

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 563**

51 Int. Cl.:

C07D 207/10 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
C07D 213/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.01.2010** **PCT/IB2010/000008**
87 Fecha y número de publicación internacional: **15.07.2010** **WO10079413**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2010** **E 10729125 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017** **EP 2376447**

54 Título: **Inhibidores de la dipeptidil peptidasas IV**

30 Prioridad:

09.01.2009 IN CH00652009

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2018

73 Titular/es:

ORCHID PHARMA LIMITED (100.0%)
Orchid Towers, 313 Valluvar Kottam High Road
Nungambakkam, Chennai 600 034 TN, IN

72 Inventor/es:

BALASUBRAMANIAN, GOPALAN;
SAKAMURI, SUKUMAR;
SINGH, GAJENDRA;
DHARMALINGAM, SIVANESAN;
POOPADY XAVIER, FRANKLIN;
NARAYANAN, SHRIDHAR;
MOOKKAN, JEYAMURUGAN;
BALASUBRAMANIAN, JEGANATHA
SIVAKUMAR;
RAJALINGAM, AGNEESWARI y
KULATHINGAL, JAYANARAYAN

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 653 563 T3

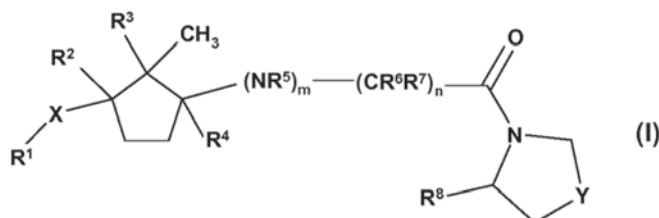
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Inhibidores de la dipeptidil peptidasas IV

5 **Campo**

Se describen compuestos de Fórmula (I), sus formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas de los mismos



También se describe en el presente documento un proceso para la preparación de los compuestos anteriormente mencionados y las composiciones que los contienen.

- 15 Los compuestos son inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP-IV) y se usan para el tratamiento de afecciones que están reguladas o normalizadas mediante la inhibición de DPP-IV tales como el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes tipo II.

También se describe en el presente documento un método para retrasar el inicio de la diabetes tipo II y aliviar las consecuencias fisiológicas de la diabetes tipo II. La diabetes es una enfermedad en la que el cuerpo no produce ni usa insulina adecuadamente. Alrededor de 150 millones de personas tienen diabetes mellitus en todo el mundo y este número se duplicará para el año 2025. Gran parte de este aumento se producirá en los países en desarrollo y se deberá al crecimiento de la población, el envejecimiento, las dietas poco saludables, la obesidad y los estilos de vida sedentarios. Para el año 2025, aunque la mayoría de las personas con diabetes en los países desarrollados tendrá 65 años o más, en los países en desarrollo la mayoría tendrá 45-64 años y se verá afectada en sus años más productivos. La diabetes es la principal causa de la ceguera, las amputaciones de miembros inferiores y la insuficiencia renal en los Estados Unidos. El costo de la diabetes para los servicios sanitarios es alto, con el costo total estimado en los Estados Unidos que excede los 100 billones de \$. El número estimado de casos de diabetes en la India en 2002 fue de 31,7 millones. Un informe de la Asociación Americana de Diabetes, abril de 2004, indicó que para el año 2030, 79,4 millones se verán afectados por la diabetes. A día de hoy, aproximadamente el 5 % de la población mundial sufre de diabetes tipo II.

Antecedentes

35 La diabetes se refiere a un proceso de enfermedad procedente de múltiples factores causales y se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma o hiperglucemia en ayunas o después de la administración de glucosa durante un ensayo de tolerancia oral a la glucosa. La hiperglucemia persistente o no controlada se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad prematura. A menudo, la homeostasis anormal de la glucosa se asocia tanto directa como indirectamente con alteraciones del metabolismo de los lípidos, las lipoproteínas y las apolipoproteínas y otras enfermedades metabólicas y hemodinámicas. Por lo tanto, los pacientes con diabetes mellitus tipo II tienen un riesgo especialmente aumentado de complicaciones macrovasculares y microvasculares, que incluyen enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos y la hipertensión son críticamente importantes en el control y el tratamiento clínico de la diabetes mellitus.

45 La diabetes mellitus tiene graves efectos en la salud de las personas y acompaña a diversas complicaciones. Hay dos tipos principales de diabetes mellitus: diabetes mellitus tipo I caracterizada por poca o ninguna capacidad de secreción de insulina debido a la destrucción de las células del páncreas, y diabetes mellitus tipo II caracterizada por deficiencia de insulina y resistencia a la insulina debido a otras causas. La prevalencia de la diabetes mellitus tipo II es del 90 % o más del total de pacientes con diabetes mellitus.

La epidemia mundial de la diabetes tipo II ha estimulado la búsqueda de nuevos conceptos y objetivos para el tratamiento de esta enfermedad incurable. La mayoría de las terapias actuales se desarrollaron en ausencia de objetivos moleculares definidos. El aumento de los conocimientos sobre las alteraciones bioquímicas y celulares que se producen en DMNID (diabetes mellitus no insulino dependiente) ha llevado al desarrollo de enfoques terapéuticos novedosos y potencialmente más eficaces para tratar la enfermedad. El papel del receptor activado por el proliferador de peroxisoma en la regulación del metabolismo de lípidos, la insulina y los triglicéridos condujo al diseño racional de varios agonistas de PPAR. Sin embargo, estos fármacos tienen efectos secundarios tales como hipoglucemia, aumento de peso y similares. En consecuencia, existe una gran necesidad de desarrollar agentes

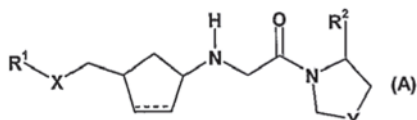
terapéuticos con efectos secundarios disminuidos, que en particular no induzcan hipoglucemia y ganancia de peso. Los otros objetivos son: Proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B); Glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3); Adiponectina; Receptor mimético de insulina y péptido similar al glucagón 1 (GLP-1).

- 5 La serina proteasa DPP-IV es responsable de la rápida degradación de la hormona insulínica GLP-I (péptido similar al glucagón 1). La inhibición de DPP-IV da como resultado un aumento de los niveles circulantes de GLP-1 y, como consecuencia, mejora la secreción de insulina en pacientes diabéticos tipo II. Se cree que otros efectos fisiológicos de los niveles de GLP-1 potenciados, tales como la reducción de la producción hepática de glucosa, el vaciamiento gástrico retardado y posiblemente una mayor sensibilidad a la insulina así como la preservación de la
- 10 función de las células beta pancreáticas, contribuyen a los efectos beneficiosos (Temas de actualidad en química médica, 2007, 7, 579-595). Ventajosamente, dado que las incretinas son producidas por el cuerpo solo cuando se consumen alimentos, no se espera que la inhibición de DPP-IV aumente el nivel de insulina en momentos inadecuados, tales como entre comidas, lo que puede llevar a azúcar excesivamente bajo en la sangre (hipoglucemia). Por lo tanto, se espera que la inhibición de DPP-IV aumente la insulina sin aumentar el riesgo de
- 15 hipoglucemia, que es un efecto secundario peligroso asociado con el uso de secretagogos de insulina.

Los compuestos, que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-IV ("DPP-4"), aprobados como fármacos para el tratamiento de la diabetes y particularmente la diabetes de Tipo II son Sitagliptina de Merck y Vildagliptina de Novartis. Hasta la fecha, muchas moléculas candidatas, como inhibidores de DPP-IV han estado en ensayos

20 clínicos. Mucha investigación para el desarrollo de inhibidores de DPP-IV se ha centrado en moléculas en las que el grupo ciano está enlazado al anillo de pirrolidina (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2007, 7, 579-595). Los ejemplos representativos de estos inhibidores de DPP-IV se enumeran en los documentos WO9819998, WO00/34241, WO04/064778, WO03/004498 y WO03/082817. El documento WO 2005/075426 desvela compuestos de la fórmula general (A),

25

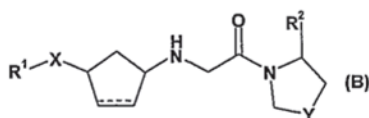


en la que Y es -S(O)_m, -CH₂-, CHF o -CF₂; X es NR³, O o S(O)_m; m es 0, 1 o 2; la línea de puntos [...] en el anillo carbocíclico representa un doble enlace opcional (es decir, un enlace individual o doble); R¹ es arilo sustituido o sin

30 sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir; R² es hidrógeno, nitrilo (-CN), COOH o isómeros de ácidos carboxílicos, incluyendo, pero sin limitaciones, SO₃H, CONHOH, B(OH)₂, PO₃R⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, tetrazol, amidas, ésteres y anhídridos cíclicos;

35 el documento WO 2006/040625 desvela compuestos de fórmula (B),

35

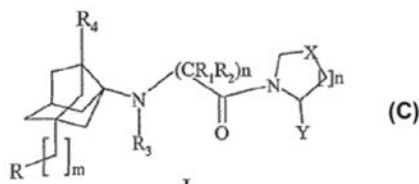


en la que Y es -S(O)_n, -CH₂-, CHF o -CF₂; n es 0, 1 o 2; X es un enlace, alquilo C₁-C₅ (por ejemplo, -CH₂-) o -C(=O)-; la línea de puntos [...] en el anillo carbocíclico representa un doble enlace opcional; R¹ es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, arilo

40 sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, -CN, -COOR³, CONR³R⁴, -OR³, -NR³R⁴ o NR³COR³; R² es hidrógeno, ciano, COOH o un isómero de un ácido carboxílico (tal como SO₃H, CONOH, B(OH)₂, PO₃R³R⁴, SO₂NR³R⁴, tetrazol, -COOR³, -CONR³R⁴, NR³COR⁴ o -COOCOR³).

45 El documento WO 2007/113634 desvela compuestos de fórmula (C),

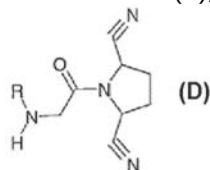
45



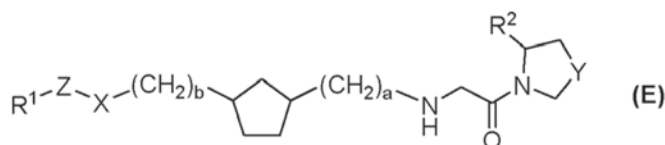
en la que X = CH₂, CHF, CF₂, CHCl, CHOH, CHOCH₃, NH, NCOCH₃, CHPh, O o S, Y = CN; R₁ y R₅ se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁-4 e hidroxil, R₂ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-4, alquilo sustituido, alcoxi C₁-4-alquilo C₁-4, hidroxialquilo C₁-4, R₅NHalquilo C₁-4 y R₅NHC(NH)NHalquilo C₁-4, R₃ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-4, R₄ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-4, alquilo sustituido, alcoxi C₁-4, alcanoiloxi C₁-4, hidroxil, amino, nitro, alquenilo C₂-C₆, acilo y halógeno, n = 1 o 2, m = 0, 1 o 2, R es como se define en la patente.

50

El documento WO 2005095339 desvela compuestos de fórmula (D),



en la que R es $R_1\text{-X-Y-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ o $R_1\text{-X-Y-(CH}_2\text{)}_n\text{(C(CH}_3\text{)}_2\text{)-}$, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$), opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres hidroxilo, trifluorometilo, ciano, hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o $R_1\text{-X-Y-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$, en la que p es cero, uno, dos o tres; R_1 es heterociclilalquilo ($\text{C}_0\text{-C}_8$). X es un enlace, -O-, -S-, -CO-. Y es un enlace o NR_2 . El documento WO 2006/011035 describe inhibidores de DPP-IV de fórmula (E),



en la que: Y es $\text{-S(O)}_m\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-}$, -CHF- o $\text{-CF}_2\text{-}$; X y Z son independientemente -C(=O)- , $\text{-NR}_3\text{-}$, -O- o $\text{-S(O)}_m\text{-}$; cada aparición de m es independientemente 0, 1 o 2; a es 0, 1 o 2; b es 0, 1 o 2; la línea de puntos [...] en el anillo carbocíclico representa un doble enlace opcional; R^1 es alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir; R^2 es hidrógeno, nitrilo (-CN), COOH o un isómero de carboxílico.

Objetivo

Aunque los inhibidores de DPP IV tales como Sitagliptin y Vildagliptin están aprobados como fármacos y muchos más se encuentran en diferentes etapas de desarrollo, todavía existe la necesidad de novedosos compuestos que sean selectivos sobre otros miembros de la familia de las peptidasas de serina que incluye la prolina dipeptidasa de células quiescentes (QPP), DPP8 y DPP9 (G. Lankas, y col., "Inhibición de la dipeptidil Peptidasa-IV para el tratamiento de la diabetes de tipo II", Diabetes, 2005, 54, 2988-2994).

Con el objetivo de desarrollar novedosos inhibidores de DPP IV para disminuir la glucosa en sangre, los ácidos grasos libres, los niveles de colesterol y triglicéridos en la diabetes tipo II, tratamiento del trastorno de ingesta de alimentos (Scand. J. Immunol., 1999, 50, 536-540) y el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide, los investigadores centraron su investigación en el desarrollo de novedosos inhibidores potentes, estables y selectivos de DPP IV; los esfuerzos en esta dirección han conducido a compuestos que tienen la fórmula general (I).

El objetivo principal es proporcionar novedosos inhibidores de DPP IV y sus sales farmacéuticamente aceptables útiles para el tratamiento de trastornos asociados con la resistencia a la insulina tales como hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina (Jornada europea de farmacología, 2008, 588, 325-332; Jornada europea de farmacología, 2000, 404, 239-245), obesidad (69ª sesión científica, ADA, resumen n.º: 543-P, 2009), trastornos de los lípidos (Diabetes. Vasc. Dis. Res., 2006, 3, 159-65), dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad vascular periférica [Clin. Res. Cardiol., 2009, 98, 75-79], y sus secuelas, restenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal (69ª sesión científica, ADA, res n.º 543-P, 2009), enfermedad del hígado graso no alcohólico (Med. Sci. Monit., 2009, 15(4): HY1-5), esteatohepatitis no alcohólica (Med Sci Monit, 2009, 15(4): HY1-5), síndrome X, síndrome del ovario poliquístico y otros trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente.

Otro objetivo más es proporcionar novedosos inhibidores de DPP IV y sus sales farmacéuticamente aceptables que también son útiles para el tratamiento de complicaciones diabéticas ("Efectos de Vildagliptin dos veces al día frente a Sitagliptina una vez al día en fluctuaciones agudas de glucosa de 24 horas" Jornada de la diabetes y sus complicaciones, 2009, artículo de prensa) tales como retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, catarata diabética y similares.

Otro objetivo en el presente documento es proporcionar novedosos inhibidores de DPP IV y sus sales farmacéuticamente aceptables que también son útiles para el tratamiento del síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria del intestino, incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, otras afecciones inflamatorias (Tendencias en la ciencia de la farmacología, 2009, 30, 600-607), trastornos de cognición en

enfermedades neurodegenerativas, ansiolítico, analgésico (documentos US 2009/0017015, US 7132104), moduladores inmunes (69ª sesión científica, ADA, resumen n.º: 1948-P, 2009), Cicatrización de heridas (69ª sesión científica, ADA, resumen n.º: 596P, 2009).

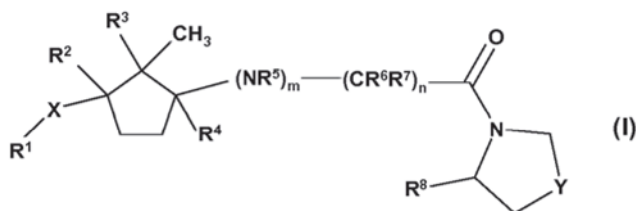
- 5 Otro objetivo en el presente documento es proporcionar novedosos inhibidores de DPP IV y sus sales farmacéuticamente aceptables que tengan actividades potenciadas, sin efectos tóxicos o con efectos tóxicos reducidos.

- 10 Como la mayoría de la clase de inhibidores de cianopirrolidina de la DPP IV están asociados con una inestabilidad química inherente debida a la formación de dicetopiperazina inactiva (Temas de actualidad en la química médica, 2005, 5, 1623-1637), uno de los objetivos de los investigadores es proporcionar novedosos inhibidores de DPP IV desprovistos de dicha inestabilidad química inherente debido a la formación de dicetopiperazina inactiva.

- 15 Otro objetivo más en el presente documento es proporcionar un proceso para la preparación de novedosos inhibidores de DPP IV de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

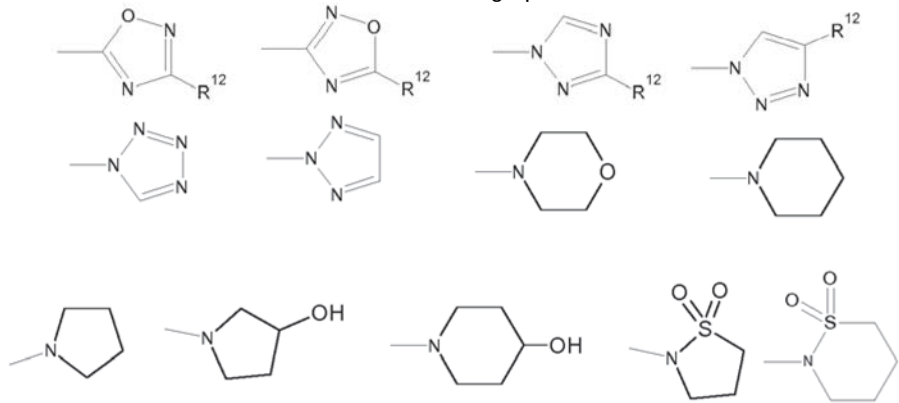
Sumario de la invención

- 20 La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I),



- 25 sus formas tautoméricas, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que Y representa -CH₂- o -CHF-; m y n son 1; p es 0, 1 o 2; X representa un enlace, alquileo C₁-C₅ (por ejemplo, -CH₂-) o -C(=O)-;

- 30 R¹ representa hidrógeno, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, -N₃, -S(O)_pR¹⁰, -NR¹⁰S(O)_pR¹¹, -CN, -COOR¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰COR¹¹ o un grupo seleccionado entre:



- 35 en el que R¹² representa hidrógeno o grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, alcoxi, acilo, hidroxilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterocicilalquilo y heteroarilalquilo;

- R² y R⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo, o R² y R⁴ pueden combinarse entre sí para formar un anillo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

- R³ representa alquilo;

- 40 R⁵ representa hidrógeno;

- R⁶ representa hidrógeno;

- R⁷ representa hidrógeno;

- R⁸ es -CN;

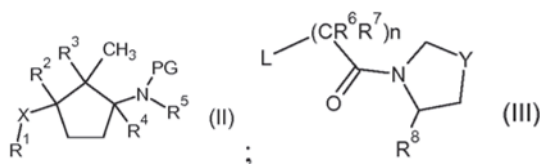
- 45 R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, formilo, acetilo, halógeno o grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre amino, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicilalquilo y heteroarilalquilo;

cuando los grupos R¹, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹ y R¹² están sustituido o cuando se usa el término "sustituido", los sustituyentes son uno o más y se seleccionan entre halógenos, hidroxilo, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo

(=S), tioalquilo, amino, hidrazino, formilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquiloxi, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilamino, toliolo, -COOR^a, -C(O)R^a, -C(S)R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(S)NR^aR^b, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(S)NR^bR^c, -N(R^a)SOR^b, -N(R^a)SO₂R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(S)R^b, -SONR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, -OR^a, -OR^aC(O)OR^b, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)R^a, -R^aNR^bR^c, -R^aOR^b, -SR^a, -SOR^a y -SO₂R^a; los sustituyentes están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes como se han definido anteriormente;

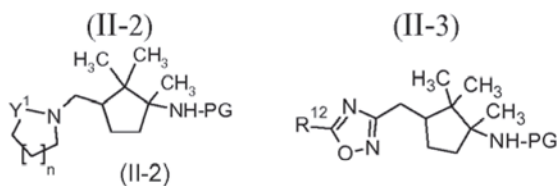
en los que R^a, R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, alquilenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo y cicloalquilenilo; o R^a y R^b pueden combinarse entre sí para formar unas estructuras de anillo que tienen 4-8 átomos.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, mediante el acoplamiento del compuesto de fórmula (II), que está en su forma libre, de sal o forma protegida, con un compuesto de fórmula (III)



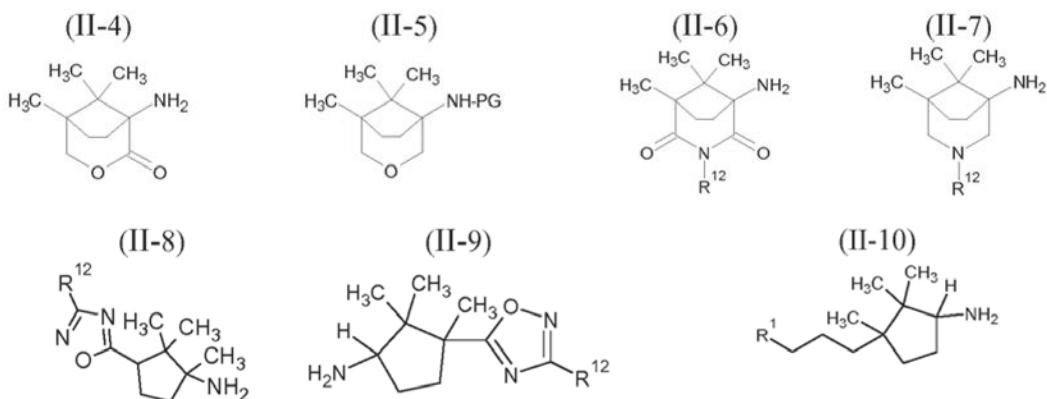
en la que; L representa grupos salientes seleccionados entre cloro, bromo, yodo, tosilatos, mesilatos y triflatos; PG representa hidrógeno o grupos protectores que comprenden acetilo, trifluoroacetilo, arilsulfonilo, nosilo, tosilo, -Boc o -CBz; y n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X e Y son como se han definido anteriormente.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente que se selecciona entre compuestos de fórmula (II-2) y (II-3)



en los que el grupo Y¹ representa SO₂ o CO; PG representa hidrógeno o un grupo protector que es -Boc; n, R¹² son como se han definido anteriormente.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente, que se selecciona entre compuestos de fórmula (II-4), (II-5), (II-6), (II-7), (II-8), (II-9) y (II-10)



en los que los grupos R¹, R¹² son como se han definido anteriormente y PG representa hidrógeno o un grupo protector que es -Boc.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente, que se selecciona de entre:

1. (1R,3S)-3-(Hidroximetil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de *tert*-butilo;
2. Metanosulfonato de ((1S,3R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metilo;

3. (1R,3S)-3-(Azidometil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de *tert*-butilo;
4. [(1R,3S)-3-(Aminometil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *tert*-butilo;
5. Ácido (1S,3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,2,3-trimetilciclopentanocarboxílico;
6. [(1S,3S)-3-(Cianometil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *tert*-butilo;
7. [(1S,3R)-3-(Hidroximetil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *tert*-butilo;
8. (1R,3S)-3-*t*-Butoxicarbonilamino-2,2,3-trimetil-1-ciclopentilmetil éster del ácido metanosulfónico;
9. [(1S,3R)-3-(Azidometil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *tert*-butilo;
10. [(1S,3R)-3-(Aminometil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *tert*-butilo;
11. Ácido (1R,3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,2,3-trimetilciclopentanocarboxílico;
12. [(1S,3S)-3-(Cianometil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *tert*-butilo;
13. (1R,5R)-1-Amino-3,5,8,8-tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona;
14. (1R,5R)-3,5,8,8-Tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-1-amina;
15. (1R,5R)-1-Amino-5,8,8-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ona;
16. (1R,5R)-5,8,8-Trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-amina;
17. (1S,5S)-5,8,8-Trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-amina; y
18. Clorhidrato de 3-(((1S,3S)-3-amino-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo junto con un vehículo, diluyente, excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable.

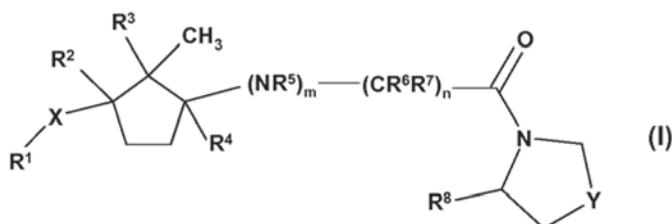
La presente invención también proporciona el compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento o prevención de la diabetes o de las complicaciones diabéticas.

La presente invención también proporciona el compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico; Diabetes de Tipo II; tolerancia alterada a la glucosa; resistencia a la insulina; trastorno de ingesta de alimentos; obesidad; glucosa alterada en ayunas; dislipidemia; hipercolesterolemia o complicaciones diabéticas que comprenden apoplejía, enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión, enfermedad vascular periférica, neuropatías, retinopatía, esteatosis hepática no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica; enfermedades neurodegenerativas; trastornos cognitivos y enfermedades ansiolíticas.

La presente invención también proporciona el compuesto de acuerdo con la invención para su uso en (i) la prevención o tratamiento de hiperglicemia (ii) reducción de peso corporal (iii) curación de heridas (iv) inmunomodulación (v) reducción del dolor.

Descripción detallada

Se describen compuestos de la fórmula (I),



sus formas tautoméricas, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

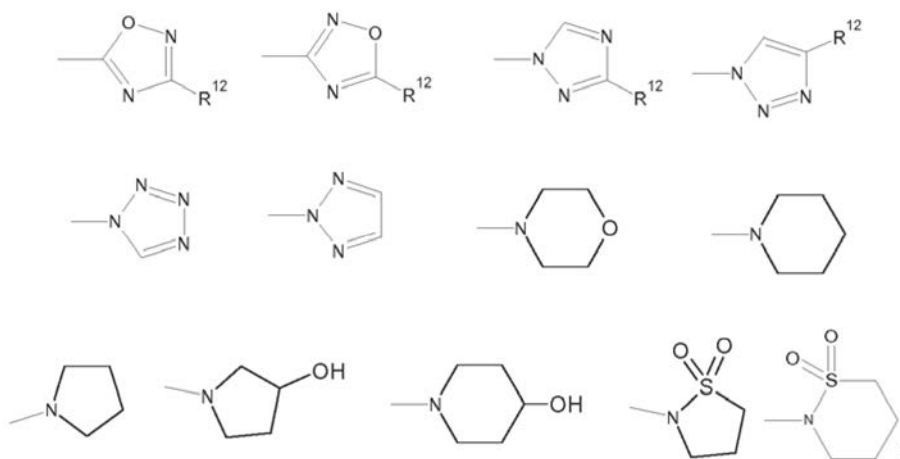
en la que Y representa -CH₂- o -CHF-;

m y n son 1;

p es 0, 1 o 2;

X representa un enlace, cadena de alquileo C₁-C₅ (por ejemplo, -CH₂-) o -C(=O)-;

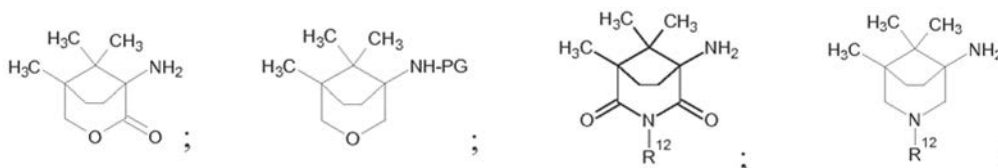
R¹ representa hidrógeno, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, -N₃, -S(O)_pR¹⁰, -NR¹⁰S(O)_pR¹¹-CN, -COOR¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹-OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰COR¹¹ o un grupo seleccionado entre:



en el que R^{12} representa hidrógeno o grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, alcoxi, acilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterociclilalquilo y heteroarilalquilo;

R^2 y R^4 representan independientemente hidrógeno o alquilo, o R^2 y R^4 pueden combinarse entre sí para formar un anillo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

Los ejemplos no limitantes incluyen:



R^3 representa alquilo;

R^5 representa hidrógeno;

R^6 representa hidrógeno;

R^7 representa hidrógeno;

R^8 es -CN;

R^{10} y R^{11} pueden ser iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, formilo, acetilo, halógeno o grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre amino, alquilo, alcoxi, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y heteroarilalquilo.

El término "sustituido", como se usa en la presente memoria, se refiere a sustitución con una cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: halógenos, tales como flúor, cloro, bromo y yodo; hidroxilo; nitro; ciano; oxo (=O); tioxo (=S); azido; nitroso; amino; hidrazino; formilo; alquilo; alcoxi; arilo; grupos haloalquilo, tales como trifluorometilo, tribromometilo, triclorometilo y similares; grupos haloalcoxi, tales como -OCH₂Cl, -OCHF₂, -OCF₃ y similares; grupos arilalcoxi, tales como benciloxi, feniletoksi y similares; cicloalquilo; -O-cicloalquilo; heterociclilo; heteroarilo; alquilamino; -O-CH₂-cicloalquilo; -COOR^a, -C(O)R^b, -C(S)R^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)NR^bR^c, -N(R^a)SOR^b, -N(R^a)SO₂R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(S)R^b, -SONR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, -OR^a, -OR^aC(O)OR^b, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)R^a, -R^aNR^bR^c, -R^aOR^b, -SR^a, -SOR^a y -SO₂R^a; R^a, R^b y R^c representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo; alqueno; arilo; arilalquilo; cicloalquilo; heterociclilo; heteroarilo y heteroarilalquilo y R^a, R^b y R^c también se combinan para formar un anillo de 3-7 miembros que tienen 0-2 heteroátomos. Los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente.

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo alifático lineales o ramificados, que tienen el número especificado de átomos de carbono que están unidos al resto de la molécula mediante un solo átomo. Los grupos alquilo preferidos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares.

El término "alquilenos" se refiere a -(CH₂)_n- en el que n representa un número entero. Los ejemplos no limitantes de grupo alquilenos incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- y similares.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los hidrógenos del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo -OH. Los ejemplos no limitantes de grupos

hidroxialquilo incluyen $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y similares.

El término "arilo" se refiere a radicales aromáticos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los grupos arilo preferidos incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indanilo, bifenilo y similares. Los grupos arileno sustituidos o sin sustituir, tales como fenileno, bifenileno, naftileno, antracenileno, fenantrileno, indanileno y similares.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo enlazado directamente a un grupo alquilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los grupos arilalquilo preferidos incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ y similares.

El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo estable de 3 a 15 miembros, que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados en diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado y el radical de anillo puede estar parcial o totalmente saturado. Los grupos heterociclilo preferidos incluyen, pero sin limitación, azetidino, acridino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridino, perhidroazepino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, piridilo, pteridino, purino, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolino, isoquinolino, tetrazolilo, imidazolilo, tetrahidroisoquinolinilo, piperidino, piperazino, homopiperazino, 2-oxoazepino, azepino, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazino, pirimidino, piridazino, oxazolilo, oxazolinilo, oxadiazolilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, 1,1-dióxido de isotiazolidina, quinuclidino, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolino, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, benzoimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzooxazolilo, tienilo, morfolino, tiomorfolino, sulfóxido de tiomorfolino, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, cromanilo, isocromanilo, oxabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxabicyclo [3.2.1]octanona, 3-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona y 3-azabicyclo[3.2.1]octano. El radical de anillo heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado en la creación de una estructura estable.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico aromático como se ha definido anteriormente. El radical de anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de una estructura estable. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se ha definido anteriormente. El radical de anillo heterocicloalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado en la creación de una estructura estable.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical de anillo heteroarilo como se ha definido anteriormente, directamente enlazado a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono de un grupo alquilo.

El término "heterocicilalquilo" se refiere a un radical de anillo heterociclilo como se ha definido anteriormente, directamente enlazado a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono de un grupo alquilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillo mono o policíclicos no aromáticos de aproximadamente de 3 a 12 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo y similares; los anillos policíclicos preferidos incluyen, pero sin limitación, grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, los grupos cíclicos puenteados o grupos espirobicíclicos por ejemplo espiro[4,4]-non-2-ilo y similares.

El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono, que puede ser una cadena lineal o ramificada que tiene de aproximadamente 2 a 10 átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los grupos alqueno preferidos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

El término "arilalqueno" se refiere a un radical de anillo aromático enlazado directamente a un grupo alqueno. El radical arilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alqueno. Los grupos arilalqueno preferidos incluyen, pero sin limitación, feniletlenilo, fenilpropenilo y similares.

El término "heteroarilalqueno" se refiere a un radical de anillo heteroarilo enlazado directamente a un grupo alqueno. El radical heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alqueno. Los grupos heteroarilalqueno preferidos incluyen, pero sin limitación, tienilpropenilo, piridiniletlenilo e indolilpropenilo.

El término "alquilitio" se refiere a un grupo alquilo unido mediante un engarce de azufre al resto de la molécula, que

pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los grupos alquiltio preferidos incluyen, pero sin limitación, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SC}_2\text{H}_5$ y similares.

5 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Los grupos alcoxi preferidos incluyen, pero sin limitación, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$ y similares.

El término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo unido mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Los grupos ariloxi preferidos incluyen, pero sin limitación, $-\text{O-fenilo}$, $-\text{O-bifenilo}$ y similares.

10 El término "alquilamino" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido mediante un enlace de amino al resto de la molécula. Los grupos alquilamino preferidos incluyen, pero sin limitación, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y similares.

15 El término "alquinilo" se refiere a radicales hidrocarbilo lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene en el intervalo de 2-12 átomos de carbono. Los grupos alquinilo preferidos incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo y similares.

