





Una posible obtención de los compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ = H y en la que A¹ está ausente, se representa en el esquema 6. El ácido 3-oxo-ciclopentanocarboxílico Z puede convertirse en los correspondientes ésteres de ácido carboxílico Aa por métodos estándar. Por ejemplo, para formar el éster de tert-butilo Aa, las condiciones convenientes son la reacción con tert-butanol en presencia de un reactivo de condensación apropiado, por ejemplo DCC/DMAP. Por reacción del Aa con un agente reductor, por ejemplo el borhidruro sódico, con preferencia a temperatura baja se consigue la formación de los compuestos hidroxilo Bb. La conversión de los compuestos Bb en los compuestos de tipo Ee puede realizarse de modo similar a la conversión descrita para los compuestos F en H (esquema 1). Por descomposición del éster, para formar los compuestos de tipo Ff, puede efectuarse con reactivos del tipo LiOH, NaOH o KOH, o en el caso del éster tert-butilo en condiciones ácidas con reactivos tales como el ácido trifluoracético. Los ácidos del tipo Ff pueden convertirse en los correspondientes compuestos de la fórmula (I) en un paso final de formación de amida por condensación con un α-aminonitrilo apropiado de modo similar a los procesos descritos en los esquemas 1 ó 5.

Esquema 7

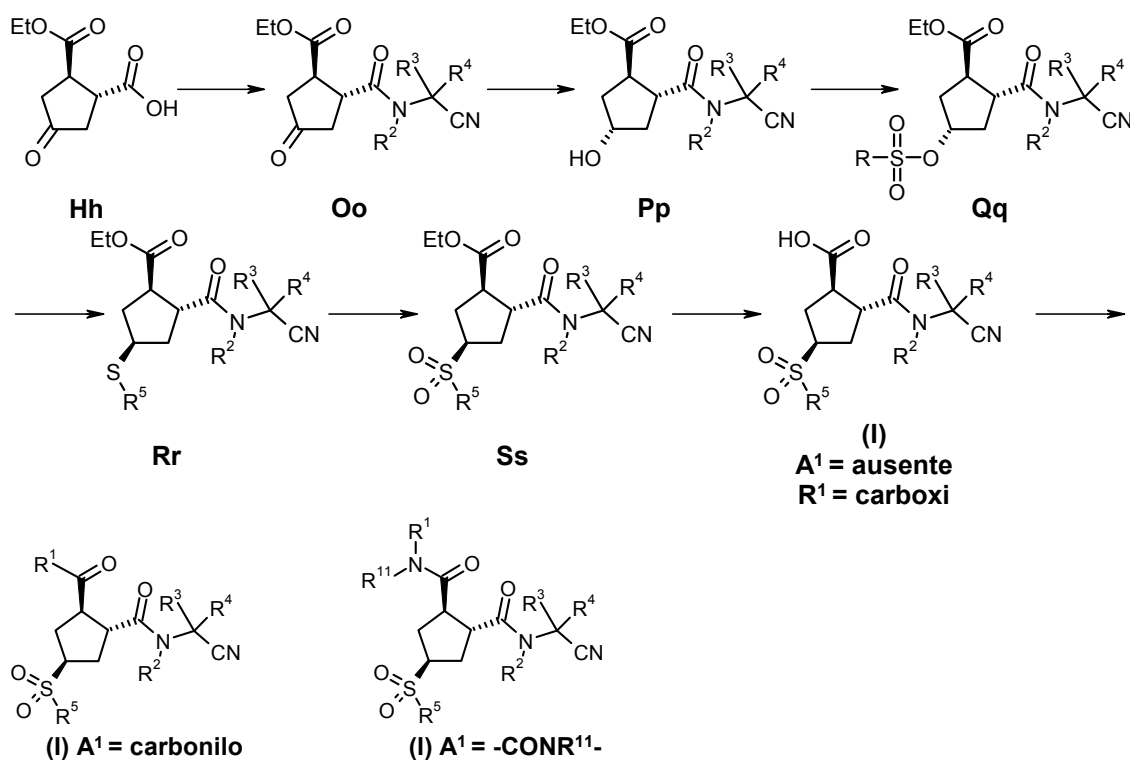


R = R' tal como se han definido antes.

Un método general para obtener los compuestos de la fórmula (I), en la que A¹ = carbonilo, se representa en el esquema 7. El (1R,2R)-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoetilo Hh puede obtenerse a partir del éster de dietilo racémico Gg (sintetizado con arreglo a un procedimiento descrito en Synthesis 1, 136, 2003) por hidrólisis enzimática enantioselectiva del monoéster. Las enzimas idóneas para la monohidrólisis enantioselectiva de diéster Gg son las hidrolasas, por ejemplo las lipasas, esterasas, colesterasas, proteasas, acilasas y similares. Una enzima idónea, que resulta ser la lipasa de la *Candida antarctica*, forma B, es un producto comercial llamado CALB L (una formulación enzimática líquida de la empresa Novozymes, Bagsvaerd, Dinamarca). Se efectúa la hidrólisis enantioselectiva poniendo en contacto una enzima apropiada con el sustrato diéster Gg emulsionado en un tampón

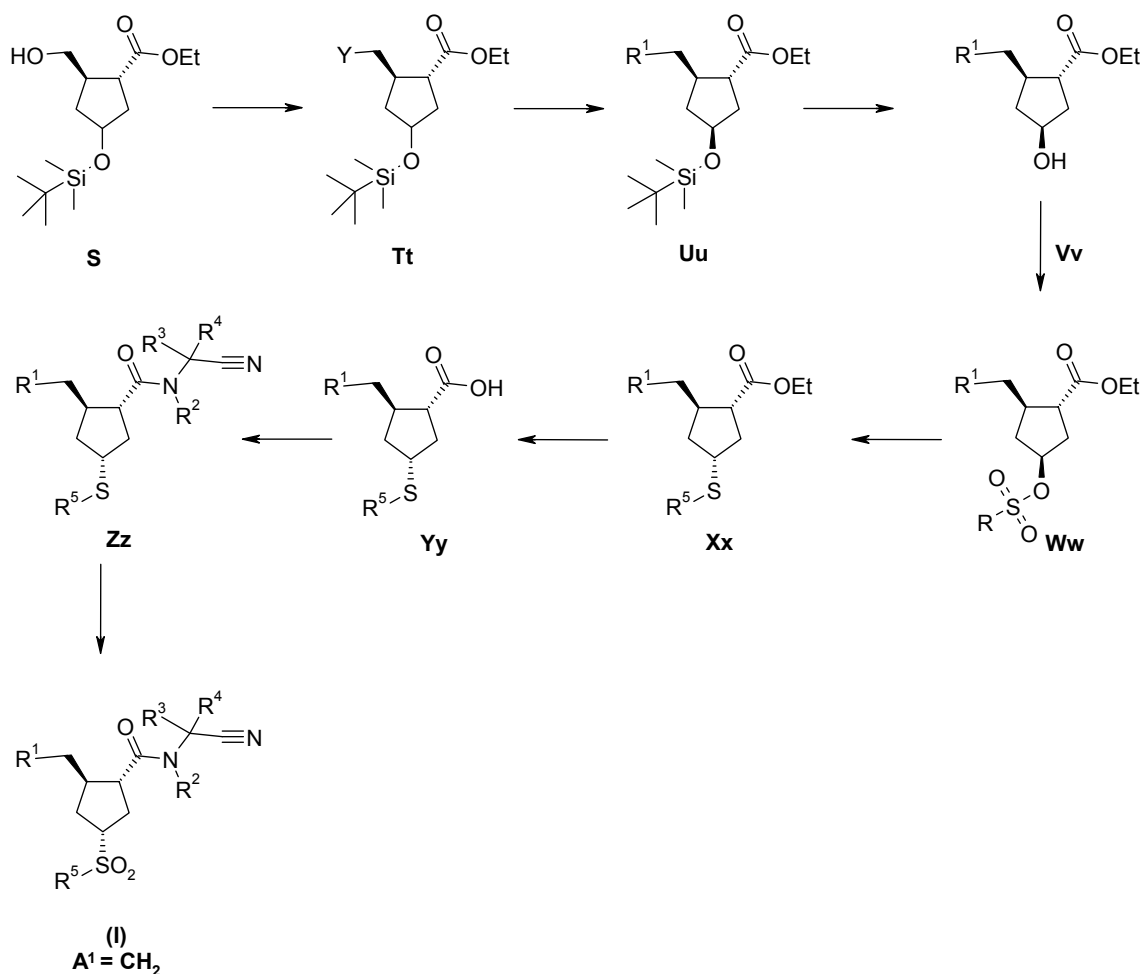
acuoso con agitación vigorosa durante un período de tiempo, en el que el exceso enantiomérico del ácido Hh formado se sitúa por encima del 95% (conversión <50%). Los tampones idóneos son los tampones comerciales que se emplean habitualmente en bioquímica, del intervalo de pH 5 – 9, con preferencia 6 – 8. Durante la reacción, se mantiene constante el pH de la mezcla reaccionante en el valor elegido por adición de una base, con preferencia una solución de NaOH o KOH. Los aditivos, como las sales, disolventes (miscibles o inmiscibles en agua), los alcoholes polihídricos o el PEG pueden intensificar la actividad y/o la enantioselectividad. En el caso de la lipasa B de la *C. antarctica*, es beneficioso para la enantioselectividad el uso de acetato magnésico (p.ej. 50 mM) y un pH relativamente bajo, p.ej. 6,2. Las enzimas pueden trabajar a temperatura más baja (0 - 25°C) con el fin de intensificar la enantioselectividad. Como alternativa, Las enzimas pueden utilizarse en forma inmovilizada. Por reacción del ácido Hh con aminas primarias o secundarias apropiadas, aplicando condiciones estándar de condensación y empleando reactivos tales como el BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT o DCC/HOBT, se consigue la formación de los compuestos de tipo li. La conversión de los derivados cetona li en los alcoholes Jj puede efectuarse por reducción enzimática empleando enzimas tales como la cetorreductasa KRED-NADP-131 de la empresa Codexis (Jülich Chiral solutions GMBH, A Codexis company, Prof. Rehm Str. 1, 52428 Jülich, Alemania). La conversión de los compuestos Jj en los correspondientes compuestos de la fórmula (I) puede realizarse de modo similar a los procesos descritos en los esquemas 1 ó 5.

Esquema 8



En el esquema 8 se representa una estrategia alternativa para la obtención de los compuestos de la fórmula (I), en la que A¹ = carbonilo o los compuestos de la fórmula (I), en la que A¹ = -CONR¹¹. Puede hacerse reaccionar el (1R,2R)-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoetilo Hh con derivados α-aminonitrilo apropiados empleando condiciones estándar de condensación de amida, para formar los compuestos de tipo Oo. Por reacción de las cetonas Oo con agentes reductores del tipo borhidruro sódico, con preferencia a temperaturas bajas, se obtienen los alcoholes Pp. La conversión en los derivados Ss requiere la transformación del grupo funcional hidroxilo del Pp en un grupo saliente, la reacción con un tiol idóneo y la posterior oxidación de los tioéteres Rr en las sulfonas Ss correspondientes. Este orden de reacciones puede ejecutarse de modo similar a los procesos descritos en los esquemas 1 ó 5. Los derivados Ss pueden hacerse reaccionar con reactivos del tipo LiOH, NaOH o KOH, obteniéndose los compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ = carboxi y A¹ está ausente. Estos ácidos pueden modificarse además por reacción con una amina primaria o secundaria apropiada, aplicando condiciones estándar de condensación y empleando reactivos del tipo BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT o DCC/HOBT, obteniéndose los compuestos de la fórmula (I), en la que A¹ = carbonilo o A¹ = -CONR¹¹. Si R⁵ = fenilo sustituido, es posible una modificación posterior de modo similar al proceso descrito en el esquema 4.

Esquema 9

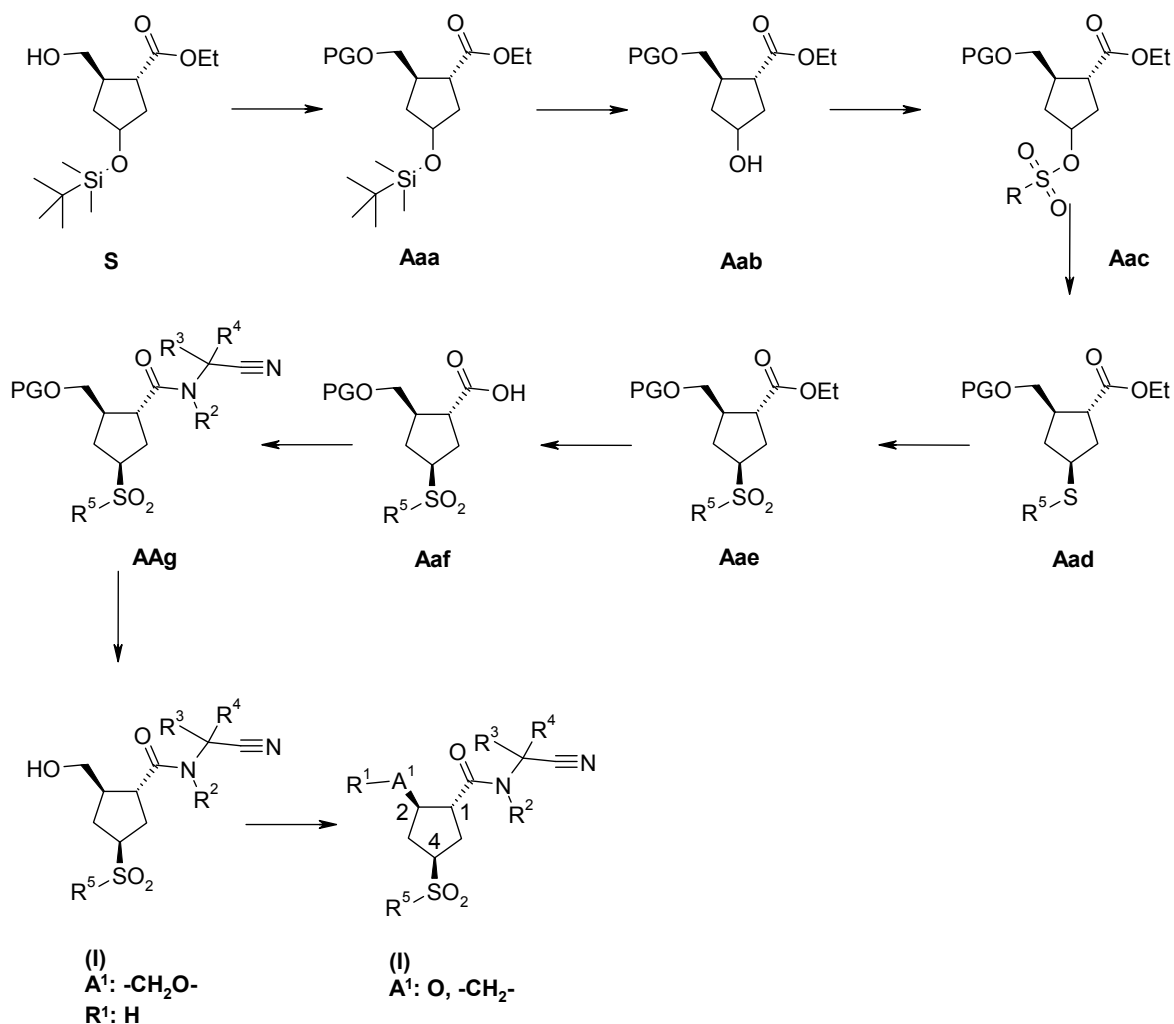


R = R' tienen los significados definidos antes.

- 5 Un método alternativo de obtención de los compuestos de la fórmula (I), en la que A¹ = -CH₂-, se representa en el esquema 9. Después de la conversión del alcohol primario S en un halógeno o pseudohalógeno (indicado con Y en el esquema anterior), p.ej. mesilato, empleando condiciones estándar, este pseudohalógeno puede desplazarse del alcohol con un nucleófilo, por ejemplo una amina. Opcionalmente, la mezcla inicial de diastereoisómeros puede separarse empleando la cromatografía flash estándar o la HPLC con fase estacionaria quiral. Los compuestos Uu se convierten seguidamente en los compuestos de la fórmula (I) aplicando el orden de reacciones descrito en el esquema 5.

Si R⁵ = fenilo sustituido, entonces es posible la modificación posterior de modo similar al proceso descrito en el esquema 4.

Esquema 10

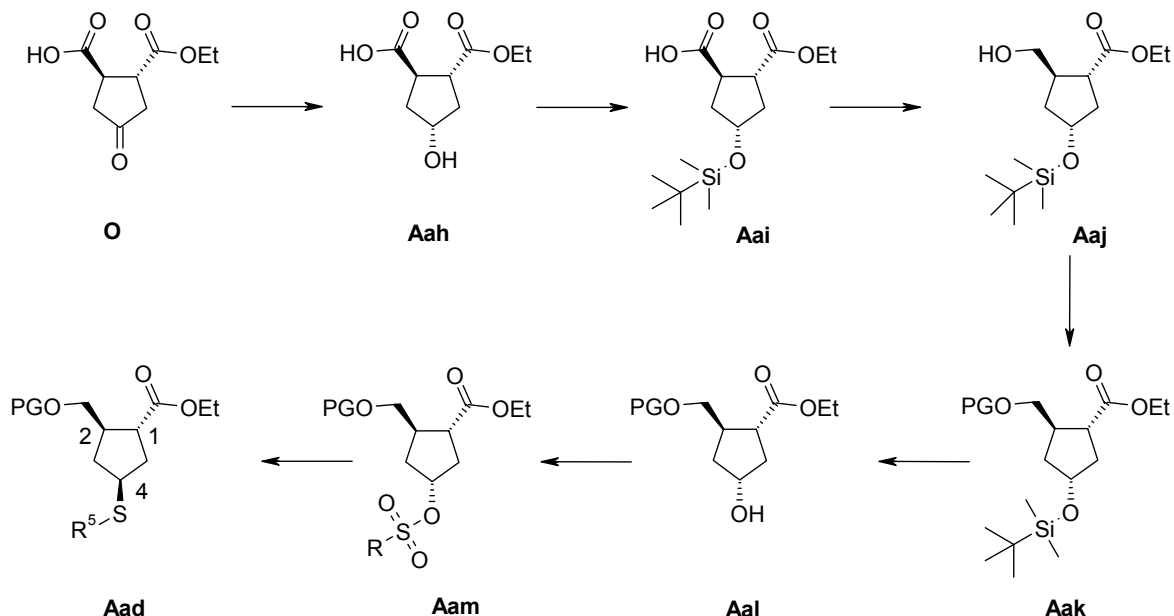


R = R' tienen los significados definidos antes.

Un método alternativo de obtención de los compuestos de la fórmula (I), en la que $\text{A}^1 = \text{O}$ o $-\text{CH}_2-$, se representa en el esquema 10. Este método permite un posterior paso de derivatización de R^1-A^1 , favorable para explorar las relaciones de estructura-actividad de esta región. El alcohol primario S está protegido con un grupo protector apropiado, ejemplificado, pero no limitado al uso del tritilo, aplicando condiciones estándar (cf. Protective Groups in organic synthesis, 3ª edición; T.W. Greene & P.G.M. Wuts; Wiley Interscience Editions). Después se siguen modificando los sustituyentes de las posiciones 1 y 4 con arreglo a la descripción representada en el esquema 5, obteniéndose el compuesto AAg. La mezcla de diastereómeros puede separarse en el curso de la síntesis efectuando una cromatografía flash o una HPLC con fase estacionaria quiral. La eliminación del grupo protector permite obtener el alcohol primario. Este alcohol puede convertirse en un halógeno aplicando métodos que los expertos ya conocen, p.ej. por reacción con una mezcla de fluoruro de perfluor-1-butanossulfonilo y sal trifluorhidrato de la trietilamina, formándose el derivado fluorado. Como alternativa, por eterificación reductora empleando por ejemplo, pero sin limitarse a ello, el cloruro de hierro (III) anhidro y el trietilsilano con una cetona apropiada pueden obtenerse los compuestos en los que $\text{A}^1: -\text{CH}_2\text{O}-$ y $\text{R}^1 =$ un resto alifático. Además, si $\text{A}^1: -\text{CH}_2\text{O}-$ y $\text{R}^1 =$ un resto aromático o heteroaromático, la mejor opción es la reacción de Mitsunobu.

Si $\text{R}^5 =$ fenilo sustituido, entonces es posible la posterior modificación de modo similar al proceso descrito en el esquema 4.

Esquema 11



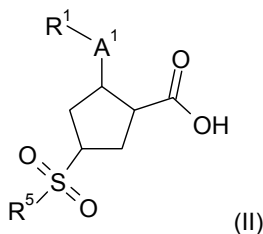
R = R' tienen los significados definidos antes.

En el esquema 11 se representa un método alternativo para la obtención de síntesis diastereo- y enantio-selectiva de compuestos Aad. La cetona O puede reducirse de modo diastereoselectivo por acción de una enzima. Las enzimas idóneas para la reducción diastereoselectiva de la cetona O son las reductasas. Una enzima idónea es el producto comercial KRED (de Codexis). La reducción diastereoselectiva se efectúa poniendo en contacto una enzima apropiada con el sustrato cetona O emulsionado en tampón acuoso con agitación vigorosa durante un período de tiempo en el que el porcentaje diastereomérico del alcohol formado Aah se sitúa por encima del 90 %. Los tampones adecuados son los tampones convencionales empleados en bioquímica para el intervalo de pH 5 – 9, con preferencia 6 – 8. Como alternativa, las enzimas pueden utilizarse en forma inmovilizada.

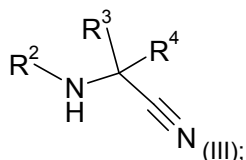
Después de la introducción del grupo protector sililo en el alcohol o en el ácido, después de la eliminación quimiosselectiva del grupo protector carboxilato en medio básico, se reduce el grupo ácido libre a alcohol primario Aaj. Después se protege este alcohol primario con un grupo protector idóneo, que puede ser, sin limitación, el p-metoxi-bencilo aplicando condiciones estándar (cf. Protective Groups in organic synthesis, 3^a edición; T.W. Greene & P.G.M. Wuts; Wiley Interscience Editions). El compuesto Aak puede transformarse sucesivamente en el Aad aplicando el orden de reacciones ya descrito en el esquema 5.

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:

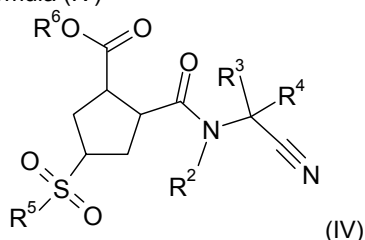
(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



en presencia de un compuesto de la fórmula (III)

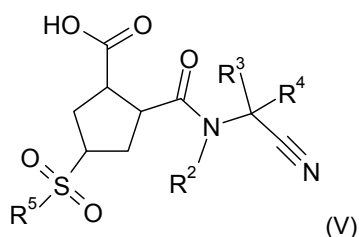


(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (IV)



en presencia de una base; o

5 (c) la reacción de un compuesto de la fórmula (V)



en presencia de $R^{11}NH_2$ o $R^1R^{11}NH$ y un agente de condensación o un agente activador;
 10 en las que R^{11} , de R^1 a R^5 y A^1 tienen los significados definidos anteriormente y R^6 es alquilo.

El paso (a) puede realizarse activando un compuesto de la fórmula (II) antes de la reacción, en presencia de un
 compuesto de la fórmula (III), con agentes tales como el BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT,
 15 DIC/HOBT o DCC/HOBT o empleando como agentes activadores los cloroformatos de alquilo, por ejemplo el
 cloroformato de etilo o el cloroformato de iso-butilo. La reacción se lleva a cabo con preferencia en un disolvente
 inerte, por ejemplo el acetonitrilo o la DMF, en presencia de una base del tipo TEA o DIPEA, a una temperatura
 entre $-20^\circ C$ y $50^\circ C$. La reacción se efectúa con preferencia a t.amb. empleando como agente activador el
 EDCI/HOBT o el HATU, en presencia de DIPEA, en DMF como disolvente.

20 En el paso (b), R^6 es con preferencia metilo o etilo, con mayor preferencia etilo. La base es por ejemplo LiOH, NaOH
 o KOH. La reacción puede efectuarse empleando agua como disolvente o empleando mezclas de disolventes que
 contengan agua y disolventes del tipo metanol, THF o dioxano. La temperatura se sitúa con preferencia entre $0^\circ C$ y
 $100^\circ C$. Se emplea con preferencia el LiOH en una mezcla de disolventes formada por metanol, THF y agua a t.amb.

25 En el paso (c), el agente de condensación puede ser el BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT,
 DIC/HOBT o DCC/HOBT. Como agentes activadores son preferidos los cloroformatos de alquilo, por ejemplo el
 cloroformato de etilo o el cloroformato de iso-butilo. La reacción se lleva a cabo con preferencia en un disolvente
 inerte, por ejemplo el acetonitrilo o la DMF, en presencia de una base, por ejemplo la TEA o la DIPEA. La
 30 temperatura se sitúa con preferencia entre $-20^\circ C$ y $50^\circ C$. La reacción se lleva a cabo con preferencia a t.amb.
 empleando como agente activador el EDCI/HOBT o el HATU, en presencia de DIPEA, empleando la DMF como
 disolvente.

Es también objeto de la invención un compuesto de la fórmula (I) para el uso como sustancia terapéuticamente
 35 activa.

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

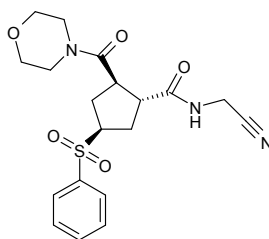
La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) para el uso de una sustancia terapéuticamente
 40 activa en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la aterosclerosis, el aneurismo aórtico abdominal, las
 enfermedades arteriales periféricas o la nefropatía diabética.

La invención se ilustra ahora con los siguientes ejemplos que no tienen carácter limitante.

45 Ejemplos

Ejemplo 1

cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2R)-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoetilo

Con agitación vigorosa se emulsionan 60,44 g del rac-trans-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de dietilo (obtenido con arreglo a E. Lee-Ruff y col., J. Org. Chem. 59, 2114, 1994 o J. Mittendorf y col., Synthesis 136, 2003) en 1,16 l de ácido 2-morfolinoetanosulfónico 5 mM, tampón de acetato magnésico 50 mM de pH 6,2. Se les añaden 1,94 ml de CALB L (formulación líquida de enzimas de Novozymes, Dinamarca) y se mantiene el pH constante en 6,2 con agitación vigorosa por adición automatizada (pH-stat) de una solución 1,0 M de NaOH. Después de alcanzar una conversión del 45% (tiempo de reacción aprox. 42 h; exceso enantiomérico del ácido formado todavía >95% según el análisis de CG de control del proceso) se añade 1,0 l de diclorometano. Se lava la fase acuosa con 3 x 1,5 l de diclorometano, se ajusta a pH 3,0 empleando ácido fosfórico del 85% y se extrae con 4 x 1,0 l de acetato de etilo. Se reúnen las fases de acetato de etilo, se secan con sulfato sódico, se concentran y se secan con alto vacío durante una noche, obteniéndose 24,40 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos: EM = 199,1 (M-H); >99% según CG; $[\alpha]_{589}^{20^\circ\text{C}} = -101,2^\circ$ (c = 1,0; EtOH); CG quiral: ee = 95% [BGB-176, 30m x 0,25 mm; H₂; de 100°C a 200°C a razón de 2°C/min].

Paso 2: (1R,2R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-oxo-ciclo-pentanocarboxilato de etilo

A una mezcla del (1R,2R)-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoetilo (10,0 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añaden la morfolina (11 mmoles), la trietilamina (70 mmoles), el hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (20 mmoles) y el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDC, 20 mmoles) y se continúa la agitación a 22°C durante 4 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa 1 N de HCl, se lava la fase orgánica con una solución acuosa de Na₂CO₃, se seca y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón pálido. EM = 270,3 (M+H)⁺.

Paso 3: (1R,2R,4R)-4-hidroxi-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se ajusta a pH 6,5 una mezcla de 7,77 g del (1R,2R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo en 148 ml de un tampón acuoso (ácido 2-(N-morfolino)etano-sulfónico 10 mM; D-glucosa 0,5 M [2,7 eq.]; cloruro de magnesio 2mM). Con agitación se empieza la reducción añadiendo el cofactor NADP (779 mg [0,03 eq.]), el factor de regeneración de enzima - glucosa deshidrogenasa (77 mg de GDH 102 [Codexis]) y la reductasa (387 mg de KRED-NADP-131 [Codexis]). Durante un tiempo de reacción de 21 h se mantiene el pH en 6,5 con la adición de 31,9 ml de NaOH 1 M. En este momento se mezcla la mezcla reaccionante con los ensayos realizados previamente, en los que se reducen 1,5 g del (1R,2R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo exactamente en las condiciones descritas. Se ajusta la mezcla con agitación a pH 2,8, se satura con 43,6 g de cloruro sódico y se agita por lo menos durante 10 min después de la adición de 17 g de auxiliar filtrante - Dicalite - y 300 ml de acetato de etilo. A continuación se separa el auxiliar filtrante y se ajusta el líquido filtrado a pH 7,0 antes de la extracción. Se extrae la fase acuosa dos veces con 300 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se tratan con sulfato sódico, se concentran y se secan con alto vacío durante una noche, obteniéndose 8,73 g del (1R,2R,4R)-4-hidroxi-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo en forma de aceite amarillo pálido. EM = 272,1 (M+H)⁺; CG quiral: ee = 95,2% [BGB-176, 30m; H₂; 2°C/min, de 150°C a 220°C].

Paso 4: (1R,2R,4R)-4-metanosulfonilo-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo

A una solución del (1R,2R,4R)-4-hidroxi-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (1,0 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añaden a 5°C la trietilamina (2,2 mmoles) y el cloruro de metanosulfonilo (2,2 mmoles) y se continúa la agitación durante 1 h. Se reparte la mezcla entre una solución acuosa 1 N de HCl y acetato de etilo, se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía a través de gel de sílice empleando acetato de etilo, obteniéndose el (1R,2R,4R)-4-metanosulfonilo-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro. EM = 350,4 (M+H)⁺.

Paso 5: (1R,2R,4S)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-fenil-sulfanil-ciclopentanocarboxilato de etilo

A una solución del tiofenol (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 (1R,2R,4R)-4-metanosulfonilo-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxilato de etilo (0,28 mmoles) en THF (4 ml) y se continúa la agitación a 50°C hasta que se completa la reacción. 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 compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo pálido. EM = 364,5 (M+H)⁺.

Paso 6: (1R,2R,4S)-4-bencenosulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo

A una solución del (1R,2R,4S)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-fenilsulfonil-ciclopentanocarboxilato de etilo (0,1 mmoles) en diclorometano (1 ml) se le añade una solución del ácido m-cloroperbenzoico (70%, 0,4 mmoles) en diclorometano (2 ml) y se continúa la agitación a 22°C hasta que se completa la reacción. Se agita vigorosamente la mezcla 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 el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM = 396,1 (M+H)⁺.

Paso 7: ácido (1R,2R,4S)-4-bencenosulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico

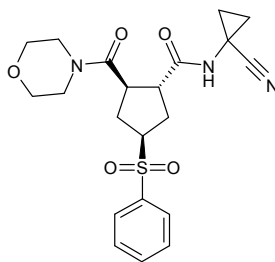
A una solución del (1R,2R,4S)-4-bencenosulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (1,35 mmoles) en THF (10 ml) se le añade una solución del LiOH (3,0 mmoles) en agua (3 ml) y metanol (3 ml) y se continúa la agitación a 22°C hasta que se completa la reacción. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (0,1 N). Se seca la fase orgánica y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM = 368,1 (M+H)⁺.

Paso 8: cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico

Se trata una mezcla del ácido (1R,2R,4S)-4-benceno-sulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (0,1 mmoles) y el clorhidrato del amino-acetonitrilo (0,12 mmoles) en dimetilformamida (0,5 ml) con la diisopropil-amina (0,5 mmoles), el 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,2 mmoles) y el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 0,2 mmoles) y se continúa la agitación a 22°C durante una noche. Se purifica la mezcla por HPLC preparativa en una columna RP-18 empleando un gradiente de una mezcla de acetonitrilo y agua, obteniéndose la cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico en forma de sólido blanco. EM = 406,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

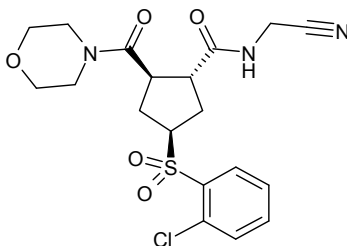
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropanocarbonitrilo en lugar del clorhidrato del aminoacetonitrilo en el paso 8. Sólido incoloro. EM = 432,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

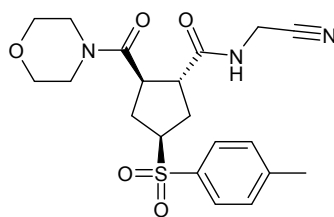
cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el 2-clorotiofenol en lugar del tiofenol en el paso 5. Sólido incoloro. EM = 440,1 (M+H)⁺.

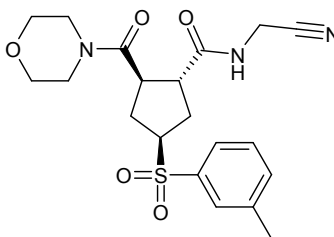
Ejemplo 4

cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-(tolueno-4-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico



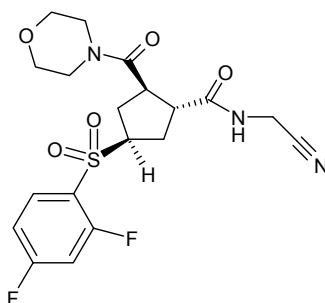
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el 4-metilbencenotiol en lugar del tiofenol en el paso 5. Aceite incoloro. EM = 420,3 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 5
cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-(tolueno-3-sulfonyl)-ciclopentanocarboxílico



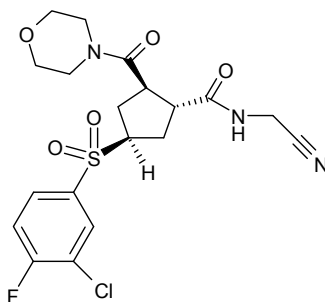
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el 3-metilbencenotiol en lugar del tiofenol en el paso 5. Aceite incoloro. EM = 420,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 6
cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2,4-difluor-bencenosulfonyl)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el 2,4-difluortiofenol en lugar del tiofenol en el paso 5. Aceite incoloro. EM = 442,4 (M+H)⁺.

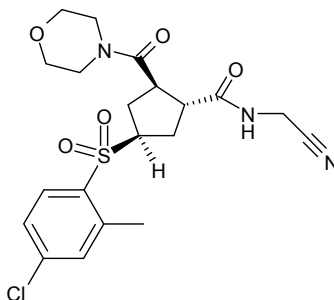
- 20 Ejemplo 7
cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluor-bencenosulfonyl)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el 3-cloro-4-fluortiofenol en lugar del tiofenol en el paso 5. Aceite incoloro. EM = 458,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

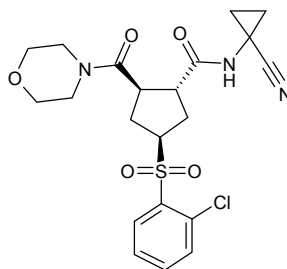
cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el 4-cloro-2-metiltiofenol en lugar del tiofenol en el paso 5. Sólido incoloro. EM = 454,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

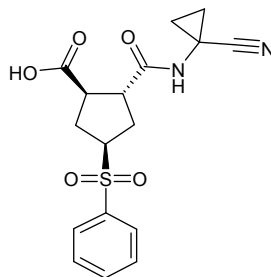
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3 empleando el clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropanocarbonitrilo en lugar del clorhidrato del aminoacetronitrilo en el paso 8. Sólido incoloro. EM = 466,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-ciclopentanocarboxílico



- 20 Paso 1: (1R,2R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo
Por reacción del (1R,2R)-4-oxo-ciclopentano-1,2-di-carboxilato de monoetilo y el clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo realizada de modo similar al ejemplo 1, paso 8, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 265,1 (M+H)⁺.
- 25 Paso 2: (1R,2R,4R)- y (1R,2R,4S)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo
A una solución del (1R,2R)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-4-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo (0,38 mmoles) en THF (2,0 ml) se le añade a -15°C el borhidruro sódico (0,38 mmoles) y se continúa la agitación durante 4 h. Se reparte la mezcla entre una solución acuosa 1 N de HCl y acetato de etilo, se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando acetato de etilo, obteniéndose el (1R,2R)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo como mezcla 2:1 de epímeros, en forma de sólido incoloro. EM = 267,0 (M+H)⁺.
- 30

Paso 3: (1R,2R,4R)- y (1R,2R,4S)-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-4-metanosulfoniloxi-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se convierte la mezcla del (1R,2R,4R) y el (1R,2R,4S)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentano-carboxilato de etilo del paso 2 en el mesilato correspondiente con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, paso 4, obteniéndose el (1R,2R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metanosulfonilo-ciclopentano-carboxilato de etilo como mezcla 2:1 de epímeros, en forma de sólido incoloro. EM = 345,0 (M+H)⁺.

Paso 4: (1R,2R,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-fenilsulfanil-ciclopentano-carboxilato de etilo

Por reacción de la mezcla del (1R,2R,4R)- y el (1R,2R,4S)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metano-sulfonilo-ciclopentano-carboxilato de etilo del paso 3 con tiofenol, realizada de modo similar al ejemplo 1, paso 5, se obtiene un material en bruto que se purifica a través de gel de sílice empleando n-heptano/EtOAc (3:2), obteniéndose en la primera fracción el (1R,2R,4R)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-4-fenilsulfanil-ciclopentano-carboxilato de etilo deseado, en forma de aceite incoloro. EM = 359,2 (M+H)⁺.

Paso 5: (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-ciclopentano-carboxilato de etilo

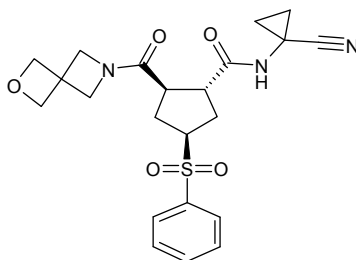
Se realiza la oxidación del (1R,2R,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-fenilsulfanil-ciclopentano-carboxilato de etilo de modo similar al ejemplo 1, paso 6, obteniéndose el (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-ciclopentano-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco. EM = 391,2 (M+H)⁺.

