

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 512 445**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2011 E 11776459 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2635562**

54 Título: **Derivados de pirrolidina utilizados como inhibidores de la catepsina**

30 Prioridad:

05.11.2010 EP 10190239

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

24.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BANNER, DAVID;
GRETHER, UWE;
HAAP, WOLFGANG;
KUEHNE, HOLGER;
MAUSER, HARALD y
PLANCHER, JEAN-MARC

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 512 445 T3

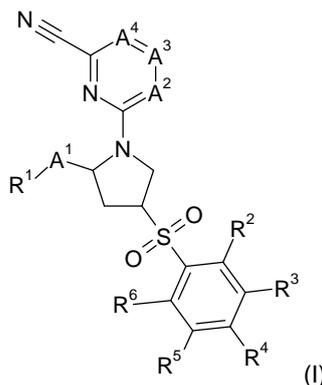
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Derivados de pirrolidina utilizados como inhibidores de la catepsina

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia y/o profilaxis de un mamífero y, en particular, a compuestos que son inhibidores preferentes de la cisteína-proteasa catepsina, en especial 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:

R¹ es hidrógeno, alquilo, morfolinilo, haloalquilamino, alquiloxadiazolilo, hidroxilo, halopirrolidinilo, azetidínilo, alquilamino, amino, cianoalquilamino, halofenilalquilamino o cianocicloalquilamino;

15

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalquiloxi, halógeno, hidroxilo, cianopirazinilo, pirazolilo, alquilpirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 6-oxo-6H-piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, piperidinilo, difluorpirrolidinilo, fenilimidazolilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, morfolinilo, oxo-morfolinilo, oxo-piridinilo, 2-oxo-2H-pirazinilo, difluorpiperidinilo, haloalquilpiperidinilo, piperidinilalcoxi, oxetanilo, alquilpirazolilo, halopiridinilo, alquilpiridinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halofenilo, alquilcarbonilaminocicloalquilalquilo, haloalquilpiperazinilo, alquilamino, alcocalquilpiperazinilo, cicloalquilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, 5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, alquilimidazolilo, azetidínilo, cicloalquilpiperazinilo, alquilimidazolilo, alcocalcoxi, imidazo[4,5-c]piridinilo, alquilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, haloazetidínilo, pirimidínilo y alquenilo;

20

A¹ es -CH₂-, carbonilo, -C(O)O- o está ausente;

25

A² es nitrógeno o CR⁷;

A³ es nitrógeno o CR⁸;

A⁴ es nitrógeno o CR⁹;

R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, haloalquilaminocarbonilo; halofenilalquilaminocarbonilo, fenilcicloalquilaminocarbonilo, haloalquilfenilalquilaminocarbonilo, halofenilcicloalquilaminocarbonilo o halofenilcicloalquilalquilaminocarbonilo;

30

R⁸ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno o hidroxilo;

o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o pirrolidinilo sustituido, dicho pirrolidinilo sustituido es pirrolidinilo N-sustituido con haloalquilo o formilo;

35

R⁹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno o nitro;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

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, la glomerulonefritis, la degeneración macular propia de la edad, la nefropatía diabética y la retinopatía diabética. Además son trastornos indicados que se puedan tratar con un inhibidor de la catepsina S las enfermedades de índole inmune, por ejemplo la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, 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

50

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.

5 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, D., 'Papain-like cysteine proteases', *Curr. Protoc. Protein Sci.*, capítulo 21, unidad 21-2, 2001; Roberts, R., 'Lysosomal cysteine proteases: structure, function and inhibition of cathepsins', *Drug News Perspect.* 18 (10), 605-14, 2005).

15 La catepsina S se expresa principalmente en células que presentan antígenos, por ejemplo macrófagos y células dendríticas así como células de músculo liso (Hsing, L.C. y Rudensky, A.Y., 'The lysosomal cysteine proteases in MHC class II antigen presentation', *Immunol. Rev.* 207, 229-41, 2005; Rudensky, A. y Beers, C., 'Lysosomal cysteine proteases and antigen presentation', *Ernst Schering Res. Found. Workshop* (56), 81-95, 2006). La catepsina S se expresa débilmente en el tejido arterial normal, pero se observa que su regulación es muy crecida en las arterias ateroscleróticas (Liu, J. y col., 'Increased serum cathepsin S in patients with atherosclerosis and diabetes', *Atherosclerosis* 186 (2), 411-9, 2006; Sukhova, G.K. y col., '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, 1998).

20 Los datos preclínicos sugieren que la función de la catepsina S es crítica para la aterosclerosis, ya que los ratones deficientes en catepsina S tienen un fenotipo de aterosclerosis reducido, cuando se 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 de APO-E se ha observado una reducción significativa de los episodios agudos de ruptura de placas. Cuando se introduce una enfermedad renal crónica en la Cat-S de los ratones deficientes de APO-E se observa una fuerte reducción de la calcificación acelerada, principalmente como actividad anti-aterosclerótica en arterias y válvulas cardíacas (Aikawa, E. y col., 'Arterial and aortic valve calcification abolished by elastolytic cathepsin S deficiency in chronic renal disease', *Circulation* 119 (13), 1785-94, 2009; de Nooijer, R. y col., 'Leukocyte cathepsin S is a potent regulator of both cell and matrix turnover in advanced atherosclerosis', *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29 (2), 188-94, 2009; Rodgers, K.J. y col., 'Destabilizing role of cathepsin S in murine atherosclerotic plaques', *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26 (4), 851-6, 2006; Sukhova y col., 'Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice', *J. Clin. Invest.* 111 (6), 897-906, 2003). Esto sugiere que un inhibidor potencial de la catepsina 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.

40 Estos fenotipos descritos en los modelos de aterosclerosis son consistentes con las funciones celulares ya conocidas de la catepsina S. En primer lugar, la catepsina S interviene en la degradación de la estructura extracelular que estabiliza a la placa. En particular, la catepsina S tiene una potente actividad elatinolítica y puede ejercerla a pH neutro, un rasgo que distingue la catepsina S de las demás catepsinas. En segundo lugar, la catepsina 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., '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, 2004; Driessen, C. y col., 'Cathepsin S controls the trafficking and maturation of MHC class II molecules in dendritic cells', *J. Cell. Biol.* 147 (4), 775-90, 1999; Rudensky, A. y Beers, C., 'Lysosomal cysteine proteases and antigen presentation', *Ernst Schering Res. Found. Workshop*, (56), 81-95, 2006).

50 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., 'Role of cathepsin S in ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation', *Pulm. Pharmacol. Ther.* 22 (1), 27-32, 2009). Además, debido a sus funciones extracelulares en la degradación de la estructura o matriz, la inhibición de la catepsina S tendrá también su impacto en la formación de neointima y en la angiogénesis (Burns-Kurtis, C.L. y col., 'Cathepsin S expression is up-regulated following balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit', *Cardiovasc. Res.* 62 (3), 610-20, 2004; Cheng, X.W. y col., '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, 2004; Shi, G.P. y col., 'Deficiency of the cysteine protease cathepsin S impairs microvessel growth', *Circ. Res.* 92 (5), 493-500, 2003; Wang, B. y col., 'Cathepsin S controls angiogenesis and tumor growth via matrix-derived angiogenic factors', *J. Biol. Chem.* 281 (9), 6020-9, 2006). Un inhibidor de la catepsina S podría ser, pues, útil para diversos planteamientos patológicos distintos.

65 La catepsina S desempeña también un papel en la reducción del crecimiento tumoral y de la invasión de células tumorales, tal como ha descrito Roberta E. Burden en *Clin. Cancer Res.* 15(19), 2009. Además, los ratones "knock out" de catepsina S nefrectomizados presentan una reducción significativa de la calcificación arterial si se comparan con los ratones nefrectomizados de tipo salvaje. Esto indica que la inhibición de la catepsina 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).

5 La catepsina L posee un perfil de expresión más amplio que la catepsina S y se han publicado datos que sugieren un rol de la catepsina L en la aterosclerosis, p.ej. los ratones deficientes en LDLrec & Cat-L presentan un fenotipo aterosclerótico reducido (Kitamoto, S. y col., 'Cathepsin L deficiency reduces diet-induced atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-knockout mice', *Circulation* 115 (15), 2065-75, 2007). 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 catepsina 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., 'Proteolytic processing of dynamin by cytoplasmic cathepsin L is a mechanism for proteinuric kidney disease', *J. Clin. Invest.* 117 (8), 2095-104, 2007).

Información adicional de antecedentes puede encontrarse en la WO 2010/121918 A1 y WO 01/47886 A1.

15 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).

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

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

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

45 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.

50 Los términos "haloalquilo", "halocicloalquilo" y "halo-alcoxi", 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.

55 Los términos "halofenilo", "halopirrolidinilo", "halopiridinilo" y "haloazetidínilo", solos o en combinación, indican un grupo fenilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piridinilo y un grupo azetidínilo sustituidos por lo menos por un halógeno, pero sustituidos con preferencia de una a tres veces por halógeno.

Los términos "hidroxilo" e "hidroxi", solos o en combinación, significan el grupo -OH.

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

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

El término "amino", solo o en combinación, significa el grupo amino primario (-NH₂), el grupo amino secundario (-NH-), o el grupo amino terciario (-N-).

65 El término "formilo", solo o en combinación, significa el grupo HC(O)-.

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 polilimina y similares. El compuesto de la fórmula (I) puede presentarse también en forma de ion bipolar (zwitterión). Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) son las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico.

Si uno de los materiales de partida o compuestos de la fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales, que no son estables o son reactivos en las condiciones aplicadas en uno o más pasos de reacción, entonces podrán introducirse grupos protectores apropiados (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 3^{er} ed., 1999, Wiley, Nueva York) antes de realizar el paso crítico, aplicando para ello métodos ya conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis aplicando métodos estándar ya conocidos de la bibliografía técnica. Los ejemplos de grupos protectores son el tert-butoxicarbonilo (Boc), el carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), el carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), el carbobenciloxi (Cbz) y el p-metoxibenciloxi-carbonilo (Moz).

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.

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".

La invención se refiere en particular a un compuesto de la fórmula (I), en la que:

R¹ es hidrógeno, alquilo, morfolinilo, haloalquilamino, alquiloxadiazolilo, hidroxilo, halopirrolidinilo, azetidino, alquilamino, amino, cianoalquilamino, halofenilalquilamino o cianocicloalquilamino;

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalquiloxi, halógeno, hidroxilo, cianopirazinilo, pirazolilo, alquilpirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 6-oxo-6H-piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, piperidinilo, difluorpirrolidinilo, fenilimidazolilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, morfolinilo, oxo-morfolinilo, oxo-piridinilo, 2-oxo-2H-pirazinilo, difluorpiridinilo, haloalquilpiperidinilo, piperidinilalcoxi, oxetanilo, alquilpirazolilo, halopiridinilo, alquilpiridinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halofenilo, alquilcarbonilaminocicloalquilalquilo, haloalquilpiperazinilo, alquilamino, alcoxialquilpiperazinilo, cicloalquilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, 5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, alquilimidazolilo, azetidino, cicloalquilpiperazinilo, alquilimidazolilo, alcoxialcoxi, imidazo-[4,5-c]piridinilo, alquilpiperazinilo, hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazinilo, halo-azetidino, pirimidino y alquenilo;

A¹ es -CH₂-, carbonilo, -C(O)O- o está ausente;

A² es nitrógeno o CR⁷;

A³ es nitrógeno o CR⁸;

A⁴ es nitrógeno o CR⁹;

R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno o hidroxilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno o hidroxilo;

o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

R⁹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o halógeno;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la definición de R¹, alquilo es por ejemplo metilo o etilo. En la definición de R¹, haloalquilamino es por ejemplo trifluoretilamino o trifluorpropilamino. En la definición de R¹, alquiloxadiazolilo es por ejemplo dimetiloxadiazolilo. En la definición de R¹, halopirrolidinilo es por ejemplo difluorpirrolidinilo. En la definición de R¹, alquilamino es por ejemplo etilamino, propilamino o dimetilamino. En la definición de R¹, cianoalquilamino es por ejemplo cianometilamino. En la definición de R¹, halofenilalquilamino es por ejemplo fluorfenilmetilamino. En la definición de R¹, cianocicloalquilamino es por ejemplo cianociclopropilamino.

La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es hidrógeno, metilo, etilo, morfolinilo, trifluoretilamino, trifluorpropilamino, dimetiloxadiazolilo, hidroxilo, difluorpirrolidinilo, azetidino, etilamino, propilamino, dimetilamino, amino, cianometilamino, fluorfenilmetilamino o cianociclopropilamino.

5 Un compuesto especial según la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es hidrógeno o amino.

Otro compuesto especial según la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se eligen con independencia entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, haloalquilo, cianopirazinilo, alquilpiperazinilo, hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazinilo, haloalquiloxi, pirazolilo, cicloalquilpiperazinilo, imidazolilo y alcoxialcoxi.

10 Otro compuesto especial según la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que R² y R⁶ se eligen con independencia entre hidrógeno, halógeno y haloalquilo.

15 Un compuesto de la fórmula (I), en la que uno de R² y R⁶ es halógeno o haloalquilo y el otro es hidrógeno es otra forma especial de ejecución de la invención.

Un compuesto de la fórmula (I), en la que uno de R² y R⁶ es cloro o trifluorometilo y el otro es hidrógeno es otra forma especial de ejecución de la invención.

20 Otro compuesto especial adicional de la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que R³ y R⁵ se eligen con independencia entre hidrógeno, halógeno y haloalquilo.

Además, un compuesto especial de la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que R³ y R⁵ se eligen con independencia entre hidrógeno, cloro y trifluorometilo.

25 Además, un compuesto especial de la invención es también un compuesto de la fórmula (I), en la que R³ y R⁵ son, ambos, hidrógeno.

30 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, cianopirazinilo, alquilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, haloalcoxi, pirazolilo, cicloalquilpiperazinilo, imidazolilo o alcoxialcoxi, es una forma de ejecución especial de la invención.

35 Además, un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, haloalcoxi, pirazolilo, cicloalquilpiperazinilo o alcoxialcoxi, es otra forma especial de ejecución de la invención.

40 Además, un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁴ es hidrógeno, halógeno, metilpiperazinilo, tert-butilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, trifluoretiloxi, trifluorpropiloxi, pirazolilo, ciclopropilpiperazinilo o metoxietoxi, es otra forma especial de ejecución de la invención.

La invención se refiere también en especial a un compuesto de la fórmula (I), en la que A¹ está ausente o es carbonilo.

45 La invención se refiere también en especial a un compuesto de la fórmula (I), en la que A² es CR⁷.

Además, la invención se refiere también en especial a un compuesto de la fórmula (I), en la que A³ es CR⁸.

50 Si R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo, entonces un cicloalquilo especial es el ciclopentilo.

Un compuesto de la fórmula (I), en la que A⁴ es nitrógeno es otro objeto especial de la invención.

Un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁷ es hidrógeno es otro objeto especial de la invención.

55 Un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁸ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo es otro objeto especial de la invención.

La invención se refiere también en especial a un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁸ es trifluorometilo.

60 La invención se refiere también en especial a un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁹ es hidrógeno.

Si R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo, entonces un cicloalquilo especial es el ciclopentilo.

65 Los compuestos especiales de la fórmula (I) pueden elegirse entre:
6-[(2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolidin-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo;

- (2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo;
6-[3-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo;
6-[3-((4-[(6-cianopirazin-2-il)oxi]fenil)sulfonil)pirrolidin-1-il]pirazina-2-carbonitrilo;
5 ácido (2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
(2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
(2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo;
6-[(S)-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-piridina-2-carbonitrilo;
6-[(S)-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo;
6-[(2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolidin-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo;
10 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido (2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
4-[(S)-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
4-[(2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
4-[(2R,4S)-2-hidroximetil-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
15 4-metil-6-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
5-trifluormetil-4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
5-fluor-4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
5-hidroxi-4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
4-[(2R,4S)-2-morfolin-4-ilmetil-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
20 2-[(2R,4S)-2-morfolin-4-ilmetil-4-(2-trifluormetil-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-4-carbonitrilo;
4-[(2R,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
4-[(S)-3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
4-[(R)-3-(2-bromo-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
4-[(S)-3-(3-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
25 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
4-[(2S,4S)-2-(Azetidina-1-carbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-
pirrolidina-2-carboxílico;
30 dietilamida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
etilamida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
cianometil-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-
35 carboxílico;
4-[(2S,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-
carbonitrilo;
4-fluor-bencilamida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-
carboxílico;
40 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-
carboxílico;
isopropilamida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina-2-carbonitrilo;
5-metil-4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
45 4-trifluormetil-6-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
amida del ácido (S)-1-(2-ciano-6-trifluormetil-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
4-[(S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
4-[(S)-3-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
4-[(S)-3-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
50 4-[(S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-
carbonitrilo;
4-[(S)-3-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-
carbonitrilo;
4-[(S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
55 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
4-[(S)-3-(2-cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
(2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 4-[(S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-
60 carboxílico;
(2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 4-[(S)-3-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-2-
ciano-pirimidina-5-carboxílico;
(2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-2-ciano-
pirimidina-5-carboxílico;
65 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-2-
ciano-pirimidina-5-carboxílico;

- (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 4-[(S)-3-(2-cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico;
- [2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 4-[(S)-3-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico;
- 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo;
- 4-[(S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo;
- 4-[(S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-formil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo;
- 6-[(S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-piridina-2-carbonitrilo; compuesto con ácido fórmico;
- 6-[(S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo; compuesto con ácido fórmico;
- 2-[(S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-4-carbonitrilo; compuesto con ácido fórmico;
- 6-[3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo; compuesto con ácido fórmico;
- (S)-6-(3-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-picolinonitrilo;
- (S)-2-(3-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-pirimidina-4-carbonitrilo;
- (S)-6-(3-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-pirazina-2-carbonitrilo;
- 6-((S)-3-(2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il)-pirazina-2-carbonitrilo;
- 2-((S)-3-(2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il)-pirimidina-4-carbonitrilo;
- 6-((S)-3-(2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carbonitrilo;
- 6-((S)-3-(2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il)-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo;
- (S)-6-(3-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-picolinonitrilo;
- (S)-2-(3-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-pirimidina-4-carbonitrilo;
- (S)-6-(3-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-pirazina-2-carbonitrilo;
- (S)-2-(3-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilsulfonil)-pirrolidin-1-il)-pirimidina-4-carbonitrilo;
- (S)-6-(3-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilsulfonil)-pirrolidin-1-il)-pirazina-2-carbonitrilo;
- (2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
- [2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
- 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
- 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
- [1-(4-fluor-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
- [1-(4-fluor-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
- (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
- (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
- [2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
- [2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico; y
- [1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico.

Además, los compuestos especiales de la fórmula (I) pueden elegirse entre:

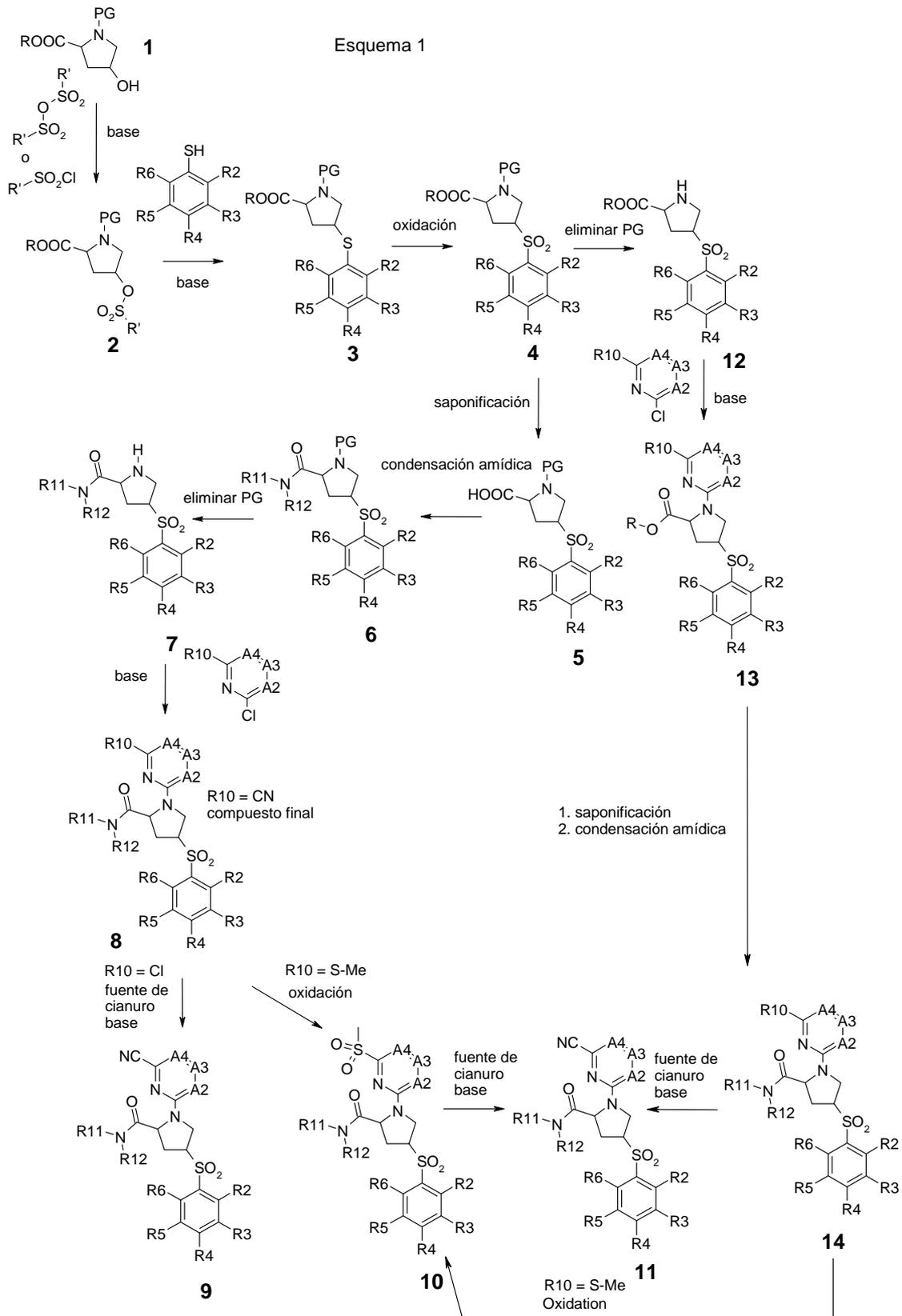
- 4-trifluorometil-6-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo; amida del ácido (S)-1-(2-ciano-6-trifluorometil-pirimidina-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 4-[(S)-3-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 4-[(S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 4-[(S)-3-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 4-[(S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo; y
- 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo.