20 El término "arilalquinilo" se refiere a un radical de anillo aromático enlazado directamente a un grupo alquinilo. El radical de arilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquinilo.

El término "heteroarilalquinilo" se refiere a un radical heteroarilo enlazado directamente a un grupo alquinilo. El radical heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquinilo.

25 El término "anillo" se refiere a un grupo sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente saturado o aromático que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S o N.

30 Los "tautómeros" se definen como compuestos que experimentan desplazamientos de protones rápidos desde un átomo del compuesto hasta otro átomo del compuesto. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Los tautómeros individuales, así como mezclas de los mismos, están abarcados por los compuestos de fórmula (I).

Además, el compuesto de fórmula (I) puede ser sus formas tautoméricas, estereoisómeros, isómeros geométricos, rotámeros, polimorfos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas.

35 Se entiende que dentro de la familia de compuestos de fórmula (I) están incluidas formas isoméricas, incluyendo tautómeros y estereoisómeros (diastereoisómeros, enantiómeros e isómeros geométricos en un isómero configuracional "E" o "Z" o una mezcla de isómeros E y Z). También se entiende que algunas formas isoméricas, tales como diastereómeros, enantiómeros e isómeros geométricos, puede separarse mediante métodos físicos y/o químicos y por los expertos en la materia.

40 Los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en forma de estereoisómeros individuales, racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Todos estos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos están destinados a estar dentro del alcance de la materia objeto descrita.

45 Los compuestos activos desvelados también pueden prepararse en cualquier forma física sólida o líquida, por ejemplo el compuesto puede estar en una forma cristalina, en forma amorfa (polimorfo diferente) y tener cualquier tamaño de partícula. Además, las partículas de compuesto pueden micronizarse, nanoparticularse, o ser gránulos aglomerados o particulados, polvos, aceites, suspensiones oleosas o cualquier otra forma de formar físicas sólidos o líquidas.

50 La expresión "grupo protector" o "PG" se refiere a un sustituyente que bloquea o protege una funcionalidad particular, mientras que permite que reaccionen otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, aunque sin limitación, acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, aunque sin limitación, acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de alcoxi adecuados incluyen, aunque sin limitación, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares.

65 El término "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un sujeto que puede estar afligido o predisuesto al estado, trastorno o afección, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección; (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma; o (3) aliviar la enfermedad, es

decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

El beneficio para un sujeto a tratar es estadísticamente significativo o al menos perceptible para el sujeto o para el médico. El término "sujeto" incluye mamíferos (especialmente seres humanos) y otros animales, tales como animales domésticos (p. ej., animales domésticos, incluyendo gatos y perros) y animales no domésticos (tales como la vida silvestre).

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado, trastorno o afección, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, el estado físico y capacidad de respuesta del sujeto a tratar.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención incluyen sales obtenidas a partir de bases inorgánicas, tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn y Mn, sales de bases orgánicas, tales como *N,N'*-diacetiletildiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, dicitclohexilamina, metformina, bencilamina, trialkilamina y tiamina, sales de bases quirales, tales como alquilfenilamina, glicinol y fenilglicinol, sales de aminoácidos naturales, tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, ornitina, lisina, arginina y serina, sales de aminoácidos no naturales, tales como D-isómeros o aminoácidos sustituidos, sales de guanidina, sales de guanidina sustituida, en las que los sustituyentes se seleccionan entre nitro, amino, alquilo, alqueno o alquino, sales de amonio, sales de amonio sustituido y sales de aluminio. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos cuando sea adecuado, tales como sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroxaluros y acetatos, tales como trifluoroacetato, tartratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencenosulfonatos, ascorbates, glicerofosfatos y cetoglutaratos. Otras sales farmacéuticamente aceptables más incluyen, aunque sin limitación, sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención con haluros de alquilo o alquilsulfatos, tales como MeI o (Me)₂SO₄. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, sales clorhidrato, maleato, metanosulfonato, oxalato, succinato, 2-oxoglutarato, benzoato, salicilato, bencenosulfonato y ácido naftaleno-1,5-disulfónico.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros disolventes de cristalización, tales como alcoholes. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular convencionales usando métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden al menos un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden estar asociados con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un portador o un diluyente o ser diluidos por un portador, o encerrarse dentro de un portador, que puede ser en forma de una ampolla, una cápsula, un sobrecito, un papel, u otro recipiente. Cuando el portador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente, o medio para el compuesto activo. El compuesto activo se puede adsorber sobre un recipiente sólido granular, por ejemplo, en un sobrecito.

El portador o diluyente puede incluir un material de liberación sostenida, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. La composición farmacéutica también puede incluir uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes conservantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, o cualquier combinación de los anteriores. La composición farmacéutica de la invención puede formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Ejemplos de portadores adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, ácido esteárico o alquil éteres inferiores de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en formas convencionales, por ejemplo cápsulas, comprimidos, gelatina blanda o dura, grageas que contienen el principio activo en forma de polvo o microgránulo, trociscos y pastillas para chupar, aerosoles, soluciones, suspensiones o productos para aplicaciones tópicas. Los comprimidos, grageas, o cápsulas que tienen talco y/o un portador o aglutinante de carbohidrato o similares son particularmente adecuadas para la aplicación oral.

La vía de administración puede ser cualquier vía, que transporte eficazmente el compuesto activo de la invención, que inhibe la actividad enzimática de DPP-IV al sitio apropiado o deseado de acción. Las vías adecuadas de

administración incluyen, aunque sin limitación, oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica, parenteral, rectal, de liberación prolongada, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, oftálmica tal como con una solución oftálmica o tópica tal como con una pomada tópica. Se prefiere la vía oral.

- 5 Los portadores preferentes para comprimidos, grageas, o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz, y/o almidón de patata. Un jarabe o elixir puede usarse en casos en los que se pueda emplear un vehículo edulcorante.

Las formulaciones líquidas incluyen, aunque sin limitación, jarabes, emulsiones, gelatina blanda y líquidos inyectables estériles, tales como suspensiones o soluciones líquidas acuosas o no acuosas o soluciones.

- 10 Para la aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones o suspensiones inyectables, preferentemente soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

- 15 También se describe en el presente documento un método de tratamiento de una condición que se regula o normaliza mediante la inhibición de DPP-IV en un sujeto administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

- 20 También se describe en el presente documento un método de: tratamiento de un trastorno metabólico, disminución de la glucosa en sangre, tratamiento de la diabetes de tipo II, tratamiento de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT), tratamiento de la glucosa alterada en ayunas (IFG), prevención o tratamiento de la hiperglucemia, retraso de la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a la diabetes tipo II, retraso de la progresión de la diabetes de tipo II que no requiere insulina a la diabetes de tipo II que requiere insulina, aumento del número y/o el tamaño de las células beta, prevención o tratamiento de la degeneración de las células beta, tales como la apoptosis de las células beta, tratamiento de trastornos de la ingesta de alimentos, tratamiento de la obesidad, regulación del apetito o inducción de la saciedad, tratamiento de la dislipidemia, hipercolesterolemia, o complicaciones de la diabetes que comprenden accidente cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión, enfermedad vascular periférica, neuropatía, retinopatía, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, tratamiento de la dispepsia funcional, tal como el síndrome del intestino irritable, tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad seleccionada entre diabetes, diabetes mellitus no insulínica dependiente, tolerancia alterada a la glucosa, enfermedad inflamatoria del intestino, dolor, cicatrización de heridas, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, obesidad, síndrome metabólico, enfermedades neurodegenerativa, trastornos cognitivos y enfermedades ansiolíticas en un sujeto mediante la administración de una cantidad o composición farmacéutica terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula (I).

- 35 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar a un mamífero, especialmente un ser humano que necesita dicho tratamiento, prevención, eliminación, alivio o mejora de las diversas enfermedades como las mencionadas anteriormente, por ejemplo, diabetes de tipo II, IGT, IFG, obesidad, regulación del apetito o como un agente reductor de la glucosa en sangre.

- 40 El uso de un compuesto de fórmula (I), para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas.

- 45 Los compuestos de fórmula (I) son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. En la elección de un régimen para pacientes puede, con frecuencia, ser necesario comenzar con una dosis más alta y cuando la afección está bajo control reducir la dosificación. La dosificación exacta dependerá del modo de administración, de la terapia deseada, la forma en que se administra, el sujeto a tratar y el peso corporal del sujeto a tratar.

Una vez descrito un término, el mismo significado se aplica para él, a lo largo de la patente.

- 50 **Los compuestos representativos incluyen:**

1. (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
2. Metanosulfonato de (2S,4R)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
3. (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
4. Metanosulfonato de (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
5. Metanosulfonato de (2S,4R)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
6. (S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
7. Metanosulfonato de (S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
8. (S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
9. Metanosulfonato de (S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-

- trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
10. (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((2H-1,2,3-Triazol-2-il)metil)-1,2,2- trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
- 5 11. (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,3-Triazol-1-il)metil)-1,2,2- trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
12. (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((2H-1,2,3-Triazol-2-il)metil)-1,2,2- trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
13. Metanosulfonato de (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,2- trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
- 10 14. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(piperidin-1-carbonil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 15 15. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-((4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,2- trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
16. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-3-((4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,2- trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
17. N-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3- trimetilciclopentil)metil)metanosulfonamida;
18. N-(((1R,3S)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3- trimetilciclopentil)metil)metanosulfonamida;
- 20 19. N-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4-fluorobencenosulfonamida;
20. N-(((1R,3S)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4-fluorobencenosulfonamida;
21. N-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-2-fluorobenzamida;
- 25 22. N-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida;
23. N-(((1R,3S)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida;
- 30 24. 6-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metilamino)nicotinonitrilo;
25. 6-(((1R,3S)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metilamino)nicotinonitrilo;
- 35 26. 2-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metilamino)nicotinonitrilo;
27. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
28. (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-[(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)metil]-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
- 40 29. (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-[(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)metil]-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
30. (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-[(1,1-Dioxido-1,2-tiazinan-2-il)metil]-1,2,2- trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
- 45 31. Metanosulfonato de (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-tetrazol-1-il)metil)-1,2,2- trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
32. (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-Tetrazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino) acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
33. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(morfolinometil) ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 50 34. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(morfolinometil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
35. Dimetanosulfonato de (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(morfolinometil) ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
36. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)- ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 55 37. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
38. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-(((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,2,2- trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2- carbonitrilo;
- 60 39. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
40. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
41. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 65 42. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonyl)fenilsulfonyl)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;

43. (2S,4R)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonil) fenilsulfonil)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
44. (S)-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-Trimetil-3-((4-(metilsulfonil) fenilsulfonil)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 5 45. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonil) fenilsulfonil)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
46. (S)-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-Trimetil-3-((4-(metilsulfonil) fenilsulfonil)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 10 47. (2S,4R)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonil) fenilsulfonil)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
48. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
49. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 15 50. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
51. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 20 52. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
53. (2S,4S)-1-(2-((1R,3R)-3-(Cianometil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
54. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 25 55. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
56. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
57. Metanosulfonato de (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-((1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 30 58. (2S,4S)-1-(2-((1S,3S)-3-((5-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
59. (2S,4S)-1-(2-((1S,3S)-3-((5-Ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
- 35 60. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-3-((5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
61. Metanosulfonato de (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-((1S,3S)-3-((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
62. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-3-((5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 40 63. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
64. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 45 65. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
66. Metanosulfonato de (S)-1-(2-((1S,3R)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
67. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 50 68. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-2,2,3-trimetil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
69. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-2,2,3-trimetil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 55 70. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-2,2,3-trimetil-3-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
71. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-2,2,3-trimetil-3-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
72. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-2,2,3-trimetil-3-(3-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 60 73. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-2,2,3-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
74. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-2,2,3-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- 65 75. (S)-1-(2-((1R,5R)-3,5,8,8-Tetrametil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
76. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,5R)-3,5,8,8-tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-

carbonitrilo;

77. (2S,4R)-4-Fluoro-1-(2-((1R,5R)-3,5,8,8-tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;

78. (S)-1-(2-((1R,5R)-3,5,8,8-Tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;

79. (S)-1-(2-((1R,5R)-5,8,8-Trimetil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;

80. (S)-1-(2-((1R,5R)-5,8,8-Trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;

81. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,5R)-5,8,8-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;

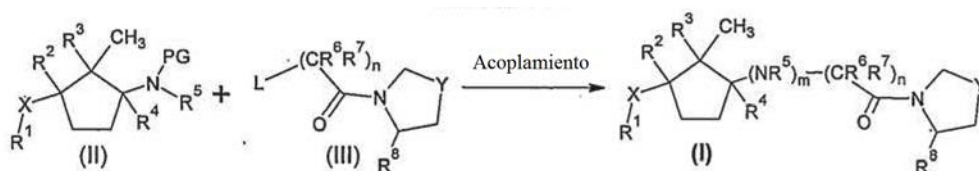
82. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,5S)-5,8,8-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;

y

83. (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)-2,2,3-trimetilciclo-pentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

De acuerdo con otra característica de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en el que todos los símbolos son como se han definido anteriormente, como se muestra en el Esquema I.

Esquema I



En el que; L representan grupos salientes adecuados seleccionados entre cloro, bromo, yodo, tosilatos, mesilatos, triflatos y grupos salientes similares; PG representa hidrógeno o grupos protectores, tales como acetilo, trifluoroacetilo, Fmoc, aril-sulfonilo, nosilo, tosilo, Boc o CBz; m = 1 y todos los otros símbolos son iguales a como se ha descrito anteriormente.

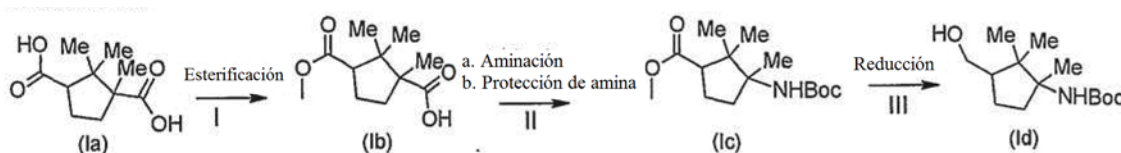
Las reacciones descritas en los procesos indicados anteriormente se realizan usando los métodos descritos en el presente documento:

El compuesto de fórmula (II) se acopla con compuesto de fórmula (III) en disolventes seleccionados entre tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, acetato de etilo, N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido (DMSO), dicloroetano, cloroformo o una mezcla de los mismos, en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, hidróxidos alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato potásico, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos alcalinos, tales como, carbonato de cesio y similares, y yoduro potásico o yoduro sódico para dar el compuesto de fórmula (I). La reacción se realiza a una temperatura que varía de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, en su mayoría de 0 °C-100 °C.

El compuesto de fórmula (III) puede prepararse por los métodos conocidos en Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 2774-2789; Bioorganic Medicinal Chemistry, 2008, 16, 4093-4106; los documentos WO2007/113634; WO2003/002553 y WO98/19998.

El compuesto de fórmula (II) puede prepararse siguiendo una secuencia de reacción como se resume en el esquema (II-IX)

Esquema II:



Las reacciones en los procesos indicados en el Esquema II se describen en las siguientes etapas, Etapa I: La mono esterificación de ácido alcanfórico (Ia) purgando cloruro de hidrógeno anhidro para dar una solución alcohólica de ácido alcanfórico a temperatura ambiente dio (Ib).

Etapa IIa: La función de ácido carboxílico de fórmula (Ib) se convierte en la función amina de fórmula (Ic) mediante los métodos habituales conocidos en la técnica. Por ejemplo, convirtiendo en primer lugar ácido en cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en un disolvente como diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano,

cloroformo o una mezcla de los mismos. La reacción se realiza a una temperatura que varía de 0 °C a la temperatura de reflujo, en su mayoría 0-100 °C. El cloruro de ácido se trató con amoníaco en disolventes orgánicos, tales como acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano o amoníaco acuoso para proporcionar amida. La amida se convierte en amina en condiciones de Hofmann convencionales. La amina también puede prepararse mediante un reordenamiento de Hofmann de amida promovido con bis(trifluoroacetato) de feniliodonio (PIFA) o diacetato de feniliodonio (PIDA).

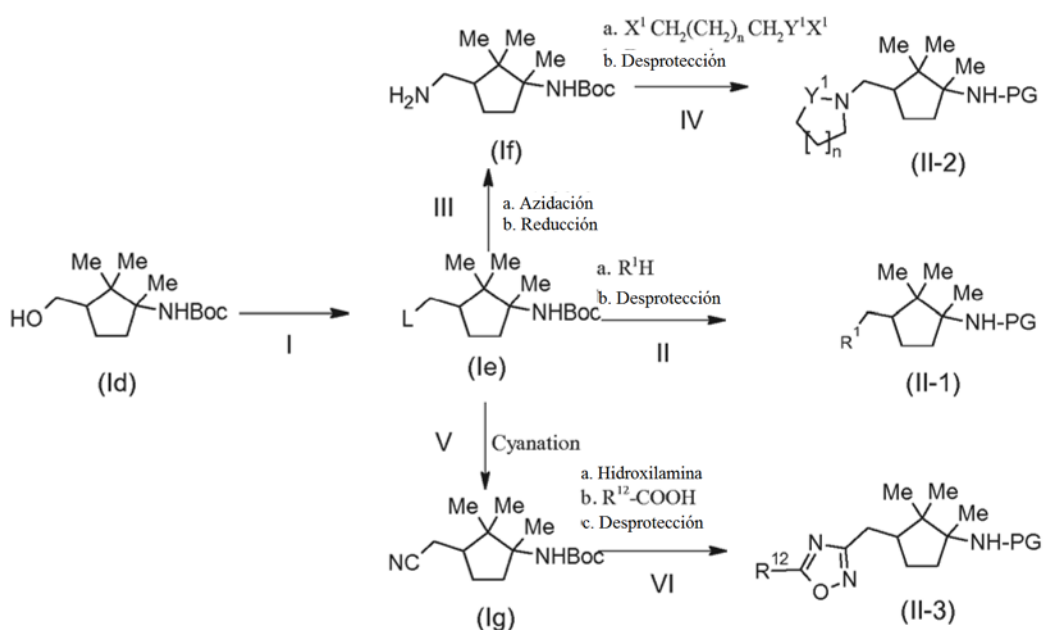
Como alternativa, el ácido se convierte en amina por tratamiento con una azida como NaN_3 o, difenilfosforilazida (DPPA) en condiciones ácidas, en presencia de disolventes como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo a un intervalo de temperaturas de 30-50 °C.

Etapla IIb: La amina así formada se protege mediante grupos protectores de amina convencionales como Boc, CBz, Fmoc, etc.

Como alternativa, la amina protegida con Boc de fórmula (Ic) se prepara mediante un reordenamiento oxidativo de amida con tetraacetato de plomo en t-BuOH como se describe en J. Org. Chem., 1975, 40, 3554-3561.

Etapla III: La reducción del compuesto de fórmula (Ic) usando agentes de reducción adecuados, tales como LiAlH_4 , NaBH_4 y DIBAL-H en un disolvente inerte como THF, éter o una mezcla de los mismos a una temperatura que varía de 0 °C - 70 °C para proporcionar el alcohol de fórmula (Id).

Esquema III:



Las reacciones en los procesos indicados en el Esquema III se describen en las siguientes etapas, Etapa I: El compuesto de fórmula (Ie) se prepara transformando el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (Id) en un grupo saliente L mediante mesilación, tosilación o halogenación, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina, en un disolvente inerte, tal como DCM, tetrahidrofurano (THF), CHCl_3 o similar, a aproximadamente 0 °C-10 °C. Etapa IIa: El acoplamiento del compuesto de fórmula (Ie) con un compuesto de fórmula R^1H dio el Compuesto de fórmula (II-1) en los disolventes seleccionados entre tolueno, DMF, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, *N*-metil-2-pirrolidona, DMSO, dicloroetano, cloroformo o una mezcla de los mismos, en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, hidróxidos alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos alcalinos, tales como, carbonato potásico, carbonato de cesio y similares, para dar el compuesto de fórmula (II-1) (R^1 se ha definido anteriormente). La reacción se realiza a una temperatura que varía de 0 °C a la temperatura de reflujo, en su mayoría 0 -150 °C. Etapa IIb: La desprotección de amina de compuesto de fórmula (II-1) en los que PG es grupo protector proporciona el compuesto de fórmula (II-1) en el que PG es hidrógeno, en su forma de sal o de base libre. La desprotección puede realizarse por métodos convencionales conocidos en la técnica, usando ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético o mediante hidrogenación usando catalizadores, tales como Pd/C, Rh/C, Pt/C, níquel Raney, en presencia de disolventes, tales como diclorometano, acetato de etilo, agua y similares o una mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo de -10 °C a 50 °C.

Etapa IIIa: La reacción de azidación se realiza haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ie) con azida sódica en los disolventes seleccionados entre tolueno, DMF, dimetilacetamida (DMA), tetrahydrofurano, *N*-metil-2-pirrolidona, DMSO o una mezcla de los mismos a 50 -90 °C. Etapa IIIb: Los compuestos de azida así formados se reducen a una amina de fórmula (If) mediante hidrogenación usando catalizadores, tales como Pd/C, Rh/C, Pt/C, níquel Raney, en presencia de disolventes, tales como diclorometano, acetato de etilo, agua y similares o una mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo de 0 °C a 50 °C.

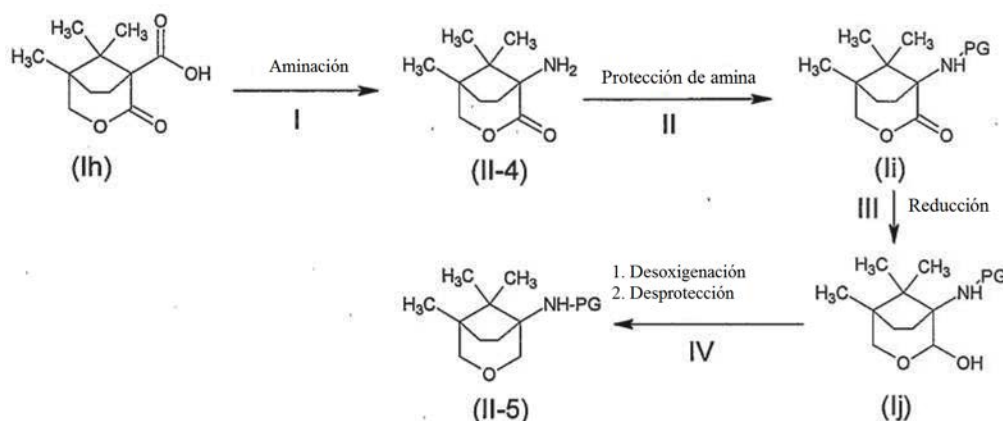
Etapa IVa: La amina preparada en la etapa IIIb se hace reaccionar con $X^1CH_2(CH_2)_nCH_2Y^1X^1$, en la que X^1 es un halógeno seleccionado entre F, Cl, Br e I; Y^1 es SO_2 o CO, en presencia de bases orgánicas como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina en un disolvente inerte, tal como DCM, THF, $CHCl_3$ y similares a aproximadamente 0 -10 °C, seguido de ciclación en presencia de bases como NaOH, KOH, LiOH, metóxido sódico, etóxido sódico en disolventes, tales como metanol, etanol, dio el compuesto de fórmula (II-2), en el que PG representa a grupo protector. Etapa IVb: La desprotección de amina se realiza de manera similar a la etapa IIb para proporcionar el compuesto de fórmula (II-2) en su forma de sal o de base libre.

Etapa V: El compuesto de fórmula (Ie) se trata con un agente de cianación como NaCN, KCN, CuCN en presencia de disolventes apróticos, tales como DMF a 80-100 °C para proporcionar el compuesto de fórmula (Ig).

Etapa VI: El compuesto de fórmula (Ig) al tratarlo con hidroxilamina (solución acuosa al 50 %) dio amidoxima, que al acoplarse con un ácido adecuado, seguido de ciclación en condiciones ácidas, proporciona un compuesto de fórmula (II-3) en el que PG representa grupo protector. La desprotección de amina se realiza de manera similar a la etapa IIb para proporcionar el compuesto de fórmula (II-3) en su forma de sal o de base libre.

Los compuestos de fórmula (II-1), (II-2) y (II-3) se trataron con un compuesto de fórmula (III) como se muestra en el esquema 1 para formar el compuesto final de fórmula (I).

Esquema IV:

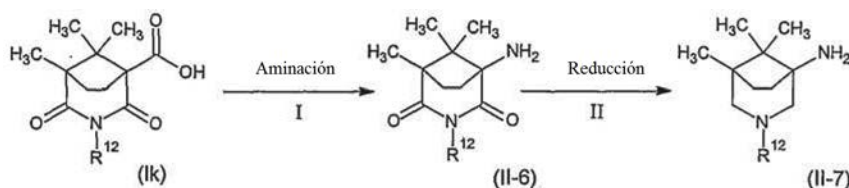


Las reacciones en los procesos indicados en el Esquema IV se describen en las siguientes etapas, Etapa I: La aminación del compuesto de fórmula (Ih) como se describe en la etapa de aminación del esquema II proporciona el compuesto de fórmula (II-4). El compuesto de fórmula (Ih) se preparó de acuerdo con el método descrito en Liebigs Ann. 1996, 1941 - 1948.

Etapa II: La amina formada en la etapa I se protege mediante grupos protectores de amina convencionales como Boc, Cbz, Fmoc, acetilo, benzoilo y bencilo, y similares, para dar el compuesto de fórmula (II). La reacción puede realizarse en presencia de una base orgánica como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina en un disolvente inerte, tal como DCM, THF, $CHCl_3$ y similares a una temperatura que varía entre 0 °C-50 °C.

Etapa III: La reducción de la lactona para dar lactol se realiza usando agentes de reducción adecuados seleccionados entre $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $LiBH_4$, $LiEt_3BH$ en un disolvente inerte como THF a una temperatura que varía de -78 °C a 70 °C para proporcionar el compuesto de fórmula (Ij).

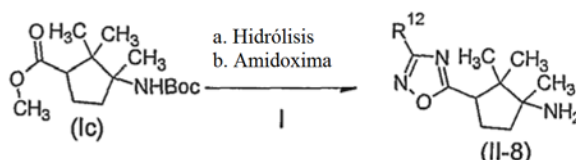
Etapa IV: El lactol se desoxigena para dar un éter cíclico de fórmula (II-5) usando Et_3SiH y $BF_3 \cdot Et_2O$ en un disolvente inerte como THF, DCM a una temperatura que varía de -10 a 10 °C. El lactol protegido con amina se desprotege de un modo similar a la etapa de desprotección del esquema III para proporcionar el compuesto de fórmula (II-5) en su forma de sal o de base libre. Si el grupo protector es acetilo, se desprotege mediante el método descrito en Org. Lett., 2009, 11 (2), 433-436. Los compuestos de fórmula (II-4) y (II-5) se trataron con compuesto de fórmula (III) como se muestra en el esquema I para formar el compuesto final de fórmula (I).

Esquema V:

5 Las reacciones en los procesos indicados en el Esquema V se describen en las siguientes etapas Etapa I: La aminación de un compuesto de fórmula (Ik) como se describe en la etapa de aminación del esquema II proporcionar el compuesto de fórmula (II-6). El compuesto de fórmula (Ik) preparado de acuerdo con el método descrito en Liebigs Ann. 1996, 1941-1948.

10 Etapa II: La reducción de la imida para dar la amina se realiza usando agentes de reducción adecuados seleccionados entre LiAlH_4 , NaBH_4 , LiBH_4 , LiEt_3BH en un disolvente inerte como THF, a una temperatura que varía de 0°C a 70°C para proporcionar los compuestos de fórmula (II-7). Los compuestos de fórmula (II-6) y (II-7) se trataron con compuesto de fórmula (III) como se muestra en el esquema I para formar el compuesto final de fórmula (I).

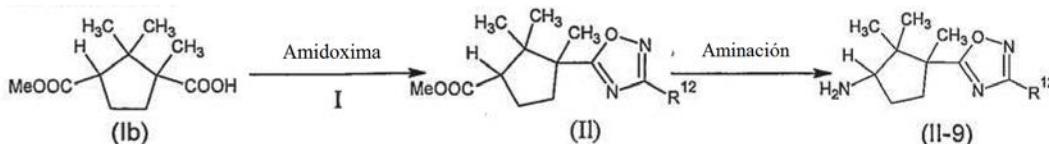
15

Esquema VI:

20 Las reacciones en los procesos indicados en el Esquema VI se describen en las siguientes etapas, Etapa Ia: La hidrólisis del éster se realiza en presencia de una base adecuada como NaOH, KOH en disolventes como tetrahidrofurano, metanol, etanol, 1,4-dioxano o una mezcla de los mismos para proporcionar un ácido.

25 Etapa Ib: El ácido anterior se acopla con una amidoxima adecuada usando agentes de acoplamiento como *N,N'*-diciclohexil-carbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), carbonildiimidazol (CDI) y similares, en disolventes adecuados como tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno y similares, seguido de ciclación en presencia de una cantidad catalítica de ácido en tolueno a reflujo, para proporcionar el compuesto de fórmula (II-8).

30 El compuesto de fórmula (II-8) se trató con el compuesto de fórmula (III) como se muestra en el esquema I para formar un compuesto final de fórmula (I).

Esquema VII:

35

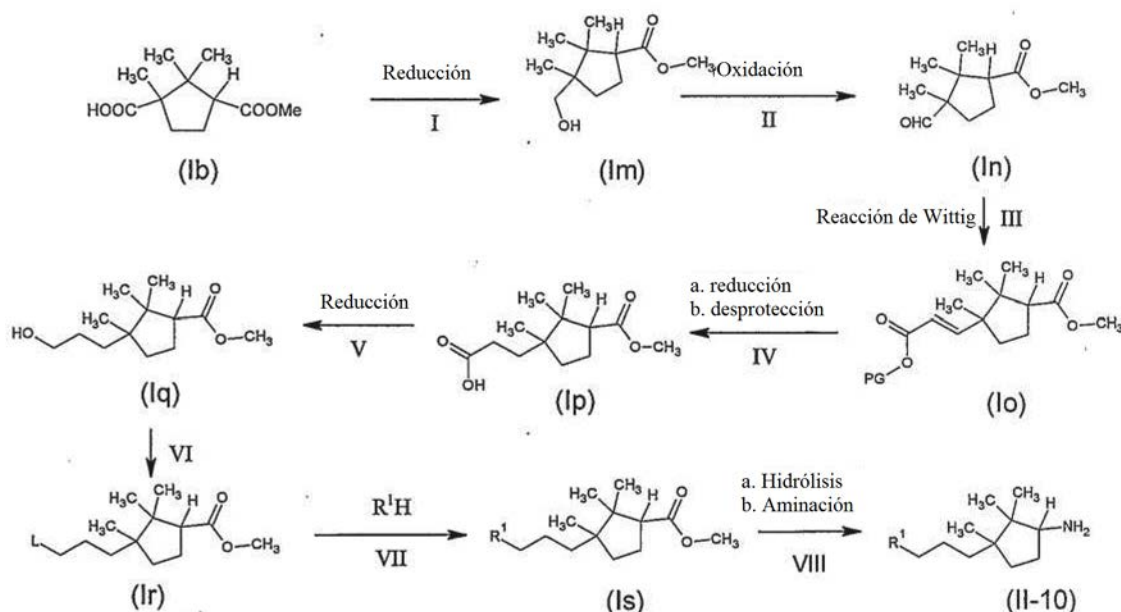
Las reacciones en los procesos indicados en el Esquema VII se describen en las siguientes etapas, Etapa I: El ácido (Ib) se transforma en el compuesto de fórmula (II) como se describe en el esquema VI.

40 Etapa II: La hidrólisis de una función éster del compuesto de fórmula (II), seguido de aminación como se describe en la etapa de aminación del esquema II proporciona el compuesto de fórmula (II-9).

Los compuestos de fórmula (II-9) se trataron con compuesto de fórmula (III) como se muestra en el esquema I para dar el compuesto final de fórmula (I).

45

Esquema VIII:



Las reacciones en los procesos indicados en el Esquema VIII se describen en las siguientes etapas, Etapa I: La función de ácido carboxílico del compuesto de fórmula (Ib) se reduce selectivamente mediante un complejo de borano-dimetilsulfóxido en presencia de un éster para proporcionar un alcohol de fórmula (Im). Etapa II: La oxidación del alcohol (Im) para dar el aldehído se realiza usando agentes de oxidación como clorocromato de piridinio, reactivo de Jones, reactivo de Collins, peryodinano de Dess-Martin o con DMSO activado con cloruro de oxalilo (oxidación de Swern) para dar el aldehído de fórmula (In). La reacción puede realizarse en disolventes inertes como DCM, THF y similares, a una temperatura que varía de -78 °C a temperatura ambiente.

Etapa III: El alqueno de fórmula (Io) a partir del aldehído de fórmula (In) se preparó por medio de condiciones de reacción de Wittig. Las reacciones se realizan en disolventes inertes como DCM, THF y similares, a una temperatura que varía de 0 °C a temperatura ambiente en presencia de hidruro sódico.

Etapa IVa: El alqueno de fórmula (Io) se redujo mediante agentes de reducción, tales como Pd/C, níquel Raney, en presencia de hidrógeno en disolventes adecuados como THF, MeOH, acetato de etilo y similares, a una temperatura que varía de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente utilizado.

Etapa IVb: La desprotección del compuesto reducido anterior se realiza mediante los métodos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o mediante una cantidad catalítica en condiciones de hidrogenación, en disolventes adecuados como THF, MeOH, acetato de etilo y similares, a una temperatura que varía de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente utilizado.

Etapa V: El compuesto de fórmula (Ip) se reduce a un alcohol de fórmula (Iq) como se describe en la etapa I.