Paso 6: ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentano-carboxílico

La hidrólisis del éster (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentano-carboxilato de etilo se realiza de modo similar al ejemplo 1, paso 7, obteniéndose el ácido epigrafiado en forma de cristales blancos. EM = 361,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 11

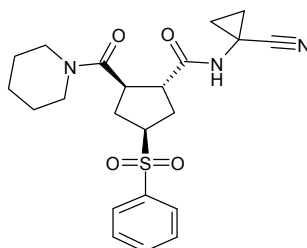
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-ciclopentano-carboxílico (ejemplo 10) con el 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano (obtenido con arreglo a G. Wuitschik y col., Angew. Chem., Int. Ed., 47, 4512, 2008), aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, paso 8. Espuma incolora. EM = 444,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

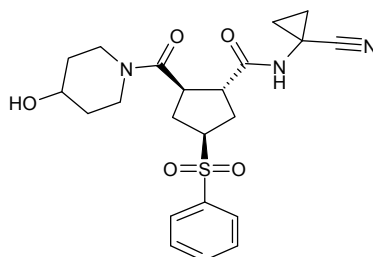
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(piperidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la piperidina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 430,3 (M+H)⁺.

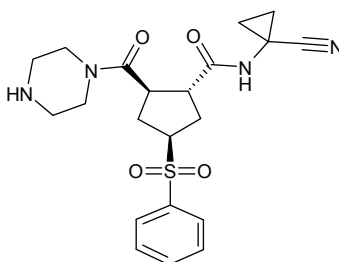
Ejemplo 13

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



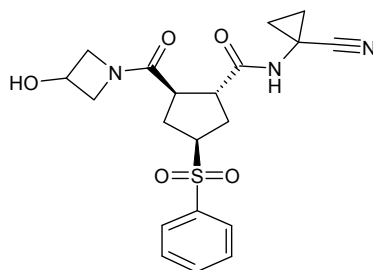
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la 4-hidroxi-piperidina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 446,2 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 14
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(piperazina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



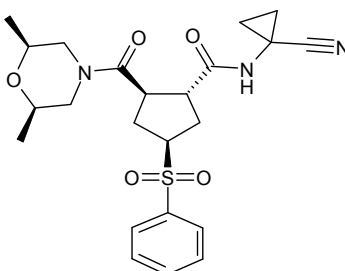
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la piperazina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 431,3 (M+H)⁺.

- Ejemplo 15
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando el azetidina-3-ol en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 418,3 (M+H)⁺.

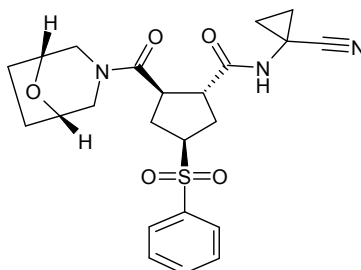
- 20 Ejemplo 16
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la cis-2,6-dimetilmorfolina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 460,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

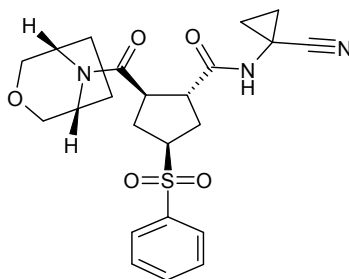
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-((1R,5S)-8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando el 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 458,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

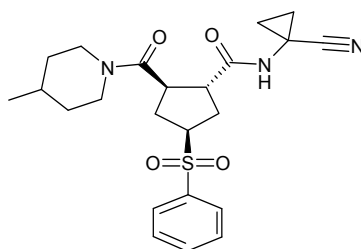
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-((1R,5S)-3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando el (1R,5S)-3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (obtenido con arreglo a S. Jolidon y col., solicitud de patente int. WO 2006/082001) en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 458,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

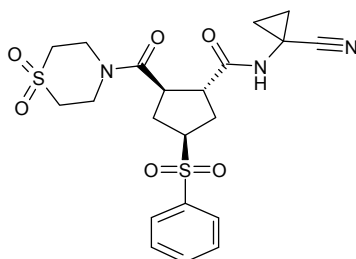
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(4-metil-piperidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la 4-metilpiperidina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 444,4 (M+H)⁺.

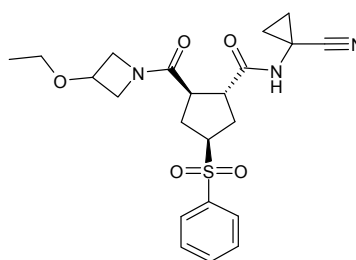
Ejemplo 20

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(1,1-dioxo-1-tiomorfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



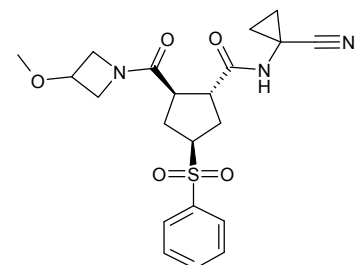
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando el 1,1-dióxido de tiomorfolina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 480,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 21
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(3-etoxi-azetidina-1-carbonil)-ciclo-pentanocarboxílico



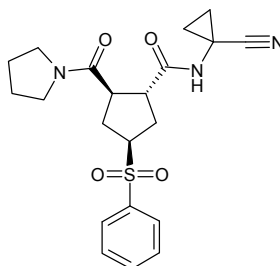
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la 3-etoxi-azetidina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 446,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 22
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(3-metoxi-azetidina-1-carbonil)-ciclo-pentanocarboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la 3-metoxi-azetidina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido amarillo pálido. EM = 432,3 (M+H)⁺.

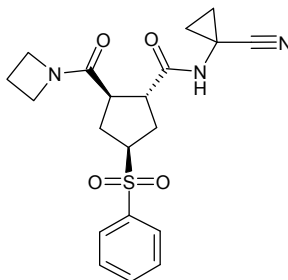
Ejemplo 23
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la pirrolidina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 416,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

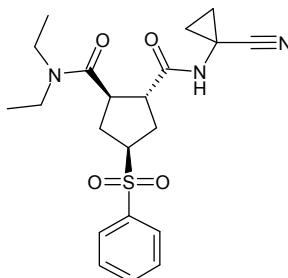
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(azetidina-1-carbonil)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la azetidina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 402,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

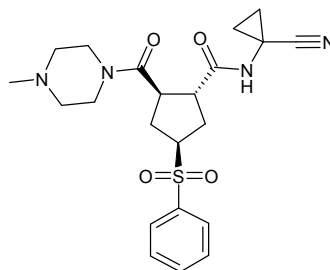
1-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] 2-dietilamida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la dietilamina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 418,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

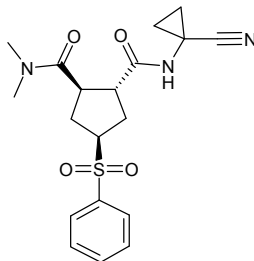
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la 1-metilpiperazina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido amarillo pálido. EM = 445,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

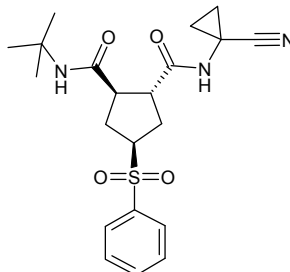
1-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] 2-dimetilamida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-di-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la dimetilamina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 390,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

1-tert-butilamida 2-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] del ácido (1R,2R,4S)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

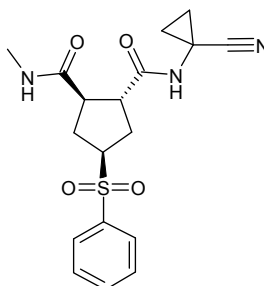


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la t-butilamina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Cristales blancos. EM = 418,3 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 29

1-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] 2-metilamida del ácido (1R,2R,4S)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

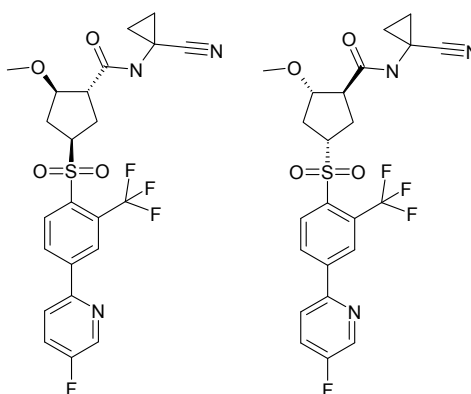


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la metilamina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Cristales blancos. EM = 376,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico

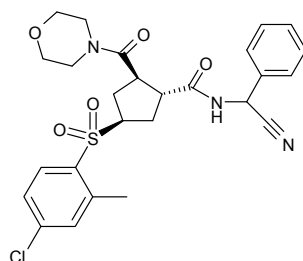


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 109 empleando la 2-bromo-5-fluorpiridina en lugar de la 2-bromo-2-trifluorometilpiridina. Sólido ligeramente marrón. EM (EI): 512,2 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 31

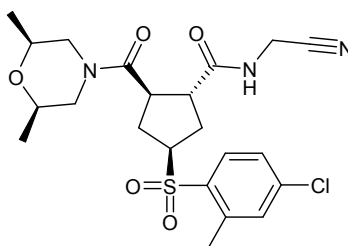
(ciano-fenil-metil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 8 empleando el rac-amino-fenil-acetonitrilo en lugar del clorhidrato del aminoacetonitrilo en el paso 8. Aceite amarillo pálido. EM = 530,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2R)-2-(cianometil-carbamoil)-4-oxo-ciclo-pentanocarboxilato de etilo

Por reacción del (1R,2R)-4-oxo-ciclopentano-1,2-di-carboxilato de monoetilo y el clorhidrato del aminoacetonitrilo realizada de modo similar al ejemplo 1, paso 8, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón pálido. EM = 237,3 (M-H)⁻.

Paso 2: (1R,2R,4R)- y (1R,2R,4S)-2-(cianometil-carbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo

A una suspensión del (1R,2R)-2-(cianometil-carbamoil)-4-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo (2,7 mmoles) en THF (12 ml) se le añade la DMF (1 ml), se enfría la solución a 0°C, se añade el borhidruro sódico (3,3 mmoles) y se continúa la agitación durante 2 h. Se reparte la mezcla entre una solución acuosa 1 N de HCl y acetato de etilo, se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice empleando diclorometano/MeOH (97:3), obteniéndose en la primera fracción el (1R,2R,4R)-2-(cianometil-carbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo en forma de sólido blanco. EM = 241,4 (M+H)⁺. La segunda fracción contiene el isómero deseado, el (1R,2R,4S)-2-(cianometil-carbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo, en forma de sólido blanco. EM = 241,4 (M+H)⁺.

Paso 3: (1R,2R,4S)-2-(cianometil-carbamoil)-4-metano-sulfoniloxi-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se convierte el (1R,2R,4S)-2-(cianometil-carbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (segunda fracción del paso 2) en el mesilato correspondiente con arreglo al procedimiento del ejemplo 1, paso 4, obteniéndose el (1R,2R,4S)-2-(cianometil-carbamoil)-4-metanosulfoniloxi-ciclopentanocarboxilato de etilo en forma de sólido incoloro. EM = 319,3 (M+H)⁺.

Paso 4: (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-fenilsulfanil)-2-(cianometil-carbamoil)-ciclopentanocarboxilato de etilo

Por reacción del (1R,2R,4S)-2-(cianometil-carbamoil)-4-metanosulfoniloxi-ciclopentanocarboxilato de etilo con el 4-cloro-2-metil-bencenotiol realizada de modo similar al ejemplo 1, paso 5, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 381,4 (M+H)⁺.

Paso 5: (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(cianometil-carbamoil)-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se realiza la oxidación del (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-fenilsulfanil)-2-(cianometil-carbamoil)-ciclopentanocarboxilato de etilo de modo similar al ejemplo 1, paso 6, obteniéndose el (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(cianometil-carbamoil)-ciclopentanocarboxilato de etilo en forma de sólido blanco. EM = 413,1 (M+H)⁺.

Paso 6: ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-benceno-sulfonil)-2-(cianometil-carbamoil)-ciclopentanocarboxílico

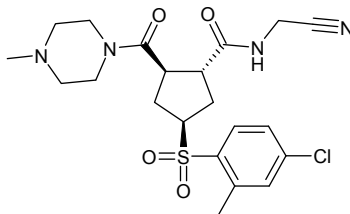
La hidrólisis del (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(cianometil-carbamoil)-ciclopentano-carboxilato de etilo se realiza de modo similar al ejemplo 1, paso 7, obteniéndose el ácido epigrafiado en forma de espuma incolora. EM = 383,0 (M-H)⁻.

Paso 7: cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11, empleando la cis-2,6-dimetilmorfolina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano y el ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(cianometil-carbamoyl)-ciclopentanocarboxílico en lugar del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-ciclo-pentanocarboxílico. Aceite incoloro. EM = 480,0 (M-H)⁺.

Ejemplo 33

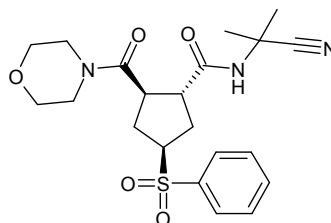
cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 32 empleando la 1-metilpiperazina en lugar de la cis-2,6-dimetilmorfolina en el paso 7. Aceite incoloro. EM = 467,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

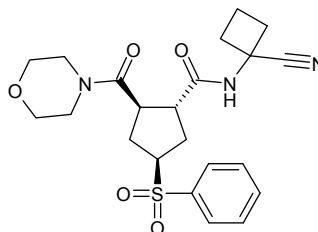
(ciano-dimetil-metil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el clorhidrato del 2-amino-2-metil-propionitrilo en lugar del clorhidrato del aminoacetonitrilo en el paso 8. Sólido incoloro. EM = 434,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

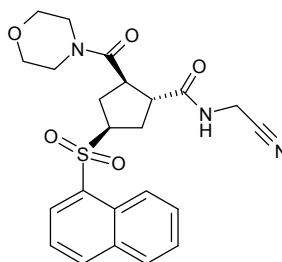
(1-ciano-ciclobutil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el 1-aminociclobutano-1-carbonitrilo en lugar del clorhidrato del aminoacetonitrilo en el paso 8. Aceite incoloro. EM = 446,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

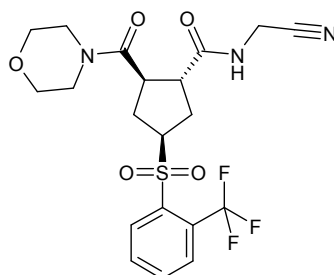
cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, empleando el 1-naftalenotiol en lugar del tiofenol en el paso 5. Sólido blanco. EM = 456,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

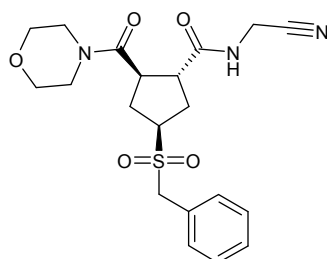
cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-(2-(trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el 2-(trifluorometil)tiofenol en lugar del tiofenol en el paso 5. Espuma incolora. EM = 474,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

10 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-fenilmetanosulfonil-ciclopentanocarboxílico

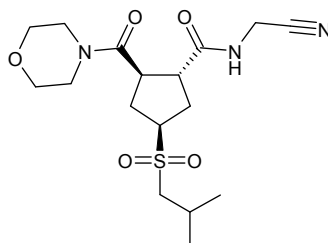


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el bencilmercaptano en lugar del tiofenol en el paso 5 en un procedimiento modificado: a una suspensión del (1R,2R,4R)-4-metanosulfonilo-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (0,14 mmoles) en etil-metil-cetona (0,8 ml) se le añaden el bencilmercaptano (0,19 mmoles) y el K₂CO₃ en polvo (45 mg) y se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo durante 20 h. Se filtra la suspensión y se cromatografía el líquido filtrado a través de gel de sílice empleando n-heptano/acetato de etilo, obteniéndose el (1R,2R,4S)-4-bencilsulfanil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro. EM = 378,5 (M+H)⁺.

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de este compuesto intermedio con arreglo al ejemplo 1 en forma de aceite incoloro. EM = 420,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

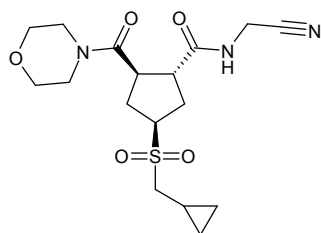
25 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 38 empleando el 2-metil-1-propanotiol en lugar del bencilmercaptano en el paso 5. Aceite incoloro. EM = 386,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-ciclopropil-metanosulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico

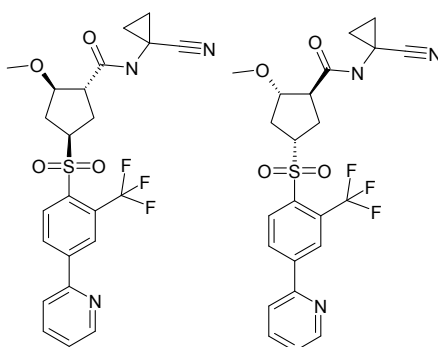


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 38 empleando el ciclopropilmetanotiol (obtenido con arreglo a I. Kretschmar y col., J. Phys. Chem. B, 106, 663, 2002) en lugar del bencilmercaptano en el paso 5. Aceite incoloro. EM = 384,1 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 41

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-piridin-2-il-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico

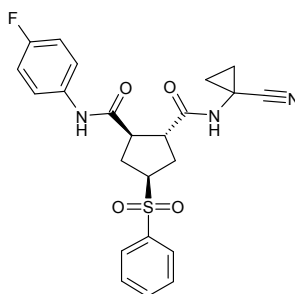


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 109 empleando la 2-bromopiridina en lugar de la 2-bromo-2-trifluorometilpiridina. Sólido blanco. EM (EI): 494,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

15 1-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] 2-[(4-fluor-fenil)-amida] del ácido (1R,2R,4S)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

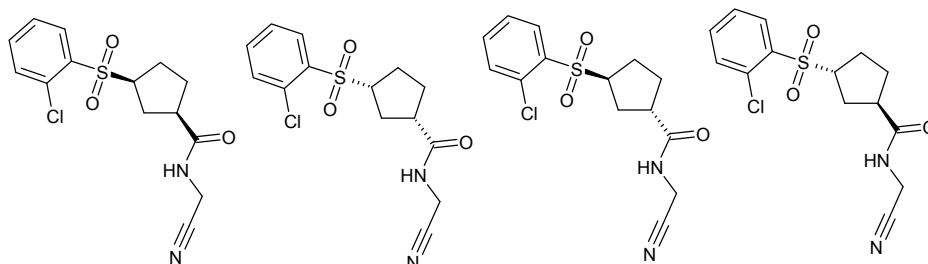


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11 empleando la 4-fluoranilina en lugar del 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano. Sólido incoloro. EM = 456,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

cianometil-amida del ácido 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



25

Paso 1: 3-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de metilo

Se disuelve el 3-oxo-ciclopentanocarboxilato de metilo (2,0 g, 1,0 eq.) en metanol (15 ml) y se enfría a 0°C. Se le añade el NaBH₄ (0,53 g) y se agita la mezcla a 0°C durante 30 min. Se trata la mezcla con ácido acético (0,5 ml) y se evapora el metanol. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se concentra. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de diclorometano en acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de mezcla de los isómeros cis y trans. Líquido incoloro, 1,6 g, 78%.

Paso 2: 3-metanosulfoniloxi-ciclopentanocarboxilato de metilo

Se enfría a -20°C una solución del 3-hidroxi-ciclo-pentanocarboxilato de metilo (1,6 g, 1,0 eq., mezcla cis / trans del paso 1) en diclorometano (25 ml) y se trata con la trietilamina (1,4 g, 1,3 eq.) y el cloruro de metanosulfonilo (1,5 g, 1,2 eq.). Se agita la mezcla a -20°C durante 20 min y se reparte entre agua y diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo (2,4 g, 97%), que se emplea en el paso siguiente.

Paso 3: 3-(2-cloro-fenilsulfanil)-ciclopentano-carboxilato de metilo

Se trata una solución del 2-clorotiofenol (0,19 g, 1,5 eq.) en THF (6,0 ml) con NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,05 g, 1,5 eq.). Se agita la solución resultante a t.amb. durante 30 min. Se añade por goteo una solución del 3-metanosulfoniloxi-ciclopentanocarboxilato de metilo (0,20 g, 1,0 eq.) en THF (2,0 ml). Se calienta la mezcla a 50°C y se agita durante 3 h. Se reparte la mezcla entre bicarbonato sódico 1 N y acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (0,24 g, 98%), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): m/z = 271,2 [M+H]⁺.

Paso 4: 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxilato de metilo

Se trata a 0°C una solución del 3-(2-cloro-fenil-sulfanil)-ciclopentanocarboxilato de metilo (0,24 g, 1,0 eq.) en diclorometano (10 ml) con una solución de MCPBA (1,1 g, 5,0 eq.) en diclorometano (7 ml), que se añade por goteo. Se agita la mezcla a 0°C durante 3 h, se trata con bisulfito sódico al 20% y se agita a t.amb. durante 15 min. Se filtra la mezcla y se lava con cloroformo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de heptano en acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (0,25 g, 90%). EM (ESI): m/z = 303,2 [M+H]⁺.

Paso 5: ácido 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico

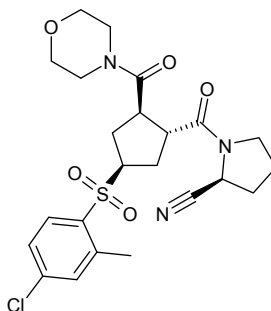
Se trata una solución del 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxilato de metilo (0,25 g, 1,0 eq.) en metanol (8,0 ml) con LiOH 1 N (1,6 ml, 2,0 eq.). Se agita la mezcla a t.amb. durante 3 h y se acidifica a pH 4 con HCl 1 N. Se evapora el metanol y se extrae el residuo con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (0,25 g, 100%) y se emplea en bruto. EM (ESI): m/z = 287,3 [M-H]⁻.

Paso 6: cianometil-amida del ácido 3-(2-cloro-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico

Se trata una solución del ácido 3-(2-cloro-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico (0,25 g, 1,0 eq.) en DMF (4,0 ml) con la DIPEA (0,22 ml, 1,5 eq.) y el HATU (0,39 g, 1,2 eq.). Se agita la mezcla a t.amb. durante 15 min y se le añade una solución del clorhidrato del aminoacetonitrilo (0,12 g, 1,5 eq.) y la DIPEA (0,22 ml, 1,5 eq.) en DMF (1 ml). Se agita la solución resultante a t.amb. durante una noche y se purifica por HPLC preparativa. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de goma ligeramente amarilla (0,10 g, 37%). EM (ESI): m/z = 327,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 44

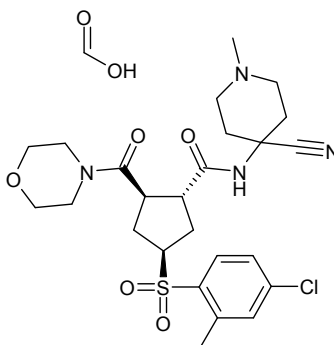
(S)-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxil]-pirrolidina-2-carbonitrilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 8 empleando el clorhidrato de pirrolidina-2-carbonitrilo en lugar del clorhidrato del aminoacetonitrilo en el paso 8. EM = 494,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

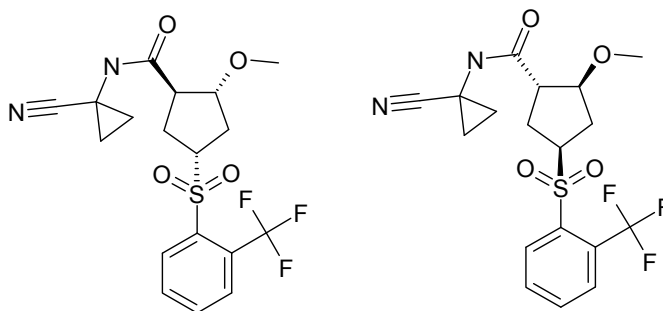
formiato de la (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 8 empleando el 4-amino-1-metil-piperidina-4-carbonitrilo (obtenido con arreglo a Y. Bekkali y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. **17**, 2465, 2007) en lugar del clorhidrato del aminoacetonitrilo en el paso 8. Aceite incoloro. EM = 537,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico

**Paso 1: tert-butil-(ciclopent-3-eniloxi)-difenil-silano**

A una solución del 3-ciclopenten-1-ol (10 g, 118,9 mmoles) en DMF (100 ml) se le añade el imidazol (16,2 g, 238 mmoles) y se enfría la solución a 0°C. Se añade lentamente el tert-butildifenilclorosilano (36,7 ml, 142,7 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae dos veces con heptano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/EtOAc 95:5), obteniéndose 35,27 g (109 mmoles, 92%) del compuesto epigrafiado en forma de líquido aceitoso incoloro. EM (EI): 323,3 (M+H)⁺.

Paso 2: tert-butil[(1R,3S,5S)-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-iloxi]difeniilsilano y tert-butil[(1R,3R,5S)-6-oxabicyclo-[3.1.0]hex-3-iloxi]difeniilsilano

Se disuelve el tert-butil-(ciclopent-3-eniloxi)-di-fenil-silano (11,7 g, 36,3 mmoles) en ciclohexano (250 ml). Se enfría la solución con un baño de hielo y se le añade el ácido m-cloroperbenzoico (11,62 g, contiene un 70% de mCPBA, 47,2 mmoles) en 5 porciones. Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Se diluye la suspensión blanca con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae 3 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaHCO₃, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el líquido amarillo restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/ EtOAc = 95:5), obteniéndose 7,624 g (23 mmoles, 62%) del tert-butil[(1R,3S,5S)-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-iloxi]difeniil-silano en forma de aceite incoloro (que solidifica al poco rato, EM (EI): 339,3 (M+H)⁺) y 2,536 g (7 mmoles, 21%) de tert-butil[(1R,3R,5S)-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-iloxi]difeniil-silano en forma de aceite incoloro (EM (EI): 339,1 (M+H)⁺).

Paso 3: (1S,2R,4S)- y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxitrilo

Se disuelve el tert-butil[(1R,3S,5S)-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-iloxi]difeniilsilano (11,80 g, 34,9 mmoles) en tolueno (500 ml). Se añade por goteo a 0°C el cianuro de dietil-aluminio (36,6 ml, 36,6 mmoles, solución 1 M en tolueno) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añaden a 0°C el NaF (36,6 g, 871 mmoles) y agua (23 ml) y se agita la mezcla durante 1 h. Se filtra y se lava el precipitado con EtOAc, se seca el líquido filtrado con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica la goma amarilla restante por cromatografía de columna a

través de gel de sílice (heptano/EtOAc = 60:40), obteniéndose el compuesto epigrafiado (12,534 g, 34 mmoles, 98%) en forma de aceite amarillo. EM (EI): 366,2 (M+H)⁺.

Paso 4: (1S,2R,4S)- y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silanilo)-2-metoxi-ciclopentanocarbonitrilo

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del (1S,2R,4S)- y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silanilo)-2-hidroxi-ciclopentanocarbonitrilo (2 g, 5,47 mmoles), el yoduro de metilo (15 ml; 246 mmoles) y el óxido de plata (I) (2,54 g, 10,94 mmoles). Se elimina el exceso de yoduro de metilo a presión reducida, se suspende el residuo restante en DCM y se filtra a través de un lecho de Celite. Se concentra el líquido filtrado y se purifica la goma amarilla restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/EtOAc de 90:10 a 80:20), obteniéndose 1,62 g (4 mmoles, 78%) del compuesto epigrafiado en forma de goma incolora. EM (EI): 380,2 (M+H)⁺.

Paso 5: (1S,2R,4S)- y (1R,2S,4R)-4-hidroxi-2-metoxi-ciclopentanocarbonitrilo

Se añade a 0°C una solución del (1S,2R,4S)- y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silanilo)-2-metoxi-ciclopentanocarbonitrilo (3,86 g, 10,17 mmoles) en THF (20 ml) a una solución del TBAF (20,3 ml, 20,3 mmoles, solución 1 M en THF) y ácido acético (1,2 ml, 20,9 mmoles) en THF (50 ml). Una vez finalizada la adición, se retira el baño de enfriamiento y se mantiene la solución ligeramente marrón en agitación a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se diluye la solución con agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una mezcla de salmuera y una solución saturada de NaHCO₃, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el aceite amarillo restante por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/EtOAc de 70:30 a 45:55), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (1,29 g, 9 mmoles, 90%). EM (EI): 200,3 (M+OAc)⁺.

Paso 6: metanosulfonato de (1S,3S,4R)- y (1R,3R,4S)-3-ciano-4-metoxi-ciclopentilo

A una solución del (1S,2R,4S)- y (1R,2S,4R)-4-hidroxi-2-metoxi-ciclopentanocarbonitrilo (1,28 g, 9,07 mmoles) en DCM (45 ml) se le añade a 0°C la N-etil-N,N-diisopropil-amina (2,3 ml, pureza = 95%, 12,69 mmoles). Se añade el cloruro de metanosulfonilo (848 ml, 10,88 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 0 - 10°C durante 3 h. Se deja calentar la solución a t.amb., se le añade agua y se extrae la mezcla con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón anaranjado (2,109 g), que se emplea en el paso siguiente de la reacción sin más purificación. EM (EI): 278,3 (M+OAc)⁺.

Paso 7: (1S,2R,4R)- y (1R,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-tri-fluormetil-fenilsulfonil)-ciclopentanocarbonitrilo

Se suspende a 0°C el NaH (67 mg, al 55% en aceite, 1,4 mmoles) en DMF. Se añade lentamente el 2-(trifluormetil)-tiofenol (205 ml, 1,55 mmoles) y se agita la mezcla a 0°C durante 1 h y a t.amb. durante 20 min. Se enfría la mezcla reaccionante otra vez a 0°C y se le añade por goteo una solución del metanosulfonato de (1S,3S,4R)- y (1R,3R,4S)-3-ciano-4-metoxi-ciclopentilo (170 mg, 0,78 mmoles) en DMF (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h y a t.amb. durante 4 h más. Se añade agua y se extrae la mezcla 3 veces con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el aceite rojo restante por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/EtOAc = 2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (168 mg, 72%). EM (EI): 360,2 (M+OAc)⁺.

Paso 8: (1S,2R,4R)- y (1R,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarbonitrilo

Se disuelve el (1S,2R,4R)- y (1R,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-trifluormetil-fenilsulfonil)-ciclopentanocarbonitrilo (165 mg, 0,55 mmoles) en metanol (4 ml) y se le añade por goteo a 0°C una solución de Oxone (673 mg, 1,1 mmoles) en agua (4 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrae la mezcla 2 veces con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se obtiene el compuesto epigrafiado restante (178 mg, 97%,) en forma de aceite incoloro, que se emplea en el siguiente paso de reacción sin más purificación. EM (EI): 392,2 (M+OAc)⁺.

Paso 9: (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxilato de metilo

Se disuelve a 0°C el (1S,2R,4R)- y (1R,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarbonitrilo (100 mg, 0,3 mmoles) en una solución saturada de HCl en metanol (5 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 17 h. Se elimina la mitad del volumen de metanol a presión reducida, se añade una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el aceite marrón restante por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/EtOAc = 2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (67 mg, 61%). EM (EI): 367,1 (M+H)⁺.

Paso 10: (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxilato de litio

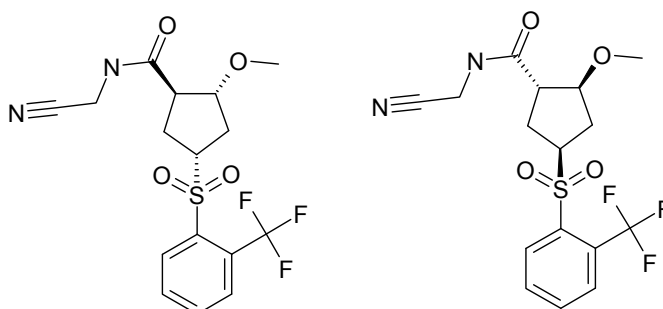
A una solución del (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxilato de metilo (67 mg, 0,18 mmoles) en THF (2 ml) se le añade el LiOH 1 N (360 ml, 0,36 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante 6 h. Se neutraliza el exceso de LiOH con la adición de HCl y se eliminan todos los componentes volátiles a presión reducida. Se elimina el agua residual del residuo restante por destilación azeotrópica con tolueno, obteniéndose un sólido ligeramente marrón (80 mg) que contiene el compuesto epigrafiado. EM (EI): 351,2 (M-H)⁻.

Paso 11: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonyl)-ciclopentanocarboxílico

Se disuelve el (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-ciclopentanocarboxilato de litio obtenido en el paso 10 (0,17 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) y se le añaden el clorhidrato de la N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etilcarbodiimida (67 mg, 0,35 mmoles), la N-etil-N,N-diisopropil-amina (89 ml, 0,52 mmoles) y el 1-hidroxibenzotriazol (35 mg, 0,26 mmoles). Se añade el clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropanocarbonitrilo (25 mg, 0,21 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminan todos los componentes volátiles a presión reducida y se aísla el compuesto epigrafiado del aceite marrón restante por cromatografía a través de gel de sílice (DCM/EtOAc = 9:1) en forma de sólido blanco (45 mg, 62%). EM (EI): 417,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

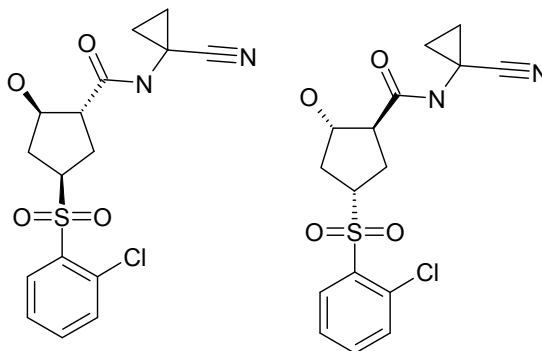
cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46 empleando el clorhidrato del aminoacetronitrilo en lugar del clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropanocarbonitrilo en el paso 11. Sólido blanco. EM (EI): 389,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 48

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: tolueno-4-sulfonato de ciclopent-3-enilo

Se disuelve el ciclopent-3-en-1-ol (200 mg, 2,38 mmoles) en piridina (2,5 ml) y se le añade en porciones a 0°C el cloruro de p-toluenosulfonyl (558 mg, 2,92 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 3 h y se guarda en el frigorífico durante una noche. Se vierte sobre una mezcla de hielo y HCl diluido (pH ~5). Se filtra el sólido, se lava con HCl diluido y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (447 mg, 79%). EM (EI): 256,2 (M+NH₄)⁺.

Paso 2: 1-cloro-2-(ciclopent-3-enilsulfonyl)-benceno

Se suspende el NaH (316 mg, al 55% en aceite mineral, 7,24 mmoles) en DMF (6 ml) y se enfría la suspensión a 0°C. Se le añade por goteo una solución del 2-cloro-tiofenol (880 ml, pureza = 97%, 7,55 mmoles) en DMF (2 ml). Después de agitar a 0°C durante 45 min se le añade por goteo una solución del tolueno-4-sulfonato de ciclopent-3-enilo (1500 mg, 6,29 mmoles) en DMF (3 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 días. Se le añade agua y se extrae la mezcla 3 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el aceite marrón restante por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/EtOAc de 100:0 a 99:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,047 g, 79%) en forma de líquido incoloro.

Paso 3: (1R,3R,5S)-3-[(2-clorofenil)sulfonyl]-6-oxabi-ciclo[3.1.0]hexano y (1R,3S,5S)-3-[(2-clorofenil)sulfonyl]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano

Se disuelve el 1-cloro-2-(ciclopent-3-enilsulfonil)-benceno (1 g, 4,75 mmoles) en DCM (32 ml) y se enfría la solución a 0°C. Se le añade en porciones el ácido m-cloro-perbenzoico (3,86 g, que contiene un 70% de mCPBA, 15,66 mmoles) de manera que la temperatura de la mezcla reaccionante se mantenga por debajo de 5°C. Una vez finalizada la adición, se agita la suspensión blanca a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae 3 veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan 4 veces con una solución saturada de NaHCO₃, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el sólido blanco restante por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/EtOAc de 80:20 a 40:60), obteniéndose el (1R,3R,5S)-3-[(2-clorofenil)sulfonyl]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (134 mg, 11%) en forma de sólido blanco y el (1R,3S,5S)-3-[(2-clorofenil)sulfonyl]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (970 mg, 79%) en forma de sólido blanco. EM (EI): 259,1 (M+H)⁺.

Paso 4: (1S,2R,4R)- y (1R,2S,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-2-hidroxi-ciclopentanocarbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del (1R,3R,5S)-3-[(2-clorofenil)sulfonyl]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano de modo similar al (1S,2R,4S)- y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silanilo)-2-hidroxi-ciclopentanocarbonitrilo en el ejemplo 46, paso 3, en forma de espuma blanca. EM (EI): 286,1 (M+H)⁺.

Paso 5: (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonyl)-ciclopentanocarboxilato de metilo en el ejemplo 46, paso 9, en forma de goma incolora. EM (EI): 319,0 (M+H)⁺.

Paso 6: (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de litio

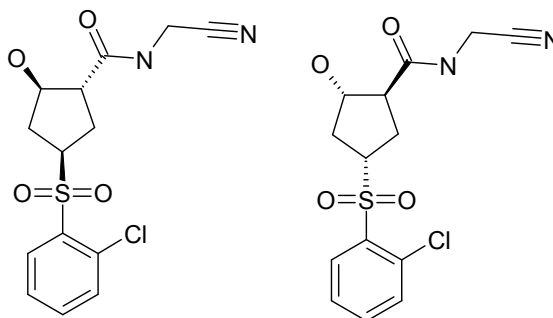
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonyl)-ciclopentanocarboxilato de litio en el ejemplo 46, paso 10, en forma de sólido blanco mate. EM (EI): 303,0 (M-H)⁻.

Paso 7: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 11 pero empleando DMF en lugar de acetonitrilo como disolvente, en forma de espuma blanca. EM (EI): 369,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

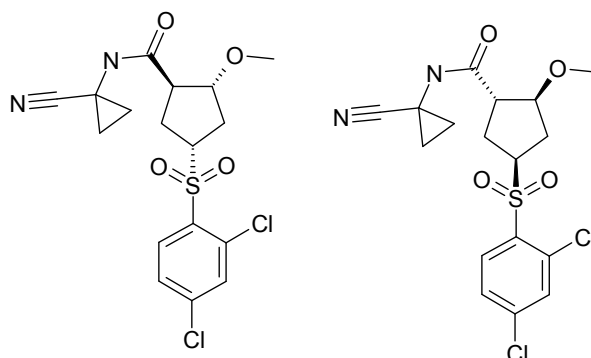
cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 48 empleando el clorhidrato del aminoacetronitrilo en lugar del clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropanocarbonitrilo en el paso 7. Espuma blanca. EM (EI): 343,2 (M+H)⁺.

