



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

Organización y
Dig: Reacción CSA Ltda

PCT
SOLICITUD

INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION

07-47111

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO NOVEDOSOS INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV, COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN, PROCESO PARA SU PREPARACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/165
A61K 31/426
A61P 3/10

71. SOLICITANTE

GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.

CORD 207/16

DOMICILIO

Neuchatel, Suiza

74. APODERADO

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

22. BOGOTÁ, D. C.,

11 MAYO 2007

(FORMA P-10)

SS,

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-047111- -00000-0000

Fecha: 2007-05-11 14:27:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 126

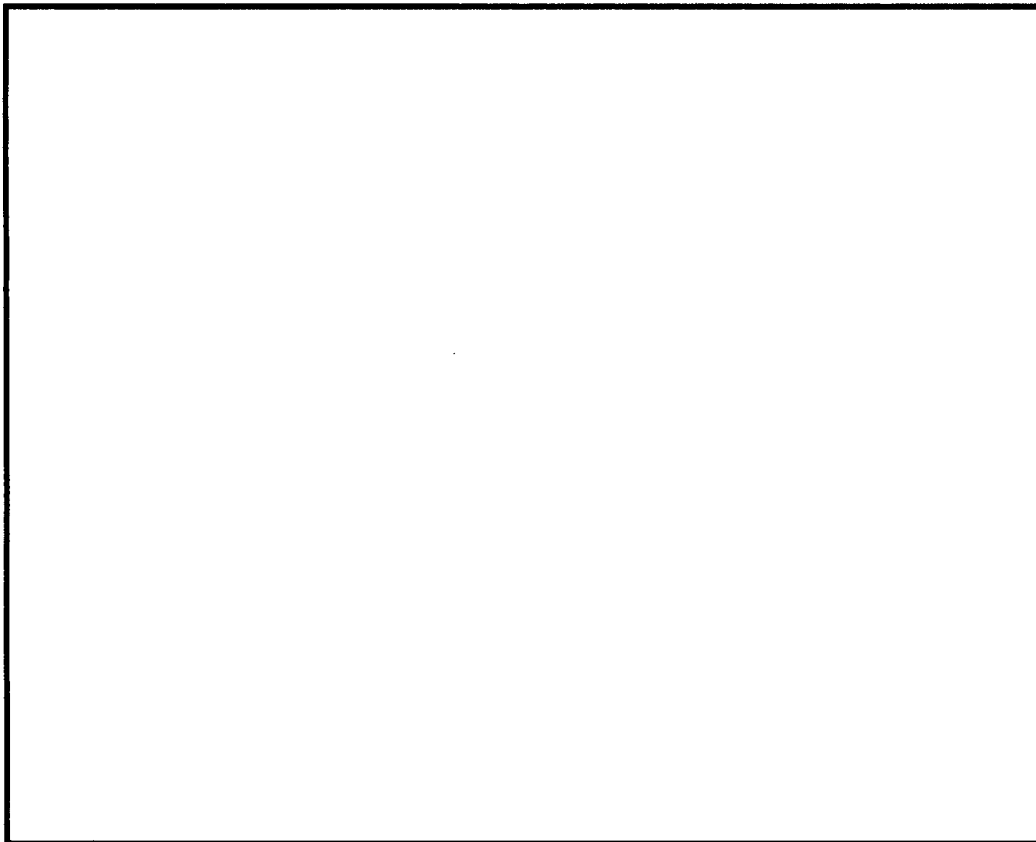
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1	SOLICITUD DE:			
☒ X	Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	
☒ X	Capítulo I	☐	Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A. Dirección: Swisscom Building, Maladiere 23 Nacionalidad o domicilio: Neuchatel, Suiza Lugar de Constitución:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12 Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67 E-mail: info@castillograu.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ X NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ Número 79.397.879 de TP 68.995 del Bogotá C.S.J.	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: Abraham THOMAS - Balasubramanian GOPALAN - Prasada Rao V.S. LINGAM - Daisy Manish SHAH Dirección: 303 Kavita Apartments, Equity Cooperative Housing Society - Flat No. 54 Block B-3, Mahavir Shikar - Flat No. 101, Enkay Square Co-operative Housing Society-Padmsree Bldg. Nacionalidad o Domicilio: Vashi, Navi, Mumbai - L.B.S. Marg, Mulund (West), Mumbai-Koparkh-rine; Navi, Mumbai - Dadar (W), Mumbai (India)			
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/IB2005/002204</u> Fecha: <u>26/07/05</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/040625 A1</u> Fecha: <u>20/04/06</u>			
6	Título (54) NOVEDOSOS INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN, PROCESO PARA SU PREPARACION AGIK 31/165 AGIP 3/10			
7	Clasificación Internacional (51) CO7D 207/16 AGIK 31/426 AGIK 31/4015			
8	Prioridad Si ☒ X No ☐	(33) País de origen <u>E.U.A.</u> _____ _____	(32) Fecha 12.10.2004- 14.10.2004- 10.12.2004- 14.12.2004	(31) Número de Solicitud 60/618,102-1096/MUM/2004- 60/635,266-1332/MUM/2004
9	Comprobante de pago N°: <u>77412</u> Fecha: _____			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.				

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA



Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

FIRMA: 

C.C. 79'397.879
de Bogotá

T.P. 68,995
del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

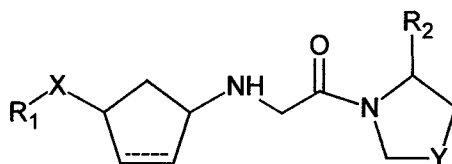
EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

.(21)	No. SOLICITUD	.(51)	INT.CL:	CO7D 207/16
.(22)	FECHA DE PRESENTACION	.(71)	SOLICITANTE:	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.
.(30)	PRIORIDAD			
.(31)	No. DE SOLICITUD	.(72)	INVENTOR(ES):	Abraham THOMAS - Balasubramanian GOPALAN- Prasada Rao V.S. LINGAM - Daisy Manish SHAH
.(32)	FECHA DE PRESENTACION			
.(33)	PAIS	E.U.A.	.(74)	APODERADO: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

.(54) TITULO: NOVEDOSOS INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN, PROCESO PARA SU PREPARACION

.(57) RESUMEN

1. Un compuesto de fórmula general (1)



(I)

en donde:

Y es -S(O)_m-, -CH₂-, CHF, ó -CF₂;

m es 0, 1, ó 2;

X es un enlace, C, -C₅ alquilo, ó -C(=O)-;

la línea punteada [---] en el anillo carbocíclico representa un doble enlace opcional;

R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, CN, -COOR³, -CONR³R⁴, -OR³, -NR³R⁴, ó NR³COR⁴;

R^2 es hidrógeno, nitrilo (-CN), COOH, o un isostero de un ácido carboxílico; (como SO_3H , CONOH, $B(OH)_2$, $PO_3R^3R^4$, $SO_2NR^3R^4$, tetrazol, $-COOR^3$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, ó $-COOCOR^3$);

R^3 y R^4 pueden ser iguales o distintos y son independientemente hidrógeno, nitro, hidroxí, ciano, formilo, acetilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o un derivado sustituido o no sustituido del ácido carboxílico,

o un análogo, forma tautomérica, regioisómero, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, polimorfo, solvato, N-óxido, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-047111- -00000-0000

Fecha: 2007-05-11 14:27:34
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 126

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 37,412
: MAYO 11 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64176540	11/05/2007	1,299,000.00

***** CONCEPTO *****

CODIGO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01	SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESEÑABLE : _____

RESEÑABLE DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Castillo Grau & Associates

Law Offices
P.O. Box 251473
Bogotá, Colombia

FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN**COLOMBIA****PODER GENERAL****(1) GLENMARK PHARMACEUTICALS
S.A.**

domiciliado en (2) Swisscom Building, Maladiere
23, Neuchatel, Suiza

nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana
Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12 en Bogotá, D.C., Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la Obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Diseños Industriales, de Nombres y Enseñas Comerciales, lo mismo que trasposos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre y domicilio, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir, y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales

Dado y firmado en (4)

Firma/Signature

Corporate Seal to be Affixed

GENERAL POWER OF ATTORNEY**(1) GLENMARK PHARMACEUTICALS
S.A.**

domiciled in (2) Swisscom Building, Maladiere
23, Neuchatel, Switzerland

hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or
Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe
Castillo-Gibsone

with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor in Bogotá, Colombia as our representatives with special ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Patents of Invention, registration of Trade or Service Marks, Industrial Designs, of Commercial Names and Ensigns, as well as assignments, extensions, renewals, changes of names and addresses, registration of licences of exploitation and licences of use referring to said actions who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights on invention and titles of invention that may be given to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquiescence or receipt, to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to intervene as plaintiff or defendant, with all necessary legal faculties. This power includes the faculties to receive, desist, compromise, transact, substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint judicial or extra-judicial attorneys.

Given and signed in (4)

Neuchâtel, this 11th January 2006

Copia Notario Veintiséis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado para su autenticación. Bogotá, D.C. Colombia

- 9 MAYO 2007

GONZALO L. DELGADO CASTRO
NOTARIO 26 ENCARGADO

glenmark PHARMACEUTICALS S.A.
Chemin de la Combeta 5
CH-2300 La Chaux-de-Fonds
+41 (0)32 729 3550 - +41 (0)32 729 3560



DECLARACION NOTARIAL
(Individual)

A los días del mes de de 2005
compareció personalmente ante mí, Notario
Público el/la señor(a)

A quien(es) doy fé de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s)
del documento que precede, declarando ante mí
que otorga(n) el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

El Notario Público

.....
(Sociedades)

El infrascrito Notario certifica: que la firma que
antecede y dice

.....
es auténtica; que el signatario desempeña el
cargo de

de **GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.**

que tiene facultad para otorgar este poder; y que
dicha compañía está domiciliada en Neuchâtel,
Suiza

y actualmente existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan por
haber examinado los documentos respectivos y
de todo ello da fe..

Dado y firmado en.....
.....

El Notario Público

(Con Apostilla)

Stahl Péquignot Lorenz Calame
Avocats & notaire
Rue du Trésor 9 (place des Halles)
Case postale 2232 - 2001 Neuchâtel
Tél. 032 729 02 02 - Fax 032 729 02 09
E-Mail: splc@vtx.ch

NOTARIAL CERTIFICATE
(Individuals)

On this th 11 day of January of 2005 6.
personally appeared before me, a Notary Public,
.....

to me known, and known to me be the person(s)
described in and who executed the foregoing
document, and he(they) duly acknowledged to
me that he(they) executed same for the uses
and purposes therein expressed.

Notary Public

.....
Fritz Stahl.....

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies: that

The preceeding signature reading Mr......

.....
George Berthoud
is authentic; that the signor at present fills the
post of vice-chairman (president) of
the board of directors with the sole
corporate signature.....

of **GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.**

and that he/she is empowered to grant this
power; and that said company is domiciled in
~~Neuchâtel~~, Switzerland La Chaux-de-Fonds

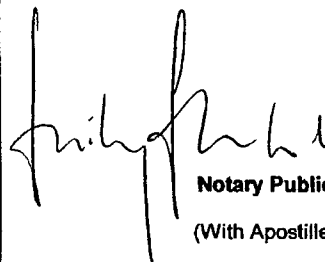
and actually exists and is organized in
La Chaux-de-Fonds/Switzerland
accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Notary

due to his/her having examined the respective

documents to which he/she, the Notary, attests.

Granted and signed
in Neuchâtel this 11th January 2006


Notary Public
(With Apostille)



Como Notario Veintiséis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha
presentado para su autenticación.
Bogotá, D.C. Colombia

- 9 MAYO 2007

IGNAZIO L. DELGADO CASTRO
NOTARIO 26 ENCARGADO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: Suisse

Le présent acte public

2. a été signé par Me Fritz Stahl,

3. agissant en qualité de notaire,

4. est revêtu du sceau/timbre de Me Fritz Stahl, notaire à Neuchâtel.---

Attesté

5. à Neuchâtel

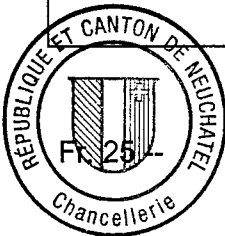
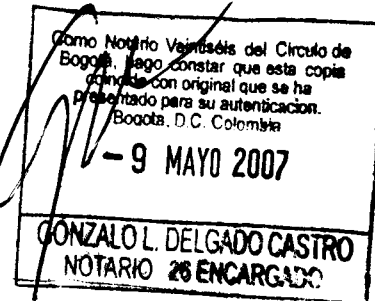
6. le 11/01/2006

7. par la chancellerie d'Etat

8. sous No 39

9. Sceau/timbre

10. Signature



Chancellerie d'Etat

A. Tschopp



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 017/06 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 24 DE ENERO DE 2006 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No.2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

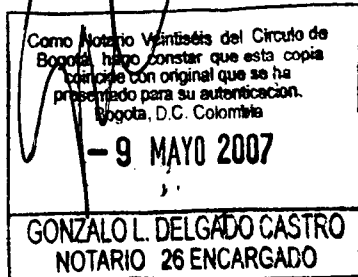
Autenticaciones que se hallan a continuación de un poder general para marcas y patentes, conferido en español y francés por la compañía **GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.**, domiciliada en Swisscom Building, Maladiere 23, Neuchâtel, Suiza, y otorgado a los Doctores **Germán Castillo Grau y/o Adriana Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone**, todos domiciliados en Carrera 13 No. 37 - 43, Piso 12, Bogotá, D.C., Colombia.

Dado en Neuchâtel, el 11 de enero de 2006. Firma ilegible.

Sello: Glenmark Pharmaceuticals S.A. – Chemin de la Combeta 5 – CH -2300 La Chaux-de-Fonds.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDADES) – El suscrito Notario certifica que la firma que antecede y dice Señor George Berthoud es auténtica; que el signatario desempeña el cargo de Presidente de la Junta Directiva con firma individual de la sociedad de **Glenmark Pharmaceuticals S.A.**; que tiene facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía está domiciliada en La Chaux-de-Fonds, Suiza, y actualmente existe y está organizada de acuerdo con las leyes de (en blanco).

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe. Dado en Neuchâtel, el 11 de enero de 2006. Firma ilegible del Notario.



Traducción Oficial No. 017/06
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

Sello: Fritz Stahl, Notario en Neuchâtel.

Sello: Stahl Péquignot Lorenz Calame – Abogados y Notario – Rue du Trésor 9
(Place des Halles) Case Postale 2232 – 2001 Neuchâtel.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - País: Suiza

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Fritz Stahl
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de Fritz Stahl, Notario en Neuchâtel

CERTIFICADO

5. - En Neuchâtel
6. - El 11 de enero de 2006
7. - Por la Cancillería de Estado
8. - Bajo el número 39
9. - República y Cantón de Neuchâtel - Cancillería.
10. - Cancillería de Estado, firma ilegible de A. Tschopp

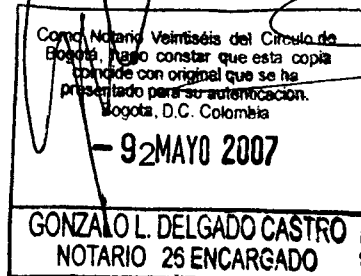
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 017/06

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., el 24 de enero de 2006.

Traducción Oficial No. 017/06
EAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minijusticia No. 2680/91



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 FEB -2 A 11:47

lucb
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

410996

Seau La Rues
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha
presentado para su autenticación.
Bogotá, D.C. Colombia

9 MAYO 2007

GONZALO L. DELGADO CASTRO
NOTARIO 26 ENCARGADO

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

9

**NOVEDOSOS INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV ,
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN, PROCESO
PARA SU PREPARACIÓN**

[1] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud provisional estadounidense No. 60/618.102, presentada el 12 de octubre de 2004, la Solicitud india de patente No. 1096/MUM/2004, presentada el 14 de octubre de 2004, Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/635,266, presentada el 10 de diciembre del 2004; Solicitud india de patente No. 1332/MUM/2004, presentada el 14 de diciembre de 2004, todas las cuales se incorporan a la presente mediante referencia.

Campo de la invención

[2] La presente invención se relaciona con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), composiciones farmacéuticas que los contienen, métodos para prepararlas, métodos para tratar una afección que se regula o normaliza mediante la inhibición de la DP-IV (como diabetes tipo II).

Antecedentes de la invención

[3] Por diabetes suele entenderse un proceso patológico derivado de múltiples factores causales que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma o hiperglucemia en el estado de ayuno o después de la administración de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La hiperglucemia persistente o incontrolada se asocia con un aumento de la morbilidad y mortalidad prematuras. A menudo la homeostasis anormal de la glucosa se asocia tanto directa como indirectamente con alteraciones del metabolismo de los lípidos, las lipoproteínas, apolipoproteína y otras enfermedades metabólicas y hemodinámicas. Los pacientes aquejados de diabetes mellitus tipo 2 tienen un aumento del riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluidos enfermedad coronaria, ACV, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía, retinopatía. En consecuencia, el control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, la hipertensión reviste importancia en el manejo clínico y el tratamiento de la diabetes mellitus.

[4] Existen dos formas generalmente reconocidas de diabetes, los tipos I y II. En la diabetes tipo I (también conocida como diabetes mellitus insulino dependiente (DMID)) los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula la utilización de la glucosa. En la diabetes tipo II (también conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)) los pacientes suelen tener niveles plasmáticos de insulina que son iguales o incluso más altos de los de los sujetos no diabéticos; con todo, estos pacientes han desarrollado una resistencia al efecto estimulante de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, cuales son el músculo, el hígado y el tejido adiposo, los niveles plasmáticos de insulina, aunque elevados, son insuficientes para superar la pronunciada resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina no se debe en principio a una disminución del número de receptores de insulina sino un defecto de la unión de insulina posterior al receptor que aún no se ha terminado de dilucidar. La resistencia a insulina da lugar a una insuficiente activación de la captación, la oxidación y el almacenamiento de la glucosa en el músculo, una represión inadecuada de la insulina sobre la lipólisis en el tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado.

[5] Los tratamientos disponibles para la diabetes tipo II, que no han sufrido cambios sustanciales en muchos años, tienen limitaciones reconocidas. Aunque el ejercicio físico y la reducción de la ingestión de calorías en la dieta mejoran de manera importante el problema diabético, la adherencia de los pacientes a este tratamiento es muy deficiente a causa del firmemente entroncado estilo de vida sedentario y el exceso del consumo de alimentos, sobre todo aquellos altos en grasas saturadas. Al aumentar el nivel plasmático de insulina con la administración de sulfonilureas (p.ej. tolbutamida, glipizide) o meglitinida, las cuales estimulan a las células β del páncreas a segregar más insulina, o por la inyección de insulina cuando las sulfonilureas o la meglitinida se tornan ineficaces, pueden dar lugar a concentraciones de insulina suficientemente altas para estimular a los tejidos resistentes a la insulina. No obstante, la administración de insulina o secretagogos de la insulina (sulfonilureas o meglitinida) puede ocasionar niveles peligrosamente bajos de glucosa en plasma, un nivel elevado de resistencia a la insulina debido a niveles plasmáticos aún más altos de insulina. Las biguanidas pueden aumentar la sensibilidad a la insulina dando lugar a cierta corrección de la hiperglucemia. No obstante, dos biguanidas, fenformin y metformin, pueden inducir acidosis láctica, náuseas y diarrea. El metformin tiene menos efectos secundarios que el fenformin y se suele prescribir con mayor frecuencia para el tratamiento de la diabetes tipo II.

[6] Las glitazonas (es decir, 5-benciltiazolidine-2,4-dionas) constituyen una clase recientemente descrita de compuestos que pueden mejorar muchos de los síntomas de la diabetes tipo II. Estos agentes aumentan en grado sustancial la sensibilidad a la insulina en el músculo, el hígado y el tejido adiposo en varios modelos animales de diabetes tipo II dando lugar a la corrección parcial o completa de los niveles plasmáticos elevados de glucosa sin que sobrevenga hipoglucemia. Las glitazonas que se encuentran actualmente en el mercado son los agonistas de the receptor activado del proliferador de los peroxisomas (PPAR), sobre todo el subtipo PAR-gamma. En general se cree que el agonismo PAR-gamma es responsable de la mejora de la sensibilización a la insulina que se observa con las glitazonas. Los últimos agonistas PAR que se están investigando para el tratamiento de la diabetes tipo II, los agonistas de los tipos alfa, gamma o delta, o una combinación de los mismos, en muchos casos difieren químicamente de las glitazonas (es decir, no son tiazolidinedionas). Se han presentado efectos secundarios

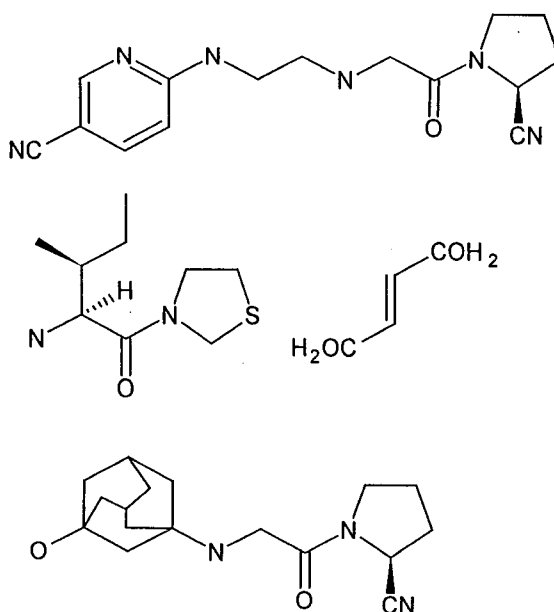
12

serios (p.ej. toxicidad hepática) con algunos agonistas PAR, como la troglitazona.

[7] Otros tratamientos se encuentran en investigación, incluido el tratamiento con inhibidores de la alfa-glucosidasa (p.ej., la acarbosa) y los inhibidores de la fosfatasa-1B (PTP-1B) de la tirosina de las proteínas.

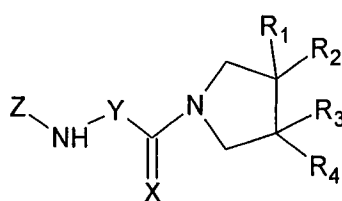
[8] Los compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-IV ("DP-IV" o "DP-IV") también se encuentran en investigación como fármacos que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes, en especial la tipo II. Véanse, por ejemplo, WO 97/40832, WO 98/19998, Patente estadounidense No. 5.939.560, *Bioorg. Med. Chem. Let.* 6(10):1 163-1 166 (1996), *Bioorg. Med. Chem. Let.* 6(22):2745-2748 (1996). La utilidad de los inhibidores de la DP-IV en el tratamiento de la diabetes tipo II se basa en el hecho de que la DP-IV fácilmente inactiva *in vivo* desactiva fácilmente al péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y al péptido inhibitorio gástrico (GIP). El GLP y el 1GIP son incretinas que se producen cuando se consumen alimentos. Las incretinas estimulan la producción de insulina. La inhibición de DP-IV conduce a una disminución de la desactivación de las incretinas, lo cual a su vez da lugar a un aumento de la eficacia con que las incretinas estimulan la producción de insulina por el páncreas. La inhibición de la DP-IV por tanto da lugar en un aumento del nivel de insulina sérica. Lo ventajoso es que como las incretinas son producidas por el organismo únicamente cuando se consume alimento, no es de esperarse que la inhibición de la DP-IV aumente el nivel de insulina en horarios inadecuados, como entre las comidas, lo cual podría llevar a un nivel excesivamente bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Por esta razón, es de esperarse que la inhibición de la DP-IV aumente la insulina sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, que es un efecto secundario peligroso que se asocia con el uso de secretagogos de insulina. Se necesitan inhibidores mejorados de la DP-IV para lograr un mejor tratamiento de la diabetes.

[9] A continuación se muestran los inhibidores de la DP-IV que han llegado a etapas avanzadas en estudios clínicos en los seres humanos:



[10] Las fórmulas A, B, C son Novartis NVP-DP-728, Probiofármaco P32/98, Novartis NVP-LAF-237, respectivamente. Otros agentes antidiabéticos se describen en WO 2003/084940, JMC (2003) 46(13):2774-2789, WO 03/037327, EP 1354882 A1, Patente estadounidense No. 6.011.155, WO 00/34241, Patente estadounidense No. 6.166.063.

[11] Publicación de solicitud de patente japonesa No. JP 2004-26820, Publicación de patente internacional No. WO2002/0384541, Publicación de patente estadounidense No. 2004/0072892 revelan derivados de la cianopirrolidina que tienen actividad de inhibición de la DP-IV. Según US 2004/0072892, estos compuestos tienen la fórmula:



en donde:

R^1 es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tienen de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o R^1 y R^2 juntos forman un oxo, un grupo hidroxiimino, un grupo alcoxiimino que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alquilideno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o R^3 y R^4 juntos forman un oxo, un grupo hidroxiimino, un grupo alcoxiimino que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alquilideno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

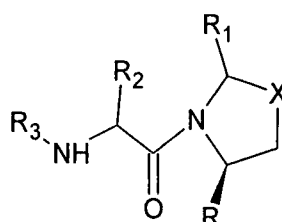
X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

Y es $-C^5R^6-$ (en donde R^5R^6 son iguales o distintos, cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo alquenilo opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono), o $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ (en donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son iguales o distintos, cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o R^7 y R^9 juntos con el átomo de carbono al cual están ligados forman un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquenilo opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos de carbono, un grupo bicicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, o un grupo bicicloalquenilo opcionalmente sustituido que tiene de 5 a 10 átomos de carbono) y

14

Z es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o YZ juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[12] Las solicitudes de publicación de patente estadounidense Nos. 2004/0121964; 2004/0259843 revelan compuestos de la fórmula:



en donde

X es CH₂, CHF, o CF₂,

R es alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, ciano, carbonilo heterocíclico, R₄R₅NC(O)-, B(OR₆)₂, (1,2,3)-dioxoborolano o 4,4,5,5-tetrametil-(1,2,3)-dioxoborolano,

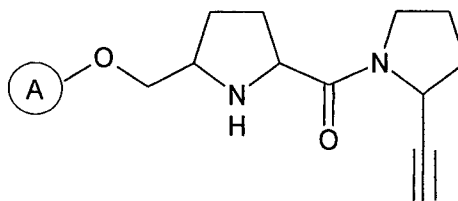
R¹ es alcoxialquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquenilo, alquinilo, alquenilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciano, haloalquilo, haloalquenilo, heterocicloalquilo, o hidroxialquilo,

R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, o hidroxialquilo; o bien

R₂ y R₃ tomados en su conjunto con los átomos a los cuales están ligados forman un heterociclo mono o bicíclico particular, y

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alquilo, o arilalquilo. Según las solicitudes, estos compuestos inhiben la DP-IV y son útiles para la prevención o el tratamiento de la diabetes (en especial la diabetes tipo II), la hiperglucemia, el síndrome X, la hiperinsulinemia, la obesidad, aterosclerosis, diversas enfermedades de la inmunomodulación.

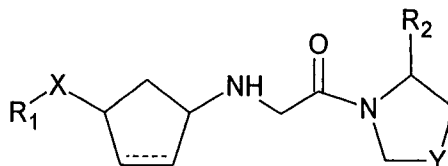
[13] Publicación Internacional No. WO 2005/023762 revela compuestos de la fórmula:



en donde A es un grupo particular arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico. Según la solicitud, estos compuestos inhiben la DP-IV y son útiles para la prevención o el tratamiento de la diabetes, la hiperglucemia, el síndrome X, la hiperinsulinemia, la obesidad, trastornos de la saciedad, aterosclerosis, diversas enfermedades de la inmunomodulación.

Resumen de la invención

[14] La presente invención se relaciona con compuestos novedosos útiles como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV) de la fórmula:



(I)

en donde:

Y es $-S(O)_m$, $-CH_2-$, CHF, o $-CF_2$;

m es 0, 1, ó 2;

X es un enlace, C, $-C_3$ alquilo (p.ej., $-CH_2-$), o $-C(=O)-$;

La línea punteada $[- -]$ en el anillo carbocíclico representa un doble enlace opcional;

R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, CN, $-COOR^3$, $CONR^3R^4$, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, o NR^3COR^4 ;

R^2 es hidrógeno, ciano, COOH, o un isostero de un ácido carboxílico (como SO_3H , $CONOH$, $B(OH)_2$, $PO_3R^3R^4$, $SO_2NR^3R^4$, tetrazol, $-COOR^3$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, o $-COOCOR^3$); y

R^3 y R^4 pueden ser iguales o distintos y son independientemente hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, formilo, acetilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido o análogos de derivados del ácido carboxílico sustituido o no sustituido, profármacos, formas tautoméricas, regioisómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, polimorfos, solvatos, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[15] Según una versión, $-X-R^1$ no es $-(CH_2)_dR^5-Z-R^6$, en donde

R^5 y Z son independientemente $-C(O)-$, $-NR^7$, $-O-$, o $-S(O)_m-$,

R^6 es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido,

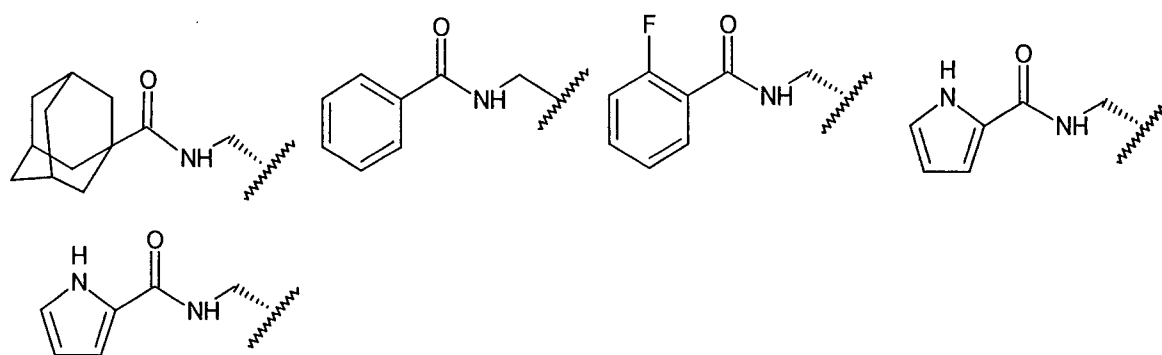
cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido,

R^7 es hidrógeno, hidroxilo, acetilo, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido,

m es 0, 1, ó 2, y

d es 0, 1, ó 2.

Según otra versión, $-X-R^1$ no es:



[16] Lo preferido es donde X es un enlace.

[17] Lo que más se prefiere es donde X es $-CH_2-$.

[18] Lo que más se prefiere es donde X es $-CH_2-CH_2-$.

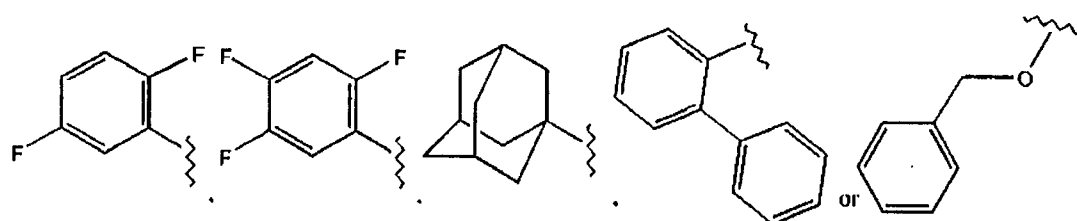
[19] Lo que más se prefiere es donde X es $-C(=O)-$.

[20] Lo que más se prefiere es donde Y es CH_2 .

[21] Lo que más se prefiere es donde Y es CHF.

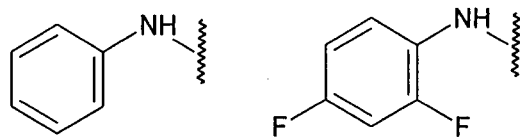
[22] Lo que más se prefiere es donde R^1 se elige de entre ciano, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, $-NR^3COR^4$, o $-NR^3R^4$, en donde R^3R^4 pueden ser iguales o distintos y se elige independientemente de entre hidrógeno, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o arilalquilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^3R^4 pueden ser iguales o distintos seleccionados independientemente de entre hidrógeno, alcoxi sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido.

[23] Lo que más se prefiere es cuando R^1 representa $-NR^3R^4$, en donde R^3R^4 pueden ser iguales o distintos y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o el grupo

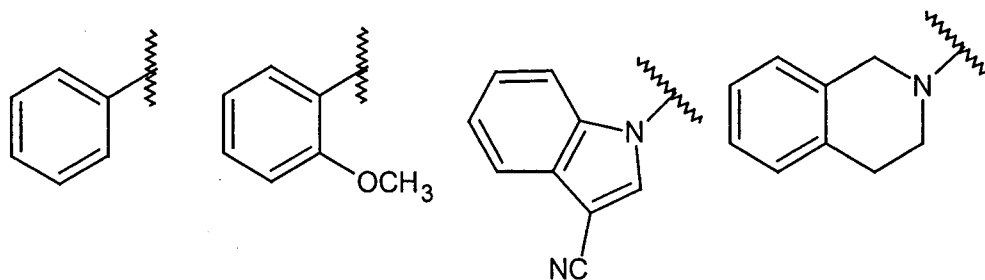


19

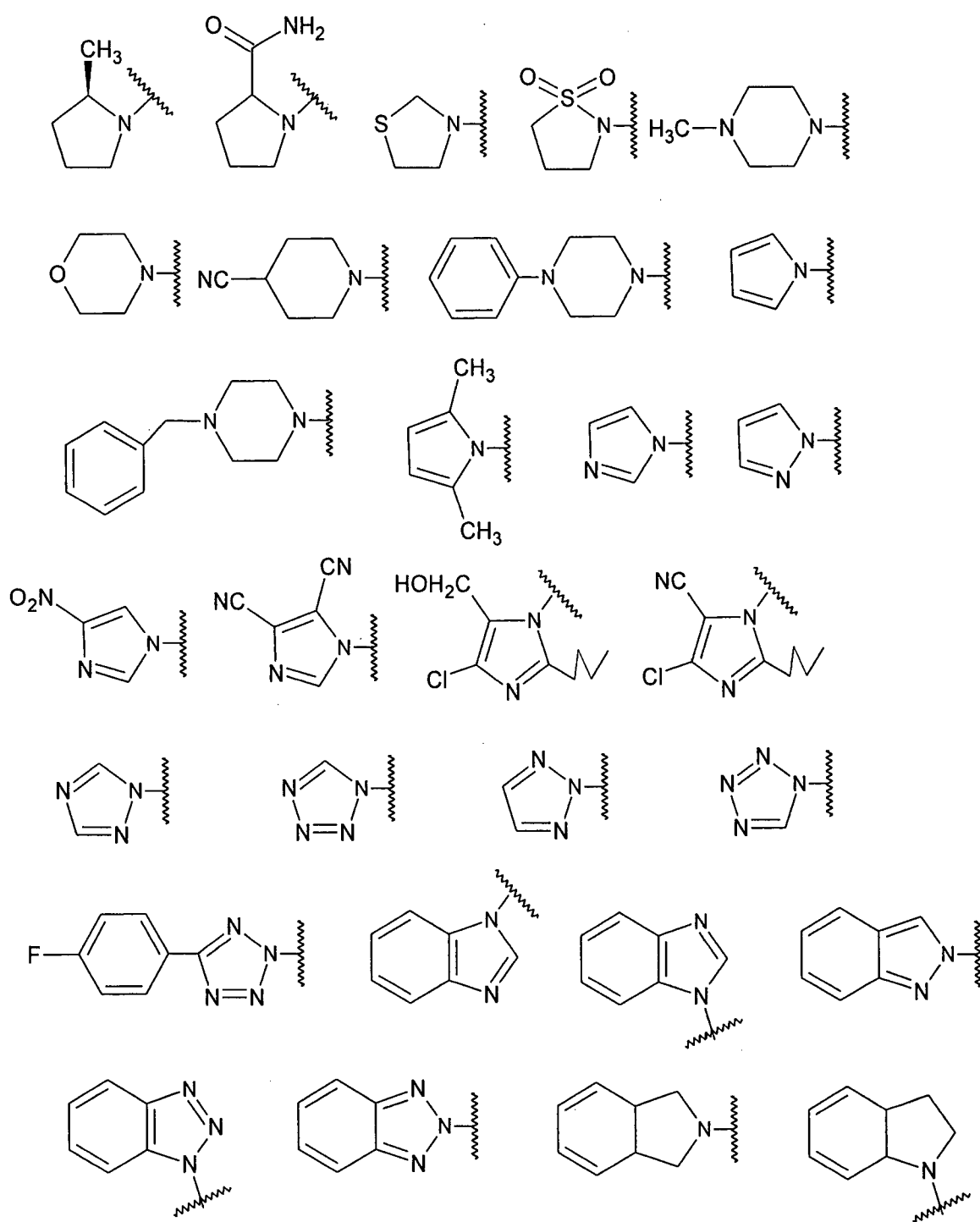
[24] Lo que más se prefiere es cuando R^1 representa $-NR^3COR^4$ en donde R^3R^4 pueden ser iguales o distintos y se eligen independientemente de entre hidrógeno o amino sustituido o no sustituido seleccionado de entre



[25] Lo que más se prefiere es donde R se elige de entre



18



- [26] Lo que más se prefiere es donde R^1 es un grupo ciano.
- [27] Lo que más se prefiere es donde R^1 es un grupo fenilo.
- [28] Lo que más se prefiere es donde R^1 es un grupo 2-metoxi-fenilo.
- [29] Lo que más se prefiere es donde R^1 es un grupo 3-ciano-indol-1-ilo.
- [30] Lo que más se prefiere es donde R^1 es un grupo 1,2,3,4 tetrahidro-isoquinolin-2-ilo.
- [31] Lo que más se prefiere es donde R^1 es un grupo piperazin-1-ilo N-4 sustituido.
- [32] Lo que más se prefiere es donde el sustituyente N-4 en el piperazin-1-ilo N-4 sustituido es metilo.
- [33] Lo que más se prefiere es donde el sustituyente N-4 en el piperazin-1-ilo N-4 sustituido es fenilo.
- [34] Lo que más se prefiere es donde el sustituyente N-4 en el piperazin-1-ilo N-4

sustituido es bencilo.