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

5 En los siguientes esquemas y descripciones, de R¹ a R⁶ y de A¹ a A⁴ tienen los significados definidos anteriormente para R¹ - R⁶ y A¹ - A⁴, a menos que se indique otra cosa.

Abreviaturas

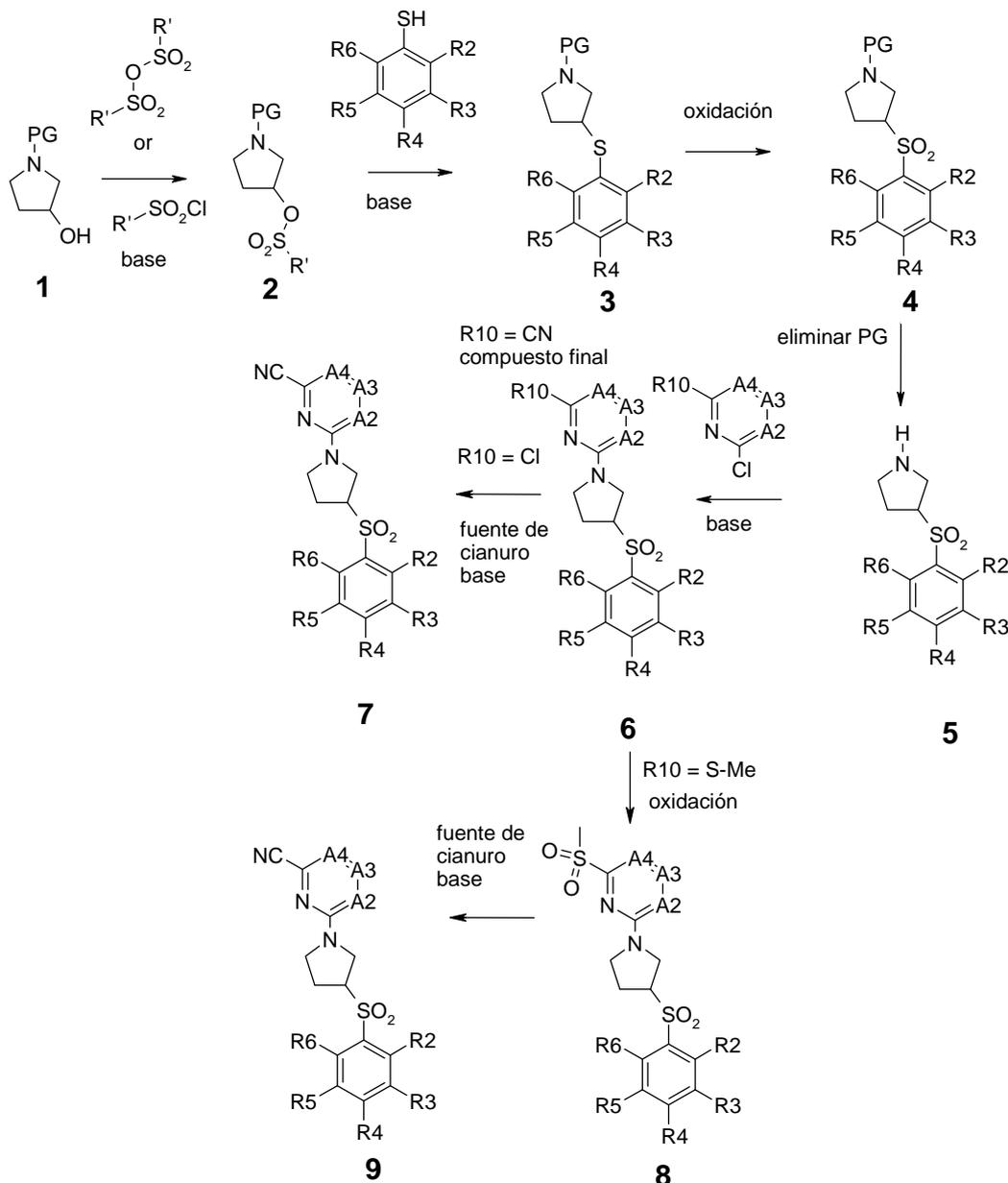
ACN: acetonitrilo;
 BOP: hexafluorofosfato de benzotriazolil-N-oxi-tris(dimetil-amino)-fosfonio;
 10 BOP-Cl: cloruro del ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico;
 CDI: 1,1'-carbonildiimidazol;
 DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
 DCM: diclorometano;
 DIEA: diisopropiletilamina;
 15 DMA: N,N-dimetilacetamida;
 DMF: N,N-dimetilformamida;
 EDCI: N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, clorhidrato;
 Fmoc: carbamato de 9-fluorenilmetilo
 20 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
 HOBT: 1-hidroxibenzotriazol;
 LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio;
 mCPBA: ácido 3-cloroperbenzoico;
 Mes-Cl: cloruro de mesilo;
 Na₂SO₄: sulfato sódico
 25 NMP = N-metilpirrolidinona;
 Nos-Cl: cloruro de 3-nitrobenenosulfonilo;
 PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitri-pirrolidinafosfonio;
 TEA: trietilamina;
 TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio;
 30 TBTU: terafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
 Teoc: carbamato de 2-trimetilsililetilo;
 TFA: ácido trifluoracético; y
 THF: tetrahidrofurano;
 35 Tos-Cl: cloruro de tolueno-4-sulfonilo.



En el esquema 1: R = metilo, etilo o tert-butilo; R' = metilo, trifluorometilo, 3-nitrofenilo o 4-metilfenilo ; R10 = CN, -SMe o Cl; PG = grupo protector, p.ej. Boc, Fmoc, Cbz o Teoc; R11 y R12 se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, haloalquilamino, hidroxialquilo, alquilamino, amino, cianoalquilamino, halofenilalquilamino y cianoalquilamino; o R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolinilo, halopirrolidinilo o azetidínulo.

Se hace reaccionar un derivado de 4-hidroxi-prolina apropiado, protegido ortogonalmente, por ejemplo el (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo o (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo, con un cloruro de sulfonilo, p.ej. el Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl o anhídrido tríflico, en presencia de una base, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, etc., para obtener el compuesto 2. Por reacción del compuesto 2 con tioles, en presencia de una base apropiada, por ejemplo el NaH, LiHMDS, DIEA, TEA, etc. se obtienen los compuestos de tipo 3. La oxidación del tioéter obtenido se lleva a cabo con un agente oxidante apropiado, por ejemplo H₂O₂, Oxone, mCPBA, etc., obteniéndose los compuestos 4. La saponificación del éster se efectúa empleando el LiOH, NaOH en el caso de que R = metilo, etilo; en el caso de que R = Boc, puede emplearse el TFA o HCl u otro ácido apropiado, obteniéndose los compuestos 5. La condensación amídica se lleva a cabo en presencia de uno de los varios reactivos de condensación amídica, por ejemplo el BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, CDI, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, bicarbonato amónico y dicarbonato de di-tert-butilo, etc., obteniéndose la correspondiente amida 6. Se elimina el grupo protector PG, en el caso de que sea Boc el grupo protector, con TFA, HCl o ácido fórmico en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF, dioxano, CH₂Cl₂, etc., obteniéndose los compuestos 7. En el caso de que el PG = Fmoc, se emplea la piperidina para la eliminación. En el caso de que el PG = Cbz, puede emplearse el HBr en ácido acético o efectuarse una hidrogenación catalítica. En el caso de que PG = Teoc, puede emplearse para la eliminación el TBAF, obteniéndose los compuestos 7. Por reacción de los compuestos 7 con derivados de cloropiridina, cloropirimidina y cloropirazina en presencia de una base apropiada, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF, etc. se obtienen los compuestos 8. En el caso de que R10 = CN, estos son los compuestos finales. En el caso de que R10 = Cl, los compuestos 8 se hacen reaccionar con una fuente de cianuro, por ejemplo NaCN, KCN o cianuro de tetrabutilamonio en presencia de una base apropiada, por ejemplo el DABCO, piridina, TEA, DIEA, obteniéndose los compuestos finales 9. En el caso de que R10 = S-Me, se oxidan los compuestos 8 para formar las correspondientes metilsulfonas 10 con p.ej. H₂O₂, Oxone, mCPBA, etc. Finalmente se hacen reaccionar los compuestos 10 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o cianuro de tetrabutilamonio, obteniéndose los compuestos finales 11. Como alternativa pueden transformarse los compuestos 4 en los compuestos 12 por eliminación del grupo protector PG. Se elimina el grupo protector PG, en el caso de que el Boc sea el grupo protector, con TFA, HCl o ácido fórmico en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF, dioxano, CH₂Cl₂, etc., obteniéndose los compuestos 7. En el caso de que PG = Fmoc, se emplea la piperidina para la eliminación, en el caso de que PG = Cbz, se puede emplear el HBr en ácido acético o se puede efectuar una hidrogenación catalítica. En el caso de que PG = Teoc, puede emplearse para la eliminación el TBAF, obteniéndose los compuestos 12. Por reacción de los compuestos 12 con derivados de cloropiridina, cloropirimidina y cloropirazina en presencia de una base apropiada, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF, etc. se obtienen los compuestos 13. La saponificación del éster 13 se lleva a cabo empleando el LiOH, NaOH en el caso de que R = metilo, etilo; en el caso de que R = Boc, puede emplearse el TFA o HCl u otro ácido apropiado. La posterior condensación amídica se realiza en presencia de uno de los diversos reactivos de condensación amídica, por ejemplo el BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, CDI, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, bicarbonato amónico y dicarbonato de di-tert-butilo, etc., obteniéndose la correspondiente amida 14. En el caso de que R10 = Cl, se hacen reaccionar los compuestos 14 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o cianuro de tetrabutilamonio, en presencia de una base apropiada, por ejemplo el DABCO, piridina, TEA, DIEA, obteniéndose los compuestos finales 11. En el caso de que R10 = S-Me, se oxidan los compuestos 14 para formar las correspondientes metilsulfonas 10 con p.ej. H₂O₂, Oxone, mCPBA, etc. Finalmente se hacen reaccionar los compuestos 10 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o el cianuro de tetrabutilamonio, obteniéndose los compuestos finales 11.

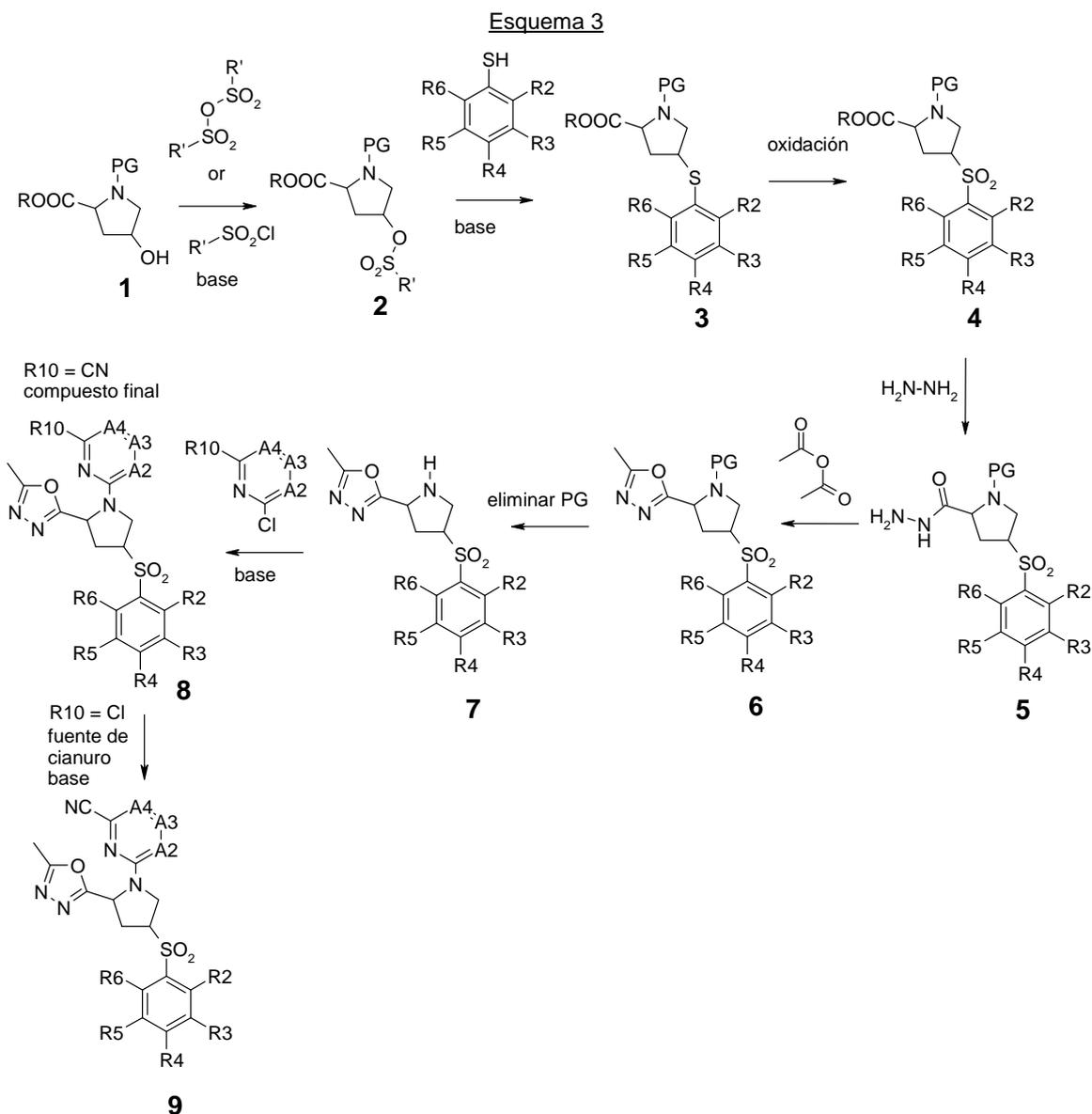
Esquema 2



5 En el esquema 2: PG = grupo protector, p.ej. Boc, Fmoc, Cbz o Teoc; R' = metilo, trifluorometilo, 3-nitrofenilo o 4-metilfenilo; R10 = CN, -SMe o Cl.

Se hace reaccionar un derivado apropiado de 3-hidroxi-pirrolidina protegida, por ejemplo el (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, con un cloruro de sulfonilo, por ejemplo Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl o anhídrido tríflico, en presencia de una base por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, etc., para formar el compuesto 2. Por reacción del compuesto 2 con tioles, en presencia de una base apropiada, por ejemplo el NaH, LiHMDS, DIEA, TEA, etc. se obtienen los compuestos de tipo 3. La oxidación del tioéter resultante se lleva a cabo con un agente oxidante apropiado, p.ej. H₂O₂, Oxone, mCPBA, etc., obteniéndose los compuestos 4. Se elimina el grupo protector PG, en el caso de que el Boc sea el grupo protector, con TFA, HCl o ácido fórmico, en un disolvente apropiado, p.ej. el THF, dioxano, CH₂Cl₂, etc., obteniéndose los compuestos 5. En el caso de que PG = Fmoc, se emplea la piperidina para la eliminación, en el caso de que PG = Cbz, puede emplearse el HBr en ácido acético o puede realizarse una hidrogenación catalítica. En el caso de que PG = Teoc, para la eliminación puede emplearse el TBAF, obteniéndose los compuestos 5. Por reacción de los compuestos 5 con derivados de cloropiridina, cloropirimidina y cloropirazina en presencia de una base apropiada, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF, etc. se obtienen los compuestos 6. En el caso de que R10 = CN, estos son los compuestos finales. En el caso de que R10 = Cl, se hacen reaccionar los compuestos 6 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o el

5 cianuro de tetrabutilamonio en presencia de una base apropiada, por ejemplo el DABCO, piridina, TEA, DIEA, obteniéndose los compuestos finales 7. En el caso de que R10 = S-Me, los compuestos 6 se oxidan para formar las correspondientes metilsulfonas 8 con p.ej. H₂O₂, Oxone, mCPBA, etc. Finalmente se hacen reaccionar los compuestos 8 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o el cianuro de tetrabutilamonio, para obtener los compuestos finales 9.



10 En el esquema 3: R = metilo, etilo o tert-butilo; R' = metilo, trifluorometilo, 3-nitrofenilo o 4-metilfenilo; R10 = CN o Cl; PG = grupo protector, p.ej. Boc, Fmoc, Cbz o Teoc.

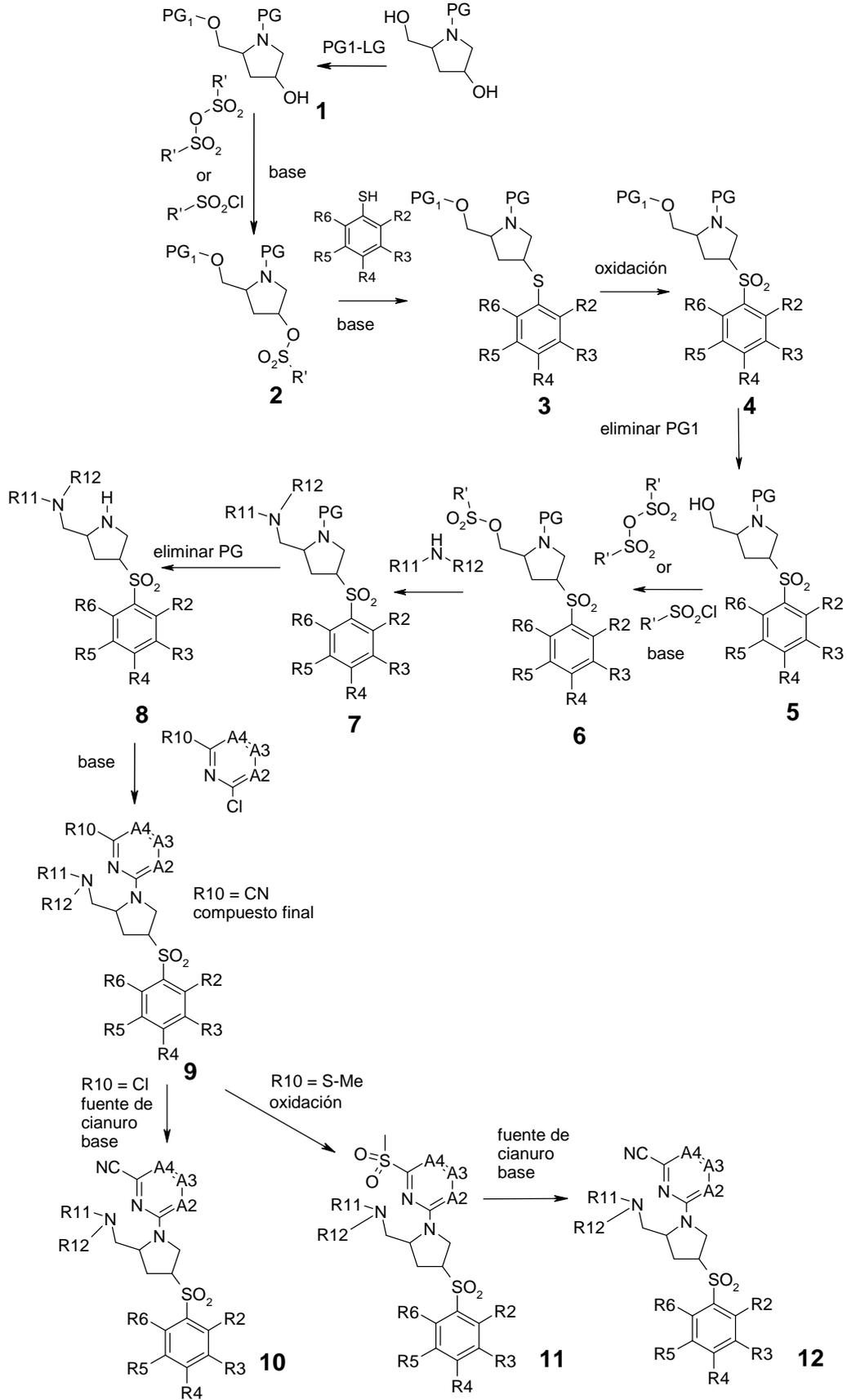
15 Se hace reaccionar un derivado apropiado de 4-hidroxi-prolina protegida ortogonalmente, por ejemplo el (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo o (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo, con un cloruro de sulfonilo, por ejemplo el Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl o anhídrido tríflico, en presencia de una base, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, etc., para formar el compuesto 2. Por reacción del 2 con tioles en presencia de una base apropiada, por ejemplo el NaH, LiHMDS, DIEA, TEA, etc., se obtienen compuestos de tipo 3. La oxidación del tioéter resultante se lleva a cabo con un agente oxidante apropiado, por ejemplo H₂O₂, Oxone, mCPBA, etc., para generar los compuestos 4. Por reacción de los ésteres 4 con hidrazina hidratada se obtienen los compuestos 5. Para lograr la formación de los derivados 6 de 1,3,4-oxadiazol se condensan las hidrazidas 5 con anhídrido acético en presencia de hexacloroetano y un derivado de fosfano, p.ej. trifenil-fosfano, triciclohexil-fosfano. Se elimina el grupo protector PG, en el caso de que el grupo protector sea el Boc, la eliminación se realiza con TFA, HCl o ácido fórmico en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF, dioxano, CH₂Cl₂, etc., obteniéndose los compuestos 7. En el caso de que el PG = Fmoc, entonces para eliminarlo se emplea la piperidina; en el caso de que PG = Cbz, para eliminarlo puede utilizarse el HBr en ácido acético o realizarse una hidrogenación