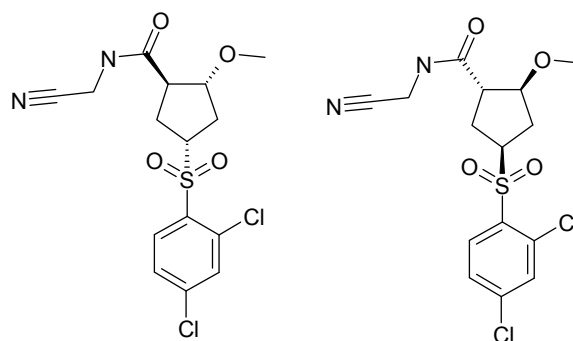
Ejemplo 50

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonyl)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



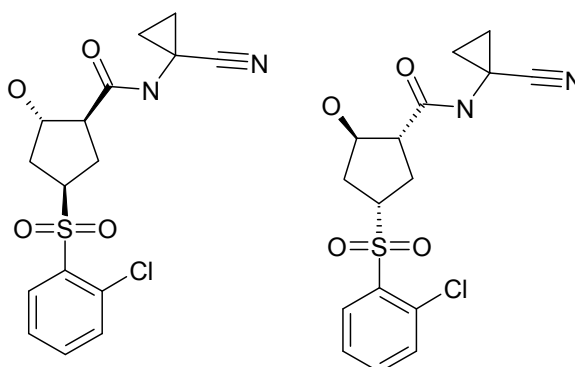
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46 empleando el 2,4-dicloro-benzenotiol en lugar del 2-(trifluorometil)-tiofenol en el paso 7. Sólido blanco. EM (EI): 415,3 (M-H)⁺.

5 **Ejemplo 51**
ciano-metil-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico



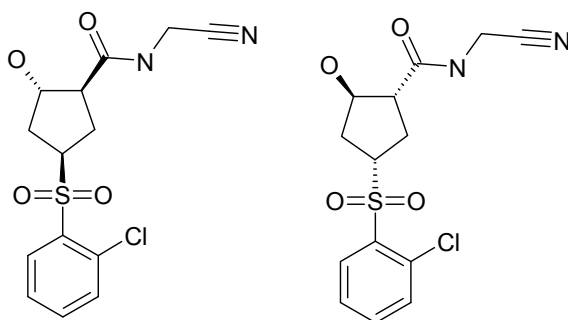
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 47 empleando el 2,4-dicloro-benzenotiol en lugar del 2-(trifluorometil)-tiofenol en el paso 7. Sólido blanco. EM (EI): 389,3 (M-H)⁺.

15 **Ejemplo 52**
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4R)- y (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 48 empleando el (1R,3S,5S)-3-[(2-clorofenil)-sulfonil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano en lugar del (1R,3R,5S)-3-[(2-clorofenil)sulfonil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano en el paso 4. Sólido blanco. EM (EI): 369,1 (M+H)⁺.

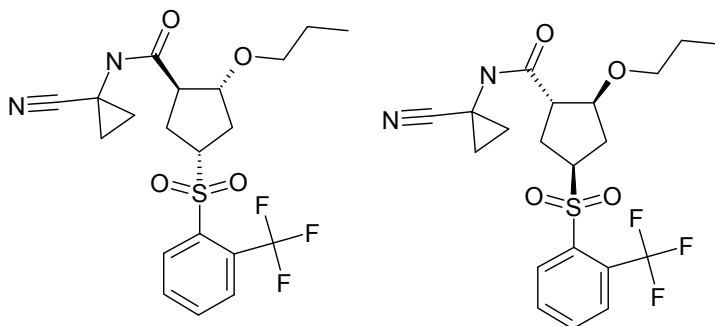
Ejemplo 53
cianometil-amida del ácido (1S,2S,4R)- y (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 49 empleando el (1R,3S,5S)-3-[(2-clorofenil)-sulfonyl]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano en lugar del (1R,3R,5S)-3-[(2-clorofenil)sulfonyl]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano en el paso 4. Sólido blanco. EM (EI): 343,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

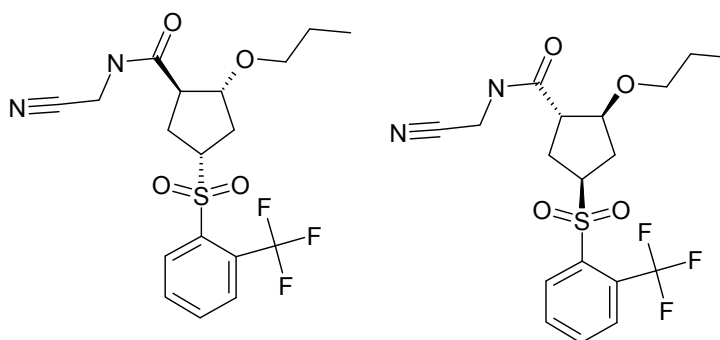
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-propoxi-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-ciclopentanocarboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46 empleando el yoduro de propilo en lugar del yoduro de metilo en el paso 4. Sólido blanco. EM (EI): 443,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 55

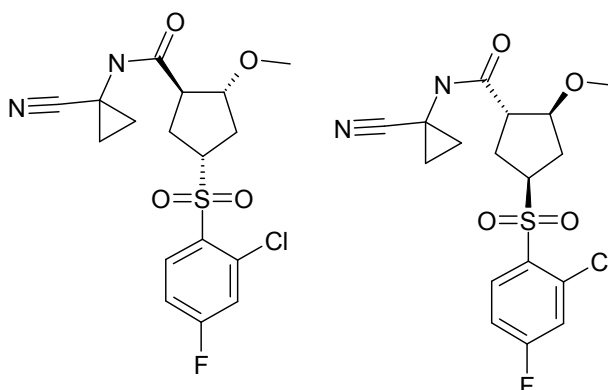
15 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-propoxi-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-ciclopentano-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 47 empleando el yoduro de propilo en lugar del yoduro de metilo en el paso 4. Sólido blanco. EM (EI): 417,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 56

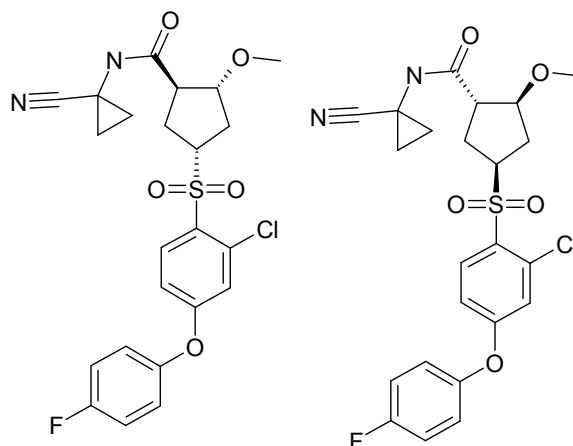
25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonyl)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46 empleando el 2-cloro-4-fluor-bencenotiol en lugar del 2-(trifluormetil)-tiofenol en el paso 7. Sólido blanco. EM (EI): 401,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 57

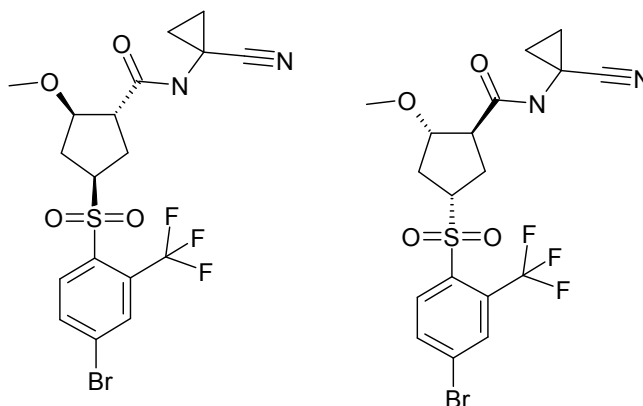
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-(4-fluor-fenoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



- 10 Se disuelve la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico (25 mg, 0,062 mmoles, ejemplo 56) en DMF (1,5 ml) y se le añaden el 4-fluorfenol (14 mg, 0,125 mmoles) y el Cs₂CO₃ (61 mg, 0,187 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 4 h. Se le añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía a través de gel de sílice (DCM/EtOAc = 9:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (21 mg, 63%) en forma de sólido blanco. EM (EI): 491,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 58

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



20

Paso 1: 4-bromo-2-trifluormetil-bencenotiol

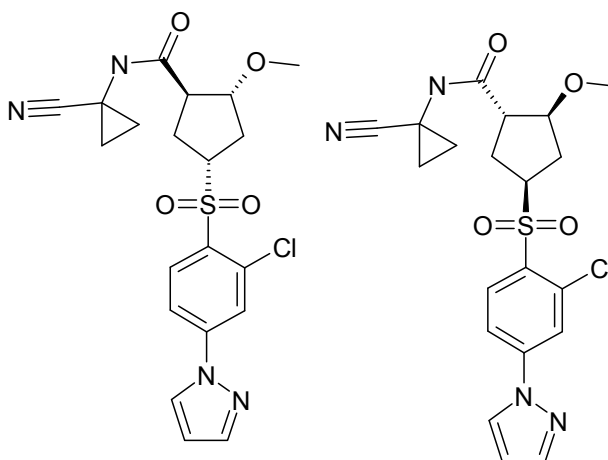
A una mezcla del cloruro de 4-bromo-2-trifluorometil-benceno-sulfonilo (9,38 g, 29 mmoles) en dioxano (45 ml) y agua (10 ml) se le añade el clorhidrato de la tris-(2-carboxietil)fosfina (34,4 g, 118 mmoles), se mantiene a reflujo la mezcla reaccionante durante 5 h, se enfría y se reparte entre agua y diclorometano. Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,00 g, 94%) en forma de líquido incoloro. EM (EI): 254,9 (M-H)⁻.

Paso 2: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46 empleando el 4-bromo-2-trifluorometil-bencenotiol (compuesto intermedio 1, ejemplo 58) en lugar del 2-(tri-fluorometil)-tiofenol en el paso 7 y el HATU en lugar del EDCI/HOBt. Sólido blanco mate. EM (EI): 495,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

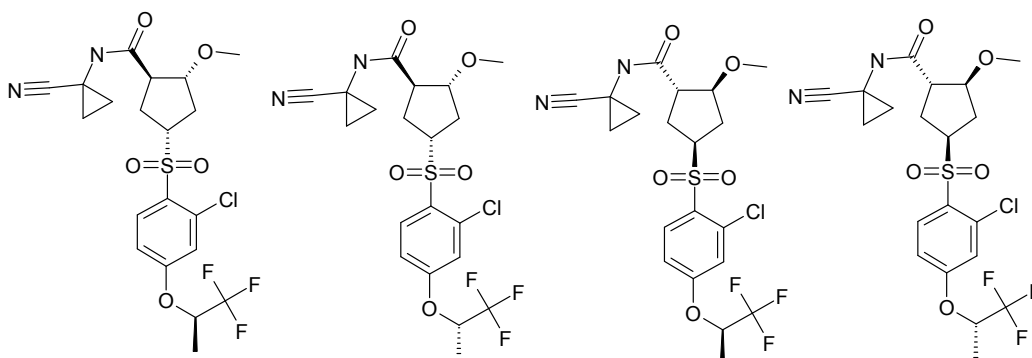
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando el pirazol en lugar del 4-fluorfenol. Sólido blanco. EM (EI): 449,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

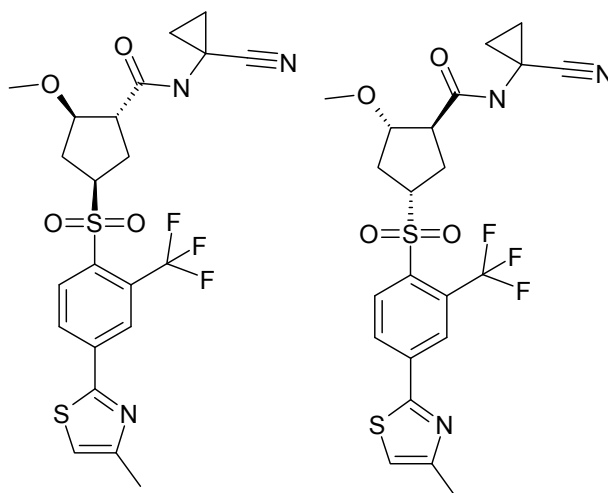
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando el 1,1,1-trifluoropropanol en lugar del 4-fluorfenol. Sólido blanco. EM (EI): 493,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 61

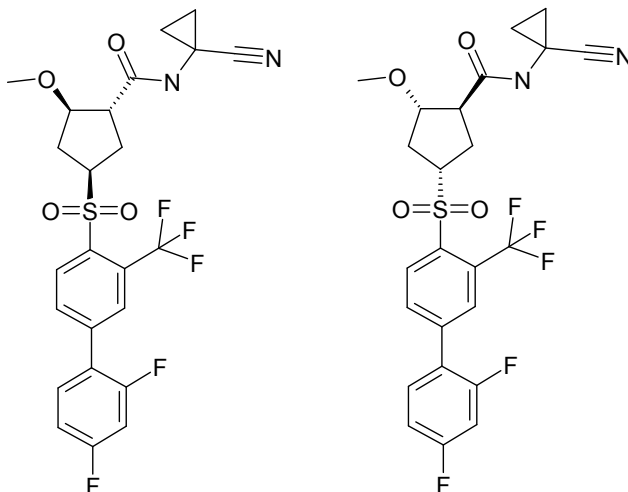
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



A una suspensión de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico (40 mg, 0,0808 mmoles, ejemplo 58) en dioxano (1,5 ml) se le añade una solución del 4-metil-2-(tributilestanil)-tiazol (38 mg, 0,0970 mmoles) en dioxano (0,5 ml) y se hace burbujear argón a través de la mezcla resultante durante 10 minutos. Se añaden el LiCl (10 mg, 0,242 mmoles) y el tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) (5 mg, 0,00404 mmoles) y se agita la mezcla a reflujo durante 3,5 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con DCM y se filtra a través de un lecho de gel de sílice. Se concentra el líquido filtrado y se purifica el sólido restante ligeramente marrón por cromatografía de columna a través de gel de sílice (DCM/EtOAc = 4:1), obteniéndose un sólido blanco (15 mg) que se tritura con éter, obteniéndose el compuesto epigrafiado (9 mg, 22%) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 62

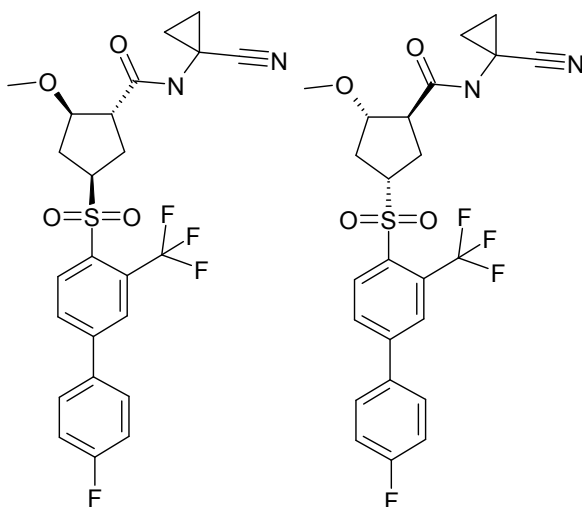
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2',4'-difluor-3-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



Se hace burbujear argón durante 15 min a través de una mezcla de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico (30 mg, 0,0606 mmoles, ejemplo 58), el ácido 2,4-difluorfenilborónico (11 mg, 0,0727 mmoles) y el Na₂CO₃ (17 mg, 0,1635 mmoles) en DMF (1,5 ml) y agua (81,8 µl). Se añade el complejo 1:1 de cloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (II) con DCM (5 mg, 0,00606 mmoles) y se calienta la mezcla anaranjada a 80°C durante 3 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ y hielo y se extrae 3 veces con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el sólido marrón restante por cromatografía a través de gel de sílice (DCM/MeOH = 98:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (27 mg, 84%) en forma de sólido blanco mate. EM (EI): 529,2 (M+H)⁺.

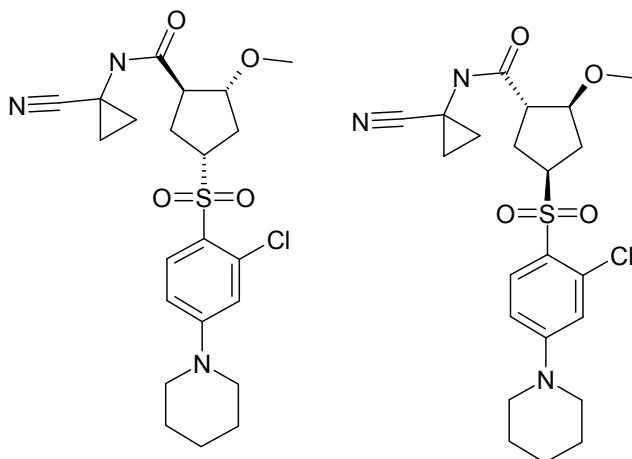
Ejemplo 63

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4'-fluor-3-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



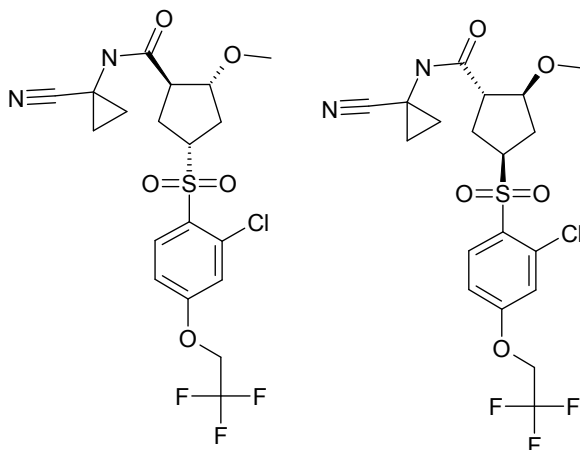
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 4-fluorfenilborónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido blanco mate. EM (EI): 511,3 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 64
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando la piperidina en lugar del 4-fluorfenol. Sólido blanco. EM (EI): 466,2 (M+H)⁺.

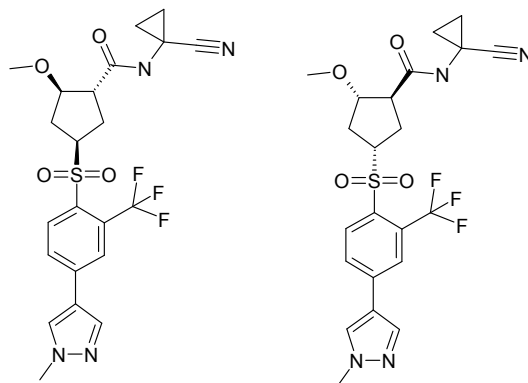
- Ejemplo 65
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno-sulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando el 2,2,2-trifluor-etanol en lugar del 4-fluorfenol. Sólido blanco. EM (EI): 479,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 66

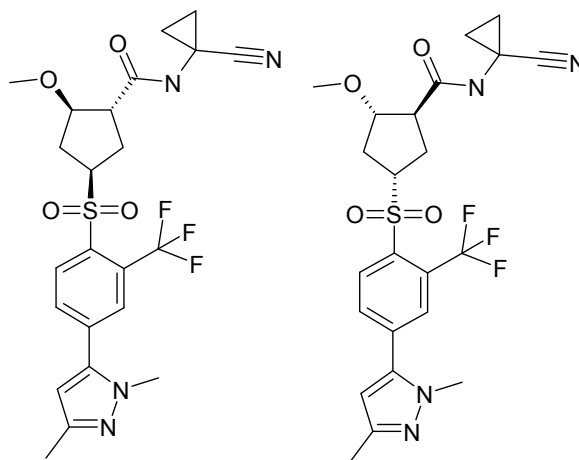
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)-1H-pirazol en lugar del ácido 2,4-difluor-fenil-borónico. Sólido ligeramente marrón. EM (EI): 497,3 (M+H)⁺.

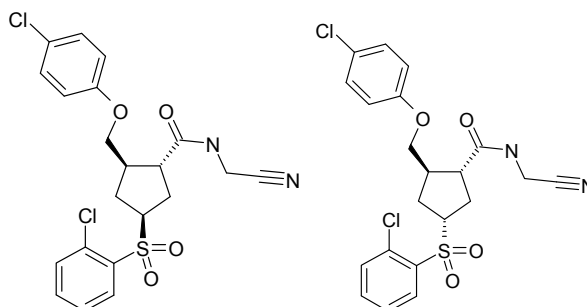
Ejemplo 67

- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[4-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Espuma blanca. EM (EI): 511,3 (M+H)⁺.

- 20 **Ejemplo 68 y Ejemplo 69**
cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentano-carboxílico y cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentano-carboxílico



Paso 1: (1R,2R)-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-di-carboxilato de monoetilo (mezcla epimérica)

A una solución enfriada (baño de hielo) del (1R,2R)-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoetilo (3,0 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade el borhidruro sódico (737 mg) en varias porciones durante 5,5 h. Pasadas 6,5 h, se añaden a la mezcla reaccionante el ácido clorhídrico (1 N, 40 ml) y el cloruro sódico (8 g). Pasados 30 min, se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,2 g, 95%) en forma de aceite incoloro, se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (EI): 201,2 (M-H)⁺.

Paso 2: (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de 1-etilo y 2-(tert-butil-dimetil-silanilo) (mezcla epimérica)

A una solución del (1R,2R)-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoetilo (mezcla de epímeros, 3,14 g) en dimetilformamida (6 ml) se le añaden sucesivamente el imidazol (5,29 g), el cloruro de tert-butil-dimetil-silanilo (5,42 g) y la dimetilformamida (2 ml). Después de 40 h a temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,88 g, 98%) en forma de aceite incoloro, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (EI): 431,4 (M+H)⁺.

Paso 3: (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoetilo (mezcla epimérica)

A una solución del (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de 1-etilo y 2-(tert-butil-dimetil-silanilo) (mezcla epimérica, 12,09 g) en etanol (340 ml) y tetrahidrofurano (114 ml) se le añade lentamente una solución de carbonato potásico (16,68 g) en agua (114 ml). Después de 45 min a temperatura ambiente, se eliminan los disolventes con vacío. Se añade salmuera al residuo, se enfría la mezcla a 0°C y se ajusta el pH a 4-5 empleando una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato potásico. Se extrae la mezcla resultante con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (8,03 g, 90%) en forma de aceite ligeramente amarillo, se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (EI): 315,2 (M-H)⁺.

Paso 4: (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

A una solución enfriada (baño de hielo) del (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentano-1,2-di-carboxilato de monoetilo (mezcla epimérica, 0,7 g) en tetrahidrofurano (3,5 ml) se le añade lentamente un complejo de borano con tetrahidrofurano (1 M, 2,7 ml). Se agita la solución resultante en el baño de hielo durante 3 h y se vierte lentamente sobre agua. Se extrae la mezcla con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente ciclohexano/acetato de etilo (6:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,49 g, 73%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 303,2 (M+H)⁺.

Paso 5: (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

A una mezcla enfriada (baño de hielo) del (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, 250 mg), el 4-clorofenol (136 mg) y la trifenilfosfina (256 mg) en diclorometano (4 ml) y tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añade lentamente una solución del azodicarboxilato de di-tert-butilo (225 mg) en tetrahidrofurano (2,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2,5 días, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo (de 1:0 a 9:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,304 g, 89%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 413,2 (M+H)⁺.

Paso 6: (1R,2R)-2-(4-cloro-fenoximetil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

A una solución enfriada (baño de hielo) del (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, 529 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añaden lentamente la piridina (8,1 g) y un complejo de piridina-ácido fluorhídrico (70% de HF p/p, 9,07 g). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se le añaden el hidrogenocarbonato sódico sólido y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para ajustar el pH a 7. Se extrae la mezcla con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo (de 6:1 a 1:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,346 g, 90%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 299,1 (M+H)⁺.

Paso 7: (1R,2R)-2-(4-cloro-fenoximetil)-4-metano-sulfonilo-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

A una solución enfriada (baño de hielo) del (1R,2R)-2-(4-cloro-fenoximetil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, 312 mg) y la trietilamina (528 mg) en diclorometano (6 ml) se le añade el cloruro de metanosulfonilo (580 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente 36 h y se le añade ácido clorhídrico (1 N). Se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa semi-saturada de carbonato sódico y semi-saturada de salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como

eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo (de 3:1 a 3:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,380 g, 97%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 377,1 (M+H)⁺.

Paso 8: (1R,2R)-2-(4-cloro-fenoximetil)-4-(2-cloro-fenilsulfanil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

A una solución del 2-clorobencenotiol (306 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añade una suspensión de hidruro sódico en aceite (al 55% p/p, 107 mg). Se enfría la suspensión blanca a 0°C y se le añade lentamente una solución del (1R,2R)-2-(4-cloro-fenoximetil)-4-metanosulfoniloxi-ciclo-pentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, 343 mg) en tetrahidrofurano (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 días. Se le añade ácido clorhídrico (1 N) y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo (de 19:1 a 3:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,205 g, 53%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 424,0 (M+H)⁺.

Paso 9: (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

A una solución enfriada (baño de hielo) del (1R,2R)-2-(4-cloro-fenoximetil)-4-(2-cloro-fenilsulfanil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, 176 mg) en diclorometano (3 ml) se le añade lentamente una solución del ácido meta-cloroperbenzoico (0,428 mg) en varias porciones durante 4 h. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente 2 días y se diluye con diclorometano. Se lava la mezcla con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (del 20% p/p) y una solución acuosa semi-saturada de carbonato sódico y agua. Se extraen las fases acuosas con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo (de 9:1 a 3:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (161 mg, 85%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 458,0 (M+H)⁺.

Paso 10: ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica)

A una solución del (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, 132 mg) en tetrahidrofurano (2,4 ml), metanol (0,6 ml) y agua (1,2 ml) se le añade el hidróxido de litio monohidratado (14 mg). Se agita la mezcla a 80°C durante 2,5 h y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en agua y se ajusta el pH a 1 con ácido clorhídrico (2 N). Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (103 mg, 83%) en forma de sólido blanco. EM (EI): 446,1 (M+NH₄)⁺.

Paso 11: cianometil-amida del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica)

A una mezcla del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica, 50 mg) en dimetilformamida (2 ml) se le añaden el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (46 mg), el hidroxibenzotriazol (24 mg) y la etildisopropilamina (61 mg). Pasados 45 min, se añade el aminoacetonitrilo (8 mg), se agita la mezcla reaccionante durante 2 días y se reparte 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, se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (53 mg, 97%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 467,0 (M+H)⁺.

Paso 12: cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico y cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico

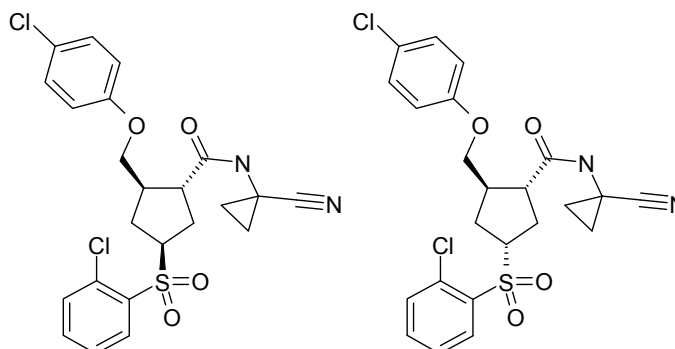
Se somete la cianometil-amida del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica, 52 mg) a HPLC preparativa quiral en una columna Reprosil Chiral NR[®] empleando como eluyente una mezcla 60:40 v/v de heptano y NH₄Ac 0,01 N en EtOH.

Fracción 1 (Rt: 17 min): cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoxi-metil)-ciclopentanocarboxílico (11 mg, 21%). EM (EI): 467,1 (M+H)⁺.

Fracción 2 (Rt: 21 min): cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoxi-metil)-ciclopentanocarboxílico (10 mg, 19 %). EM (EI): 467,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 70 y Ejemplo 71

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoxi-metil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica)

- 5 Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 11, a partir del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentano-carboxílico (mezcla epimérica) y el clorhidrato 1-amino-ciclopropil-ciánico, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite amarillo. EM (EI): 493,2 (M)⁺.

Paso 2: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoxi-metil)-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico

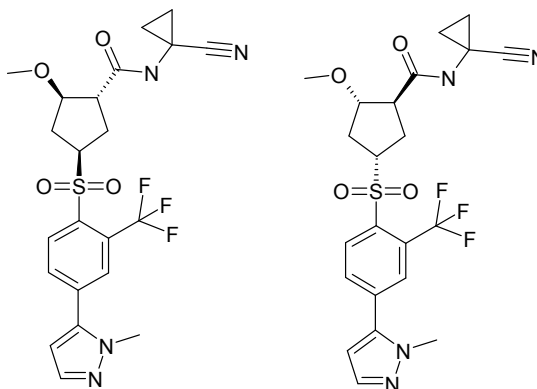
Se somete la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica, 55 mg) a HPLC preparativa quiral en una columna Reprosil Chiral NR[®] empleando como eluyente una mezcla 60:40 v/v de heptano y NH₄Ac 0,01 N en EtOH.

Fracción 1 (Rt: 16 min): (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (13 mg, 24%). EM (EI): 493,3 (M)⁺.

Fracción 2 (Rt: 22 min): (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (13 mg, 24 %). EM (EI): 493,3 (M)⁺.

Ejemplo 72

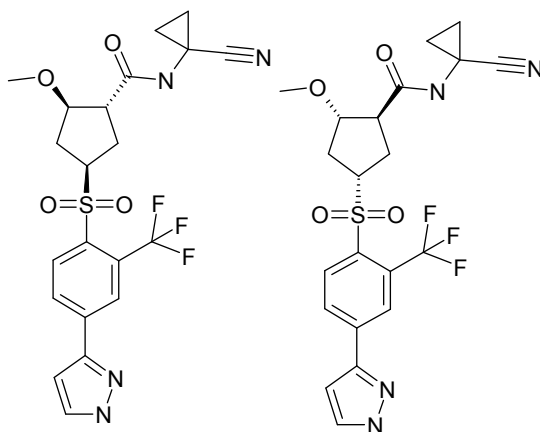
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar del ácido 2,4-difluor-fenilborónico. Sólido blanco. EM (EI): 497,3 (M+H)⁺.

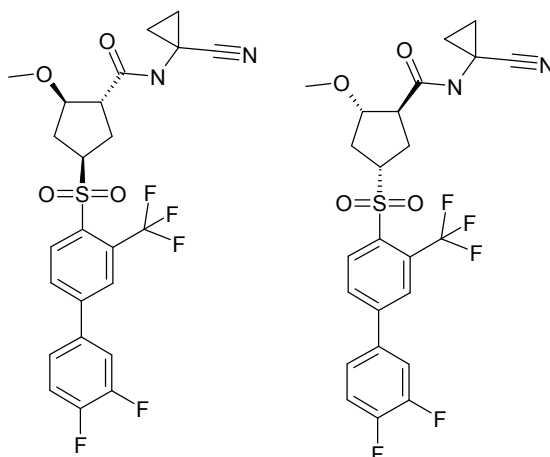
Ejemplo 73

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1H-pirazol-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



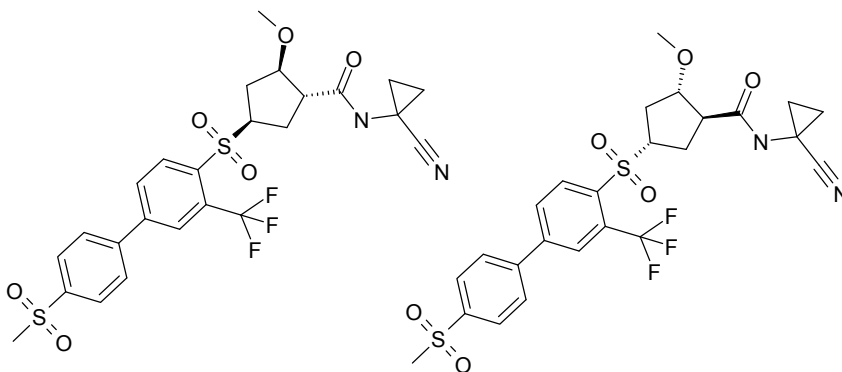
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el 1H-pirazol-5-boronato de pinacol en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido blanco mate. EM (EI): 483,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 74
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(3',4'-difluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonyl)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 3,4-difluorfenilborónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido blanco mate. EM (EI): 529,2 (M+H)⁺.

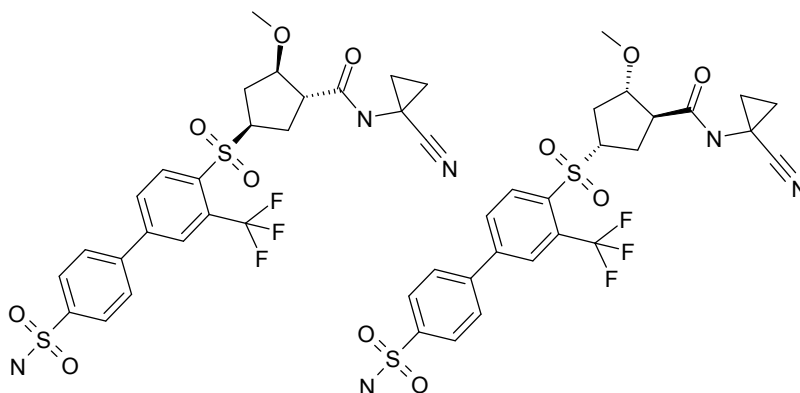
15 Ejemplo 75
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4'-metanosulfonyl-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonyl)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 4-(metilsulfonyl)-fenilborónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido blanco. EM (EI): 571,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

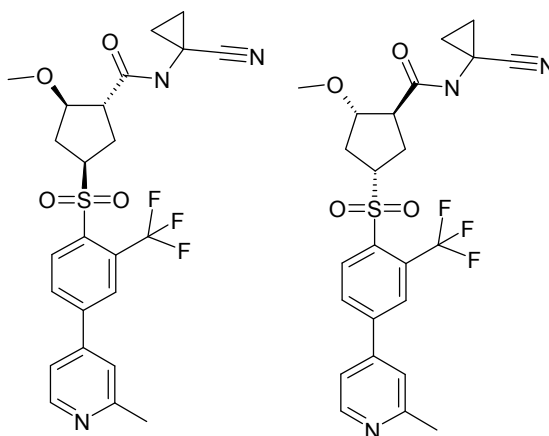
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4'-sulfamoil-3-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando la 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida en lugar del ácido 2,4-di-fluorfenilborónico. Sólido ligeramente marrón. EM (EI): 572,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

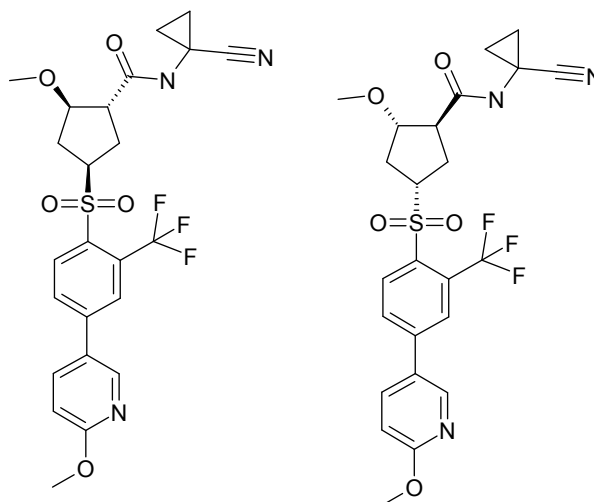
10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 2-picolina-4-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido blanco. EM (EI): 508,2 (M+H)⁺.

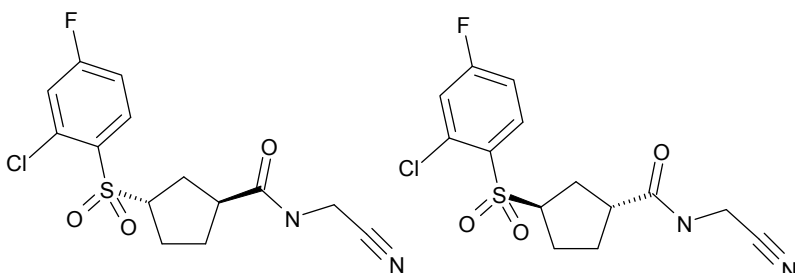
Ejemplo 78

20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido ligeramente marrón. EM (EI): 524,2 (M+H)⁺.

- 5 **Ejemplo 79**
cianometil-amida del ácido (1S, 3S)- y (1R, 3R)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: rac-3-oxo-ciclopentanocarboxilato de tert-butilo

- 10 A una solución enfriada (baño de hielo) del ácido 3-oxo-1-ciclopentanocarboxílico (1,50 g), el alcohol tert-butilico (1,05 g) y la 4-dimetilaminopiridina (140 mg) en diclorometano (9 ml) se le añade una solución de dicitlocarbodiimida en diclorometano (9 ml). Se agita la mezcla a aprox. 2°C durante 3 horas, se le añade el éter de dietilo (30 ml), se filtra el precipitado y se descarta. Se concentra la solución con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente ciclohexano/acetato de etilo (9:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,80 g, 96%) en forma de aceite incoloro. EM (EI): 111 (M-OtBu.)⁺.

Paso 2: rac-(1S,3R)-3-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de tert-butilo

- 20 A una solución enfriada (baño de hielo) del rac-3-oxo-ciclopentanocarboxilato de tert-butilo (1,43 g) en metanol (9 ml) se le añade el borhidruro sódico (0,293 g). Se agita la mezcla a 0-5°C durante 25 min y se concentra con vacío. Se añade el acetato de etilo al residuo, se lava la mezcla con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,963 g, 67%) en forma de aceite incoloro. EM (EI): 187,1 (M+H)⁺.

Paso 3: rac-(1S,3R)-3-metanosulfoniloxi-ciclopentano-carboxilato de tert-butilo

- 25 A una solución enfriada (-20°C) del rac-(1S,3R)-3-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de tert-butilo (0,905 g) en diclorometano (12 ml) se le añade el cloruro de metanosulfonilo (0,664 g) y la trietilamina (0,636 g). Se agita la mezcla reaccionante a -20°C durante 10 min y se vierte sobre agua-hielo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,15 g, 89%) en forma de aceite ligeramente amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (EI): 282 (M+NH₄)⁺.

Paso 4: rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-ciclopentanocarboxilato de tert-butilo

- 35 A una mezcla del 2-cloro-4-fluorfenol (1,06 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añade el hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite, 322 mg), se agita la suspensión blanca 15 min y se enfría a 0-5°C. Se le añade lentamente una solución del rac-(1S,3R)-3-metanosulfoniloxi-ciclopentano-carboxilato de tert-butilo en tetrahidrofurano (15 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se le añade ácido clorhídrico (1 M) y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el

residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo (de 99:1 a 98:2 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,793 g, 88%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 348,2 (M+NH₄)⁺.

5 Paso 5: rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarboxilato de tert-butilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 9, a partir del rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-ciclopentanocarboxilato de tert-butilo, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 380,1 (M+NH₄)⁺.