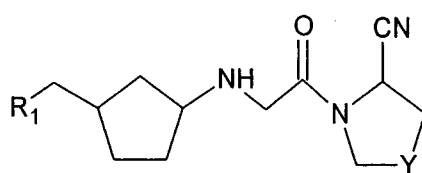
- [35] Lo que más se prefiere es donde R^1 es imidazol-1-ilo.
- [36] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 1,2,4 triazol-1-ilo.
- [37] Lo que más se prefiere es donde R^1 es morfolin-1-ilo.
- [38] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 4-nitro-imidazol-1-ilo.
- [39] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 4-ciano-piperidin-1-ilo.
- [40] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 4-carboxamido-pirolidin-1-ilo.
- [41] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 3-tiazol-1-ilo.
- [42] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 2-ciano-pirolidin-1-ilo.
- [43] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-ilo.
- [44] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 2-Butil-4-cloro-5-hidroximetil-1*H*-imidazol-1-ilo.
- [45] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 2-Butil-4-cloro-5-ciano-1*H*-imidazol-1-ilo.
- [46] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 1*H*-Benzo[d]imidazol-1-ilo.
- [47] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 2*H*-Benzo[d] [1,2,3] triazol-1-ilo.
- [48] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 2*H*-benzo[d] [1,2,3] triazol-2-ilo.
- [49] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 2,5-dimetil-1*H*-azol-1-ilo.
- [50] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 2*H*-1,2,3,4-Tetraazol-2-ilo.
- [51] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 5-(4-Fluorofenil)-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo.
- [52] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 4,5-diciano-1*H*-imidazol-1-ilo.
- [53] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 2-Ciano-1*H*-azol-1-ilo.
- [54] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 1*H*-pirazol-1-ilo.
- [55] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 1,2,3 triazol-1-ilo.
- [56] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 1,2,3 triazol-2-ilo.
- [57] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 1*H*-Indazol-1-ilo.
- [58] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 2*H*-Indazol-2-il
- [59] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 2,3 dihidro-1*H*-indol-1ilo.
- [60] Lo que más se prefiere es donde R^1 es 2,3 dihidro-1*H*-isoindol-2-ilo.
- [61] Lo que más se prefiere es donde R^1 es $-NR^3R^4$.
- [62] Lo que más se prefiere es donde R^1 es $-NR^3COR^4$
- [63] Lo que más se prefiere es donde R^3 es hidrógeno.
- [64] Lo que más se prefiere es donde R^4 es hidrógeno.
- [65] Lo que más se prefiere es donde R^4 es anilina.
- [66] Lo que más se prefiere es donde R^4 es 2,4-difluoro-anilina.
- [67] Lo que más se prefiere es donde R^2 es hidrógeno.
- [68] Lo que más se prefiere es donde R^2 es un grupo ciano (-CN).

[69] Lo que más se prefiere es donde la línea punteada [---] en el anillo carbocíclico representa un enlace.

[70] Lo que más se prefiere es donde el anillo carbocíclico de fórmula (I) no contiene ningún doble enlace.

[71] El anillo de ciclopentano o ciclopenteno de la fórmula (I) que portun sustituyentes en sus posiciones 1 y 3 puede caer dentro de una geometría cis o trans. Dado que los átomos de carbono en las posiciones 1 y 3 son quirales, puede haber hasta 2 pares de enantiómeros. En consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden preparar como un diastereómero único o una mezcla de diastereómeros (por ejemplo, una mezcla racémica). Dichos diastereómeros únicos o mezclas de diastereómeros caen dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden incluir uno o más átomos de carbono adicionales asimétricamente sustituidos. Esto puede dar lugar a estereoisómeros adicionales y en cada caso se entenderá que la invención se extiende para cubrir dichos estereoisómeros, incluidos enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas.

[72] Conforme a una versión preferida, el compuesto de la presente invención posee la fórmula (I-A):

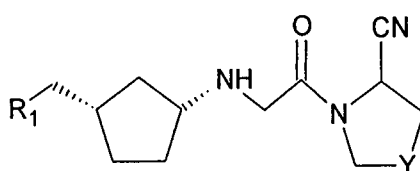


(I-A)

en donde

Y es CH₂ o CHF, y

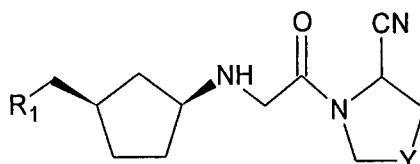
R¹ es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. De preferencia, R¹ es un nitrógeno sustituido o no sustituido que contiene un anillo heterocíclico o un nitrógeno sustituido o no sustituido que contiene heteroarilo. Más de preferencia, R¹ está ligado al resto del compuesto por medio de un átomo de nitrógeno en el heteroarilo o el anillo heterocíclico. Algunos ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos adecuados que contienen nitrógeno, grupos heteroarilarilo sustituidos o no sustituidos que contienen nitrógeno incluyen:



(I-B)

en donde Y y R¹ se definen igual que en el párrafo precedente [72]

[74] Según otra versión más preferida, el compuesto posee la fórmula (1-C):



(I-C)

en donde Y y R¹ se definen igual que en el párrafo precedente [72].

[75] Los compuestos representativos de la presente invención se especifican más adelante. No se interpretará la presente invención como si se limitase a ellos.

[76] (1SR, 3RS)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentan-1-carboxamida

[77] (2S)-1-{2-[(3SR, 1RS)-3-Cianociclopentilamino]acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo

[78] (2S)-1-{2-[(3SR, 1RS)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-2-pirrolidino carbonitrilo

[79] (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo

[80] clorhidrato de (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo

[81] (2S)-1-{2-[(3R, 1S)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo

[82] (2S, 4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo

[83] (2S, 4S)-1-{2-[(3R, 1S)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo

[84] 3-((1R, 3R)-3-{2-[(2S, 4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentil)propanonitrilo

[85] (2S)-1-((1SR, 3RS)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentil-metil)pirrolidin-2-carboxamida

[86] (2S)-1-(2-{(3SR, 1RS)-3-[2S)-2-Cianopirrolidin-1-ilcarbonil]ciclopentilamino}-acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

[87] N1-Benciloxi-(1SR, 3RS)-3-{2-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}-ciclopentan-1-carboxamida

[88] N1-Fenil-N3-((1S, 3R)-3-{2-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}-

ciclopentilmetil)urea

[89] N1-(2,4-Difluorofenil)-N3-((1 S,3R)-3-{2-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetil-amino}ciclopentilmetil)urea

[90] (2S, 4S)-1-{2-[(1R, 3R)-3-Bencilciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-il cianuro

[91] (2S, 4S)-4-Fluoro-1-{2-[(1 R,3 R)-3-(2-metoxibencilciclopentilamino)acetil]-pirrolidin-2-carbonitrilo

[92] (2S)-1-{2-[(3RS, 1RS)-3-(3-Tiazolidinailmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

[93] (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1,1-Dioxo-2-isotiazolidinilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

[94] (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-Morfolinometilciclopentilamino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrilo

[95] (2S)-1-{2-[(3SR, 1RS)-3-(4-Metilpiperazinometil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

[96] (2S)-1-{2-[(3SR, 1RS)-3-(4-Cianopiperidinilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

[97] (2S)-1-{2-[(3SR, 1RS)-3-(4-Bencilpiperazinometil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

[98] (2S)-1-{2-[(1S, 3R)-3-(4-Fenilpiperazinometil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo

[99] (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(2,5-dimetil-1H-1-pirrolilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo

[100] (2S, 4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(2,5-Dimetil-1H-1-pirrolilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[101] 1-((1S, 3R)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilmetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

[102] (2S, 4S)-1-{2-[(3SR, 1RS)-3-(2-Ciano-1H-pirrol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[103] (2S)-1-{2-[(1S, 3R)-3-(1H-Pirazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil} pirrolidin-2-carbonitrilo

[104] (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1-imidazolilmetil)ciclopentilamino]acetil} pirrolidin-2-carbonitrilo

[105] (2S)-1-{2-[(3SR, 1RS)-3-(1H-4-Nitro-1-imidazolilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo

[106] (2S)-1-{2-[(3SR, 1RS)-3-(2-Butil-4-cloro-5-hidroximetil-1H-1-imidazolilmetil)-ciclopentilamino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrilo

[107] 2-n-Butil-4-cloro-1-((1SR, 3RS)-3-{2-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetil-

24

amino}ciclopentilmetil)-1H-5-imidazolcarbonitrilo

[108] 1-((1SR, 3RS)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilmetil)-1H-4,5-imidazoldicarbonitrilo

[109] 1-((1S, 3R)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilmetil)-1H-4,5-imidazoldicarbonitrilo

[110] (2S)-1-{2-[(1S, 4R)-4-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)-2-ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo

[111] (2S)-1-{2-[(3SR, 1RS)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo

[112] (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo

[113] clorhidrato de (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo

[114] maleato de (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo

[115] (2S)-1-{2-[(3R, 1S)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo

[116] (2S, 4S)-1-{2-[(3SR, 1RS)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[117] (2S, 4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[118] clorhidrato de (2S, 4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[119] metanosulfonato de (2S, 4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[120] oxalato de (2S, 4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[121] succinato de (2S, 4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[122] 2-oxoglutarato de (2S, 4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[123] benzoato de (2S, 4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[124] salicilato de (2S, 4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[125] bencenosulfonato de (2S, 4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[126] ácido (2S, 4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-

1
2

ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilonaftalene-1,5-disulfónico

[127] (2S, 4S)-1-{2-[(1S, 3R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[128] (2S, 4S)-4-Fluoro-1-{2-[(1R, 3R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

[129] (4S)-3-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-1,3-Tiazolan-4-carbonitrilo

[130] 1-[(3S)-3-Fluoropirrolidin-1-il]-2-[(1S, 3S)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-1-etanona

[I31] (2S)-1-{2-[(1S, 3R)-3-(2H-1,2,3-Triazol-2-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo

[132] (2S, 4S)-1-{2-[(1R, 3R)-3-(1H-1,2,3-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[133] (2S, 4S)-1-{2-[(1R, 3R)-3-(2H-1,2,3-Triazol-2-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

[134] (2S)-1-(2-[(3S, 1R)-3-[1H-1,2,3,4-Tetraazol-1-ilmetil]ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

[135] maleato de (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-[1H-1,2,3,4-Tetraazol-1-ilmetil]ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

[136] (2S)-1-{2-[(1S, 3R)-3-(1H-1,2,3,4-Tetraazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo

[137] (2S)-1-(2-{(3S, 1R)-3-[5-(4-Fluorofenil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetil]ciclopentilamino}acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

[138] (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(2,3-Dihidro-1H-1-indolilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo

[139] 1-((1S, 3R)-3-{2-[(2S, 4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilmetil)-1H-3-indolcarbonitrilo

[140] (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(2,3-Dihidro-1H-2-isoindolilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo

[141] (2S, 4S)-4-Fluoro-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

[142] (2S)-1-{2-[(1S, 3R)-3-(2H-Indazol-2-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

[143] (2S)-1-{2-[(1S, 3R)-3-(1H-Indazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

[144] (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-Benzo[d]imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

26

[145] (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(2H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil} pirrolidin-2-carbonitrilo

[146] (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-ilmetil)ciclopentilamino]acetil} pirrolidin-2-carbonitrilo

[147] 1-((1SR, 3RS)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilcarboxamido)adamantino

[148] 1-((1SR, 3RS)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilcarboxamido)-2,5-difluorobenceno

[149] 1-((1SR, 3RS)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidino-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilcarboxamido)-2,4,5-trifluorobenceno

[150] 1-((1SR, 3RS)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilcarboxamido)-2-fenilbenceno

[151] Sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores compuestos.

[152] Todavía otra versión es una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (p.ej., uno o más vehículos o diluyentes).

[153] La presente invención también incluye un método para tratar un padecimiento que se regula o normaliza a través de la inhibición de la DP-IV en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[154] Según una versión, la presente invención proporciona un método para:

- (a) tratar un trastorno metabólico, diabetes tipo II, deterioro de la tolerancia a la glucosa (DTG), deterioro de la glucemia en ayuno (DGA), trastornos de la ingestión de alimentos, obesidad, dislipidemia, o dispepsia funcional (como síndrome del intestino irritable),
- (b) hacer descender la glucemia,
- (c) prevenir o tratar la hiperglucemia,
- (d) retrasar el avance del deterioro de la tolerancia a la glucosa (DTG) hacia la diabetes tipo II,
- (e) retrasar el deterioro de diabetes tipo II que no requiere insulina a diabetes tipo II que requiere insulina,
- (f) aumentar el número o el tamaño de las células beta,
- (g) prevenir o tratar la degeneración de las células beta, como la apoptosis de las células beta, o
- (h) regulación del apetito o inducción de la saciedad.

El método incluye administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o la composición farmacéutica de la presente invención.

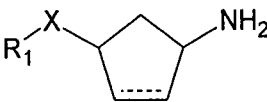
[155] Otra versión es un método de tratamiento o profilaxis de la diabetes (como la

23

diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDM)), deterioro de la homeostasis de la glucosa, deterioro de la tolerancia a la glucosa (DTG), infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, trastornos del crecimiento, fragilidad, artritis, rechazo de aloinjertos en trasplante, enfermedades autoinmunes, sida, trastornos alérgicos, enfermedades intestinales, enfermedad intestinal inflamatoria (incluido el síndrome inflamatorio intestinal crónico y la enfermedad intestinal inflamatoria (como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa)), obesidad, anorexia nervosa, osteoporosis, hiperglucemia, síndrome X, complicaciones de la diabetes, hiperinsulinemia, aterosclerosis (o una enfermedad relacionada), enfermedades de la inmunomodulación, o síndrome metabólico en un sujeto administrándole al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o la composición farmacéutica de la presente invención.

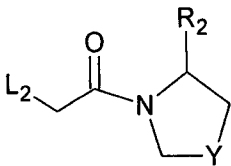
[156] Todavía otra versión es un método para tratar deterioro de la tolerancia a la glucosa no resistente a la insulina con el fin de prevenir o retrasar el desarrollo de la diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDM) en un sujeto administrándole al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o la composición farmacéutica de la presente invención.

[157] Todavía otra versión es un método para preparar un compuesto de fórmula (I) arriba acoplándole un compuesto de la fórmula



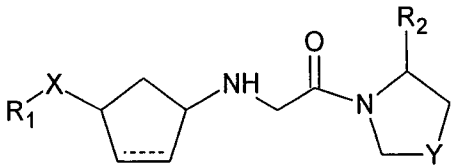
(3)

(en donde R¹ y X son como se definieron arriba con respecto a la fórmula (1)) con un compuesto de la fórmula



(4)

(en donde L² es un grupo saliente y R² y Y son como se definieron arriba con respecto a la fórmula (1)) para formar un compuesto de fórmula (I):



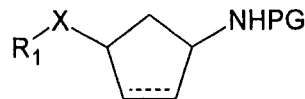
(I)

De preferencia, la reacción de acople se lleva a cabo en un solvente inerte en presencia de una base. La reacción de acople de preferencia se lleva a cabo a una temperatura que varía desde cerca de -15°C hasta cerca de 110°C. La reacción de acople de preferencia se

26

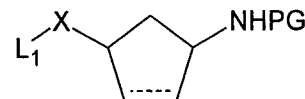
lleva a cabo durante cerca de 1 hora hasta cerca de 7 días.

[158] El compuesto de fórmula (3) se puede preparar mediante la desprotección de un compuesto de la fórmula



(2)

(en donde PG es un grupo protector). El compuesto protegido se puede preparar acoplando un compuesto de la fórmula R'-H con un compuesto de la fórmula (1)



(1)

(en donde L¹ es un grupo saliente). De preferencia, esta reacción de acople se lleva a cabo en un solvente inerte en presencia de una base. Esta reacción de acople de preferencia se lleva a cabo a una temperatura que varía desde cerca de -15°C hasta cerca de 110°C. La reacción de acople de preferencia se realiza durante cerca de 2 horas hasta cerca de 7 días. Los solventes inertes adecuados para las reacciones de acople incluyen, pero sin limitaciones, tetrahidrofurano, dimetilformamida, diclorometano, mezclas de los mismos. Los grupos salientes adecuados L¹ y L² incluyen, pero sin limitaciones, bromo, cloro, yodo, O-tolueno sulfonilos y O-metilo sulfonilos.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

[159] El término “arilo” se refiere a un radical aromático que tiene en el intervalo de 6 hasta 14 átomos de carbono como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo y similares.

[160] El término “arilalquilo” se refiere a un grupo arilo como se definió arriba, directamente enlazado a un grupo alquilo, p.ej., -CH₂C₆H₅, -C₂H₅C₆H₅ y similares.

[161] El término “anillo heterocíclico” se refiere a un radical de anillo estable de 3 a 15 elementos que consta de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados de entre el grupo compuesto por nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para efectos de la presente invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, el cual puede incluir sistemas de anillos fusionados, unidos por puentes o spiro, los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre del radical de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados en diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno opcionalmente puede estar cuaternizado; el radical de anillo puede estar parcial o completamente saturado (es decir, heteroaromático o heteroarilo. Algunos ejemplos de dichos radicales de anillo heterocíclico incluyen, pero sin limitaciones, azetidino,

29

acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizinilo, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piridilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazoilo, imidazolilo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxasólidoínilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxasólidoínilo, morfonilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, díoxafosfolanilo, oxadiazolilo, cromanilo, isocromanilo y similares. El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé lugar a la creación de una estructura estable.

[162] El término “heteroarilo” se refiere a un radical de anillo heterocíclico aromático. El radical de anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé lugar a la creación de una estructura estable.

[163] El término “heteroarilalquilo” se refiere a un radical de anillo heteroarilo como se definió arriba enlazado directamente a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que dé lugar a la creación de una estructura estable.

[164] El término “heterociclilo” se refiere al radical de anillo heterocíclico como se definió arriba. El radical de anillo heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé lugar a la creación de una estructura estable.

[165] El término “heterociclilalquilo” se refiere al radical de anillo heterocíclico directamente enlazado a un grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que dé lugar a la creación de una estructura estable.

[166] El término “alquilo” se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada (solamente de átomos de carbono e hidrógeno), que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula por un enlace simple, p.ej., metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropil), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), y similares.

[167] El término “alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser una cadena recta o ramificada que tiene de 2 hasta cerca de 10 átomos de carbono, p.ej., etenilo, 1-propenilo, 2-propenil

34

(allil), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

[168] El término “alquinilo” se refiere a un radical hidrocarbilo de cadena recta o ramificada que tiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono, y que tiene en el intervalo de 2 hasta cerca de 12 átomos de carbono (siendo preferidos los radicales que tienen en el intervalo de 2 hasta cerca de 10 átomos de carbono), p.ej., etinilo, propinilo, butnilo y similares.

[169] El término “alcoxi” denota un grupo alquilo unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Ejemplos representativos de esos grupos son $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ y similares.

[170] El término “cicloalquilo” denota un sistema de anillo no aromático mono o multicíclico de 3 hasta cerca de 12 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen perhidronaftilo, grupos adamantilo y norbornilo grupos, grupo cíclico unido por puente o grupos espirobicíclicos, p.ej., espiro (4,4) non-2-ilo.

[171] El término “cicloalquilalquilo” se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que tiene de 3 hasta cerca de 8 átomos de carbono directamente unidos a un grupo alquilo el cual luego se une a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que dé lugar a la creación de una estructura estable, como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, y similares.

[172] El término “cicloalquenilo” se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que tiene de 3 hasta cerca de 8 átomos de carbono con por lo menos un doble enlace carbono-carbono, como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y similares.

[173] A menos que se especifique lo contrario, el término “sustituido” como se usa en este contexto se refiere a la sustitución con uno o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo ($=O$), tio ($=S$), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterociclicilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^y$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, $-ONO_2$, en donde R^x , R^y y R^z se seleccionan

independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterociclilalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. Según una versión, los sustituyentes de los grupos “sustituidos” arriba mencionados no se pueden sustituir más. Por ejemplo, cuando el sustituyente del “alquilo sustituido” es “arilo sustituido”, el sustituyente del “arilo sustituido” no puede ser un “alquenilo sustituido”.

[174] El término “grupo protector” o “PG” se refiere a un sustituyente que bloquea o protege una funcionalidad particular a la vez que permite que otros grupos funcionales del compuesto reaccionen. Por ejemplo, un “grupo protector de amino” es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Algunos grupos protectores de amino incluyen, pero sin limitaciones, acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz), 9-fluorenilmetilenoxycarbonilo (Fmoc). De manera parecida, un “grupo protector de hidroxil” se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxil que bloquea o protege la funcionalidad hidroxil. Algunos grupos protectores de hidroxil incluyen, pero sin limitaciones, acetilsililo. A “grupo protector de carboxil” se refiere a un sustituyente del grupo carboxil que bloquea o protege la funcionalidad carboxil. Algunos grupos protectores de carboxil adecuados incluyen, pero sin limitaciones, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{F}$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Si desea conocer una descripción general de los grupos protectores y su uso, consulte a T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[175] “Tratar” o “tratamiento” de un estado, trastorno o afección incluye:

[176] (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 resultar afectado o predispuesto al estado, trastorno o afección pero que todavía no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección;

[177] (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos un síntoma clínico o subclínico del mismo; o

[178] (3) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión del estado, trastorno o afección o por lo menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

[179] El beneficio para un sujeto de ser tratado es o bien estadísticamente significativo o por lo menos perceptible para el sujeto o para el médico.

[180] El término “sujeto” incluye mamíferos (sobre todo los seres humanos) y otros

22

animales, como animales domésticos (p.ej., mascotas domésticas incluidos perros y gatos) y animales no domésticos (como los silvestres).

[181] Una "cantidad terapéuticamente efectiva" 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 efectiva" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, la edad, peso, estado físico y capacidad de respuesta del sujeto que se va a tratar.

[182] Las sales farmacéuticamente aceptables que hacen parte de la presente invención incluyen sales derivadas de bases inorgánicas (como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn), sales de bases orgánicas (como N,N'-diacetiletilendiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, diciclohexilamina, metformin, bencilamina, trialkilamina, tiamina), sales de bases quirales (como alquilfenilamina, glucinol, fenil glucinol), sales de aminoácidos naturales (como glucina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, serina), sales de aminoácidos no naturales (como D-isómeros o aminoácidos sustituidos), sales de guanidina, sales de guanidina sustituida (en donde los sustituyentes se seleccionan de entre nitro, amino, alquilo, alquenilo, o alquinilo), sales de amonio, sales de amonio sustituidas, sales de aluminio. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido (en donde sea adecuado) como sulfatos, nitrates, fosfatos, percloratos, boratos, hidrohálidos, acetatos (como trifluoroacetato), tartratos, maleatos, citratos, fumarato, succinato, pamoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencenosulfonatos, ascorbates, glicerofosfatos, cetoglutaratos. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitaciones, sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención con hálidos de alquilo o sulfatos de alquilo (como MeI o $(\text{Me})_2\text{SO}_4$). Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitaciones, clorhidrato, maleato, metanosulfonato, oxalato, succinato, 2-oxoglutarato, benzoato, salicilato, bencenosulfonato, ácido naftalen-1,5-disulfónico.

[183] Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos otros solventes de cristalización (como alcoholes). Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con solventes convencionales de bajo peso molecular usando métodos conocidos del estado de la técnica.

Composiciones farmacéuticas

[184] La composición farmacéutica de la presente invención comprende por lo menos un compuesto de la presente invención, un excipiente farmacéuticamente aceptable (como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable). Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede estar asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable (como un vehículo o un diluyente) o ser diluido un vehículo, o estar encerrado

Am

dentro de un vehículo el cual puede estar en la forma de una cápsula, sobre, papeleta u otro recipiente.

[185] Algunos ejemplos de vehículos adecuados incluyen, pero sin limitaciones, agua, soluciones de sales, alcoholes, polietileno glicoles, aceite de castor polihidroxietoxilado, aceite de maní, 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 éteres de celulosa de bajo alquilo, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, pentaeritritol, ésteres de ácidos grasos, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

[186] El vehículo o diluyente pueden incluir un material de liberación sostenida, como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o mezclados con una cera.

[187] La composición farmacéutica también puede incluir uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, agentes humidificadores, agentes emulsionantes, agentes suspensores, agentes preservantes, sales para influenciar la presión osmótica, amortiguadores, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, o cualquier combinación de los anteriores. La composición farmacéutica de la invención se puede formular de manera que ofrezca liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto usando procedimientos conocidos del estado de la técnica.

[188] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mediante técnicas convencionales, p.ej., las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20^a Ed., 2003 (Lipincot Williams & Wilkins). Por ejemplo, el compuesto activo se puede mezclar con un vehículo, o ser diluido por un vehículo, o encerrarse dentro de un vehículo, el cual se puede encontrar en la forma de una ampolla, cápsula, sobre, papeleta, u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido, o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede estar adsorbido sobre un recipiente granular sólido, por ejemplo, en un sobre.

[189] Las composiciones farmacéuticas se pueden encontrar en formas convencionales como, por ejemplo, cápsulas, tabletas, aerosoles, soluciones, suspensiones o productos para aplicaciones tópicas.

[190] La vía de administración puede ser cualquiera que efectivamente transporte el compuesto activo de la invención el cual inhibe la actividad enzimática de la DP-IV en el lugar de acción adecuado o deseado. Las vías adecuadas de administración incluyen, pero sin limitaciones, oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica, parenteral, rectal, en depósito, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, oftálmica (como en una solución oftálmica) o tópica (como en

24

una pomada tópica). La vía oral es la preferida.

[191] Las formulaciones orales sólidas incluyen, pero sin limitaciones, tabletas, cápsulas (gelatina blanda o dura), grageas (que contienen el ingrediente activo en polvo o gránulo), trociscos y pastillas. Las tabletas, grageas, o cápsulas que tienen talco o un carbohidrato como vehículo o ligador o similares son especialmente apropiadas para la administración oral. Los vehículos preferibles para las tabletas, grageas, o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz o almidón de papa. Se pueden usar jarabes o elixires en casos en los cuales se pueda emplear un vehículo endulzado.

[192] Una tableta típica que se puede preparar mediante técnicas convencionales puede contener: (1) Núcleo: Compuesto activo (como compuesto libre o una sal del mismo), 250 mg de bióxido de silicio coloidal (Aerosil®), 1,5 mg de celulosa microcristalina (Avicel®), 70 mg de goma de celulosa modificada (Ac-Di-Sol®), 7,5 mg estearato de magnesio; (2) Recubrimiento: HPMC, aprox. 9 mg Mywacell 9-40 T, aprox. 0,9 mg monoglicérido acilado (como plastificante para la película de recubrimiento).

[193] Las formulaciones líquidas incluyen, pero sin limitaciones, jarabes, emulsiones, gelatina blanda y líquidos estériles inyectables, como suspensiones o soluciones líquidas acuosas o no acuosas.

[194] Para aplicación parenteral, especialmente adecuadas son las soluciones o suspensiones inyectables, de preferencia las soluciones acuosas en las cuales el compuesto activo está disuelto en aceite de castor polihidroxilado.

Métodos de Tratamiento

[195] La presente invención también incluye un método para tratar un padecimiento que se regula o normaliza a través de la inhibición de DP-1V en un sujeto al cual se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[196] Según una versión, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno metabólico en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[197] Según otra versión, la presente invención proporciona un método para hacer descender la glucemia en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[198] Según otra versión, la presente invención proporciona un método para tratar la diabetes tipo II en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[199] Según otra versión, la presente invención proporciona un método para tratar el deterioro de la tolerancia a la glucosa (DTG) en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

1
2
3

[200] Según otra versión, la presente invención proporciona un método para tratar el deterioro de la glucemia en ayuno (DGA) en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[201] Según otra versión, la presente invención proporciona un método de prevenir o tratar la hiperglucemia en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[202] Según otra versión, la presente invención proporciona un método de retrasar el avance del deterioro de la tolerancia a la glucosa (DTG) a diabetes tipo II en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[203] Según otra versión, la presente invención proporciona un método de retrasar el deterioro de diabetes tipo II que no requiere insulina a diabetes tipo II que requiere insulina en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[204] Según otra versión, la presente invención proporciona un método de aumentar el número o el tamaño de las células beta en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[205] Según otra versión, la presente invención proporciona un método de prevenir o tratar la degeneración de las células beta, como la apoptosis de las células beta, en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[206] Según otra versión, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos de la ingestión de alimentos en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[207] Según otra versión, la presente invención proporciona un método para tratar la obesidad en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[208] Según otra versión, la presente invención proporciona un método para lograr la regulación del apetito o la inducción de la saciedad en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[209] Según otra versión, la presente invención proporciona un método para tratar la dislipidemia en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[210] Según otra versión, la presente invención proporciona un método para tratar la

dispepsia funcional, como el síndrome del intestino irritable, en un sujeto administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[211] Según otra versión, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad seleccionada de entre diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, deterioro de la tolerancia a la glucosa, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, obesidad, síndrome metabólico en un sujeto, administrándole una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención.

[212] Los compuestos de la presente invención le pueden ser administrados a un mamífero, en especial un ser humano que necesita dicho tratamiento, prevención, eliminación, alivio o mejoría de las diversas enfermedades que se mencionaron arriba, p.ej., diabetes tipo II, DTG, DGA, obesidad, regulación del apetito o como agente hipoglucemiante.

[213] Los compuestos de la invención son eficaces en una amplia gama de dosificaciones. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos se pueden usar dosificaciones desde cerca de 0,05 hasta cerca de 1000 mg, de preferencia desde cerca de 0,1 hasta cerca de 500 mg, al día. Una dosificación más preferible es de cerca de 0,5 mg hasta cerca de 250 mg al día. Para elegir un régimen para los pacientes a menudo será necesario comenzar con una dosificación más alta y cuando el padecimiento está controlado reducir la dosificación. La dosificación exacta dependerá del modo de administración, de la terapia deseada, la forma en la cual se administra, el sujeto que se va a tratar, y el peso corporal del sujeto que se va a tratar.

[214] Los compuestos de la presente invención se pueden dispensar en formas unitarias de dosificación que comprenden desde cerca de 0,05 hasta cerca de 1000 mg del ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable por unidad de dosificación.

[215] Las formas de dosificación adecuadas para administración oral, nasal, pulmonar o transdérmica pueden comprender desde cerca de 0,05 mg hasta cerca de 1000 mg, de preferencia desde cerca de 0,5 mg hasta cerca de 250 mg, del o los compuestos mezclados con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[216] La presente invención también abarca profármacos de un compuesto de la invención, los cuales luego de la administración sufren conversión química por procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicas activas. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de un compuesto de la invención, los cuales son fácilmente convertibles *in vivo* en un compuesto de la invención. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard,

27

Elsevier, 1985.

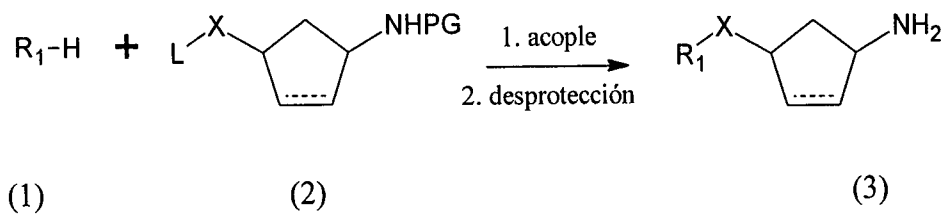
[217] La invención también abarca metabolitos activos de un compuesto de la invención.

Métodos para preparar los compuestos de la invención

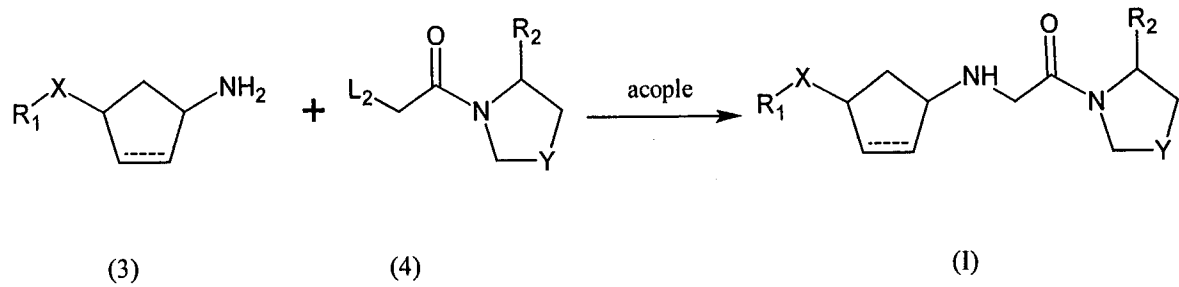
[218] Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar conforme al esquema general que se muestra a continuación:

Esquema general

Paso 1



Paso 2



en donde L y L² son grupos salientes (como bromo, cloro, yodo, O-tolueno sulfonilos y O-metilo sulfonilos) y PG es un grupo protector (como -BOC o -Cbz).

[219] Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por métodos conocidos del estado de la técnica. Uno de estos abordajes se muestra en el anterior esquema general de síntesis. Un intermediario de la fórmula (1) se puede acoplar a un intermediario bifuncional mono-prottegido de fórmula (2). El producto acoplado puede ser entonces desprotegido para dar un intermediario de fórmula (3). Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener acoplando intermediarios de fórmulas (3)(4). [220] De preferencia, cada reacción de acople se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitaciones, aminas terciarias (p.ej., trietilamina), carbonatos (p.ej., K₂CO₃), hidróxidos, y mezclas de los mismos. Las reacciones de acople se suelen llevar a cabo en un solvente inerte, como tetrahidrofurano, dimetilformamida, diclorometano, o mezclas de los mismos.

[221] La secuencia de acople de los fragmentos (1)-(4) se puede alterar y los compuestos de fórmula general I se pueden obtener por otros métodos conocidos del estado de la técnica.

[222] Un compuesto de fórmula (1) que tiene una estereoquímica particular para el anillo de ciclopentano o ciclopenteno se puede preparar a partir de un 1-

78

aminociclopentano o 1-aminociclopenteno ópticamente activos de fórmula (2). El compuesto ópticamente activo de fórmula (2) se puede obtener mediante resolución, síntesis asimétrica, u otro método conocido del estado de la técnica.

[223] Los compuestos de la presente invención se pueden aislar o purificar con métodos conocidos del estado de la técnica. Por ejemplo, los compuestos se pueden aislar o purificar destilando el solvente en el vacío, recrystalizando el residuo obtenido de un solvente adecuado o sometándolo a un método de purificación, como cromatografía de columna sobre un material de soporte adecuado.

[224] Las sales se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un solvente adecuado, p.ej., en un hidrocarburo clorado (p.ej., cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono y similares) o un alcohol alifático de bajo peso molecular (p.ej., etanol o isopropanol), que contiene el ácido o base deseados, o al cual se le añade después del ácido o base deseados. Las sales se pueden obtener mediante filtrado, re-precipitación, precipitación con un no solvente para la adición de la sal o evaporando el solvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en una base libre mediante basificación o mediante acidificación en los compuestos libres los cuales, a su vez, se pueden convertir en otras sales.

[225] Los compuestos se pueden preparar en forma pura o sustancialmente pura por métodos conocidos del estado de la técnica, como cristalización usando solventes como pentano, éter dietílico, éter isopropílico, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona, metanol, etanol, isopropanol, agua o sus combinaciones, o cromatografía de columna usando gel de alúmina o sílice y fluyendo la columna con solventes como hexano, éter de petróleo (éterpet), cloroformo, acetato de etilo, acetona, metanol o sus combinaciones.

[226] Los polimorfos de un compuesto de fórmula (1) que hacen parte de la presente invención se pueden preparar por cristalización del compuesto bajo diversas condiciones (p.ej., variando la temperatura de cristalización la velocidad de enfriamiento) con diversos solventes. Por ejemplo, se pueden obtener polimorfos mediante calentamiento o fusión del compuesto seguidas de enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopia de RMN de sonda sólida, espectroscopia IR, calorimetría de barrido diferencial, difracción del polvo con rayos X.

[227] La invención se describe en detalle en los ejemplos que se dan a continuación, los cuales aparecen únicamente a manera de ilustración y por tanto no se debe interpretar que limitan el alcance de la invención.

3

Intermediarios

Intermediario 1

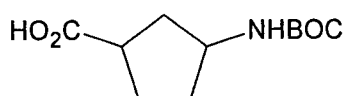
Ácido *cis*-(±)-4-*N*-BOC-Aminociclopent-2-en-1-carboxílico

Paso 1: (±)-2-*N*-BOC-Azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona: Se añadió una solución de di-*tert*-butil bicarbonato (144 g, 660,5 mmol) en THF (100 mL) (20 min.) a una solución agitada de (±)-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona (60 g, 549,8 mmol), trietilamina (83,5 g, 824,6 mmol) 4-dimetilaminopiridina (6,7 g, 54,8 mmol) en THF (500 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante otras 4 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (800 mL), se lavó con agua (3 x 500 mL) salmuera (400 mL). El extracto en EtOAc se secó (Na₂SO₄) se evaporó bajo presión reducida para dar 115 g del compuesto como un sólido blanco; IR (KBr) 2979, 1755, 1705, 1455, 1331, 1305, 1149, 1117 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,50 (s, 9H), 2,13-2,16 (m, 1H), 2,33-2,37 (m, 1H), 3,38-3,40 (m, 1H), 4,94-4,96 (m, 1H), 6,64-6,66 (m, 1H), 6,88-6,90 (m, 1H).

Paso 2: ácido *cis*-(+)-4-*A*/-BOC-Aminociclopent-2-en-1-carboxílico: A una solución agitada del intermediario del Paso 1 (30,0 g, 143,3 mmol) en THF (100 mL) se le añadió hidróxido de sodio 1N (300 mL) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se acidificó hasta pH 3,5 con ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL) y los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 300 mL), salmuera (300 mL) y se secaron (Na₂SO₄). El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 31,5 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3408, 3222, 2982, 1724, 1681, 1504, 1392 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,45(s, 9H), 1,87-2,03 (m, 1H), 2,37-2,60 (m, 1H), 3,49 (brs, 1H), 4,60 (brs, 1H), 4,49 (brs, 1H), 5,90 (brs, 2H), 9,01 (brs, 1H).

Intermediario 2

Ácido *cis*-(±)-3-*N*-BOC-Aminociclopentan-1-carboxílico



Método A:

A una solución de Intermediario 1 (15 g, 66,0 mmol) en metanol (100 mL) se le añadió Pd/C al 5% (1,0 g) y la mezcla se mantuvo bajo presión de hidrógeno (40 psi) durante 2 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 14,9 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3304, 3249, 3098, 2978, 1705, 1646, 1403, 1164 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 1,42 (s, 9 H), 1,53-2,20 (m, 5H), 2,11-2,35 (m, 1H), 2,73-3,01 (m, 1H), 4,05 (brs, 1H), 4,86 (brs, 1H).

Método B:

Paso 1: *cis*-(±)-2-*N*-BOC-Azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona: A una solución de *cis*-(±)-2-*N*-BOC-Azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona (18,0 g, 86,02 mmol) obtenida a partir del

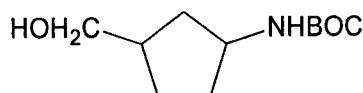
2

Intermediario 1, Paso 1, en EtOAc (180 mL) se le añadió Pd/C al 5% (1,5 g) y la mezcla se mantuvo bajo presión de hidrógeno (40 psi) durante 2 h a temperatura ambiente. El catalizador entonces se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 18,1 g (99,6%) del compuesto como un sólido blanco; IR (KBr) 2982, 1754, 1708, 1349, 1316, 1217, 1155, 1096, 921 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,42 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,73-1,96 (m, 5H), 2,86 (brs, 1H), 4,53 (brs, 1H).