20

25

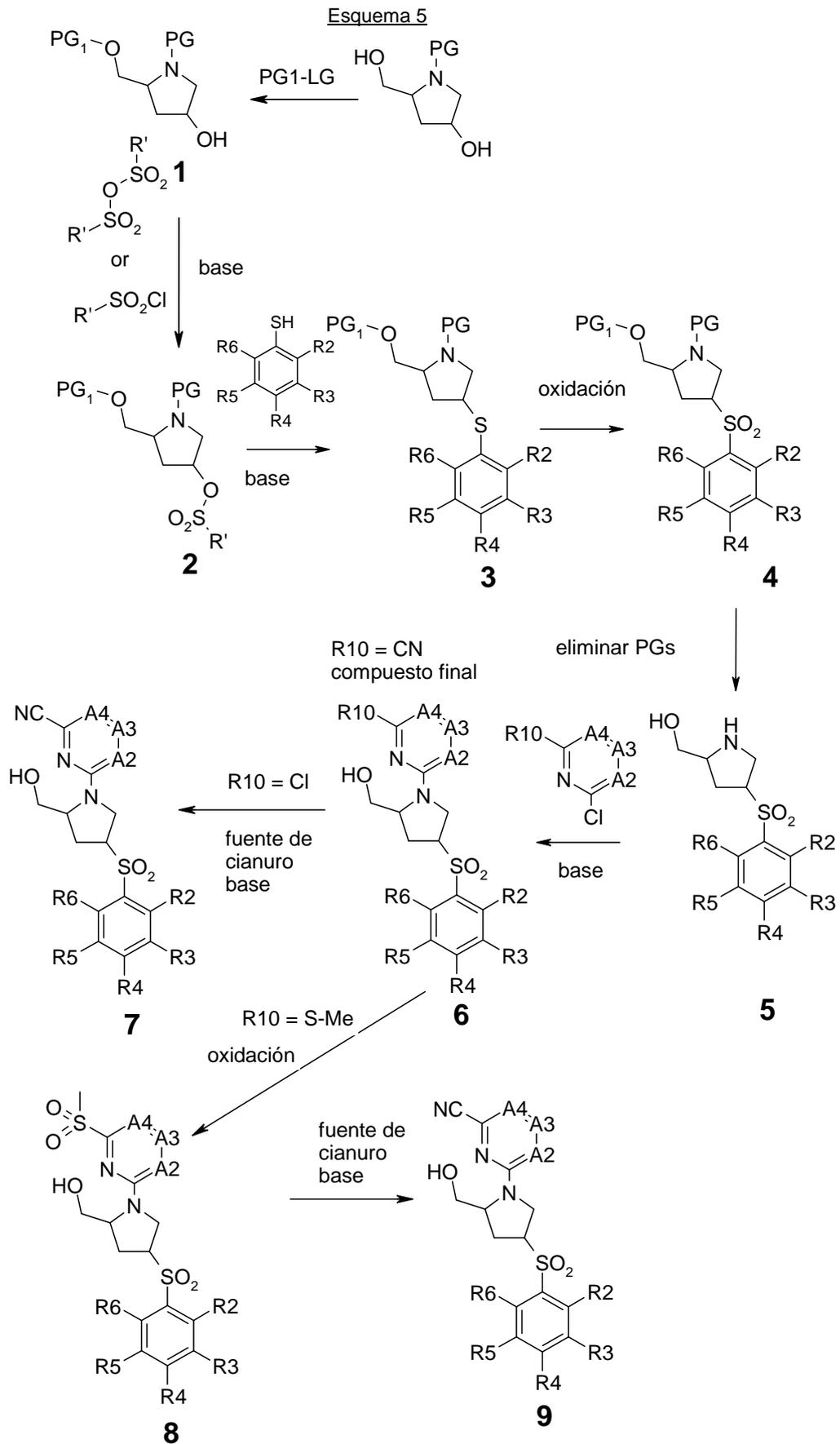
- 5 catalítica. En el caso de que el PG = Teoc, para eliminarlo puede utilizarse el TBAF, obteniéndose los compuestos 7. Por reacción de los compuestos 7 con derivados de cloropiridina, cloropirimidina o cloropirazina en presencia de una base apropiada, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF, etc., se obtienen los compuestos 8. En el caso de que R10 = CN, estos son los compuestos finales. En el caso de que R10 = Cl, se hacen reaccionar los compuestos 8 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o cianuro de tetrabutilamonio, en presencia de una base apropiada, por ejemplo el DABCO, piridina, TEA, DIEA, obteniéndose los compuestos finales 9.

Esquema 4



5 En el esquema 4: PG = grupo protector, p.ej. Boc, Fmoc o Cbz; PG1 = grupo protector, p.ej. texildimetilsililo, trimetilsililo, tert-butildimetilsililo o trifenilsililo; R' = metilo, trifluormetilo, 3-nitrofenilo o 4-metilfenilo; LG = p.ej. Cl o Br; R10 = CN, -SMe o Cl; R11 y R12 se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, haloalquilamino, hidroxialquilo, alquilamino, amino, cianoalquilamino, halofenilalquilamino y cianocicloalquilamino; o R11 y R12 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolinilo, halopirrolidinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo o azetidínulo.

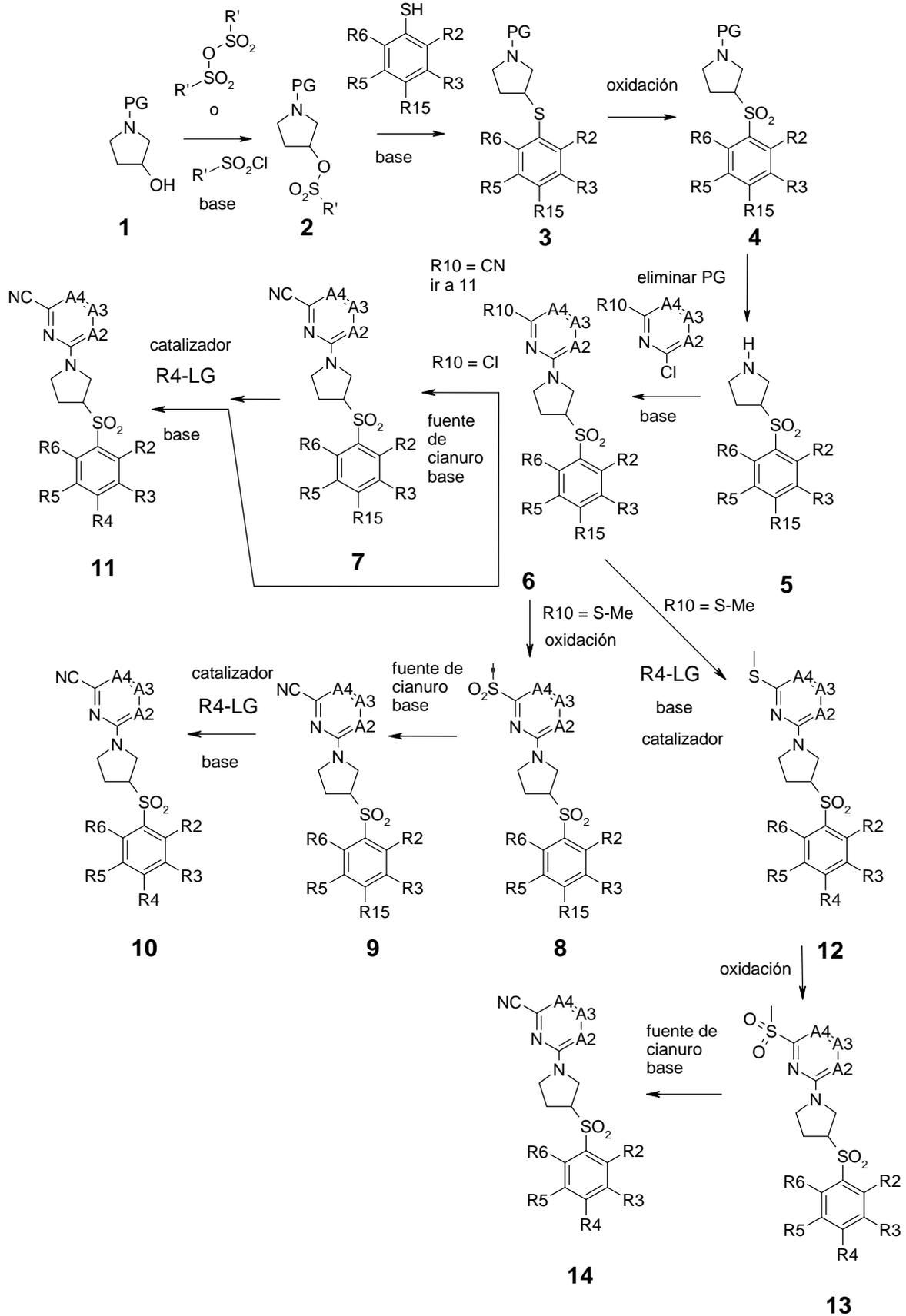
10 Se hace reaccionar un derivado apropiado de la 4-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidina protegida, por ejemplo el (2R,4R)-4-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, con un cloruro de sililo, por ejemplo el texildimetilclorosilano, trimetilclorosilano o tert-butildimetil-clorosilano en presencia de imidazol, obteniéndose el compuesto 1. Se hace reaccionar el compuesto 1 con un cloruro de sulfonilo, por ejemplo el Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl o anhídrido tríflico, en presencia de una base, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, etc., formándose el compuesto 2. Por reacción del 2 con tioles en presencia de una base apropiada, por ejemplo el NaH, LiHMDS, DIEA, TEA, etc., se obtienen los compuestos de tipo 3. La oxidación del tioéter resultante se lleva a cabo con un agente oxidante apropiado, por ejemplo H₂O₂, Oxone, mCPBA, etc., obteniéndose los compuestos 4. La eliminación del PG1 se lleva a cabo con una fuente de fluoruro, por ejemplo el TBAF, KF, etc., obteniéndose los compuestos 5. Se hace reaccionar el alcohol 5 con un cloruro de sulfonilo, por ejemplo el Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl o anhídrido tríflico, en presencia de una base, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, etc., obteniéndose el compuesto 6. Por desplazamiento nucleófilo de los sulfonatos de los compuestos 6 con aminas R11-NH-R12 se obtienen los compuestos 7. Se elimina el grupo protector PG, en el caso de que el grupo protector sea el Boc, la eliminación se realiza con TFA, HCl o ácido fórmico en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF, dioxano, CH₂Cl₂, etc., obteniéndose los compuestos 8. En el caso de que el PG = Fmoc, para eliminarlo se emplea la piperidina; en el caso de que el PG = Cbz, para eliminarlo se emplea el HBr en ácido acético o se realiza una hidrogenación catalítica. Por reacción de los compuestos 8 con derivados de cloropiridina, cloropirimidina o cloropirazina en presencia de una base apropiada, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF, etc., se obtienen los compuestos 9. En el caso de que el R10 = CN, estos son los compuestos finales. En el caso de que R10 = Cl, se hacen reaccionar los compuestos 9 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o cianuro de tetrabutilamonio, en presencia de una base apropiada, por ejemplo el DABCO, piridina, TEA, DIEA, obteniéndose los compuestos finales 10. En el caso de que R10 = S-Me, se oxidan los compuestos 9 para formar las correspondientes metilsulfonas 11 p.ej. con H₂O₂, Oxone, mCPBA, etc. Finalmente se hacen reaccionar los compuestos 11 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o cianuro de tetrabutilamonio, obteniéndose los compuestos finales 12.



En el esquema 5: PG = grupo protector, p.ej. Boc, Fmoc o Cbz; R10 = CN, -SMe o Cl; PG1 = grupo protector, p.ej. texildimetilsililo, trimetilsililo, tert-butildimetilsililo o trifenilsililo; R' = metilo, trifluormetilo, 3-nitrofenilo o 4-metilfenilo; LG = p.ej. Cl o Br.

- 5 Se hace reaccionar un derivado apropiado de la 4-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidina protegida, por ejemplo el (2R,4R)-4-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, con un cloruro de sililo, por ejemplo el texildimetilclorosilano, trimetilclorosilano o tert-butil-dimetilclorosilano, en presencia de imidazol, formándose el compuesto 1. Después se hace reaccionar el compuesto 1 es con un cloruro de sulfonilo, por ejemplo el Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl o anhídrido trifílico, en presencia de una base, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, etc., obteniéndose el compuesto 2. Por reacción del 2 con tioles en presencia de una base apropiada, por ejemplo el NaH, LiHMDS, DIEA, TEA, etc., se generan los compuestos de tipo 3. La oxidación del tioéter resultante se realiza con agente oxidante apropiado, por ejemplo H₂O₂, Oxone, mCPBA, etc., obteniéndose los compuestos 4. La eliminación del PG y PG1 se realiza con un ácido, por ejemplo con el TFA, HCl, ácido metanosulfónico, HBr en ácido acético, etc., obteniéndose los compuestos 5. Por reacción de los compuestos 5 con derivados de cloropiridina, cloropirimidina o cloropirazina en presencia de una base apropiada, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF, etc., se obtienen los compuestos 6. En el caso de que R10 = CN, estos son los compuestos finales. En el caso de que R10 = Cl, se hacen reaccionar los compuestos 6 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o cianuro de tetrabutilamonio en presencia de una base apropiada, por ejemplo el DABCO, piridina, TEA, DIEA, obteniéndose los compuestos finales 7. En el caso de que R10 = -S-Me, se oxidan los compuestos 6 para formar las correspondientes metilsulfonas 8 p.ej. con H₂O₂, Oxone, mCPBA, etc. Finalmente se hacen reaccionar los compuestos 8 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o cianuro de tetrabutilamonio, obteniéndose los compuestos finales 9.
- 10
- 15
- 20

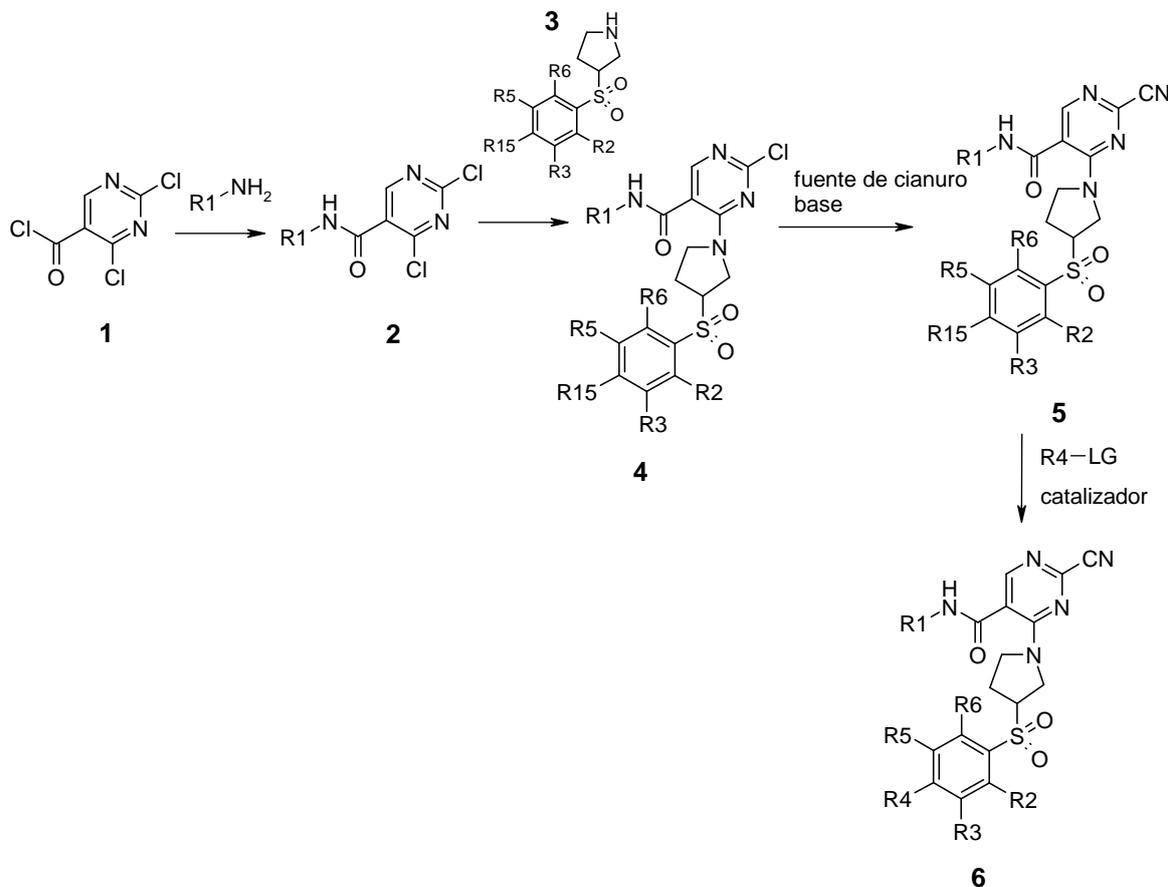
Esquema 6



En el esquema 6: R' tiene el significado definido previamente; PG = grupo protector p.ej. Boc, Fmoc, Cbz o Teoc; X = N u O (R10 está ausente en el caso O); R15 es un grupo saliente, por ejemplo el F, Cl, Br o I; R15 = F, Cl, Br o I; LG = H, B(OH)₂, B(OR'')₂ o 4,4,5,5-pentametil-[1,3,2]dioxo-borolanilo; R'' = Me o Et; catalizador = p.ej. sales de cobre o de paladio, con o sin ligando, que son bien conocidas en la técnica; R4 tiene el significado definido previamente, excepto hidrógeno.

Se hace reaccionar un derivado apropiado de 3-hidroxi-pirrolidina protegida, por ejemplo el (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, con un cloruro de sulfonilo, por ejemplo el Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl o anhídrido tríflico, en presencia de una base, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, etc., formándose el compuesto 2. Por reacción del 2 con tioles en presencia de una base apropiada, por ejemplo el NaH, LiHMDS, DIEA, TEA, etc., se obtienen los compuestos de tipo 3. La oxidación del tioéter resultante se lleva a cabo con un agente oxidante apropiado, por ejemplo H₂O₂, Oxone, mCPBA, etc., obteniéndose los compuestos 4. Se elimina el grupo protector PG, en el caso de que el grupo protector sea el Boc, la eliminación se realiza con TFA, HCl o ácido fórmico en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, dioxano, CH₂Cl₂, etc., obteniéndose los compuestos 5. En el caso de que PG = Fmoc, este se elimina con piperidina; en el caso de que PG = Cbz, este se elimina con HBr en ácido acético o por hidrogenación catalítica. En el caso de que PG = Teoc, para eliminarlo se puede emplear el TBAF, obteniéndose los compuestos 5. Por reacción de los compuestos 5 con derivados de cloropiridina, cloropirimidina y cloropirazina en presencia de una base apropiada, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF, etc., se obtienen los compuestos 6. En el caso de que R10 = CN, estos compuestos se hacen reaccionar directamente con aminas o alcoholes o derivados de ácido borónico R4-LG en presencia de una base, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF o en presencia de una base anterior y un catalizador, obteniéndose los compuestos 11. En el caso de que R10 = Cl, se hacen reaccionar los compuestos 6 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o cianuro de tetrabutilamonio, en presencia de una base apropiada, por ejemplo el DABCO, piridina, TEA, DIEA, obteniéndose los compuestos 7. Se hacen reaccionar los compuestos 7 aminas o alcoholes o derivados de ácido borónico R4-LG en presencia de una base, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF o en presencia de una base anterior y un catalizador, obteniéndose los compuestos finales 11. En el caso de que R10 = S-Me, se oxidan los compuestos 6 para formar las correspondientes metilsulfonas 8 p.ej. con H₂O₂, Oxone, mCPBA, etc. Finalmente se hacen reaccionar los compuestos 8 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o cianuro de tetrabutilamonio, obteniéndose los compuestos 9. Se hacen reaccionar los compuestos 9 con aminas o alcoholes o derivados de ácido borónico R4-LG en presencia de una base, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF o en presencia de una base anterior y un catalizador, obteniéndose los compuestos finales 10. Como alternativa, en el caso de que R10 = S-Me, se hacen reaccionar los compuestos 6 con aminas o alcoholes o derivados de ácido borónico R4-LG en presencia de una base, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF o en presencia de una base anterior y un catalizador, obteniéndose los compuestos 12. Los compuestos 12 se oxidan para formar las correspondientes metilsulfonas 13 p.ej. con H₂O₂, Oxone, mCPBA, etc. Finalmente se hacen reaccionar los compuestos 13 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o cianuro de tetrabutilamonio, obteniéndose los compuestos finales 14.