10 Paso 6: ácido rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico

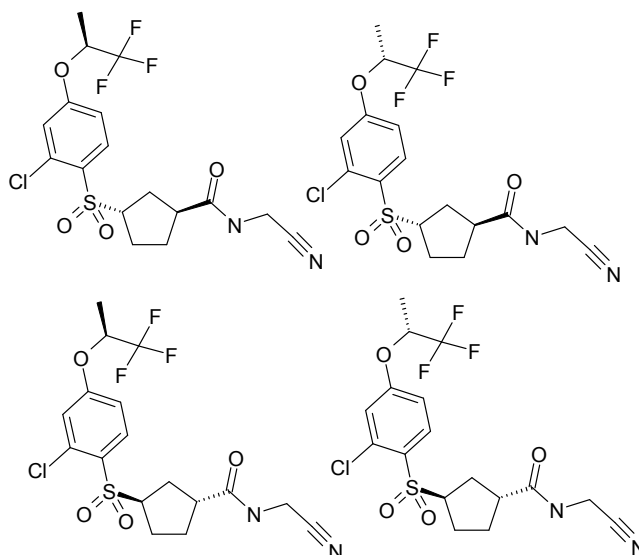
A una mezcla del rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxilato de tert-butilo (278 mg) en diclorometano (4 ml) se le añade el ácido trifluoracético (1,34 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se eliminan los componentes volátiles con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (282 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite ligeramente marrón, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (EI): 305,1 (M-H)⁻.

15 Paso 7: cianometil-amida del ácido (1S,3S)- y (1R, 3R)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 11, a partir del ácido rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 362,1 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 80

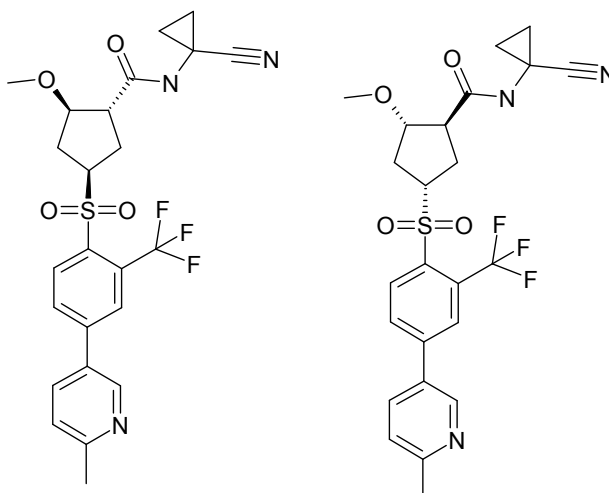
cianometil-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentano-carboxílico (mezcla epimérica del racemato)



25 A una mezcla de la cianometil-amida del ácido rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico (40 mg) en dimetilformamida (3 ml) se le añaden el rac-1,1,1-trifluorisopropanol (40 mg) y el carbonato de cesio (113 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (98:2 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (36 mg, 70%) en forma de aceite incoloro. EM (EI): 437,0 (M-H)⁻.

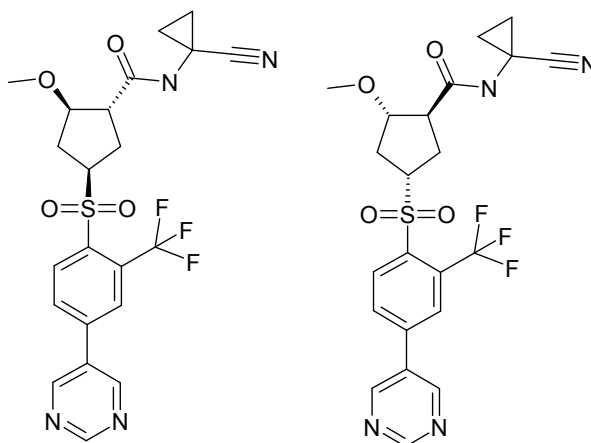
Ejemplo 81

35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(6-metil-piridin-3-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



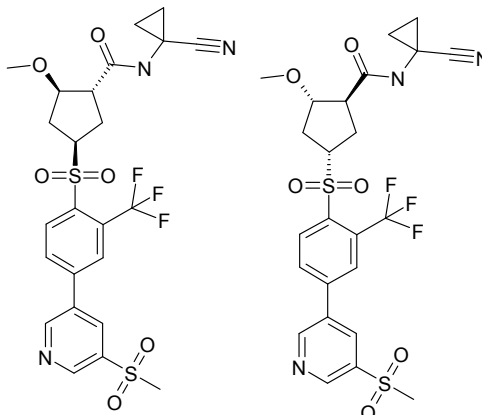
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 2-metil-5-piridinilborónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido blanco. EM (EI): 508,2 (M+H)⁺.

- 5 **Ejemplo 82**
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-pirimidin-5-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido pirimidina-5-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido blanco. EM (EI): 495,2 (M+H)⁺.

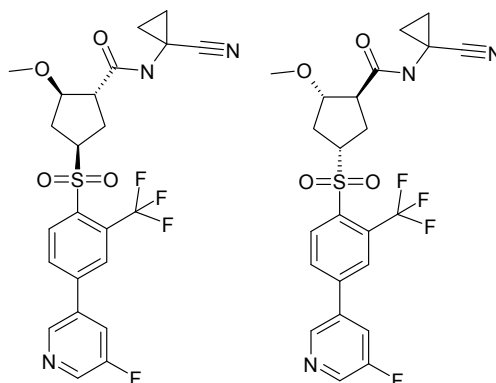
- Ejemplo 83**
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[4-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 5-(metilsulfonil)-3-piridina-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido blanco. EM (EI): 572,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

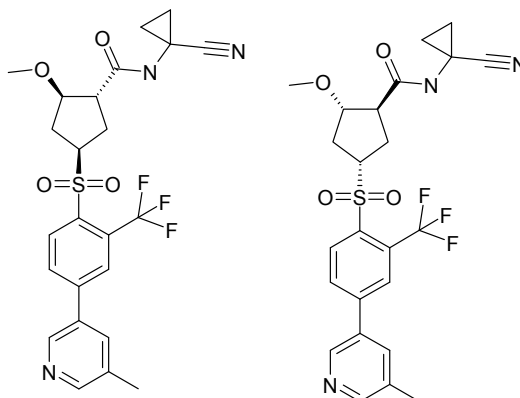
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[4-(5-fluor-piridin-3-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el 3-fluorpiridina-5-boronato de pinacol en lugar de ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido ligeramente amarillo. EM (EI): 512,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

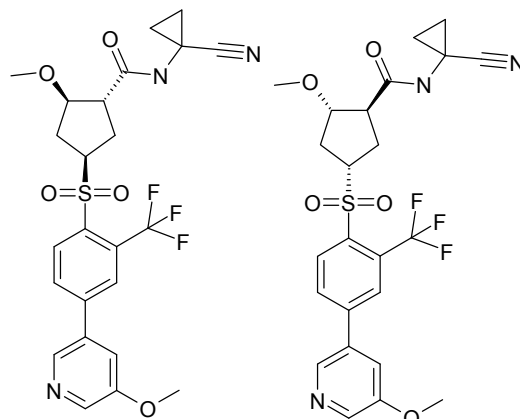
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(5-metil-piridin-3-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 5-metil-3-piridinil-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido blanco. EM (EI): 508,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

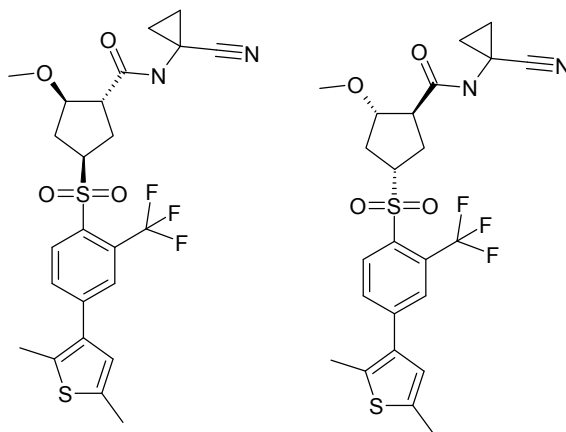
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 5-metoxipiridina-3-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido blanco mate. EM (EI): 524,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 87

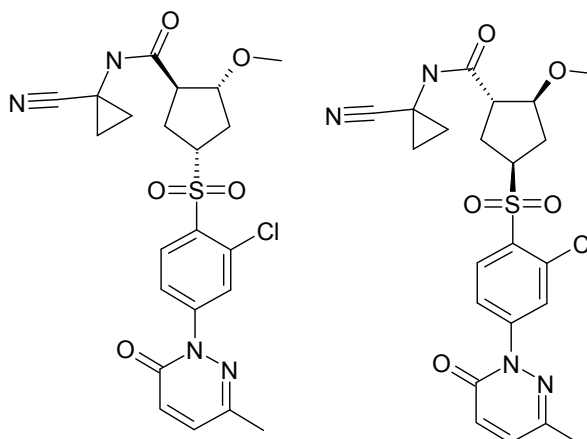
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[4-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 2,5-dimetiltiofeno-3-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido ligeramente amarillo. EM (EI): 527,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

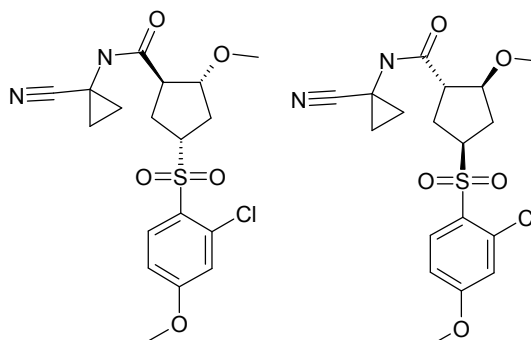
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando la 6-metil-3(2H)-piridazinona en lugar del 4-fluorfenol. Sólido blanco. EM (EI): 489,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 89

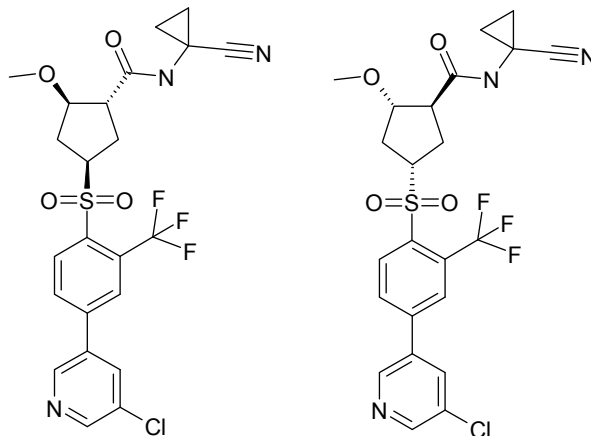
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



Se puede obtener el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando el metanol en lugar del 4-fluor-fenol. Sólido blanco. EM (EI): 411,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 90

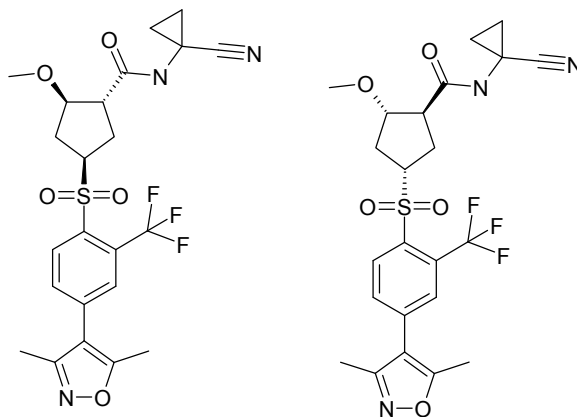
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[4-(5-cloro-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 3-cloropiridina-5-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido blanco mate. EM (EI): 528,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 91

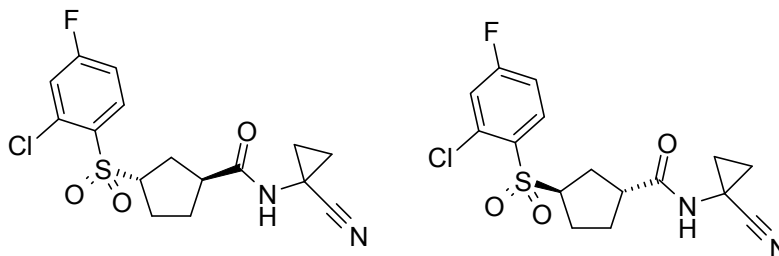
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Espuma ligeramente marrón. EM (EI): 512,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

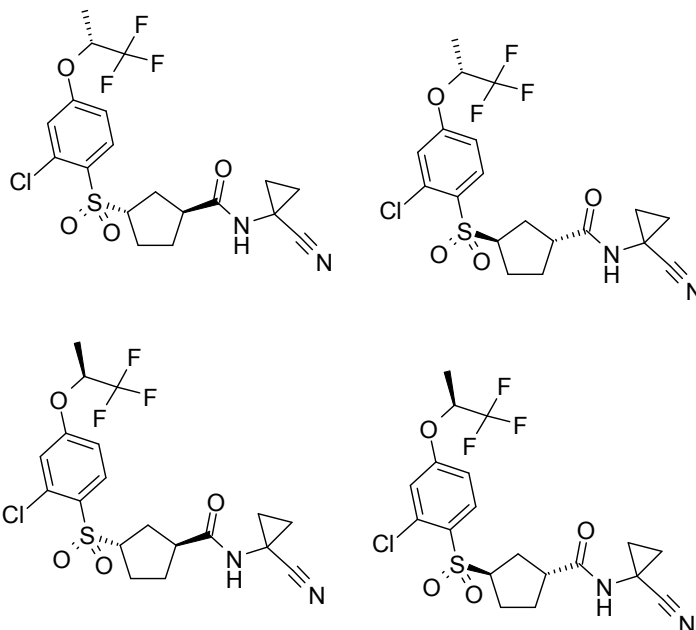
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)- y (1R,3R)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico



- 25 Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 11, a partir del ácido rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico y el 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 371,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 93

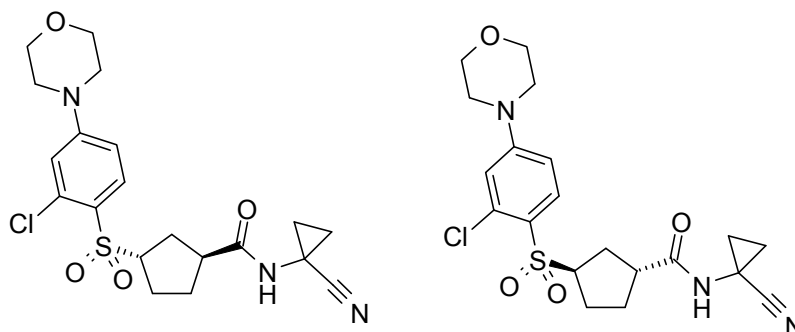
ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico y ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



- 5 Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 80, a partir de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico y el 1,1,1-trifluor-propan-2-ol, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 465,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 94

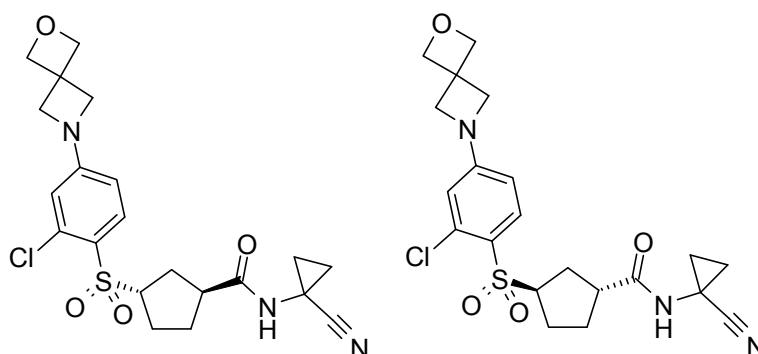
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)- y (1R,3R)-3-(2-cloro-4-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico



- 15 Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 80, a partir de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico y la morfolina, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 438,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

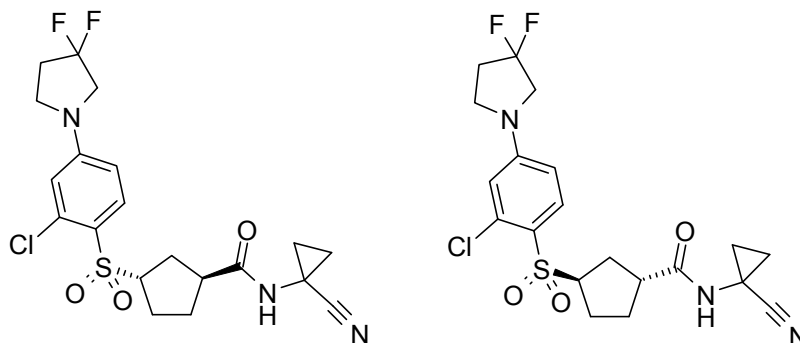
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)- y (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 80, a partir de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico y el 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano como sal del ácido oxálico (CAS [1045709-32-7]; Angew. Chem. Int. Ed. **47**, 4512-4515, 2008), obteniéndose el producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 450,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

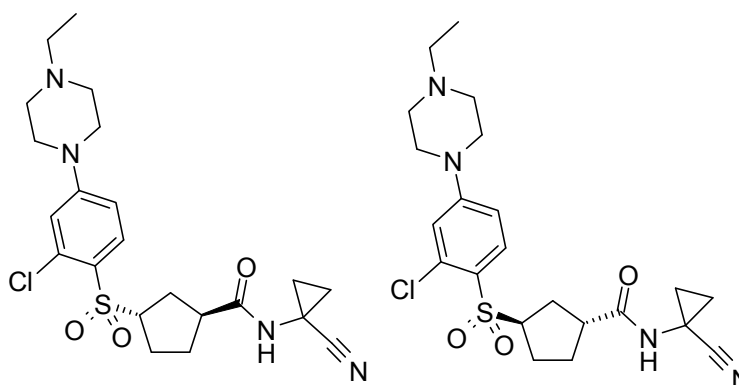
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)- y (1R, 3R)-3-[2-cloro-4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 80, a partir de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico y la 3,3-difluor-pirrolidina, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 458,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

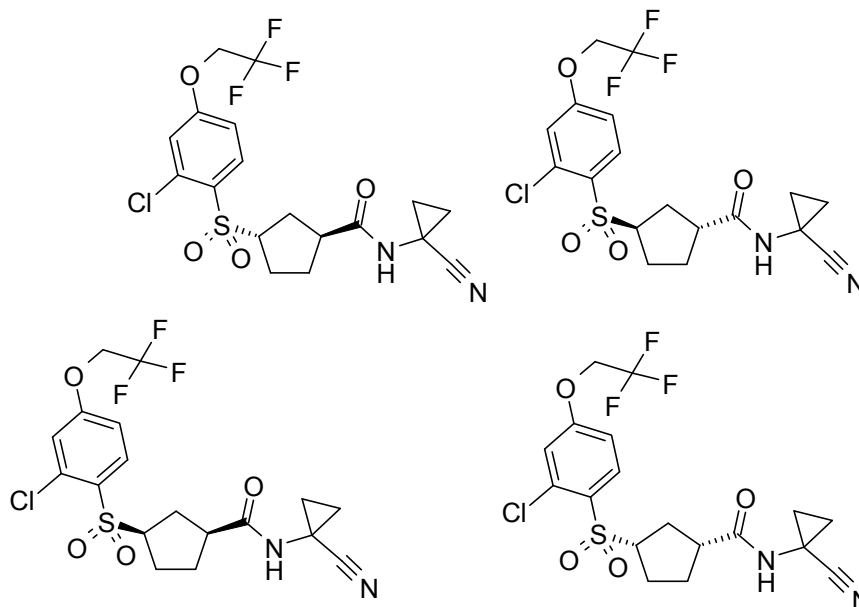
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)- y (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 80, a partir de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico y la 1-etil-piperazina, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 465,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 98 y Ejemplo 99

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)- y (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)- y (1R, 3S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



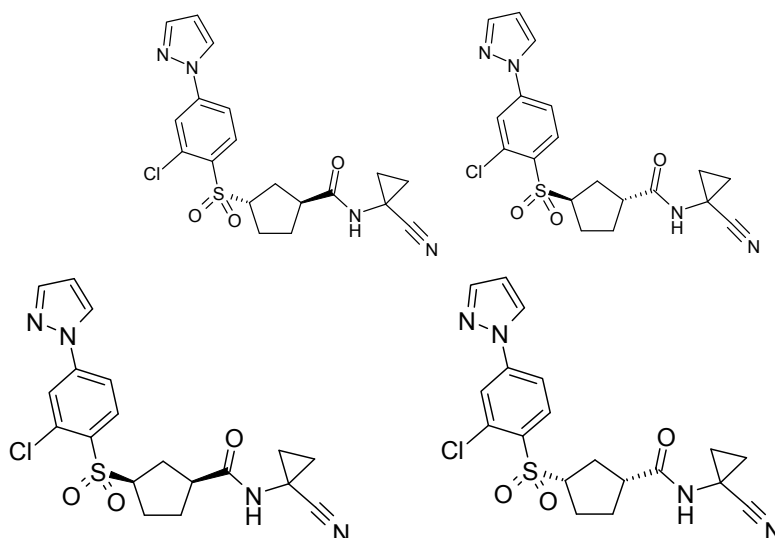
A una mezcla de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico (70 mg) en dimetilformamida (4 ml) se le añaden el 2,2,2-trifluor-etanol (57 mg) y el carbonato de cesio (185 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente ciclohexano/acetato de etilo (1:1 v/v). Se recogen 2 fracciones y se concentran a sequedad con vacío, obteniéndose los compuestos epigrafiados.

Fracción 1 (Rf: 0,3 en ciclohexano/acetato de etilo 1:3): 26 mg; espuma blanca; (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido rac-(1S,3S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico. EM (EI): 450,9 (M+H)⁺.

Fracción 2 (Rf: 0,5 en ciclohexano/acetato de etilo 1:3): 54 mg, espuma blanca; (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido rac-(1S,3R)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico. EM (EI): 450,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 100 y Ejemplo 101

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)- y (1R, 3R)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)- y (1R, 3S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



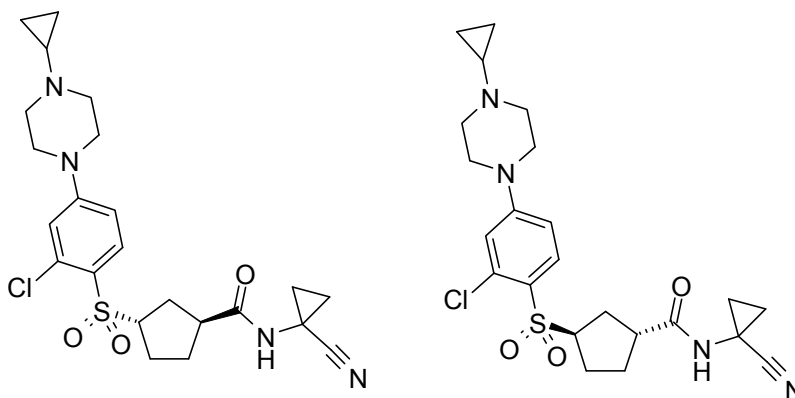
Se sintetizan los compuestos epigrafiados de modo similar al ejemplo 98/99, a partir de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico y el 1H-pirazol, obteniéndose los productos deseados.

Fracción 1 (Rf: 0,4 en ciclohexano/acetato de etilo 1:3): 18 mg; sólido blanco; (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico. EM (EI): 419,2 (M+H)⁺.

Fracción 2 (Rf: 0,2 en ciclohexano/acetato de etilo 1:3): 10 mg, sólido blanco; (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido rac-(1S,3R)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico. EM (EI): 419,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 102

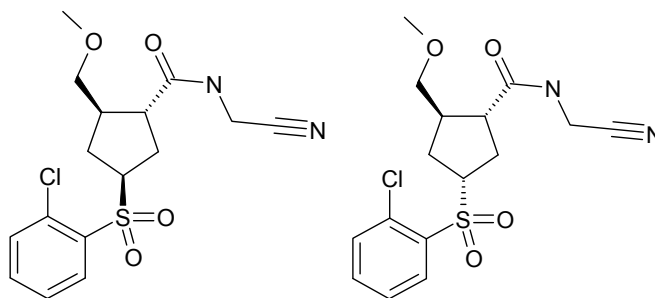
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)- y (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 80, a partir de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido rac-(1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico y la 1-ciclopropil-piperazina, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate. EM (EI): 477,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 103 y Ejemplo 104

cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico y cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

A una solución del (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-2-hidroximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 68/69, paso 4, mezcla epimérica, 509 mg) en yodometano (24 g) se le añade óxido de plata (3,9 g) en varias porciones durante 8 días. Después de 12 días a temperatura ambiente, se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se diluye con diclorometano, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de ciclohexano/EtOAc (de 1:0 a 9:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (228 mg, 43%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 317,1 (M+H)⁺.

Paso 2: (1R,2R)-4-hidroxi-2-metoximetil-ciclopentano-carboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 6, a partir del (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica), obteniéndose el producto deseado en forma de aceite amarillo. EM (EI): 157,0 (M-eto.)⁺.

Paso 3: (1R,2R)-4-metanosulfoniloxy-2-metoximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 7, a partir del (1R,2R)-4-hidroxi-2-metoximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica), obteniéndose el producto deseado en forma de aceite amarillo. EM (EI): 281,1 (M+H)⁺.

Paso 4: (1R,2R)-4-(2-cloro-fenilsulfanil)-2-metoxi-metil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 8, a partir del (1R,2R)-4-metanosulfoniloxy-2-metoximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica), obteniéndose el producto deseado en forma de aceite amarillo. EM (EI): 328 (M)⁺.

Paso 5: (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoxi-metil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 9, a partir del (1R,2R)-4-(2-cloro-fenilsulfanil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica), obteniéndose el producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 360 (M)⁺.

Paso 6: ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica)

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 10, a partir del (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica), obteniéndose el producto deseado en forma de goma blanca mate. EM (EI): 350,2 (M+NH₄)⁺.

Paso 7: cianometil-amida del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica)

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 11, a partir del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica) y el aminoacetnitrilo, obteniéndose el producto deseado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (EI): 371,0 (M+H)⁺.

Paso 8: cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico y cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico

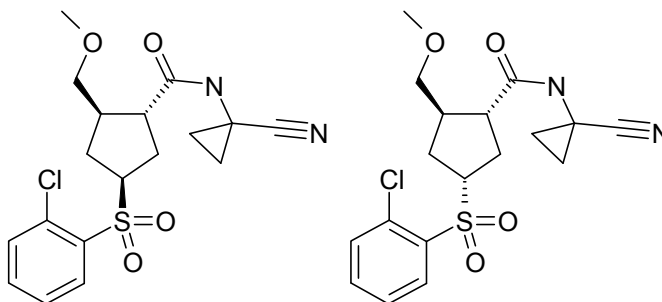
Se somete la cianometil-amida del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica, 54 mg) a HPLC preparativa quiral en una columna Reprosil Chiral NR[®] empleando como eluyente una mezcla 70:30 v/v de heptano y NH₄Ac 0,01 N en EtOH.

Fracción 1 (Rt: 22 min): cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico (12 mg, 22%). EM (EI): 371,1 (M+H)⁺.

Fracción 2 (Rt: 28 min): cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico (19 mg, 35 %). EM (EI): 371,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 105 y Ejemplo 106

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica)

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 11, a partir del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica) y el clorhidrato 1-amino-ciclopropil-cianico, obteniéndose el producto deseado en forma de espuma amarilla. EM (EI): 397,0 (M+H)⁺.

Paso 2: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico

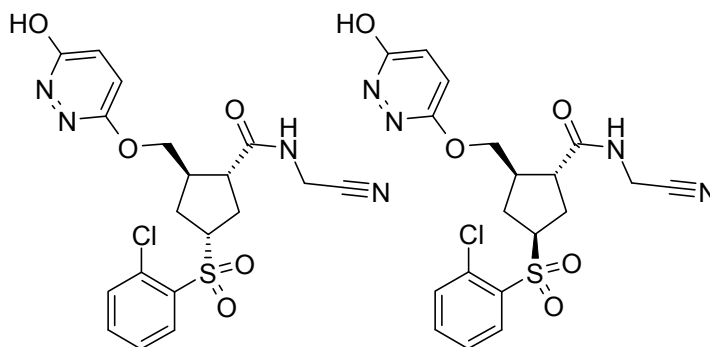
Se somete la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica, 57 mg) a HPLC preparativa quiral en una columna Reprosil Chiral NR[®] empleando como eluyente una mezcla 60:40 v/v de heptano y NH₄Ac 0,01 N en EtOH.

Fracción 1 (Rt: 21 min): (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoxi-metil-ciclopentanocarboxílico (12 mg, 20%). EM (EI): 397,1 (M)⁺.

Fracción 2 (Rt: 27 min): (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoxi-metil-ciclopentanocarboxílico (19 mg, 33 %). EM (EI): 397,1 (M)⁺.

Ejemplo 107

cianometilamida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico y cianometilamida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloxi-metil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 5, a partir del (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, ejemplo 69, paso 4) y el piridazina-3,6-diol, obteniéndose el producto deseado en forma de goma blanca. EM (EI): 385,3 (M-H)⁻.

Paso 2: (1R,2R)-4-hidroxi-2-(6-hidroxi-piridazin-3-il-oximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 6, a partir del (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica), obteniéndose el producto deseado en forma de espuma blanca mate. EM (EI): 283,2 (M+H)⁺.

Paso 3: (1R,2R)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-4-metanosulfoniloxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 7, a partir del (1R,2R)-4-hidroxi-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica), obteniéndose el producto deseado en forma de líquido incoloro. EM (EI): 359,2 (M-H)⁻.

Paso 4: (1R,2R)-4-(2-cloro-fenilsulfanil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 8, a partir del (1R,2R)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-4-metanosulfoniloxi-ciclopentano-carboxilato de etilo (mezcla epimérica) y el 2-clorobencenotiol, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 409,2 (M+H)⁺.

Paso 5: (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 9, a partir del (1R,2R)-4-(2-cloro-fenilsulfanil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclo-pentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica), obteniéndose el producto deseado en forma de aceite amarillo. EM (EI): 441,1 (M+H)⁺.

Paso 6: ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica)

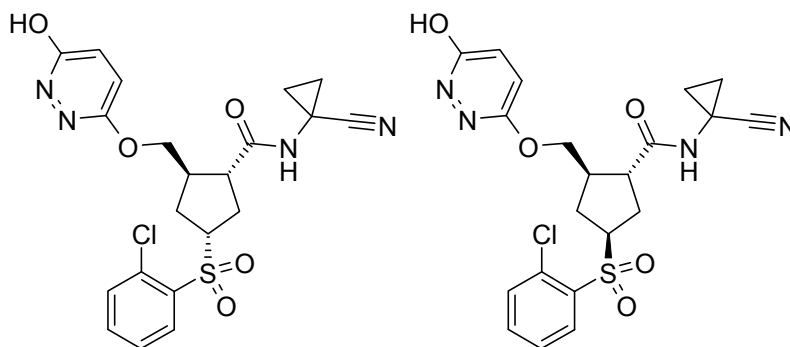
Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 10, a partir del (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclo-pentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica), obteniéndose el producto deseado en forma de goma blanca mate. EM (EI): 411,2 (M-H)⁻.

Paso 7: cianometil-amida del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclo-pentanocarboxílico (mezcla epimérica)

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 11, a partir del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica) y el 1-amino-acetonitrilo, obteniéndose el producto deseado en forma de goma ligeramente amarilla. EM (EI): 469,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

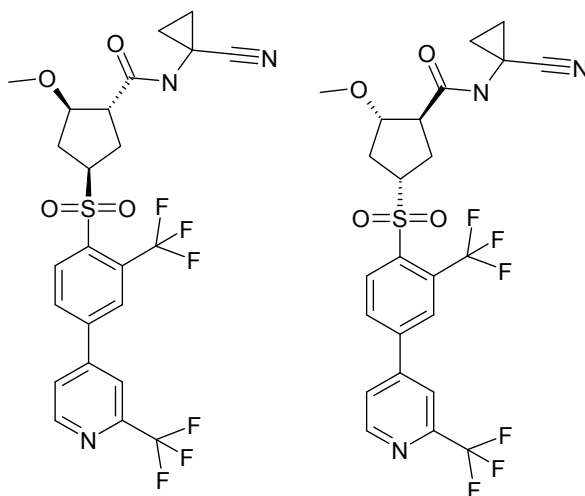
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico



Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 11, a partir del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica) y el clorhidrato 1-amino-ciclopropil-ciánico, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite anaranjado. EM (EI): 495,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico

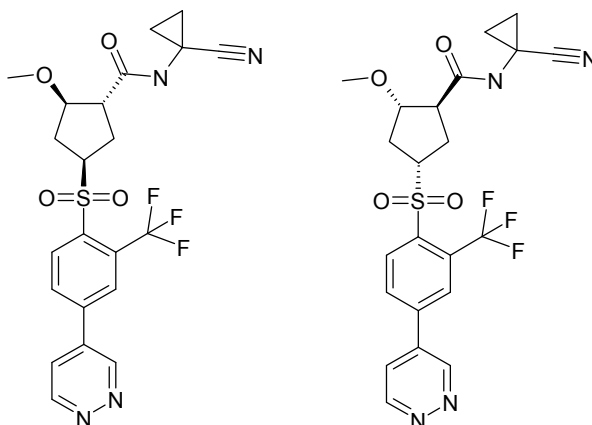


Se hace burbujear argón a través de una mezcla de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico (150 mg, 0,303 mmoles, ejemplo 58), el bis(pinacolato)diboro (157 mg, 0,363 mmoles), el complejo 1:1 del cloruro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio(II) con DCM (49 mg, 0,0606 mmoles) y el acetato potásico (149 mg, 1,514 mmoles, secado con alto vacío a 125°C durante una noche) en DMSO (2,5 ml) durante 3 minutos. Se calienta la mezcla a 80°C, después de 2 h se deja enfriar a temperatura ambiente y se diluye con agua. Se ajusta el pH a 2 con HCl 0,1 N y se extrae la mezcla marrón 3 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (acidificada con HCl 0,1 N) y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose 270 mg de una goma marrón.

Se disuelven 86 mg de esta goma marrón en DMF (3 ml), se les añaden la 2-bromo-2-trifluorometilpiridina (51 mg, 0,224 mmoles), el Na₂CO₃ (53 mg, 0,505 mmoles) y agua (250 µl) y se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 15 minutos. Se añade el complejo 1:1 del cloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio(II) con DCM (15 mg, 0,01869 mmoles), se calienta la mezcla de color marrón oscuro a 80°C durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ e hielo. Se extrae la mezcla 3 veces con EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice (DCM/EtOAc = 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado (44 mg, 42%) en forma de espuma ligeramente gris. EM (EI): 562,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

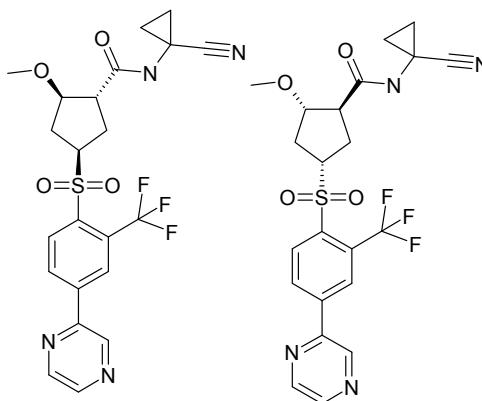
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-piridazin-4-il-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 109 empleando el clorhidrato de la 4-bromopiridazina en lugar de la 2-bromo-2-trifluorometilpiridina. Sólido ligeramente marrón. EM (EI): 495,3 (M+H)⁺.

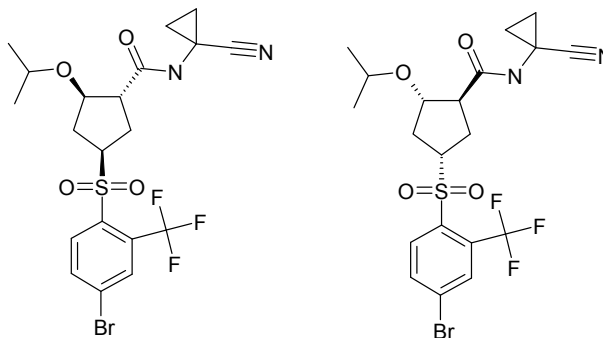
Ejemplo 111

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-pirazin-2-il-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 109 empleando la 2-bromopirazina en lugar de la 2-bromo-2-trifluormetilpiridina. Sólido gris. EM (EI): 495,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 112
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-isopropoxi-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2S,4S)-4-[[tert-butil(difenil)silil]oxi]-ciclopentano-1,2-diol

Se añaden el N-óxido de trimetilamina (937 mg, 8,4 mmoles) y la piridina (499 µl, 6,2 mmoles) a una solución del tert-butil-(ciclopent-3-eniloxi)-difenil-silano (2000 mg, 6,2 mmoles, ejemplo 46, paso 1) en t-butanol (20 ml) y agua (6 ml). Se añade el tetróxido de osmio (189 mg de una solución al 2,5% en peso en t-butanol, 0,019 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se añade una solución de bisulfito sódico a temperatura ambiente y se elimina el t-butanol a presión reducida. Se extrae la fase acuosa restante 3 veces con éter, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/EtOAc de 70:30 a 30:70), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2210 mg, 100%) en forma de aceite incoloro. EM (EI): 357,2 (M+H)⁺.

Paso 2: : trans tert-butil-(2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta[1,3]dioxol-5-iloxi)-difenil-silano

Se disuelve el (1R,2S,4S)-4-[[tert-butil(difenil)-silil]oxi]ciclopentano-1,2-diol (900 mg, 2,52 mmoles) en DCM (10 ml) y DMP (3,13 ml, 25,24 mmoles) y se le añade una cantidad catalítica de PPTS. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade una solución saturada de NaHCO₃, se extrae la mezcla dos veces con éter, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/EtOAc = 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado (958 mg, 96%) en forma de aceite incoloro. EM (EI): 397,2 (M+H)⁺.

Paso 3: (1S,2R,4S)- y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-isopropoxi-ciclopentanol

A una solución del trans-tert-butil-(2,2-dimetil-tetra-hidro-ciclopenta[1,3]dioxol-5-iloxi)-difenil-silano (1020 mg, 2,57 mmoles) en DCM (30 ml) se le añaden a 0°C el complejo de borano y sulfuro de dimetilo (542 µl, 5,14 mmoles) y el eterato de dietilo del trifluoruro de boro (649 µl, 5,14 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se le añade agua y se extrae la mezcla 3 veces con éter. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/EtOAc = 9:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (846 mg, 83%) en forma de aceite incoloro. EM (EI): 399,2 (M+H)⁺.

Paso 4: (1S,2R,4S)- y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-isopropoxi-ciclopentanocarbonitrilo

Se disuelve el (1S,2R,4S)- y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-isopropoxi-ciclopentanol (510 mg, 1,28 mmoles) en DCM (12 ml) y se le añade la piridina (206 µl, 2,56 mmoles). Se enfría la mezcla a -35°C y se le añade

una solución del anhídrido trifluorometanosulfónico (253 μ l, 1,54 mmoles) en DCM (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -20°C durante 5 h, se concentra, se filtra a través de un cartucho de gel de sílice y se concentra a sequedad. Se disuelve el aceite restante en THF (12 ml) y se le añade por goteo a -45°C una solución de cianuro de tetrabutilamonio en THF (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se concentra. Se purifica el aceite amarillo restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/EtOAc = 9:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (311 mg, 60%) en forma de aceite incoloro. EM (EI): 408,4 (M+H)⁺.