Paso 2: Ácido *cis*-($\pm$)-3-*N*-BOC-Aminociclopentan-1-carboxílico: a una solución agitada del intermediario del Paso 1 (9,0 g, 42,60 mmol) en THF (45 mL) se le añadió hidróxido de sodio 1N (90 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se acidificó hasta pH 3,5 con 1 ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL) y los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 mL), salmuera (100 mL) y se secaron (Na_2SO_4). El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 9,5 g (97%) del producto como un sólido blanco. El producto aislado fue idéntico en todos los aspectos al que se obtuvo a partir del Método A

Intermediario 3

cis-($\pm$)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilmetanol



Método A: Se añadió borhidrato de sodio (1,43 g, 37,8 mmol) a una solución agitada de ($\pm$)-2-*N*-BOC-Azabicyclo[2,2,1]-heptan-3-ona (8,0 g, 37,86 mmol) obtenida a partir del Paso 1, Método B del Intermediario 2 en THF al 10% en agua (100 mL) a 0°C. Un segundo lote de borhidrato de sodio (1,43 g, 37,8 mmol) se añadió después de 0,5 h a la misma temperatura y la mezcla se agitó a 0-10 °C durante 4 h. El exceso de reactivo se extinguió con HCl 1N y la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 5,0. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 200 mL) salmuera (200 mL) y se secaron (Na_2SO_4). El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 6,9 g (85%) del compuesto como un sólido blanco; IR (KBr) 3361, 2969, 1683, 1524, 1366, 1271, 1172, 1017 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,11-1,16 (m, 1H), 1,40-1,53 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,71-1,79 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 2H), 3,57 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,94 (brs, 1H), 4,73 (brs, 1H).

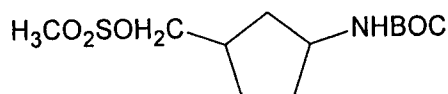
Método B: Se añadió clorofornato de etilo (4,73 g, 43,58 mmol) a una solución agitada de Intermediario 2 (10 g, 43,66 mmol) y trietilamina (4,42 g, 43,76 mmol) en THF seco (100 mL) a 0°C durante 5 min. bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min. a la misma temperatura. Entonces se filtró para eliminar el clorhidrato de trietilamina precipitado. Al filtrado que contiene el anídrido mezclado se le añadió lentamente una suspensión agitada de NaBH_4 (4,95 g, 130,84 mmol) en THF al

2

20% en agua (100 mL) y se mantuvo a 10°C. La mezcla se agitó durante otros 30 min. a la misma temperatura y luego se acidificó con 1N HCl hasta pH 4. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución 2N de NaOH (2 x 250 mL), agua (2 x 250 mL) y salmuera (300 mL). El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 7,01 (75%) del alcohol como un sólido blanco. Los espectros IR ¹HNMR del producto fueron idénticos en todo respecto a los del compuesto obtenido a partir del Método A.

Intermediario 4

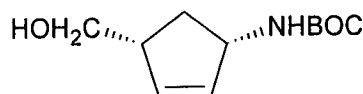
Metanosulfonato de *cis*-(±)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilmetilo



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (15,23 g, 0,13 mol) a una solución agitada y enfriada (10°C) de Intermediario 3 (26 g, 0,12 mol) y trietilamina (15 g, 0,148 mol) en diclorometano seco (150 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. y luego se diluyó con agua (150 mL). Las capas orgánicas y acuosas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y (Na₂SO₄) seco. El solvente se concentró bajo presión reducida para dar 35,4 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3361, 2969, 2870, 1678, 1529, 1349, 1286, 1252, 1167, 1052, 973 cm⁻¹, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11-1. 20 (m, 1H), 1,41-1,56 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,75-1,88 (m, 1H), 1,94-1,98 (m, 1H), 2,01-2,94 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,95 (brs, 1H), 4,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,53 (brs, 1H).

Intermediario 5

(4*S*,1*R*)-4-*N*-BOC-Aminociclopent-2-en-1-metanol



Método A

Paso 1: Ácido (4*S*,1*R*)-(+)-4-*N*-BOC-Aminociclopent-2-en-1-carboxílico: Este intermediario se preparó mediante la resolución óptica del Intermediario 1 usando (*S*)-(-)-fenil etilamina en una mezcla de isopropanol y etanol; [α]_D + 48,0° (c = 1,0, MeOH).

Paso 2: Se añadió cloroformato de etilo (2,86 g, 26,4 mmol) a una solución bien agitada de Intermediario 1 (5,0 g, 22,0 mmol) y trietilamina (3,34 g, 33,0 mmol) en THF seco (50 mL) a 0°C durante 5 min. bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min. a la misma temperatura. Entonces se filtró para eliminar el clorhidrato de trietilamina precipitado. Al filtrado que contiene el anhídrido mezclado se le añadió lentamente una suspensión agitada de NaBH₄ (2,50 g, 66,0 mmol) en THF al 20% en agua (20 mL) y se mantuvo a 10°C. La mezcla se agitó durante otros 30 min. a la misma temperatura y luego se acidificó con 1N HCl hasta pH 4. La mezcla se extrajo

52

con EtOAc y la capa orgánica se lavó con 2N NaOH, salmuera y (Na₂SO₄) seco. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 4,0g del alcohol como un sólido blanco; IR(KBr) 3316, 1958, 1681, 1538, 1370, 1250, 1166, 1039, 997 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,34-1,42 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 2,44-2,51 (m, 1H), 2,83 (brs, 1H), 3,51-3,68 (m, 2H), 4,72 (brs, 1H), 4,88 (brs, 1H), 5,72-5,82 (m, 2H).

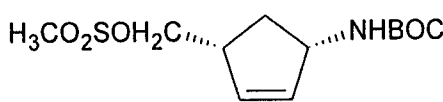
Método B

Paso 1: (1*S*,4*R*)-(+)-2-*N*-BOC-Azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona: Este intermediario se sintetizó a partir de (1*S*,4*R*)-(+)-2-Azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona (10,0 g, 91,74 mmol) y bicarbonato de di-*tert*-butilo (26 g, 119,26 mmol) usando trietilamina (13,92 g, 137,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,1 g, 9,17 mmol) en THF (50 mL) como se describió en el Intermediario 1, Paso 1 para dar 19,3 g del compuesto como un sólido blanco; los espectros IR y ¹HNMR del producto fueron idénticos a los del producto racémico obtenido del Intermediario 1, Paso 1.

Paso 2: Se añadió borhidrato de sodio (2,71 g, 71,69 mmol) a una solución agitada del intermediario del Paso 1 (15,0 g, 71,69 mmol) en THF al 10% en agua (50 mL) a 0°C. Un segundo lote de borhidrato de sodio (2,71 g, 71,69 mmol) se le añadió después de 0,5 h a la misma temperatura y la mezcla se agitó a 0-10°C durante 4 h. El exceso de reactivo se extinguió con HCl 1N y la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 5,0. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y (Na₂SO₄) seco. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 13,30 g (87%) del producto como un sólido blanco. Los espectros IR ¹H NMR del producto fueron idénticos en todo respecto a los del compuesto obtenido a partir del Método A.

Intermediario 6

Metanosulfonato de (4*S*,1*R*)-4-*N*-BOC-Aminociclopent-2-en-1-metilo

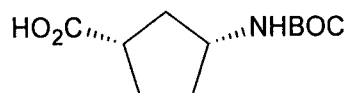


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (6,45 g, 56,27 mmol) a una solución agitada y enfriada (10°C) de Intermediario 5 (10,0 g, 46,89 mmol) y trietilamina (7,12 g, 70,33 mmol) en diclorometano seco (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. y luego se diluyó con agua. Las capas orgánicas y acuosas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y (Na₂SO₄) seco. El solvente se eliminó removed bajo presión reducida para dar 12,9 g del compuesto como un sólido blanco; IR (KBr) 3352, 2984, 1678, 1515, 1343, 1239, 1168, 1060, 979 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,31-1,42 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 2,54-2,61 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 4,13 (d, 7=4,2, 1,5 Hz, 2H), 4,61 (brs, 1H), 4,72 (brs, 1H), 5,75-5,82 (m, 2H).

Intermediario 7

43

Ácido (1*S*,3*R*)-(+)-3-*N*-BOC-Aminociclopentan-1-carboxílico



Método A:

Paso 1: (1*R*,4*S*)-(+)-2-*N*-BOC-Azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona: Se hidrogenó el intermediario del Paso 1 del Método B, Intermediario 5 (9,0 g, 43,26 mmol) usando Pd/C al 5% (1,0 g) como se describió en el Método B, Intermediario 2 para dar 9,0 g del producto como un sólido blanco; los espectros IR 'H NMR fueron idénticos a los del producto racémico.

Paso 2: Ácido (1*S*,3*R*)-(+)-3-*N*-BOC-Aminociclopentan-1-carboxílico: La fisión hidrolítica del intermediario del Paso 1 (8,5 g, 40,26 mmol) como se describió en el Intermediario 2, Método B, Paso 2 dio el producto deseado como un sólido blanco. Los espectros IR 'HNMR fueron idénticos a los del intermediario racémico; $[\alpha]_D + 12,2^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

Método B:

Paso 1: Ácido (4*S*,1*R*)-(+)-4-*N*-BOC-Aminociclopent-2-en-1-carboxílico: Este intermediario se preparó mediante la resolución óptica del Intermediario 1 usando (*S*)-(-)-feniletilamina en una mezcla de isopropanol y etanol; $[\alpha]_D + 48,0^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

Paso 2: Ácido (1*S*,3*R*)-(+)-3-*N*-BOC-Aminociclopentan-1-carboxílico: A una solución de intermediario del Paso 1 del Método A, Intermediario 5 (8,0 g, 35,2 mmol) en acetato de etilo (150 mL) se le añadió Pd/C al 5% (1,0 g) y la mezcla se mantuvo bajo presión de hidrógeno (40 psi) durante 3 h a temperatura ambiente para dar 8,0 g del producto como un sólido blanco, el cual fue idéntico en todo respecto al producto obtenido a partir del Método A.

Intermediario 8

(1*S*,3*R*)-(+)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilmetanol



Método A: Este intermediario se preparó mediante la fisión reductora de (1*R*,4*S*)-(+)-2-*N*-BOC-Azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona (8,0 g, 37,86 mmol) (intermediario Paso 1, Método A, Intermediario 7) con borhidrato de sodio (2,86 g, 75,6 mmol) en THF al 10% en agua (100 mL) como se describió en Intermediario 3, Método A para dar 6,95 g (85%) del producto como un sólido blanco; $[\alpha]_D + 8,7^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

Método B: El anhídrido mixto del ácido (1*S*,3*R*)-(+)-3-*N*-BOC-Aminociclopentan-1-carboxílico (9,0 g, 39,3 mmol) preparado usando cloroformato de etilo (4,69 g, 43,21 mmol) y trietilamina (4,36 g, 43,08 mmol) en THF seco se trató con NaBH₄ (4,45 g, 117,6 mmol) en THF al 20% en agua como se describió en Intermediario 3, Método B para dar 7,0 (83,3%) del alcohol como un sólido blanco, el cual fue idéntico en todo

278

respecto al producto obtenido a partir del Método A.

Intermediario 9

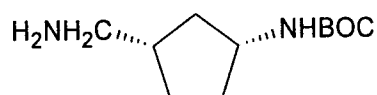
Metanosulfonato de (1*S*,3*R*)-(+)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilmetilo



La reacción del Intermediario 8 (6,5 g, 30,2 mmol) con cloruro de metanosulfonilo (3,8 g, 33,18 mmol) en presencia de trietilamina (3,97 g, 39,2 mmol) en diclorometano seco (150 mL) como se describió en el Intermediario 4 dio 8,5 g (96,5%) del producto como un sólido blanco; los espectros IR¹H NMR del producto fueron idénticos en todo respecto a los del compuesto obtenido a partir del Intermediario 4; $[\alpha]_D + 15,9^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

Intermediario 10

(15'',3*R*)-3-*N*-BOC-Ammociclopentilmetilamina

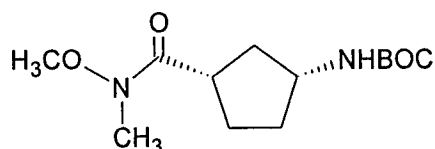


Paso 1: Ázida de (1*S*,3*R*)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilmetilamina: Se añadió azida de sodio (3,1 g, 47,6 mmol) a una solución agitada de Intermediario 9 (7,0 g, 23,8 mmol) en DMF (100 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (500 mL) y agua (500 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y (Na₂SO₄) seco. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 5,7 g de el ázida como un aceite; IR (limpio) 3338, 2965, 2870, 2096, 1696, 1515, 1453, 1365, 1251, 1171 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,06-1,13 (m, 1H), 1,37-1,52 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,94-2,05 (m, 1H), 2,14-2,29 (m, 2H), 3,28 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,94 (brs, 1H), 4,55 (brs, 1H).

Paso 2: (1*S*,3*R*)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilmetilamina: A una solución del intermediario del Paso 1 (6,0 g, 25,0 mmol) en metanol (150 mL) se le añadió Pd/C al 5% (300 mg) y la mezcla se mantuvo bajo presión de hidrógeno a 50 psi para dar 5,35 de la amina como un semisólido, la cual se usó tal cual para la reacción de acople.

Intermediario 11

M-Metoxi-M-metil-(1*S*;3*R*)-3-*N*-BOC-aminociclopentan-1-carboxamida



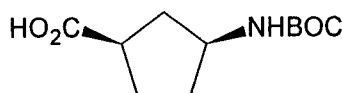
Paso 1: Se añadió cloroformato de etilo (3,08 g, 26,2 mmol) a una solución agitada y enfriada (-10°C) de Intermediario 7 (5,0 g, 21,83 mmol) y trietilamina (5,51 g, 54,59 mmol) en THF seco (15 mL) durante 5 min. bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min. a la misma temperatura y se añadió una

45

solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,56 g, 26,64 mmol) en una mezcla de 20 mL de THF y 3 mL agua durante 5 min. Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y la solución acuosa residual se basificó con 1N NaOH hasta pH 10 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150) mL. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1N HCl, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 4,2 g del producto como un sólido blanco. IR (KBr) 3379, 2969, 1682. 1665, 1520, 1170, 618 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 1,43(s,9H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,81-1,98 (m, 3H), 2,05-2,11 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,27 (brs, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,10 (brs, 1H), 5,51 (brs, 1H).

Intermediario 12

Ácido (3*S*,1*R*)-(-)-3-*N*-BOC-Aminociclopentan-1-carboxílico



Método A:

Paso 1: (1*R*,4*S*)-(-)-2-*N*-BOC-Azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona: Este intermediario se preparó a partir de (1*R*,4*S*)-(-)-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona (10 g, 91,74 mmol) y bicarbonato de di-*tert*-butilo (23,9 g, 109,6 mmol) en presencia de trietilamina (13,90 g, 137,3 mmol) y DMAP (1,1 g, 9,00 mmol) en THF (50 mL) como se describió en Intermediario 1, Paso 1 para dar 19,1 g del producto como un sólido blanco; los espectros IR ¹HNMR fueron idénticos a los del intermediario racémico.

Paso 2: (4*S*,1*R*)-(-)-2-*N*-BOC-Azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona: Paso 1 intermediario (9,0 g, 43,01 mmol) se hidrogenó usando Pd/C (1,0 g) como se describió en Intermediario 2, Paso 1 (Método B) para dar 9,0 g del producto como un sólido blanco; los espectros IR ¹H NMR del producto fueron idénticos a los del intermediario racémico.

Paso 3: Ácido (3*S*,1*R*)-(-)-3-*N*-BOC-Aminociclopentan-1-carboxílico: La fisión hidrolítica de intermediario del Paso 2 (8,0 g, 37,8 mmol) como se describió en Intermediario 2, Paso 2 (Método B) dio 6,5 g del producto deseado como un sólido blanco; los espectros IR ¹H NMR fueron idénticos a los del intermediario racémico. [α]_D - 48,3 ° (c = 1,0, MeOH).

Método B:

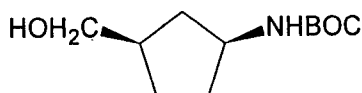
Paso 1: Ácido (1*S*,4*R*)-(-)-4-*N*-BOC-Aminociclopent-2-en-1-carboxílico: Este intermediario se preparó mediante la resolución óptica del Intermediario 1 usando (*R*)-(+)-1-feniletilamina en una mezcla de isopropanoletanol; [α]_D - 48,0 ° (c = 1,0, MeOH).

Paso 2: Ácido (3*S*,1*R*)-(-)-3-*N*-BOC-Aminociclopentan-1-carboxílico: Se redujo intermediario Paso 1 (8,0 g, 35,2 mmol) en acetato de etilo (100 mL) con Pd/C al 5% (1,0 g) como se describió en Intermediario 2, Método A para dar 8,01 g del producto como un sólido blanco, el cual fue idéntico en todo respecto al producto obtenido a

partir del Método A.

Intermediario 13

(3*S*,1*R*)-(-)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilmetanol

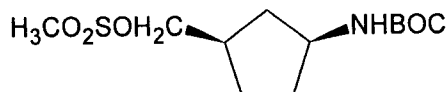


Método A: La fisión reductora de (1*R*,4*S*)-(-)-2-*N*-BOC-Azabicyclo[2,2,1]heptane-3-ona (10 g, 47,33 mmol) usando borhidrato de sodio (3,58 g, 94,6 mmol) en THF al 10% en agua (100 mL) como se describió en Intermediario 3, Método A, dio 8,5 g del producto como un sólido blanco, el cual fue idéntico en todo respecto a su racemato; $[\alpha]_D - 8,7^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

Método B:

La reducción de ácido (3*S*,1*R*)-(-)-3-*N*-BOC-Aminociclopentan-1-carboxílico (8,5 g, 37,07 mmol) como se describió en la preparación del Intermediario 3, Método B dio 7,0 g del alcohol como un sólido blanco, el cual fue idéntico en todo respecto al producto obtenido a partir del Método A.

Intermediario 14

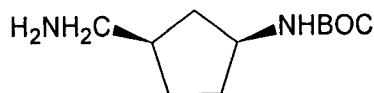


Metanosulfonato de (3*S*,1*R*)-(-)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilmetilo

La reacción del Intermediario 13 (6,5 g, 30,2 mmol) con cloruro de metanosulfonilo (3,8 g, 33,18 mmol) en presencia de trietilamina (3,97 g, 39,2 mmol) en diclorometano seco (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno como se describió en el Intermediario 4 dio 8,5 g (96,5%) del producto como un sólido blanco; $[\alpha]_D - 15,5^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

Intermediario 15

(3*S*,1*R*)-(-)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilmetilamina

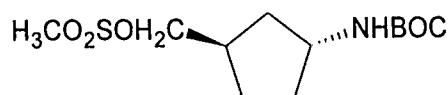


Paso 1: Ázida de (3*S*,1*R*)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilmetilo: La reacción del intermediario 14 (8,0 g, 27,3 mmol) con ázida de sodio (3,5 g, 54,4 mmol) en DMF (150 mL) como se describió en Intermediario 10, Paso 1 dio 6,5 g (100%) del ázida como un aceite; los espectros IR'H NMR del producto fueron idénticos a los del producto obtenido a partir del Intermediario 10, Paso 1.

Paso 2: (3*S*,1*R*)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilmetilamina: El ázida (6,0 g, 25,0 mmol) del Paso 1 en metanol (150 mL) se redujo con Pd/C al 5% (300 mg) como se describió en Intermediario 10, Paso 2 para dar 5,35 g (100%) de la amina como un semisólido, la cual se usó tal cual para la reacción de acople.

Intermediario 16

Metanosulfonato de (1*R*,3*R*)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilmetilo



Paso 1: (1S,3R)-Metilo 3-N-BOC-Aminociclopentan-1-carboxilato: Este intermediario se preparó por la fisión hidrolítica de (1S,4R)-(2-azabicyclo[2,2,1]heptane-3-ona seguida de esterificación y protección del grupo amino como se describe en *Tetrahedron Lett.*

1997, 38, 5371-5374; IR (KBr) 3375, 2976, 2875, 1713, 1519, 1366, 1249, 1201, 1171 cm^{-1} ; ^1H NMR (COCl_3 , 300 MHz) δ 1,44 (s, 9H), 1,58-1,79 (m, 2H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,10-2,28 (m, 1H), 2,78-2,95 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,08 (brs, 1H), 4,95 (brs, 1H).

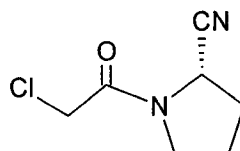
Paso 2: (1R,3R)-Metil-3-N-BOC-Aminociclopentan-1-carboxilato: A una solución del intermediario del Paso 1 (20 g, 82,20 mmol) en metanol seco (200 mL) se le añadió metóxido de sodio (6,65 g, 123,30 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h dando lugar a una mezcla en equilibrio de ésteres *cis-trans*. El éster *trans* más polar se separó de su isómero *cis* mediante una cuidadosa cromatografía de columna en gel de sílice usando EtOAc al 5% en éter de petróleo como eluyente.

Paso 3: (1R,3R)-3-N-BOC-Aminociclopentilmetanol: a una solución agitada y enfriada (0°C) de intermediario Paso 2 (8,0 g, 34,89 mmol) en THF seco (100 mL) se le añadió borhidrato de litio (2,64 g, 69,8 mmol) en porciones durante un periodo de 30 min. La mezcla se agitó aún más a RT para 12 h. El exceso de borhidrato de litio se extinguió con 1N HCl a 0°C. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y los extractos combinados se lavaron con agua (200 mL), salmuera (100 mL) y se secaron (Na_2SO_4). El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 4,3 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3338, 2973, 1688, 1526, 1391, 1366, 1300, 1250, 1171, 1047 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,27-1,47 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,51-1,65 (m, 1H), 1,67-1,91 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 3,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,98 (brs, 1H), 4,58 (brs, 1H).

Paso 4: Metanosulfonato de (1R,3R)-3-N-BOC-Aminociclopentilmetilo: La reacción de intermediario del Paso 3 (4,0 g, 18,57 mmol) con cloruro de metanosulfonilo (2,34 g, 20,4 mmol) en presencia de trietilamina (2,44 g, 24,1 mmol) en diclorometano seco (80 mL) como se describió en Intermediario 4 dio 5,2 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3342, 1977, 1681, 1532, 1359, 1346, 1248, 1170, 1103, 976, 950 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,32-1,51 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,68-1,75 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 1H), 2,04-2,08 (m, 1H), 2,47 (quint, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 4,00 (brs, 1H), 4,10 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,50 (brs, 1H).

Intermediario 17

(2S)-1-(2-Cloroacetil)-2-pirrolidincarbonitrilo

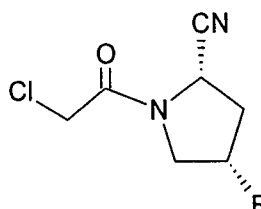


46

Este intermediario se preparó a partir de L-(-)-prolina usando un procedimiento de la bibliografía (*J. Med. Chem.*, 2003, 46, 2774-2789).

Intermediario 18

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



Paso 1: (2*S*,4*S*)-*N*-BOC-4-Fluoropirrolidin-2-carboxamida: Este intermediario se preparó en 5 pasos a partir de L-(-)-4-hidroxiprolina usando un procedimiento de la bibliografía (WO 03/002553 A2)

Paso 2: (2*S*,4*S*)-*N*-BOC-4-Fluoropirrolidin-2-carbonitrilo: A una solución agitada y enfriada (0°C) del intermediario del Paso 1 (10 g, 43,10 mmol) en THF seco (50 mL) se le añadió trietilamina (13,93 g, 138 mmol) y anhídrido trifluoroacético (14,5 g, 69,05 mmol). La solución transparente resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La reacción se extinguió con agua (100 mL) y se extrajo con cloroformo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 mL), salmuera (50 mL) y se secaron (Na₂SO₄) El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 9,0 g (97,6%) del producto as como un sólido blanco mate. IR (KBr) 2979, 2243, 1387, 1240, 1168, 1123, 1072, 960 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,49-1,53 (d, rotámero, 9H), 2,25-2,47 (m, 1H), 2,64 (t, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,52 (dd *J* = 9,6, 3,6 Hz, 0,5H, rotámero), 3,64 (dd, *J* = 9,3, 3,3 Hz, 0,5H, rotámero), 3,73-3,94 (m, 1H), 4,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,6H, rotámero), 4,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,4 H, rotámero), 5,31 (brd, *J* = 51,3 Hz, 1H).

Paso 3: (2*S*,4*S*)-4-Fluoropirrolidin-2-carbonitrilo *p*-metilbencenosulfonato: Se añadió ácido 4-Metil-bencenosulfónico monohidratado (15,2 g, 79,91 mmol) a una solución del intermediario del Paso 2 (8,5 g, 39,72 mmol) en acetonitrilo (170 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El solvente se evaporó entonces bajo presión reducida para dar un residuo marrón que fue recogido en éter dietílico seco (200 mL) y se agitó durante 1 h. El producto blanco cristalino separado se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar 10,5 g (87%) del producto como sólido rosa pálido. IR (KBr) 3304, 2927, 2249, 1393, 1167, 1123, 1034, 1010 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,31 (s, 3H), 2,37-2,65 (m, 2H), 3,76-3,87 (m, 2H), 5,10 (brs, 2H), 5,33 (brd, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H).

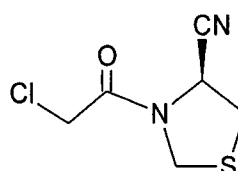
Paso 4: (2*S*, 4*S*)-1-(2-Cloroacetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo: Una solución del intermediario del Paso 3 (10 g, 32,89 mmol) y trietilamina (4,32 g, 42,77 mmol) en diclorometano (200 mL) se añadió gota a gota a una solución agitada y enfriada (0°C) de cloruro de cloroacetilo (4,81 g, 32,95 mmol) en diclorometano (50 mL) durante un periodo de 10 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y se

49

diluyó con diclorometano (100 mL) y agua (100 mL) bajo agitación. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera (50 mL) y se secaron (Na_2SO_4). El residuo obtenido después de evaporación del solvente se trituró con éter dietílico para dar 5,89 g (94%) del producto como un sólido blanco mate, IR (KBr) 2924, 2241, 1678, 1407, 1281, 1225, 1076, 1051, 958 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,26-2,48 (m, 1H), 2,66-2,80 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,81-4,29 (m, 2H), 4,95 (d, $J = 9,6$ Hz, 0,8H, rotámero), 5,38 (brd, $J = 51,3$ Hz, 0,2H, rotámero) 5,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,2H, rotámero), 5,46 (dt, $J = 44,4, 3,3$ Hz, 0,8H, rotámero).

Intermediario 19

(4S)-3-(2-Cloroacetil)-1,3-Tiazolan-4-carbonitrilo



Paso 1: Ácido (4S)-1,3-Tiazolan-4-carboxílico: Este intermediario se preparó a partir de clorhidrato de L-cisteína usando un procedimiento de la bibliografía (*J. Am. Chem. Soc.*, 1937, 59, 200-206)

Paso 2: Ácido (4S)-N-BOC-1,3-Tiazolan-4-carboxílico: Se añadió una solución de bicarbonato de di-*tert*-butilo (21,3 g, 0,977 mol) en acetonitrilo (20 mL) a una solución agitada del intermediario del Paso 1 (10,0 g, 0,075 mol) y trietilamina (18,98 g, 0,188 mol) en acetonitrilo acuoso al 50% (100 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El acetonitrilo se evaporó bajo presión reducida y la solución acuosa residual se acidificó con 1N HCl hasta pH 3-4. La solución se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 mL), salmuera (100 mL) y se secaron (Na_2SO_4). El residuo obtenido después de evaporación del solvente se trituró con w-pentano para dar 17,5 g del producto como un sólido blanco. IR (KBr) 1746, 1634, 1417, 1367, 1309, 1216, 1119, 1142, 894 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 3,24-3,33 (m, 2H), 4,42-4,84 (m, 3H), 5,26 (brs, 1H).

Paso 3: (4S)-N-BOC-1,3-Tiazolan-4-carboxamida: A una solución agitada y enfriada (-15°C) del intermediario del Paso 2 (10 g, 42,918 mmol) y trietilamina (7,15 g, 70,79 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 mL) se le añadió cloroformato de etilo (7,68 g, 70,79 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno para dar como resultado un precipitado blanco. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. y se le añadió una solución al 30% en agua de NH_4OH (100 mL) gota a gota durante un periodo de 20 min. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente continuando la agitación durante otras 18 h. La mezcla se extrajo entonces dentro de diclorometano (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL) y se secaron (Na_2SO_4). El residuo obtenido después de

5

evaporación del solvente se trituró con H-pentano (50 mL) para dar 7,1 g (71%) del producto como un sólido blanco. IR (KBr) 3406, 1666, 1405, 1365, 1163, 1109, cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,49 (s, 9H), 3,20-3,51 (m, 2H), 4,51-4,54 (m, 2H), 5,61 (m, 1H), 6,50 (brs, 2H).

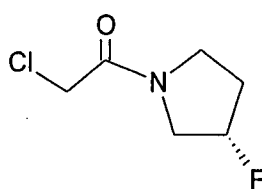
Paso 4: (4S)-N-BOC-1,3-Tiazolan-4-carbonitrilo: A una solución agitada y enfriada (0°C) del intermediario del Paso 3 (7,0 g, 30,04 mmol) y trietilamina (9,2 g, 91,09 mmol) en tetrahidrofurano seco (35 mL) se le añadió anhídrido trifluoroacético (9,46 g, 45,05 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 mL), salmuera (50 mL) y se secaron (Na_2SO_4). El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 5,98 g (92,6%) del producto como un sólido blanco. IR (KBr) 2988, 2243, 1693, 1368, 1271, 1166, 1142, 1113, 970 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,51 (s, 9H), 3,28 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 9,0\text{ Hz}$, 1H), 4,87 (m, 0,5H), 5,11 (m, 0,5H).

Paso 5: *p*-metilbencenosulfonato de (4S)-1,3-Tiazolan-4-carbonitrilo: Se añadió ácido 4-Metilbencenosulfónico monohidratado (7,73 g, 40,68 mmol) a una solución agitada de Paso 4 intermediario (5,8 g, 27,10 mmol) en acetonitrilo seco (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo oleoso obtenido se trituró con éter dietílico seco (100 mL) para dar 7,21 g (93%) del producto como un sólido cristalino blanco; IR (KBr) 2988, 2243, 1693, 1368, 1271, 1166, 1142, 1113, 970 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,37 (s, 3H), 3,33 (d, $J = 9,0, 3,3\text{ Hz}$, 1H), 3,46 (d, $J = 12,3, 3,3\text{ Hz}$, 1H), 4,51 (s, 2H), 5,27-5,30 (m, 1H), 6,15 (brs, 2H), 7,20 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 2H), 7,76 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 2H).

Paso 6: (4S)-3-(2-Cloroacetil)-1,3-Tiazolan-4-carbonitrilo: Una mezcla de Paso 5 intermediario (7,0 g, 23,03 mmol) y trietilamina (3,02 g, 29,90 mmol) en diclorometano seco (25 mL) se le añadió gota a gota (10 min.) a una solución agitada y enfriada (0°C) de cloruro de cloroacetilo (2,58 g, 23,03 mmol) en diclorometano seco (25 mL) durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y se diluyó con agua (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2x 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se trituró con éter dietílico seco (30 mL) para dar 4,01 g (91%) del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 2953, 2246, 1667, 1393, 1284, 1262, 1182, 985 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 3,32 (d, $J = 4,2\text{ Hz}$, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,67 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H), 4,73 (d, $J = 9,0\text{ Hz}$, 1H), 5,27 (d, $J = 3,6, 1,5\text{ Hz}$, 1H).

Intermediario 20

2-Cloro-1-[(3S)-3-Fluoropirrolidin-1-il]-1-etanona



Paso 1: (3R)-N-BOC-3-Hidroxipirrolidino: Se añadió una solución de bicarbonato de di-*tert*-butilo (7,5 g, 34,40 mmol) en THF (50 mL) (10 min.) a una solución agitada de (R)-(+)-3-pirrolidinol (2,5 g, 28,70 mmol) y trietilamina (6,0 g, 57,40 mmol) en THF (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante otras 18 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL). El extracto en EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida para dar 4,0 g del producto como un sólido blanco; IR (limpio) 3422, 2977, 1676, 1420, 1167 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,46 (s, 9H), 1,93-2,08 (m, 2H), 3,34-3,49 (m, 4H), 4,43-4,48 (m, 1H).

Paso 2: (3S)-N-BOC-3-Fluoropirrolidino: A una solución bien agitada y enfriada (-30°C) del intermediario del Paso 1 (1,5 g, 8,01 mmol) en dicloroetano (50 mL) se le añadió trifluoruro dietilaminosulfúrico (1,94 mg, 12,01 mmol) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción estaba y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y la agitación se continuó durante otras 14 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y NaHCO₃ sólido y se agitó hasta cuando no se observó más efervescencia. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (25% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 840 mg del compuesto deseado como un aceite amarillo; IR (limpio) 3500, 2978, 1698, 1407 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,44 (s, 9H), 1,89-2,28 (m, 2H), 3,44-3,77 (m, 4H), 5,11-5,31 (m, 1H).

Paso 3: 4-metilbencenosulfonato de (3S)-3-Fluoropirrolidino: Se añadió ácido 4-Metilbencenosulfónico monohidratado (752 mg, 3,95 mmol) a una solución agitada del intermediario del Paso 2 (280 mg, 1,48 mmol) en acetonitrilo seco (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo oleoso obtenido se trituró con éter dietílico seco (10 mL) para dar 563 mg del producto como un sólido cristalino blanco, la cual se usó tal cual para el siguiente paso; IR (limpio) 3443, 3019, 2783, 1626, 1434, 1215, 1034 cm⁻¹.

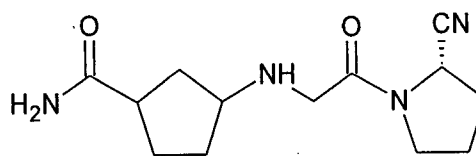
Paso 4: Una mezcla del intermediario del Paso 3 (563 mg, 1,48 mmol) y trietilamina (196 mg, 1,93 mmol) en diclorometano seco (20 mL) se le añadió gota a gota (10 min.) a

W
5

una solución agitada y enfriada (0°C) de cloruro de cloroacetilo (186 mg, 1,63 mmol) en diclorometano seco (5 mL) en 20 min. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y se diluyó con agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2x 50 mL), salmuera y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 124 mg del compuesto deseado como un sólido blanco mate; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,35 (brs, 2H), 1,20-2,41 (m, 2H), 3,52-4,11 (m, 4H), 5,19-5,43 (m, 1H).

Ejemplo 1

(1*SR*,3*RS*)-3-{2-[(2*S*)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentan-1-carboxamida



Paso 1: (1*SR*,3*RS*)-3-*N*-BOC-Aminociclopentan-1-carboxamida: Se añadió cloroformato de etilo (1,06 g, 9,825 mmol) a una solución agitada de Intermediario 2 (1,5 g, 6,550 mmol) y trietilamina (0,99 g, 9,825 mmol) en THF seco (15 mL) a 0°C durante 5 min. bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min. a la misma temperatura y se le añadió hidróxido de amonio en agua al 25% (15 mL) durante 5 min. La mezcla entonces se agitó a RT durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1N NaOH (50 mL), agua (100 mL) y salmuera (50 mL). El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 1,49 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3376, 3316, 1661, 1533, 1308 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,43 (s, 9H), 1,68-1,98 (m, 5H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,69-2,74 (m, 1H) 4,08 (brs, 1H), 5,45 (brs, 3H).

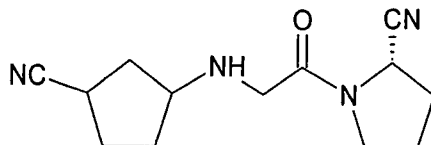
Paso 2: Trifluoroacetato de (1*SR*,3*RS*)-3-Aminociclopentan-1-carboxamida: Se añadió ácido trifluoroacético (3 mL) a una solución del intermediario del Paso 1 (400 mg, 1,754 mmol) en diclorometano seco (3,0 mL) a 10°C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se evaporó bajo presión reducida para dar la sal TFA de la amina la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: Una solución de Intermediario 17 (157 mg, 0,876 mmol) en THF (10 mL) se le añadió a una suspensión agitada del intermediario del Paso 2 (424 mg, 1,754 mmol), carbonato de potasio (967 mg, 7,008 mmol) y NaI (131 mg, 0,876 mmol) en THF (15 mL) a 10°C durante un periodo de 2 h. La mezcla se agitó aún más a RT durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando 2% metanol en cloroformo para dar 90 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3314, 3196, 2240, 1656, 1419 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,71-2,34 (m, 11H),

2,77 (brs, 1H), 3,25-3,64 (m, 5H), 4,74-4,78 (m, 1H), 5,24 (brs, 1H) 7,54 (brs, 1H).

Ejemplo 2

(2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-Cianociclopentilamino]acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo



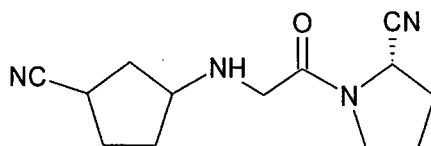
Paso 1: (1SR,3RS)-3-N-BOC-Aminociclopentan-1-carbonitrilo: Se añadió anhídrido trifluoroacético (1,18 g, 5,613 mmol) a una solución del intermediario del Paso 1 de Ejemplo 1 (800 mg, 3,507 mmol) y trietilamina (1,7 g, 16,84 mmol) en THF seco (20 mL) a 10°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h y se diluyó con agua helada (40 mL). El producto se extrajo en diclorometano (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del solvente bajo presión reducida dio 920 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3361, 2982, 2239, 1680, 1628, 1165 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,44 (s, 9H), 1,59-1,81 (m, 3H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,79-2,85 (m, 1H), 4,03 (brs, 1H), 4,60 (brs, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (1SR,3RS)-3-Aminociclopentan-1-carbonitrilo: La desprotección del intermediario del Paso 1 (620 mg, 2,95 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2 dio 660 mg de amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (660 mg, 2,946 mmol) con el Intermediario 17 (254 mg, 1,437 mmol) usando K₂CO₃ (1,62 g, 11,782 mmol) y NaI (221 mg, 1,473 mmol) en THF (10 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3 dio 225 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3318, 2957, 2236, 1659, 1415, 911 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,62-1,99 (m, 3H), 2,02-2,34 (m, 8H), 2,73-2,83 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H) 3,37-3,61 (m, 4H), 4,76 (m, 1H).