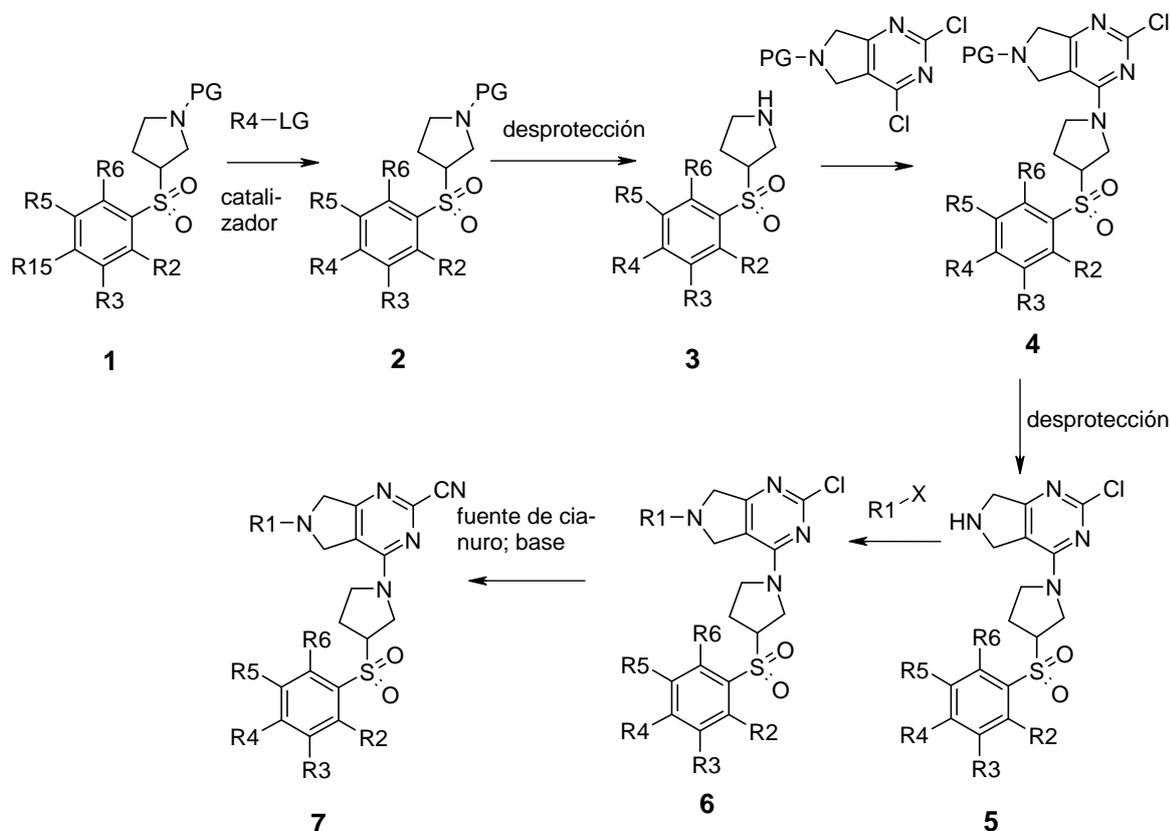
Esquema 7



5 En el esquema 7: R15 es un grupo saliente, por ejemplo F, Cl, Br o I; R15 = F, Cl, Br o I; LG = H, B(OH)₂, B(OR'')₂ o 4,4,5,5-pentametil-[1,3,2]dioxaborolanilo; catalizador = p.ej. sales de cobre o paladio con o sin ligando, bien conocidas en la técnica; R4 tiene el significado definido previamente, excepto hidrógeno.

10 Se hace reaccionar el cloruro de 2,4-dicloro-pirimidina-5-carbonilo 1 en presencia de una base apropiada, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, etc., con una amina R1-NH₂ en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, DMF, ACN, diclorometano, etc., formándose la correspondiente amida 2. Después se hace reaccionar la amida 2 con el derivado de pirrolidina 3 (síntesis del compuesto 3 descrita antes) en presencia de una base apropiada, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF etc., obteniéndose compuesto 4. Se hace reaccionar el compuesto 4 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o cianuro de tetrabutilamonio, en presencia de una base apropiada, por ejemplo el DABCO, piridina, TEA, DIEA, obteniéndose los compuestos finales 5. Se hacen reaccionar los compuestos 5 con aminas o alcoholes o derivados de ácido bórico R4-LG en presencia de una base, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF o en presencia de una base anterior y un catalizador, obteniéndose los compuestos finales 6.

Esquema 8

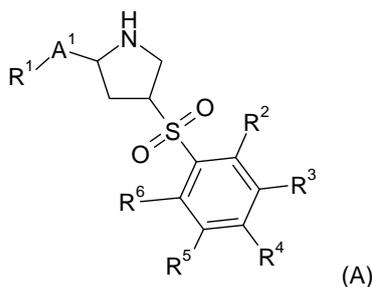


En el esquema 8: PG: grupo protector, definido en el esquema 1; R15 es un grupo saliente, por ejemplo F, Cl, Br o I; R15 = F, Cl, Br o I; LG = H, B(OH)₂, B(OR'')₂ o 4,4,5,5-pentametil-[1,3,2]dioxaborolanilo; catalizador = p.ej. sales de cobre o paladio con o sin ligando, bien conocidas en la técnica; R4 tiene el significado definido antes, excepto hidrógeno; X = triflato, tosilato, brosilato, nosilato, mesilato, Cl, Br, I, OH (en el caso de ácidos carboxílicos).

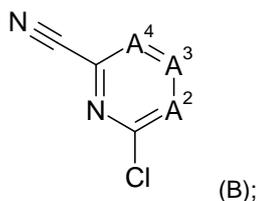
Se hace reaccionar el derivado de pirrolidina 1 (síntesis descrita previamente) con aminas o alcoholes o derivados de ácido borónico R4-LG en presencia de una base, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF o en presencia de una base anterior y un catalizador, formándose los compuestos 2. Se elimina el grupo protector PG: en el caso de que el grupo protector sea el Boc con TFA, HCl o ácido fórmico en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, dioxano, CH₂Cl₂, etc., obteniéndose los compuestos 3. En el caso de que el PG = Fmoc, se emplea la piperidina para su eliminación. En el caso de que el PG = Cbz, puede emplearse el HBr en ácido acético o puede efectuarse una hidrogenación catalítica. En el caso de que el PG = Teoc, para eliminarlo puede utilizarse el TBAF, formándose los compuestos 3. Después se hace reaccionar el compuesto 3 con una 2,4-dicloro-6,7-dihidro-5H-pirrolidino[3,4-d]pirimidina protegida, en presencia de una base apropiada, por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF, NaF y CsF, etc., generándose el compuesto 4. Se elimina el grupo protector PG: en el caso de que el grupo protector sea el Boc con TFA, HCl o ácido fórmico en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, dioxano, CH₂Cl₂, etc., obteniéndose los compuestos 5. En el caso de que PG = Fmoc, se emplea la piperidina para eliminarlo. En el caso de que PG = Cbz, se emplea el HBr en ácido acético o la hidrogenación catalítica para eliminarlo. En el caso de que PG = Teoc, para eliminarlo puede emplearse el TBAF, obteniéndose los compuestos 5. Después se hace reaccionar el compuesto 5 con un agente alquilante o acilante R1-X por métodos ya conocidos de la técnica, obteniéndose el compuesto 6. Se hace reaccionar el compuesto 6 con una fuente de cianuro, por ejemplo el NaCN, KCN o cianuro de tetrabutilamonio, en presencia de una base apropiada, por ejemplo el DABCO, piridina, TEA, DIEA, obteniéndose los compuestos finales 7.

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

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

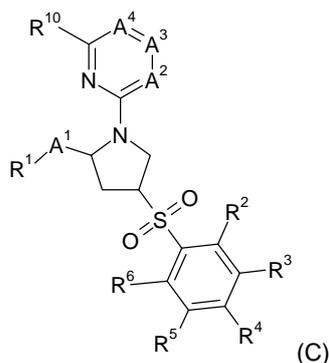


en presencia de una base y un compuesto de la fórmula (B)



5

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



en presencia de una fuente de cianuro y de una base;

10 en las que de A¹ a A⁴ y de R¹ a R⁶ tienen los significados definidos previamente y en las que R¹⁰ es cloro, flúor o metilsulfonilo.

En el paso (a), la base es por ejemplo la TEA, DIEA, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF o NaF y CsF.

15 En el paso (b), la fuente de cianuro es por ejemplo el NaCN, KCN, ferrocianuro potásico, cianuro de tetraetilamonio o cianuro de tetrabutilamonio.

En el paso (b), la base es por ejemplo el DABCO, piridina, lutidina, TEA o DIEA Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y KF o NaF y CsF.

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

25 La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) para el uso de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento o profilaxis de la diabetes, la aterosclerosis, el aneurismo aórtico abdominal, la enfermedad de arterias periféricas, el cáncer, la reducción de episodios cardiovasculares en la enfermedad renal crónica, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética o la degeneración macular propia de la edad, en especial la aterosclerosis, el cáncer, la reducción de los episodios cardiovasculares en la enfermedad renal crónica, la degeneración macular propia de la edad, la nefropatía diabética o la retinopatía diabética.

30 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, por ejemplo por vía oral (p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones, suspensiones), por vía nasal (p.ej. en forma de nebulizadores nasales) o rectal (p.ej. en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej. en forma de soluciones inyectables).

35

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como adyuvantes para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc.

5 Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólidas y los polioles líquidos, etc.

10 Los adyuvantes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

15 Los adyuvantes idóneos para supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos, etc.

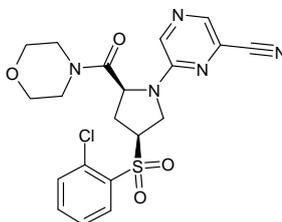
20 Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) y un vehículo terapéuticamente inerte.

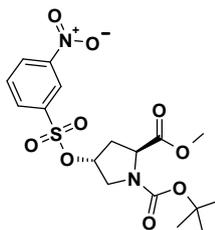
25 La invención se ilustrará ahora con los siguientes ejemplos.

Ejemplos

30 **Ejemplo 1**
6-[(2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolidina-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo

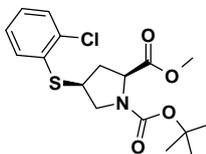


A) (2S,4R)-4-(3-nitro-bencenosulfonyloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo



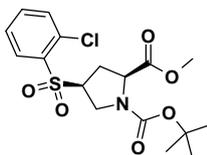
35 Se disuelve el (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (5,0 g) en DCM (50 ml) y se le añade el cloruro de 3-nitrobenzenosulfonyloxi (4,8 g). Se enfría esta solución a 5°C y se le añade cuidadosamente la TEA (8,52 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Se extrae la mezcla reaccionante con HCl acuoso 0,1 N (50 ml), una solución acuosa de Na₂CO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose un sólido amorfo ligeramente marrón (9,05 g). EM: m/z = 431,4 [M+H]⁺.

40 B) (2S,4S)-4-(2-cloro-fenilsulfanyl)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo



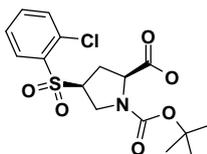
Se disuelve el compuesto del ejemplo 1A (3,0 g) en ACN (30 ml). A la mezcla reaccionante se le añaden el 2-clorotiofenol (3,0 g) y la TEA (2,91 ml). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 18 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (200 ml) y salmuera (30 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (gel de sílice; acetato de etilo/n-heptano), obteniéndose un aceite incoloro (2,07 g; 79,9%). EM: m/z = 372,0 [M+H]⁺.

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



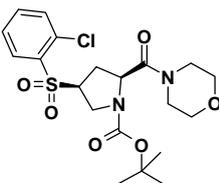
Se disuelve el compuesto del ejemplo 1B (2,06 g) en DCM (25 ml) y se enfría a 0°C. Se le añade lentamente el mCPBA (2,87 g) y se deja calentar la mezcla reaccionante a 25°C. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM (50 ml) y se extrae tres veces con una solución acuosa de Na₂CO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad (una prueba anterior del peróxido fue negativa), obteniéndose un aceite ligeramente marrón (2,06 g; 92%). EM: m/z = 404,0 [M+H]⁺.

D) (2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo



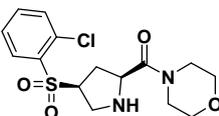
Se disuelve el compuesto del ejemplo 1C (1,0 g) en THF/agua (7,5 ml / 2,5 ml). A esta solución agitada se le añade LiOH (65 mg) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml) y se extrae con una solución acuosa 1 N de HCl (10 ml) y salmuera. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose un aceite incoloro (1,16 g, 120%, producto en bruto). EM: m/z = 390,3 [M+H]⁺; 388,2 [M-H]⁻.

E) (2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



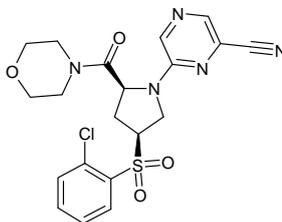
Se disuelve el compuesto del ejemplo 1D (1,1 g) en ACN (15 ml) y se le añaden EDCI (703 mg), HOBT (562 mg) y DIPEA (0,62 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1 h. Después se le añade la morfolina (0,32 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (50 ml) y se extrae con HCl acuoso 1 N (20 ml), una solución acuosa de Na₂CO₃ (20 ml) y salmuera (20 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (20 g de gel de sílice; acetato de etilo/n-heptano), obteniéndose una espuma blanca mate (0,57 g; 44%). EM: m/z = 459,1 [M+H]⁺.

F) [(2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-morfolin-4-il-metanona



Se disuelve el compuesto del ejemplo 1E (0,57 g) en DCM (3,5 ml) y se le añade el TFA (2,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM (3,5 ml) y se extrae con una solución acuosa de Na₂CO₃ (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose un sólido blanco (0,43 g; 96%). EM: m/z = 359,1 [M+H]⁺.

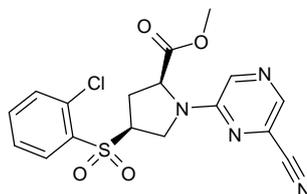
G) 6-[(2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolidina-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo (compuesto epigrafiado)



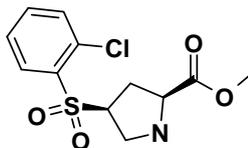
- 5 Se introducen en un tubo de microondas el compuesto del ejemplo 1F (60 mg), la 6-ciano-2-cloropirazina (26 mg), el KF (1 mg) y la TEA (0,07 ml) y se disuelven en ACN (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante en el horno de microondas a 130°C durante 1 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose un sólido blanco mate (9 mg; 12%). EM: m/z = 462,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

- 10 (2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

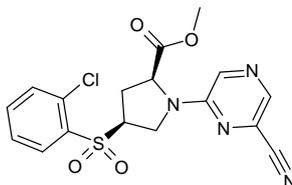


- A) (2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo



- 15 Se disuelve el compuesto del ejemplo 1C (100 mg) en DCM (1,5 ml) y se le añade el TFA (0,75 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Después se diluye la mezcla reaccionante con DCM (10 ml) y se extrae con una solución acuosa de Na₂CO₃ (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose un sólido blanco mate (71 mg; 95%). EM: m/z = 304,3 [M+H]⁺.

- 20 B) (2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

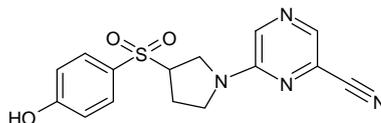


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1G partiendo del compuesto del ejemplo 2A (71 mg), obteniéndose un sólido marrón (9 mg; 10%). EM: m/z = 407,1 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 3

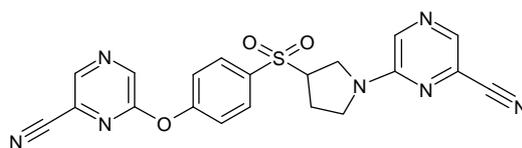
6-[3-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 1G partiendo del CAS 371240-19-6, obteniéndose un sólido ceroso ligeramente marrón (19 mg; 11%). EM: m/z = 331,3 [M+H]⁺.

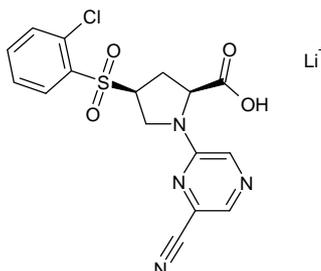
Ejemplo 4

6-[3-({4-[(6-cianopirazin-2-il)oxi]fenil}sulfonil)-pirrolidina-1-il]pirazina-2-carbonitrilo



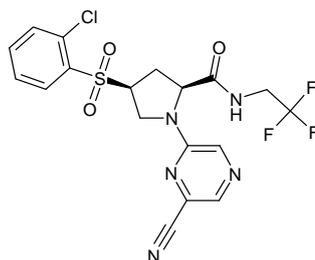
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de producto secundario durante la síntesis del ejemplo 3, obteniéndose un sólido ligeramente marrón (38 mg; 25%). EM: $m/z = 434,2$ $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 5
(2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de litio



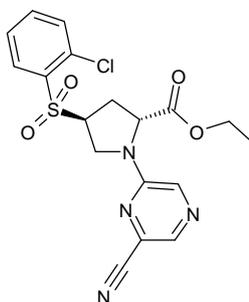
10 Se disuelve el compuesto del ejemplo 2 (77 mg) en THF (1,5 ml) y se le añade LiOH hidratado (10 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1 h. Después se le añade agua (0,05 ml) y se agita la mezcla a 25°C durante 0,5 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (83 mg; 100%). EM: $m/z = 390,9$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 6
(2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



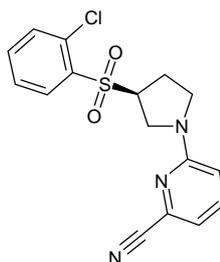
15 Se disuelve el compuesto del ejemplo 5 (81 mg) en DMF (2,0 ml) y se le añaden a 25°C el EDCI (58 mg), el HOBT (47 mg) y la DIEA (0,05 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h. Después se le añade la 2,2,2-trifluoroetil-amina (30 mg) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose un sólido ligeramente marrón (29 mg; 30%). EM: $m/z = 474,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 7
(2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de etilo



25 Se obtiene el compuesto del ejemplo 7 de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 1 y 2 partiendo del (2R,4R)-4-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidina-1,2-di-carboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo, formándose un sólido blanco mate. EM: $m/z = 421,1$ $[M+H]^+$.

30 Ejemplo 8
6-[(S)-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-piridina-2-carbonitrilo

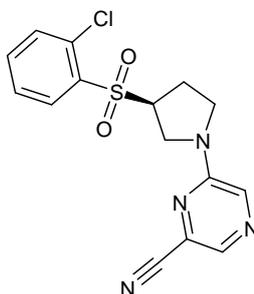


Se obtiene el compuesto del ejemplo 8 de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 1 y 2 partiendo del (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo y pasando por el (R)-3-(tolueno-4-sulfonyloxi)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, formándose un sólido ligeramente marrón. EM: $m/z = 348,1 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 9

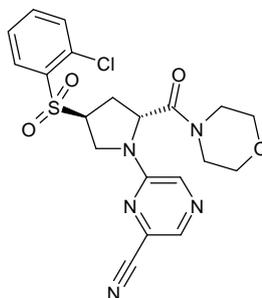
6-[(S)-3-(2-cloro-bencenosulfonyl)-pirrolidin-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo



10 Se obtiene el compuesto del ejemplo 9 de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 1 y 2 partiendo del (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo y pasando por el (R)-3-(tolueno-4-sulfonyloxi)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, formándose un sólido amorfo marrón. EM: $m/z = 349,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 10

15 6-[(2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolidin-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo

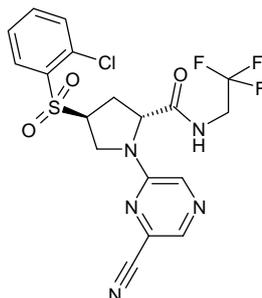


Se obtiene el compuesto del ejemplo 10 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 1 partiendo del (2R,4R)-4-(tolueno-4-sulfonyloxi)-pirrolidina-1,2-di-carboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo, formándose un sólido marrón. EM: $m/z = 462,2 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 11

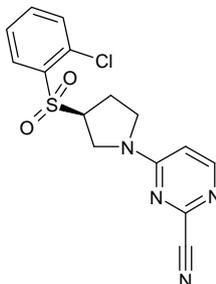
(2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido (2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonyl)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto del ejemplo 10 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 6 partiendo del (2R,4R)-4-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidina-1,2-di-carboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo, formándose un sólido marrón. EM: $m/z = 474,2 [M+H]^+$.

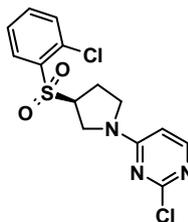
5 Ejemplo 12

4-[(S)-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



10 Se obtiene el compuesto del ejemplo 12 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 1 partiendo del (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo y pasando por el (R)-3-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo, exceptuando los dos últimos pasos de la reacción:

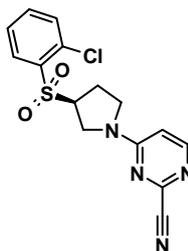
A) 2-cloro-4-[(S)-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina



15 Se disuelve la sal del TFA de la (S)-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina (250 mg) en ACN (3,0 ml). A la solución se le añaden la 2,4-dicloropirimidina (155 mg), la TEA (0,39 ml) y el KF (4 mg). Se agita la mezcla reaccionante en el horno de microondas a 150°C durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose la 2-cloro-4-[(S)-3-(2-cloro-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina (91 mg, 36%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: $m/z = 358,0 [M+H]^+$.