Etapa VI: El compuesto de fórmula (Ir) se prepara por transformación de un grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (Iq) en un grupo saliente L mediante mesilación, tosilación o halogenación, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpirrolidina en un disolvente inerte, tal como DCM, THF, $CHCl_3$ y similares, a aproximadamente 0 °C-10 °C.

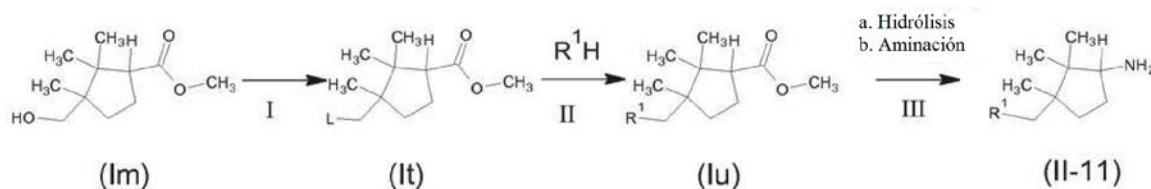
Etapa VII: El acoplamiento del compuesto de fórmula (Ir) con un compuesto de fórmula R^1H dio el compuesto de fórmula (Is) en disolventes seleccionados entre tolueno, DMF, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, *N*-metil-2-pirrolidona, DMSO, dicloroetano, cloroformo o una mezcla de los mismos, en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, hidróxidos alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos alcalinos, tales como, carbonato potásico, carbonato de cesio y similares, para dar el intermedio de fórmula (Is). La reacción se realiza a una temperatura que varía de 0 °C a la temperatura de reflujo, en su mayoría 0 °C-150 °C.

Etapa VIII: La hidrólisis de la función éster del compuesto de fórmula (Is), seguido de aminación como se describe en la etapa de aminación del esquema II proporciona el compuesto de fórmula (II-10).

El compuesto de fórmula (II-10) se trató con el compuesto de fórmula (III) como se muestra en el esquema I para

formar un compuesto final de fórmula (I).

Esquema IX:



Las reacciones en los procesos indicados en el Esquema IX se describen en las siguientes etapas, Etapa I: El compuesto de fórmula (Im) puede prepararse de una manera similar a la etapa I del esquema III.

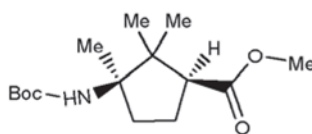
Etapa II: El acoplamiento del compuesto de fórmula (It) con el compuesto de fórmula R^1H de acuerdo con la Etapa II del esquema III dio el Compuesto de fórmula (Iu).

Etapa III: La hidrólisis de la función éster del compuesto de fórmula (Iu), seguido de aminación como se describe en la etapa de aminación del esquema II proporciona el compuesto de fórmula (II-11).

El compuesto de fórmula (II-11) se trató con el compuesto de fórmula (III) como se muestra en el esquema I para formar un compuesto final de fórmula (I).

Los ejemplos dados más adelante se proporcionan únicamente a modo de ilustración y por lo tanto no debe interpretarse que limitan el alcance de la invención.

Intermedio 1: Ciclopentanocarboxilato de (1S,3R)-metil 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2,2,3-trimetilo



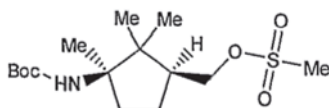
El intermedio anterior se preparó como para el procedimiento bibliográfico (Journal of Organic Chemistry, 1975, 40, 3554-3561) siguiendo el procedimiento que se describe a continuación. **Etapa I:** A una solución agitada de ácido (1R,3S)-(+)-alcanfórico (5 g, 25 mmol) en 30 ml de metanol, se le burbujó HCl anhidro durante 2 h a temperatura ambiente. Se evaporó metanol y el residuo se mezcló con una solución al 5 % de bicarbonato sódico hasta que cesó la efervescencia y después se añadió hidróxido sódico al 5 %. El subproducto de diéster se retiró mediante extracción con éter diisopropílico. La capa acuosa se acidificó con HCl al 10 % y se extrajo con éter diisopropílico. Los extractos de éter combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron para obtener ácido (1R,3S)-3-(metoxicarbonil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico (4,38 g) con un rendimiento del 83 %. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 (s, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,53-1,55 (m, 1H), 1,80-1,84 (m, 1H), 2,19-2,22 (m, 1H), 2,25-2,57 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); m/z (M+1): 214.

Etapa II: A una solución de ácido (1R,3S)-3-(metoxicarbonil)-1,2,2-trimetil ciclopentanocarboxílico (4,1 g, 19,2 mmol) en 18 ml de DCM y cloruro de oxalilo (2,1 ml, 24,9 mmol), se añadieron 2 gotas de DMF. La solución se agitó durante 5 horas a $-15^\circ C$. Todos los volátiles se retiraron mediante paso de gas de nitrógeno. El residuo se disolvió en THF y la solución se añadió gota a gota a 80 ml de acetonitrilo anhidro saturado con gas de NH_3 mantenido a $-30^\circ C$. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos más y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo caliente y la solución se filtró; el producto en bruto obtenido después de la evaporación del disolvente se purificó por cromatografía en columna para formar (1S,3R)-3-carbamoil-2,2,3-trimetil ciclopentanocarboxilato de metilo (3,45 g) con un rendimiento del 84 %. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,45-1,48 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,35-2,43 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 5,60 (d, J = 37,96, 2H); m/z (M+1): 213.

Etapa III: A una solución agitada de (1S,3R)-3-carbamoil-2,2,3-trimetil ciclopentanocarboxilato de metilo (2,6 g; 12,2 mmol) en 12 ml de *t*-butanol, se añadieron 0,2 ml de cloruro estánico, seguido de tetraacetato de plomo (7,02 g, 15,86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida; el residuo se recogió en éter dietílico, se lavó con una solución al 10 % de K_2CO_3 . El extracto de éter se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener (1S,3R)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2,2,3-trimetilciclopentanocarboxilato de metilo (2,58 g) con un rendimiento del 74 %. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,8-1,9 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 3H), 2,72-2,76 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,73 (s a, 1H); m/z (M+1): 285.

Intermedio 2: (1R,3S)-3-(Hidroximetil)-1,2,2-trimetilciclopentil carbamato de t-butilo

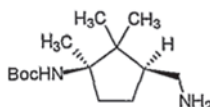
- 5 A una suspensión de (1S,3R)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-2,2,3-trimetil ciclopentanocarboxilato de metilo (2,38 g, 8,3 mmol) en THF (50 ml) y agua (5 ml), se añadió NaBH₄ (2,52 g, 66,8 mmol) durante un periodo de tres horas. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó para obtener [(1R,3S)-3-(hidroximetil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *t*-butilo (2 g) con un rendimiento del 93 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,85 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,52 (m, 1H), 1,82-1,96 (m, 4H), 3,53-3,57 (dd, J = 7,8 y 17,7 Hz, 1H), 3,70-3,74 (dd, J = 5,4 y 10,2 Hz, 1H), 4,63 (s a, 1H); m/z (M+1): 258.

Intermedio 3: Metanosulfonato de ((1S,3R)-3-(*t*-butoxicarbonilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metilo

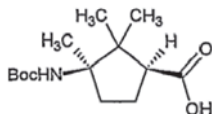
- 15 A una solución agitada de [(1R,3S)-3-(hidroximetil)-1,2,2-trimetil ciclopentil]carbamato de *t*-butilo (2,0 g, 7,78 mmol) en 30 ml de diclorometano mantenido a 0 °C, se añadió trietilamina (5,4 ml, 38,9 mmol). A esta mezcla de reacción, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,91 ml, 23,3 mmol) durante un periodo de 30 minutos y la agitación continuó durante dos horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se secó para dar una masa pegajosa en bruto de color amarillo claro, que se purificó por cromatografía en columna para formar (1S,3R)-3-*t*-butoxicarbonilamino-2,2,3-trimetil-ciclopentilmetil éster del ácido metanosulfónico (2,01 g) con un rendimiento del 76 % en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,85 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,49 (m, 1H), 1,85-2,04 (m, 3H), 2,20-2,24 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 4,10-4,15 (dd, J = 8 y 9,24 Hz, 1H), 4,24-4,29 (dd, J = 6,44 y 9,52 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H); m/z (M-55): 280,1; [α]_D + 36,3° (C, 1,0, metanol).

Intermedio 4: (1R,3S)-3-(Azidometil)-1,2,2-trimetilciclopentil carbamato de t-butilo

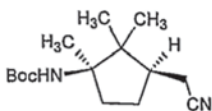
- 30 A una solución del intermedio 3 (1,48 g, 4,41 mmol) en DMF (20 ml), se añadió NaN₃ (0,57 g, 8,82 mmol) y se agitó en una atmósfera de N₂ durante 12 horas, mantenido la temperatura a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 0,65 g de azida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,8 (s, 3H), 0,9 (d, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,68-1,80 (m, 1H), 1,90-2,04 (m, 4H), 3,15-3,20 (dd, J = 8,64 y 8,88, 1H), 3,31-3,42 (dd, J = 5,4 y 5,56, 1H), 3,08-3,41 (m, 2H), 4,51 (s, 1H).

Intermedio 5: [(1R,3S)-3-(Aminometil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de t-butilo

- 45 En la azida intermedia (4) (0,65 g) se disolvió en acetato de etilo y se añadió Pd al 5 %/C (85 mg) y se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) durante 1 hora para dar 0,6 g de amina en forma de un semisólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,69 (s, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,71-1,78 (m, 4H), 1,93-1,98 (m, 1H), 2,45-2,76 (m, 2H), 6,37 (s a, 2H); m/z (M+H): 257,2.

Intermedio 6: Ácido (1S,3R)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-2,2,3-trimetilciclopentanocarboxílico

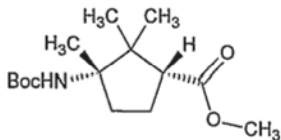
5 A una solución del intermedio 1 en metanol, se le añadió una solución de NaOH y se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl 0,1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,8-1,9 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 3H), 2,72-2,76 (m, 1H), 4,73 (s a, 1H); m/z (M-H): 270,1.

Intermedio 7: [(1S,3S)-3-(Cianometil)-1,2,2-trimetilciclopentil] carbamato de *t*-butilo

15 A una mezcla de NaCN (1,18 g, 0,0287 mol) en 70 ml de DMF se le añadió el Intermedio 3 (4,18 g, 0,0124 mol) y se calentó a 80-85 °C durante seis horas. Después de completarse la reacción, se diluyó con acetato de etilo y agua, y las capas orgánicas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en un evaporador rotatorio para dar una masa pegajosa de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna. 1,75 g, Sólido de color blanquecino; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,81 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,01-2,22 (m, 5H), 2,33-2,39 (dd, J = 4,88 Hz y J = 4,68 Hz, 1H), 2,38-2,41 (m, 1H), 4,47 (m, 1H). m/z (M-1): 265,2.

Intermedio 8: (1R,3S)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-2,2,3-trimetilciclopentanocarboxilato de metilo

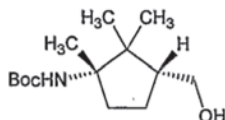
25 Se preparó de una manera similar al intermedio 1, partiendo de ácido (1S,3R)(-) alcanfórico en la etapa 1.



30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,86 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,8-1,9 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 3H), 2,72-2,76 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,73 (s a, 1H); m/z (M+1): 285.

Intermedio 9: [(1S,3R)-3-(Hidroximetil)-1,2,2-trimetilciclopentil] carbamato de *t*-butilo

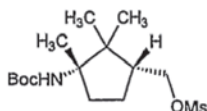
35 Se preparó de una manera similar al Intermedio 2 partiendo del Intermedio 8.



40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,85 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,52 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 1H), 1,96-2,01 (m, 3H), 3,53-3,57 (dd, J = 7,8 Hz y 17,7 Hz, 1H), 3,71-3,74 (dd, J = 5,4 y 10,2, 1H), 4,62 (s a, 1H); m/z (M+1): 258.

Intermedio 10: (1R,3S)-3-*t*-Butoxicarbonilamino-2,2,3-trimetil-1-ciclopentilmetil éster del ácido metanosulfónico

45 Se preparó de una manera similar al Intermedio 3 partiendo del Intermedio 9.



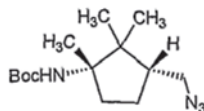
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,85 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,49 (m, 1H), 1,85-2,04 (m,

3H), 2,16-2,24 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 4,10-4,15 (dd, J = 8 y 9,24, 1H), 4,25-4,29 (dd, J = 6,44 y 9,52, 1H), 4,48 (s, 1H).

Intermedio 11: [(1S,3R)-3-(Azidometil)-1,2,2-trimetilciclopentil] carbamato de *t*-butilo

5

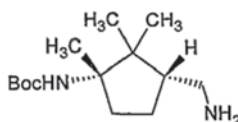
Se preparó de una manera similar al Intermedio 4 partiendo del Intermedio 10.



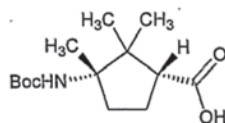
10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,8 (s, 3H), 0,9 (d, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,68-1,80 (m, 1H), 1,90-2,04 (m, 4H), 3,08-3,41 (m, 2H), 4,51 (s, 1H).

Intermedio 12: [(1S,3R)-3-(Aminometil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *t*-butilo

15 Se preparó de una manera similar al Intermedio 5 partiendo del Intermedio 11 y se usó como tal sin purificación. m/z (M+H): 257,2.



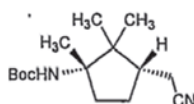
Intermedio 13: Ácido (1R,3S)-3-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-2,2,3-trimetil ciclopentanocarboxílico



25 Se preparó de una manera similar al Intermedio 6 partiendo del Intermedio 8. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,94 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,82-1,89 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 3H), 2,72-2,76 (m, 1H), 4,73-4,75 (s a, 1H); m/z (M-H): 270,1.

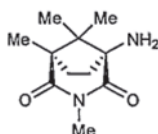
Intermedio -14: [(1S,3S)-3-(Cianometil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *t*-butilo

30 Se preparó de una manera similar al Intermedio 7 partiendo del Intermedio 10.



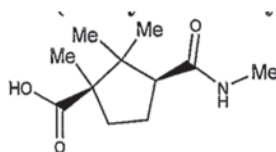
35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,81 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,01-2,22 (m, 5H), 2,33-2,39 (dd, J = 4,88 Hz y J = 4,68 Hz, 1H), 2,38-2,41 (m, 1H), 4,47 (m, 1H). m/z (M-1): 265,2.

Intermedio 15: (1R,5R)-1-Amino-3,5,8-tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona



40

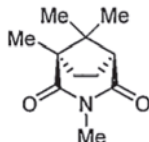
Etapla 1: Ácido (1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(metilcarbamoyl)ciclopentanocarboxílico



45 Una mezcla de metilamina acuosa al 40 % (70 ml) y anhídrido alcanfórico (5 g) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta se añadió *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) (0,67 g, 5,4 mmol) y se agitó

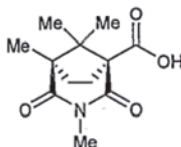
adicionalmente durante 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó con HCl con. a 0-5 °C. El precipitado de color blanco formado se filtró y se secó (5,2 g). m/z (M+H): 214,1.

Etapa 2: (1R)-1,3,8,8-Tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona



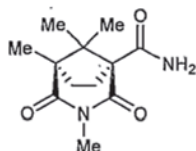
A una solución del intermedio de la etapa 1 (4,5 g, 21 mmol) en acetato de etilo, se añadió cloruro de acetilo (5,25 ml, 73 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 horas. Después de la reacción, se retiró acetato de etilo a presión reducida, el material en bruto se purificó mediante columna, usando acetato de etilo y hexano. (3,7 g) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,8 (s, 3H), 0,9 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,60-1,61 (m, 1H), 1,71-1,83 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,11-2,2 (m, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,91 (s, 3H). m/z (M+H): 196,1.

Etapa 3: Ácido (1R,5R)-3,5,8,8-tetrametil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxílico



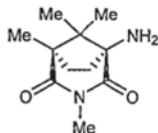
A una solución del intermedio de la etapa 2 (2 g, 10,2 mmol) en THF mantenido a -95 °C en atmósfera de N₂, se añadió Sec.BuLi 1,2 N en ciclohexano (9,5 ml, 13,3 mmol). Después de agitar durante 15 min a -95 °C, se añadieron porciones pequeñas de hielo seco (2 g) y la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 h antes de inactivar con agua (3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. A esto se añadió una solución al 5 % de NaHCO₃ (100 ml) y éter dietílico (50 ml), la capa acuosa se separó y se acidificó con KHSO₄ a pH 2. Esto se extrajo de nuevo con éter dietílico, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. (1,85 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,0 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,13 (s, 3H). m/z (M-H): 238.

Etapa 4: (1S,5R)-3,5,8,8-Tetrametil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxamida



Una solución del intermedio de la etapa 3 en cloruro de tionilo se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, se retiró completamente por destilación cloruro de tionilo. El residuo se disolvió en diclorometano y se añadió NH₃ acuoso al 23 % (40 ml) manteniendo la temperatura a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 horas más, se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener un sólido de color pardo claro (2,69 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,95 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,88-1,94 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 1H), 2,88-2,94 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 5,8-6,1 (d, 1H). m/z(M+H): 239,1.

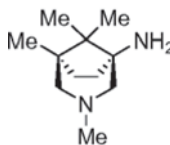
Etapa 5: (1R,5R)-1-Amino-3,5,8,8-tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona



El intermedio de la etapa 4 (2,5 g) se disolvió en 20 ml de un disolvente mezcla de acetato de etilo, acetonitrilo y agua en la proporción 1:1:0,5, respectivamente. A esto se añadió PIFA (6,3 g, 14,6 mmol) y se agitó a una temperatura de 45 °C durante 5 horas. La reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 8 horas. El exceso de PIFA se descompuso calentando a 70 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se acidificó con HCl diluido y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se separó, se basificó con NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, salmuera y se secó y concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener 1,5 g de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,76 (s,

3H), 0,98 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,77-1,97 (m, 4H), 3,11 (s, 3H). m/z (M+H): 211.

Intermedio 16: (1R,5R)-3,5,8,8-Tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-1-amina



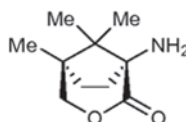
5

A una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio en THF seco a 0 °C, se añadió lentamente una solución del intermedio 15 en THF. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), se añadió agua y el precipitado que se separó, se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron entre sí, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 65 mg de producto puro mediante purificación del material en bruto por cromatografía en columna de sílice. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,8 (s, 3H), 0,9 (s, 6H), 1,21-1,29 (m, 4H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,83-1,9 (m, 1H), 2,19-2,2 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (d, J = 10,84 Hz, 1H), 2,39 (s, 2H). m/z (M+H): 183,1.

10

Intermedio 17: (1R,5R)-1-Amino-5,8,8-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ona

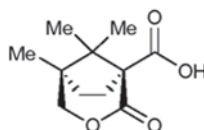
15



Etapla 1: Ácido (1S,5R)-5,8,8-trimetil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxílico

20

Este intermedio se preparó partiendo de anhídrido (+)alcanfórico usando procedimientos bibliográficos (Liebigs Ann. 1996, 1941-1948)

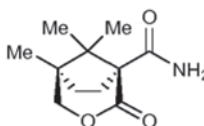


25

Punto de fusión 243 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,93 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,78-1,98 (m, 3H), 2,31-2,39 (m, 1H), 3,93 (d, J = 10,84 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 10,88 Hz, 1H), 12,77 (s a, 1H); m/z (M-H): 211.

Etapla 2: (1S,5R)-5,8,8-Trimetil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxamida

30

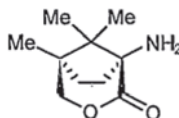


A una solución del intermedio de la etapa 1 en diclorometano (0,7 g, 3,29 mmol), se añadió cloruro de oxalilo (0,32 ml, 3,62 mmol) y se agitó durante 2 horas a -10 °C. Los volátiles se retiraron purgando con gas de N₂. El residuo se disolvió en 25 ml de éter dietílico y a esto se añadieron 25 ml de amoniaco acuoso al 23 %. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,93 (s, 6H), 1,15 (s, 3H), 1,88-2,05 (m, 3H), 2,73-2,82 (m, 1H), 3,97 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,85 (s a, 1H), 6,25 (s a, 1H); m/z (M+H): 212,3.

35

40

Etapla 3: (1R,5R)-1-Amino-5,8,8-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ona

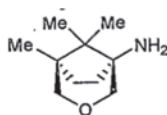


El intermedio de la etapa 2 (0,4 g, 1,89 mmol) se disolvió en 5 ml de disolvente mezcla de acetato de etilo, acetonitrilo y agua en la proporción 1:1:0,5, respectivamente. A esto se añadió PIFA (1,14 g, 2,65 mmol) y se agitó manteniendo la temperatura a 45 °C durante 5 horas. La reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 8 horas. El exceso de PIFA se descompuso calentando a 70 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción

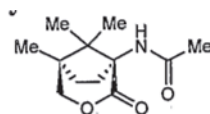
45

se concentró a presión reducida, se acidificó con HCl diluido, se lavó con diclorometano. La capa acuosa se separó, se basificó con NaHCO₃, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, salmuera y se secó y concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 0,26 g de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,9 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,77-1,93 (m, 3H), 2,06-2,12 (m, 1H), 3,89 (d, J = 10,76 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 10,72 Hz, 1H); m/z (M+H): 184,1.

Intermedio 18: (1R,5R)-5,8,8-Trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-amina

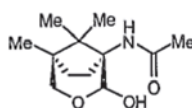


Etapla 1: N-[(1R,5R)-5,8,8-Trimetil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]oct-1-il]acetamida



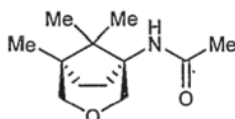
A una solución agitada del intermedio 17 en 5 ml de diclorometano mantenida a 0 °C, se añadió trietilamina (0,34 ml, 2,4 mmol). A esta mezcla de reacción, se añadió cloruro de acetilo (0,17 ml, 2,4 mmol) durante un periodo de 15 minutos y se agitó durante 1 hora más. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó para dar 0,17 g de un producto sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,91 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,96-2,29 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,95 (d, J = 10,84 Hz, 1H), 4,08 (m, J = 9,72 Hz, 1H), 5,96 (s a, 1H). m/z (M+H): 226,2.

Etapla 2: N-[(1R,5R)-2-Hidroxi-5,8,8-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]oct-1-il] acetamida

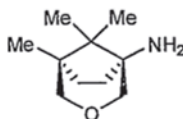


A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,253 g, 6,6 mmol) en THF seco, se añadió gota a gota el intermedio de la etapa 1 en 2 ml de THF a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con unas gotas de agua, manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C y se agitó hasta que se formó un precipitado de color blanco. La reacción se filtró y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice para dar un par de mezclas diastereoméricas. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,81 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,68-1,92 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,34-3,36 (m, 0,25H), 2,75-2,81 (m, 0,75H), 3,06 (d, J = 10,8 Hz, 0,25H), 3,21 (d, J = 11,32 Hz, 0,75H), 3,74 (d, J = 11,32 Hz, 0,75H), 3,95 (d, J = 10,70 Hz, 0,25H), 5,2 (d, J = 6,4 Hz, 0,75H), 5,34 (s, 0,25H), 5,50 (s a, 1H), 5,73 (d, J = 6,6 Hz, 1H). m/z (M+59; modo -ve): 286,2.

Etapla 3: N-[(1R,5R)-5,8,8-Trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]oct-1-il]acetamida



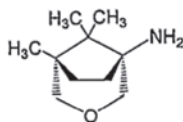
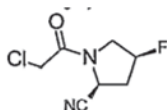
A una solución agitada del intermedio de la etapa 2 (0,2 g, 0,88 mmol) en diclorometano seco (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió Et₃SiH (0,84 ml; 5,28 mmol) a 0 °C. A esto se añadió gota a gota eterato trifluoruro de boro (0,33 ml, 2,6 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La agitación se continuó durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa de diclorometano se concentró a presión reducida para obtener 165 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,78 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,60-1,64 (m, 1H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 2,60-2,67 (m, 1H), 3,06 (d, J = 10,96 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 10,92 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 10,48 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 10,48 Hz, 1H), 5,16 (s a, 1H). m/z (M+1): 212,2.

Etapla 4: (1R,5R)-5,8,8-Trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-amina

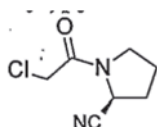
A una solución de intermedio de la etapa 3 (0,165 g, 0,78 mmol) en 3 ml de THF seco y piridina (0,37 ml, 47 mmol) mantenida a 0 °C, se añadió con agitación cloruro de oxalilo. Después de 30 minutos, se añadió propilenglicol (0,46 ml, 63 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después de añadir alcohol etílico. El residuo se repartió entre HCl 1 N y éter *terc*-butílico. La capa acuosa se separó y se basificó con NaOH 4 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separó, se secó y se concentró. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* (M+1): 170,2.

Intermedio 19: (1S,5S)-5,8,8-Trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-amina

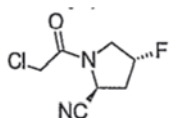
Se preparó de una manera similar al Intermedio 17 partiendo de ácido (1S,3R)(-)-alcanfórico, *m/z*(M+1): 170,2

**Intermedio 20: (2S,4S)-1-(Cloroacetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo**

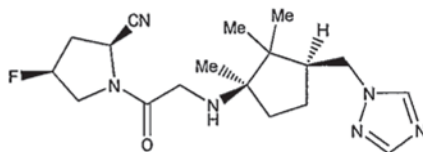
Este intermedio se preparó partiendo de *trans*-4-hidroxiprolina usando procedimientos bibliográficos (Bioorganic Medicinal Chemistry 2008, 16, 4093-4106; documentos WO2007/113634 y US2007/0112059) en forma de un sólido de color blanco, *pf* 139-141 °C; IR cm^{-1} : 3031, 3007, 2962, 2241, 1679, 1407, 1280, 1225, 1076, 860; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm (3:1 mezcla de dos rotómeros) 2,25-2,5 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,55-4,3 (m, 2H), 4,96 (d, 0,8H, *J* = 9,2 Hz), 5,07 (d, 0,2H, *J* = 9,2 Hz), 5,45 (d, 0,8H, *J* = 51,5 Hz), 5,41 (d, 0,2H, *J* = 51,5 Hz); *m/z* (M+18): 208; $[\alpha]_{\text{D}} + 120,6^\circ$ (C, 1,0, metanol).

Intermedio 21: (2S)-1-(Cloroacetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

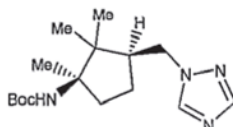
Este intermedio se preparó partiendo de L-prolina usando procedimientos bibliográficos (Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 2774-2789) en forma de un sólido de color blanquecino; *pf* 53-57 °C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm (mezcla 4 a 1 de rotómeros de amida *trans/cis*) 2,10-2,40 (m, 4H), 3,55-3,66 (m, 1H), 3,66-3,79 (m, 1H), 4,03-4,21 (m, 0,4H, CH_2Cl), 4,09 (s, 1,6H, CH_2Cl), 4,76 (m, 0,8H, CHCN), 4,87 (dd, 0,2H, *J* = 7,4 y 2,2 Hz, CHCN); *m/z* (M+18): 190; $[\alpha]_{\text{D}} + 150,31^\circ$ (C, 1,0, metanol).

Intermedio 22: (2S,4R)-1-(Cloroacetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

Este intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron letters 1998, 39, 1169-1172 y el documento WO2007/113634. Punto de fusión: 97-100 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,44-2,57 (m, 1H), 2,77-2,83 (m, 1H), 3,55-4,4 (m, 4H), 4,81 (t, *J* = 8,3 Hz, 0,8H), 5,01 (t, *J* = 8,36 Hz, 0,2H), 5,35(d, *J* = 51,3 Hz, 0,2H), 5,38 (d, *J* = 51 Hz, 0,8H); *m/z* (M+18): 190; $[\alpha]_{\text{D}} -153,39^\circ$ (C, 1,0, metanol), *m/z* (M+18): 208,1

Ejemplo 1: (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,8,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

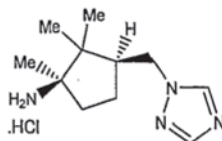
5

Etapla 1: (1R,3S)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetil ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo:

- 10 A una suspensión de 1H-1,2,4-triazol (0,232 g, 3,36 mmol) y K_2CO_3 (0,556 g, 4,03 mmol) en 5 ml de DMF, se añadió el intermedio 3 (1,01 g, 3,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80-85 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en
- 15 bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 135 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H ($CDCl_3$): 400MHz δ 0,91 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,45 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 3,95-4,01 (dd, J = 10,3 y 13,2 Hz, 1H), 4,23-4,28 (dd, J = 4,76 y 13,4 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,05 (s, 1H); m/z (M+1): 309,2.

Etapla 2: Clorhidrato de (1R,3S)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentanamina

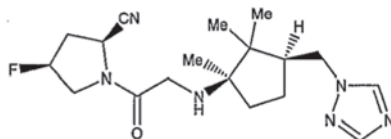
20



- Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 1 (0,130 g, 0,422 mmol) en acetato de etilo a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos
- 25 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar 90 mg del producto deseado. RMN 1H (d_6 -DMSO): 400MHz δ 0,91 (s, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 4,10-4,15 (dd, J = 9,88 y 13,1 Hz, 1H), 4,24-4,28 (dd, J = 4,96 y 13,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); m/z (M+1): 209,2.

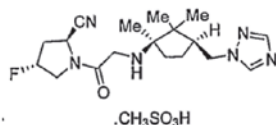
Etapla 3: (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetil ciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

30



- 35 A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,097 g, 0,40 mmol), K_2CO_3 (0,218 g, 1,59 mmol) y KI (0,033 g, 0,2 mmol) en 1 ml de DMSO se añadió una solución de DMSO del intermedio 20 (0,076 g, 0,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron por
- 40 cromatografía para producir el producto en forma de un sólido de color blanquecino (0,042 g). pf: 186-188; IR (KBr): 2246 y 1662 cm^{-1} ; RMN 1H ($CDCl_3$): 400 MHz δ 0,93 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,40-1,44 (m, 1H), 1,63-1,70 (m, 4H), 2,39-2,44 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 1H), 3,35-3,52 (m, 2H), 3,65-4,1 (m, 2H), 4,10-4,14 (m, 1H), 4,25-4,30 (dd, dd, J = 4,4 y 13,6 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H, rotómero), 5,12 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H, rotómero), 5,42 (d, J = 48 Hz, 0,2H rotómero), 5,50 (d, J = 48 Hz, 0,8H, rotómero), 8,07 (s, 1H), 8,09 (s, 1H); m/z (M+1): 363,2.

45

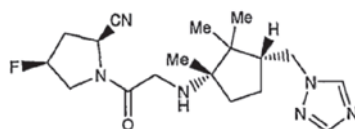
Ejemplo 2: Sulfonato de (2S,4R)-1-(2-((1R,3S)-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilometano

5

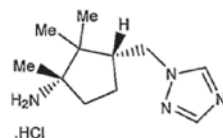
A una suspensión del intermedio de la etapa 2 del ejemplo 1 (0,097 g, 0,40 mmol), K_2CO_3 (0,218 g, 1,59 mmol), se añadieron KI (0,033 g, 0,2 mmol) en DMSO y el intermedio 22 (0,076 g, 0,40 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La base libre se aisló como se describe en la etapa 3 del ejemplo 1. La base libre aislada (20 mg, 0,005 mmol) se disolvió en acetato de etilo y se trató con ácido metanosulfónico (5,3 mg, 0,005 mmol) en acetato de etilo y se agitó durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró varias veces con éter dietílico para producir 0,02 g del compuesto del título en forma de un sólido higroscópico de color blanco. RMN 1H (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,07 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,4 (s, 3H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,86-1,87 (m, 1H), 2,1-2,12 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,8-4,14 (m, 3H), 4,1-4,3 (m, 2H), 4,5-4,53 (m, 1H), 4,97 (t, $J = 8$ Hz, 0,8H), 5,25 (t, $J = 8$ Hz, 0,2H), 5,41 (d, $J = 48$ Hz, 0,2H), 5,42 (d, $J = 48$ Hz, 0,8H), 8,08 (s, 1H), 8,51 (s, 1H). m/z ($M+H$): 363,2.

10

15

Ejemplo 3: (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo:

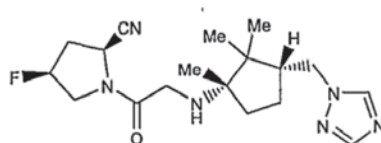
20

Etapla 1: Clorhidrato de (1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-ciclopentilamina

25

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando el intermedio 10. RMN 1H (d_6 -DMSO): 400MHz δ 0,92 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,52(m, 2H), 1,62 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 4,09-4,15 (dd, $J = 9,7$ y 13,4 Hz, 1H), 4,24-4,30 (dd, $J = 5,1$ y 13,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,68 (s, 1H); m/z ($M+1$): 209,2.

30

Etapla 2: (2S, 4S)-4-Fluoro-1-[2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-ciclopentilamino)-acetil]-pirrolidin-2-carbonitrilo

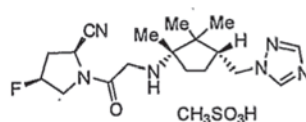
35

La reacción de acoplamiento del intermedio de la etapa 1 (0,048 g, 0,196 mmol) y el intermedio 20 (0,037 g, 0,196 mmol), en presencia de K_2CO_3 (0,108 g, 0,78 mmol) y KI (0,016 g, 0,098 mmol) en 2 ml de DMSO como se describe en la etapa 3 del Ejemplo 1 proporcionó 38 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. pf: 132-135 °C; IR (KBr): 2241 y 1655 cm^{-1} ; RMN 1H ($CDCl_3$): 400 MHz δ 0,97 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,36-1,41 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 4H), 2,36-2,40 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H), 3,30 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 3,66-4,09 (m, 2H), 4,14 (dd, $J = 8,8$ y 11,1 Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 4,4$ y 11,1 Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 9,8$ Hz, 0,8H, rotómero), 5,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 0,2H, rotómero), 5,11 (d, $J = 51$ Hz, 0,2H, rotómero), 5,50 (d, $J = 51$ Hz, 0,8H, rotómero), 7,93 (s, 1H), 8,05 (s, 1H); m/z ($M+1$): 363,2.

40

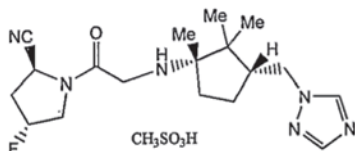
Ejemplo 4: Metanosulfonato de (2S,4S)-4-fluoro-1-[2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-[1,2,4]triazol-1-ilmetilciclopentilamino)-acetil]-pirrolidin-2-carbonitrilo

45



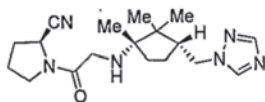
El ejemplo 3 (20 mg, 0,005 mmol) se disolvió en acetato de etilo. A esto se le añadió ácido metanosulfónico (5,3 mg, 0,005 mmol) diluido en acetato de etilo y se agitó durante 2 h. El sólido que se separó, se decantó, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener 22 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. pf: 167-170 °C; RMN ¹H (D₂O): 400 MHz δ 1,08 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,62-1,75 (m, 2H), 1,87-1,89 (m, 1H), 2,09-2,11 (m, 1H), 2,49-2,52 (m, 2H), 2,69-2,72 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,77-3,79 (dd, 1H), 3,92-4,12 (m, 2H), 4,26-4,28 (m, 2H), 4,50-4,59 (m, 1H), 5,08 (d, J = 9,3 Hz, 0,8H, rotómero) - 5,25 (d, J = 9,1 Hz, 0,2H rotómero), 5,50 (d, J = 50,8 Hz, 0,2H rotómero), 5,51 (d, J = 50,8 Hz, 0,8H rotómero), 8,06 (s, 1H), 8,48 (s, 1H). m/z (M+1): 363,2.

Ejemplo 5: Metanosulfonato de (2S,4R)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetil ciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo



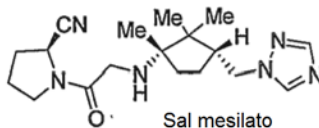
La reacción de acoplamiento del ejemplo 3, el intermedio de la etapa 1 (0,048 g, 0,196 mmol) y el intermedio 22 (0,037 g, 0,196 mmol), en presencia de K₂CO₃ (0,108 g, 0,78 mmol) y KI (0,016 g, 0,098 mmol) en 2 ml de DMSO como se describe en la etapa 3 del ejemplo 1 proporcionó 20 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino. El producto (20 mg, 0,005 mmol) se disolvió en acetato de etilo. A esto se añadió ácido metanosulfónico (5,3 mg, 0,005 mmol) diluido en acetato de etilo y se agitó durante 2 h. El sólido que se separó, se decantó, se lavó con acetato de etilo y se secó. (0,025 g), Sólido higroscópico de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm: 0,92 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,71-1,76 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,39-2,42 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,7-2,74 (m, 1H), 3,69-3,91 (m, 2H), 4,0-4,13 (m, 2H), 4,26-4,31 (m, 1H), 4,32-4,35 (dd, 1H), 4,85 (d, J = 8,5 Hz, 0,8H rotómero), 5,1 (d, J = 8,4 Hz, 0,2H rotómero), 5,25 (d, J = 51,3, 0,2H rotómero), 5,30 (d, J = 51, 0,8H rotómero), 7,96 (s, 1H), 8,4 (s, 1H). m/z (M+H): 363,2.

Ejemplo 6: (S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetil ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

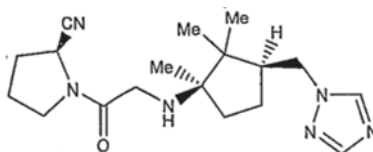


La reacción de acoplamiento del intermedio de la etapa 1 del Ejemplo 3 (0,048 g, 0,229 mmol) y el intermedio 21 (0,039 g, 0,229 mmol), en presencia de K₂CO₃ (0,108 g, 0,78 mmol) y KI (0,016 g, 0,098 mmol) en 2 ml de DMSO como se describe en la etapa 3 del Ejemplo-1 proporcionó 10 mg de producto en forma de una masa pegajosa de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,94 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,37-1,42 (m, 1H), 1,6-1,71 (m, 3H), 2,16-2,42 (m, 5H), 3,33-3,62 (m, 4H), 4,06-4,12 (m, 1H), 4,24-4,29 (m, 1H), 4,79-4,77 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H). m/z (M+H): 345,2.

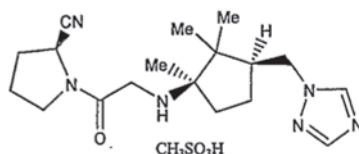
Ejemplo 7: Metanosulfonato de (S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetil ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo



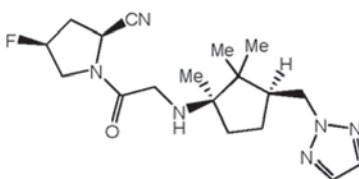
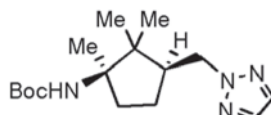
El ejemplo 6 (25 mg, 0,072 mmol) se disolvió en acetato de etilo. A esto se le añadió una solución de ácido metanosulfónico (6,8 mg, 0,072 mmol) en acetato de etilo (1 ml) y se agitó durante 2 h. El sólido separado se decantó, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener 25 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Punto de fusión: 150-154 °C, RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1,08 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,86-1,87 (m, 1H), 2,08-2,09 (m, 1H), 2,16-2,22 (m, 2H), 2,31-2,37 (m, 2H), 2,51-2,55 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,52-3,56 (m, 1H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,96-4,0 (m, 1H), 4,13-4,19 (m, 1H), 4,22-4,25 (, 1H), 4,39-4,44 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), m/z(M+H): 345,2.

Ejemplo 8: (S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

El Intermedio 21 (0,01 g, 0,06 mmol) se añadió a una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 del Ejemplo 1 (0,020 g, 0,08 mmol), K_2CO_3 (0,033 g, 0,239 mmol), KI (0,01 g, 0,06 mmol) en 2 ml de THF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando metanol al 0,5 % en diclorometano para proporcionar 8 mg de producto en forma de un semisólido. IR (KBr): 2242 y 1654 cm^{-1} ; RMN 1H ($CDCl_3$): 400 MHz δ 0,93 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,35-1,45 (m, 2H), 1,62-1,68 (m, 3H), 2,17-2,30 (m, 4H), 2,33-2,42 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 3H), 3,55-3,60 (m, 1H), 4,05-4,1 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 4,4 y 13,6 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,06 (s, 1H); m/z (M+1): 345,1.

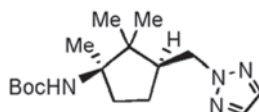
Ejemplo 9: Metanosulfonato de (S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A una solución del ejemplo 8 (0,022 g, 0,063 mmol) en acetona, se añadió ácido metanosulfónico (0,0058 g, 0,0607 mmol) y se agitó durante 3 h para dar un precipitado de color blanco. El precipitado se dejó asentar, el disolvente se decantó y el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. 0,025 g. pf: 150-155 $^{\circ}C$; IR (KBr): 2246 y 1663 cm^{-1} ; RMN 1H (D_2O): 400 MHz δ 1,10 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 3H), 2,33-2,36 (m, 2H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,54-3,58 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 4,02 (d, J = 28,6, 1H), 4,12 (d, J = 16,2, 1H), 4,21-4,24 (m, 1H), 4,39-4,45 (dd, J = 4,4 y 13,6, 1H), 4,76 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,49 (s, 1H); m/z (M+1): 345,2.

Ejemplo 10: (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((2H-1,2,3-Triazol-2-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo**Etapla 1: (1R,3S)-3-((2H-1,2,3-Triazol-2-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de terc-butilo**

A una suspensión de 1H-1,2,3-triazol (0,5 g, 7,2 mmol) y K_2CO_3 (1,5 g, 10,86 mmol) en 5 ml de DMF, se añadió el intermedio 3 (2,0 g, 6,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80-85 $^{\circ}C$ durante cinco horas. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo; los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla isomérica de productos. La mezcla se separó mediante cromatografía en columna de sílice usando metanol en diclorometano.

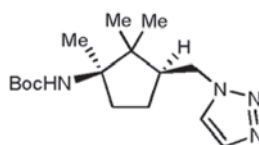
El compuesto menos polar se caracterizó como



- 5 Masa pegajosa de color blanquecino, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,85 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,50-1,53 (m, 1H), 1,60-1,64 (m, 1H), 1,95-1,99 (m, 2H), 2,51-2,55 (m, 1H), 4,28-4,34 (m, 1H), 4,48-4,50 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), m/z (M-100)⁺, H: 209,2.

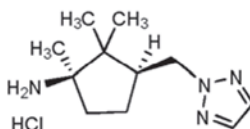
El compuesto polar se caracterizó como

10



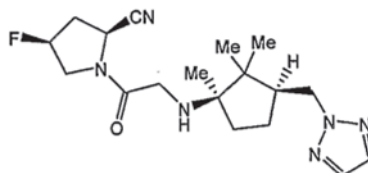
Masa pegajosa de color blanquecino, m/z (M-100)⁺, H: 209,2.

- 15 **Etapla 2: Clorhidrato de (1R,3S)-3-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1,2,2- trimetilciclopentanamina**



- 20 Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 1 (0,130 g, 0,625 mmol) en acetato de etilo a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado. Sólido de color blanco, RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 0,85 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,51-1,68 (m, 3H), 1,90-1,96 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 7,77 (s, 2H), 8,00 (s, 3H), m/z (M+1): 209,2.

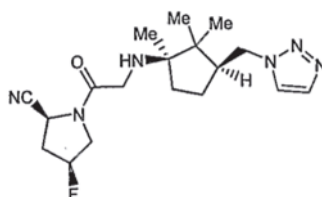
- 25 **Etapla 3: (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((2H-1,2,3-Triazol-2-il)metil)-1,2,2- trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonitrilo**

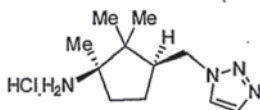


- 30 La reacción de acoplamiento del intermedio menos polar de la etapa 2 (0,048 g, 0,196 mmol) y el intermedio 20 (0,037 g, 0,196 mmol), en presencia de K₂CO₃ (0,108 g, 0,78 mmol) y KI (0,016 g, 0,098 mmol) en 2 ml de DMSO como se describe en la etapa 3 del Ejemplo-1 proporcionó el producto sólido deseado en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,025 g, Pf: 84-87 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,87 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,49-1,52 (m, 1H), 1,63-1,71 (m, 3H), 2,25-2,41 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 1H), 2,64-2,75 (m, 1H), 3,34-3,52 (m, 2H), 3,52-3,78 (m, 1H), 3,88-3,97 (m, 1H), 4,38-4,49 (m, 1H), 4,51-4,53 (m, 1H), 4,93-4,96 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,18 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,32 (d, J = 50 Hz, 0,2H), 5,49 (d, 0,8H, J = 50 Hz), 7,57 (s, 2H). m/z (M+H): 363,2.

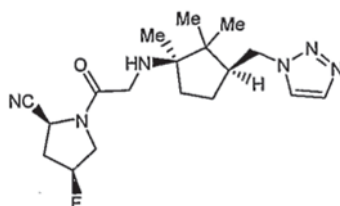
- 35 **Ejemplo 11: (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,3-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo**

40

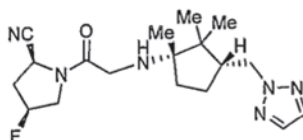


Etapla 1: (1R,3S)-1,2,2-Trimetil-3-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)ciclopentanamina

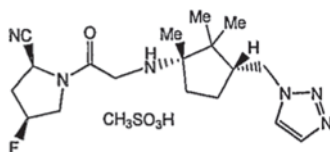
- 5 Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución del intermedio más polar de la etapa 1 del ejemplo 9 en acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 0,86 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,52-1,54 (m, 2H), 1,66-1,68 (m, 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 2,33-2,36 (m, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 4,46-4,50 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,00 (s, 3H), 8,16 (s, 1H), m/z (M+1): 209,2.

Etapla 2: (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

- 15 La reacción de acoplamiento del intermedio de la etapa 1 (0,024 g, 0,098 mmol) y el intermedio 20 (0,037 g, 0,098 mmol), en presencia de K_2CO_3 (0,108 g, 0,78 mmol) y KI (0,016 g, 0,098 mmol) en 2 ml de DMSO como se describe en la etapa 3 del Ejemplo 1 proporcionó el producto deseado 0,007 g en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,93 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,49-1,59 (m, 1H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,60-1,78 (m, 3H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H), 3,3-3,52 (m, 2H), 3,68-3,88 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 4,49-4,54 (m, 1H), 4,94 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,18 (d, 0,2H, J = 9,2 Hz), 5,35 (d, J = 51,2 Hz, 0,2H), 5,5 (m, J = 51,2 Hz, 0,8H). m/z (M+H): 363,2.

Ejemplo 12: (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((2H-1,2,3-Triazol-2-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

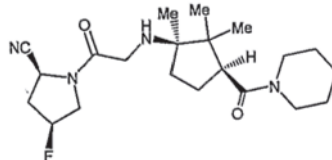
- 30 Se preparó de una manera similar al ejemplo 10 usando el intermedio 10. Sólido de color blanco 0,045 g. Punto de fusión: 142-144 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,87 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,46-1,52 (m, 1H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,68-1,72 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 1H), 2,52-2,55 (m, 1H), 2,64-2,68 (m, 1H), 3,30-3,34 (d, 1H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,56-3,6 (m, 0,5H), 3,68-3,71 (m, 0,5H), 3,79-3,92 (m, 1H), 4,36-4,42 (m, 1H), 4,5-4,53 (m, 1H), 4,95 (d, J = 9,3 Hz, 0,8H), 5,20 (d, J = 9,3 Hz, 0,2H), 5,34 (d, J = 51,2 Hz, 0,2H), 5,45 (m, J = 51,2 Hz, 0,8H), 7,57 (s, 2H). m/z (M+H): 363,2.

Ejemplo 13: Sulfonato de (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilometano

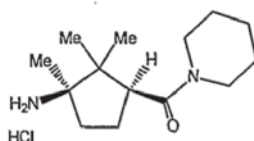
- 40 Se preparó de una manera similar al ejemplo 11 usando el intermedio 10. El producto obtenido (0,026 g, 0,071 mmol) se disolvió en acetato de etilo. A esto se le añadió ácido metanosulfónico (0,0062 g, 0,06 mmol) en acetato de etilo y se agitó durante 2 h. El sólido que se separó se decantó, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener 0,02 g del compuesto del título en forma de un sólido higroscópico de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,05 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,62-1,76 (m, 2H), 1,8-1,87 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,6-2,7 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,91-3,94 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 1H), 4,13-4,15 (m, 1H), 4,2-4,24 (m, 1H), 4,38-

4,44 (m, 1H), 4,61-4,66 (m, 1H), 5,08 (d, J = 9,4 Hz, 0.8H), 5,22 (d, J = 9,4 Hz, 0.2H), 5,5 (d, J = 50,5 Hz, 0.2H), 5,51 (d, J = 50,5 Hz, 0.8H), 7,81 (s, 1H), 8,02 (s, 1H). m/z (M+H): 363,2.

Ejemplo 14: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(piperidin-1-carbonil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

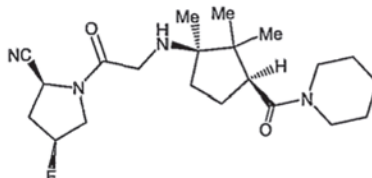


Etapas 1: (Clorhidrato de (1S,3R)-3-amino-2,2,3-trimetilciclopentil)(piperidin-1-il)metanona)



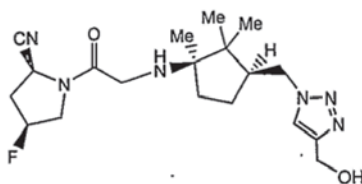
Una mezcla del intermedio 6 (0,27 g, 1,0 mmol), 1,1-carbonildiimidazol (0,19 g, 1,2 mmol) y piperidina (0,10 g, 1 mmol) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener (1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(piperidin-1-carbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo. A la solución de (1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(piperidin-1-carbonil)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo en acetato de etilo se añadió una solución de clorhidrato en acetato de etilo y se agitó durante 2 h para proporcionar clorhidrato de ((1S,3R)-3-amino-2,2,3-trimetilciclopentil)(piperidin-1-il)metanona. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm: 0,98 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,54-1,60 (m, 6H), 1,94-2,20 (m, 4H), 3,47-3,48 (m, 1H), 3,54-3,57 (m, 2H), 3,65-3,66 (m, 2H). m/z (M+H): 239,2.

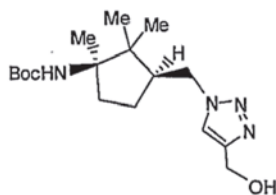
Etapas 2: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(piperidin-1-carbonil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo



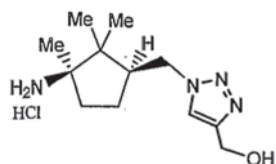
El Intermedio 20 (0,040 g, 0,21 mmol) se añadió a una suspensión agitada del intermedio de la etapa 1 (0,050 g, 0,21 mmol), K₂CO₃, (0,15 g, 1,05 mmol), KI (0,034 g, 0,21 mmol) en 2 ml de DMSO. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando metanol en diclorometano para obtener 0,01 g del compuesto deseado en forma de un semisólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,85 (s, 3H), 1,04 (s, 6H), 1,53-1,72 (m, 8H), 1,92-1,94 (m, 1H), 2,15-2,4 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 1H), 3,01-3,05 (m, 1H), 3,46-3,61 (m, 8H), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,97 (d, J = 9,2 Hz, 0.8H), 5,30 (d, J = 51,2 Hz, 0.2H), 5,32 (d, J = 51,2 Hz, 0.8), 5,7 (d, J = 9,2 Hz, 0.2H). m/z (M+H): 393,3.

Ejemplo 15: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-((4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

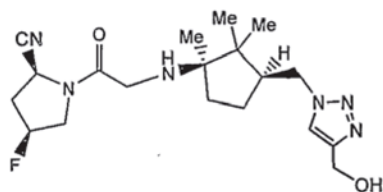


Etapla 1: (1R,3S)-3-((4-(Hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de *terc*-butilo

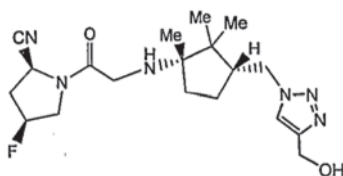
- 5 Una suspensión del intermedio 4 (0,25 g, 0,88 mmol), CuI (0,19 g, 0,88 mmol) en diisopropiletilamina (3,65 ml), se
añadió a propargil alcohol (0,051 ml, 0,88 mmol) y se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. El exceso de
diisopropiletilamina se decantó y se secó. El residuo se purificó por mediante columna de sílice usando metanol en
diclorometano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,81 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,45 (d, 2H),
1,71 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 4,15 (t, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 5,13 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 7,98 (s,
10 1H). m/z (M+H): 339,1.

Etapla 2: Clorhidrato de (1-(((1S,3R)-3-amino-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol

- 15 Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 1 (0,25
g, 0,7 mmol) en acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El
sólido separado se lavó con acetato de etilo para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ
ppm: 0,93 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,48 (m, 1H),
20 4,36 (t, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,70 (s, 2H). m/z (M+H): 239,2.

Etapla 3: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-(((1R,3S)-3-((4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

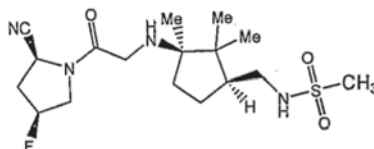
- 25 El Intermedio 20 (0,062 g, 0,33 mmol) se añadió a una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,10 g, 0,36
mmol), K₂CO₃ (0,20 g, 1,46 mmol), KI (0,03 g, 0,18 mmol) en 2 ml de DMSO. La mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua
y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida.
El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando metanol en diclorometano para producir 0,02
g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 240-279 °C. RMN ¹H (400
MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,93 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,41-1,73 (m, 4H), 2,35-2,38 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H),
3,34-3,51 (m, 2H), 3,63-3,77 (m, 2H), 3,88-3,94 (m, 1H), 4,21-4,49 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,94 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H),
35 5,02 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,35 (d, J = 51 Hz, 0,2H), 5,4 (d, J = 51 Hz, 0,8H), 7,52 (s, 1H). m/z (M+H): 393,2.

Ejemplo 16: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-(((1S,3R)-3-((4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

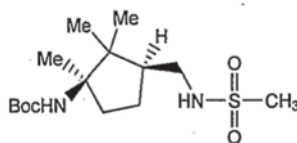
- 40 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15 usando el intermedio 11. 0,14 g; Punto de
fusión: 76-78 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,93 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,41-1,70 (m, 4H), 2,35-
2,38 (m, 2H), 2,69-2,73 (m, 1H), 3,29-3,96 (m, 5H), 4,29-4,45 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,94 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,02

(d, J = 9,2 Hz, 0.2H), 5,32 (d, J = 51 Hz, 0.2H), 5,4 (d, J = 51 Hz, 0.8H), 7,52 (s, 1H). m/z (M+H): 393,2.

Ejemplo 17: *N*-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)metanosulfonamida

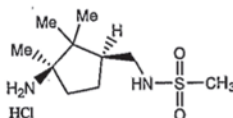


Etapla 1: *N*-(((1S,3R)-3-terc-Butoxicarbonilamino-2,2,3-trimetilciclopentil) metil)metanosulfonamida



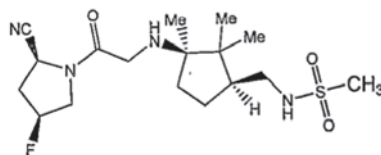
A una solución del intermedio 5 (0,22 g, 0,85 mmol) en diclorometano, se añadió trietilamina (0,11 g, 1,06 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,2 g, 0,91 mmol) manteniendo la temperatura a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más. Después de añadir 20 ml de agua, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 20 % en hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,81 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,96 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 3,23 (d, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,48 (s a, 1H).

Etapla 2: Clorhidrato de *N*-(((1S,3R)-3-amino-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)- metanosulfonamida



Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 1 (0,09 g, 0,27 mmol) en acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El sólido que se separó, se lavó con acetato de etilo para proporcionar 60 mg del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 0,81 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 6,9 (s a, 1H), 7,76 (s a, 3H).

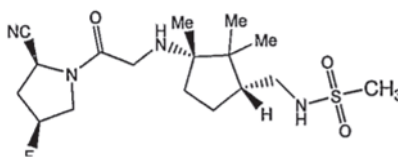
Etapla 3: *N*-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)metanosulfonamida



A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,06 g, 0,22 mmol), K₂CO₃ (0,11 g, 0,8 mmol) y KI (0,003 g, 0,02 mmol) en 1 ml de DMSO, se añadió el intermedio 20 (0,038 g, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción; esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía para producir 0,018 g de producto en forma de un sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 157-160 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,8 (s, 3H), 0,9 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,89-1,93 (m, 1H), 2,03-2,05 (m, 1H), 2,2-2,28 (m, 1H), 2,3-2,45 (m, 1H), 2,62-2,63 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,88-3,01 (m, 2H), 3,3-3,5 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 2H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,93 (d, J = 8,8, 0.2H), 5,02 (d, J = 8,8, 0.8H), 5,3 (d, J = 51,2, 0.8H), 5,35 (d, J = 51,2, 0.2H), m/z (M+H): 469,2.

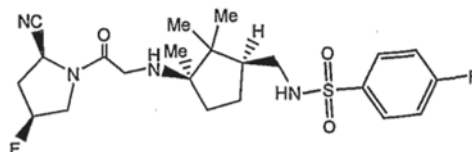
Ejemplo 18: *N*-(((1R,3S)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)metanosulfonamida

Se preparó usando el intermedio 12 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17

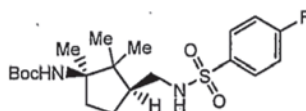


0,047 g, sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 154-157 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,95 (s, 6H), 1,2 (s, 3H), 1,63-1,69 (m, 4H), 1,86-1,88 (m, 1H), 2,03-2,05 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,57-2,65 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,92-3,05 (m, 2H), 3,21-3,33 (m, 2H), 3,79-3,9 (m, 2H), 4,99 (d, J = 9,4, 1H), 5,4 (dd, 54,4, 1H). m/z (M+H): 389,2.

Ejemplo 19: *N*-(((1*S*,3*R*)-3-(2-((2*S*,4*S*)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4-fluorobencenosulfonamida

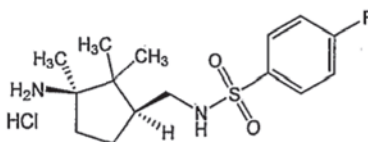


Etapas 1: (1*R*,3*S*)-3-((4-Fluorofenilsulfonamido)metil)-1,2,2-trimetil ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo



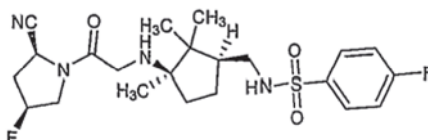
A una solución del intermedio 5 (0,2 g, 0,78 mmol) en diclorometano y trietilamina (0,26 g, 2,57 mmol), se añadió cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (0,13 g, 0,65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de diclorometano; la capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo y hexano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,73 (s, 6H), 0,95 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,82 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,43 (s a, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,87 (d, 2H). m/z (M+H): 415,1.

Etapas 2: Clorhidrato de *N*-(((1*S*,3*R*)-3-amino-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4-fluorobencenosulfonamida



Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 1 (0,13 g, 0,31 mmol) en acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El sólido que se formó se decantó y se lavó dos veces con acetato de etilo. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 0,74 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,27 (s, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,84 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (s a, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,95 (s a, 3H). m/z (M+H): 315,2.

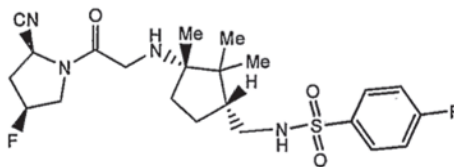
Etapas 3: *N*-(((1*S*,3*R*)-3-(2-((2*S*,4*S*)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4-fluorobencenosulfonamida



A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,06 g, 0,17 mmol), K₂CO₃ (0,070 g, 0,5 mmol) y KI (0,028 g, 0,17 mmol) en 1 ml de DMSO, se añadió el intermedio 20 (0,032 g, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía para producir 0,017 g de producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,58 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,14-1,23 (m, 1H), 1,51-1,52 (m, 2H), 1,64-1,79 (m, 2H), 2,55-2,71 (m, 2H), 2,89-2,96 (m, 1H), 3,38-3,99 (m, 5H), 4,5 (d, J = 8,2 Hz,

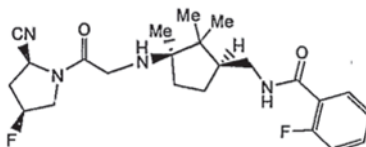
0,2H), 4,95 (d, J = 8,2 Hz, 0,8H), 5,41 (d, J = 52 Hz, 0,2H), 5,55 (d, J = 52 Hz, 0,8H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,76-7,87 (m, 2H). m/z (M+H): 469,2.

Ejemplo 20: *N*-(((1*R*,3*S*)-3-(2-(((2*S*,4*S*)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4-fluorobencenosulfonamida

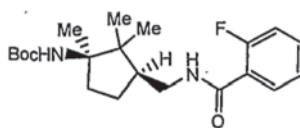


Se preparó usando el intermedio 12 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19. 0,027 g, Sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 75-78 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,68 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,62-1,73 (m, 2H), 1,88-2,18 (m, 2H), 2,42-2,65 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 3,25-3,39 (m, 2H), 3,86-3,97 (m, 2H), 5,03 (d, J = 12 Hz, 0,2H), 5,04 (d, J = 12 Hz, 0,8H), 5,32 (d, J = 53,9 Hz, 0,2H), 5,36 (d, J = 53,9 Hz, 0,8H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,79-7,83 (m, 2H). m/z (M+H): 469,2.

Ejemplo 21: *N*-(((1*S*,3*R*)-3-(2-(((2*S*,4*S*)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-2-fluorobenzamida

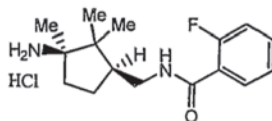


Etapas 1: (1*R*,3*S*)-3-(2-Fluorobenzamido)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de *tert*-butilo



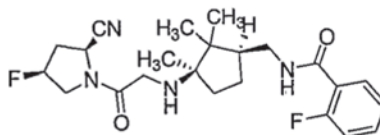
A una solución del intermedio 5 (0,1 g, 0,39 mmol) en diclorometano y trietilamina (0,13 g, 12,8 mmol), se añadió cloruro de 2-fluorobenzoilo (0,05 g, 0,32 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de diclorometano; la capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,02 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,51 (m, 3H), 3,62 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,03 (d, 1H). m/z (M+H-100): 279,2.

Etapas 2: Clorhidrato de *N*-(((1*S*,3*R*)-3-amino-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-2- fluorobenzamida



Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 1 (0,11 g, 2,9 mmol) en acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El sólido que se separó, se lavó con acetato de etilo para proporcionar 50 mg del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 0,98 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,2 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 8,33 (s, 3H). m/z (M+H): 279,2.

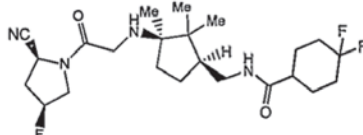
Etapas 3: *N*-(((1*S*,3*R*)-3-(2-(((2*S*,4*S*)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-2-fluorobenzamida



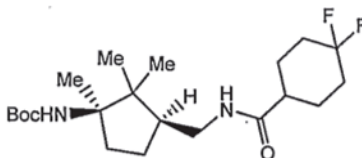
A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,05 g, 0,15 mmol), K₂CO₃ (0,088 g, 0,64 mmol) y KI (0,013

g, 0,07 mmol) en 2 ml de DMSO, se le añadió el intermedio 20 (0,03 g, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía para producir el producto como 0,010 g, Sólido de color blanquecino. Punto de fusión 123-127 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,96 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,08 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 3,32 (m, 2,5H), 3,73 (m, 2,5H), 3,89 (m, 1H), 4,93 (d, J = 9,3 Hz, 0,8H), 5,08 (d, J = 9,3 Hz, 0,2H), 5,3 (d, J = 51,4 Hz, 0,2H), 5,45 (d, J = 51,4 Hz, 0,8H), 7,15 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,81 (s a, 1H), 8,01 (m, 1H). m/z (M+H): 433,2.

10 **Ejemplo 22:** *N*-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4,4-difluorociclohexano carboxamida



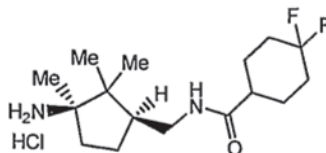
15 **Etapla 1:** (1R,3S)-3-((4,4-Difluorociclohexanocarboxamido)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de *tert*-butilo



20 Una solución del intermedio 5 (0,47 g, 1,8 mmol), ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (0,2 g, 1,22 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,47 g, 2,4 mmol), *N*-hidroxibenzotriazol (0,066 g, 0,48 mmol) y diisopropiletilamina (0,47 g, 3,6 mmol) en DMF se agitó durante 4 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa separada de acetato de etilo se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,82 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,69-1,73 (m, 2H), 1,8-1,87 (m, 5H), 1,88-1,98 (m, 4H), 2,15 (d, 2H), 2,67 (s a, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,36-3,39 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 5,38 (s a, 1H). m/z (M-1H): 401,2.

Etapla 2: Clorhidrato de *N*-(((1S,3R)-3-amino-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida

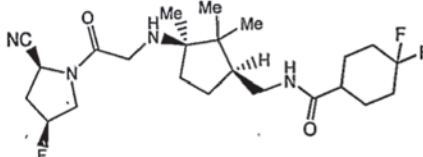
30



Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (3 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 1 (0,3 g, 0,7 mmol) en acetato de etilo y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido separado se lavó con acetato de etilo para proporcionar 0,2 g del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 0,82 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,31-1,4 (m, 1H), 1,6 (m, 3H), 1,74 (m, 3H), 1,89 (d, 2H), 2,03 (d, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,75 (d, 1H), 3,1 (m, 2H), 3,19-3,21 (m, 1H). m/z (M+H): 303,2.

35 **Etapla 3:** *N*-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida

40

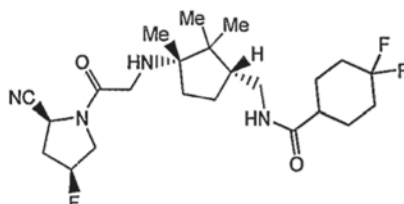


A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,08 g, 0,238 mmol), K_2CO_3 (0,098 g, 0,71 mmol) y KI (0,039 g, 0,071 mmol) en 2 ml de DMSO, se añadió el intermedio 20 (0,045 g, 0,238 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron

45

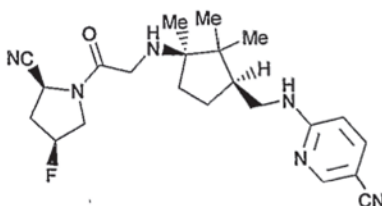
sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para producir 0,03 g de producto en forma de un sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 193-195 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,92 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,36-1,41 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 6H), 1,76-1,85 (m, 3H), 2,21-2,06 (m, 3H), 2,15-2,17 (m, 2H), 2,66-2,71 (m, 1H), 3,05-3,09 (m, 1H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,51-3,64 (m, 1H), 3,73-3,84 (m, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 4,9 (d, J = 9,2, 0,2H), 4,91 (d, J = 9,2, 0,8H), 5,37 (d, J = 52, 0,2H), 5,45 (d, J = 52, 0,8H). m/z (M+H): 457,2.

Ejemplo 23: *N*-(((1*R*,3*S*)-3-(2-((2*S*,4*S*)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4,4-difluorociclohexano carboxamida

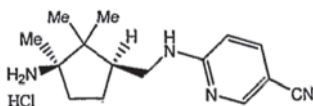


Se preparó de una manera similar al Ejemplo 22 usando el intermedio 12. 0,055 g, sólido de color blanquecino. PF.: 189-194 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,93 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,39-1,42 (m, 1H), 1,59-1,7 (m, 6H), 1,78-1,85 (m, 3H), 2,0-2,17 (s, 5H), 2,21-3,12 (m, 1H), 2,66-2,74 (m, 1H), 3,05-3,1 (m, 1H), 3,26-3,51 (m, 3H), 3,61-3,93 (m, 2H), 4,87 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 4,90 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,37 (d, J = 52, 0,2H), 5,40 (d, J = 52, 0,8H); m/z (M+H): 457,2.

Ejemplo 24: 6-(((1*S*,3*R*)-3-(2-((2*S*,4*S*)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metilamino)nicotinonitrilo

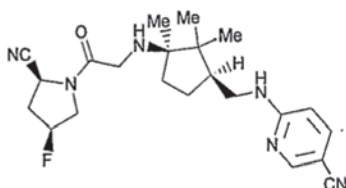


Etapla 1: Clorhidrato de 6-(((1*S*,3*R*)-3-amino-2,2,3-trimetilciclopentil)metilamino)- nicotinonitrilo



A una suspensión del intermedio 5 (0,2 g, 0,78 mmol) y K_2CO_3 en DMF, se añadió 6-cloro nicotinonitrilo (0,107 g, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto de (1*R*,3*S*)-3-((5-cianopiridin-2-ilamino)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de *tert*-butilo. m/z (M+H): 359,1. Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (3 ml) se añadió a la solución agitada de (1*R*,3*S*)-3-((5-cianopiridin-2-ilamino)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (0,15 g, 0,4 mmol) en acetato de etilo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante dos horas. El sólido separado se lavó con acetato de etilo para proporcionar 0,057 g del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 0,83 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,19 (m, 3H), 1,20-1,23 (m, 1H), 1,37-1,44 (m, 1H), 1,64-1,69 (m, 1H), 1,85-2,04 (m, 3H), 3,16-3,18 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,84 (s a, 1H), 8,03 (m, 3H), 8,40 (s, 1H).

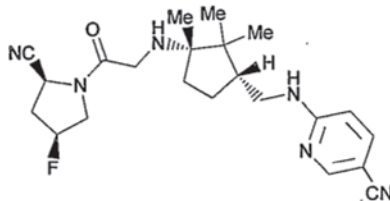
Etapla 2: 6-(((1*S*,3*R*)-3-(2-((2*S*,4*S*)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metilamino)nicotinonitrilo



A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 1 (0,08 g, 0,257 mmol), K_2CO_3 (0,149 g, 1,08 mmol) y KI (0,042

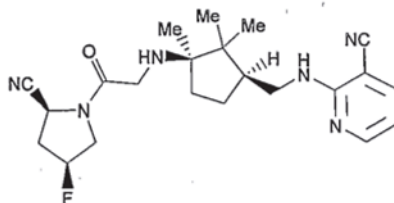
g, 0,257 mmol) en 2 ml de DMSO, se añadió el intermedio 20 (0,048 g, 0,257 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,02 g de producto en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,85 (s, 6H), 1,0 (s, 3H), 1,5-1,7 (m, 4H), 1,85-1,87 (m, 1H), 2,12-2,17 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 1H), 2,7-2,78 (m, 1H), 3,14-3,18 (m, 1H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,66-3,67 (m, 1H), 3,91-3,96 (m, 1H), 4,9 (d, J = 9,1 Hz, 0,2H), 4,99 (d, J = 9,1 Hz, 0,8H), 5,37 (d, J = 52,2 Hz, 0,2H), 5,52 (d, J = 52,2 Hz, 0,8H), 6,41-6,43 (m, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 8,31 (s, 1H). m/z (M+H): 413,2.

- 10 **Ejemplo 25:** 6-(((1R,3S)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metilamino)nicotinonitrilo

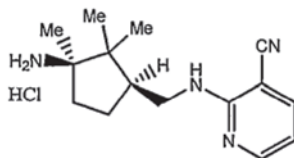


- 15 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 24 usando el intermedio 12. 0,05 g, Sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,88 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,50-1,67 (m, 4H), 1,84-1,92 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,42-2,73 (m, 1H), 3,18-3,97 (m, 7H), 4,97 (d, J = 9,2, 0,2H), 4,99 (d, J = 9,2, 0,8H), 5,01 (m, 1H), 5,37 (d, J = 52, 0,2H), 5,39 (d, J = 52, 0,8), 6,4 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 8,2 (m, 1H). m/z (M+H): 413,2.

- 20 **Ejemplo 26:** 2-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metilamino)nicotinonitrilo

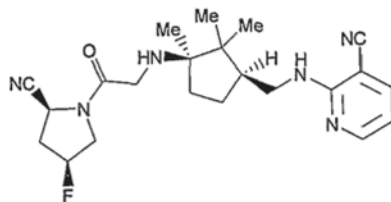


- 25 **Etapla 1:** Clorhidrato de 2-(((1S,3R)-3-amino-2,2,3-trimetilciclopentil)metilamino)- nicotinonitrilo



- 30 Se preparó de una manera similar al procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 24 usando el intermedio 5 (0,2 g, 0,78 mmol) y K_2CO_3 (0,32 g, 2,34 mmol) en DMF, 2-cloropiridin-3-carbonitrilo (0,107 g, 0,78 mmol) para proporcionar 0,057 g del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 0,8 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,42-3,45 (m, 1H), 6,61-6,65 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,88-7,92 (m, 2H), 8,26-8,28 (s, 3H), m/z (M+H): 259,2.

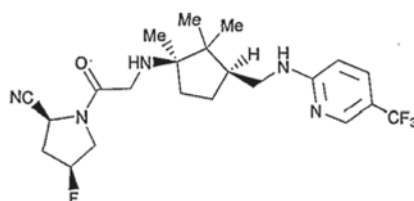
- 35 **Etapla 2:** 2-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metilamino)nicotinonitrilo



- 40 A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 1 (0,08 g, 0,257 mmol), K_2CO_3 (0,149 g, 1,08 mmol) y KI (0,042 g, 0,257 mmol) en 2 ml de DMSO, se añadió el intermedio 20 (0,048 g, 0,257 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo

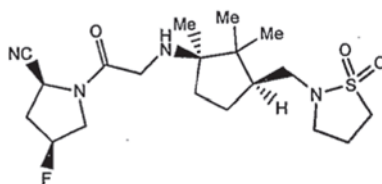
y agua. La capa acuosa separada se lavó dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía para producir el producto. 0,015 g, Sólido de color blanquecino. P.f.: 96-99 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,9 (s, 6H), 1,04 (s, 3H), 1,65-1,76 (m, 4H), 1,86-1,9 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 1H), 3,33-3,53 (m, 3H), 3,64-3,72 (m, 2H), 3,77-4,0 (m, 1H), 4,93-4,95 (d, 1H), 5,27 (d, $J = 51,3$, 0.8H), 5,39 (d, $J = 51,3$, 0.2H), 6,45-6,53 (m, 1H), 7,49-7,6 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H). m/z (M+H): 413,2.

Ejemplo 27: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

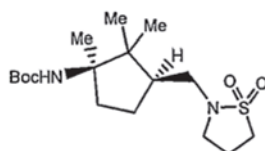


Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 24 usando 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina en la etapa 1. 0,01g, Sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 52-58 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,98 (s, 6H), 1,04 (s, 3H), 1,41-1,59 (m, 3H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,63-2,76 (m, 1H), 3,14-3,19 (m, 1H), 3,42-3,65 (m, 2H), 3,69-3,99 (m, 2H), 4,98 (d, $J = 9,2$, 0.8H), 5,0 (d, $J = 9,2$, 0.2H), 5,31 (d, $J = 52$, 0.2H), 5,38 (d, $J = 52$, 0.8H), 6,35-6,43 (m, 1H), 7,51-7,53 (d, 1H), 8,25-8,28 (d, 1H). m/z (M+H): 455,2.

Ejemplo 28: (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-[(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)metil]-1,2,2-trimetilciclo pentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

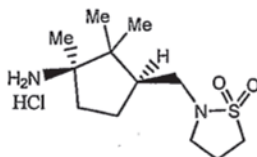


Etapas 1: (1R,3S)-3-[(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)metil] N-terc-butoxi carbonil-1,2,2-trimetil ciclopentanamina



A una solución agitada del intermedio 5 (0,2 g, 0,7 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,85 mmol) en diclorometano mantenida a 0-5 °C, se añadió cloruro de cloropropanosulfonilo (0,09 ml, 0,7 mmol). Después de 6 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El material en bruto se purificó mediante columna de sílice usando acetato de etilo y hexano. El producto obtenido (0,24 g, 0,6 mmol) se disolvió en metanol. A esto se añadió NaOMe (0,063 g, 1,3 mmol) y se sometió a reflujo en una atmósfera de N_2 . Después de 24 horas, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material en bruto se purificó mediante una columna de sílice usando acetato de etilo y hexano. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,76 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,79-1,96 (m, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,80 (t, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 4,43 (s, 1H). m/z (M+H): 261,2.

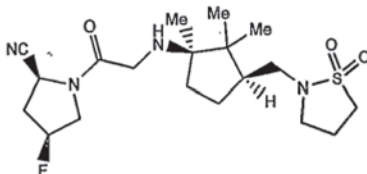
Etapas 2: Clorhidrato de (1R,3S)-3-[(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil]-1,2,2-trimetilciclo- pentanamina



Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (3 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 1 (0,36 g, 0,1 mmol) en acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El sólido que se separó, se lavó con acetato de etilo para proporcionar 0,28 g del producto deseado. RMN ^1H (400

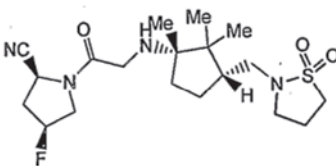
MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,9 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,87-1,89 (m, 1H), 1,92-1,98 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,96 (s a, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,55-7,58 (d, 1H), 8,35 (s, 1H). m/z (M+H): 261,2.

Etapla 3: (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-[(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)metil]-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo



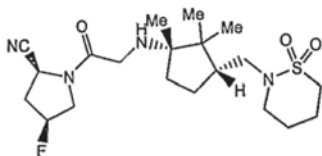
A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,120 g, 0,405 mmol), K₂CO₃ (0,167 g, 1,21 mmol) y KI (0,067 g, 0,405 mmol) en 2 ml de DMSO, se añadió el intermedio 20 (0,076 g, 0,405 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h en una atmósfera de N₂. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa separada se lavó dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía para producir el producto en forma de 0,012 g, Sólido de color blanquecino. P.F.: 126-128 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,88 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,42-1,44 (m, 1H), 1,66-1,68 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,83-1,85 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 2,29-2,36 (m, 2H), 2,52-2,53 (m, 1H), 2,76-2,79 (m, 1H), 3,04-3,17 (m, 3H), 3,3-3,6 (m, 1.5H), 3,4-3,5 (m, 1,5H), 3,6-3,9 (m, 2H), -4,9 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,12 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,36 (d, J = 52 Hz, 0,8H), 5,4 (d, J = 52 Hz, 0,2H). m/z (M+H): 415,2.

Ejemplo 29: (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-[(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)metil]-1,2,2-trimetilciclo- pentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

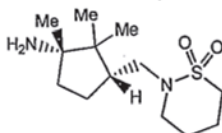


Se preparó de un modo similar al ejemplo 28 usando el intermedio 12. 0,015 g, sólido de color blanquecino. P.F.: 171-174 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,86 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,43-1,44 (m, 1H), 1,66-1,68 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,83-1,85 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 2,29-2,36 (m, 3H), 2,52-2,53 (m, 1H), 2,76-4,2 (m, 10H), 4,8 (d, J = 9,2, 0,8H), 5,12 (d, J = 9,2, 0,2H), 5,25 (d, J = 51,2, 0,2H), 5,35 (d, J = 51,2, 0,8H), m/z (M+H): 415,2.

Ejemplo 30: (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-[(1,1-Dioxido-1,2-tiazinan-2-il)metil]-1,2,2-trimetilciclo- pentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

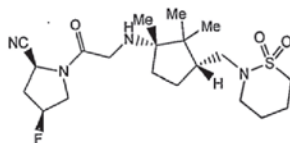


Etapla 1: (1S,3R)-3-[(1,1-Dioxido-1,2-tiazinan-2-il)metil]-1,2,2-trimetilciclo pentanamina



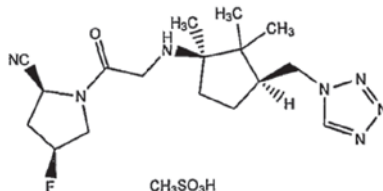
A una solución del intermedio 12 (0,375 g, 1,5 mmol) en acetonitrilo, se añadió 1,4-butanosulfona (0,2 g, 1,5 mmol) y se agitó durante una noche. A esto se añadió oxiclórico de fósforo (0,46 ml, 3 mmol) y se agitó durante 6 horas más. La mezcla de reacción se concentró y a esto se añadieron 50 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con NaOH al 20 %, agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de alúmina usando metanol al 2 % en diclorometano. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 0,86 (s, 3H), 0,95 (m, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,3-1,66 (m, 6H), 1,83-1,9 (m, 1H), 1,94-2,01 (m, 1H), 2,18-2,2 (m, 1H), 2,94-3,15 (m, 4H), 3,18-3,2 (m, 2H). m/z (M+H): 275,1.

**Etapla 2: (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-[(1,1-Dioxido-1,2-tiazinan-2-il)metil]-1,2,2-trimetil-
ciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo**

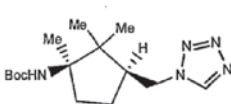


A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 1 (0,13 g, 0,5 mmol), K_2CO_3 (0,138 g, 1 mmol) y una cantidad catalítica de KI en 2 ml de DMSO, se añadió el intermedio 4 (0,085 g, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h en una atmósfera de N_2 . Después de completarse la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía usando metanol al 2 % en DCM para producir el producto; sólido de color blanco (0,02 g). P.F.: 186-190 °C. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 0,86 (s, 3H), 0,95 (m, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,4-1,66 (m, 6H), 1,83-1,98 (m, 2H), 2,04-2,18 (m, 2H), 2,2-2,4 (m, 1H), 2,62-2,70 (m, 1H), 2,94-3,05 (m, 3H), 3,18-3,92 (m, 6H), 4,94 (d, J = 9,0, 0,8H), 5,12 (d, J = 9,0, 0,2H), 5,3 (d, J = 52,1, 0,2H), 5,4 (d, J = 52,1, 0,8H). m/z (M+H): 429,1.

**Ejemplo 31: Metanosulfonato de (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-tetrazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetil-
ciclopentilamino) acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo**

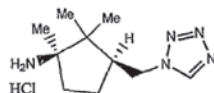


Etapla 1: (1R,3S)-3-((1H-Tetrazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de terc-butilo



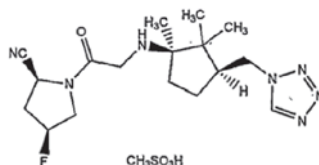
A una solución del intermedio 5 en ácido acético (1 ml), se añadió NaN_3 y ortoformiato de trietilo (0,25 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua enfriada con hielo (20 ml), se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante columna usando acetato de etilo al 50 % en hexano. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,69 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 8,58 (s, 1H). m/z (M+H): 310,2.

Etapla 2: Clorhidrato de (1R,3S)-3-((1H-tetrazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentanamina



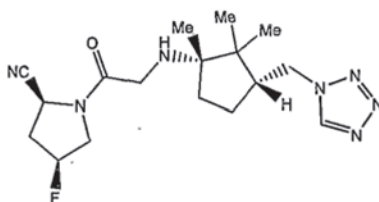
Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (3,5 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 1 (0,15 g, 0,48 mmol) en acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El sólido que se separó, se lavó con acetato de etilo para proporcionar 60 mg del producto deseado. RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 0,81 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 8,15 (s a, 3H), 9,47 (s, 1H). m/z (M+H): 210,2.

**Etapla 3: Metanosulfonato de (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-tetrazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetil-
ciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo**



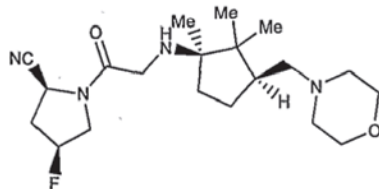
A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,09 g, 0,47 mmol), K_2CO_3 (0,25 g, 1,8 mmol) y KI (0,078 g, 0,47 mmol) en 2 ml de DMSO, se añadió el intermedio 20 (0,088 g, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía usando metanol al 2 % en diclorometano para producir el producto. El producto que se obtuvo (0,04 g, 0,11 mmol) se disolvió en acetato de etilo, a esto se añadió ácido metanosulfónico (0,0105 g, 0,11 mmol) diluido en acetato de etilo y se agitó durante 2 h. El sólido que se separó se decantó, se lavó con acetato de etilo y se secó. Rendimiento: 0,041 g; Punto de fusión: 210-214 °C; RMN 1H (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,1 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,8 (s, 3H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,01-4,15 (m, 2H), 4,48-4,54 (m, 1H), 4,70-4,75 (m, 1H), 4,81-4,87 (m, 1H), 5,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 0,8H), 5,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 0,2H), 5,53 (d, $J = 52,2$ Hz, 0,2H), 5,6 (d, $J = 52,2$ Hz, 0,8H), 9,2 (s, 1H). m/z (M+H): 364,2.

Ejemplo 32: (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-Tetrazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetil-ciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

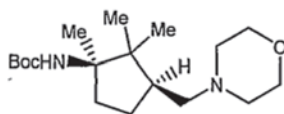


Se preparó de un modo similar al ejemplo 31 usando el intermedio 12. 0,03 g. Sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 151-154 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (s, 6H), 1,2 (s, 3H), 1,39-1,42 (m, 1H), 1,59-1,74 (m, 4H), 2,33-2,4 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 1H), 3,28-3,32 (d, 1H), 3,43-3,47 (d, 1H), 3,69-3,93 (m, 2H), 4,49-4,53 (m, 2H), 4,94-4,96 (m, 1H), 5,32 (d, $J = 54$ Hz, 0,2H), 5,4 (d, $J = 54$ Hz, 0,8H), 8,62 (s, 1H). m/z (M+H): 364,2.

Ejemplo 33: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(morfolinometil) ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

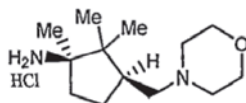


Etapla 1: (1R,3S)-1,2,2-Trimetil-3-(morfolinometil)ciclopentil carbamato de terc-butilo

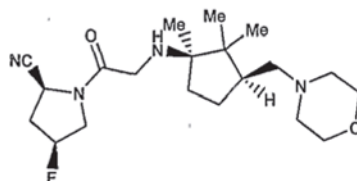


El Intermedio 3 se calentó en morfolina a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando diclorometano y metanol. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,79 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,65-1,68 (m, 1H), 1,83-1,88 (m, 2H), 1,91-1,95 (m, 2H), 2,18-2,22 (m, 1H), 2,35-2,38 (m, 1H), 2,42-2,49 (m, 4H), 3,68-3,71 (m, 4H), 4,51 (s, 1H), m/z (M+1): 327,3.

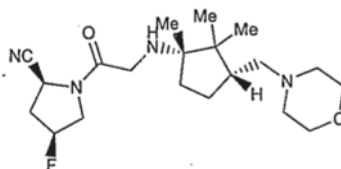
Etapla 2: Clorhidrato de (1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(morfolinometil)ciclopentanamina



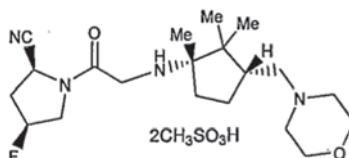
A una solución del intermedio de la Etapla 1 en acetato de etilo, se añadieron 3 ml de HCl seco saturado en acetato de etilo y se agitó durante 2 horas. El sólido que se separó, se decantó y se lavó con acetato de etilo y se secó. RMN 1H (400 MHz, D_2O) δ ppm: 0,90 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,72-1,74 (m, 1H), 1,93-1,95 (m, 1H), 2,08-2,13 (m, 2H), 2,25-2,27 (m, 1H), 3,16-3,25 (m, 4H), 3,51-3,61 (m, 2H), 3,82-3,87 (m, 2H), 4,09-4,12 (m, 2H), m/z (M+1): 227,3.

Etapla 3: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(morfolinometil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

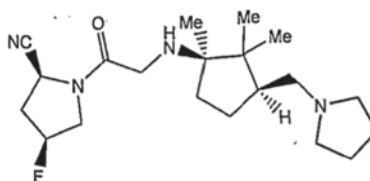
El acoplamiento del intermedio de la etapa 2 (0,097 g, 0,42 mmol), K_2CO_3 (0,138 g, 1,0 mmol) y KI (0,033 g, 0,2 mmol) en 1 ml de DMSO con el intermedio 20 (0,079 g, 0,42 mmol) se realizó de una manera similar a la etapa 3 del ejemplo 1 para proporcionar un sólido higroscópico de color blanquecino (0,032 g). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,86 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,33-1,38 (m, 2H), 1,81-1,86 (m, 1H), 2,0-2,03 (m, 1.5H), 2,22-2,28 (m, 1.5H), 2,37-2,43 (m, 5H), 2,64-2,72 (c, 1H), 3,35-3,055 (m, 2H), 3,66-3,79 (m, 6H), 3,88-3,97 (m, 1H), 4,95 (d, J = 9,2 Hz, 0.8H), 5,35 (d, J = 9,2 Hz, 0.2H), 5,40 (d, J = 52,2 Hz, 0.2H), 5,45 (d, J = 52,2 Hz, 0.8H). m/z (M+H): 381,3.

Ejemplo 34: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(morfolino- metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

Se preparó de un modo similar al ejemplo 33, partiendo del Intermedio 10 y morfolina en la Etapa 1. 0,01 g, Sólido higroscópico de color blanquecino. Punto de fusión: 163-166 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,82 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,33-1,38 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,99-2,03 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 2,35-2,41 (m, 5H), 2,64-2,72 (c, 1H), 3,31-3,35 (d, 1H), 3,35-3,62 (m, 1H), 3,66-3,70 (m, 6H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,89-3,98 (m, 1H), 4,95 (d, J = 9,2 Hz, 0.8H), 5,25 (d, J = 9,2 Hz, 0.2H), 5,38 (d, J = 51,1 Hz, 0.2H), 5,5 (d, J = 51,1 Hz, 0.8H). m/z (M+H): 381,3.

Ejemplo 35: Dimetanosulfonato de (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(morfolino- metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

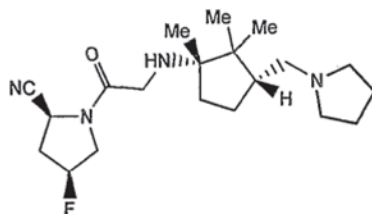
El Ejemplo 34 (70 mg, 0,184 mmol) se disolvió en acetato de etilo, a esto se añadió ácido metanosulfónico (34 mg, 0,36 mmol) diluido en acetato de etilo y se agitó durante 2 h. El sólido que se separó, se decantó, se lavó con acetato de etilo y se secó. 0,055 g, Sólido de color blanco. Punto de fusión: 220-225 °C. RMN 1H (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,01 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,7-1,74 (m, 1H), 1,90-1,93 (m, 1H), 2,1-2,17 (m, 1H), 2,26-2,28 (m, 1H), 2,5-2,71 (m, 1H), 2,71-2,75 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 3,15-3,18 (m, 2H), 3,25-3,28 (m, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,77-4,14 (m, 9H), 5,05 (d, J = 9,2 Hz, 0.8H), 5,52 (d, J = 9,2 Hz, 0.2H), 5,4 (d, J = 52,0 Hz, 0.2H), 5,5 (d, J = 52,0 Hz, 0.8H). m/z (M+H): 381,2.

Ejemplo 36: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

Se preparó de acuerdo con el ejemplo 33, sólido de color blanquecino (0,045 g). pf: 108-112 °C; IR (KBr): 2244 y 1670 cm^{-1} ; RMN 1H ($CDCl_3$): 400 MHz δ 0,81 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1. 10 (s, 3H), 1,63-1,70 (m, 5H), 1,95 (m, 2H),

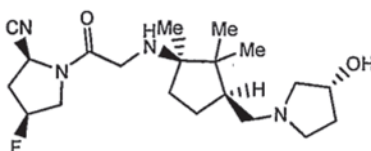
2,30-2,71 (m, 8H), 3,35-3,97 (m, 5H), 4,94 (dd, dd, J = 4,4 y 13,6 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 9,2 Hz, 0.2H), 5,35 (d, J = 9,2 Hz, 0.8H), 5,42 (d, J = 48 Hz, 0.2H), 5,48 (d, J = 48 Hz, 0.8H); m/z (M+1): 365,3.

Ejemplo 37: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo



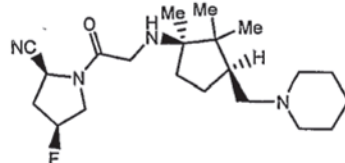
Se preparó de un modo similar al ejemplo 33, partiendo del intermedio 10 y pirrolidina. 0,036 g, Sólido de color blanco. Punto de fusión: 123-126 °C. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm: 0,79 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,40-1,44 (m, 1H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,2-2,33 (m, 2H), 2,48-2,5 (m, 5H), 2,64-2,68 (m, 1H), 3,3-3,34 (d, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 3,61-3,79 (m, 1H), 3,88-3,97 (m, 1H), 4,94-4,96 (m, 1H), 5,22-5,48 (m, 1H). m/z (M+H): 365,2.

Ejemplo 38: (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-(((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo



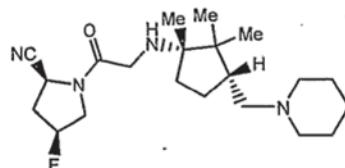
Se preparó de un modo similar al ejemplo 33, partiendo del Intermedio 3 y 3-hidroxi-pirrolidina. 0,01g, Sólido de color blanquecino; Punto de fusión: 130-135 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,83 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,64-1,73 (m, 6H), 1,85-1,98 (m, 3H), 2,15-2,51 (m, 5H), 2,64-2,68 (m, 2H), 2,87-2,88 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 1H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,89-3,98 (m, 1H), 4,3 (s, 1H), 4,94 (d, J = 8 Hz, 0.8H), 5,35 (d, J = 8,0 Hz, 0.2H), 5,4 (d, J = 51,2 Hz, 0.2H), 5,45 (d, J = 51,2 Hz, 0.8H). m/z (M+H): 381,2.

Ejemplo 39: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo



Se preparó de un modo similar al ejemplo 33 usando el intermedio 3 y piperidina. 0,04 g, Sólido de color blanco cremoso. Punto de fusión: 100-103 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,81 (s, 3H), 0,9 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,39-1,41 (m, 2H), 1,55-1,57 (m, 4H), 1,62-1,65 (m, 4H), 1,85-1,87 (m, 1H), 1,99-2,01 (s, 1H), 2,14-2,16 (m, 1H), 2,33-2,36 (m, 4H), 2,64-2,72 (m, 1H), 3,35-3,53 (m, 2H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,88-3,98 (m, 1H), 4,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 52,2 Hz, 0.2H), 5,4 (d, J = 52,2 Hz, 0.8H). m/z (M+H): 379,3.

Ejemplo 40: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

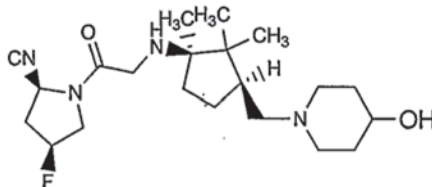


Se preparó de un modo similar al ejemplo 35 usando el intermedio 10 y piperidina 0,09 g, Sólido de color verde pálido. Punto de fusión: 135-137 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,93 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,39-1,42 (m, 1H), 1,61-1,88 (m, 7H), 1,98-2,01 (m, 3H), 2,25-2,34 (s, 6H), 2,63-2,71 (m, 1H), 3,3-3,34 (d, 1H), 3,49-3,53

(m, 1H), 3,55-3,97 (m, 3H), 4,95 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,33 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,4 (d, J = 52,2 Hz, 0,2H), 5,45 (d, J = 52,2 Hz, 0,8H). m/z (M+H): 457,2.

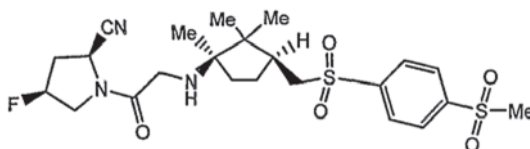
Ejemplo 41: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

Se preparó de un modo similar al ejemplo 33 usando el intermedio 3 y 4-hidroxipiperidina

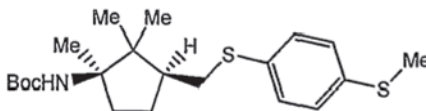


0,007 g. Sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,83 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,55-1,64 (m, 5H), 1,86-1,94 (m, 3H), 2,0-2,19 (m, 3H), 2,2-2,35 (m, 1H), 2,38-2,45 (m, 2H), 2,64-2,74 (m, 3H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,66-3,78 (m, 2H), 3,88-3,94 (m, 1H), 4,93-4,95 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 51,0 Hz, 0,2H), 5,48 (d, J = 51,0 Hz, 0,8H). m/z (M+H): 395,3.

Ejemplo 42: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

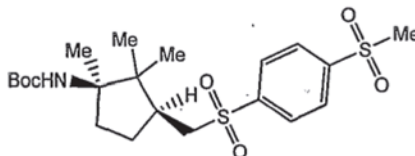


Etapas 1: (1R,3S)-1,2,2-Trimetil-3-((4-(metiltio)feniltio)metil)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo

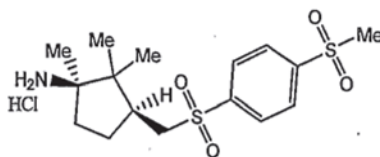


A una suspensión del Intermedio 3 (0,40 g, 1,19 mmol) y carbonato de cesio (0,972 g, 2,98 mmol) en DMF, se añadió 4-(metilsulfonil)tiófenol (0,16 g, 2,98 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna usando acetato de etilo y hexano. 0,295 g, Sólido de color blanquecino, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,85 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,79-2,04 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 2,63-2,70 (m, 1H), 3,03-3,06 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 2H). m/z (M-100)+H: 296,2.

Etapas 2: (1R,3S)-N-*terc*-Butoxicarbonil-1,2,2-trimetil-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil]metil)ciclopentanamina

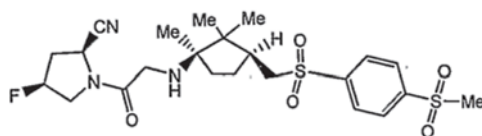


A una solución en diclorometano del intermedio de la etapa 1 (0,274 g, 0,69 mmol), se añadió mCPBA (ácido *meta*-cloroperbenzoico) (1,2 g, 4,17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó y se extrajo con diclorometano, se lavó con una solución de NaHCO₃ y se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El compuesto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílice. 0,250 g, Sólido de color blanquecino, Punto de fusión 200-203 °C, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,78 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,46-1,49 (m, 1H), 1,85-2,08 (m, 3H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,95-3,14 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 8,13-8,18 (m, 4H), m/z (M-56)+H: 404.

Etapas 3: Clorhidrato de (1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonyl)fenilsulfonyl)metil)-ciclopentanamina

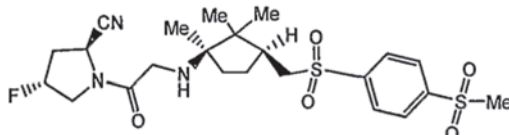
- 5 A una solución del intermedio de la Etapa 2 (0,200 g, 0,0043 mol) en acetato de etilo, se añadieron 3 ml de HCl seco saturado en acetato de etilo y se agitó durante 2 horas. El sólido separado se decantó y se lavó con acetato de etilo y se secó. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,74 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,50-1,55 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 2,08-2,10 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 3,42-3,52 (m, 2H), 7,8 (s a, 3H), 8,2 (m, 4H). m/z (M+H): 360,1.

- 10 **Etapas 4:** **(2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonyl)fenilsulfonyl)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo**



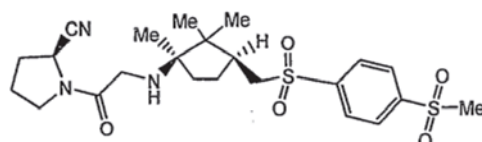
- 15 El intermedio de la Etapa 3 (0,080 g, 0,22 mmol) se añadió a una suspensión agitada del intermedio 20 (0,018 g, 0,11 mmol), K₂CO₃ (0,038g, 0,20 mmol), KI (0,013 g, 0,08 mmol) en 2 ml de DMSO. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando metanol al 0,5 % en diclorometano.
- 20 0,01g, Sólido de color blanco. Punto de fusión: 220-224 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,79 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,46-1,53 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 2H), 2,0-2,05 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,13-3,15 (m, 2H), 3,32-3,49 (m, 2H), 3,3-3,75 (m, 1H), 3,87-3,96 (m, 1H), 4,92 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,1(d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,4 (d, J = 54 Hz, 0,2H), 5,5 (d, J = 54 Hz, 0,8H), 8,15-8,19 (s, 4H). m/z (M+H): 514,1.