Ejemplo 3

(2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo



Paso 1: Cianuro de (1SR,3RS)-N-BOC-Aminociclopentilmetilo: A una solución de Intermediario 4 (1,5 g, 6,55 mmol) en DMF (15 mL) se le añadió NaCN (321 mg, 6,55 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió y diluyó con agua (100 mL). La mezcla se extrajo en acetato de etilo (3 x 30 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secó (Na₂SO₄). El residuo obtenido después de la evaporación del solvente se trituroó con éter de petróleo para dar 1,01 g (80%) del producto como un sólido blanco mate; IR (limpio) 3368, 2973, 2247, 1691, 1521, 1365,

54

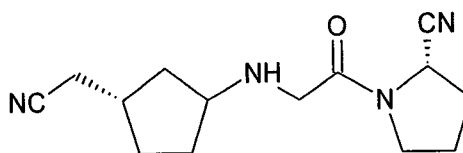
1249, 1171 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,11-1,25(m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,46-1,59 (m, 2H), 1,86-2,05 (m, 2H), 2,18-2,41 (m, 2H), 2,41 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 2H), 3,98 (brs, 1H), 4,57 (brs, 1H).

Paso 2: Cianuro de (1*SR*,3*RS*)-3-Aminociclopentilmetilo: A una solución del intermediario del Paso 1 (480 mg, 2,142 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (815 mg, 4,285 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 6 h bajo nitrógeno. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en agua (50 mL). El pH de la solución acuosa residual se ajustó a 9 usando exceso de K_2CO_3 sólido. La solución se extrajo con diclorometano (4 x 30 mL) y se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 265 mg (100%) de la amina como una masa pegajosa marrón la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople de la amina del Intermediario del Paso 2 17 (180 mg, 1,043 mmol) usando carbonato de potasio (289 mg, 2,094 mmol) y NaI (157 mg, 1,46 mmol) en THF (10 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 140 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3435, 2953, 2245, 1650, 1424, 1320, cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,17-1,25 (m, 1H), 1,49-1,62 (m, 2H), 1,86-2,00 (m, 3H), 2,08-2,34 (m, 6H), 2,42 (d, $J = 6,9\text{ Hz}$, 2H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,37-3,71 (m, 2H), 4,75 (m, 1H).

Ejemplo 4

(2*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo



Paso 1: Cianuro de (1*S*,3*R*)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilmetilo: Este compuesto se preparó a partir del Intermediario 9 (1,5 g, 6,55 mmol) y NaCN (321 mg, 6,55 mmol) en DMF (15 mL) como se describió en el Ejemplo 3, Paso 1 para dar 1,0 g (80%) del producto como un sólido blanco; IR (limpio) 3379, 2976, 2243, 1681, 1518, 1303, 1170 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,11-1,22 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,48-1,59 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,20-2,41 (m, 2H), 2,43 (d, $J = 6,3\text{ Hz}$, 2H), 3,98 (brs, 1H), 4,57 (brs, 1H).

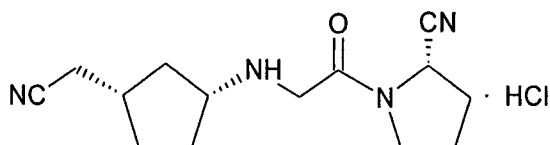
Paso 2: Cianuro de (1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentilmetilo *p*-toluenosulfonato: La desprotección del intermediario del Paso 1 (800 mg, 3,571 mmol) usando PTSA· H_2O (1,36 g, 7,143 mmol) en acetonitrilo (15 mL) como se describió en el Ejemplo 3, Paso 2 dio 442 mg del producto como un semisólido, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del Intermediario del Paso 2 (440 mg, 3,57 mmol) con el Intermediario 17 (308 mg, 1,785 mmol) en presencia de carbonato de potasio (493 mg,

3,571 mmol) y NaI (268 mg, 1,785 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 280 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3318, 2957, 2236, 1659, 1415, 1315, cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta 1,62\text{-}1,99 \text{ (m, 3H)}, 2,02\text{-}2,34 \text{ (m, 8H)}, 2,73\text{-}2,83 \text{ (m, 1H)}, 3,18\text{-}3,26 \text{ (m, 1H)}, 3,37\text{-}3,62 \text{ (m, 4H)}, 4,75\text{-}4,83 \text{ (m, 1H)}$.

Ejemplo 5

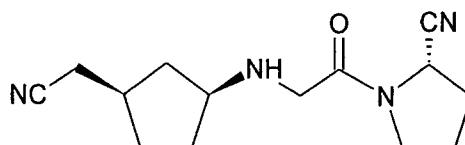
Clorhidrato de (2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo



A una solución bien agitada y enfriada (0°C) del intermediario del Paso 3, Ejemplo 4 (200 mg, 0,80 mmol) en EtOAc (3 mL) se le añadió una solución saturada de HCl gaseoso seco en EtOAc (3 mL). Esta solución se agitó a RT durante 30 min. para dar como resultado un precipitado blanco. El producto se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 228 mg del producto como un sólido blanco; $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, 300 \text{ MHz}) \delta 1,12\text{-}1,59 \text{ (m, 2H)}, 1,75\text{-}2,01 \text{ (m, 3H)}, 2,11\text{-}2,45 \text{ (m, 7H)}, 2,58\text{-}2,60 \text{ (m, 2H)}, 3,40\text{-}3,49 \text{ (m, 1H)}, 3,56\text{-}3,72 \text{ (m, 2H)}, 3,96\text{-}4,09 \text{ (m, 2H)}, 4,65\text{-}4,95 \text{ (m, 1H)}$.

Ejemplo 6

(2S)-1-{2-[(3R,1S)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo



Paso 1: Cianuro de N1-BOC-(3R,1S)-Aminociclopentilmetilo: Este intermediario se sintetizó a partir del Intermediario 14 (1,5 g, 6,55 mmol) y cianuro de sodio (321 mg, 6,55 mmol) en DMF (15 mL) como se describió en el Ejemplo 3, Paso 1 para dar 1,0 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3379, 2979, 2243, 1681, 1518, 1366, 1303, 1169 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta 1,12\text{-}1,22 \text{ (m, 1H)}, 1,44 \text{ (s, 9H)}, 1,47\text{-}1,57 \text{ (m, 2H)}, 1,86\text{-}2,09 \text{ (m, 2H)}, 2,18\text{-}2,39 \text{ (m, 2H)}, 2,43 \text{ (d, } J = 6,9 \text{ Hz, 2H)}, 3,98 \text{ (brs, 1H)}, 4,56 \text{ (brs, 1H)}$.

Paso 2: Cianuro trifluoroacetato de (1S,3R)-3-Aminociclopentilmetilo: La desprotección del intermediario del Paso 1 (600 mg, 2,64 mmol) usando TFA (3 mL) en diclorometano seco (3 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2 dio 637 mg (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

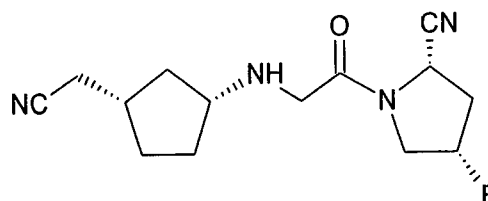
Paso 3: La reacción de acople del Intermediario del Paso 2 (637 mg, 2,64 mmol) con el Intermediario 17 (231 mg, 1,33 mmol) en presencia de carbonato de potasio (1,47 g, 10,66 mmol) y NaI (200 mg, 1,33 mmol) en THF (25 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3 dio 280 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3319, 2951, 2242, 1660, 1412, 1313, 1191 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta 1,18\text{-}1,25 \text{ (m, 1H)}$.

26

1H), 1,52-1,70 (m, 4H), 1,86-1,92 (m, 2H), 2,13-2,38 (m, 5H), 2,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,16-3,20 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,40-3,71 (m, 2H), 4,71-4,79 (m, 1H).

Ejemplo 7

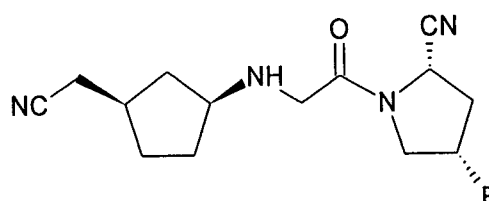
(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo



La reacción de acople del Intermediario del Paso 2 del Ejemplo 4 (260 mg, 1,78 mmol) con el Intermediario 18 (153 mg, 0,89 mmol) en presencia de carbonato de potasio (244 mg, 1,78 mmol) y NaI (133 mg, 0,89 mmol) dio 60 mg del producto como un sólido blanco mate; IR (limpio) 3336, 2966, 2945, 2246, 1654, 1404, 1317, 1077 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,17-1,26 (m, 1H), 1,48-1,63 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,11-2,31 (m, 3H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,63-2,74 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,73-4,06 (m, 2H), 4,95 (d, $J = 9,6$ Hz, rotámetro, 0,76H), 5,05 (d, $J = 9,3$ Hz, rotámetro, 0,24H), 5,35 (dt, $J = 43,8, 3,3$ Hz, rotámetro, 0,24H), 5,43 (dt, $J = 44,1, 6,9$ Hz, rotámetro, 0,76H).

Ejemplo 8

(2S,4S)-1-{2-[(3R,1S)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo

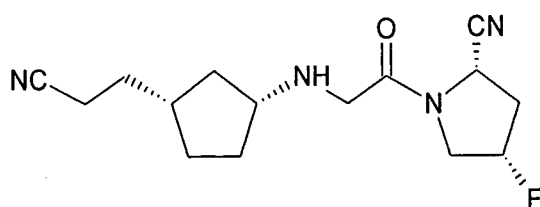


La reacción de acople del Intermediario del Paso 2, Ejemplo 6 (637 mg, 2,64 mmol) con el Intermediario 18 (255 mg, 1,34 mmol) en presencia de carbonato de potasio (1,47 g, 10,71 mmol) y NaI (200 mg, 1,34 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3 dio 300 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3319, 2924, 2243, 1663, 1663, 1419 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,15-1,29 (m, 1H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,86-1,93 (m, 2H), 2,14-2,47 (m, 6H), 2,64-2,76 (m, 1H), 3,18-3,21 (m, 1H), 3,38 (d, $J = 3,9$ Hz, rotámetro, 1,6H), 3,32-3,97 (m, rotámetro, 2,4H), 4,95 (d, $J = 9,0$ Hz, rotámetro, 0,8H), 5,02 (d, $J = 9,0$ Hz, rotámetro 0,2H), 5,34 (dt, $J = 4,1, 45,1$ Hz, rotámetro, 0,2H), 5,44 (dt, $J = 3,6, 44,4$ Hz, rotámetro, 0,8H).

Ejemplo 9

3-((1R,3R)-3-{2-[(2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}-ciclopentil)propanonitrilo

25



Paso 1: 2-Diazo-1-[(1S,3R)-3-(2-cyanoethyl)-N-BOC-aminociclopentil]-1-etanona: Se añadió cloroformato de isobutilo (1,21 g, 8,90 mmol) a una solución bien agitada de Intermediario 7 (2,09 g, 8,72 mmol) y trietilamina (890 mg, 8,72 mmol) en éter seco (15 mL) a -20°C durante 5 min. bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min. a la misma temperatura y luego se filtró para eliminar el clorhidrato de trietilamina precipitado. Al filtrado que contiene el anhídrido mixto se le añadió lentamente una solución de diazometano en éter dietílico hasta cuando persistió el color amarillo (ca. 20 mL). La mezcla de reacción se dejó que se calentara gradualmente hasta temperatura ambiente y se dejó reposar por la noche a esta temperatura. El exceso de diazometano se extinguió con unas pocas gotas de ácido acético glacial y luego con una solución de ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo) para dar 1,12 g del compuesto deseado como un sólido amarillo pálido; IR (KBr) 3355, 3079, 2136, 1685, 1614, 1530 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) 1,44 (s, 9H), 1,60-1,93 (m, 5H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,82 (brs, 1H), 4,06 (brs, 1H), 5,28 (brs, 1H).

Paso 2: Ácido 2-[(1S,3R)-3-N-BOC-aminociclopentil]acético: a una solución bien agitada y enfriada (-25°C) del intermediario del Paso 1 (1,0 g, 3,95 mmol) en THF al 10% en agua (20 mL) se le añadió una solución de benzoato de plata (90 mg, 0,40 mmol) en trietilamina (1,19 g, 11,84 mmol) bajo nitrógeno con exclusión de luz. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un periodo de 3 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y la solución acuosa residual se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo; la capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de NaHCO₃, solución saturada de NH₄Cl, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar 670 mg del compuesto como un sólido blanco; IR (KBr) 3373, 2974, 1686, 1530, 1182 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) 0,95-1,02 (m, 1H), 1,20-1,30 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,98-2,25 (m, 4H), 3,71-3,76 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 12,01 (s, 1H).

Paso 3: 2-[(1S,3R)-3-N-BOC-aminociclopentil]-1-etanol: Este compuesto se sintetizó a partir del intermediario del Paso 2 (1,0 g, 4,11 mmol) usando trietilamina (625 mg, 6,17 mmol), cloroformato de etilo (670 mg, 6,17 mmol) y NaBH₄ (467 mg, 12,34 mmol) como se describió en el Intermediario 3, Método B para dar 845 mg del compuesto

85

deseado como un sólido blanco; IR (limpio) 3434, 2977, 2072, 1634, 771 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 50,89 -1,02 (m, 1H), 1,23-1,42 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,49-1,67 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,93-1,98 (m, 2H), 2,00-2,28 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,92 (brs, 1H), 4,50 (brs, 1H).

Paso 4: Metanosulfonato de 2-[(1*S*,3*R*)-3-*N*-BOC-aminociclopentil]etilo: Este compuesto se sintetizó a partir del intermediario del Paso 3 (845 mg, 3,68 mmol) usando trietilamina (746 mg, 7,37mmol) y cloruro de metanosulfonilo (549 mg, 4,79 mmol) como se describió en el Intermediario 4 para dar 1,1 g del compuesto deseado como un sólido blanco; IR (KBr) 3365, 2960, 2317, 1675, 1525, 1165 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,94-1,04 (m, 1H), 1,26-1,37 (m, 1H), 1,78-1,93 (m, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,25-2,33 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,93 (brs, 1H), 4,23 (t, $J = 13,2\text{Hz}$, 2H), 4,47 (brs, 1H).

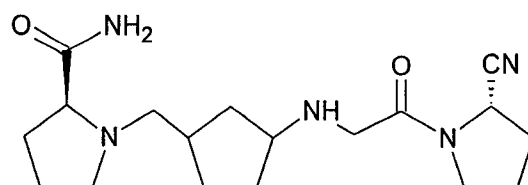
Paso 5: Cianuro de 2-[(1*R*,3*R*)-3-*N*-BOC-aminociclopentil]etilo: Este intermediario se sintetizó a partir del Paso 4 intermediario (1,12 g, 3,64 mmol), cianuro de sodio (360 mg, 7,34 mmol) en DMF seco (30 mL) como se describió en el Ejemplo 3, Paso 1 para dar 700 mg del producto como un sólido amarillo; IR (KBr) 3371, 2975, 2247, 1709, 1525, 1449, 1366, 1250, 1173, 1083, 1015, cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,94-1,02 (m, 1H), 1,22-1,39 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,83-2,05 (m, 3H), 2,25-2,37 (m, 3H), 3,93 (m, 1H), 4,48 (m, 1H).

Paso 6: Cianuro trifluoroacetato de 2-[(1*R*,3*R*)-3-Aminociclopentil]etilo: La desprotección del Paso 5 intermediario (500 mg, 2,11 mmol) usando una solución al 50% de TFA en DCM (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2 dio 289 mg de la base libre, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 7: La reacción de acople del intermediario del Paso 6 (289 mg, 2,11 mmol) y el Intermediario 18 (200 mg, 1,04 mmol) usando K_2CO_3 (290 mg, 2,11 mmol) y NaI (157 mg, 0,79 mmol) en THF seco (20 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 90 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3434, 3332, 2958, 2925, 2853, 2244, 1652, 1419, 1368, 1330, 1297, 1230, 1190, 1153, 1082, 1057 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,94-1,04 (m, 1H), 1,20-1,55 (m, 2H), 1,69-1,76 (m, 3H), 1,82-2,05 (m, 3H), 2,11-2,29 (m, 1H), 2,35 (t, $J = 14,1\text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,75, (m, 1H), 3,1 1-3,13 (m, 1H), 3,31-3,44 (m, 2H), 3,50-4,02 (m, 3H), 4,95 (m, 1H), 5,27-5,53 (m, 1H).

Ejemplo 10

(2*S*)-1-((1*S*,3*RS*)-3-{2-[(2*S*)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilmetil) pirrolidin-2-carboxamida



Paso 1: (2*S*)-1-[(1*S*,3*RS*)-3-*A*[^]-BOC-aminociclopentilmetil]pirrolidin-2-carboxamida:

5

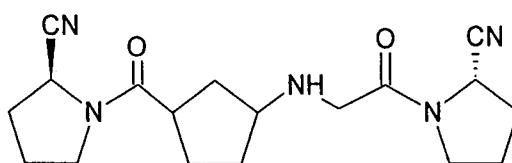
A una solución de Intermediario 4 (2,0 g, 6,826 mmol) en IPA (50 mL) se le añadió L-prolinamida (2,7 g, 23,6 mmol) y la mezcla se dejó refluir durante 48 h bajo una atmósfera de nitrógeno. El solvente se destiló en el vacío y el residuo obtenido se recogió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 2,1 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3371, 2968, 1685, 1634, 1522, 1365, 1175 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,94-1,01 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,74-2,32 (m, 9H), 2,45-2,52 (m, 2H), 2,95-3,02 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,93 (brs, 1H), 4,47 (brs, 1H), 5,31 (brs, 1H), 7,21 (brs, 1H).

Paso 2: (2*S*)-1-[(1*SR*,3*RS*)-3-aminociclopentilmetil]pirrolidin-2-carboxamida: La desprotección del intermediario del Paso 1 (875 mg, 2,81 mmol) usando PTSA·H₂O (1,1 g, 5,78 mmol) en acetonitrilo (20 mL) como se describió en el Ejemplo 3, Paso 2, dio 600 mg de la amina, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del Intermediario del Paso 2 (600 mg, 2,84 mmol) con el Intermediario 17 (245 mg, 1,42 mmol) en THF (20 mL) en presencia de carbonato de potasio (392 mg, 2,84 mmol) y NaI (213 mg, 1,42 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 160 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3430, 2946, 2231, 1664, 1412, 1311, 1192 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,02-1,09 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 2H), 1,70-1,92 (m, 6H), 2,04-2,34 (m, 8H), 2,44-2,58 (m, 2H), 2,95-3,02 (m, 1H), 3,09-3,20 (m, 2H), 3,39-3,70 (m, 4H), 4,76-4,78 (m, 1H), 5,44 (brs, 1H), 7,25 (brs, 1H).

Ejemplo 11

(2*S*)-1-(2-[(3*SR*,1*RS*)-3-(2*S*)-2-Cianopirrolidin-1-ilcarbonil]ciclopentilamino]-acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: Cianuro de (2*S*)-1-[(1*SR*,3*RS*)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilcarbonil]pirrolidin-2-ilo: La reacción de acople del Intermediario 2 (1,0 g, 4,367 mmol) con la sal (2*S*)-cianopirrolidino PTSA (1,75 g, 6,55 mmol) usando cloroformato de etilo (706 mg, 6,505 mmol) y trietilamina (0,661 g, 6,55 mmol) en THF seco (20 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 1 dio 1,34 g del producto como un sólido blanco; IR (limpio) 3324, 2980, 1704, 1964, 1623, 1532, 1420, 1169 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,44 (s, 9H), 1,64-1,99 (m, 5H), 2,04-2,33 (m, 5H), 2,9-2,94 (m, 1H), 3,45-3,53 (m, 1H), 3,64-3,73 (m, 1H), 4,08-4,13 (m, 1H), 4,73-4,76 (m, 1H), 5,41-5,51 (m, 1H).

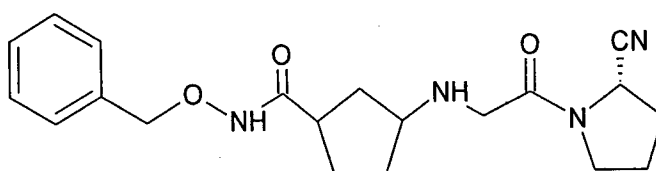
Paso 2: Cianuro p-toluenosulfonato de (2*S*)-1-[(1*SR*,3*RS*)-3-Aminociclopentilcarbonil]pirrolidin-2-ilo: La desprotección del intermediario del Paso 1 (690 mg, 2,247 mmol) usando PTSA·H₂O (640 mg, 3,371 mmol) en acetonitrilo (20

mL) como se describió en el Ejemplo 3, Paso 2, dio 465 mg (100%) de la amina como su sal PTSA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del Intermediario 17 (192 mg, 1,11 mmol) y Intermediario del Paso 2 (460 mg, 2,22 mmol) en presencia de carbonato de potasio (306 mg, 2,22 mmol) y NaI (166 mg, 1,11 mmol) en THF (10 mL) dio 100 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3315, 2955, 2879, 1650, 1418, 1323, 1157 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,60-1,87 (m, 6H), 1,91-2,30 (m, 10H), 2,8-2,87 (m, 1H), 3,17-3,25 (m, 1H), 3,34-3,67 (m, 6H), 4,74-4,77 (m, 1H).

Ejemplo 12

M-Benciloxi-(1*SR*,3*RS*)-3-{2-[(2*S*)-2-cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}-ciclopentan-1-carboxamida



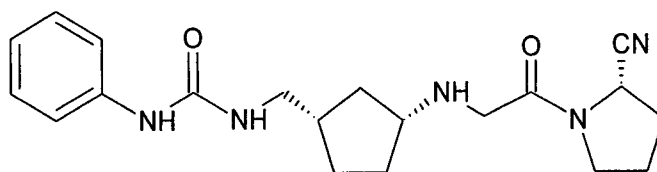
Paso 1: N1-Benciloxi-(3*SR*,1*RS*)-A3-BOC-3-aminociclopentan-1-carboxamida: Este compuesto se sintetizó a partir del Intermediario 2 (1,0 g, 4,37 mmol) y O-bencilhidroxilamina (806 mg, 6,55 mmol) usando cloroformato de etilo (710 mg, 6,55 mmol) y trietilamina (661 mg, 6,55 mmol) en THF seco (20 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 1, para dar 700 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3305, 2974, 1675, 1651, 1539, 1176 cm^{-1} ; ^1H NMR 1,44 (s, 9H), 1,71-1,91 (m, 5H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 1H), 4,08 (brs, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,54 (brs, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 8,09 (brs, 1H)

Paso 2: Trifluoroacetato de N1-Benciloxi-(3*SR*,1*RS*)-3-aminociclopentan-1-carboxamida: La desprotección del intermediario del Paso 1 (700 mg, 2,10 mmol) usando TFA al 50% en DCM (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 725 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (460 mg, 1,97 mmol) con el Intermediario 17 (169 mg, 0,98 mmol) en presencia de carbonato de potasio (271 mg, 1,97 mmol) y NaI (147 mg, 0,98 mmol) en THF (10 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 260 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3217, 2953, 2240, 1660, 1416, 1043, 751 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,73-2,21 (m, 6H), 2,25-2,35 (m, 5H), 2,83-3,10 (m, 3H), 3,30-3,49 (m, 4H), 4,74 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 7,27-7,43 (m, 5H)

Ejemplo 13

N1-Fenil-N3-((1*S*,3*R*)-3-{2-[(2*S*)-2-cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}-ciclopentilmetil)urea



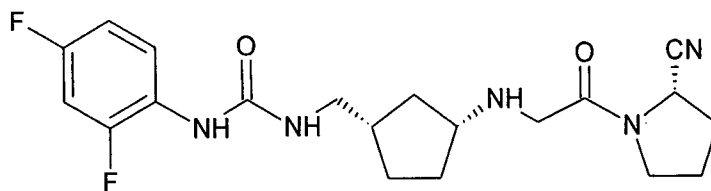
Paso 1: *N1-Fenil-N3-[(1S,3R)-3-N-BOC-aminociclopentilmetil]urea*: a una solución enfriada (0°C) del Intermediario 10 (1,78 g, 8,32 mmol) en CHCl₃ seco (20 mL) se le añadió isocianato de fenilo (1,0 g, 8,32 mmol) bajo agitación. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el sólido gris así obtenido se trituroó con éter dietílico para dar el producto puro (2,4 g) como un sólido blanco: IR (KBr) 3380, 2966, 1682, 1564, 1518 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,02-1,05 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,59-1,63 (m, 1H), 1,74-1,76 (m, 1H), 1,97-2,01 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 2H), 3,71 (brs, 1H), 6,14 (brs, 1H), 6,85-6,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,35-7,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H).

Paso 2: *N1-Fenil-N3-[(1S,3R)-3-aminociclopentilmetil]urea*: Este compuesto se preparó a partir del intermediario del Paso 1 (1,2 g, 3,60 mmol) usando una solución de ácido trifluoroacético al 50% en DCM (8 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, para dar 729 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del Intermediario 17 (222 mg, 1,29 mmol) y el Intermediario del Paso 2 (600 mg, 2,58 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, usando K₂CO₃ (355 mg, 2,58 mmol) y NaI (193 mg, 1,29 mmol) dio 162 mg del producto como un sólido blanco pegajoso; IR (limpio) 3316, 2951, 2241, 1649, 1550, 1439 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,26-1,41 (m, 2H), 1,49-1,69 (m, 3H), 1,71-2,35 (m, 4H), 2,47-2,50 (m, 1H), 3,13-3,49 (m, 5H), 3,55-3,66 (m, 1H), 4,51-4,53 (m, 0,1H, rotámero), 4,76-4,78 (m, 0,9H, rotámero), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,52-7,59 (m, 2H).

Ejemplo 14

N1-(2,4-Difluorofenil)-N3-[(1S,3R)-3-{2-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetil-amino}ciclopentilmetil]urea



Paso 1: *7VI-(2,4-Difluorofenil)-7V3-[(1S,3R)-3-A⁺-BOC-aminociclopentilmetil]urea*: Este intermediario se preparó a partir del Intermediario 10 (1,3 g, 6,07 mmol) 2,4-difluoroisocianato de fenilo (941 mg, 6,07 mmol) en CHCl₃ seco (20 mL) como se describió en el Ejemplo 13, Paso 1 para dar 2,1 g del producto deseado como un sólido blanco; IR (KBr) 3357, 2976, 2965, 2869, 1683, 1654, 1537, 1515, 1431, 1366, 1296, 1248, 1175, 1141, 1094, 1018 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,07-1,16 (m, 1H), 1,22-1,40 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,48-1,56 (m, 1H), 1,74-1,8 (m, 1H), 1,94-2,26 (m, 2H),

26

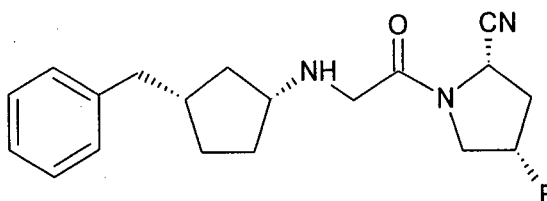
3,23-3,27 (t, J = Hz, 2H), 3,86-3,94 (m, 1H), 4,62 (brs, 1H), 5,06 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,79-6,86 (m, 2H), 7,92-8,00 (m, 1H).

Paso 2: *N*1-(2,4-Difluorofenil)-*N*3-[(1*S*,3*R*)-3-*N*-aminociclopentilmetil]urea: La desprotección del intermediario del Paso 1 (500 mg, 1,35 mmol) usando una solución de TFA al 50% en DCM (7 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 364 mg de la amina como la sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del Intermediario 17 (117 mg, 0,68 mmol) con el Intermediario del Paso 2 (364 mg, 1,35 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3 usando K_2CO_3 (187 mg, 1,36 mmol) y NaI (102 mg, 0,68 mmol) dio 90 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3624, 3019, 2400, 1644, 1521, 1476, 1416, 1215, 1164, 1045 cm^{-1} ; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,25-1,41 (m, 1H), 1,73-1,96 (m, 4H), 2,11-2,35 (m, 5H), 2,53 (brs, 1H), 3,15-3,17 (m, 2H), 3,13-3,68 (m, 5H), 4,76-4,78 (m, 1H), 6,76-6,82 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,62 (brs, 1H), 8,00-8,08 (m, 1H).

Ejemplo 15

Cianuro de (2*S*,4*S*)-1-{2-[(1*R*,3*R*)-3-Bencilciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-ilo



Paso 1: (1*S*,3*R*)-3-*N*-BOC-aminociclopentilmetanona: A una suspensión agitada de virutas de magnesio (441 mg, 18,37 mmol) en éter dietílico seco (10 mL) se le añadió una pequeña cantidad de yodo (5 mg) como iniciador. Entonces se añadió bromobenceno (865 mg, 5,50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó ligeramente hasta la iniciación. Entonces se añadió cuidadosamente una solución del Intermediario 11 (1,0 g, 3,68 mmol) en éter dietílico seco (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió aún más con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na_2SO_4). El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (15% acetona en éter de petróleo) para dar 530 mg del compuesto puro como un sólido blanco; IR (KBr) 3386, 2935, 1705, 1666, 1505, 1162, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 1,34 (s, 9H), 1,40-1,47 (m, 1H), 1,63-1,96 (m, 4H), 2,10-1,19 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 3H), 7,89-7,91 (m, 2H)

Paso 2: *N*1-BOC-(1*R*,3*R*)-3-bencilciclopentan-1-amina: A una solución del intermediario del Paso 1 (550 mg, 1,90 mmol) en ácido acético (30 mL) se le añadió Pd/C al 10% (50 mg) y la mezcla estaba y se mantuvo a 40 psi de presión de hidrógeno durante 2 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró, el filtrado se concentró y se

63

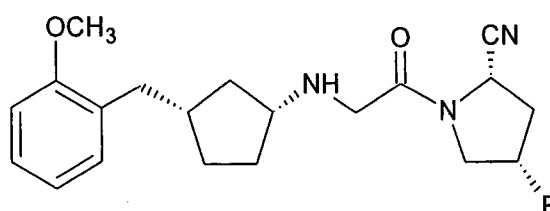
purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (5% acetona en éter de petróleo) para dar 420 mg del compuesto como un sólido blanco; IR (KBr) 3343,2952, 1682, 1536, 1173, 949, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,99-1,02 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,89-2,18 (m, 3H), 2,63-2,65 (m, 2H), 3,90 (brs, 1H), 4,46 (brs, 1H), 7,13-7,33 (m, 5H).

Paso3: (1*R*,3*R*)-3-Bencilciclopentan-1-amina: La desprotección del intermediario del Paso 2 (360 mg, 1,33 mmol) usando TFA al 50% en DCM (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 378 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 4: La reacción de acople del intermediario del Paso 3 (378 mg, 1,33 mmol) con el Intermediario 18 (128 mg, 0,66 mmol) en presencia de carbonato de potasio (550 mg, 3,98 mmol) y NaI (99 mg, 0,66 mmol) en THF (15 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 60 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3318, 2925, 1650, 1425 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,00-1,01 (m, 1H), 1,37-1,55 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 2H), 2,01-2,53 (m, 3H), 2,60-2,79 (m, 3H), 3,04-3,14 (m, 1H), 3,28-3,42 (m, 1H), 3,56-4,05 (m, 3H), 4,95 (d, $J = 9,0$ Hz, rotámero, 0,73 Hz), 5,07 (d, $J = 8,7$ Hz, rotámero, 0,27H), 5,25 (dt, $J = 51,3$ Hz, rotámero, 0,25H), 5,33 (dt, $J = 50,7$ Hz, rotámero, 0,75H), 7,15-7,30 (m, 5H).

Ejemplo 16

(2*S*,4*S*)-4-Fluoro-1-{2-[(1*R*,3*R*)-3-(2-metoxibencilciclopentilamino)acetil]-pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: 2-Metoxifenil-(1*S*,3*R*)-3-*N*-BOC-aminociclopentilmetanona: La reacción de Grignard del Intermediario 11 (2,0 g, 7,35 mmol) con bromuro de 2-metoxifenilmagnesio bromo preparado a partir de virutas de magnesio (882 mg, 36,75 mmol) y 2-bromoanisol (688 mg, 36,75 mmol) en éter dietílico seco (20 mL), como se describió en el Ejemplo 15, Paso 1, dio 1,49 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3377, 2980, 1681, 1523, 1243, 1166 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,43 (s, 9H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,81-1,98 (m, 3H), 2,05-2,11 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,27 (brs, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,10 (brs, 1H), 5,51 (brs, 1H).

Paso 2: *N*-BOC-(1*R*,3*R*)-3-(2-metoxibencil)ciclopentan-1-amina: Este intermediario se preparó por la reducción del intermediario del Paso 1 (1,15 g, 3,60 mmol) usando Pd/C al 10% (200 mg) en ácido acético (30 mL) como se describió en el Ejemplo 15, Paso 2, para dar 850 mg del compuesto como un sólido blanco; IR (KBr) 3361, 2917, 1698, 1683, 1493, 1243, 1173 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,98-1,07 (m, 1H), 1,32-

64

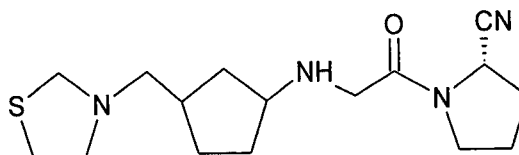
1,41 (m, 1H), 1,44(s, 9H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,94-2,25 (m, 2H), 2,58-2,70 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,86-3,90 (m, 1H), 4,61 (brs, 1H), 6,76-6,89 (m, 2H), 7,08-7,22 (m, 2H).

Paso 3: Trifluoroacetato de (1*R*,3*R*)-3-(2-Metoxibencil)ciclopentan-1-amina: La desprotección del intermediario del Paso 2 (600 mg, 2,00 mmol) usando TFA 50% en DCM (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 627 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 4: La reacción de acople del intermediario del Paso 3 (627 mg, 2,00 mmol) con el Intermediario 18 (192 mg, 0,99 mmol) en presencia de carbonato de potasio (825 mg, 5,97 mmol) y NaI (148 mg, 0,99 mmol) en THF (15 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 35 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3318, 2946, 2243, 1667, 1417, 1242 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,01-1,12 (m, 1H), 1,25-1,29 (m, 1H), 1,35-1,55 (m, 2H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,14-2,42 (m, 2H), 2,60-2,73 (m, 3H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,56-4,04 (m, 7H), 4,95 (d, $J = 9,0$ Hz, rotámero, 0,75H), 5,13 (d, $J = 8,7$ Hz, rotámero, 0,25H), 5,25 (dt, $J = 51,9$ Hz, rotámero, 0,25H), 5,33 (dt, $J = 51,3$ Hz, rotámero, 0,75H), 6,82-6,89 (m, 2H), 7,09-7,20 (m, 2H).

Ejemplo 17

(2*S*)-1-{2-[(3*RS*;1*RS*)-3-(3-Tiazolidinilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrol-idin-2-carbonitrilo



Paso 1: *N*1-BOC-(3*SR*,1775)-3-(3-Tiazolidinilmetilmetil)ciclopentilamina: Este compuesto se sintetizó a partir del Intermediario 4 (2,0 g, 6,826 mmol) y 3-tiazolidina (850 mg, 10,240 mmol) en IPA (100 mL) como se describió en el Ejemplo 10, Paso 1, para dar 1,9 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3336, 2932, 1681, 1533, 1253, 1173, 1013 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,02-1,10 (m, 1H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,94-2,30 (m, 3H), 2,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,92 (brs, 1H), 4,05 (s, 2H), 4,58 (brs, 1H).

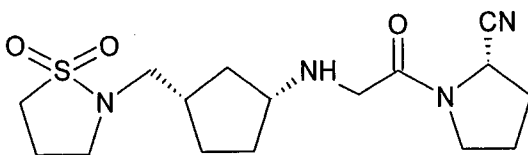
Paso 2: Trifluoroacetato de (3*SR*,1*RS*)-3-(3-Tiazolidinilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (600 mg, 2,142 mmol) usando TFA 50% en diclorometano (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 1,08 g (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (1,08 g, 2,125 mmol) con el Intermediario 17 (182 mg, 1,060 mmol) en THF seco (20 mL) en presencia de carbonato de potasio (436 mg, 3,165 mmol) y NaI (158 mg, 1,060 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 100 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3315, 2943, 2239, 1660, 1411, 1311, 1054 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,04-1,14 (m, 1H), 1,43-1,50 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 3H), 2,01-2,38 (m, 8H), 2,84 (l, $J = 6,3$ Hz, 2H),

3,06 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,08-3,15 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,40-3,62 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,75-4,78 (m, 1H).

Ejemplo 18

(2S)-1-{2-[(3S;1R)-3-(1,1-Dioxo-2-isotiazolidinilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(3S,1R)-[3-(3-Cloropropilsulfonamidometil)ciclopentilamina: Se añadió cloruro de 3-Cloropropanosulfonilo (1,66 g, 9,37 mmol) a una solución enfriada (0°C) y agitada del Intermediario 10 (2,0 g, 9,34 mmol) y trietilamina (1,04 g, 10,29 mmol) en DCM (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se extinguió con agua (50 mL) y el producto se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na_2SO_4). La evaporación del solvente bajo presión reducida dio 2,2 g de producto como un sólido blanco mate; IR (limpio) 3369, 3306, 2968, 1675, 1517, 1326, 1132, 1081 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,03-1,30 (m, 1H), 1,36-1,52 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,97-2,32 (m, 5H), 3,10 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,92 (br s, 1H), 4,48-4,56 (m, 2H).

Paso 2: N1-BOC-(3S,1R)-3-(1,1-dioxo-2-isotiazolidinilmetil)ciclopentilamina: A una solución del intermediario del Paso 1 (1,5 g, 4,23 mmol) en metanol seco (20 mL) se le añadió metóxido de sodio (230 mg, 4,26 mmol) y la mezcla se dejó refluir durante 18 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na_2SO_4). La evaporación del solvente bajo presión reducida dio 1,04 g del producto como un sólido blanco; IR (limpio) 3378, 2979, 1688, 1526, 1300, 1178, 1128 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,05-1,12 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,78-1,83 (m, 1H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,15-2,29 (m, 2H), 2,36 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,25 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,94 (brs, 1H), 4,54 (b s, 1H).