20

B) 4-[(S)-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo

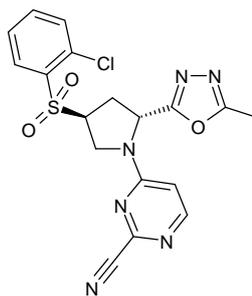


25 Se disuelve el compuesto del ejemplo 12A (50 mg) en DMSO/agua (1,3 ml / 0,2 ml). A la solución se le añaden el DABCO (31 mg) y el KCN (18 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 4 h. Después se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se calienta de nuevo la mezcla reaccionante a 80°C durante 3 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se concentra a sequedad y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (30 mg, 63 %) en forma de sólido blanco mate. EM: $m/z = 349,1 [M+H]^+$.

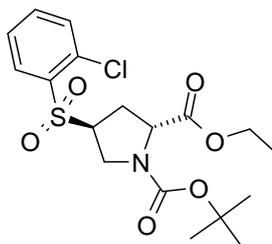
30

Ejemplo 13

4-[(2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbo-nitrilo

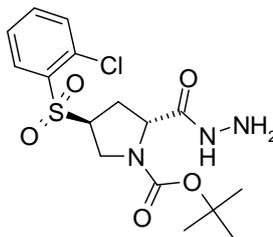


A) (2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo



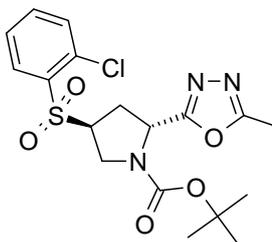
5 Se obtiene el compuesto del ejemplo 13A de modo similar al ejemplo 1C partiendo del (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo, formándose un sólido blanco mate. EM: m/z = 418,2; 362,0; 318,1 [M+H]⁺.

B) (2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-hidrazino-carbonil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



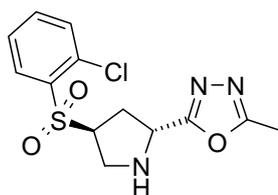
10 Se disuelve el compuesto del ejemplo 13A (271 mg) en etanol (2,5 ml). Se le añade hidrazina hidratada (97 mg) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante tres días. Después se concentra la mezcla a sequedad, formándose una espuma ligeramente amarilla (250 mg; 95%). EM: m/z = 304,1; 348,0; 404,2 [M+H]⁺.

C) (2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



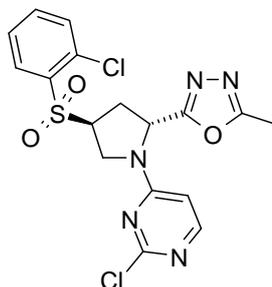
15 Se disuelve el compuesto del ejemplo 13B (250 mg) en acetonitrilo (3,5 ml) y se les añaden el anhídrido acético (79 mg) y la DIEA (0,74 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Después se le añaden el trifenil-fosfano (649 mg) y el hexafluoroetano (337 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se disuelve en acetato de etilo (20 ml) y se extrae con agua (10 ml) y salmuera (10 ml).
20 Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (columna de 20 g) con acetato de etilo : n-heptano (0:1 → 1:0), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (164 mg; 62%). EM: m/z = 428,1; 328,3 [M+H]⁺.

D) 2-[(2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-5-metil-[1,3,4]oxadiazol



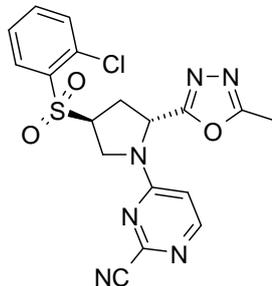
- 5 Se disuelve el compuesto del ejemplo 13C (164 mg) en diclorometano (1,5 ml) y después se le añade el TFA (1,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h, se concentra a sequedad, se disuelve en diclorometano y se extrae con una solución acuosa de Na₂CO₃ y salmuera. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose un sólido ligeramente marrón (30 mg; 24%). EM: m/z = 328,2 [M+H]⁺.

E) 2-cloro-4-[(2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-pirimidina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 13D de modo similar al ejemplo 12A, formándose un sólido amarillo (29 mg; 72%). EM: m/z = 440,1 [M+H]⁺.

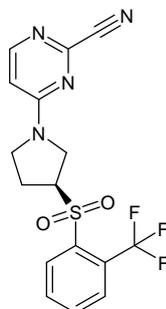
F) 2-cloro-4-[(2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-pirimidina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ejemplo 13E de modo similar al ejemplo 12B, formándose un sólido blanco mate (8 mg; 22%). EM: m/z = 431,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

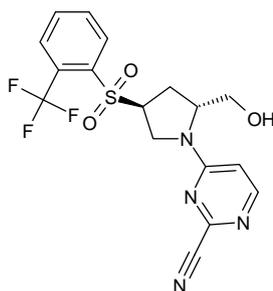
4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



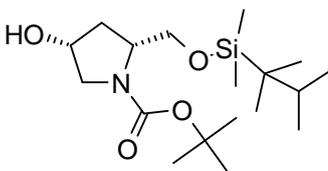
- 20 Se sintetiza el compuesto del ejemplo 14 de modo similar al ejemplo 12, obteniéndose en forma de sólido amorfo incoloro (113 mg; 70%) EM: m/z = 383,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

- 25 4-[(2R,4S)-2-hidroxi-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo

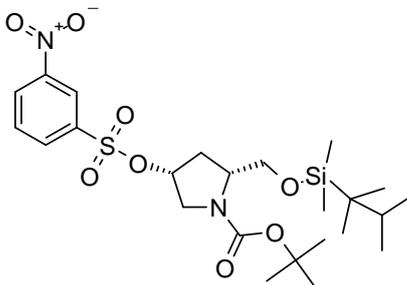


A) (2R,4R)-2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silanil-oximetil]-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



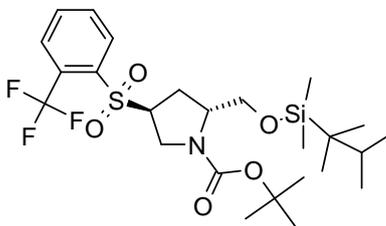
Se disuelve el (2R,4R)-4-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (3,8 g) en DMF (25 ml). Se le añaden por goteo a 0°C el imidazol (1,79 g) y el texildimetilclorosilano (3,75 g). Después, se deja calentar la mezcla reaccionante a 25°C. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h más. Se diluye la mezcla reaccionante con n-hexano (50 ml) y se extrae con una solución acuosa de ácido cítrico (al 10%, 50 ml) y salmuera (50 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose un aceite ligeramente marrón (5,94 g; 94%). EM: m/z = 360,3; 260,2 [M+H]⁺.

B) (2R,4R)-2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silanil-oximetil]-4-(3-nitro-bencenosulfoniloxi)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



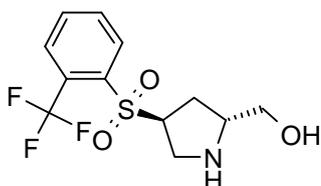
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del compuesto del ejemplo 15A (5,94 g) de modo similar al método descrito en el ejemplo 1A, formándose un aceite marrón (9,3 g; 99%) EM: m/z = 545,3; 489,3; 445,4 [M+H]⁺.

C) (2R,4S)-2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silanil-oximetil]-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



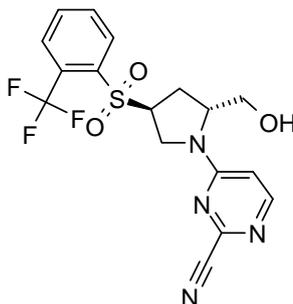
Se obtiene el compuesto del ejemplo 15C a partir del compuesto del ejemplo 15B (9,3 g) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 1B y 1C, en forma de sólido ligeramente amarillo (2 pasos, 7,4 g; rendimiento total = 73%) EM: m/z = 552,4; 496,2; 542,2 [M+H]⁺.

D) [(2R,4S)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-metanol



5 Se disuelve el compuesto del ejemplo 15C (2 g) en diclorometano (15 ml). Se le añade el TFA (10 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (25 ml) y se extrae con una solución acuosa de Na₂CO₃ y salmuera. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose un aceite blanco mate (654 mg; 58%). EM: m/z = 310,2 [M+H]⁺.

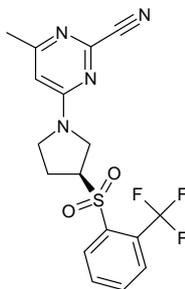
E) 4-[(2R,4S)-2-hidroximetil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ejemplo 15D (250 mg) de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 12A y 12B, formándose un sólido ligeramente amarillo (2 pasos, 47 mg; rendimiento total = 35%) EM: m/z = 413,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

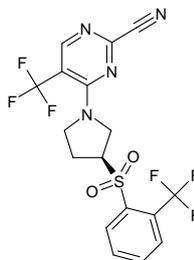
4-metil-6-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 12, formándose un sólido amorfo incoloro (72 mg; 61%) EM: m/z = 397,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

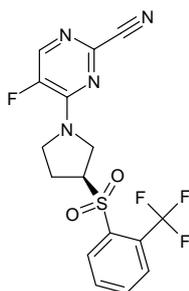
20 5-trifluorometil-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 12, formándose un polvo marrón (48 mg; 25%) EM: m/z = 451,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

5-fluor-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo

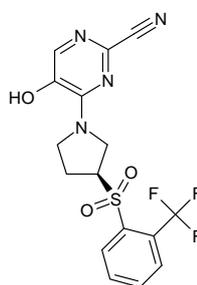


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 12, formándose una goma ligeramente marrón (22 mg; 28%) EM: m/z = 401,1 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 19

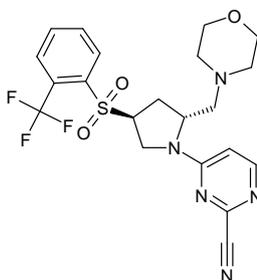
5-hidroxi-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de producto secundario durante la síntesis del compuesto del ejemplo 18 (22 mg; 28%) EM: m/z = 399,1 [M+H]⁺.

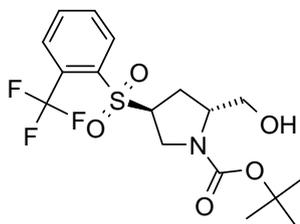
Ejemplo 20

4-[(2R,4S)-2-morfolin-4-ilmetil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



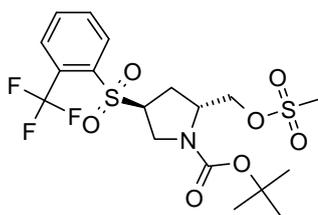
15

A) (2R,4S)-2-hidroximetil-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



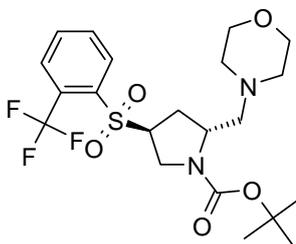
20 Se disuelve el compuesto del ejemplo 15C (5,4 g) en THF (55 ml) y se le añade el TBAF hidratado (3,7 g). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Después se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se purifica por cromatografía flash (200 g de gel de sílice, acetato de etilo/n-heptano de 0:1 → 1:0), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (2,85 g; 71%) EM: m/z = 410,2; 354,2; 310,2 [M+H]⁺.

B) (2R,4S)-2-metanosulfoniloximetil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



5 Se disuelve el compuesto del ejemplo 20A (800 mg) en acetonitrilo (8 ml). Se les añaden la DIEA (0,4 ml) y el cloruro de metanosulfonilo (0,18 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Después se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (50 ml) y se extrae con una solución acuosa de HCl (0,1 N; 10 ml), una solución acuosa de Na₂CO₃ (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose un aceite ligeramente marrón (977 mg; 100%). EM: m/z = 388,1; 432,2 [M+H]⁺.

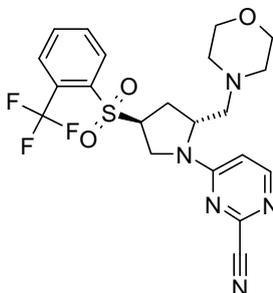
C) (2R,4S)-2-morfolin-4-ilmetil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



10 Se disuelve el compuesto del ejemplo 20B (488 mg) en acetonitrilo (5 ml). Se les añaden la DIEA (0,2 ml) y la morfolina (0,98 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Después se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se purifica por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, acetato de etilo/n-heptano de 0:1 → 1:0), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente rojo (254 mg; 53%). EM: m/z = 479,1; 423,2 [M+H]⁺.

15

D) 4-[(2R,4S)-2-morfolin-4-ilmetil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo

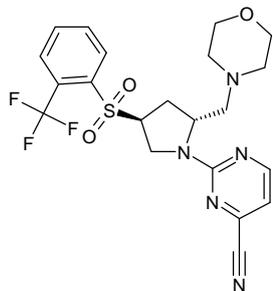


Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del compuesto del ejemplo 20C (254 mg) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 12, formándose un sólido blanco (21 mg; 50%) EM: m/z = 482,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 21

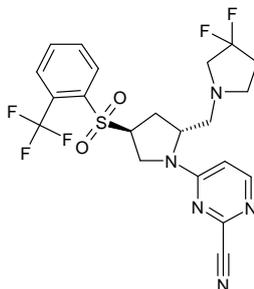
2-[(2R,4S)-2-morfolin-4-ilmetil-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-4-carbonitrilo



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de producto secundario durante la síntesis del ejemplo 20, formándose un sólido blanco (4 mg; 30%) EM: m/z = 482,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

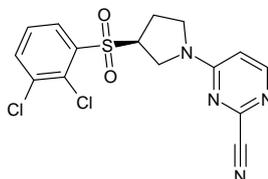
4-[(2R,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 20, formándose un sólido blanco (15 mg; 46%) EM: $m/z = 502,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 23

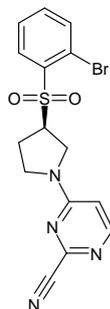
4-[(S)-3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 12, formándose un sólido blanco mate (25 mg; 28%) EM: $m/z = 383,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 24

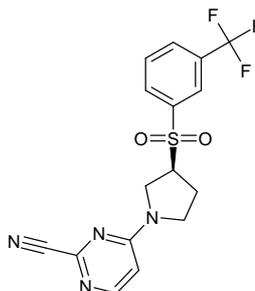
15 4-[(R)-3-(2-bromo-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 12, formándose un sólido amarillo (77 mg; 44%) EM: $m/z = 393,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 25

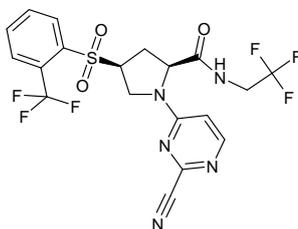
4-[(S)-3-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 12, formándose un aceite viscoso blanco mate (77 mg; 44%) EM: $m/z = 383,2 [M+H]^+$.

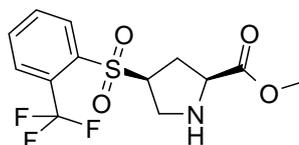
Ejemplo 26

(2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



5

A) (2S,4S)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

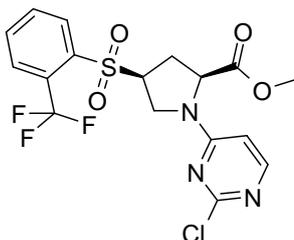


10

Se obtiene el compuesto del ejemplo 26A de modo similar al ejemplo 2A, formándose un aceite incoloro (2,07 g; 85%)

EM: $m/z = 338,2 [M+H]^+$.

B) (2S,4S)-1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo



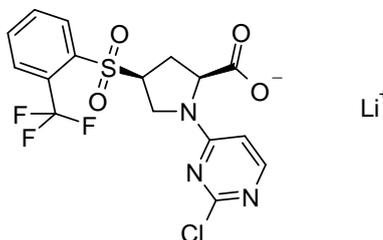
15

Se disuelve el compuesto del ejemplo 26A (2,07 g) en acetonitrilo (10 ml). En un tubo sellado se añaden a la mezcla la 2,6-dicloropirimidina (1,01 g), la TEA (2,57 ml) y el KF (36 mg). Se calienta la mezcla en un horno microondas a 150°C durante 1,5 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se purifica por cromatografía flash (50 g de gel de sílice, acetato de etilo / n-heptano de 0:1 → 1:0), obteniéndose un sólido ligeramente marrón (660 mg; 24%)

EM: $m/z = 450,1 [M+H]^+$.

20

C) (2S,4S)-1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de litio

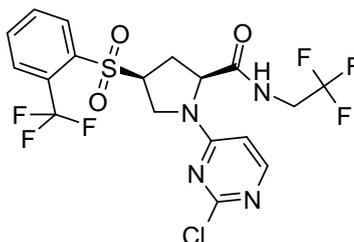


25

Se disuelve el compuesto del ejemplo 26B (580 mg) en THF/agua (4,5 ml / 1,0 ml). A la solución se le añade el hidróxido de litio dihidratado (60 mg). Se agita la suspensión obtenida a 25°C durante 2,5 h. Después se le añade agua (1 ml) y se agita la solución obtenida durante 3,5 h más. Se añade a la solución más hidróxido de litio dihidratado (11 mg) y se agita la mezcla a 25°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, obteniéndose 590 mg (104%) de la sal. se emplea el compuesto del ejemplo 26C sin más purificación en los pasos siguientes. EM: $m/z = 436,2 [M+H]^+$.

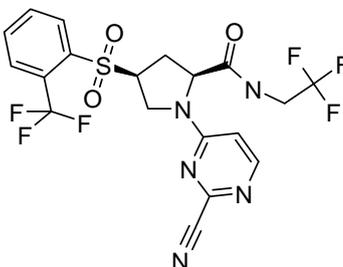
30

D) (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



5 Se disuelve el compuesto del ejemplo 26C (147 mg) en acetonitrilo (2,0 ml). A la mezcla se le añaden la DIEA (0,17 ml), el HATU (77 mg) y el EDCI (96 mg). Pasados 30 min se le añade el clorhidrato de la 2,2,2-trifluoretilamina (68 mg). Se agita la mezcla a 25°C durante 18 h. Después se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, se disuelve en acetato de etilo (20 ml) y se extrae con una solución acuosa de Na₂CO₃ (al 10%; 10 ml) y una solución acuosa de HCl (0,1 N; 10 ml) y salmuera (10 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose un aceite ligeramente marrón (93 mg; 54%). EM: m/z = 517,2 [M+H]⁺.

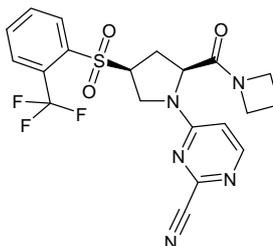
10 E) (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



15 Se disuelve el compuesto del ejemplo 26D (93 mg) en DMSO (1,7 ml) y se le añaden el DABCO (40 mg) y el KCN (23 mg). Después se le añade agua (0,3 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 18 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (22 mg; 24%). EM: m/z = 508,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

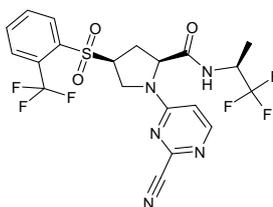
20 4-[(2S,4S)-2-(azetidina-1-carbonil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



25 Se obtiene el compuesto del ejemplo 27 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 26, en forma de aceite ligeramente marrón (26 mg; 27%). EM: m/z = 466,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

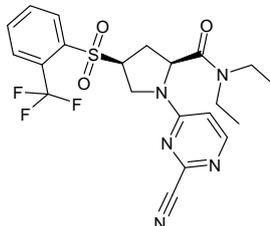


30

Se obtiene el compuesto del ejemplo 28 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 26, en forma de sólido amarillo (18 mg; 15%). EM: $m/z = 522,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 29

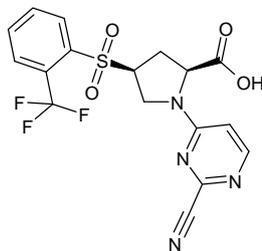
5 dietilamida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto del ejemplo 29 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 26, en forma de sólido ligeramente amarillo (14 mg; 17%). EM: $m/z = 482,3 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 30

ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

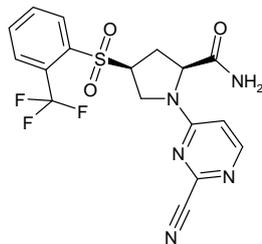


Se sintetiza el compuesto del ejemplo 30 a partir del compuesto del ejemplo 26B (80 mg) aplicando el método descrito en el ejemplo 26E, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo amarillo (11 mg; 15%). EM: $m/z = 427,1 [M+H]^+$.

15

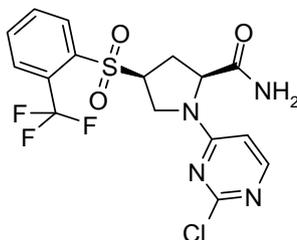
Ejemplo 31

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



20

A) amida del ácido (2S,4S)-1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

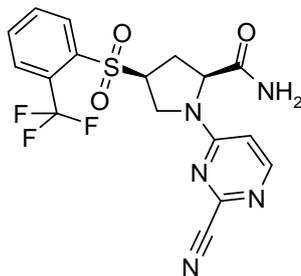


Se disuelve el compuesto del ejemplo 26C (75 mg) en acetonitrilo (2,0 ml) y se le añade dicarbonato de di-tert-butilo (48 mg). Después se le añaden la piridina (0,01 ml) y el bicarbonato amónico (17 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 días. Se le añaden más bicarbonato amónico (8 mg) y dicarbonato de di-tert-butilo (24 mg). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 18 h. Después se le añaden más bicarbonato amónico (17 mg) y dicarbonato de di-tert-butilo (48 mg) y se mantiene a reflujo la mezcla reaccionante durante 18 h más. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml) y se extrae con Na₂CO₃ acuoso (al 10%; 10 ml) y salmuera (10 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto del ejemplo 31A en forma de aceite ligeramente marrón (56 mg, 76%) que se emplea sin más purificación. EM: $m/z = 435,3 [M+H]^+$.