Paso 5: (1S,2R,4S)- y (1R,2S,4R)-4-hidroxi-2-iso-propoxi-ciclopentanocarbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 5, en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 228,3 (M+OAc)⁻.

Paso 6: metanosulfonato de (1S,3S,4R)- y (1R,3R,4S)-3-ciano-4-isopropoxi-ciclopentilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 6, en forma de aceite amarillo. EM (EI): 306,3 (M+OAc)⁻.

Paso 7: (1S,2R,4R)- y (1R,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-fenilsulfonil)-2-isopropoxi-ciclopentanocarbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 7, en forma de aceite incoloro. EM (EI): 468,0 (M+OAc)⁻.

Paso 8: (1S,2R,4R)- y (1R,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-2-isopropoxi-ciclopentanocarbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 8, en forma de aceite incoloro. EM (EI): 440,1 (M+H)⁺.

Paso 9: (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-2-isopropoxi-ciclopentanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 9, en forma de aceite incoloro. EM (EI): 473,0 (M+H)⁺.

Paso 10: (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil)-2-isopropoxi-ciclopentano-carboxilato de litio

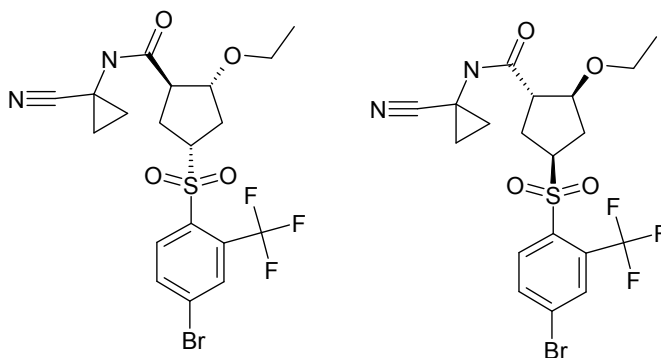
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 10, en forma de sólido blanco. EM (EI): 557,1 (M-H)⁻.

Paso 11: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-2-isopropoxi-ciclopentanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 11, empleando la HATU/N-etil-N,N-diisopropil-amina en DMF en lugar de la EDCI/HOBt/N-etil-N,N-diisopropil-amina en acetonitrilo, en forma de sólido blanco. EM (EI): 523,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 113

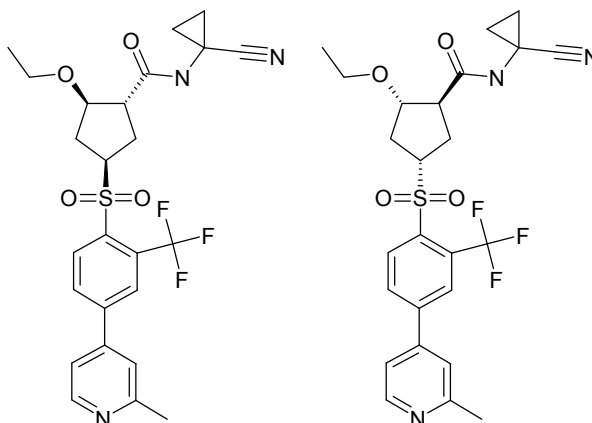
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-etoxi-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46 empleando el yoduro de etilo en lugar del yoduro de metilo en el paso 4 y el 4-bromo-2-trifluormetil-benceno-tiol en lugar del 2-(trifluormetil)-tiofenol en el paso 7. Sólido blanco. EM (EI): 507,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 114

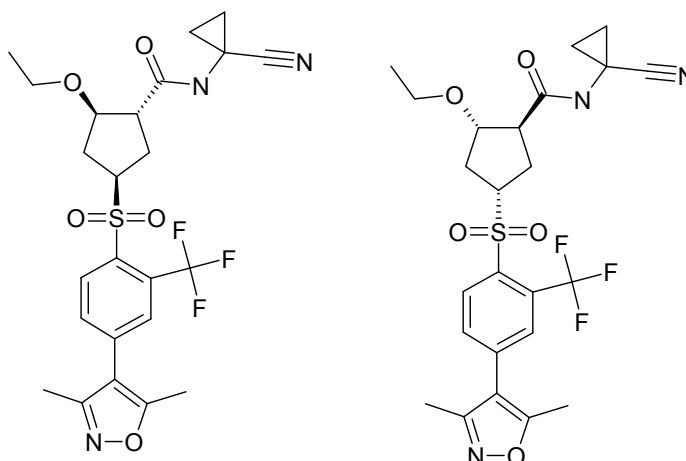
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-etoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 2-picolina-4-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico y la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-etoxi-ciclopentano-carboxílico en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 522,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 115

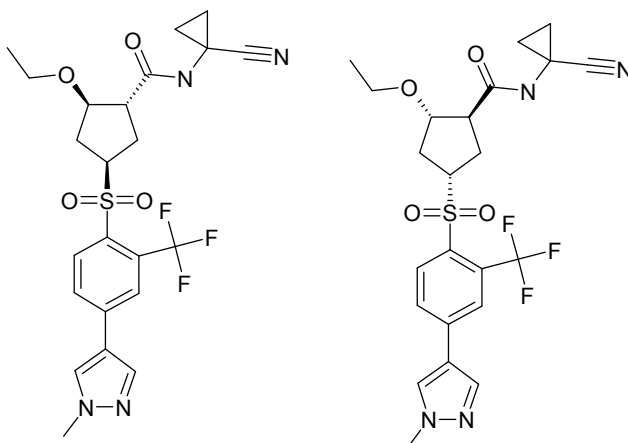
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-etoxi-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico y la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-etoxi-ciclopentano-carboxílico en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 526,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 116

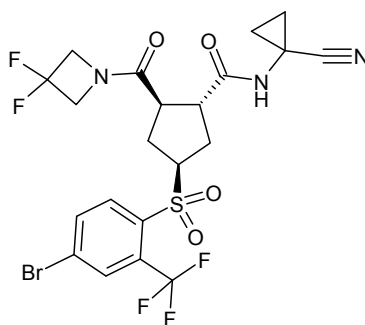
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-etoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1H-pirazol en lugar del ácido 2,4-difluorfenil-borónico y la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-2-etoxi-ciclopentanocarboxílico en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclo-pentanocarboxílico. Sólido ligeramente amarillo. EM (EI): 509,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 117

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo

A una mezcla de la cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (3 g, 15 mmoles, ejemplo 1, paso 1) en dimetilformamida (40 ml) se le añaden el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,86 g, 30 mmoles), el hidroxibenzotriazol (3,1 g mg, 22 mmoles) y la etildisopropilamina (15,4 ml, 90 mmoles). Pasados 45 min, se añade el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (1,94 g, 15 mmoles), se agita la mezcla reaccionante durante 24 h y se reparte 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, se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo (de 2:1 a 1:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,35 g, 57%) en forma de sólido amarillo. EM (EI): 276,2 (M+H)⁺.

Paso 2: (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se ajusta a pH 6,5 a 35°C una suspensión de 2,3 g del (1R,2R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo en 50,6 ml de un tampón acuoso (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico 30 mM; D-glucosa 0,5 M [2,7 eq.]; cloruro de magnesio 2 mM). Con agitación se empieza la reducción con la adición del cofactor NADP (23 mg [0,03 eq.]), el cofactor de regeneración de la enzima - glucosa-deshidrogenasa (23 mg de GDH 102 [Codexis]) y la reductasa (23 mg de KRED-NADP-131 [Codexis]). Durante un tiempo de reacción de 17 h se mantiene el pH en 6,5 por adición de 8,25 ml de NaOH 1 M. Con agitación se mezcla a temperatura ambiente durante 10 min por lo menos la mezcla con 1,5 g de auxiliar filtrante - Dicalite - y 30 ml de acetato de etilo. Después se lava el auxiliar filtrante con 30 ml de agua y 70 ml de acetato de etilo. Se descarta el auxiliar filtrante. Se extrae el líquido filtrado tres veces con 100 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se tratan con sulfato sódico, se concentran y se secan con alto vacío durante una noche, obteniéndose 2,21 g del compuesto epigrafiado. EM = 278,2 (M+H)⁺; CG quiral: ee = 99,5% [BGB-172, 60 m; H₂; 10°C/min, de 100°C a 180°C; 1°C/min, de 180°C a 230°C].

Paso 3: (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-metanosulfoniloxi-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 7, empleando el (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-hidroxi-ciclopentano-carboxilato de etilo. Sólido amarillo. EM (EI): 356,2 (M+H)⁺.

Paso 4: (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-fenil-sulfanil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 8, empleando el (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-metanosulfoniloxi-ciclopentano-carboxilato de etilo y el 4-bromo-2-trifluormetil-bencenotiol (ejemplo 58, compuesto intermedio 1). Aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 518,0 (M+H)⁺.

Paso 5: (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 9, empleando el (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-fenilsulfanil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo. Espuma blanca. EM (EI): 550,1 (M+H)⁺.

Paso 6: ácido (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico

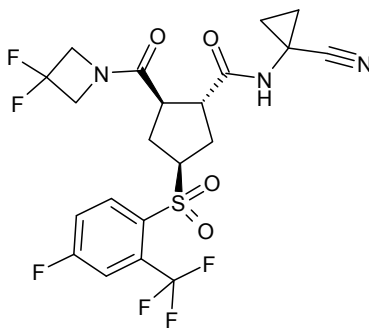
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 10, empleando el (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo. Sólido blanco. EM (EI): 521,98 (M+H)⁺.

Paso 7: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico

A una mezcla del ácido (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (150 mg, 0,29 mmoles), la N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,87 mmoles), el hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetra-metil-uronio metanamino (221 mg, 0,58 mmoles) en acetonitrilo se le añade el clorhidrato 1-amino-ciclopropil-ciánico (41 mg, 0,34 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h, se concentra con vacío y se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa de carbonato sódico (al 5% p/p). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con ácido clorhídrico acuoso (1 N) y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de diclorometano/metanol (98:2 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (144 mg, 85%) en forma de sólido marrón. EM (EI): 584,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 118

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



Compuesto intermedio 1: 4-fluor-2-trifluormetil-bencenotiol

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 58, compuesto intermedio 1, empleando el cloruro de 4-fluor-2-trifluormetil-benceno-sulfonilo. Líquido incoloro. EM (EI): 195,1 (M-H)⁻.

Paso 1: (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenilsulfanil)-ciclo-pentanocarboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 8, empleando el (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-metanosulfoniloxi-ciclopentano-carboxilato de etilo (ejemplo 117, paso 3) y el 4-fluor-2-trifluormetil-bencenotiol (compuesto intermedio 2). Aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 456,1 (M+H)⁺.

Paso 2: (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 9, empleando el (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-fenil-sulfanil)-ciclopentanocarboxilato de etilo. Espuma blanca. EM (EI): 488,3 (M+H)⁺.

Paso 3: ácido (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico

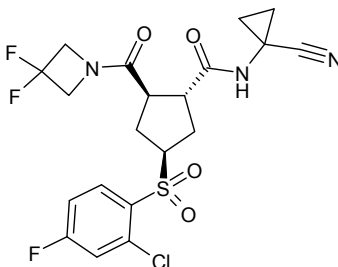
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 10, empleando el (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo. Sólido blanco. EM (EI): 460,0 (M+H)⁺.

Paso 4: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117, paso 7, empleando el ácido (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico y el clorhidrato del 1-amino-ciclopropil-ciánico. Sólido blanco. EM (EI): 524,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-fenilsulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 8, empleando el (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-metanosulfoniloxi-ciclopentano-carboxilato de etilo (ejemplo 117, paso 3) y el 4-fluor-2-cloro-bencenotiol. Sólido ligeramente amarillo. EM (EI): 422,7 (M+H)⁺.

Paso 2: (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 9, empleando el (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-fenilsulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo. Goma blanca. EM (EI): 454,1 (M+H)⁺.

Paso 3: ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-benceno-sulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico

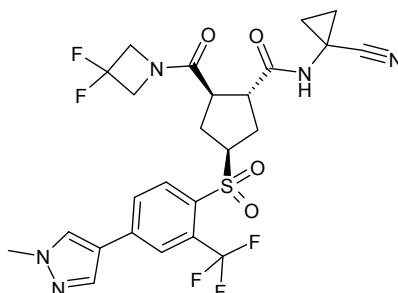
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 10, empleando el (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo. Sólido blanco. EM (EI): 426,0 (M+H)⁺.

Paso 4: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117, paso 7, empleando el ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico y el clorhidrato del 1-amino-ciclopropil-ciánico. Sólido blanco mate. EM (EI): 490,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

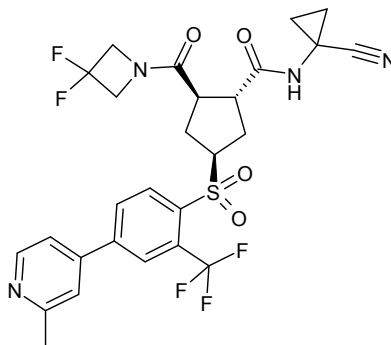
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentano-carboxílico



Se desgasifica una mezcla de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclo-pentanocarboxílico (ejemplo 117, 143 mg, 0,24 mmoles), el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1H-pirazol (75 mg, 0,36 mmoles), el carbonato sódico (70 mg, 0,66 mmoles) y el cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (20 mg, 0,024 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y agua (0,35 ml) (ciclos de vacío/nitrógeno) y se agita a 80°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte 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, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de diclorometano/metanol (98:2 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (48 mg, 34%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (EI): 586,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 121

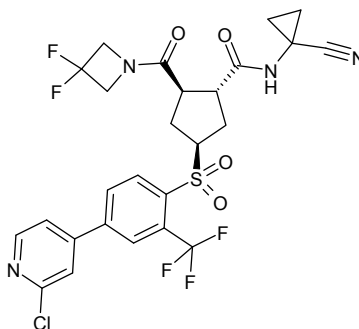
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 120 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 117) y el ácido 2-picolina-4-borónico. Sólido amarillo. EM (EI): 597,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

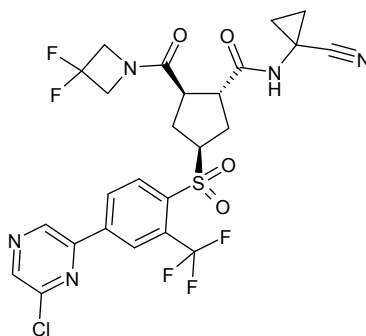
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 120 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 117) y el ácido 2-cloropiridina-4-borónico. Sólido ligeramente marrón. EM (EI): 617,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

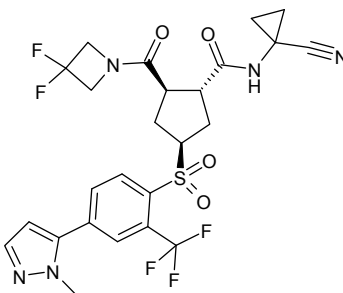
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(6-cloro-pirazin-2-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 120 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 117) y la 6-cloropirazina. Sólido ligeramente marrón. EM (EI): 618,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

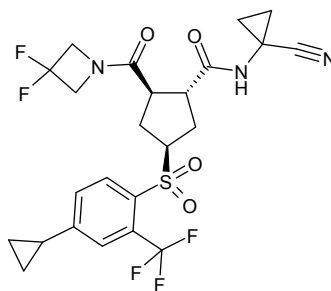
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonyl]-ciclopentano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 120 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 117) y el 1-metil-5-(4,4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1H-pirazol. Espuma ligeramente amarilla. EM (EI): 586,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

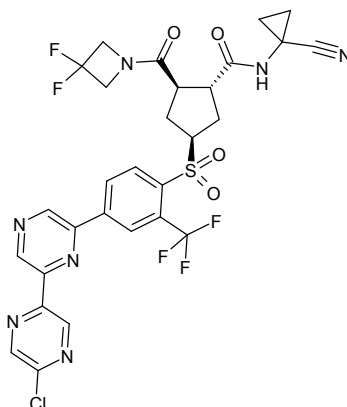
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-ciclopropil-2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 120 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 117) y el ácido ciclopropilborónico. Espuma ligeramente amarilla. EM (EI): 546,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

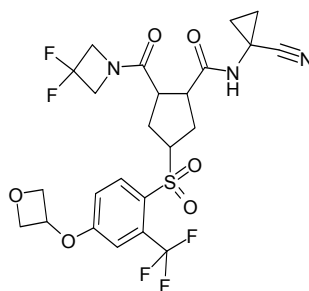
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(5'-cloro-[2,2']bipirazinil-6-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonyl]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



Se aísla el compuesto epigrafiado como compuesto secundario del ejemplo 123 durante la reacción entre la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 117) y la 6-cloropirazina. Sólido blanco mate. EM (EI): 686,12 (M+H)⁺.

Ejemplo 127

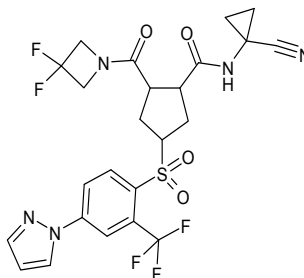
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(oxetan-3-iloxi)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se agita a 50°C durante 16 h una mezcla de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 118, 87 mg, 0,16 mmoles), el carbonato de cesio (162 mg, 0,49 mmoles) y el 3-hidroxioxetano (35 mg, 0,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml). 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, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de diclorometano/metanol (98:2 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (34 mg, 35%) en forma de sólido blanco. EM (EI): 578,13 (M+H)⁺.

Ejemplo 128

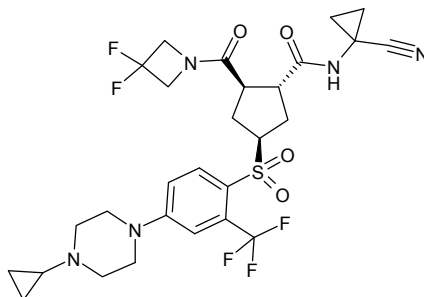
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 118) y el pirazol. Espuma blanca. EM (EI): 572,14 (M+H)⁺.

Ejemplo 129

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-benceno-sulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico

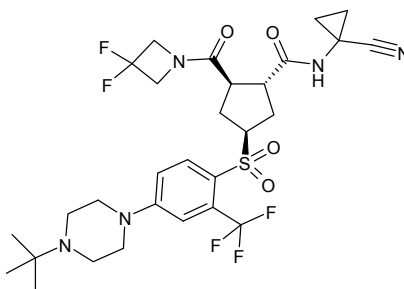


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico (ejemplo 118) y el ácido 1-ciclopropilpiperazina-bis-clorhídrico. Sólido blanco. EM (EI): 630,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

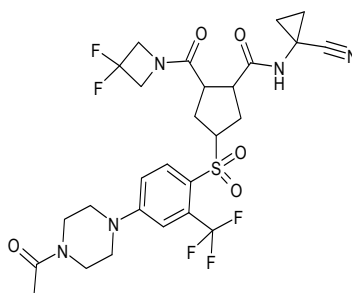
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-benceno-sulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico (ejemplo 118) y la 1-tert-butil-piperazina. Espuma ligeramente amarilla. EM (EI): 646,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

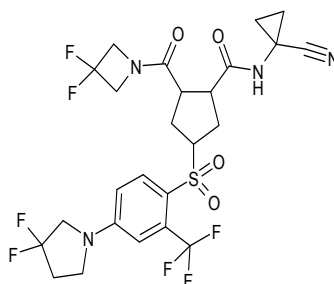
20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico (ejemplo 118) y la 1-acetil-piperazina. Sólido blanco. EM (EI): 632,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 132

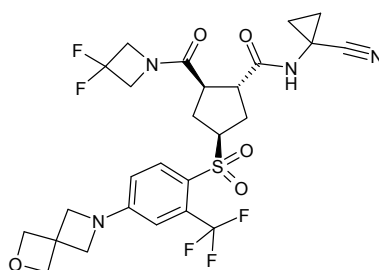
30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico (ejemplo 118) y el clorhidrato de la 3,3-difluor-pirrolidina. Sólido blanco mate. EM (EI): 611,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 133

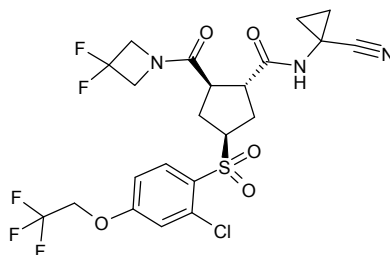
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclo-pentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico (ejemplo 118) y el 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]-heptano, sal del ácido oxálico (Ang. Chem. Int. Ed. Engl. **47**, 4512, 2008; CAS: [1045709-32-7]). Sólido blanco. EM (EI): 603,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 134

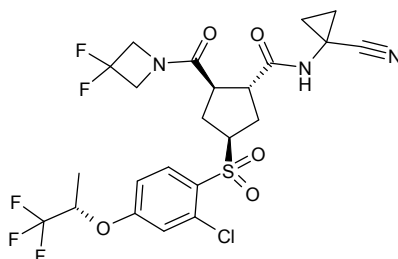
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



A una mezcla del 2,2,2-trifluoretanol (0,014 ml, 0,20 mmoles) y el hidruro sódico (dispersión al 55% p/p en aceite, 9 mg, 20 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añade a temperatura ambiente la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 119, 80 mg, 0,16 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 16 h y se reparte 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, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de diclorometano/metanol (98:2 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (32 mg, 31%) en forma de goma blanca mate. EM (EI): 570,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 135

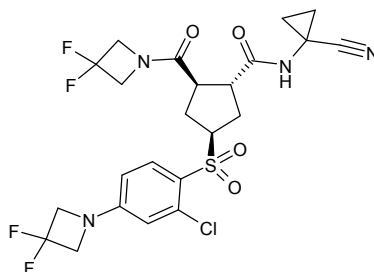
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 134 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 119) y el (S)-1,1,1-trifluor-propan-2-ol. Sólido blanco mate. EM (EI): 584,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 136

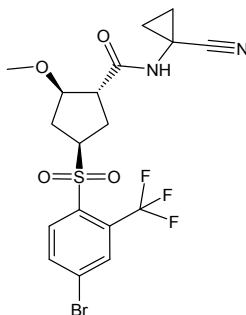
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-azetidina-1-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 134 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 119) y la 3,3-difluorazetidina. Sólido blanco mate. EM (EI): 563,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

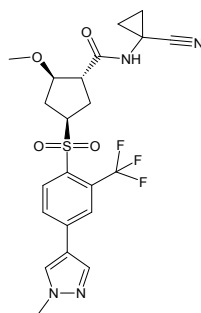
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico



Se somete la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico racémico (ejemplo 58) a HPLC preparativa quiral en una columna Chiralpak AD empleando como eluyente el heptano/isopropanol 75:25. Se eluye el compuesto epigrafiado como el segundo pico. EM (EI): 495,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 138

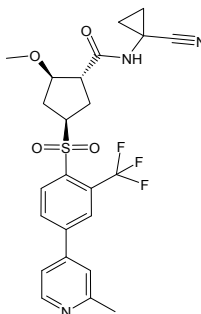
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1H-pirazol en lugar del ácido 2,4-difluor-fenilborónico y la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 137) en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico. Sólido ligeramente marrón. EM (EI): 497,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

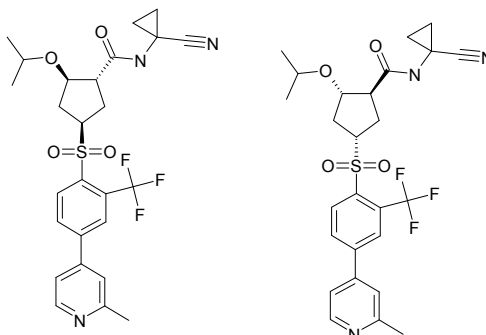
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 2-picolina-4-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico y la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 137) en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico. Sólido rosa. EM (EI): 508,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

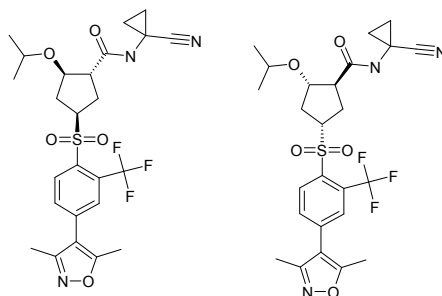
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-isopropoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 2-picolina-4-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico y la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-isopropoxi-ciclopentano-carboxílico en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 536,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 141

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-2-isopropoxi-ciclopentanocarboxílico

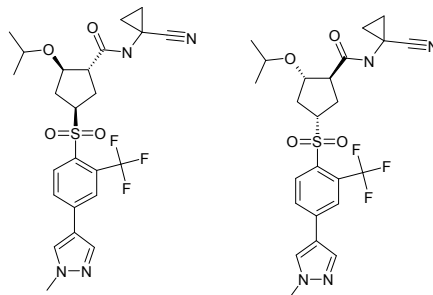


- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico y la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-isopropoxi-ciclo-pentanocarboxílico en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 538,2 (M-H)⁻.

10

Ejemplo 142

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-isopropoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



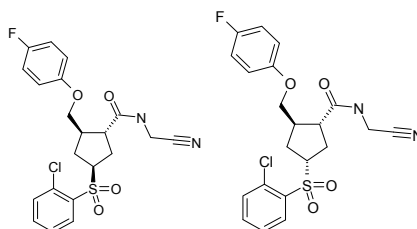
15

- Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1H-pirazol en lugar del ácido 2,4-difluor-fenilborónico y la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-2-isopropoxi-ciclopentanocarboxílico en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico. Sólido incoloro. EM (EI): 523,2 (M-H)⁻.

20

Ejemplo 143 y Ejemplo 144

- 25 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentano-carboxílico y cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentano-carboxílico



- Paso 1: (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 5, empleando el (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 68, paso 4) y el 4-fluorfenol. Aceite incoloro (74%). EM (EI): 397,2 (M+H)⁺.

Paso 2: (1R,2R)-2-(4-fluor-fenoximetil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 6, empleando el (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentano-carboxilato de etilo (mezcla epimérica, ejemplo 143 y 144 paso 1). Aceite amarillo (92%). EM (EI): 283,2 (M+H)⁺.

Paso 3: (1R,2R)-2-(4-fluor-fenoximetil)-4-metano-sulfoniloxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 7, empleando el (1R,2R)-2-(4-fluor-fenoximetil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, ejemplo 143 y 144, paso 2). Aceite amarillo (93%). EM (EI): 378,3 (M+NH₄)⁺.

Paso 4: (1R,2R)-4-(2-cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 8, empleando el (1R,2R)-2-(4-fluor-fenoximetil)-4-metanosulfoniloxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, ejemplo 143 y 144, paso 3) y el 2-cloro-4-fluortiofenol. Aceite amarillo (56%). EM (EI): 378,3 (M+NH₄)⁺.

Paso 5: (1R,2R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 9, empleando el (1R,2R)-4-(2-cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentano-carboxilato de etilo (mezcla epimérica, ejemplo 143 y 144, paso 4). Aceite amarillo (94%). EM (EI): 459,2 (M+H)⁺.

Paso 6: ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-4-fluor-benceno-sulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica)

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 10, empleando el (1R,2R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentano-carboxilato de etilo (mezcla epimérica, ejemplo 143 y 144, paso 5). Goma blanca mate (rendimiento cuantitativo). EM (EI): 429,3 (M-H)⁻.

Paso 7: cianometil-amida del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica)

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 11, empleando el ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentano-carboxílico (mezcla epimérica, ejemplo 143 y 144, paso 6) y el aminoacetronitrilo. Goma espumosa ligeramente amarilla (44%). EM (EI): 469,3 (M+H)⁺.

Paso 8: cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentano-carboxílico y cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentano-carboxílico

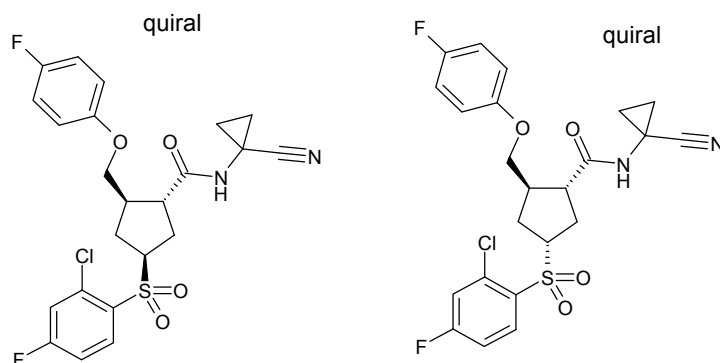
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 12, empleando la cianometil-amida del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica, ejemplo 143 y 144, paso 7).

Fracción 1 (Rt: 15 min): cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoxi-metil)-ciclopentanocarboxílico (53%). EM (EI): 469,2 (M+H)⁺.

Fracción 2 (Rt: 17 min): cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoxi-metil)-ciclopentanocarboxílico (10%). EM (EI): 469,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 145 y Ejemplo 146

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica)

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 11, empleando el ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentano-carboxílico (mezcla epimérica, ejemplo 143 y 144, paso 6) y el 1-aminociclopropanocarbonitrilo. Aceite ligeramente anaranjado (51%). EM (EI): 493,4 (M-H)⁻.

- 5 Paso 2: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-benceno-sulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico

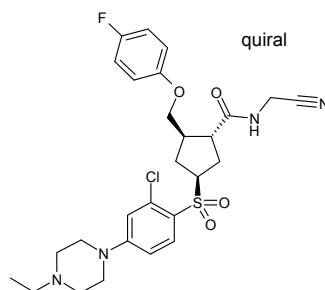
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 12, empleando la cianometil-amida del ácido (1R,2R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoxi-metil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica, ejemplo 145 y 146, paso 1).

Fracción 1 (Rt: 14 min): (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (39%). EM (EI): 495,3 (M+H)⁺.

- 15 Fracción 2 (Rt: 17 min): (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (16%). EM (EI): 495,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 147

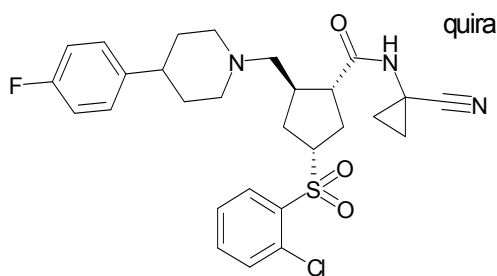
20 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(4-fluor-fenoxi-metil)-ciclopentanocarboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 145) y la 1-etil-piperazina. Aceite amarillo. EM (EI): 563,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 148

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-il-metil]-ciclopentanocarboxílico



30 Paso 1: (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

35 A una solución enfriada (0°C) del (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-hidroximetil-ciclopentano-carboxilato de etilo (ejemplo 68, paso 4, 500 mg) y la trietil-amina (836 mg) en diclorometano (5 ml) se le añade el cloruro de tolueno-4-sulfonilo (1,53 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se reparte entre ácido clorhídrico (1 N) y diclorometano. Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con solución acuosa semi-saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo (de 1:0 a 19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (602 mg, 80%) en forma de líquido amarillo.

Paso 2: (1R,2R,4S)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopentano-carboxilato de etilo

45 Se agita a 90°C durante 6 h una solución del (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(tolueno-4-sulfoniloxi-metil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 148, paso 1, mezcla epimérica, 410 mg), la 4-(4-fluor-fenil)-piperidina (CAS

n° 6716-98-9, 291 mg), el yoduro sódico (1,36 g) y la trietilamina (545 mg) en N,N-dimetilformamida (2,8 ml). 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, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo (de 9:1 a 1:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (170 mg, 41%) en forma de líquido amarillo. EM (EI): 464,4 (M+H)⁺.

Paso 3: (1R,2R,4S)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-il-metil]-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 6, empleando el (1R,2R,4S)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-il-metil]-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 148, paso 2). Líquido anaranjado (rendimiento cuantitativo). EM (EI): 350,4 (M+H)⁺.

Paso 4: (1R,2R,4S)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-il-metil]-4-metanosulfonilo-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 7, empleando el (1R,2R,4S)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-il-metil]-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 148, paso 3). Semi-sólido anaranjado (91%). EM (EI): 428,3 (M+H)⁺.

Paso 5: ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-fenilsulfanil)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-il-metil]-ciclopentano-carboxílico

A una solución del 2-clorobencenotiol (141 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añade el hidruro sódico (dispersión al 55% p/p en aceite, 50 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. Se enfría la mezcla a 0°C y se añade por goteo una solución del (1R,2R,4S)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-il-metil]-4-metanosulfonilo-ciclopentano-carboxilato de etilo (ejemplo 148, paso 4, 180 mg) en tetrahidrofurano (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h y se reparte entre ácido clorhídrico (1 N) y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de diclorometano:metanol (de 98:2 a 9:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (31 mg, 16%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (EI): 448,1 (M+H)⁺.

Paso 6: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-fenilsulfanil)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-il-metil]-ciclopentanocarboxílico

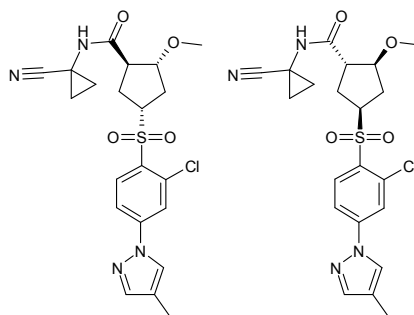
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 11, empleando el ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-fenilsulfanil)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-il-metil]-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 148, paso 5) y el 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo. Espuma ligeramente amarilla (52%). EM (EI): 512,3 (M+H)⁺.

Paso 7: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-il-metil]-ciclopentanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 9, empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-fenilsulfanil)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-il-metil]-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 148, paso 6). Aceite amarillo (58%). EM (EI): 544,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 149

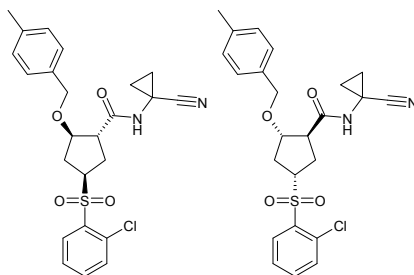
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-(4-metil-pirazol-1-il)-benceno-sulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57 empleando el 4-metilpirazol en lugar del 4-fluor-fenol. Aceite incoloro. EM (EI): 463,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 150

(1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(4-metilbenciloxi)ciclopentanocarboxamida



Paso 1: (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-2-(4-metil-benciloxi)-ciclopentanocarboxilato de metilo. Se agita a temperatura ambiente durante 60 h una mezcla del (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de metilo (80 mg, 0,251 mmoles, ejemplo 48, paso 5), el 1-(bromometil)-4-metilbenceno (232 mg, 1,25 mmoles) y el óxido de plata (I) (116 mg, 0,502 mmoles) en DCM (2 ml). Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite, se lava el lecho con DCM y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el aceite gris restante por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/EtOAc de 80:20 a 70:30), obteniéndose el compuesto epigrafiado (63 mg, 56%) en forma de aceite incoloro. EM (EI): 423,1 (M+H)⁺.

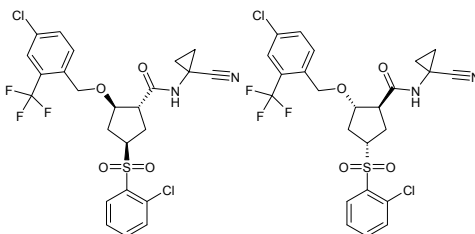
Paso 2: (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-2-(4-metil-benciloxi)-ciclopentanocarboxilato de litio. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 10, en forma de sólido ligeramente amarillo.

Paso 3: (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-4-(2-clorofenil-sulfonyl)-N-(1-cianociclopropil)-2-(4-metilbenciloxi)ciclopentanocarboxamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 11, empleando la HATU/N-etil-N,N-diisopropil-amina en DMF en lugar de la EDCI/HOBt/N-etil-N,N-diisopropil-amina en acetonitrilo, en forma de sólido blanco. EM (EI): 473,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 151

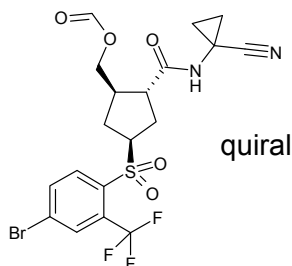
(1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-2-(trifluormetil)-benciloxi)-4-(2-clorofenilsulfonyl)-N-(1-cianociclopropil)-ciclopentanocarboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 150 empleando el 1-(bromometil)-4-cloro-2-(trifluorometil)benceno en lugar del 1-(bromometil)-4-metilbenceno. Sólido blanco. EM (EI): 561,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

formiato de (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-ciclo-pentilmetilo



Paso 1: (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-2-tritiloximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

A una solución del (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-2-hidroxiometil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, ejemplo 68, paso 4, 1,08 g) en acetonitrilo (16 ml) se le añade el tetrafluorborato de 1-tritil-piridinio (1,6 g). Se agita la mezcla turbia a temperatura ambiente durante 2 días, se añade otra vez el tetrafluorborato de 1-tritilpiridinio (0,5 g), se agita la mezcla a temperatura ambiente 4 días y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de ciclohexano:acetato de

etilo (de 98:2 a 95:2 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,31 g, 68%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 562,3 (M+NH₄)⁺.

Paso 2: (1R,2R)-4-hidroxi-2-tritiloximetil-ciclo-pentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 6, empleando el (1R,2R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-tritiloximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, ejemplo 152, paso 1). Aceite anaranjado (94%). EM (EI): 453,2 (M+Na)⁺.

Paso 3: (1R,2R)-4-metanosulfonilo-2-tritiloximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 7, empleando el (1R,2R)-4-hidroxi-2-tritiloximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, ejemplo 152, paso 2). Aceite amarillo (77%).

Paso 4: (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-fenil-sulfanil)-2-tritiloximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 8, empleando el (1R,2R)-4-metanosulfonilo-2-tritiloximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, ejemplo 152, paso 3) y el 4-bromo-2-trifluormetil-bencenotiol (ejemplo 58, compuesto intermedio 1). Aceite incoloro (43%). EM (EI): 691,0 (M+Na)⁺.

Paso 5: (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-2-tritiloximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 9, empleando el (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-fenilsulfanil)-2-tritiloximetil-ciclopentano-carboxilato de etilo (ejemplo 152, paso 4). Espuma blanca (27%). EM (EI): 725,0 (M+Na)⁺.

Paso 6: ácido (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-tritiloximetil-ciclopentanocarboxílico

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 10, empleando el (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-tritiloximetil-ciclopentano-carboxilato de etilo (ejemplo 152 paso 5). Espuma blanca mate (rendimiento cuantitativo). EM (EI): 673,2 (M-H)⁻.

Paso 7: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-tritiloximetil-ciclopentanocarboxílico

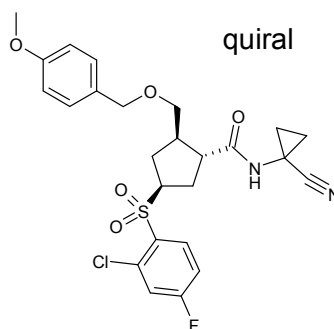
- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 11, empleando el ácido (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-tritiloximetil-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 152, paso 6). Espuma blanca (73%). EM (EI): 761,1 (M+Na)⁺.

Paso 8: formiato de (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoyl)-ciclopentilmetilo

- 35 Se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h una mezcla de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-tritiloximetil-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 152, paso 7, 10 mg) en ácido fórmico concentrado (0,2 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo (de 3:1 a 1:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2 mg, 25%) en forma de aceite incoloro. EM (EI): 524 (M)⁺.

Ejemplo 153

- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2R,4R)-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-di-carboxilato de monoetilo

- 50 Se ajusta a pH 6,4 a 35°C una solución del (1R,2R)-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoetilo (ejemplo 1, paso 1, 6,0 g) en un tampón acuoso (600 ml, ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico 30 mM; D-glucosa 0,5 M [10 eq.]; cloruro de magnesio 2 mM). Con agitación se empieza la reducción con la adición del cofactor NADP (120 mg), el cofactor de regeneración de la enzima - glucosa deshidrogenasa - (120 mg de GDH 102 [Codexis]) y la reductasa (1,2 g de KRED-NADP-174 [Codexis]). Durante un tiempo de reacción de 69 h a 35°C se mantiene el pH en 6,5 por

adición de NaOH 1 M. Se desnaturalizan las enzimas ajustando el pH a 2, añadiendo un total de 300 ml de acetato de etilo y un total de 60 g de auxiliar filtrante – Dicalite - con agitación por lo menos durante 1,5 h. Se filtra, se extrae dos veces más con 200 ml de acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se tratan con sulfato magnésico, se concentran y se secan con alto vacío durante 4 h, aislándose 4,1 g del compuesto epigrafiado. EM = 201,07 (M-H)⁺; CG quiral: d.r.: 1,4 : 97,3 : 1,4 : 0,0 [BGB-172 (BGB Analytik AG), 30 m*0,25 mm; 0,25 µm; H₂; 2°C/min, de 100°C a 200°C]. Se extrae la fase acuosa con 200 ml más de acetato de etilo, se trata con sulfato magnésico, se concentra y se seca con alto vacío durante 4 h, obteniéndose 1,62 g del compuesto epigrafiado. EM = 201,07 (M-H)⁺; CG quiral: d.r.: 1,3 : 96,3 : 1,6 : 0,4. Se obtiene un total de 5,72 g (93,9%).

10 Paso 2: (1R,2R,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoetilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 2 y 3, empleando el (1R,2R,4R)-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoetilo (ejemplo 153, paso 1). Líquido incoloro (94%). EM (EI): 317,2 (M+H)⁺.

15 Paso 3: (1R,2R,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-hidroximetil-ciclopentanocarboxilato de etilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 4, empleando el (1R,2R,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoetilo (ejemplo 153, paso 2). Líquido incoloro (93%). EM (EI): 303,2 (M+H)⁺.

20 Paso 4: (1R,2R,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 5, empleando el (1R,2R,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentano-carboxilato de etilo (ejemplo 153, paso 3). Líquido incoloro (28%). EM (EI): 422 (M)⁺.

25 Paso 5: (1R,2R,4R)-4-hidroxi-2-(4-metoxi-benciloxi-metil)-ciclopentanocarboxilato de etilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 6, empleando el (1R,2R,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2-(4-metoxi-fenoximetil)-ciclopentano-carboxilato de etilo (ejemplo 153, paso 4). Aceite ligeramente amarillo (93%). EM (EI): 308 (M)⁺.

30 Paso 6: (1R,2R,4R)-4-metanosulfonilo-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 7, empleando el (1R,2R,4R)-4-hidroxi-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 153, paso 5). Aceite incoloro (56%). EM (EI): 386 (M)⁺.

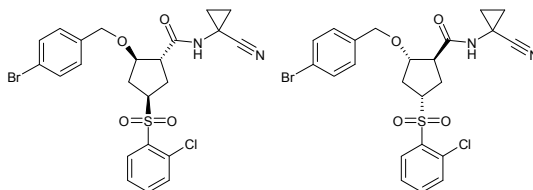
35 Paso 7: (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 8, empleando el (1R,2R,4R)-4-metanosulfonilo-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 153, paso 6) y el 2-cloro-4-fluortiofenol. Aceite amarillo (95%). EM (EI): 452 (M)⁺.

40 Paso 8: (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, paso 9, empleando el (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 153, paso 7). Aceite incoloro (81%). EM (EI): 543,1 (M+AcO)⁻.

45 Paso 9: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentanocarboxílico
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68, pasos 10 y 11, empleando el (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 153, paso 8) y el 1-amino-ciclopropanocarbonitrilo. Aceite ligeramente amarillo (80%). EM (EI): 521,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 154

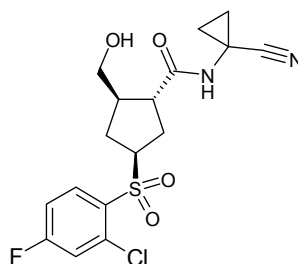
50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)- y (1S,2S,4S)-2-(4-bromo-benciloxi)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



55 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 150 empleando el 1-(bromometil)-4-bromobenceno en lugar del 1-(bromometil)-4-metilbenceno. Sólido blanco mate. EM (EI): 537,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 155

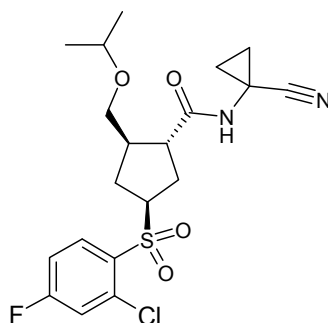
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-ciclopentanocarboxílico



A una mezcla enfriada de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 153, paso 9, 171 mg) en diclorometano (4 ml) se le añaden agua (0,2 ml) y diclorodicianoquinona (97 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 90 min. Se filtra la suspensión y se lava el sólido con diclorometano. Se reparte el licor resultante entre diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se lava la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de diclorometano:metanol (de 98:2 a 19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (101 mg, 77%) en forma de sólido blanco. EM (EI): 401,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 156

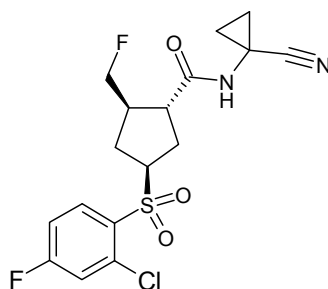
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-isopropoximetil-ciclopentanocarboxílico



Se añade una solución de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-ciclopentanocarboxílico (67 mg) en nitrometano (2 ml) al cloruro de hierro (III) anhidro y se hace burbujear nitrógeno a través de ella. Se inyectan la acetona (60 mg) y el trietilsilano (95 mg). Se agita la mezcla reaccionante durante días y se reparte 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, se lavan con salmuera y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo (de 3:1 a 1:1 v/v) y diclorometano:acetato de etilo (19:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (15 mg, 20%) en forma de sólido incoloro. EM (EI): 441,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 157

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-fluormetil-ciclopentanocarboxílico

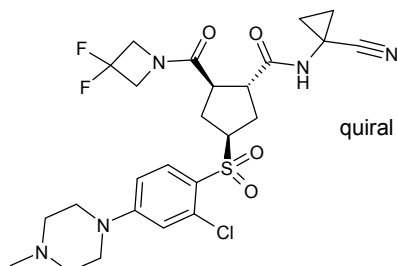


Se agita a temperatura ambiente 24 h una mezcla de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-ciclopentano-carboxílico (41 mg), el fluoruro de perfluor-1-butano-sulfonilo (62 mg), la trietilamina (62 mg) y la sal trisfluorhidrato de la trietilamina (33 mg) en tetrahidrofurano (1 ml). Se adsorbe la mezcla sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un

gradiente de ciclohexano:acetato de etilo (de 3:1 a 1:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 mg, 24%) en forma de sólido incoloro. EM (EI): 403,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 158

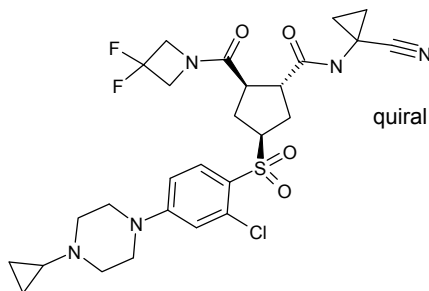
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 119, paso 4) y la N-metilpiperazina. Sólido blanco (81%). EM (EI): 570,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 159

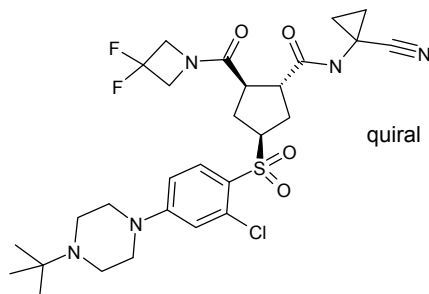
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 119, paso 4) y la sal bisbromhidrato de la N-ciclopropil-piperazina (CAS nº 159974-58-0). Sólido blanco (64%). EM (EI): 596,2 (M+H)⁺.

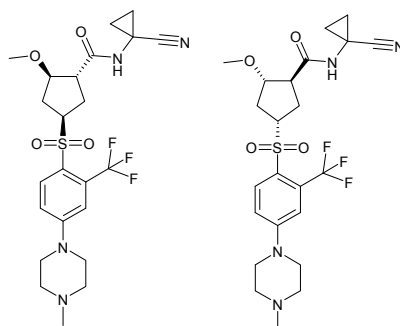
Ejemplo 160

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 119, paso 4) y la N-tert-butilpiperazina. Sólido blanco (74%). EM (EI): 612,2 (M+H)⁺.

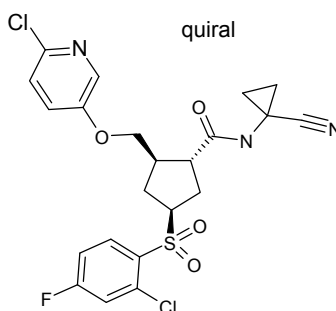
- 30 **Ejemplo 161**
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluor-metil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



En un tubo sellado se calienta a 100°C durante 5 h una mezcla de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico (50 mg, 0,1009 mmoles, ejemplo 58), 1-metilpiperazina (25 µl, 0,252 mmoles) y N-etil-N,N-diisopropil-amina (36 µl, 0,202 mmoles) en DMA (1 ml). Después se agrega 1-metilpiperazina adicional (25 µl, 0,252 mmoles) y se continúa el calentamiento a 100°C durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con agua. Se ajusta el pH a 10 por adición de una solución saturada de Na₂CO₃ y se extrae la mezcla 3 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con una solución de Na₂CO₃ (pH 10) y con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica la goma marrón restante por cromatografía a través de gel de sílice (DCM/MeOH de 98:2 a 19:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (35 mg, 67%) en forma de espuma blanca. EM (EI): 515,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

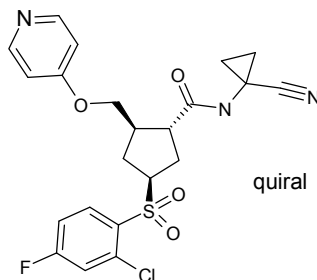
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-piridin-3-iloxi-metil)-ciclopentanocarboxílico



A una mezcla enfriada (baño de hielo) de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-hidroxi-metil-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 155, 28,5 mg), la 2-cloro-5-hidroxipiridina (19 mg) y la trifenil-fosfina (28 mg) en diclorometano (1 ml) se le añade una solución del azodicarboxilato de di-tert-butilo (25 mg) en tetrahidrofurano (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche, se adsorbe sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de ciclohexano: acetato de etilo (de 4:1 a 1:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (14 mg, 36%) en forma de sólido incoloro. EM (EI): 512,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 163

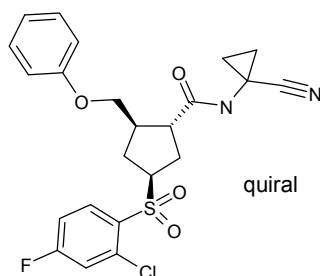
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(piridin-4-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 162 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-hidroxi-metil-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 155) y la 4-hidroxi-piridina. Aceite incoloro (22%). EM (EI): 478,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 164

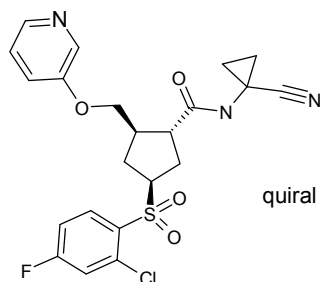
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-fenoximetil-ciclopentano-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 162 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-hidroxi-metil-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 155) y fenol. Sólido blanco (71%). EM (EI): 477,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 165

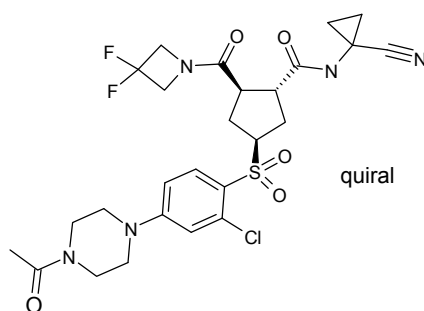
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(piridin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 162 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-hidroxi-metil-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 155) y la 3-hidroxipiridina. Sólido blanco (34%). EM (EI): 478,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 166

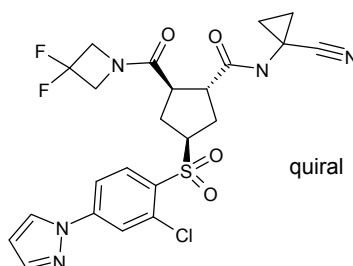
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 134 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 119 paso 4) y 1-acetilpiperazina. Sólido blanco (12%). EM (EI): 598,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 167

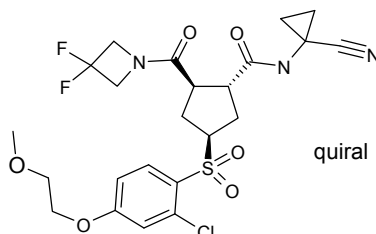
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 134 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 119 paso 4) y el pirazol. Sólido blanco (36%). EM (EI): 538,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 168

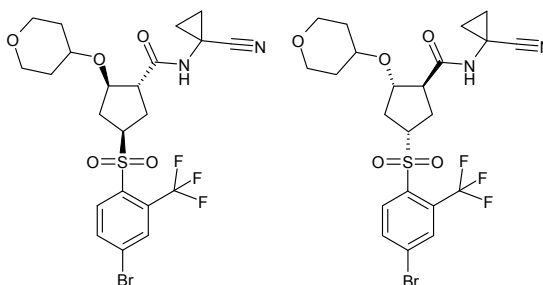
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 134 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 119 paso 4) y el 2-metoxietanol. Sólido blanco (37%). EM (EI): 546,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 169

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: tert-butil[(3aR,5S,6aS)-octahidro-3aH-espiro[ciclopenta[d][1,3]dioxol-2,4'-piran]-5-iloxi]difenilsilano

Se disuelve el (1R,2S,4S)-4-[[tert-butil(difenil)-sili]oxi]ciclopentano-1,2-diol (1000 mg, 2,80 mmoles, ejemplo 112, paso 2) en DCM (15 ml) y se le añaden el 4,4-di-metoxi-tetrahidro-pirano (1230 mg, 8,41 mmoles, CAS 28218-71-5) y una cantidad catalítica de PPTS. Se agita la mezcla reaccionante a la temperatura de reflujo durante una noche. Después se le añade una solución saturada de NaHCO₃, se extrae la mezcla 3 veces con éter, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/EtOAc de 90:10 a 80:20), obteniéndose el compuesto epigrafiado (850 mg, 69%) en forma de sólido blanco. EM (EI): 439,4 (M+H)⁺.

Paso 2: (1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclopentanol

A una solución de tert-butil[(3aR,5S,6aS)-octahidro-3aH-espiro[ciclopenta[d][1,3]dioxol-2,4'-piran]-5-iloxi]di-fenilsilano (830 mg, 1,892 mmoles) en DCM (10 ml) se le añaden a -78°C el trietilsilano (1,24 ml, 7,57 mmoles) y una solución 1M de TiCl₄ en DCM (2,27 ml, 2,27 mmoles) y se deja calentar la mezcla reaccionante a 0°C en 3,5 h. Se le añade agua y se extrae la mezcla 3 veces con DCM. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/EtOAc de 70:30 a 60:40), obteniéndose el compuesto epigrafiado (776 mg, 93%) en forma de goma incolora. EM (EI): 441,3 (M+H)⁺.

Paso 3: (1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silanilo)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarbo-nitrilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 112, paso 4, en forma de goma incolora. EM (EI): 467,3 (M+NH₄)⁺.

5 Paso 4: (1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-4-hidroxi-2-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarbonitrilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 5, en forma de goma incolora. EM (EI): 270,1 (M+OAc)⁻.

10 Paso 5: metanosulfonato de (1S,3S,4R) y (1R,3R,4S)-3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclopentilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 6, en forma de goma ligeramente amarilla. EM (EI): 348,0 (M+OAc)⁻.

15 Paso 6: (1S,2R,4R) y (1R,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-fenilsulfonil)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclo-pentanocarbonitrilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 7, empleando el 4-bromo-2-trifluormetil-benzenotiol en lugar del 2-(trifluormetil)-tiofenol, en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 508,0 (M+OAc)⁻.

20 Paso 7: (1S,2R,4R) y (1R,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclo-pentanocarbonitrilo
Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del (1S,2R,4R) y (1R,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-fenilsulfonil)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclo-pentanocarbonitrilo (345 mg, 0,766 mmoles) y mCPBA (472 mg, 70%, 1,915 mmoles) en DCM (10 ml). Se diluye la mezcla con agua y se extrae 2 veces con DCM. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución de Na₂SO₃ al 15%, una solución saturada de NaHCO₃, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se emplea el sólido incoloro restante (370 mg) para el siguiente paso de reacción sin más purificación. EM (EI): 482,0 (M+H)⁺.

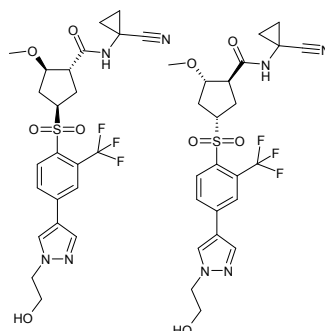
25 Paso 8: (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclo-pentanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 9, en forma de sólido blanco. EM (EI): 515,2 (M+H)⁺.

30 Paso 9: (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclo-pentanocarboxilato de litio
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 10, en forma de sólido gris. EM (EI): 500,9 (M-H)⁻.

35 Paso 10: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclopentano-carboxílico
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 11, empleando HATU/N-etil-N,N-diisopropil-amina en DMF en lugar de EDCI/HOBt/N-etil-N,N-diisopropil-amina en acetonitrilo, en forma de sólido blanco. EM (EI): 563,2 (M-H)⁻.

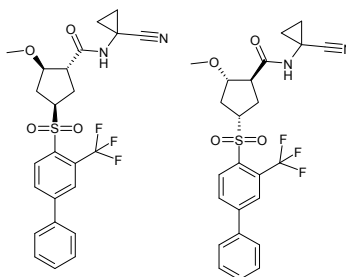
Ejemplo 170

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil}-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 109 empleando el 2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etanol (CAS 214614-81-0) en lugar de la 2-bromo-2-trifluormetilpiridina. Sólido ligeramente gris. EM (EI): 527,3 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 171
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico

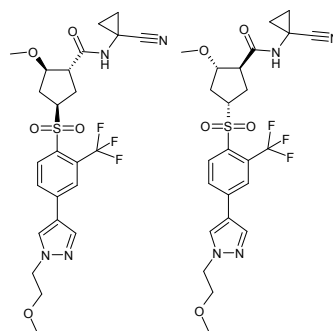


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido fenil-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico. Sólido blanco mate. EM (EI): 493,3 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 172

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonil}-ciclopentanocarboxílico

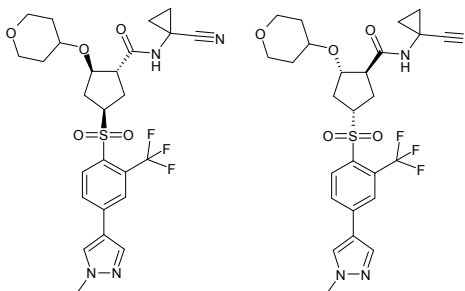


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 109 empleando el 4-bromo-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol (CAS 847818-49-9) en lugar de la 2-bromo-2-trifluorometil-piridina. Sólido blanco mate. EM (EI): 541,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 173

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclopentano-carboxílico



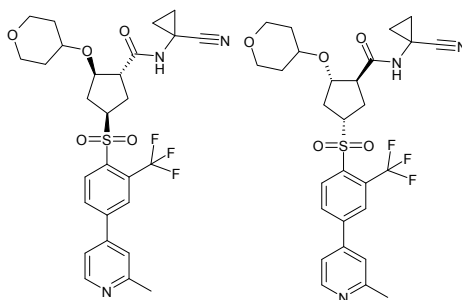
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1H-pirazol en lugar del ácido 2,4-difluorfenil-borónico y la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclopentano-carboxílico (ejemplo 169) en lugar de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico. Sólido ligeramente amarillo. EM (EI): 565,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 174

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclopentano-carboxílico

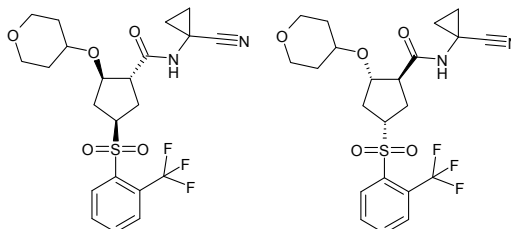
25



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 2-picolina-4-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico y la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 169) en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclo-pentanocarboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 576,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 175

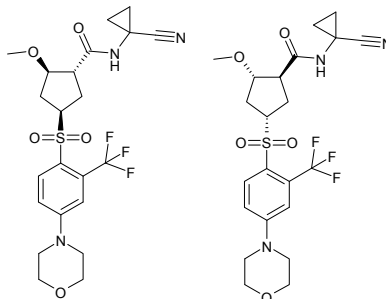
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



Se hace burbujear argón a través de una mezcla de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico (40 mg, 0,0707 mmoles, ejemplo 169) y K₂CO₃ (20 mg, 0,1415 mmoles) en n-butanol (2 ml) durante 10 minutos. Después se le añaden la trifenil-fosfina (1,48 mg, 0,00566 mmoles) y el acetato de paladio (0,318 mg, 0,001415 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 2 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se elimina el disolvente, se diluye el residuo restante con agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice (DCM/MeOH 98:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado contaminado con una pequeña cantidad del óxido de la trifenil-fosfina. Se tritura este material con una pequeña cantidad de éter, obteniéndose el compuesto epigrafiado (25 mg, 73%) en forma de sólido blanco. EM (EI): 487,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-morfolin-4-il-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico

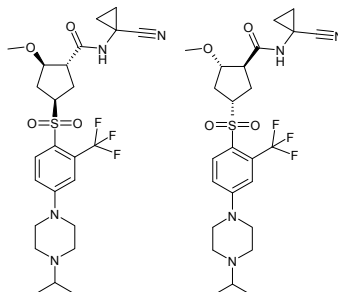


En un tubo sellado se calienta a 100°C durante una noche una solución de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico (50 mg, 0,1009 mmoles, ejemplo 58), la morfolina (22 µl, 0,252 mmoles) y la 2,6-di-tert-butilpiridina (45,4 µl, 0,202 mmoles) en DMA (1 ml). Se agrega morfolina adicional (8,8 µl, 0,1009 mmoles) y se agita la solución a 100°C durante 2 h más. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con agua. Se ajusta el pH a 10 por adición de una solución saturada de Na₂CO₃ y se extrae la mezcla 3 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con una solución de Na₂CO₃ (pH 10) y con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el

sólido restante, de color ligeramente marrón, por cromatografía a través de gel de sílice (DCM/EtOAc de 4:1 a 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (33 mg, 65%) en forma de espuma blanca. EM (EI): 502,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 177

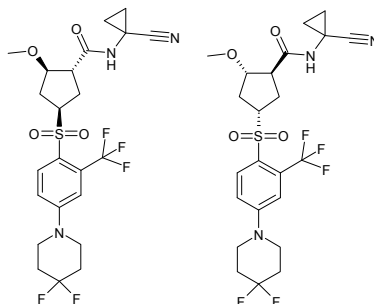
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 176 empleando la 1-isopropil-piperazina en lugar de la morfolina. Espuma blanca. EM (EI): 543,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 178

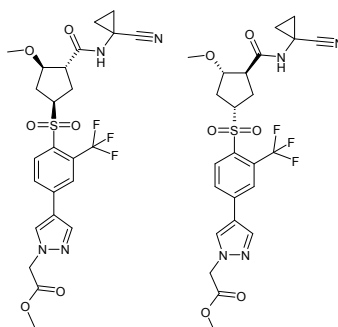
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 176 empleando la 4,4-difluor-piperidina en lugar de la morfolina. Sólido blanco. EM (EI): 536,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 179

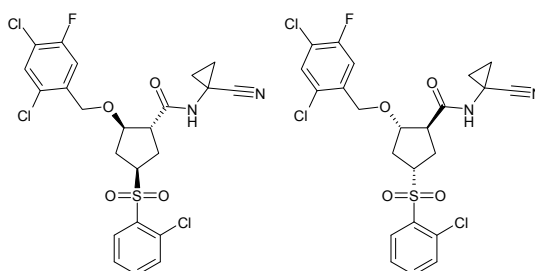
(4-{4-[(1R,3R,4R) y (1S,3S,4S)-3-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-4-metoxi-ciclopentanosulfonil]-3-trifluormetil-fenil}-pirazol-1-il)-acetato de metilo



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 109 empleando el (4-bromo-pirazol-1-il)-acetato de metilo (CAS 1072944-71-8) en lugar de la 2-bromo-2-trifluor-metilpiridina. Sólido blanco mate. EM (EI): 555,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 180

- 30 (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(2,4-dicloro-5-fluorobenciloxi)ciclopentanocarboxamida

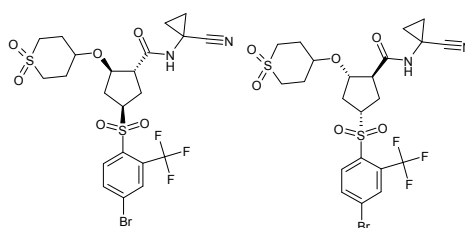


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 150 empleando el 1-(bromometil)-2,4-dicloro-5-fluorobenceno en lugar del 1-(bromometil)-4-metilbenceno. Sólido blanco. EM (EI): 547,1 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 181

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2-[(tetrahydro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-ciclopentano-carboxílico

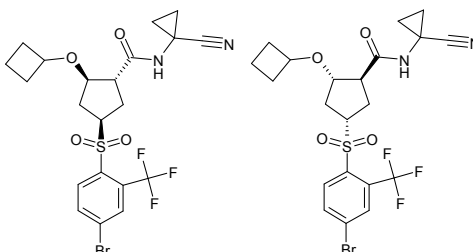


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 169 empleando el 4,4-dimetoxi-tetrahidro-tiopirano (CAS 61477-16-5) en lugar del 4,4-dimetoxi-tetrahidro-pirano en el paso 1 y 5 equivalentes de mCPBA en lugar de 2,5 en el paso 7. Sólido blanco. EM (EI): 611,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 182

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2-ciclobutoxi-ciclopentanocarboxílico

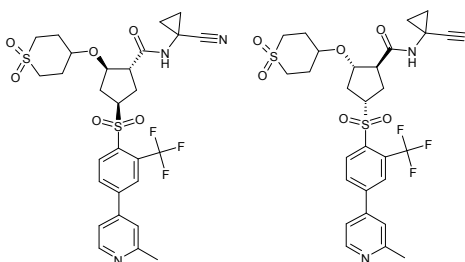


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 169 empleando el 1,1-dimetoxi-ciclobutano (CAS 4415-90-1) en lugar de 4,4-dimetoxi-tetrahidro-pirano en el paso 1. Sólido blanco. EM (EI): 537,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 183

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-[(tetrahydro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonyl]-ciclopentanocarboxílico



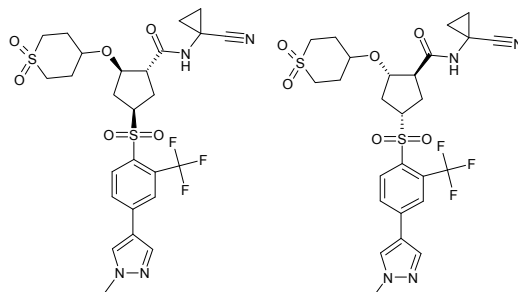
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 2-picolina-4-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico y la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2-[(tetrahydro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 181) en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonyl)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 624,3 (M-H)⁻.

30

Ejemplo 184

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-[(tetrahidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-benceno-sulfonyl]-ciclopentanocarboxílico



5

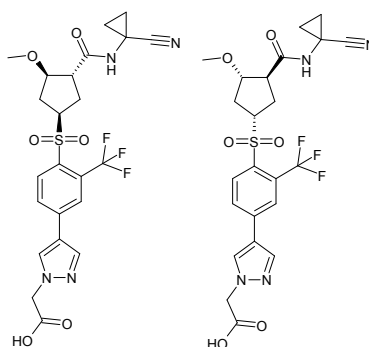
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1H-pirazol y la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-2-[(tetrahidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)-oxi]-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 181) en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-2-metoxi-ciclo-pentanocarboxílico. Sólido blanco mate. EM (EI): 613,2 (M-H)⁺.

10

Ejemplo 185

ácido (4-{4-[(1R,3R,4R) y (1S,3S,4S)-3-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoyl)-4-metoxi-ciclopentanosulfonyl]-3-trifluor-metil-fenil}-pirazol-1-il)-acético

15



Se disuelve el (4-{4-[(1R,3R,4R) y (1S,3S,4S)-3-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoyl)-4-metoxi-ciclopentanosulfonyl]-3-trifluorometil-fenil}-pirazol-1-il)-acetato de metilo (35 mg, 0,0631 mmoles, ejemplo 179) en una mezcla de THF (1 ml) y agua (63,1 µl). Después se añade el hidróxido de litio monohidratado (5,4 mg, 0,1262 mmoles) y unas gotas de MeOH hasta que todo se haya disuelto. Se agita la solución ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 75 min. Se añade el HCl 6N (8,42 µl), se eliminan los disolventes orgánicos y se añade NaOH diluido. Se lava la solución acuosa 2 veces con éter, se acidifica con HCl 0,1N y 1N (pH 2) y se extrae con EtOAc y 3 veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl diluido y con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se tritura el residuo restante con éter (que contiene unas gotas de EtOAc, DCM y MeOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (28 mg, 81%) en forma de sólido blanco. EM (EI): 539,2 (M-H)⁺.

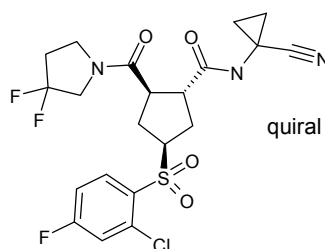
20

25

Ejemplo 186

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonyl)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico

30



Paso 1: (1R,2R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo

A una mezcla de la cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 1 paso 1, 3 g) en acetonitrilo (60 ml) se le añaden sucesivamente el hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio metanaminio (11,5 g), el clorhidrato de la 3,3-difluorpirrolidina (2,58 g) y la diisopropiletilamina (7,7 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente ciclohexano:acetato de etilo (1:1 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,04 g, 93%) en forma de líquido de color verde oscuro. EM (EI): 290,1 (M+H)⁺.

Paso 2: (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117, paso 2, empleando el (1R,2R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 186, paso 1). Sólido amarillo (57%). EM (EI): 292,1 (M+H)⁺.

Paso 3: (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-metanosulfoniloxi-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 7, empleando el (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-hidroxi-ciclopentano-carboxilato de etilo (ejemplo 186 paso 2). Aceite ligeramente amarillo (83%). EM (EI): 370,1 (M+H)⁺.

Paso 4: (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 8, empleando el (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-metanosulfoniloxi-ciclo-pentanocarboxilato de etilo (ejemplo 186, paso 3) y el 2-cloro-4-fluortiofenol. Aceite ligeramente amarillo (88%). EM (EI): 436,1 (M+H)⁺.

Paso 5: (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 9, empleando el (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 186 paso 4). Espuma blanca (94%). EM (EI): 468,1 (M+H)⁺.

Paso 6: ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-benceno-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico

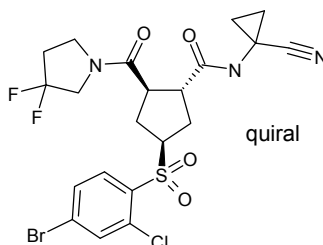
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 10, empleando el (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 186, paso 5). Sólido blanco (99%). EM (EI): 440,1 (M+H)⁺.

Paso 7: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117, paso 7, empleando el ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 186, paso 6) y el clorhidrato 1-amino-ciclopropil-ciánico. Espuma amarilla (85%). EM (EI): 504,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 187

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-cloro-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-bromo-fenilsulfanil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 8, empleando el (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-metanosulfoniloxi-ciclo-pentanocarboxilato de etilo (ejemplo 186, paso 3) y el 2-cloro-4-bromotiofenol. Aceite ligeramente amarillo (89%). EM (EI): 498,0 (M+H)⁺.

Paso 2: (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 9, empleando el (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-bromo-fenilsulfanil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 187, paso 1).

Espuma blanca (93%). EM (EI): 530,0 (M+H)⁺.

Paso 3: ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-bromo-benceno-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico

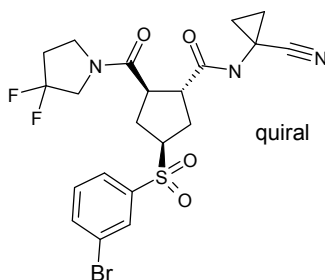
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 10, empleando el (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 187, paso 2). Espuma blanca (rendimiento cuantitativo). EM (EI): 523,9 (M+Na)⁺.

Paso 4: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117, paso 7, empleando el ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 187, paso 3) y el clorhidrato 1-amino-ciclopropil-ciánico. Espuma ligeramente amarilla (93%). EM (EI): 566,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 188

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2R,4S)-4-(3-bromo-fenilsulfanil)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 8, empleando el (1R,2R,4R)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-metanosulfoniloxi-ciclo-pentanocarboxilato de etilo (ejemplo 186 paso 3) y el 3-bromotiofenol. Aceite incoloro (85%). EM (EI): 464,1 (M+H)⁺.

Paso 2: (1R,2R,4S)-4-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 9, empleando el (1R,2R,4S)-4-(3-bromo-fenilsulfanil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclo-pentanocarboxilato de etilo (ejemplo 188, paso 1). Goma incolora (96%). EM (EI): 496,0 (M+H)⁺.

Paso 3: ácido (1R,2R,4S)-4-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico

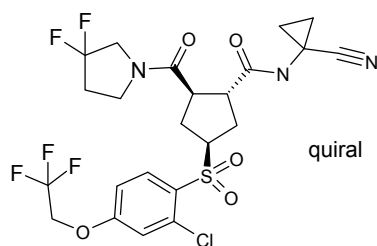
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 10, empleando el (1R,2R,4S)-4-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 188, paso 2). Espuma blanca (rendimiento cuantitativo). EM (EI): 468,1 (M+H)⁺.

Paso 4: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117, paso 7, empleando el ácido (1R,2R,4S)-4-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 188, paso 3) y el clorhidrato 1-amino-ciclopropil-ciánico. Espuma ligeramente amarilla (89%). EM (EI): 532,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 189

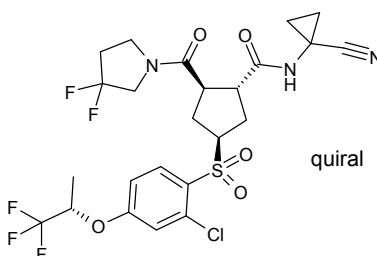
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 134 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 186, paso 7) y el 2,2,2-trifluoetanol. Sólido blanco (98%). EM (EI): 582,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 190

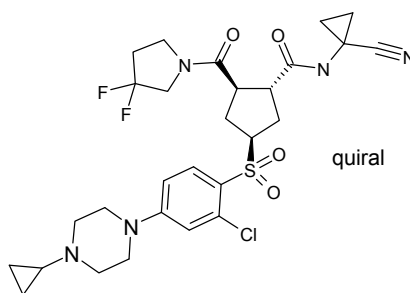
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 134 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 186, paso 7) y el (S)-1,1,1-trifluor-propan-2-ol (CAS nº 3539-97-7). Sólido blanco (92%). EM (EI): 600,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 191

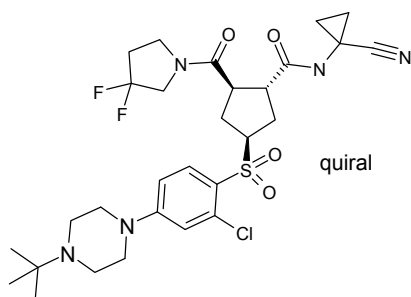
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 186, paso 7) y la sal bisbromhidrato de la N-ciclopropil-piperazina (CAS nº 159974-58-0). Sólido blanco (73%). EM (EI): 610,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 192

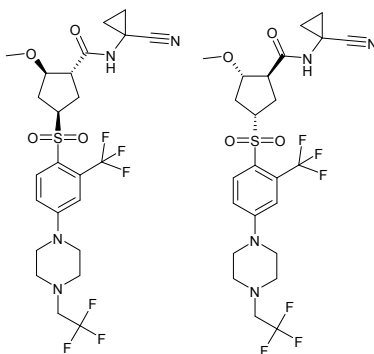
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 127 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 186, paso 7) y la N-tert-butilpiperazina. Sólido ligeramente amarillo (63%). EM (EI): 624,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 193

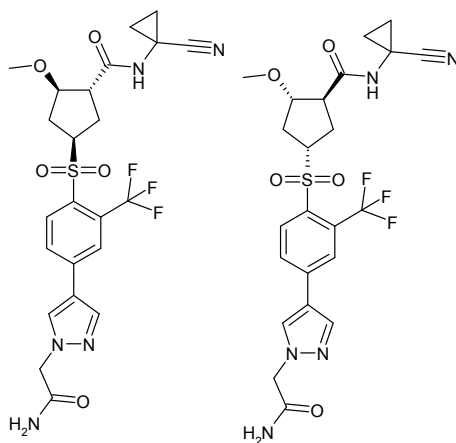
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 176 empleando la 1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazina en lugar de la morfolina. Espuma blanca. EM (EI): 583,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 194

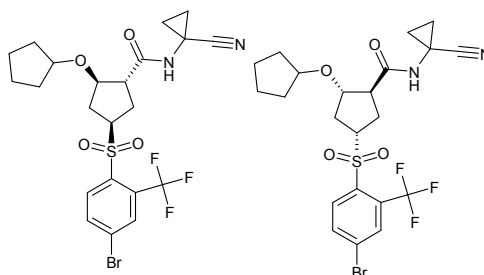
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-[4-(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 109 empleando la 2-(4-bromo-pirazol-1-il)-acetamida (CAS 1177354-50-5) en lugar de la 2-bromo-2-trifluormetil-piridina. Sólido ligeramente marrón. EM (EI): 540,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 195

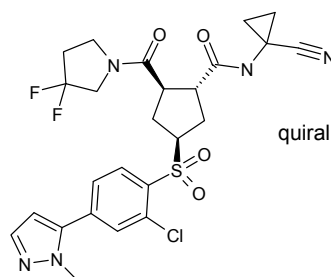
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-ciclopentiloxi-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 169 empleando el 1,1-dimetoxi-ciclopentano (CAS 931-94-2) en lugar del 4,4-dimetoxi-tetrahydro-pirano en el paso 1. Sólido blanco. EM (EI): 549,1 (M-H)⁺.