Paso 3: Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(1,1-Dioxo-2-isotiazolidinilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 2 (600 mg, 1,88 mmol) usando TFA (3 mL) en diclorometano seco (3 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 626 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

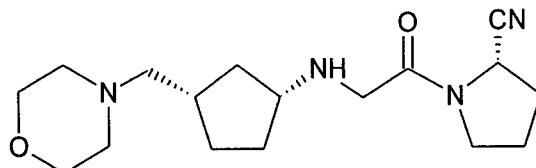
Paso 4: La reacción de acople del intermediario del Paso 3 (626 mg, 1,88 mmol) con el Intermediario 17 (156 mg, 0,90 mmol) en presencia de carbonato de potasio (499 mg, 3,61 mmol) y NaI (135 mg, 0,90 mmol) en THF (20 mL) como se describió en el

66

Ejemplo 1, Paso 3, dio 150 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3315, 2951, 2239, 1656, 1416, 1299, 1133 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,11-1,20 (m, 1H), 1,44-1,54 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 3H), 2,00-2,39 (m, 10H), 2,90-3,05 (m, 2H), 3,14 (t, $J = 15,3$ Hz, 2H), 3,22-3,69 (m, 5H), 4,77-4,86 (m, 1H).

Ejemplo 19

(2S)-1-{2-[(3S;1R)-3-Morfolinometilciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo



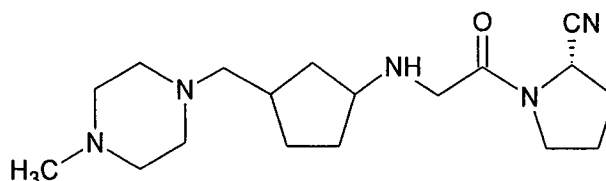
Paso 1: N1-BOC-(3S,1R)-3-Morfolinometilciclopentilamina: Una mezcla del Intermediario 9 (2,0 g, 6,826 mmol) y exceso de morfolina (15 mL) estaba y se mantuvo a RT durante 72 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar 1,64 g (85%) del producto como un semisólido; IR (limpio) 3338, 2959, 2767, 2688, 2400, 1711, 1523, 1455, 1365, 1249 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,99-1,09 (m, 1H), 1,32-1,51 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,70-1,97 (m, 2H), 2,04-2,24 (m, 2H), 2,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,40-2,43 (m, 4H), 3,68-3,71 (m, 4H), 3,90 (br s, 1H), 4,72 (br s, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-Morfolinoimetilciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (1,3 g, 4,577 mmol) usando una solución de TFA al 50% en diclorometano (13 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 842 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (700 mg, 3,8 mmol) con el Intermediario 17 (328 mg, 1,90 mmol) en THF (20 mL) en presencia de carbonato de potasio (525 mg, 3,79 mmol) y NaI (570 mg, 3,80 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 120 mg del producto as semisólido; IR (limpio) 3437, 3331, 2943, 2240, 1653, 1425, 1319 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,03-1,08 (m, 1H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,73-1,83 (m, 3H), 2,05-2,29 (m, 6H), 2,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,40-2,43 (m, 4H), 3,07-3,12 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,40-3,68 (m, 2H), 3,69-3,71 (m, 4H), 4,76-4,78 (m, 1H).

Ejemplo 20

(2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-(4-Metilpiperazinometil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



69

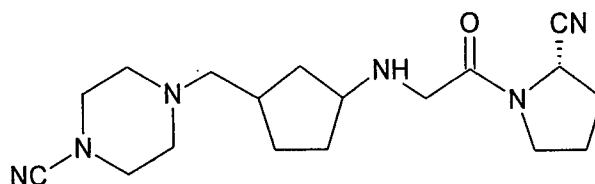
Paso 1: *N*1-BOC-(3*SR*,1*SR*)-3-(4-Metilpiperazinometil)ciclopentilamina: La reacción del Intermediario 4 (2,0 g, 6,825 mmol) y exceso de *N*-metilpiperazina (15 mL) como se describió en el Ejemplo 19, Paso, 1 dio 1,64 g (85%) del producto como un semisólido; IR (limpio) 3338, 2937, 2801, 1692, 1525, 1365, 1168, 1013 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,01-1,08 (m, 1H), 1,34-1,51 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,74-2,46 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,31 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,46 (brs, 8H), 3,90 (brs, 1H), 4,69 (brs, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (3*SR*,*RS*)-3-(4-Metilpiperazinometil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (1,4 g, 4,708 mmol) usando TFA 50% en diclorometano (14 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 928 mg (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (500 mg, 2,533 mmol) con el Intermediario 17 (219 mg, 1,269 mmol) en presencia de carbonato de potasio (350 mg, 2,533 mmol) y NaI (190 mg, 1,269 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 100 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3339, 2940, 2242, 1656, 1416, 1200, 1117 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,01 -1,05 (m, 1H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,73-1,83 (m, 2H), 2,05-2,40 (m, 7H), 2,28 (s, 3H), 2,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,45 (br s, 8H), 3,06-3,11 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,40-3,60 (m, 2H), 4,76-7,80 (m, 1H).

Ejemplo 21

(2*S*)-1-{2-[(3*SR*,1*RS*)-3-(4-Cianopiperidinilmetil)ciclopentilamino]acetil} - pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: *N*1-BOC-(3*SR*,1*RS*)-3-(4-Carboxamidopiperidinilmetil)ciclopentilamina: A una solución de Intermediario 4 (2,0 g, 6,826 mmol) en IPA (100 mL) se le añadió isonipecotamida (2,61 g, 20,300 mmol) y la mezcla se volvió a mezclar durante 48 h bajo atmósfera de nitrógeno. El solvente se destiló al vacío y el residuo obtenido se recogió en acetato de etilo (50 mL). La solución de acetato de etilo se lavó con agua (50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó bajo presión reducida para dar 950 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3395,3191, 1683, 1651, 1520, 1253, 1176 cm^{-1} ; ^1H

NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,94-1,06 (m, 1H), 1,32- 1,51 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,72-2,29 (m, 1 3H), 2,92 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 3,90 (brs, 1H), 4,71 (brs, 1H), 5,43 (brs, 2H).

Paso 2: *N*1-BOC-(3*SR*,1*RS*)-3-(4-Cianopiperidinilmetil)ciclopentilamina: A una solución agitada y enfriada (0°C) del intermediario del Paso 1 (900 mg, 2,76 mmol) y trietilamina (1,13 g, 11,06 mmol) en THF seco (20 mL) se le añadió anhídrido trifluoroacético (930 mg, 4,42 mmol) y la mezcla se agitó a 0-10 °C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se extinguió con agua helada y se extrajo con

68

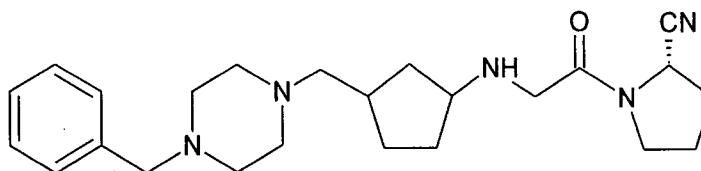
acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secaron (Na_2SO_4). El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 840 mg (98%) del producto como un sólido blanco; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,90-1,07 (m, 1H), 1,22-1,41 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,62-1,98 (m, 6H), 2,06-2,31 (m, 6H), 2,64 (brs, 3H), 3,90 (brs, 1H), 4,78 (brs, 1H).

Paso 3: Trifluoroacetato de (3SR,1RS)-3-(4-Cianopiperidinilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (600 mg, 2,105 mmol) usando una solución de TFA al 50% en diclorometano (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 1,03 g del producto como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 4: La reacción de acople del intermediario del Paso 3 (1,03 mg, 1,92 mmol) con el Intermediario 17 (166 mg, 0,96 mmol) en THF seco (20 mL) en presencia de carbonato de potasio (398 mg, 2,88 mmol) y NaI (144 mg, 0,96 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3 dio 100 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3319, 2946, 2806, 2238, 1662, 1411, 1314 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,02-1,05 (m, 1H), 1,38-1,46 (m, 2H), 1,71-1,90 (m, 7H), 2,05-2,32 (m, 10H), 2,63 (brs, 3H), 3,07-3,11 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,40-3,63 (m, 2H), 4,76 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H).

Ejemplo 22

(2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-(4-Bencilpiperazinometil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(3SR,1RS)-3-(4-Bencilpiperazinometil)ciclopentilamina: Este compuesto se preparó a partir del Intermediario 4 (2,0 g, 6,826 mmol) y 1-bencilpiperazina (3,2 g, 19,32 mmol) en etanol (100 mL) como se describió en el Ejemplo 10, Paso 1, seguido de cromatografía de columna en gel de sílice usando metanol 3% en cloroformo para dar 1,1 g (60%) del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3397, 3006, 2949, 2810, 1691, 1507, 1545, 1365, 1287, 1159, 1011 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,97-1,07 (m, 1H), 1,25-1,42 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,46-1,96 (m, 2H), 2,08-2,24 (m, 2H), 2,29 (d, $J = 6,3\text{ Hz}$, 2H), 2,45 (brs, 8H), 3,50 (s, 2H), 3,89 (brs, 1H), 4,69 (brs, 1H), 7,23-7,31 (m, 5H).

Paso 2: Trifluoroacetato de N1-BOC-(3SR,1RS)-3-(4-Bencilpiperazinometil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (600 mg, 1,61 mmol) usando una solución de TFA al 50% en diclorometano (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2. dio 439 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

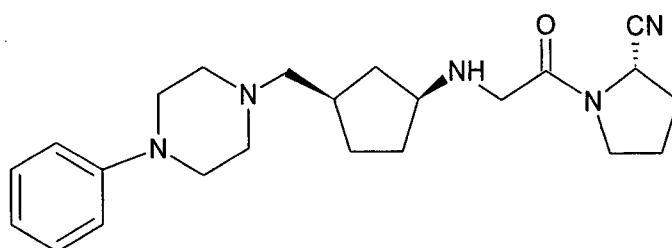
Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (300 mg, 1,10 mmol) con el

69

Intermediario 17 (86 mg, 0,50 mmol) en THF seco (10 mL) en presencia de carbonato de potasio (138 mg, 1,00 mmol) y NaI (76 mg, 0,51 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 65 mg del producto como un semisólido marrón; IR (limpio) 3318, 2941, 2806, 2239, 1663, 1411, 1346, 1160, 1010 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,02-1,05 (m, 1H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,69-1,89 (m, 4H), 2,05-2,30 (m, 5H), 2,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,47 (brs, 8H), 3,06-3,10 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,75-4,80 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H).

Ejemplo 23

(2S)-1-{2-[(1S,3R)-3-(4-Fenilpiperazinometil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(1S,3R)-3-(4-Fenilpiperazinometil)ciclopentan-1-amina: Este compuesto se sintetizó a partir del Intermediario 14 (2,0 g, 6,825 mmol) y 1-fenilpiperazina (2,68 g, 16,645 mmol) en etanol absoluto (100 mL) como se describió en el Ejemplo 10, Paso 1, para dar 1,01 g del compuesto deseado como un sólido amarillo pálido; IR (KBr) 3381, 3007, 2950, 2826, 1685, 1509, 1445, 1365, inOcm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,04-1,15 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,75-1,99 (m, 4H), 2,14-2,37 (m, 4H), 2,59 (t, $J = 9,9$ Hz, 4H), 3,19 (t, $J = 9,9$ Hz, 4H), 3,92 (brs, 1H), 4,72 (brs, 1H), 6,82-6,93 (m, 3H), 7,23-7,28 (m, 2H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (1S,3R)-3-(4-Fenilpiperazinometil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (1,0 g, 2,793 mmol) usando una solución de TFA al 50% en diclorometano (10 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 720 mg (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

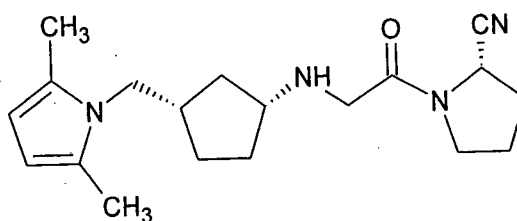
Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (600 mg, 2,325 mmol) con el Intermediario 17 (200 mg, 1,159 mmol) en presencia de carbonato de potasio (321 mg, 2,325 mmol) y NaI (174 mg, 1,16 mmol) en THF (20 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 150 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3437, 3315, 2926, 2237, 1653, 1601, 1504, 1412, 1236, 1143 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,06-1,10 (m, 1H), 1,41-1,51 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,08-2,31 (m, 6H), 2,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,57-2,6 (t, $J = 9,6$ Hz, 4H), 3,09-3,21 (m, 5H), 3,39-3,62 (m, 4H), 4,77 (brs, 1H), 6,82-6,94 (m, 3H), 7,23-7,28 (m, 2H).

Ejemplo 24

(2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(2,5-Dimetil-1H-1-pirrolilmetil)ciclopentilamino]acetil}-

70

pirrolidin-2-carbonitrilo



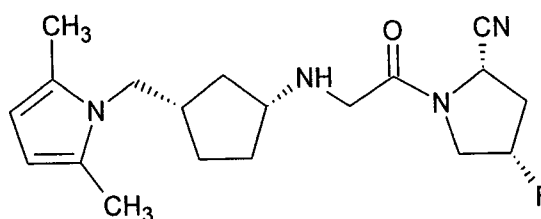
Paso 1: N1-BOC-(3S,1R)-3-(2,5-Dimetil-1H-1-pirrolilmetil)ciclopentilamina: Se añadió acetnilacetona (1,1 g, 9,61 mmol) a una mezcla de Intermediario 10 (2,0 g, 9,345 mmol) y PTSA·H₂O (178 mg, 0,935 mmol) en tolueno (25 mL) y se hizo refluir durante 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del solvente dio 1,3 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3379, 2965, 1684, 1517, 1295, 1169 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,00-1,10 (m, 1H), 1,36-1,52 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,66-1,73 (m, 1H), 1,97-2,01 (ni, 1H), 2,03-2,26 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 3,70 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (brs, 1H), 4,49 (brs, 1H), 5,75 (s, 2H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(2,5-dimetil-1H-1-pirrolilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (600 mg, 1,92 mmol) usando TFA (3 mL) en diclorometano seco (3 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 394 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (394 mg, 2,05 mmol) con el Intermediario 17 (248 mg, 1,43 mmol) en presencia de carbonato de potasio (396 mg, 2,85 mmol) y NaI (215 mg, 1,43 mmol) en THF (20 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 70 mg del producto como un sólido blanco; IR (limpio) 3302, 2930, 2237, 1652, 1420, 1299, 1133 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,03-1,14 (m, 1H), 1,42-1,58 (m, 2H), 1,70-1,89 (m, 4H), 1,99-2,28 (m, 6H), 2,21 (s, 6H), 3,06-3,11 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,38-3,74 (m, 4H), 4,76 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H).

Ejemplo 25

(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(2,5-Dimetil-1H-1-pirrolilmetil)ciclopentilamino]-acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

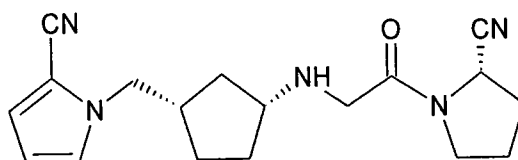


La reacción de acople del intermediario del Paso 2, Ejemplo 24 (394 mg, 2,05 mmol) con el Intermediario 18 (272 mg, 1,43 mmol) en presencia de carbonato de potasio (396 g, 2,85 mmol) y NaI (215 mg, 1,43 mmol) en THF (20 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3 dio 100 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3437, 3307, 2936, 2911, 2856, 2808, 2241, 1655, 1518, 1423, 1408, 1361, 1351, 1300, 1233,

1192, 1132, 1081, 1020 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,09-1,25 (m, 2H), 1,44-1,74 (m, 3H), 1,84-2,17 (m, 4H), 2,21 (s, 6H), 2,38-2,42 (m, 2H), 2,59-2,73 (m, 1H), 3,11-3,12 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,58-3,68 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,79-3,94 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 5,30-5,51 (m, 1H), 5,76 (s, 2H).

Ejemplo 26

1-((1*S*,3*R*)-3-{2-[(2*S*)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilmetil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo



Paso 1: M-BOC-(3*S*,1*R*)-3-(2-Ciano-1*H*-pirrol-1-ilmetil)ciclopentilamina: A una solución agitada de 1*H*-2-pirrolcarbonitrilo (400 mg, 4,35 mmol) en DMA seco (5 mL) se le añadió hidruro de sodio (151 mg, 3,77 mmol) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. para dar como resultado un precipitado blanco. Entonces se añadió una solución de Intermediario 9 (850 mg, 2,90 mmol) en DMA seco (10 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y extinguió con agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na_2SO_4). El residuo obtenido después de evaporación del solvente se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetona 10% en éter de petróleo para dar 497 mg del producto como un sólido blanco; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,05-1,16 (m, 1H), 1,37-1,39 (m, 1H), 1,44(s, 9H), 1,47-1,54 (m, 1H), 1,65-1,79 (m, 1H), 1,99-2,04 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 3,94-4,02 (m, 3H), 4,50 (brs, 1H), 6,16-6,18 (m, 1H), 6,77-6,83 (m, 2H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (3*S*,1*R*)-3-(2-Ciano-1*H*-pirrol-1-ilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (486 mg, 1,68 mmol) usando una solución de TFA al 50% en diclorometano (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 510 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

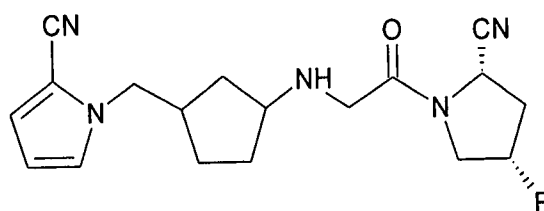
Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (510 mg, 1,68 mmol) con el Intermediario 17 (145 mg, 0,84 mmol) en THF (15 mL) en presencia de carbonato de potasio (929 mg, 6,72 mmol) y NaI (126 mg, 0,84 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 35 mg del producto como un semisólido amarillo; IR (limpio) 3435, 3020, 2218, 1661, 1215, 755 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,76-0,88 (m, 1H), 1,09-1,29 (m, 2H), 1,43-1,62 (m, 2H) 1,68-1,94 (m, 2H), 1,96-2,48 (m, 5H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,32-3,62 (m, 4H), 4,03 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,75-4,77 (m, 1H), 6,14-6,17 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 2H).

Ejemplo 27

(2*S*, 4*S*)-1-{2-[(3*SR*,1*RS*)-3-(2-Ciano-1*H*-pirrol-1-ilmetil)ciclopentilamino)-acetil}-4-

2

fluoropirrolidin-2-carbonitrilo



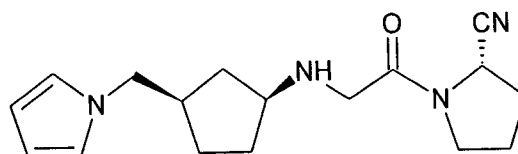
Paso 1: *N*1-BOC-(3*SR*,1*SR*)-3-(2-Ciano-1*H*-pirrol-1-ilmetil)ciclopentilamina: Este compuesto se sintetizó a partir del Intermediario 4 (879 mg, 3,00 mmol) y 1*H*-2-pirrolcarbonitrilo (413 mg, 4,50 mmol) usando hidruro de sodio (156 mg, 3,90 mmol) en DMA seco (20 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, para dar 600 mg del producto as como un sólido blanco mate; IR (limpio) 3359, 2972, 2217, 1693, 1524, 170 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1,06-1,16 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,99-2,20 (m, 3H), 2,34-2,45 (m, 1H), 3,84-4,02 (m, 3H), 4,55 (brd, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,16-6,18 (m, 1H), 6,77-6,84 (m, 2H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (3*SR*,1*RS*)-3-(2-Ciano-1*H*-pirrol-1-ilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (600 mg, 2,10 mmol) usando una solución de TFA al 50% en diclorometano (6,5 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 631 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (631 mg, 2,10 mmol) con el Intermediario 18 (200 mg, 1,05 mmol) en THF (15 mL) en presencia de carbonato de potasio (1,20 g, 8,40 mmol) y NaI (158 mg, 1,05 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 160 mg del producto como un semisólido amarillo; IR (limpio) 3318, 2949, 2215, 1662, 1414 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 0,86-0,90 (m, 1H), 1,09-1,24 (m, 2H), 1,43-1,65 (m, 2H), 1,69-2,03 (m, 2H), 2,21-2,48 (m, 2H), 2,63-2,80 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 1H), 3,31-3,43 (m, 2H), 3,56-4,09 (m, 4H), 4,94 (d, rotámero, $J = 9,3$ Hz, 0,75H), 5,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 0,25H), 5,27 (dt, rotámero, $J = 51,3$ Hz, 0,25H), 5,35 (dt, rotámero, $J = 51,3$ Hz, 0,75H), 6,15-6,17 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 2H).

Ejemplo 28

(2*S*)-1-{2-[(1*S*,3*R*)-3-(1*H*-Pirazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]ace(il)pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: *N*1-BOC-(1*S*,3*R*)-3-(1*H*-1-pirazolilmetil)ciclopentan-1-amina: La reacción de acople del Intermediario 14 (2,0 g, 6,82 mmol) y 1*H*-pirazol (697 mg, 10,23 mmol) usando hidruro de sodio al 60% (245 mg, 10,23 mmol) en DMA (25 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, dio 1,2 g del producto como un sólido amarillo pálido; IR (KBr) 3364, 2977, 2961, 2870, 1682, 1536, 1444, 1393, 1365, 1282, 1251, 1180, 1050 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,08-1,28 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,47-

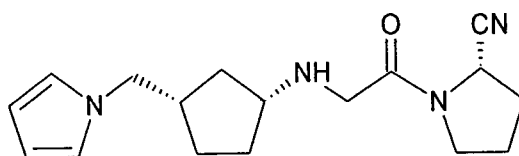
1,51 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,93-2,19 (m, 2H), 2,41-2,49 (m, 1H), 3,94 (brs, 1H), 4,09 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,56 (brs, 1H), 6,23 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (1*S*,3*R*)-(1*H*-1-pirazolilmetil)ciclopentan-1-amina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (500 mg, 1,88 mmol) usando TFA (5 mL) en diclorometano seco (5 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 311 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (311 mg, 1,88 mmol) y el Intermediario 17 (163 mg, 0,94 mmol) en presencia de carbonato de potasio (260 mg, 1,88 mmol) y NaI (141 mg, 0,94 mmol) en THF (50 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 90 mg del producto como un semisólido amarillo; IR (limpio) 3315, 3105, 2933, 1660, 1412, 1264, 1004 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,08-1,17 (m, 1H), 1,43-1,60 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,08-2,33 (m, 4H), 2,45-2,56 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,39-3,61 (m, 2H), 4,09-4,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1,2 Hz, 2H), 4,77 (m, 1H), 6,22 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 29

(2*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1-Imidazolilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-Imidazolilmetil)ciclopentilamina: Este compuesto se sintetizó a partir del Intermediario 9 (1,0 g, 3,412 mmol) e imidazol (348 mg, 5,1 19 mmol) usando hidruro de sodio (123 mg, 5,1 19 mmol) en THF seco (20 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1 para dar 650 mg (72%) del producto como un semisólido; IR (limpio) 3323, 2975, 1690, 1518, 1390, 1080 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,03-1,12 (m, 1H), 1,33-1,51 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,14-2,38 (m, 2H), 3,90 (d, $J = 5,7, 1,5$ Hz, 2H), 3,93 (brs, 1H), 4,5 1 (brs, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (3*S*,1*R*)-3-(1*H*-Imidazolilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (650 g, 2,543 mmol) usando una solución de TFA al 50% en diclorometano (6,5 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 404 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

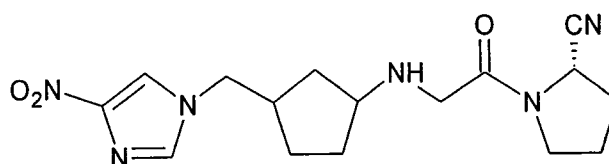
Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (330 mg, 2,00 mmol) con el Intermediario 16 (173 mg, 1,00 mmol) en THF (15 mL) en presencia de carbonato de potasio (276 mg, 2,00 mmol) y NaI (150 mg, 1,00 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 50 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 339 1,295

74

1,2240, 1657, 1509, 1417, 1319, 1231, 1022, cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,08-1,17 (m, 1H), 1,43-1,62 (m, 2H), 1,70-2,06 (m, 5H), 2,09-2,39 (m, 4H), 3,11-3,20 (m, 1H), 3,34-3,66 (m, 4H), 3,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,75-4,78 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

Ejemplo 30

(2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-(1H-4-Nitro-1-imidazolilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



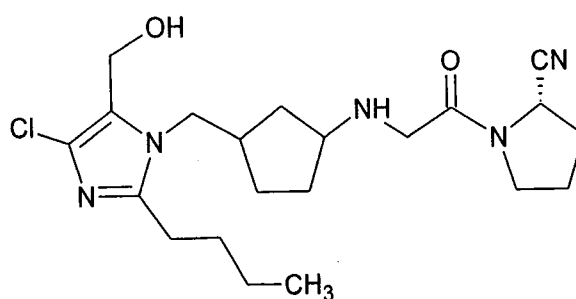
Paso 1: N1-BOC-(3SR,1RS)-3-(1H-4-Nitro-1-imidazolilmetil)ciclopentilamina: Este compuesto se sintetizó a partir del Intermediario 4 (1,0 g, 3,412 mmol) y 4-nitroimidazol (578 mg, 5,11 mmol) usando NaH (125 mg, 5,11) en THF seco (20 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, para dar 1,0 g del compuesto así como un sólido blanco mate; IR (KBr) 3324, 2955, 1678, 1526, 1282, 981, 823 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,10-1,40 (m, 1H), 1,42-1,59 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,77-1,86 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 2,35-2,43 (m, 1H), 3,93-4,02 (m, 3H), 4,52 (brs, 1H), 7,42 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (3SR,1RS)-3-(1H-4-Nitro-1-imidazolilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (570 mg, 1,838 mmol) usando una solución de TFA al 50% en diclorometano (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 778 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (350 mg, 0,825 mmol) con el Intermediario 16 (71 mg, 0,411 mmol) en presencia de carbonato de potasio (170 mg, 1,231 mmol) y NaI (62 mg, 0,411 mmol) en THF seco (15 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 50 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3320, 2953, 2241, 1658, 1544, 1411, 1287 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,14-1,25 (m, 1H), 1,52-1,68 (m, 2H), 1,80-2,45 (m, 9H), 3,20-3,23 (m, 1H), 3,37 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 3,41-3,62 (m, 2H), 4,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,62 (d, $J = 6$ Hz, rotámero, 0,2H), 4,74-4,79 (m, rotámero, 0,8H), 7,45 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H).

Ejemplo 31

(2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-(2-Butil-4-cloro-5-hidroximetil-1H-1-imidazolilmetil)-ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: *N1-BOC-(3SR,1RS)-3-(2-Butil-4-cloro-5-formil-1H-1-imidazolilmetil)*

ciclopentilamina: Este compuesto se sintetizó a partir del Intermediario 4 (4,0 g, 13,65 mmol) y 1H-2-butil-4-cloro-5-formailimidazol (3,03 g, 16,33 mmol) usando hidruro de sodio al 60% (654 mg, 13,33 mmol) en DMA (50 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, para dar 5,0 g del producto como un sólido blanco mate; IR (limpio) 3139, 2931, 2872, 1671, 1508, 1388, 1256, 1169, cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 50,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,08-1,18 (m, 1H), 1,34-1,57 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,69-1,79 (m, 3H), 1,97-2,04 (m, 4H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,61 (d, $J = 8,1, 7,8$ Hz, 2H), 3,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H), 4,60 (s, 3H)

Paso 2: *N1-(3SR,1RS)-3-(2-Butil-4-cloro-5-hidroximetil-1H-1-imidazolilmetil)*

ciclopentilamina: A una una solución enfriada (10 °C) del intermediario del Paso 1 (1,0 g, 2,59 mmol) en metanol (15 mL) se le añadió NaBH_4 (147 mg, 3,89 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. a la misma temperatura bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se extinguió con 1 N HCl y el producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (Na_2SO_4). La evaporación del solvente bajo presión reducida dio 910 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3379, 2960, 1686, 1525, 1255, 1175 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,08-1,18 (m, 1H), 1,34-1,57 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,57-1,79 (m, 3H), 1,94 (brs, 4H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,61 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,92 (brd, $J = 7,8$ Hz, 3H), 4,60 (brs, 3H).

Paso 3: Trifluoroacetato de (3SR,1RS)-3-(2-n-Butil-4-cloro-5-hidroximetil-1H-1-imidazolilmetil)ciclo pentilamina:

La desprotección del intermediario del Paso 2 (700 mg, 1,80 mmol) usando TFA (3,5 mL) en diclorometano seco (7 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 725 mg (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

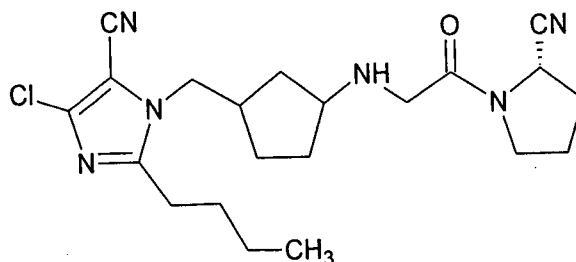
Paso 4: La reacción de acople del intermediario del Paso 3 (725 mg, 1,80 mmol) con el Intermediario 17 (155 mg, 0,89 mmol) en presencia de carbonato de potasio (994 mg, 7,20 mmol) y NaI (135 mg, 0,89 mmol) en THF (50 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 100 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3339, 3020, 2400, 1661, 1423, 1216 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,94 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,15-1,33 (m, 2H), 1,41-1,61 (m, 4H), 1,67-2,47 (m, 11H), 2,61 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,12-3,16 (m, 1H), 3,33 (s, rotámero, 1,5H), 3,35-3,60 (m, rotámero, 2,5H), 3,91-3,95

76

(m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,61-4,70 (m, rotámetro, 0,25H), 4,75 (d, $J = 6,0$ Hz, rotámetro, 0,75H).

Ejemplo 32

2-n-Butil-4-cloro-1-((1*SR*,3*RS*)-3-{2-[(2*S*)-2-cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetil-amino}ciclopentilmetil)-1*H*-5-imidazolcarbonitrilo

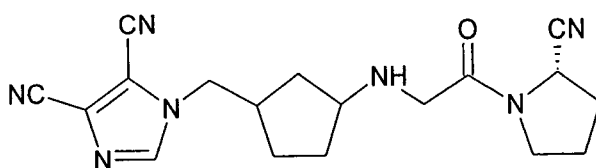


Paso 1: *N*1-BOC-(1*SR*,3*RS*)-3-(2-n-butil-4-cloro-5-ciano-1*H*-1-imidazolilmetil) ciclopentilamina: Este intermediario se preparó por la reacción de acople del Intermediario 4 (2,0 g, 6,82 mmol) y 1*H*-2-n-butil-4-cloro-5-cianoimidazol (1,86 g, 10,23 mmol) usando hidruro de sodio al 60% (381 mg, 9,54 mmol) en DMA (25 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, para dar 1,2 g del producto como un sólido blanco mate; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,10-1,16 (m, 1H), 1,35-1,53 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,68-1,78 (m, 4H), 1,99-2,34 (m, 4H), 2,58-2,69 (m, 2H), 2,82-3,89 (m, 2H), 3,91 (brs, 1H), 4,50 (brs, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (1*SR*,3*RS*)-3-(2-n-Butil-4-cloro-5-ciano-1*H*-1-imidazolilmetil) ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (1,0 g, 2,63 mmol) usando TFA (5 mL) en diclorometano seco (5 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 1,03 g (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso. **Paso 3:** La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (1,03 g, 2,63 mmol) y el Intermediario 17 (227 mg, 1,31 mmol) en presencia de carbonato de potasio (1,45 mg, 10,50 mmol) y NaI (197 mg, 1,31 mmol) en THF (50 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 200 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3307, 2924, 1660, 1412, 1245 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,07-1,33 (m, 1H), 1,40-1,61 (m, 4H), 1,67-1,89 (m, 6H), 1,95-2,42 (m, 5H), 2,55-2,71 (m, 2H), 3,07-3,16 (m, 1H), 3,32-3,70 (m, rotámetro, 2,4H), 3,35 (s, rotámetro, 1,6H), 3,77-3,95 (m, 2H), 4,68 (m, rotámetro, 0,2H), 4,76 (d, $J = 6,1$ Hz, rotámetro, 0,8H).

Ejemplo 33

1-((1*SR*,3*RS*)-3-{2-[(2*S*)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentil-metil)-1*H*-4,5-imidazoldicarbonitrilo



Paso 1: *N*1-BOC-(1*SR*,3*RS*)-3-(4,5-Diciano-1*H*-imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamina:

97

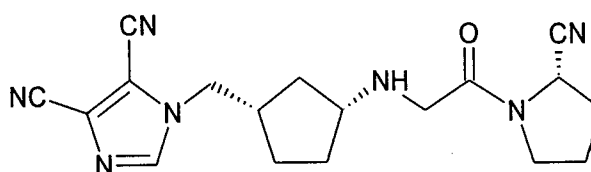
Este compuesto se sintetizó a partir del Intermediario 4 (500 mg, 1,71 mmol) y 1H-4,5-imidazoldicarbonitrilo (302 mg, 2,56 mmol) usando hidruro de sodio al 60% (62 mg, 2,56 mmol) en DMA (10 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, para dar 160 mg del producto como un aceite; IR (limpio) 2973, 2239, 1696, 1494, 1171 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,14-1,40 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,77-1,88 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H), 2,39-2,50 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,13 (d, $J = 1,2$ Hz, 0,9 Hz, 2H), 4,56 (brd, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H)

Paso 2: Trifluoroacetato de (1*SR*,3*RS*)-3-(4,5-Diciano-1*H*-imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (850 mg, 2,81 mmol) usando TFA (5 mL) en diclorometano seco (5 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 880 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (880 mg, 2,79 mmol) y el Intermediario 17 (241 mg, 1,40 mmol) en presencia de carbonato de potasio (1,54 g, 11,17 mmol) y NaI (209 mg, 1,40 mmol) en THF (50 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 40 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3325, 2952, 2238, 1655, 1415, 1026, 668 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,15-1,32 (m, 1H), 1,47-1,68 (m, 3H), 1,78-2,02 (m, 4H), 2,17-2,36 (m, 3H), 2,45-2,54 (m, 1H), 3,18-3,25 (m, 1H), 3,35-3,62 (m, 4H), 4,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,63-4,78 (m, 1H), 7,78 (s, 1H).

Ejemplo 34

1-((1*S*,3*R*)-3-{2-[(2*S*)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilmetil)-1*H*-4,5-imidazoldicarbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(1*R*,3*S*)-3-(4,5-Diciano-1*H*-imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamina: Este compuesto se sintetizó a partir del Intermediario 9 (1,0 g, 3,412 mmol) y 4,5-dicianoimidazol (485 mg, 4,11 mmol) usando hidruro de sodio al 60% (178 mg, 4,458 mmol) en DMA seco (20 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, para dar 700 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3329, 2973, 2239, 1696, 1494, 1365, 1171 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,14-1,59 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,77-1,88 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,39-2,50 (m, 1H), 3,91-3,98 (m, 1H), 4,13 (d, $J = 6,3$, 1,5 Hz, 2H), 4,55 (brd, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (1*R*,3*S*)-3-(4,5-Diciano-1*H*-imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (600 mg, 1,903 mmol) usando TFA (3 mL) en diclorometano (3 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 683 mg (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el

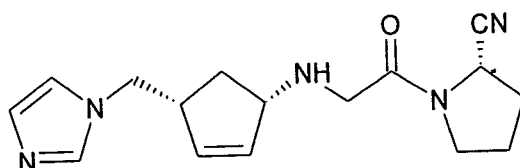
78

siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (683 mg, 1,90 mmol) con el Intermediario 17 (165 mg, 0,956 mmol) en presencia de carbonato de potasio (788 mg, 5,71 mmol) y NaI (143 mg, 0,956 mmol) en THF seco (15 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 150 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3325, 2952, 2238, 1655, 1415 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,14-1,26 (m, 1H), 1,49-2,02 (m, 7H), 2,10-2,5 (m, 3H), 2,44-2,53 (m, 1H), 3,17-3,25 (m, 1H), 3,35 (s, rotámero, 1,7H), 3,40-3,77 (m, rotámero, 2,3H), 4,19 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,63-4,66 (m, rotámero, 0,1 6H), 4,76 (d, $J = 3,6, 2,1$ Hz, rotámero, 0,84H), 7,68 (s, 1H).

Ejemplo 35

(2S)-1-{2-[(1S;4R)-4-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)-2-ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(1S,4R)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-ciclopenten-1-amina: Este intermediario se sintetizó a partir de 1H-1,2,4-triazol (533 mg, 7,72 mmol) e Intermediario 6 (1,5 g, 5,15 mmol) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, usando hidruro de sodio al 60% (185 mg, 7,71 mmol) en DMA seco (10 mL) para dar 1,2 g del producto como un semisólido amarillo; IR (limpio) 3355, 3117, 2959, 2871, 1679, 1537, 1448, 1369, 1309, 1271, 1252, 1170, 1014 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 1,28-1,39 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,55-2,64 (m, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,45 (brs, 1H), 4,68 (brs, 1H), 5,74-5,80 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (1S,4R)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-ciclopenten-]-amina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (500 mg, 1,89 mmol) usando una solución de TFA al 50% en diclorometano (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 310 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para la reacción de acople.

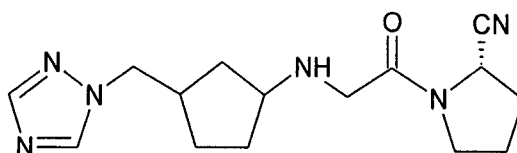
Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (310 mg, 1,89 mmol) con el Intermediario 17 (163 mg, 0,94 mmol) en presencia de carbonato de potasio (519 mg, 3,76 mmol) y NaI (141 mg, 0,94 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 33 mg del producto como un semisólido amarillo; IR (limpio) 3451, 3330, 3128, 3116, 2954, 2947, 2871, 2788, 2236, 1651, 1512, 1439, 1419, 1361, 1342, 1324, 1186, 1148, 1020, 1004 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,27-1,33 (m, 1H), 2,16-2,34 (in, 5H), 3,21 (brs, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,42 (brs, 1H), 3,56-3,59 (m, 2H), 3,68-3,89 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 5,73-5,75 (m, 1H), 5,89-5,91 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,09 (s, 1H).