25

30

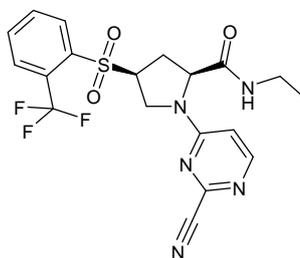
B) amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto del ejemplo 31B de modo similar al método descrito en el ejemplo 26E, en forma de sólido blanco mate (13 mg; 24%). EM: $m/z = 426,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 32

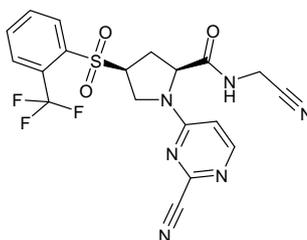
etilamida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto del ejemplo 32 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 26, en forma de material amorfo ligeramente amarillo (13 mg; 27%). EM: $m/z = 454,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 33

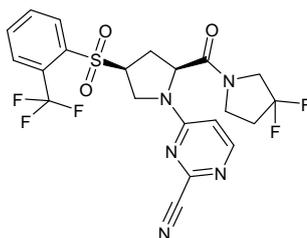
15 cianometil-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto del ejemplo 33 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 26, en forma de sólido blanco mate (23 mg; 43%). EM: $m/z = 465,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 34

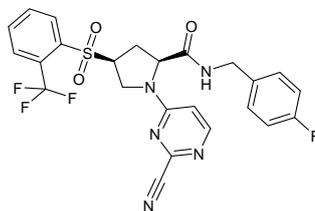
4-[(2S,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



25 Se obtiene el compuesto del ejemplo 34 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 26, en forma de material amorfo ligeramente amarillo (25 mg; 29%). EM: $m/z = 516,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 35

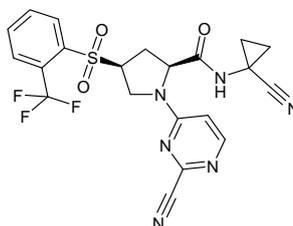
4-fluor-bencilamida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto del ejemplo 35 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 26, en forma de sólido ligeramente amarillo (19 mg; 22%). EM: $m/z = 534,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 36

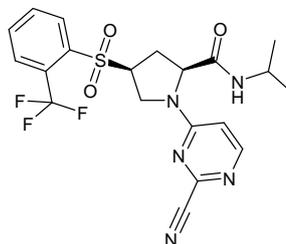
- 10 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto del ejemplo 36 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 26, en forma de sólido blanco (20 mg; 27%). EM: $m/z = 491,2 [M+H]^+$.

- 15 Ejemplo 37

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

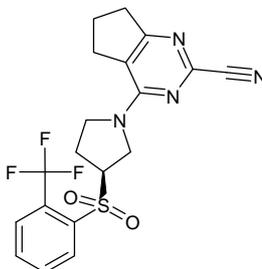


Se obtiene el compuesto del ejemplo 32 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 26, en forma de sólido blanco mate (7 mg; 27%). EM: $m/z = 468,2 [M+H]^+$.

- 20

Ejemplo 38

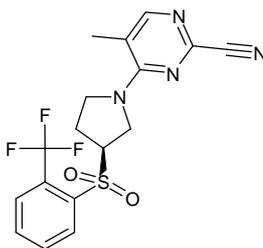
4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina-2-carbonitrilo



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 12, formándose un sólido ligeramente amarillo (17 mg; 7%) EM: $m/z = 423,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 39

5-metil-4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo

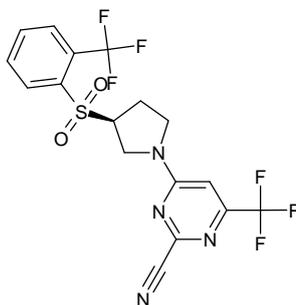


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 12, formándose un sólido marrón (13 mg; 26%) EM: $m/z = 397,2 [M+H]^+$.

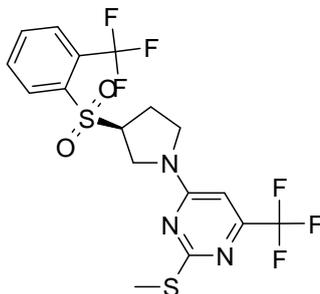
5

Ejemplo 40

4-trifluorometil-6-[(S)-3-(2-trifluorometil-benceno-sulfonyl)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



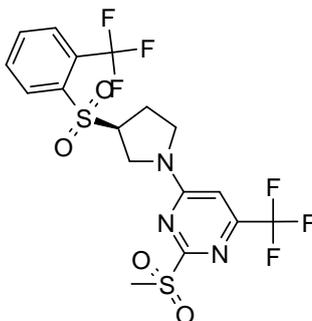
10 A) 2-metilsulfanil-4-trifluorometil-6-[(S)-3-(2-tri-fluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidin-1-il]-pirimidina



En un tubo de microondas se disuelve la (S)-3-(2-tri-fluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidina (500 mg) en acetonitrilo (3,5 ml). Se le añaden la 4-cloro-2-(metilsulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidina (450 mg), la TEA (0,75 ml) y KF (10 mg). Se irradia la mezcla reaccionante en el horno de microondas a 150°C durante 1,5 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se purifica por cromatografía flash (50 g de gel de sílice, acetato de etilo / n-heptano de 0:1 → 1:0), obteniéndose un aceite ligeramente amarillo (790 mg; 94%) EM: $m/z = 472,2 [M+H]^+$.

15

B) 2-metanosulfonyl-4-trifluorometil-6-[(S)-3-(2-tri-fluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidin-1-il]-pirimidina

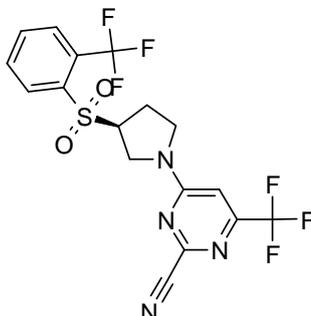


20

Se disuelve el compuesto del ejemplo 40A (790 mg) en diclorometano (10 ml) y se enfría a 0°C. Después se le añade cuidadosamente el mCPBA hidratado (496 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h. Después se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (20 ml) y se extrae con una solución acuosa de Na₂CO₃ (10%, 10 ml) y salmuera (10 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad,

obteniéndose un aceite amarillo (930 mg; 110 %) que se emplea en el paso siguiente sin purificación. EM: $m/z = 504,1 [M+H]^+$.

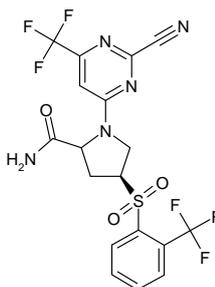
C) 4-trifluorometil-6-[(S)-3-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



5 Se disuelve el compuesto del ejemplo 40B (930 mg) en DMSO/agua (5,0 ml / 1,0 ml) y se le añade el NaCN (91 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Después se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml) y se extrae con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (50 g de gel de sílice; acetato de etilo / n-heptano de 0:1 → 1:0), obteniéndose una espuma blanca (264 mg; 32%). EM: $m/z = 451,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 41

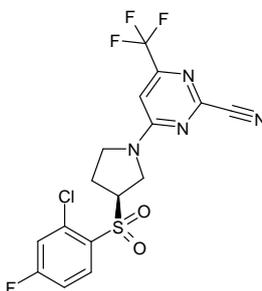
amida del ácido (S)-1-(2-ciano-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto del ejemplo 41 de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 31A y 40, formándose un sólido blanco (81 mg; 24%). La epimerización del residuo amida tiene lugar en el último paso de la síntesis. EM: $m/z = 494,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 42

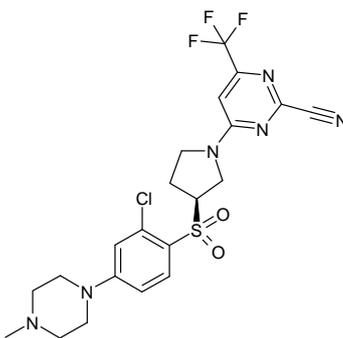
4-[(S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo



25 Se obtiene el compuesto del ejemplo 42 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 40, formándose un sólido amarillo (50 mg; 45%). EM: $m/z = 435,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 43

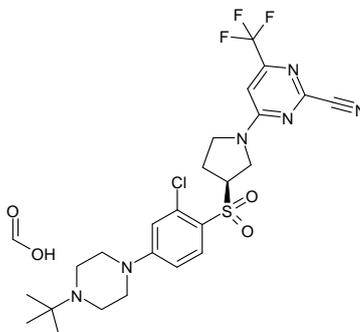
4-[(S)-3-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo



- 5 Se disuelve el compuesto del ejemplo 42 (50 mg) en acetonitrilo (2,0 ml). Se le añaden la DIEA (0,04 ml) y la 1-metilpiperazina (0,03 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Después se le añade la 1-metilpiperazina (0,04 ml) y se agita la mezcla a 25°C durante 24 h. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (33 mg; 56%). EM: m/z = 515,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 44

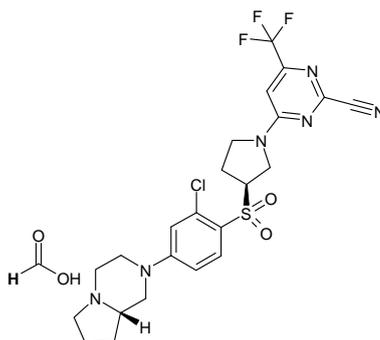
- 10 4-((S)-3-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo; compuesto con ácido fórmico



Se obtiene el compuesto del ejemplo 44 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 43, en forma de espuma ligeramente marrón (87 mg; 63%). EM: m/z = 557,3 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 45

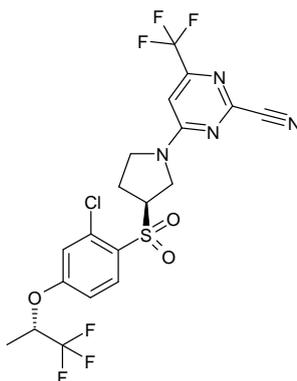
4-((S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo; compuesto con ácido fórmico



- 20 Se obtiene el compuesto del ejemplo 45 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 43, formándose un sólido ligeramente marrón (71 mg; 53%). EM: m/z = 541,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 46

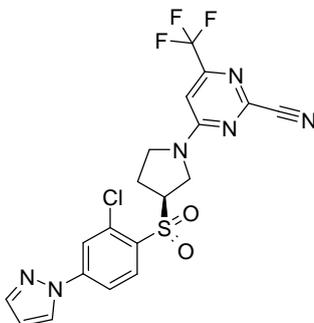
4-((S)-3-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo



- 5 Se disuelve el compuesto del ejemplo 42 (100 mg) en DMA (2 ml). Se les añaden el carbonato de cesio (150 mg) y el (S)-trifluoroisopropanol (52 mg). Se agita la mezcla reaccionante en el horno de microondas a 80°C durante 30 min. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose un sólido incoloro (27 mg; 22%). EM: m/z = 529,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

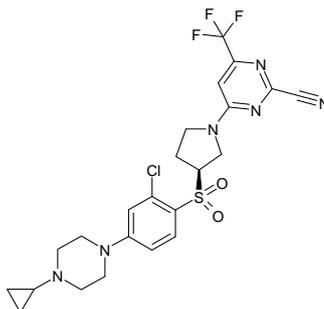
4-[(S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo



- 10 Se obtiene el compuesto del ejemplo 47 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 46, formándose un sólido incoloro (21 mg; 21%). EM: m/z = 483,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

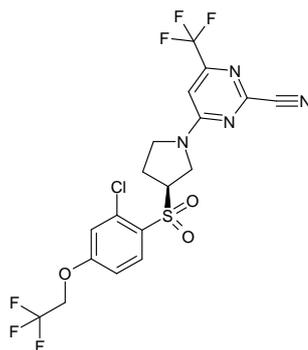
4-[(S)-3-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo



- 15 Se obtiene el compuesto del ejemplo 48 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 43, formándose un sólido blanco (14 mg; 11%). EM: m/z = 541,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo

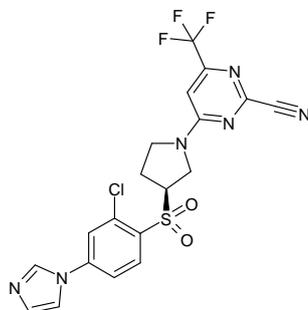


Se obtiene el compuesto del ejemplo 49 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 46, formándose un sólido blanco (14 mg; 12%). EM: $m/z = 515,3 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 50

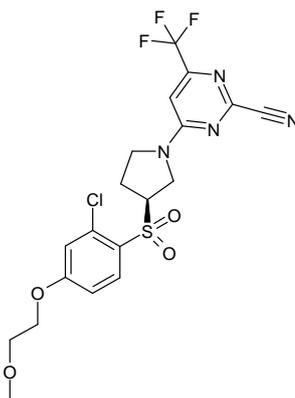
4-((S)-3-(2-cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonyl)pirrolidin-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo



10 Se obtiene el compuesto del ejemplo 50 de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 46, exceptuando que se calienta la mezcla a 80°C durante 3 días, formándose un sólido incoloro (51 mg; 46%). EM: $m/z = 483,1 [M+H]^+$.

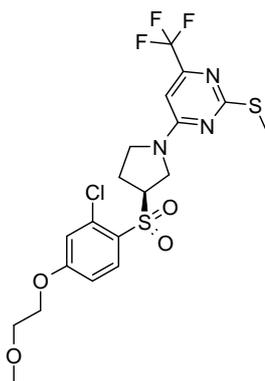
Ejemplo 51

4-((S)-3-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonyl]pirrolidin-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo



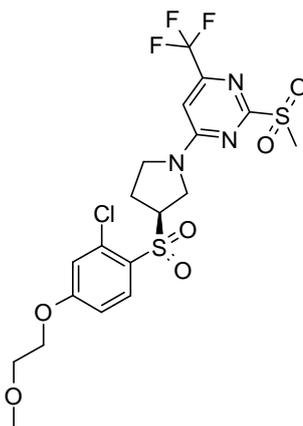
15

A) 4-((S)-3-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-benceno-sulfonyl]pirrolidin-1-il)-2-metilsulfonyl-6-trifluorometil-pirimidina



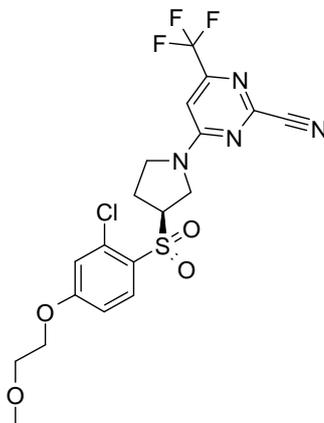
5 Se disuelve la 4-[(S)-3-(2-cloro-4-fluor-benceno-sulfonyl)-pirrolidin-1-il]-2-metilsulfanil-6-trifluorometil-pirimidina (compuesto intermedio del ejemplo 42; 300 mg) en DMF (5,0 ml). Se le añaden el Cs₂CO₃ (429 mg) y el 2-metoxi-etanol (0,10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 24 h. Después se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml) y se extrae con agua (10 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (50 g de gel de sílice; acetato de etilo / n-heptano), obteniéndose un sólido ceroso incoloro (170 mg; 50 %) EM: m/z = 512,2 [M+H]⁺.

10 B) 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-benceno-sulfonyl]-pirrolidin-1-il]-2-metanosulfonyl-6-trifluorometil-pirimidina



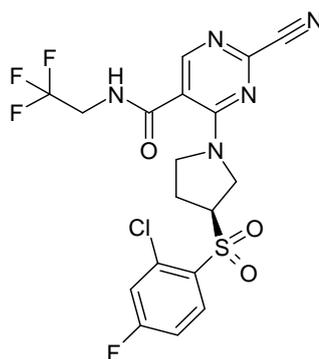
Se obtiene el compuesto del ejemplo 51B de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 40B, obteniéndose una espuma blanca (158 mg; 87%). EM: m/z = 544,2 [M+H]⁺.

15 C) 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-benceno-sulfonyl]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo

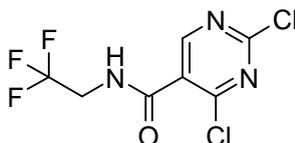


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 40C, formándose un sólido ceroso ligeramente marrón (82 mg; 61%). EM: m/z = 491,1 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 52
(2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 4-[(S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonyl)-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico

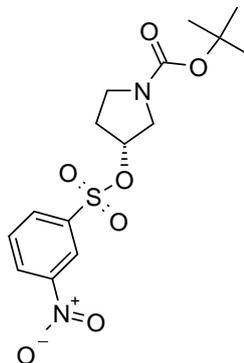


A) Síntesis de la (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 2,4-dicloro-pirimidina-5-carboxílico



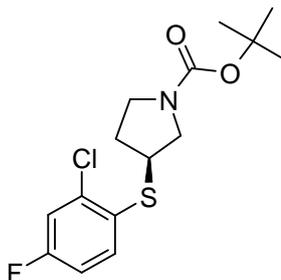
5 Se disuelve el cloruro de 2,4-dicloropirimidina-5-carbonilo (1 g, 5 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) y se le añaden la 2,2,2-trifluoretilamina (515 mg, 5 mmoles) y la trietilamina (1,31 ml, 9 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h. Se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía flash, obteniéndose un sólido blanco (780 mg, 60 %). EM: $m/z = 271,9$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

10 B) (R)-3-(3-nitro-bencenosulfonilo)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



15 Se disuelve el (R)-(-)-N-Boc-3-pirrolidinol (25 g, 134 mmoles) en CH_2Cl_2 (250 ml) y se le añade el Nos-Cl (31,36 g, 142 mmoles). Se enfría la solución a 0°C y se le añade lenta y cuidadosamente por goteo la TEA (55,5 ml, 401 mmoles) a través de un embudo. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% y una solución acuosa de HCl 0,1 N. Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a sequedad, obteniéndose un aceite marrón oscuro (39,8 g, 80 %). EM: $m/z = 373,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 C) (S)-3-(2-cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

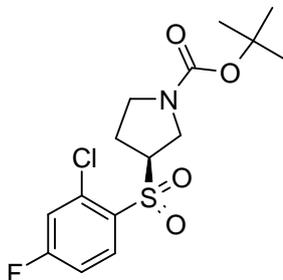


Se disuelve el compuesto del ejemplo 52B) (39,8 g, 107 mmoles) en propionitrilo (500 ml) y se le añade el 2-cloro-4-fluortiofenol (26,07 g, 160 mmoles). Después se le añade cuidadosamente la TEA (29,6 ml). Se agita la mezcla

reaccionante a reflujo durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con AcOEt y se extrae con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% y una solución acuosa 0,1 N de HCl. Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. Se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía flash, obteniéndose un aceite ligeramente amarillo (31,8 g, 90 %). EM: $m/z = 276,0$ $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$.

5

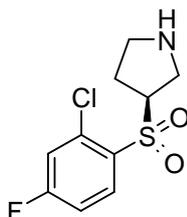
D) (S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



10

Se disuelve a 25°C el compuesto del ejemplo 52C) (31,8 g, 96 mmoles) en CH_2Cl_2 (200 ml) y se le añade cuidadosamente en porciones el mCPBA (24,8 g, 201 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10%, una solución acuosa 0,1 N de HCl y una solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y Na_2SO_3 durante 2 h, se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite incoloro (34,3 g, 98 %). EM: $m/z = 308,4$ $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$.

E) (S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina

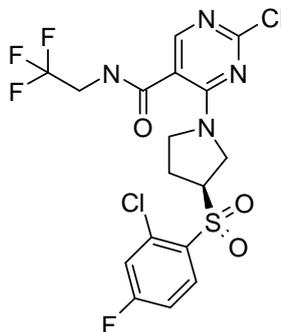


15

20

Se disuelve el compuesto del ejemplo 52D) (6,0 g, 16 mmoles) en ácido fórmico (160 ml) y se agita a 25°C durante 4 h. Se ajusta cuidadosamente la mezcla reaccionante a pH 8 con una solución acuosa fría de Na_2CO_3 al 10% (1600 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 . Se lava la fase acuosa tres veces con CH_2Cl_2 , se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran, obteniéndose un sólido ceroso ligeramente marrón (4,26 g, 98%). EM: $m/z = 264,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

F) (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 2-cloro-4-[(S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico

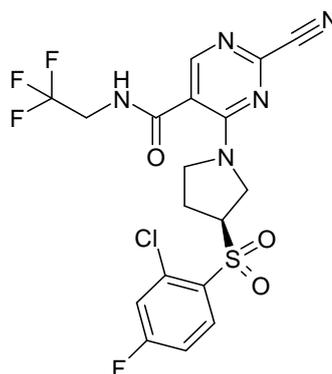


25

Se disuelve el compuesto del ejemplo 52A) (200 mg; 2 mmoles) en ACN (20 ml), se le añaden el compuesto del ejemplo 53E) (614 mg, 2 mmoles) y la DIEA (400 μl , 2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía flash. EM: $m/z = 501,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

G) (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 4-[(S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico

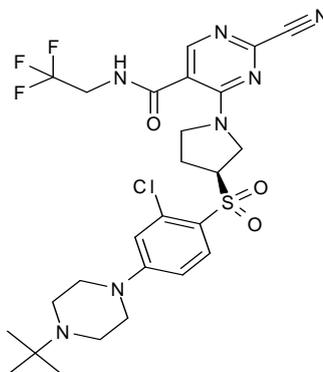


Se disuelve el compuesto del ejemplo 52F) (180 mg) en DMSO (1,7 ml), se les añaden el DABCO (81 mg), el KCN (47 mg) y agua (0,3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 1 h. Se purifica la mezcla por HPLC preparativa, obteniéndose un sólido anaranjado (43 mg, 24%). EM: m/z = 492,1 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 53

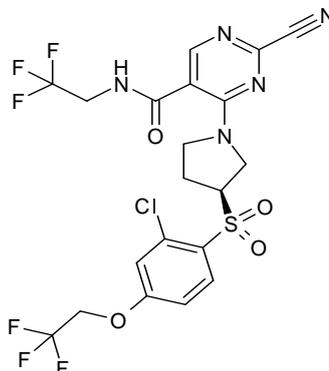
(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 4-((S)-3-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il)-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico



10 Se disuelve el compuesto del ejemplo 52G) (40 mg) en ACN (2,0 ml) y se les añaden la DIEA (0,03 ml, 2 equiv.) y la N-tert-butil-piperazina (23 mg, 2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 24 h. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose un sólido marrón (18 mg, 36 %). EM: m/z = 614,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 54

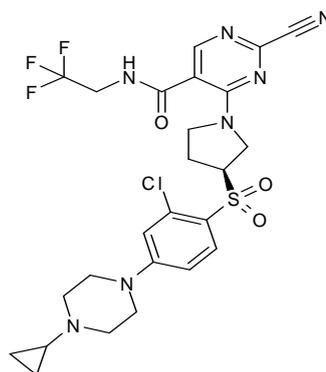
15 (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 4-((S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il)-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico



20 Se disuelve el compuesto del ejemplo 52G) (43 mg) en DMF (1 ml) y se les añaden el Cs₂CO₃ (56 mg, 2 equiv.) y el 2,2,2-trifluoroetanol (0,01 ml, 2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 24 h. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose un sólido blanco mate (24 mg, 49 %). EM: m/z = 572,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 55

(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 4-((S)-3-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il)-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico

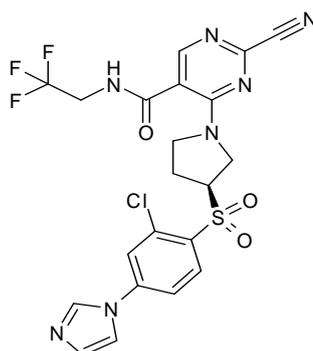


5 Se disuelve el compuesto del ejemplo 52G) (43 mg) en ACN (1,0 ml) y se les añaden la DIEA (0,06 ml, 4 equiv.) y el diclorhidrato de la 1-ciclopropilpiperazina (34 mg, 2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 24 h. Después se le añaden más DIEA (0,03 ml, 2 equiv.) y diclorhidrato de la 1-ciclopropilpiperazina (34 mg, 2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 24 h más. Después se le añaden más DIEA (0,03 ml, 2 equiv.) y diclorhidrato de la 1-ciclopropilpiperazina (34 mg, 2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 48 h más. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo (18 mg, 35 %). EM: m/z = 598,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 56

(2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido 4-[(S)-3-(2-cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico

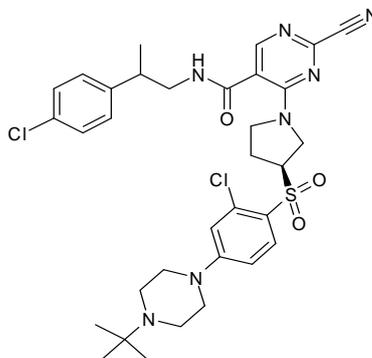


15 Se disuelve el compuesto del ejemplo 52G) (43 mg) en ACN (1,0 ml) y se les añaden la DIEA (0,03 ml, 2 equiv.) y el imidazol (12 mg, 2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 24 h. Después se le añade más imidazol (12 mg, 2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 24 h más. Después se le añade más imidazol (12 mg, 2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 48 h más. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo (16 mg, 34 %). EM: m/z = 540,3 [M+H]⁺.

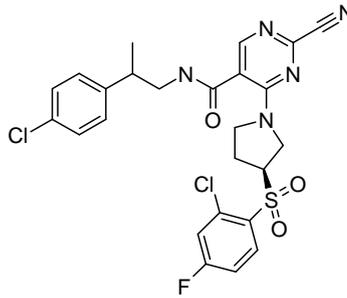
20

Ejemplo 57

[2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 4-[(S)-3-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico

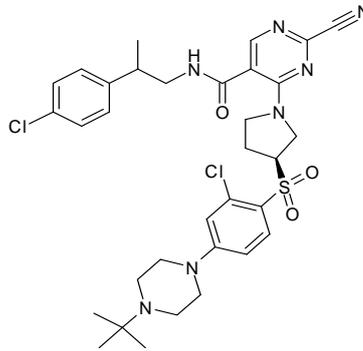


25 A) [2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 4-[(S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico



Se obtiene el compuesto del ejemplo 57A) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 52, en forma de aceite ligeramente amarillo (100 mg, 25 %). EM: $m/z = 562,1$ $[M+H]^+$.

- 5 B) [2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 4-((S)-3-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il)-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico

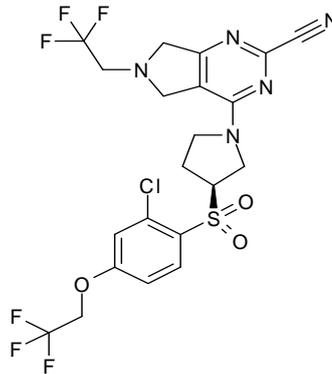


Se obtiene el compuesto del ejemplo 57B) de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 52, en forma de sólido ligeramente amarillo (25 mg, 44 %). EM: $m/z = 686,3$ $[M+H]^+$.

10

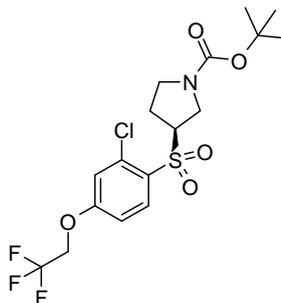
Ejemplo 58

4-((S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo



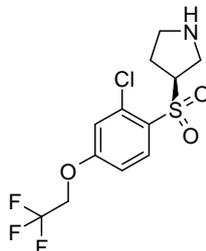
15

- A) (S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno-sulfonil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



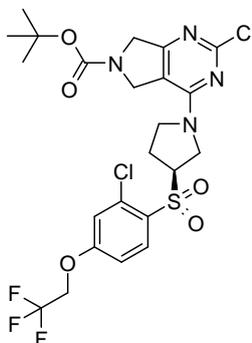
Se disuelve el compuesto del ejemplo 52D) (1,2 g) en DMF (20 ml) y se les añaden el Cs₂CO₃ (2,15 g, 2 equiv.) y el 2,2,2-trifluoroetanol (0,47 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 48 h. Se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía flash, obteniéndose un aceite incoloro (1,28 g, 87%). EM: m/z = 369,9 [M+H]⁺.

- 5 B) (S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benceno-sulfonil]-pirrolidina



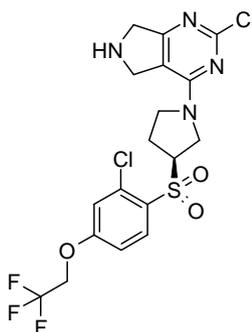
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 52E), formándose un aceite ligeramente marrón (910 mg, 92%). EM: m/z = 344,1 [M+H]⁺.

- 10 C) 2-cloro-4-((S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il)-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]-pirimidina-6-carboxilato de tert-butilo



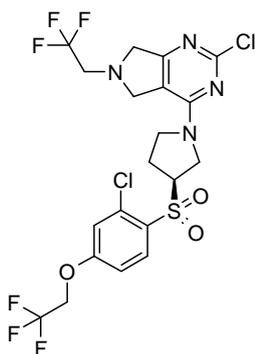
- 15 Se disuelve el 2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,4-d]-pirimidina-6(7H)-carboxilato de tert-butilo (500 mg) en ACN (20 ml) y se les añaden la DIEA (0,59 ml) y el compuesto del ejemplo 58B) (652 mg, 1,1 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía flash, obteniéndose un sólido blanco (510 mg, 50%). EM: m/z = 597,3 [M+H]⁺.

- D) 2-cloro-4-((S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidina



- 20 Se disuelve el compuesto del ejemplo 58C) (510 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se le añade el TFA (1,31 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose un sólido blanco (350 mg, 82%). EM: m/z = 497,1 [M+H]⁺.

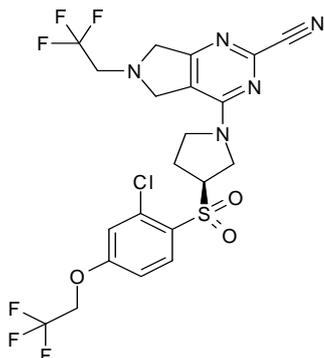
- 25 E) 2-cloro-4-((S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidina



5 Se disuelve el compuesto del ejemplo 58D) (175 mg) en CH_2Cl_2 (3 ml) y a la suspensión anterior se le añaden el trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (82 mg, 4 equiv.) y la DIEA (0,12 ml). Se agita la mezcla a 25°C durante 24 h. Después se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante 18 h. Se le añaden más trifluorometano-sulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (82, mg, 4 equiv.) y DIEA (0,12 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante 24 h. Después se le añade más trifluorometano-sulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (164, mg, 8 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante tres días. Se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía flash, obteniéndose una espuma blanca (142 mg, 70%). EM: $m/z = 579,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

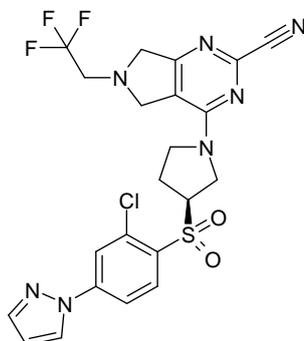
F) 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo



15 Se sintetiza el compuesto epigrafiado con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 52G), obteniéndose un sólido ligeramente marrón (56 mg, 40%). EM: $m/z = 570,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 59

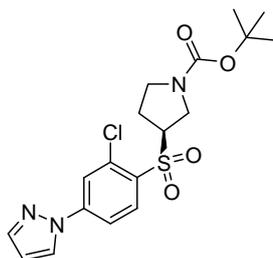
4-[(S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo



20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 58B)-F), formándose una espuma marrón (34 mg, 39%). EM: $m/z = 538,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Exceptuando el paso A):

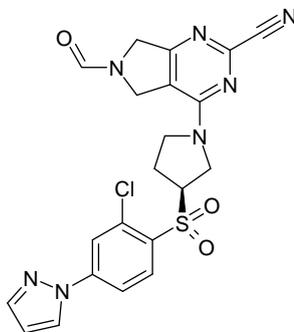
A) (S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



5 Se disuelve a 25°C el compuesto del ejemplo 52D) (1 g) en DMA (7,5 ml). Se le añaden el pirazol (374 mg, 2 equiv.) y el Cs₂CO₃ (1,8 g, 2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante en el horno de microondas a 100°C durante 60 min. Se diluye la mezcla reaccionante con AcOEt (10 ml) y se extrae con agua. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica la mezcla reaccionante por cromatografía flash, obteniéndose una espuma blanca (610 mg, 54%). EM: m/z = 356,1 [M+H-tBu]⁺.

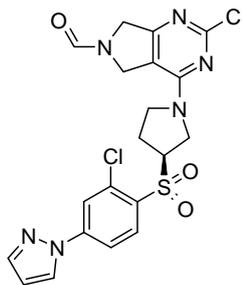
Ejemplo 60

10 4-[(S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-formil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]-pirimidina-2-carbonitrilo



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 58B)-F) y 59A), obteniéndose una espuma marrón (34 mg, 39%). EM: m/z = 538,2 [M+H]⁺. Exceptuando el paso E):

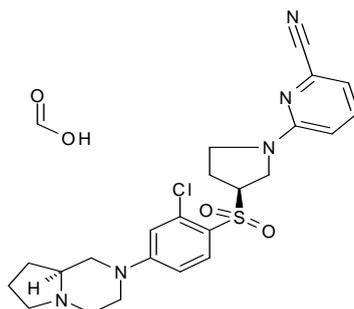
E) 2-cloro-4-[(S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]-pirimidina-6-carbaldehído



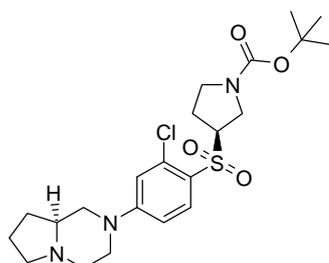
20 Se disuelve el ácido metilciclopropano-carboxílico (60 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml) y 3 gotas de DMF. Después se le añade lentamente el cloruro de oxalilo (177 mg, 2,6 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se disuelve en CH₂Cl₂ (2 ml). Se le añaden el compuesto del ejemplo 60D) (215 mg) y la TEA (109 mg, 2 equiv.) y se agita a 25°C durante 24 h. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado como único producto secundario en forma de espuma de color marrón oscuro (62 mg, 21%). EM: m/z = 520,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

25 6-[(S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-piridina-2-carbonitrilo; compuesto con ácido fórmico

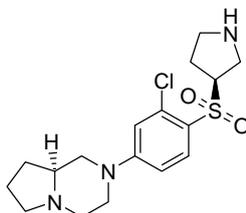


A) (S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il-bencenosulfonyl)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



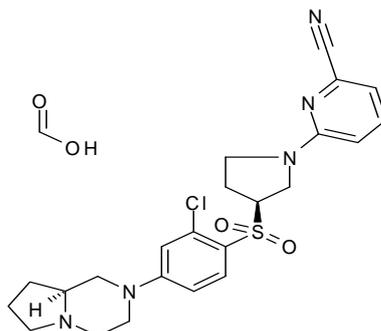
5 En un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad se introducen el (S)-3-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonyl)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo y el compuesto del ejemplo 52D) (2 g, 5,5 mmoles, 1 equiv.) con acetonitrilo (20 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se le añaden la (S)-octahidropirrol[1,2-a]pirazina (1,04 g, 8,25 mmoles, 1,5 equiv.) y la DIEA (1,42 g, 1,92 ml, 11,0 mmoles, 2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante durante 15 h. Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C y se agita durante 5 h. Se concentra con vacío la mezcla reaccionante en bruto. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc (25 ml) y se extrae con una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10% (2 x 20 ml) y salmuera. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite viscoso incoloro (2,48 g, 96%).

B) (S)-2-[3-cloro-4-((S)-pirrolidina-3-sulfonyl)-fenil]-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina



15 En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se introducen el (S)-3-(2-cloro-4-((S)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)fenilsulfonyl)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo y el compuesto del ejemplo 61A) (2,58 g, 5,49 mmoles, 1,0 equiv.) con diclorometano (20 ml), formándose una solución ligeramente marrón. Se le añade el TFA (10,4 g, 7 ml, 90,9 mmoles, 16,6 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante durante 16 h. Se concentra con vacío la mezcla reaccionante en bruto en tolueno y se emplea sin más purificación, obteniéndose un líquido marrón que contiene tolueno (pureza del 35%, 5,7 g de material en bruto, rendimiento = 98%).

C) 6-[(S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il-bencenosulfonyl)-pirrolidin-1-il]-piridina-2-carbonitrilo; compuesto con ácido fórmico

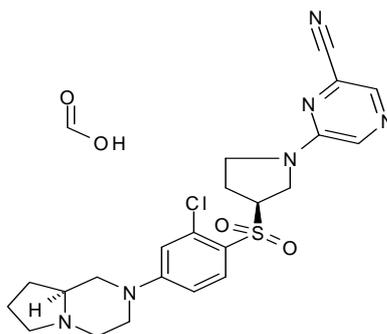


25

- 5 En un tubo de microondas de 5 ml de capacidad se introducen la (S)-2-(3-cloro-4-((S)-pirrolidin-3-ilsulfonil)-fenil)-octahidropirrol[1,2-a]pirazina y el compuesto del ejemplo 61B) (0,2 g, 189 μ moles) con acetonitrilo (2 ml), formándose una solución ligeramente marrón. Se le añaden el 6-cloropicolinonitrilo (34,1 mg, 246 μ moles, 1,3 equiv.) y la trietilamina (95,7 mg, 132 μ l, 946 μ moles, 5 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 160°C y se agita durante 30 min en el horno de microondas. Se purifica el material en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose un sólido marrón (42 mg, 43%). EM: m/z = 472,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

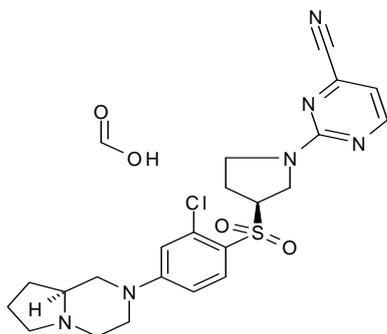
- 10 6-[(S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo; compuesto con ácido fórmico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 61A-C), formándose un sólido ligeramente marrón (55 mg, 40%). EM: m/z = 473,3 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 63

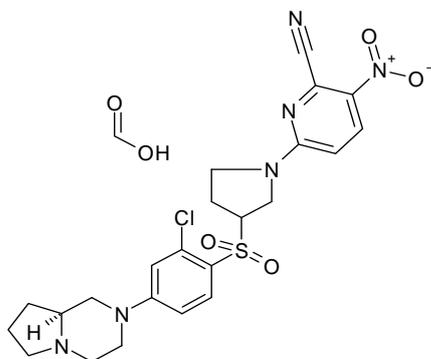
- 2-[(S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-4-carbonitrilo; compuesto con ácido fórmico



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 61A-C), formándose un sólido ligeramente marrón (55 mg, 40%). EM: m/z = 473,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

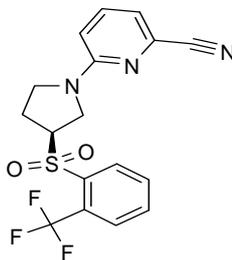
- 6-[3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo; compuesto con ácido fórmico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 61A-C), formándose un sólido ligeramente marrón (55 mg, 40%). EM: m/z = 517,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

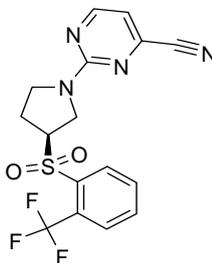
(S)-6-(3-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-1-il)picolinonitrilo



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 61A-C) y el ejemplo 12, formándose un sólido amarillo (88 mg, 32%). EM: $m/z = 382,0861 [M+H]^+$.

Ejemplo 66

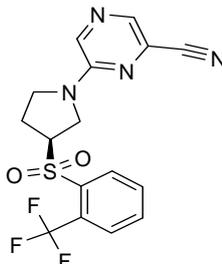
(S)-2-(3-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-1-il)pirimidina-4-carbonitrilo



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 61A-C) y el ejemplo 12, en forma de goma amarilla (220 mg, 80%). EM: $m/z = 383,0821 [M+H]^+$.

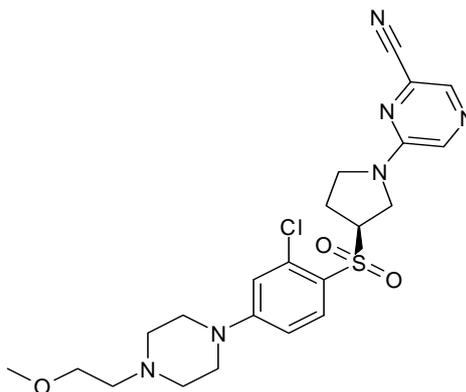
Ejemplo 67

(S)-6-(3-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 61A-C) y el ejemplo 12, en forma de goma amarilla (90 mg, 33%). EM: $m/z = 383,0813 [M+H]^+$.

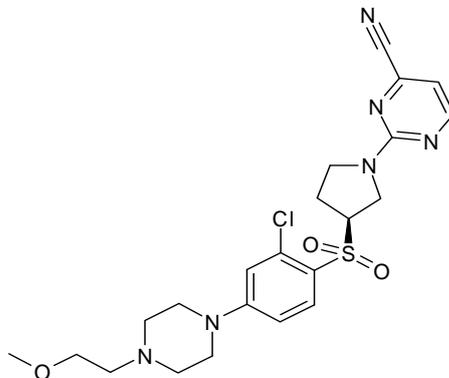
- 20 Ejemplo 68
6-((S)-3-(2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il)-pirazina-2-carbonitrilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 61A-C), en forma de goma ligeramente marrón (24 mg, 20%). EM: m/z = 491,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

5 2-((S)-3-{2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil}-pirrolidin-1-il)-pirimidina-4-carbonitrilo

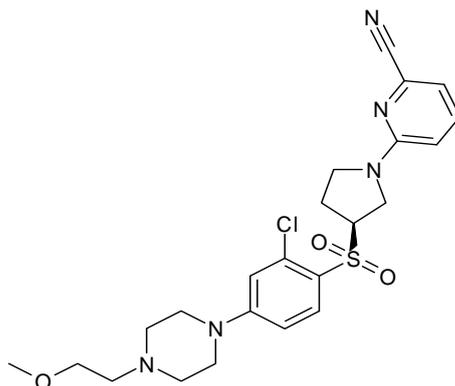


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 61A-C), en forma de goma ligeramente marrón (60 mg, 49%). EM: m/z = 491,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 70

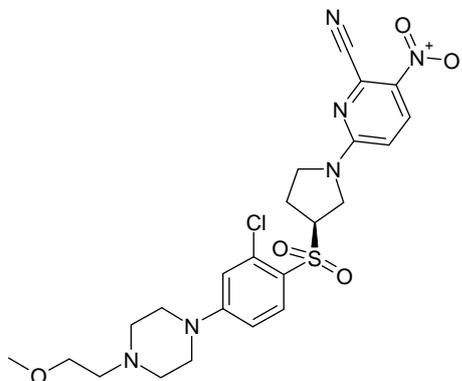
6-((S)-3-{2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil}-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carbonitrilo



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 61A-C), en forma de goma ligeramente marrón (14 mg, 12%). EM: m/z = 490,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

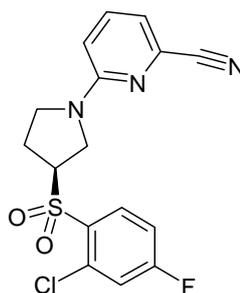
6-((S)-3-{2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil}-pirrolidin-1-il)-3-nitro-piridina-2-carbo-nitrilo



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 61A-C), formándose un sólido amarillo (45 mg, 34%). EM: m/z = 535,3 [M+H]⁺.