Ejemplo 196

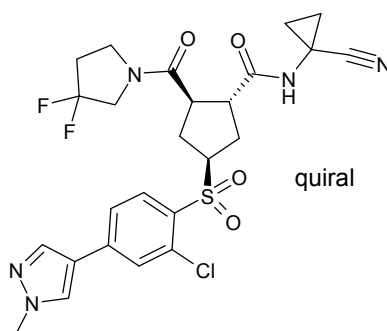
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se pasa una corriente de argón a través de una mezcla de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 187, paso 4, 130 mg), el 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (67 mg), el carbonato sódico (66 mg), un complejo 1:1 de cloruro de 1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) con cloroformo (19 mg). Se añaden la dimetilformamida desgasificada (4 ml) y agua (0,345 ml) y se agita la mezcla a 80°C durante una noche. 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, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano: metanol (92:2 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado (114 g, 88%) en forma de goma amarilla. EM (EI): 566,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 197

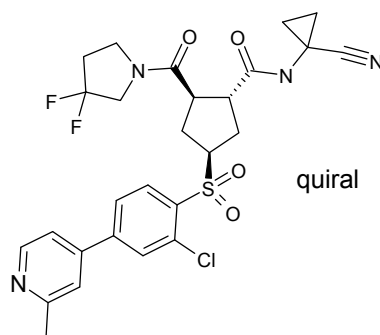
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 196 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 187, paso 4) y el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. Sólido ligeramente amarillo (76%). EM (EI): 566,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 198

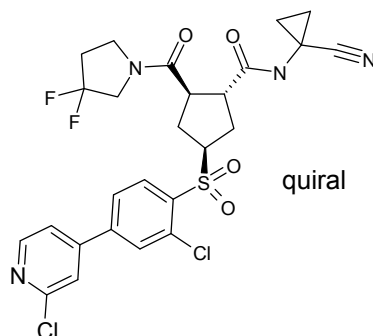
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metil-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 196 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 187, paso 4) y el ácido 2-picolina-4-borónico. Sólido ligeramente amarillo (59%). EM (EI): 577,1 (M+H)⁺.

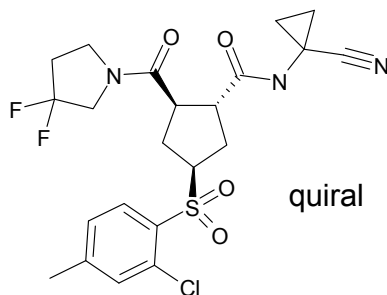
Ejemplo 199

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2-cloro-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 196 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 187 paso 4) y el ácido 2-cloropiridina-4-borónico. Sólido ligeramente marrón (58%). EM (EI): 597,1 (M+H)⁺.

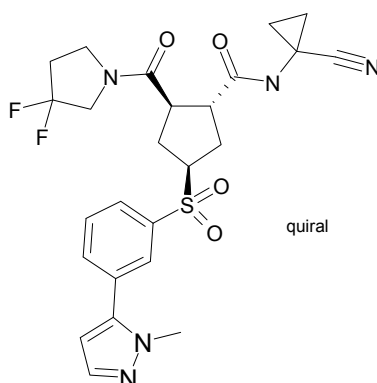
15 Ejemplo 200
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 196 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 187, paso 4) y el ácido metilborónico. Sólido blanco (19%). EM (EI): 500,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 201

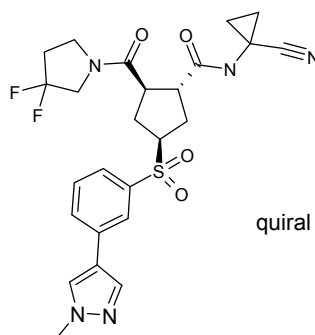
25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 196 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 188, paso 4) y el 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxo-borolan-2-il)1H-pirazol. Sólido blanco mate (78%). EM (EI): 532,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 202

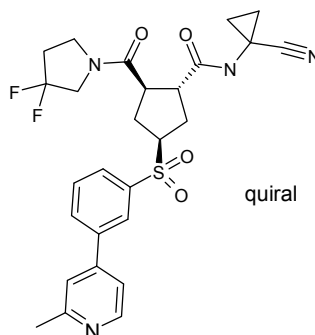
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 196 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 188, paso 4) y el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxo-borolan-2-il)1H-pirazol. Goma amarilla (92%). EM (EI): 532,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 203

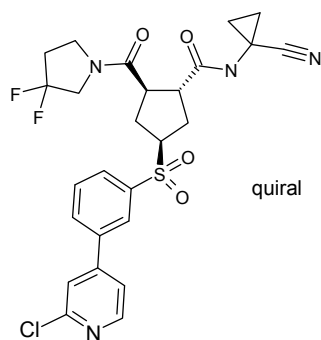
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 196 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 188, paso 4) y el ácido 2-picolina-4-borónico. Sólido blanco mate (60%). EM (EI): 543,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 204

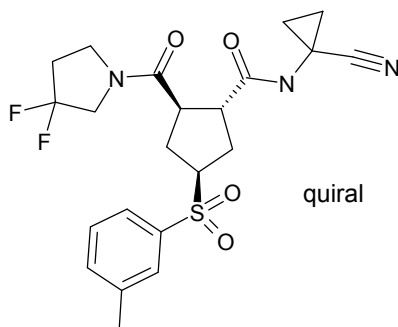
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 196 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 188, paso 4) y el ácido 2-cloropiridina-4-borónico. Espuma ligeramente marrón (58%). EM (EI): 563,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 205

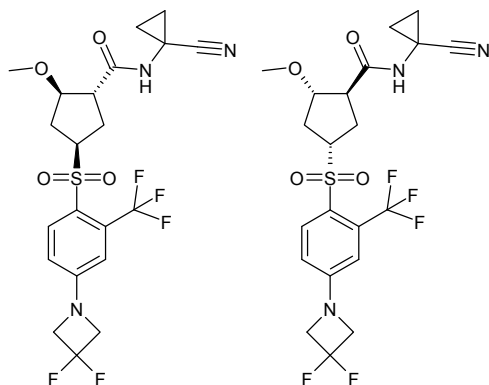
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(tolueno-3-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 196 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 188, paso 4) y el ácido metilborónico. Sólido blanco (10%). EM (EI): 466,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 206

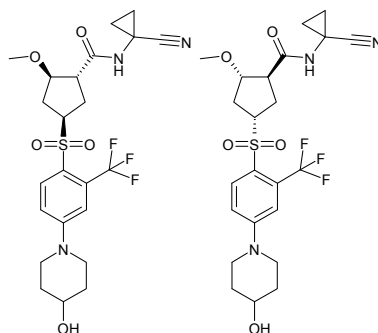
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-[4-(3,3-difluor-azetidina-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 176 empleando la 3,3-difluor-azetidina en lugar de la morfolina. Sólido blanco. EM (EI): 508,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 207

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico

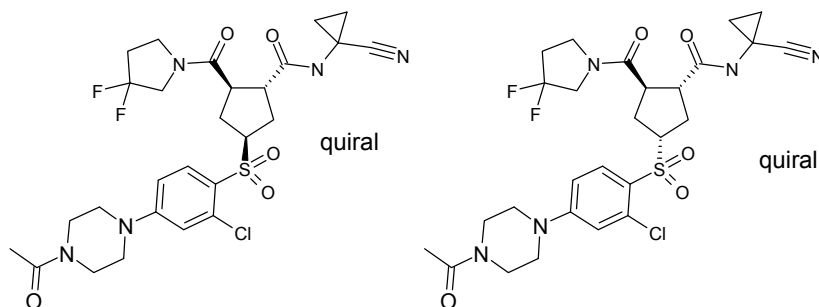


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 176 empleando el piperidin-4-ol en lugar de la morfolina. Espuma blanca. EM (EI): 516,4 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 208 y 209

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



10

Se agita a 50°C durante 4 h una mezcla de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 186, paso 7, 100 mg), carbonato de cesio (89 mg) y 1-acetilpiperazina (50 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml). 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, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía HPLC preparativa en una columna Reprosil Chiral NH empleando como eluyente acetato amónico en etanol (0,01M) / heptano (40:30 v/v), obteniéndose los compuestos epigrafiados.

15

20

1^a fracción eluida: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (30 mg, 22%). Sólido blanco mate. EM (EI): 612,2 (M+H)⁺.

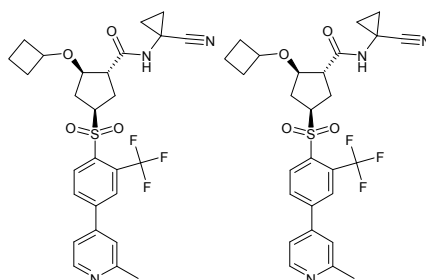
25

2^a fracción eluida: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (14 mg, 10%). Sólido blanco mate. EM (EI): 612,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 210

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-ciclobutoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico

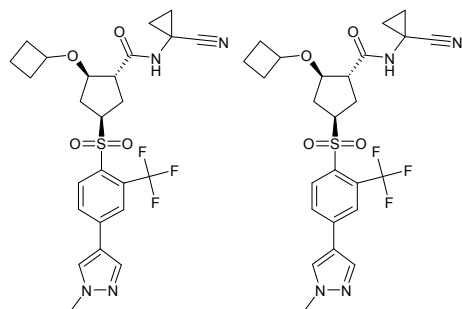
30



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 2-picolina-4-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico y la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-ciclobutoxi-ciclopentano-carboxílico (ejemplo 182) en lugar de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 548,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 211

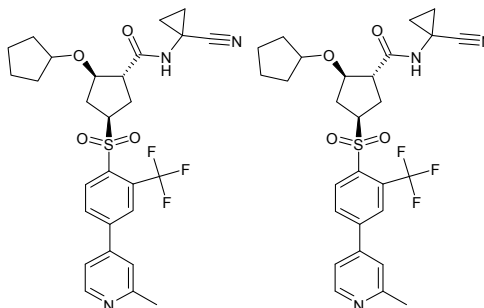
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-ciclobutoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1H-pirazol y la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-ciclobutoxi-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 182) en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico. Sólido incoloro. EM (EI): 537,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 212

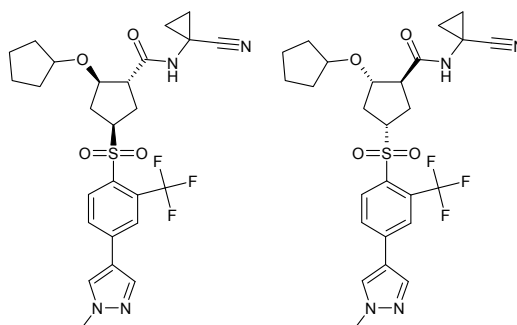
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-ciclopentiloxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el ácido 2-picolina-4-borónico en lugar del ácido 2,4-difluorfenilborónico y la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-ciclopentiloxi-ciclopentano-carboxílico (ejemplo 195) en lugar de la (1-ciano-ciclo-propil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 562,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 213

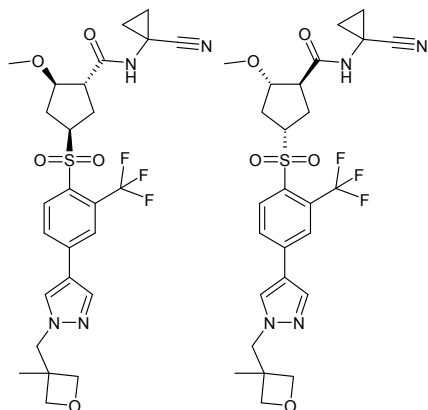
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-ciclopentiloxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62 empleando el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1H-pirazol y la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-ciclopentiloxi-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 195) en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 549,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 214

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-{4-[1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonil}-ciclopentano-carboxílico



Paso 1: 4-bromo-1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol

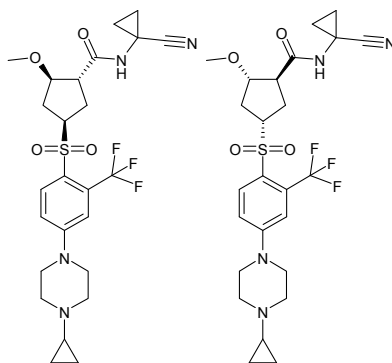
A una suspensión de NaH (98 mg, al 55% en aceite mineral, 2,25 mmoles) en DMF (1,2 ml) se le añade una solución de 4-bromopirazol (300 mg, 2,04 mmoles) en DMF (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se le añade lentamente una solución de 3-bromometil-3-metiloxetano (404 mg, 2,45 mmoles) en DMF (2 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h, se diluye con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae 3 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan 2 veces con agua y con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el aceite incoloro restante por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/EtOAc de 80:20 a 50:50), obteniéndose el compuesto epigrafiado (444 mg, 94%) en forma de aceite incoloro. EM (EI): 231,2 (M+H)⁺.

Paso 2: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-{4-[1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluorometil-bencenosulfonil}-ciclopentanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 109 empleando el 4-bromo-1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol (compuesto intermedio 1, ejemplo 214) en lugar de la 2-bromo-2-trifluorometilpiridina. Sólido blanco mate. EM (EI): 567,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 215

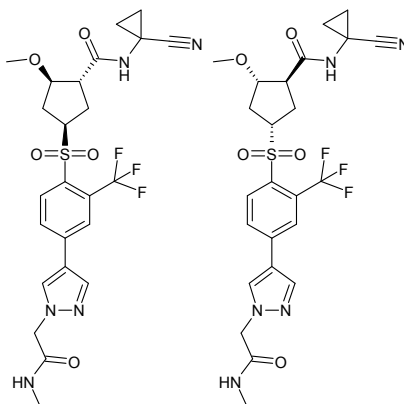
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 176 empleando la 1-ciclopropil-piperazina en lugar de la morfolina. Espuma blanca. EM (EI): 541,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 216

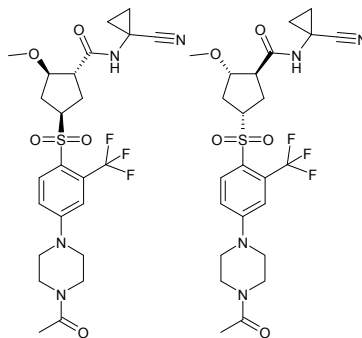
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metilcarbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



5 A una solución del ácido (4-[4-[(1R,3R,4R) y (1S,3S,4S)-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-ciclopentanosulfonil]-3-trifluorometil-fenil]-pirazol-1-il)-acético (43 mg, 0,0796 mmoles, ejemplo 185) en DMF (1,5 ml) se le añaden el HATU (60 mg, 0,1591 mmoles), la N-etil-N,N-diiso-propil-amina (57 µl, 0,318 mmoles) y el clorhidrato de la metilamina (8 mg, 0,1193 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se le añade agua y se extrae la mezcla 3 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, HCl 0,1N, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna, en primer lugar a través de gel de sílice (DCM/MeOH 19:1) y después en una columna de SilicaSepTM OT (DCM/MeOH = 98:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (5 mg, 11%) en forma de sólido blanco. EM (EI): 454,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 217

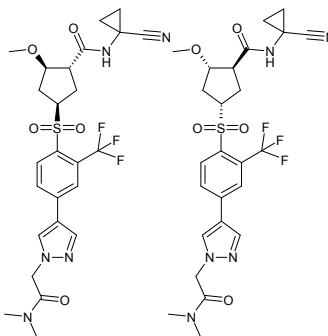
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 176 empleando la 1-acetil-piperazina en lugar de la morfolina. Espuma blanca. EM (EI): 543,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 218

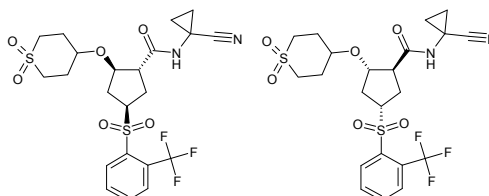
25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-[4-(1-dimetilcarbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 216 empleando el clorhidrato de la dimetilamina en lugar del clorhidrato de la metilamina. Sólido blanco. EM (EI): 568,4 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 219**

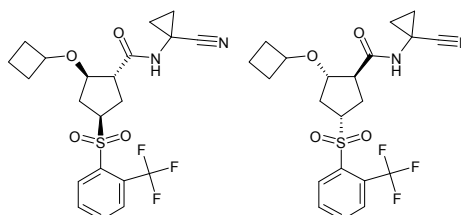
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-[(tetrahydro-1,1-dioxo-2H-tiopian-4-il)oxi]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 175 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-[(tetrahydro-1,1-dioxo-2H-tiopian-4-il)oxi]-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 181) en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 533,1 (M-H)⁻.

15 **Ejemplo 220**

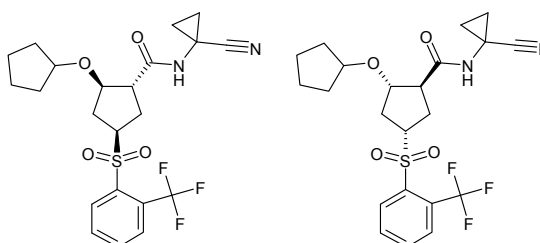
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-ciclobutoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 175 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-ciclobutoxi-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 182) en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclopentano-carboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 455,2 (M-H)⁻.

25 **Ejemplo 221**

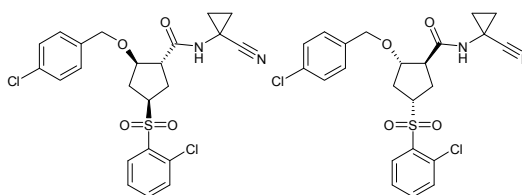
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-ciclopentiloxi-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 175 empleando la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-ciclopentiloxi-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 195) en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclopentano-carboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 469,2 (M-H)⁻.

35 **Ejemplo 222**

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico

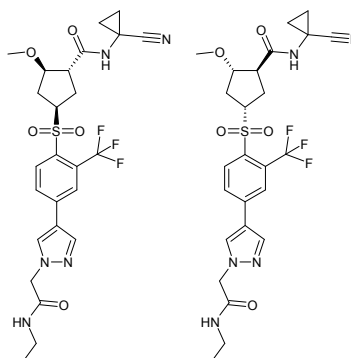


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 150 empleando el 1-(bromometil)-4-clorobenceno en lugar del 1-(bromometil)-4-metilbenceno. Sólido blanco mate. EM (EI): 593,0 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 223

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-[4-(1-etilcarbamoylmetil-1H-pirazol-4-il)-2-tri-fluormetil-bencenosulfonyl]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico

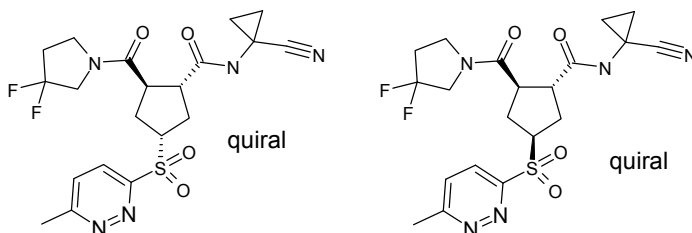


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 216 empleando el clorhidrato de la etilamina en lugar del clorhidrato de la metilamina. Sólido blanco. EM (EI): 568,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 224

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(6-metil-piridazina-3-sulfonyl)-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(6-metil-piridazina-3-sulfonyl)-ciclopentano-carboxílico



Paso 1: (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(6-metil-piridazin-3-il-sulfanil)-ciclopentano-carboxilato de etilo

20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 8, empleando el (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-metanosulfoniloxi-ciclo-pentanocarboxilato de etilo (ejemplo 186, paso 3) y la 3-mercapto-6-metilpiridazina. Líquido ligeramente amarillo (43%). EM (EI): 400,2 (M+H)⁺.

Paso 2: (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(6-metil-piridazina-3-sulfonyl)-ciclopentano-carboxilato de etilo

25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 9, empleando el (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(6-metil-piridazin-3-il-sulfanil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 224, paso 1). Espuma blanca (79%). EM (EI): 448,2 (M+NH₄)⁺.

30

Paso 3: ácido (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(6-metil-piridazina-3-sulfonyl)-ciclopentano-carboxílico
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 10, empleando el (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(6-metil-piridazina-3-sulfonyl)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 224, paso 2). Goma amarilla (69%). EM (EI): 405,3 (M+H)⁺.

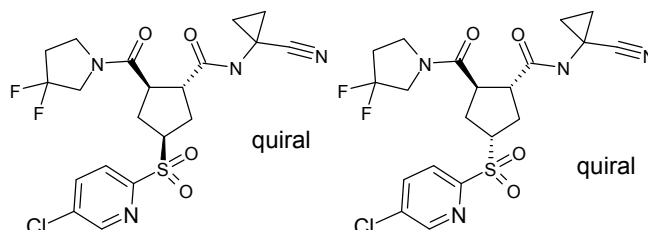
35

Paso 4: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(6-metil-piridazina-3-sulfonyl)-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(6-metil-piridazina-3-sulfonyl)-ciclopentanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 117, paso 7, empleando el ácido (1R,2R,4S)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(6-metil-piridazina-3-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 224, paso 3) y el clorhidrato 1-amino-ciclopropil-ciánico. Espuma ligeramente amarilla (20%). EM (EI): 468,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 225 y 226

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2R,4S)-4-(5-cloro-piridin-2-ilsulfanil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 8, empleando (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-metanosulfoniloxi-ciclopentano-carboxilato de etilo (ejemplo 186, paso 3) y el 5-cloro-piridina-2-tiol. Sólido amarillo (83%). EM (EI): 419,1 (M+H)⁺.

Paso 2: (1R,2R,4S)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 9, empleando el (1R,2R,4S)-4-(5-cloro-piridin-2-ilsulfanil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 225, paso 1). Aceite incoloro (93%). EM (EI): 451,1 (M+H)⁺.

Paso 3: ácido (1R,2R,4S)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclo-pentanocarboxílico
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 10, empleando el (1R,2R,4S)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 225, paso 2). Sólido ligeramente marrón (99%). EM (EI): 423,2 (M+H)⁺.

Paso 4: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclo-pentanocarboxílico

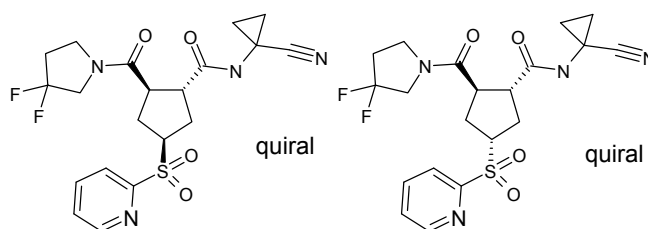
A una mezcla del ácido (1R,2R,4S)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (98 mg), la N,N-diisopropiletilamina (0,12 ml), el hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio metanamino (178 mg) en acetonitrilo se le añade el clorhidrato 1-amino-ciclopropil-ciánico (34 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h, se concentra con vacío y se reparte 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, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (98:2 v/v), obteniéndose los compuestos epigrafiados.

1ª fracción eluida: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (50 mg, 44%). Sólido ligeramente amarillo. EM (EI): 487,1 (M+H)⁺.

2ª fracción eluida: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (5 mg, 4%). Goma amarilla. EM (EI): 487,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 227 y 228

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridina-2-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridina-2-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridin-2-ilsulfanil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 8, empleando el (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-metanosulfonilo-ciclo-pentanocarboxilato de etilo (ejemplo 186, paso 3) y la 2-mercaptopiridina. Semisólido ligeramente marrón (74%). EM (EI): 385,3 (M+H)⁺.

- 5 Paso 2: (1R,2R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridina-2-sulfonil)-ciclopentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica)

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 9, empleando el (1R,2R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridina-2-sulfonil)-ciclo-pentanocarboxilato de etilo (mezcla epimérica, ejemplo 227 y 228, paso 1). Goma blanca (92%). EM (EI): 417,3 (M+H)⁺.

- 10 Paso 3: ácido (1R,2R)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico (mezcla epimérica)

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 68/69, paso 10, empleando el (1R,2R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridina-2-sulfonil)-ciclopentano-carboxilato de etilo (mezcla epimérica, ejemplo 227 y 228, paso 2). Sólido amarillo (rendimiento cuantitativo). EM (EI): 389,2 (M+H)⁺.

Paso 4: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridina-2-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico y (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridina-2-sulfonil)-ciclopentano-carboxílico

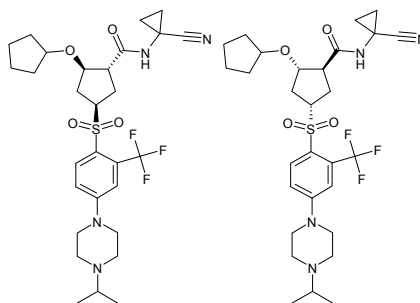
- 20 A una mezcla del ácido (1R,2R)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico (mezcla epimérica, 119 mg), la N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml), el hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio metanamino (235 mg) en acetonitrilo (3 ml) se le añade el clorhidrato 1-amino-ciclopropil-ciánico (45 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h, se concentra con vacío y se reparte 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, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente diclorometano/metanol (98:2 v/v), obteniéndose los compuestos epigrafiados.

- 30 1ª fracción eluida: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridina-2-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico (18 mg, 13%). Sólido ligeramente amarillo. EM (EI): 453,1 (M+H)⁺.

2ª fracción eluida: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridina-2-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico (49 mg, 35%). Goma amarilla. EM (EI): 453,1 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 229

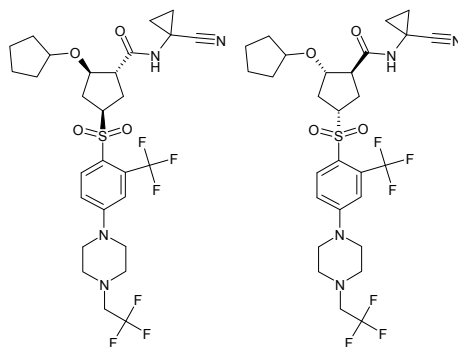
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-ciclopentiloxi-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 176 empleando la 1-isopropil-piperazina en lugar de la morfolina y la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluometil-benceno-sulfonil)-2-ciclopentiloxi-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 195) en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluometil-benceno-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 595,4 (M-H)⁻.

45 Ejemplo 230

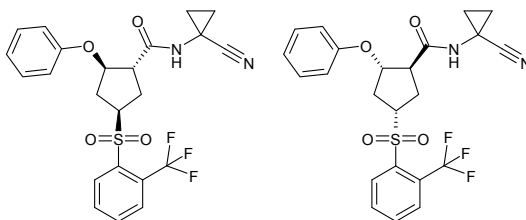
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-ciclopentiloxi-4-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclo-pentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 176 empleando la 1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazina en lugar de la morfolina y la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-ciclopentiloxi-ciclopentanocarboxílico (ejemplo 195) en lugar de la (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico. Sólido blanco. EM (EI): 635,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 231

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-fenoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-fenoxi-ciclopentanol

Se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h una mezcla del (1R,2S,4S)-4-[[tert-butil(difenil)silil]oxi]ciclo-pentano-1,2-diol (1000 mg, 2,80 mmoles, ejemplo 112, paso 2), el diacetato de trifenil-bismuto (1,6 g, 2,80 mmoles) y el Cu(OAc)₂ (16 mg, 0,0841 mmoles) en DCM (50 ml). Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de gel de sílice, que se lava con DCM (~300 ml) y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/EtOAc de 19:1 a 80:20), obteniéndose el compuesto epigrafiado (809 mg, 67%) en forma de goma incolora. EM (EI): 450,3 (M+NH₄)⁺.

Paso 2: (1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-2-fenoxi-ciclopentanocarbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 112, paso 4, en forma de goma incolora. EM (EI): 442,3 (M+H)⁺.

Paso 3: (1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-4-hidroxi-2-fenoxi-ciclopentanocarbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 5, en forma de aceite incoloro. EM (EI): 262,0 (M+OAc)⁻.

Paso 4: metanosulfonato de (1S,3S,4R) y (1R,3R,4S)-3-ciano-4-fenoxi-ciclopentilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 6, en forma de goma ligeramente amarilla. EM (EI): 282,1 (M+H)⁺.

Paso 5: (1S,2R,4R) y (1R,2S,4S)-2-fenoxi-4-(2-trifluor-metil-fenilsulfanil)-ciclopentanocarbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 7, en forma de goma amarilla. EM (EI): 422,1 (M+OAc)⁻.

Paso 6: (1S,2R,4R) y (1R,2S,4S)-2-fenoxi-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 169, paso 7, en forma de goma incolora. EM (EI): 394,0 (M+H)⁺.

Paso 7: (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-fenoxi-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 9, en forma de goma amarilla. EM (EI): 429,1 (M+H)⁺.

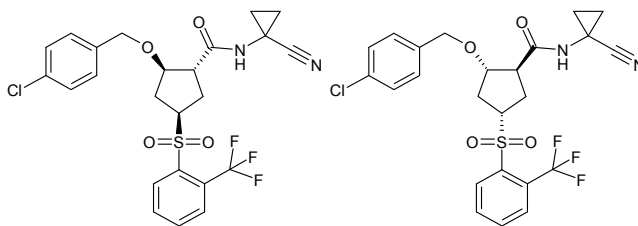
Paso 8: (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-fenoxi-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxilato de litio

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 10, en forma de mezcla con el 4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopent-1-enocarboxilato de litio. Se emplea la mezcla para el siguiente paso de reacción sin más purificación. EM (EI): 413,0 (M-H)⁻.

- 5 Paso 9: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-fenoxi-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico

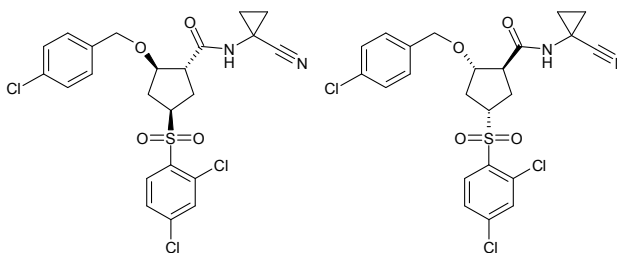
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 11, empleando el HATU/N-etil-N,N-diisopropil-amina en DMF en lugar del EDCI/HOBt/N-etil-N,N-diisopropil-amina en acetonitrilo, en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (EI): 477,1 (M-H)⁻.

- 10 Ejemplo 232
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico



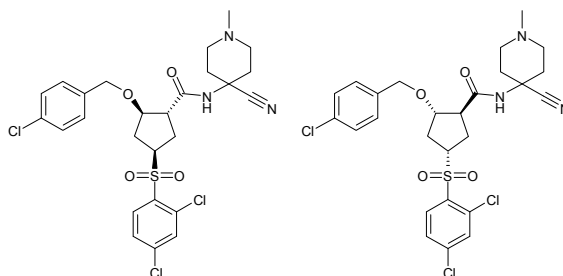
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46 empleando el bromuro de 4-cloro-bencilo junto con DCM como disolvente en lugar del yoduro de metilo en el paso 4. Sólido blanco mate. EM (EI): 525,1 (M-H)⁻.

- 20 Ejemplo 233
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico



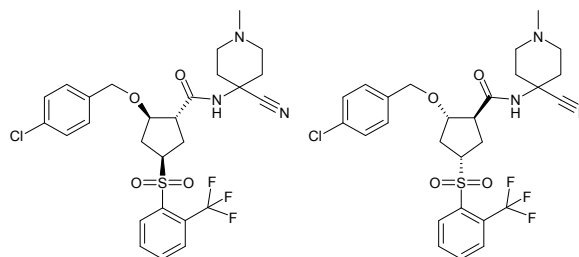
- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 50 empleando el bromuro de 4-cloro-bencilo junto con DCM como disolvente en lugar del yoduro de metilo en el paso 4. Sólido blanco mate. EM (EI): 525,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 234
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 50 empleando el bromuro de 4-cloro-bencilo junto con DCM como disolvente en lugar del yoduro de metilo en el paso 4 y la 4-amino-4-ciano-1-metilpiperidina (CAS 123194-00-3) en lugar del clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropanocarbonitrilo en el paso 11. Espuma ligeramente marrón. EM (EI): 582,2 (M-H)⁻.

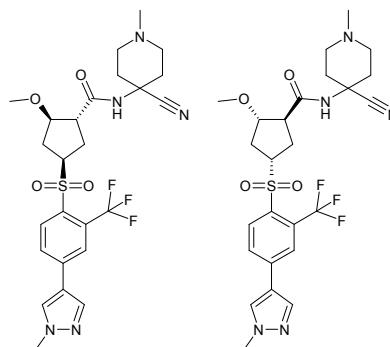
- 35 Ejemplo 235
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluor-metil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46 empleando el bromuro de 4-cloro-bencilo junto con DCM como disolvente en lugar del yoduro de metilo en el paso 4 y la 4-amino-4-ciano-1-metilpiperidina (CAS 123194-00-3) en lugar del clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropanocarbonitrilo en el paso 11. Espuma ligeramente amarilla. EM (EI): 582,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 236

(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxilato de metilo

Se pasa una corriente de argón a través de una mezcla del (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxilato de metilo (250 mg, 0,561 mmoles, el compuesto intermedio de la síntesis del ejemplo 58), el 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)-1H-pirazol (145 mg, 0,674 mmoles) y el Na₂CO₃ (161 mg, 1,516 mmoles) en DMF (4 ml) y agua (758 µl) durante 15 minutos. Después se añade un complejo 1:1 del cloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio(II) con el DCM (46 mg, 0,0561 mmoles) y se calienta la mezcla anaranjada a 80°C durante 3 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante de color marrón oscuro a temperatura ambiente y se vierte sobre una mezcla de hielo y una solución saturada de NaHCO₃. Se extrae esta mezcla 3 veces con EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan 2 veces con agua y con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna a través de gel de sílice (DCM/EtOAc de 90:10 a 60:40), obteniéndose el compuesto epigrafiado (232 mg, 93%) en forma de espuma marrón. EM (EI): 447,3 (M+H)⁺.

Paso 2: (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxilato de litio

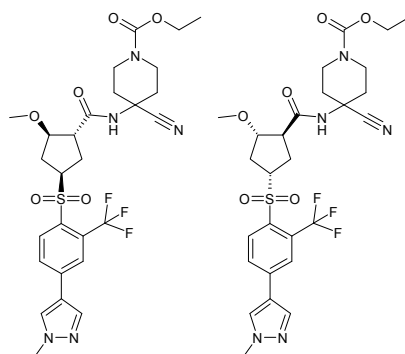
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 10, en forma de sólido rosa. EM (EI): 431,1 (M-H)⁻.

Paso 3: (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentano-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 11, empleando el HATU/N-etil-N,N-diisopropil-amina en DMF en lugar del EDCI/HOBt/N-etil-N,N-diisopropil-amina en acetonitrilo y la 4-amino-4-ciano-1-metil-piperidina (CAS 123194-00-3) en lugar del clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropanocarbonitrilo, en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (EI): 552,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 237

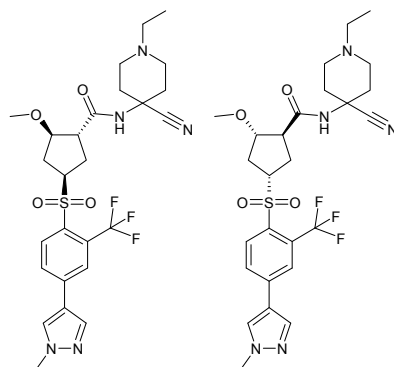
4-ciano-4-((1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxil)-amino)-piperidina-1-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 236 empleando el 4-amino-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo (CAS 161315-18-0) en lugar de la 4-amino-4-ciano-1-metilpiperidina en el paso 3. Espuma ligeramente amarilla. EM (EI): 610,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 238

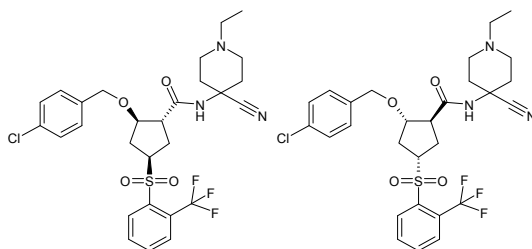
(4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 236 empleando el 4-amino-1-etil-piperidina-4-carbonitrilo (CAS 710350-60-0) en lugar de la 4-amino-4-ciano-1-metilpiperidina en el paso 3. Espuma ligeramente amarilla. EM (EI): 566,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 239

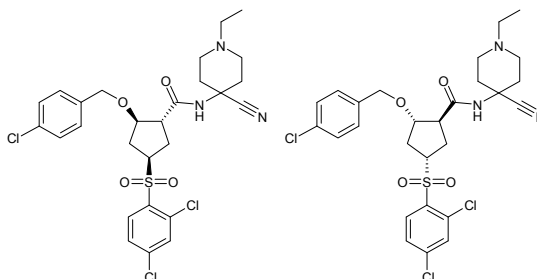
(4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46 empleando el bromuro de 4-cloro-bencilo junto con DCM como disolvente en lugar del yoduro de metilo en el paso 4 y el 4-amino-1-etil-piperidina-4-carbonitrilo (CAS 710350-60-0) en lugar del clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropano-carbonitrilo en el paso 11. Espuma ligeramente marrón. EM (EI): 596,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 240

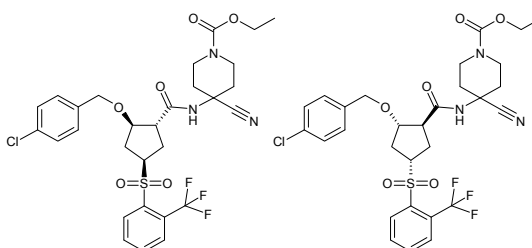
(4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 50 empleando el bromuro de 4-cloro-bencilo junto con DCM como disolvente en lugar del yoduro de metilo en el paso 4 y el 4-amino-1-etil-piperidina-4-carbonitrilo (CAS 710350-60-0) en lugar del clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropano-carbonitrilo en el paso 11. Espuma ligeramente marrón. EM (EI): 596,3 (M-H)⁺.