Ejemplo 36

(2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-

29

pirrolidin-2-carbonitrilo



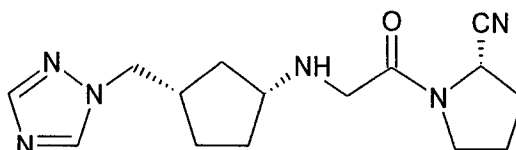
Paso 1: *N1*-BOC-(3*SR*,1*RS*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina: Este intermediario se sintetizó a partir del Intermediario 4 (1,0 g, 3,412 mmol) y 1*H*-1,2,4-triazol (355 mg, 5,139 mmol) usando hidruro de sodio (123 mg, 5,125 mmol) en DMF seco (15 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, para dar 600 mg del producto como un sólido blanco; IR (limpio) 3326,2969, 1680, 1538, 1173 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,09-1,25 (m, 1H), 1,36-1,53 (m, 2H), 1,44 (m, 9H), 1,64-1,81 (m, 1H), 1,96-2,24 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,52 (brs, 1H) 7,93 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (3*SR*,1*RS*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (560 mg, 2,105 mmol) usando una solución de TFA al 50% en diclorometano seco (5,6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 349 mg (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (290 mg, 1,746 mmol) con el Intermediario 17 (151 mg, 0,875 mmol) en presencia de carbonato de potasio (241 mg, 1,746 mmol) y NaI (262 mg, 1,746 mmol) en THF (10 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 50 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3314, 3116, 2949, 2239, 1658, 1507, 1416, 1140, 1015 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 1,10-1,19(m, 1H), 1,44-1,69 (m, 2H), 1,73-2,04 (m, 3H), 2,09-2,38 (m, 5H), 2,48-2,58 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,39-3,71 (m, 2H), 4,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,69 (d, $J = 7,2$ Hz, rotámero, 0,2H), 4,76 (d, $J = 6,0$ Hz, rotámero, 0,7H), 7,93 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

Ejemplo 37

(2*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: *N1*-BOC-(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina: Este intermediario se sintetizó a partir del Intermediario 9 (2,0 g, 6,82 mmol) y 1*H*-1,2,4-triazol (710 mg, 10,28 mmol) usando hidruro de sodio al 60% (328 mg, 8,20 mmol) en DMA seco (15 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, para dar 1,2 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3340,2971, 1709, 1531, 1169 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,09-1,19 (m, 1H), 1,38-1,53 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,71-1,80 (m,

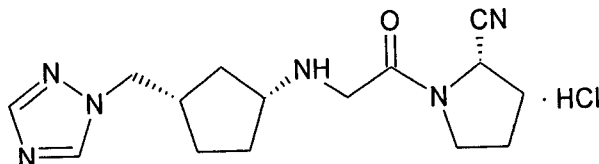
1H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,44-2,55 (m, 1H), 3,94 (brs, 1H), 4,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,55 (brs, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (550 mg, 2,06 mmol) usando TFA (3 mL) en diclorometano seco (3 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 578 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para la reacción de acople.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (600 mg, 2,14 mmol) con el Intermediario 17 (185 mg, 1,07 mmol) en presencia de carbonato de potasio (886 mg, 6,42 mmol) y NaI (161 mg, 1,07 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 200 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3299, 2951, 2241, 1655, 1419, 1140 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,09-1,18 (m, 1H), 1,47-1,60 (m, 2H), 1,68-2,02 (m, 4H), 2,09-2,34 (m, 4H), 2,48-2,59 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,33-3,61 (m, rotámero, 2,4H), 3,35 (s, rotámero, 1,6H), 4,17 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,67-4,70 (m, rotámero, 0,2H), 4,75-4,78 (m, rotámero, 0,8H), 7,93 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

Ejemplo 38

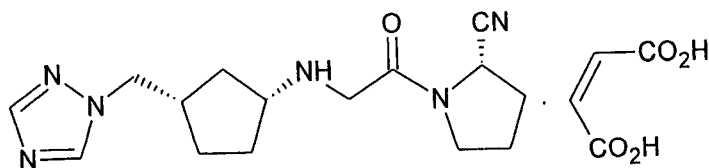
Clorhidrato de (2*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución agitada del Ejemplo 37 (100 mg, 0,30 mmol) en EtOAc (3 mL) se le añadió una solución saturada de HCl seco en EtOAc (2 mL). Esta solución se agitó a RT durante 30 min. para dar como resultado un precipitado blanco. El producto se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 112 mg del producto como un sólido blanco; ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 1,44-1,64 (m, 2H), 1,81-2,06 (m, 2H), 2,11-2,37 (m, 7H), 2,60-2,62 (m, 1H), 3,45-3,77 (m, 4H), 4,18-4,38 (m, 2H), 4,40-4,44 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).

Ejemplo 39

Maleato de (2*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



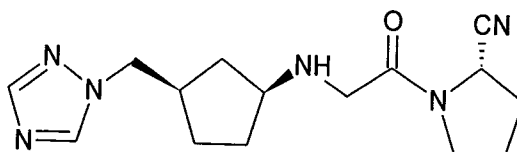
Se añadió una solución del Ejemplo 37 (100 mg, 0,33 mmol) en EtOAc (3 mL) a una solución agitada de ácido maleico (39 mg, 0,33) en EtOAc (2 mL). Esta solución se agitó aún más a RT durante 30 min. para dar como resultado un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 120 mg del producto como un

81

sólido blanco; IR (KBr) 3429, 2245, 1667, 1584, 1363, 1194, 1008 cm^{-1} ; ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 1,31-1,51 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 2H), 2,01-2,22 (m, 6H), 2,40-2,51 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,50-3,66 (m, 2H), 3,89-4,17 (m, rotámero, 0,4H), 3,95 (d, $J = 3,9$ Hz, rotámero, 1,6H), 4,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,67-4,82 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

Ejemplo 40

(2S)-1-{2-[(3R,1S)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(3R,1S)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina: Este compuesto se sintetizó a partir del Intermediario 14 (2,0 g, 6,82 mmol) y 1H-1,2,4-triazol (710 mg, 10,28 mmol) usando hidruro de sodio al 60% (328 mg, 8,20 mmol) en DMA (20 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, para dar 1,2 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3357, 2964, 1675, 1533, 1273, 1170 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,09-1,19 (m, 1H), 1,36-1,52 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,44-2,53 (m, 1H), 3,94 (brs, 1H), 4,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,52 (brs, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

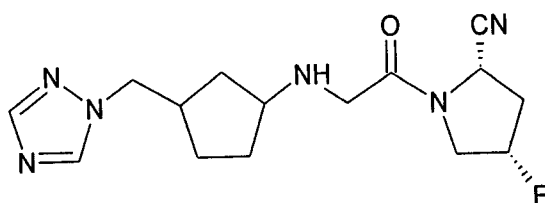
Paso 2: Trifluoroacetato de (3R,1S)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (800 mg, 3,01 mmol) usando TFA (3 mL) en diclorometano seco (3 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 842 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (842 mg, 3,01 mmol) con el Intermediario 17 (260 mg, 1,51 mmol) en presencia de carbonato de potasio (1,24 g, 8,98 mmol) y NaI (227 mg, 1,51 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 200 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3379, 3330, 2236, 1651, 1419, 1268, 1148 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,08-1,18 (m, 1H), 1,42-1,58 (m, 2H), 1,68-2,02 (m, 4H), 2,09-2,31 (m, 4H), 2,46-2,56 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,34 (s, rotámero, 1,6H), 3,37-3,60 (m, rotámero, 2,4H), 4,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,65-4,69 (m, rotámero, 0,2H), 4,75-4,78 (m, rotámero, 0,8H), 7,91 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

Ejemplo 41

(2S;4R)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

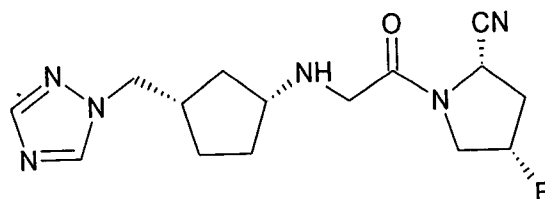
82



Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2, Ejemplo 36 (500 mg, 1,80 mmol) con el Intermediario 18 (172 mg, 0,90 mmol) en presencia de carbonato de potasio (995 mg, 7,20 mmol) y NaI (135 mg, 0,90 mmol) en THF (20 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 58 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3428, 2949, 2240, 1655, 1423, 1144, 959 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,09-1,21 (m, 1H), 1,42-1,63 (m, 2H), 1,74-2,00 (m, 4H), 2,22-2,47 (m, 1H), 2,49-2,61 (m, 1H), 2,63-2,79 (m, 1H), 3,14-3,18 (m, 1H), 3,29-3,38 (m, 2H), 3,53-3,93 (m, 2H), 4,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,95 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,27 (dt, $J = 51,3$ Hz, 0,25H), 5,35 (dt, $J = 51,0$ Hz, 0,75H), 7,93 (s, 1H), 8,06 (s, 1H)

Ejemplo 42

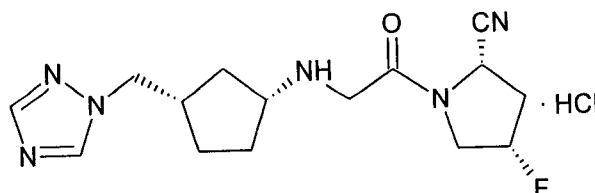
(2S;4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo



La reacción de acople del intermediario del Paso 2, Ejemplo 37 (578 mg, 2,06 mmol) con el Intermediario 18 (200 mg, 1,05 mmol) en presencia de carbonato de potasio (1,14 g, 8,26 mmol) y NaI (155 mg, 1,03 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 100 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3316, 2947, 2242, 1662, 1416, 1140 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz) δ 1,09-1,20 (m, 1H), 1,44-1,60 (m, 2H), 1,70-2,08 (m,4H), 2,21-2,42 (m, 1H), 2,46-2,76 (m, 2H), 3,11 -3,20 (m, 1H), 3,36 (d, $J = 4,8$ Hz, rotámero, 1,6H), 3,30-4,06 (m, rotámero, 2,4H), 4,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,95 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,36 (dt, $J = 51,3$, 4,0 Hz, rotámero, 0,24H), 5,43 (dt, $J = 50,7$, 3,9 Hz, rotámero, 0,76H), 7,93 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

Ejemplo 43

Clorhidrato de (2S;4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

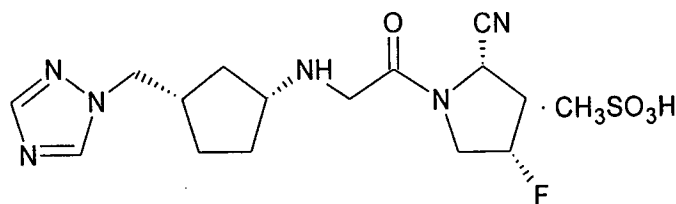


A una solución agitada de Ejemplo 42 (250 mg, 0,80 mmol) en EtOAc (3 mL) se le añadió una solución saturada de HCl seco en EtOAc (2 mL). Esta solución se agitó a RT

durante 30 min. para dar como resultado un precipitado blanco. El producto se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 279 mg del producto como un sólido blanco; ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 1,41-1,62 (m, 2H), 1,75-1,87 (m, 2H), 2,02-2,17 (m, 2H), 2,27-2,74 (m, 4H), 3,67-4,20 (m, 4H), 4,41 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 5,00-5,15 (m, 1H), 5,43-5,60 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,27 (s, 1H).

Ejemplo 44

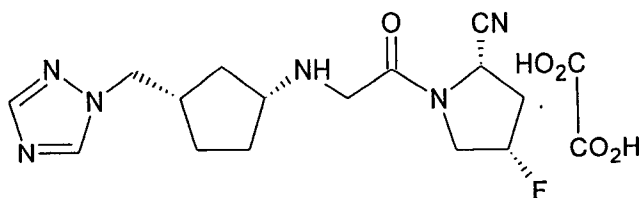
Metanosulfonato de (2*S*;4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución agitada de Ejemplo 42 (1,0 g, 3,12 mmol) en alcohol isopropílico (30 mL) se le añadió una solución de ácido metanosulfónico (300 mg, 3,12 mmol) en alcohol isopropílico (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min.. Se le añadió éter dietílico (40 mL) y la agitación continuó durante 30 min. para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1,2 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3430, 2964, 2248, 1673, 1513, 1428, 1340, 1277, 1208, 1192, 1058 cm^{-1} ; ^1H NMR(D_2O , 300 MHz) δ 1,32-1,56 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 2,06-2,67 (m, 2H), 2,35-2,67 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 3,61-4,19 (m, 5H), 4,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,01 (d, $J = 9,9$ Hz, rotámero, 0,8H), 5,11 (d, $J = 8,4$ Hz, rotámero, 0,2H), 5,41-5,58 (dt, $J = 39,0, 12,3$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

Ejemplo 45

Oxalato de (2*S*;4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

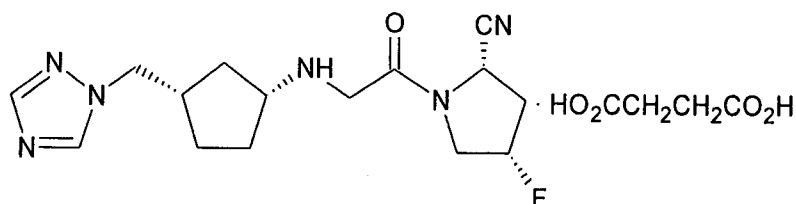


Se añadió una solución agitada del Ejemplo 42 (1,0 g, 3,12 mmol) en acetona (10 mL) a una solución de ácido oxálico (281 mg, 3,12 mmol) en acetona (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1,3 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3430, 2964, 2979, 2471, 1718, 1672, 1513, 1422, 1278, 1141, 1056 cm^{-1} ; ^1H NMR(D_2O , 300 MHz) δ 1,32-1,55 (m, 2H), 1,71-1,77 (m, 2H), 2,04-2,26 (m, 2H), 2,34-2,71 (m, 3H), 3,62-4,15 (m, 5H), 4,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,98 (d, $J = 9,0$ Hz, rotámero, 0,8H), 5,09 (d, $J = 8,7$ Hz, rotámero, 0,2H), 5,40-5,57 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

84

Ejemplo 46

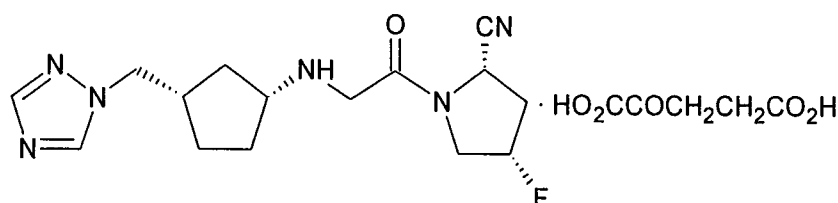
Succinato de (2*S*;4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución agitada de Ejemplo 42 (5,0 g, 15,62 mmol) en acetona (25 mL) se le añadió una solución de ácido succínico (2,02 g, 17,18 mmol) en acetona (50 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 6,3 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3442, 3129, 2972, 2405, 1708, 1675, 1608, 1508, 1460, 1419, 1342, 1135, 1071 cm^{-1} ; ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 1,31-1,54 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 2,04-2,24 (m, 2H), 2,33-2,71 (m, 3H), 2,45 (s, 4H), 3,61 -4,14 (m, 5H), 4,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,8H), 5,09 (d, $J = 8,7$ Hz, rotámero, 0,2H), 5,33 (brd, $J = 50,7$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

Ejemplo 47

2-oxoglutarato de (2*S*;4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

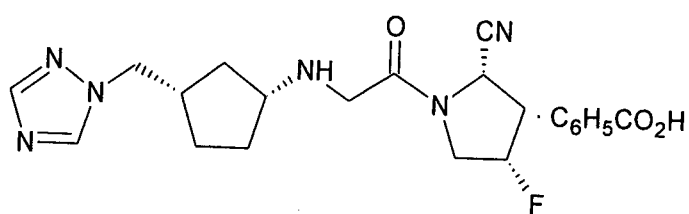


A una solución agitada de Ejemplo 42 (1,0 g, 3,12 mmol) en acetona (10 mL) se le añadió una solución de ácido 2-oxoglutárico (460 mg, 3,12 mmol) en acetona (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1,3 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3422, 2978, 1715, 1682, 1449, 1291, 1194, 1085, 859 cm^{-1} ; ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 1,31-1,54 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 2H), 2,01 -2,25 (m, 3H), 2,34-2,73 (m, 5H), 2,89 (brs, 1H), 3,61-4,14 (m, 5H), 4,24 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,98 (d, $J = 9,3$ Hz, rotámero, 0,9H), 5,10 (d, $J = 9,1$ Hz, rotámero, 0,1 H), 5,53 (brd, $J = 50,7$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

Ejemplo 48

Benzoato de (2*S*;4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

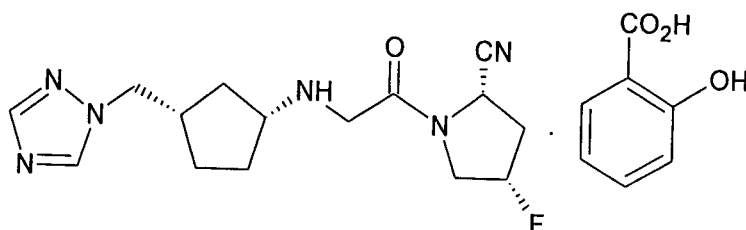
5



A una solución agitada de Ejemplo 42 (5,0 g, 15,62 mmol) en acetona (20 mL) se le añadió una solución de ácido benzoico (2,09 g, 17,11 mmol) en acetona (20 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 6,2 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3435, 2946, 1689, 1375, 1073, 724 cm^{-1} ; ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 1,28-1,52 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 2H), 2,02-2,22 (m, 2H), 2,31-2,69 (m, 3H), 3,55-4,16 (m, 5H), 4,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,96 (d, $J = 9,9$ Hz, rotámero, 0,9H), 5,09 (d, $J = 8,7$ Hz, rotámero, 0,1H), 5,38-5,55 (dt, $J = 50,7, 2,7$ Hz, 1H), 7,36-7,48 (m, 3H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 49

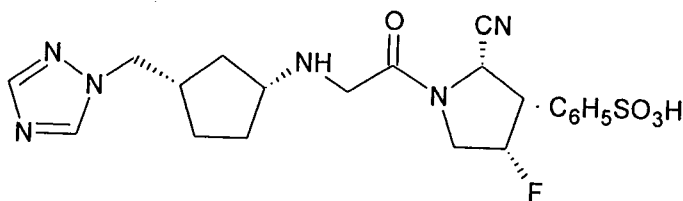
Salicilato de (2S;4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución agitada de Ejemplo 42 (1,0 g, 3,12 mmol) en acetona (10 mL) se le añadió una solución de ácido salicílico (435 mg, 3,15 mmol) en acetona (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y se le añadió éter dietílico (20 mL) para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1,3 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3853, 3418, 3068, 2964, 2869, 1672, 1624, 1591, 1485, 1460, 1387, 1259, 1139, 1075 cm^{-1} ; ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 1,29-1,52 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 2,02-2,22 (m, 2H), 2,32-2,70 (m, 3H), 3,56-4,12 (m, 5H), 4,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,96 (d, $J = 9,3$ Hz, rotámero, 0,8H), 5,09 (d, $J = 8,7$ Hz, rotámero, 0,2H), 5,41 (brd, $J = 50,7$ Hz, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 7,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 50

Bencenosulfonato de (2S;4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo



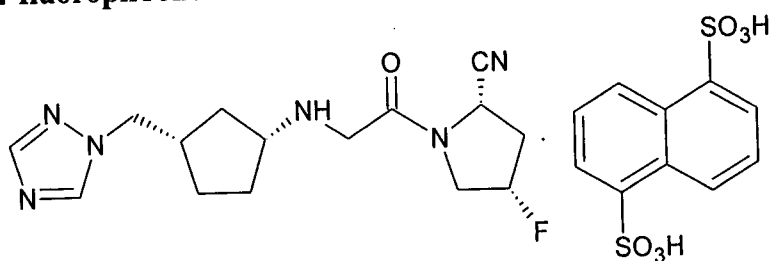
A una solución agitada de Ejemplo 42 (1,0 g, 3,12 mmol) en acetona (10 mL) se le

86

añadió una solución de ácido bencenosulfónico (543 mg, 3,43 mmol) en acetona (15 mL). Después de agitar durante 30 min. a temperatura ambiente, se le añadió éter dietílico (25 mL) lo cual dio como resultado un precipitado blanco. El producto se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1,1 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3433, 2969, 2473, 2248, 1674, 1508, 1427, 1445, 1341, 1277, 1213, 1187, 1035 cm^{-1} ; ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 1,28-1,50 (m, 2H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,99-2,19 (m, 2H), 2,27-2,69 (m, 3H), 3,53-4,11 (m, 5H), 4,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,95 (d, $J = 9,3$ Hz, rotámero, 0,8H), 5,09 (d, $J = 8,7$ Hz, rotámero, 0,2H), 5,45 (brd, $J = 50,7$ Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 3H), 7,71 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 51

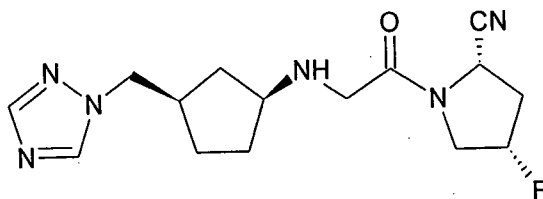
Ácido (2*S*;4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo naftaleno-1,5-disulfónico



A una solución agitada de Ejemplo 42 (700 mg, 2,18 mmol) en acetona (10 mL) se le añadió una solución de ácido naftaleno-1,5-disulfónico (860 g, 2,46 mmol) en acetona (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1,2 g del producto como un sólido blanco; ^1H NMR(D_2O , 300 MHz) δ 1,25-1,41 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,88-2,01 (m, 1H), 2,24-2,65 (m, 3H), 3,40-4,06 (m, 6H), 4,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,91 (d, $J = 9,3$ Hz, rotámero, 0,9H), 5,10 (d, $J = 9,1$ Hz, rotámero, 0,1H), 5,32-5,49 (m, 1H), 7,67 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 9,12 (s, 1H).

Ejemplo 52

(2*S*,4*S*)-1-{2-[(1*S*,3*R*)-3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo

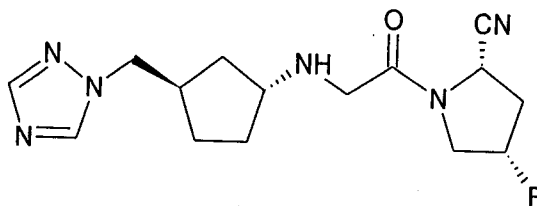


La reacción de acople del intermediario del Paso 2, Ejemplo 40 (561 mg, 3,38 mmol) con el Intermediario 18 (322 mg, 1,69 mmol) en presencia de carbonato de potasio (466 g, 3,38 mmol) y NaI (253 mg, 1,69 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso, 3 dio 100 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3437, 3328, 3118, 2948, 2862, 2794, 2239, 1656, 1510, 1422, 1364, 1327, 1267, 1224, 1148,

1074, 1054, 1016 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,10-1,47 (m, 2H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,71-2,08 (m, 5H), 2,21-2,43 (m, 1H), 2,48-2,76 (m, 2H), 3,13-3,18 (m, 1H), 3,30-3,44 (m, 2H), 3,48-4,13 (m, 3H), 4,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,27-5,52 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

Ejemplo 53

(2S,4S)-4-Fluoro-1-{2-[(1R,3R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo



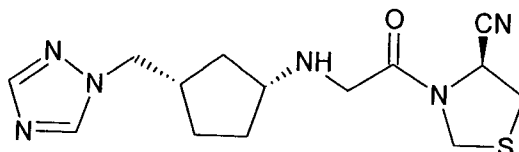
Paso 1: N1-BOC-(1R,3R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina: Este compuesto se sintetizó a partir del Intermediario 16 (2,0 g, 6,82 mmol) y 1H-1,2,4-triazol (710 mg, 10,28 mmol) usando hidruro de sodio al 60% (328 mg, 8,20 mmol) en DMA seco (15 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1 para dar 1,10 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3342,2968, 1711, 1527, 1167 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,09-1,20 (m, 1H), 1,44(s, 9H), 1,38-1,52 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,44-2,54 (m, 1H), 3,92 (brs, 1H), 4,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 2,4 Hz, 2H), 4,52 (brs, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,01 (s, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (1R,3R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (500 mg, 1,87 mmol) usando TFA (3 mL) en diclorometano seco (3 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 525 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para la reacción de acople.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (500 mg, 1,78 mmol) con el Intermediario 18 (164 mg, 0,83 mmol) en presencia de carbonato de potasio (738 mg, 5,35 mmol) y NaI (124 mg, 0,83 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 157 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3297, 2955, 2239, 1659, 1417, 1143 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,09-1,19 (m, 1H), 1,47-1,57 (m, 2H), 1,68-2,01 (m, 4H), 2,09-2,33 (in, 4H), 2,48-2,58 (m, 1H), 3,11-3,21 (m, 1H), 3,33-3,64 (m, rotámero, 2,4H), 3,36 (s, rotámero, 1,6H), 4,11 (d, $J = 7,5$ Hz, 2,1 Hz, 2H), 4,67-4,71 (m, rotámero, 0,2H), 4,75-4,79 (m, rotámero, 0,8H), 7,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H).

Ejemplo 54

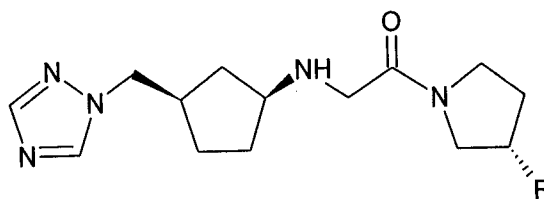
(4S)-3-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-1,3-tiazolan-4-carbonitrilo



Paso 1: La reacción de acople del intermediario del Paso 2, Ejemplo 37 (510 mg, 1,82 mmol) con el Intermediario 19 (174 mg, 0,91 mmol) en presencia de carbonato de potasio (1,00 g, 7,28 mmol) y NaI (137 mg, 0,91 mmol) en THF (15 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 35 mg del producto como un semisólido amarillo pálido; IR (limpio) 3435, 2918, 2075, 1634, 770 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,10-1,31 (m, 2H), 1,51-2,18 (m, 6H), 2,49-2,59 (m, 1H), 3,14-3,54 (m, 4H), 4,15-4,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,50-4,57 (m, 2H), 5,30-5,33 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,06-8,09 (s, 1H).

Ejemplo 55

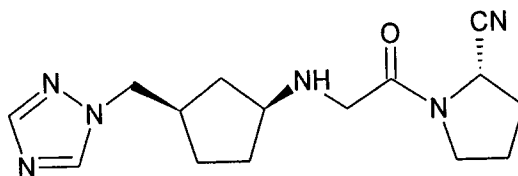
1-[(3S)-3-Fluoropirrolidin-1-il]-2-[(1S,3S)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-1-etanona



Paso 1: La reacción de acople del intermediario del Paso 2, Ejemplo 40 (374 mg, 2,25 mmol) con el Intermediario 20 (165 mg, 1,12 mmol) en presencia de carbonato de potasio (310 mg, 2,25 mmol) y NaI (168 mg, 1,12 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 50 mg del producto como un semisólido amarillo; IR (KBr) 3667, 3413, 3018, 2896, 2436, 2400, 1647, 1507, 1434, 1345, 1215, 1140, 1017 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,10-1,20 (m, 1H), 1,42-1,56 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 2H), 1,95-2,43 (m, 3H), 2,49-2,58 (m, 1H), 3,11-3,24 (m, 1H), 3,33 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 3,47-3,98 (m, 5H), 4,17 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,17-5,40 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

Ejemplo 56

(2S)-1-{2-[(1S;3R)-3-(2H-1,2,3-Triazol-2-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(1S,3R)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)ciclopentan-1-amina: El acoplamiento de 1H-1,2,3-triazol (600 mg, 8,68 mmol) con el Intermediario 14 (3,05 g, 10,42 mmol) usando hidruro de sodio al 60% (208 mg, 8,68 mmol) en DMA (10 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, dio una mezcla isomérica de productos. Los dos isómeros se separaron por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetona al 10% en éter de petróleo. El isómero menos polar, aislado como un sólido blanco (1,34 g) se caracterizó como N1-BOC-(1S,3R)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)ciclopentan-1-amina; IR (KBr) 3367, 2951, 1681, 1536, 1172 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ

59

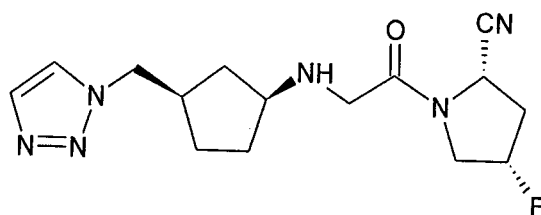
1,12-1,22 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,45-1,56 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,94-2,06 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 1H), 2,54-2,65 (m, 1H), 3,93-3,96 (m, 1H), 4,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,53 (brs, 1H), 7,59 (s, 2H).

El isómero más polar, aislado como un sólido blanco (430 mg) se caracterizó como *N*1-BOC-(1*S*,3*R*)-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina; IR (KBr) 3366, 2949, 1680, 1532, 1174 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,12-1,26 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,44-2,55 (m, 1H), 3,93-3,96 (m, 1H), 4,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,50 (brs, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,71 (s, 1H) **Paso 2:** Trifluoroacetato de (1*S*,3*R*)-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilmetil)ciclopentan-1-amina: La desprotección de *N*1-BOC-(1*S*,3*R*)-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilmetil)ciclopentan-1-amina (500 mg, 1,87 mmol) usando TFA (3 mL) en diclorometano seco (3 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 528 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para la reacción de acople.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (528 mg, 1,87 mmol) con el Intermediario 17 (162 mg, 0,94mmol) en presencia de carbonato de potasio (780 g, 5,63 mmol) y NaI (141 mg, 0,94mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 90 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3437, 2955, 2236, 1656, 1420 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,16-1,25 (m, 1H), 1,46-1,62 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 3H), 1,95-2,34 (m, 5H), 2,54-2,65 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,36-3,62 (m, 4H), 4,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,76-4,78 (m, 1H), 7,58 (s, 2H).

Ejemplo 57

(2*S*,4*S*)-1-{2-[(1*S*,3*R*)-3-(1*H*-1,2,3-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo



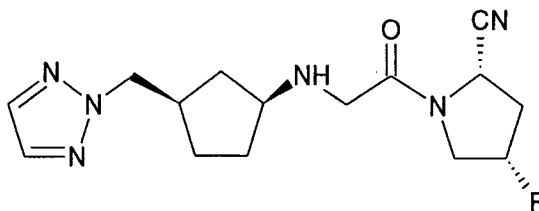
Paso 1: Trifluoroacetato de (1*S*,3*R*)-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina: La desprotección de *N*1-BOC-(1*S*,3*R*)-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina (350 mg, 1,32 mmol), el isómero más polar obtenido a partir del Ejemplo 56, Paso 1, usando TFA (3 mL) en diclorometano seco (3 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 365 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para la reacción de acople.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 1 (365 mg, 1,32 mmol) con el Intermediario 18 (125 mg, 0,66 mmol) en presencia de carbonato de potasio (544 mg, 3,93 mmol) y NaI (99 mg, 0,66 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 25 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3317, 2965, 2241, 1655, 1411, 1262, 1076 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,16-1,25 (m, 1H), 1,49-

1,61 (m, 2H), 1,76-2,03 (m, 4H), 2,22-2,82 (m, 3H), 3,18 (brs, 1H), 3,31-3,44 (m, 1H), 3,56-4,02 (m, 3H), 4,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,93 (d, $J = 9,3$ Hz, 0,75H), 5,02 (d, $J = 9$ Hz, 0,25H), 5,27 (dt, $J = 51,6$ Hz, 0,25H), 5,35 (dt, $J = 51,3$ Hz, 0,75H), 7,55 (s, 1H), 7,70 (s, 1H)

Ejemplo 58

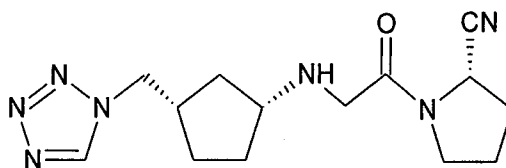
(2*S*,4*S*)-1-{2-[(1*S*;3*R*)-3-(2*H*-1,2,3-Triazol-2-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo



La reacción de acople del intermediario del Paso 2, Ejemplo 56 (528 mg, 1,87 mmol) con el Intermediario 18 (179 mg, 0,94 mmol) en presencia de carbonato de potasio (780 g, 5,63 mmol) y NaI (141 mg, 0,94 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1 dio 45 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3437, 2956, 2239, 1659, 1421 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,16-1,25 (m, 1H), 1,50-1,66 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 3H), 1,95-2,06 (m, 1H), 2,20-2,43 (m, 1H), 2,55-2,76 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,30-3,43 (m, 1H), 3,55-4,01 (m, 3H), 4,43 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 4,93 (d, rotámero, $J = 9,0$ Hz, 0,75H), 5,06 (d, rotámero, $J = 8,4$ Hz, 0,25H), 5,27 (dt, rotámero, $J = 51,3$ Hz, 0,25 H), 5,34 (dt, rotámero, $J = 51,0$ Hz, 0,75H), 7,58 (s, 2H).

Ejemplo 59

(2*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-[1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-ilmetil]ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(3*S*,1*R*)-3-[1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetil]ciclopentilamina: A una solución de Intermediario 10 (4,0 g, 18,69 mmol) en ácido acético (20 mL) se le añadió ázida de sodio (1,34 g, 20,61 mmol) y exceso de trietilortoformato (5 mL) y la mezcla se dejó refluir durante 5 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta RT y se diluyó con agua helada (100 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, solución saturada de NaHCO_3 , salmuera y se secaron (Na_2SO_4). La evaporación del solvente bajo presión reducida dio 3,5 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3369, 2966, 1686, 1525, 1246, 1179 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,15-1,25 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 2,47-2,58 (m, 1H), 3,94 (brs, 1H), 4,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,59 (brs, 1H), 8,62 (s, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (3*S*,1*R*)-1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-ilmetil]ciclopentilamina: La

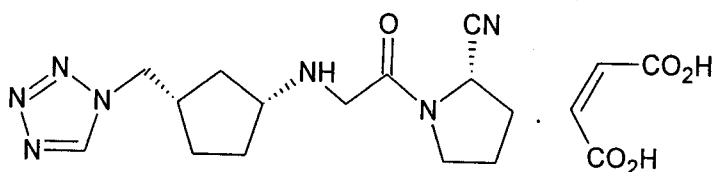
16

desprotección del intermediario del Paso 1 (600 mg, 2,25 mmol) usando TFA (3,0 mL) en diclorometano seco (3 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 631 mg (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: (2*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-[1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-ilmetil]ciclopentilamino] acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (631 mg, 2,25 mmol) con el Intermediario 17 (194 mg, 1,12 mmol) en presencia de carbonato de potasio (1,24 g, 8,98 mmol) y NaI (168 mg, 1,12 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 175 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3307, 2952, 2212, 1655, 1420, 1317, 1103 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,17-1,26 (m, 1H), 1,42-1,69 (m, 2H), 1,75-2,06 (m, 4H), 2,17-2,33 (m, 4H), 2,52-2,62 (m, 1H), 3,1 1-3,61 (m, 3H), 3,36 (s, 2H), 4,44-4,48 (m, 2H), 4,68-4,77 (m, 1H), 8,64 (s, 1H).

Ejemplo 60

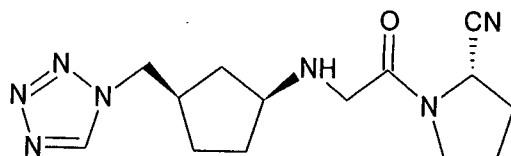
Maleato de (2*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-[1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-ilmetil]ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución agitada del Ejemplo 59 (9,0 g, 29,7 mmol) en acetato de etilo (85 mL) se le añadió una solución saturada de ácido maleico (2,75 g, 23,7 mmol) en acetato de etilo (15 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 5,6 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3435, 2963, 1667, 1483, 1350, 1151, 1010, 873, 703 cm^{-1} ; ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 1,36-1,59 (m, 2H), 1,71-1,86 (m, 2H), 1,99-2,30 (m, 7H), 2,49-2,58 (m, 1H), 3,36-3,70 (m, 3H), 3,92-4,09 (m, 2H), 4,54 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,23 (s, 2H), 9,14 (s, 1H)

Ejemplo 61

(2*S*)-1-{2-[(1*S*,3*R*)-3-(1*H*-1,2,3,4-Tetraazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(1*S*,3*R*)-3-[1*H*-1,2,3,4-tetraazol-1-ilmetil]ciclopentilamina: A una solución del Intermediario 15 (4,90 g, 22,90 mmol) en ácido acético (50 mL) se le añadió NaN_3 (4,47 g, 68,70 mmol) y exceso de trietilortoformato (5 mL) y la mezcla se dejó refluir durante 5 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua helada (100 mL). La solución acuosa se

22

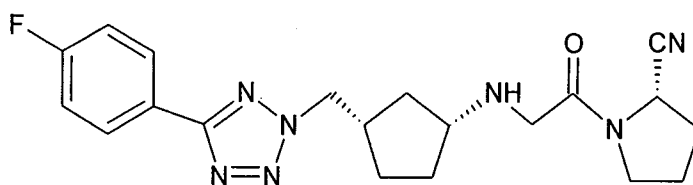
extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaHCO₃ saturado, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación del solvente bajo presión reducida dio 2,1 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3369, 2966, 1686, 1525, 1180, 966, 611 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,15-1,25 (m, 1H), 1,43(s, 9H), 1,37-1,57 (m, 2H), 1,70-1,84 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,17-2,27(m, 1H), 2,47-2,58 (m, 1H), 3,91-3,97 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,55 (brs. 1H), 8,62 (s, 1H)

Paso 2: Trifluoroacetato de (1*S*,3*R*)-1*H*-1,2,3,4-Tetraazol-1-ilmetil]ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (2,0 g, 7,52 mmol) usando TFA (5 mL) en diclorometano seco (5 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 2,11 (100%) g de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (2,11 g, 7,52 mmol) con el Intermediario 17 (648 mg, 3,76 mmol) en presencia de carbonato de potasio (3,11 g, 22,51 mmol) y yoduro de sodio (564 mg, 3,76 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 300 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3434, 2956, 2217, 1645, 1434, 1173, 1107, 666 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,17-1,26 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,74-2,03 (m, 4H), 2,11-2,32 (m, 4H), 2,51-2,61 (m, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,30-3,36 (m, 4H), 4,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,68-4,76 (m, 1H), 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 62

(2*S*)-1-(2-((3*S*,1*R*)-3-[5-(4-Fluorofenil)-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetil]ciclopentilamino}acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(3*S*,1*R*)-3-(5-(4-Fluorofenil)-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetil)ciclopentilamina: A una solución del Intermediario 9 (2,0 g, 6,82 mmol) en DMF seco (20 mL) se le añadió 5-(4-fluorofenil)-2*H*-1,2,3,4-tetraazol (1,34 g, 8,17 mmol) y K₂CO₃ (1,13 g, 8,18 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El residuo obtenido después de evaporación del solvente se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando 13% acetona en éter pet como eluyente para dar 2,5 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3356, 2947, 1678, 1536, 1463, 1305, 1174 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,19-1,29 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,63 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,63-2,71 (m, 1H), 3,95 (br s, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,15-7,27 (m, 2H), 8,11-8,16 (m, 2H).