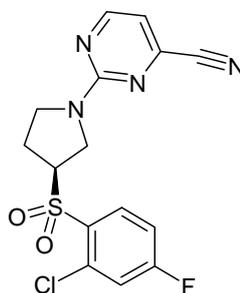
Ejemplo 72

25 (S)-6-(3-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)pirrolidin-1-il)picolinonitrilo



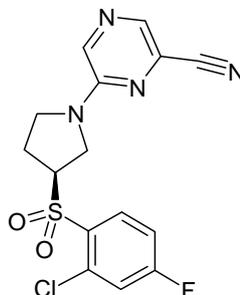
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 61A-C) partiendo del compuesto intermedio 52E), formándose un sólido ligeramente marrón (4 mg, 1%). EM: $m/z = 366,0496 [M+H]^+$.

- 5 Ejemplo 73
(S)-2-(3-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)pirrolidin-1-il)pirimidina-4-carbonitrilo



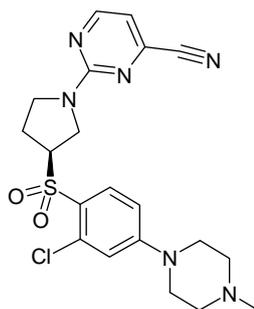
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 61A-C) partiendo del compuesto intermedio 52E), formándose un sólido amarillo (60 mg, 14%). EM: $m/z = 367,0441 [M+H]^+$.

- Ejemplo 74
(S)-6-(3-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 61A-C) partiendo del compuesto intermedio 52E), formándose un aceite marrón (63 mg, 13%). EM: $m/z = 367,0413 [M+H]^+$.

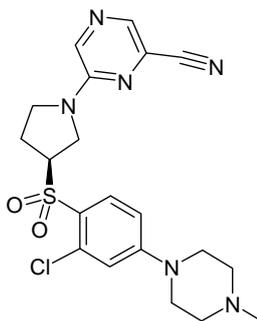
- Ejemplo 75
20 (S)-2-(3-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil-sulfonil)pirrolidin-1-il)pirimidina-4-carbonitrilo



5 En un matraz de fondo redondo y 10 ml de capacidad se introduce el (S)-2-(3-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonyl)-pirrolidin-1-il)pirimidina-4-carbonitrilo (ejemplo 73) (50 mg, 136 μ moles, 1 equiv.) con acetonitrilo (4 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se le añaden la 1-metil-piperazina (20,7 mg, 22,9 μ l, 204 μ moles, 1,5 equiv.) y la DIEA (35,2 mg, 47,6 μ l, 273 μ moles, 2 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C y se agita durante 20 h. Después se le añaden la 1-metilpiperazina (0,7 equiv.) y la DIEA (1 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 5 h. Se le añaden más 1-metilpiperazina (1 equiv.) y DIEA (1,2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 16 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa de Na₂CO₃ al 5% y se extrae con EtOAc (3x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl (1x). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, 10 g, CH₂Cl₂/MeOH = 98/2), obteniéndose una espuma ligeramente amarilla (42 mg, 69%). EM: m/z = 447,1409 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

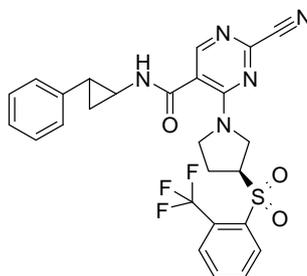
(S)-6-(3-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil-sulfonyl)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en el ejemplo 75, en forma de espuma ligeramente amarilla (40 mg, 56%). EM: m/z = 447,1412 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

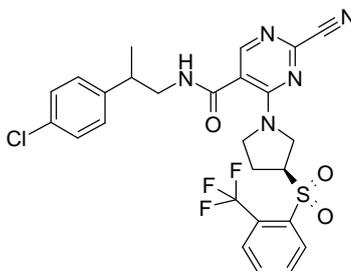
20 (2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 52 y 12, como espuma ligeramente amarilla (536 mg, 70%) en forma de una mezcla de diastereómeros [1:1]. EM: m/z = 542,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 78

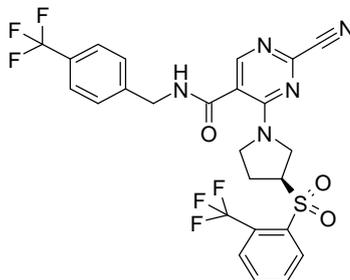
30 [2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 52 y 12, como espuma blanca (315 mg, 57%) en forma de mezcla de diastereómeros [1:1]. EM: m/z = 578,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 79

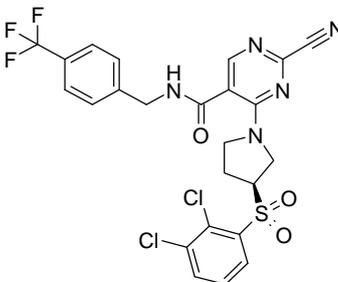
4-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 52 y 12, en forma de sólido blanco (13 mg, 38%). EM: $m/z = 584,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 80

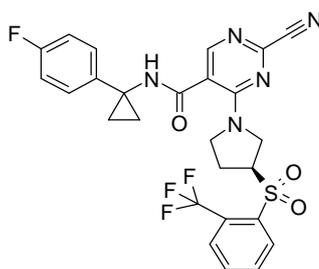
- 10 4-trifluorometil-bencilamida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 52 y 12, en forma de sólido blanco (15 mg, 29%). EM: $m/z = 584,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 81

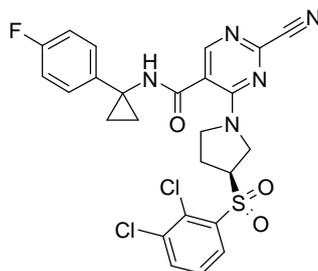
[1-(4-fluor-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 52 y 12, en forma de sólido blanco (18 mg, 44%). EM: $m/z = 560,2 [M+H]^+$.

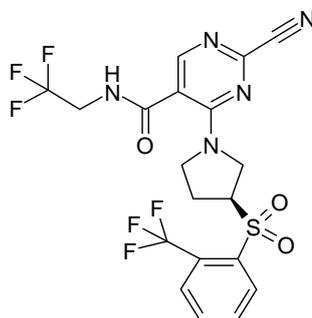
Ejemplo 82

25 [1-(4-fluor-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico



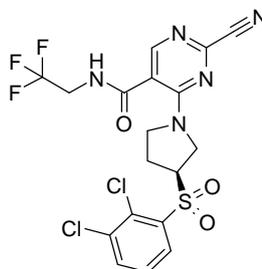
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 52 y 12, formándose un sólido blanco (16 mg, 24%). EM: m/z = 560,1 [M+H]⁺.

- 5 Ejemplo 83
(2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico



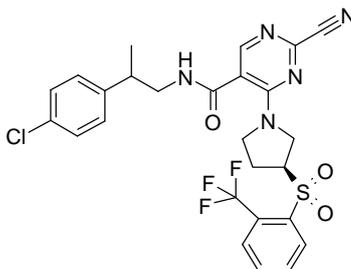
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 52 y 12, formándose un sólido blanco (10 mg, 42%). EM: m/z = 508,1 [M+H]⁺.

- Ejemplo 84
(2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 52 y 12, formándose un sólido blanco (16 mg, 25%). EM: m/z = 508,0 [M+H]⁺.

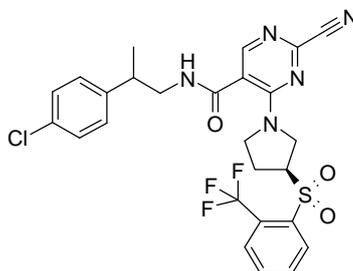
- 20 Ejemplo 85
[2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico (entidad A)



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de enantiómero puro después de la purificación del compuesto del ejemplo 78 por HPLC quiral, formándose un sólido ligeramente marrón (132 mg, 60%). EM: m/z = 578,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 86

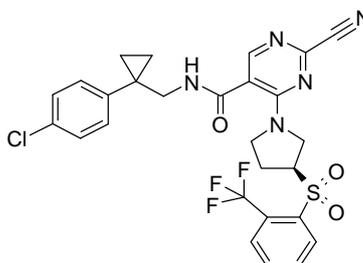
[2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico (entidad B)



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de enantiómero puro después de la purificación del compuesto del ejemplo 78 por HPLC quiral, formándose un sólido ligeramente marrón (32 mg, 15%). EM: m/z = 578,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 87

10 [1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a los métodos descritos en los ejemplos 52 y 12, formándose un sólido blanco (239 mg, 66%). EM: m/z = 590,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 88

Ensayo de inhibición de la enzima catepsina

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): Catepsina 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.

Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)
1	0,415	30	0,0015	59	0,000945
2	0,051	31	0,0018	60	0,00275
3	0,315	32	0,001433	61	0,014495
4	0,136667	33	0,008733	62	0,009114

ES 2 512 445 T3

Ejemplo	IC ₅₀	Ejemplo	IC ₅₀	Ejemplo	IC ₅₀
5	0,246667	34	0,007	63	0,002121
6	0,0645	35	0,0023	64	-
7	0,0875	36	0,000883	65	0,015695
8	0,0675	37	0,004967	66	0,002202
9	0,063	38	0,000205	67	0,010615
10	0,11	39	0,00055	68	0,035625
11	0,087	40	0,000167	69	0,005068
12	0,0015	41	0,00052	70	0,039665
13	0,0078	42	0,000335	71	6,857
14	0,00031	43	0,000415	72	0,48745
15	0,0032	44	0,00015	73	0,01985
16	0,000245	45	0,000355	74	0,1215
17	0,0175	46	0,0017	75	0,004372
18	0,00065	47	0,000052	76	0,019948
19	1,96938	48	0,00056	77	0,00066
20	0,004	49	0,000535	78	0,000056
21	0,036	50	0,00011	79	0,000029
22	0,0036	51	0,00013	80	0,000155
23	0,00535	52	0,00315	81	0,00063
24	0,00063	53	0,00235	82	0,0005
25	0,0056	54	0,004	83	0,000061
26	0,000935	55	0,00355	84	0,00032
27	0,00165	56	0,0012	85	0,000365
28	0,000665	57	0,0027	86	0,031
29	0,00073	58	0,0017	87	0,000305

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.

Ejemplo A

5 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
	celulosa microcristalina	155 mg
10	almidón de maíz	25 mg
	talco	25 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg

		425 mg

15 Ejemplo B

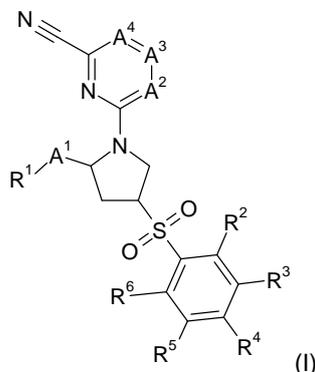
Puede utilizarse un compuesto de la fórmula (I) de modo de por sí conocido como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente:

		<u>por cápsula</u>
	ingrediente activo	100,0 mg
20	almidón de maíz	20,0 mg
	lactosa	95,0 mg
	talco	4,5 mg
	estearato magnésico	0,5 mg

25		220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



5 en la que:

R¹ es hidrógeno, alquilo, morfolinilo, haloalquilamino, alquiloxadiazolilo, hidroxilo, halopirrolidinilo, azetidino, alquilamino, amino, cianoalquilamino, halofenilalquilamino o cianocicloalquilamino;

10 R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, cianopirazinilo, pirazolilo, alquilpirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 6-oxo-6H-piridazinilo, alquil-6-oxo-6H-piridazinilo, piperazinilo, N-alquilpiperazinilo, piperidinilo, difluorpirrolidinilo, fenilimidazolilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, morfolinilo, oxo-morfolinilo, oxo-piridinilo, 2-oxo-2H-pirazinilo, difluorpiperidinilo, haloalquilpiperidinilo, piperidinilalcoxi, oxetanilo, alquilpirazolilo, halopiridinilo, alquilpiridinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halofenilo, alquilcarbonilaminocicloalquilalquilo, haloalquilpiperazinilo, alquilamino, alcocalquilpiperazinilo, cicloalquilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, 5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, alquilimidazolilo, azetidino, cicloalquilpiperazinilo, alquilimidazolilo, alcocalcoxi, imidazo[4,5-c]piridinilo, alquilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, haloazetidino, pirimidinilo y alquenilo;

A¹ es -CH₂-, carbonilo, -C(O)O- o está ausente;

A² es nitrógeno o CR⁷;

20 A³ es nitrógeno o CR⁸;

A⁴ es nitrógeno o CR⁹;

R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, haloalquilaminocarbonilo; halofenilalquilaminocarbonilo, fenilcicloalquilaminocarbonilo, haloalquilfenilalquilaminocarbonilo, halofenilcicloalquilaminocarbonilo o halofenilcicloalquilalquilaminocarbonilo;

25 R⁸ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno o hidroxilo;

o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o pirrolidinilo sustituido, dicho pirrolidinilo sustituido es pirrolidinilo N-sustituido con haloalquilo o formilo;

R⁹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno o nitro;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde

“alquilo”, solo o en combinación, es un grupo de alquilo de cadena lineal o 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 alquil-O-.

35

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno o hidroxilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno o hidroxilo;

o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

40 R⁹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o halógeno;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es hidrógeno o amino.

45 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se eligen con independencia entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, haloalquilo, cianopirazinilo, alquilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, haloalquilo, pirazolilo, cicloalquilpiperazinilo, imidazolilo y alcocalcoxi.

50 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R² y R⁶ se eligen con independencia entre hidrógeno, halógeno y haloalquilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que uno de R² y R⁶ es halógeno o haloalquilo y el otro es hidrógeno.
- 5 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que uno de R² y R⁶ es cloro o trifluorometilo y el otro es hidrógeno.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que R³ y R⁵ se eligen con independencia entre hidrógeno, halógeno y haloalquilo.
- 10 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R³ y R⁵ se eligen con independencia entre hidrógeno, cloro y trifluorometilo.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que R³ y R⁵ son, ambos, hidrógeno.
- 15 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, cianopirazinilo, alquilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, haloalcoxi, pirazolilo, cicloalquilpiperazinilo, imidazolilo o alcoxialcoxi.
- 20 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en el que R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, haloalcoxi, pirazolilo, cicloalquilpiperazinilo o alcoxialcoxi.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en el que R⁴ es hidrógeno, halógeno, metilpiperazinilo, tert-butilpiperazinilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, trifluoretilo, trifluorpropilo, pirazolilo, ciclopropilpiperazinilo o metoxietoxi.
- 25 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en el que A¹ está ausente o es carbonilo.
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en el que A² es CR⁷.
- 30 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, en el que A³ es CR⁸.
17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, en el que A⁴ es nitrógeno.
18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, en el que R⁷ es hidrógeno.
- 35 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, en el que R⁸ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo.
20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19, en el que R⁸ es trifluorometilo.
- 40 21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20, en el que R⁹ es hidrógeno.
22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21, elegido entre:
- 45 6-[(2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolidin-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo;
 (2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo;
 6-[3-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo;
 6-[3-((4-[(6-cianopirazin-2-il)oxil]fenil)sulfonil)pirrolidin-1-il]pirazina-2-carbonitrilo;
 ácido (2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 6-[(S)-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-piridina-2-carbonitrilo;
 6-[(S)-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo;
 6-[(2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolidin-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo;
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido (2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-1-(6-ciano-pirazin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 4-[(S)-3-(2-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(2R,4S)-4-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(2R,4S)-2-hidroxi-metil-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-metil-6-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 60 5-trifluorometil-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 5-fluor-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 5-hidroxi-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(2R,4S)-2-morfolin-4-ilmetil-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 2-[(2R,4S)-2-morfolin-4-ilmetil-4-(2-trifluorometil-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-4-carbonitrilo;
- 65 4-[(2R,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidin-1-ilmetil)-4-(2-tri-fluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;

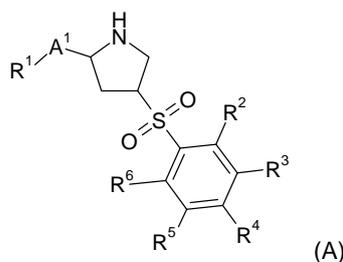
- 4-[(R)-3-(2-bromo-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 4-[(2S,4S)-2-(Azetidina-1-carbonil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 ((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 dietilamida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 etilamida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 cianometil-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 4-[(2S,4S)-2-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-fluor-bencilamida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 isopropilamida del ácido (2S,4S)-1-(2-ciano-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina-2-carbonitrilo;
 5-metil-4-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-trifluorometil-6-[(S)-3-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 25 amida del ácido (S)-1-(2-ciano-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-4-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 4-[(S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-(S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 30 4-[(S)-3-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 35 4-[(S)-3-(2-cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 4-[(S)-3-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico;
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 4-[(S)-3-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico;
- 40 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico;
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico;
- 45 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 4-[(S)-3-(2-cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico;
 [2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 4-[(S)-3-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-2-ciano-pirimidina-5-carboxílico;
- 50 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-formil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidina-2-carbonitrilo;
- 55 6-[(S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 compuesto con ácido fórmico;
 6-[(S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirazina-2-carbonitrilo;
 compuesto con ácido fórmico;
- 60 2-[(S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-4-carbonitrilo;
 compuesto con ácido fórmico;
 6-[3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo;
 compuesto con ácido fórmico;
- (S)-6-(3-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-picolinonitrilo;
 (S)-2-(3-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-pirimidina-4-carbonitrilo;
- 65 (S)-6-(3-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-pirazina-2-carbonitrilo;
 6-((S)-3-[2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il)-pirazina-2-carbonitrilo;

- 2-((S)-3-(2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il)-pirimidina-4-carbonitrilo;
 6-((S)-3-(2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carbonitrilo;
 6-((S)-3-(2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il)-3-nitro-piridina-2-carbo-nitrilo;
 (S)-6-(3-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-picolinonitrilo;
 5 (S)-2-(3-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-pirimidina-4-carbonitrilo;
 (S)-6-(3-(2-cloro-4-fluorfenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-pirazina-2-carbonitrilo;
 (S)-2-(3-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilsulfonil)-pirrolidin-1-il)pirimidina-4-carbonitrilo;
 (S)-6-(3-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilsulfonil)-pirrolidin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo;
 10 (2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
 [2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
 4-trifluormetil-bencilamida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
 15 4-trifluormetil-bencilamida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
 [1-(4-fluor-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
 20 [1-(4-fluor-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2,3-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
 25 [2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico;
 [2-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico; y
 [1-(4-cloro-fenil)-ciclopropilmetil]-amida 2-ciano-4-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico.

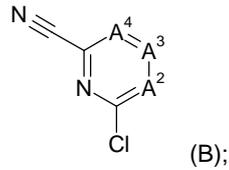
23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22 elegido entre:
 4-trifluormetil-6-[(S)-3-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 amida del ácido (S)-1-(2-ciano-6-trifluormetil-pirimidina-4-il)-4-(2-trifluormetil-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 35 4-[(S)-3-(2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-[4-(4-tert-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-((S)-2-cloro-4-hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-(2-cloro-4-pirazol-1-il-bencenosulfonil)-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo;
 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo; y
 4-[(S)-3-[2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencenosulfonil]-pirrolidin-1-il]-6-trifluormetil-pirimidina-2-carbonitrilo.

24. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 que consta de uno de los pasos siguientes:

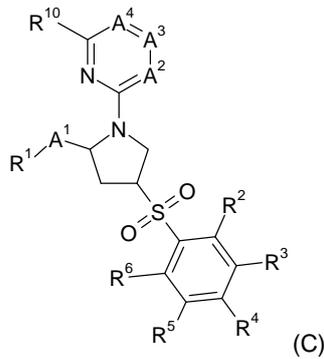
(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (A)



50 en presencia de una base y un compuesto de la fórmula (B)



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



- 5 en presencia de una fuente de cianuro y de una base;
 en las que de A¹ a A⁴ y de R¹ a R⁶ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 y en las que R¹⁰ es cloro, flúor o metilsulfonilo.
- 10 25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.
- 15 26. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 para el uso como sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento o profilaxis de la diabetes, la aterosclerosis, el aneurismo aórtico abdominal, la enfermedad de arterias periféricas, el cáncer, la reducción de episodios cardiovasculares en la enfermedad renal crónica, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética o la degeneración macular propia de la edad.
27. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 y un vehículo terapéuticamente inerte.