Ejemplo 241

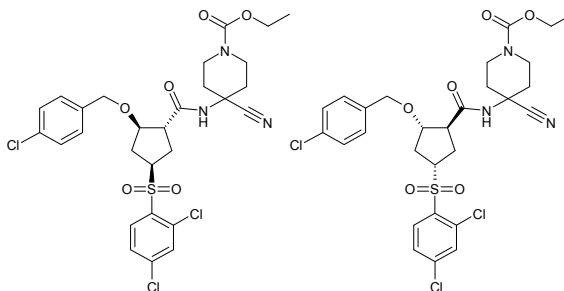
4-[[[(1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarbonil]-amino]-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46 empleando el bromuro de 4-cloro-bencilo junto con DCM como disolvente en lugar del yoduro de metilo en el paso 4 y el 4-amino-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo (CAS 161315-18-0) en lugar del clorhidrato del 1-amino-1-ciclo-propanocarbonitrilo en el paso 11. Espuma ligeramente amarilla. EM (EI): 640,0 (M-H)⁺.

Ejemplo 242

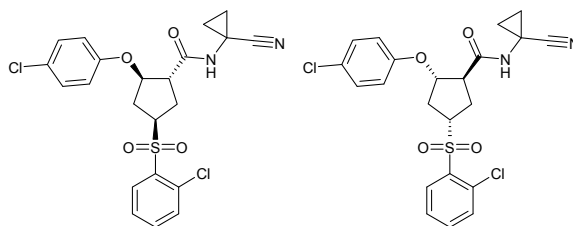
4-[[[(1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarbonil]-amino]-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 50 empleando el bromuro de 4-cloro-bencilo junto con DCM como disolvente en lugar del yoduro de metilo en el paso 4 y el 4-amino-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo (CAS 161315-18-0) en lugar del clorhidrato del 1-amino-1-ciclo-propanocarbonitrilo en el paso 11. Sólido ligeramente marrón. EM (EI): 640,0 (M-H)⁺.

Ejemplo 243

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoxi)-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxy)-2-(4-cloro-fenoxi)-ciclopentanol

En atmósfera de argón, a una solución de tris-(4-cloro-fenil)-bismutano (2,1 g, 3,86 mmoles) en DCM (25 ml) se le añade a temperatura ambiente el [bis(trifluoroacetoxi)yodo]-benceno (1,71 g, 3,86 mmoles) y se agita la mezcla durante 2,5 h. Después se le añaden el $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (191 mg, 1,053 mmoles) y una solución del (1R,2S,4S)-4-[[tert-butil(difenil)-sili]oxi]ciclopentano-1,2-diol (1250 mg, 3,51 mmoles, ejemplo 112, paso 2) en DCM (25 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añade más $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (64 mg, 0,351 mmoles) y se continúa la agitación durante 2 días. Después se le añaden una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae la mezcla 2 veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. Se purifica el aceite ligeramente amarillo restante por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/ EtOAc de 95:5 a 90:10), obteniéndose el compuesto epigrafiado (800 mg, 49%) en forma de goma ligeramente amarilla. EM (EI): 484,4 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Paso 2: (1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-4-(tert-butil-difenil-silaniloxy)-2-(4-cloro-fenoxi)-ciclopentanocarbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 112, paso 4, en forma de goma incolora. EM (EI): 493,3 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Paso 3: (1S,2R,4S) y (1R,2S,4R)-2-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-ciclopentanocarbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 5, en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): 269,2 ($\text{M}+\text{OAc}$)⁻.

Paso 4: metanosulfonato de (1S,3R,4S) y (1R,3S,4R)-3-(4-cloro-fenoxi)-4-ciano-ciclopentilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 6, en forma de goma ligeramente amarilla. EM (EI): 374,0 ($\text{M}+\text{OAc}$)⁻.

Paso 5: (1S,2R,4R) y (1R,2S,4S)-2-(4-cloro-fenoxi)-4-(2-cloro-fenilsulfanil)-ciclopentanocarbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 7, empleando el 2-cloro-tiofenol en lugar del 2-(trifluorometil)-tiofenol, en forma de goma ligeramente marrón. EM (EI): 421,8 ($\text{M}+\text{OAc}$)⁻.

Paso 6: (1S,2R,4R) y (1R,2S,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-(4-cloro-fenoxi)-ciclopentanocarbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 169, paso 7, en forma de goma amarilla. EM (EI): 413,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Paso 7: (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-(4-cloro-fenoxi)-ciclopentanocarboxilato de metilo

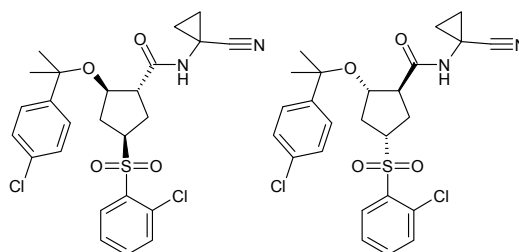
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 9, en forma de goma incolora. EM (EI): 429,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso 8: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoxi)-ciclopentanocarboxílico

A una solución del (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoxi)-ciclopentanocarboxilato de metilo (30 mg, 0,0699 mmoles) en DCM (3 ml) se le añaden el trimetil-aluminio (175 μl , solución 2M en tolueno, 0,349 mmoles), la trietilamina (29,1 μl , 0,210 mmoles) y el clorhidrato del 1-amino-1-ciclopropano-carbonitrilo (21 mg, 0,1757 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con salmuera y se extrae 3 veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. Se purifica el semisólido marrón restante por cromatografía a través de gel de sílice (DCM/ MeOH de 100:0 a 98:2), formándose un sólido amarillo (5 mg) que se tritura con éter, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3 mg, 9%) en forma de sólido blanco mate. EM (EI): 477,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 244

(1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il-oxi)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)ciclopentanocarboxamida



Paso 1: 2,2,2-tricloro-acetimidato de 1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etilo

A una suspensión de hidruro sódico (5,63 mg, 0,117 mmoles) en éter se le añade a 0°C una solución de 2-(4-cloro-fenil)-propan-2-ol (CAS 1989-25-9) en éter (1,5 ml). Se agita la mezcla durante 90 minutos, se le añade el tricloroacetitrilo (112 µl, 1,11 mmoles) y se continúa la agitación a 0°C durante 3 h. Se eliminan todos los componentes volátiles y se añaden el pentano (1 ml) y MeOH (4,74 µl). Se agita la suspensión durante 1 h. Por filtración y concentración del líquido filtrado se obtiene el compuesto epigrafiado mezclado con el 2-(4-cloro-fenil)-propan-2-ol, que se emplea para el siguiente paso de reacción sin más purificación.

Paso 2: (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-2-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etoxi]-ciclopentano-carboxilato de metilo

Se disuelven el (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de metilo (100 mg, 0,314 mmoles, ejemplo 48, paso 5) y el 2,2,2-tri-cloro-acetimidato de 1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etilo (270 mg, 0,514 mmoles) en una mezcla de DCM (1 ml) y ciclohexano (2 ml). Se les añade una solución del ácido trifluorometanosulfónico (0,836 µl, 0,00941 mmoles) en DCM (0,1 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 6 h. Se añade una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae la mezcla 3 veces con éter. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el aceite ligeramente amarillo restante por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/EtOAc 4:1 - 3:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (47 mg, 32%) en forma de sólido blanco. EM (EI): 488,1 (M+NH₄)⁺.

Paso 3: (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonyl)-2-[1-(4-cloro-fenil)-1-metil-etoxi]-ciclopentano-carboxilato de litio

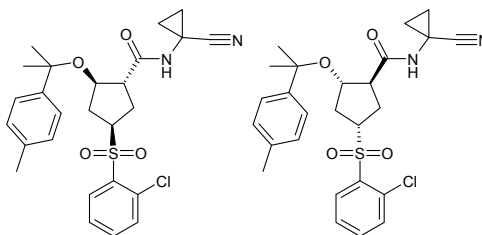
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 10, en forma de sólido blanco. EM (EI): 455,2 (M-H)⁻.

Paso 4: (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-(2-(4-clorofenil)-propan-2-iloxi)-4-(2-clorofenilsulfonyl)-N-(1-cianociclo-propil)ciclopentanocarboxamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 11 empleando el HATU/N-etil-N,N-diisopropil-amina en DMF en lugar del EDCI/HOBt/N-etil-N,N-diisopropil-amina en acetonitrilo, en forma de sólido blanco. EM (EI): 519,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 245

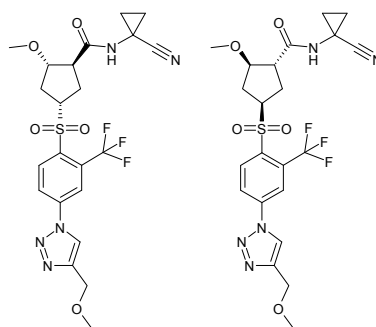
(1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-clorofenilsulfonyl)-N-(1-cianociclopropil)-2-(2-p-tolilpropan-2-iloxi)ciclopentano-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 244 empleando el 2-p-tolil-propan-2-ol en lugar del 2-(4-cloro-fenil)-propan-2-ol en el paso 1. Sólido blanco. EM (EI): 499,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 246

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S) y (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(4-metoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonyl]-ciclopentanocarboxílico



Paso 1: (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-azido-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxilato de metilo

- 5 A una solución del (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxilato de metilo (500 mg, 1,123 mmoles, compuesto intermedio de la síntesis del ejemplo 58) en DMA (5 ml) se le añade la azida sódica (146 mg, 2,246 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 26 h. Se le añade agua y se extrae la mezcla 3 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el aceite marrón restante por cromatografía a través de gel de sílice (DCM/EtOAc = 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado (351 mg, 77%) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (EI): 466,2 (M+OAc).

Paso 2: (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(4-metoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-trifluorometil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxilato de metilo

- 15 A una solución del (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(4-azido-2-trifluorometil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxilato de metilo (100 mg, 0,245 mmoles) en DCM (5 ml) se le añaden el éter de metilo y propargilo (26 mg, 0,371 mmoles) y el CuI (20 mg, immobilizado sobre una resina Amberlyst A-21, que carga 1,2 mmoles de CuI/g, obtenido con arreglo a Org. Letters 8, 1689, 2006) y se introduce la mezcla en un agitador durante una noche. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el aceite restante por cromatografía a través de gel de sílice (DCM/MeOH = 98:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (62 mg, 53%) en forma de aceite incoloro. EM (EI): 478,1 (M+H)⁺.

Paso 3: (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(4-metoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-trifluorometil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxilato de litio

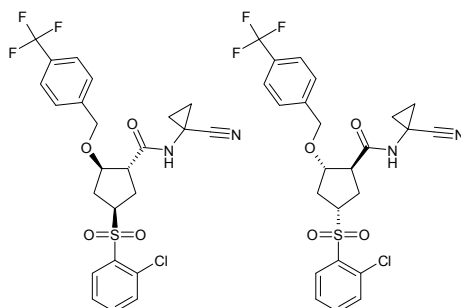
- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 10, en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (EI): 462,2 (M-H)⁻.

Paso 4: (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)- y (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(4-metoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 46, paso 11, empleando el HATU/N-etil-N,N-diisopropil-amina en DMF en lugar del EDCI/HOBt/N-etil-N,N-diisopropil-amina en acetonitrilo, en forma de sólido blanco. EM (EI): 526,2 (M-H)⁻.

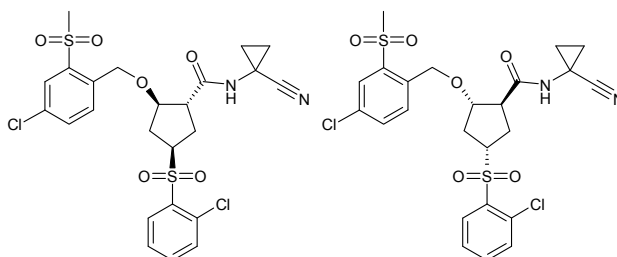
Ejemplo 247

- 35 (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(4-(trifluorometil)benciloxi)ciclopentanocarboxamida



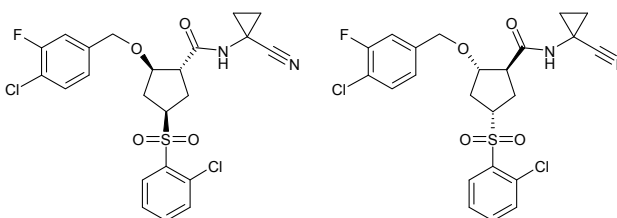
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 150 empleando el 1-bromometil-4-trifluorometil-benceno en lugar del 1-(bromometil)-4-metilbenceno. Sólido blanco. EM (EI): 527,0 (M+H)⁺.

- 40 Ejemplo 248
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2-metanosulfonil-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico



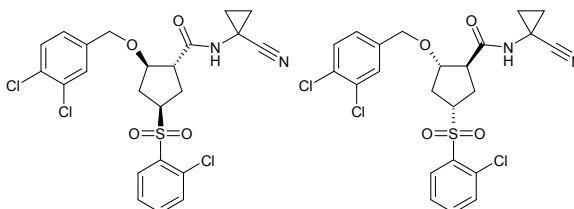
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 150 empleando el 1-bromometil-4-cloro-2-metanosulfonil-benceno en lugar del 1-(bromometil)-4-metilbenceno. Sólido blanco. EM (EI): 571,2 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 249**
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-3-fluor-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico



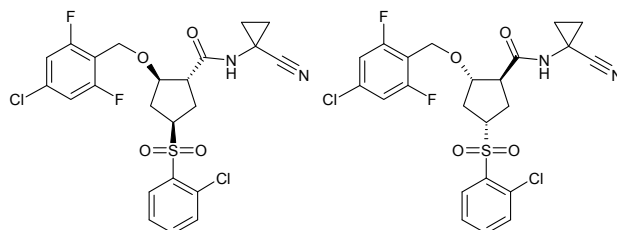
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 150 empleando el 4-bromometil-1-cloro-2-fluor-benceno en lugar del 1-(bromometil)-4-metilbenceno. Sólido ligeramente amarillo. EM (EI): 511,1 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 250**
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(3,4-dicloro-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico



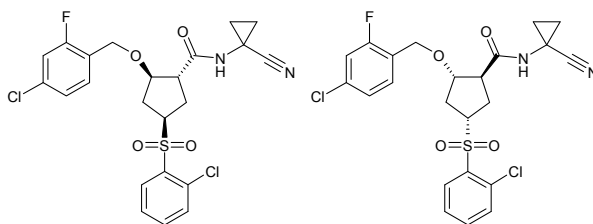
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 150 empleando el 4-bromometil-1,2-dicloro-benceno en lugar del 1-(bromometil)-4-metilbenceno. Sólido blanco mate. EM (EI): 527,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 251
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2,6-difluor-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 150 empleando el 2-(bromometil)-5-cloro-1,3-difluor-benceno en lugar del 1-(bromometil)-4-metilbenceno. Sólido blanco mate. EM (EI): 529,0 (M+H)⁺.

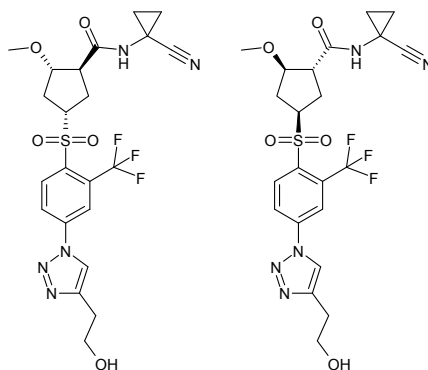
30 **Ejemplo 252**
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2-fluor-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 150 empleando el 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno en lugar del 1-(bromometil)-4-metilbenceno. Sólido blanco mate. EM (EI): 511,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 253

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S) y (1R,2R,4R)-4-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-trifluorometilbencenosulfonil}-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 246 empleando el 3-butin-1-ol en lugar del éter de metilo y propargilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (EI): 528,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 254

Ensayo de inhibición de la enzima cathepsina

Se mide la actividad de la enzima observando el incremento de la intensidad de fluorescencia causado por la descomposición del sustrato peptídico que contiene un fluoróforo, cuya emisión está atenuada en el péptido intacto.

Tampón de ensayo: fosfato potásico 100 mM de pH 6,5, EDTA-Na 5 mM, Triton X-100 0,001%, DTT 5 mM.

Enzimas (todas a 1 nM): Cathepsina S, Cat K, Cat B, Cat L humanas y murinas.

Sustrato (20 μM): Z-Val-Val-Arg-AMC, excepto para la Cat K, en la que se emplea Z-Leu-Arg-AMC (los dos de Bachem).

Z = benciloxycarbonilo.

AMC = 7-amino-4-metil-cumarina.

DTT = ditioneitol.

Volumen final: 100 μl.

Excitación: 360 nm, emisión: 465 nm.

Se añade la enzima a las diluciones de compuesto en placas de microvaloración de 96 hoyos y se inicia la reacción con el sustrato. Se mide la fluorescencia emitida durante 20 minutos, en este tiempo se observa un aumento lineal cuando no hay inhibidor. Se calcula la IC₅₀ por métodos estándar.

La inhibición de la Cat S humana, de la Cat S murina, de la Cat K humana, de la Cat K murina, de la Cat B humana, de la Cat B murina, de la Cat L humana y de la Cat L murina se ha medido por separado. Los resultados obtenidos para la Cat S humana se recogen en la tabla siguiente.

ES 2 466 720 T3

Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)
1	0,0006	86	0,0005	171	0,0012
2	0,0007	87	0,0002	172	0,000435
3	0,0005	88	0,0091	173	0,000217
4	0,0006	89	0,0074	174	0,00017
5	0,0006	90	0,0004	175	0,00048
6	0,0008	91	0,0005	176	0,001467
7	0,0007	92	0,385	177	0,000923
8	0,0004	93	0,565	178	0,000885
9	0,0009	94	0,29	179	0,0003
10	0,425	95	0,14	180	0,15745
11	0,003	96	0,213	181	0,001325
12	0,0008	97	0,157	182	0,0038
13	0,001	98	0,16	183	0,0002
14	0,0109	99	0,5	184	0,00016
15	0,0074	100	0,17	185	0,000725
16	0,0004	101	0,61	186	0,00215
17	0,0011	102	0,27	187	0,00107
18	0,002	103	0,0207	188	0,000985
19	0,0005	104	1,2033	189	0,000675
20	0,0043	105	0,0223	190	0,00084
21	0,0049	106	1,01	191	0,000575
22	0,0055	107	0,0202	192	0,000155
23	0,0015	108	0,0212	193	0,001667
24	0,0096	109	0,0004	194	0,000713
25	0,0026	110	0,0006	195	0,000917
26	0,0015	111	0,0004	196	0,000215
27	0,0062	112	0,0006	197	0,00014
28	0,0255	113	0,0011	198	0,000135
29	0,0725	114	0,0003	199	0,000135
30	0,001	115	0,0002	200	0,000445
31	0,0002	116	0,0003	201	0,00034
32	0,0004	117	0,0011	202	0,00038
33	0,0016	118	0,003	203	0,000195
34	0,0025	119	0,0061	204	0,000135
35	0,004	120	0,0002	205	0,000325
36	0,0004	121	0,0002	206	0,0014
37	0,0009	122	0,0002	207	0,000895
38	0,5333	123	0,0001	208	0,00145
39	0,445	124	0,0002	209	0,00054
40	0,23	125	0,0003	210	0,00021

ES 2 466 720 T3

Ejemplo	IC ₅₀	Ejemplo	IC ₅₀	Ejemplo	IC ₅₀
41	0,0001	126	0,0006	211	0,000255
42	0,0255	127	0,0011	212	0,000215
43	0,345	128	0,0007	213	0,00016
44	1,295	129	0,0006	214	0,00285
45	0,0001	130	0,0004	215	0,0066
46	0,0058	131	0,0012	216	0,0016
47	0,0078	132	0,0012	217	0,00103
48	0,12	133	0,0005	218	0,00092
49	0,0823	134	0,0014	219	0,006767
50	0,025	135	0,0024	220	0,0036
51	0,02	136	0,0013	221	0,00835
52	11,6567	137	0,0048	222	0,0058
53	6,6867	138	0,0004	223	0,00031
54	0,0021	139	0,0003	224	0,032
55	0,0021	140	0,0002	225	0,00038
56	0,0248	141	0,0002	226	0,05
57	0,0218	142	0,0002	227	0,000555
58	0,0062	143	0,000523	228	0,091
59	0,004	144	0,145	229	7,00E-06
60	0,0265	145	0,00125	230	2,75E-05
61	0,0003	146	0,00225	231	0,00125
62	0,0014	147	0,000227	232	0,00185
63	0,0013	148	0,515	233	0,0105
64	0,012	149	0,001933	234	0,019
65	0,008	150	0,004155	235	0,0073
66	0,0007	151	0,002995	236	0,0018
67	0,0006	152	0,0042	237	0,0022
68	0,0022	153	0,0255	238	0,00235
69	0,81	154	0,00755	239	0,00625
70	0,0034	155	0,1072	240	0,0255
71	3,0833	156	0,0315	241	0,012
72	0,0012	157	0,0615	242	0,092
73	0,001	158	0,00063	243	0,00145
74	0,0007	159	0,000385	244	0,01465
75	0,0005	160	0,000165	245	0,01145
76	0,0006	161	0,0015	246	0,00125
77	0,0006	162	0,014667	247	0,005985
78	0,0003	163	0,011133	248	0,0035
79	0,6833	164	0,003	249	0,00695
80	1,03	165	0,006833	250	0,0625
81	0,0006	166	0,0006	251	0,00611
82	0,0006	167	0,001467	252	0,00499

Ejemplo	IC ₅₀	Ejemplo	IC ₅₀	Ejemplo	IC ₅₀
83	0,0002	168	0,001267	253	0,000675
84	0,0007	169	0,001233		
85	0,0005	170	0,000587		

En el ensayo anterior, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ comprendidos entre 0,00001 y 100 µM, con preferencia entre 0,00001 y 50 µM, con mayor preferencia entre 0,00001 y 20 µM.

5 Ejemplo A

Puede utilizarse compuesto de la fórmula (I) de modo de por sí conocido como ingrediente activo para la producción de tabletas de la composición siguiente:

	<u>por tableta</u>
ingrediente activo	200 mg
10 celulosa microcristalina	155 mg
almidón de maíz	25 mg
talco	25 mg
hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg

15	425 mg

Ejemplo B

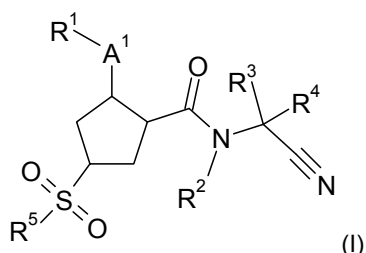
Puede utilizarse un compuesto de la fórmula (I) de modo de por sí conocido como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente:

	<u>por cápsula</u>
ingrediente activo	100,0 mg
20 almidón de maíz	20,0 mg
lactosa	95,0 mg
talco	4,5 mg
25 estearato magnésico	0,5 mg

	220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la que

A¹ es oxígeno, carbonilo, -CH₂O-, -CH₂-, -CONR¹¹- o está ausente;

R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, halofenilo, alcoxibencilo, carboxi, morfolinilo, alquilmorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, 2-oxo-6-aza-espiro-[3.3]heptanilo, piperidinilo, alquimpiperidinilo, hidroxipiperidinilo, halofenilpiperidinilo, piperazinilo, alquimpiperazinilo, azetidino, haloazetidino, hidroxiazetidino, alcoxiazetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, hidroxipiridazinilo, halopirrolidinilo, formilo, piridinilo, halopiridinilo, tetrahidropirranilo o tiopirranilo;

R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo y fenilo;

o R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo, alquimpiperidinilo o alcoxycarbonilpiperidinilo;

o R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono a los que están unidos forman un pirrolidinilo;

R⁵ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, naftilo, alquimpiridazinilo, piridinilo, halopiridinilo, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, alcoxi, alcoxialcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, fenilo, halofenilo, halofenilo, alquilsulfonilfenilo, aminosulfonilfenilo, piridinilo, alquimpiridinilo, halopiridinilo, alcoxipiridinilo, haloalquilpiridinilo, alquilsulfonilpiridinilo, alquiltiazolilo, piperidinilo, halopiperidinilo, hidroxipiperidinilo, 1H-pirazolilo, alquil-1H-pirazolilo, alquil-2H-pirazolilo, hidroxialquil-1H-pirazolilo, alcoxialquil-1H-pirazolilo, alcoxycarbonilpirazolilo, carboxialquilpirazolilo, aminocarbonilalquil-1H-pirazolilo, alquilaminocarbonilalquilpirazolilo, oxetanilalquil-1H-pirazolilo, pirimidinilo, alquiltiofenilo, piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, alquilisoxazolilo, cicloalquilpiperazinilo, pirazinilo, halopirazinilo, haloazetidino, 2-oxo-6-aza-espiro[3.3]-heptanilo, halopirrolidinilo, alquimpiperazinilo, cicloalquilpiperazinilo, haloalquilpiperazinilo, carbonilpiperazinilo, alquilcarbonilpiperazinilo, oxetaniloxi y morfolinilo;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde

“alquilo”, solo o en combinación, es un grupo de alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono;

“cicloalquilo”, solo o en combinación, es un anillo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono;

y

“alcoxi”, solo o en combinación, es un grupo de la fórmula alquilo-O- en donde el término “alquilo” tiene el significado antes indicado.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

A¹ es oxígeno, carbonilo, -CH₂O-, -CONR¹¹- o está ausente;

R¹ es hidrógeno, alquilo, fenilo, halofenilo, carboxi, morfolinilo, alquilmorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, 2-oxo-6-aza-espiro[3.3]heptanilo, piperidinilo, alquimpiperidinilo, hidroxipiperidinilo, piperazinilo, alquimpiperazinilo, azetidino, haloazetidino, hidroxiazetidino, alcoxiazetidino, 8-oxo-3-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, hidroxipiridazinilo o halopirrolidinilo;

R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo y fenilo;

o R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o alquimpiperidinilo;

o R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono a los que están unidos forman pirrolidinilo;

R⁵ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o naftilo, dicho fenilo sustituido es un fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, halofenilo, halofenilo, alquilsulfonilfenilo, aminosulfonilfenilo, piridinilo, alquimpiridinilo, halopiridinilo, alcoxipiridinilo, haloalquilpiridinilo, alquilsulfonilpiridinilo, alquiltiazolilo, piperidinilo, 1H-pirazolilo, alquil-1H-pirazolilo, alquil-2H-pirazolilo, pirimidinilo, alquiltiofenilo, piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, alquilisoxazolilo, cicloalquilpiperazinilo, pirazinilo, halopirazinilo, haloazetidino, 2-oxo-6-aza-espiro[3.3]heptanilo, halopirrolidinilo, alquimpiperazinilo, cicloalquilpiperazinilo, carbonilpiperazinilo y oxetaniloxi;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que A¹ es oxígeno, carbonilo o -CH₂O-.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que A¹ es oxígeno.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R¹ es alquilo, halofenilo, morfolinilo o haloazetidínilo.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que R¹ es metilo, etilo, clorofenilo o difluorazetidínilo.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R² es hidrógeno.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o alquilpiperidínilo.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo o metilpiperidínilo.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que R⁵ es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilpiridinilo, haloalquilpiridinilo, alquil-1H-pirazolilo y piridazinilo.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en el que R⁵ es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre metilo, cloro, trifluormetilo, trifluoretoxi, metilpiridinilo, trifluormetilpiridinilo, metil-1H-pirazolilo y piridazinilo.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en el que R¹¹ es metilo, etilo o tert-butilo.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, elegido entre:
 - cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-(tolueno-4-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-(tolueno-3-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2,4-difluor-benceno-sulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoyl)-ciclopentanocarboxílico;
 - (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(piperidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(piperazina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-((1R,5S)-8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-((1R,5S)-3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(4-metil-piperidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 - (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(1,1-dioxo-1-tiomorfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(3-etoxi-azetidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(3-metoxi-azetidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(azetidina-1-carbonil)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-carboxílico;
 1-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] 2-dietilamida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 10 1-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] 2-dimetilamida del ácido (1R,2R,4R)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico;
 1-tert-butilamida 2-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] del ácido (1R,2R,4S)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico;
 1-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] 2-metilamida del ácido (1R,2R,4S)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (ciano-fenil-metil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 20 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (ciano-dimetil-metil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclobutil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-benceno-sulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-(naftaleno-1-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 30 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(morfolina-4-carbonil)-4-fenilmetanosulfonil-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-ciclopropilmetano-sulfonil-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-piridin-2-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-piridin-2-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 40 1-[(1-ciano-ciclopropil)-amida] 2-[(4-fluor-fenil)-amida] del ácido (1R,2R,4S)-4-bencenosulfonil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico;
 cianometil-amida del ácido 3-(2-cloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 45 (S)-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxil]-pirrolidina-2-carbonitrilo;
 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 65 cianometil-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2,4-dicloro-benceno-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1S,2S,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-hidroxi-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-propoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-propoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-propoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-propoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-fluor-fenoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-(4-fluor-fenoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2',4'-difluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2',4'-difluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4'-fluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4'-fluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 45 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1H-pirazol-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1H-pirazol-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3',4'-difluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(3',4'-difluor-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4'-metanosulfonil-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4'-metanosulfonil-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4'-sulfamoi-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-ciclo-
 pentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4'-sulfamoi-3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-ciclo-
 pentanocarboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-
 ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-
 ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-
 ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-
 ciclopentanocarboxílico;
- 15 cianometil-amida del ácido (1R,3R)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentano-
 carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentano-
 carboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(6-metil-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-
 ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(6-metil-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-
 ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-pirimidin-5-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclo-
 pentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-pirimidin-5-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclo-
 pentanocarboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-2-
 metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1S,2S,4S)-4-[4-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-2-(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido trifluormetil-bencenosulfonil]-2-
 metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(5-fluor-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-
 ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(5-fluor-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-
 ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(5-metil-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-
 ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(5-metil-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-
 ciclopentanocarboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-
 ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-
 ciclopentanocarboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-
 ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-
 ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-
 metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-
 metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentano-
 carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-4-metoxi-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentano-
 carboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(5-cloro-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-
 ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(5-cloro-piridin-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-
 ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-
 metoxi-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-
 metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-
 ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-((R/S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-(2-cloro-4-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-(2-cloro-4-morfolin-4-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3R)-3-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3S)-3-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico;
- 35 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-metoximetil-ciclopentanocarboxílico;
- cianometilamida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- 40 cianometilamida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-benceno-sulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[2-trifluormetil-4-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[2-trifluormetil-4-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-piridazin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-piridazin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-pirazin-2-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-pirazin-2-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-isopropoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-isopropoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-etoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-etoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-etoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-etoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-etoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-etoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-etoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-etoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-fluor-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(6-cloro-pirazin-2-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-ciclo-propil-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(5'-cloro-[2,2']bipirazinil-6-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(oxetan-3-iloxi)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]-hept-6-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentano-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluor-azetidina-1-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-di-fluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-metoxi-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-iso-propoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-iso-propoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-isopropoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-isopropoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-iso-propoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico; y

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-iso-propoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
o las sales de los mismos.

- 5 15. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, elegido entre:
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoximetil)-ciclo-
- 15 pentanocarboxílico;
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[2-trifluormetil-4-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[2-trifluormetil-4-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-piridazin-4-il-2-trifluormetil-benceno-
- 25 sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-piridazin-4-il-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-etoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-etoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentano-carboxílico;
- 35 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico; y
(4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
o una sal de los mismos.
- 45 16. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, elegido entre:
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[2-trifluormetil-4-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[2-trifluormetil-4-(2-trifluormetil-piridin-4-il)-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-piridazin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-piridazin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclo-pentanocarboxílico;
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-etoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico; y
(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-etoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-benceno-sulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 65 o una sal de los mismos.

17. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, elegido entre:
- 5 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentano-carboxílico;
- cianometil-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- 10 cianometil-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(4-fluor-fenoximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-[4-(4-fluor-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-pirazol-1-il)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[2-cloro-4-(4-metil-pirazol-1-il)-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1R,2R,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(4-metilbenciloxi)ciclopentanocarboxamida;
- (1S,2S,4S)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(4-metilbenciloxi)ciclopentanocarboxamida;
- 20 (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-2-(trifluormetil)benciloxi)-4-(2-cloro-fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)ciclopentanocarboxamida;
- (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-2-(trifluormetil)benciloxi)-4-(2-cloro-fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)ciclopentanocarboxamida;
- formiato de (1R,2R,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-ciclopentilmetilo;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-bromo-benciloxi)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-bromo-benciloxi)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-hidroximetil-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-isopropoximetil-ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-fluormetil-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-piridin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(piridin-4-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-fenoximetil-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(piridin-3-iloximetil)-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil}-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil}-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(3-trifluormetil-bifenil-4-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil}-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil}-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-(4-morfolin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-(4-morfolin-4-il-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (4-{4-[(1R,3R,4R)-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-ciclopentanosulfonil]-3-trifluormetil-fenil}-pirazol-1-il)-acetato de metilo;
- 35 (4-{4-[(1S,3S,4S)-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-ciclopentanosulfonil]-3-trifluormetil-fenil}-pirazol-1-il)-acetato de metilo;
- (1R,2R,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(2,4-dicloro-5-fluorbenciloxi)ciclopentanocarboxamida;
- (1S,2S,4S)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(2,4-dicloro-5-fluorbenciloxi)ciclopentanocarboxamida;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2[(tetrahidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2[(tetrahidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-ciclobutoxi-ciclopentano-carboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-ciclobutoxi-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-[(tetra-hidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-[(tetra-hidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentano-carboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-[(tetra-hidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclo-pentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-[(tetra-hidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclo-pentanocarboxílico;
- 55 ácido (4-{4-[(1R,3R,4R)-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-ciclopentanosulfonil]-3-trifluormetil-fenil}-pirazol-1-il)-acético;
- ácido (4-{4-[(1S,3S,4S)-3-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-metoxi-ciclopentanosulfonil]-3-trifluormetil-fenil}-pirazol-1-il)-acético;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-cloro-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-{4-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil}-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-{4-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil}-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-ciclopentiloxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(4-bromo-2-trifluormetil-bencenosulfonil)-2-ciclopentiloxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metil-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[2-cloro-4-(2-cloro-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-4-metil-bencenosulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(tolueno-3-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-butoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-butoxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-butoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-butoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;

- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-[1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-[1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R) y (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metilcarbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(1-dimetilcarbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(1-dimetilcarbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-[(tetra-hidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-[(tetra-hidro-1,1-dioxo-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-butoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-butoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-pentiloxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-pentiloxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- 35 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-[4-(1-etilcarbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-[4-(1-etilcarbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(6-metil-piridazina-3-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-4-(5-cloro-piridina-2-sulfonil)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 45 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridina-2-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4S)-2-(3,3-di-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(piridina-2-sulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 50 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-ciclo-pentiloxi-4-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-fenoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-fenoxi-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;

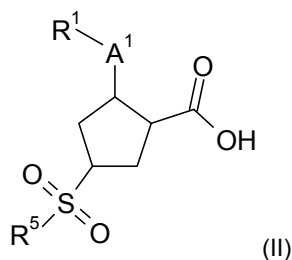
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 5 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 10 (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 4-ciano-4-(((1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarbonil)-amino)-piperidina-1-carboxilato de etilo;
- 15 4-ciano-4-(((1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarbonil)-amino)-piperidina-1-carboxilato de etilo;
- (4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- 20 (4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 25 (4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- (4-ciano-1-etil-piperidin-4-il)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-ciclopentanocarboxílico;
- 4-(((1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarbonil)-amino)-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo;
- 30 4-(((1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-ciclopentanocarbonil)-amino)-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo;
- 4-(((1R,2R,4R)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarbonil)-amino)-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo;
- 35 4-(((1S,2S,4S)-2-(4-cloro-benciloxi)-4-(2,4-dicloro-benceno-sulfonil)-ciclopentanocarbonil)-amino)-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoxi)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-fenoxi)-ciclopentanocarboxílico;
- 40 (1R,2R,4R)-2-(2-(4-clorofenil)propan-2-iloxi)-4-(2-cloro-fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)ciclopentanocarboxamida;
- (1S,2S,4S)-2-(2-(4-clorofenil)propan-2-iloxi)-4-(2-cloro-fenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)ciclopentanocarboxamida;
- (1R,2R,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(2-p-tolilpropan-2-iloxi)ciclopentanocarboxamida;
- 45 (1S,2S,4S)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(2-p-tolilpropan-2-iloxi)ciclopentanocarboxamida;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-2-metoxi-4-[4-(4-metoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(4-metoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-2-trifluormetil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico;
- (1R,2R,4R)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(4-(trifluormetil)benciloxi)ciclopentanocarboxamida;
- 50 (1S,2S,4S)-4-(2-clorofenilsulfonil)-N-(1-cianociclopropil)-2-(4-(trifluormetil)benciloxi)ciclopentanocarboxamida;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2-metanosulfonil-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2-metanosulfonil-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- 55 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-3-fluor-benciloxi)-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-3-fluor-benciloxi)-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(3,4-dicloro-benciloxi)-ciclopentano-carboxílico;
- 60 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(3,4-dicloro-benciloxi)-ciclopentano-carboxílico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2,6-difluor-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico;
- 65 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2,6-difluor-benciloxi)-ciclopentanocarboxílico;

(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2-fluor-benciloxi)-ciclopentano-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-cloro-2-fluor-benciloxi)-ciclopentano-carboxílico;
 5 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1S,2S,4S)-4-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-trifluometil-benceno-sulfonil}-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico; y
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-4-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-2-trifluometil-benceno-sulfonil}-2-metoxi-ciclopentanocarboxílico.

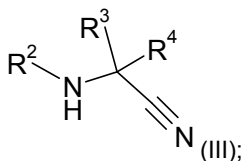
10 18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 de la fórmula (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2R,4R)-2-metoxi-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluometil-bencenosulfonil]-ciclopentanocarboxílico o una sal de los mismo.

15 19. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 que consiste en uno de los pasos siguientes:

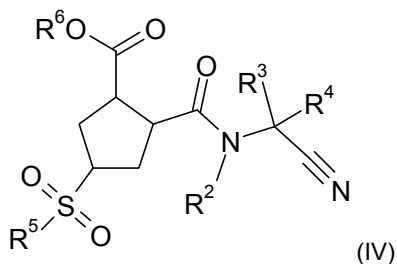
(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



en presencia de un compuesto de la fórmula (III)

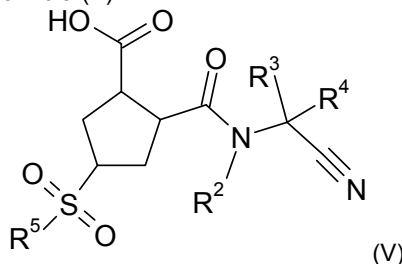


(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (IV)



en presencia de una base; o

(c) la reacción de un compuesto de la fórmula (V)



en presencia de $R^{11}NH_2$ o $R^1R^{11}NH$ y un agente de condensación o un agente activador;
 en las que R^{11} , de R^1 a R^5 y A^1 tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 y R^6 es alquilo.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.
- 5 21. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 y un vehículo terapéuticamente inerte.
22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 para uso como una sustancia terapéuticamente activa en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la aterosclerosis, el aneurismo aórtico abdominal, las enfermedades arteriales periféricas o la nefropatía diabética.