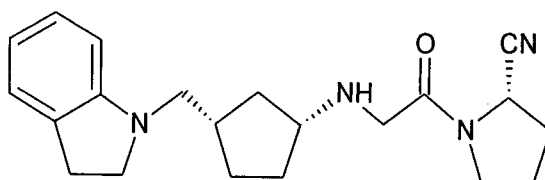
93

Paso 2: Trifluoroacetato de (3*S*,1*R*)-3-(5-(4-Fluorofenil)-2*H*,1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (700 mg, 1,939 mmol) usando TFA (3,5 mL) en diclorometano seco (3,5 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 727 mg (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (727 mg, 1,939 mmol) con el Intermediario 17 (167 mg, 0,968 mmol) en presencia de carbonato de potasio (1,07 g, 7,75 mmol) y NaI (145 mg, 0,968 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 200 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3340, 2925, 2240, 1658, 1464, 1157 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,25-1,34 (m, 1H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,72-1,90 (m, 3H), 1,95-2,34 (m, 5H), 2,64-2,74 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 1H), 3,31-3,65 (m, 4H), 4,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,71-4,78 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 8,11-8,16 (m, 2H).

Ejemplo 63

(2*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(2,3-Dihidro-1*H*-1-indolilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: *N*1-BOC-(3*S*,1*R*)-3-(2,3-Dihidro-1*H*-1-indolilmetil)ciclopentan-1-amina: Este intermediario se sintetizó a partir del Intermediario 9 (1,48 g, 5,03 mmol) y indolina (500 mg, 4,20 mmol) en DMF seco (10 mL) usando K_2CO_3 (695 mg, 5,03 mmol) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, para dar 680 mg del producto como un sólido amarillo pálido; IR (KBr) 3363, 2977, 1698, 1679, 1417 cm^{-1} ; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 1,18-1,28 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,48-1,64 (m, 2H), 1,80-2,01 (m, 2H), 2,14-2,35 (m, 2H), 3,18 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,13 (brs, 2H), 6,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,74 (brs, 1H).

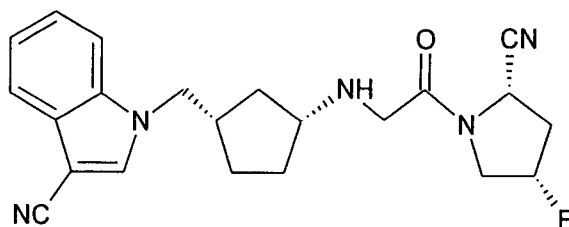
Paso 2: Trifluoroacetato de (3*S*,1*R*)-3-(2,3-Dihidro-1*H*-1-indolilmetil)ciclopentan-1-amina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (500 mg, 1,58 mmol) usando TFA (3,5 mL) en diclorometano seco (3,5 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 524 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (524 mg, 1,58 mmol) con el Intermediario 17 (137 mg, 0,79 mmol) en presencia de carbonato de potasio (873 mg, 6,33 mmol) y NaI (118 mg, 0,79 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 110 mg del producto como un sólido blanco; IR (limpio) 3319, 2953, 2241, 1697, 1415 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1,15-1,30 (m, 1H), 1,50-1,66 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,08-2,35 (m, 6H), 3,10-3,17 (m, 3H), 3,38-3,62 (m, 4H), 4,02 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,17 (brs, 2H), 4,74-4,80 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,15-7,20

(m, 2H), 7,85 (brs, 1H).

Ejemplo 64

1-((1*S*,3*R*)-3-{2-[(2*S*,4*S*)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilmetil)-1*H*-3-indolcarbonitrilo



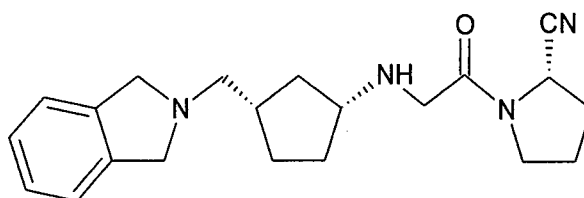
Paso 1: 1-[(1*S*,3*R*)-3-*N*-BOC-aminociclopentilmetil]-1*H*-3-indolcarbonitrilo: A una solución agitada de 1*H*-3-indolcarbonitrilo (2,13 g, 15,0 mmol) en DMA seco (20 mL) se le añadió hidruro de sodio (520 mg, 13,0 mmol) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. para dar como resultado un precipitado blanco. Se añadió una solución del Intermediario 9 (2,93 g, 10,0 mmol) en DMA seco (20 mL) y la mezcla se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y extinguió con agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). El residuo obtenido después de la evaporación del solvente se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando 15% acetato de etilo en éter de petróleo para dar 1,5 g del producto como un sólido blanco mate; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,09-1,20 (m, 1H), 1,44(s,9H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,99-2,05 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H), 2,43-2,54 (m, 1H), 3,89-3,93 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,49 (brs, 1H), 7,27-7,41 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de 1-[(1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentilmetil]-1*H*-3-indolcarbonitrilo: La desprotección del intermediario del Paso 1 (1,0 g, 2,95 mmol) usando una solución de TFA al 50% en diclorometano (8 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 1,04 g de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (1,04 g, 2,95 mmol) con el Intermediario 18 (281 mg, 1,47 mmol) en THF (15 mL) en presencia de carbonato de potasio (1,63 g, 11,80 mmol) y NaI (221 mg, 1,47 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 162 mg del producto como un sólido blanco mate; IR (limpio) 2926, 2253, 1751, 1515, 911, 740 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,09-1,25 (m, 1H), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,75-2,05 (m, 4H), 2,23-2,76 (m, 3H), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,27-3,40 (m, 2H), 3,53-4,24 (m, 4H), 4,90 (d, *J* = 8,7 Hz, rotámero, 0,25H), 4,96 (d, *J* = 9,0 Hz, rotámero, 0,75H), 5,27 (dt, *J* = 51,0 Hz, rotámero, 0,25H), 5,34 (dt, *J* = 51,3 Hz, rotámero, 0,75H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,61 -7,65 (m, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H).

Ejemplo 65

**(2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(2,3-Dihidro-1H-2-isoindolilmetil)ciclopentilamino]acetil}-
pirrolidin-2-carbonitrilo**



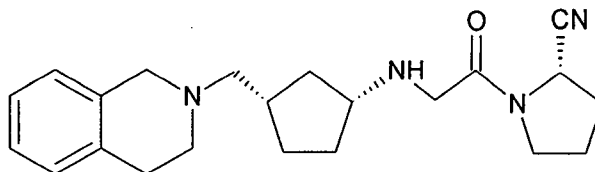
Paso 1: N1-BOC-(3S,1R)-3-(2,3-dihidro-1H-2-isoindolilmetil)ciclopentan-1-amina: Una suspensión del Intermediario 10 (1,30 g, 6,06 mmol), dibromuro de o-xilileno (1,6 g, 6,06 mmol) y K₂CO₃ en DMF seco (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (2,5% metanol en cloroformo) para dar 1,4 g (73%) del producto como un sólido amarillo; IR (KBr) 3370, 2989, 2952, 2867, 2800, 2777, 2755, 1679, 1520, 1463, 1445, 1390, 1365, 1272, 1252, 1168, 1100, 1061, 1013 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,04-1,14 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,51 (m, 2H), 1,81-2,03 (m, 2H), 2,13-2,35 (m, 2H), 2,69 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,93 (s, 4H), 3,99 (brs, 1H), 4,59 (brs, 1H), 7,19 (s, 4H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(2,3-dihidro-1H-2-isoindolilmetil)ciclopentan-1-amina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (300 mg, 1,58 mmol) usando TFA (3,5 mL) en diclorometano seco (3,5 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 341 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (341 mg, 1,58 mmol) con el Intermediario 17 (136 mg, 0,79 mmol) en presencia de carbonato de potasio (217 mg, 1,58 mmol) y NaI (118 mg, 0,79 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 100 mg del producto como un semisólido IR (limpio) 3318, 2931, 2876, 2783, 2239, 1661, 1412, 1317, 1263, 1149, 1068 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,12-1,15 (m, 1H), 1,47-1,53 (m, 2H), 1,84-1,87 (m, 4H), 2,10-2,98 (m, 6H), 2,72 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,44-3,61 (m, 2H), 3,93 (s, 4H), 4,77 (m, 1H), 7,18 (s, 4H).

Ejemplo 66

(2S,4S)-4-Fluoro-1-{2-[(3S,1R)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(3S,1R)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinilmetil)ciclopentan-1-

96

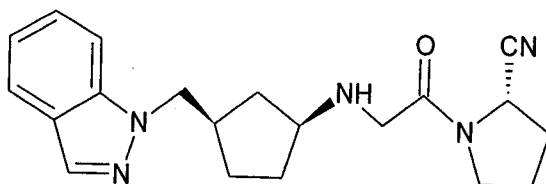
amina: Este intermediario se sintetizó a partir del Intermediario 9 (1 g, 3,41 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (908 mg, 6,82 mmoles) en etanol seco (20 mL) como se describió en el Ejemplo 10, Paso 1, para dar 650 mg del compuesto deseado como un sólido blanco; IR (limpio) 3435, 2975, 2070, 1642, 1170, 748 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,02-1,14 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,46-1,50 (m, 1H), 1,73-1,84 (m, 2H), 1,90-2,03 (m, 1H), 2,24-2,30 (m, 2H), 2,46 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,69-2,73 (m, 2H), 2,88 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,93 (brs, 1H), 4,63 (brs, 1H), 6,99-7,13 (m, 4H).

Paso 2: (3S,1R)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isoquinolinilmetil)ciclopentan-1-amina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (500 mg, 1,51 mmol) usando una solución de TFA al 50% en diclorometano (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 348 mg de la amina, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (348 mg, 1,51 mmol) con el Intermediario 17 (130 mg, 0,75 mmol) en presencia de carbonato de potasio (260 mg, 1,51 mmol) y NaI (113 mg, 0,75 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 90 mg del producto como un semisólido amarillo; IR (limpio) 3434, 2873, 2242, 1651, 1428, 748 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,05-1,15 (m, 1H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,07-2,32 (m, 6H), 2,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,68-2,77 (m, 2H), 2,89 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 3,08-3,14 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,41-3,58 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,76 (m, 1H), 6,99-7,13 (m, 4H).

Ejemplo 67

(2S)-1-{2-[(1S,3R)-3-(1H-Indazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(1S,3R)-3-(2H-Indazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amine y N1-BOC-(1S,3R)-3-(1H-Indazol-2-ilmetil)ciclopentan-1-amina: El intermediario se sintetizó a partir de 1H-Indazol (967 mg, 8,18 mmol) e Intermediario 14 (2,0 g, 6,82 mmol) usando hidruro de sodio al 60% (180 mg, 7,52 mmol) en DMA (20 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, para dar una mezcla isomérica de productos. Los dos isómeros se separaron por cromatografía de columna en gel de sílice usando 40% acetato de etilo en éter de petróleo. El isómero menos polar, aislado como un sólido blanco (700 mg) se caracterizó como N1-BOC-(1S,3R)-3-(1H-Indazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina; IR (KBr) 3400, 3324, 1660, 1498, 1417, 1306, 1042 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,14-1,25 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,45-1,58 (m, 3H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,54-2,65 (m, 1H), 3,91 (brs, 1H), 4,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,53 (brs, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H).

97

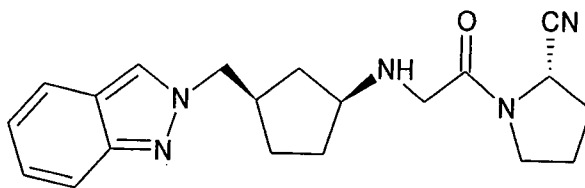
El isómero más polar, aislado como un sólido blanco (500 mg) se caracterizó como *N1*-BOC-(1*S*,3*R*)-3-(2*H*-Indazol-2-ilmetil)ciclopentan-1-amina; IR (KBr) 3117, 3058, 2943, 2872, 2239, 1660, 1514, 1412, 1306, 1262, 1191, 1157, 1139, 1042 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,17-1,27 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,72-1,82 (2H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 3,94 (brs, 1H), 4,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,61 (brs, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,26-7,52 (m, 2H), 7,63-7,79 (m, 2H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (1*S*,3*R*)-3-(1*H*-Indazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina: La desprotección de *N1*-BOC-(1*S*,3*R*)-3-(1*H*-Indazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina (500 mg, 1,58 mmol), el isómero menos polar, usando TFA (3 mL) en diclorometano seco (3 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 341 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para la reacción de acople.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (341 mg, 1,58 mmol) con el Intermediario 17 (137 mg, 0,79 mmol) en presencia de carbonato de potasio (219 mg, 1,58 mmol) y NaI (119 mg, 0,79 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 70 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3400, 3324, 2929, 2872, 2239, 1660, 1498, 1464, 1417, 1362, 1314, 1262, 1192, 1161, 1040 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,15-1,29 (m, 2H), 1,41-2,01 (m, 3H), 2,07-2,33 (m, 5H), 2,58-2,69 (m, 1H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,36-3,58 (m, 2H), 4,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,1-7,19 (m, 1H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 68

(2*S*)-1-{2- [(1*S*,3*R*)-3-(2*H*-Indazol-2-ilmetil)ciclopentilamino] acetil} pirrolidin-2-carbonitrilo



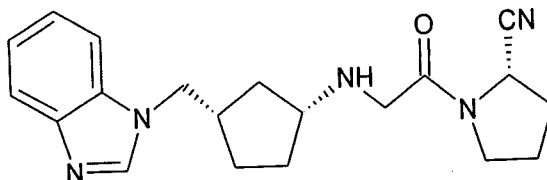
Paso 1: Trifluoroacetato de (1*S*,3*R*)-3-(2*H*-Indazol-2-ilmetil)ciclopentan-1-amina: La desprotección de *N1*-BOC-(1*S*,3*R*)-3-(2*H*-Indazol-2-ilmetil)ciclopentan-1-amina (400 mg, 1,27 mmol), el isómero más polar del Paso 1, Ejemplo 67, usando TFA (3 mL) en diclorometano seco (3 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 273 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para la reacción de acople.

Paso 2: La reacción de acople del intermediario del Paso 1 (273 mg, 1,27 mmol) con el Intermediario 17 (109 mg, 0,63 mmol) en presencia de carbonato de potasio (175 mg, 1,27 mmol) y NaI (95 mg, 0,63 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 90 mg del producto como un semisólido amarillo; IR (limpio) 3317, 3117, 3058, 2943, 2872, 2239, 1660, 1514, 1412, 1306, 1262, 1191, 1157, 1139, 1042, 1009 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,14-1,29 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,74-

1,90 (m, 3H), 1,95-2,32 (m, 5H), 2,67-2,73 (m, 1H), 3,12-3,17 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,37-3,59 (m, 2H), 4,38-4,41 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,92 (s, 1H).

Ejemplo 69

(2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-Benzo[d]imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo



Paso 1: N1-BOC-(3S,1R)-3-(1H-Benzo[d]imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamina: Este compuesto se sintetizó a partir del Intermediario 9 (1,5 g, 5,15 mmol), 1H-benzo[d]imidazol (912 mg, 7,72 mmol), en presencia de hidruro de sodio al 60% (268 mg, 6,70 mmol) en DMA (25 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, para dar 1,0 g del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3222, 2936, 1700, 1496, 1288, 1176 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,10-1,21 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,46-2,57 (m, 1H), 3,93 (brs, 1H), 4,14 (d, $J = 4,8, 2,4$ Hz, 2H), 4,50 (br s, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 1H), 7,88 (s, 1H).

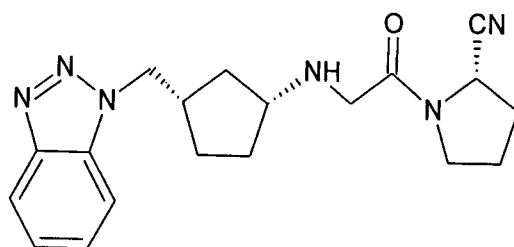
Paso 2: Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(1H-Benzo[d]imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamina: La desprotección del intermediario del Paso 1 (700 mg, 2,23 mmol) usando TFA (3,5 mL) en diclorometano seco (3,5 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 722 mg (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (722 mg, 2,23 mmol) con el Intermediario 17 (193 mg, 1,12 mmol) en presencia de carbonato de potasio (924 mg, 6,69 mmol) y NaI (168 mg, 1,12 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 198 mg del producto como un sólido blanco; IR (limpio) 3374, 2949, 2240, 1657, 1496, 1417, 1263, 1193 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,12-1,21 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,71-1,99 (m, 4H), 2,08-2,33 (m, 4H), 2,49-2,75 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 3,29-3,56 (m, rotámero, 2,4H), 3,32 (s, rotámero, J , 6H), 4,17 (d, $J = 5,1, 2,4$ Hz, 2H), 4,64-4,68 (m, rotámero, 0,2H), 4,76 (br d, $J = 6,3$ Hz, rotámero, 0,8H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

Ejemplo 70

(2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(2H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

99



Paso 1: *N1*-BOC-[(3*S*,1*R*)-3-(2*H*-Benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina: *N1*-BOC-[(3*S*,1*R*)-3-(2*H*-Benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-ilmetil)ciclopentilamina: La reacción de acople del Intermediario 9 (3,0 g, 10,30 mmol) con benzotriazol (1,84 g, 15,40 mmol) en presencia de hidruro de sodio al 60% (535 mg, 13,37 mmol) en DMA (30 mL) como se describió en el Ejemplo 26, Paso 1, dio una mezcla isomérica de productos. Estos dos isómeros se separaron por cromatografía de columna usando 15% acetona en éter de petróleo. El isómero menos polar aislado como un sólido blanco (500 mg), se caracterizó como *N1*-BOC-[(3*S*,1*R*)-3-(2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina; IR (limpio) 3355, 2971, 1683, 1539, 1365, 1180 cm^{-1} ; ^1H NMR (CCl_3 , 300 MHz) δ 1,18-1,28 (m, 1H), 1,42-1,59 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,72-1,81 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,12-2,15 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 3,94 (brs, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,35-7,54 (m, 3H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). El isómero más polar, aislado como un sólido blanco (750 mg), se caracterizó como *N1*-BOC-[(3*S*,1*R*)-3-(2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-ilmetil)ciclopentilamina; IR (limpio) 3375, 2963, 1684, 1523, 1365, 1170 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,20-1,30 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,98 (brs, 1H), 4,56 (brs, 1H), 4,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,26-7,41 (m, 2H), 7,82-7,89 (m, 2H).

Paso 2: Trifluoroacetato de (3*S*,1*R*)-3-(2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina:

La desprotección de *N1*-BOC-[(3*S*,1*R*)-3-(2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina (420 mg, 1,33 mmol), el isómero menos polar del Paso 1 usando

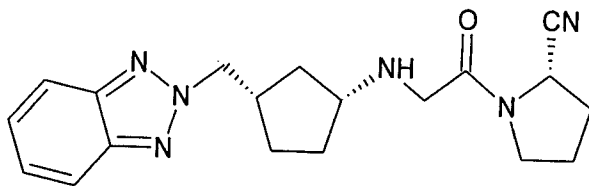
TFA (2 mL) en diclorometano seco (2 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 438 mg de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (438 mg, 1,33 mmol) con el Intermediario 17 (160 mg, 0,93 mmol) en presencia de carbonato de potasio (735 mg, 5,32 mmol) y NaI (140 mg, 0,93 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 100 mg del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3317, 2928, 2239, 1659, 1416, 1266 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,23-1,33 (m, 1H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,70-2,03 (m, 5H), 2,14-2,31 (m, 3H), 2,63-2,74 (m, 1H), 3,16-3,19 (m, 1H), 3,30-3,67 (m, 2H), 3,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,56-4,77 (m, 3H), 7,26-7,39 (m, 1H), 7,45-7,56 (m, 2H), 8,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

100

Ejemplo 71

(2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo

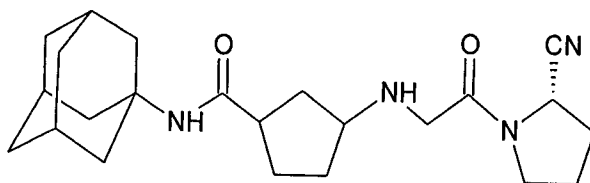


Paso 1: Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(2H-Benzo[d][1,2,3]triazol-2-ilmetil)ciclopentilamina: La desprotección de N1-BOC-[(3S,1R)-3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-ilmetil)ciclopentilamina (420 mg, 1,33 mmol), el isómero más polar obtenido del Ejemplo 70, Paso 1, usando TFA (2 mL) en diclorometano seco (2 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 438 mg (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 2: La reacción de acople del intermediario del Paso 1 (438 mg, 1,33 mmol) con el Intermediario 17 (160 mg, 0,93 mmol) en presencia de carbonato de potasio (735 mg, 5,32 mmol) y NaI (140 mg, 0,93 mmol) en THF (30 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 100 mg del producto como un sólido blanco; IR (limpio) 3325, 2951, 2241, 1662, 1414, 1216, 1033 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,22-1,33 (m, 1H), 1,54-2,33 (m, 10H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 1H), 3,31-3,68 (m, 4H), 4,73 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 4,76 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,83-7,88 (m, 2H).

Ejemplo 72

1-((1SR,3RS)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentil-carboxamido)adamantane



Paso 1: 1-Adamantil-(1SR,3RS)-3-N-BOC-Aminociclopentilmetanona: Se añadió cloroformato de etilo (853 mg, 7,86 mmol) a una solución agitada del Intermediario 2 (1,5 g, 6,55 mmol) y trietilamina (795 mg, 7,5 mmol) en THF seco a -10°C . el precipitado blanco formado se agitó a la misma temperatura durante 30 min. bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de clorhidrato de 1-adamantanamina (1,5 g, 7,99 mmol) y trietilamina (1,2 mL) en THF al 20% en agua (25 mL) a la mezcla anterior y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se evaporó y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (50 mL). La solución se lavó con 1N NaOH (2 x 25 mL), salmuera (50 mL) y se secó (Na_2SO_4). El residuo obtenido después de la evaporación del solvente se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando 30% acetato de etilo en éter de petróleo para dar 1,1 g (87%) del producto como un semisólido; IR (limpio) 3310, 2907, 1652, 1506, 1362,

101

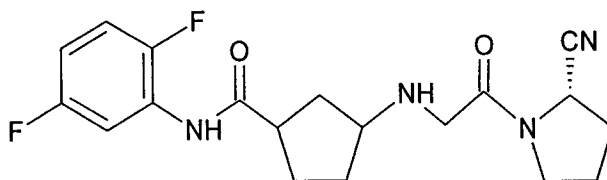
1164 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,34(s,9H), 1,40-1,49(m, 2H), 1,61-1,76 (m, 10H), 1,90-2,06 (m, 10H), 2,53-2,59 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 7,25 (brs, 1H).

Paso 2: Trifluoroacetato de 1-Adamantil-(1*SR*,3*RS*)-3-Aminociclopentilmetanona: La desprotección del intermediario del Paso 1 (600 mg, 1,656 mmol) usando TFA al 50% en DCM (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 434 mg (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (370 mg, 1,412 mmol) con el Intermediario 17 (122 mg, 0,707 mmol) usando carbonato de potasio (195 mg, 1,412 mmol) y NaI (106 mg, 0,707 mmol) en THF (10 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 70 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3338, 2937, 2801, 1692, 1525, 1457, 1365, 1249, 1168 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,66-1,86 (m,4H), 1,90-2,10 (m, 14H), 2,19-2,34 (m, 9H), 2,61-2,55 (m, 1H), 3,25-3,66 (m, 5H), 4,77 (s, 1H), 6,70 (s, 1H).

Ejemplo 73

1-((1*SR*,3*RS*)-3-{2-[(2*S*)-2-Cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]ciclopentilcarboxamido)-2,5-difluorobenceno



Paso 1: 1-[(1*SR*,3*RS*)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilcarboxamido]-2,5-difluorobenceno: A una solución agitada y enfriada (0°C) de *cis*-(±)-2-*N*-BOC-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona (2,5 g, 11,84 mmol) y 2,5-difluoroanilina (1,08 g, 8,28 mmol) en DMF seco (25 mL) se le añadió NaH (425 mg, 17,75 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min.. La mezcla se diluyó con agua fría y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na_2SO_4). El residuo obtenido después de la evaporación del solvente se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando acetona al 20% en éter de petróleo como eluyente para dar 1,6 g (70%) del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3302, 2979, 1679, 1540, 1438, 1307, 1190 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,45 (s, 9H), 1,68-2,07 (m, 5H), 2,17-2,28 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 1H), 4,11 (brs, 1H), 5,30 (s, 1H), 6,69-6,77 (m, 1H), 6,99-7,07 (m, 1H), 7,49 (brs, 1H), 8,14-8,21 (m, 1H).

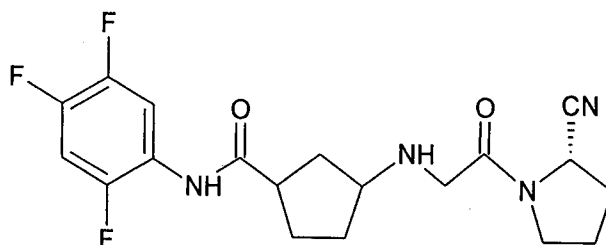
Paso 2: Trifluoroacetato de 1-[(1*SR*,3*RS*)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilcarboxamido]-2,5-difluorobenceno: La desprotección del intermediario del Paso 1 (600 mg, 1,77 mmol) usando TFA al 50% en DCM (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 422 mg (100%) de la amina como su sal TFA, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (375 mg, 1,56 mmol) con el Intermediario 17 (135 mg, 0,782 mmol) en presencia de carbonato de potasio (217 mg,

1,56 mmol) y NaI (117 mg, 0,782 mmol) en THF (15 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 70 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3305, 2954, 2241, 1663, 1554, 1437, 1320, 1192, 1097 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,25-1,29 (m, 1H), 1,76-2,03 (m, 5H), 2,05-2,35 (m, 6H), 3,01-3,02 (m, 1H), 3,26-3,62 (m, 4H), 4,81 (brs, 1H), 6,60-6,67 (m, 1H), 6,88-7,26 (m, 1H), 8,1 7-8,25 (m, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ejemplo 74

1-((1*SR*,3*RS*)-3-{2-[(2*S*)-2-Cianopirrolidino-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentil-carboxamido)-2,4,5-trifluorobenceno



Paso 1: 1-[(1*SR*,3*RS*)-3-*N*-BOC-Aminociclopentilcarboxamido]-2,4,5-trifluorobenceno: Este intermediario se sintetizó a partir de 2,4,5-trifluorobenceno (1,07 g, 5,094 mmol) y *cis*-(±)-2-*N*-BOC-Azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona (500 mg, 3,39 mmol) usando NaH (122 mg, 5,09 mmol) en DMF seco (15 mL) como se describió en el Ejemplo 73, Paso 1 para dar 725 mg (60%) del producto como un sólido blanco; IR (KBr) 3434, 3304, 2967, 1677, 1539, 1429, 1211, 1021 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,44(s,9H), 1,52-2,06 (m, 5H), 2,19-2,28 (m, 1H), 2,78-2,85 (m, 1H), 4,11 (brs, 1H), 5,25 (brs, 1H), 6,93-7,02 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 2,78-2,85 (m, 1H).

Paso 2: 1-[(1*SR*,3*RS*)-3-Aminociclopentilcarboxamido]-2,4,5-trifluorobenceno: El intermediario del Paso 1 (500 mg, 1,404 mmol) se trató con HCl al 12% en EtOAc (5 mL) a 0°C y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 1 h. El solvente y el exceso de HCl se evaporaron para dar un residuo. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y el pH se ajustó a 10 con carbonato de potasio sólido y el producto se extrajo en diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar 359 mg (100%) de la amina como un semisólido.

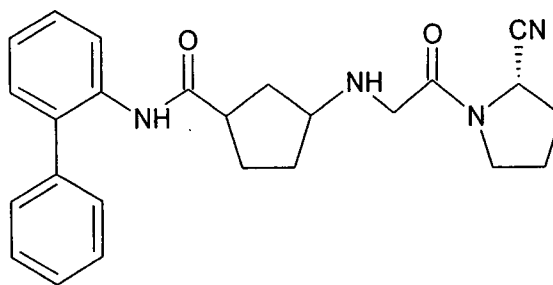
Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (300 mg, 1,162 mmol) con el Intermediario 17 (100 mg, 0,579 mmol) en presencia de carbonato de potasio (160 mg, 1,162 mmol) y NaI (174 mg, 1,162 mmol) en THF seco (10 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 40 mg de producto como un semisólido; IR (limpio) 3305, 3070, 2956, 2241, 1664, 1542, 1428, 1209 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,25-2,36 (m, 11H), 2,97-3,06 (m, 1H), 3,26-3,71 (m, 5H), 4,59-4,60 (m, rotámero, 0,16H), 4,81 (m, rotámero, 0,84H), 6,83-7,2 (m, 1H) 8,28-8,39 (m, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ejemplo 75

1-((1*SR*,3*RS*)-3-{2-[(2*S*)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentil-

103

carboxamido)-2-fenilbenceno



Paso 1: 1-[(1SR,3RS)-3-N-BOC-aminociclopentilcarboxainido]-2-fenilbenceno: El acople de anhídrido mezclado de 2-aminobifenilo (885 mg, 5,236 mmol) con el Intermediario 2 (1,0 g, 4,366 mmol) usando cloroformato de etilo (568 mg, 5,234 mmol) y trietilamina (529 g, 5,227 mmol) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 1, seguido de cromatografía de columna en gel de sílice usando 10% acetato de etilo en éter de petróleo, dio 717 mg (70%) del producto como un semisólido; IR (limpio) 3289,3261,2966,2377, 1681, 1649, 1549, 1480, 1303 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,44 (s, 9H), 1,51-1,94 (m, 5H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 1H), 4,05 (brs, 1H), 5,39 (brs, 1H), 7,16-7,27 (m, 3H), 7,35-7,52 (m, 6H), 8,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Paso 2: 1-[(1SR,3RS)-3-Aminociclopentilcarboxainido]-2-fenilbenceno: La desprotección del intermediario del Paso 1 (600 mg, 1,578 mmol) usando TFA al 50% en DCM (6 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, dio 470 mg (100%) de la amina, la cual se usó tal cual para el siguiente paso.

Paso 3: La reacción de acople del intermediario del Paso 2 (460 mg, 1,642 mmol) con el Intermediario 17 (142 mg, 0,823 mmol) en presencia de carbonato de potasio (227 mg, 1,642 mmol) y NaI (246 mg, 1,642 mmol) en THF seco (20 mL) como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, dio 80 mg del producto como un semisólido; IR (limpio) 3415, 3300, 3057, 2954, 1640, 1583, 1478, 1435, 1308, 1140, 1010, 868, 754 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,58-2,31 (m, 12H), 2,74-2,92 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 4,71 (brs, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 7,26-7,46 (m, 6H), 8,03-8,09 (t, $J = 16,8$ Hz, 1H), 9,45 (brs, 1H).

Protocolo para la determinación de la DP-IV *in vitro*

[228] La actividad de la se determinó mediante la velocidad de fisión de 7-amino-4-metilo cumarina (AMC) a partir del sustrato sintético Glicil-Prolil-AMC. En pocas palabras, la determinación se llevó a cabo añadiendo 10 ng de la enzima humana recombinante Dipeptidil peptidasa IV (DP-IV, disponible comercialmente en R & D Systems Inc. de Minneapolis, MN) en 50 μL del amortiguador de la prueba (25 mM Tris, pH 7,4, 140 mM NaCl, 10 mM KCl, 1% BSA) a placas de microtitulación de 96 pozos y fondo negro. La reacción se inició añadiendo 50 μL de sustrato Glu-Pro-AMC 100 μM . La incubación se llevó a cabo en el modo cinético a 30 $^{\circ}\text{C}$ durante 30

minutos. La fluorescencia se midió usando Fluorostar con un filtro de excitación de 380 nm y un filtro de emisión de 460 nm. Los compuestos de la prueba y los controles del solvente se añadieron en alícuotas de 1 µL. Se generó una curva estándar de amino metilo cumarina libre (AMC) usando 0-100 µM AMC en el amortiguador de la prueba. La curva generada, que fue lineal, se usó para la interpolación de la actividad catalítica.

PRUEBAS PARA LOS ESTUDIOS DE LA IC₅₀:

[229] Los compuestos de prueba disueltos en DMSO a 5-6 concentraciones se examinaron por duplicado junto con las muestras de control blanco del solvente. El porcentaje de inhibición se calculó a cada concentración con respecto a la muestra de control del solvente (sin añadir compuesto de prueba). Los valores de IC₅₀ se calcularon a partir de 2 experimentos de la curva de dosis respuesta para el análisis de regresión no lineal usando software GrafPad PRISM. Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1
Inhibición de la DP-IV usando enzima humana recombinante DP-IV (n = 3)

Compuesto	IC ₅₀ (nM)	Compuesto	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo- 1	163,3	Ejemplo-36	6,004
Ejemplo 2	286	Ejemplo-37	5,10
Ejemplo-3	26,84	Ejemplo-39	5,05
Ejemplo-4	22,18	Ejemplo-40	12,49
Ejemplo-6	21,84	Ejemplo-4 1	4,44
Ejemplo-7	4,29	Ejemplo-42	1,61
Ejemplo-8	4,36	Ejemplo-43	6,25
Ejemplo-9	3,93	Ejemplo-44	3,73
Ejemplo- 10	64,41	Ejemplo-45	4,63
Ejemplo- 11	102,6	Ejemplo-46	4,37
Ejemplo- 12	145,4	Ejemplo-49	3,22
Ejemplo- 13	31,90	Ejemplo-52	3,54
Ejemplo- 14	26,34	Ejemplo-53	5,12
Ejemplo- 1 5	6,059	Ejemplo-55	0% a 300 nM
Ejemplo- 16	17,68	Ejemplo-56	78,93
Ejemplo- 17	288	Ejemplo-57	5,88
Ejemplo- 18	29,42	Ejemplo-58	10,57
Ejemplo- 19	20,10	Ejemplo-59	9,12
Ejemplo-20	123	Ejemplo-60	4,12
Ejemplo-2 1	33,01	Ejemplo-6 1	11,45
Ejemplo-22	25,39	Ejemplo-62	8,73
Ejemplo-23	32,05	Ejemplo-63	21,89

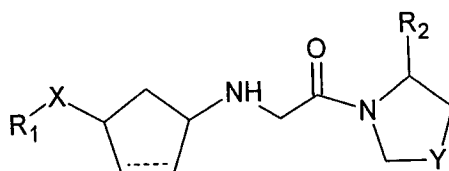
Compuesto	IC ₅₀ (nM)	Compuesto	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo-24	4,19	Ejemplo-64	5,81
Ejemplo-25	7,40	Ejemplo-65	13,17
Ejemplo-26	5,94	Ejemplo-66	35,44
Ejemplo-27	3,44	Ejemplo-67	22,31
Ejemplo-28	37,29	Ejemplo-68	19,21
Ejemplo-29	11,19	Ejemplo-69	4,45
Ejemplo-30	6,88	Ejemplo-70	3,425
Ejemplo-31	10,12	Ejemplo-71	9,25
Ejemplo-32	3,46	Ejemplo 72	209,4
Ejemplo-33	5,05	Ejemplo 73	49,18
Ejemplo-34	9,36	Ejemplo 74	2% a 300 nM
Ejemplo-35	68,34	Ejemplo 75	251,6

[230] Si bien la invención que se ha descrito aquí haciendo referencia a versiones particulares, se entenderá que dichas versiones son apenas ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. En consecuencia, se entenderá que se pueden hacer numerosas modificaciones a las versiones ilustrativas y que se pueden diseñar otras configuraciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente invención según lo definen las reivindicaciones que se anexan.