- 25 **Ejemplo 43:** **(2S,4R)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonyl)fenilsulfonyl)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo**

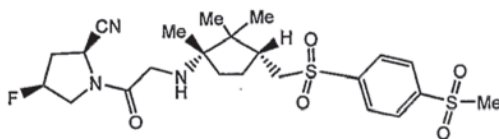


- 30 El intermedio de la Etapa 3 del ejemplo 42 (0,097 g, 0,244 mmol), K₂CO₃ (0,14 g, 1,0 mmol) y KI (0,02 g, 0,12 mmol) en 1 ml de DMSO se acopló con el intermedio 22 (0,046 g, 0,244 mmol), de un modo similar a la etapa 4 del ejemplo 42 para proporcionar 0,02 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Punto de fusión 163-166 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,79 (s, 6H), 0,88 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,45-1,51 (m, 1H), 1,98-2,03 (m, 1H), 2,32-2,37 (m, 1H), 2,61-2,63 (m, 1H), 2,76-2,78 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,13-3,18 (m, 2H), 3,26-3,87 (m, 4H), 4,75 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,1 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,3 (d, J = 52 Hz, 0,2H), 5,4 (d, J = 52 Hz, 0,8H), 8,15-8,18 (m, 4H). m/z (M+H): 514,2.

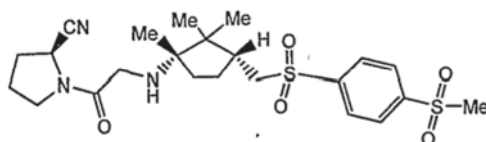
- 40 **Ejemplo 44:** **(S)-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-Trimetil-3-((4-(metilsulfonyl)fenilsulfonyl)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo**



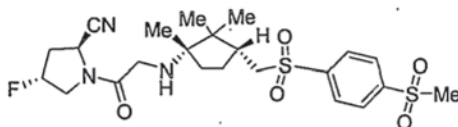
- 45 El intermedio de la Etapa 3 del ejemplo 42 (0,097 g, 0,255 mmol), K₂CO₃ (0,138 g, 1 mmol) y KI (0,019 g, 0,12 mmol) en 1 ml de DMSO se acopló con el intermedio 21 (0,042 g, 0,25 mmol) de un modo similar a la etapa 4 del ejemplo 40 para proporcionar 0,025 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Punto de fusión: 162-166 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,79 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,48-1,51 (m, 1H), 1,58-1,69 (m, 3H), 1,98-2,03 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 2H), 2,22-2,35 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,14-3,15 (m, 2H), 3,29-3,59 (m, 3H), 3,62-3,73 (m, 1H), 4,73-4,75 (m, 1H), 8,18 (s, 4H). m/z (M+H): 496,1.

Ejemplo 45: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonyl)fenilsulfonyl)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

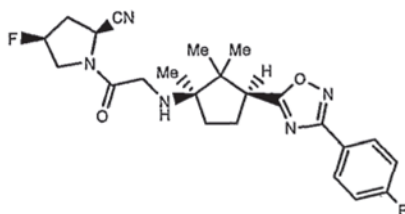
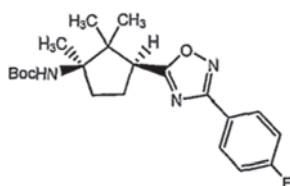
Se preparó de un modo similar al ejemplo 42 reemplazando el intermedio 3 por el intermedio 10; 0,03 g, sólido de color blanco. P.F.: 211-216 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,79 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,45-1,70 (m, 4H), 1,98-2,04 (m; 1H), 2,26-2,37 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,15-3,30 (m, 3H), 3,47-3,91 (m, 3H), 4,92 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 53 Hz, 0,2H), 5,49 (d, J = 53 Hz, 0,8H), 8,12 (s, 4H). m/z (M+H): 514,1. m/z (M+H): 514,1.

Ejemplo 46: (S)-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-Trimetil-3-((4-(metilsulfonyl)fenilsulfonyl)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

Se preparó de un modo similar al ejemplo 44 reemplazando el intermedio 3 por el intermedio 10. 0,03 g, Sólido de color blanco. Punto de fusión: 158-160 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,79 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,47-1,71 (m, 4H), 1,98-2,02 (m, 1H), 2,15-2,33 (m, 5H), 3,11 (s, 3H), 3,12-3,61 (m, 5H), 4,74-4,75 (m, 1H), 8,17 (s, 4H). m/z (M+H): 496,1.

Ejemplo 47: (2S,4R)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonyl)fenilsulfonyl)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

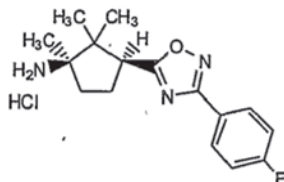
Se preparó de un modo similar al ejemplo 43 partiendo del Intermedio 10. 0,02 g. Sólido de color blanquecino, Punto de fusión 172-175 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,79 (s, 3H), 0,88 (m, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,45-1,75 (m, 4H), 1,98-2,03 (m, 1H), 2,32-2,37 (m, 1H), 2,4-2,53 (m, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,13-3,18 (m, 2H), 3,38-3,39 (m, 2H), 3,65-3,95 (m, 2H), 4,75 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 4,82 (d, J = 8,4 Hz, 0,2H), 5,25 (d, J = 52 Hz, 0,2H), 5,4 (d, J = 52 Hz, 0,8H), 8,13-8,18 (m, 4H). m/z (M+H): 514,1.

Ejemplo 48: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo**Etapla 1: [(1R,3S)-1,2,2-Trimetil-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentil]carbamato de terc-butilo**

Una solución del intermedio 6 (0,5 g, 1,84 mmol), carbonildiimidazol (0,59 g, 3,68 mmol) y 4-fluoro-N'-

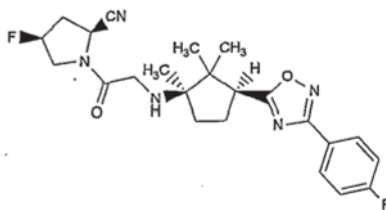
hidroxibencenocarboximidamida (0,284 g, 1,84 mmol) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró; se añadió tolueno y se sometió a reflujo durante 24 horas más. Se retiró tolueno a presión reducida, la mezcla en bruto se purificó mediante una columna usando acetato de etilo al 5 % en hexano. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,81 (s, 3H), 1,21 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,57 (s, 3H), 2,08-2,2 (m, 4H), 3,3-3,37 (m, 1H), 7,13-7,26 (m, 2H), 8,09-8,12 (m, 2H). m/z (M+H-100): 290,1.

Etap 2: Clorhidrato de (1R,3S)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,2-trimetilciclo- pentanamina



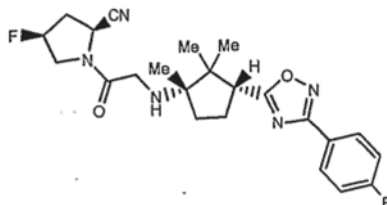
Una solución saturada de HCl seco en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución de acetato de etilo del intermedio de la etapa 1 y se agitó durante 2 h. Se retiró acetato de etilo a presión reducida; el residuo se trituró con éter, el sólido separado se lavó con éter y se secó. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 0,76 (s, 3H), 1,20 (m, 3H), 1 (s, 3H), 1,9 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 7,4-7,44 (m, 2H), 8,05-8,09 (m, 2H), 8,14 (s a, 3H). m/z (M+H): 290,1.

Etap 3: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-(((1R,3S)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,2-trimetilciclo- pentanamino)acetil)pirrolidin- 2-carbonitrilo



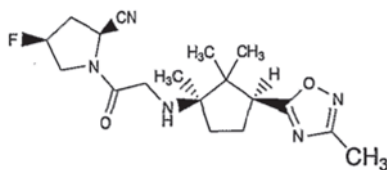
A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,1 g, 0,30 mmol), K_2CO_3 (0,17 g, 1,22 mmol) y KI (0,02 g, 0,12 mmol) en 1 ml de DMSO se añadió una solución de DMSO del intermedio 20 (0,058 g, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía para producir el producto. 0,025 g, Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,82 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,95 (d, J = 9,2, 0,8H), 5,34 (d, J = 9,2, 0,2H), 5,35 (d, J = 51,0, 2H), 5,5 (d, J = 51,0, 8H), 7,14-7,19 (m, 2H), 8,09-8,12 (m, 2H). m/z (M+H): 442,1.

Ejemplo 49: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-(((1S,3R)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,2-trimetilciclo- pentanamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo



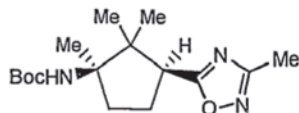
Se preparó de un modo similar al ejemplo 48 usando el intermedio 13, carbonildiimidazol y 4-fluoro-N'-hidroxibenceno-carboximidamida. 0,065 g, Sólido de color blanquecino. PF 160-163 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,82 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,77-1,80 (m, 1H), 1,93-1,98 (m, 1H), 2,09-2,13 (m, 1H), 2,46-2,49 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,41-3,78 (m, 3H), 3,9-3,99 (m, 1H), 4,96 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,2 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,35 (d, J = 51 Hz, 0,2H), 5,45 (d, J = 51,1 Hz, 0,8H), 7,14-7,19 (m, 2H), 8,08-8,11 (m, 2H). m/z (M+H): 444,1.

Ejemplo 50: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo



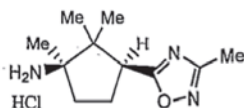
5

Etapa 1: [(1R,3S)-1,2,2-Trimetil-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo



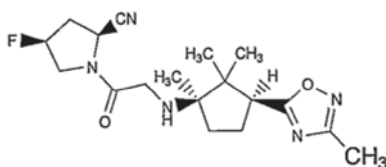
10 Una solución del intermedio 6, carbonildiimidazol y *N*'-hidroxiacetimidamida en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió tolueno y se sometió a reflujo durante 24 h más. Se retiró tolueno a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 5 % en hexano. *m/z* (M+H): 310,2.

15 **Etapa 2:** Clorhidrato de (1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentan- amina



20 Una solución saturada de HCl seco en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución en acetato de etilo del intermedio de la etapa 1 y se agitó durante 2 horas. Se retiró acetato de etilo a presión reducida; el residuo se trituroó con éter y el sólido separado se lavó con éter y se secó. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,85 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,22-2,37 (m, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,58 (t, 1H).

25 **Etapa 3:** (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

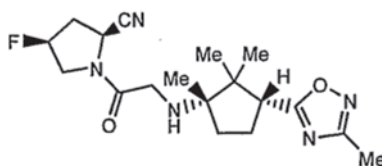


30 A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,1 g, 0,40 mmol), K₂CO₃ (0,225 g, 1,62 mmol) y KI (0,033 g, 0,2 mmol) en 1 ml de DMSO se añadió una solución de DMSO del intermedio 20 (0,069 g, 0,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía para producir el producto en forma de un sólido de color blanquecino. 0,050 g. Sólido de color blanco. Punto de fusión: 147-151 °C.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,85 (s, 3H, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,86-1,88 (m, 1H), 1,90-1,93 (m, 1H), 2,05-2,07 (m, 1H), 2,29-2,37 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,61-2,75 (m, 1H), 3,27-3,32 (m, 1H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,67-3,75 (m, 2H), 3,90-3,99 (m, 1H), 4,94 (d, J = 9,2, 0,8H), 5,31 (d, J = 9,2, 0,2H), 5,35 (d, J = 52, 0,2H), 5,45 (d, J = 52, 0,8H). *m/z* (M+H): 364,2.

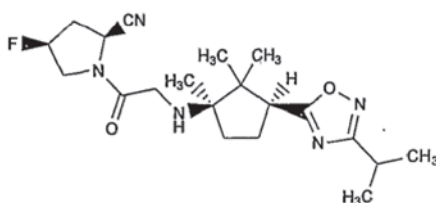
40 **Ejemplo 51:** (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

Se preparó de un modo similar al ejemplo 50 partiendo del Intermedio 13 y *N*'-hidroxiacetimidamida.



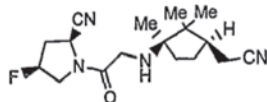
0,024 g, Sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 160-163 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,77 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,7-1,73 (m, 1H), 1,86-1,89 (m, 2H), 2,04-2,05 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,65-2,8 (m, 1H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 3,89-3,95 (m, 1H), 4,95 (d, J = 9,2 Hz, 0.8H), 5,20 (d, J = 9,20 Hz, 0.2H), 5,35 (d, J = 52 Hz, 0.2H), 5,45 (d, J = 52 Hz, 0.8H); m/z (M+H): 364,2.

Ejemplo 52: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin- 2-carbonitrilo



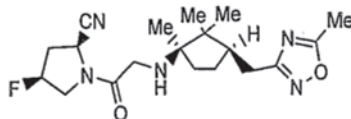
Se preparó de un modo similar al ejemplo 50 usando el intermedio 6 y N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida en la etapa 1. 0,015 g, Sólido higroscópico de color blanquecino. Punto de fusión: 91-94 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,75 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,32-1,35 (d, J = 6,9, 6H), 1,79-1,83 (m, 1H), 1,92-1,93 (m, 1H), 2,05-2,07 (m, 1H), 2,35-2,39 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H), 3,06-3,09 (m, 1H), 3,29-3,80 (m, 4H), 3,95-4,0 (m, 1H), 4,95 (d, J = 9,2 Hz, 0.8H), 5,20 (d, J = 9,2 Hz, 0.2H), 5,35 (d, J = 52 Hz, 0.2H), 5,45 (d, J = 52 Hz, 0.8H); m/z (M+H): 392,2.

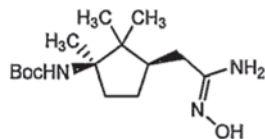
Ejemplo 53: (2S,4S)-1-(2-((1R,3R)-3-(Cianometil)-1,2,2-trimetilciclopentil-amino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo



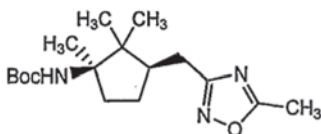
A una solución del intermedio 7 (0,2 g, 0,75 mmol) en acetonitrilo se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,28 g, 1,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida y se trituraron con éter dietílico para proporcionar el producto deseado. El producto así obtenido se disolvió en 1 ml de DMSO y se añadieron K₂CO₃ (0,202 g, 1,47 mmol), KI (0,081 g, 0,49 mmol) y el intermedio 20 (0,142 g, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía para producir el producto en forma de un sólido de color blanquecino. 0,08 g, Sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,59-1,61 (m, 1H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,11-2,15 (m, 2H), 2,25-2,42 (m, 3H), 2,62-2,73 (m, 1H), 3,34-3,50 (m, 2H), 3,65-3,76 (m, 1H), 3,88-3,97 (m, 1H), 4,94 (d, J = 9,2 Hz, 0.8H), 5,08 (d, J = 9,2 Hz, 0.2H), 5,35 (d, J = 52 Hz, 0.2H), 5,45 (d, J = 52 Hz, 0.8H); m/z (M+H): 321,2.

Ejemplo 54: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

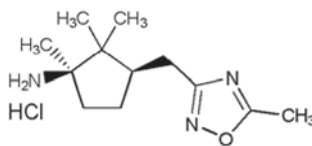


Etapla 1: {(1R,3R)-3-[(2Z)-2-Amino-2-(hidroxiimmo)etil]-1,2,2-trimetilciclopentil}carbamato de *terc*-butilo:

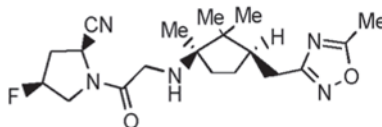
5 A una solución del intermedio 7 (0,80 g, 0,003 mol) en etanol, se añadió una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (6 ml) y se calentó a 80-85 °C durante cinco horas. Después de completarse la reacción, se retiró etanol y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un evaporador rotatorio. Esto dio 0,85 g, de un sólido de color blanquecino, m/z (M+1): 300,2.

10 Etapla 2: (1R,3R)-1,2,2-Trimetil-3-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil] ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo

15 A una solución del intermedio de la Etapla 1 (0,42 g, 0,0014 mol) en ortoacetato de trimetilo (5 ml), se añadió ácido (1R)-(-)-alcanforsulfónico (10 mg) y se calentó a 100-105 °C durante cinco horas. Después de completarse la reacción, se retiró ortoacetato de trimetilo a presión reducida y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en un evaporador rotatorio. El material en bruto se purificó, por cromatografía en columna. 0,270 g, Masa pegajosa de color blanquecino, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,85 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,74-1,78 (m, 1H), 1,88-1,89 (m, 2H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,50-2,52 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,82-2,86 (m, 1H), 4,52 (s, 1H). m/z (M-100)+ H: 224,2.

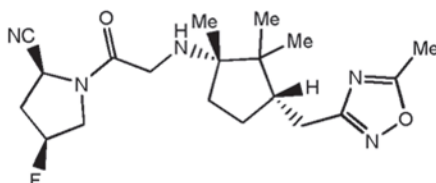
Etapla 3: Clorhidrato de (1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil] ciclopentanamina

25 Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 1 (0,26 g, 0,0008 moles) en acetato de etilo a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y se trituraron con éter dietílico para proporcionar el producto deseado. 0,180 g, Masa pegajosa de color blanquecino, RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 0,85 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,65-1,74 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 1H), 2,16-2,16 (m, 2H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,80-2,85 (m, 1H), 7,42 (s a, 3H). m/z(M+1): 224,2.

35 Etapla 4: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2- carbonitrilo

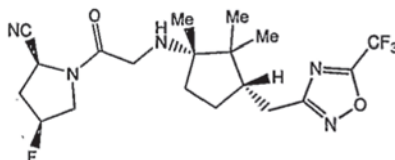
40 A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 3 (0,07 g, 0,269 mmol), K₂CO₃ (0,148 g, 1,07 mmol) y KI (0,020 g, 0,12 mmol) en 1 ml de DMSO se añadió una solución de DMSO del intermedio 20 (0,051 g, 0,269 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía para producir el producto como 0,03 g, sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 121-123 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,98 (s, 6H), 1,04 (s, 3H), 1,3-1,42 (m, 1H), 1,84-1,9 (m, 3H), 2,17-2,4 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,62-2,88 (m, 2H), 3,41-4,02 (m, 4H), 4,96 (d, J = 9,2, 0,8H), 5,25 (d, J = 9,2, 0,2H), 5,37 (d, J = 52, 0,2H), 5,45 (d, J = 51,0, 8H); m/z (M+H): 378,2.

Ejemplo 55: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

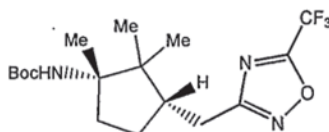


Se preparó de un modo similar al ejemplo 54 usando el intermedio 14 como material de partida. 0,024 g, Sólido de color blanco. Punto de fusión: 131-133 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,90 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,34-1,37 (m, 1H), 1,57-1,76 (m, 4H), 2,2-2,4 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,58-2,77 (m, 2H), 3,3-3,93 (m, 4H), 4,95 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,16 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,36 (d, J = 52 Hz, 0,2H), 5,45 (d, J = 51,6 Hz, 0,8H); m/z (M+H): 378,2.

Ejemplo 56: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

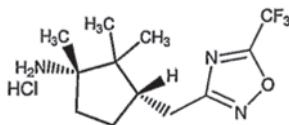


Etapla 1: (1S,3S)-1,2,2-Trimetil-3-((5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilcarbamato de *terc*-butilo



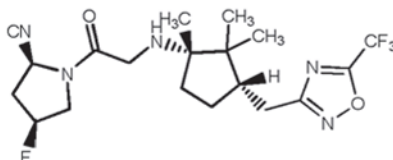
A una solución de {(1S,3S)-3-[(2Z-2-amino-2-(hidroxiimino)etil]-1,2,2-trimetilciclopentil}carbamato de *terc*-butilo (preparada haciendo reaccionar el intermedio 14 y una solución al 50 % de hidroxilamina como se describe en la etapa 1 del ejemplo 54) en THF, se añadió anhídrido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,79 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,39-1,40 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,5 (s, 9H), 1,75-1,83 (m, 1H), 1,95-2,0 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,64-2,70 (dd, 1H), 2,85-2,9 (dd, 1H), 4,52 (s, 1H).

Etapla 2: Clorhidrato de (1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-[[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il] metil]ciclopentanamina



Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 1 (0,26 g, 0,83 mol) en acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y se trituraron con hexano para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 0,89 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,33-1,49 (s, 1H), 1,65-1,83 (m, 2H), 1,9-1,96 (m, 1H), 1,21-2,22 (m, 1H), 2,68-2,74 (dd, 1H), 2,92-2,97 (dd, 1H), 8,0 (s a, 3H). m/z (M+H): 278,1.

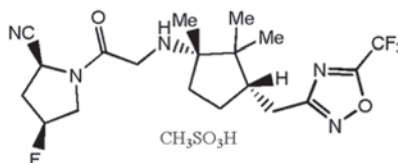
Etapla 3: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo



A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,095 g, 0,50 mmol), K_2CO_3 (0,138 g, 1,0 mmol) y KI (0,033 g, 0,2 mmol) en 1 ml de DMSO se añadió una solución de DMSO del intermedio 20 (0,095 g, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo.

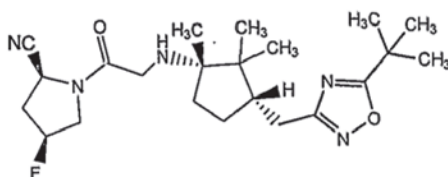
Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía para producir el producto 0,02 g, Sólido de color blanco. Punto de fusión 130-131 °C. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 0,92 (s, 6H), 1,12 (m, 3H), 1,3-1,45 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,7-1,75 (m, 2H), 1,27-2,29 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,86-2,91 (d, 1H), 3,3-3,99 (m, 4H), 4,94 (d, $J = 9,2$, 0,8H), 5,15 (d, $J = 9,2$, 0,2H), 5,35 (d, $J = 51,2$, 0,2H), 5,44 (d, $J = 51,0$, 8H); m/z (M+H): 432,1.

Ejemplo 57: Metanosulfonato de (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-((1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

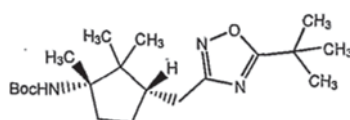


El Ejemplo 56 (20 mg, 0,046 mmol) se disolvió en acetato de etilo, a esto se añadió ácido metanosulfónico (4,4 mg, 0,046 mmol) diluido en acetato de etilo y se agitó durante 2 h. El sólido separado se decantó, se lavó con acetato de etilo y se secó. 0,02 g, Sólido de color blanco. Punto de fusión 130-131 °C. RMN 1H (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,11 (s, 6H), 1,39 (m, 3H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,83-1,9 (m, 2H), 2,06-2,11 (m, 1H), 2,38-2,4 (m, 1H), 2,49-2,5 (m, 1H), 2,61-2,63 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,79-2,81 (m, 1H), 2,82-2,85 (m, 1H), 3,76-3,95 (m, 2H), 4,02-4,24 (m, 1H), 4,74-4,79 (m, 1H), 5,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 0,8H), 5,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 0,2H), 5,50 (d, $J = 51,2$ Hz, 0,2H), 5,55 (d, $J = 52$ Hz, 0,8H); m/z (M+H): 432,1.

Ejemplo 58: (2S,4S)-1-(2-((1S,3S)-3-((5-*tert*-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4- fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

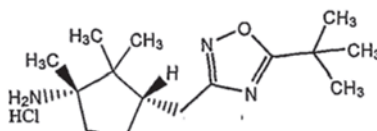


Etapas 1: (1S,3S)-3-((5-*tert*-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de *tert*-butilo



A una solución de ácido trimetilacético (0,150 g, 0,0014 mol) en DCM, se añadió CDI (0,356 g, 0,0021 moles) y se agitó durante 2 h. Se añadió {(1S,3S)-3-[(2-amino-2-(hidroxiimino)etil]-1,2,2-trimetilciclopentil}carbamato de *tert*-butilo preparado en la Etapa 1 del ejemplo 56) (0,483 g, 0,00161 mol) y la agitación se continuó. Después de completarse la reacción, esta se diluyó con agua. La capa se separó y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró en un evaporador rotatorio. El material en bruto se disolvió en tolueno (20 ml) y se calentó a 120-125 °C durante diez horas. Después de completarse la reacción, se retiró tolueno a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa se separó. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentró en un evaporador rotatorio. El material en bruto se purificó mediante columna. 0,321 g, Masa pegajosa de color blanquecino, RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,85 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,74-1,78 (m, 1H), 1,88-1,89 (m, 2H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,50-2,52 (m, 1H), 2,82-2,86 (m, 1H), 4,52 (s, 1H). m/z (M-100)+ H: 266,2.

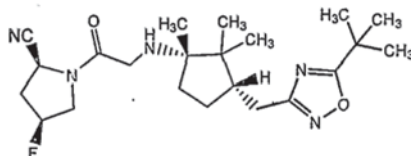
Etapas 2: Clorhidrato de (1S,3S)-3-((5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2- trimetilciclopentanamina



Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 1 (0,315

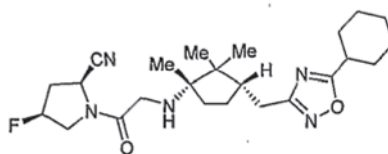
g, 0,86 mmol) en acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y se trituraron con hexano para proporcionar el producto deseado. 0,250 g, Sólido de color blanco, RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) ppm: 0,80 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,74-1,78 (m, 1H), 1,88-1,89 (m, 2H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,50-2,52 (m, 1H), 2,82-2,86 (m, 1H), 8,04 (s a, 3H). m/z (M+1): 266,2.

Etap 3: (2S,4S)-1-(2-((1S,3S)-3-((5-*terc*-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

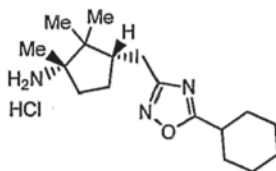


A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,3 g, 1,01mmol), K₂CO₃ (0,540g, 4,05 mmol) y KI (0,084 g, 0,5 mmol) en 1 ml de DMSO se añadió una solución de DMSO del intermedio 20 (0,182 g, 0,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía para producir el producto, 0,13 g. Sólido de color blanquecino, punto de fusión: 152-154 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0,89 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,58-1,79 (m, 4H), 2,27-2,36 (m, 2H), 2,56-2,79 (m, 3H), 3,30-3,60 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 1H), 3,90-3,93 (m, 1H), 4,95 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,15 (d, J = 9,20 Hz, 0,2H), 5,35 (d, J = 51 Hz, 0,2H), 5,5 (d, J = 51 Hz, 0,8H); m/z (M+1): 420,2.

Ejemplo 59: (2S,4S)-1-(2-((1S,3S)-3-((5-Ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

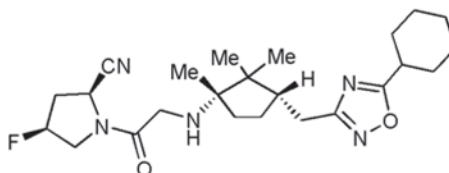


Etap 1: (1S,3S)-3-((5-Ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentanamina



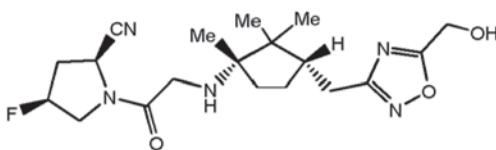
A una solución de {(1S,3S)-3-[(2Z)-2-amino-2-(hidroxiimino)etil]-1,2,2-trimetilciclopentil}carbarnato de *terc*-butilo (preparada en la Etapa 1 del ejemplo 56) (0,3 g, 1 mmol) en tolueno, se añadieron piridina (0,079 g, 1 mmol) y cloruro de ciclohexanocarbonilo y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,1 N. La capa de acetato de etilo se separó, se secó y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexano. m/z (M+1)- 100: 292,1. El producto que se obtuvo se disolvió en acetato de etilo. A esto se añadió una solución de HCl saturado en acetato de etilo (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida y se trituraron con hexano para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 0,8 (s, 3H), 0,9 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,42-1,50 (m, 3H), 1,52-1,72 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 5H), 1,95-1,98 (m, 3H), 2,13-2,15 (m, 1H), 2,51-2,54 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 7,95 (s a, 3H).

Etap 2: (2S,4S)-1-(2-((1S,3S)-3-((5-Ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

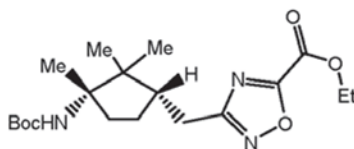


A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,15 g, 0,50 mmol), K_2CO_3 (0,138 g, 1 mmol) y una cantidad catalítica de KI en 1 ml de DMSO se añadió una solución en DMSO del intermedio 20 (0,95 g, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía para producir el producto. 0,050 g, Sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 152-153 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,9 (s, 6H), 1,2 (s, 3H), 1,3-1,45 (m, 2H), 1,40-1,85 (m, 11H), 2,04-2,07 (m, 2H), 2,26-2,29 (m, 2H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,74-2,78 (m, 2H), 2,90-2,92 (m, 1H), 3,30-3,34 (m, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,60-3,8 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,95 (d, J = 9,2, 0,8H), 5,25 (d, J = 9,2, 0,2H), 5,35 (d, J = 51,0, 2H), 5,5 (d, J = 51,0, 8H). m/z (M^+): 446,2.

Ejemplo 60: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-pirrolidin-2-carbonitrilo

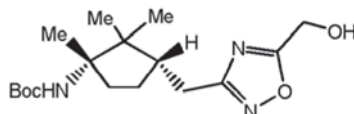


Etapla 1: 3-(((1S,3S)-3-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo



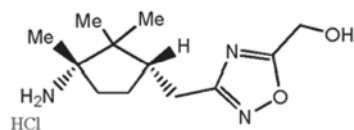
A una solución de {(1S,3S)-3-[(2Z-2-amino-2-(hidroxiimino)etil]-1,2,2-trimetilciclopentil}carbamato de *tert*-butilo (preparado en la Etapa 1 del ejemplo 56) (0,40 g, 1,3 mmoles) en tolueno (10 ml), se añadieron piridina (0,317 ml, 4,0 moles) y cloruro de etiloxalilo (0,233 g, 2,0 mmoles) a 0-5 °C y se agitó durante dos horas. Después de dos horas, la mezcla de reacción se calentó a 120-125 °C durante 12 horas en un baño de aceite. Después de completarse la reacción, se retiró tolueno a presión reducida y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en un evaporador rotatorio. Esto dio una masa pegajosa de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna. 0,25 g, Masa pegajosa de color blanquecino, RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,85 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,72-1,78 (m, 1H), 1,88-1,89 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 2H), 2,40-2,42 (m, 1H), 2,64-2,68 (m, 1H), 2,84-2,88 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,52-4,56 (m, 2H), m/z ($M-56$) $^+$ H: 326,1.

Etapla 2: (1S,3S)-3-((5-(Hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio de la etapa 1 (0,26 g, 0,6 mmol) en THF (10 ml), se añadió $NaBH_4$ (0,051 g, 1,36 mmol) y se agitó durante dos horas a 0-5 °C. Después de la finalización de la reacción, se retiró THF a presión reducida y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa se separó y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en un evaporador rotatorio. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna. 0,090 g, Masa pegajosa de color blanquecino, m/z ($M+1$)-100: 240,2.

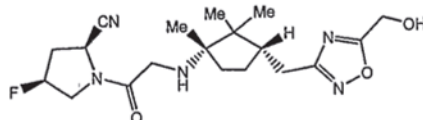
Etapla 3: Clorhidrato de (3-(((1S,3S)-3-amino-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol



Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 1 (0,085 g, 0,2 mmoles) en acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y se trituraron con hexano para proporcionar el producto deseado. 0,055 g, Sólido de color blanco, RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 0,85 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,45-1,47 (m, 1H), 1,69-1,75 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,12-2,15 (m, 1H), 2,53-2,57 (dd, 1H), 2,75-2,78 (dd, 1H), 4,68 (s, 2H), 5,97 (s a,

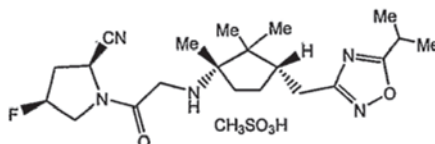
1H). 8,03 (s a, 3H), m/z (M+1): 240,1.

Etapla 4: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-3-((5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

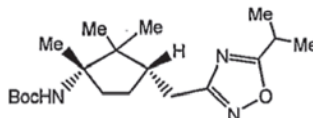


A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 3 (0,15 g, 0,54 mmol), K₂CO₃ (0,138 g, 1 mmol) y una cantidad catalítica de KI en 1 ml de DMSO se añadieron una solución en DMSO del intermedio 20 (0,95 g, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía para producir el producto. 0,016g, Sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 147-149 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,94 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,40-1,42 (m, 1H), 1,55-1,80 (m, 3H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,81-2,87 (m, 1H), 3,30-3,34 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,90-3,99 (m, 1H), 4,95 (d, J = 9,16 Hz, 0,8H), 5,15(d, J = 9,16 Hz, 0,2H), 5,37 (d, J = 50,8 Hz, 0,2H), 5,44 (d, J = 50,8 Hz, 0,8H), m/z (M + H): 394,2.

Ejemplo 61: Metanosulfonato de (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-((1S,3S)-3-((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

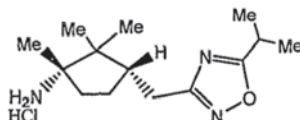


Etapla 1: (1S,3S)-3-((5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de *terc*-butilo

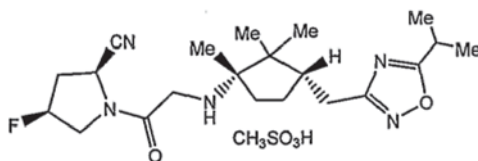


A una solución de {(1S,3S)-3-[(2Z)-2-amino-2-(hidroxiimino)etil]-1,2,2-trimetilciclopentil}carbamato de *terc*-butilo (preparado en la Etapa 1 del ejemplo 56) (0,300 g, 1,0 mmoles) en isobutironitrilo (7 ml), se añadieron ZnCl₂ (0,0410 g, 3,0 mmol), PTSA (0,057 g, 3,0 mmol) en una atmósfera de N₂. Se calentó a 90-95 °C durante seis horas. Después de completarse la reacción, se retiró cianuro de isopropilo a presión reducida y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un evaporador rotatorio. El material en bruto se purificó mediante columna. 0,120 g, Masa pegajosa de color blanquecino, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,81 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,34 (d, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,70-1,73 (m, 1H), 1,95-2,00 (m, 2H), 2,22-2,25 (m, 2H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,79-2,83 (m, 1H), 3,17-3,19 (m, 1H), 4,51 (s, 1H). m/z (M-100)+H: 252,2.

Etapla 2: Clorhidrato de (1S,3S)-3-((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentanamina



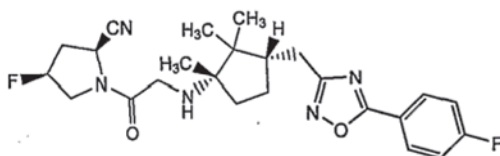
Una solución de HCl saturado en acetato de etilo (2 ml) se añadió a una solución del intermedio de la etapa 2 (0,11 g, 0,3 mmol) en acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y se trituraron con hexano para proporcionar el producto deseado. 0,070 g, Masa pegajosa de color blanquecino, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,87 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,34 (d, 6H), 1,69-1,73 (m, 1H), 1,95-2,00 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,80-2,82 (m, 1H), 3,22-3,24 (m, 1H), 8,04 (s a, 3H). m/z (M+1): 252,2.

Etapla 3: Metanosulfonato de (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-((1S,3S)-3-((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)- acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

5

A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,15 g, 0,52 mmol), K_2CO_3 (0,138 g, 1 mmol) y una cantidad catalítica de KI en 1 ml de DMSO se añadió una solución en DMSO del intermedio 20 (0,98 g, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía para producir (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-((1S,3S)-3-((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo. Se disolvió (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-((1S,3S)-3-((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo (0,032 g, 0,08 mmol) en acetato de etilo y se añadió una solución de ácido metanosulfónico (7,9 mg, 0,08 mmol) en 1 ml de acetato de etilo y se agitó durante una hora. Después, se concentró acetato de etilo y se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título. 0,03 g, Sólido higroscópico de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,02 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,37 (d, 6H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,84-1,89 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 1H), 2,35-2,38 (m, 1H), 2,40-2,75 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,9-2,94 (m, 1H), 3,26-3,29 (m, 1H), 3,77-3,80 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 1H), 4,01-4,15 (m, 1H), 4,20-4,35 (m, 1H), 5,10, (d, J = 9,36 Hz, 0,8H), 5,25 (d, J = 9,36 Hz, 0,2H), 5,55 (d, J = 51 Hz, 0,2H), 5,56 (d, J = 51 Hz, 0,8H). m/z(M+ H): 406,2.

20

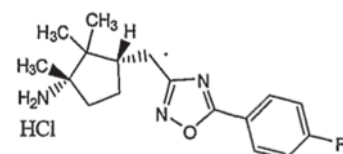
Ejemplo 62: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-3-((5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-pirrolidin-2-carbonitrilo

25

Etapla 1: Clorhidrato de (1S,3S)-3-((5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentanamina

Se preparó de un modo similar al ejemplo 58 usando el intermedio {(1S,3S)-3-[(2Z)-2-amino-2-(hidroxiimino)etil]-1,2,2-trimetilciclopentil}carbamato de *tert*-butilo (preparado en la Etapa 1 del ejemplo 56, carbonildiimidazol y ácido 4-fluorobenzoico.

30

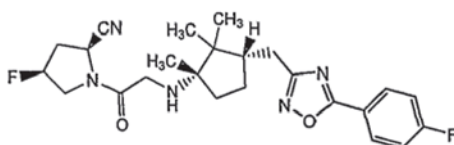


RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 0,9 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,43-1,48 (m, 1H), 1,65-1,69 (m, 1H), 1,71-1,8 (m, 1H), 1,91 - 1,96 (m, 1H), 2,20-2,23 (m, 1H), 2,59-2,63 (m, 1H), 2,66-2,88 (m, 1H), 7,45-7,5 (m, 2H), 8,0 (s a, 3H), 8,14-8,18 (m, 2H). m/z(M+H); 303,2.

35

Etapla 2: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-3-((5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

40



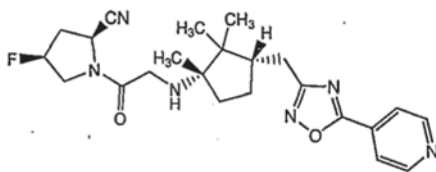
A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 2 (0,2 g, 0,58 mmol), K_2CO_3 (0,138 g, 1 mmol) y una cantidad catalítica de KI en 1 ml de DMSO se añadieron una solución en DMSO del intermedio 20 (0,112 g, 0,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de

45

etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía para producir el producto. 0,12 g, Sólido de color blanquecino. Punto de fusión 158-160 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 0,96 (s, 6H), 1,11 (m, 3H), 1,41-1,71 (m, 6H), 2,32-2,37 (m, 2H), 2,61-2,88 (m, 3H), 3,32-3,54 (m, 2H), 4,95 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,25 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,35 (d, J = 51 Hz, 0,2H), 5,45 (d, J = 51 Hz, 0,8H), 7,19-7,23 (m, 2H), 8,13-8,15 (m, 2H); m/z (M+H): 458,1.1.

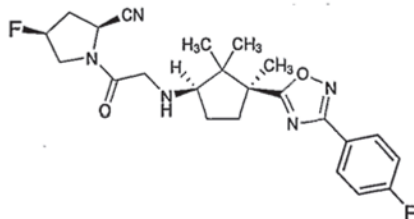
Ejemplo 63: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

- 10 Se preparó de un modo similar al ejemplo 62 usando {(1S,3S)-3-[(2Z-2-amino-2-(hidroxiimino)etil]-1,2,2-trimetilciclopentil}carbamato de *terc*-butilo (preparado en la Etapa 1 del ejemplo 56), carbonildiimidazol y ácido piridin-4-carboxílico.

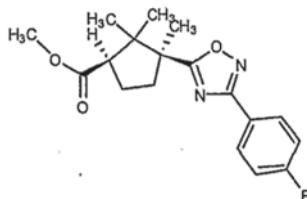


- 15 0,025 g, Sólido de color blanquecino. Punto de fusión 180-184 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 0,96 (s, 6H), 1,11 (m, 3H), 1,41-1,71 (m, 6H), 2,32-2,37 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 1H), 3,32-3,54 (m, 2H), 4,94-4,97 (d, 0,8H), 5,12-5,15 (d, 0,2H), 5,28-5,4 (m, 1H), 7,96-7,97 (m, 2H), 8,84-8,85 (m, 2H). m/z (M+H): 441,2.

- 20 **Ejemplo 64:** (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)-pirrolidin-2-carbonitrilo

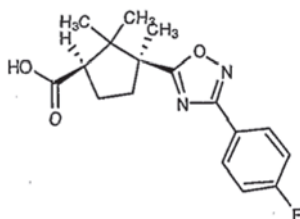


- 25 **Etapa 1: Ciclopentanocarboxilato de (1R,3S)-metil 3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilo**



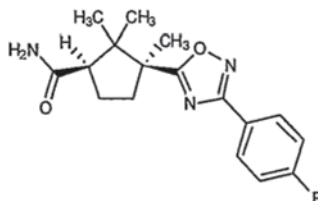
- 30 A una solución de ácido (1S,3R)-3-(metoxycarbonil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico (1 g, 9,35 mmol) en diclorometano, se añadieron carbonildiimidazol (1,51 g, 9,34 mmol), 4-fluoroN'-hidroxibencenocarboximidamida (0,791 g, 5,14 mmol) y se agitaron durante 12 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió NH_4Cl acuoso y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en tolueno y se calentó a reflujo durante 24 horas. Los volátiles se retiraron a alto vacío, el compuesto en bruto se purificó mediante columna. Rendimiento: 0,8 g; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,64 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,58-1,60 (m, 1H), 1,95-2,09 (m, 1H), 2,35-2,49 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 7,14-7,26 (m, 2H), 8,07-8,11 (m, 2H). m/z (M+H): 333,1.

Etapa 2: Ácido (1R,3S)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclo pentanocarboxílico



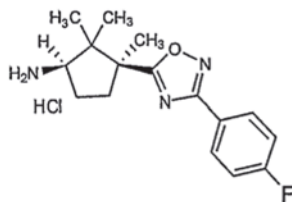
A una solución del intermedio de la etapa 1 (0,8 g, 2,4 mmol) en THF, se añadió hidróxido de litio (0,11 g, 4,8 mmol) disuelto en agua y se agitó durante 48 h. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó con HCl con. y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. Rendimiento: 0,5g; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,72 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 2H), 8,07-8,11 (m, 2H). m/z(M-H): 317,1.

Etapas 3: (1R,3S)-3-(3-(4-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclo pentanocarboxamida



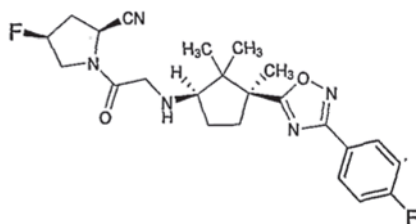
A una solución del intermedio 2 (0,5 g, 1,6 mmol) en diclorometano mantenida a -10 °C, se añadió una gota de DMF, seguido de cloruro de oxalilo (0,16 ml, 1,73 mmol) y se agitó durante 2 h. Los volátiles se retiraron pasando gas de N₂. El residuo se disolvió en éter dietílico, se añadió amoníaco acuoso (10 ml) y se agitó durante 0,5 h. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica se combinó, se secó y se concentró. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,71 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,84-1,90 (m, 1H), 1,96-1,99 (m, 1H), 2,35-2,38 (m, 1H), 2,81-2,93 (m, 1H), 2,96-2,99 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 8,08-8,11 (m, 2H). m/z (M+H): 318,2.

Etapas 4: Clorhidrato de (1R,3S)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3- trimetilciclopentanamina



El intermedio de la etapa 3 (0,4 g, 1,26 mmol) se disolvió en 3 ml de disolvente mezcla de acetato de etilo, acetonitrilo y agua en la proporción 1:1:0,5, respectivamente. A esto se añadió PIFA (0,76 g, 1,76 mmol) y se agitó, manteniendo la temperatura a 45 °C durante 5 h. La reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 8 h. El exceso de PIFA se descompuso calentando a 70 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se acidificó con HCl diluido, se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se separó, se basificó con una solución de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, salmuera y se secó y concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se añadió HCl en acetato de etilo y se agitó. El sólido separado se filtró y se lavó con acetato de etilo. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm: 0,65 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,77-1,90 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 1H), 2,77-2,80 (m, 1H), 3,54-3,58 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 8,04-8,08 (m, 2H). m/z (M+H): 290,2.

Etapas 5: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)- pirrolidin-2-carbonitrilo

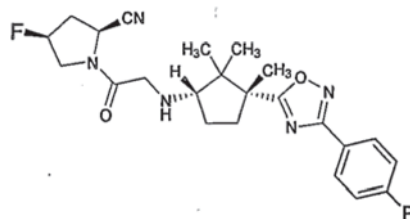


A una suspensión agitada del intermedio de la etapa 4 (0,07 g, 0,21 mmol), K₂CO₃ (0,116 g, 0,84 mmol) y una cantidad catalítica de KI en 1 ml de DMSO se añadieron una solución en DMSO del intermedio 20 (0,037 g, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía para producir el producto. 0,04 g, Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

ppm: 0,68 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,59-1,62 (m, 2H), 1,65-1,83 (m, 1H), 2,23-2,29 (m, 2H), 2,61-2,73 (m, 1H), 2,9-2,93 (m, 1H), 3,02-3,06 (m, 1H), 3,41-3,78 (m, 3H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,95 (d, J = 9,2, 0,8H), 5,12 (d, J = 9,2, 0,2H), 5,20 (d, J = 52, 0,2H), 5,35 (d, J = 52, 0,8H), 7,14-7,26 (m, 2H), 8,08-8,11 (m, 2H). m/z (M+H): 444,2.

5 Ejemplo 65: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

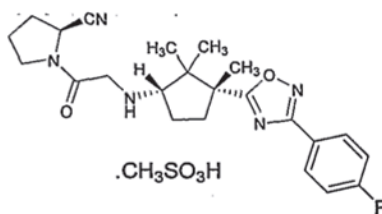
Se preparó de un modo similar al ejemplo 64, partiendo de ácido (1R,3S)-3-(metoxicarbonil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico. 0,35 g, Sólido de color blanco. P.F: 127-131 °C.



m/z (M+H): 444,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,66 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,42-1,62 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,18-2,40 (m, 2H), 2,66-3,08 (m, 3H), 3,60-3,97 (m, 4H), 4,95-4,97 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,1 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,25 (d, J = 51 Hz, 0,2H), 5,44 (d, J = 51 Hz, 0,8H), 7,14-7,18 (m, 2H), 8,07-8,11 (m, 2H).

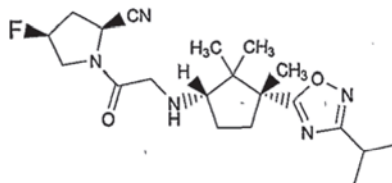
Ejemplo 66: Metanosulfonato de (S)-1-(2-((1S,3R)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)-pirrolidin-2-carbonitrilo

Se preparó de un modo similar al ejemplo 64 partiendo del uso del intermedio 21 en la etapa 5.



0,04 g, Sólido de color blanco. Punto de fusión: 206-211 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,9 (s, 3H), 1,4 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,03-2,04 (m, 2H), 2,19-2,23 (m, 2H), 2,34-2,36 (m, 2H), 2,5-2,51 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,88-2,89 (m, 1H), 3,52-3,54 (m, 1H), 3,62-3,65 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 2H), 4,82-4,84 (m, 1H), 7,3-7,34 (m, 2H), 8,0-8,06 (m, 2H). m/z (M+H): 426,1.2.

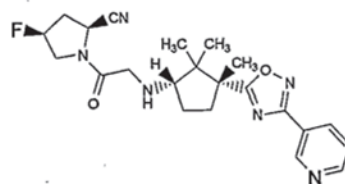
Ejemplo 67: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo



Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en ejemplo 64, partiendo ácido (1R,3S)-3-(metoxicarbonil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico y N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida. 0,045 g, Sólido de color blanco. Punto de fusión: 82-85 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,60 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,36 (d, 6H), 1,50-1,8 (m, 3H), 2,15-2,39 (m, 2H), 2,61-2,86 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 2H), 3,44-3,78 (m, 2H), 3,87-4,05 (m, 2H), 4,95 (d, J = 9,2, 0,8H), 5,20 (d, J = 9,2, 0,2H), 5,35 (d, J = 52, 0,2H), 5,45 (d, J = 52, 0,8H); m/z (M+H): 392,2.

Ejemplo 68: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-2,2,3-trimetil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

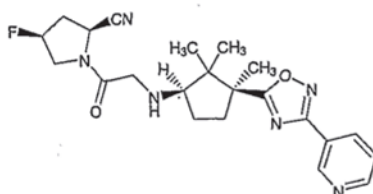
Se preparó de un modo similar al ejemplo 64, partiendo de N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida del ácido (1R,3S)-3-(metoxicarbonil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico.



0,017g, Sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 126-130 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,68 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,59-1,61 (m, 1H), 1,80-1,82 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,92-2,94 (m, 2H), 3,04-3,08 (m, 1H), 3,61-3,79 (m, 2H), 3,88-3,97 (m, 2H), 4,95 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,11 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,35 (d, J = 52 Hz, 0,2H), 5,45 (d, J = 52 Hz, 0,8H), 7,43 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 4,64 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H). m/z (M+H): 427,2.

Ejemplo 69: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-2,2,3-trimetil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

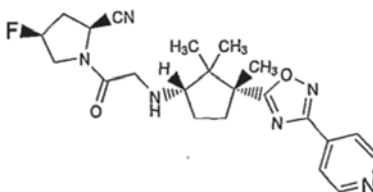
Se preparó de un modo similar al ejemplo 64 usando *N'*-hidroxipiridin-3-carboximidamida del ácido (1S,3R)-3-(metoxicarbonil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico



0,031 g, Sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 70-75 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,63 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,4 (s, 3H), 1,59-1,63 (m, 1H), 1,77-1,84 (m, 1H), 2,24-2,3 (m, 2H), 2,66-2,74 (s, 1H), 2,9-2,95 (m, 1H), 3,02-3,06 (m, 1H), 3,41-3,78 (m, 3H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,96 (d, J = 9,1 Hz, 0,8H), 5,25 (d, J = 9,1 Hz, 0,2H), 5,35 (d, J = 52 Hz, 0,2H), 5,45 (d, J = 52 Hz, 0,8H), 7,42 (t, J = 4,92 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 4,64 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H); m/z (M+H): 427,2.

Ejemplo 70: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-2,2,3-trimetil-3-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

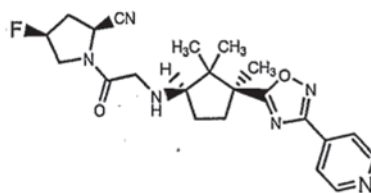
Se preparó de un modo similar al ejemplo 64 usando ácido ((1R,3S)-3-(metoxicarbonil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico y *N'*-hidroxipiridin-4-carboximidamida.



0,03 g. Sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 149-153 °C. m/z (M+H): 427,2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,63 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,4 (s, 3H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,7-1,77 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,59-2,66 (s, 1H), 2,83-2,87 (m, 1H), 2,96-3,01 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,53-3,9 (m, 3H), 4,88 (d, J = 9,1 Hz, 0,8H), 4,98 (d, J = 9,1 Hz, 0,2H), 5,30 (d, J = 52 Hz, 0,2H), 5,45 (d, J = 51 Hz, 0,8H), 7,88 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 8,68 (d, J = 4,72 Hz, 2H). m/z (M+H): 427,2.

Ejemplo 71: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-2,2,3-trimetil-3-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

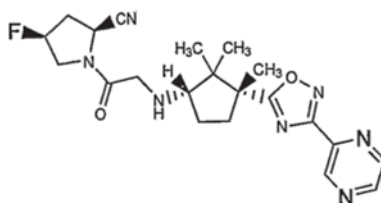
Se preparó de un modo similar al ejemplo 63 usando ácido ((1S,3R)-3-(metoxicarbonil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico y *N'*-hidroxipiridin-4-carboximidamida.



0,020 g, Sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 167-171 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,68 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,60-1,62 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 2,24-2,31 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,90-2,93 (m, 1H), 3,04-3,08 (m, 1H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,64-3,79 (m, 1H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,96 (d, J = 9,1 Hz, 0,8H), 5,15 (d, J = 9,1 Hz, 0,2H), 5,32 (d, J = 52 Hz, 0,2H), 5,45 (d, J = 51 Hz, 0,8H), 7,97 (d, J = 9,42 Hz, 2H), 8,77 (d, J = 4,88 Hz, 2H); m/z (M+H): 427,2.

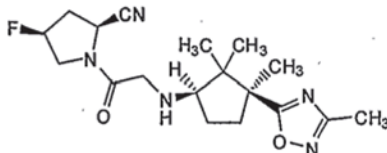
Ejemplo 72: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-2,2,3-trimetil-3-(3-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

Se preparó de un modo similar al ejemplo 64 usando ácido ((1R,3S)-3-(metoxicarbonil)-1,2,2-trimetil ciclopentanocarboxílico y usando N'-hidroxipirazin-2-carboximidamida.



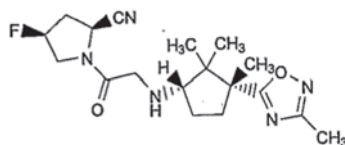
0,04 g, Sólido de color blanco. Punto de fusión: 65-70 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,7 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,8-1,87 (m, 1H), 2,2-2,39 (m, 2H), 2,66-2,77 (m, 1H), 2,98-3,09 (m, 2H), 3,44-3,88 (m, 2H), 3,91-3,97 (m, 1H), 4,95 (d, J = 9,1 Hz, 0,8H), 5,10 (d, J = 9,1 Hz, 0,2H), 5,29 (d, J = 52 Hz, 0,2H), 5,45 (d, J = 52,8 Hz, 0,8H), 8,72 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 1,68 Hz, 1H), 9,3 (s, 1H). m/z (M+H): 428,2.

Ejemplo 73: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-2,2,3-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

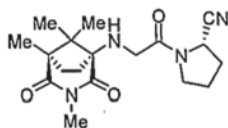


Se preparó de un modo similar al ejemplo 64 usando N'-hidroxietanimidamida del ácido ((1S,3R)-3-(metoxicarbonil)-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico. 0,04 g, Sólido de color blanquecino. P.F: 144-147 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,77 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,58-1,61 (m, 1H), 1,71-1,76 (m, 1H), 2,2-2,25 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,8-2,82 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 1H), 3,38-3,42 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,62-3,74 (m, 1H), 3,91-4,0 (m, 1H), 4,94 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,18 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,35 (d, J = 52 Hz, 0,2H), 5,45 (d, J = 52 Hz, 0,8H). m/z(M+H): 364,2.

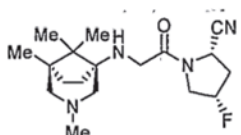
Ejemplo 74: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-2,2,3-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo



Se preparó de un modo similar al ejemplo 64 usando N'-hidroxietanimidamida del ácido ((1R,3S)-3-(metoxicarbonil)-1,2,2-trimetil ciclopentanocarboxílico. 0,06 g, Sólido de color blanquecino. Punto de fusión: 137-141 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,63 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,55-1,58 (m, 1H), 1,69-1,77 (m, 2H), 2,14-2,29 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,65-2,85 (m, 2H), 2,97-3,02 (m, 1H), 3,42-4,05 (m, 4H), 4,95 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,25 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,36 (d, J = 52 Hz, 0,2H), 5,45 (d, J = 52 Hz, 0,8H). m/z(M+H): 364,2.

Ejemplo 75: (S)-1-(2-((1R,SR)-3,5,8,8-Tetrametil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.2.1] octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

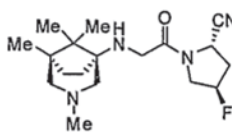
A una suspensión agitada del intermedio 15 (0,13 g, 0,61 mmol), K₂CO₃ (0,17 g, 1,2 mmol) y una cantidad catalítica de KI en 2 ml de DMSO, se añadió el intermedio 21 (0,106g, 0,61mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron mediante una columna de sílice usando metanol al 2 % en diclorometano para producir el producto como 0,025 g, sólido de color blanco. Punto de fusión 141-144 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,8 (s, 3H), 1,1 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 3H), 2,09-2,21 (m, 3H), 2,29-2,31 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,88-3,92 (dd, 1H), 4,81 (s, 1H). m/z (M+H): 347,1.

Ejemplo 76: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,SR)-3,5,8,8-tetrametil-3-azabicyclo [3.2.1] octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

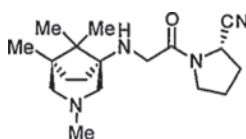
A una suspensión agitada del intermedio 16 (0,12 g, 0,66 mmol), K₂CO₃ (0,27 g, 1,8 mmol) y una cantidad catalítica de KI en 2 ml de DMSO, se añadió el intermedio 20 (0,125 g, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de sílice usando metanol al 2 % en diclorometano para producir el producto como 0,055 g, Sólido de color blanquecino. Punto de fusión 122-126 °C, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,82-0,85 (2s, 6H), 0,92 (s, 3H), 1,57-1,68 (m, 3H), 1,87-1,89 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 1H), 2,16-2,29 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 2,52-2,55 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 1H), 3,37-3,96 (m, 3H), 4,92 (d, J = 9,2, 0,8H), 5,22 (d, J = 9,2, 0,2H), 5,35 (d, J = 51,0, 2H), 5,45 (d, J = 51,0, 8H); m/z (M+H): 337.

Ejemplo 77: (2S,4R)-4-Fluoro-1-(2-((1R,SR)-3,5,8,8-tetrametil-3-azabicyclo [3.2.1] octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-B-carbonitrilo

Se preparó de un modo similar al ejemplo 75 acoplando el intermedio 16 y el intermedio 22.



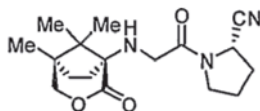
0,015 g, Sólido de color blanco. Punto de fusión 74-79 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,8 (s, 3H), 0,9 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,16-2,19 (d, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,31-2,34 (m, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,56-2,58 (m, 1H), 2,75-2,77 (m, 1H), 3,31-3,91 (m, 4H), 4,75 (t, J = 8,2 Hz, 0,8H), 5,08 (t, J = 8,2 Hz, 0,2H), 5,25 (d, J = 51,2 Hz, 0,2H), 5,35 (d, J = 51,2 Hz, 0,8H). m/z(M+H): 337,1.

Ejemplo 78: (S)-1-(2-((1R,SR)-3,5,8,8-Tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

Se preparó de un modo similar al ejemplo 75, acoplando el intermedio 16 y el intermedio 21. 0,03 g, Sólido de color blanco. RMN ¹H

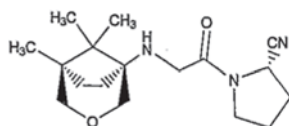
(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,82 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,9 (s, 3H), 1,25 (s, 1H), 1,59-1,67 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 2,16-2,19 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,29-2,35 (m, 4H), 2,53-2,56 (dd, 1H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 4,74-4,76-4,96 (m, 1H); m/z (M+H): 319,3.

5 **Ejemplo 79: (S)-1-(2-((1R,SR)-5,8,8-Trimetil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo**



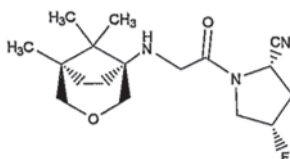
10 A una suspensión agitada del intermedio 17 (0,05 g, 0,27 mmol), K₂CO₃ (0,11 g, 0,79 mmol) y KI (0,049 g, 0,3 mmol) en 2 ml de DMSO, se añadió el intermedio 21 (0,046 g, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de sílice, usando metanol en diclorometano para producir el producto. 0,009 g, Sólido de color blanco. Punto de fusión 174-177 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,99 (s, 3H), 1,04 (s, 6H), 1,78-2,34 (m, 8H), 3,39-3,60 (m, 4H), 3,88 (m, 2H), 4,06 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H); m/z (M+H): 319,3.

20 **Ejemplo 80: (S)-1-(2-((1R,SR)-5,8,8-Trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-il amino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo**



25 A una suspensión agitada del intermedio 18 (0,1 g, 0,59 mmol), K₂CO₃ (0,16 g, 1,1 mmol) y KI (0,049 g, 0,29 mmol) en 2 ml de DMSO, se añadió el intermedio 21 (0,081 g, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de sílice usando metanol en diclorometano para producir el producto. 0,01g, Sólido pegajoso de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,75 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,57-1,68 (m, 4H), 1,88-1,93 (m, 1H), 2,18-2,21 (m, 2H), 2,23-2,31 (m, 2H), 3,04-3,07 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,34-3,38 (m, 3H), 3,53-3,56 (m, 1H), 3,69-3,72 (d, J = 10,52 Hz, 2H), 4,74-4,75 (d, J = 6,0 Hz, 0,8H), 5,8-5,82 (d, J = 6,0 Hz, 0,2H); m/z (M+H): 306,2.

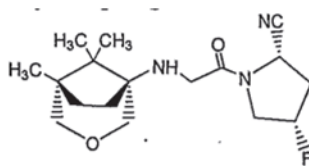
35 **Ejemplo 81: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,5R)-5,8,8-trimetil-3-oxabicyclo [3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo**



40 A una suspensión agitada del intermedio 18 (0,055 g, 0,325 mmol), K₂CO₃ (0,134 g, 0,97 mmol) y KI (0,053 g, 0,33 mmol) en 2 ml de DMSO, se añadió el intermedio 20 (0,61g, 0,325 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, esta se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de sílice usando metanol en diclorometano para producir el producto. 0,007g, Sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,75 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,6-1,73 (m, 4H), 1,89-1,95 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 1H), 3,05-3,08 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 1H), 3,69-3,71 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 3,83-3,92 (m, 1H), 4,93 (d, J = 9,2 Hz, 0,8H), 5,12 (d, J = 9,2 Hz, 0,2H), 5,35 (d, J = 51 Hz, 0,2H), 5,45 (d, J = 51 Hz, 0,8H). m/z (M+H): 324,2.

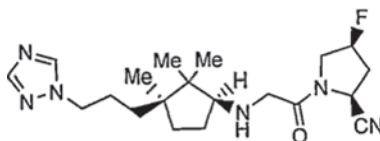
50 **Ejemplo 82: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,5S)-5,8,8-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1] octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo**

Se preparó de una manera similar al ejemplo 80 acoplando el intermedio 19 y el intermedio 20.

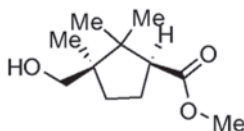


0,005 g. Sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,75 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,6-1,73 (m, 4H), 1,89-1,95 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 1H), 3,05-3,08 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 1H), 3,70-3,71 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 3,83-3,92 (m, 1H), 4,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 0,8H), 5,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 0,2H), 5,35 (d, $J = 52$ Hz, 0,2H), 5,45 (d, $J = 52$ Hz, 0,8H); m/z ($M+H$): 324,2.

Ejemplo 83: (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-(3-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)propil)-2,2,3-trimetilciclopentil amino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

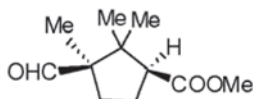


Etapas 1: 3-(Hidroximetil)-2,2,3-trimetilciclopentanocarboxilato de (1S,3R)-metilo



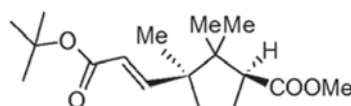
A una solución del intermedio 1 de la etapa 1 (0,59 g, 2,7 mmol) en THF mantenido en una atmósfera de N_2 , se añadió gota a gota un complejo de borano-dimetilsulfóxido (0,28 ml, 6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la reacción se interrumpió con oxona y agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 0,55 g del producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,36-1,41 (m, 1H), 1,72-1,88 (m, 2H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,79-2,84 (t, $J = 9,2$ oxona, 1H), 3,52-3,60 (c, $J = 10,8$ oxona, 2H), 3,68 (s, 3H); m/z ($M+H$): 201,2.

Etapas 2: (1S,3R)-3-Formil-2,2,3-trimetilciclopentano carboxilato de metilo

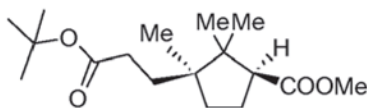


A una solución del intermedio de la etapa 1 (1,1 g, 1,016 mmol) en 30 ml de diclorometano, se añadieron clorocromato de piridinio (2,96 g, 13,75 mmol), MgSO_4 (1,72 g, 14,3 mmol) y 1,5 g de celite. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se purificó inmediatamente por cromatografía en columna de sílice (DCM al 100 %) para proporcionar el producto deseado (0,8 g) en forma de un líquido incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,89 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,99-2,32 (m, 1H), 2,39-2,52 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 3,68-3,69 (s, 3H), 9,67 (s, 1H). m/z ($M+H$): 199.

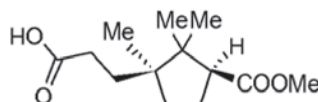
Etapas 3: (1S,3S)-3-[(3-terc-Butoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,2,3-trimetilciclopentanocarboxilato de metilo



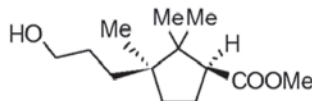
A una suspensión de hidruro sódico (0,242 g, 10,08 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml), se añadió fosfonoacetato de t-butildietilo (1,23 g; 5,24 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N_2 y se agitó durante 40 min. A esto se añadió el intermedio de la etapa 2 (0,3 g; 4,3 mmol) y se agitó durante 1,5 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se acidificó con una solución de KHSO_4 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica extraía se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de sílice para proporcionar el producto deseado (0,95 g) en forma de un líquido incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,72 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,52-1,54 (m, 1H), 1,58-1,93 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 1H), 2,09-2,29 (m, 1H), 2,83-2,87 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 5,68 (d, $J = 4$, 1H), 6,93 (d, $J = 8$, 1H).

Etapas 4: 3-(1S,3S)-3-Acetoxi-1,2,2-trimetilciclopentil)propanoato de *tert*-butilo

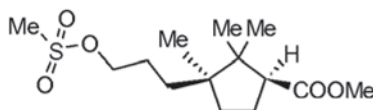
- 5 A una solución del intermedio de la etapa 3 (0,95 g, 3,2 mmol) en metanol (30 ml), se añadió formiato amónico (1,21 g; 19,26 mmol) y Pd seco al 10 %/C (0,225 g) y se agitó a 60-65 °C durante 20 min. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de y el filtrado obtenido se concentró en un evaporador rotatorio, se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto deseado (0,865 g) en forma de una masa pegajosa e incolora. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,71 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,45-1,80 (m, 5H), 2,09-2,15 (m, 2H), 2,22-2,29 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 3,68(s, 3H).

Etapas 5: Ácido 3-[(1S,3S)-3-(metoxycarbonil)-1,2,2-trimetilciclopentil]propanoico

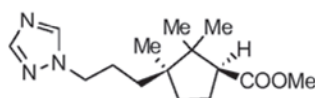
- 15 A una solución agitada del intermedio de la etapa 4 (0,86 g, 2,88 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente, se añadió ácido trifluoroacético (6,14 ml). Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se concentró y se secó a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de sílice para proporcionar el producto deseado (0,664 g) en forma de una masa pegajosa e incolora. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,71 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,22-1,28 (m, 1H), 1,41-1,48 (m, 1H), 1,52-1,76 (m, 3H), 1,79-1,88 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 1H), 2,39-2,52 (m, 1H), 2,81-2,86 (m, 1H), 3,68 (s, 3H). m/z (M-H): 241.

Etapas 6: (1S,3S)-3-(3-Hidroxipropil)-2,2,3-trimetilciclopentano carboxilato de metilo

- 25 A una solución del intermedio de la etapa 5 (0,645 g, 2,66 mmol) en THF seco (10 ml) en una atmósfera de N₂, se añadió lentamente dimetilsulfuro de borano (0,328 ml, 3,46 mmol) durante 30 min a través de un septo y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, oxona y después se agitó durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (0,565 g) en forma de un líquido incoloro. m/z (M+18): 246.

Etapas 7: Síntesis de (1S,3S)-2,2,3-trimetil-3-[3-[(metilsulfonil) oxi]propil]ciclopentano- carboxilato de metilo

- 35 A una solución del intermedio de la etapa 6 (0,565 g, 2,47 mmol) y trietilamina (1,036 ml, 7,43 mmol) en diclorometano (15 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,886 ml, 4,95 mmol) a 0 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice para proporcionar el producto deseado (0,695 g) en forma de una masa pegajosa e incolora. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,73 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,28-1,43 (m, 2H), 1,44-1,48 (m, 1H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,73-1,86 (m, 2H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,22-4,23 (t, 2H).

Etapas 8: (1S,3S)-2,2,3-Trimetil-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propil] ciclopentano carboxilato de metilo

- 50 A una suspensión de 1,2,4-triazol (0,108 g, 1,56 mmol) y K₂CO₃ (0,325 g, 2,3 mmol) en DMF (1 ml), entre 60-65 °C, se añadió el intermedio de la etapa 7 (0,48 g, 1,56 mmol) disuelto en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2,5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para proporcionar

el producto deseado; (0,34 g) masa pegajosa de color pardo pálido. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,71 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,27-1,32 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 1H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,82-1,88 (m, 2H), 2,79-2,84 (m, 1H), 2,84-2,88 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,12-4,17 (t, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), m/z (M+1) 279.

5 **Etapla 9: Ácido (1S,3S)-2,2,3-trimetil-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-1)propil]ciclopentanocarboxílico**



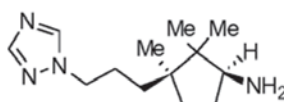
10 A una solución del intermedio de la etapa 8 (0,51 g, 1,82 mmol), tetrahidrofurano (9 ml) y MeOH (5 ml), se añadió LiOH (0,52 g, 21,93 mmol) en 3 ml de agua y se agitó. La mezcla de reacción se calentó a 70 - 75 °C durante 7-8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con una solución de KHSO_4 (pH 1) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (0,3 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,67 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,03-1,17 (m, 2H), 1,26-1,39 (m, 1H), 1,40-1,48 (m, 1H), 1,56-1,64 (m, 2H), 1,71-1,83 (m, 1H), 1,84-1,89 (m, 1H), 2,63-2,67 (m, 1H), 4,07 (t, J = 8, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 11,90 (s, 1H). m/z (M+H) 266.

15 **Etapla 10: Síntesis de (1S,3S)-2,2,3-trimetil-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]-ciclopentanocarboxamida**



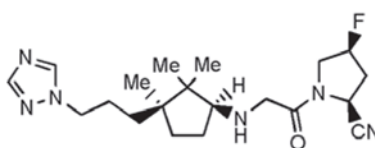
20 A una solución del intermedio de la etapa 9 (0,3 g, 1,13 mmol) y trietilamina (0,173 g, 1,24 mmol) en THF (7 ml), se añadió cloroformiato de etilo (0,118 ml, 1,24 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota amoníaco ac. al 23 % (9 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (0,23 g) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,63 (s, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 1,12-1,18 (m, 3H), 1,27-1,38 (m, 1H), 1,42-1,53 (m, 2H), 1,58-1,75 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 4,14 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,50 (s, 1H). m/z (M+H) 265.

30 **Etapla 11: (1S,3R)-2,2,3-Trimetil-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]ciclopentanamina**



35 El intermedio de la etapa 10 (0,24 g, 1,016 mmol) se disolvió en un disolvente mezcla de acetonitrilo (3 ml), acetato de etilo (3 ml), agua (1,5 ml). A esto se añadió PIFA (0,547 g, 1,272 mmol) y se agitó a 10 °C durante 40 minutos. Después de esto, la temperatura se mantuvo a 50 °C durante 7 h. La reacción se agitó durante 8 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 10 min y se concentró a presión reducida, se acidificó con una solución de KHSO_4 (pH 1) y se extrajo con diclorometano. La capa acuosa se basificó con una solución de NaOH y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró y se secó a alto vacío. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de alúmina para proporcionar el producto deseado (0,1 g) en forma de una masa pegajosa de color pardo pálido. m/z (M+1): 237.

45 **Etapla 12: (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-(3-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)propil)-2,2,3-trimetil ciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo**



50 Una suspensión del intermedio de la etapa 11 (0,095 g, 0,40 mmol), K_2CO_3 (0,167 g, 1,207 mmol) y KI (3 mg) en DMSO (1 ml) se agitaron a temperatura ambiente. A esto se añadió el intermedio 20 (0,06 g, 0,32 mmol) y se agitó durante 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y se secó al vacío. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de sílice para proporcionar el producto deseado (0,023 g) en forma de un sólido de color pardo pálido. P.F 152-154 °C. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,77 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,19-1,31 (m, 3H), 1,39-1,47 (m, 1H),

1,50-1,71 (m, 1H), 1,72-1,89 (m, 1H), 1,90-2,16 (m, 2H), 2,30-2,43 (m, 1H), 2,68-2,89 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 1H), 3,37-3,55 (m, 1H), 3,62-3,77 (m, 2H), 3,89-4,02 (m, 1H), 4,14 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,95 (d, J = 11,2 Hz, 0,8H), 5,11 (d, J = 11,2 Hz, 0,2H), 5,35 (d, J = 51,2 Hz, 0,2H), 5,48 (d, J = 51,2 Hz, 0,8H), 7,94 (s, 1H), 8,05 (s, 1H). m/z (M+1) 391,2.

5 Demostración de la eficacia *in vitro* de los compuestos de ensayo. Protocolo para el ensayo de DPP IV:

Medición de DPP IV *in vitro*: La actividad de DPP IV se determinó mediante la velocidad de escisión de la 7-amino 4-metil-cumarina (AMC) del sustrato H-Gli-Pro-AMC. En resumen, el ensayo se realizó mediante la adición de 3 ng de enzima dipeptidil peptidasa IV recombinante humana (hrDPP IV, disponible en el mercado de R&D systems) en 70 µl del tampón de ensayo (25 mM de HEPES, 140 mM de NaCl y 1 % de BSA, pH 7,8) a una placa de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano y negro. Los compuestos de ensayo se añadieron como adiciones de 10 µl a todos los pocillos excepto a los pocillos de actividad en blanco y total. Después de incubar la sustancia de ensayo con la enzima durante 60 minutos a temperatura ambiente, se añadió 10 µl de sustrato H-Gli-Pro-AMC 100 µM. Después de mezclar, se dejó la placa durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se terminó mediante la adición de 10 µl de ácido acético glacial al 25 %. La fluorescencia se midió usando Spectra Max Gemini XS (Molecular Devices., EE.UU.) en un filtro de excitación de 360 nm y un filtro de emisión de 460 nm.

Ensayo para los estudios de IC₅₀: Los compuestos de ensayo disueltos en DMSO se diluyeron con tampón de ensayo a diferentes concentraciones y se ensayaron por duplicado. El porcentaje de inhibición se calculó con respecto a la actividad total. El valor de IC₅₀ se calculó usando Prism Software.

Protocolo para el ensayo de DPP 8:

Medición de DPP 8 *in vitro*: La actividad de DPP 8 se determinó mediante la velocidad de escisión de la 7-amino 4-fluorometilcumarina (AFC) del sustrato H-Ala-Pro-AFC. En resumen, el ensayo se realizó mediante la adición de 30 ng de enzima dipeptidil peptidasa 8 recombinante humana (hrDPP 8, disponible en el mercado de R&D systems) en 70 µl del tampón de ensayo (50 mM de TRIS y 5 mM de EDTA, pH 7,7) a una placa de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano y negro. El compuesto de ensayo se añadió como adiciones de 10 µl a todos los pocillos excepto a los pocillos de actividad en blanco y total. Después de incubar la sustancia de ensayo con la enzima durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió 10 µl de sustrato H-Ala-Pro-AFC 100 µM. Después de mezclar, la placa se dejó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se terminó mediante la adición de 10 µl de ácido acético glacial al 25 %. La fluorescencia se midió usando Spectra Max Gemini XS (Molecular Devices., EE.UU.) en un filtro de excitación de 400 nm y un filtro de emisión de 505 nm.

Ensayo para los estudios de IC₅₀: El compuesto de ensayo disuelto en DMSO se diluyó con tampón de ensayo a diferentes concentraciones y se ensayó por duplicado. El porcentaje de inhibición se calculó con respecto a la actividad total. El valor de IC₅₀ se calculó usando Prism Software.

Protocolo para el ensayo de DPP 9:

Medición de DPP 9 *in vitro*: La actividad de DPP 9 se determinó mediante la velocidad de escisión de la 7-amino 4-metil-cumarina (AMC) del sustrato H-Gli-Pro-AMC. En resumen, el ensayo se realizó mediante la adición de 10 ng de enzima dipeptidil peptidasa 9 recombinante humana (hrDPP 9, disponible en el mercado de R&D systems) en 70 µl del tampón de ensayo (50 mM de TRIS y 5 mM de EDTA, pH 7,7) a una placa de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano y negro. El compuesto de ensayo se añadió como adiciones de 10 µl a todos los pocillos excepto a los pocillos de actividad en blanco y total. Después de incubar la sustancia de ensayo con la enzima durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió 10 µl de sustrato H-Gli-Pro-AMC 100 µM. Después de mezclar, la placa se dejó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se terminó mediante la adición de 10 µl de ácido acético glacial al 25 %. La fluorescencia se midió usando Spectra Max Gemini XS (Molecular Devices., EE.UU.) en un filtro de excitación de 360 nm y un filtro de emisión de 460 nm.

Ensayo para los estudios de IC₅₀: El compuesto de ensayo disuelto en DMSO se diluyó con tampón de ensayo a diferentes concentraciones y se ensayó por duplicado. El porcentaje de inhibición se calculó con respecto a la actividad total. El valor de IC₅₀ se calculó usando Prism Software.

Los datos de inhibición de DPP IV (expresados como IC₅₀ en nanomolar o porcentaje a una concentración de compuesto de 300 nM) se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Inhibición de DPP-IV usando enzima DPP-IV recombinante humano y selectividad hacia DPP 8 y 9

Ejemplo n.º	Inhibición a 300 nM	IC ₅₀ (nm)	Selectividad (veces)	
			DPP 8	DPP 9
1	-	222,25 ± 56,85	-	-
2*	10,50	-	-	-
3	-	11,02 ± 0,16	> 27000	> 5000
5*	4,10	-	-	-

ES 2 653 563 T3

Ejemplo n.º	Inhibición a 300 nM	IC ₅₀ (nm)	Selectividad (veces)	
6	-	123,10	-	-
7	-	99,84	-	-
8	-	1170,00 ± 0,14	-	-
9	-	780,60 ± 91,63	-	-
10	-	214,80	-	-
11	-	232,30	-	-
12	-	37,17 ± 3,67	-	-
13	-	27,83	-	-
14	73,19	-	-	-
15	60,49	-	-	-
16	-	32,5	-	-
17	46,65	-	-	-
18	84,86	-	-	-
19	-	304,80 ± 2,10	-	-
20	-	104,70	-	-
21*	-	329,80	-	-
22	72,71	-	-	-
23	86,21	-	-	-
24	-	133,60	-	-
25	-	29,43	-	-
26	63,18	-	-	-
27	47,36	-	-	-
28	-	183,20	-	-
29	-	7,61	> 13000	> 1100
30	-	7,29	-	> 1250
31	-	264,20	-	-
32	-	6,01	> 9500	> 1900
33	-	250,30	-	-
34	-	8,94	> 10000	> 1500
36	31,90	-	-	-
37	-	22,38	-	-
38	42,57	-	-	-
39	45,94	-	-	-
40	84,68	-	-	-
41	26,08	-	-	-
42	-	91,31	-	-
44	-	582,30	-	-
45	-	58,99	> 300 (µM)	> 300 (µM)
46	40,90	-	-	-
47*	13,53	-	-	-
48*	4,46	-	-	-
49*	-	421,90	-	-
50	14,99	-	-	-
51	-	91,41	-	-
52*	29,20	-	-	-
53	56,45	-	-	-
54	64,86	-	-	-
55	-	4,39	-	> 9000
56	95,70	19,62	-	-
58	91,43	-	-	-
59	67,69	-	-	-
60	94,74	6,59	> 19000	> 7000
61	96,24	13,78	-	> 7271
62	79,78	-	-	-
63	92,57	19,18	-	> 1850
64	-	76,09	> 450	> 250
65*	-	237,80	-	-
66*	23,19	-	-	-
67	79,24	-	-	-
68	-	40,19	> 250	> 15
69	-	18,62	> 1800	> 150
70	-	26,67	> 550	> 25

Ejemplo n.º	Inhibición a 300 nM	IC ₅₀ (nm)	Selectividad (veces)	
71	-	22,82	-	-
72	-	32,32	> 1250	> 35
73	-	41,04	> 2300	> 150
74	-	54,72	> 900	> 25
76	4,25	-	-	-
77*	13,38	-	-	-
78	23,29	-	-	-
80	2,28	-	-	-
81	21,31	-	-	-
82	22,35	-	-	-
83	93,86	4,03	-	-

* Compuestos evaluados usando plasma humano

Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos de fórmula (I) ejercieron una potente inhibición de DPP IV con buena selectividad sobre las enzimas DPP 8 y DPP 9.

5 Demostración de la eficacia *in vivo* de los compuestos de ensayo

Protocolo para el ensayo de tolerancia oral a la glucosa:

- El efecto del compuesto sobre la tolerancia a la glucosa se examinó en ratones C57BL/6 de 7 semanas de edad. Los animales se mantuvieron durante 18 horas en ayunas y se expusieron a glucosa (2 g/kg) 30 minutos después de la administración del compuesto (10 mg/kg). Las muestras de sangre para la medición de la glucosa se obtuvieron por predosis de sangrado del rabo y en puntos de tiempo en serie después de la carga de la glucosa (30, 60 y 120 minutos). La estimación de glucosa en sangre se realizó usando tiras activas ContourTS en un glucómetro (Bayer). Para hallar el tiempo de respuesta en la excursión de glucosa, los animales se expusieron a glucosa en un punto de tiempo diferente después de la administración del compuesto (0,5, 2, 4, 6, 8, 12 o 24 horas), la glucosa en sangre se midió en la carga previa (0 minutos) y posterior (30, 60 y 120 minutos) de glucosa.

Los resultados de la glucosa en sangre se expresaron como área bajo la curva (ABC) y se calculó usando Prism software.

Tabla -2: Actividad antihiper glucémica de compuestos seleccionados en ratones, determinada mediante el ensayo de tolerancia oral a la glucosa.

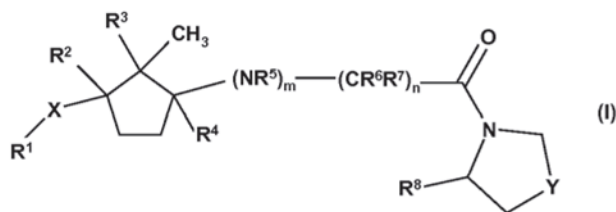
N.º de ejemplo	Tiempo (h)					
	0,50	4,00	6,00	8,00	12,00	24,00
3	53,89	-	-	-	-	-
34	54,32	-	NA	-	-	-
32	17,80	-	-	-	-	-
29	42,52	-	20,21	-	-	-
55	48,30	45,69	28,28	18,63	-	-
30	-	-	30,90	-	-	-
56	-	-	7,07	-	-	-
60	47,70	-	51,55	-	29,62	NA

NA - sin actividad

Como se resume en la Tabla 2, los ejemplos de la presente invención mostraron una reducción de hasta el 29,62 % en el ABC (área bajo la curva) a las 12 h después de la administración del compuesto.

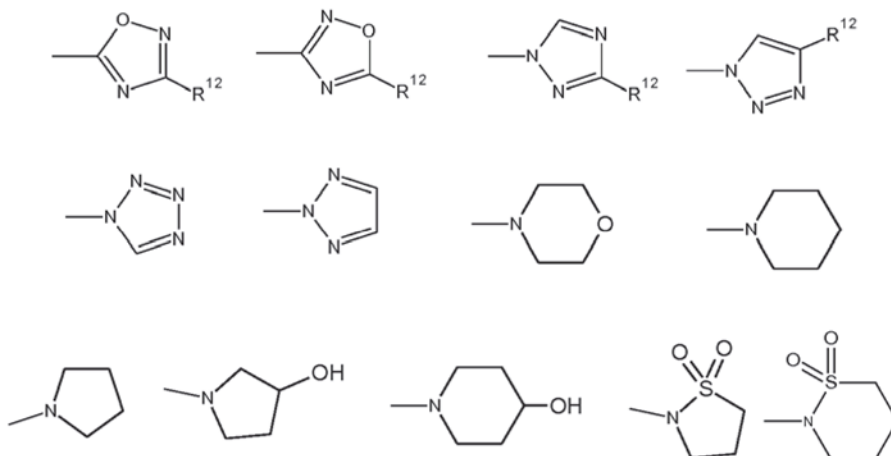
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



sus formas tautoméricas, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que Y representa -CH₂- o -CHF-; m y n son 1; p es 0, 1 o 2; X representa un enlace, alquileo C₁-C₅ o -C(=O)-;

R¹ representa hidrógeno, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquinilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, -N₃, -S(O)_pR¹⁰, -NR¹⁰S(O)_pR¹¹, -CN, -COOR¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰COR¹¹ o un grupo seleccionado de entre:



R¹² representa hidrógeno o grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados de entre alquilo, alcoxi, acilo, hidroxilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterocicilalquilo y heteroarilalquilo;

R² y R⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo, o R² y R⁴ pueden combinarse entre sí para formar un anillo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

R³ representa alquilo;

R⁵ representa hidrógeno;

R⁶ representa hidrógeno;

R⁷ representa hidrógeno;

R⁸ es -CN;

R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, formilo, acetilo, halógeno o grupos opcionalmente sustituidos seleccionados de entre amino, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicilalquilo y heteroarilalquilo;

cuando los grupos R¹, R², R⁴, R¹⁰, R¹¹ y R¹² están sustituido o cuando se usa el término "sustituido", los sustituyentes son uno o más y se seleccionan de entre halógenos, hidroxilo, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), tioalquilo, amino, hidrazino, formilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquiloxi, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilamino, toliilo, -COOR^a, -C(O)R^a, -C(S)R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(S)NR^aR^b, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(S)NR^bR^c, -N(R^a)SOR^b, -N(R^a)SO₂R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(S)R^b, -SONR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, -OR^a, -OR^aC(O)OR^b, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)R^a-R^aNR^bR^c, -R^aOR^b, -SR^a, -SOR^a y -SO₂R^a; los sustituyentes están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes como se han definido anteriormente; en los que R^a, R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre alquilo, alquileo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo y cicloalquenilo; o R^a y R^b pueden combinarse entre sí para formar una estructura de anillo que tiene 4-8 átomos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que: cuando está presente un grupo alcoxi, el grupo alcoxi se selecciona de entre metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y t-butoxi; cuando está presente un

grupo ariloxi, el grupo ariloxi se selecciona de entre fenoxi y naftiloxi; cuando está presente halógeno, el halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo; cuando está presente un grupo alquilo, el grupo alquilo es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo; cuando está presente un grupo alqueno, el grupo alqueno es etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo o 2-butenilo; cuando el grupo alquino está presente, el grupo alquino es etinilo, propinilo o butinilo; cuando está presente un grupo cicloalquilo, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, cicloheptilo, perhidronaftilo, adamantilo, grupos cíclicos puenteados o grupos espirobicíclicos; cuando está presente un grupo cicloalqueno, el grupo cicloalqueno se selecciona de entre ciclopentenilo y ciclohexenilo; cuando está presente un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo, el grupo heterocicloalquilo o heteroarilo es un grupo heterociclilo seleccionado de entre azetidino, acridino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinnolino, dioxolanilo, indolizino, naftiridino, perhidroazepino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, piridilo, pteridino, purino, quinazolino, quinoxalino, quinolino, isoquinolino, tetrazolilo, imidazolilo, tetrahidroisoquinolino, 2-oxoazepino, azepino, pirrolilo, piperono, pirazino, pirimidino, piridazino, pirazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tienilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolino, isoindolino, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, benzoimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, benzotieno, benzoxazolilo, oxadiazolilo, bencindazolilo, indazolilo, fenilpiperidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, piperazino, homopiperazino, piperidilo, piperidopiperidilo, morfolino, tiomorfolino, piperidonilo, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, cromo, isocromo, oxabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxabicyclo[3.2.1]octano, 3-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona y 3-azabicyclo[3.2.1]octano; cuando está presente un grupo arilo, el grupo arilo es fenilo, naftilo, antraceno, indano o bifenilo; cuando está presente un grupo alqueno, el grupo alqueno es metileno, etileno, propileno o butileno; cuando está presente un grupo hidroxialquilo, el grupo hidroxialquilo es hidroximetilo o hidroxietilo; cuando está presente un grupo haloalquilo, el grupo haloalquilo es trifluorometilo, tribromometilo o triclorometilo; cuando está presente un grupo haloalcoxi, el grupo haloalcoxi se selecciona de entre clorometoxi, cloroetoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi y triclorometoxi; cuando está presente un grupo heterociclicialquilo, el grupo heterociclicialquilo se selecciona de entre oxadiazolilmetilo, triazolilmetilo, tetrazolilmetilo, morfolinilmetilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, 1,2-tiazinanel, 1-dióxido-ilmetilo e isotiazolidinal, 1-dióxido-il-metilo cuando está presente el grupo heteroarilalqueno, el grupo heteroarilalqueno se selecciona de entre piridiniletieno, tieniletieno y triazoliletieno; y cuando está presente el grupo heteroarilalquino, el grupo heteroarilalquino se selecciona de entre piridiniletieno y tieniletieno.

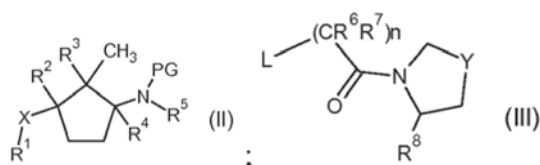
3. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de entre:

1. (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentil- amino)acetil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonitrilo;
2. Metanosulfonato de (2S,4R)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonitrilo;
3. (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentil- amino)acetil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonitrilo;
4. Metanosulfonato de (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonitrilo;
5. Metanosulfonato de (2S,4R)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonitrilo;
6. (S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino) acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
7. Metanosulfonato de (S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino) acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
8. (S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentil- amino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
9. Metanosulfonato de (S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
10. (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((2H-1,2,3-Triazol-2-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentil- amino)acetil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonitrilo;
11. (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-1,2,3-Triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentil- amino)acetil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonitrilo;
12. (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((2H-1,2,3-Triazol-2-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentil- amino)acetil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonitrilo;
13. Metanosulfonato de (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
14. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(piperidin-1-carbonil)- ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
15. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-((4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
16. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-3-((4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
17. N-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)metanosulfonamida;
18. N-(((1R,3S)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-

- trimetilciclopentil)metil)metanosulfonamida;
19. *N*-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4-fluorobencenosulfonamida;
20. *N*-(((1R,3S)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4-fluorobencenosulfonamida;
21. *N*-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-2-fluorobenzamida;
22. *N*-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida;
23. *N*-(((1R,3S)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida;
24. 6-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)-metilamino)nicotinonitrilo;
25. 6-(((1R,3S)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)-metilamino)nicotinonitrilo;
26. 2-(((1S,3R)-3-(2-((2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)-metilamino)nicotinonitrilo;
27. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
28. (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-[(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)metil]-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
29. (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-[(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)metil]-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
30. (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-[(1,1-Dioxido-1,2-tiazinan-2-il)metil]-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
31. Metanosulfonato de (2S,4S)-1-(2-((1R,3S)-3-((1H-tetrazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetil ciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
32. (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-((1H-Tetrazol-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
33. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(morfolinometil)ciclopentil- amino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
34. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(morfolinometil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
35. Dimetanosulfonato de (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(morfolinometil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
36. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)- ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
37. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
38. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-(((R)-3-idroxiipirrolidin-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
39. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
40. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(piperidin-1-ilmetil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
41. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-((4-idroxiipiperidin-1-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
42. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonil)fenilsulfonil)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
43. (2S,4R)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonil)fenilsulfonil)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
44. (S)-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-Trimetil-3-((4-(metilsulfonil) fenilsulfonil)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
45. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonil)fenilsulfonil)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
46. (S)-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-Trimetil-3-((4-(metilsulfonil) fenilsulfonil)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
47. (2S,4R)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-((4-(metilsulfonil)fenilsulfonil)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
48. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
49. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
50. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-1,2,2-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
51. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-1,2,2-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;

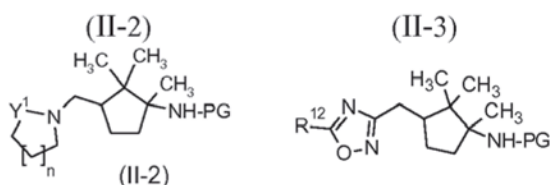
52. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2- carbonitrilo;
53. (2S,4S)-1-(2-((1R,3R)-3-(Cianometil)-1,2,2-trimetilciclopentil- amino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
54. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3R)-1,2,2-trimetil-3-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
55. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
56. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil) pirrolidin-2-carbonitrilo;
57. Metanosulfonato de (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-((1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
58. (2S,4S)-1-(2-((1S,3S)-3-((5-*terc*-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
59. (2S,4S)-1-(2-((1S,3S)-3-((5-Ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo;
60. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-3-((5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2- carbonitrilo;
61. Sulfonato de (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-((1S,3S)-3-((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin- 2-carbonitrilometano;
62. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-3-((5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1,2,2-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
63. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3S)-1,2,2-trimetil-3-((5-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
64. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2- carbonitrilo;
65. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2- carbonitrilo;
66. Metanosulfonato de (S)-1-(2-((1S,3R)-3-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2- carbonitrilo;
67. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2- carbonitrilo;
68. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-2,2,3-trimetil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
69. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-2,2,3-trimetil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
70. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-2,2,3-trimetil-3-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
71. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-2,2,3-trimetil-3-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
72. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-2,2,3-trimetil-3-(3-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
73. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,3S)-2,2,3-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
74. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,3R)-2,2,3-trimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopentilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
75. (S)-1-(2-((1R,5R)-3,5,8,8-Tetrametil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
76. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,5R)-3,5,8,8-tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
77. (2S,4R)-4-Fluoro-1-(2-((1R,5R)-3,5,8,8-tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
78. (S)-1-(2-((1R,5R)-3,5,8,8-Tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)- acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
79. (S)-1-(2-((1R,5R)-5,8,8-Trimetil-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)- acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
80. (S)-1-(2-((1R,5R)-5,8,8-Trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)- acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
81. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1R,5R)-5,8,8-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)- acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
82. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-((1S,5S)-5,8,8-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
- y
83. (2S,4S)-1-(2-((1S,3R)-3-(3-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)propil)-2,2,3-trimetilciclopentilamino)acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo.

4. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1 mediante acoplamiento del compuesto de fórmula (II), que está en su forma libre, de sal o forma protegida, con un compuesto de fórmula (III)



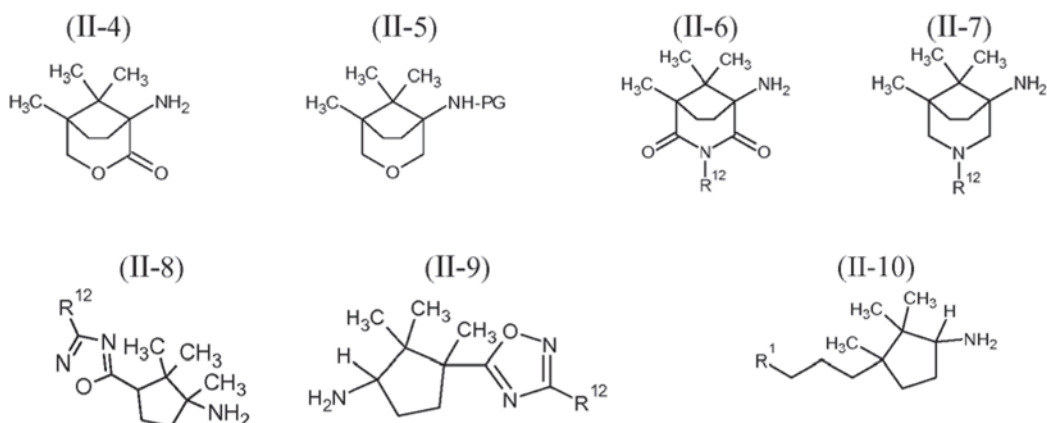
en la que; L representa grupos salientes seleccionados de entre cloro, bromo, yodo, tosilatos, mesilatos y triflatos; PG representa hidrógeno o grupos protectores que comprenden acetilo, trifluoroacetilo, arilsulfonilo, nosilo, tosilo, -Boc o -CBz; y n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X e Y se definen como en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 4, que se selecciona de entre compuestos de fórmula (II-2) y (II-3)



en los que el grupo Y¹ representa SO₂ o CO; PG representa hidrógeno o un grupo protector que es -Boc; n, R¹² se definen como se define en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 4, que se selecciona de entre compuestos de fórmula (II-4), (II-5), (II-6), (II-7), (II-8), (II-9) y (II-10)



en los que los grupos R¹, R¹² son como se definen en la reivindicación 1 y PG representa hidrógeno o grupo protector que es Boc.

7. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 4, que se selecciona de entre:

1. (1R,3S)-3-(Hidroximetil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de *tert*-butilo;
2. Metanosulfonato de ((1S,3R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2,2,3-trimetilciclopentil)metilo;
3. (1R,3S)-3-(Azidometil)-1,2,2-trimetilciclopentilcarbamato de *tert*-butilo;
4. [(1R,3S)-3-(Aminometil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *tert*-butilo;
5. Ácido (1S,3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,2,3-trimetilciclopentanocarboxílico;
6. [(1S,3S)-3-(Cianometil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *tert*-butilo;
7. [(1S,3R)-3-(Hidroximetil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *tert*-butilo;
8. (1R,3S)-3-*t*-Butoxicarbonilamino-2,2,3-trimetil-1-ciclopentilmetil éster del ácido metanosulfónico;
9. [(1S,3R)-3-(Azidometil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *tert*-butilo;
10. [(1S,3R)-3-(Aminometil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *tert*-butilo;
11. Ácido (1R,3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,2,3-trimetilciclopentanocarboxílico;
12. [(1S,3S)-3-(Cianometil)-1,2,2-trimetilciclopentil]carbamato de *tert*-butilo;
13. (1R,5R)-1-Amino-3,5,8,8-tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona;
14. (1R,5R)-3,5,8,8-Tetrametil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-1-amina;
15. (1R,5R)-1-Amino-5,8,8-trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-ona;
16. (1R,5R)-5,8,8-Trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-amina;
17. (1S,5S)-5,8,8-Trimetil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-amina; y

18. Clorhidrato de 3-(((1S,3S)-3-amino-2,2,3-trimetilciclopentil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo junto con un portador, diluyente, excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 8, en forma de un comprimido, una cápsula, un polvo, un jarabe, una solución, un aerosol o una suspensión.
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento o la prevención de la diabetes o complicaciones de la diabetes.
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico; diabetes de tipo II; tolerancia alterada a la glucosa; resistencia a la insulina; trastorno de la ingesta de alimentos; obesidad; glucosa alterada en ayunas; dislipidemia; hipercolesterolemia, o complicaciones de la diabetes que comprenden accidente cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión, enfermedad vascular periférica, neuropatía, retinopatía, enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica; enfermedades neurodegenerativas; trastornos cognitivos y enfermedades ansiolíticas.
12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en (i) la prevención o el tratamiento de la hiperglucemia (ii) la reducción del peso corporal (iii) la cicatrización de heridas (iv) la inmunomodulación (v) la reducción del dolor.