[231] Todas las publicaciones de patentes y no de patentes que se citan en la presente especificación se incorporan a la presente mediante referencia en el mismo grado que si se indicase que cada publicación o solicitud de patente individual queda incorporada individualmente a la presente mediante referencia.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula general (1)



(I)

en donde:

Y es $-S(O)_m-$, $-CH_2-$, CHF, ó $-CF_2$;

m es 0, 1, ó 2;

X es un enlace, C, $-C_5$ alquilo, ó $-C(=O)-$;

la línea punteada [---] en el anillo carbocíclico representa un doble enlace opcional;

R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, CN, $-COOR^3$, $-CONR^3R^4$, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, ó NR^3COR^4 ;

R^2 es hidrógeno, nitrilo ($-CN$), COOH, o un isostero de un ácido carboxílico; (como SO_3H , CONOH, $B(OH)_2$, $PO_3R^3R^4$, $SO_2NR^3R^4$, tetrazol, $-COOR^3$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, ó $-COOCOR^3$);

R^3 y R^4 pueden ser iguales o distintos y son independientemente hidrógeno, nitro, hidroxi, ciano, formilo, acetilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o un derivado sustituido o no sustituido del ácido carboxílico,

o un análogo, forma tautomérica, regioisómero, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, polimorfo, solvato, N-óxido, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 1, en donde $-X-R^1$ no es $-(CH_2)_dR^5-Z-R^6$,

en donde

R^5 y Z son independientemente $-C(O)-$, $-NR^7$, $-O-$, o $-S(O)_m-$,

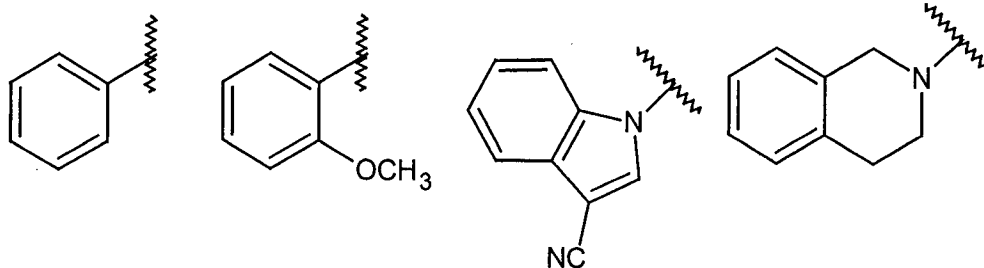
R^6 es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido,

R es hidrógeno, hidroxilo, acetilo, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido,

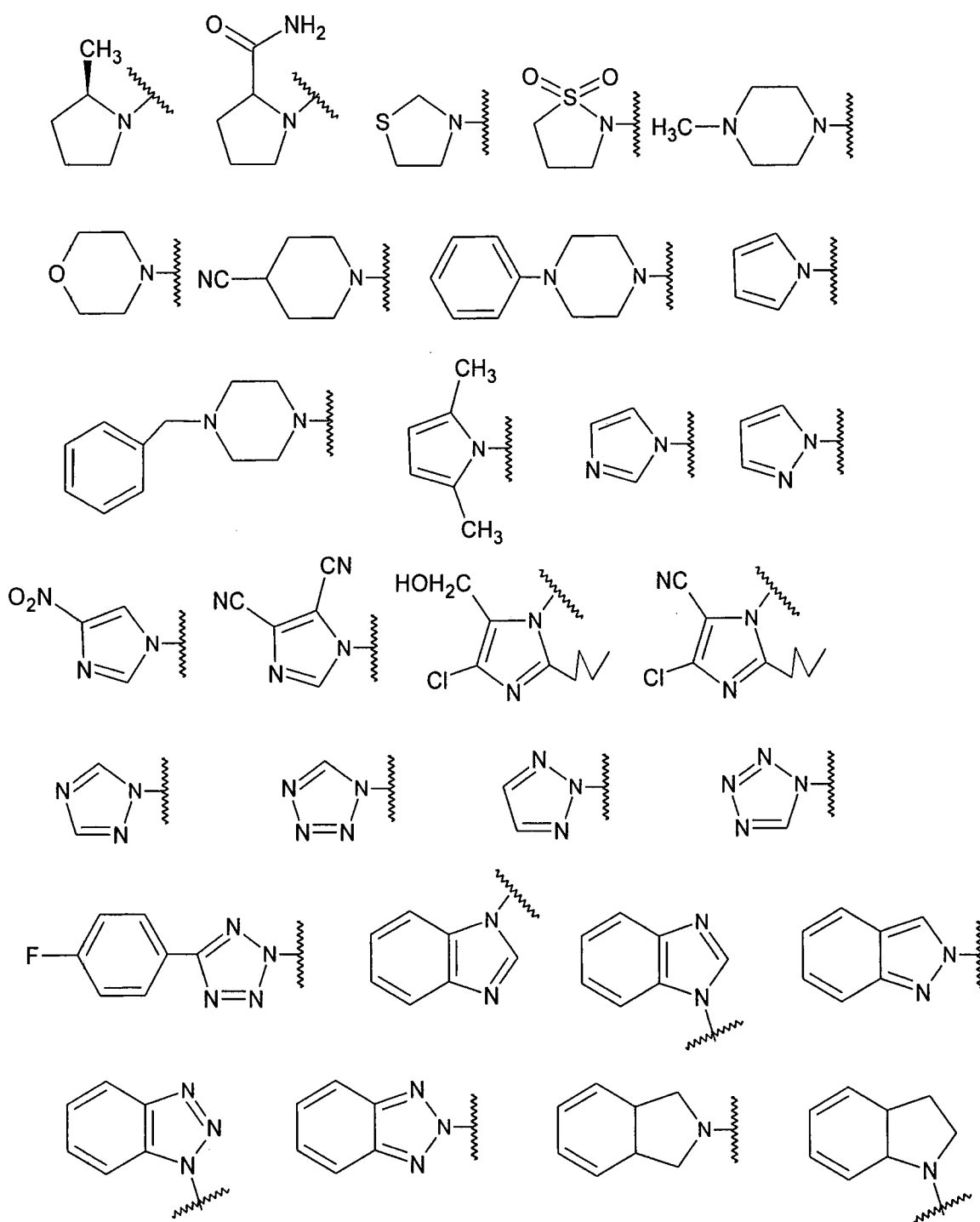
m es 0, 1 ó 2, y

d es 0, 1 ó 2.

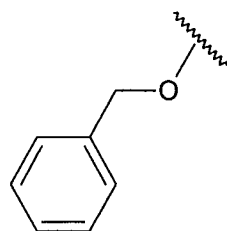
3. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 1 o 2, en donde X es $-\text{CH}_2-$.
4. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 1 o 2, en donde X es $-\text{C}(=\text{O})-$.
5. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3 o 4, en donde Y es CH_2
6. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3 o 4, en donde Y es CHF .
7. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 1-5 ó 6, en donde R^1 es ciano, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, o $-\text{NR}^3\text{R}^4$, en donde R^3 y R^4 pueden ser iguales o distintos y son independientemente hidrógeno o amino sustituido o no sustituido.
8. Un compuesto conforme a la reivindicación 7, en donde R^1 es un arilo sustituido o no sustituido o anillo heterocíclico sustituido o no sustituido elegidos de entre



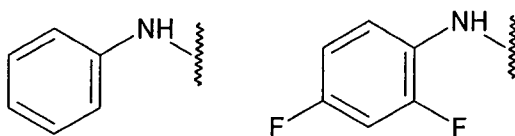
108



9. Un compuesto conforme a la reivindicación 7, en donde R^1 es $-NR^3R^4$, en donde R^3 y R^4 pueden ser iguales o distintos y son independientemente hidrógeno ó



10. Un compuesto conforme a la reivindicación 7, en donde R^1 es $-NR^3COR^4$, en donde R^3 y R^4 pueden ser iguales o distintos y son independientemente hidrógeno,

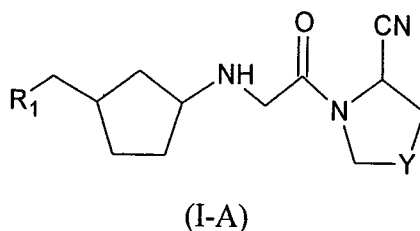


- 109
11. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es un grupo ciano.
 12. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es un grupo fenilo.
 13. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es un 2-metoxifenilo.
 14. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es un 3-cianoindol-1-ilo.
 15. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es un 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo.
 16. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es un Piperazin-1-ilo N-4 sustituido.
 17. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 16, en donde el sustituyente N-4 es metilo.
 18. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 16, en donde el sustituyente N-4 es fenilo.
 19. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 16, en donde el sustituyente N-4 es bencilo.
 20. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es imidazol-1-ilo.
 21. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 1,2,4-triazol-1-ilo.
 22. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es morfolin-1-ilo.
 23. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 4-nitroimidazol-1-ilo.
 24. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 4-ciano-piperidin-1-ilo.
 25. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 4-carboxamido-pirolidin-1-ilo.
 26. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 3-tiazol-1-ilo.
 27. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 2-ciano-pirolidin-1-ilo.
 28. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-ilo.
 29. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 2-Butil-4-cloro-5-hidroximetil-1*H*-imidazol-1-ilo.
 30. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 2-Butil-4-

cloro-5-ciano-1*H*-imidazol-1 ilo.

31. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-ilo.
32. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 2*H*-Benzo[*d*][1,2,3] triazol-1-ilo.
33. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 2*H*-benzo[*d*][1,2,3] triazol-2-ilo.
34. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 2,5-dimetil-1*H*-azol-1-ilo.
35. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 2*H*-1,2,3,4-Tetraazol-2-ilo.
36. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 5-(4-Fluorofenil)-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-2-ilo.
37. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 4,5-diciano-1*H*-imidazol-lilo.
38. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 2-Ciano-1*H*-azol-1-ilo.
39. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 1*H*-pirazol-1-ilo.
40. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 1,2,3 triazol-1-ilo.
41. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 1,2,3 triazol-2-ilo.
42. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 1*H*-Indazol-1-ilo.
43. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 2*H*-Indazol-2-ilo.
44. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 2,3 dihidro-1*H*-indol-lilo.
45. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es 2,3 dihidro-1*H*-isoindol-2-ilo.
46. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R es $-NR^3R^4$.
47. Un compuesto conforme a la reivindicación 46, en donde R^3 es O-Bencil (benciloxi).
48. Un compuesto conforme a la reivindicación 46, en donde R^3 es hidrógeno.
49. Un compuesto conforme a la reivindicación 46, 47 o 48, en donde R^4 es hidrógeno.
50. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 3-6 o 7, en donde R^1 es $-NR^3COR^4$.
51. Un compuesto conforme a la reivindicación 50, en donde R^3 es hidrógeno.
52. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 50 ó 51, en donde R^4 es anilina.

53. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 50 ó 51, en donde R^4 es 2,4-difluoro-anilina.
54. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 1-52 ó 53, en donde R^2 es un grupo ciano (-CN)
55. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 1-52 ó 53, en donde R^2 es hidrógeno.
56. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 1-54 ó 55, en donde la línea punteada [---] en el anillo carbocíclico representa un enlace.
57. Un compuesto de fórmula general I-A:

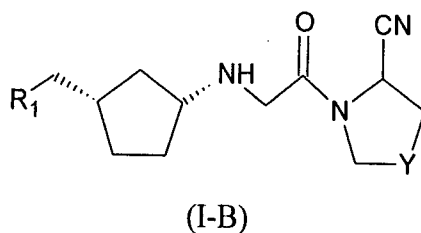


en donde

Y es CH_2 o CHF, y

R^1 es un arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

58. Un compuesto de fórmula general I-B:

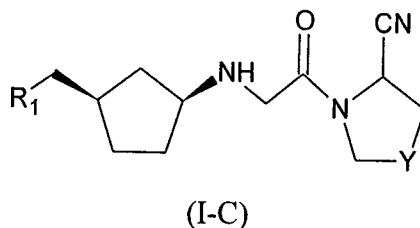


en donde

Y es CH_2 ó CHF, y

R^1 es un arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

59. Un compuesto de fórmula general I-C:



en donde

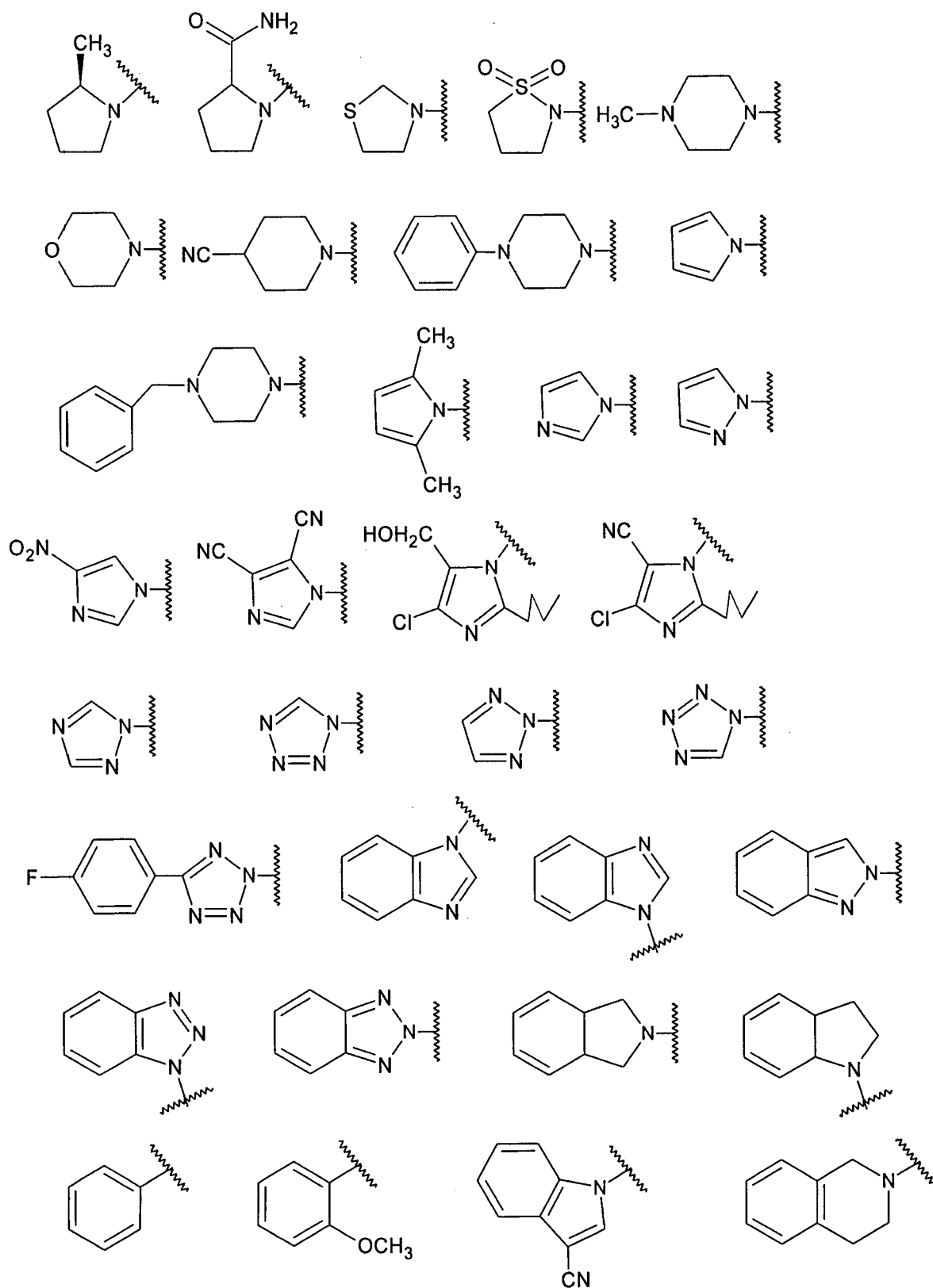
Y es CH_2 ó CHF, y

R^1 es un arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

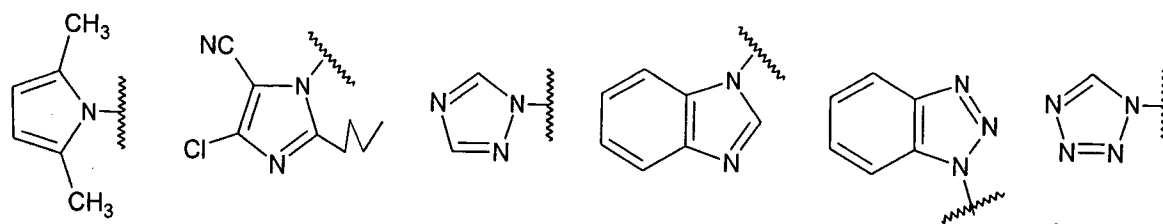
60. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 57, 58 ó 59, en donde R^1 es un nitrógeno sustituido o no sustituido que contiene un anillo heterocíclico o un nitrógeno sustituido o no sustituido que contiene heteroarilo.

61. Un compuesto conforme a la reivindicación 60, en donde R¹ está ligado al compuesto de fórmula 1-A, I-B o I-C por medio de un átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico o heteroarilo.

62. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 57, 58 ó 59, en donde R¹ se selecciona de entre:



63. Un compuesto conforme a la reivindicación 62, en donde R^1 es



64. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 57-62 o 63, en donde Y es CH₂.

65. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 57-62 o 63, en donde Y es CHF.

66. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 1, en donde el compuesto se selecciona de entre:

(1SR, 3RS)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetil-Aminociclopentan-1-carboxamida,

(2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-Cianociclopentilamino]acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo,

(2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo,

(2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo,

(2S)-1-{2-[(3R,1S)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo,

2S, 4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo,

(2S, 4S)-1-{2-[(3R,1S)-3-Cianometilciclopentilamino]acetil}-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo,

3-((1R,3R)-3-{2-[(2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentil)propanonitrilo,

(2S)-1-((1SR,3RS)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilmetil)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S)-1-(2-{(3SR,1RS)-3-[2S)-2-Cianopirrolidin-1-ilcarbonil]ciclopentilamino}-acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,

N1-Benciloxi-(1SR,3 RS)-3-(2-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}-ciclopentan-1-carboxamida,

N1-Fenil-N3-((1S,3R)-3-{2-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}-ciclopentilmetil)urea,

N1-(2,4-Difluorofenil)-N3-((1S, 3R)-3-{2-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilmetil)urea,

(2S, 4S)-1-{2-[(1R,3R)-3-Bencilciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-il cianuro,

(2S, 4S)-4-Fluoro-1-{2-[(1R,3R)-3-(2-metoxibencilciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo,

(2S)-1-{2-[(3RS,1RS)-3-(3-Tiazolidinilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo,

(2S)-1-[2-[(3S,1R)-3-(1,1-Dioxo-2-isotiazolidinilmetil)ciclopentilamino]

- acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-Morfolinometilciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-(4-Metilpiperazinometil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-(2-[(3SR,1RS)-3-(4-Cianopiperidinilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-(4-Bencilpiperazinometil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{2-[(1S,3R)-3-(4-Fenilpiperazinometilil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(2,5-dimetil-1H-1-pirrolilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo,
- (2S, 4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(2,5-Dimetil-1H-1-pirrolilmetil)ciclopentilamino]-acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo,
- 1-((1S,3R)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilmetil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo,
- (2S,4S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-(2-Ciano-1H-pirrol-1-ilmetil)ciclopentilamino)-acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{2-[(1S,3R)-3-(1H-Pirazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1-imidazolilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-(1H-4-Nitro-1-imidazolilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo,
- (2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-(2-Butil-4-cloro-5-hidroximetil-1H-1-imidazolilmetil)-ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
- 2-n-Butil-4-cloro-1-((1SR,3RS)-3-{2-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilmetil)-1H-5-imidazolcarbonitrilo,
- 1-((1SR,3RS)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentil-metil)-1H-4,5-imidazoldicarbonitrilo,
- 1-((1S,3R)-3-{2-[(2S)-2-Cianopirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentil-metil)-1H-4,5-imidazoldicarbonitrilo,
- (2S)-1-{2-[(1S,3R)-3-(2H-1,2,3-Triazol-2-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo,

115

(2S,4S)-1-{2-[(1S, 3R)-3-(1H-1,2,3-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S,4S)-1-{2-[(1S, 3R)-3-(2H-1,2,3-Triazol-2-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S)-1-(2-{(3S,1R)-3-[5-(4-Fluorofenil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetil]ciclopentilamino}acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(2,3-Dihidro-1H-1-indolilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 1-((1S, 3R)-3-{2-[(2S,4S)-2-Ciano-4-fluoropirrolidin-1-il]-2-oxoetilamino}ciclopentilmetil)-1H-3-indolcarbonitrilo,
 (2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(2,3-Dihidro-1H-2-isoindolilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S,4S)-4-Fluoro-1-{2-[(3S,1R)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S)-1-{2-[(1S, 3R)-3-(2H-Indazol-2-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S)-1-(2-[(1S,3R)-3-(1H-Indazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-Benzo[d]imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(2H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

67. Un compuesto seleccionado de entre:

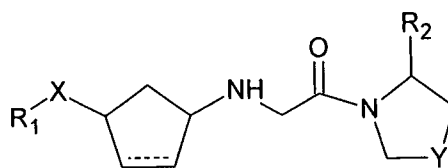
(2S)-1-{2-[(1S,4R)-4-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)-2-ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S)-1-{2-[(3R,1S)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S,4S)-1-{2-[(3SR,1RS)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S,4S)-1-(2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo,

- (2S,4S)-1-{2-[(1S,3R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo,
 (2S,4S)-4-Fluoro-1-{2-[(1R,3R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (4S)-3-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-1,3-tiazolan-4-carbonitrilo,
 1-[(3S)-3-Fluoropirrolidin-1-il]-2-[(1S,3S)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]-1-etanona,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
68. Un compuesto seleccionado de entre 1-{2-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
69. El compuesto de la reivindicación 68, en donde el compuesto es (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
70. El compuesto de la reivindicación 69, en donde el compuesto se selecciona de entre clorhidrato de (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo, metanosulfonato de (2S, 4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo, oxalato de (2S, 4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo, succinato de (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo, 2-oxoglutarato de (2S, 4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo, benzoato de (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo, salicilato de (2S,4S)-1-{2-[(3S, R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo, bencenosulfonato de (2S,4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo, y ácido (2S, 4S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo naftaleno-1,5-disulfónico.
71. Un compuesto seleccionado de entre 1-{2-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
72. El compuesto de la reivindicación 71, en donde el compuesto es (2S)-1-{2-[(3S,1R)-

- 117
- 3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
73. El compuesto de la reivindicación 72 seleccionado de entre clorhidrato de (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo, y maleato de (2S)-1-{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo.
74. Un compuesto seleccionado de entre 1-{2-[3-[1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetil]ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
75. El compuesto de la reivindicación 74, en donde el compuesto se selecciona de entre (2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-[1 H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetil]ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo, (2S)-1-{2-[(1S,3R)-3-(1H-1,2,3,4-tetraazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
76. El compuesto de la reivindicación 75, en donde el compuesto es maleato de (2S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,3,4-tetraazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-pirrolidin-2-carbonitrilo.
77. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-76 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
78. La composición farmacéutica conforme a la reivindicación 77, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un vehículo o diluyente.
79. Un método para tratar un padecimiento que se regula o normaliza a través de la inhibición de la DP-IV en un sujeto que tiene necesidad de ello, que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-76.
80. Un método para tratar un trastorno metabólico, diabetes tipo II, deterioro de la tolerancia a la glucosa, deterioro de la glucemia en ayuno (DGA), trastornos de la ingestión de alimentos, obesidad, dislipidemia, o dispepsia funcional en un sujeto que tiene necesidad de ello, que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-76.
81. Un método para tratar la diabetes tipo II en un sujeto que tiene necesidad de ello, que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-76.
82. Un método para (i) hacer descender la glucemia, (ii) prevenir o tratar la hiperglucemia, (iii) retrasar el avance del deterioro de la tolerancia a la glucosa a diabetes tipo II, (iv) retrasar el deterioro de diabetes tipo II que no requiere insulina a

diabetes tipo II que requiere insulina, (v) aumentar el número o el tamaño de las células beta, (vi) prevenir o tratar la degeneración de las células beta, como la apoptosis de las células beta, o (vii) regulación del apetito o inducción de la saciedad en un sujeto que tiene necesidad de ello, el cual método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-76.

83. Un método de tratamiento o la profilaxis de una enfermedad seleccionada de entre diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, deterioro de la homeostasis de la glucosa, deterioro de la tolerancia a la glucosa, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, trastornos del crecimiento, fragilidad, artritis, rechazo de aloinjertos en transplante, enfermedades autoinmunes, sida, trastornos alérgicos, enfermedades intestinales, enfermedad intestinal inflamatoria, obesidad, anorexia nervosa, osteoporosis, hiperglucemia, síndrome X, complicaciones de la diabetes, hiperinsulinemia, aterosclerosis o una enfermedad relacionada, enfermedades de la inmunomodulación, o síndrome metabólico en un sujeto que tiene necesidad de ello, el cual método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-76.
84. Un método para tratar deterioro de la tolerancia a la glucosa no resistente a la insulina con el fin de prevenir o retrasar el desarrollo de la diabetes mellitus no insulino dependiente en un sujeto, el cual método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-76.
85. Un método para la manufactura de una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-76 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
86. Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula general (1):



(I)

en donde:

Y es $-S(O)_m-$, $-CH_2-$, CHF, o $-CF_2$;

m es 0, 1, ó 2;

X es un enlace, C, $-C_5$ alquilo, ó $-C(=O)-$;

la línea punteada [---] en el anillo carbocíclico representa un doble enlace opcional;

R^1 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no

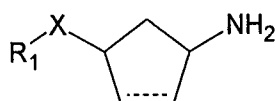
sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, CN, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, ó NR^3COR^4 ;

R^2 es hidrógeno, nitrilo ($-\text{CN}$), COOH , o un isostero de un ácido carboxílico;

R^3 y R^4 pueden ser iguales o distintos y son independientemente hidrógeno, nitro, hidroxí, ciano, formilo, acetilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o un derivado sustituido o no sustituido del ácido carboxílico,

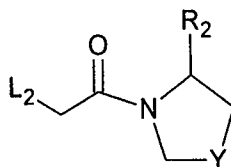
o un análogo, forma tautomérica, regioisómero, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, polimorfo, solvato, N-óxido, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; el cual proceso comprende el paso de:

acoplar un compuesto de la fórmula:



(3)

con un compuesto de la fórmula



(4)

en donde L^2 es un grupo saliente, para dar un compuesto de fórmula (I).

87. El proceso de la reivindicación 86, en donde $-\text{X}-\text{R}^1$ no es $-(\text{CH}_2)_d\text{R}^5-\text{Z}-\text{R}^6$, en donde R^5Z son independientemente $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^7$, $-\text{O}-$, o $-\text{S}(\text{O})_m-$,

R^6 es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido,

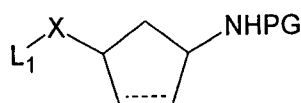
R^7 es hidrógeno, hidroxí, acetilo, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi

sustituido o no sustituido,

m es 0, 1, ó 2, y

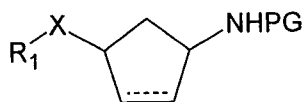
d es 0, 1 ó 2.

88. El proceso conforme a las reivindicaciones 86 u 87, en donde la reacción de acople se lleva a cabo en un solvente inerte en presencia de una base.
89. El proceso conforme a la reivindicación 88, en donde el solvente inerte se selecciona de entre tetrahidrofurano, dimetilformamida y diclorometano.
90. El proceso conforme a las reivindicaciones 88 o 89, en donde la base se selecciona de entre aminas terciarias, carbonatos e hidróxidos.
91. El proceso conforme a las reivindicaciones 86-89 ó 90, en donde la reacción de acople se lleva a cabo a una temperatura que va desde cerca de -15°C hasta cerca de 110°C.
92. El proceso conforme a las reivindicaciones 86-90 ó 91, en donde la reacción de acople se lleva a cabo durante cerca de 2 horas hasta cerca de 7 días.
93. El proceso conforme a las reivindicaciones 86-91 ó 92, en donde el grupo saliente L^2 se selecciona de entre bromo, cloro, yodo, O-tolueno sulfonilos y O-metilo sulfonilos.
94. El proceso conforme a las reivindicaciones 86-92 ó 93, en donde el compuesto de fórmula (3) se prepara mediante acoplamiento con un compuesto de la fórmula



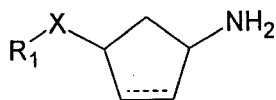
(1),

en donde L^1 es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula



(2)

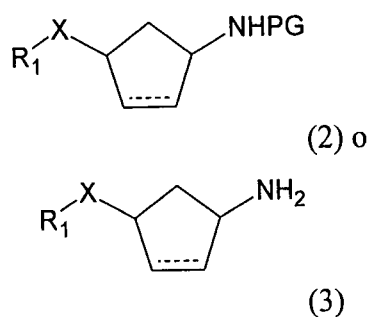
en donde PG es un grupo protector, seguido de desprotección para dar el compuesto de fórmula (3):



(3).

95. El proceso conforme a la reivindicación 94, en donde la reacción de acople para preparar el compuesto (3) se lleva a cabo en un solvente inerte en presencia de una base.
96. El proceso conforme a las reivindicaciones 95, en donde el solvente inerte se selecciona de entre tetrahidrofurano, dimetilformamida y diclorometano.

97. El proceso conforme a las reivindicaciones 95 o 96, en donde la base se selecciona de entre aminas terciarias, carbonatos e hidróxidos.
98. El proceso conforme a las reivindicaciones 94-96 ó 97, en donde la reacción de acople se lleva a cabo a una temperatura que va desde cerca de -15°C hasta cerca de 110°C .
99. El proceso conforme a las reivindicaciones 94-97 ó 98, en donde la reacción de acople se lleva a cabo durante cerca 1 hora hasta cerca de 7 días.
100. El proceso conforme a las reivindicaciones 94-97 ó 99, en donde el grupo saliente L^1 se selecciona de entre bromo, cloro, yodo, O-tolueno sulfonilos y O-metilo sulfonilos.
101. Un compuesto de la fórmula:



en donde

X es un enlace, $\text{C}_1\text{-C}_5$ alquilo, ó $-\text{C}(=\text{O})$;

la línea punteada [---] en el anillo carbocíclico representa un doble enlace opcional;

PG es un grupo amino protector;

R^1 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, CN , $-\text{COOR}^3$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, ó $-\text{NR}^3\text{COR}^4$;

R^3 y R^4 pueden ser iguales o distintos y son independientemente hidrógeno, nitro, hidroxilo, ciano, formilo, acetilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido o un derivado sustituido o no sustituido del ácido carboxílico, o un análogo, forma tautomérica, regioisómero, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, o una sal de los

mismos.

102. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 101, en donde $-X-R^1$ no es $-(CH_2)_dR^5-Z-R^6$, en donde

R^5 y Z son independientemente $-C(O)-$, $-NR^7$, $-O-$, o $-S(O)_m-$,

R^6 es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido,

R^7 es hidrógeno, hidroxilo, acetilo, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido,

m es 0, 1, ó 2, y

d es 0, 1 ó 2.

103. Un compuesto conforme a las reivindicaciones 101 o 102, en donde el compuesto se selecciona de entre

(1SR,3RS)-3-N-BOC-Aminociclopentan-1-carboxamida;

(1SR,3RS)-3-N-BOC-Aminociclopentan-1-carbonitrilo;

cianuro de (1SR,3RS)-3-N-BOC-Aminociclopentilnietilo;

cianuro de (1S,3R)-3-N-BOC-Aminociclopentilmetilo;

cianuro de N1-BOC-(3R,1S)-Aminociclopentilmetilo;

2-Diazo-1-[(1S,3R)-3-N-BOC-aminociclopentil]-1-etanona;

ácido 2-[(1S,3R)-3-N-BOC-aminociclopentil]acético;

2-[(1S,3R)-3-N-BOC-aminociclopentil]-1-etanol;

metanosulfonato de 2-[(1S,3R)-3-N-BOC-aminociclopentil]etilo;

cianuro de 2-[(1R,3R)-3-N-BOC-aminociclopentil]etilo;

(2S)-1-[(1SR,3RS)-3-N-BOC-aminociclopentilmetil]pirrolidin-2-carboxamida;

cianuro de (2S)-1-[(1SR,3RS)-3-N-BOC-Aminociclopentilcarbonil]pirrolidin-2-ilo;

N1-Benciloxi-(3SR,1RS)-N-BOC-3-aminociclopentan-1-carboxamida;

N1-Fenil-N3-[(1S,3R)-3-N-BOC-aminociclopentilmetil]urea;

N1-(2,4-Difluorofenil)-N3-[(1S,3R)-3-N-BOC-aminociclopentilmetil]urea;

(1S,3R)-3-N-BOC-aminociclopentilmetanona;

N1-BOC-(1R,3R)-3-bencilciclopentan-1-amina;

2-metoxifenil-(1S,3R)-3-N-BOC-aminociclopentilmetanona;

N1-BOC-(1R,3R)-3-(2-metoxibencil)ciclopentan-1-amina;

N1-BOC-(3SR,1RS)-3-(3-Tiazolidinilmetil)ciclopentilamina;

1-N-BOC-(3S,1R)-[3-(3-Cloropropilsulfonamidometil)ciclopentilamina];

1-N-BOC-(3S,1R)-3-(1,1-dioxo-2-isotiazolidinilmetil)ciclopentilamina;

103

N1-BOC-(3S,1R)-3-Morfolinometilciclopentilamina;
 N1-BOC-(3SR,1SR)-3-(4-Metilpiperazinometil)ciclopentilamina;
 N1-BOC-(3SR,1RS)-3-(4-Carboximidopiperidineilmetil)ciclopentilamina;
 N1-BOC-(3SR,1RS)-3-(4-Cianopiperidineilmetil)ciclopentilamina;
 N1-BOC-(3SR,1RS)-3-(4-Bencilpiperazinometil)ciclopentilamina;
 N1-BOC-(1S,3R)-3-(4-Fenilpiperazinometil)ciclopentan-1-amina;
 N1-BOC-(3S,1R)-3-(2,5-dimetil-1H-1-pirrolilmetil)ciclopentilamina;
 N1-BOC-(3S,1R)-3-(2-Ciano-1H-pirrol-1-ilmetil)ciclopentilamina;
 N1-BOC-(3SR,1RS)-3-(2-Ciano-1H-pirrol-1-ilmetil)ciclopentilamina;
 N1-BOC-(1S,3R)-3-(1H-1-pirazolilmetil)ciclopentan-1-amina;
 N1-BOC-(3S,1R)-3-(1H-Imidazolilmetil)ciclopentilamina;
 N1-BOC-(3SR,1RS)-3-(1H-4-Nitro-1-imidazolilmetil)ciclopentilamina;
 N1-BOC-(3SR,1RS)-3-(2-Butil-4-cloro-5-formil-1H-1-imidazolilmetil)
 ciclopentilamina;
 N1-BOC-(1SR,3RS)-3-(2-n-butil-4-cloro-5-ciano-1H-1-imidazolilmetil)
 ciclopentilamina;
 N1-BOC-(1SR,3RS)-3-(4,5-Diciano-1H-imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamina;
 N1-BOC-(1R,3S)-3-(4,5-Diciano-1H-imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamina;
 N1-BOC-(1S,3R)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)ciclopentan-1-amina;
 N1-BOC-(1S,3R)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina;
 N1-BOC-(3S,1R)-3-(5-(4-Fluorofenil)-2H-1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetil)ciclo-
 pentilamina;
 N1-BOC-(3S, 1R)-3-(2,3-Dihidro-1H-1-indolilmetil)ciclopentan-1-amina;
 1-[(1S,3R)-3-N-BOC-aminociclopentilmetil]-1H-3-indolcarbonirilo;
 N1-BOC-(3S,1R)-3-(2,3-dihidro-1H-2-isoindolilmetil)ciclopentan-1-amina;
 N1-BOC-(3S,1R)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinilmetil)ciclopentan-1-amina;
 N1-BOC-(1S,3R)-3-(2H-Indazol-2-ilmetil)ciclopentan-1-amina;
 N1-BOC-(1S,3R)-3-(1H-Indazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina;
 N1-BOC-(3S,1R)-3-(1H-Benzo[d]imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamina;
 N1-BOC-[(3S,1R)-3-(2H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina;
 N1-BOC-[(3S,1R)-3-(2H-Benzo[d][1,2,3]triazol-2-ilmetil)ciclopentilamina;
 Trifluoroacetato de (1SR,3RS)-3-Aminociclopentan-1-carboxamida;
 Trifluoroacetato de (1SR,3RS)-3-Aminociclopentan-1-carbonitrilo;
 Cianuro *p*-toluenosulfonato de (1SR,3RS)-3-Aminociclopentilmetilo;
 Cianuro *p*-toluenosulfonato de (1S,3R)-3-Aminociclopentilmetilo;
 Cianuro trifluoroacetato de (1S,3R)-3-Aminociclopentilmetilo;
 Cianuro trifluoroacetato de 2-[(1R,3R)-3-aminociclopentil]etilo;
p-tolueno sulfonato de (2S)-1-[(1SR,3RS)-3-aminociclopentilnietil]pirrolidin-2-

carboxamida;

Cianuro *p*-tolueno sulfonato de (2S)-1-[(1SR,3RS)-3-

Aminociclopentilcarbonil]pirrolidin-2-ilo;

Trifluoroacetato de N1-Benciloxi-(3SR,1RS)-3-aminociclopentan-1-carboxamida;

N1-Fenil-N3-[(1S,3R)-3-aminociclopentilmetil]urea;

N1-(2,4-Difluorofenil)-N3-[(1S,3R)-3-N-aminociclopentilmetil]urea;

(1R,3R)-3-bencilciclopentan-1-amina;

Trifluoroacetato de (1R,3R)-3-(2-metoxibencil)ciclopentan-1-amina;

Trifluoroacetato de (3SR,1RS)-3-(3-Tiazolidenilmetil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(1,1-Dioxo-2-isotiazolidinilmetil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-Morfolinometilciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3SR,1RS)-3-(4-Metilpiperazinometil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3SR,1RS)-3-(4-Cianopiperidineilmetil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3SR,1RS)-3-(4-Bencilpiperazinometil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (1S,3R)-3-(4-Fenilpiperazinometil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(2,5-dimetil-1H-1-pirrolilmetil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(2-Ciano-1H-pirrol-1-ilmetil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3SR,1RS)-3-(2-Ciano-1H-pirrol-1-ilmetil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (1S,3R)-3-(1H-1-pirazolilmetil)ciclopentan-1-amina;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(1H-imidazolilmetil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3SR,1RS)-3-(1H-4-Nitro-1-imidazolilmetil)ciclopentilamina;

N1-(3SR,1RS)-3-(2-Butil-4-cloro-5-hidroximetilil-1H-1-imidazolilmetil)
ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3SR,1RS)-3-(2-n-Butil-4-cloro-5-hidroximetil-1H-1-
imidazolilmetil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (1SR,3RS)-3-(2-n-Butil-4-cloro-5-ciano-1H-1-imidazolilmetil)
ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (1SR,3RS)-3-(4,5-Diciano-1H-imidazol-1-
ilmetil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (1R,3S)-3-(4,5-Diciano-1H-imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (1S,3R)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)ciclopentan-1 -amina;

Trifluoroacetato de (1S,3R)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(5-(4-Fluorofenil)-2H,1,2,3,4-tetrazol-2-ilmetil)
ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(2,3-Dihidro-1H-1-indolilmetil)ciclopentan-1-amina;

Trifluoroacetato de 1-[(1S,3R)-3-aminociclopentilmetil]-1H-3-indolcarbonitrilo;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(2,3-dihidro-1H-2-isoindolilmetil)ciclopentan-1 -amina;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolinilmetil)ciclopentan-1-

amina;

Trifluoroacetato de (1S,3R)-3-(2H-indazol-2-ilmetil)ciclopentan-1-amina

Trifluoroacetato de; (1S,3R)-3-(1H-indazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(1H-Benzo[d]imidazol-1-ilmetil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-

ilmetilil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(2H-Benzo[d][1,2,3]triazol-2-ilmetil)ciclopentilamina.

104. Un compuesto seleccionado de entre

N1-BOC-(1S,4R)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-ciclopenten-1-amina;

N1-BOC-(3SR,1RS)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina;

N1-BOC-(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina;

N1-BOC-(3R,1S)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina;

N1-BOC-(1R,3R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina;

N1-BOC-(3S,1R)-3-[1H-1,2,3,4-tetraazol-1-ilmetil]ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (1S,4R)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-ciclopenten-1-amina;

Trifluoroacetato de (3SR,1RS)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina;

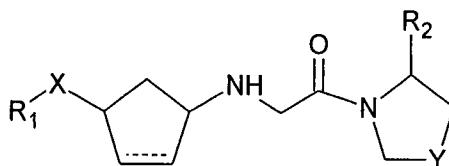
Trifluoroacetato de (3R,1S)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentilamina;

Trifluoroacetato de (1R,3R)-3-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetil)ciclopentan-1-amina;

Trifluoroacetato de (3S,1R)-1H-1,2,3,4-Tetraazol-1-ilmetil)ciclopentilamina.

Resumen

La presente invención guarda relación con novedosos compuestos útiles como inhibidores de la peptidasa IV de dipeptidilo (DPP-IV) de la fórmula:



(I)

En donde X, Y, a, R^1 y R^2 son como quedan definidos allí.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edwin Navarro

Firma Responsable

Fecha 11-05-07.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia