



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1013567-7 B1



(22) Data do Depósito: 13/04/2010

(45) Data de Concessão: 20/07/2021

(54) Título: DERIVADOS DE PROLINA COMO INIBIDORES DE CATEPSINA

(51) Int.Cl.: C07D 207/16; C07D 401/04; C07D 401/06; C07D 401/12; C07D 401/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 20/04/2009 EP 09158212.2.

(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(72) Inventor(es): RUBEN ALVAREZ SANCHEZ; DAVID BANNER; SIMONA M. CECCARELLI; PETER HARTMAN; GUIDO HARTMANN; HOLGER KUEHNE; HARALD MAUSER; JEAN-MARC PLANCHER; UWE GREETHER; WOLFGANG HAAP; HANS HILPERT.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010054792 de 13/04/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/121918 de 28/10/2010

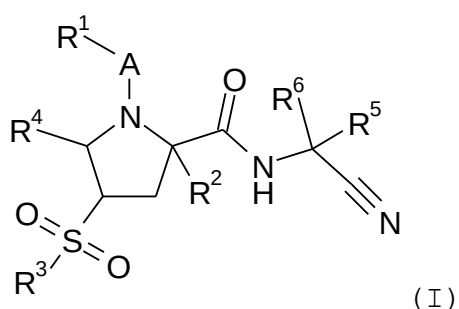
(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/10/2011

(57) Resumo: DERIVADOS DE PROLINA COMO INIBIDORES DE CATEPSINA A invenção se refere um composto da fórmula (I) em que A, R1 a R6 são tais como definidos na descrição e nas reivindicações. O composto da fórmula (I) pode ser usado como um medicamento.

"DERIVADOS DE PROLINA COMO INIBIDORES DE CATEPSINA"

[001] A presente invenção se refere a compostos que são inibidores preferenciais da catepsina de protease de cisteína, em particular da catepsina de protease de cisteína S ou L.

[002] A invenção se refere, em particular, aos compostos da fórmula (I):



em que:

R¹ é hidrogênio, alquila, halo-alquila, alcóxila, alcóxi-alquila, ciclo-alquila, ciclo-alquil-alquila, alquil-ciclo-alquila, halo-alquila-ciclo-alquila, fenil-ciclo-alquila, halo-ciclo-alquila, fenil-halo-alquila, halo-fenil-ciclo-alquila, alcóxi-carbonila-amino-ciclo-alquila, ciano-alquil-ciclo-alquila, halo-fenil-alquila, piridinil-ciclo-alquila, amino-ciclo-alquil-alquila, amino-carbonila-fenil-ciclo-alquila, halo-alquilóxi-fenil-ciclo-alquila, alquil-pirazolil-fenil-ciclo-alquila, bis(halo-fenil)alquila, fenil-ciclo-alquila, alquil-fenil-ciclo-alquila, halo-alquila-fenil-ciclo-alquila, halo-fenil-dioxolano, naftil-ciclo-alquila, halo-piridinil-ciclo-alquila, benzo[1,3]dioxolila, naftil-dioxolano, halo-1H-indazolila, halo-fenil-hidróxi-alquila, (halo-fenil) (alcóxi-carbonil-amino) alquila, alquil-tiazolil-ciclo-alquila, halo-pirimidinil-alquila, (halo-

fenil) (amino)alquila, (halo-fenil) (halo-alquil-amino) alquila, halo-alquil-pirazolil-alquila, (halo-fenil) (alcóxi-carbonil-piperidinila), (halo-fenil) (morfolinil)alquila, halo-fenil-halo-alquila, alquil-fenil-ciclo-alquila, hidróxi-alquil-ciclo-alquila, (halo-fenil) (alquenil-amino) alquila, alcóxi-halo-fenil-ciclo-alquila, halo-naftil-ciclo-alquila, halo-fenilóxi-ciclo-alquila, fenil-tetrahidropiranila ou R^{11} ;

A é $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, carbonila, $-C(O)O-$, $-SO_2-$ ou está ausente;

R^2 é hidrogênio, alquila, halo-alquila, ciclo-alquila, fenila, fenil-alquila ou fenil-sulfonil-alquila;

ou A, R^1 e R^2 em conjunto formam $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CF_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2OCH_2-$ ou $-CH_2CH_2CH(CN)-$;

R^3 é alquila, hidróxi-alquila, ciclo-alquila, fenila ou fenila substituída, em que fenila substituída é fenila substituída com de um a três substituintes selecionados independentemente dentre alquila, halo-alquila, hidróxi-alquila, alcoxila, halo-alquiloxila, halogênio, pirazolila, alquil-pirazolila, imidazolila, benzoimidazolila, 6-oxo-6H-piridazinila, alquil-6-oxo-6H-piridazinila, piperazinila, N-alquil-piperazinila, piperidinila, di-flúor-pirrolidinila, fenil-imidazolila, oxo-pirrolidinila, oxo-oxazolidinila, morfolinila, oxo-morfolinila, oxo-piridinila, 2-oxo-2H-pirazinila, di-flúor-piperidinila, halo-alquil-piperidinila, piperidinil-alcoxila, oxi-etaniloxila, alquil-pirazolila, halo-piridinila, alquil-piridinila, ciclo-alquila, ciclo-alquil-alquila, halo-fenila, alquil-carbonila-amino-ciclo-alquila

alquila, halo-alquila piperazinila, alquil-amino, alcóxi-alquil-piperazinila, ciclo-alquil-piperazinila, hexa-hidropirrolo[1,2-a] pirazinila, 5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pirazin-7-ila, alquil-imidazolila, azetidinila, ciclo-alquila piperazinila, alquil-imidazolila, alcóxi-alcoxila, imidazo[4,5-c]piridinila, alquil-piperazinila, hexa-hidro-pirrolo[1,2-a]pirazinila, halo-azetidinila, pirimidinila e alqueniloxila;

R⁴ é hidrogênio, alquila, halo-alquila, alcoxila, alcóxi-alquila, ciclo-alquila, ciclo-alquiloxila, fenila, alquil-fenila, halo-fenila, feniloxila ou halo-feniloxila;

R⁵ e R⁶ são selecionados independentemente dentre hidrogênio, alquila, ciclo-alquila, alquiloxila, hidróxi-alquila, halo-alquila, halo-alquiloxila, fenila e fenil-alquiloxila;

ou R⁵ e R⁶ em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam ciclo-alquila, pirrolidinila ou piperidinila; e

R¹¹ é fenila, fenila substituída, tetra-hidropiranila, piridinila, alquil-piridinila, halo-alquil-piridinila, oxi-etanila, alquilóxi-etanila, pirrolidinila, alquil-pirrolidinila, pirimidinila, halo-alquil-pirimidinila, alquil-piperidinila, naftila, bifenila, halo-alquila-[1,3,4]tiadiazolila, alcóxi-carbonil-piperidinila, halo-[1,2,4]tiadiazolila, pirazolila ou pirazolila substituída, em que a fenila substituída e a pirazolila substituída são fenila e pirazolila cada uma substituída com de um a três substituintes selecionados, independentemente, dentre alquila, halogênio, halo-alquila, alcoxila, alcóxi-carbonila, halo-fenila, halo-piridinila, oxo-di-hidro-

piridinila, nitro, tiazolila, halo-alquil-fenila, alquil-fenila, fenila, alquil-piridinila, tetra-hidropiranila, piridazinila, ciclo-alquila, fenil-alquila, oxazolila, alcóxi-fenila, quinolinila, alquil-carbonila amino-fenila, halo-alcoxila, alquil-sulfonila, fenil-alcóxi-carbonil-piperidinila, piperidinila, tiopiranila, dioxotio-piranila, morfolinil-alquila e alquil-imidazolila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[003] Os compostos da invenção são inibidores preferenciais da catepsina de protease de cisteína (Cat), em particular Catepsina S ou Catepsina L e são, portanto, de utilidade para o tratamento de enfermidades metabólicas, tais como diabetes, aterosclerose, aneurisma aórtico abdominal, enfermidade arterial periférica, câncer, redução de eventos cardiovasculares em enfermidade renal crônica e nefropatia diabética. Além disso, enfermidades imune mediadas, tais como artrite reumatóide, esclerose múltipla, síndrome de Sjorgen, lúpus eritematoso, dor neuropática, diabetes tipo I, asma e alergia e enfermidade imune relacionada com a pele são enfermidades adequadas para serem tratadas com um inibidor de catepsina S.

[004] Os objetivos da presente invenção são os compostos da fórmula (I) e os seus sais mencionados anteriormente por si, um processo para a manufatura dos referidos compostos, composições farmacêuticas, medicamentos que contêm os ditos compostos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis. O uso dos ditos compostos e sais para a profilaxia e/ou terapia de enfermidades, especialmente no tratamento ou profilaxia de diabetes, aterosclerose, aneurisma aórtico abdominal, enfermidade arterial periférica, câncer, redução de

eventos cardiovasculares em enfermidade renal crônica e nefropatia diabética, e o uso dos ditos compostos e sais para a produção de medicamentos para o tratamento ou profilaxia de diabetes, aterosclerose, aneurisma aórtico abdominal, enfermidade arterial periférica, câncer, redução de eventos cardiovasculares em enfermidade renal crônica e nefropatia diabética é também descrito.

[005] As catepsinas de mamíferos são proteases do tipo cisteína envolvidas em etapas chave de eventos biológicos e patológicos. As catepsinas são consideradas alvos de fármacos tratáveis uma vez que é possível inibir a atividade enzimática com pequenas moléculas e são por essa razão de interesse para a indústria farmacêutica (Bromme 2001; Roberts 2005).

[006] A catepsina S é expressa de forma proeminente em células que apresentam antígenos tais como macrófagos e células dendríticas e células do músculo liso. (Hsing and Rudenski 2005; Rudenski and Beers 2006). Muito embora a catepsina S seja apenas fracamente expressa no tecido arterial normal, forte regulação é observada nas artérias ateroscleróticas (Liu et al. 2006; Sukhova et al. 1998).

[007] Os dados pré-clínicos sugerem que a função da catepsina S é da maior importância para a aterosclerose visto que camundongos deficientes em catepsina S tiveram um fenótipo de aterosclerose reduzido quando testados em modelos apropriados de camundongo. No acúmulo de lipídeos reduzido em camundongos deficientes em LDL-Rec, é reportada desagregação de fibras de elastina e inflamação arterial crônica. Nos camundongos deficientes em APO E foi reportada uma redução significativa de eventos de ruptura de placas grave.

Quando se introduz enfermidade renal crônica em camundongos deficientes em CatS/In APO-E observa-se uma forte redução acelerada no topo da atividade anti aterosclerótica nas artérias e válvulas cardíacas (Aikawa et al. 2009; de Nooijer et al. 2009; Rodgers et al. 2006; Sukhova et al. 2003). Isto sugere que um inibidor potencial da catepsina S estabilizaria a placa aterosclerótica pela redução da ruptura da matriz extracelular, pela redução do estado pró-inflamatório e pela redução da calcificação acelerada e subsequentemente suas manifestações clínicas.

[008] Estes fenótipos descritos em modelos ateroscleróticos estão de acordo com funções celulares conhecidas da catepsina S. Em primeiro lugar; a catepsina S está envolvida na degradação da matriz extracelular que estabiliza a placa. Com particularidade, a catepsina S tem atividade elastinolítica potente e pode exercer a mesma sob pH neutro, uma característica que diferencia a catepsina S de todas as outras catepsinas. Em segundo lugar, a catepsina S é a principal protease envolvida no processamento de antígenos, em particular clivagem da cadeia invariável e nas células que apresentam antígeno, resultando na contribuição reduzida das células T para a inflamação crônica do tecido aterosclerótico. A inflamação elevada resulta em mais dano oxidante e do tecido proteolítico e subsequentemente desestabilização de placa (Cheng et al. 2004; Driesen et al. 1999; Rudenski and Beers 2006).

[009] As propriedades antiinflamatórias e anti-elastinolíticas de um inibidor de Cat S tornam-no também um alvo de destaque para enfermidade pulmonar obstrutiva crônica (Williams et al. 2009). Além disso, devido às suas

funções extracelulares na degradação de matriz, a inibição da catepsina S terá um impacto na formação neo-íntima e angiogênese (Burns-Kurtis *et al.* 2004; Cheng *et al.* 2004; Shi *et al.* 2003; Wang *et al.* 2006). Por essa razão, um inibidor de catepsina S poderá ser de utilidade em diferentes configurações da doença.

[0010] A catepsina S também desempenha uma função na redução do crescimento de tumores e invasão de células Tumorais, tal como descrito por Roberta E. Burden em Clin. Cancer Res. 2009;15(19). Além disso, camundongos derrubados por catepsina S nefrectomizados mostraram uma redução significativa da calcificação arterial quando comparados com camundongos do tipo comum nefrectomizados. Isto indica que a inibição da catepsina S pode ter um efeito benéfico na redução de eventos cardiovasculares em pacientes com enfermidade crônica dos rins (Elena Aikawa, Circulation, 2009, 1785-1794).

[0011] A catepsina L exibe um perfil de expressão mais amplo do que a catepsina S e existem também dados que sugerem uma função da catepsina L em aterosclerose, por exemplo, camundongos deficientes em LDLrec & Cat L exibem um fenótipo aterosclerótico reduzido (Kitamoto *et al.* 2007). Além disso, foi sugerido que a Cat L está envolvida na síndrome metabólica como ela controla a tolerância à glicose periférica e adipogênese. Na enfermidade renal a catepsina L está descrita como capaz de regular a função de podócitos por meio do processamento proteolítico de dinamina e, desse modo proteinúria (Sever *et al.* 2007).

[0012] Remodelagem de tecido, degradação de matriz extracelular, a geração de neuropeptídeos ativos e funções na

apresentação de antígenos em células epiteliais tímicas são atividades celulares descritas para a catepsina L (Funkelstein et al. 2008; Rudenski and Beers 2006).

[0013] Na presente descrição o termo "alquila", isoladamente ou em combinação, significa um grupo alquila de cadeia normal ou cadeia ramificada com de 1 a 8 átomos de carbono, de preferência um grupo alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 até 6 átomos de carbono e particularmente preferido um grupo alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 até 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila C₁-C₈ de cadeia normal e ramificada são metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, terbutila, as pentilas isoméricas, as hexilas isoméricas, as heptilas isoméricas e as octilas isoméricas, preferentemente metila, etila, propila, isopropila, isobutila e terbutila.

[0014] O termo "ciclo-alquila", isoladamente ou em combinação, significa um anel de ciclo-alquila com de 3 a 8 átomos de carbono e preferentemente um anel de ciclo-alquila com de 3 até 6 átomos de carbono. Exemplos de C₃-C₈ ciclo-alquila são ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, e ciclo-octila. Os ciclo-alquilas preferidos são compreendidos por ciclo-propila, Ciclo-butila, ciclo-pentila e ciclo-hexila.

[0015] O termo "alcoxila", isoladamente ou em combinação, significa um grupo da fórmula alquila -O- em que o termo "alquila" tem os significados dados anteriormente, tais como metoxila, etoxila, n-propoxila, isopropoxila, n-butoxila, isobutoxila, sec-butoxila e ter-butoxila, preferentemente metoxila, etoxila, propoxila, isopropoxila e

ter-butoxila.

[0016] O termo "ciclo-alquioxila", isoladamente ou em combinação, significa um grupo da fórmula ciclo-alquila-O-, em que o termo "ciclo-alquila" tem o significado dado anteriormente, tais como ciclo-butiloxila, ciclo-pentiloxila ou ciclo-hexiloxila.

[0017] O termo "feniloxila", isoladamente ou em combinação, significa um grupo fenil-O-.

[0018] O termo "oxila", isoladamente ou em combinação, significa o grupo -O-.

[0019] O termo "halogênio" ou "halo", isoladamente ou em combinação, significa flúor, cloro, bromo ou iodo e preferentemente flúor, cloro ou bromo.

[0020] Os termos "halo-alquila", "halo-ciclo-alquila" e "halo-alcoxila", isoladamente ou em combinação, significam um grupo alquila, um grupo ciclo-alquila e um grupo alcoxila substituído por pelo menos um halogênio, preferentemente substituído por um até cinco halogênios. A flúor-alquila é um subgrupo de halo-alquila. As halo-alquilas preferidas são di-flúor-metila, tri-flúor-metila, tri-flúor-etila, tri-flúor-propila, penta-flúor-etila e penta-flúor-propila. A flúor-ciclo-alquila é um subgrupo de halo-ciclo-alquila. Uma flúor-ciclo-alquila preferida é compreendida por di-flúor-ciclo-propila. As halo-alquilas preferidas são di-flúor-metila, tri-flúor-metila, tri-flúor-etila, tri-flúor-propila, penta-flúor-etila e penta-flúor-propila.

[0021] O termo "carbonila", isoladamente ou em combinação, significa o grupo -C(O)-.

[0022] O termo "carboxila", isoladamente ou em combinação, significa o grupo -COOH.

[0023] O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se àqueles sais que retêm a eficiência biológica e propriedades das bases livres ou ácidos livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Os sais são formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, preferentemente ácido clorídrico; e ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maléico, ácido malônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, N-acetil-cisteína e similares. Além disso, estes sais podem ser preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica para o ácido livre. Os sais derivados de uma base inorgânica incluem, sendo que não ficam a eles limitados, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio e similares. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas que se apresentam naturalmente, aminas cíclicas e resinas de permuta iônica básicas, tais como resinas de isopropil-amina, trimetil-amina, di-etil-amina, trietil-amina, tri-propil-amina, etanol-amina, lisina, arginina, N-etil-piperidina, piperidina, poli-imina, e similares. O composto da fórmula (I) também pode estar presente na forma de zwitterions. Sais farmacologicamente aceitáveis particularmente preferidos de compostos da fórmula (I) são os clo-

ridratos, formiatos, sulfatos, fosfatos e mesilatos, com particularidade os cloridratos e formiatos.

[0024] Uma concretização da invenção está na forma dos compostos da fórmula (I) em que:

R^1 é hidrogênio, alquila, halo-alquila, alcoxila, alcóxi-alquila, ciclo-alquila, ciclo-alquil-alquila, alquil-ciclo-alquila, halo-alquil-ciclo-alquila, fenil-ciclo-alquila, halo-ciclo-alquila, fenil-halo-alquila ou R^{11} ;

A é $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, carbonila, $-C(O)O-$, $-SO_2-$ ou está ausente;

R^2 é hidrogênio, alquila, halo-alquila, ciclo-alquila, fenila ou fenil-alquila;

ou A, R^1 e R^2 , em conjunto, formam $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CF_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ou $-CH_2CH_2OCH_2-$;

R^3 é alquila, hidróxi-alquila, ciclo-alquila, fenila, fenil-alquila ou fenila substituída, em que a fenila substituída é fenila substituída com de um a três substituintes selecionados independentemente dentre alquila, halo-alquila, hidróxi-alquila, halo-alquiloxila, halogênio, pirazolila, imidazolila, benzo-imidazolila, 6-oxo-6H-piridazinila, alquil-6-oxo-6H-piridazinila, piperazinila, N-alquil-piperazinila, piperidinila, di-flúor-pirrolidinila, fenil-imidazolila, oxo-pirrolidinila, oxo-oxazolidinila, morfolinila, oxo-morfolinila, oxo-piridinila, 2-oxo-2H-pirazinila, di-flúor-piperidinila, halo-alquil-piperidinila, piperidinil-alcoxila e oxi-etaniloxila;

R^4 é hidrogênio, alquila, halo-alquila, alcoxila, alcóxi-alquila, ciclo-alquila, ciclo-alquiloxila, fenila, halo-fenila, feniloxila ou halo-feniloxila;

R⁵ e R⁶ são selecionados independentemente dentre hidrogênio, alquila, ciclo-alquila, alquinoxila, hidróxi-alquila, halo-alquila, halo-alquinoxila, fenila e fenil-alquinoxila;

ou R⁵ e R⁶ em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão vinculados formam ciclo-alquila, pirrolidinila ou piperidinila; e

R¹¹ é fenila, fenila substituída, tetra-hidropirranila, piridinila, alquil-piridinila, halo-alquil-piridinila, oxi-etanila, pirrolidinila, alquil-pirrolidinila, pirimidinila, halo-alquila pirimidinila, alquil-piperidinila, pirazolila ou pirazolila substituída, em que a fenila substituída e a pirazolila substituída são fenila e pirazolila substituídas com de um a três substituintes selecionados independentemente dentre alquila, halogênio, halo-alquila, alcóxila, alcóxi-carbonila, halo-fenila, halo-piridinila, oxo-di-hidro-piridinila e nitro;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0025] De acordo com outra concretização da presente invenção, R¹ é hidrogênio, alquila, halo-alquila, alcóxila, alcóxi-alquila, ciclo-alquila, ciclo-alquil-alquila, alquil-ciclo-alquila, halo-alquil-ciclo-alquila, fenil-ciclo-alquila, halo-ciclo-alquila, fenil-halo-alquila ou R¹¹.

[0026] De conformidade com outra concretização da invenção, R¹ é hidrogênio, alquila, flúor-alquila, fenil-flúor-alquila, alcóxila, alcóxi-metila, alquil-ciclo-propila, di-flúor-ciclo-propila, tri-flúor-metil-ciclo-propila, fenil-ciclo-propila, cloro-fenil-ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-hexila, tri-flúor-metil-ciclo-hexila, tri-flúor-metil-ciclo-butila ou ciclo-pentiloxila.

[0027] Além disso, de acordo com outra concretização, R¹ é hidrogênio, metila, etila, propila, butila, di-flúor-metila, tri-flúor-metila, tri-flúor-etila, penta-flúor-etila, tri-flúor-propila, fenil-tri-flúor-etila, metoxila, propiloxila, butiloxila, metóxi-metila, metil-ciclo-propila, di-flúor-ciclo-propila, tri-flúor-metil-ciclo-propila, fenil-ciclo-propila, cloro-fenil-ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-hexila, tri-flúor-metil-ciclo-hexila, tri-flúor-metil-ciclo-butila ou ciclo-pentiloxila.

[0028] Em conformidade com outra concretização da invenção, R¹ é ter-butila, tri-flúor-metil-ciclo-propila, metil-ciclo-propila ou cloro-fenil-ciclo-propila.

[0029] Constitui igualmente outra concretização da invenção um composto da fórmula (I) em que R¹ é alquila, halo-alquila ciclo-alquila, alquil-ciclo-alquila ou halo-fenil-ciclo-alquila.

[0030] Um composto da fórmula (I) em que R¹ é alquila, flúor-alquila ciclo-propila, alquil-ciclo-propila ou cloro-fenil-ciclo-propila é outra concretização da invenção.

[0031] Além disso, de acordo com uma concretização particular da invenção, A é -CH₂-, -CH₂CH₂-, carbonila ou está ausente.

[0032] De conformidade com outra concretização da invenção, A é carbonila.

[0033] Um composto da fórmula (I) em que R² é hidrogênio ou alquila é outra concretização da invenção.

[0034] Um composto da fórmula (I) em que R² é hidrogênio constitui uma concretização particular da invenção.

[0035] De acordo com uma concretização particular da invenção, alquila em R² é butila, em particular i-butila.

[0036] Além disso, de acordo com outra concretização da invenção, A, R¹ e R² em conjunto formam -CH₂CH₂-, -CH₂CF₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- ou -CH₂CH₂OCH₂-. Neste caso, um composto da fórmula (I) em que A, R¹ e R² em conjunto formam -CH₂CF₂CH₂- constitui uma concretização particular da invenção.

[0037] De acordo com outra concretização da invenção, R³ é alquila, hidróxi-alquila, ciclo-alquila, fenila ou fenila substituída, em que fenila substituída é fenila substituída com de um a três substituintes selecionados independentemente dentre alquila, halo-alquila, halo-alcoxila, hidróxi-alquila, halogênio, pirazolila, imidazolila, benzoimidazolila, 6-oxo-6H-piridazinila, alquila-6-oxo-6H-piridazinila, piperazinila, N-alquil-piperazinila, piperidinila, di-flúor-pirrolidinila, fenil-imidazolila, oxo-pirrolidinila, oxo-oxazolidinila, morfolinila, oxo-morfolinila, oxo-piridinila, 2-oxo-2H-pirazinila, di-flúor-piperidinila, tri-flúor-metil-piperidinila, piperidinil-metoxila e oxi-etaniloxila.

[0038] Além disso, de acordo com outra concretização, R³ é alquila, hidróxi-alquila, ciclo-alquila, fenila ou fenila substituída, em que o fenila substituída é fenila substituída com de um a três substituintes selecionados independentemente dentre metila, tri-flúor-metila, tri-flúor-etiloxila, tri-flúor-metoxila, hidróxi-metila, flúor, bromo, cloro, pirazolila, imidazolila, benzoimidazolila, 6-oxo-6H-piridazinila, alquila-6-oxo-6H-piridazinila, piperazinila, N-alquil-piperazinila, piperidinila, di-flúor-pirrolidinila, fenil-imidazolila, oxo-pirrolidinila, oxo-oxazolidinila, morfolinila, oxo-morfolinila, oxo-

piridinila, 2-oxo-2H-pirazinila, di-flúor-piperidinila, tri-flúor-metil-piperidinila, piperidinil-metoxila e oxietaniloxila.

[0039] Constitui uma concretização particular da invenção um composto da fórmula (I) em que R^3 é fenila substituída com um ou dois substituintes selecionados independentemente dentre cloro, tri-flúor-metila, tri-flúor-metoxila, tri-flúor-etiloxila e pirazolila.

[0040] Além disso, um composto da fórmula (I) em que R^3 é di-cloro-fenila, (cloro)(pirazolil)fenila, (cloro)(tri-flúor-etóxi-)fenila, (cloro)(tri-flúor-propoxil)fenila, tri-flúor-metil-fenila, (tri-flúor-etóxi-la)(tri-flúor-metil)fenila ou cloro-fenila é outra concretização particular da invenção.

[0041] Um composto da fórmula (I) em que R^3 é fenila substituída com um ou dois substituintes selecionados independentemente dentre halogênio, halo-alquila, halo-alcoxila e pirazolila é também uma concretização da invenção.

[0042] De acordo com uma concretização particular da invenção, R^4 é hidrogênio.

[0043] De acordo com outra concretização da invenção, R^5 é hidrogênio, alquila, ciclo-alquila ou fenila.

[0044] De conformidade com outra concretização da invenção, R^5 é hidrogênio, metila, ciclo-propila ou fenila.

[0045] Ainda de conformidade com outra concretização da invenção, R^6 é hidrogênio.

[0046] De acordo com uma concretização da invenção, R^5 e R^6 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam ciclo-alquila.

[0047] Além disso, um composto da fórmula (I) em que R^5

e R⁶ em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam ciclo-propila, ciclo-butila, ou ciclo-hexila é uma concretização particular da invenção.

[0048] Constitui mais outra concretização da invenção um composto da fórmula (I) em que R⁵ e R⁶ em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam ciclo-propila.

[0049] De acordo com uma concretização particular da presente invenção, R¹¹ é fenila, fenila substituída, tetra-hidropirânica, piridinila, alquil-piridinila, alquil-piridinila, oxi-etanila, pirrolidinila, alquil-pirrolidinila, pirimidinila, halo-alkil-pirimidinila, alquil-piperidinila, pirazolila ou pirazolila substituída, em que fenila substituída e pirazolila substituída são fenila e pirazolila cada uma delas sendo substituída com de um a três substituintes selecionados independentemente dentre halo-alkila, halogênio, alcóxila, alcóxi-carbonila, halo-alcóxila, halo-alkila, halo-fenila, halo-piridinila, oxo-di-hidro-piridinila e nitro.

[0050] De acordo com outra concretização particular da invenção, R¹¹ é fenila, fenila substituída, tetra-hidropirânica, piridinila, metil-piridinila, tri-flúor-metil-piridinila, oxi-etanila, pirrolidinila, metil-pirrolidinila, pirimidinila, tri-flúor-metil-pirimidinila, metil-piperidinila, pirazolila ou pirazolila substituída, em que a fenila substituída e a pirazolila substituída são fenila e pirazolila cada uma delas substituída com de um a três substituintes selecionados independentemente dentre metila, flúor, metóxila, metóxi-carbonila, tri-flúor-metóxila, tri-flúor-metila, cloro-fenila, flúor-fenila,

cloro-piridinila, oxo-di-hidro-piridinila e nitro.

[0051] De acordo com outra concretização da invenção, R¹¹ é fenila, flúor-fenila, cloro fenila, metóxi-fenila, metóxi-carbonil-fenila, tri-flúor- metil-fenila, nitro-fenila, tetra-hidro-piranila, piridinila, metil-piridinila, tri-flúor-metil-piridinila, oxi-etanila, pirrolidinila, metil-pirrolidinila, pirimidinila, tri-flúor-metil-pirimidinila, metil-piperidinila, pirazolila, metil-fenil-pirazolila, cloro-piridinil-metil-pirazolila, cloro-fenil-metil-pirazolila, flúor-fenil-metil-pirazolila ou oxo-di-hidro-piridinil-metil-pirazolila.

[0052] Os compostos da fórmula (I) expostos em seguida constituem concretizações particulares da invenção:

ciano-metil-amida de ácido (2S,4R) -4 - benzenossulfonil -1 -benzoil -pirrolidina -2 -carboxílico;
 ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -4 -benzenossulfonil -1 -benzil -pirrolidina -2 -carboxílico;
 ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -4 -benzenossulfonil -1 -ciclo-hexil-metil -pirrolidina -2 -carboxílico;
 ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -4 -benzenossulfonil -1 -(2,2,2 -tri-flúor-1 -fenil -etil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -4 -benzenossulfonil -1 -ciclo-hexano-carbonil -pirrolidina -2 -carboxílico;
 ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -1 -benzoil -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 - Benzenossulfonil -1 -benzoil -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 - benzenossulfonil -1 -(tetra-hidro -piran -4 -carbonil) -

pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -(2,2,2 -tri-flúor-1 -fenil -etil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(4 -flúor-benzoil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -Ciclo-hexano-carbonil -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(4 -flúor-benzoil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(4 -tri-flúor-metil -ciclo-hexano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

cloridrato de (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2,2,3,3,3 -penta-flúor-propil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -benzoil -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -ciclo-hexano-carbonil -

pirrolidina -2 -carboxílico;

éster etílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -
benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -
pirrolidina -1 -carboxílico;

ciclo-pentil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -
benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -
pirrolidina -1 -carboxílico;

4 -flúor-fenil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -
benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -
pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -benzenossulfonil) -1 -piridin -4 -il-metil -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -benzenossulfonil) -1 -etil -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -benzenossulfonil) -1 -fenetil -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida; de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -benzenossulfonil) -1 -ciclo-butil -pirrolidina -2 -
carboxílico

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -benzenossulfonil) -1 -ciclo-hexil -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -metil -amida de ácido (2S,4R) -4
-(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -metil -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -benzenossulfonil) -1 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -

pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(2,2 -di-flúor-etil) -

pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(4 -flúor-benzoil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -ciclo-hexano-carbonil -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -propionil -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(2 -metóxi-acetil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -oxi-etan -3 -il -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -1 -benzoil -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -1 -(4 -flúor-benzoil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -1 -(4 -metil -benzoil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2

-carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -1 -ciclo-hexano-carbonil -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -1 -(tetra-hidro -piran -4 -carbonil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -1 -(piridina -4 -carbonil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -1 -(1 -metil -piperidina -4 -carbonil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciclo-pentil-éster de ácido (2S,4R) -2 -(ciano-metil -carbamoil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(2,2,3,3,3 -penta-flúor-propil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(3,3,3 -tri-flúor-2 -metil -propil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(3,3,3 -tri-flúor-propil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido 6 -Benzenossulfonil -2,2 -di-flúor-tetra-hidro -pirrolidina -7a -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido 1 -Benzenossulfonil -6,6 -di-flúor-tetra-hidro -pirrolidina -7a -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido 1 -Benzenossulfonil -6,6 -di-

flúor-tetra-hidro -pirrolidina -7a -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -acetil
 -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -
 carboxílico;
 éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -
 benzenossulfo-nil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -
 pirrolidina -1 -carboxílico;
 isopropil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -
 benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -
 pirrolidina -1 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
 cloro -benzenossulfonil) -1 -(2,2,2 -tri-flúor-acetil) -
 pirrolidina -2 -carboxílico;
 ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -2 -(1 -ciano -ciclo-
 propil-carbamoil) -4 -(2,4 -di-metil -benzenossulfonil) -
 pirrolidina -1 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 -
 di-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -
 benzenossulfonil) -2 -[(ciano -fenil -metil) -carbamoil] -
 pirrolidina -1 -carboxílico;
 ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -
 benzenossulfonil) -2 -[(ciano -metil -fenil -metil) -
 carbamoil] -pirrolidina -1 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -Benzil
 -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2
 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -
 piridin -4 -il-metil -4 -(2 -tri-flúor-metil -
 benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(4 -Cloro -2 -metil -benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -cloro -2 -metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(ciano -fenil -metil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(ciano -metil -fenil -metil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -acetil -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2,2,2 -tri-flúor-acetil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -metil -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -2 -[(ciano -di-metil -metil) -carbamoil] -pirrolidina -1 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-butil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-hexil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-hexil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(ciano -di-metil -metil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-butil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -2 -(1 -ciano -ciclo-
propil-carbamoil) -4 -(2,3 -di-cloro -benzenossulfonil) -
pirrolidina -1 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,3 -
di-cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (R) -4 -(2 -Cloro
-benzenossulfonil) -1 -((S) -1 -metil -pirrolidina -2 -
carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -
propionil -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -
pirrolidina -2 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
Cloro -benzenossulfonil) -1 -(1 -metil -piperidina -4 -
carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -
metóxi-etil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -
pirrolidina -2 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
etil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -2 -(1 -ciano -ciclo-
propil-carbamoil) -4 -(2,4 -di-cloro -benzenossulfonil) -
pirrolidina -1 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 -
Di-cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -2 -(1 -ciano -ciclo-
propil-carbamoil) -4 -(2,6 -di-cloro -benzenossulfonil) -

pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,6 -
di-cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -2 -(1 -ciano -ciclo-
propil-carbamoil) -4 -(2 -hidróxi-metil -benzenossulfonil)
-pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
hidróxi-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -
carboxílico;

éster metílico de ácido 4 -[(2S,4R) -2 -(1 -Ciano -ciclo-
propil-carbamoil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -
benzenossulfonil) -pirrolidina -1 -carbonil] -benzóico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -Fenil
-4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2
-carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -2 -(1 -Ciano -ciclo-
propil-carbamoil) -4 -(2 -tri-flúor-metóxi-
benzenossulfonil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -2 -(1 -Ciano -ciclo-
propil-carbamoil) -4 -(2,4 -di-flúor-benzenossulfonil) -
pirrolidina -1 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -2 -(1 -Ciano -ciclo-
propil-carbamoil) -4 -(4 -imidazol -1 -il -
benzenossulfonil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
tri-flúor-metóxi-benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 -
di-flúor-benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -2 -[(Ciano -ciclo-propil

-metil) -carbamoil] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -Imidazol -1 -il -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(4 -bromo -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -Bromo -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -formil -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -pirazol -1 -il -benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -4 -piperidin -1 -il -benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4S,5R) -5 -(4 -flúor-fenil) -2 -isobutil -4 -metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -4 -flúor-benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2R,4S,5R) -2 -(1 -Ciano -ciclo-propil-carbamoil) -5 -(4 -flúor-fenil) -2 -isobutil -4 -metanossulfonil -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4S,5R) -4 -benzenossulfonil -5 -(4 -flúor-fenil) -2 -isobutil -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -Formil -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -pirazol -1 -il -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -imidazol -1 -il -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -4 -(2 -metil -propano -1 -sulfonil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -metil -propano -1 -sulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(4 -benzoimidazol -1 -il -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -4 -[4 -(3 -metil -6 -oxo -6H -piradizin -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -1 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -4 -[4 -(4 -metil -piperazin -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -1 -

carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -piperidin -1 -il -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -pirazol -1 -il -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(3,3 -di-flúor-pirrolidin -1 -il) -benzenossulfonil] -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -acetil -4 -(2 -cloro -4 -pirazol -1 -il -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -Acetil -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -Acetil -4 -(2 -cloro -4 -piperidin -1 -il -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -acetil -4 -(2 -cloro -4 -flúor-benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -piperidin -1 -il -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(4 -metil -piperazin -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -benzoimidazol -1 -il -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(3,3 -di-flúor-pirrolidin -1 -il) -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

éster metílico de ácido 4 -[(2S,4R) -2 -(ciano-metil -carbamoil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -1 -carbonil] -benzóico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(3 -metil -6 -oxo -6H -piradizin -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(4 -etil -piperazin -1 -il) -benzenossulfonil] -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2 -piperidin -1 -il -etóxi-) -benzenossulfonil] -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(4 -etil -piperazin -1 -il) -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(2 -metil -imidazol -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(2 -fenil -imidazol -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(2 -Oxo -pirrolidin -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(2 -oxo -oxazolidin -3 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(3,3 -Di-flúor-pirrolidin -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -morfolin -4 -il -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(3 -oxo -morfolin -4 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(2 -oxo -2H -piridin -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(2 -oxo -2H -pirazin -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(4 -etil -piperazin -1 -il) -benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(4 -etil -piperazin -1 -il) -benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -

cloro -4 -(4 -etil -piperazin -1 -il) -benzenossulfonil] -1
 -formil -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -Acetil
 -4 -(4 -imidazol -1 -il -2 -tri-flúor-metil -
 benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -acetil
 -4 -(4 -pirazol -1 -il -2 -tri-flúor-metil -
 benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
 cloro -4 -flúor-benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -
 carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
 cloro -4 -flúor-benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -
 ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
 cloro -4 -piperidin -1 -il -benzenossulfonil) -1 -formil -
 pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
 cloro -4 -pirazol -1 -il -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-
 flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -
 carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
 cloro -4 -pirazol -1 -il -benzenossulfonil) -1 -formil -
 pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
 cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -
 benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-
 carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
 cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -

benzenossulfonil] -1 -formil -pirrolidina -2 -carboxílico;
 ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -1 -fenil -4 -(2 -tri-
 flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -
 carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(4,4 -
 di-flúor-piperidin -1 -il) -benzenossulfonil] -2 -(1 -ciano
 -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(4 -tri-
 flúor-metil -piperidin -1 -il) -benzenossulfonil] -2 -(1 -
 ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -
 carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
 cloro -4 -(4 -tri-flúor-metil -piperidin -1 -il) -
 benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
 cloro -4 -(4,4 -di-flúor-piperidin -1 -il) -
 benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
 cloro -4 -(4 -tri-flúor-metil -piperidin -1 -il) -
 benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-
 carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
 cloro -4 -(4,4 -di-flúor-piperidin -1 -il) -
 benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-
 carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4S) -2 -(1 -Ciano -ciclo-
 propil-carbamoil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -
 benzenossulfonil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4S) -4 -(2 -
 tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -

carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(4 -metóxi-fenil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -morfolin -4 -il -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -4 -(2 -cloro -4 -morfolin -4 -il -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -piperazin -1 -il -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ciano-metil -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -Nitro -fenil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -4 -(2 -cloro -4 -pirazol -1 -il -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -nitro -fenil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 -di-cloro -benzenossulfonil) -1 -(2 -nitro -fenil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 -

di-cloro -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-
 propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 -
 di-cloro -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-
 butano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 -
 di-cloro -benzenossulfonil) -1 -(2,2 -di-flúor-ciclo-
 propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2,2,2 -
 tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -2 -(1 -ciano -ciclo-
 propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
 cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -
 (1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -
 2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (R) -4 -[2 -Cloro
 -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -
 pirrolidina -2 -carboxílico;
 ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(oxi-
 etan -3 -ilóxi) -benzenossulfonil] -2 -(1 -ciano -ciclo-
 propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
 cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -
 (1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -
 carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
 cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -
 (2,2 -di-metil -propionil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
 cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -

(2 -tri-flúor-metil -benzoil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -isobutiril -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(3 -metil -butiril) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(oxi-etan -3 -il-óxi) -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -formil -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -4 -[2 -cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(2 -tri-flúor-metil -pirimidin -4 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(3 -tri-flúor-metil

-piridin -2 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(3 -tri-flúor-metil -piridin -2 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 -di-cloro -benzenossulfonil) -1 -(3 -tri-flúor-metil -piridin -2 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -4 -(2,4 -di-cloro -benzenossulfonil) -1 -(3 -tri-flúor-metil -piridin -2 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(4 -etil -piperazin -1 -il) -benzenossulfonil] -1 -(3 -tri-flúor-metil -piridin -2 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(4 -etil -piperazin -1 -il) -benzenossulfonil] -1 -(3 -tri-flúor-metil -piridin -2 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(5 -metil -2 -fenil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(2 -cloro -piridin -4 -il) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(4 -cloro -fenil) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(4

-flúor-fenil) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[5 -metil -2 -(2 -oxo -1,2 -di-hidro -piridin -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -ciclo-propano-carbonil -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -4 -[2 -cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -ciclo-propano-carbonil -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -4 -[2 -cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(oxi-etan -3 -ilóxi) -benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(2,2 -di-metil -propionil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -4 -[2 -cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(2,2 -di-metil -propionil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(3,3,3 -tri-flúor-propionil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -2 -(1 -Ciano -ciclo-propil-carbamoil) -4 -[4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -flúor-2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2,2 -di-metil -propionil) -4 -(4 -flúor-2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -4 -[4 -(2,2,2 -tri-flúor-

etóxi-) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2,2 -di-metil -propionil) -4 -[4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(1 -fenil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(2,2 -di-metil -propionil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -isobutiril -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(3,3,3 -tri-flúor-propionil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(3 -metil -butiril) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -[4 -Cloro -2 -(2,2,2 - tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 - di-cloro -benzenossulfonil) -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -(2,4 -di-cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 - di-cloro -benzenossulfonil) -1 -(1 -fenil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 - di-cloro -benzenossulfonil) -1 -(2,2 -di-metil -propionil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 - di-cloro -benzenossulfonil) -1 -isobutiril -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 - di-cloro -benzenossulfonil) -1 -(3,3,3 -tri-flúor-propionil) -pirrolidina -2 -carboxílico; e

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 - di-cloro -benzenossulfonil) -1 -(3 -metil -butiril) -pirrolidina -2 -carboxílico.

[0053] Os compostos da fórmula (I) expostos em seguida constituem ainda outras concretizações particulares da invenção:

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 - Cloro -4 -pirazol -1 -il -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -

carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2,4 -Di-cloro -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(2,2 -di-metil -propionil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil

-ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -4 -[4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2,2 -di-metil -propionil) -4 -[4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico; e

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico.

[0054] Os compostos da fórmula (I) expostos em seguida constituem ainda outras concretizações particulares da invenção:

ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[5 -metil -2 -(2 -oxo -1,2 -di-hidro -piridin -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[5 -Metil -2 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(3 -Cloro -fenil) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(5 -metil -2 -tiazol -2 -il -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -(2,4 -di-flúor-benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -(2 -metil -propano -1 -sulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(2,2,2 -Tri-flúor-etóxi-) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(1 -metil -1H -pirazol -4 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -[1 -(3,4 -di-cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(1 -fenil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(2,2 -di-flúor-ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido {1 -[(2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carbonil] -ciclo-propil} -carbâmico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(1 -ciano -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(4 -cloro -fenil) -acetil] -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(2 -cloro -piridin -4 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(2 -fenil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(2 -fenil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(2 -metil -piridin -4 -il) -2 -tri-flúor-metil -

benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -4 -[4 -(1 -metil -1H -pirazol -4 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(1 -piridin -4 -il -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida e ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(2,2 -di-flúor-2 -fenil -acetil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

4 -cloro -fenil éster de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[2 -(2 -cloro -piridin -4 -il) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(1,5 -di-metil -1H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -ciclo-propil -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(1

-tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -4 -[4 -(2 -metil -piridin -4 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(2 -cloro -piridin -4 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2',4' -di-flúor-3 -tri-flúor-metil -bifenil -4 -sulfonil) -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(4 -metil -piperazin -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -benzenossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -benzenossulfonil -1 -[2 -(2 -cloro -piridin -4 -il) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2',4' -di-flúor-3 -tri-flúor-metil -bifenil -4 -sulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido (4 -{2 -[(2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -2 -(1 -ciano

-ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidin -1 -il] -2 -oxo -etil}
-ciclo-hexil) -carbâmico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(4
-Amino -ciclo-hexil) -acetil] -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -
tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(2
-Cloro -piridin -4 -il) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -
(4 -flúor-2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -
Flúor-2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -
2 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -
isopropil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-
metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[5 -
Metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -4 -
(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -
Bromo -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(1 -metil
-ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -
Ciclo-propil -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(1
-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(1 -
Metil -ciclo-propano-carbonil) -4 -[4 -(4 -metil -piperazin

-1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina
-2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4
-Bromo -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -[2 -cloro -4 -
(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -
2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(4
-acetil-amino -ciclo-hexil) -acetil] -4 -[2 -cloro -4 -
(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -
2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2,2 -
bis -(4 -cloro -fenil) -acetil] -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -
tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(5 -
metil -2 -m -tolil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-
metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4
-Carbamoil -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -[2 -cloro -
4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4
-cloro -fenil) -ciclo-butano-carbonil] -4 -[2 -cloro -4 -
(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -
2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(4
-cloro -fenil) -2 -metil -propionil] -4 -[2 -cloro -4 -
(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -
2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4S) -4 -[2 -

cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -
(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -
2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
Cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -tri-flúor-metóxi-
fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
Cloro -benzenossulfonil) -1 -[2 -(4 -cloro -fenil) -2 -
metil -propionil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
Cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-
butano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
Cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(3,4 -di-cloro -fenil) -
ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
Cloro -benzenossulfonil) -1 -(1 -piridin -4 -il -ciclo-
propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(5 -
metil -1H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -
benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -
(4 -fenil -tetra-hidro -piran -4 -carbonil) -pirrolidina -2
-carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -
{1 -[4 -(1 -metil -1H -pirazol -4 -il) -fenil] -ciclo-
propano-carbonil} -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[5 -
Metil -2 -(2 -metil -piridin -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -
4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
Cloro -4 -(4 -metil -piperazin -1 -il) -benzenossulfonil] -
1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -{2 -
cloro -4 -[4 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -piperazin -1 -il] -
benzenossulfonil} -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-
carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -4 -di-metil-amino -benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-
flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
cloro -4 -(4 -isopropil -piperazin -1 -il) -
benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-
carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -
(3 -metil -oxi-etano -3 -carbonil) -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -
[1 -(4 -flúor-fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina
-2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(4
-ter-butyl -piperazin -1 -il) -2 -cloro -benzenossulfonil]

-1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -
pirrolidina -2 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -{2 -
Cloro -4 -[4 -(2 -metóxi-etil) -piperazin -1 -il] -
benzenossulfonil} -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-
carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
cloro -4 -(4 -ciclo-propil -piperazin -1 -il) -
benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-
carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -((S) -
2 -Cloro -4 -hexa-hidro -pirrolo[1,2 -a]pirazin -2 -il -
benzenossulfonil) -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-
carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2,5 -
Di-metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -
benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
Cloro -4 -(5,6 -di-hidro -8H -[1,2,4]triazolo[4,3 -
a]pirazin -7 -il) -benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-
metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -
carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4
-Cloro -fenil) -ciclo-pentano-carbonil] -4 -[2 -cloro -4 -
(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -
2 -carboxílico;
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -
(1 -fenil -ciclo-hexano-carbonil) -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 - (1 -p -tolil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (R) -4 -[2 -Cloro -4 -(4 -metil -piperazin -1 -il) -benzenossulfonil] -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[5 -Metil -2 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -4 -[4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -isopropil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -[4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -1 -(2 -isopropil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -[4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -[1 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -

[1 -(3 -tri-flúor-metil -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -4 -flúor-benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil)
-ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -benzenossulfonil) -1 -(naftaleno -2 -sulfonil) -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4
-cloro -fenil) -ciclo-hexano-carbonil] -4 -[2 -cloro -4 -
(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -
2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -benzenossulfonil) -1 -(4 -cloro -benzenossulfonil) -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -
(Bifenil -4 -sulfonil) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(5 -
Metil -2 -piradizin -3 -il -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -
tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -
Ciclo-hexil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-
flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -
Benzil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-
metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -1 -(2 -

Ciclo-hexil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -1 -(2 -Benzil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -Ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -(4 -oxazol -5 -il -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(4 -metil -piperazin -1 -il) -benzenossulfonil] -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -4 -imidazol -1 -il -benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2 -metil -imidazol -1 -il) -benzenossulfonil] -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -Cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -(2 -cloro -4 -pirazol -1 -il -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -

azetidin -1 -il -2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -
cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(4
-ter-butil -piperazin -1 -il) -2 -cloro -benzenossulfonil]
-1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
cloro -4 -(4 -ciclo-propil -piperazin -1 -il) -
benzenossulfonil] -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-
carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(3
-cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -[2 -cloro -4 -
(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -
2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(3
-bromo -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -[2 -cloro -4 -
(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -
2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(3
-metóxi-fenil) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-
flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -1 -[2 -(3
-Metóxi-fenil) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-
flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
Tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(5 -tri-flúor-metil
-[1,3,4]tiadiazol -2 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2 -isopropil -imidazol -1 -il) -benzenossulfonil] -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -ter-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -isobutil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -1 -(2 -isobutil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2 -metóxi-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido 1 -Bifenil -2 -il -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -flúor-2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido 1 -naftalen -1 -il

-4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(4 -bromo -fenil) -[1,3]dioxolano -2 -carbonil] -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(1 -naftalen -1 -il -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(1 -naftalen -2 -il -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -imidazo[4,5 -c]piridin -1 -il -benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -imidazo[4,5 -c]piridin -5 -il -benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(2,6 -di-metil -piridin -4 -il) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(5 -metil -2 -quinolin -4 -il -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(2 -ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido 4 -(2 -Tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -(3 -tri-flúor-metil -fenil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido 1 -(2 -ter-butil -fenil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(3 -acetil-amino -fenil) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -1 -[2 -(3 -acetil-amino -fenil) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido 1 -(3 -Ciano -fenil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-butano carbonil] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(6 -cloro -piridin -3 -il) -ciclo-propano-carbonil] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido 1 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[5 -ciclo-propil -2 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido 4 -[2 -(1 -Ciano -ciclo-propil-carbamoil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidin -1 -il] -piperidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propil-metil] -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -1 -(5 -tri-flúor-metil -[1,3,4]tiadiazol -2 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido 1 -(3 -Tri-flúor-metóxi-fenil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-benzenossulfonil) -1 -[1 -(6 -cloro -piridin -3 -il) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(4 -metil -piperazin -1 -il) -benzenossulfonil] -1 -[1 -(6 -cloro -piridin -3 -il) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico; composto com ácido fórmico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -

cloro -4 -(4 -isopropil -piperazin -1 -il) -
benzenossulfonil] -1 -[1 -(6 -cloro -piridin -3 -il) -
ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico; com-
posto com ácido fórmico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(4 -
ter-butyl -piperazin -1 -il) -2 -cloro -benzenossulfonil]
-1 -[1 -(6 -cloro -piridin -3 -il) -ciclo-propano-carbonil]
-pirrolidina -2 -carboxílico; composto com ácido fórmico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -{2 -
Cloro -4 -[4 -(2 -metóxi-etil) -piperazin -1 -il] -
benzenossulfonil} -1 -[1 -(6 -cloro -piridin -3 -il) -
ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico; com-
posto com ácido fórmico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -((S) -
2 -Cloro -4 -hexa-hidro -pirrolo[1,2 -a]pirazin -2 -il -
benzenossulfonil) -1 -[1 -(6 -cloro -piridin -3 -il) -
ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico; com-
posto com ácido fórmico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
Cloro -4 -(4 -ciclo-propil -piperazin -1 -il) -
benzenossulfonil] -1 -[1 -(6 -cloro -piridin -3 -il) -
ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico; com-
posto com ácido fórmico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -4 -metóxi-benzenossulfonil) -1 -(2 -ciclo-butyl -5 -
metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -
benzil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -cloro -4 -
metóxi-benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (R) -1 -[1 -(6 -

Cloro -piridin -3 -il) -ciclo-propano-carbonil] -4 -[2 -
cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (R) -4 -[2 -Cloro
-4 -(2 -metóxi-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -[1 -(6 -cloro
-piridin -3 -il) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -
carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -
Benzil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -cloro -
benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -4 -pirazol -1 -il -benzenossulfonil) -1 -[1 -(6 -
cloro -piridin -3 -il) -ciclo-propano-carbonil] -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(6
-Cloro -piridin -3 -il) -ciclo-propano-carbonil] -4 -[2 -
cloro -4 -((S) -2,2,2 -tri-flúor-1 -metil -etóxi-) -
benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -4 -imidazol -1 -il -benzenossulfonil) -1 -[1 -(6 -
cloro -piridin -3 -il) -ciclo-propano-carbonil] -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (6R,7aS) -6 -(2 -
cloro -4 -flúor-benzenossulfonil) -1 -ciano -tetra-hidro -
pirrolidina -7a -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(1 -
benzo[1,3]dioxol -5 -il -ciclo-propano-carbonil) -4 -[2 -
cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -
pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -

cloro -4 -flúor-benzenossulfonil) -1 -(2 -Ciclo-butil -5 -
 metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(5 -
 ter-butil -2 -metil -2H -pirazol -3 -carbonil) -4 -[2 -
 cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -
 pirrolidina -2 -carboxílico;
 ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -4 -metóxi-
 benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -
 pirrolidina -1 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -
 ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(4 -flúor-2
 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -
 carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -
 ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -[4 -(4 -
 metil -piperazin -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -
 benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
 Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -
 (2 -naftalen -1 -il -[1,3]dioxolano -2 -carbonil) -
 pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -
 ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -[4 -(2,2,2 -
 tri-flúor-etóxi-) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -
 pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -1 -(2 -
 Ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -[4 -(2,2,2 -
 tri-flúor-etóxi-) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -
 pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -

Metil -5 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -1H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(3 -Cloro -4 -flúor-fenil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4S) -1 -(3 -Cloro -4 -flúor-fenil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -flúor-2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -ciclo-butil -5 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -Ciclo-butil -5 -ciclo-propil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(5 -tri-flúor-metil -[1,3,4]tiadiazol -2 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(5 -ciclo-propil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(4 -metil -piperazin -1 -il) -benzenossulfonil] -1 -(2 -Ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -

pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(3 -metanossulfonil -fenil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(3,3 -di-flúor-azetidin -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(4 -metil -piperazin -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(3 -cloro -[1,2,4]tiadiazol -5 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

benzil-éster de ácido 4 -{5 -[(2S,4R) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidin -1 -il] -3 -metil -pirazol -1 -il} -piperidina -1 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(5 -metil -2 -piperidin -4 -il -2H -pirazol -3 -il) -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -pirimidin -2 -il -4 -(2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -Cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -

Cloro -benzenossulfonil) -1 -(6 -cloro -1H -indazol -3 -
carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
Cloro -benzenossulfonil) -1 -[(R) -2 -(4 -cloro -fenil) -2
-hidróxi -acetil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

ter-butil-éster de ácido [(R) -2 -[(2S,4R) -4 -(2 -Cloro -
benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -
pirrolidin -1 -il] -1 -(4 -cloro -fenil) -2 -oxo -etil] -
carbâmico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
Cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -metil -tiazol -2 -il)
-ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
Cloro -benzenossulfonil) -1 -[2 -(5 -cloro -pirimidin -2 -
il) -acetil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -
Ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -[4 -(3,3 -
di-flúor-azetidín -1 -il) -2 -tri-flúor-metil -
benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -
ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(4 -pirazol
-1 -il -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -pirrolidina
-2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[(R) -
2 -amino -2 -(4 -cloro -fenil) -acetil] -4 -(2 -cloro -
benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
cloro -benzenossulfonil) -1 -[2 -(4 -cloro -benzil) -5 -
metil -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -

ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -(4 -
 pirimidin -4 -il -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil) -
 pirrolidina -2 -carboxílico;

(2S,4R) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -1 -(1 -Ciclo-butil -3
 -metil -1H -pirazol -5 -il) -4 -(4 -(1 -metil -1H -pirazol
 -5 -il) -2 -(tri-flúor-metil)fenil-sulfonil)pirrolidina -2
 -carboxamida;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (R) -4 -(2 -Cloro
 -benzenossulfonil) -1 -[2 -(4 -cloro -fenil) -2 -(2,2,2 -
 tri-flúor-etilamino) -acetil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
 cloro -benzenossulfonil) -1 -[2 -(3 -tri-flúor-metil -
 pirazol -1 -il) -acetil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-
 propil-metanossulfonil -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-
 propano- carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4
 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -ciclo-propil-
 metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico;

(2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil- sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-
 propil) -1 -(1 -(4 -flúor-fenil) ciclo-propano carbonil)
 pirrolidina -2 -carboxamida;

(2S,4R) -1 -(1 -(4 -bromo-fenil)ciclo-propano carbonil) -4
 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) pir-
 rolidina -2 -carboxamida;

(2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-
 propil) -1 -(1 -(4 -(tri-flúor-metil)fenil) ciclo-propano
 carbonil)pirrolidina -2 -carboxamida;

(2S,4R) -1 -(1 -(3 -cloro-fenil)ciclo-propano carbonil) -4
 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-

propil)pirrolidina -2 -carboxamida;
 (2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -1 -(1 -(3 -(tri-flúor-metil)fenil) ciclo-propano carbonil)pirrolidina -2 -carboxamida;
 (2S,4R) -1 -(2 -(4 -cloro-fenil)propanoil) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) pirrolidina -2 -carboxamida;
 (2S,4R) -1 -(2 -(4 -cloro-fenil)propanoil) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) pirrolidina -2 -carboxamida;
 (2S,4R) -1 -(2 -(4 -cloro-fenil) -3 -metil-butanoil) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) pirrolidina -2 -carboxamida;
 ter-butil 4 -(4 -cloro-fenil) -4 -((2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -2 -(1 -ciano-ciclo-propil carbamoil) pirrolidina -1 -carbonil)piperidina -1 -carboxilato;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[2 -(4 -cloro -fenil) -2 -morfolin -4 -il -acetil] -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[2 -(4 -cloro -fenil) -2 -morfolin -4 -il -acetil] -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[2 -(4 -cloro -fenil) -2 -morfolin -4 -il -acetil] -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[2 -(3,4 -di-cloro -fenil) -2,2 -di-flúor-acetil] -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo propil) -1 -(1 -p -tolil-ciclo-propano-carbonil) pirrolidi-

na -2 -carboxamida;

(2S,4R) -1 -(1 -(4 -cloro -2 -flúor-fenil)ciclo-propano carbonil) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano ciclo-propil) pirrolidina -2 -carboxamida;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -metanossulfonil -1 -(1 -tri-flúor-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(2S,4R,5S) -5 -(4 -ter-butil-fenil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -4 -(fenil-sulfonil) -2 -(2 -(fenil-sulfonil)etil) pirrolidina -2 -carboxamida;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[2 -(4 -cloro -fenil) -2,2 -di-flúor-acetil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(2,4 -di-cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[2 -(4 -cloro -3 -flúor-fenil) -acetil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -benzil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -cloro -3 -flúor-fenil) -ciclo-propano carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido 4 -benzenossulfonil -5 -(4 -ter-butil -fenil) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -metanossulfonil -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -

il) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -benzil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico;
 ter-butil-éster de ácido (2S,4R) -4 -(2 -alilóxi -benzenossulfonil) -2 -(1 -ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidina -1 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(1 -hidróxi-metil -ciclo-propano-carbonil) -4 -[4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -2 -tri-flúor-metil -benzenossulfonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(1 -hidróxi-metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -alilóxi -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -1 -(1 -metil -ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[(R) -2 -alil-amino -2 -(4 -cloro -fenil) -acetil] -4 -(2 -alilóxi -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -(3,3 -di-flúor-azetidin -1 -il)fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -1 -(1 -ciclo-butil -3 -metil -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida;
 (2S,4R) -1 -(1 -(4 -cloro-fenil)ciclo-propano-carbonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -4 -(fenil-sulfonil)pirrolidina -2 -carboxamida;
 (2S,4R) -4 -(benzil-sulfonil) -1 -(1 -(4 -cloro-fenil)ciclo

propano-carbonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil)pirrolidina -2 -carboxamida;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -iodo -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(2,4 -di-cloro -5 -metóxi-fenil) -ciclo-propano carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(2,4 -di-cloro -5 -flúor-fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(2 -cloro -piridin -4 -il) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico;

(2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -(3,3 -di-flúor-azetidín -1 -il)fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida;

(2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo propil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -tiopiran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -Ciclo-

propil-metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(2 -cloro -piridin -4 -il) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -Ciclo-propil-metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -Ciclo-propil-metanossulfonil -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -Bromo -naftalen -1 -il) -ciclo-propano-carbonil] -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -cloro -fenóxi) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -Cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -4 -(difetil -metanossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(4 -Bromo -fenil metanossulfonil) -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(4 -ter-butil -piperazin -1 -il) -fenil metanossulfonil] -1 -[1 -(4 -cloro -fenil) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina

-2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(2 -ciclo-hexil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano-ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(4R) -4 -[(2 -cloro-fenil)sulfonil] -N -(1 -ciano-ciclo propil) -1 -[1 -(1,1 -di-óxido-tetra-hidro -2H -tiopiran -4 -il) -3 -metil -1H -pirazol -5 -il] -L -prolinamida;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2-cloro -4 -(3,3 -di-flúor-azetidín -1 -il) -benzenos -sulfonil] -1 -(2 -ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(2 -ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(4 -ter-butil -piperazin -1 -il) -2 -cloro -benzenossulfonil] -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;

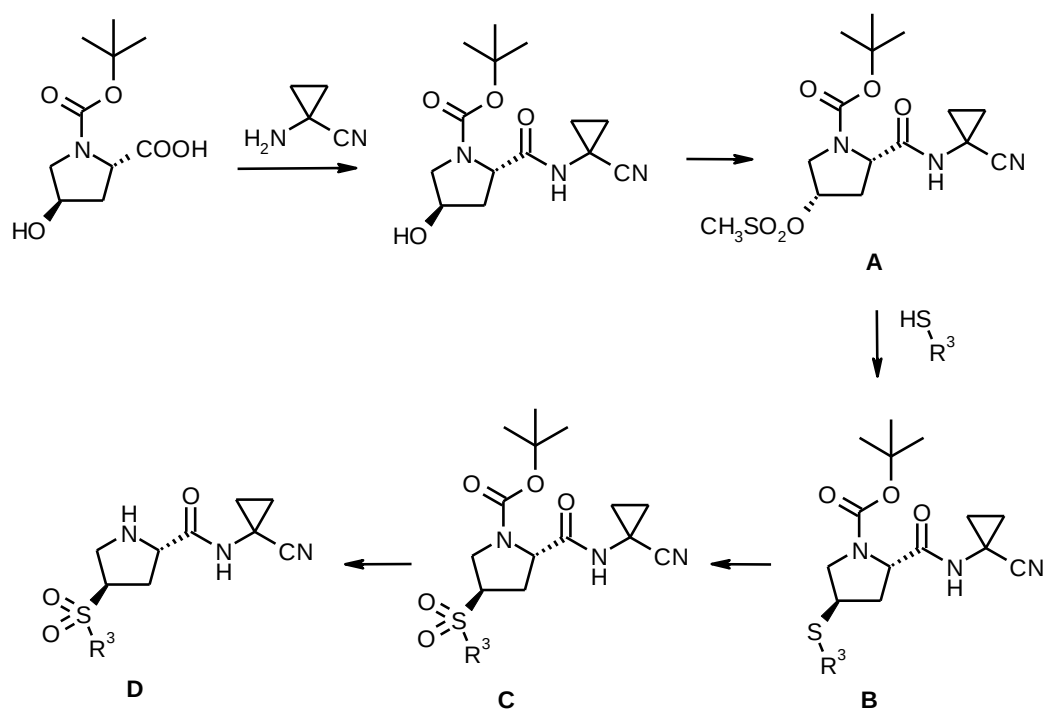
(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;

(1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(3,3 -di-flúor-azetidín -1 -il) -benzenossulfonil] -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3

-il) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -
 cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -
 (5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2
 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(4
 -ter-butyl -piperazin -1 -il) -2 -cloro -benzenossulfonil]
 -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina
 -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
 cloro -benzenossulfonil) -1 -(3 -cloro -[1,2,4]tiadiazol -5
 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico;
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
 Cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(3 -fenil -
 propil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico;
 e
 (1 -ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -
 Cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(2 -morfolin -4
 -il -etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -
 carboxílico.

[0055] Os compostos da presente invenção podem ser pre-
 parados, por exemplo, por meio dos procedimentos sintéticos
 gerais descritos em seguida.

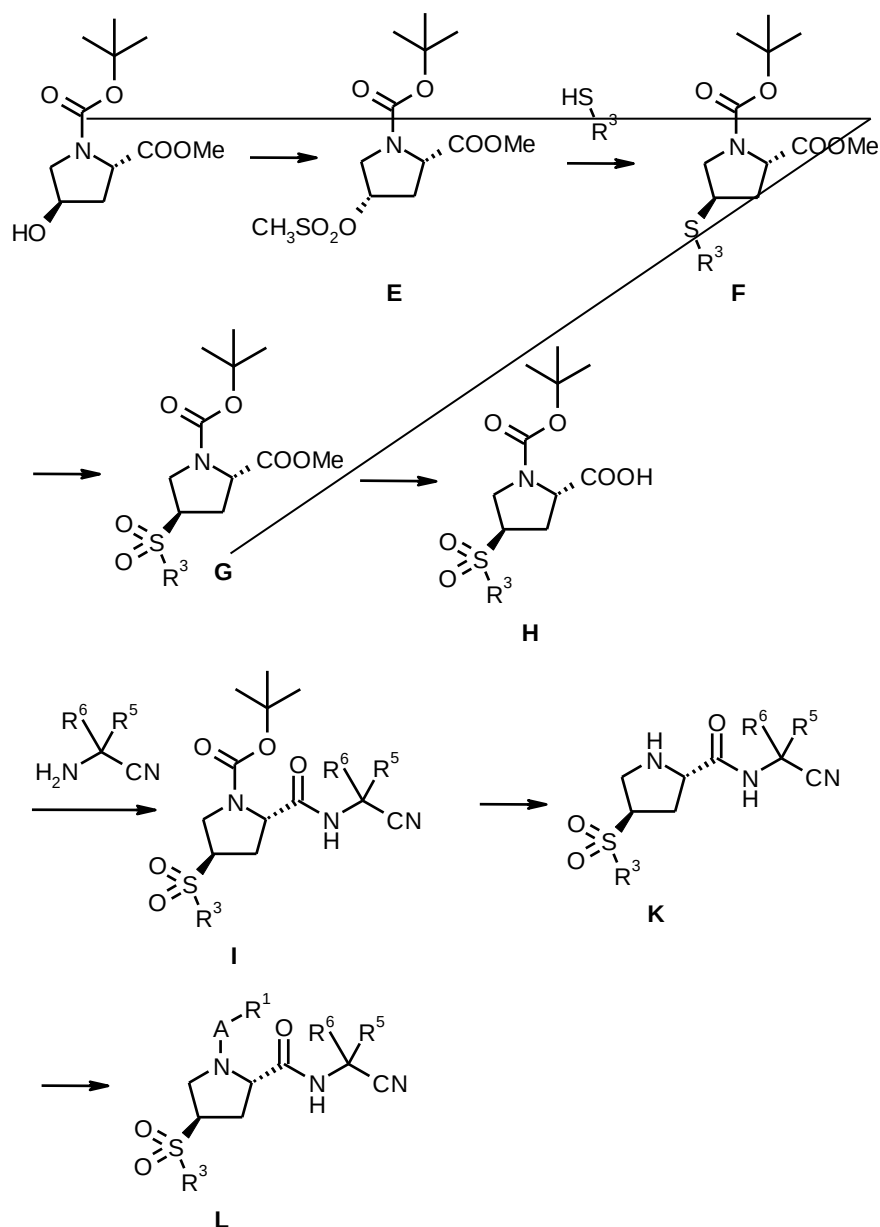
Esquema 1



[0056] Faz-se reagir derivados de cis-4-hidroxila proli-
na protegidos ortogonalmente, tais como 1-ter-butil-éster
de ácido (2S,4S)-4-hidróxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico,
com um derivado de amino-ceto-nitrila apropriado na presen-
ça de um dos vários reagentes de acoplamento de amida, tais
como BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT;
DCC/HOBT, e outros similares, para produzir a correspon-
dente amida. A amida é levada a reagir com um cloreto de sul-
fonila, tal como Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl ou anidrido trí-
flico para fornecer o composto **A**. A reação de **A** com tióis,
na presença de uma base apropriada, tais como NaH, LiHMDS,
DIPEA, TEA, e similares, proporciona os compostos do tipo
B. A oxidação do tio-éter obtido é realizada por meio de
um agente de oxidação apropriado, tais como H₂O₂, oxona,
MCPBA, e similares, para fornecer os compostos **C**. O grupo
de proteção é removido, no caso de Boc como grupo de prote-
ção, com TFA, HCl ou ácido fórmico em um solvente apropri-

ado, tais como THF, dioxana, CH_2Cl_2 , e outros similares, para fornecer o composto final **D**.

Esquema 2



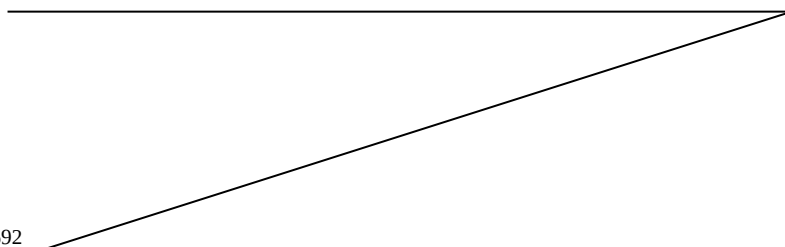
PG = grupo de proteção (por exemplo, Cbz, Boc, Fmoc); LG = grupo de saída (por exemplo, F, Cl, Br, I).

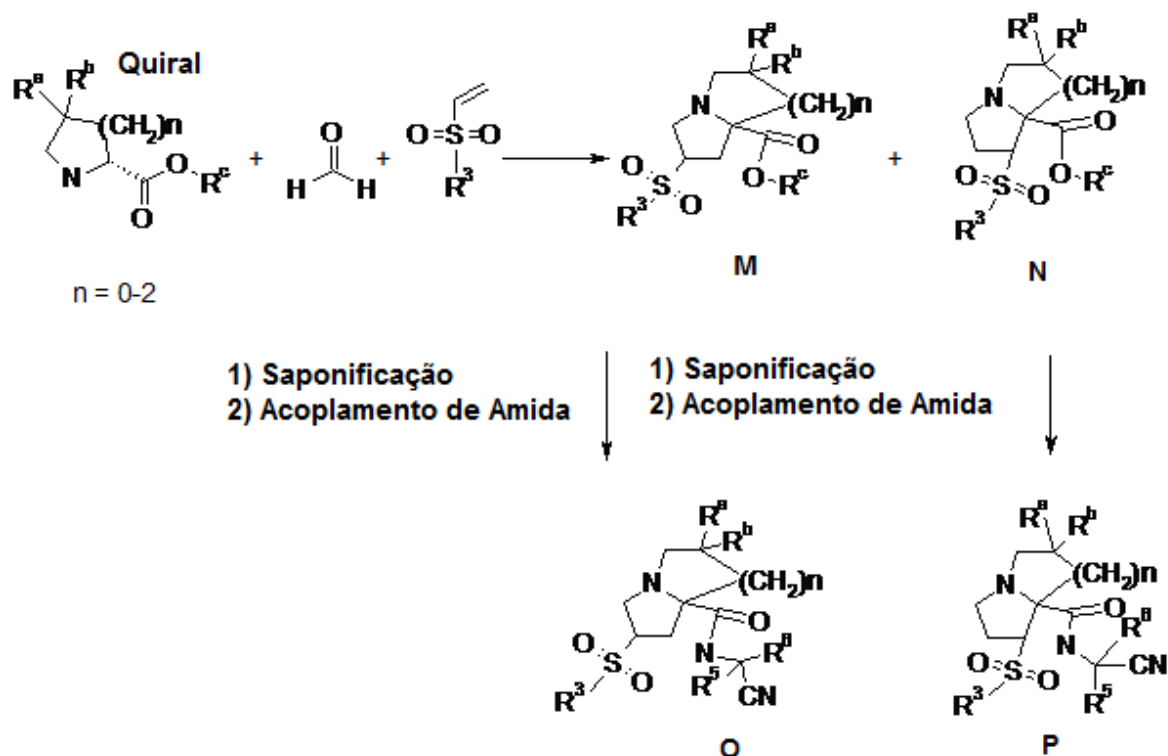
[0057] Derivados cis-4-hidroxila prolina protegidos ortogonalmente, tais como 1-ter-butil-éster 2-éster metílico

de ácido (2S/4S)-4-hidroxila-pirrolidina-1,2-dicarboxílico, são levados a reagir com um cloreto de sulfonila apropriado, tal como Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl ou anidrido trifílico para fornecer o composto **E**. A reação de **E** com tióis na presença de uma base apropriada, tais como NaH, LiHMDS, DIPEA, TEA, e similares, proporciona os compostos do tipo **F**. A oxidação do tio-éter obtido é realizada por meio de um agente de oxidação apropriado, tais como H₂O₂, Oxona, MCPBA, e similares, para fornecer os compostos **G**. Saponificação com uma base, tais como LiOH, NaOH, KOH ou K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, e similares, ou por meio de ácidos proporciona os compostos **H**. O acoplamento por amida de **H** com derivados de amino acetonitrila é alcançado por meio de um de vários reagentes de acoplamento, tais como BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, e similares, para fornecer o composto **I**. Os compostos **K** são obtidos por meio de desproteção do composto **I** seja com ácidos tais como TFA, ácido fórmico, HCl, e similares, ou por meio de bases tais como piperidinas. As aminas de prolina **K** podem ser então modificadas com agentes de alquilação, tais como R¹-Hal (Hal = Cl, Br, I, TfO, e similares,) e aldeídos/cetonas ou agentes de acilação, tais como ácidos carboxílicos, cloretos de ácidos carboxílicos, anidridos, anidridos misturados, cloretos de sulfonila, e similares, para fornecer os compostos **L**.

[0058] Adicionalmente, os compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com os procedimentos sintéticos expostos em seguida.

Esquema 3



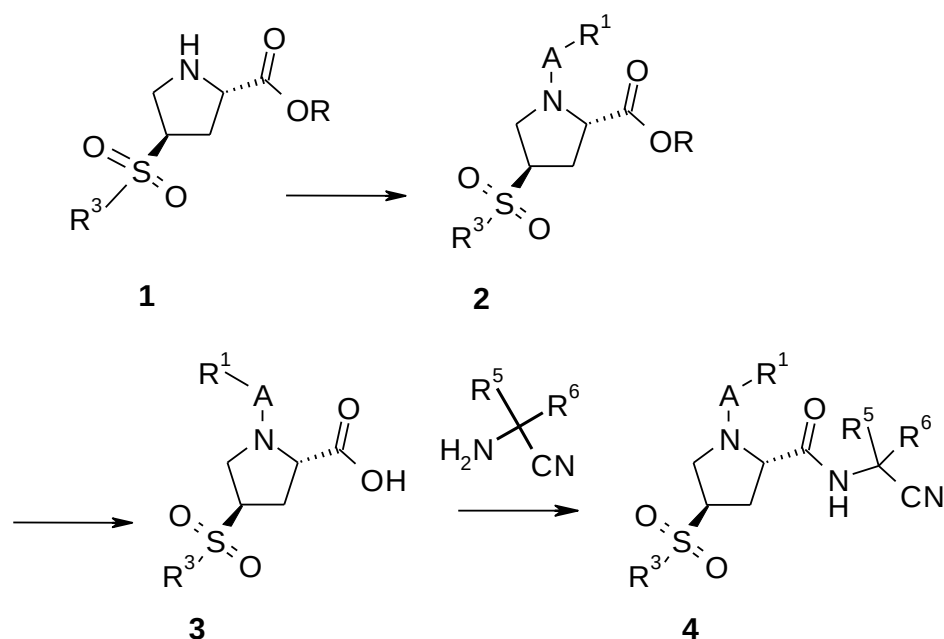


[0059] R^a e R^b são selecionados independentemente dentre hidrogênio e flúor. R^c é alquila ou benzila, preferentemente metila, etila ou benzila.

[0060] Um derivado de aminoácido cíclico carboxila protegido opcionalmente substituído, tais como metil-éster de L-prolina, benzil-éster de L-prolina, etil-éster de L-prolina, metil-éster de 4,4-di-flúor-L-prolina, etil-éster de 4,4-di-flúor-L-prolina, benzil-éster de 4,4-di-flúor-L-prolina, e os correspondentes derivados de homo-prolina, é condensado com formaldeído na presença de uma vinil-sulfona apropriada. Os régios isômeros de pirrolizina obtidos **M** e **N** são saponificados com uma base, tais como LiOH, NaOH, KOH ou K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , e similares, ou por meio de rendimentos de ácidos ou por meio de hidrogenação catalítica para fornecer os correspondentes ácidos que são levados a reagir com derivados de amino acetonitrila sob condições de

acoplamento de amida na presença de um dos vários reagentes de acoplamento tais como BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, e similares, para fornecer os compostos **O** e **P**.

Esquema 4

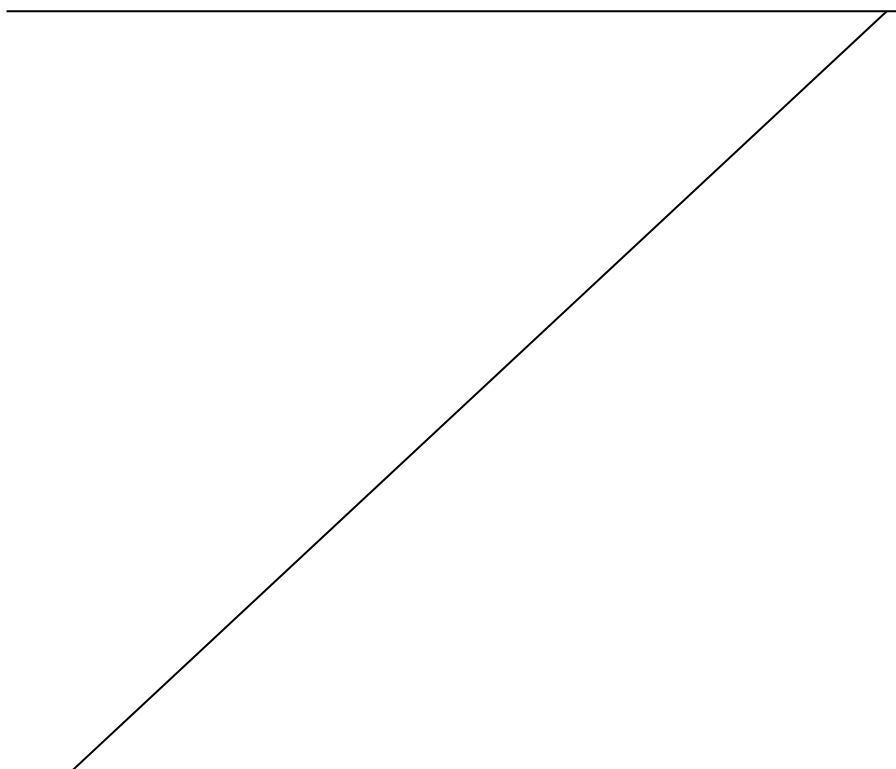


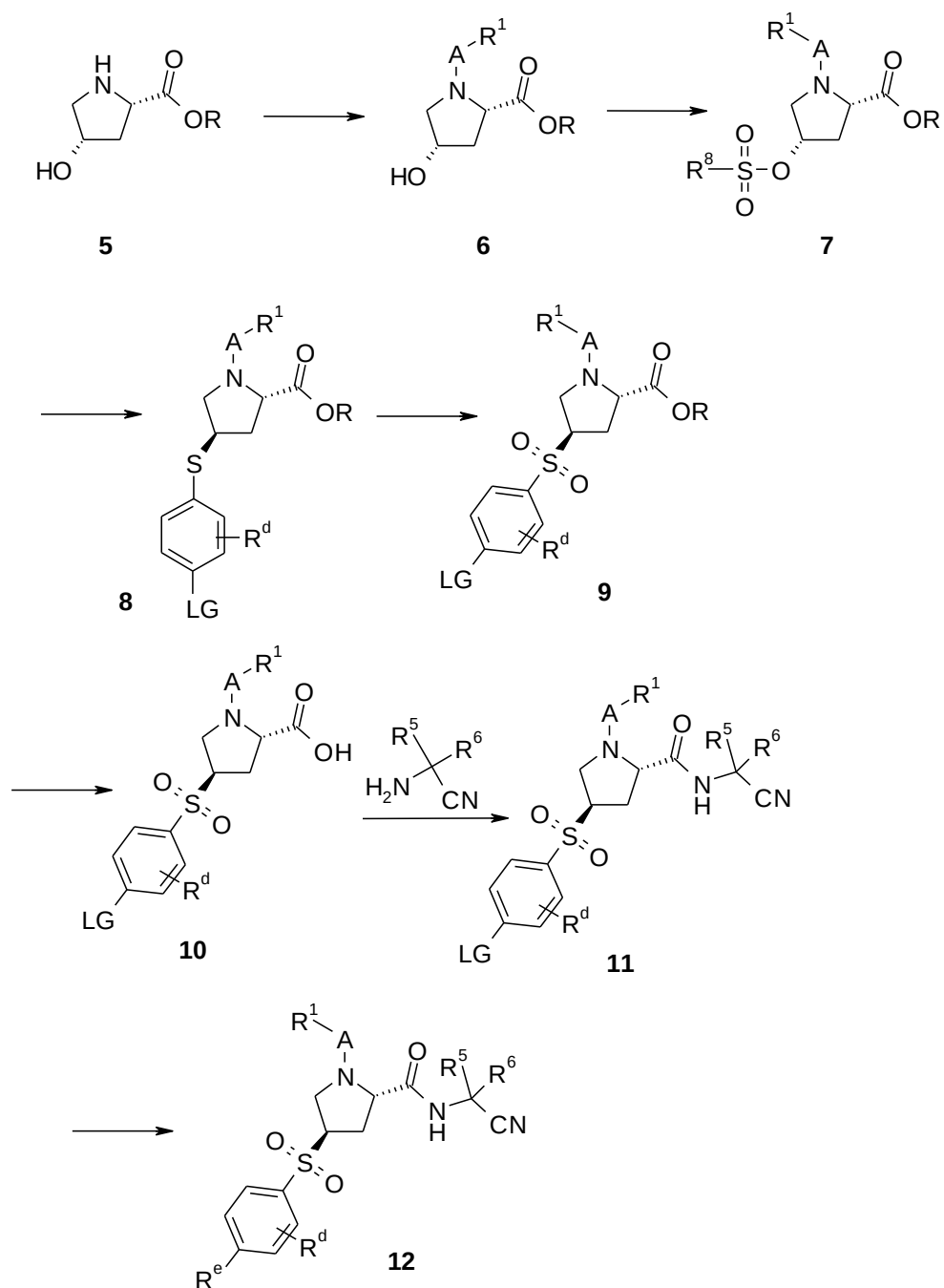
[0061] R é metila, etila, isopropila ou ter-butila.

[0062] Os compostos do tipo **1**, preparados por meio dos métodos descritos anteriormente ou por métodos análogos, podem ser convertidos para derivados de N-arila do tipo **2** (em que R¹ = R¹¹) por meio de métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, por meio de N-arilação promovida por cobre ou paládio utilizando-se ácidos borônicos de arila ou ésteres borônicos de arila como fonte de arila e vários tipos de sais de paládio ou cobre com ou sem ligantes, eventualmente na presença de aditivos, tais como bases ou oxigênio. De uma maneira alternativa, os compostos do tipo **2** em que R¹ = R¹¹ podem ser preparados por meio de substituição nucleofílica aromática com doadores de arila

adequados. Essas reações são realizadas sob temperatura ambiente ou com aquecimento, eventualmente na presença de uma base. A saponificação com uma base tais como LiOH, NaOH, KOH ou K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , e similares, ou por meio de ácidos proporciona os compostos **3**. O acoplamento por amida de **3** com derivados de amino acetonitrila é realizado por meio de um dos vários reagentes de acoplamento, tais como BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, e similares, ou por meio da formação de um anidrido misturado com alquila - cloroformiatos semelhantes a cloroformiato de etila ou cloroformiato de *i*-butila seguida por meio de reação com um amino acetonitrila, para fornecer os compostos **4**.

Esquema 5





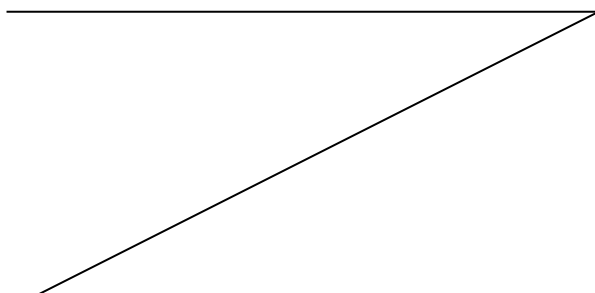
[0063] R é metila, etila, isopropila ou ter-butila.

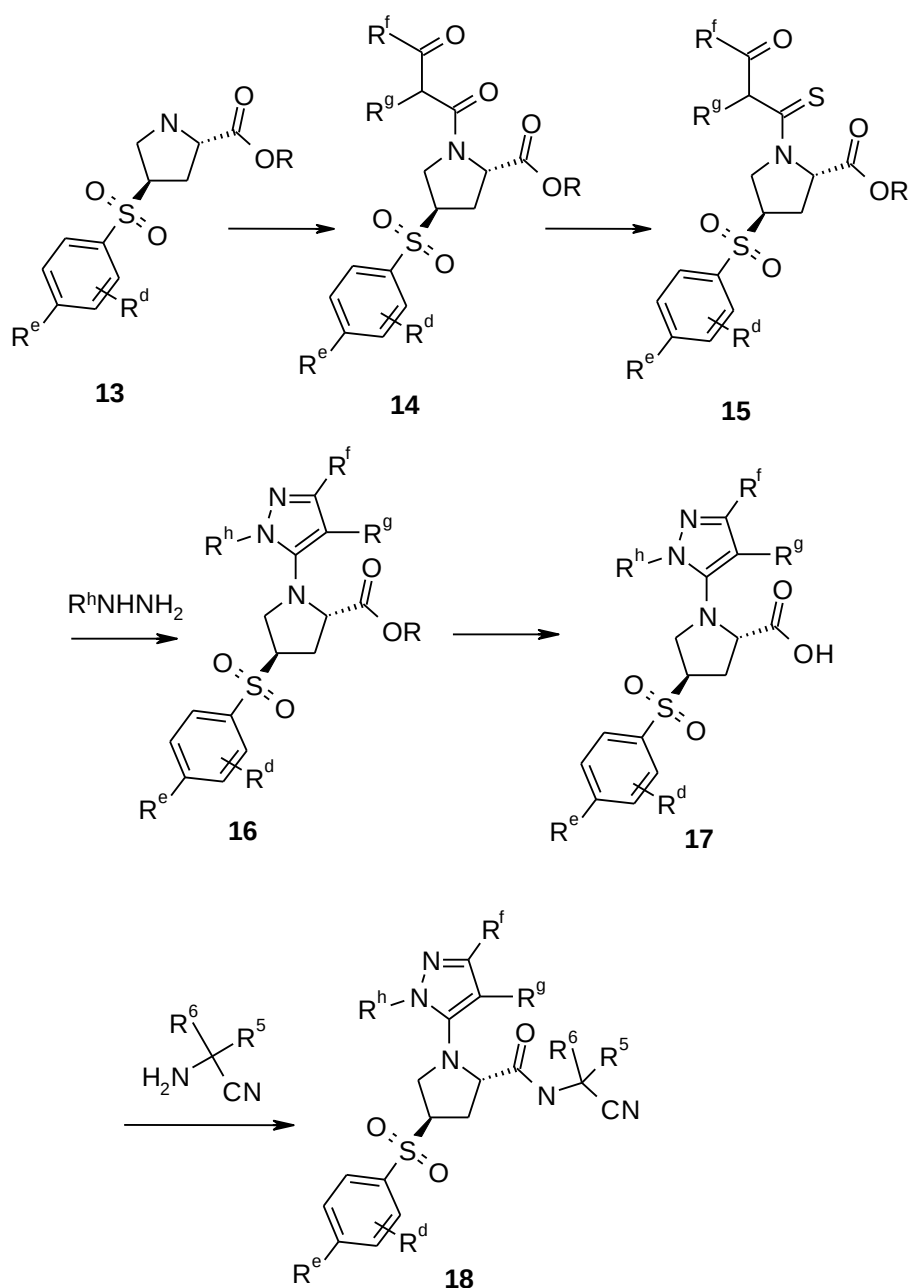
[0064] R⁸ é alquila, fenila, p-toluíla, m-toluíla, p-halo-fenila, p-nitro-fenila ora m-nitro-fenila, com preferência metila, etila, fenila, p-toluíla, m-toluíla, p-bromo-fenila, p-nitro-fenila ora m-nitro-fenila. R^d é hi-

drogênio, metila, flúor-, cloro ou tri-flúor-metila. R^e é alquila, halo-alquila, hidróxi-alquila, halo-alquiloila, halogênio, pirazolila, imidazolila, benzo-imidazolila, 6-oxo-6H-piridazinila, alquila-6-oxo-6H-piridazinila, piperazinila, N-alquil-piperazinila, piperidinila, di-flúor-pirrolidinila, fenil-imidazolila, oxo-pirrolidinila, oxo-oxazolidinila, morfolinila, oxo-morfolinila, oxo-piridinila, 2-oxo-2H-pirazinila, di-flúor-piperidinila, halo-alquil-piperidinila, piperidinil-alcoxila ou oxi-etaniloila. R^e é de preferência metila, tri-flúor-metila, tri-flúor-etiloila, tri-flúor-metoxila, hidróxi-metila, flúor-, bromo, cloro, pirazolila, imidazolila, benzo-imidazolila, 6-oxo-6H-piridazinila, alquil-6-oxo-6H-piridazinila, piperazinila, N-alquil-piperazinila, piperidinila, di-flúor-pirrolidinila, fenil-imidazolila, oxo-pirrolidinila, oxo-oxazolidinila, morfolinila, oxo-morfolinila, oxo-piridinila, 2-oxo-2H-pirazinila, di-flúor-piperidinila, tri-flúor-metil piperidinila, piperidinil-metoxila ou oxi-etaniloila.

[0065] Os ésteres de alquila prolina *Cis*-hidroxila **5** podem ser convertidos para os compostos do tipo **6** em que R¹ = R¹¹ por meio de métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, por meio de N-arilação promovida por cobre ou paládio utilizando-se ácidos borônicos de arila ou ésteres borônicos de arila como fonte de arila e vários tipos de sais de paládio ou cobre com ou sem ligantes, eventualmente na presença de aditivos tais como bases ou oxigênio. De uma maneira alternativa, os compostos do tipo **6** em que R¹ = R¹¹ podem ser preparados por meio da substituição de nucleófilos aromáticos com doadores de arila adequados.

Essas reações são realizadas sob temperatura ambiente ou com aquecimento, eventualmente na presença de uma base. Os compostos do tipo **6** são levados a reagir com um cloreto de sulfonila apropriado, tais como Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl ou anidrido trifílico para fornecer o composto **7**. A reação de **7** com tiofenóis, os quais eventualmente contêm um grupo de saída apropriado (por exemplo, F, Cl, Br, I, e similares), na presença de uma base apropriada, tais como NaH, LiHMDS, DIPEA, TEA, e similares, proporciona compostos do tipo **8**. A oxidação do obtido é realizada por meio de um agente de oxidação apropriado, tais como H₂O₂, oxona, MCPBA, e similares, para fornecer os compostos **9**. A saponificação com uma base, tais como LiOH, NaOH, KOH ou K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, e similares, ou por meio de ácidos proporciona os compostos **10**. O acoplamento por amida de **10** com derivados de amino acetonitrila é realizado por meio de um dos vários reagentes de acoplamento, tais como BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, e similares, ou por meio da formação de um anidrido misturado com alquila - cloroformiatos tais como cloroformiato de etila ou cloroformiato de *i*-butila seguida pela reação com um amino acetonitrila, para fornecer o composto **11**. O resíduo R^e, se desejado, pode ser introduzido seja por meio de substituição aromática nucleofílica com aminas, álcoois ou meta-des heteroaromáticas na presença de uma base (por exemplo, DIEA, TEA, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, e similares,) ou por meio de reações de acoplamento catalisadas por metal para fornecer os compostos **12**.



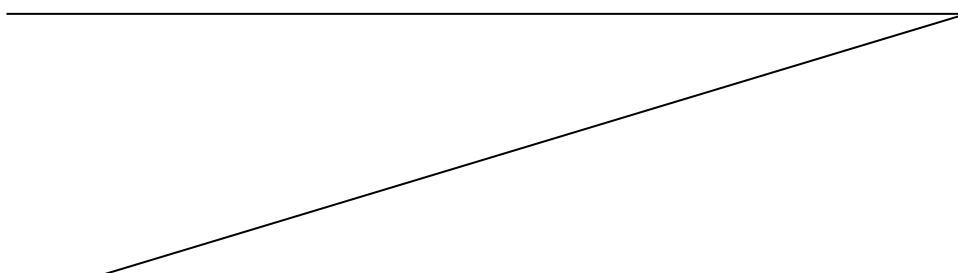
Esquema 6

[0066] R , R^d e R^e são tais como definidos anteriormente.

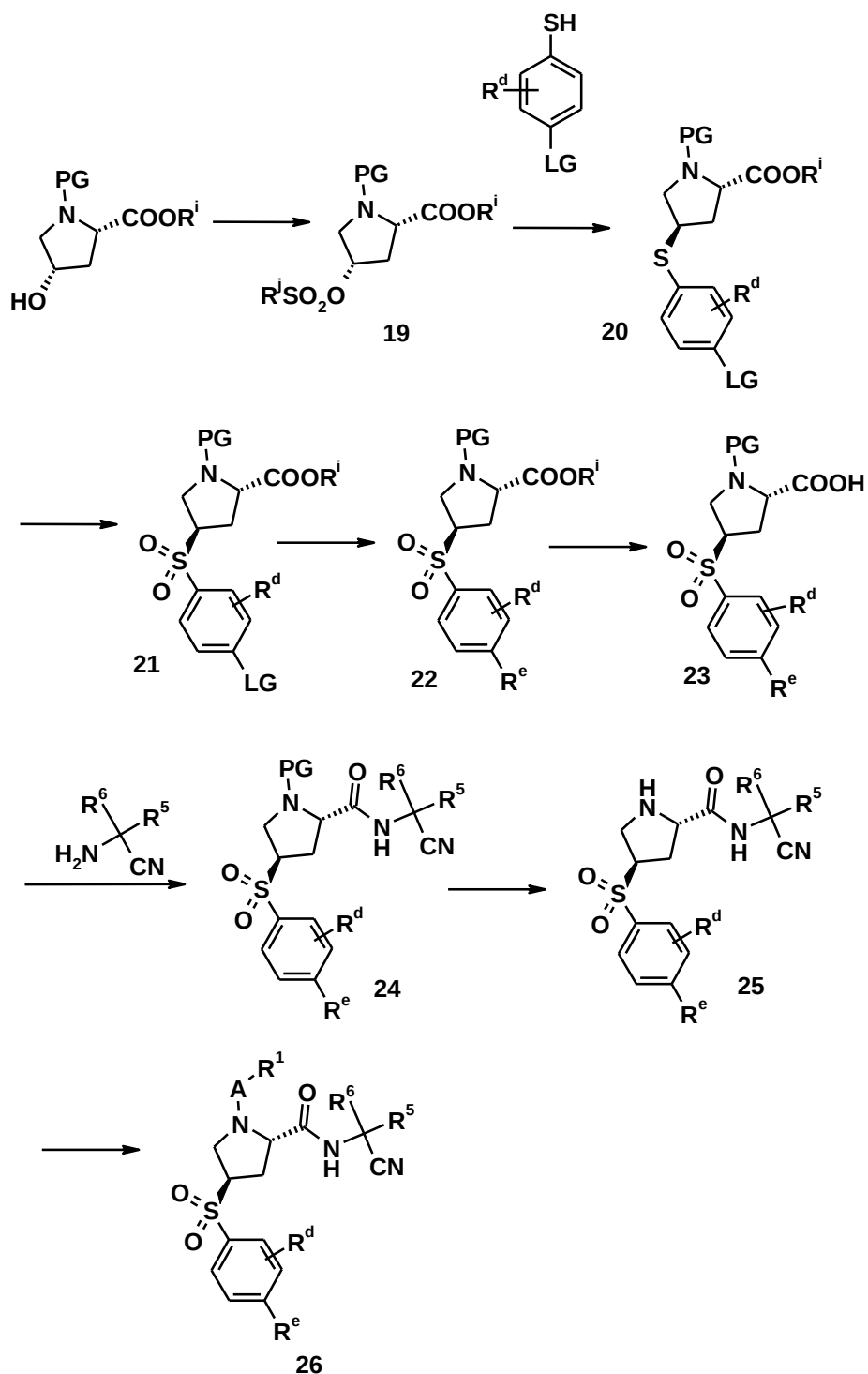
[0067] R^f , R^g e R^h são selecionados independentemente dentre alquila, halogênio, halo-alquila, alcóxila, alcóxi-carbonila, halo fenila, halo-piridinila, oxo-di-hidro-piridinila e nitro, de preferência são selecionados inde-

pendentemente dentre metila, flúor-, metoxila, metóxi-l carbonila, tri-flúor-metoxila, tri-flúor-metila, cloro-fenila, flúor-fenila, cloro-piridinila, oxo-di-hidro-piridinila e nitro.

[0068] Os compostos do tipo **13**, preparados por meio dos métodos descritos anteriormente ou por métodos análogos, podem ser convertidos para as β -ceto amidas do tipo **14** por meio de reação com um β -ceto éster apropriado, tipicamente um *ter*-butila β -ceto éster sob condições de troca térmica, de acordo com métodos conhecidos na técnica. A conversão para a correspondente tio-amida **15** pode ser facilmente obtida, por exemplo, com reagente de Lawesson. A ciclização para os pirazóis **16** é obtida por meio de tratamento com uma hidrazina sob condições térmicas. Opcionalmente, a conversão de β -ceto amidas **14** para pirazóis **16** também pode ser realizada em uma reação em um vaso. A saponificação com uma base, tais como LiOH, NaOH, KOH ou K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, e similares, ou por meio de ácidos produz os compostos **17**. O acoplamento por amida de **17** com derivados de amino acetonitrila é realizado por meio de um dos vários reagentes de acoplamento. tais como BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, e similares, ou por meio da formação de um anidrido misturado com cloroformatos de alquila, tais como cloroformiato de etila ou cloroformiato de *i*-butila seguida por meio de reação com um amino acetonitrila, para fornecer os compostos **18**.



Esquema 7



PG = grupo de proteção (por exemplo, Cbz, Boc, Fmoc); LG = grupo de saída (por exemplo, F, Cl, Br, I). Rⁱ =

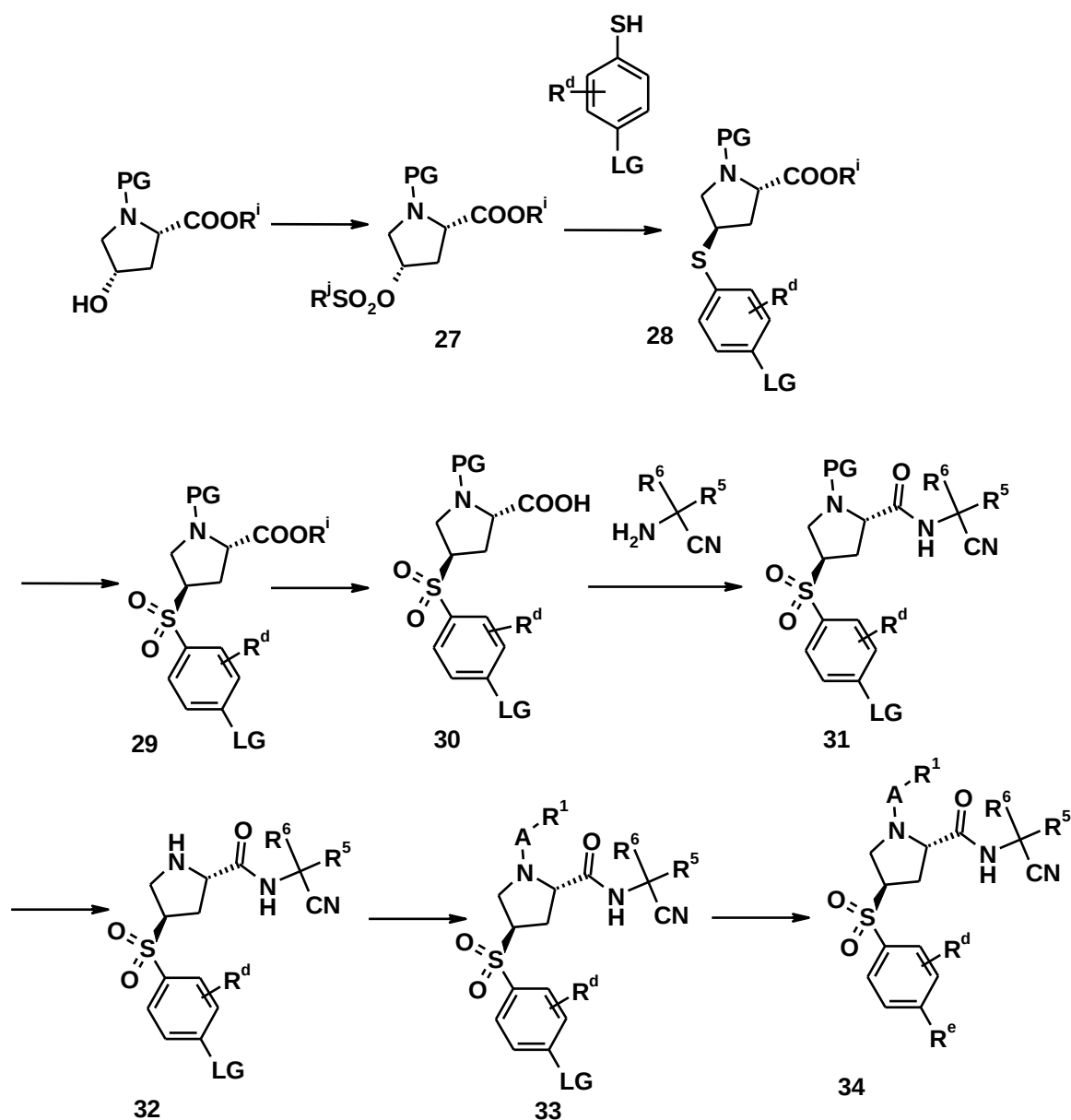
metila, etila, CF₃, isopropila, fenila, 4-metil-fenila, 3-metil-fenila, 4-nitro-fenila, 3-nitro-fenila, 4-bromo-fenila ou 3-bromo-fenila.

[0069] Derivados de cis-4-hidroxila prolina protegidos ortogonalmente, tais como 1-ter-butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4S)-4-hidroxila -pirrolidina -1,2-dicarboxílico são levados a reagir com um cloreto de sulfonyl apropriado, tais como Mes-Cl, Nos-Cl, Tos-Cl ou anidrido trifílico para fornecer o composto **19**. A reação de **19** com tiofenóis, que contêm um grupo de saída apropriado (por exemplo, F, Cl, Br, I, e similares), na presença de uma base apropriada, tais como NaH, LiHMDS, DIPEA, TEA, e similares, produz compostos do tipo **20**. A oxidação do tio-éter obtido é realizada por meio de um agente de oxidação apropriado, tais como H₂O₂, oxona, MCPBA, e similares, para fornecer os compostos **21**. O resíduo R^e pode ser introduzido seja por meio de substituição aromática nucleofílica com aminas, álcoois ou metades heteroaromáticas na presença de uma base (por exemplo, DIEA, TEA, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, e similares), ou por meio de reações de acoplamento catalisadas por metal para fornecer os compostos **22**. A saponificação com uma base, tal como LiOH, NaOH, KOH ou K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, e similares, ou por meio de ácidos proporciona os compostos **23**. O acoplamento da amida de **23** com derivados de amino acetonitrila é realizado por meio de um dos vários reagentes de acoplamento, tais como BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT; DCC/HOBT, e similares, para fornecer o composto **24**. Os compostos **25** são obtidos por meio de desproteção do composto **24** com seja ácidos, tais como, TFA, ácido fórmico, HCl, e similares,

ou por meio de bases tais como piperidinas. As aminas de prolina **25** podem ser então modificadas com agentes de alquilação, tais como R^1 -Hal (Hal = Cl, Br, I, TfO, e similares,) e aldeídos / cetonas ou agentes de acilação, tais como ácidos carboxílicos, cloretos de ácidos carboxílicos, anidridos, anidridos misturados, cloretos de sulfonila, e similares, para fornecer os compostos **26**.

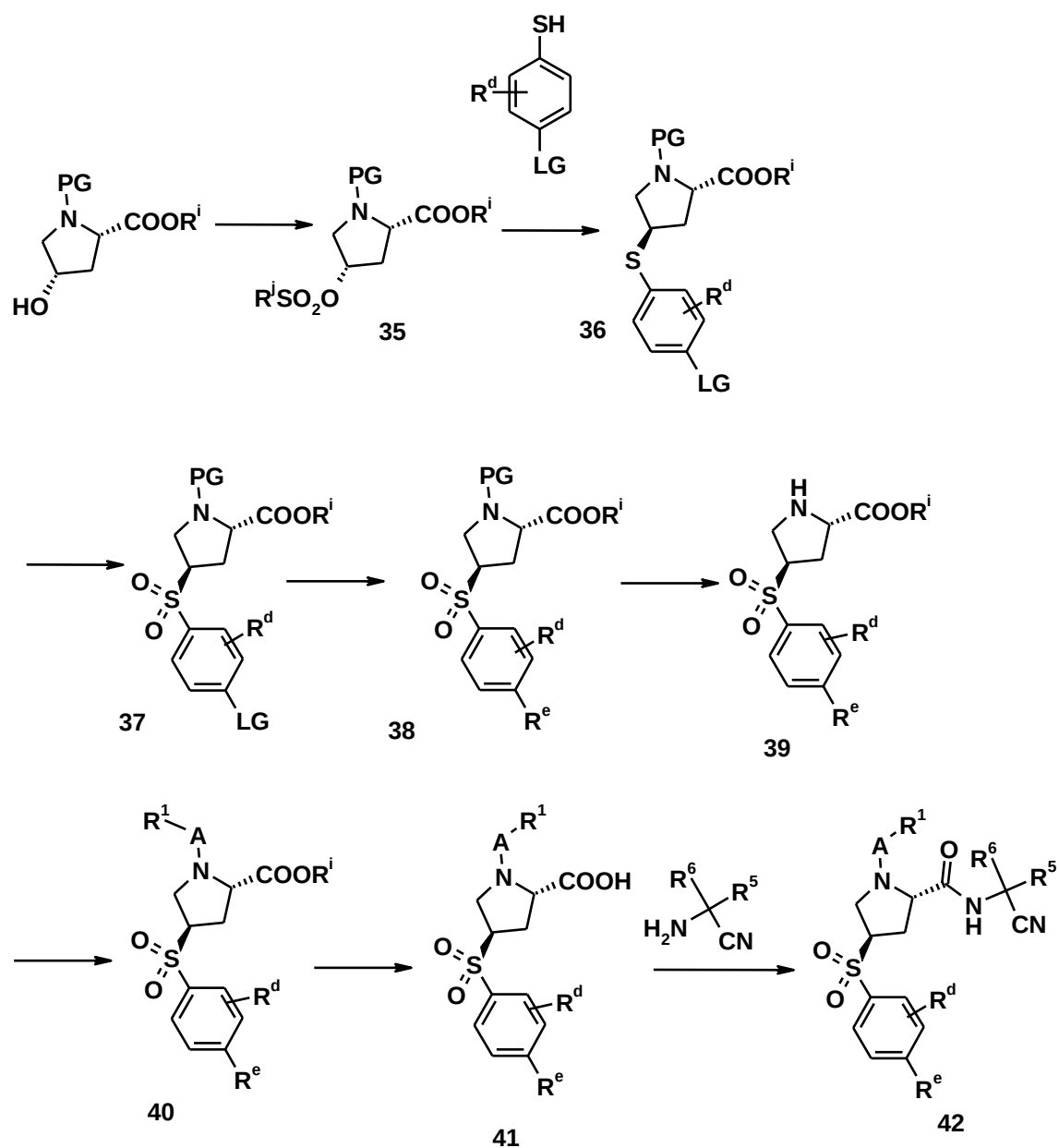
[0070] De uma maneira alternativa, os compostos podem ser preparados por meio da sequência de reações do esquema 8 utilizando-se condições de reação similares àquelas que foram descritas anteriormente. Nesta sequência, R^e é introduzido na etapa final proveniente de **33** para **34**.

Esquema 8

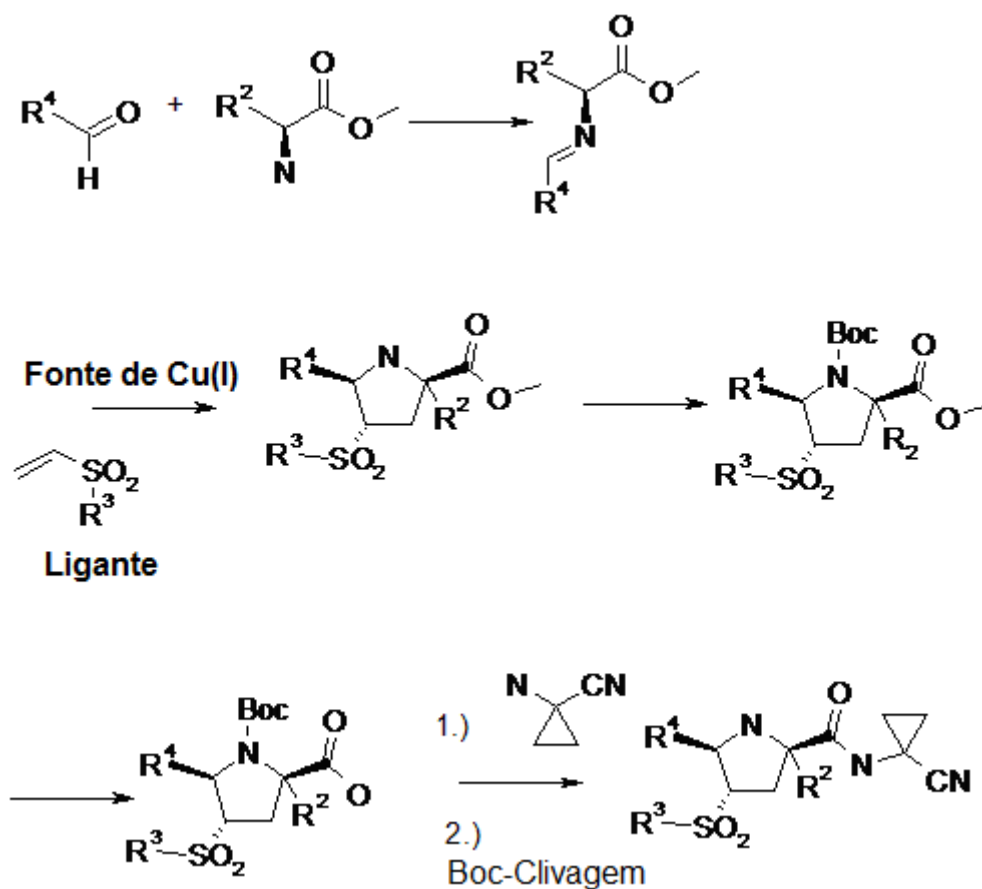


[0071] De uma maneira alternativa, os compostos podem ser preparados por meio da sequência de reação do esquema 9 utilizando-se condições de reação similares àquelas descritas anteriormente. Nesta sequência, H₂N-C(R⁵R⁶)-CN é introduzido na etapa final de **41** para **42**.

Esquema 9



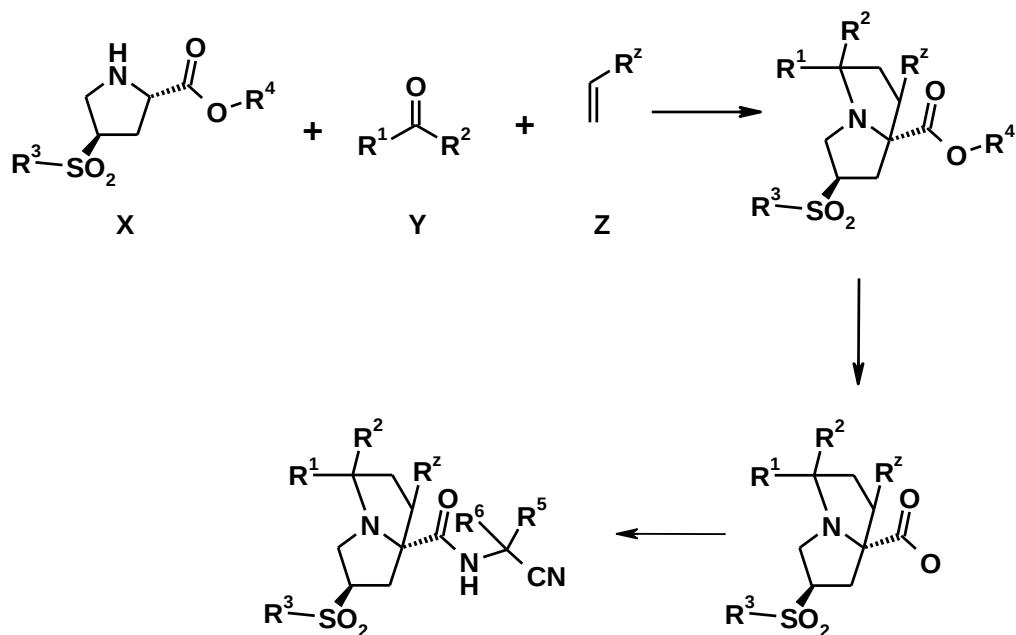
Esquema 10



[0072] Os derivados de pirrolidina tetra-substituídos foram preparados em analogia aos procedimentos descritos em J.C. Carretero et al., *Org. Lett.*, Vol. 8, No. 9, **2006**, 1795-1798. Um aminoácido adequado é condensado com um aldeído para fornecer a correspondente imina na presença de um agente de desidratação, tais como Na₂SO₄, CaCl₂, MgCl₂, peneiras moleculares e similares, na presença de uma Fonte de Cu(I), tais como CuClO₄, CuOAc ou uma fonte de Ag(I), uma vinil-sulfona substituída e um ligante quirais, tais como Binap, Chiraphos, Norphos, Josiphos, Mandyphos, Taniaphos e similares, ocorre a reação de ciclo adição 1,3-dipolar. A proteção subsequente com um grupo de proteção apropriado, tais como Boc, Fmoc, Cbz, e similares, e sapo-

nificação com LiOH, NaOH, e similares, proporciona o correspondente aminoácido N-protetido. A reação de o aminoácido com ciclo-propil-amino acetonitrila na presença de um reagente de acoplamento de amida adequado, tais como CDI, EDCI, DIC, DCC, HATU, TBTU, BOP, PyBop e subsequente desproteção proporciona os compostos finais.

Esquema 11

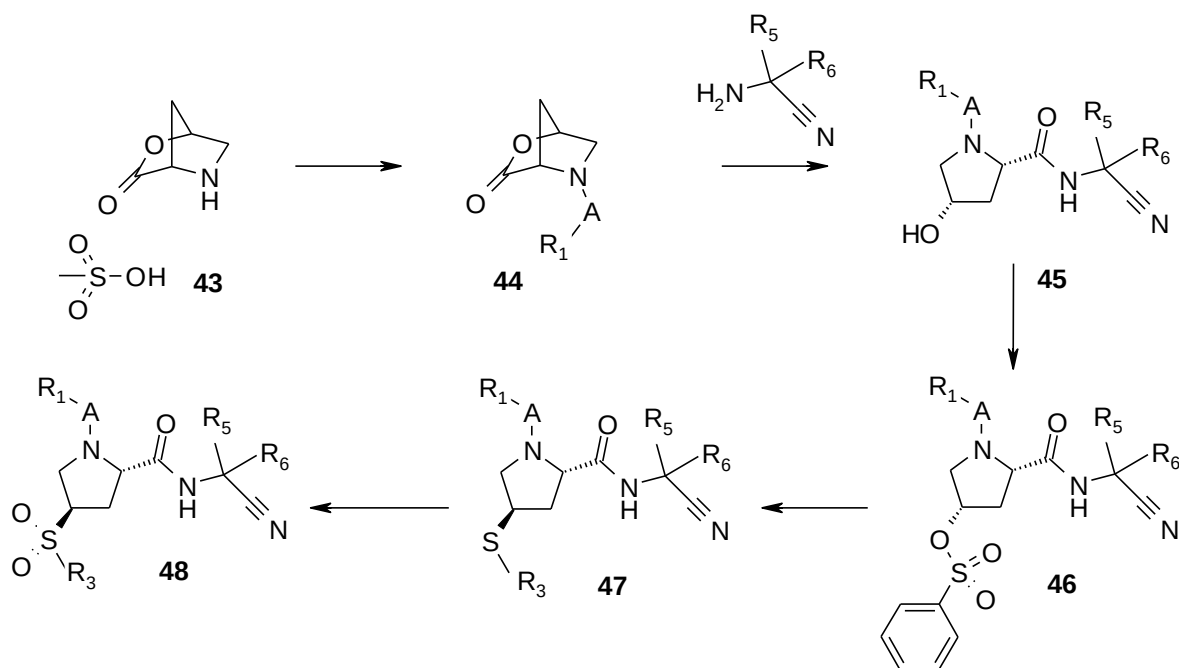


[0073] No esquema 11, R^1 e R^2 são selecionados independentemente dentre hidrogênio e alquila. R^4 é alquila ou benzila, preferentemente metila, etila ou benzila. R^5 e R^6 são tais como definidos anteriormente. R^Z é CN, COOR, C(O)ONHR ou SO₂R (R = alquila, alquil-arila, arila, heteroarila).

[0074] Um derivado de aminoácido cíclico carboxila protegido aril-sulfonila substituída X é condensado sob catálise ácida (TFA, MesOS, ácido tri-flúor-metano sulfônico, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ e similares,) com formaldeído ou aldeídos ou cetonas Y na presença de um derivado de vinila

ativado apropriado Z. O derivado de pirrolizina obtido é saponificado com uma base, tais como LiOH, NaOH, KOH ou K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , e similares, ou por meio de ácidos ou por meio de hidrogenação catalítica para fornecer os correspondentes ácidos que são levados a reagir com derivados de amino acetonitrila sob condições de acoplamento de amina na presença de um dos vários reagentes de acoplamento, tais como BOP-Cl, TBTU, BOP, PyBop, HATU, EDCI/HOBT, DIC/HOBT, DCC/HOBT, e similares, para fornecer o composto final. Se o composto Z contiver um grupo funcional que não é estável ou que é reativo sob as condições de reação de uma ou mais etapas de reação, grupos de proteção apropriados (PG) (tais como descritos, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.) podem ser introduzidos antes da etapa crítica de aplicação de métodos amplamente conhecidos na técnica. Esses grupos de proteção podem ser removidos em um estágio posterior da síntese utilizando-se métodos padrão que se encontram descritos na literatura.

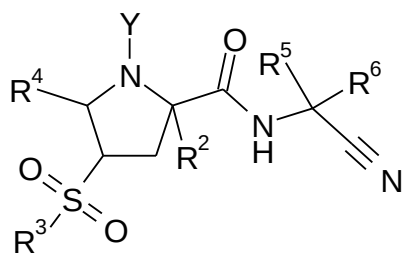
Esquema 12



[0075] O Esquema 12 descreve uma modificação da síntese descrita anteriormente. A mesma tira vantagem do (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona, sal de metanossulfonato **43** conhecido (CAS # : 769167-53-5) para estabelecer a configuração relativa e absoluta. Depois da introdução do N-substituente, amino acetonitrila é então acoplado para formar a hidroxila amida **45** utilizando-se, por exemplo, 2-etil-hexanoato de sódio em água. O álcool livre em **45** é ativado utilizando-se, por exemplo, cloro-fenil-sulfonato. O sulfonato é deslocado em uma reação de S_N2 para introduzir o tioéter. Este tioéter **47** é então oxidado para a sulfona **48** utilizando-se, por exemplo, oxona.

[0076] A invenção refere-se também a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I) que compreende uma das seguintes etapas:

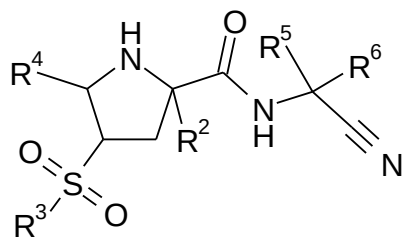
(a) a reação de um composto da fórmula (Ia)



(Ia)

na presença de um agente de desproteção de amina;

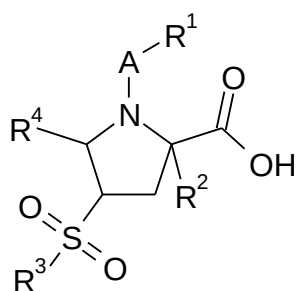
(b) a reação de um composto da fórmula (Ib):



(Ib)

na presença de R^1-A-X ; ou

(c) a reação de um composto da fórmula (Ic):



(Ic)

na presença de $H_2N-CR^5R^6-CN$;

em que A, R^1 a R^6 são tais como definidos anteriormente e em que Y é um grupo de proteção de amina.

[0077] Exemplos de agentes de desproteção de amina são TFA, HCl, $MeSO_3H$, $HBr/AcOH$, $HCOOH$, TBAF, hexaflúor-isopropanol, piperidina e $Pd(PPh_3)_4/Bu_3SnH$.

[0078] Exemplos do grupo de proteção de amina são Z (benzilóxi-carbonila), Boc (ter- butilóxi-carbonila), Fmoc (9-fluorenil-oxi-carbonila), Teoc (tri-metil-silil-etilóxi-carbonila), Trt (tritila), Moz (4-metóxi-fenil-metilóxi-

carbonila) e Alloc (alilóxi-carbonila).

[0079] A etapa (a) é realizada de preferência em um solvente selecionado dentre di-cloro-metano, dioxana, acetonitrila, tolueno, DMF, DMA, NMP, THF ou ácido acético. A temperatura da etapa (a) situa-se de preferência entre -10°C e +100°C.

[0080] A etapa (b) é realizada de preferência em um solvente selecionado dentre di-cloro-metano, dioxana, acetonitrila, tolueno, DMF, DMA, NMP e THF. A temperatura da etapa (b) está, de preferência, entre -10°C e + 100°C.

[0081] A etapa (c) é realizada de preferência em um solvente selecionado dentre di-cloro-metano, dioxana, acetonitrila, tolueno, DMF, DMA, NMP e THF. A temperatura da etapa (c) está, de preferência, entre -10°C e + 100°C e com maior preferência entre -10°C e +50°C.

[0082] A invenção também se refere a um composto da fórmula (I) para o uso como uma substância terapeuticamente ativa.

[0083] Além disso, constitui também um objetivo da presente invenção uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I) e um carreador terapeuticamente inerte.

[0084] A invenção relaciona-se ainda com o uso de um composto da fórmula (I) para a preparação de medicamentos para o tratamento ou profilaxia de diabetes, aterosclerose, aneurisma aórtico abdominal, enfermidade arterial periférica ou nefropatia diabética.

[0085] Os compostos da fórmula (I) podem ser usados no tratamento de câncer ou na redução de eventos ou enfermidades cardiovasculares em pacientes com enfermidade renal

crônica.

[0086] Também constitui um objetivo da presente invenção um composto da fórmula (I) quando ele é manufaturado de acordo com um processo de acordo com a invenção.

[0087] Além disso, a invenção também se refere a um método para o tratamento ou profilaxia de diabetes, aterosclerose, aneurisma aórtico abdominal, enfermidade arterial periférica ou nefropatia diabética.

[0088] Os compostos da fórmula (I) podem ser usados no tratamento de câncer ou na redução de eventos ou enfermidades cardiovasculares em pacientes com enfermidade renal crônica.

[0089] A invenção será ilustrada agora por meio dos exemplos seguintes que têm caráter não limitativo.

Exemplos

Abreviaturas

ACN: Acetonitrila;

BOP: Benzo-triazolil-N-oxi-tris(di-metil-amino)-fosfônio-hexaflúor-fosfato;

BOP-Cl: Cloreto de ácido Bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico;

CDI: 1,1'-Carbonil-di-imidazol;

DIEA: Di-isopropil-etil-amina;

DMA: N,N-di-metil-acetamida;

DMF: N,N-di-metil-formamida;

EDCI: Cloridrato de N-(3-di-metil-amino-propil)-N'-etil-carbodi-imida;

HATU: Hexaflúor-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urônio;

HOBT: 1-Hidróxi-benzotriazol;

iPrOAc: Acetato de Isopropila
 LiHMDS: bis(Trimetil-silil)amida de lítio;
 MCPBA: Ácido 3-cloro-perbenzóico;
 Mes-Cl: Cloreto de mesila;
 Na₂SO₄: Sulfato de sódio;
 NMP: N-metil-pirrolidinona;
 Nos-Cl: Cloreto de 3-nitro-benzenossulfonila;
 PyBOP: Hexaflúor-fosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tri-pirrolidina fosfônio;
 quant.: Quantitativo;
 TEA: Trietil-amina;
 TBAF: Fluoreto de tetra-butil-amônio;
 TBTU: Tetra-flúor-borato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metil-urônio;
 THF: Tetra-hidrofurano;
 TFA: Ácido tri-flúor-acético; e
 Tos-Cl: Cloreto de tolueno-4-sulfonila.

[0090] A. Síntese do intermediário éster t-butílico de ácido (2S,4S)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-metanossulfonilóxi-pirrolidina -1-carboxílico

A

[0091] A1. Uma mistura de éster t-butílico de ácido (2S,4R)-4-hidróxi-pirrolidina-2-carboxílico (2,2 mmol) e cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (2,2 mmol) em acetonitrila (5 ml) foi subsequentemente tratada com di-isopropil-etil-amina (10,8 mmol), hidrato de 1-hidróxi-benzotriazol (2,2 mmol) e cloridrato de 1-(3-di-metil-amino-propil)-3-etil-carbo-di-imida (EDC, 2,4 mmol) e continuou-se com a agitação sob 22°C durante 4 h. A mistura foi dividida entre acetato de etila e carbonato de sódio

aquoso (1 N), o orgânico foi submetido à secagem e evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia em sílica, utilizando-se acetato de etila /metanol (95:5) para fornecer o éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-4-hidroxila -pirrolidina -1-carboxílico (390 mg) na forma de um sólido branco. MS: 196,2 [M+H-Boc]⁺.

[0092] A2. A uma solução de ácido metanossulfônico (1,6 mmol) em THF (3 ml) adicionou-se trietil-amina (1,6 mmol) e tri-fenil-fosfina (1,7 mmol) e a mistura foi submetida à agitação sob 22°C durante 30 min. A mistura foi adicionada a uma solução de éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (1,3 mmol) em THF (10 ml) seguida pela adição de di-isopropil-azo-dicarboxilato (1,7 mmol) e continuou-se com a agitação sob temperatura de refluxo durante 3 dias. Dividiu-se a mistura de reação entre acetato de etila e KHSO₄ aquoso, a camada orgânica foi então submetida à secagem, evaporada e o resíduo foi submetido à cromatografia em sílica, utilizando-se ciclohexano/acetato de etila (1:2) para fornecer o composto do título (273 mg) que continha quantidades mínimas de óxido de tri-fenil-fosfina na forma de um sólido branco. MS: 372,3 [M-H]⁻.

[0093] B. Síntese dos tio-éteres intermediários **B**
Procedimento geral

[0094] A uma solução dos tióis (0,41 mmol) em THF (4 ml) adicionou-se NaH (55% em óleo, 0,41 mmol) sob 22°C, e continuou-se com a agitação até cessar a liberação de gás. À mistura adicionou-se uma solução de éster t-butílico de

ácido (2S,4S) -2 -(1-ciano -ciclo-propil-carbamoíla) -4-metanossulfonilóxi-pirrolidina -1 -carboxílico (0,28 mmol, obtida a partir da experiência A2) em THF (4 ml) e continuou-se com a agitação sob 50°C até ser concluída a reação. A mistura foi dividida entre acetato de etila e água, a camada orgânica foi submetida à secagem, evaporada e o resíduo foi submetido à cromatografia em sílica, utilizando-se misturas de ciclo-hexano e acetato de etila para fornecer os tioéteres B.

[0095] B1. A reação do mesilato proveniente da experiência A2 com 2-etil-benzenotiol forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2-etil-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 414,4 [M-H]⁻.

[0096] B2. A reação do mesilato proveniente da experiência A2 com álcool 2-mercapto-benzila forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2-hidróxi-metil-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 416,5 [M-H]⁻.

[0097] B3. A reação do mesilato proveniente da experiência A2 com 2-tri-flúor-metóxi-benzenotiol forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2-tri-flúor-metóxi-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de uma espuma incolor. MS: 470,3 [M-H]⁻.

[0098] B4. A reação do mesilato proveniente da experiência A2 com 4-imidazol-1-il-benzeno-tiol (preparado de acordo com o pedido de patente FR 2267101, 1975) forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-

carbamoil)-4-(4-imidazol-1-il-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de uma espuma incolor. MS: 454,2 [M+H]⁺.

[0099] B5. A reação do mesilato proveniente da experiência A2 com 2,4-di-cloro-tiofenol forneceu ((2S,4R)-éster t-butílico de ácido 2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2,4-di-cloro-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 454,3 [M-H]⁻.

[00100] B6. A reação do mesilato proveniente da experiência A2 com 2,6-di-cloro-tiofenol forneceu (2S,4R)-éster t-butílico de ácido 2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2,6-di-cloro-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 454,4 [M-H]⁻.

[00101] B7. A reação do mesilato proveniente da experiência A2 com 2,4-di-flúor-tiofenol forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2,4-di-flúor-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de uma espuma incolor. MS: 422,2 [M-H]⁻.

[00102] B8. A uma solução de cloreto de 4-bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil (4,85 g) em dioxana (29 ml) adicionou-se água sob 22°C (6,5 ml) e cloridrato de tris-(2-carbóxi-etil)fosfina (17,3 g) e a mistura foi aquecida para temperatura de refluxo durante 6 h. A mistura refrigerada foi dividida entre água e di-cloro-metano, a camada orgânica foi lavada com água, submetida à secagem e evaporada para fornecer 4-bromo-2-tri-flúor-metil-benzenotiol puro (3,85 g) na forma de um líquido incolor. MS: 257,2 e 255,1 [M-H]⁻.

[00103] A reação do mesilato proveniente da experiência

A2 com 4-bromo-2-tri-flúor-metil-benzenotiol forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-tri-flúor-metil-fenil-sulfanil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de uma espuma incolor. MS: 436,2 e 434,2 [M+H-Boc]⁺.

[00104] C. Síntese das sulfonas **C**

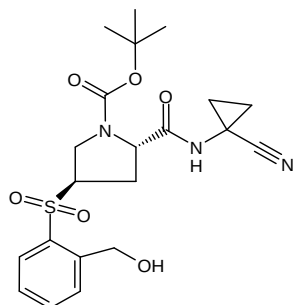
Procedimento geral

[00105] A uma solução de os tio-éteres **B** (0,1 mmol) em di-cloro-metano (1 ml,) adicionou-se uma solução de ácido m-cloro-perbenzóico (70%, 0,4 mmol) em di-cloro-metano (2 ml) e continuou-se com a agitação sob 22°C até a conclusão da reação. A mistura foi agitada vigorosamente com NaHSO₃ aquoso, a camada orgânica foi lavada com Na₂CO₃ aquoso e água, a camada orgânica foi submetida à secagem, evaporada e o resíduo foi submetido à cromatografia em sílica utilizando-se misturas de ciclo-hexano e acetato de etila para fornecer as sulfonas **C**.

[00106] C1. A oxidação do tio éter proveniente da experiência B1 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2-etil - benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 348,2 [M+H-Boc]⁺.

Exemplo 1

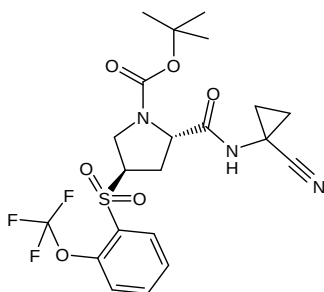
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2-hidróxi-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00107] C2. A oxidação do tio éter proveniente da experiência B2 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(2-hidróxi-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de uma espuma incolor. MS: 448,4 [M-H]⁻.

Exemplo 2

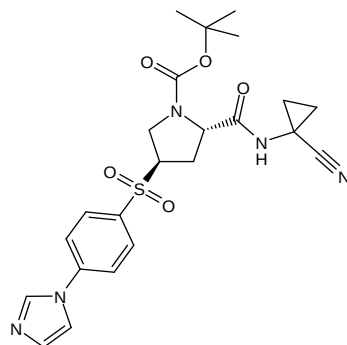
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(2-tri-flúor-metóxi-benzenossul-fonil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00108] C3. A oxidação do tio éter proveniente da experiência B3 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(2-tri-flúor-metóxi-benzenossulfonyl)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de uma espuma incolor. MS: 502,4 [M-H]⁻.

Exemplo 3

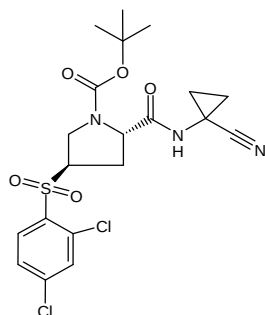
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(4-imidazol-1-il-benzenossulfonyl)-pirrolidina-1-carboxílico



[00109] C4. A oxidação do tio éter proveniente da experiência B4 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(4-imidazol-1-il-benzenossulfonyl)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 484,3 [M-H]⁻.

Exemplo 4

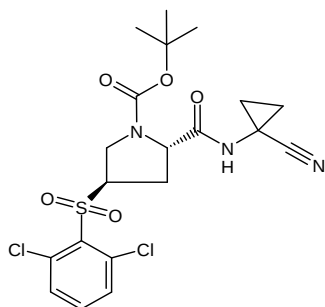
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonyl)-pirrolidina-1-carboxílico



[00110] C5. A oxidação do tio éter proveniente da experiência B5 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonyl)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 486,5 [M-H]⁻.

Exemplo 5

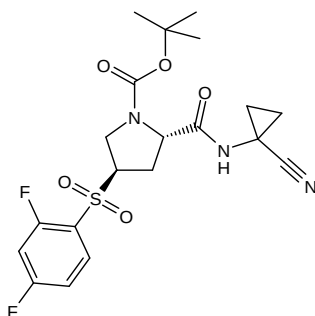
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(2,6-di-cloro-benzenossulfonyl)-

pirrodina-1-carboxílico

[00111] C6. A oxidação do tio éter proveniente da experiência B6 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(2,6-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 486,5 [M-H]⁻.

Exemplo 6

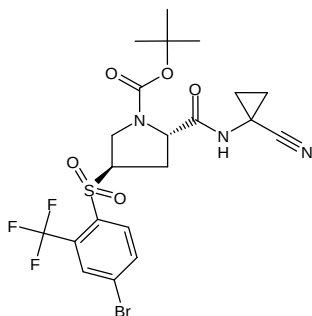
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(2,4-di-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00112] C7. A oxidação do tio éter proveniente da experiência B7 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(2,4-di-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 454,4 [M-H]⁻.

Exemplo 7

Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-

pirrolidina-1-carboxílico

[00113] C8. A oxidação do tio éter proveniente da experiência B8 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-tri-fluor-metil-benzenossulfonyl)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 566,2 e 564,2 [M-H]⁻.

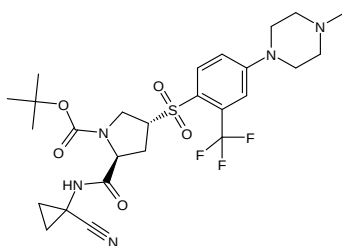
[00114] C9. Uma mistura do brometo (0,18 mmol) proveniente da experiência C8, 1H-pirazol (0,20 mmol), K₂CO₃ (30 mg) e CuI (7 mg) em N,N-di-metil-formamida (1 ml) foi submetida à irradiação por micro-ondas sob 140°C até à conclusão da reação. A mistura foi dividida entre água e acetato de etila, a camada orgânica foi submetida à secagem e evaporada. O resíduo foi purificado por meio de HPLC de preparação em uma coluna RP-18 utilizando-se um gradiente de uma mistura de acetonitrila e água para fornecer éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoyl)-4-(4-pirazol-1-il-2-tri-fluor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido de cor amarelo claro. MS: 552,2 [M-H]⁻.

[00115] C10. A reação do brometo proveniente da experiência C8 e 1H-imidazol realizada de acordo com a experiência C9 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(4-imidazol-1-il-2-tri-fluor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-1-carboxílico na forma

de um óleo de cor amarela. MS: 554,3 [M+H]⁺.

Exemplo 8

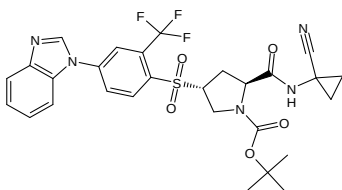
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico



[00116] C11. A reação do brometo proveniente da experiência C8 e 1-metil-piperazina realizada de acordo com a experiência C9 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um pó branco. MS: 586,2 [M+H]⁺.

Exemplo 9

Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-(4-benzoimidazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico

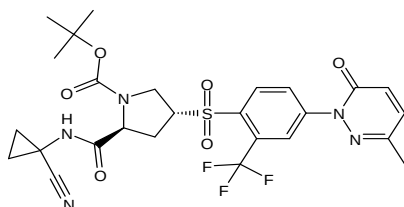


[00117] C12. A reação do brometo proveniente da experiência C8 e 1H-benzoimidazol realizada de acordo com a experi-

ência C9 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-4-(4-benzoimidazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido de cor amarela. MS: 604,3 [M+H]⁺.

Exemplo 10

Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico



[00118] C13. A reação do brometo proveniente da experiência C8 e 6-metil-2H-piridazin-3-ona realizada de acordo com a experiência C9 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um pó branco. MS: 596,2 [M+H]⁺.

[00119] C14. A reação do brometo proveniente da experiência C8 e 2-metil-1H-imidazol realizada de acordo com a experiência C9 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo de cor amarelo claro. MS: 568,3 [M+H]⁺.

[00120] C15. A reação do brometo proveniente da experiên-

cia C8 e 2-fenil -1H-imidazol realizada de acordo com a experiência C9 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-[4-(2-fenil -imidazol-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo de cor amarelo claro. MS: 630,3 [M+H]⁺.

[00121] C16. A reação do brometo proveniente da experiência C8 e pirrolidin-2-ona realizada de acordo com a experiência C9 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 471,3 [M+H-Boc]⁺.

[00122] C17. A reação do brometo proveniente da experiência C8 e oxazolidin-2-ona realizada de acordo com a experiência C9 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil)-4-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo de cor amarelo claro. MS: 571,5 [M-H]⁻.

[00123] C18. A reação do brometo proveniente da experiência C8 e 3,3-di-flúor-pirrolidina realizada de acordo com a experiência C9 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-[4-(3,3-di-flúor-pirrolidin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico na forma de óleo de cor amarelo claro. MS: 493,2 [M+H-Boc]⁺.

[00124] C19. A reação do brometo proveniente da experiência C8 e morfolina realizada de acordo com a experiência C9 forneceu (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil)-4-(4-

morfolin-4-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico éster t-butílico de ácido na forma de um óleo de cor vermelho claro. MS: 473,1 [M+H-Boc]⁺.

[00125] C20. A reação do brometo proveniente da experiência C8 e morfolin-3-ona realizada de acordo com a experiência C9 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo de cor amarelo claro. MS: 487,3 [M+H-Boc]⁺.

[00126] C21. A reação do brometo proveniente da experiência C8 e 1H-piridin-2-ona realizada de acordo com a experiência C9 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil)-4-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 481,2 [M+H-Boc]⁺.

[00127] C22. A reação do brometo proveniente da experiência C8 e 1H-pirazin-2-ona realizada de acordo com a experiência C9 forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo de cor amarela. MS: 482,1 [M+H-Boc]⁺.

[00128] D. Síntese das prolinas **D**

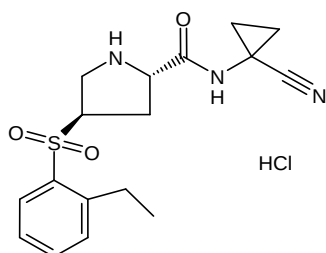
Procedimento geral

[00129] A uma solução das sulfonas **C** (0,1 mmol) em 1,4-dioxana (2 ml), adicionou-se uma solução de 4M HCl em 1,4-dioxana (0,8 mmol) e continuou-se com a agitação sob 22°C até à conclusão da reação. A mistura foi diluída com éter

dietílico (8 ml), a suspensão foi filtrada e o resíduo submetido à secagem para fornecer as prolinas **D**.

Exemplo 11

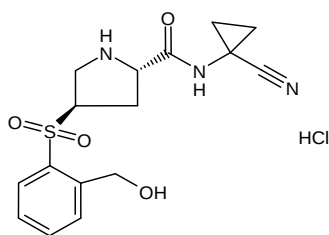
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-etil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00130] D1. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C1 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-etil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 346,3 [M-H]⁻.

Exemplo 12

Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-hidróxi-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

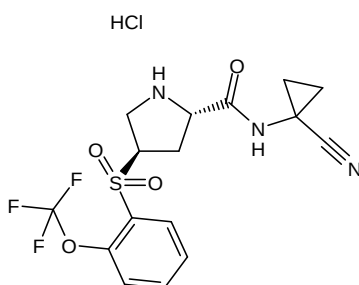


[00131] D2. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C2 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-hidróxi-metil-

benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 348,3 [M-H]⁻.

Exemplo 13

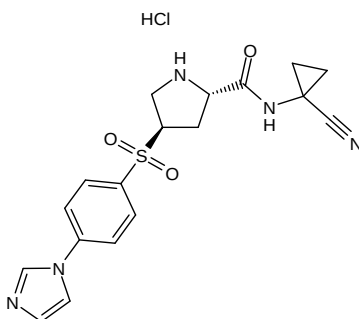
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metóxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00132] D3. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C3 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metóxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 404,3 [M+H]⁺.

Exemplo 14

Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

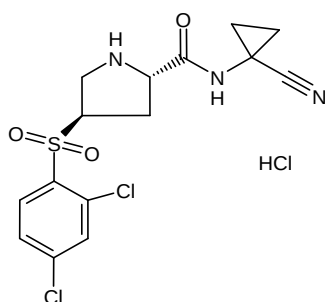


[00133] D4. A desproteção da sulfona proveniente da expe-

riência C4 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarelo claro. MS: 386,1 [M+H]⁺.

Exemplo 15

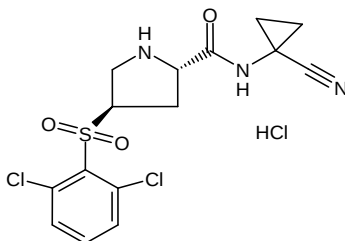
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00134] D5. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C5 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 388,1 [M+H]⁺.

Exemplo 16

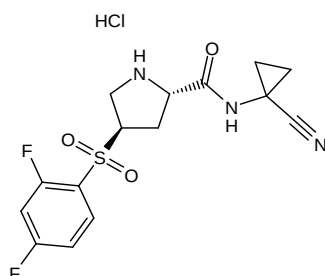
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,6-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00135] D6. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C6 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,6-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 388,1 [M+H]⁺.

Exemplo 17

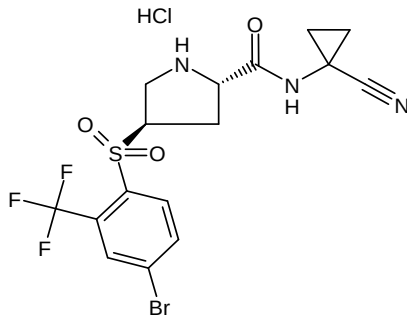
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00136] D7. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C7 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 356,1 [M+H]⁺.

Exemplo 18

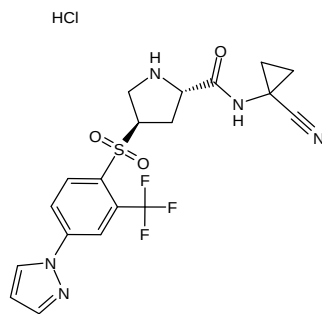
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-Bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00137] D8. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C8 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 468,0 e 466,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 19

Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-pirazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

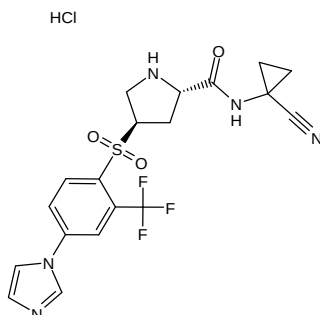


[00138] D9. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C9 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-pirazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de uma espuma de cor amarelo claro. MS: 454,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 20

Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido

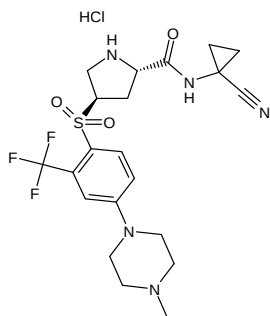
(2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00139] D10. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C10 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarelo claro. MS: 454,2 [M+H]⁺.

Exemplo 21

Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

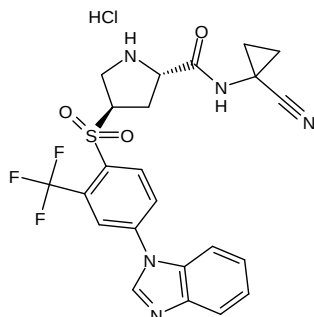


[00140] D11. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C11 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 486,3 [M+H]⁺.

Exemplo 22

Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido

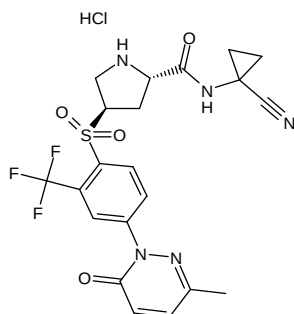
(2S,4R)-4-(4-benzo-imidazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00141] D12. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C12 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-benzo-imidazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 504,1 [M+H]⁺.

Exemplo 23

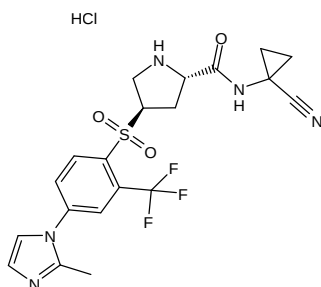
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00142] D13. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C13 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 496,3 [M+H]⁺.

Exemplo 24

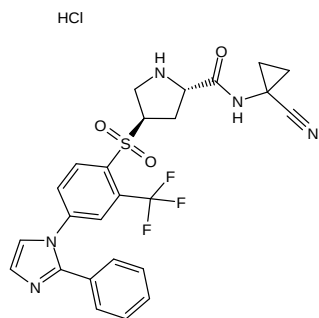
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00143] D14. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C14 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarelo claro. MS: 468,2 [M+H]⁺.

Exemplo 25

Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-fenil-imidazol-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

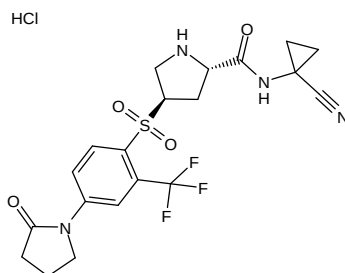


[00144] D15. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C15 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-fenil-imidazol-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarelo claro. MS:

530,1 [M+H]⁺.

Exemplo 26

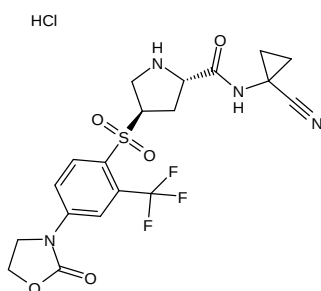
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00145] D16. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C16 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor amarela. MS: 471,3 [M+H]⁺.

Exemplo 27

Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

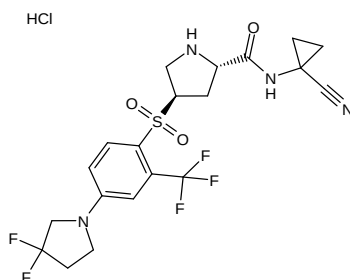


[00146] D17. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C17 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor amarela. MS: 471,3 [M+H]⁺.

il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor amarela. MS: 473,1 [M+H]⁺.

Exemplo 28

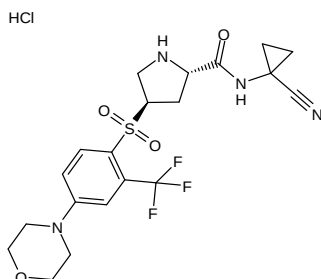
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(3,3-di-flúor-pirrolidin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00147] D18. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C18 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(3,3-di-flúor-pirrolidin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor amarela. MS: 493,2 [M+H]⁺.

Exemplo 29

Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-morfolin-4-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

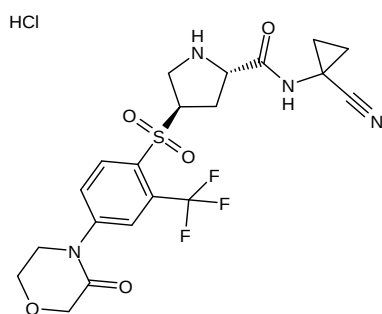


[00148] D19. A desproteção da sulfona proveniente da ex-

periência C19 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-morfolin-4-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um a sólido de cor castanho claro. MS: 473,2 [M+H]⁺.

Exemplo 30

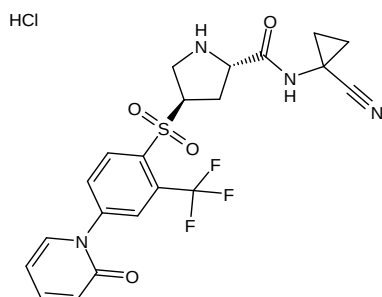
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00149] D20. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C20 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarela. MS: 487,3 [M+H]⁺.

Exemplo 31

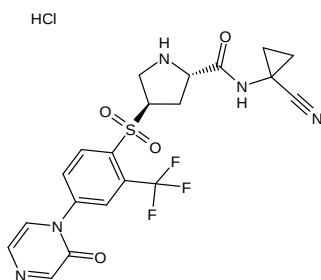
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00150] D21. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C21 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarela. MS: 481,2 [M+H]⁺.

Exemplo 32

Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-pirazina-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00151] D22. A desproteção da sulfona proveniente da experiência C22 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-pirazina-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor amarela. MS: 482,1 [M+H]⁺.

[00152] E. Síntese do intermediário 1-t-butil-éster-2-

metil-éster de ácido (2S,4S)-4-metanossulfonilóxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico E.

[00153] O composto do título foi obtido a partir de 1-t-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-hidróxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico, utilizando-se o procedimento A2. MS: 324,4 [M+H]⁺.

[00154] F. Síntese dos tioéteres intermediários F

Procedimento geral

[00155] Os tioéteres F foram preparados a partir de 1-t-butil-éster 2-metil-éster etílico de ácido (2S,4S)-4-metanossulfonilóxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico proveniente da experiência E e dos tióis utilizando-se o procedimento geral B.

[00156] F1. A reação do mesilato com benzeno tiol forneceu 1-t-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-fenil-sulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um óleo de cor amarelo claro. MS: 338,4 [M+H]⁺.

[00157] F2. A reação do mesilato com 2-cloro-benzenotiol forneceu 1-t-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um sólido branco. MS: 372,1 [M+H]⁺.

[00158] F3. A reação do mesilato com 2-tri-flúor-metil-benzenotiol forneceu 1-t-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 406,2 [M+H]⁺.

[00159] F4. A reação do mesilato com 2,4-di-metil-benzenotiol forneceu 1-t-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-metil-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 366,2

[M+H]⁺.

[00160] F5. A reação do mesilato com 4-cloro-2-metil-benzenotiol forneceu 1-t-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 386,2 [M+H]⁺.

[00161] F6. A reação do mesilato com 2,3-di-cloro-benzenotiol forneceu 1-t-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2,3-di-cloro-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um óleo de cor amarelo claro. MS: 306,1 [M+H-Boc]⁺.

[00162] G. Síntese dos ésteres de sulfona G intermediários

[00163] Os ésteres de sulfona G foram preparados a partir dos tioéteres **F** utilizando-se o procedimento geral C.

[00164] G1. A oxidação do tio éter proveniente da experiência F1 forneceu 1-t-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 370,1 [M+H]⁺.

[00165] G2. A oxidação do tio éter proveniente da experiência F2 forneceu 1-t-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 404,5 [M+H]⁺.

[00166] G3. A oxidação do tio éter proveniente da experiência F3 forneceu 1-t-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 438,1 [M+H]⁺.

[00167] G4. A oxidação do tio éter proveniente da experi-

ência F4 forneceu 1-t-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2 - dicarboxílico, na forma de um óleo incolor. MS: 298,3 [M+H-Boc]⁺.

[00168] G5. A oxidação do tio éter proveniente da experiência F5 forneceu 1-t-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 318,1 [M+H-Boc]⁺.

[00169] G6. A oxidação do tio éter proveniente da experiência F6 forneceu 1-t-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2,3-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 338,1 [M+H-Boc]⁺.

[00170] H. Síntese dos ácidos intermediários H
Procedimento geral

[00171] A uma solução dos ésteres de sulfona **G** (1,35 mmol) em THF (10 ml), adicionou-se uma solução de LiOH (3,0 mmol) em água (3 ml) e metanol (3 ml) e continuou-se com a agitação sob 22°C até à conclusão da reação. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e ácido clorídrico (0,1 N). A camada orgânica foi submetida à secagem, evaporada e o resíduo foi triturado com éter ou pentano para fornecer os ácidos **H**.

[00172] H1. A hidrólise do éster de sulfona proveniente da experiência G1 forneceu éster 1-t-butílico de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um sólido branco amorfo. MS: 354,4 [M-H]⁻.

[00173] H2. A hidrólise do éster de sulfona proveniente da experiência G2 forneceu éster 1-t-butílico de ácido

(2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de uma espuma incolor. MS: 289,9 [M+H-Boc]⁺.

[00174] H3. A hidrólise do éster de sulfona proveniente da experiência G3 forneceu éster 1-t-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um sólido branco. MS: 422,3 [M-H]⁻.

[00175] H4. A hidrólise do éster de sulfona proveniente da experiência G4 forneceu éster 1-t-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um sólido branco. MS: 382,4 [M-H]⁻.

[00176] H5. A hidrólise do éster de sulfona proveniente da experiência G5 forneceu éster 1-t-butílico de ácido (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um sólido branco. MS: 402,4 [M-H]⁻.

[00177] H6. A hidrólise do éster de sulfona proveniente da experiência G6 forneceu éster 1-t-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2,3-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico na forma de um sólido branco. MS: 424,2 [M-H]⁻.

[00178] I. Síntese das nitrilas I

Procedimento geral

[00179] A uma solução dos ácidos **H** (10 mmol) e 4-metil-morfolina (30 mmol) em THF (50 ml) adicionou-se sob -15°C cloro formato de isobutila (12 mmol) e continuou-se com a agitação até ser formado o anidrido misturado intermediário. A mistura foi tratada sob a mesma temperatura com uma

solução do cloridrato de amino-nitrila (12 mmol) em dimetil-formamida (17 ml) e continuou-se com a agitação até à conclusão da reação. A mistura foi dividida entre acetato de etila e NH_4Cl aquoso, a camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso, foi submetida à secagem, evaporada e o resíduo foi então submetido à cromatografia em sílica utilizando-se misturas de acetato de etila e n-heptano para fornecer as nitrilas **I**.

[00180] I1. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H2 e cloridrato de amino acetonitrila forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-2-(ciano-metil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido branco amorfo. MS: 426,2 $[\text{M-H}]^-$.

[00181] I2. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H3 e cloridrato de amino acetonitrila forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(ciano-metil-carbamoil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico as um sólido branco amorfo. MS: 460,5 $[\text{M-H}]^-$.

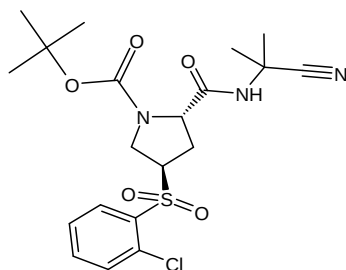
[00182] I3. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H1 e cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido branco amorfo. MS: 320,1 $[\text{M+H-Boc}]^+$.

[00183] I4. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H2 e cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de uma espuma incolor. MS: 354,1 $[\text{M+H-Boc}]^+$.

[00184] I5. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H3 e cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 486,5 [M-H]⁻.

Exemplo 33

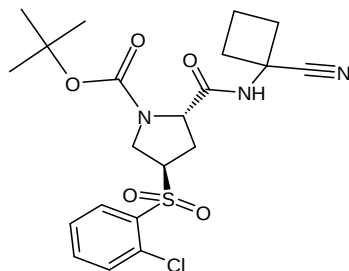
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonyl)-2-[(ciano-di-metil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico



[00185] I6. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H2 e cloridrato de 2-amino-2-metil-propil-nitrila forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonyl)-2-[(ciano-di-metil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 456,2 [M+H]⁺.

Exemplo 34

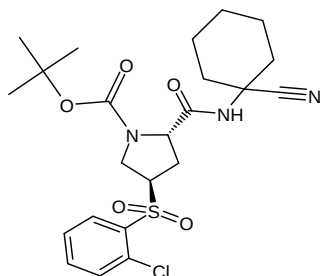
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonyl)-2-(1-ciano-ciclo-butil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00186] I7. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H2 e cloridrato de 1-amino-ciclo-butano-carbonitrila forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-butil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 468,2 [M+H]⁺.

Exemplo 35

Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-hexil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico

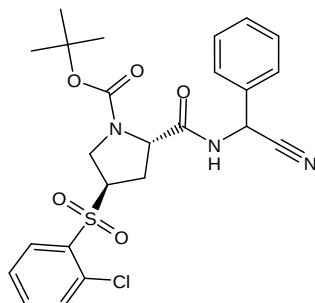


[00187] I8. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H2 e cloridrato de 1-amino-ciclo-hexano-carbonitrila forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-hexil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido incolor. MS: 496,3 [M+H]⁺.

Exemplo 36

Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-

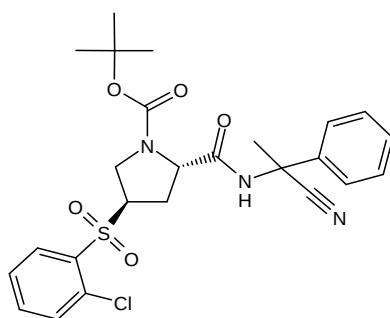
**benzenossulfonil)-2-[(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-
pirrolidina-1-carboxílico**



[00188] I9. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H2 e cloridrato de *rac*-amino-fenil-acetonitrila forneceu éster *t*-butílico de ácido (2*S*,4*R*)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-2-[(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico na forma de uma espuma incolor. MS: 504,1 [M+H]⁺.

Exemplo 37

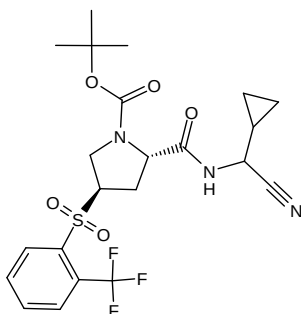
Éster *ter*-butílico de ácido (2*S*,4*R*)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-2-[(ciano-metil-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico



[00189] I10. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H2 e *rac* 2-amino-2-fenil-propionitrila cloridrato de forneceu éster *t*-butílico de ácido (2*S*,4*R*)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-2-[(ciano-metil-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido de cor amarelo claro. MS: 518,2 [M+H]⁺.

Exemplo 38

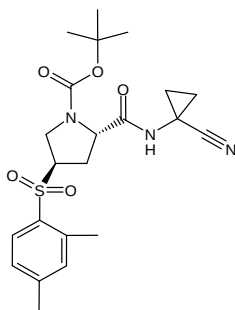
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-[(ciano-ciclo-propil-metil)-carbamoil]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00190] I11. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H3 e cloridrato de rac-amino-ciclo-propil-acetonitrila (preparação descrita em T. Gabriel et al., pedido de patente internacional WO2004106285, 2004) forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-[(ciano-ciclo-propil-metil)-carbamoil]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 402,2 [M+H-Boc]⁺.

Exemplo 39

Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil)-4-(2,4-di-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico

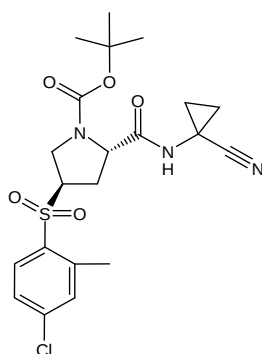


[00191] I12. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H4 e cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carboni-

trila forneceu t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil)-4-(2,4-di-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico éster na forma de um óleo incolor. MS: 348,2 [M+H-Boc]⁺.

Exemplo 40

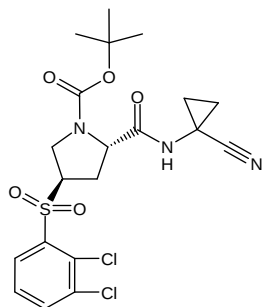
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00192] I13. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H5 e cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido amorfo branco. MS: 368,0 [M+H-Boc]⁺.

Exemplo 41

Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-Ciano-ciclo-propil carbamoil)-4-(2,3-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00193] I14. O acoplamento do ácido proveniente da experiência H6 e cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila forneceu éster t-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2,3-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido amorfo branco. MS: 388,1 [M+H-Boc]⁺.

[00194] K. Síntese das prolinas K

[00195] As prolinas **K** foram preparadas a partir das nitrilas I utilizando-se o procedimento geral D.

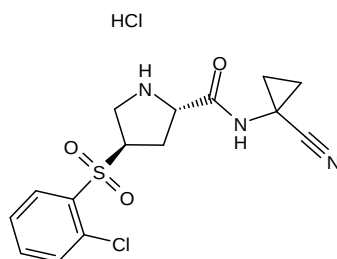
[00196] K1. A desproteção da nitrila proveniente da experiência I1 forneceu cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 328,1 [M+H]⁺.

[00197] K2. A desproteção da nitrila proveniente da experiência I2 forneceu cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 362,2 [M+H]⁺.

[00198] K3. A desproteção da nitrila proveniente da experiência I3 foi realizada em ácido tri-flúor-acético sob 22°C para fornecer tri-flúor-acetato (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 320,0 [M+H]⁺.

Exemplo 42

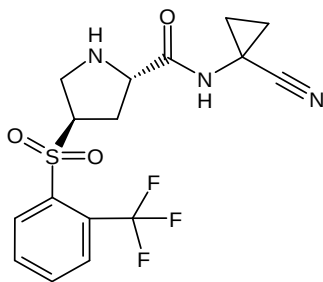
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00199] K4. A desproteção da nitrila proveniente da experiência I4 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido incolor. MS: 354,1 [M+H]⁺.

Exemplo 43

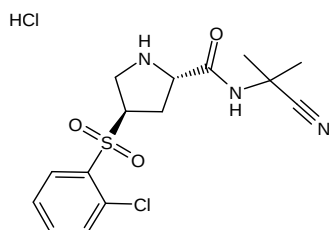
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00200] K5. A desproteção da nitrila proveniente da experiência I5 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido incolor. MS: 388,1 [M+H]⁺.

Exemplo 44

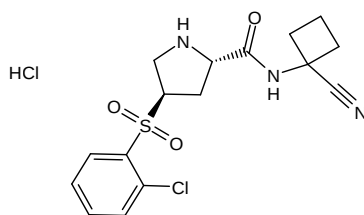
Cloridrato de (ciano-di-metil-metil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00201] K6. A desproteção da nitrila proveniente da experiência I6 forneceu cloridrato de (ciano-di-metil-metil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 356,0 [M+H]⁺.

Exemplo 45

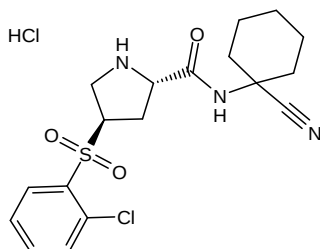
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-butil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00202] K7. A desproteção da nitrila proveniente da experiência I7 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-butil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 368,1 [M+H]⁺.

Exemplo 46

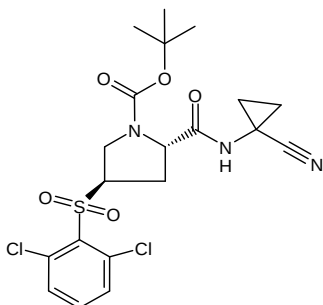
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-hexil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00203] K8. A desproteção da nitrila proveniente da experiência I8 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-hexil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 396,1 [M+H]⁺.

Exemplo 47

Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(2,6-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico

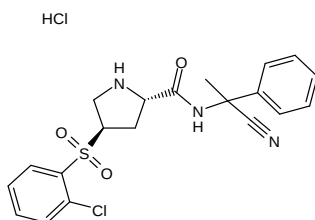


[00204] K9. A desproteção da nitrila proveniente da experiência I9 forneceu uma mistura 1:1 de epímeros de cloridrato de (ciano-fenil-metil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarelo claro. MS: 404,2 [M+H]⁺.

Exemplo 48

Cloridrato de (ciano-metil-fenil-metil)-amida de ácido

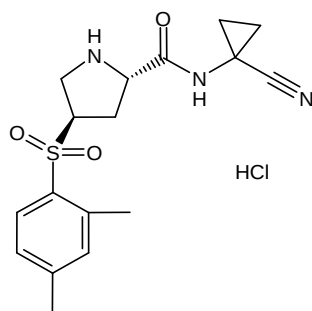
(2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00205] K10. A desproteção da nitrila proveniente da experiência I10 forneceu uma mistura 1:1 de epímeros de cloridrato de (ciano-metil-fenil-metil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarelo claro. MS: 418,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 49

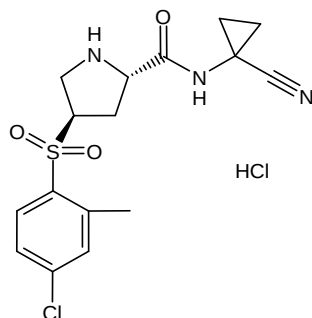
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00206] K11. A desproteção da nitrila proveniente da experiência I12 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 348,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 50

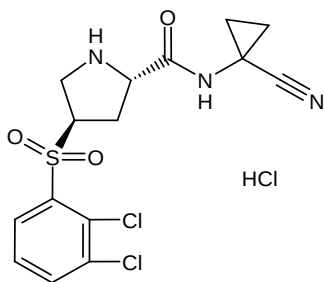
Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-Cloro-2-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00207] K12. A desproteção da nitrila proveniente da experiência I13 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 368,0 [M+H]⁺.

Exemplo 51

Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,3-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00208] K13. A desproteção da nitrila proveniente da experiência I14 forneceu cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,3-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 388,1 [M+H]⁺.

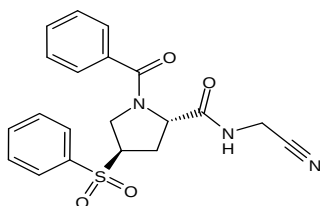
[00209] L. Síntese das prolinas L

[00210] As prolinas **L** foram preparadas a partir das pro-

linas K

Exemplo 52

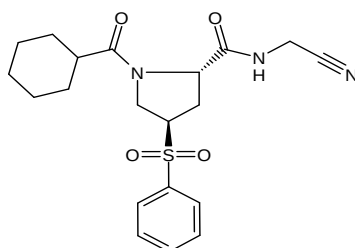
Ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-benzoil-pirrolidina-2-carboxílico



[00211] L1. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico preparado em analogia à experiência K1 foi acoplado com ácido benzóico em analogia à experiência A1 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido incolor. MS: 458,2 [M+H]⁺.

Exemplo 53

Ciano-metil -amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-ciclo-hexano-carbonil-pirrolidina-2-carboxílico

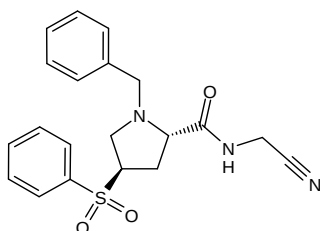


[00212] L2. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-Benzenossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico preparado em analogia à experiência K1 foi acoplado com ácido ciclo-hexano carboxílico em analogia à experiência A1 para

fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-ciclo-hexano-carbonil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 404,3 [M+H]⁺.

Exemplo 54

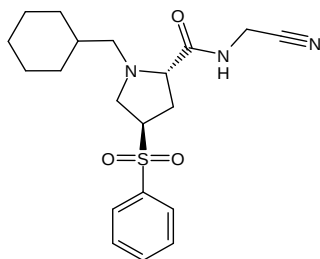
Ciano-metil -amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-benzil-pirrolidina-2-carboxílico



[00213] L3. A uma suspensão de cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico (0,13 mmol) preparado em analogia à experiência K1 em THF (1 ml) adicionou-se ácido acético (15 µl) seguido pela adição de benzaldeído (0,14 mmol) e continuou-se com a agitação sob 22°C durante 1 h. Adicionou-se tri-acetóxi-boro-hidreto de sódio (0,38 mmol) em uma parte e continuou-se com a agitação sob 22°C durante 3 h. A mistura foi resfriada rapidamente com HCl aquoso e MeOH e a solução foi purificada por meio de HPLC de preparação (RP-18) utilizando-se uma mistura de acetonitrila e água para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-benzil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 384,1 [M+H]⁺.

Exemplo 55

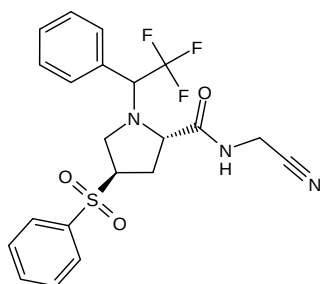
Ciano-metil -amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-ciclo-hexil-metil-pirrolidina-2-carboxílico



[00214] L4. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico preparado em analogia à experiência K1 foi aminado de forma reductora com ciclo-hexano-carbaldeído em analogia à experiência L3 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-ciclo-hexil-metil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 390,4 [M+H]⁺.

Exemplo 56

Ciano-metil -amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-(2,2,2-tri-flúor-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-carboxílico

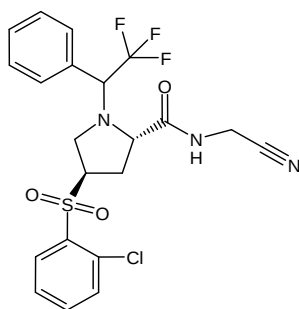


[00215] L5. A uma solução de 1-fenil-2,2,2-tri-flúor-etanol (0,4 mmol) em di-cloro-metano (1,4 ml), adicionou-se sob -50°C di-isopropil-etil-amina (2,0 mmol) e anidrido triflico (0,42 mmol) e continuou-se com a agitação sob -50° durante 1 h. À mistura adicionou-se sob -50°C uma solução de cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico (0,4 mmol) preparado em analogia à experiência K1 em di-cloro-metano

(0,4 ml) e continuou-se com a agitação sob 22°C durante 2 d. A mistura foi dividida entre acetato de etila e água, a camada orgânica foi submetida à secagem, evaporada e o resíduo foi submetido à cromatografia em sílica para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-(2,2,2-tri-flúor-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido incolor. MS: 452,1 [M+H]⁺.

Exemplo 57

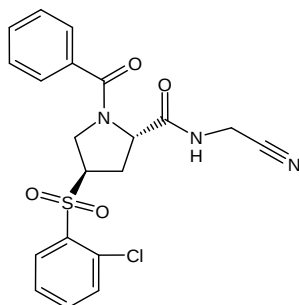
Ciano-metil -amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2,2-tri-flúor-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00216] L6. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K1 foi reagido com 1-fenil-2,2,2-tri-flúor-etanol, tal como descrito na experiência L5 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2,2-tri-flúor-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido amorfo branco. MS: 486,2 [M+H]⁺.

Exemplo 58

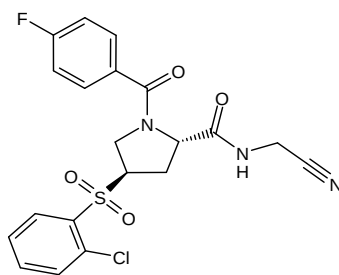
Ciano-metil -amida de ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00217] L7. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K1 foi acoplado com ácido benzóico em analogia à experiência A1 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido amorfo. MS: 432,2 [M+H]⁺.

Exemplo 59

Ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(4-flúor-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico

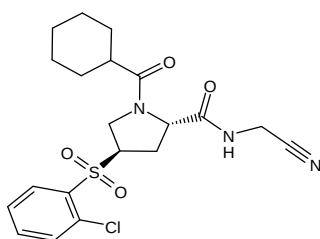


[00218] L8. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K1 foi acoplado com ácido 4-flúor-benzóico em analogia à experiência A1 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(4-flúor-benzoil)-pirrolidina-2-

carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 450,1 [M+H]⁺.

Exemplo 60

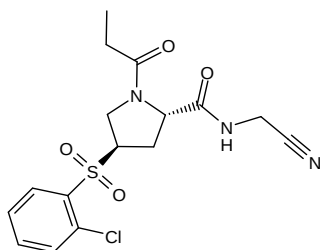
Ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-ciclo-hexano-carbonil-pirrolidina-2-carboxílico



[00219] L9. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K1 foi acoplado com ácido ciclo-hexano carboxílico em analogia à experiência A1 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-ciclo-hexano-carbonil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 438,1 [M+H]⁺.

Exemplo 61

Ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-propionil-pirrolidina-2-carboxílico

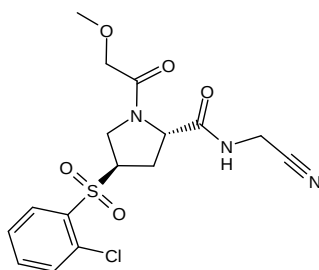


[00220] L10. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-

carboxílico proveniente da experiência K1 foi acoplado com ácido propiônico em analogia à experiência A1 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-propionil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 384,1 [M+H]⁺.

Exemplo 62

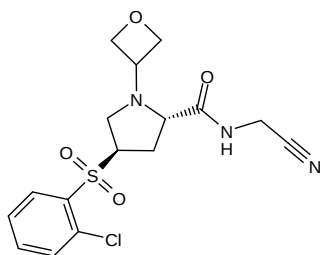
Ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(2-metóxi-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00221] L11. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K1 foi acoplado com ácido metóxi-acético em analogia à experiência A1 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(2-metóxi-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de uma espuma incolor. MS: 400,1 [M+H]⁺.

Exemplo 63

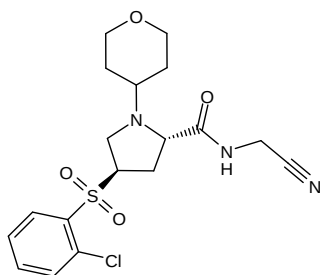
Ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-oxi-etan-3-il-pirrolidina-2-carboxílico



[00222] L12. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K1 foi aminado de forma redutora com oxi-etano-3-ona (preparado de acordo com G. Wuitschik et al., *Angewandte Chemie, International Edition* (2006), 45(46), 7736) em analogia à experiência L3 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-oxi-etan-3-il-pirrolidina-2-carboxílico na forma de uma espuma incolor. MS: 384,1 [M+H]⁺.

Exemplo 64

Ciano-metil -amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico

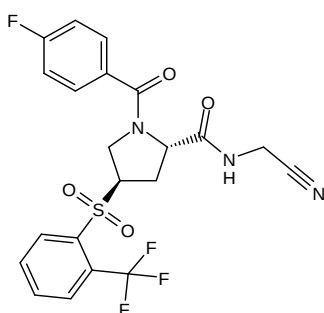


[00223] L13. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K1 foi aminado de forma redutora com tetra-hidro- 4H- piran-4-ona em analogia

à experiência L3 para fornecer (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonyl)-1-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico ciano-metil-amida de ácido na forma de um óleo incolor. MS: 412,1 [M+H]⁺.

Exemplo 65

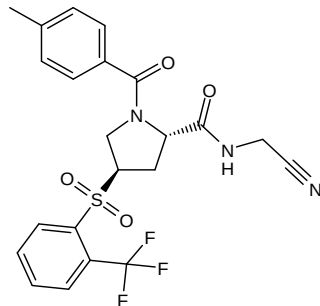
Ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-(4-flúor-benzoil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



[00224] L14. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K2 foi acoplado com ácido 4-flúor-benzóico em analogia à experiência A1 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-(4-flúor-benzoil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 484,1 [M+H]⁺.

Exemplo 66

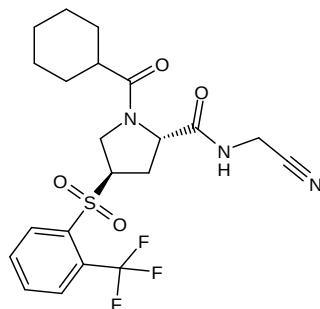
Ciano-metil -amida de ácido (2S,4R)-1-(4-Metil-benzoil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



[00225] L15. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K2 foi acoplado com ácido 4-metil-benzóico em analogia à experiência A1 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-(4-metil-benzoil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 480,1 [M+H]⁺.

Exemplo 67

Ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-ciclo-hexano-carbonil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

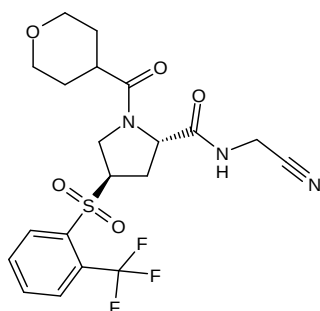


[00226] L16. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K2 foi acoplado com ácido ciclo-hexano carboxílico em analogia à experiência A1 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-ciclo-hexano-carbonil-4-(2-tri-flúor-metil-

benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 472,2 [M+H]⁺.

Exemplo 68

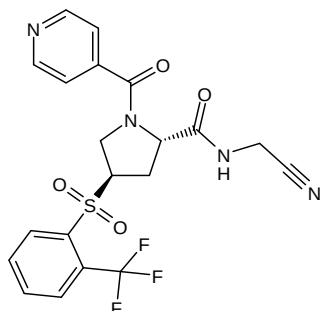
Ciano-metil -amida de ácido (2S,4R)-1-(Tetra-hidro-piran-4-carbonil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00227] L17. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K2 foi acoplado com ácido tetra-hidro-4-carboxílico em analogia à experiência A1 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-(tetra-hidro-4-carbonil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 474,1 [M+H]⁺.

Exemplo 69

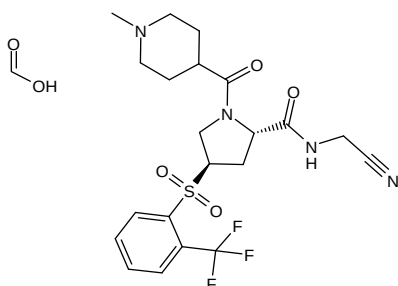
Ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-(piridina-4-carbonil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00228] L18. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K2 foi acoplado com ácido isonicotínico em analogia à experiência A1 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-(piridina-4-carbonil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 467,2 [M+H]⁺.

Exemplo 70

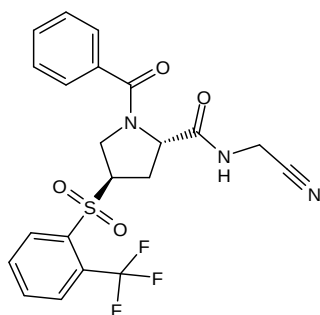
Formiato ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-Metil-piperidina-4-carbonil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00229] L19. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K2 foi acoplado com ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico em analogia à experiência A1 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico; sal com ácido fórmico na forma de um óleo incolor. MS: 487,3 [M+H]⁺.

Exemplo 71

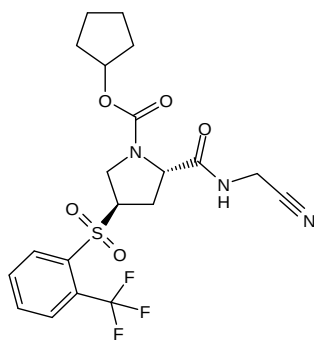
Ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-tri-

flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00230] L20. Cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K2 foi acoplado com ácido benzóico em analogia à experiência A1 para fornecer ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 466,2 [M+H]⁺.

Exemplo 72

Éster ciclo-pentílico de ácido (2S,4R)-2-(ciano-metil-carba-moil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico

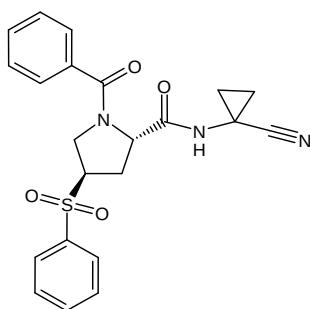


[00231] L21. A uma suspensão de cloridrato de ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,13 mmol) proveniente da experiência K2 em acetonitrila (1 ml) adicionou-se a 22°C di-isopropil- etil-amina (0,40 mmol) e

cloro-formato de ciclo-pentila (0,15 mmol) e continuou-se com a agitação durante 2 h. A mistura foi resfriado rapidamente com metanol, acidulada com ácido acético e submetida a HPLC de preparação (RP-18) utilizando-se uma mistura de acetonitrila e água para fornecer ciclo-pentil-éster de ácido (2S,4R)-2-(ciano-metil-carbamoil)-4-(2-trifluór-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 474,1 [M+H]⁺.

Exemplo 73

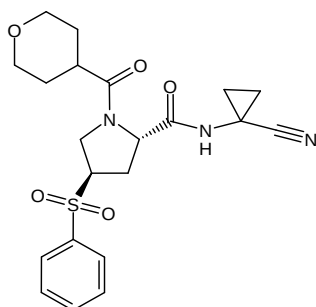
(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-benzoil-pirrolidina-2-carboxílico



[00232] L22. (1-Ciano-ciclo-propil)-amida tri-fluór-acetato de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K3 foi acoplado com ácido benzóico em analogia à experiência A1 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-benzoil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarelo claro. MS: 424,2 [M+H]⁺.

Exemplo 74

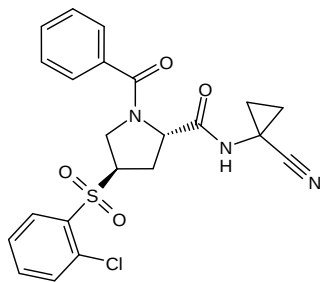
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-Benzenossulfonil-1-(tetra-hidro-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00233] L23. (1-Ciano-ciclo-propil)-amida-tri-flúor-acetato de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K3 foi acoplado com ácido tetra-hidro-4-carboxílico em analogia à experiência A1 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-(tetra-hidro-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 432,3 [M+H]⁺.

Exemplo 75

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

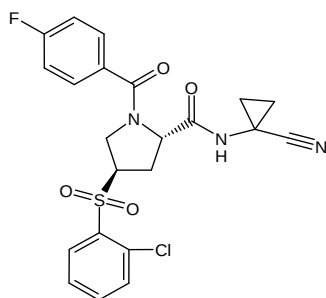


[00234] L24. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi acoplado com ácido benzóico em analogia à experiência A1 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido incolor. MS: 458,2

$[M+H]^+$.

Exemplo 76

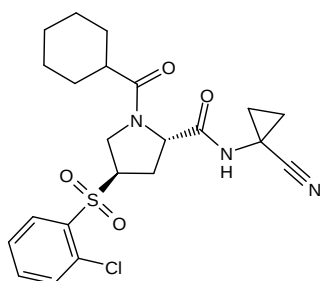
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(4-flúor-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00235] L25. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi acoplado com ácido 4-flúor- benzóico em analogia à experiência A1 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(4-flúor-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco amorfo. MS: 476,0 $[M+H]^+$.

Exemplo 77

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-ciclo-hexano-carbonil-pirrolidina-2-carboxílico

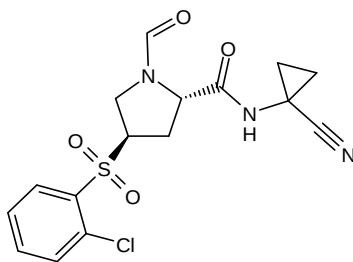


[00236] L26. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida

de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi acoplado com ácido ciclo-hexano carboxílico em analogia à experiência A1 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-ciclo-hexano-carbonil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 464,1 [M+H]⁺.

Exemplo 78

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico

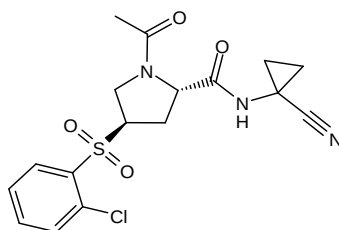


[00237] L27. A uma solução de cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,12 mmol) proveniente da experiência K4 em acetonitrila (1,0 ml) adicionou-se sob 22°C N,N-di-isopropil-etil-amina (0,38 mmol) e formato de p-nitro-fenila (0,14 mmol) e continuou-se com a agitação durante 2 h. A mistura foi evaporada, o resíduo dividido entre acetato de etila e carbonato de sódio aquoso, a camada orgânica foi lavada com água, submetida à secagem e evaporada. O resíduo foi purificado por meio de HPLC de preparação (RP-18) utilizando-se uma mistura de acetonitrila e água para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-

benzenossulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 482,3 [M+H]⁺.

Exemplo 79

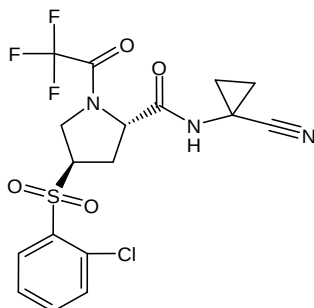
(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00238] L28. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi acoplado com ácido acético em analogia à experiência A1 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido incolor. MS: 496,0 [M+H]⁺.

Exemplo 80

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2,2-tri-flúor-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico

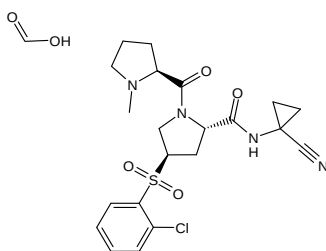


[00239] L29. A uma mistura de cloridrato de (1-ciano-

ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,13 mmol) proveniente da experiência K4 em acetonitrila (2,0 ml) adicionou-se sob 22°C N,N-di-isopropil-etil-amina (0,77 mmol) e anidrido tri-flúor-acético (0,61 mmol) e continuou-se com a agitação durante 3 h. A mistura foi evaporada, o resíduo dividido entre acetato de etila e água, a camada orgânica foi submetida à secagem e evaporada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia utilizando-se ciclo-hexano/acetato de etila (1:1) para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2,2-tri-flúor-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor amarelo claro. MS: 450,1 [M+H]⁺.

Exemplo 81

Formiato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-((S)-1-metil-pirrolidina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

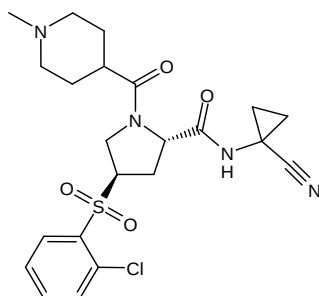


[00240] L30. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi acoplado com ácido (S)-1-metil-pirrolidina carboxílico em analogia à experiência A1 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-((S)-1-metil-

pirrolidina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico; sal com ácido fórmico na forma de um sólido incolor. MS: 465,2 [M+H]⁺.

Exemplo 82

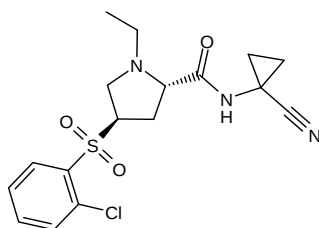
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00241] L31. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi acoplado com ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico em analogia à experiência A1 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 479,1 [M+H]⁺.

Exemplo 83

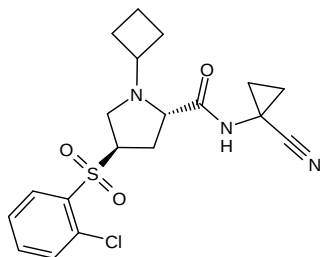
(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-etil-pirrolidina-2-carboxílico



[00242] L32. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi aminado de uma forma redutora com acetaldeído em analogia à experiência L3 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-etil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 382,3 [M+H]⁺.

Exemplo 84

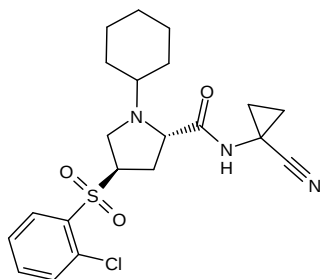
(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-Ciclo-butil-pirrolidina-2-carboxílico



[00243] L33. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi aminado de forma redutora com ciclo-butanona em analogia à experiência L3 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-Ciclo-butil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 408,3 [M+H]⁺.

Exemplo 85

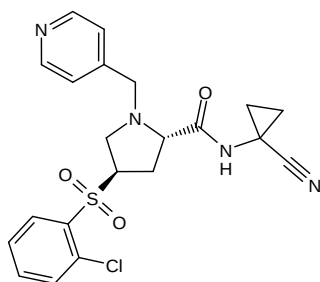
(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-ciclo-hexil-pirrolidina-2-carboxílico



[00244] L34. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi aminado de forma redutora com ciclo-hexanona em analogia à experiência L3 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-ciclo-hexil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 436,2 [M+H]⁺.

Exemplo 86

(1-ciano-ciclo-propil)-amida (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-piridin-4-il-metil-pirrolidina-2-carboxílico

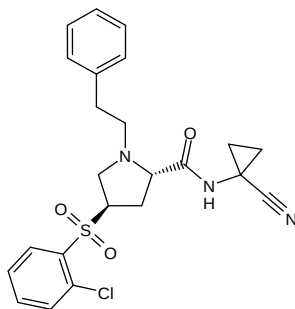


[00245] L35. (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico cloridrato de proveniente da experiência K4 foi aminado de forma redutora com 4-piridina carboxaldeído em analogia à experiência L3 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-

benzenossulfonil)-1-piridin-4-il-metil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 445,3 [M+H]⁺.

Exemplo 87

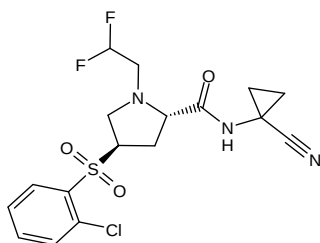
(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-fenetil-pirrolidina-2-carboxílico



[00246] L36. (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico cloridrato de proveniente da experiência K4 foi aminado de forma redutora com fenil-acetaldeído em analogia à experiência L3 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-fenetil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 458,2 [M+H]⁺.

Exemplo 88

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2-di-flúor-etil)-pirrolidina-2-carboxílico

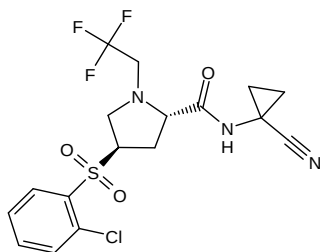


[00247] L37. A uma suspensão de cloridrato de (1-ciano-

ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,13 mmol) proveniente da experiência K4 em THF (2 ml) adicionou-se sob 22°C di-isopropil-etil-amina (0,75 mmol) e triflato de 2,2-di-flúor-etil (0,60 mmol) e continuou-se com a agitação sob 60°C durante 24 h. A mistura foi resfriado rapidamente com metanol, acidulada com ácido acético e submetida a HPLC de preparação (RP-18) utilizando-se uma mistura de acetonitrila e água para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2-di-flúor-etil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 418,2 [M+H]⁺.

Exemplo 89

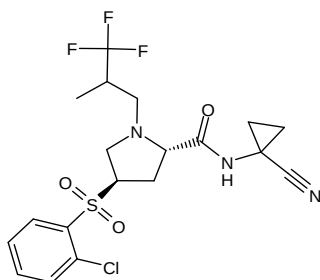
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2,2-tri-flúor-etil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00248] L38. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi alquilado com triflato de 2,2,2-tri-flúor-etila em analogia à experiência L37 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2,2-tri-flúor-etil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 436,2 [M+H]⁺.

Exemplo 90

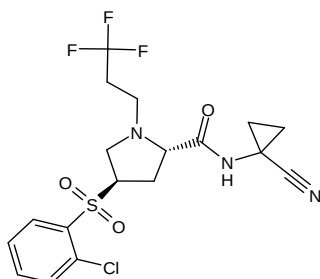
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(3,3,3-tri-flúor-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00249] L39. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi alquilado de forma redutora com rac-2-metil-tri-flúor-propionaldeído em analogia à experiência L3 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(3,3,3-tri-flúor-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido incolor. MS: 464,1 [M+H]⁺.

Exemplo 91

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(3,3,3-tri-flúor-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

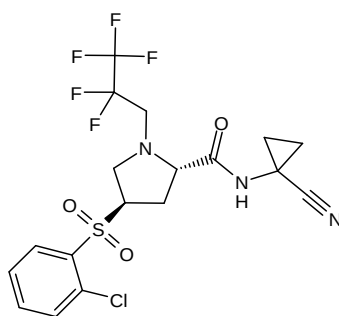


[00250] L40. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida

de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi alquilado de forma redutora com 3,3,3-tri-flúor- propionaldeído em analogia à experiência L3 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(3,3,3-tri-flúor-propil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 450,2 [M+H]⁺.

Exemplo 92

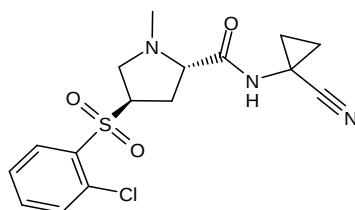
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2,3,3,3-penta-flúor-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00251] L41. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi alquilado com triflato de 2,2,3,3,3-pentaflúor-propila em analogia à experiência L37 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2,3,3,3-penta-flúor-propil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 486,2 [M+H]⁺.

Exemplo 93

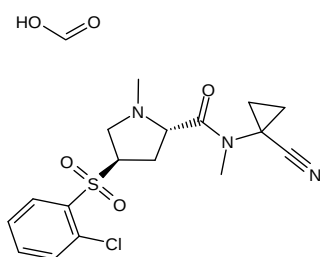
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico



[00252] L42. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi alquilado de forma redutora com formaldeído aquoso em analogia à experiência L3 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 368,0 [M+H]⁺.

Exemplo 94

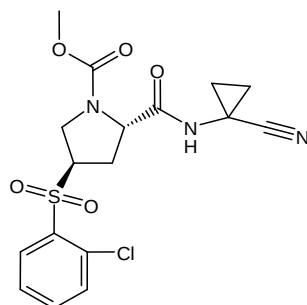
Formiato de (1-ciano-ciclo-propil)-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico



[00253] Uma segunda fração continha (1-ciano-ciclo-propil)-metil-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 382,3 [M+H]⁺.

Exemplo 95

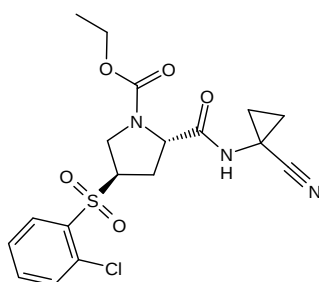
Éster etílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonyl)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-pirrolidina-1-carboxílico



[00254] L43. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi acilado com cloroformiato de metila em analogia à experiência L21 para fornecer metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonyl)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 412,1 [M+H]⁺.

Exemplo 96

Éster etílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonyl)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-pirrolidina-1-carboxílico

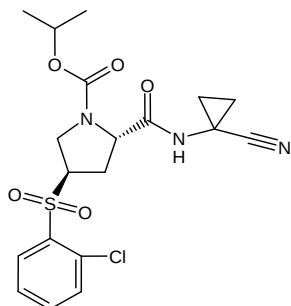


[00255] L44. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi acilado com

etil- cloroformiato em analogia à experiência L21 para fornecer éster etílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 426,0 [M+H]⁺.

Exemplo 97

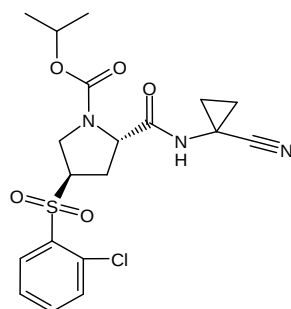
Isopropil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00256] L45. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi acilado com cloroformiato de isopropila em analogia à experiência L21 para fornecer isopropil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 440,2 [M+H]⁺.

Exemplo 98

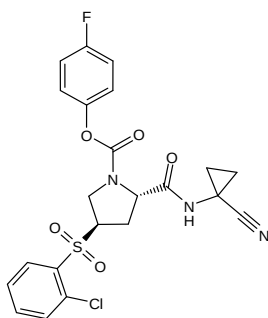
Ciclo-pentil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00257] L46. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi acilado com cloroformiato de ciclo-pentila em analogia à experiência L21 para fornecer ciclo-pentil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 466,2 [M+H]⁺.

Exemplo 99

4-Flúor-fenil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico

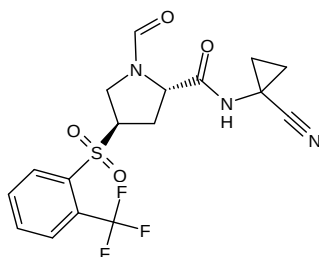


[00258] L47. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K4 foi acilado com 4-flúor-fenil-cloroformiato em analogia à experiência L21 para fornecer 4-flúor-fenil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-

pirrolidina-1-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 492,1 [M+H]⁺.

Exemplo 100

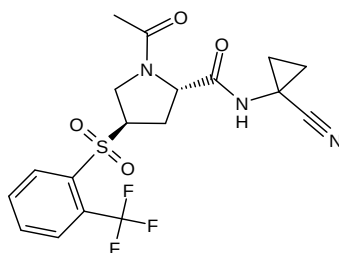
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-formil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00259] L48. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirro-lidina-2-carboxílico proveniente da experiência K5 foi acoplado com p-nitrofenil- formato em analogia à experiência L27 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-formil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 416,2 [M+H]⁺.

Exemplo 101

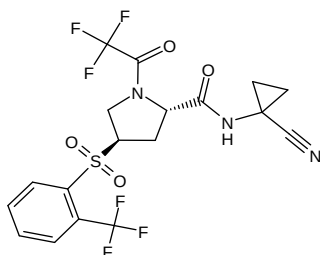
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-Acetil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00260] L49. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K5 foi acilado com anidrido acético em analogia à experiência L29 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de a sólido incolor. MS: 430,2 [M+H]⁺.

Exemplo 102

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2,2,2-Tri-flúor-acetil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

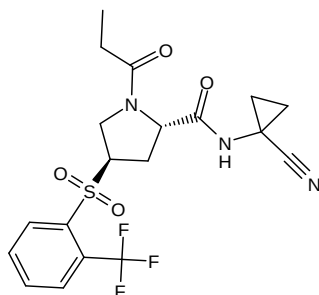


[00261] L50. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K5 foi acilado com anidrido tri-flúor-acético em analogia à experiência L29 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de

ácido (2S,4R)-1-(2,2,2-tri-flúor-acetil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarelo claro. MS: 484,1 [M+H]⁺.

Exemplo 103

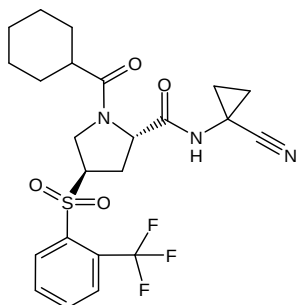
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-Propionil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00262] L51. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K5 foi acilado com anidrido propiônico em analogia à experiência L29 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-propionil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 444,3 [M+H]⁺.

Exemplo 104

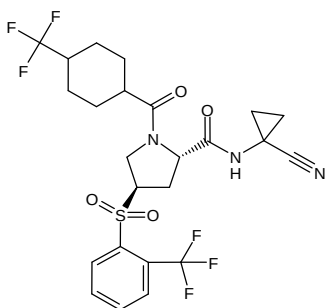
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-Ciclo-hexano-carbonil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00263] L52. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K5 foi acoplado com ciclo-hexano carboxílico em analogia à experiência A1 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-ciclo-hexano-carbonil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido amorfo de cor amarelo claro. MS: 498,3 [M+H]⁺.

Exemplo 105

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor- metil-benzenossulfonil)-1-(4-tri-flúor-metil-ciclo-hexano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

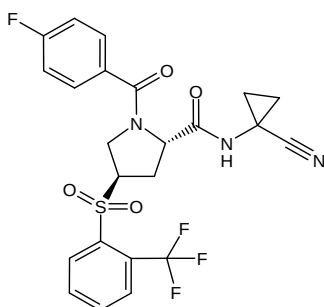


[00264] L53. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K5 foi acoplado com ácido 4-(tri-flúor-metil)-ciclo-hexano carboxílico em analogia à experiência A1 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-

benzenossulfonil)-1-(4-tri-flúor-metil-ciclo-hexano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de a óleo de cor amarelo claro. MS: 566,3 [M+H]⁺.

Exemplo 106

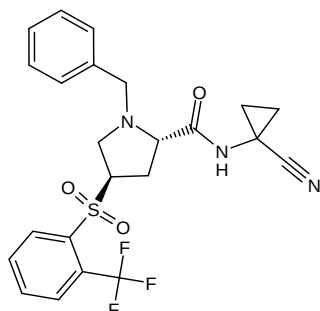
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(4-Flúor-benzoil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00265] L54. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirro-lidina-2-carboxílico proveniente da experiência K5 foi acoplado com ácido 4-flúor-benzóico em analogia à experiência A1 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(4-flúor-benzoil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarelo claro. MS: 510,2 [M+H]⁺.

Exemplo 107

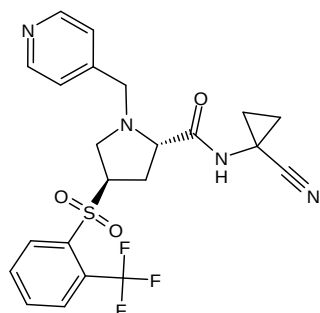
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-Benzil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00266] L55. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K5 foi aminado de forma redutora com benzaldeído em analogia à experiência L3 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-benzil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 478,1 [M+H]⁺.

Exemplo 108

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-Piridin-4-il-metil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

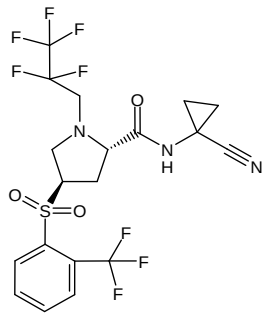


[00267] L56. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K5 foi aminado de forma redutora com piridina-4-carbaldeído em analogia à experiência L3 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-piridin-4-il-metil-4-(2-

tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 479,1 [M+H]⁺.

Exemplo 109

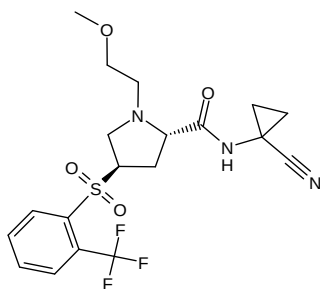
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2,2,3,3,3-penta-flúor-propil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00268] L57. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirro-lidina-2-carboxílico proveniente da experiência K5 foi aminado de forma redutora com sulfonato de 2,2,3,3,3-penta-flúor- propil-tri-flúor- metano em analogia à experi-ênci-a L3 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de áci-do (2S,4R)-1-(2,2,3,3,3-penta-flúor-propil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor castanho claro. MS: 520,1 [M+H]⁺.

Exemplo 110

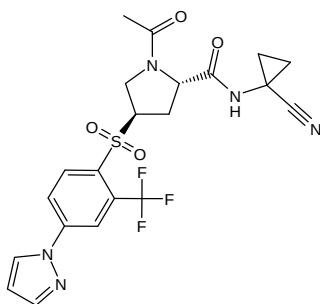
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-metóxi-etil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00269] L58. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência K5 foi aminado de forma redutora com metóxi- acetaldeído em analogia à experiência L3 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-metóxi-etil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS: 446,3 [M+H]⁺.

Exemplo 111

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-Acetil-4-(4-pirazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina -2-carboxílico

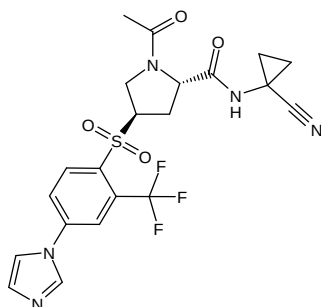


[00270] L59. (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-pirazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência D9 foi acilado com anidrido acético em analogia à experiência L29 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(4-pirazol-1-il-2-tri-flúor-metil-

benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido incolor. MS: 496,3 [M+H]⁺.

Exemplo 112

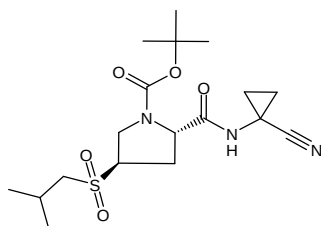
(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-Acetil-4-(4-imidazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00271] L60. Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico proveniente da experiência D10 foi acilado com anidrido acético em analogia à experiência L29 para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(4-imidazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido incolor. MS: 496,3 [M+H]⁺.

Exemplo 113

Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-Ciano-ciclo-propil carbamoil)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico

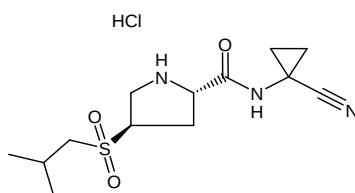


[00272] L61. Éster t-butílico de ácido (2S,4S)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-metanossulfonilóxi-pirrolidina-1-carboxílico proveniente da experiência A2 foi reagido com 2-metil-1-propanotiol de acordo com o procedimento geral B para fornecer éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-isobutil-sulfanil-pirrolidina-1-carboxílico na forma de um sólido branco. MS: 366,3 [M-H]⁻.

[00273] O tio éter intermediário foi oxidado com ácido m-cloro-perbenzóico de acordo com o procedimento geral C para fornecer éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico na forma de uma espuma branca. MS: 400,2 [M+H]⁺.

Exemplo 114

Cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

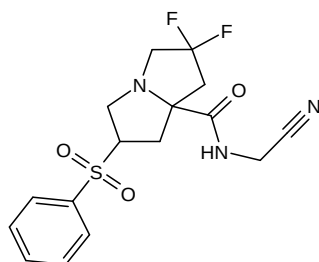


[00274] L62. Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil)-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico proveniente da experiência L61 foi desprotegido de acordo com o procedimento geral D para fornecer cloridrato de (1-ciano-ciclo-propil)-

amida de ácido (2S,4R)-4-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarelo claro. MS: 300,0 [M+H]⁺.

Exemplo 115

Ciano-metil -amida de ácido 6-benzenossulfonyl-2,2-di-flúor-tetra-hidro-pirrolizina-7a-carboxílico



[00275] a) Mistura isomérica de éster benzílico de ácido 6-benzenossulfonyl-2,2-di-flúor-tetra-hidro-pirrolizina-7a-carboxílico (115a1) e de éster benzílico de ácido 1-benzenossulfonyl-6,6-di-flúor-tetra-hidro-pirrolizina-7a-carboxílico (115a2)

[00276] Cloridrato de éster benzílico de ácido (R)-4,4-di-flúor-pirrolidina-2-carboxílico (500 mg) é colocado em suspensão em THF (5 ml) e adiciona-se DIEA (1,8 ml). À solução resultante adiciona-se solução aquosa de formaldeído (36,5% p/p) e a solução é submetida à agitação durante 15 min sob 25°C. Depois disso adiciona-se TFA (20,5 mg) e adiciona-se à mistura de reação uma solução de fenilvinil-sulfona (303 mg) em THF (5 ml). A mistura de reação é submetida à agitação durante 18 h sob 25°C. Depois disso, é formado produto de análise de acordo com LC-MS (m/z = 422,1 [M+H]⁺⁺). Para conclusão adicional a mistura de reação é aquecida durante 2 h para 60°C. Depois disso, a mistura é refrigerada para 25°C, evaporada para secagem,

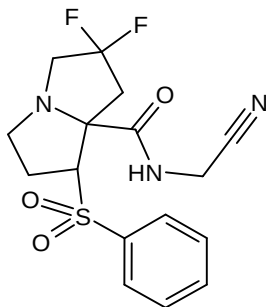
dissolvida em AcOEt e lavada com solução aq. de NH_4Cl , solução de Na_2CO_3 e salmoura. A camada orgânica foi submetida à secagem sobre Na_2SO_4 , filtrada e evaporada para secagem. O óleo resultante é purificado por meio de cromatografia instantânea utilizando-se uma coluna de gel de sílica (20 g) e um gradiente de n-heptano: AcOEt (100:0) - > n-heptano: AcOEt (50:50) no espaço de 1 hora. Puderam isolar-se dois isômeros cada um deles com aproximadamente 32 mg (4%) na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 422,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00277] b) Ciano-metil-amida de ácido 6-Benzenossulfonil-2,2-diflúor-tetra-hidro-pirrolizina-7a-carboxílico

[00278] O Exemplo 115(a1) (30 mg) é dissolvido em THF (2 ml) e adiciona-se à solução NaOH aq. (2N, 107 μl). A mistura é submetida à agitação durante 18 h sob 25°C . Análise por LC-MS indicou a conversão completa do éster para o correspondente ácido. Depois disso, a solução é evaporada para secagem mediante utilização de tolueno para remover a água completamente. O material sólido remanescente é colocado em suspensão em acetonitrila (2 ml) e EDCI (27 mg), HOBT (19 mg) e adiciona-se DIEA (50 μl ; 2 eq). A mistura é submetida à agitação durante 1 h a 25°C . Cloridrato de amino-acetonitrila (13 mg) é colocado em suspensão em ACN (2 ml) e adiciona-se DIEA (50 μl ; 2 eq). A solução resultante é adicionada ao ácido ativado. A mistura de reação é submetida à agitação durante 3 dias sob 25°C . A mistura de reação é evaporada para secagem e dissolvida em DMSO (1 ml) e purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor castanho claro (12 mg; 45%). MS (ESI): $m/z = 370,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 116

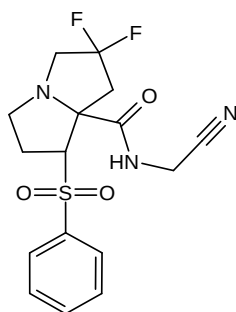
Ciano-metil-amida de ácido 1-benzenossulfonil-6,6-di-flúor-tetra-hidro-pirrolizina-7a-carboxílico, diastereômero Δ1



[00279] O Exemplo 115(a2) (30 mg) é dissolvido em THF (2 ml) e adiciona-se à solução NaOH aq. (2N, 107 µl). A mistura é submetida à agitação durante 18 h sob 25°C. Análise por LC-MS indicou a conversão completa do éster para o ácido correspondente. Depois disso, a solução é evaporada para secagem por meio de utilização de tolueno para remover a água completamente. O material sólido remanescente é colocado em suspensão em acetonitrila (2 ml) e EDCI (27 mg), HOBT (19 mg) e adiciona-se DIEA (50 µl; 2 eq). A mistura é submetida à agitação durante 1 h sob 25°C. Coloca-se cloridrato de amino-acetonitrila (13 mg) em suspensão em ACN (2ml) e adiciona-se DIEA (50 µl ; 2 eq). A solução resultante é adicionada ao ácido ativado. A mistura de reação é submetida à agitação durante 3 dias sob 25°C. A mistura de reação é evaporada para secagem e dissolvida em DMSO (1 ml) e purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor amarelo claro (12 mg; 45%). MS (ESI): m/z = 370,4 [M+H]⁺.

Exemplo 117

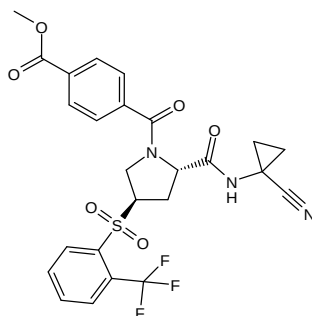
Ciano-metil-amida de ácido 1-benzenossulfonil-6,6-di-flúor-tetra-hidro-pirrolizina-7a-carboxílico, diastereômero Δ2



[00280] O composto do título é obtido na forma de um isômero durante a síntese do exemplo 116 para fornecer uma espuma de cor amarelo claro (4,6 mg; 16%). MS (ESI): m/z = 370,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 118

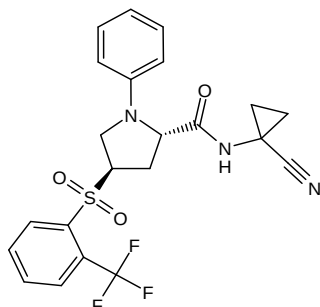
Metil-éster de ácido 4-[(2S,4R)-2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzóico



[00281] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 106, utilizando-se metil 4-cloro-carbonil-benzoato, trietil-amina e di-metil-amino-piridina. MS (ESI): m/z = 550,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 119

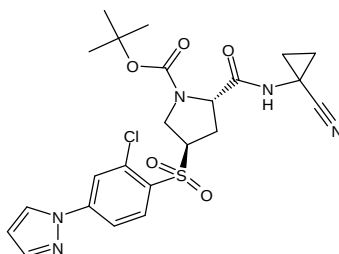
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-fenil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00282] O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 151 (vide esquema AB), utilizando-se cloridrato de 1-amino-ciclo-propil-ciânico em vez de cloridrato de 2-amino-acetonitrila na etapa c. MS (ESI): $m/z = 464,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 120

ter-butil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-pirrolidina-1-carboxílico



[00283] a) 1-ter-Butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4S)-4-(3-nitro-benzenossulfonilóxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00284] Dissolveu-se metil éster N-Boc-cis-4-hidróxi-prolina (1,0 eq, 6,0 g) em MeCl_2 (60,0 ml) e adicionou-se cloreto de 3-nitro-benzenossulfonila (1,06 eq; 5,747 g). Esta solução incolor límpida foi refrigerada para 0-5°C e o Et_3N (3,0 eq., 10,19 ml) foi adicionado cuidadosamente.

Depois de 0,5 h formou-se uma suspensão fina amarelada, a qual foi submetida à agitação durante 18 h sob temperatura ambiente. A mistura virou então para uma suspensão de cor castanho claro. Análise por LC-MS revelou que a reação estava concluída. A mistura de reação foi diluída com MeCl₂ adicional (100 ml) e extraída em sucessão com 0,5 N HCl aq., 10% Na₂CO₃. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas à secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas para secagem para fornecerem um óleo viscoso de cor castanho claro (10.8 g; 102%). MS (ESI): m/z = 331,2 [M+H-Boc]⁺

[00285] b) 1-*ter*-Butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-flúor-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00286] O Exemplo 120a (10,8 g) foi dissolvido em propionitrila (10,0 ml), 2-cloro-4-flúor-tiofenol (4,35g) e TEA (10,43 ml) foram adicionados à solução de cor castanho claro. A mistura de reação foi submetida à agitação sob 110°C durante 18 h. Análise por LC/MS mostrou a conversão completa. Depois disso, a mistura de reação foi diluída com AcOEt (250 ml), extraída em sucessão com aq. 10% Na₂CO₃-Sln, então a camada aquosa foi lavada 3 vezes com AcOEt, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com sat. NaCl, submetidas à secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas, subsequentemente purificadas sobre sílica com AcOEt:n-Heptano para fornecer o composto do título na forma de uma goma incolor (8,8 g; 88%). MS (ESI): m/z =390,1 [M+H]⁺.

[00287] c) 1-*ter*-Butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-

1,2-dicarboxílico

[00288] O Exemplo 120b (8,5 g) foi dissolvido em MeCl₂ (50,0 ml) sob temperatura ambiente, depois disso adicionou-se ácido 3-cloro-perbenzóico (9,4 g, 2,5 eq) à solução de cor amarelo claro, a qual virou em uma suspensão branca depois de 1 h. A mistura de reação foi submetida à agitação durante 18 h sob a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com MeCl₂ (150 ml) e extraída duas vezes com 10% Na₂CO₃-solução aq. (100 ml), lavada com NaCl saturado, submetida à secagem sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada para secagem para fornecer o composto do título na forma de uma goma incolor (9,05 g; 98%). MS (ESI): m/z = 322,2 [M+H-Boc]⁺.

[00289] d) 1-ter-Butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00290] O Exemplo 120c (0,6 g) foi dissolvido em DMA (10,0 ml) sob temperatura ambiente. A esta solução adicionaram-se pirazol (0,116 g; 1,2 eq.) e Cs₂CO₃ (0,463 g; 1,2 eq.). A mistura de reação foi submetida à agitação em um forno de microondas a 140°C durante 30 min. Depois disso, a mistura de reação foi refrigerada para a temperatura ambiente e a mistura de reação foi evaporada para secagem sob pressão reduzida. O sólido remanescente foi colocado em suspensão em CH₂Cl₂ (50 ml), extraído em sucessão com 0,5 N HCl solução aq. (30 ml) e salmoura. A camada aquosa foi lavada duas vezes com CH₂Cl₂ (100 ml), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e submetidas à secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas para secagem. Depois disso, o produto bruto foi purificado

sobre bel de sílica com n-hetpano: AcOEt para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor (0,48 g; 72%). MS (ESI): $m/z = 370,1$ $[M+H-Boc]^+$.

[00291] e) Lítio-(2S,4R)-1-ter-butóxi-carbonil-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato

[00292] A uma solução incolor do exemplo 120d adicionou-se (0,480 g) em THF (2,0 ml) sob temperatura ambiente sob atmosfera inerte uma solução de hidróxido de lítio (0,051 g; 1,2 eq.) em H₂O (3 ml). A solução foi submetida à agitação sob temperatura ambiente durante 18 h. durante a noite. Depois disso, forneceu-se à solução supra hidróxido de lítio adicional (0,5 eq.+ 0,2 eq.) e submeteu-se a agitação durante 5h sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi então evaporada para secagem para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco (0,49 g; 103%). O produto bruto foi usado sem outra purificação. MS (ESI): $m/z = 456,2$ $[M-H-Li]^-$.

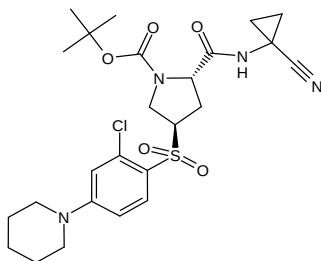
[00293] f) ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico

[00294] O Exemplo 120e (480 mg) foi colocado em suspensão em DMF (5 ml). HATU (3,0 eq), DIEA (3,0 eq) e cloridrato de 1-amino-1-ciclo-propanol carbonitrila (1,5 eq) foram adicionados à suspensão. Depois da adição de HATU formou-se uma suspensão de cor amarelo escuro. A mistura de reação foi submetida à agitação durante 18 h sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada para secagem e purificada subsequentemente sobre gel de sílica com n-heptano : AcOEt para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor (536 mg; 99%). MS (ESI): $m/z =$

520,3 [M+H]⁺.

Exemplo 121

ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-piperidin-1-il-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00295] a) 1-ter-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00296] O Exemplo 120c (500 mg) foi dissolvido em DMA (10,0 ml) sob temperatura ambiente. A esta solução adicionaram-se piperidina (97 mg; 1,2 eq) e Cs₂CO₃ (371 mg; 1,2 eq). A mistura de reação foi submetida à agitação no forno de microondas a 140°C durante 30 min. A mistura de reação foi refrigerada para a temperatura ambiente. Depois disso, a mistura de reação foi evaporada para secagem, dissolvida em CH₂Cl₂ (50 ml), extraída em sucessão com 0,5 N HCl -solução aq. (30 ml) e salmoura. A camada aquosa foi lavada duas vezes com CH₂Cl₂ (100 ml), as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, a camada orgânica combinada foi submetida à secagem sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada para secagem. O produto bruto obtido foi purificado sobre gel de sílica com n-hetpano: AcOEt para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor (453 mg; 78%). MS (ESI): m/z = 487,4 [M+H]⁺.

[00297] b) Lítio-(2S,4R)-1-ter-butóxi-carbonil-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato

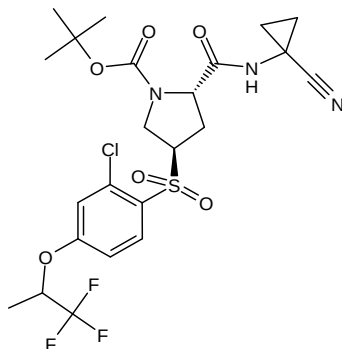
[00298] O Exemplo 121b foi preparado a partir do exemplo 99a (450 mg) de acordo com o método descrito para o exemplo 98e para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco (460 mg; 104%). MS (ESI): m/z = 402,2 [M-H-Boc-Li]⁻.

[00299] c) ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-piperidin-1-il-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico

[00300] O Exemplo 121 foi preparado a partir do Exemplo 121b (460 mg) de acordo com o método descrito para o Exemplo 98f para fornecer o composto final na forma de uma espuma incolor (510 mg; 98%). MS (ESI): m/z = 537,3 [M+H]⁺.

Exemplo 122

ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00301] a) 1-ter-Butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00302] O Exemplo 122a foi preparado a partir do exemplo

120c (500 mg) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 121a utilizando-se 1,1,1-tri-flúor-isopropanol no lugar de piperidina para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor (433 mg; 71%). MS (ESI): m/z = 516,4 $[M+H]^+$.

[00303] b) Lítio-(2S,4R)-1-*ter*-butóxi-carbonil-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato

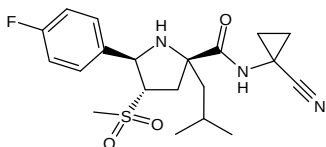
[00304] O Exemplo 122b foi preparado a partir do exemplo 100a (430 mg) de acordo com o método descrito para o exemplo 120e para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco (435 mg; 103%). MS (ESI): m/z = 402,2 $[M-H-Boc-Li]^-$.

[00305] c) *ter*-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico

[00306] O Exemplo 122 foi preparado a partir do exemplo 100b (435 mg) de acordo com o método descrito para o exemplo 120f para fornecer o composto final na forma de uma espuma incolor (327 mg; 67%). MS (ESI): m/z = 566,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 123

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4S,5R)-5-(4-flúor-fenil)-2-isobutil-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico



[00307] a) Metil-éster de ácido (S)-2-{[1-(4-Flúor-fenil)-met-(E)-ilideno]-amino}-4-metil-pentanóico

[00308] Dissolveu-se cloridrato de metil éster de L-Leucina (3.65 g) em metanol (35 ml) e adicionaram-se 4-flúor-benzaldeído (2,65 ml) e Na₂CO₃ (4,0 g). A mistura foi submetida à agitação sob temperatura ambiente durante 3 dias. Depois disso, a mistura foi filtrada, e evaporada para secagem. O resíduo foi dissolvido em TBME. O precipitado foi removido por meio de filtração. A solução de TBME foi evaporada para secagem para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor (4,66 g; 92%). MS (ESI): m/z = 252,3 [M+H]⁺.

[00309] b) Metil-éster de ácido (2R,4S,5R)-5-(4-Flúor-fenil)-2-isobutil-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[00310] Dissolveram-se Taniaphos (CAS 255884-98-1; 61 mg) e acetato de cobre(I) (10 mg) em THF (2 ml) sob temperatura ambiente e submeteram-se a agitação durante 30 min. Adicionou-se a solução do exemplo 101a (390 mg) e TEA (20 µl) em THF (4 ml). A mistura de reação foi refrigerada para 0°C e adicionou-se metil-vinil-sulfona (165 mg) dissolvida em THF (2 ml). A mistura resultante foi submetida à agitação sob temperatura ambiente durante seis dias. Depois disso, a mistura foi filtrada sobre decalite e evaporadas para secagem. O material sólido resultante é purificado por meio de cromatografia instantânea (n-heptano: acetato de etila) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarelo claro (361 mg; 65%). MS (ESI): m/z = 358,2 [M+H]⁺.

[00311] c) 1-ter-Butil-éster 2-metil-éster de ácido

(2R,4S,5R)-5-(4-flúor-fenil)-2-isobutil-4-metanossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00312] O Exemplo 123b (472 mg) foi dissolvido em acetoneitrila (5 ml). Adicionaram-se à solução di-ter-butil-dicarbonato (365 mg) e K_2CO_3 (432 mg). A mistura de reação foi submetida à agitação sob temperatura ambiente durante 24 h. Depois disso, adicionou-se di-ter-butil-dicarbonato (1,5 eq) adicional e a mistura foi novamente submetida à agitação durante 24 h sob temperatura ambiente. Depois de um tempo de reação de 68 horas total análise por LC-MS revelou a conversão completa para o composto do título. A mistura de reação foi evaporada para secagem e purificada por meio de cromatografia instantânea (n-heptano: acetato de etila). A maior parte do material degradou-se novamente para o material de partida que foi usado sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 458,2$ $[M+H]^+$.

[00313] d) Lítio (2R,4S,5R)-5-(4-flúor-fenil)-2-isobutil-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxilato

[00314] A mistura obtida a partir do exemplo 123c (120 mg) foi dissolvida em THF / água (4 ml / 0,4 ml), depois disso adicionou-se hidrato de LiOH (17 mg; 1,2 eq) à solução. A mistura foi submetida à agitação durante 23 h sob temperatura ambiente. Adicionou-se hidrato de LiOH adicional (0,2 eq) à mistura. Depois de 3 h adicionou-se hidrato de LiOH adicional (0,2 eq) à mistura para promover a reação até à conclusão. Depois de agitação durante 1 h sob temperatura ambiente a mistura foi evaporada para secagem para fornecer um sólido de cor amarela (145 mg, 123%) o qual foi usado sem qualquer outra purificação. MS (ESI):

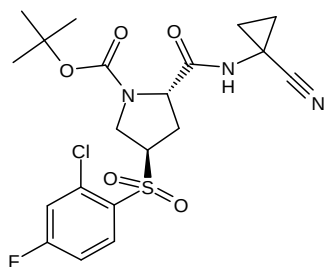
$m/z = 342,4$ $[M-H]^-$.

[00315] e) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4S,5R)-5-(4-Flúor-fenil)-2-isobutil-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[00316] O Exemplo 123d (145 mg) foi dissolvido em DMF (2 ml). Adicionaram-se subsequentemente à mistura cloridrato de ciclo-propil-amino acetonitrila (150 mg), DIEA (180 μ l) e HATU (561 mg). A mistura de reação foi submetida à agitação durante 18 h sob temperatura ambiente. Depois disso, a mistura foi purificada por meio de HPLC de preparação para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarelo claro (45 mg; 26%). MS (ESI): $m/z = 408,5$ $[M+H]^+$.

Exemplo 124

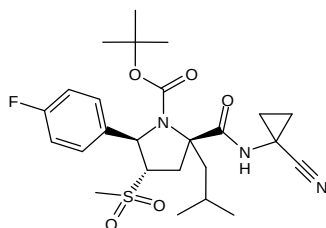
ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00317] O composto do título foi preparado a partir do exemplo 120c utilizando-se os métodos descritos para os exemplos 120e e 120f para fornecer o exemplo 124 na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 472,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 125

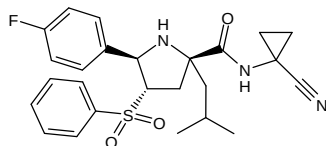
ter-Butil-éster de ácido (2R,4S,5R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-5-(4-flúor-fenil)-2-isobutil-4-

metanossulfonil-pirrolidina-1-carboxílico

[00318] O composto do título foi obtido na forma de um sub-produto durante a síntese do exemplo 123. MS (ESI): m/z = 508,5 $[M+H]^+$.

Exemplo 126

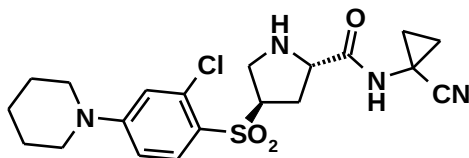
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4S,5R)-4-benzenossulfonil-5-(4-flúor-fenil)-2-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico



[00319] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 123 utilizando-se fenil-vinil-sulfona em vez de metil-vinil-sulfona na etapa 123b para fornecer o composto do título na forma de um óleo viscoso de cor amarela (36 mg, 24%). MS (ESI): m/z = 470,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 127

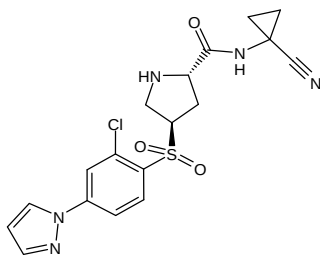
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00320] O Exemplo 121 (480 mg) foi dissolvido em ácido fórmico (10 ml) e submetido à agitação sob temperatura ambiente durante 3,5 h. A mistura de reação foi então evaporada para metade do volume, então diluída com AcOEt (30 ml) e extraída com solução aq. A 10% de Na₂CO₃ (40 ml). A fase aquosa foi lavada com AcOEt (30 ml), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas à secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas para fornecerem o composto do título na forma de um material amorfo incolor (231 mg; 59%). MS (ESI): m/z = 437,3 [M+H]⁺.

Exemplo 128

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

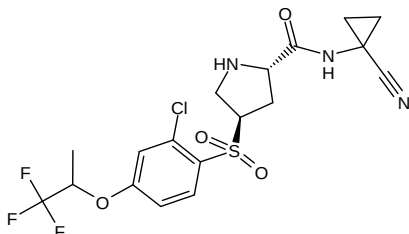


[00321] O composto do título foi preparado de acordo com os métodos descritos para o exemplo 127 a partir do exemplo 120 (390 mg) para fornecer um sólido amorfo incolor (236 mg; 75%) MS (ESI): m/z = 420,2 [M+H]⁺.

Exemplo 129

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-

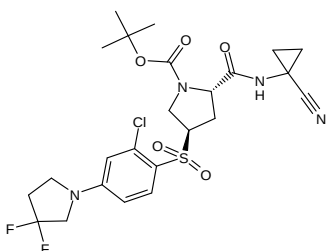
(2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00322] O composto do título foi preparado de acordo com os métodos descritos para o exemplo 127 a partir do exemplo 122 (310 mg) para fornecer um sólido amorfo incolor (220 mg; 86%) MS (ESI): $m/z = 466,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 130

ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-di-flúor-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico

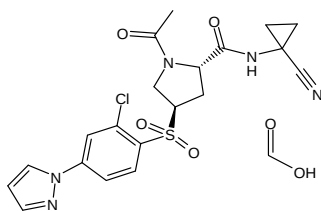


[00323] O Exemplo 124 (100 mg) foi dissolvido em 2,0 ml de DMA sob rt. A esta solução adicionaram-se sal de 3,3-di-flúor-pirrolidina HCl (1,2 eq.; 0,037 g) e Cs_2CO_3 (2,4 eq.; 0,166 g). A mistura de reação foi submetida à agitação no forno de microondas sob 140°C durante 2x30 min (até ser obtida a conversão completa do exemplo 124). A

mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 (20 ml) e extraída com água, solução 0,1 N aquosa de HCl e salmoura. A camada orgânica foi evaporada para secagem para fornecer uma solução concentrada de DMA. A solução foi diluída para 2,5 ml DMA solução e purificada diretamente com HPLC de preparação. MS (ESI): $m/z = 559,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{Cl}^-$ Isótopos; $503,2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+ \text{Cl}^-$ Isótopos; $459,3$ $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+ \text{Cl}^-$ Isótopos.

Exemplo 131

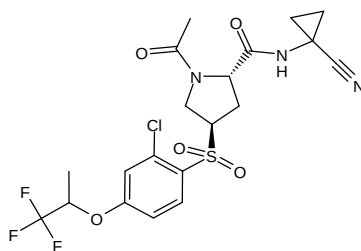
Formiato (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-Acetil-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00324] Dissolveu-se o Exemplo 128 (90 mg) em CH_2Cl_2 (2 ml), adicionaram-se Et_3N (2,0 eq, 43 mg) e cloreto de acetil (1,3 eq; 22 mg) à solução e submeteu-se a agitação durante a noite sob temperatura ambiente. O solvente foi evaporado para secagem, o material sólido remanescente foi dissolvido em DMF e purificado com HPLC de preparação para fornecer o composto do título na forma de um sal de ácido fórmico como sólido amorfo incolor (61 mg; 61%). MS (ESI): $m/z = 462,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 132

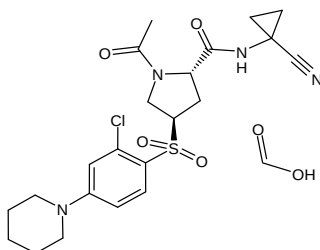
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-acetil-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00325] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 131 utilizando-se o exemplo 129 (90 mg) como material de partida para fornecer 56 mg (57%) de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 508,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 133

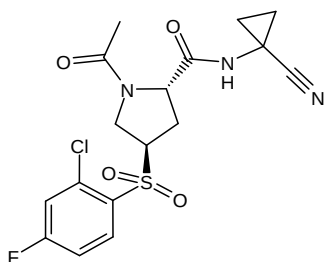
Formiato (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00326] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 131 utilizando-se o exemplo 127 (100 mg) na forma de material de partida para fornecer 82 mg (75%) de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 479,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 134

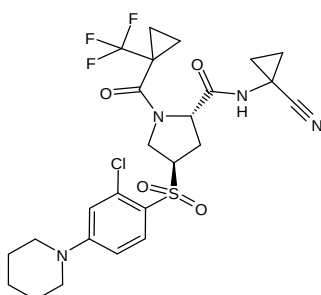
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00327] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 131 utilizando-se o exemplo 144 (30 mg) como material de partida para fornecer 19 mg (57%) de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 414,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 135

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-piperidin-1-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

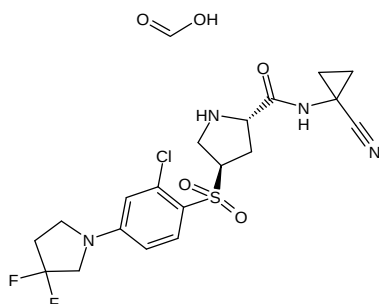


[00328] O Exemplo 127 (70 mg) foi dissolvido em DMF (2 ml). A esta solução adicionaram-se HATU (122 mg), DIEA (41 mg) e ácido 1-(tri-flúor-metil)-ciclo-propano-1-carboxílico (30 mg) e submeteu-se a agitação durante 18 h sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi purificada por meio de HPLC de preparação para fornecer o composto do título na forma de um sólido amorfo incolor (42 mg; 46%). MS (ESI): $m/z = 573,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 136

Formiato (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-

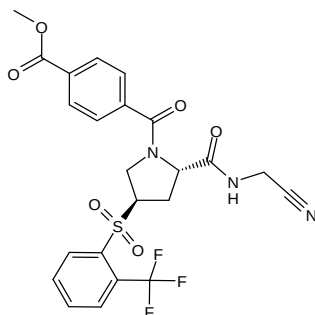
[2-cloro-4-(3,3-di-flúor-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00329] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 127 utilizando-se o exemplo 130 (18 mg) como material de partida para fornecer 16 mg (96%) de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 459,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 137

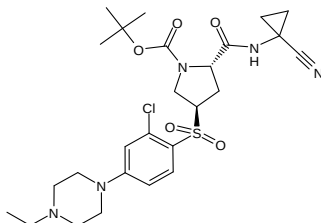
Metil-éster de ácido 4-[(2S,4R)-2-(Ciano-metil-carbamoyl)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzóico



[00330] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 118, utilizando-se metil 4-cloro-carbonil- benzoato, trietil-amina e di-metil-amino piridina na última etapa. MS (ESI): $m/z = 524,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 138

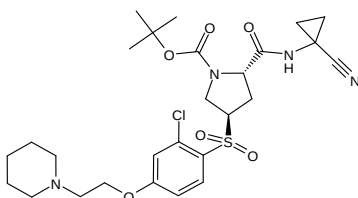
ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil

carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico

[00331] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 130 utilizando-se o exemplo 124 (100 mg) e N-etil-piperazina (29 mg) como materiais de partida para fornecer 54 mg (45%) de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): m/z = 566,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 139

ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico

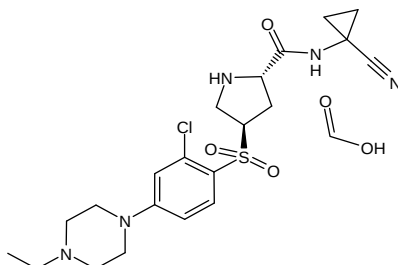


[00332] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 130 utilizando-se o exemplo 124 (100 mg) e 1-(2-hidróxi-etil)piperidina (33 mg) como materiais de partida para fornecer 0,5 mg (0,2%) de goma de cor castanho claro. MS (ESI): m/z = 581,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 140

Formiato (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-

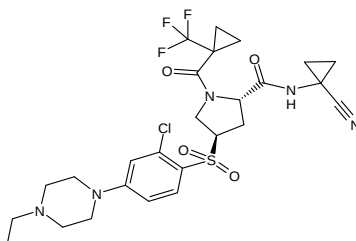
**[2-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-
pirrolidina-2-carboxílico**



[00333] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 127 utilizando-se o exemplo 138 (52 mg) como material de partida para fornecer 47 mg (99%) de uma Goma de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 466,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 141

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-me-til-ciclo-propanecarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

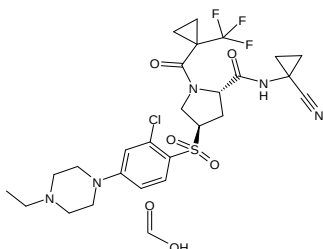


[00334] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 135 utilizando-se o exemplo 140 (37 mg) como material de partida para fornecer 6 mg (13%) de um sólido amorfo de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 602,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 142

Formiato (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-

[2-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

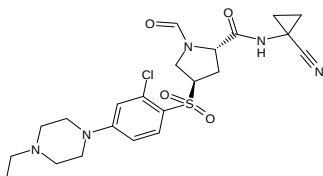


(Caminho alternativo para fornecer o exemplo 141)

[00335] O Exemplo 145 (200 mg) foi dissolvido em DMA (4 ml). Adicionaram-se N-etil-piperazina (0,06 ml) e Cs_2CO_3 (0,154 g). A mistura de reação foi submetida à agitação no forno de microondas a 140°C durante 30 min. A mistura de reação foi purificada por meio de HPLC de preparação para fornecer o composto do título (101 mg, 40%) na forma de um sólido amorfo incolor como um sal de ácido fórmico. MS (ESI): $m/z = 602,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 143

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico

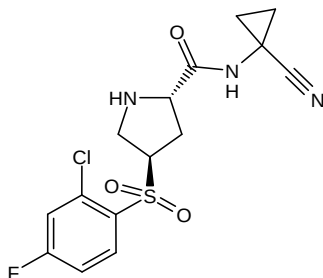


[00336] O composto do título foi obtido na forma de um produto secundário durante a síntese do exemplo 141 para

fornecer 14 mg (39%) de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 494,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 144

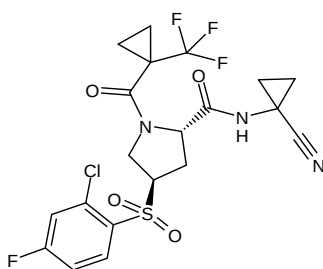
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00337] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 127 utilizando-se o exemplo 124 (500 mg) como material de partida para fornecer 345 mg (88%) de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 372,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 145

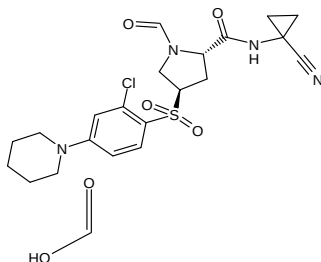
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00338] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 135 utilizando-se o exemplo 144 (340 mg) como material de partida para fornecer 313 mg (67%) de um sólido amorfo de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 508,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 146

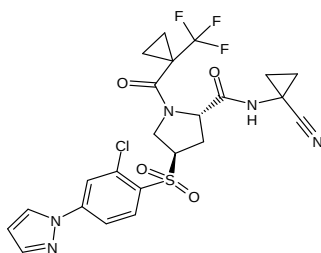
Formiato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-piperidin-1-il-benzenossulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico



[00339] O composto do título foi obtido na forma de um produto secundário durante a síntese do exemplo 135 para fornecer 7 mg (8%) de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 465,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 147

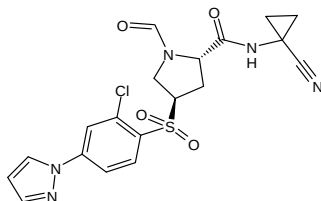
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00340] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 135 utilizando-se o exemplo 128 (128 mg) como material de partida para fornecer 103 mg (61%) de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 556,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 148

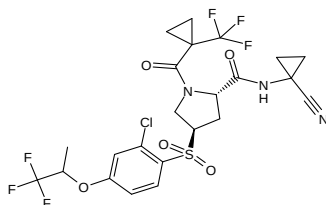
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-

carboxílico

[00341] O composto do título foi obtido na forma de um produto secundário durante a síntese do exemplo 147 para fornecer 13 mg (10%) de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 448,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 149

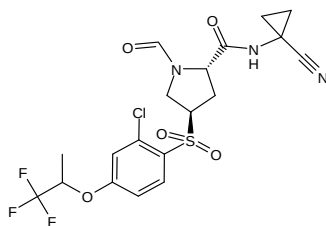
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00342] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 135 utilizando-se o exemplo 129 (110 mg) como material de partida para fornecer 65 mg (46%) de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 602,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 150

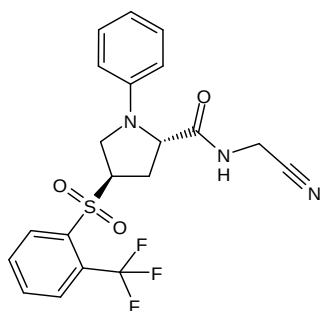
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico



[00343] O composto do título foi obtido na forma de um produto secundário durante a síntese do exemplo 149 para fornecer 25 mg (21%) de um sólido amorfo de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 494,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 151

Ciano-metil -amida de ácido (2S,4R)-1-fenil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00344] a) Metil-éster de ácido (2S,4R)-1-fenil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00345] A uma solução de metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (vide exemplo xx) (1,03 g, 1,0 eq) em di-cloro-metano seco (25 ml) adicionaram-se peneiras moleculares recém pulverizadas (2,88 g). Adicionou-se ácido fenil borônico (0,74 g, 2,0 eq), seguido por trietil-amina (0,62 g, 2,0 eq) e acetato de cobre (II) (0,61 g, 1,1 eq). Fez-se borbulhar gás de oxigênio através da mistura de reação durante 5 min. O balão de vidro foi vedado com um septo

de borracha e deixado sob uma atmosfera de oxigênio por meio de um balão. Depois de agitação sob temperatura ambiente durante 24 h, a mistura foi filtrada e o filtrado foi tratado com água e filtrado novamente. As fases foram separadas e a fase orgânica submetida à secagem sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. Purificação por meio de cromatografia instantânea em gel de sílica com gradiente de heptano/acetato de etila forneceu o composto do título na forma de um sólido de cor amarelo claro (0,23 g, 18%). MS (ESI): $m/z = 414,2$ $[M+H]^+$.

[00346] b) Ácido (2S,4R)-1-fenil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00347] Colocou -se 151a (0,14 g, 1,0 eq) em suspensão em metanol (3,4 ml) e THF (1,0 ml). Adicionou-se LiOH 1N (0,66 ml, 2,0 eq) e a reação foi submetida à agitação sob RT durante 2 h. Análise de TLC e MS revelaram que a reação estava completa. Os solventes foram evaporados e o resíduo resultante colocado em suspensão em água e acidulado com 1N HCl aq. para pH 1. O ácido desejado foi precipitado e foi filtrado, e lavado com água. O composto do título foi obtido na forma de um sólido branco (0,12 g, 94%) e usado sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 400,1$ $[M+H]^+$.

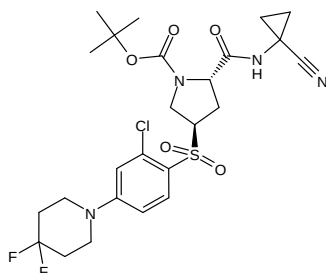
[00348] c) Ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-fenil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00349] Dissolveu-se 151b (0,15 g, 1,0 eq) em DMF seco (3,0 ml) sob argônio e tratou-se com di-isopropil-etil-amina (0,24 g, 5,0 eq) e HATU (0,17 g, 1,2 eq). A mistura foi submetida à agitação sob RT durante 2 h, então tra-

tada com cloridrato de 2-amino-acetonitrila (0,05 g, 1,5 eq). A mistura foi submetida à agitação sob RT durante a noite, então diluída com água e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e NaCl saturado, submetidas à secagem sobre sulfato de sódio e evaporadas. Purificação por meio de cromatografia instantânea em gel de sílica com um gradiente de heptano/acetato de etila forneceu o composto do título na forma de um sólido branco (0,03 g, 19%). MS (ESI): $m/z = 438,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 152

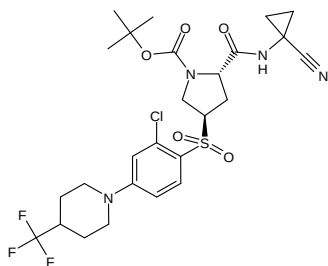
ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4,4-di-flúor-piperidin-1-il)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00350] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 130 utilizando-se o exemplo 124 (400 mg) e sal de HCl 4,4-di-flúor-piperidina (187 mg) como material de partida para fornecer 66 mg (14%) de um sólido amorfo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 573,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 153

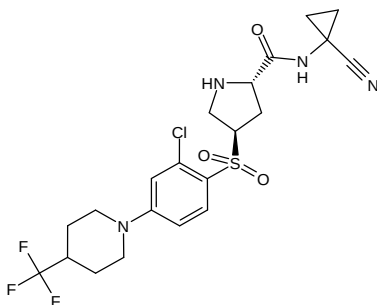
ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-tri-flúor-metil-piperidin-1-il)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00351] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 130 utilizando-se o exemplo 124 (400 mg) e sal de HCl 4-tri-flúor-metil piperidina (225 mg) como material de partida para fornecer 102 mg (20%) de um sólido amorfo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 605,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 154

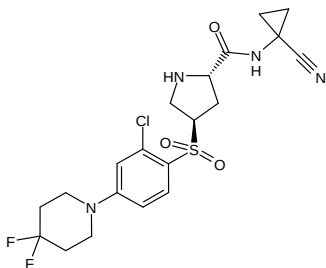
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-tri-flúor-metil-piperidin-1-il)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00352] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 137 utilizando-se o exemplo 153 (95 mg) como material de partida para fornecer 75 mg (95%) de um sólido de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 505,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 155

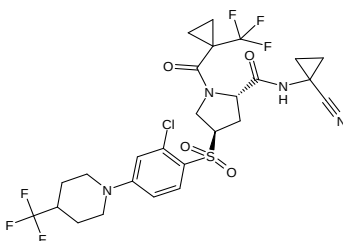
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4,4-di-flúor-piperidin-1-il)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00353] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 127 utilizando-se o exemplo 152 (62 mg) como material de partida para fornecer 36 mg (70%) de um sólido de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 473,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 156

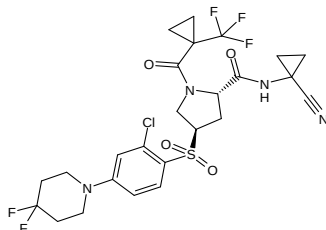
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-tri-flúor-metil-piperidin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00354] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 135 utilizando-se o exemplo 154 (70 mg) como material de partida para fornecer 34 mg (38%) de um sólido de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 641,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 157

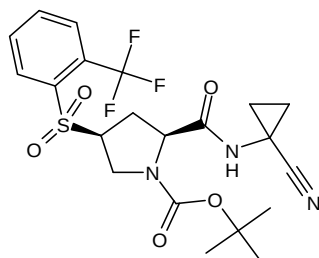
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4,4-di-flúor-piperidin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-

carboxílico

[00355] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 135 utilizando-se o exemplo 155 (35 mg) como material de partida para fornecer 9 mg (20%) de um sólido de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 609,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 158

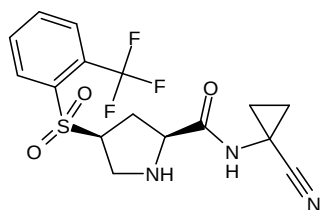
ter-Butil-éster de ácido (2S,4S)-2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00356] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 124 utilizando-se 1-ter-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-Hidróxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico como material de partida no lugar de 1-ter-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4S)-4-hidróxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico para fornecer o composto do título (130 mg, 31%) na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 488,5$ $[M+H]^+$.

Exemplo 159

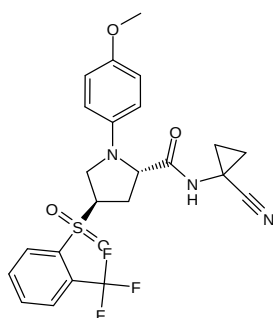
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4S)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00357] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 127 utilizando-se o exemplo 158 (120 mg) como material de partida para fornecer 20 mg (21%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 388,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 160

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(4-metóxi-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

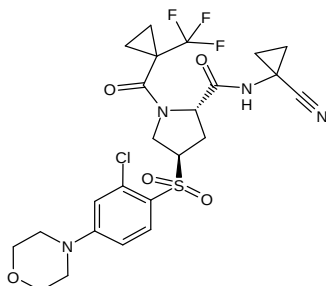


[00358] O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 151. Utilizou-se ácido 4-metóxi-fenil-borônico na etapa a em vez de ácido fenil-borônico, e utilizou-se cloridrato de 1-amino-ciclo-propil ciânico em vez de cloridrato de 2-amino-acetonitrila na etapa c. MS (ESI): $m/z = 494,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 161

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-

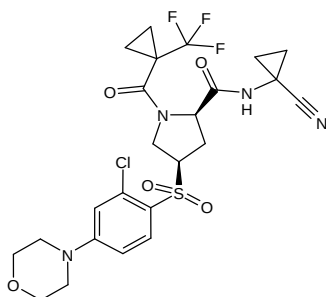
morfolin-4-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00359] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 142 utilizando-se o exemplo 145 (250 mg) como material de partida para fornecer 87 mg (31%) de um sólido de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 575,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 162

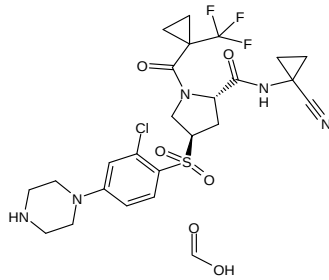
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00360] O composto do título foi obtido na forma de um produto secundário durante a síntese do exemplo 161 para fornecer 17 mg (6%) de um sólido amorfo de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 494,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 163

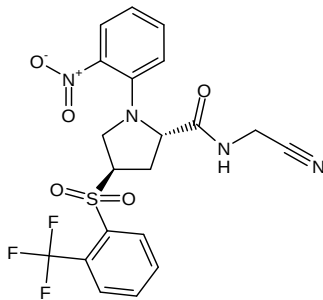
Formiato (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-piperazin-1-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00361] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 142 utilizando-se o exemplo 145 (250 mg) como material de partida para fornecer 186 mg (66%) de um óleo de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 574,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 164

Ciano-metil -amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Nitro-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00362] a) Metil-éster de ácido (2S,4S)-4-Hidróxi-1-(2-nitro-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00363] Uma suspensão de cloridrato de metil-éster de ácido 2S,4S)-4-hidróxi-pirrolidina-2-carboxílico (4,0 g, 1,0 eq) em acetonitrila (55 ml) foi tratada com TEA (3,8 g, 1,36 eq) e 1-cloro-2-nitro-benzeno (4,1 g, 1,05 eq). Formou-se uma solução, seguida pela rápida formação de um precipitado branco. A mistura foi submetida à agitação sob 60°C durante 22 h, então vazada sobre HCl 1N (60 ml) e extraída várias vezes com éter. Os extratos orgânicos combinados foram submetidos à secagem sobre sulfato de sódio

e evaporados. Purificação por meio de cromatografia instantânea em gel de sílica com um gradiente de heptano/acetato de etila forneceu o composto do título na forma de um sólido branco (5,8 g, 79%).

[00364] b) Metil-éster de ácido (2S,4S)-4-(3-Nitro-benzenossulfonilóxi)-1-(2-nitro-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00365] Dissolveu-se 164a (5,8 g, 1,0 eq) em di-cloro-metano (60 ml) e tratou-se com cloreto de 3-nitro-benzenossulfonila (5,1 g, 1,06 eq). A mistura foi refrigerada para 0°C e tratada com trietil-amina (6,6 g, 3,0 eq), que foi adicionada gota a gota durante 20 min. A mistura foi submetida à agitação sob RT durante a noite, então diluída com di-cloro-metano (60 ml) e lavada com HCl 0,5 N (45 ml), carbonato de sódio saturado (60 ml) e salmoura. A fase orgânica foi submetida à secagem sobre sulfato de sódio e evaporada para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor laranja (9,2 g, 94%). O composto foi usado sem outra purificação. MS (ESI): m/z = 452,1 [M+H]⁺.

[00366] c) Metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(2-Nitro-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-fenil-sulfanil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00367] Colocou-se em suspensão hidreto de sódio (55% em óleo mineral, 1,3 g, 1,5 eq) em tetra-hidrofurano seco (200 ml) sob uma atmosfera de argônio. Adicionou-se 2-(tri-flúor-metil)tio fenol (5,6 g, 1,5 eq) gota a gota durante 10 min. A mistura foi submetida à agitação sob RT durante 2 h. Dissolveu-se 164b (9,0 g, 1,0 eq) em THF seco (50 ml) e a solução foi adicionada gota a gota a uma mistu-

ra de reação durante 10 min. A mistura de reação foi submetida à agitação sob 50°C durante 2 h, depois do que surgiu uma suspensão branca. Depois de refrigeração para a RT, a mistura foi vazada sobre água (400 ml) e extraída duas vezes com acetato de etila (2 x 300 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas à secagem sobre sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título foi obtido na forma de um sólido de cor laranja (10,2 g, 107%) e foi usado sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 427,1$ $[M+H]^+$.

[00368] d) Metil-éster de ácido(2S,4R)-1-(2-Nitro-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00369] Dissolveu-se 164c (5,3 g, 1,0 eq) em di-cloro-metano (125 ml) e tratou-se com ácido 3-cloro-perbenzóico, o qual foi adicionado por partes durante 10 min. A mistura foi submetida à agitação sob RT durante a noite, então tratada com carbonato de sódio 1N. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída uma vez com di-cloro-metano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas à secagem sobre sulfato de sódio e evaporadas. Purificação por meio de cromatografia instantânea em gel de sílica com um gradiente de heptano/acetato de etila forneceu o composto do título na forma de uma espuma de cor laranja (5,3 g, 54%). MS (ESI): $m/z = 459,2$ $[M+H]^+$.

[00370] e) Ácido (2S,4R)-1-(2-Nitro-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00371] Colocou-se em suspensão 164d (1,0 g, 1,0 eq) em etanol (50 ml) e tratou-se com LiOH 1N (4,3 ml, 2,0 eq). A mistura foi submetida à agitação sob RT durante a noite.

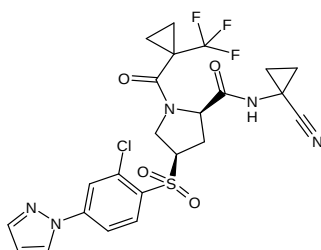
Depois de diluição com água e acidificação com HCl 1N para um pH 1, o ácido precipitou-se e foi filtrado, lavado com água. O composto do título foi obtido na forma de um sólido de cor amarela (0,83 g, 86%). MS (ESI): $m/z = 445,3$ $[M+H]^+$.

[00372] f) Ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Nitro-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00373] Dissolveu-se 164e (0,19 g, 1,0 eq) sob argônio em DMF seco (4,0 ml) e tratou-se com di-isopropil-etil-amina (0,27 g, 5,0 eq) e HATU (0,19 g, 1,2 eq). A mistura foi submetida à agitação sob RT durante 1 h, então tratada com cloridrato de amino acetonitrila (0,06 g, 1,5 eq). Depois de agitação sob RT durante a noite, adicionou-se água e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas três vezes com água e uma vez com salmoura, submetidas à secagem sobre sulfato de sódio e evaporadas. Purificação por meio de cromatografia instantânea em gel de sílica com um gradiente de heptano/acetato de etila forneceu o composto do título na forma de um sólido de cor amarela (0,10 g, 51%). MS (ESI): $m/z = 483,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 165

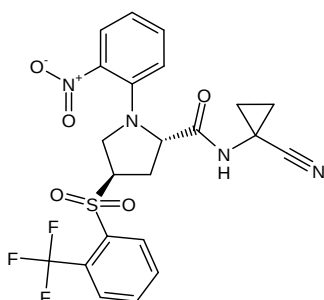
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-(2-Cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00374] O composto do título foi obtido na forma de um produto secundário durante a síntese do exemplo 147 para fornecer um sólido amorfo de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 556,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 166

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Nitro-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



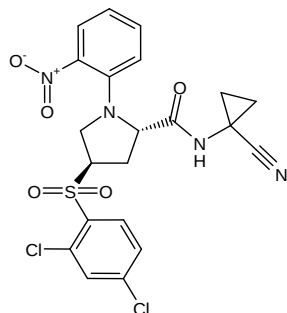
[00375] O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 164. A última etapa foi realizada como se segue:

[00376] Uma solução de 164e (0,20 g, 1,0 eq) em THF seco (6,5 ml) foi tratada com 4-metil-morfolina (0,14 g, 3,0 eq) e refrigerada para 0°C. Isobutil-cloro-formiato (0,074 g, 1,2 eq) foi adicionado gota a gota durante 5 min. A mistura foi submetida à agitação sob 0°C durante 1,5 h, então sob RT durante 1 h. Depois de refrigeração de volta para 0°C, adicionou-se gota a gota uma solução de cloridrato de 1-amino-ciclo-propil ciânico (0,064 g, 1,2 eq) em DMF

seco (3,0 ml). A mistura foi submetida à agitação sob RT durante a noite. Depois de adição de cloreto de amônio e água, a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, submetidas à secagem sobre sulfato de sódio e evaporadas. Purificação por meio de cromatografia instantânea em gel de sílica com um gradiente de heptano/acetato de etila/ácido fórmico forneceu o composto do título na forma de um sólido de cor amarela (0,051 g, 22%). MS (ESI): $m/z = 509,1$ $[M+H]^+$

Exemplo 167

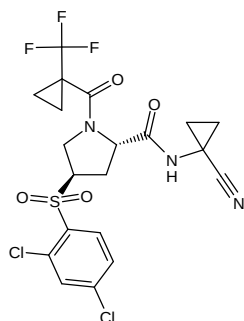
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-benzenossulfonil)-1-(2-nitro-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00377] O composto do título foi obtido em analogia aos exemplos 164 e 166, utilizando-se 2,4-di-cloro-tiofenol na etapa 164c. MS (ESI): $m/z = 509,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 168

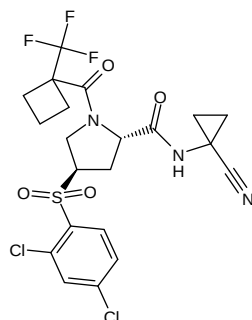
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-Dicloro-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00378] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 145 utilizando-se o exemplo 15 (250 mg) como material de partida para fornecer 36 mg (11%) de um sólido de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 524,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 169

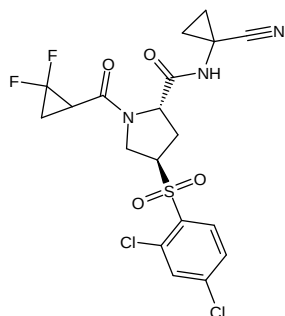
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-Dicloro-benzenossulfonyl)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclobutano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00379] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 168 utilizando-se o exemplo 15 (250 mg) e ácido 1-(tri-flúor-metil)-1- ciclo-butano carboxílico (167 mg) como material de partida para fornecer 73 mg (21%) de um sólido de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 538,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 170

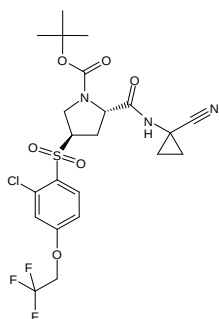
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-benzenossulfonyl)-1-(2,2-di-flúor-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00380] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 168 utilizando-se o exemplo 15 (250 mg) e ácido 2,2-di-flúor-ciclo-propano-1- carbocíclico (118 mg) como material de partida para fornecer 41 mg (13%) de um sólido de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 492,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 171

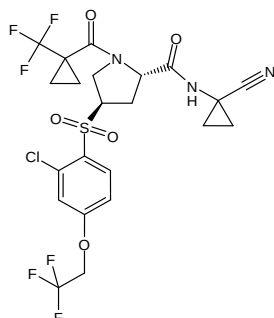
ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00381] O composto do título foi preparado em analogia à sequência de reações do exemplo 122 utilizando-se 2,2,2-tri-flúor-etanol em vez de 1,1,1-tri-flúor-propan-2-ol como material de partida para fornecer uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 552,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 172

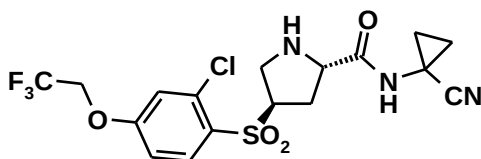
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00382] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 173 (56 mg) como material de partida para fornecer 11 mg (15%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 588,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 173

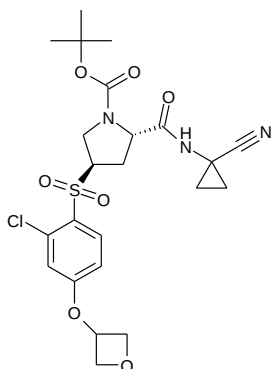
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00383] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 171 (86 mg) como material de partida para fornecer 56 mg (79%) de um sólido de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 452,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 174

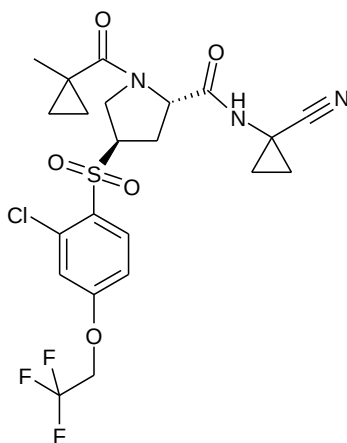
ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(oxi-etan-3-ilóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00384] O composto do título foi preparado em analogia ao a sequência de reações do exemplo 122 utilizando-se 3-hidróxi-oxi-etano em vez de 1,1,1-tri-flúor-propan-2-ol como material de partida para fornecer um material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 526,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 175

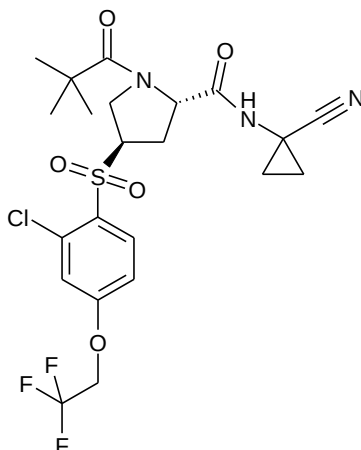
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00385] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 173 (100 mg) como material de partida para fornecer 21 mg (18%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 534,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 176

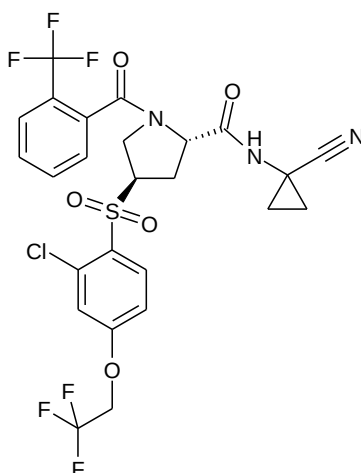
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2,2-di-metil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00386] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 173 (100 mg) como material de partida para fornecer 14 mg (12%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 536,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 177

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2-tri-flúor-metil-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico

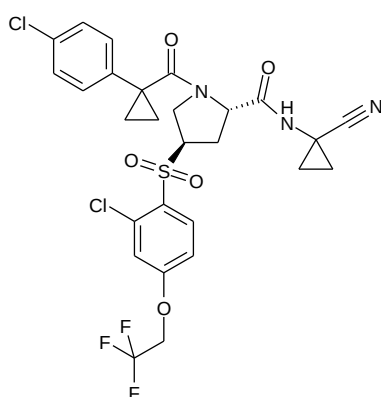


[00387] O composto do título foi preparado em analogia ao

exemplo 149 utilizando-se o exemplo 173 (100 mg) como material de partida para fornecer 53 mg (38%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 624,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 178

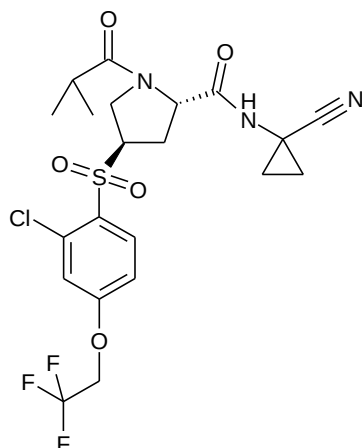
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclo-propano carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00388] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 173 (100 mg) como material de partida para fornecer 54 mg (39%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 630,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 179

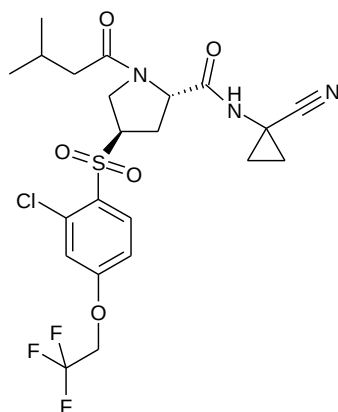
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-isobutiril-pirrolidina-2-carboxílico



[00389] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 173 (100 mg) como material de partida para fornecer 39 mg (34%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 522,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 180

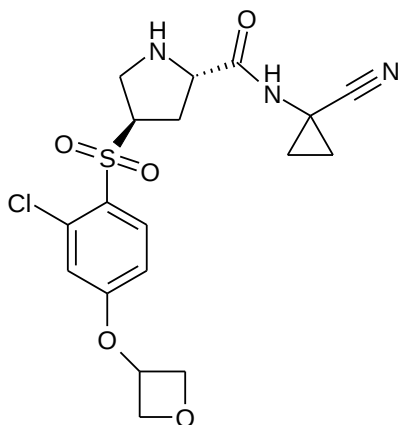
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(3-metil-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico



[00390] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 173 (100 mg) como material de partida para fornecer 29 mg (24%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 536,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 181

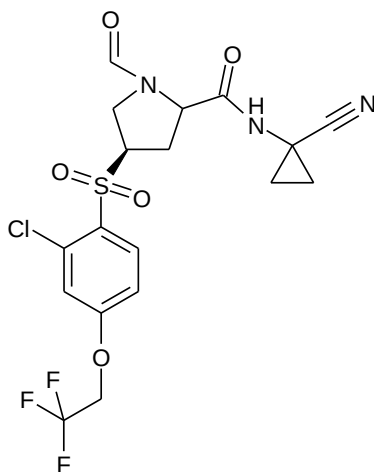
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(oxi-etan-3-ilóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00391] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 127 utilizando-se o exemplo 174 (261 mg) como material de partida para fornecer 179 mg (85%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 426,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 182

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico

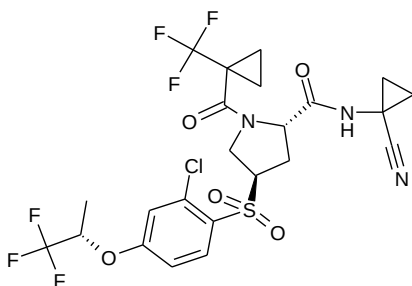


[00392] O composto do título foi obtido na forma de um produto secundário durante a síntese do exemplo 175 para

fornecer 33 mg (31%) de um sólido incolor. MS (ESI): m/z = 426,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 183

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00393] a) 1-ter-Butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00394] O Exemplo 120c (3,0 g) foi dissolvido em DMA (30 ml) sob temperatura ambiente. A esta solução adicionaram-se (S)-2,2,2-tri-flúor-isopropanol (1,2 eq.; 0,973 g) e Cs_2CO_3 (1,2 eq.; 2,78g). A mistura de reação foi submetida a agitação em um forno de microondas sob 140°C durante 30 min. Depois disso, aplicou-se (S)-2,2,2-tri-flúor-isopropanol (0,4 eq.; 0,324 g) adicional a uma mistura de reação e submeteu-se a agitação novamente em um forno de microondas sob 140°C durante 30 min. A mistura de reação foi evaporada, o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (250ml), foi extraído em sucessão com aq. 0,5N HCl -solução (100 ml) e salmoura. A camada aquosa foi lavada duas vezes com CH_2Cl_2 (150 ml), lavada com salmoura, as camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre Na_2SO_4 , fil-

tradas e evaporadas. O resíduo foi purificado sobre gel de sílica com n-hetpano: AcOEt para fornecer 2,66 g (73%) de 183a na forma de uma goma incolor. MS (ESI): $m/z = 416,1$ $[M+H-Boc]^+$.

[00395] b) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

[00396] O Exemplo 183a (0,5 g) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 ml), TFA (10,0 eq.; 0,74 ml) adicionou-se à solução incolor límpida. A mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente. Formou-se uma solução límpida de cor amarelo claro. A mistura de reação foi diluída em CH_2Cl_2 (20 ml), extraída com solução aquosa de Na_2CO_3 a 10%, a camada aquosa foi lavada duas vezes com CH_2Cl_2 , as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas para fornecerem 407 mg (100%) de o composto do título na forma de um óleo viscoso incolor. MS (ESI): $m/z = 416,1$ $[M+H]^+$.

[00397] c) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00398] O Exemplo 183 b (400 mg) foi dissolvido em DMF (4,0 ml). Adicionaram-se à suspensão HATU (732 mg), DIEA (249 mg) e ácido 1-(tri-flúor-metil)ciclo-propano-1-carboxílico (178 mg); (depois da adição de HATU formou-se uma suspensão de cor amarelo claro). A mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente. O solvente foi evaporado para secagem, o resíduo

foi dissolvido em CH₂Cl₂ (25 ml), foi extraído em sucessão com solução aquosa 0,5N de HCl, solução aquosa de Na₂CO₃ a 10% e salmoura. As camadas aquosas foram lavadas totalmente com CH₂Cl₂ (100 ml), as camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado sobre cromatografia de gel de sílica com n-heptano: AcOEt para fornecer 219 mg (41%) do composto do título na forma de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): m/z = 552,1 [M+H]⁺.

[00399] d) Lítio; (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil -ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxilato

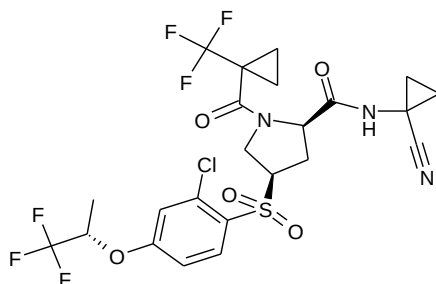
[00400] A uma solução incolor do exemplo 183c (0,21 g) em THF (0,8 ml) adicionou-se sob temperatura ambiente sob atmosfera inerte uma solução de hidróxido de lítio (1,9 eq.; 17 mg) em água (1,2 ml). A solução foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer 205 mg (99%) do composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): m/z = 538,1 [M-H-Boc]⁻.

[00401] Para preparar (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico, o exemplo 183c (200 mg) foi dissolvido em DMF (2,0 ml). Adicionaram-se à solução HATU (420 mg), DIEA (143 mg) e cloridrato de 1-amino-1-ciclo-propano carbonitrila. A suspensão obtida foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 2 h. Depois disso, os solventes foram evaporados sob pressão reduzida para secagem. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂

(25 ml), foi extraído em sucessão com aquoso 0,5 N HCl-solução aquosa de Na₂CO₃ a 10% e salmoura. As camadas aquosas foram lavadas com totalmente CH₂Cl₂ (50 ml), as camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado sobre cromatografia por gel de sílica com n-heptano: AcOEt para fornecer 130 mg (59%) do composto do título na forma de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): m/z = 602,1 [M+H]⁺.

Exemplo 184

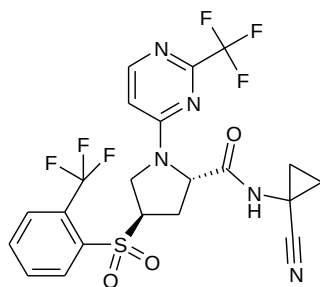
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-[2-Cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00402] O composto do título foi obtido as um produto secundário durante a síntese do exemplo 183 para fornecer um sólido amorfo incolor. MS (ESI): m/z = 602,1 [M+H]⁺.

Exemplo 185

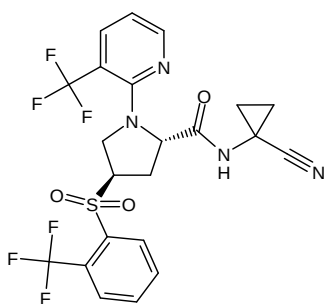
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(2-tri-flúor-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico



[00403] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 186, utilizando-se 4-cloro-2-(tri-flúor-metil) pirimidina na etapa a. MS (ESI): $m/z = 534,2$ $[M+H]^+$.

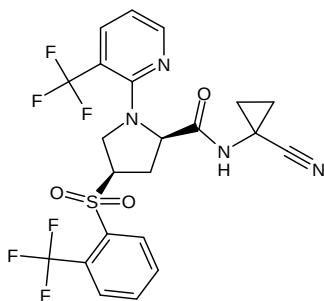
Exemplo 186 e Exemplo 187

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-triflúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



e

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



[00404] a) Éster etílico de ácido (2S,4R)-4-(2-Tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-

pirrolidina-2-carboxílico e éster etílico de ácido (2R,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00405] Uma solução do composto 192e (0,20 g, 1,0 eq) em acetonitrila (0,3 ml) foi tratada com 2-cloro-3-(tri-flúor-metil)piridina (0,72 g, 7,0 eq) e trietil-amina (0,14 g, 2,5 eq). A mistura foi irradiada em um forno de microondas sob 190°C durante 1 h, então sob 200°C durante 30 min. O solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em acetato de etila e lavada com água. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada. Purificação por meio de cromatografia instantânea em gel de sílica com um gradiente de tolueno/acetato de etila forneceu éster etílico de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor amarelo claro (0,048 g, 17%) e éster etílico de ácido (2R,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco (0,025 g, 8%). MS (ESI): m/z = 497,0 [M+H]⁺.

[00406] b) (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico e

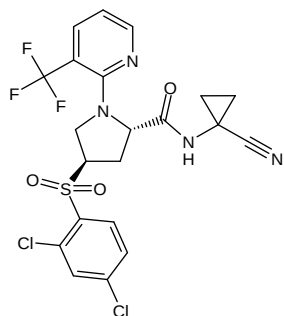
[00407] (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00408] Dissolveu-se éster etílico de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico (0,043 g, 1,0 eq)

em etanol (2,0 ml) e tratou-se com LiOH 1N (0,17 ml, 2,0 eq). A mistura foi submetida a agitação sob RT durante 4,5 h. O solvente foi evaporado e o resíduo colocado em suspensão em água e acidificado para pH 1 com HCl 1N. O ácido precipitado foi filtrado e lavado com água, para fornecer um sólido branco (0,034 g, 84%). O sólido foi dissolvido em THF seco (1,0 ml) e tratado com N-metil-morfolina (0,022 g, 3,0 eq). A mistura foi refrigerada para 0°C e tratada com isobutil-cloroformiato (0,012 g, 1,2 eq). A mistura foi submetida a agitação sob 0°C durante 2h, no que se formou uma cor vermelha brilhante. Dissolveu-se cloridrato de 1-amino-ciclo-propil-ciânico (0,010 g, 1,2 eq) em DMF seco (1 ml) e esta solução foi então adicionada gota a gota, o banho de gelo removido e a reação submetida a agitação sob RT durante a noite. A mistura foi tratada com cloreto de amônio saturado e água e extraída duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, submetidas a secagem sobre sulfato de sódio e evaporadas. Purificação por meio de cromatografia instantânea em gel de sílica com um gradiente de tolueno/acetonitrila forneceu (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de óleo de cor amarelo claro (0,005 g, 13%) e (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco (0,004 g, 10%). MS (ESI): m/z = 533,1 para os dois compostos [M+H]⁺.

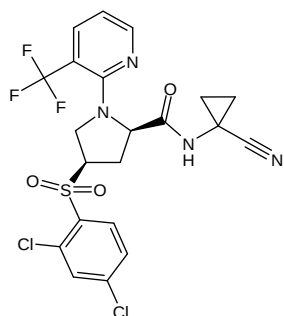
Exemplo 188 e Exemplo 189

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-Di-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



e

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-(2,4-Di-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

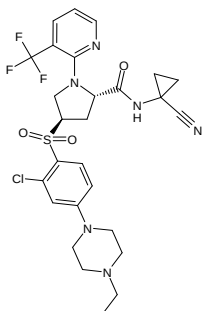


[00409] Os compostos dos títulos foram obtidos em analogia aos exemplos 164 e 166, utilizando-se 2-cloro-3-tri-flúor-metil-piridina na etapa 164a e 2,4-di-cloro-tiofenol na etapa 164c. A etapa final foi realizada como no exemplo 166, e forneceu os dois compostos, os quais puderam ser separados por meio de duas cromatografias instantâneas subsequentes em gel de sílica com gradiente de di-cloro-metano/metanol e gradiente de tolueno/acetonitrila. MS (ESI): $m/z = 533,3$ $[M+H]^+$ e $533,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 190 e Exemplo 191

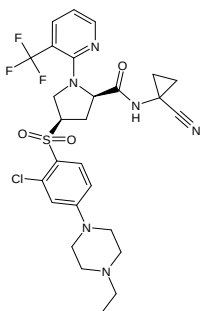
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-

(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



e

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



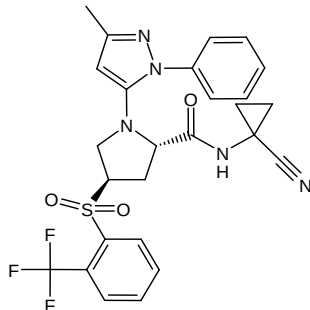
[00410] Uma solução de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico (0,084 g, 1,0 eq) em DMA seco (1,5 ml) foi tratada com N-etil-piperazina (0,032 g, 1,7 eq) e carbonato de cézio (0,09 g, 1,7 eq) e submetida à agitação durante 3 dias sob RT. A mistura foi filtrada e o filtrado evaporado. Duas purificações por meio de cromatografia instantânea em gel de sílica com gradiente de di-cloro-metano/metanol e di-cloro-metano isoladamente forneceu os compostos dos títulos na forma de sólidos brancos: (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-

(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico (0,003 g, 3%) e (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico (0,002 g, 2%). MS (ESI): m/z = 611,2 $[M+H]^+$ para os dois compostos.

[00411] (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 4-(2-Cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico foi obtido em analogia aos exemplos 164 e 166, utilizando-se 2-cloro-4-flúor-tiofenol na etapa 164c.

Exemplo 192

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



a) 1-ter-Butil-éster 2-éster etílico de ácido (2S,4S)-4-hidróxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00412] A uma solução submetida à agitação de 1-ter-butyl-éster de ácido (2S,4S)-4-hidróxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (1,0 eq, 5,0 g) em acetato de etila (250 ml) adicionou-se diciclo-hexamina (2,0 eq, 8,62 ml) e a reação submetida à agitação durante 5 min período este durante o qual se formou um precipitado branco. Parte do acetato de etila foi evaporado e a pasta fluida foi deixada assentar

durante 30 min, então filtrada e lavada com éter dietílico (30 ml). O filtrado foi submetido à secagem rapidamente sob alto vácuo e então novamente colocada em suspensão em DMF anídrico (50 ml). A mistura de reação foi então tratada com etil brometo (4,0 eq, 6,46 ml) e submetida à agitação em um balão de vidro vedado durante 18 horas. TLC e MS revelaram que a reação estava completa. A mistura de reação foi filtrada e lavada com acetato de etila (2 x 20 ml). O filtrado foi então evaporado para secagem, o resíduo recolhido em acetato de etila (50 ml) e a camada orgânica lavada uma vez com água e uma vez com salmoura, submetida à secagem sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada para fornecer um óleo incolor (4,87 g; 87%). O produto bruto foi usado sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 204,1$ $[M+H - Boc]^+$.

b) 1-ter-Butil-éster 2-éster etílico de ácido (2S,4S)-4-(3-nitro-benzenossulfonilóxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00413] Dissolveu-se 192a (4,87 g, 1 eq) em di-cloro-metano (50 ml) e tratou-se com cloreto de 3-nitro-benzenossulfonila (5,25 g, 1,20 eq). A mistura de reação foi então refrigerada para 0°C utilizando-se um banho de gelo e trietil-amina (7,81 ml, 3,0 eq) adicionada gota a gota durante 10 minutos. Evidenciou-se uma mudança de cor que foi de incolor para amarelo brilhante. Deixou-se então que a mistura de reação voltasse a aquecer de volta para a RT (ainda disposta no banho de gelo) e foi submetida à agitação durante a noite. Formou-se então uma solução de cor laranja escura. Análise por TLC e MS revelou que a reação estava completa. A mistura de reação foi diluída com di-cloro-metano adicional (50 ml), e extraída em sucessão

com aq 0,5M HCl, e solução saturada de carbonato de sódio. As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com salmoura, submetidas à secagem sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas para fornecerem uma goma de cor castanha (8,45 g; 101%). O produto bruto foi usado sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 445,2$ $[M+H]^+$.

c) 1-ter-butil-éster 2-éster etílico de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00414] Colocou-se NaH (1,24 g, 1,50 eq) em suspensão em THF seco (220 ml) sob argônio. Adicionou-se 2-tri-flúor-metiltiofenol (3,76 ml, 1,50 eq) gota a gota, sob argônio durante 10 min, e a reação foi submetida à agitação sob RT durante 2 horas. Diluiu-se 192b (8,45 g, 1 eq) em THF (50 ml) e a solução foi adicionada sob argônio durante 10 min a uma mistura de reação. A reação foi então submetida à agitação sob 50°C, durante 2 horas, período este durante o qual surgiu uma suspensão branca. Análise por TLC e MS revelaram que a reação estava concluída. Sob RT, a mistura de reação foi vazada sobre água (450 ml), e extraída com acetato de etila (2 x 350 ml). As fases orgânicas combinadas foram então lavadas com salmoura, submetidas à secagem over sulfato de sódio, filtradas e evaporadas para fornecer um óleo cor de laranja (9,11 g; 114%). O produto bruto foi usado sem outra purificação. MS (ESI): $m/z = 419,9$ $[M+H]^+$.

d) 1-ter-Butil-éster 2-éster etílico de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00415] Dissolveu-se 192c (9,11 g, 1 eq) em di-cloro-

metano (65 ml), ao qual foi adicionado por partes ácido *m*-cloro-perbenzóico (13,4 g, 2,5 eq), durante 20 min sob RT. A mistura de reação foi então submetida à agitação durante 17 horas sob RT, período de tempo este durante o qual foi formado um precipitado branco. O precipitado foi filtrado e lavado com di-cloro-metano (30 ml). O filtrado foi então diluído levemente com di-cloro-metano (30 ml) e tratado com carbonato de sódio saturado (50 ml). A fase aquosa foi então extraída três vezes com di-cloro-metano (3 x 40 ml), e as fases orgânicas combinadas submetidas à secagem sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas para fornecerem um óleo de cor amarela (8,30 g). O produto bruto foi purificado sobre gel de sílica com gradiente de *n*-heptano:acetato de etila para fornecer o composto do título na forma de uma goma incolor (5,14 g; 52%). MS (ESI): $m/z = 452,1$ $[M+H]^+$.

e) Éster etílico de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00416] Diluiu-se 192d (5,14 g, 1 eq) em di-cloro-metano (35 ml), ao qual se adicionou TFA (10,98 ml, 12,60 eq). A reação foi então submetida à agitação sob RT durante 1,5 h. A mistura de reação foi então evaporada para secagem e o resíduo recolhido em di-cloro-metano (40 ml) e extraído duas vezes com bicarbonato de sódio saturado (30 ml). As fases orgânicas combinadas foram então submetidas à secagem sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas para fornecerem um sólido branco (3,96 g; 99%). O produto bruto foi usado sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 352,2$ $[M+H]^+$.

f) Éster etílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-butilil)-4-(2-

tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00417] 192e (3,0 g, 1 eq) foi dissolvido em tolueno (70 ml), ao qual foi adicionado *ter*-butil-aceto-acetato (1,42 ml, 1 eq) com agitação. A mistura de reação foi submetida à agitação sob 100°C durante a noite. O progresso da reação foi monitorado por meio de TLC e MS. Quando da conclusão, o solvente foi evaporado para fornecer um óleo de cor castanha (4,1 g). O produto bruto foi purificado sobre gel de sílica com gradiente de *n*-heptano:acetato de etila a fim de fornecer o composto do título na forma de um óleo viscoso de cor castanha (3,1 g, 84%). MS (ESI): $m/z = 436,1$ $[M+H]^+$.

g) Éster etílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tio-butilil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00418] 192f (3,1 g, 1 eq) foi diluído em tolueno (120 ml) sob argônio, ao qual foi adicionado reagente de Lawesson (1,45 g, 0,5 eq) adicionou-se com agitação. A mistura de reação foi então submetida à agitação sob 75°C durante a noite. O progresso da reação foi monitorado por meio de TLC e MS. Quando da conclusão, o solvente foi evaporado para fornecer um óleo de cor vermelho escuro (5,0 g). O produto bruto foi purificado sobre gel de sílica com gradiente de *n*-heptano:acetato de etila para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha (2,18 g, 67%). MS (ESI): $m/z = 452,0$ $[M+H]^+$.

h) Éster etílico de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00419] 192g (0,290 g, 1 eq) foi colocado em suspensão em tolueno (12 ml) sob nitrogênio, ao qual foi adicionado fenil- hidrazina (0,08 ml, 1,2 eq) e a mistura de reação foi submetida à agitação sob 90°C, durante 2 horas. A análise por meio de TLC e MS revelou que a reação estava completa. A mistura de reação foi diluída em tolueno (30 ml), e extraída com aq. 0,5N HCl e lavada uma vez com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram submetidas à secagem sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas para fornecer um óleo de cor castanha (0,35 g). O produto bruto foi purificado sobre gel de sílica com gradiente de n-heptano:acetato de etila para fornecer o composto do título na forma de um sólido cor de laranja (0,17 g, 51%). MS (ESI): m/z = 508,2 [M+H]⁺.

i) Ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

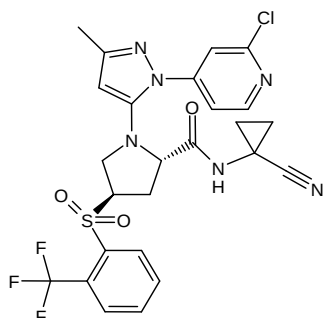
[00420] Colocou-se 192h (0,17 g, 1 eq) em suspensão em metanol (20 ml). Adicionou-se LiOH 1N (0,66 ml, 2 eq) e a reação foi submetida à agitação sob RT durante a noite. Análise por meio de TLC e MS revelaram que a reação estava concluída. O metanol foi evaporado e o resíduo resultante dissolvido em água (25 ml). A solução foi então acidificada com 1N HCl aq. O ácido desejado não foi plenamente precipitado, portanto a fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas à secagem sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas para forneceram um óleo incolor (0,12 g; 75%). O produto bruto foi usado sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 480,2 [M+H]⁺

j) (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00421] Diluiu-se 192i (0,12 g, 1 eq.) em THF seco (5 ml) sob nitrogênio ao qual foi adicionado 4-metil-morfolina (0,08 ml, 3 eq.). Ainda sob nitrogênio, a reação foi refrigerada para -15°C mediante a utilização de um banho de gelo com sal. Adicionou-se então cloroformiato de isobutílica (0,04 ml, 1,2 eq) gota a gota durante 3 minutos e a reação foi submetida à agitação sob -15°C, durante 2 horas. Cloridrato de 1-amino-ciclo-propil-ciânico (0,035 g, 1,2 eq) foi dissolvido em DMF seco (2 ml) e esta solução foi então adicionada gota a gota, o banho de gelo removido e a reação submetida à agitação sob RT durante a noite. O progresso da reação foi monitorado por meio de TLC e MS. Na conclusão, o solvente foi evaporado para fornecer um óleo de cor castanha (0,200 g). O produto bruto foi purificado sobre gel de sílica com um gradiente de *n*-heptano:acetato de etila para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor (0,118 g, 87%). MS (ESI): $m/z = 544,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 193

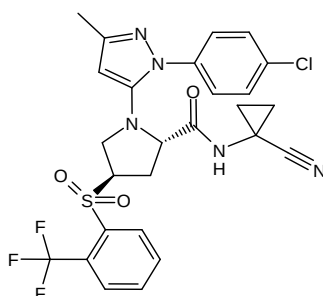
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00422] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 192, por meio da substituição de fenil-hidrazina com (2-cloro-piridin-4-il)-hidrazina na etapa h. MS (ESI): $m/z = 579,1, 581,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 194

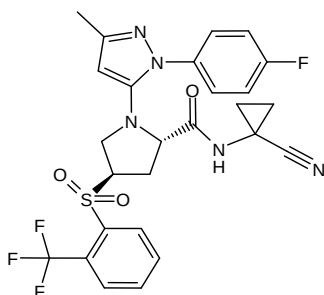
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00423] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 192, por meio da substituição de fenil-hidrazina com 4-cloro-fenil-hidrazina na etapa h. MS (ESI): $m/z = 578,1, 580,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 195

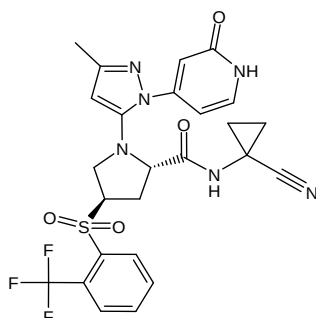
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-flúor-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00424] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 192, por meio da substituição de fenil-hidrazina com 4-flúor-fenil-hidrazina na etapa h. MS (ESI): $m/z = 562,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 196

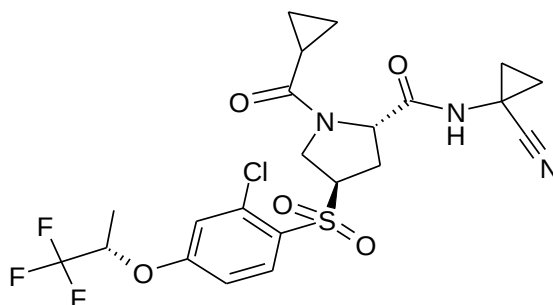
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-Metil-2-(2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00425] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 192, por meio da substituição de fenil hidrazina com 4-hidrazino-1H-piridin-2-ona na etapa h. MS (ESI): $m/z = 561,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 197

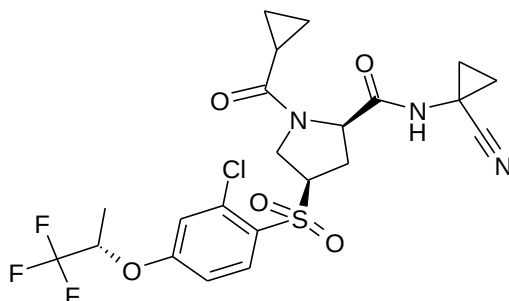
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-ciclo-propano-carbonil-pirrolidina-2-carboxílico



[00426] O composto do título foi preparado a partir do exemplo 183a de acordo com os procedimentos descritos para o exemplo 149 por meio dos intermediários **197a** (Lítio; (2S,4R)-1-ter-butóxi-carbonil-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato), **197b** éster ter-butílico de ácido ((2S,4R)-4-[2-Cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-pirrolidina-1-carboxílico) e **197c** (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido ((2S,4R)-4-[2-Cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico; 150 mg) para fornecer 76 mg (44%) de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): m/z = 534,2 [M+H]⁺.

Exemplo 198

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-ciclo-propano carbonil-pirrolidina-2-carboxílico

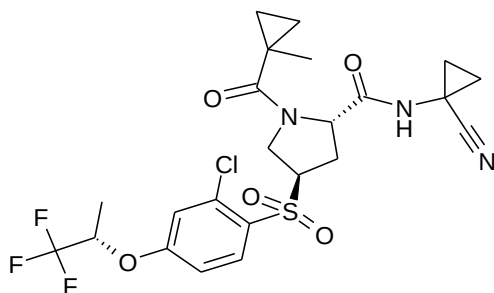


[00427] O composto do título foi obtido na forma de um

produto secundário durante a síntese do exemplo 197 para fornecer um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 534,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 199

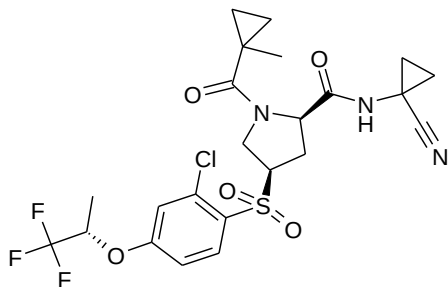
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00428] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 197 utilizando-se o exemplo 197c (150 mg) como material de partida para fornecer 101 mg (57%) de uma goma incolor. MS (ESI): $m/z = 548,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 200

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-[2-Cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

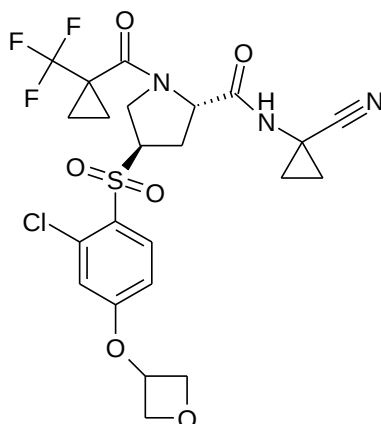


[00429] O composto do título foi obtido na forma de um produto secundário durante a síntese do exemplo 199 para fornecer um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 548,2$

$[M+H]^+$.

Exemplo 201

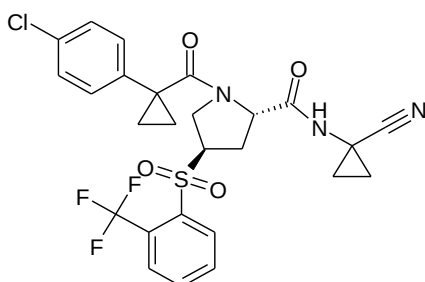
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(oxi-etan-3-ilóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00430] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 181 (90 mg) como material de partida para fornecer 10 mg (8%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 562,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 202

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano carbonil]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

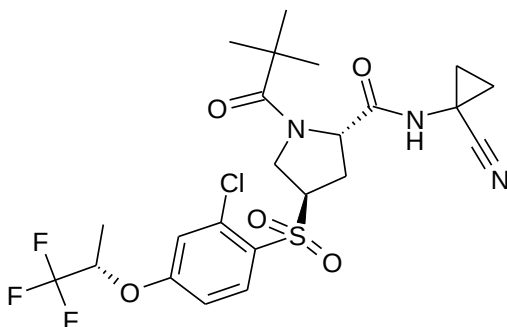


[00431] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 43 (160 mg) como material de partida para fornecer 161 mg (75%) de um sólido

branco. MS (ESI): $m/z = 566,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 203

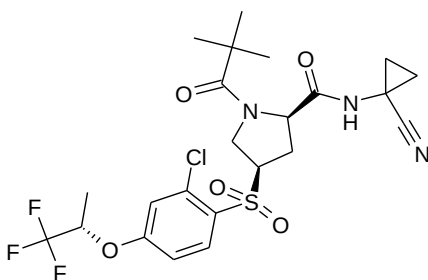
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2,2-di-metil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00432] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 197 utilizando-se o exemplo 197c (150 mg) como material de partida para fornecer 63 mg (36%) de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 550,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 204

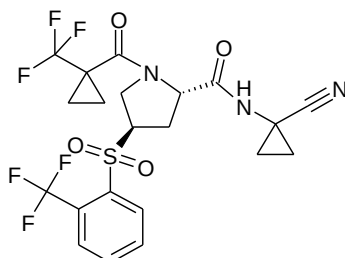
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2,2-di-metil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00433] O composto do título foi obtido na forma de um produto secundário durante a síntese do exemplo 203 para fornecer um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 550,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 205

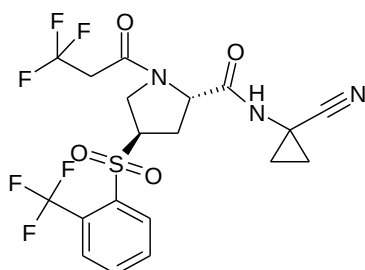
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor- metil-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00434] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 43 (80 mg) como material de partida para fornecer 44 mg (45%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 524,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 206

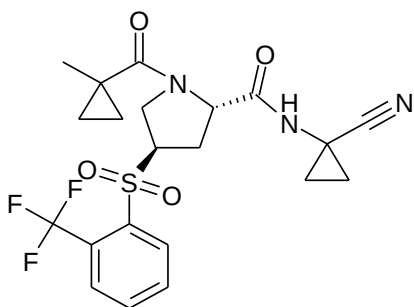
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3,3,3-tri-flúor-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00435] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 43 (80 mg) como material de partida para fornecer 56 mg (60%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 498,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 207

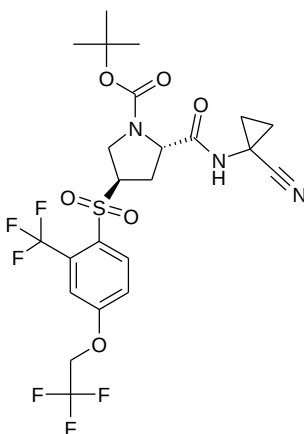
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclo-propano carbonil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00436] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 43 (80 mg) como material de partida para fornecer 47 mg (53%) de um sólido amorfo. MS (ESI): $m/z = 470,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 208

Éster *ter*-butílico de ácido (2*S*,4*R*)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil -benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico



[00437] a) 4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenotiol

[00438] Dissolveu-se cloreto de 4-flúor-2-(tri-flúor-metil) benzenossulfonila (2,0 g) em dioxana (12 ml) sob uma atmosfera de N_2 sob temperatura ambiente. Depois disso adicionaram-se água (3,0 ml) e cloridrato de tris-(2-carbóxil-etil)fosfina (8,73 g). A mistura de reação é submetida à agitação sob refluxo durante 6 h. A mistu-

ra de reação é refrigerada para 25°C e dissolvida com água (30 ml). O produto é extraído com CH₂Cl₂ (100 ml) diversas vezes. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e submetidas à secagem sobre Na₂SO₄. A camada orgânica é filtrada e evaporada para secagem para fornecer 1,27 g (85%) de um líquido incolor o qual é usado sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 194,9 [M-H]⁻.

[00439] b) 1-*ter*-Butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-fenil-sulfanil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00440] O composto do título foi preparado a partir do exemplo 120a (1,1 g) e exemplo 208a (0,6 g) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 120b para fornecer o composto do título na forma de um óleo viscoso incolor (0,93 g; 86%). MS (ESI): m/z = 332,2 [M+H]⁺.

[00441] c) 1-*ter*-Butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00442] O composto do título foi preparado a partir do exemplo 208b (0,932 g) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 120c para fornecer o composto do título na forma de um óleo viscoso de cor amarelo claro (0,958 g; 96%). MS (ESI): m/z = 456,1 [M+H]⁺.

[00443] d) 1-*ter*-Butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00444] O composto do título foi preparado a partir do exemplo 208c (0,5 g) e 2,2,2-tri-flúor-etanol (0,132 g) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 122a para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor

castanha (0,587 g; 99%). MS (ESI): $m/z = 536,1$ $[M+H]^+$.

[00445] e) 1-ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

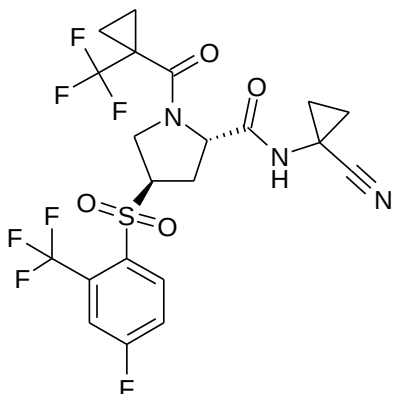
[00446] O composto do título foi preparado a partir do exemplo 208d (0,587 g) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 122b. O sal de lítio obtido foi tratado com CH_2Cl_2 e extraído com solução aquosa de 0,1M HCl e salmoura. A camada orgânica foi submetida à secagem sobre Na_2SO_4 . A camada orgânica foi filtrada e evaporada para secagem para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor (0,587 g; 100%). MS (ESI): $m/z = 544,1$ $[M+Na]^+$.

[00447] Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico

[00448] O composto final 208 é preparado a partir do exemplo 208e (0,587 g) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 122 para fornecer 0,544 g (84%) de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 586,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 209

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00449] a) 1-ter-Butil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00450] O composto do título foi preparado a partir do exemplo 208c (250 mg) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 208e para fornecer 236 mg (97%) de um sólido branco. MS (ESI): m/z = 342,0 [M+H-Boc]+.

[00451] b) Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo propil-carbamoil)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil)-pirrolidina-1-carboxílico

[00452] O composto do título foi preparado a partir do exemplo 209a (236 mg) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 208 para fornecer 373 mg (138%) de um óleo viscoso incolor. MS (ESI): m/z = 504,1 [M+H]+.

[00453] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00454] O Exemplo 209c foi preparado a partir do exemplo 209b (373 mg) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 197c para fornecer 318 mg (106%) de um sólido amorfo de nós castanha. MS (ESI): m/z = 404,1 [M+H]+.

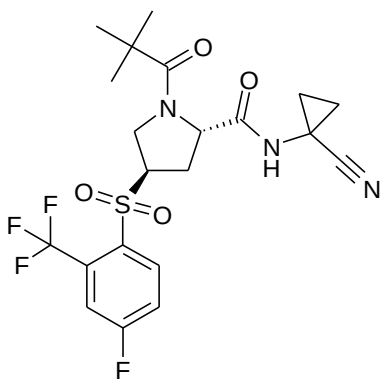
[00455] (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-

(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(1-triflúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00456] O exemplo final 209 foi preparado a partir do exemplo 209c (106 mg) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 135 para fornecer 42 mg (30%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 542,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 210

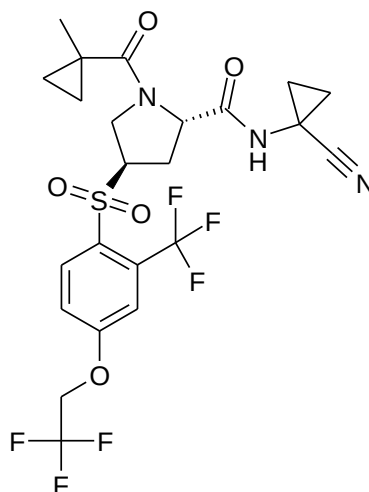
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2,2-dimetil-propionil)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00457] O composto do título foi preparado a partir do exemplo 209c (106 mg) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 209 para fornecer 14 mg (11%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 490,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 211

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-Metil-ciclo-propano carbonil)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00458] a) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-Tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

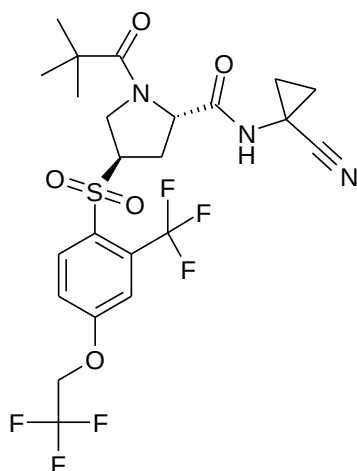
[00459] O composto do título foi preparado a partir do exemplo 208 (389 mg) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 209c para fornecer exemplo 211a (258 mg; 80%) na forma de material amorfo de cor amarelo claro. MS (ESI): m/z = 486,2 [M+H]⁺.

[00460] (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-Metil-ciclo-propano carbonil)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

[00461] O exemplo final 211 foi preparado a partir do exemplo 211a (100 mg) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 210 para fornecer 85 mg (73%) na forma de um material amorfo de cor amarelo claro. MS (ESI): m/z = 568,3 [M+H]⁺.

Exemplo 212

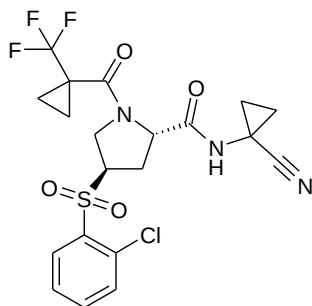
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2,2-dimetil-propionil)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-

metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

[00462] O composto do título foi preparado a partir do exemplo 211a (100 mg) em analogia aos métodos descritos para o exemplo 211 para fornecer 78 mg (67%) na forma de um material amorfo de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 570,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 213

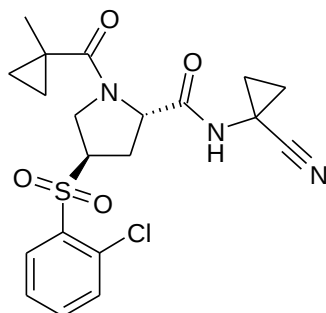
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbo-nil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00463] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 42 (100 mg) como material de partida para fornecer 90 mg (72%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 490,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 214

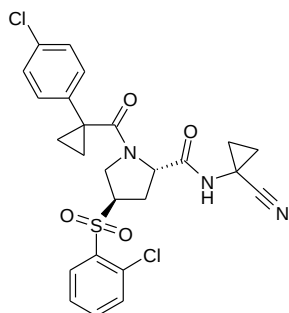
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(1-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00464] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 42 (100 mg) como material de partida para fornecer 83 mg (75%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 436,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 215

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

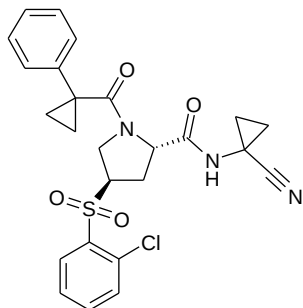


[00465] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 42 (100 mg) como material de partida para fornecer 113 mg (83%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 532,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 216

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-

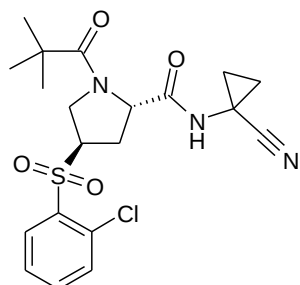
benzenossulfonil)-1-(1-fenil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00466] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 42 (100 mg) como material de partida para fornecer 97 mg (76%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 498,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 217

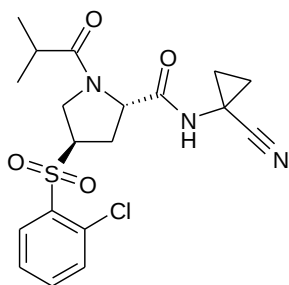
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2-di-metil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00467] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 42 (100 mg) como material de partida para fornecer 72 mg (64%) de um sólido amorfo. MS (ESI): $m/z = 438,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 218

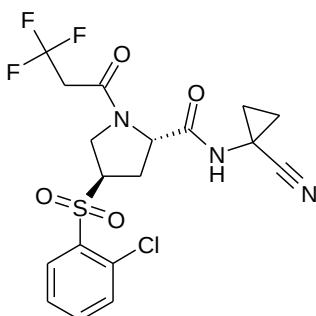
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-isobutiril-pirrolidina-2-carboxílico



[00468] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 42 (100 mg) como material de partida para fornecer 86 mg (79%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 424,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 219

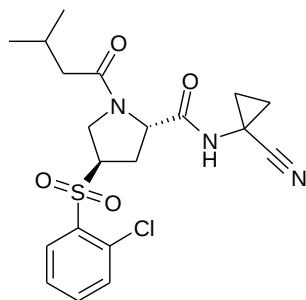
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(3,3,3-tri-flúor-propionil)-pirroli-dina-2-carboxílico



[00469] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 42 (100 mg) como material de partida para fornecer 89 mg (75%) de um sólido amorfo de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 464,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 220

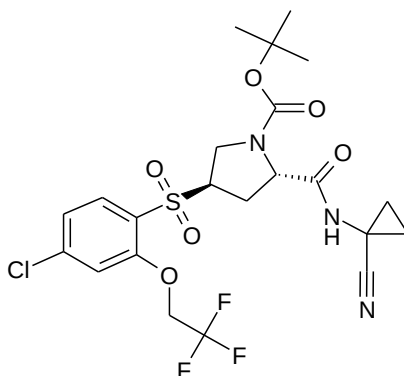
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico



[00470] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 42 (100 mg) como material de partida para fornecer 83 mg (74%) de um sólido amorfo de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 438,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 221

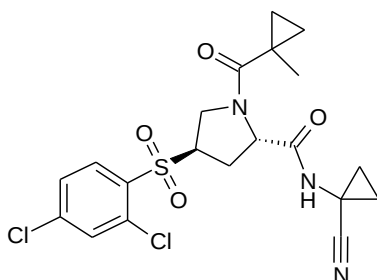
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-[4-Cloro-2-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00471] O composto do título foi isolado na forma de um subproduto durante a síntese do exemplo 171 quando se partiu de 1-ter-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico no lugar de 1-ter-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico para fornecer 341 mg (25%) de espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 552,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 222

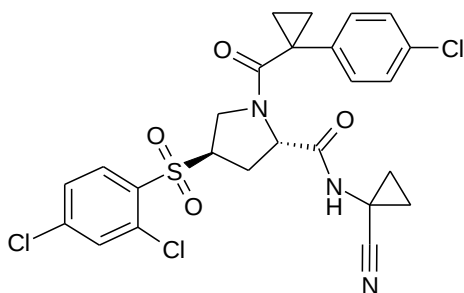
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-benzenossulfonil)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00472] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 149 utilizando-se o exemplo 15 na forma de uma base livre (150 mg) como material de partida para fornecer 117 mg (64%) de sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 470,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 223

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclo-propano carbonil]-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

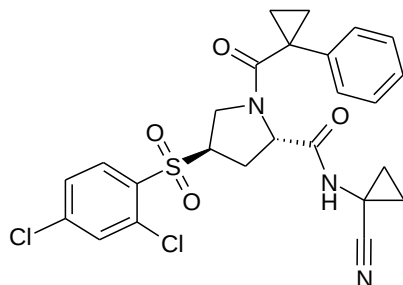


[00473] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 222 utilizando-se o exemplo 15 na forma de uma base livre (150 mg) como material de partida para fornecer 143 mg (65%) de sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 568,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 224

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-Di-

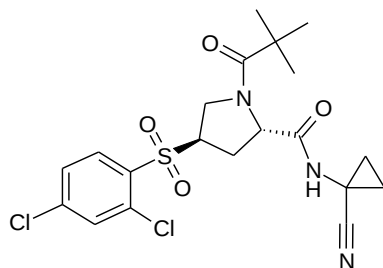
**cloro-benzenossulfonil)-1-(1-fenil-ciclo-propano carbonil)-
pirrolidina-2-carboxílico**



[00474] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 222 utilizando-se o exemplo 15 na forma de uma base livre (150 mg) como material de partida para fornecer 131 mg (64%) de sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 532,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 225

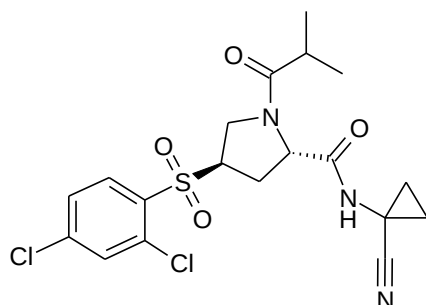
**(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2-di-metil-propionil)-
pirrolidina-2-carboxílico**



[00475] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 222 utilizando-se o exemplo 15 na forma de uma base livre (150 mg) como material de partida para fornecer 99 mg (54%) de espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 472,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 226

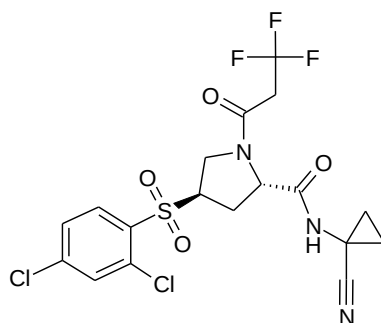
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-Di-cloro-benzenossulfonil)-1-isobutiril-pirrolidina-2-carboxílico



[00476] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 222 utilizando-se o exemplo 15 na forma de uma base livre (150 mg) como material de partida para fornecer 103 mg (58%) de sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 458,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 227

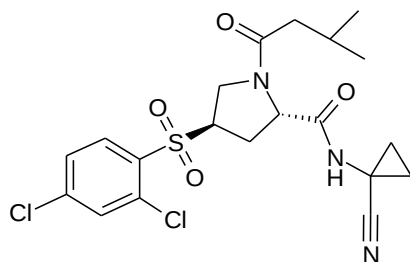
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-dicloro-benzenossulfonil)-1-(3,3,3-tri-flúor-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00477] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 222 utilizando-se o exemplo 15 na forma de uma base livre (150 mg) como material de partida para fornecer 98 mg (51%) de espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 498,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 228

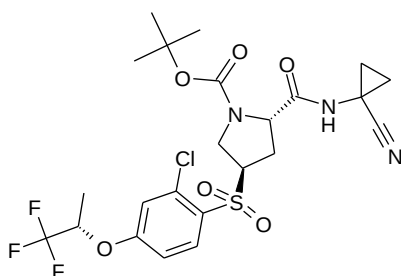
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-Dicloro-benzenossulfonil)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico



[00478] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 222 utilizando-se o exemplo 15 na forma de uma base livre (150 mg) como material de partida para fornecer 90 mg (49%) de material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 472.1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 229

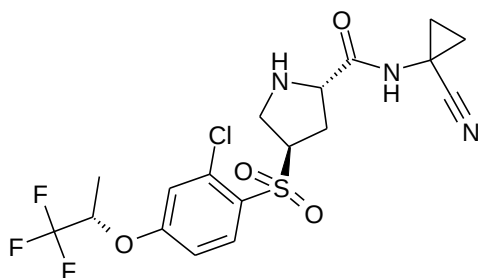
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00479] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 122 utilizando-se (S)-tri-flúor-isopropanol como material de partida para fornecer 74% de espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 566,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 230

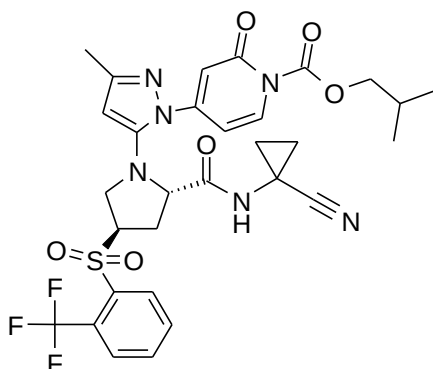
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00480] O Exemplo 229 (8,1 g) foi dissolvido em ácido fórmico (40.0 ml) e submetido à agitação sob temperatura ambiente durante uma totalidade de 8,0 h. A mistura de reação foi tratada cuidadosamente com solução aq. a 10% de Na₂CO₃ fria (400 ml) até ser alcançado o pH=8. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (500 ml). A fase aquosa foi lavada completamente 4 vezes com CH₂Cl₂, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas à secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas para secagem para fornecerem 6,43 g (96%) de material amorfo incolor. MS (ESI): m/z = 466,1 [M+H]⁺.

Exemplo 231

Isobutil-éster de ácido 4-{5-[(2S,4R)-2-(1-Ciano-ciclopropil-carbamoyl)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-2-oxo-2H-piridina-1-carboxílico

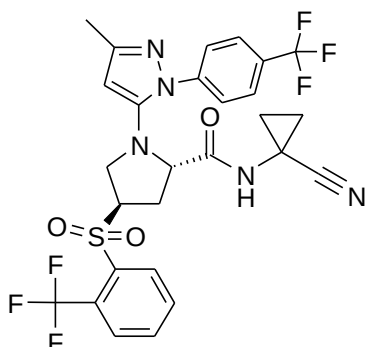


[00481] O composto do título foi preparado em analogia ao

exemplo 192, por meio da substituição de fenil-hidrazina com 4-hidrazino-1H-piridin-2-ona na etapa h. MS (ESI): $m/z = 661$ $[M+H]^+$.

Exemplo 232

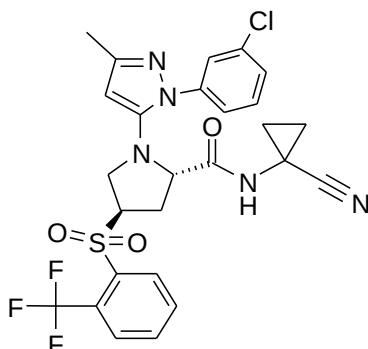
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-Metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00482] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 192, por meio da substituição de fenil hidrazina com 4-tri-flúor-metil-fenil-hidrazina na etapa h. MS (ESI): $m/z = 612,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 233

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

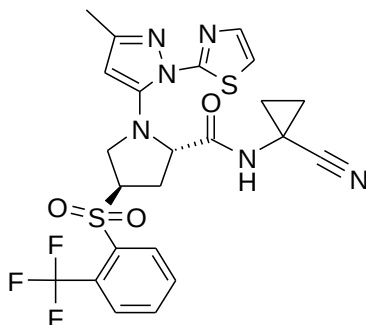


[00483] O composto do título foi preparado em analogia ao

exemplo 192, por meio da substituição de fenil hidrazina com 3-cloro-fenil-hidrazina na etapa h. MS (ESI): $m/z = 578,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 234

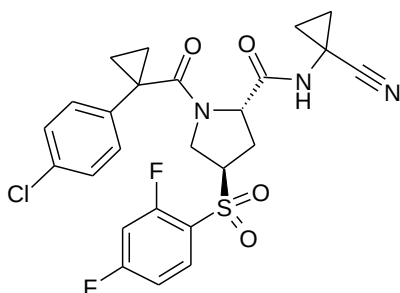
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00484] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 192, por meio da substituição de fenil hidrazina com 2-hidrazino-1,3-tiazol na etapa h. MS (ESI): $m/z = 551,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 235

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano carbonil]-4-(2,4-di-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

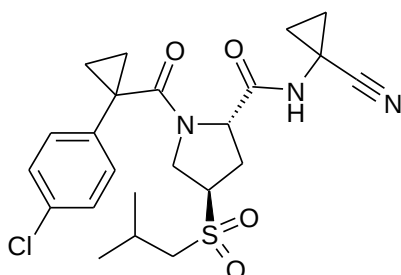


[00485] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 17 (44 mg) como materi-

al de partida para fornecer 25 mg (42%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 534,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 236

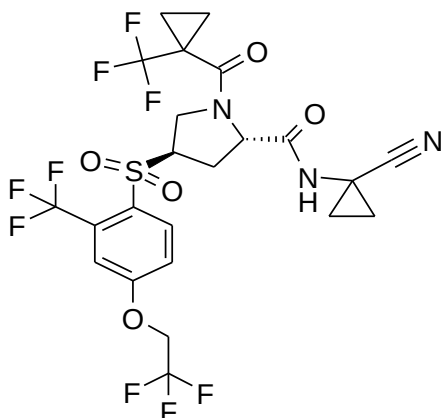
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano carbonil]-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00486] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 114 (28 mg) como material de partida para fornecer 25 mg (63%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 472,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 237

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-Tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

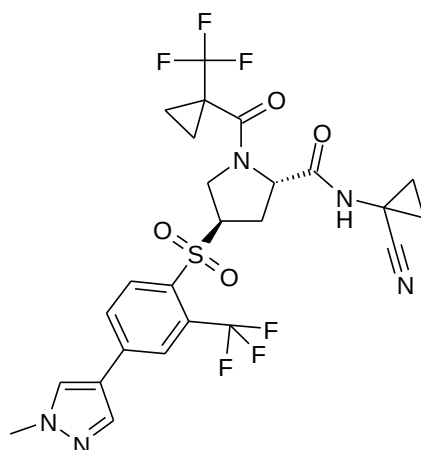


[00487] (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-

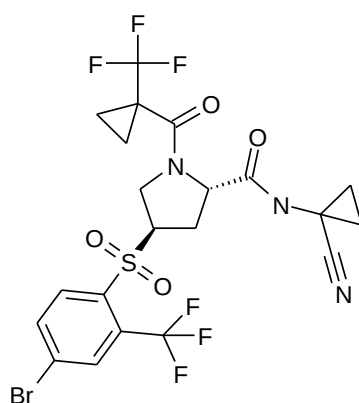
[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil]-pirrolidina-2-carboxílico (20 mg, 41 μ mol; exemplo 211a) foi dissolvido em DMF (0,4 ml) sob uma atmosfera de N₂ sob temperatura ambiente. Adicionaram-se ácido 1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carboxílico (10 mg, 62 μ mol; CAS Reg. No. 277756-46-4), HATU (23 mg, 62 μ mol) e DIEA (10 μ l, 62 μ mol) e a mistura de reação foi submetida à agitação durante 48 h sob temperatura ambiente. Adicionaram-se água gelada / salmoura 1 / 1 e iPrOAc e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída uma vez mais com iPrOAc, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água gelada / salmoura 1 / 1 e submetidas à secagem sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer um óleo de cor amarela o qual foi purificado por meio de cromatografia de camada fina de preparação (gel de sílica, iPrOAc / heptano) para obter-se o composto do título (13 mg, 21 μ mol; 51%) na forma de sólido incolor. MS (ESI): m/z = 622,3 [M+H]⁺.

Exemplo 238

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00488] a) Síntese de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00489] O Exemplo 238a foi preparado em analogia ao exemplo 145 utilizando-se o exemplo 18 (375 mg) na forma de um material de partida para fornecer 297 mg (61%) de espuma branca. MS (ESI): m/z = 604,0 [M+H]⁺.

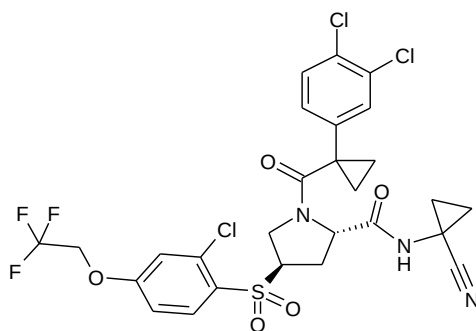
[00490] b) Síntese de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirro-lidina-2-carboxílico

[00491] Borbulhou-se argônio durante 15 minutos através

de uma mistura de 238a (0,100 g), 1-metil-4-(4.4.5.5-tetrametil-1.3.2-dioxaborolan)-1H-pirazol(0,048 g, 1,4 eq.) e Na₂CO₃ (0,048 g, 2,7 eq.) em DMF (3,0 ml) e água (226 µl). Então se adicionou o complexo cloreto de [1,1-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio (II) 1:1 com CH₂Cl₂ (0,014 g, 0,1 eq.) e a mistura de cor laranja foi aquecida para a 80°C durante 3 horas (verificação por TLC revelou reação completa). A mistura foi refrigerada para 25°C, então vazada em uma mistura de uma solução aquosa a 5% de NaHCO₃ /gelo e extraída com EtOAc (3x 50 ml). As camadas orgânicas foram lavadas com água e salmoura, submetidas à secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. O material bruto foi absorvido em Si-amina gel de sílica e purificado uma vez por meio de cromatografia instantânea (20 g Si-amina CH₂Cl₂/EtOAc). Depois disso, a mistura obtida foi purificada com HPLC de preparação quiral para fornecer 17 mg (17%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): m/z = 604,2 [M+H]⁺.

Exemplo 239

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

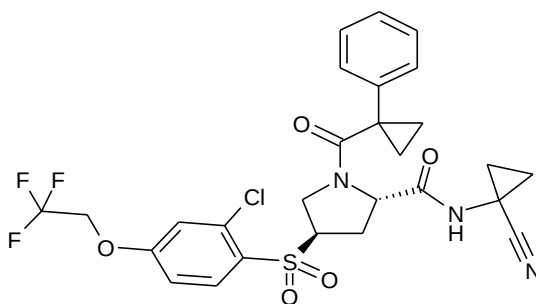


[00492] Dissolveu-se o Exemplo 173 (75 mg) em acetonitrila (1 ml). A esta solução adicionaram-se (2-(7-aza-1H-

benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urônio hexaflúor-fosfato) (126 mg), di-isopropil-etil-amina (44 mg) e ácido 1-(3,4-di-cloro-fenil)ciclo-propano carboxílico (46 mg) e submeteu-se a agitação durante 24 h sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título na forma de um semi-sólido incolor (79 mg; 68%). MS (ESI): $m/z = 664,1$ $[M-H]^-$.

Exemplo 240

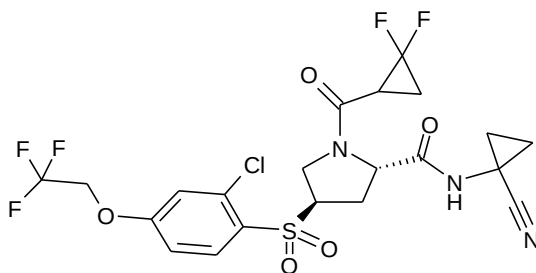
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-fenil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00493] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-fenil-1-ciclo-propano carboxílico para fornecer 53 mg (53%) de semi-sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 696,12$ $[M+H]^+$.

Exemplo 241

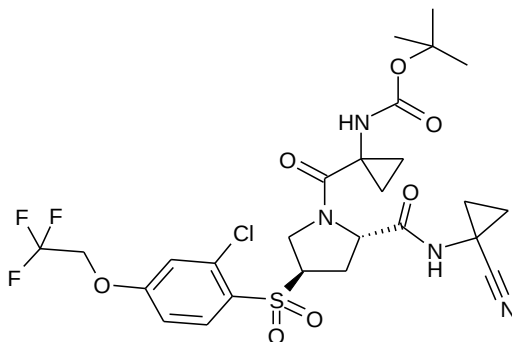
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2,2-di-flúor-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00494] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 2,2-di-flúor-ciclo-propano carboxílico para fornecer 59 mg (59%) de semi-sólido incolor. MS (ESI): m/z = 554,0 [M-H]⁻.

Exemplo 242

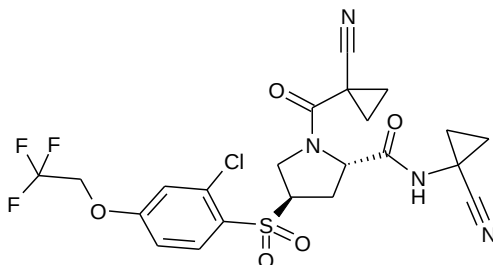
Éster ter-butílico de ácido {1-[(2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclo-propil}-carbâmico



[00495] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1[(ter-butóxi-carbonil) amino] ciclo-propano carboxílico para fornecer 30 mg (27%) de sólido branco. MS (ESI): m/z = 657,1 [M+Na]⁺.

Exemplo 243

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-ciano-

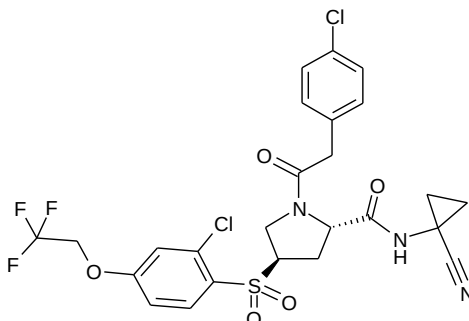
ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00496] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-ciano-ciclo-propano carboxílico para fornecer 55 mg (58%) de um semi-sólido incolor.

MS (ESI): $m/z = 662,1$ $[M+Na]^+$.

Exemplo 244

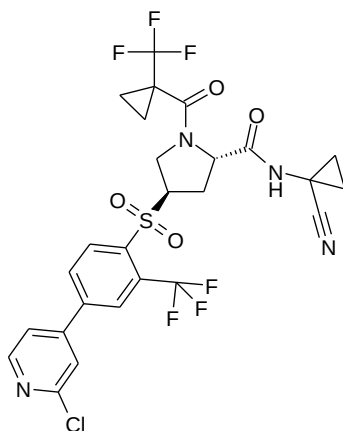
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00497] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 4-cloro-fenil acético para fornecer 100 mg (quant.) de um líquido incolor. MS (ESI): $m/z = 604,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 245

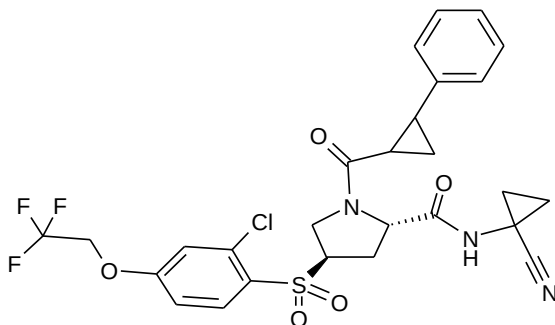
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-Cloro-piridin-4-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-

carboxílico

[00498] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 238 utilizando-se o exemplo 238a) (100 mg) como material de partida para fornecer 53 mg (50%) de material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 634,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 246

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2-fenil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

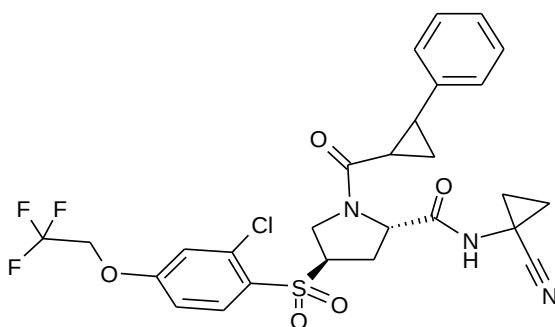


[00499] O Exemplo 173 (75 mg) foi dissolvido em acetoni-trila (1 ml). A esta solução adicionaram-se (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urônio hexaflúor-fosfato) (126 mg), di-isopropil-etil-amina (44 mg) e ácido trans-2-fenil-1-ciclo-propano carboxílico (32 mg) e subme-teu-se a agitação durante 24 h sob temperatura ambiente.

A mistura de reação foi purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer uma mistura de diastereoisômeros. Esta mistura foi ainda purificada utilizando-se HPLC quiral de preparação (fase estacionária NR de repositil quiral; solvente: etanol/heptano 3:7) para fornecer o composto do título na forma de o primeiro a ser eluído; sólido branco (21 mg; 28%). MS (ESI): $m/z = 596,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 247

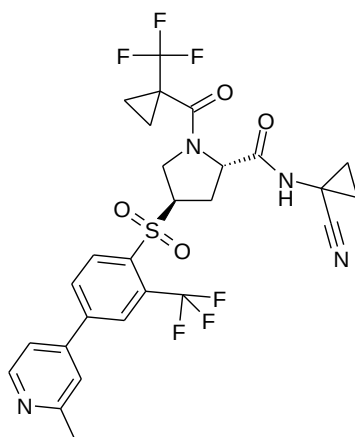
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-piridin-4-il-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00500] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 246 para fornecer o composto do título na forma do segundo a ser eluído; sólido branco (24 mg; 32%). MS (ESI): $m/z = 596,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 248

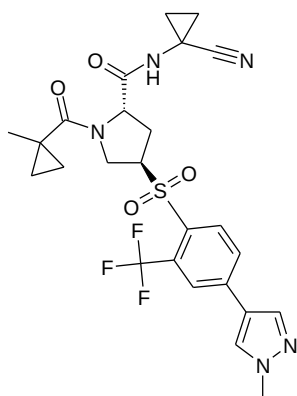
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00501] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 238 utilizando-se o exemplo 238a) (100 mg) como material de partida para fornecer 46 mg (45%) de material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 615,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 249

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-Metil-ciclo-propano carbonyl)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

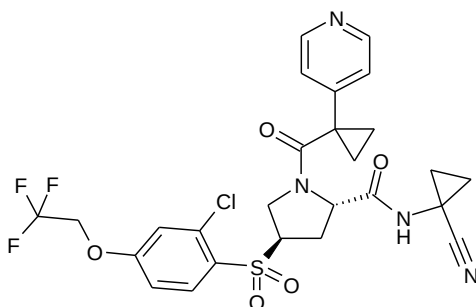


[00502] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 238 utilizando-se (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-Bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(1-metil-ciclo-propano carbonyl)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 270, 120 mg) como material de partida para fornecer 111 mg (92%) do sólido de cor

castanho claro. MS (ESI): $m/z = 550,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 250

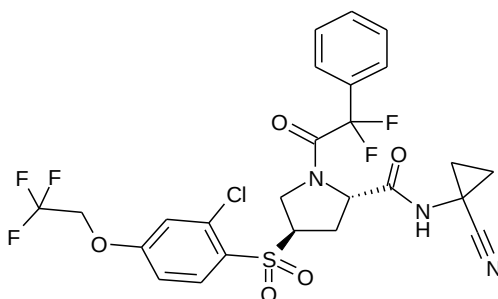
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00503] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-(piridina-4-il)ciclo-propano carboxílico para fornecer 114 mg (99%) de uma espuma cor de laranja. MS (ESI): $m/z = 597,1.1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 251

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2,2-di-flúor-2-fenil-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico

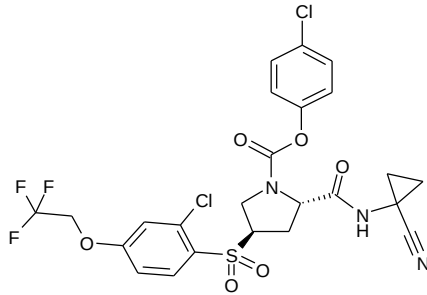


[00504] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 2,2-di-flúor-2-fenil-acético para fornecer 86 mg (86%) de

espuma branca. MS (ESI): $m/z = 623,1$ $[M+Na]^+$.

Exemplo 252

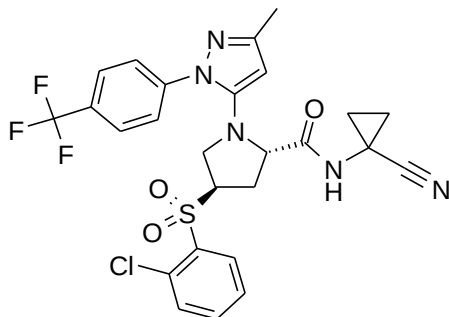
4-Cloro-fenil éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico



[00505] O Exemplo 173 (75 mg) foi dissolvido em acetoni-trila (1 ml). A esta solução, adicionaram-se 4-cloro-fenil cloro-carbonato (39 mg) e di-isopropil-etil-amina (44 mg) e submeteu-se a agitação durante 6 h sob temperatura am-biente. A mistura de reação foi purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título na forma de uma goma incolor (86 mg; 84%). MS (ESI): $m/z = 623,1$ $[M+NH_4]^+$.

Exemplo 253

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



[00506] a) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-

benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00507] A uma solução gelada de 1-ter-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (2,97 g, 7 mmol; exemplo I4) em di-cloro-metano (25 ml) adicionou-se ácido tri-flúor-acético (2,82 ml, 37 mmol) sob uma atmosfera de argônio. A mistura de reação foi submetida à agitação durante 14 h sob temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em iPrOAc (200 ml) e refrigerada para 0°C. Solução aquosa saturada de carbonato de sódio (100 ml) foi adicionada cuidadosamente e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída duas vezes mais com iPrOAc, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água gelada e salmoura e submetidas à secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (1,8 g, 7 mmol; 81%) na forma de um óleo vermelho que era suficientemente puro para ser usado na etapa seguinte. MS (ESI): m/z = 304,1 [M+H]⁺.

[00508] b) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00509] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com *ter-butil* aceto-acetato para fornecer o composto do título na forma de um sólido amarelo.

[00510] c) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-tiobutilil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00511] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 g, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico com reagente de Lawesson para fornecer o composto do título na forma de um sólido vermelho. MS (ESI): $m/z = 404,1$ $[M+H]^+$.

[00512] d) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00513] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico com 4-(tri-flúor-metil)fenil-hidrazina (CAS Reg. No. 368-90-1) para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 528,2$ $[M+H]^+$.

[00514] e) Ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00515] Dissolveu-se metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico (27 mg, 51 μmol) em THF (0,2 ml). Adicionou-se uma solução de mono-hidrato de hidróxido de lítio (3 mg, 72 μmol) em água (0,2 ml) e a mistura foi submetida à agitação sob temperatura ambiente durante 14 h. Adicionaram-se água gelada / solução de 0,1 N aquoso HCl 1/1 e iPrOAc e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída uma vez mais com iPrOAc, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água gelada / salmoura 1 / 1 e submetidas à secagem sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida para

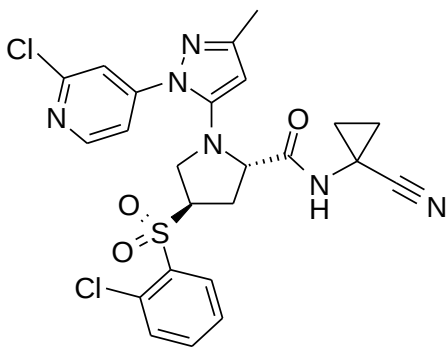
fornecer o composto do título (26 mg, 51 μmol ; quant.) na forma de um óleo de cor amarela o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 514,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00516] f) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00517] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de sólido incolor. MS (ESI): m/z = 578,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 254

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



[00518] a) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00519] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

192 h, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 253 c) com (2-cloro-piridin-4-il)-hidrazina (CAS Reg. No. 700811-29-6) para fornecer o composto do título na forma de sólido incolor. MS (ESI): m/z = 495,1 [M+H]⁺.

[00520] b) Ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

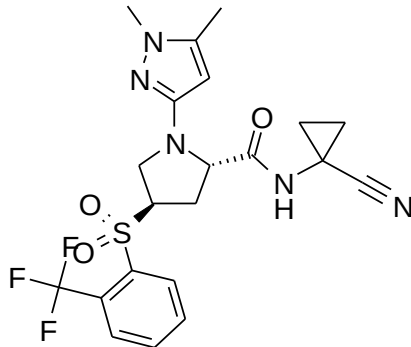
[00521] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253e, saponificou-se metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 481,0 [M+H]⁺.

[00522] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00523] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de sólido incolor. MS (ESI): m/z = 545,2 [M+H]⁺.

Exemplo 255

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossul-

fonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00524] a) Metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(1,5-Di-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00525] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) com metil-hidrazina (CAS Reg. No. 60-34-4) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 432,1 [M+H]⁺.

[00526] b) Ácido (2S,4R)-1-(1,5-di-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

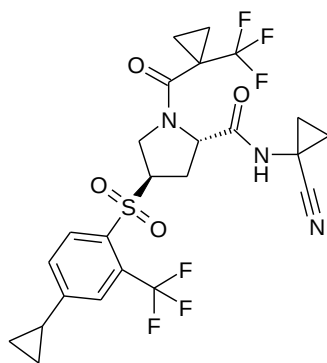
[00527] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253e, metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(1,5-di-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): m/z = 418,2 [M+H]⁺.

[00528] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1,5-Di-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00529] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-(1,5-di-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 482,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 256

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-Ciclo-propil-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

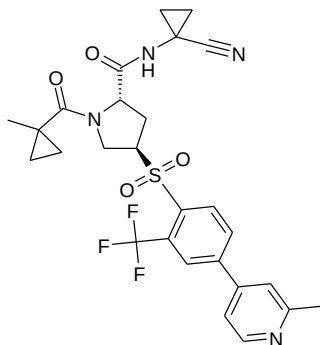


[00530] O Exemplo 238a) (50 mg) foi dissolvido em tolueno (2,0 ml) e água (0,1 ml) em um tubo vedado. Argônio foi introduzido durante 15 minutos. Adicionaram-se triciclo-hexil-fosfina(0,15 eq.), fosfato de potássio tribásico (3,5 eq.) e acetato de paládio(II) (0,1 eq.) à solução sob uma corrente de argônio. A mistura foi submetida à agitação sob 100°C durante 4 h, então sob 25°C durante a noite. A análise por LC-MS revelou reorganização completa do material de partida. A mistura de reação foi dissolvida com AcO-Et (10 ml) e extraída com H₂O (2 x 5 ml). As camadas aquosas foram lavadas com AcOEt, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas à secagem sobre

Na₂SO₄, removidas por filtragem e evaporadas para secagem. A mistura de reação foi purificada com cromatografia instantânea (4 g SiO₂, gradiente n-heptano 15% ->n-heptano/EtOAc 1:4 dentro de 45 min) para fornecer 32 mg (68%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): m/z = 564,2 [M+H]⁺.

Exemplo 257

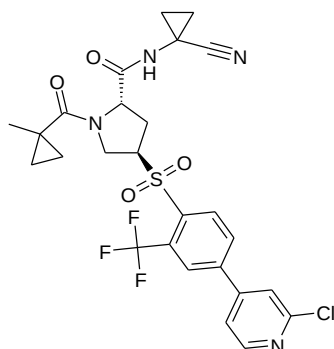
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-Metil-ciclo-propano-carbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00531] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 249 utilizando-se (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-Bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 270, 100 mg) como material de partida para fornecer 84 mg (82%) de uma espuma de cor castanho claro. MS (ESI): m/z = 561,2 [M+H]⁺.

Exemplo 258

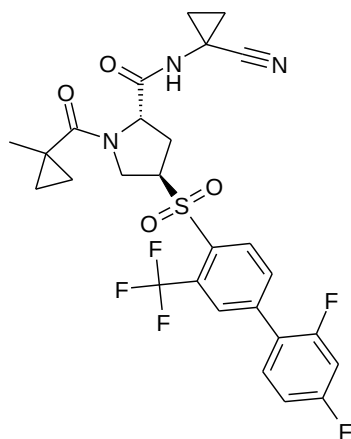
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-Cloro-piridin-4-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-1-(1-metil -ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00532] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 249 utilizando-se (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-1-(1-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 270, 100 mg) como material de partida para fornecer 64 mg (60%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 581,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 259

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2',4'-di-flúor-3-tri-flúor-metil-bifenil-4-sulfonyl)-1-(1-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

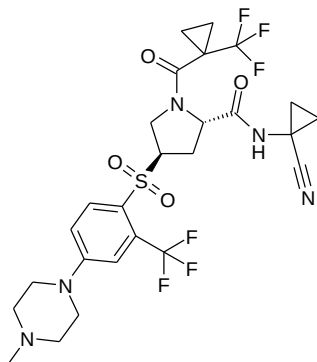


[00533] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 249 utilizando-se (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-Bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossul-

fonil)-1-(1-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 270, 100 mg) como material de partida para fornecer 90 mg (85%) de uma espuma de cor castanho claro. MS (ESI): $m/z = 582,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 260

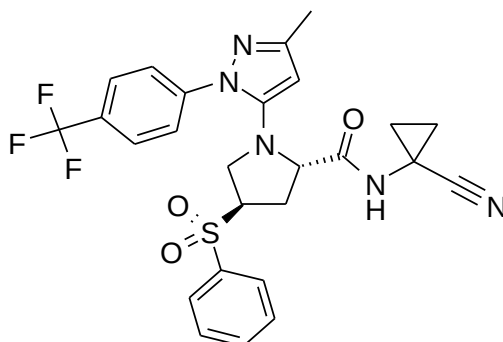
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00534] O Exemplo 238a) (70 mg) foi dissolvido em ACN (2 ml). Adicionaram-se 1-metil-piperazina (0,02 ml, 1,4 eq.) e base de Hunig (0,05 ml, 2 eq.) à solução a 25°C. A mistura foi submetida à agitação durante a noite. Análise de LC/MS não revelou qualquer reação. Por isso, adicionou-se 1-metil -piperazina adicional (0,5 eq.) a uma mistura de reação e a mistura foi submetida à agitação sob 55°C durante 24 h. Uma vez que a reação ainda não estava completa adicionou-se 1-metil-piperazina (0,2 eq.) adicional à solução e submeteu-se a agitação sob 80°C durante 24 h. A mistura de reação foi refrigerada para 25°C e purificada com HPLC de preparação para fornecer 17 mg (20%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 622,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 261

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossul-fonil-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



[00535] a) 1-ter-Butil-éster de ácido 2-metil éster (2S,4R)-4-benzenossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00536] De acordo com o procedimento geral C, 1-ter-butyl-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-fenil-sulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (Kyle, Donald James; Hiner, Roger Neal PCT Int. Appl. (1992), WO 9218155 A1) foi oxidado com ácido m-cloro-perbenzóico para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 370,1 [M+H]⁺.

[00537] b) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossul-fonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00538] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253a, tratou-se 1-ter-butyl-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico com ácido tri-flúor-acético em di-cloro-metano para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 270,2 [M+H]⁺.

[00539] c) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico

[00540] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico com ter-butil acetoacetato para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela.

[00541] d) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico

[00542] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 g, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico com reagente de Lawesson para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor vermelha.

[00543] e) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00544] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico com 4-(tri-flúor-metil)fenil-hidrazina (CAS Reg. No. 368-90-1) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 394,1 [M+H]⁺.

[00545] f) Ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00546] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, metil-éster de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de

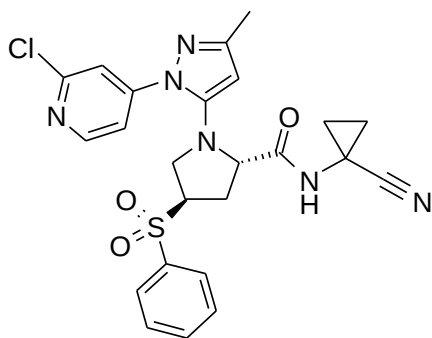
hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 480,1$ $[M+H]^+$.

[00547] g) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-Benzenossulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00548] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir cloridrato de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico com 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 544,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 262

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



[00549] a) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00550] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-4-

benzenossulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 261 d) com (2-cloro-piridin-4-il)-hidrazina (CAS Reg. No. 700811-29-6) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 461,3$ $[M+H]^+$.

[00551] b) Ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

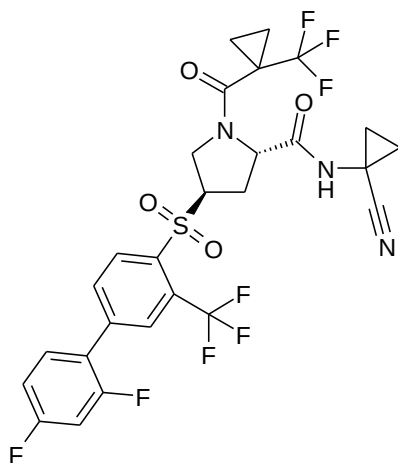
[00552] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, metil-éster de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 447,2$ $[M+H]^+$.

[00553] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00554] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 511,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 263

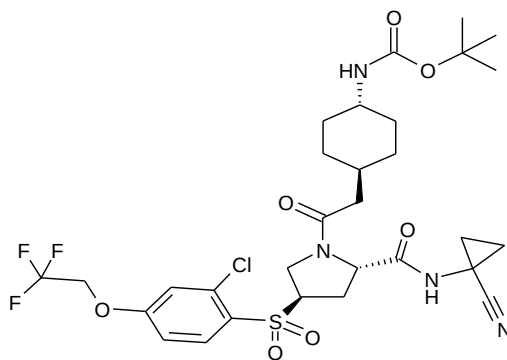
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2',4'-Difluór-3-tri-fluór-metil-bifenil-4-sulfonil)-1-(1-tri-fluór-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00555] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 238 utilizando-se o exemplo 238a) (100 mg) como material de partida para fornecer 92 mg (87%) de espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 636,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 264

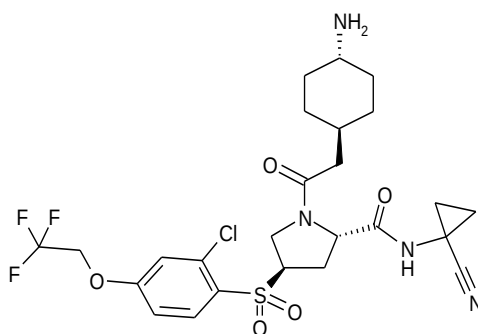
Éster ter-butilico de ácido (4-{2-[(2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-ciclo-hexil)-carbâmico



[00556] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido trans-4-ter-butóxi-carbonil-amino-ciclo-hexil-acético para fornecer 107 mg (33%) de espuma branca. MS (ESI): $m/z = 691,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 265

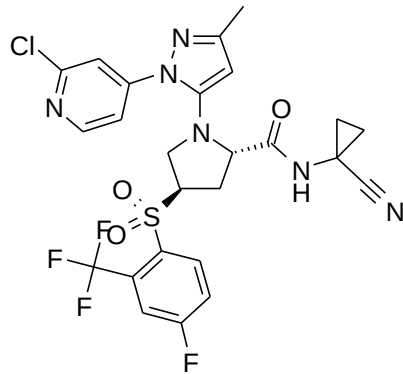
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-Amino-ciclo-hexil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00557] O Exemplo 264 (87 mg) foi dissolvido em ácido fórmico (0,4 ml) e submetido à agitação durante a noite sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi dividida entre água gelada e di-cloro-metano. O pH foi ajustado para 10 por meio de adição de carbonato de sódio sólido. A Camada aquosa foi extraída com di-cloro-metano e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, concentradas para secagem e purificadas por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título na forma de uma goma incolor (74 mg; 96%). MS (ESI): $m/z = 591,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 266

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(2-Cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00558] a) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00559] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 a, tratou-se 1-ter-butil-éster 2-metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (exemplo 208 c) com ácido tri-flúor-acético em di-cloro-metano para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 356,1$ $[M+H]^+$.

[00560] b) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico

[00561] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com ter-butil-aceto acetato para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 440,2$ $[M+H]^+$.

[00562] c) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico

[00563] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

192 g, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico reagente de com Lawesson para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha.

[00564] d) Metil-éster de ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00565] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxotiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico com (2-cloropiridin-4-il)-hidrazina (CAS Reg. No. 700811-29-6) para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 547,2$ $[M+H]^+$.

[00566] e) (2S,4R)-1-[2-(2-Cloropiridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00567] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, metil-éster de ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 533,1$ $[M+H]^+$.

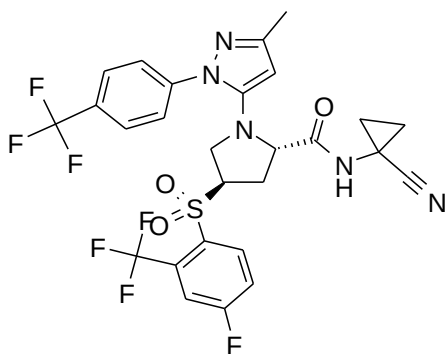
[00568] f) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida (2S,4R)-1-[2-(2-Cloropiridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00569] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloropiridin-4-

il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 597,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 267

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



[00570] a) Metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00571] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-tio-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 266 c) com 4-(tri-flúor-metil)fenil-hidrazina (CAS Reg. No. 368-90-1) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 580,3$ $[M+H]^+$.

[00572] b) Ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-

2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

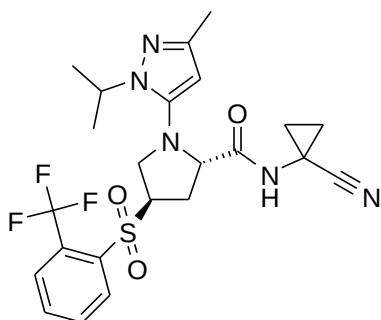
[00573] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, metil-éster de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 566,1$ $[M+H]^+$.

[00574] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00575] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico com cloreto de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 630,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 268

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00576] a) Metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00577] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(3-oxotio-butiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) com cloridrato de isopropil-hidrazina (CAS Reg. No. 16726-41-3) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 460,3$ $[M+H]^+$.

[00578] b) Ácido (2S,4R)-1-(2-Isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

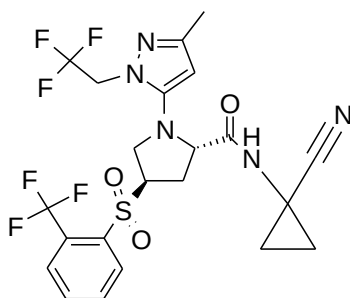
[00579] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 446,3$ $[M+H]^+$.

[00580] c) Ácido (1-ciano-ciclo-propil)-amida (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00581] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclopropano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): m/z = 510,2 [M+H]⁺.

Exemplo 269

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-Metil-2-(2,2,2-tri-flúor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil -benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00582] a) Metil-éster de ácido (2S,4R)-1-[5-Metil-2-(2,2,2-tri-flúor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00583] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) com 2,2,2-tri-flúor-etil-hidrazina (CAS Reg. No. 5042-30-8) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 500,2 [M+H]⁺.

[00584] b) Ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2,2,2-tri-flúor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

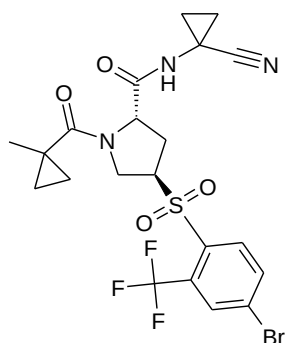
[00585] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, metil-éster de ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2,2,2-tri-flúor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 486,2$ $[M+H]^+$.

[00586] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-Metil-2-(2,2,2-tri-flúor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-me-til-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00587] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2,2,2-tri-flúor-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 550,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 270

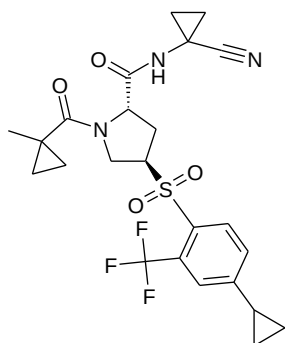
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-Bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(1-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00588] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 238a) para fornecer 1230 mg (76%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 548,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 271

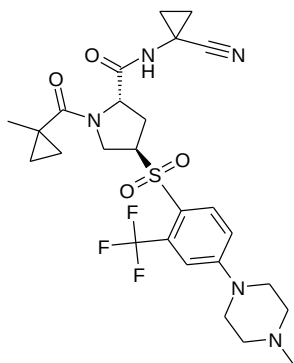
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-ciclo-propil-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00589] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 256 para fornecer 13 mg (23%) de uma cera incolor. MS (ESI): $m/z = 510,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 272

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-Metil-ciclo-propano-carbonil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

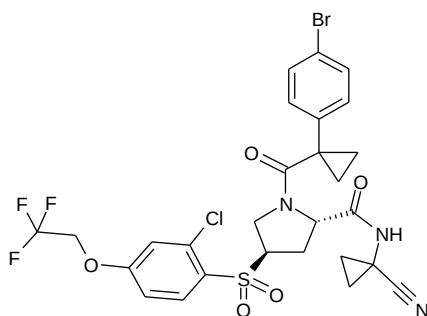


[00590] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 260 para fornecer 32 mg (31%) de um sólido de cor

vermelho claro. MS (ESI): $m/z = 568,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 273

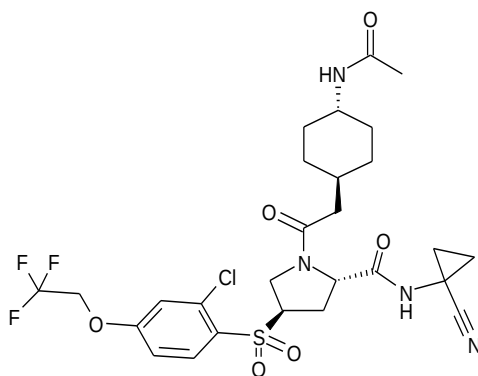
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-Bromo-fenil)-ciclo-propano carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00591] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (1.0 g) e ácido 1-(4-bromo-fenil)ciclo-propano carboxílico para fornecer 1,24 g (83%) de espuma branca. MS (ESI): $m/z = 676,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 274

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-acetil-amino-ciclo-hexil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

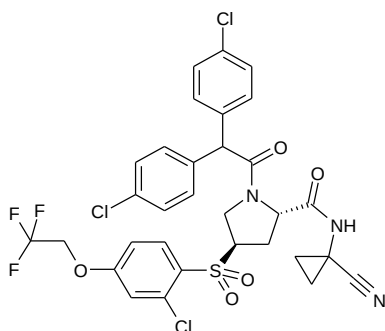


[00592] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 252 utilizando-se o exemplo 265 (41 mg) e cloreto

de acetila para fornecer 34 mg (77%) de sólido branco. MS (ESI): $m/z = 633,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 275

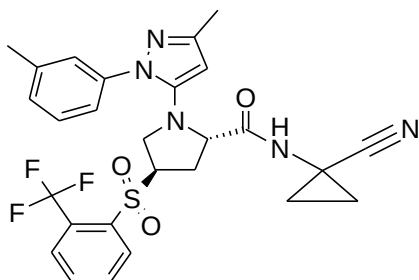
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida (2S,4R)-1-[2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00593] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (200 mg) e ácido bis-(4-cloro-fenil)-acético para fornecer 264 mg (84%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 716,10$ $[M+H]^+$.

Exemplo 276

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00594] a) Metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00595] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

192 h, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) com cloridrato de 3-metil-fenil-hidrazina (CAS Reg. No. 637-04-7) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 508,1 [M+H]⁺.

[00596] b) Ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

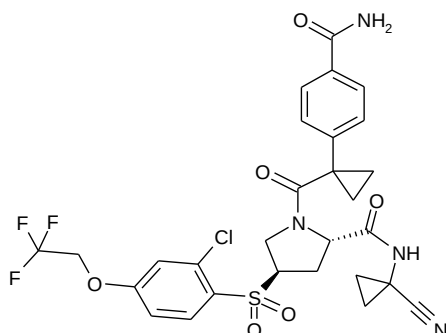
[00597] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 494,1 [M+H]⁺.

[00598] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00599] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 558,2 [M+H]⁺.

Exemplo 277

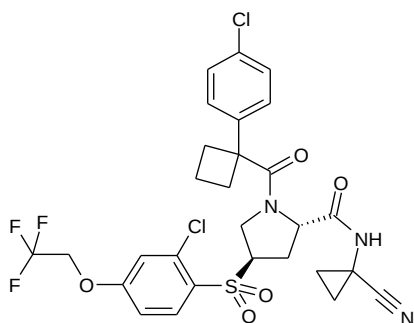
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-carbamoil-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-

carboxílico

[00600] O Exemplo 273 (200 mg), hexacarbonila de molibdênio (209 mg), catalisador de Hermann (36 mg), tetra-flúor-borato de tri-ter-butil-fosfônio (23 mg), cloridrato de hidroxilamina (220 mg), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,235 ml) e di-isopropil-etil-amina (365 mg) foram colocados em suspensão em dioxana (4 ml). A mistura de reação foi irradiada em reator de microondas sob 120°C durante 20 min. A mistura de reação foi então filtrada sobre chumaço de decapite. O chumaço foi lavado com di-cloro-metano, acetato de etila. A mistura bruta foi concentrada para secagem e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título na forma de uma goma incolor (42 mg; 21%). MS (ESI): $m/z = 638,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 278

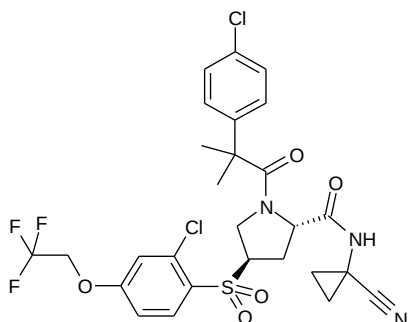
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclo-butano carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00601] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-(4-cloro-fenil)-1-ciclo-butano carboxílico para se fornecerem 78 mg (73%) de uma cera branca. MS (ESI): $m/z = 644,10$ $[M+H]^+$.

Exemplo 279

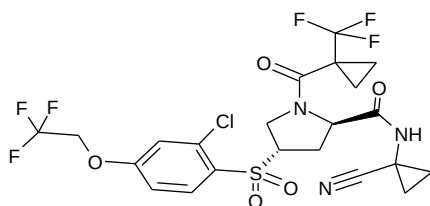
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-Cloro-fenil)-2-metil-propionil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00602] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 4-cloro-di-metil-fenil acético para se fornecermem 51 mg (49%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 632,10$ $[M+H]^+$.

Exemplo 280

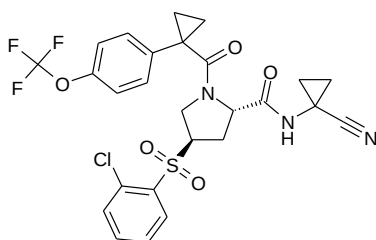
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4S)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00603] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carboxílico para se fornecerem 50 mg (50%) de um óleo cor de rosa. MS (ESI): $m/z = 605,1$ $[M+NH_4]^+$.

Exemplo 281

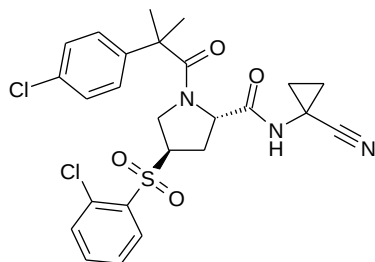
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-tri-flúor-metóxi-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00604] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 42 na forma de uma base livre (100 mg) como material de partida para fornecer 78 mg (47%) de material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 582,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 282

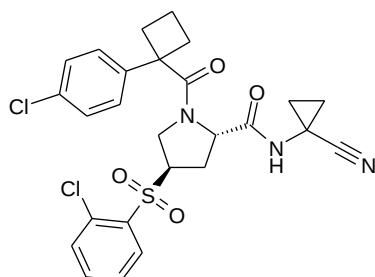
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00605] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 42 na forma de uma base livre (100 mg) como material de partida para fornecer 24 mg (16%) de material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 534,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 283

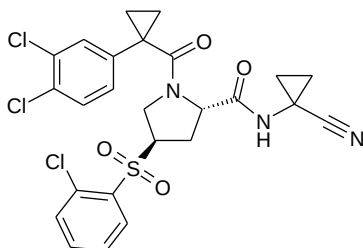
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-butano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00606] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 42 na forma de uma base livre (100 mg) como material de partida para fornecer 92 mg (60%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 546,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 284

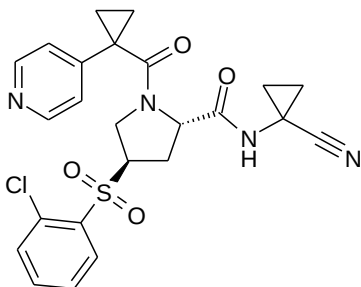
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(3,4-di-cloro-fenil)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00607] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 42 na forma de uma base livre (100 mg) como material de partida para fornecer 57 mg (36%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 568,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 285

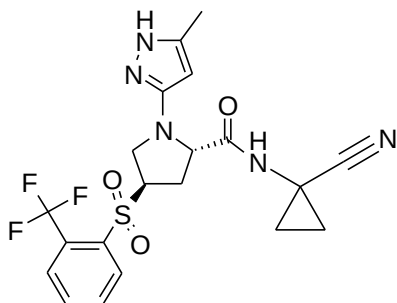
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonyl)-1-(1-piridin-4-il-ciclo-propano carbonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



[00608] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 42 na forma de uma base livre (100 mg) como material de partida para se fornecerem 33 mg (23%) de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 499,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 286

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirro-lidina-2-carboxílico



[00609] a) Metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00610] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) com mono-hidrato de hidrazina (CAS Reg. No. 7803-57-8) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela.

[00611] b) Ácido (2S,4R)-1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00612] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 404,4 [M+H]⁺.

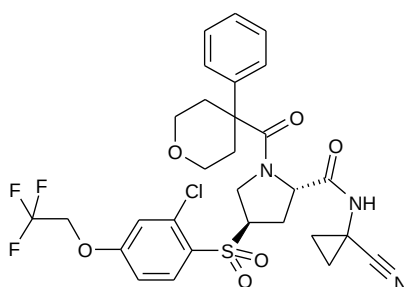
[00613] c) (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00614] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-

carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 468,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 287

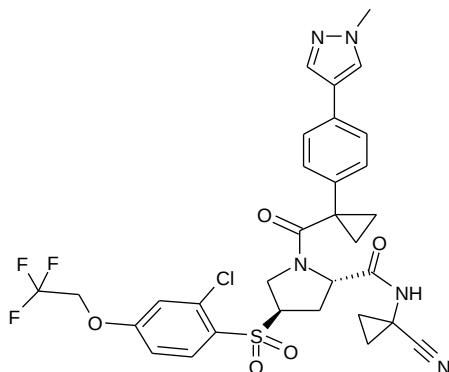
((1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(4-fenil-tetra-hidro-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00615] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (90 mg) e ácido 1-fenil-ciclo-hexano carboxílico [CAS # 1135-67-7] para se fornecerem 28 mg (22%) de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 640,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 288

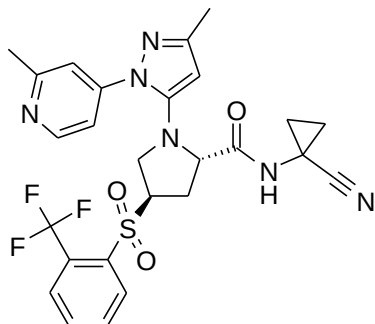
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-ciclo-propano carbonil}-pirrolidina-2-carboxílico



[00616] O Exemplo 273 (200 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1H-pirazol, (89 mg), carbonato de sódio (85 mg), complexo de cloreto de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno] paládio(II) 1:1 com dicloro-metano (24 mg) foram colocados em suspensão em dimetil-formamida (4 ml) e água (0,4 ml), então desgaseificados com nitrogênio. A mistura de reação foi submetida à agitação sob 75°C durante 2 dias. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura. A mistura bruta foi concentrada para secagem e purificada por meio de HPLC para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarelo claro (10 mg; 5%). MS (ESI): m/z = 674,3 [M-H]⁻.

Exemplo 289

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-Metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil -benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00617] a) Metil-éster de ácido (2S,4R)-1-[5-Metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00618] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(3-oxotio-butiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) com 2-hidrazino-2-metil-piridina (CAS Reg. No. 100518-39-6) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 509,3$ $[M+H]^+$.

[00619] b) Ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00620] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, metil-éster de ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 495,2$ $[M+H]^+$.

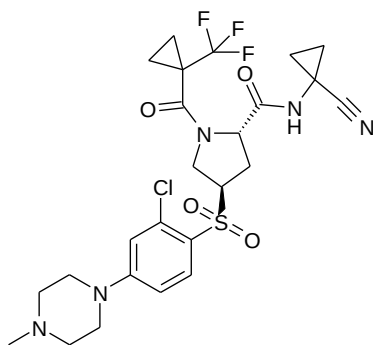
[00621] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-Metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-me-til-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-

carboxílico

[00622] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 559,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 290

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

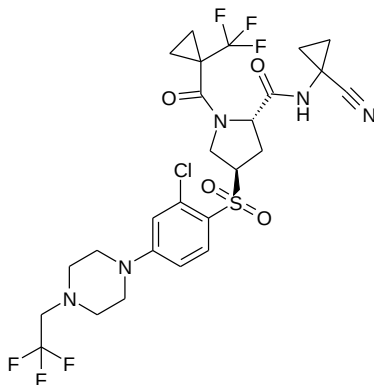


[00623] O Exemplo 145 (40 mg) foi dissolvido em acetoni-trila (2 ml), e adicionaram-se base de Hunig (30 μ l) e 1-metil-piperazina (16 mg). A mistura de reação foi subme-tida à agitação durante 24 h sob 25°C. LC/MS revelaram que material de partida ainda estava presente. Adicionou-se 1-metil-piperazina adicional (16 mg , 2,0 eq.) e subme-teu-se a agitação durante 24 h sob 25°C. LC/MS revelaram que material de partida ainda estava presente. adicionou-se 1-metil-piperazina adicional (16 mg , 2,0 eq.) e sub-meteu-se a agitação durante 48 h sob 25°C. LC/MS reve-

laram que ocorreu a conversão completa. A mistura de reação foi purificada com HPLC de preparação para fornecer 38 mg (82%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 588,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 291

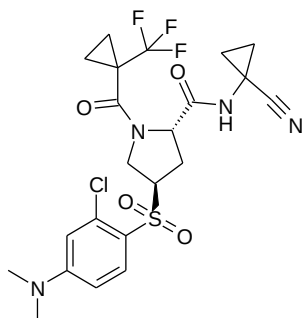
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-{2-Cloro-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etil)-piperazin-1-il]-benzenossulfonil}-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00624] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 290 utilizando-se o exemplo 145 (80 mg) como material de partida para se fornecerem 7 mg (7%) de sólido de cor castanha clara. MS (ESI): $m/z = 656,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 292

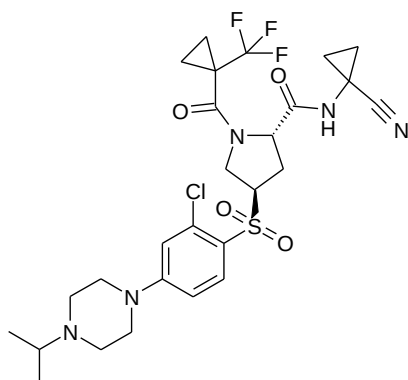
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-di-metil-amino-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00625] O composto do título foi obtido na forma de um subproduto do exemplo 301 para se fornecerem 27 mg (32%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 533,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 293

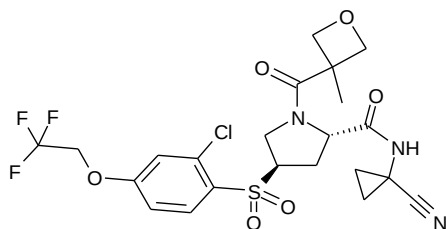
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00626] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 290 utilizando-se o exemplo 145 (20 mg) como material de partida para se fornecerem 16 mg (66%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 616,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 294

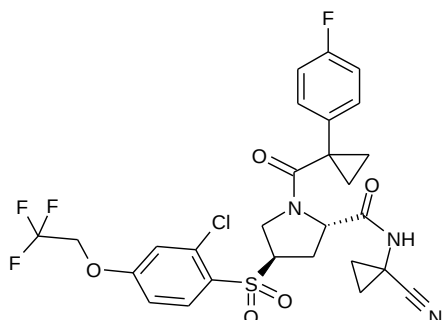
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(3-metil-oxetano-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00627] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 3-oxi-etano carboxílico (23 mg) para se fornecerem 90 mg (99%) de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 567,1$ $[M+NH_4]^+$.

Exemplo 295

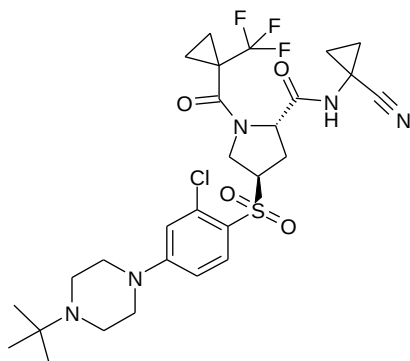
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-[1-(4-flúor-fenil)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00628] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-(4-flúor-fenil)-ciclo-propano carboxílico (36 mg) para se fornecerem 81 mg (76%) de uma espuma de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 612,2$ $[M-H]^-$.

Exemplo 296

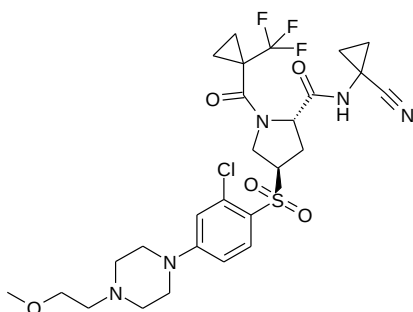
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-ter-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00629] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 290 utilizando-se o exemplo 145 (60 mg) como material de partida para se fornecerem 74 mg (99%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 630,5$ $[M+H]^+$.

Exemplo 297

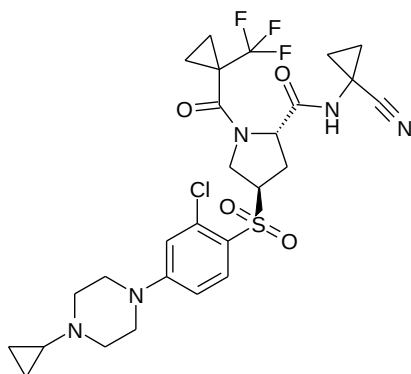
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-{2-Cloro-4-[4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-il]-benzenossulfonil}-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00630] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 290 utilizando-se o exemplo 145 (60 mg) como material de partida para se fornecerem 57 mg (76%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 632,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 298

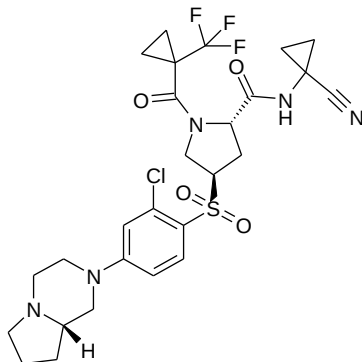
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-ciclo-propil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-

carboxílico

[00631] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 290 utilizando-se o exemplo 145 (60 mg) como material de partida para se fornecerem 51 mg (70%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 614.2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 299

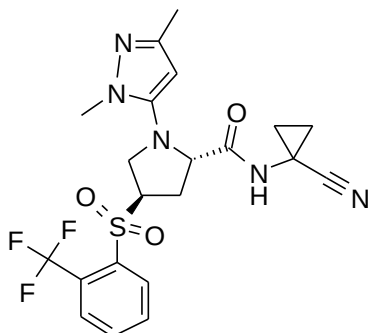
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-((S)-2-cloro-4-hexa-hidro-pirroló[1,2-a]pirazin-2-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00632] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 290 utilizando-se o exemplo 145 (60 mg) como material de partida para se fornecerem 59 mg (81%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 614,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 300

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2,5-di-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00633] a) Metil-éster de ácido (2S,4R)-1-[3-(ter-Butóxi-carbonil-metil-hidrazono)-tiobutiril]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00634] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tio-butiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) com éster ter-butílico de ácido N-metil-hidrazina carboxílico (CAS Reg. No. 21075-83-2) para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): m/z = 566,2 [M+H]⁺.

[00635] b) Metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(2,5-di-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00636] Adicionou-se ácido tri-flúor-acético (61 ul, 0,8 mmol) a uma solução de metil-éster de ácido (2S,4R)-1-[3-(ter-butóxi-carbonil-metil-hidrazono)-tiobutiril]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (90 mg, 160 umol) em di-cloro-metano (0,3 ml) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi submetida à agitação sob temperatura ambiente durante 72 h. Adicionaram-se água gelada /

solução de carbonato de sódio a 10% 1 / 1 e iPrOAc e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída quatro vezes mais com iPrOAc, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água gelada / salmoura 1 / 1 e submetidas à secagem sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer um óleo de cor castanha o qual foi purificado por meio de cromatografia de preparação de camada fina (gel de sílica, iPrOAc) para se obter o composto do título (20 mg, 46 umol; 29%) na forma de sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 432,1 [M+H]⁺.

[00637] c) Ácido (2S,4R)-1-(2,5-di-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

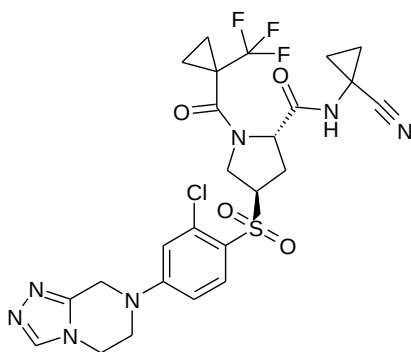
[00638] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253e, metil-éster de ácido (2S,4R)-1-(2,5-di-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): m/z = 418,2 [M+H]⁺.

[00639] d) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2,5-di-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00640] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-(2,5-di-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): m/z = 482,1 [M+H]⁺.

Exemplo 301

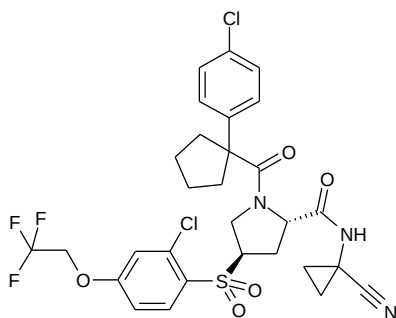
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00641] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 290 utilizando-se o exemplo 145 (20 mg) como material de partida e submetendo-se a agitação durante 48 h sob 70°C para se fornecerem 6 mg (25%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 612,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 302

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclo-pentano carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

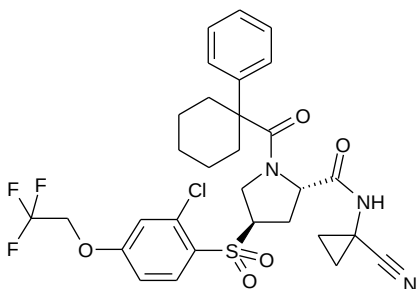


[00642] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-(4-cloro-fenil)-1-ciclo-pentano carboxílico (46 mg) para

fornecer 47 mg (43%) de uma espuma branca. MS (ESI): m/z = 658,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 303

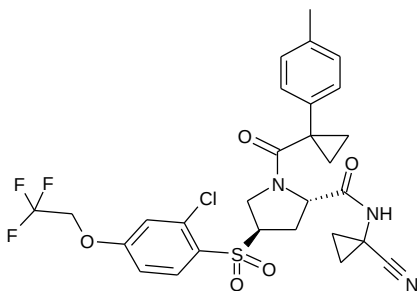
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-fenil-ciclo-hexano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00643] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-fenil-1-ciclo-hexano carboxílico (43 mg) para se fornecerem 15 mg (14%) de uma espuma branca. MS (ESI): m/z = 638,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 304

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-p-tolil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

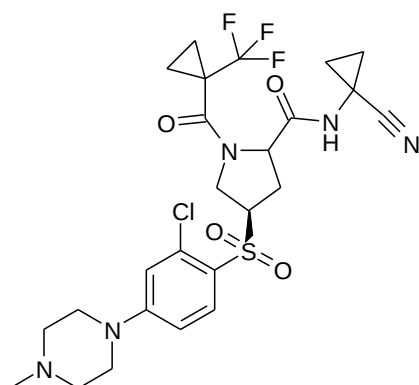


[00644] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 288 utilizando-se o exemplo 273 (200 mg) e trime-til-boroxina em tetra-hidrofurano (50% p/p, 104 mg) para

fornecer 12 mg (7%) de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 608.1$ $[M-H]^-$.

Exemplo 305

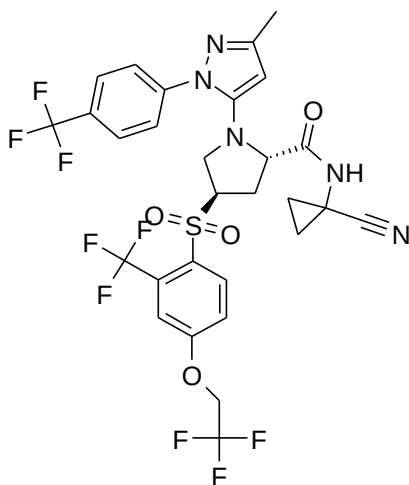
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-4-[2-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00645] O composto do título foi obtido na forma de um subproduto durante a síntese do exemplo 290 utilizando-se o exemplo 145 (60 mg) como material de partida para se fornecerem 9 mg (10%) de um sólido de cor castanho claro. MS (ESI): $m/z = 588,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 306

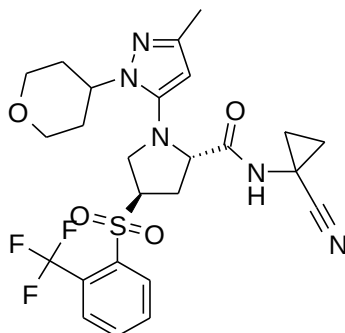
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00646] Adicionaram-se 2,2,2-tri-flúor-etanol (2,2 ul, 29 umol) e carbonato de cézio (9 mg, 29 umol) a uma solução de (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil)-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico (15 mg, 24 umol; exemplo 267 c) em N,N-dimetil-acetamida (0,2 ml) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi submetida à agitação durante 12 h sob temperatura ambiente e durante 5 h a 40°C. Adicionaram-se uma solução de água gelada / HCl aquoso 0,1N 1 / 1 e iPrOAc e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída uma vez mais com iPrOAc, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água gelada / salmoura 1 / 1 e submetidas à secagem sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer um óleo de cor amarela o qual foi purificado por meio de cromatografia de preparação de camada fina (gel de sílica, iPrOAc / heptano) para se obter o composto do título (7 mg, 9,9 umol; 44%) na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 710,1 [M+H]⁺.

Exemplo 307

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil -benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00647] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00648] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirroli-dina-2-carboxílico (exemplo 192 g) com cloridrato de (tetra-hidropiran-4-il) hidrazina (CAS Reg. No. 194543-22-1) para fornecer o composto do título na forma de um óleo cor de laranja. MS (ESI): m/z = 502,1 [M+H]⁺.

[00649] b) Ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00650] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil -benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo cor de laranja.

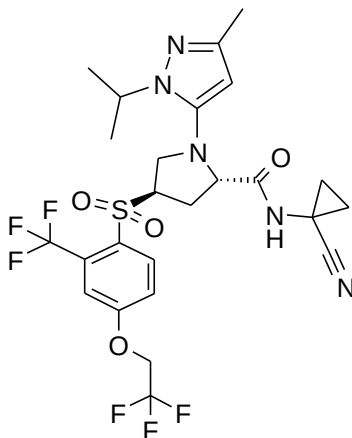
[00651] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-

1-[5-Metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-me-til-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00652] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 552,3 [M+H]⁺.

Exemplo 308

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00653] a) 1-ter-Butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[00654] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 306, 1-ter-butyl-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-

(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (exemplo 208 c) foi tratado com 2,2,2-tri-flúor-etanol e carbonato de cézio para fornecer uma mistura do composto do título e material de partida na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 436,1$ $[M+H]^+$.

[00655] b) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-Tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

[00656] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 a, 1-ter-butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico que continha 1-ter-butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico foi tratado com ácido tri-flúor-acético em di-cloro-metano para fornecer uma mistura do composto do título e éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 436,2$ $[M+H]^+$.

[00657] c) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-Oxo-butiril)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

[00658] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico que continha éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com ter-butil acetoacetato para fornecer uma mistura do composto do título

lo e éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-butiril) - pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 520,2$ $[M+H]^+$.

[00659] d) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil -benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

[00660] Adicionaram-se reagente de Lawesson (39 mg, 106 umol; CAS Reg. No. 19172-47-5) e cloridrato de isopropil-hidrazina (12 mg, 106 umol; CAS Reg. No. 16726-41-3) a uma solução de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-butiril)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico e éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico (50 mg, 96 umol) em tetra-hidrofurano (2,9 ml) e piradina (0,1 ml) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi submetida à agitação durante 16 h sob 55°C e durante um adicional de 48 h sob temperatura ambiente. Adicionaram-se solução de água gelada / HCl aquoso 0,1N 1 / 1 e iPrOAc e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída uma vez mais com iPrOAc, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água gelada / solução aquosa de carbonato de sódio a 10%, água gelada / salmoura 1 / 1 e submetidas à secagem sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer um óleo de cor amarela, o qual foi purificado por meio de cromatografia de preparação de camada fina (gel de sílica, iPrOAc / heptano) para se obter uma mistura do composto do título e éster metílico

de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico (39 mg, 70 umol; 73%) na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 558,2 [M+H]⁺.

[00661] e) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil -benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

[00662] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 306, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico e éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil -benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico foi tratada com 2,2,2-tri-flúor-etanol e carbonato de césio para fornecer uma mistura do composto do título e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil -benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 558,2 [M+H]⁺.

[00663] f) Ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil]-pirrolidina-2-carboxílico

[00664] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-

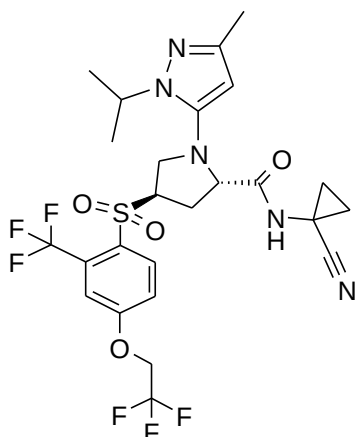
etóxi-)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificada na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 544,2$ $[M+H]^+$.

[00665] g) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi-)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

[00666] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi-)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico e ácido (2R,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi-)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico foi levada a reagir com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título depois de purificação por meio de cromatografia de preparação de camada fina (gel de sílica, iPrO-Ac) na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 608,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 309

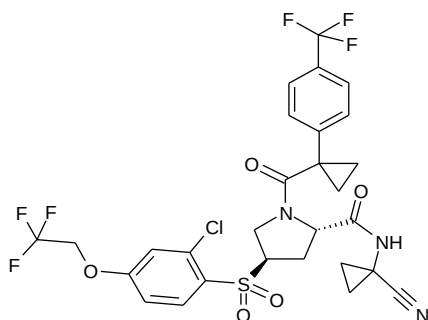
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi-)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00667] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico e ácido (2R,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 308 f) foi levada a reagir com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título, depois de purificação por meio de cromatografia de preparação de camada fina (gel de sílica, iPrOAc), na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 608,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 310

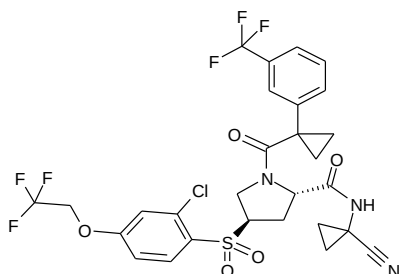
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-[1-(4-tri-flúor-metil-fenil)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00668] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-(4-tri-flúor-metil) fenil-ciclo-propano carboxílico (48 mg) para fornecer 119 mg (98%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 664,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 311

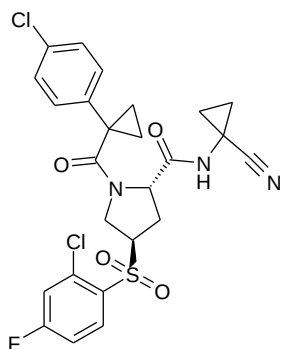
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-[1-(3-tri-flúor-metil-fenil)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



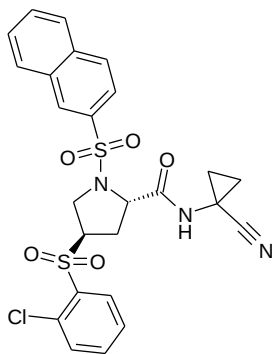
[00669] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-(3-tri-flúor-metil)fenil-ciclo-propano carboxílico (48 mg) para fornecer 112 mg (93%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 664,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 312

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano

carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

[00670] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 144 (1,8 g) como material de partida para fornecer 1,8 g (68%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 550,2$ $[M+H]^+$.

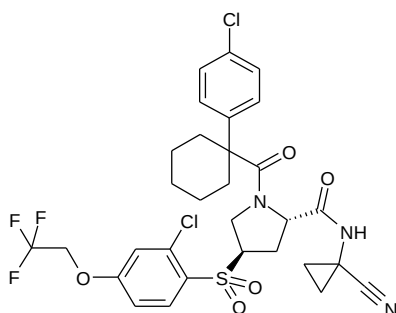
Exemplo 313**(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonyl)-1-(naftaleno-2-sulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico**

[00671] O Exemplo 42 na forma de um base livre (70 mg) foi dissolvido em THF (4 ml). Adicionaram-se cloreto de 2-Naftaleno-sulfonyl (54 mg) e base de Hunig (70 μ l). A mistura foi submetida à agitação durante 18 h sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada para secagem e purificada com HPLC de preparação para fornecer 92 mg (85%) do composto do título na forma de uma espuma

incolor. MS (ESI): $m/z = 544,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 314

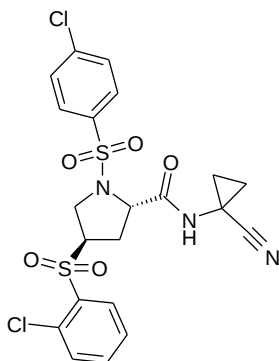
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclo-hexano carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00672] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-(4-cloro-fenil)-1-ciclo-hexano carboxílico (50 mg) para fornecer 17 mg (15%) de uma goma incolor. MS (ESI): $m/z = 670,3$ $[M-H]^-$.

Exemplo 315

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(4-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

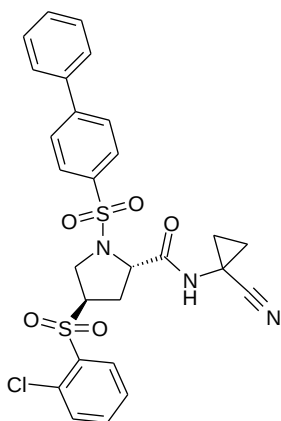


[00673] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 313 utilizando-se CH_2Cl_2 (2 ml) em vez de THF na

forma de um solvente para fornecer 91 mg (87%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 528,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 316

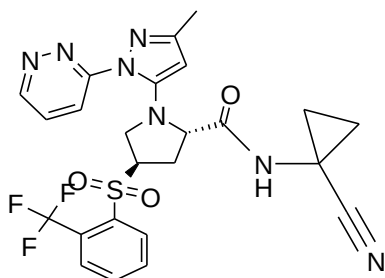
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(Bifenil-4-sulfonil)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00674] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 315 para fornecer 54 mg (48%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 570,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 317

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00675] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00676] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) foi reagido com piridazin-3-il-hidrazina (CAS Reg. No. 40972-16-5) para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 496,3 [M+H]+.

[00677] b) Ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00678] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio. A mistura de reação foi levada à secagem para fornecer o composto do título na forma do seu sal de lítio como um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 482,2 [M+H]+.

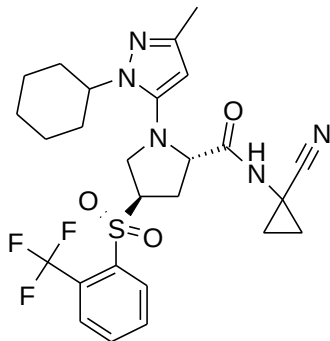
[00679] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00680] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 546,3 [M+H]+.

Exemplo 318

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-

hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00681] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirro-lidina-2-carboxílico

[00682] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 308 d, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-butilil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 f) e de éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(3-oxo-butilil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com reagente de Lawesson (CAS Reg. No. 19172-47-5) e cloridrato de ciclo-hexil-hidrazina (CAS Reg. No. 24214-73-1) para fornecer uma mistura do composto do título e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor castanha. MS (ESI): m/z = 500,3 [M+H]+.

[00683] b) Ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00684] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-

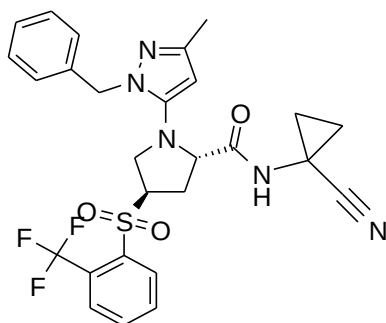
ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificada na presença de hidróxido de lítio para fornecer uma mistura do composto do título e ácido (2R,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido incolor o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

[00685] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00686] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e ácido (2R,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil)-pirrolidina-2-carboxílico foi levada a reagir com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título depois de purificação por meio de HPLC de preparação quiral na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 550,2 [M+H]⁺.

Exemplo 319

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00687] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00688] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) e de éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi levada a reagir com dicloridrato de benzil-hidrazina (CAS Reg. No. 20570-96-1) para fornecer uma mistura do composto do título e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor laranja. MS (ESI): $m/z = 508,2$ $[M+H]^+$.

[00689] b) Ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00690] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e de éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi levada a reagir com dicloridrato de benzil-hidrazina (CAS Reg. No. 20570-96-1) para fornecer uma mistura do composto do título e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor laranja. MS (ESI): $m/z = 508,2$ $[M+H]^+$.

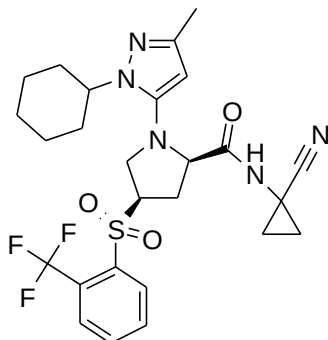
il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificada na presença de hidróxido de lítio para fornecer uma mistura do composto do título e ácido (2R,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor laranja o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 492,3$ $[M-H]^-$.

[00691] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00692] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e de ácido (2R,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi levada a reagir com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título depois de purificação por meio de HPLC de preparação quiral na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 558,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 320

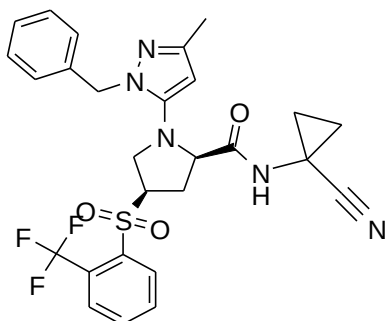
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-(2-Ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00693] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico e ácido (2R,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e DIEA para fornecer o composto do título depois de purificação por meio de HPLC de preparação quiral na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 550,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 321

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-(2-Benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

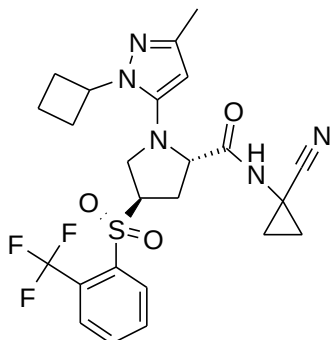


[00694] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e de ácido (2R,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título depois de purificação por meio de HPLC de preparação quiral na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 558,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 322

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00695] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00696] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 308 d, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-butilil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 f) e de éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(3-oxo-butilil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi leva-

da a reagir com reagente de Lawesson (CAS Reg. No. 19172-47-5) e cloridrato de Ciclo-butil-hidrazina (CAS Reg. No. 158001-21-9) para fornecer uma mistura do composto do título e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 472,3$ $[M+H]^+$.

[00697] b) Ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00698] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e de éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificada na presença de hidróxido de lítio para fornecer uma mistura do composto do título e ácido (2R,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido branco o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 456,1$ $[M-H]^-$.

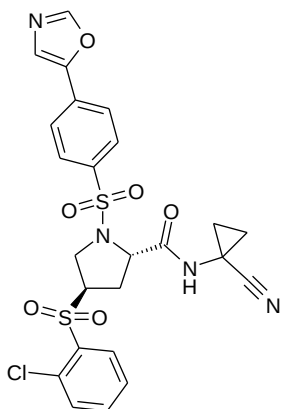
[00699] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00700] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e de ácido (2R,4R)-1-(2-Ciclo-

butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi levada a reagir com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título depois de purificação por meio de HPLC de preparação quiral na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 522,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 323

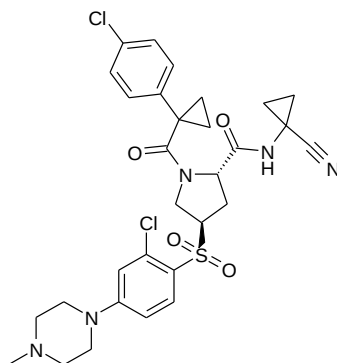
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(4-oxazol-5-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00701] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 315 para fornecer 60 mg (54%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 570,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 324

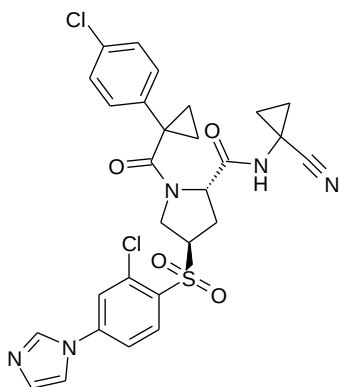
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00702] O Exemplo 312 (100 mg) foi dissolvido em acetoni-
trila (4 ml). Adicionaram-se base de Hunig (60 µl) e 1-
metil-piperazina (40 µl). A mistura de reação foi subme-
tida à agitação durante 24 h a 25°C. A reação não foi
completa. Por essa razão, acrescentou-se 1-metil-
piperazina adicional (40 µl, 2,0 eq.) e a mistura foi sub-
metida à agitação durante 24 h sob 25°C. Ainda assim a
reação não foi completa. Acrescentou-se 1-metil-piperazina
adicional (40 µl, 2,0 eq.) e a mistura foi submetida à
agitação durante 24 h sob 25°C. A reação foi completa
tal como revelado com análise de LC-MS. A mistura de rea-
ção foi purificada com HPLC de preparação para fornecer o
composto do título (104 mg, 91%) na forma de um sólido
branco. MS (ESI): m/z = 630,1 [M+H]⁺.

Exemplo 325

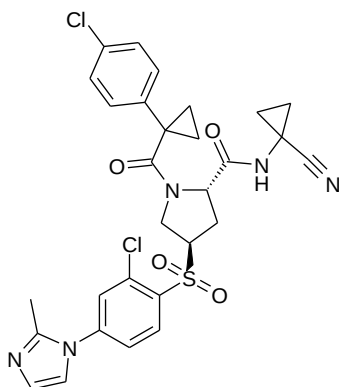
**(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-
imidazol-1-il-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-
propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico**



[00703] O Exemplo 312 (100 mg) foi dissolvido em acetoni-trila (4 ml). Adicionaram-se base de Hunig (60 µl) e imi-dazol (25 mg). A mistura de reação foi submetida à agi-tação durante 24 h sob 25°C. A mistura de reação conti-nha somente materiais de partida. Por essa razão, acres-centou-se imidazol adicional (25 mg, 2,0 eq.) e a mistura foi submetida à agitação durante 24 h sob 80°C. Ainda a reação não ficou completa. Acrescentou-se imidazol adici-onal (50 mg, 4,0 eq.) e a mistura foi submetida à agita-ção durante 3 d sob 80°C. A reação ficou completa confor-me revelado com análise de LC-MS. A mistura de reação foi purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título (51 mg, 47%) na forma de uma espuma branca. MS (ESI): m/z = 598,2 [M+H]⁺.

Exemplo 326

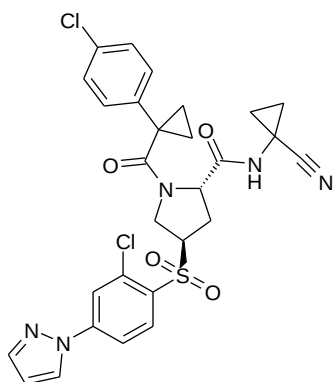
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2-metil-imidazol-1-il)-benzenossulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00704] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 325 para fornecer 67 mg (60%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 612,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 327

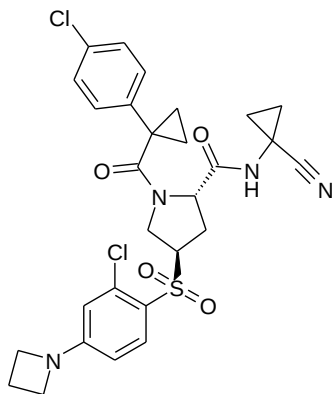
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00705] O Exemplo 312 (50 mg) foi dissolvido em DMA (2 ml). Adicionaram-se carbonato de cézio (59 mg) e pirazol (12 mg). A mistura de reação foi submetida à agitação no forno de microondas sob 80°C durante 30 min. sob 80°C. A mistura de reação foi purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título (32 mg, 59%) na forma de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 598,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 328

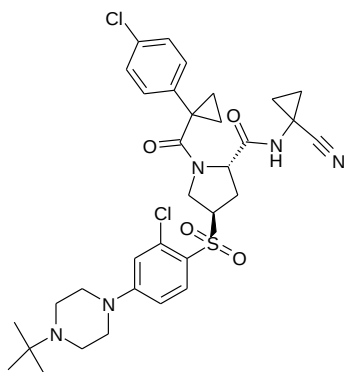
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-azetidín-1-il-2-cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00706] O Exemplo 312 (100 mg) foi dissolvido em acetoni-trila (4 ml). Adicionaram-se base de Hunig (60 µl) e aze-tidina (20 µl). A mistura de reação foi submetida à agitação durante 2 h sob 25°C. Depois disso acrescen-tou-se azetidina adicional (20 µl, 2,0 eq.) e a mistura foi submetida à agitação durante 24 h sob 40°C. A mistura de reação foi purificada com HPLC de preparação para forne-cer o composto do título (90 mg, 84%) na forma de uma espu-ma branca. MS (ESI): m/z = 587,1 [M+H]⁺.

Exemplo 329

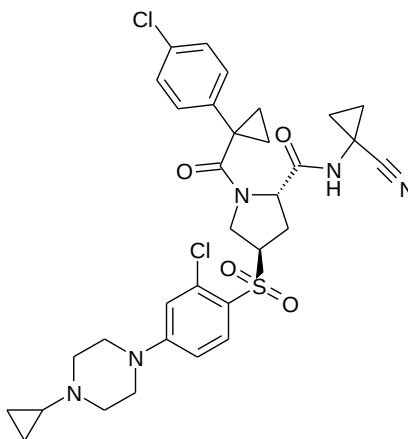
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-ter-butí-l-piperazin-1-il)-2-cloro-benzenossulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00707] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 328 para fornecer 80 mg (65%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 672,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 330

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-ciclo-propil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

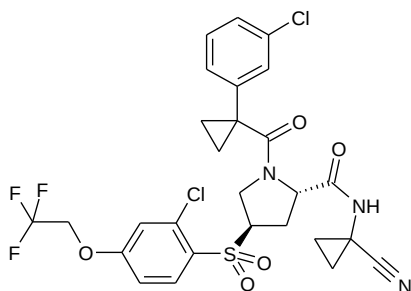


[00708] O Exemplo 312 (100 mg) foi dissolvido em acetoni-trila (4 ml). Adicionaram-se base de Hunig (60 µl) e di-hidrocloreto de 1-ciclo-propil-piperazina (72 mg). A mistura de reação foi submetida à agitação durante 2h sob 25°C. Depois disso acrescentaram-se di-hidrocloreto de 1-ciclo-propil piperazina adicional (72 mg, 2,0 eq.) e base

de Hunig (60 µl) e a mistura foi submetida à agitação durante 24 h sob 80°C. Depois disso acrescentaram-se novamente di-hidrocloreto de 1-ciclo-propil-piperazina adiciona (72 mg, 2,0 eq.) e base de Hunig (60 µl) e a mistura foi submetida à agitação durante 24 h sob 80°C. A mistura de reação foi purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título (68 mg, 57%) na forma de uma espuma de cor castanha clara. MS (ESI): $m/z = 656,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 331

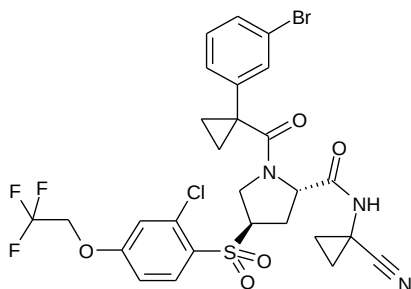
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(3-Cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00709] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-(3-cloro-fenil)-1-ciclo-propano carboxílico (39 mg) para fornecer 94 mg (90%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 630,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 332

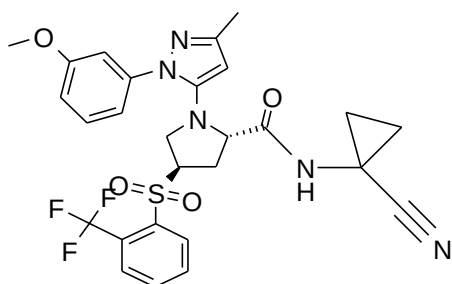
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(3-Bromo-fenil)-ciclo-propano carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00710] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (200 mg) e ácido 1-(3-bromo-fenil)-ciclo-propano carboxílico (128 mg) para se fornecerem 238 mg (80%) de um sólido branco. MS (ESI): m/z = 698,0 $[M+Na]^+$.

Exemplo 333

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-Metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00711] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00712] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) e de éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi rea-

gido com cloridrato de 3-metóxi-fenil hidrazina (CAS Reg. No. 39232-91-2) para fornecer uma mistura do composto do título e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-[2-(3-metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo cor de laranja. MS (ESI): $m/z = 524,3$ $[M+H]^+$.

[00713] b) Ácido (2S,4R)-1-[2-(3-Metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00714] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-[2-(3-metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificada na presença de hidróxido de lítio para fornecer uma mistura do composto do título e ácido (2R,4R)-1-[2-(3-metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido cor de laranja o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 510,2$ $[M+H]^+$.

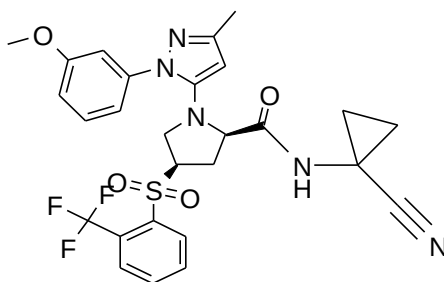
[00715] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-Metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00716] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e ácido (2R,4R)-1-[2-(3-metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-

metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi levada a reagir com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título, depois de purificação por meio de HPLC de preparação quiral, na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 574,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 334

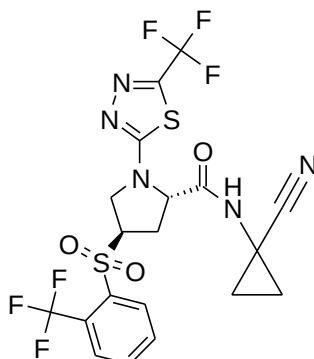
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-[2-(3-Metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00717] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e de ácido (2R,4R)-1-[2-(3-metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 333 b) foi levada a reagir com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título, depois de purificação por meio de HPLC de preparação quiral, na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 574,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 335

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(5-tri-flúor-metil-

[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00718] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-Tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00719] Adicionaram-se fluoreto de potássio (26 mg, 445 umol) e trietil-amina (62 ul, 445 umol) a uma solução de éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (50 mg, 148 umol; preparado tal como descrito para o correspondente éster etílico de ácido (2S,4S)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico no exemplo 192 e) e 2-cloro-5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol (31 mg, 163 umol; CAS Reg. No. 53645-98-0) em N,N-di-metil-acetamida (1 ml). A mistura de reação foi aquecida em um forno de microondas para 120°C durante 90 min. Adicionaram-se solução de água gelada / HCl aquoso 0,1N 1 / 1 e iPrOAc e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída uma vez mais com iPrOAc, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água gelada / salmoura 1 / 1 e submetidas à secagem sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela (50 mg, 102 umol; 69%) o qual era suficientemente puro para ser usado na etapa de reação se-

guinte. MS (ESI): $m/z = 558,2$ $[M+H]^+$.

[00720] b) Ácido (2S,4R)-4-(2-Tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

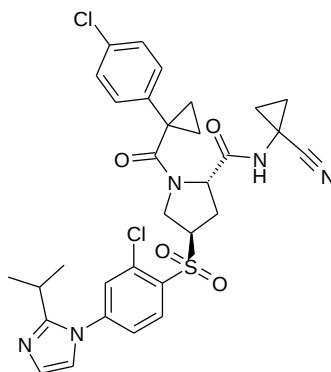
[00721] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 476,0$ $[M+H]^+$.

[00722] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00723] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor vermelha. MS (ESI): $m/z = 540,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 336

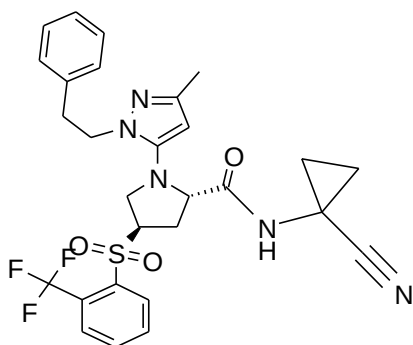
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2-isopropil-imidazol-1-il)-benzenossulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00724] O Exemplo 312 (50 mg) foi dissolvido em DMA (2 ml). Adicionaram-se carbonato de césio (59 mg) e 2-isopropil-imidazol (20 mg). A mistura de reação foi submetida à agitação no forno de microondas sob 80°C durante 30 min. sob 80°C. A mistura de reação foi purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título (32 mg, 59%) na forma de um sólido de cor castanho claro. MS (ESI): $m/z = 642,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 337

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00725] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00726] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

192 h, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) e de éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi levada a reagir com sulfato de 2-fenetil-idrazina (CAS Reg. No. 56-51-4) para fornecer uma mistura do composto do título e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo cor de laranja. MS (ESI): m/z = 522,3 [M+H]⁺.

[00727] b) Ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00728] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e de éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificada na presença de hidróxido de lítio para fornecer uma mistura do composto do título e ácido (2R,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo de cor amarela o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

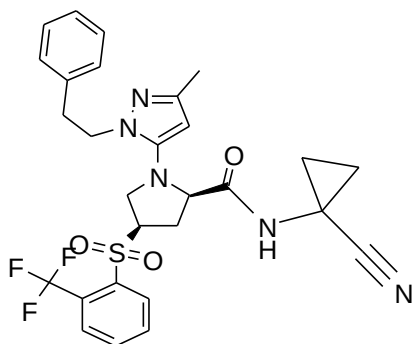
[00729] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00730] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico e de ácido (2R,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico foi levada a reagir com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título, depois de purificação por meio de HPLC de preparação quiral, na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 572,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 338

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-(5-Metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

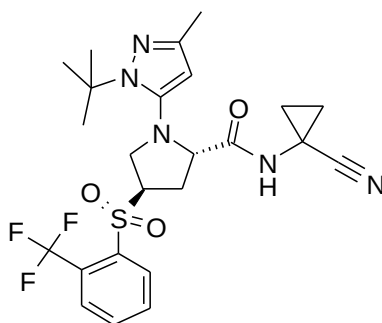


[00731] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico e ácido (2R,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 337 b) foi levada a reagir com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título depois

de purificação por meio de HPLC de preparação quiral na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 572,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 339

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ter-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00732] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-ter-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00733] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) foi reagido com cloridrato de ter-butil-hidrazina (CAS Reg. No. 7400-27-3) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 474,2$ $[M+H]^+$.

[00734] b) Ácido (2S,4R)-1-(2-ter-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00735] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-ter-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença

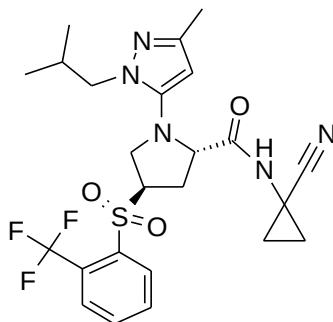
de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 458,1 [M-H]⁻.

[00736] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ter-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00737] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R)-1-(2-ter-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 524,3 [M+H]⁺.

Exemplo 340

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00738] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-Isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00739] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

308 d, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-butiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 f) e de éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(3-oxo-butiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi levada a reagir com reagente de Lawesson (CAS Reg. No. 19172-47-5) e (2-metil-propil)-hidrazina 4-metil-benzenossulfonato (CAS Reg. No. 112306-59-9) para fornecer uma mistura do composto do título e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 474.2$ $[M+H]^+$.

[00740] b) (2S,4R)-1-(2-Isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00741] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer uma mistura do composto do título e ácido (2R,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 460.4$ $[M+H]^+$.

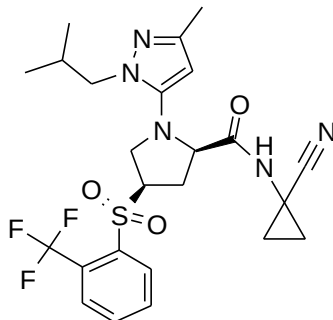
[00742] c) (2S,4R)-1-(2-Isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-

il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido

[00743] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e de ácido (2R,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título, depois de purificação por meio de HPLC de preparação quiral, na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 524,2 [M+H]⁺.

Exemplo 341

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-(2-Isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil)-pirrolidina-2-carboxílico

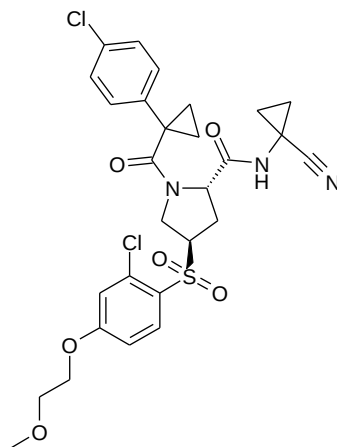


[00744] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e de ácido (2R,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil)-pirrolidina-2-carboxílico foi levada a

reagir com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título, depois de purificação por meio de HPLC de preparação quiral, na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 524,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 342

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2-metóxi-etóxi)-benzenossulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00745] O Exemplo 312 (50 mg) foi dissolvido em DMA (2 ml). Adicionaram-se carbonato de césio (59 mg) e 2-metóxi-etanol (14 μ l). A mistura de reação foi submetida à agitação sob 25°C durante 96 h. A mistura de reação foi purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título (22 mg, 40%) na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 606,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 343

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-Bifenil-2-il-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00747] A uma solução submetida à agitação de 2-(tri-
flúor-metil)tiofenol (2,96 ml, 22 mmol; CAS Reg. No. 13333-
97-6) em DMF (65 ml) adicionaram-se 1,2-dibromo-etano (9,67
ml, 112 mmol) e carbonato de potássio (3,41 g, 25 mmol). A
mistura de reação foi submetida à agitação durante 2 h 30
min. sob temperatura ambiente. Adicionaram-se AcOEt (30
ml) e água (30 ml) e as camadas foram separadas. A camada
aquosa foi extraída três vezes com AcOEt (3 x 20 ml). As
camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura,
submetidas à secagem sobre sulfato de sódio e filtradas. O
solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o
composto do título na forma de um óleo de cor amarela (6,0
g, 22 mmol; quant.) o qual foi suficientemente puro para
ser usado na etapa seguinte.

[00749] A uma solução submetida à agitação de 1-(2-bromo-etil-sulfanil)-2-tri-flúor-metil-benzeno (6,0 g, 22 mmol) em di-cloro-metano (50 ml) foi adicionado MCPBA (9,68 g, 56 mmol) em quatro partes durante 8 min. A mistura de reação foi submetida à agitação sob temperatura ambiente durante

12 h e filtrada para remover os sólidos. O filtrado foi diluído com di-cloro-metano (50 ml), adicionou-se uma solução aquosa de carbonato de sódio 1 M (30 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída duas vezes mais com di-cloro-metano (70 ml). Os extratos combinados foram lavados com água (50 ml), submetidos à secagem sobre sulfato de sódio e filtrados. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor (5,4 g, 19 mmol; 84%) o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

[00750] c) 1-Etenossulfonil-2-tri-flúor-metil-benzeno

[00751] A uma solução submetida à agitação de 1-(2-bromo-etil-sulfonil)-2-tri-flúor-metil-benzeno (5,4 g, 19 mmol) em di-cloro-metano (50 ml) foi adicionada trietil-amina (4,66 ml, 34 mmol). A mistura de reação foi aquecida sob condições de refluxo até 50°C durante 12 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc / heptano) para fornecer o composto do título (3,68 g, 16 mmol; 69%) na forma de um semi-sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 254,1$ $[M+NH_4]^+$.

[00752] d) Éster etílico de ácido 1-Bifenil-2-il-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00753] Adicionou-se para formaldeído (74 mg, 2,4 mmol) a uma solução de éster etílico de ácido (bifenil-2-il-amino)-acético (125 mg, 490 μ mol; CAS Reg. No. 39950-19-1) em tolueno (9 ml) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi submetida à agitação durante 1 h sob temperatura ambiente. Adicionaram-se uma solução de 1-etenossulfonil-2-tri-flúor-metil-benzeno (231 mg, 979 μ mol) em tolueno (1 ml) e de

ácido acético (10 ul, 98 umol) e a mistura de reação foi aquecida sob condições de refluxo até 120°C durante 12 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificado por meio de cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc / heptano) para se obter o composto do título (47 mg, 93 umol; 19%) na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 504,1 [M+H]⁺.

[00754] e) Ácido 1-bifenil-2-il-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil)-pirrolidina-2-carboxílico

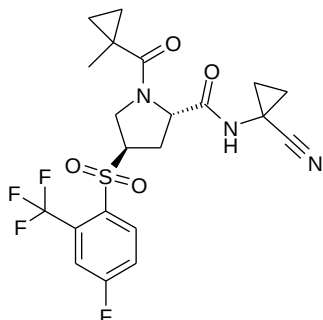
[00755] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster etílico de ácido 1-bifenil-2-il-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 476,1 [M+H]⁺.

[00756] f) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-Bifenil-2-il-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00757] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido 1-bifenil-2-il-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): m/z = 540,4 [M+H]⁺.

Exemplo 344

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(1-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00758] a) Síntese de 4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenotiol

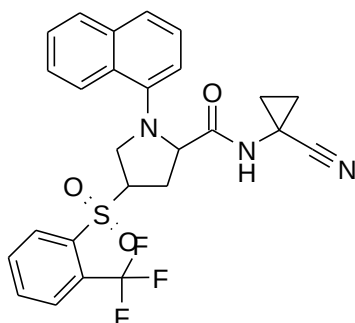
[00759] Dissolveu-se cloreto de 4-flúor-2-(tri-flúor-metil) benzenossulfonil (2 g) em 1,4-dioxana (12 ml) e água (3 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se cloridrato de tris-(2-carboxil-etil)fosfina (8,73 g) e a mistura foi submetida à agitação sob refluxo durante 6 h. A mistura de reação foi refrigerada para 25°C e adicionou-se água (20 ml). O produto foi extraído 3 vezes com CH₂Cl₂ (20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas à secagem sobre Na₂SO₄ filtradas e evaporadas para secagem para fornecer o composto do título (1,27 g, 85%) na forma de um líquido incolor. MS (ESI): m/z = 194,9 [M-H]⁻.

[00760] b) Síntese de (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00761] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 207 utilizando-se o exemplo 344a) como material de partida para fornecer 16 mg (13%) de um sólido branco. MS (ESI): m/z = 488,3 [M+H]⁺.

Exemplo 345

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-naftalen-1-il-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00763] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 343 d, (naftalen-1-il-amino)-acético éster etílico de ácido (CAS Reg. No. 107456-67-7) foi reagido com para formaldeído e 1-etenossulfonil-2-tri-flúor-metil-benzeno (exemplo 243 c) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 478,2$ $[M+H]^+$.

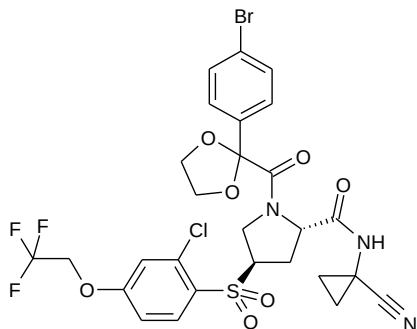
[00765] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster etílico de ácido 1-naftalen-1-il-4-(2-trifluór-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 450,1$ $[M+H]^+$.

[00767] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido 1-naftalen-1-il-4-(2-tri-flúor-metil-

benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 514,5$ $[M+H]^+$.

Exemplo 346

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-Bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00768] a) Éster etílico de ácido 2-(4-Bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carboxílico

[00769] A uma solução de etil-4-bromo-benzoil-formato (940 mg) e 2-cloro etanol (0,360 ml) em uma mistura 2:1 de di-metil-formamida:tetra-hidrofurano (2,1 ml) foi adicionada gota a gota sob -60°C uma solução de ter-butanol de potássio (0,597 mg) em di-metil-formamida (2 ml). A mistura de reação foi submetida à agitação sob -60°C durante 4 h, então deixada aquecer para a temperatura ambiente e submetida à agitação sob temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi dividida entre uma solução aquosa de cloreto de amônio e acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. A mistura bruta foi

concentrada para secagem e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título na forma de um líquido incolor (616 mg; 58%). MS (ESI): $m/z = 300,8$ $[M+H]^+$.

[00770] b) Ácido 2-(4-Bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carboxílico

[00771] A uma solução de éster etílico de ácido 2-(4-Bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carboxílico (exemplo 346a), 300 mg) em tetra-hidrofurano (2 ml) e água (2 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (41 mg) em duas partes. A mistura de reação foi submetida à agitação sob temperatura ambiente temperatura durante 2 dias, então concentrada in vácuo. O resíduo foi acidulado até pH=1 com solução aquosa de ácido clorídrico (0,1N) extraído com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas à secagem sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas in vácuo para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor (225 mg; 66%). MS (ESI): $m/z = 271,1$ $[M-H]^-$.

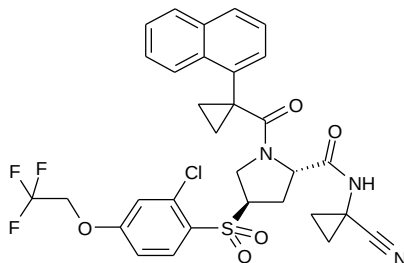
[00772] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-Bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

[00773] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 2-(4-Bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carboxílico (Exemplo 346b); 68 mg) para fornecer 39 mg (30%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 708,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 347

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-

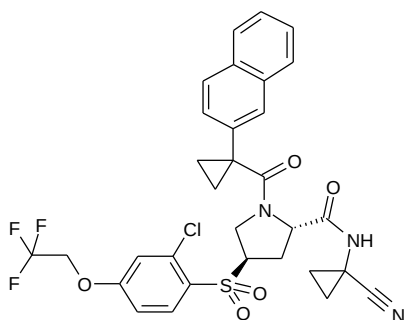
(2,2,2-tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil]-1-(1-naftalen-1-il-ciclo-propano carbonil) -pirrolidina-2-carboxílico



[00774] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-naftalen-1-il-ciclo-propano-carboxílico (CAS # [124276-38-6]; 42 mg) para fornecer 53 mg (49%) de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 646,14$ $[M+H]^+$.

Exemplo 348

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil]-1-(1-naftalen-2-il-ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina-2-carboxílico

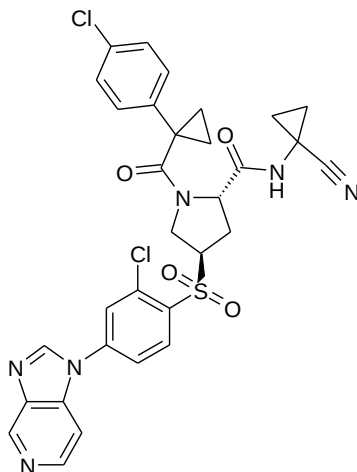


[00775] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-naftalen-2-il-ciclo-propano carboxílico (CAS # [623583-91-5]; 42 mg) para se fornecerem 70 mg (65%) de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 646,14$ $[M+H]^+$.

Exemplo 349

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-

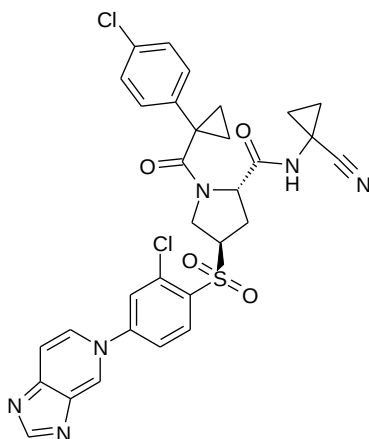
imidazo[4,5-c]piridin-1-il-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00776] O Exemplo 312 (100 mg) foi dissolvido em acetoni-trila (4 ml). Base de Hunig (60 µl) e 5-azabenzimidazol (43 mg) foram adicionados. A mistura de reação foi submetida à agitação durante 2h sob 25°C. Depois disso acrescentou-se 5-azabenzimidazol adicional (43 mg, 2,0 eq.) e a mistura foi submetida à agitação durante 24 h sob 25°C. Depois disso novamente acrescentou-se 5-azabenzimidazol adicional (43 mg, 2,0 eq.) e a mistura foi submetida à agitação durante 24 h sob 25°C. A mistura de reação foi purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título (7 mg, 6%) na forma de um sólido branco. MS (ESI): m/z = 649,3 [M+H]⁺.

Exemplo 350

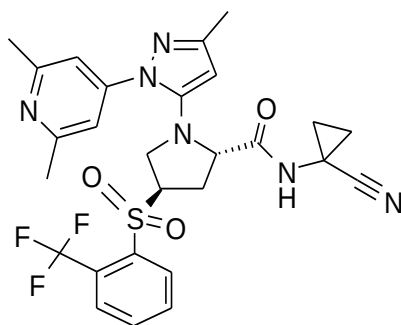
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-imidazo[4,5-c]piridin-5-il-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00777] O composto do título foi obtido na forma de um subproduto durante a síntese do exemplo 349 para fornecer 16 mg (14%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 649,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 351

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(2,6-di-metil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00778] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[2-(2,6-Di-metil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00779] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) foi reagido com

cloridrato de (2,6-di-metil-piridin-4-il)-hidrazina (CAS Reg. No. 1187853-32-2) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 523,2$ $[M+H]^+$.

[00780] b) Ácido (2S,4R)-1-[2-(2,6-Di-metil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00781] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[2-(2,6-di-metil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2- foi saponificado na presença de hidróxido de lítio. A mistura de reação foi levada à secagem para fornecer o composto do título na forma do seu sal de lítio na forma de um sólido vermelho o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 509,3$ $[M+H]^+$.

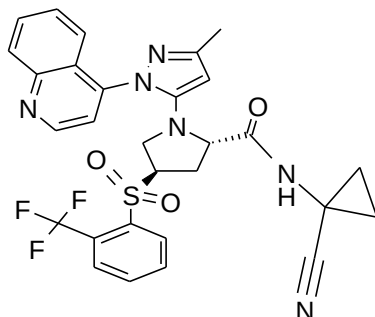
[00782] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(2,6-Di-metil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00783] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R)-1-[2-(2,6-di-metil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um óleo cor de laranja. MS (ESI): $m/z = 573,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 352

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-

quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00784] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00785] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) foi reagido com cloridrato de quinolin-4-il-hidrazina (CAS Reg. No. 68500-41-4) para fornecer o composto do título na forma de um óleo cor de laranja. MS (ESI): m/z = 545,2 [M+H]⁺.

[00786] b) Ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

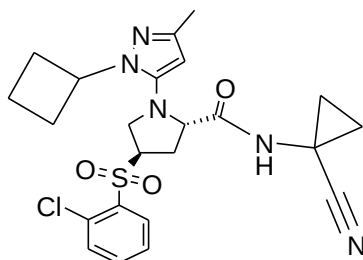
[00787] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor vermelha o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

[00788] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00789] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 595,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 353

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



[00790] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirroli-dina-2-carboxílico

[00791] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 253 c) foi reagido com cloridrato de Ciclo-butil-hidrazina (CAS Reg. No. 158001-21-9) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor la-

ranja. MS (ESI): $m/z = 438,3$ $[M+H]^+$.

[00792] b) Ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(2-ciclo butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

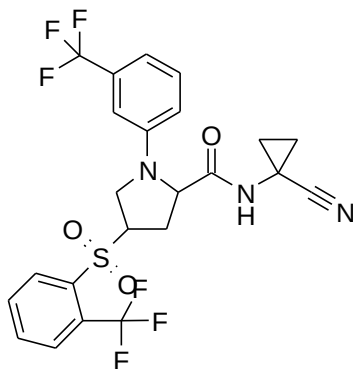
[00793] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 424,2$ $[M+H]^+$.

[00794] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00795] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com 1-amino-ciclo-propano carbonitrila cloridrato de (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 488,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 354

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 4-(2-Tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00796] a) Éster etílico de ácido 4-(2-Tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00797] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 343 d, éster etílico de ácido (3-tri-flúor-metil-fenilamino)-acético (CAS Reg. No. 2445-84-3) foi reagido com para formaldeído e 1-etenossulfonil-2-tri-flúor-metil-benzeno (exemplo 243 c) para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 496,3$ $[M+H]^+$.

[00798] b) Ácido 4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00799] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster etílico de ácido 4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 468,1$ $[M+H]^+$.

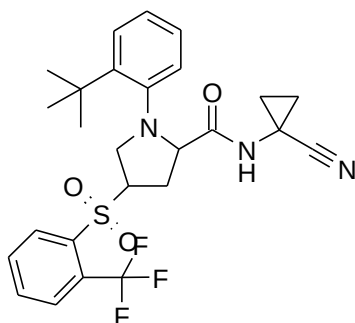
[00800] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 4-(2-tri-flúor-me-til-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-fenil)-pirroli-dina-2-carboxílico

[00801] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

237, ácido 4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-flúor-metil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 532,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 355

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(2-ter-butil-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00802] a) Éster etílico de ácido 1-(2-ter-butil-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00803] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 343 d, éster etílico de ácido (2-ter-butil-fenil-amino)-acético (CAS Reg. No. 959563-17-8) foi reagido com para formaldeído e 1-etenossulfonil-2-tri-flúor-metil-benzeno (exemplo 243 c) para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 484,4$ $[M+H]^+$.

[00804] b) Ácido 1-(2-ter-butil-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00805] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster etílico de ácido 1-(2-ter-butil-fenil)-4-(2-

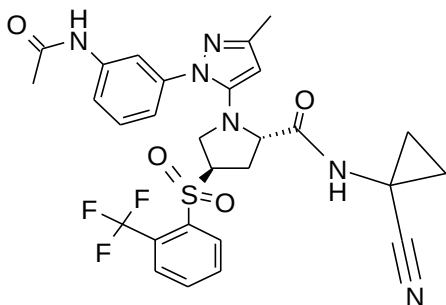
tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 456,2$ $[M+H]^+$.

[00806] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(2-ter-butil-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00807] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido 1-(2-ter-butil-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 520,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 356

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-Acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00808] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-Acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00809] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 308 d, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-

oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 g) e de éster metílico de ácido (2R,4R)-1-(3-oxo-tiobutiril)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de N-(3-hidrazino-fenil)-acetamida (CAS Reg. No. 1187369-44-3) para fornecer uma mistura do composto do título e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 551,2$ $[M+H]^+$.

[00810] b) Ácido (2S,4R)-1-[2-(3-Acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00811] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, uma mistura de éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e éster metílico de ácido (2R,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer uma mistura do composto do título e ácido (2R,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de um sólido de cor laranja o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 537,2$ $[M+H]^+$.

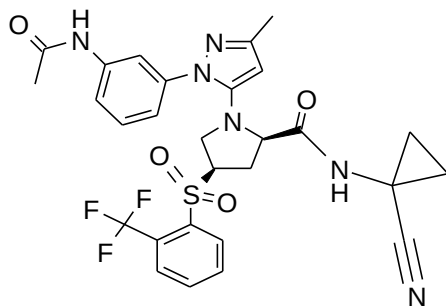
[00812] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-

tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00813] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e de ácido (2R,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título depois de purificação por meio de HPLC de preparação quiral na forma de um óleo de cor laranja. MS (ESI): m/z = 601,4 [M+H]⁺.

Exemplo 357

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-[2-(3-Acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

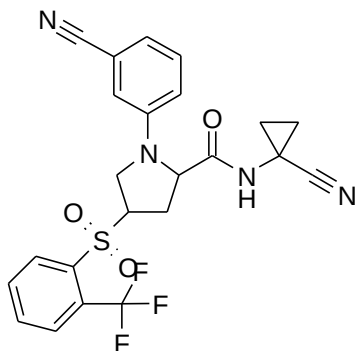


[00814] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, uma mistura de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico e ácido (2R,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-

propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título depois de purificação por meio de HPLC de preparação quiral na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 601,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 358

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(3-ciano-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00815] a) Éster etílico de ácido 1-(3-Ciano-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00816] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 343 d, éster etílico de ácido (3-ciano-fenil-amino)-acético (CAS Reg. No. 92316-76-2) foi reagido com para formaldeído e 1-etenossulfonil-2-tri-flúor-metil-benzeno (exemplo 243 c) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 453,1$ $[M+H]^+$.

[00817] b) Ácido 1-(3-Ciano-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00818] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster etílico de ácido 1-(3-ciano-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para forne-

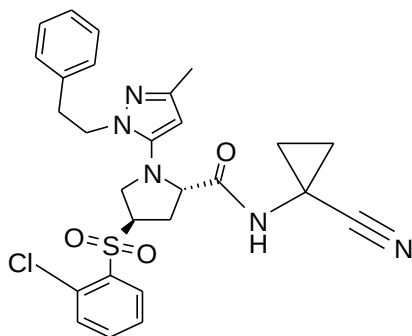
cer o composto do título na forma de um sólido incolor o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 425,1$ $[M+H]^+$.

[00819] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(3-Ciano-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00820] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido 1-(3-ciano-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 489,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 359

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



[00821] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00822] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-

carboxílico (exemplo 253 c) foi reagido com sulfato de 2-fenetil-hidrazina (CAS Reg. No. 56-51-4) para fornecer o composto do título na forma de um óleo cor de laranja. MS (ESI): $m/z = 488,3$ $[M+H]^+$.

[00823] b) Ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

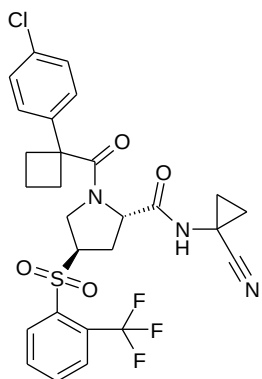
[00824] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor castanha o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 472,2$ $[M-H]^-$.

[00825] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00826] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor laranja. MS (ESI): $m/z = 538,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 360

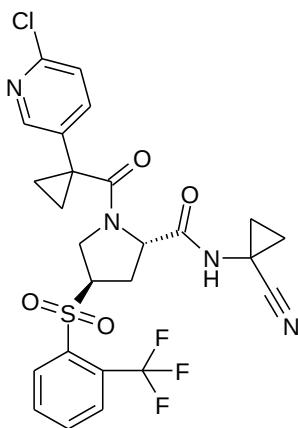
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclo-butano carbonil]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00827] O Exemplo 43 (100 mg) foi colocado em suspensão em DMF (1,5 ml). Adicionaram-se à suspensão HATU (196 mg), base de Hunig (90 µl) e ácido 1-(4-cloro-fenil)-1-ciclo-butano carboxílico (71 mg). A mistura de reação foi submetida à agitação durante 18 h sob 25°C. A mistura de reação foi purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título (85 mg; 57%) na forma de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): m/z = 580,3 [M+H]⁺.

Exemplo 361

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(6-Cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

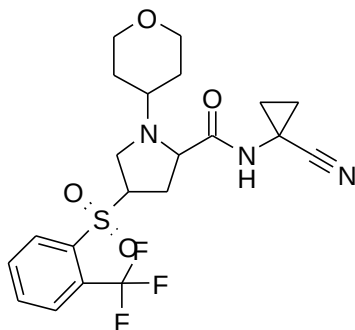


[00828] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 360 utilizando-se ácido 1-(6-cloro-piridin-3-il)-

ciclo-propano carboxílico (CAS 854267-90-6) como material de partida para fornecer 75 mg (51%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 567,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 362

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00829] a) Éster etílico de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00830] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 343 d, (tetra-hidro-piran-4-il-amino)-acético éster etílico de ácido (CAS Reg. No. 1153226-50-6) foi reagido com para formaldeído e 1-etenossulfonil-2-tri-flúor-metil-benzeno (exemplo 243 c) para fornecer o composto do título.

[00831] b) Ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00832] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, 1-(tetra-hidro-piran-4-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico éster etílico de ácido foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer ou-

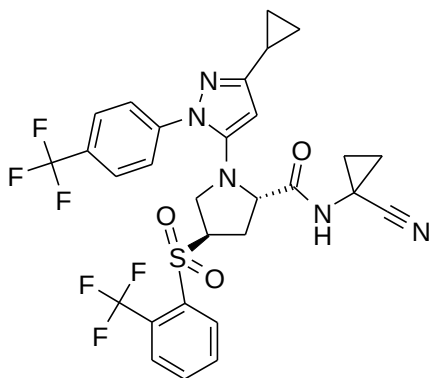
tra purificação. MS (ESI): $m/z = 408,4$ $[M+H]^+$.

[00833] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(tetra-hidro-piran-4-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00834] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido 1-(tetra-hidropiran-4-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 472,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 363

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-Ciclo-propil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00835] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-Ciclo-propil-3-oxo-propionil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00836] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 e) foi reagido com ter-butil-éster de ácido 3-ciclo-

propil-3-oxo-propionico (CAS Reg. No. 134302-07-1) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 448,1$ $[M+H]^+$.

[00837] b) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[5-Ciclo-propil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00838] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-ciclo-propil-3-oxo-propionil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com reagente de Lawesson (CAS Reg. No. 19172-47-5) e 4-(tri-flúor-metil)fenil-hidrazina (CAS Reg. No. 368-90-1) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

[00839] c) Ácido (2S,4R)-1-[5-ciclo-propil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00840] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[5-ciclo-propil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 574,3$ $[M+H]^+$.

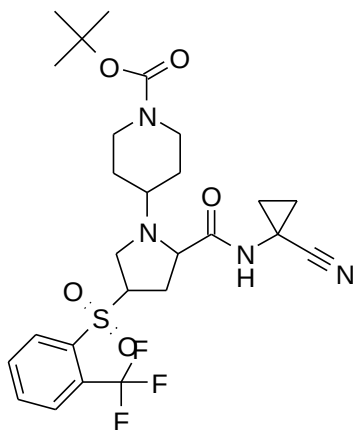
[00841] d) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-ciclo-propil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00842] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R)-1-[5-ciclo-propil-2-(4-tri-flúor-metil-

fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): m/z = 638,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 364

Éster ter-butílico de ácido 4-[2-(1-ciano-ciclo-propilcarbamoil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico



[00843] a) Éster ter-butílico de ácido 4-[2-etóxi-carbonil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico

[00844] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 343 d, éster ter-butílico de ácido 4-(etóxi-carbonilmetil-amino)-piperidina-1-carboxílico (CAS Reg. No. 177276-49-2) foi reagido com para formaldeído e 1-etenossulfonil-2-tri-flúor-metil-benzeno (exemplo 243 c) para fornecer o composto do título.

[00845] b) Éster ter-butílico de ácido 4-[2-Carboxi-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-

piperidina-1-carboxílico

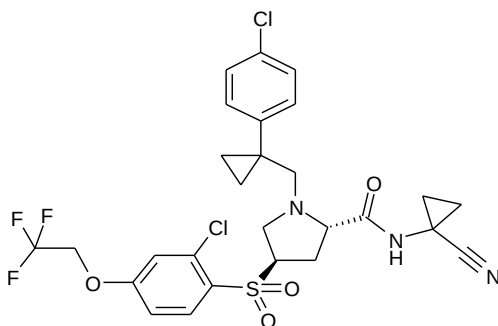
[00846] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster ter-butílico de ácido 4-[2-etóxi-carbonil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de sólido incolor o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 507,3$ $[M+H]^+$.

[00847] c) Éster ter-butílico de ácido 4-[2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico

[00848] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, éster ter-butílico de ácido 4-[2-carboxi-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 571,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 365

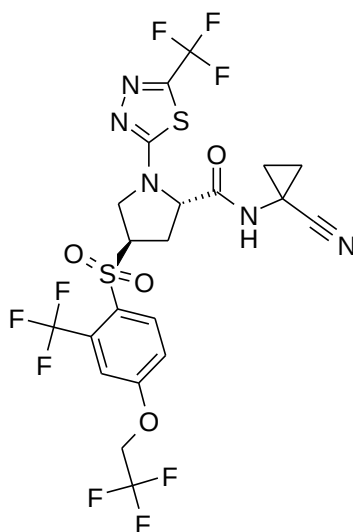
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclo-propilmetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00849] O Exemplo 173 (50 mg) e 1-(4-Cloro-fenil)-ciclopropano carbaldeído (CAS # 100845-90-7; 22 mg) foram colocados em suspensão em tetra-hidrofurano (1,2 ml) e submetidos a agitação sob 80°C durante 1 h. A mistura de reação foi refrigerada para a temperatura ambiente então adicionou-se acetóxi-boroidreto de sódio (52 mg) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob 80°C durante 20 h. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio. A mistura bruta foi concentrada para secagem e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor (40 mg; 59%). MS (ESI): $m/z = 616,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 366

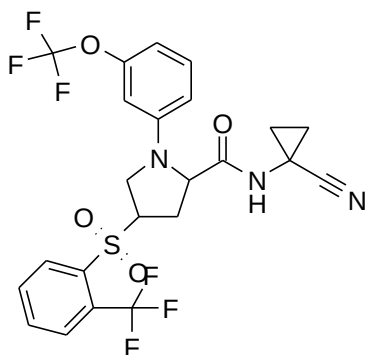
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-Tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-1-(5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



[00850] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 335 a, (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 211 a) foi deixado reagir com 2-cloro-5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol (CAS Reg. No. 53645-98-0) em um reator de sacudimento a 55°C, durante 12 h para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 638,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 367

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(3-tri-flúor-metóxi-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00851] a) Éster etílico de ácido 1-(3-tri-flúor-metóxi-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00852] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 343 d, éster etílico de ácido (3-tri-flúor-metóxi-fenilamino)-acético (CAS Reg. No. 1021237-80-8) foi reagido com para formaldeído e 1-etenossulfonil-2-tri-flúor-metil-benzeno (exemplo 243 c) para fornecer o composto do título na forma de sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 512,3$ $[M+H]^+$.

[00853] b) Ácido 1-(3-Tri-flúor-metóxi-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00854] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster etílico de ácido 1-(3-tri-flúor-metóxi-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 484,2$ $[M+H]^+$.

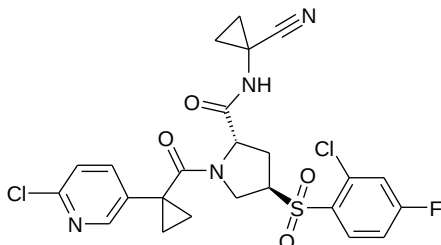
[00855] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(3-tri-flúor-metóxi-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00856] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido 1-(3-tri-flúor-metóxi-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 548,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 368

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-

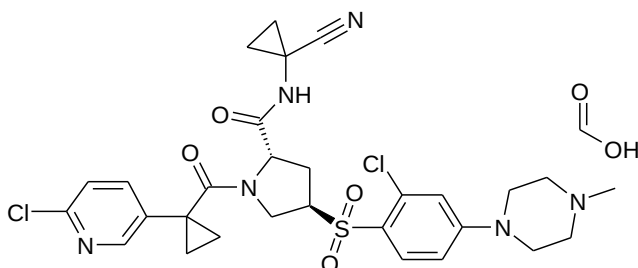
flúor-benzenossulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00857] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 312 para fornecer 2,1 g (52%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 551,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 369

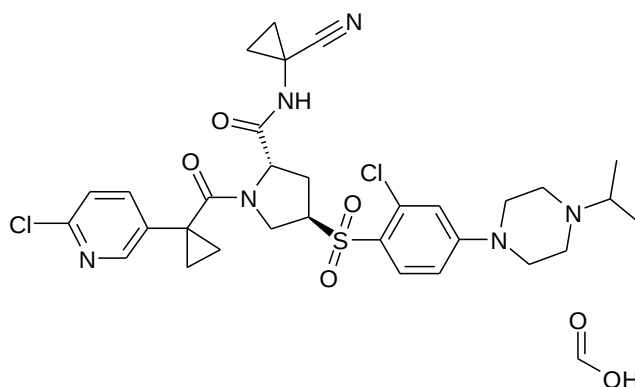
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; composto com ácido fórmico



[00858] O Exemplo 368 (100 mg) foi dissolvido em ACN (1,5 ml) sob 25°C. Adicionaram-se 1-metil-piperazina (0,04 ml) e base de Hunig (0,06 ml) à solução assim obtida. A mistura de reação foi submetida à agitação sob 25°C durante 96 h. Depois disso, aplicou-se 1-metil-piperazina adicional (0,01 ml) à mistura de reação e submeteu-se a agitação durante 18 h sob 25°C. A mistura foi então purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título (101 mg; 84%) na forma de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 631,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 370

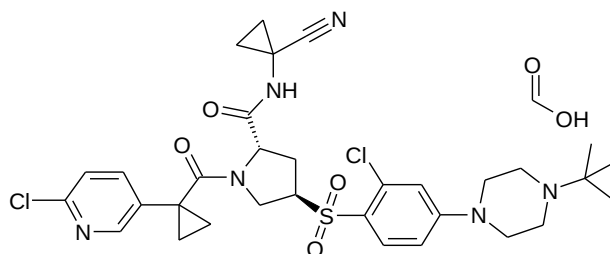
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; composto com ácido fórmico



[00859] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 369 para fornecer 76 mg (63%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): m/z = 659,3 [M+H]⁺.

Exemplo 371

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-ter-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-benzenossulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; composto com ácido fórmico

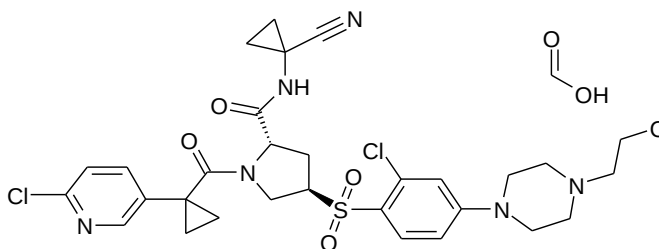


[00860] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 369 para fornecer 117 mg (96%) de um material amor-

fo incolor. MS (ESI): $m/z = 673,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 372

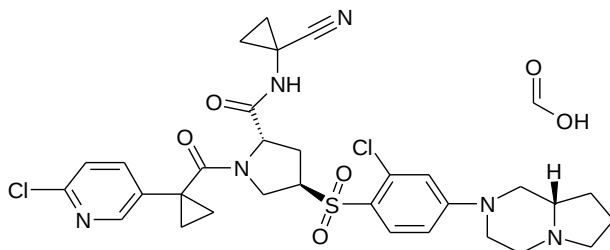
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-{2-Cloro-4-[4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-il]-benzenossulfonil}-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; composto com ácido fórmico



[00861] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 369 para fornecer 86 mg (66%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 675,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 373

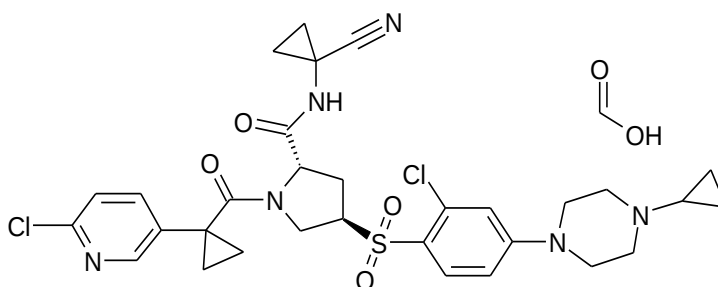
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-((S)-2-Cloro-4-hexa-hidro-pirroló[1,2-a]pirazin-2-il-benzenossulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; composto com ácido fórmico



[00862] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 369 para se fornecerem 108 mg (91%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 657,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 374

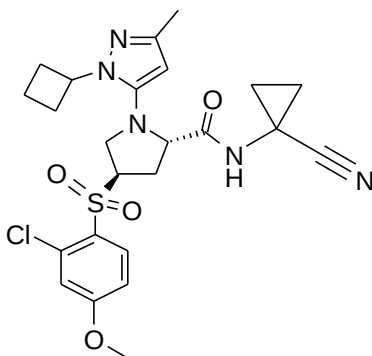
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-ciclo-propil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; composto com ácido fórmico



[00863] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 369 para se fornecerem 78 mg (65%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 657,3 [M+H]^+$.

Exemplo 375

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-metóxi-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



[00864] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00865] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 a, (2S,4R)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico 1-ter-butil-éster 2-éster metílico de ácido (exemplo 171) foi tratado com ácido tri-

flúor-acético em di-cloro-metano para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 322,2$ $[M+H]^+$.

[00866] b) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico

[00867] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com aceto-acetato ter-butílico para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 406,3$ $[M+H]^+$.

[00868] c) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00869] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com reagente de Lawesson (CAS Reg. No. 19172-47-5) e cloridrato de Ciclo-butil-hidrazina (CAS Reg. No. 158001-21-9) para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 456,2$ $[M+H]^+$.

[00870] d) Ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-metóxi-benzenossulfonil)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00871] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na

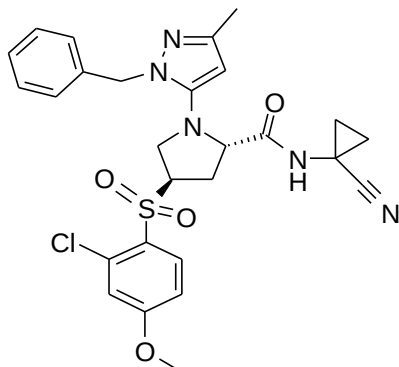
forma de um óleo de cor castanha, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

[00872] e) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-metóxi-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00873] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-metóxi-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 518,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 376

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-metóxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00874] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-Benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00875] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-

pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 375 b) com reagente de Lawesson (CAS Reg. No. 19172-47-5) e com dicloridrato de benzil-hidrazina (CAS Reg. No. 20570-96-1) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 492,3$ $[M+H]^+$.

[00876] b) Ácido (2S,4R)-1-(2-Benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-metóxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00877] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 490,3$ $[M+H]^+$.

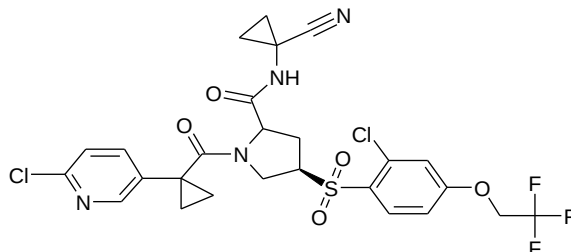
[00878] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-metóxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00879] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-metóxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 554,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 377

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-1-[1-(6-Cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxí-

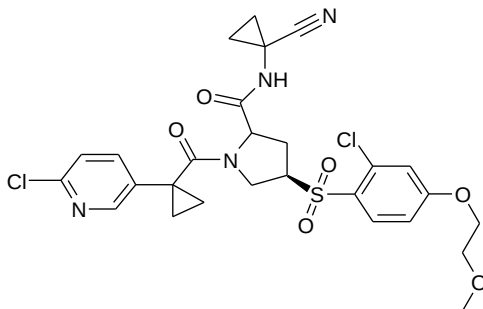
lico



[00880] O Exemplo 368 (80 mg) foi dissolvido em DMF (1,0 ml) sob 25°C. Adicionaram-se à solução 2,2,2-Tri-flúor-etanol (0,020 ml) e carbonato de cézio (95 mg). A mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 96 h. A mistura foi então purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título (59 mg; 64%) na forma de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 631,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 378

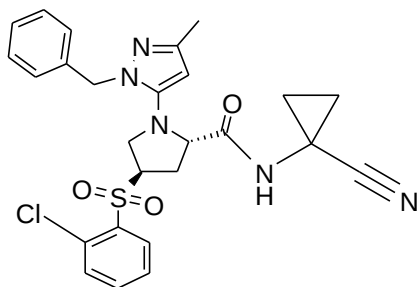
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-4-[2-Cloro-4-(2-metóxi-etóxi)-benzenossulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00881] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 377 para fornecer 62 mg (70%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 607,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 379

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-

pirrolidina-2-carboxílico

[00882] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-Benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00883] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 253 c) com dicloridrato de benzil-hidrazina (CAS Reg. No. 20570-96-1) para fornecer o composto do título na forma de um óleo cor de laranja. MS (ESI): $m/z = 474,2$ $[M+H]^+$.

[00884] b) Ácido (2S,4R)-1-(2-Benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

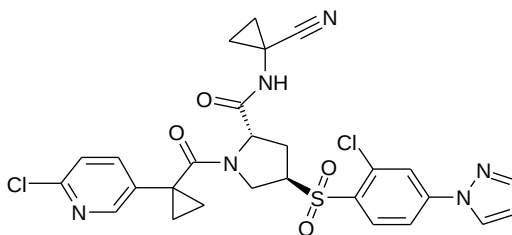
[00885] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 460,3$ $[M+H]^+$.

[00886] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00887] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 524,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 380

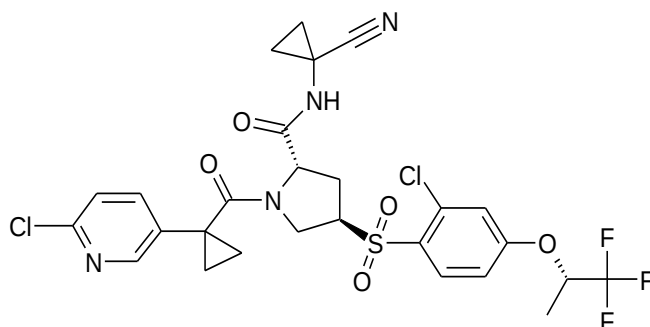
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00888] O Exemplo 368 (80 mg) foi dissolvido em DMA (2,0 ml) sob 25°C. Adicionaram-se à solução pirazol (18 mg) e carbonato de cério (95 mg). A mistura de reação foi submetida a agitação sob 100°C durante 30 min. no forno de microondas. Acrescentou-se à suspensão pirazol adicional (0,2 eq.) e a mistura foi aquecida duas vezes sob 100°C durante 30 min. no forno de microondas. A mistura foi então purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título (31 mg; 36%) na forma de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 599,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 381

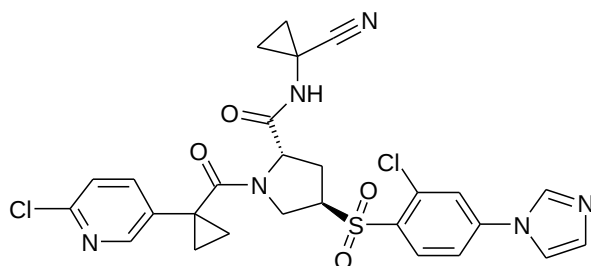
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(6-Cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano carbonil]-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-flúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-

pirrolidina-2-carboxílico

[00889] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 380 para se fornecerem 42 mg (45%) de um material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 645,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 382

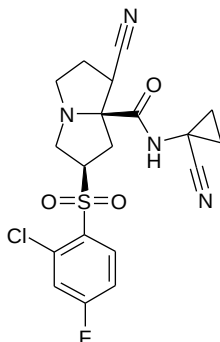
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-imidazol-1-il-benzenossulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00890] O Exemplo 368 (80 mg) foi dissolvido em acetonitrila (1,0 ml) sob 25°C. Adicionaram-se à solução assim obtida imidazol (20 mg) e Base de Hunig (0,05 ml). A mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 96 h. A mistura foi então submetida a agitação sob 90°C durante outras 72 h. A mistura foi então purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título (31 mg; 36%) na forma de um sólido amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = 599,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 383

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (6R,7aS)-6-(2-Cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-ciano-tetra-hidro-pirrolizina-7a-carboxílico



[00891] a) Éster metílico de ácido (6R,7aR)-6-(2-Cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-ciano-tetra-hidro-pirrolizina-7a-carboxílico

[00892] Dissolveu-se éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (380 mg) em THF (10 ml). Adicionaram-se formaldeído (120 µl; solução aquosa a 36,5%), acrilonitrila (80 µl) e TFA (10 µl). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 12 h sob 65°C. A mistura de reação foi purificada com HPLC de preparação para fornecer o composto do título (mistura de epímeros; 130 mg; 28%) na forma de um óleo viscoso de cor castanho claro. MS (ESI): m/z = 387,1 [M+H]⁺.

[00893] b) Ácido (6R,7aR)-6-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-ciano-tetra-hidro-pirrolizina-7a-carboxílico

[00894] O Exemplo 383a) (125 mg) e hidróxido de lítio (13 mg) foram dissolvidos em THF/água (7 ml; 4:1). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 18 h sob 25°C. A mistura de reação foi então ajustada para pH 3 com solu-

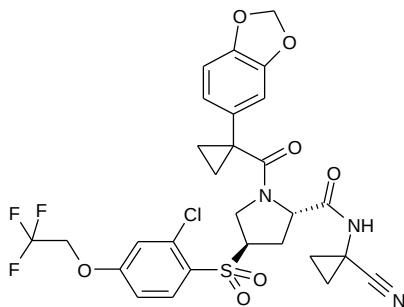
ção aquosa de 0,5 N de HCl e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre Na₂SO₄, removidas por meio de filtragem e evaporadas para secagem para fornecerem o exemplo 383b) (101 mg, 84%) na forma de um incolor. MS (ESI): m/z = 371,0 [M-H]-.

[00895] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (6R,7aS)-6-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-ciano-tetra-hidro-pirroli-zina-7a-carboxílico

[00896] Dissolveram-se o Exemplo 383b) (101 mg), HATU (206 mg) e cloridrato de 1-amino-1-ciclo-propano carbonitrila (39 mg) em acetonitrila (7 ml). Adicionou-se Base de Hunig (60 µl) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 20 h sob 25°C. O solvente foi evaporado, o resíduo foi dissolvido em AcOEt (15 ml) e extraído com solução aquosa a 10% de Na₂CO₃, solução aquosa 0,5 de N-HCl e salmoura. As camadas orgânicas foram submetidas a secagem sobre Na₂SO₄, removidas por meio de filtragem e evaporadas para secagem. O composto do título foi purificado com HPLC de preparação para fornecer 38 mg (32%) de um sólido incolor. MS (ESI): m/z = 437,1 [M+H]+.

Exemplo 384

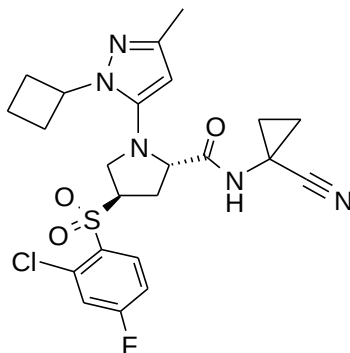
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-Benzo [1,3]dioxol-5-il-ciclo-propano-carbonil)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00897] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (75 mg) e ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclo-propano carboxílico (CAS # [862574-89-8]; 41 mg) para se fornecerem 105 mg (99%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 640,11$ $[M+H]^+$.

Exemplo 385

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



[00898] a) Ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00899] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 375 c) foi saponificado na presença de hidróxido de lítio evitando-se o meta-

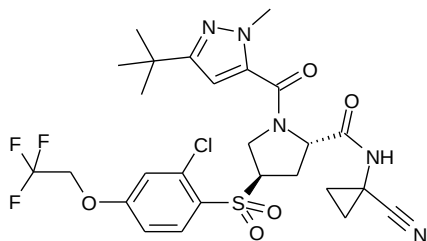
nol na forma de um co-solvente para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 442,2$ $[M+H]^+$.

[00900] b) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00901] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 506,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 386

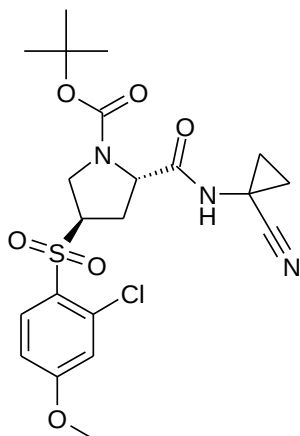
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[00902] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando-se o exemplo 173 (37 mg) e ácido 3-(ter-butil)-1H-pirazol-5-carboxílico (19 mg) para se fornecerem 47 mg (93%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 616,16$ $[M+H]^+$.

Exemplo 387

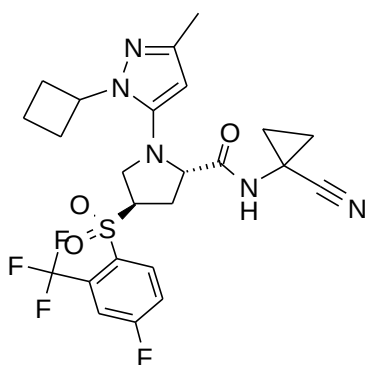
Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-metóxi-benzenossulfonyl)-2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-pirrolidina-1-carboxílico



[00903] O composto do título foi obtido na forma de um subproduto durante a síntese do exemplo 124 para se fornecerem 18% de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 484,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 388

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



[00904] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

[00905] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

253 a, 1-ter-butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (exemplo 208 c) foi tratado com ácido tri-flúor-acético em di-cloro-metano para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 356,1$ $[M+H]^+$.

[00906] b) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00907] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 a, 1-ter-butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico foi tratado com ácido tri-flúor-acético em di-cloro-metano para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 356,1$ $[M+H]^+$.

[00908] c) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico

[00909] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com aceto-acetato ter-butílico para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 440,2$ $[M+H]^+$.

[00910] d) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico

[00911] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirroli-

dina-2-carboxílico foi reagido com reagente de Lawesson para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha.

[00912] e) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00913] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de Ciclo-butil-hidrazina (CAS Reg. No. 158001-21-9) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 490,1 [M+H]+.

[00914] f) Ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00915] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio evitando-se o metanol como um co-solvente para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor amarela a qual foi usada na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 476,2 [M+H]+.

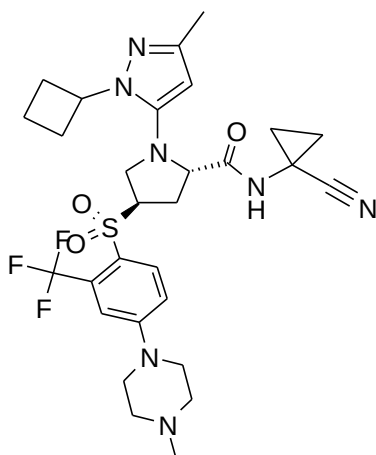
[00916] g) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil -benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00917] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-

il)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de óleo de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 540,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 389

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

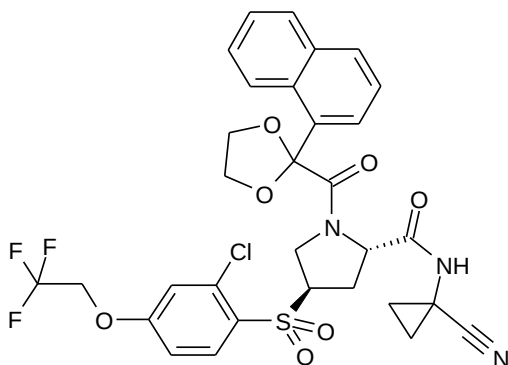


[00918] 1-Metil-piperazina (10 μ l, 116 μ mol; CAS Reg. No. 109-01-3) e DIEA (20 μ l, 93 μ mol) foram adicionados a uma solução de (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (25 mg, 46 μ mol; exemplo 388 g) em acetonitrila (400 μ l) sob uma atmosfera de argônio. A mistura de reação foi submetida à agitação sob temperatura ambiente durante 72 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por meio de HPLC de preparação para fornecer o

composto do título (14 mg, 23 μmol ; 49%) na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 618,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Exemplo 390

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2-naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00919] a) Éster etílico de ácido 2-Naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carboxílico

[00920] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 346a) utilizando-se etil-2-(1-naftil)glioxilato (500 mg) para se fornecerem 439 mg (77%) de um líquido incolor. MS (ESI): m/z = 199 $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$.

[00921] b) Ácido 2-Naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carboxílico

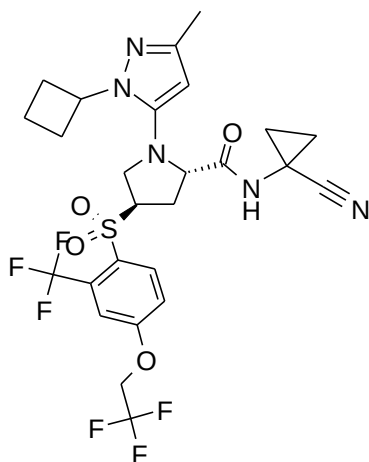
[00922] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 346b) utilizando-se éster etílico de ácido 2-Naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carboxílico (400 mg) para se fornecerem 331 mg (92%) de um sólido branco. MS (ESI): m/z = 243,07 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[00923] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2-naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00924] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239, utilizando-se o exemplo 173 (50 mg) e ácido 2-Naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carboxílico (Exemplo 390 b), 32 mg) para se fornecerem 55 mg (73%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 678,13$ $[M+H]^+$.

Exemplo 391

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

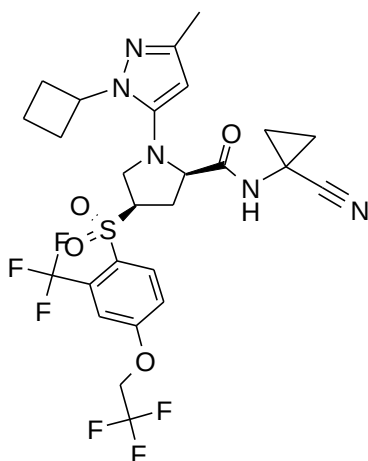


[00925] Adicionaram-se 2,2,2,-tri-flúor-etanol (10 ul, 137 umol; CAS Reg. No. 75-89-8 99) e carbonato de cério (45 mg, 137 umol) a uma solução de (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (37 mg, 69 umol; exemplo 388 g) em DMF (500 ul) sob uma atmosfera de argônio. A mistura de reação foi submetida à agitação durante 72 h sob temperatura ambiente e dividida entre água gelada / salmoura 1 / 1 e iPrO-Ac. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída uma vez mais com iPrOAc. Os extratos combinados fo-

ram lavados com água gelada / salmoura 1 / 1, submetidos à secagem sobre sulfato de sódio e filtrados. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer uma espuma de cor amarela, a qual foi purificada por meio de HPLC quiral de preparação para fornecer o composto do título (13 mg, 21 μmol ; 31%) na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 620,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 392

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico

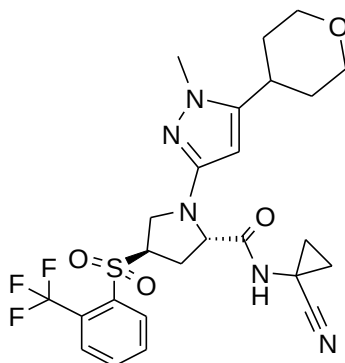


[00926] Adicionaram-se 2,2,2,-tri-flúor-etanol (10 μl , 137 μmol ; CAS Reg. No. 75-89-8 99) e carbonato de cézio (45 mg, 137 μmol) a uma solução de (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (37 mg, 69 μmol ; exemplo 388 g) em DMF (500 μl) sob uma atmosfera de argônio. A mistura de reação foi submetida à agitação durante 72 h sob temperatura ambiente e dividida entre água gelada / salmoura 1 / 1 e iPrO-

Ac. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída uma vez mais com iPrOAc. Os extratos combinados foram lavados com água gelada / salmoura 1 / 1, submetidos à secagem sobre sulfato de sódio e filtrados. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer uma espuma de cor amarela a qual foi purificada por meio de HPLC quiral de preparação para fornecer o composto do título (6 mg, 10 μmol ; 14%) na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 620,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 393

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-Metil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil -benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00927] a) 2,2-Di-metil-5-(tetra-hidro-piran-4-carbonil)-[1,3]dioxana-4,6-diona

[00928] Adicionou-se piridina (1,26 ml, 16 mmol) a uma solução gelada de 2,2-di-metil-[1,3]dioxana-4,6-diona (750 mg, 5 mmol; CAS Reg. No. 2033-24-1) em di-cloro-metano (5,3 ml) sob uma atmosfera de argônio. Cloreto de tetra-hidro-piran-4-carbonila (1 g, 7 mmol; CAS Reg. No. 40191-32-0) foi adicionado gota a gota dentro de 30 min. mantendo-se a temperatura sob 0°C. A mistura foi submetida à agitação durante 2 h sob 0°C, adicionou-se solução aquosa de 1 N HCl

cuidadosamente até ser ajustado um pH de 1. Adicionou-se di-cloro-metano (25 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída duas vezes mais com di-cloro-metano (2 x 25 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, submetidos à secagem sobre sulfato de sódio e filtrados. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (1.24 g, 5 mmol; 93%) na forma de um óleo de cor amarela o qual era suficientemente puro para ser usado na etapa de reação seguinte. MS (ESI): $m/z = 255.1$ $[M-H]^-$.

[00929] b) Éster ter-butílico de ácido 3-oxo-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propiônico

[00930] Adicionou-se ter-Butanol (600 μ l, 6 mmol) a uma solução de 2,2-di-metil-5-(tetra-hidro-piran-4-carbonil)-[1,3]dioxana-4,6-diona (1,1 g, 4 mmol) em tolueno (9,6 ml). A mistura de reação foi aquecida sob condições de refluxo durante 6 h e dividida entre água gelada / salmoura 1 / 1 e iPrOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída uma vez mais com iPrOAc. Os extratos combinados foram lavados com água gelada / salmoura 1 / 1, submetidos à secagem sobre sulfato de sódio e filtrados. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (891 mg, 3,9 mmol; 91%) na forma de um óleo de cor castanha o qual era suficientemente puro para ser usado na etapa de reação seguinte. MS (EI): $m/z = 228$ $[M]^+$.

[00931] c) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[3-oxo-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionil]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00932] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-

tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 e) com éster ter-butílico de ácido 3-oxo-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propiônico para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 492,2$ $[M+H]^+$.

[00933] d) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[3-Oxo-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-tiopropionil]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00934] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[3-oxo-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionil]-4-(2-tri-flúor-metil -benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com reagente de Lawesson para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 508,1$ $[M+H]^+$.

[00935] e) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[1-metil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00936] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[3-oxo-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-tiopropionil]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com metil-hidrazina (CAS Reg. No. 60-34-4) para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 502,2$ $[M+H]^+$.

[00937] f) Ácido (2S,4R)-1-[1-metil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirro-lidina-2-carboxílico

[00938] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[1-metil-5-(tetra-

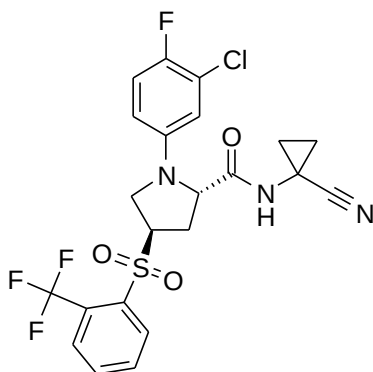
hidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-me-til-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 488,3$ $[M+H]^+$.

[00939] g) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-Metil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-me-til-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00940] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-[1-metil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 552,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 394

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00941] a) Éster etílico de ácido 1-(3-Cloro-4-flúor-

fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00942] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 343 d, fez-se reagir éster etílico de ácido (3-cloro-4-flúor-fenil-amino)-acético (CAS Reg. No. 2344-98-1) com para-formaldeído e 1-etenossulfonil-2-tri-flúor-metil-benzeno (exemplo 243 c) para fornecer o composto do título na forma de sólido incolor.

[00943] b) Ácido 1-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00944] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster etílico de ácido 1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

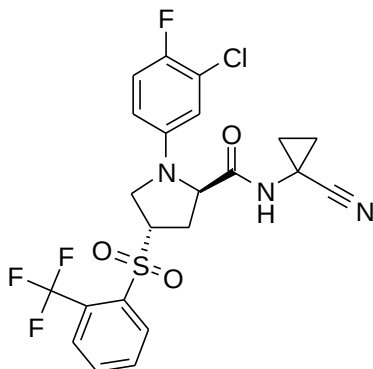
[00945] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00946] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido 1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de uma mistura de estereoisômeros, o qual foi purificado por meio de HPLC quiral de preparação para se obter o composto do título na forma

de um sólido branco. MS (EI): $m/z = 515$ $[M]^+$.

Exemplo 395

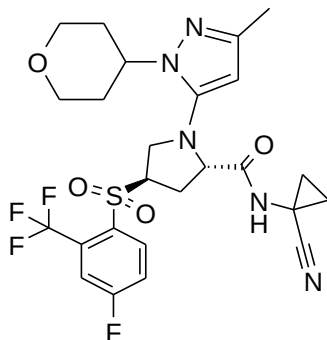
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4S)-1-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00947] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido 1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de mistura de estereoisômeros, o qual foi purificado por meio de HPLC quiral de preparação para se obter o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 516,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 396

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



[00948] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00949] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 388 d) com cloridrato de (tetra-hidro-piran-4-il)-hidrazina (CAS Reg. No. 116312-69-7) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 520,3$ $[M+H]^+$.

[00950] b) Ácido (2S,4R)-4-(4-Flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossul-fonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00951] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio evitando-se o metanol na forma de um co-solvente para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor amarela, a qual foi usada na etapa seguinte sem qualquer outra purifi-

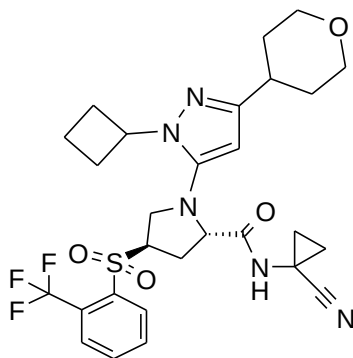
cação. MS (ESI): $m/z = 506,1$ $[M+H]^+$.

[00952] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[00953] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 570,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 397

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-Ciclobutil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00954] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[2-Ciclobutil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-me-til-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00955] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[3-oxo-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-tiopropionil]-4-(2-tri-

flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 393 d) com cloridrato de Ciclo-butil-hidrazina (CAS Reg. No. 158001-21-9) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 542,4$ $[M+H]^+$.

[00956] b) Ácido (2S,4R)-1-[2-Ciclo-butil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00957] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[2-Ciclo-butil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 528,3$ $[M+H]^+$.

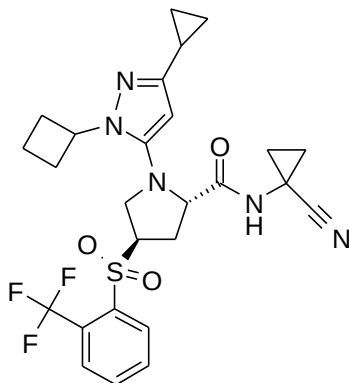
[00958] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-Ciclo-butil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00959] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R)-1-[2-Ciclo-butil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 592,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 398

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-

butil-5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00960] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-Ciclo-propil-3-oxo-tiopropionil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00961] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-ciclo-propil-3-oxo-propionil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 363 a) com reagente de Lawesson para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor castanha. MS (ESI): m/z = 364,1 [M+H]⁺.

[00962] b) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00963] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-ciclo-propil-3-oxo-tiopropionil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de Ciclo-butil-hidrazina (CAS Reg. No. 158001-21-9) para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor amarela.

[00964] c) Ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

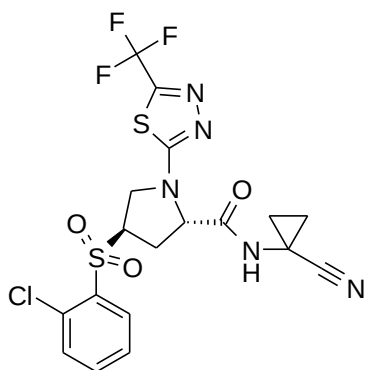
[00965] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

[00966] d) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-me-til-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00967] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 548,2 [M+H]⁺.

Exemplo 399

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico



[00968] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00969] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 335 a, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 253 a) com 2-cloro-5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol (CAS Reg. No. 53645-98-0) em um reator de sacudimento sob 55°C durante 12 h para fornecer o composto do título na forma de um óleo cor de laranja. MS (ESI): m/z = 456,0 [M+H]⁺.

[00970] b) Ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(5-triflúor-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

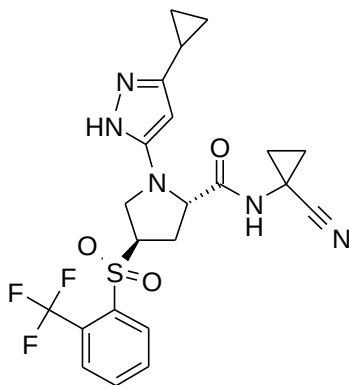
[00971] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 442,0 [M+H]⁺.

[00972] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[00973] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonyl)-1-(5-tri-flúor-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 506,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 400

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico



[00974] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico

[00975] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-ciclo-propil-3-oxo-tiopropionil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 398 a) com cloridrato de hidrazina (CAS Reg. No. 2644-70-4) para fornecer o composto do título na forma de óleo de cor castanha.

[00976] b) Ácido (2S,4R)-1-(5-Ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

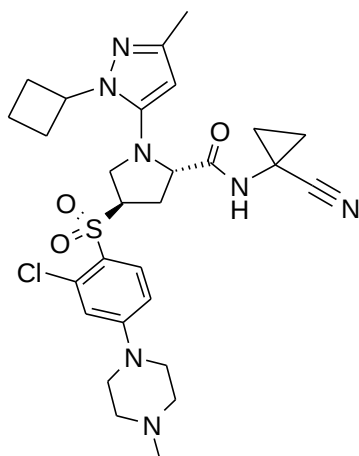
[00977] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

[00978] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00979] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-(5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 494,2 [M+H]⁺.

Exemplo 401

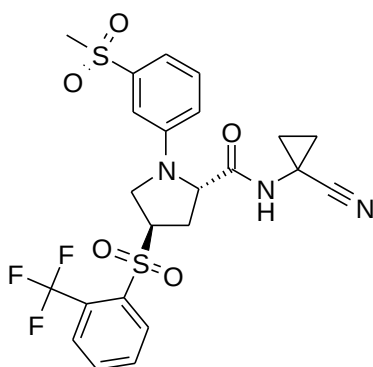
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



[00980] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 389, fez-se reagir (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido ((2S,4R)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico exemplo 385 b) com 1-metil-piperazina (CAS Reg. No. 109-01-3) para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 586,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 402

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00981] a) Éster etílico de ácido (3-metanossulfonil-fenil-amino)-acético

[00982] Uma solução 0,5 M de glioxalato de etila em tolu-

eno (0,95 ml, 5 mmol; CAS Reg. No. 924-44-7) e ácido acético (0,4 ml) foi adicionada a uma solução gelada de 3-(metil-sulfonil)anilina (500 mg, 2 mmol; CAS Reg. No. 5470-49-5) em metanol (6,3 ml) sob uma atmosfera de argônio. Adicionou-se cianoboro hidreto de sódio (356 mg, 5 mmol) em 3 porções durante 10 min. A mistura de reação foi submetida à agitação durante 45 min. sob 0°C e então sob temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi vazada sobre água gelada (100 ml). Adicionou-se iPrOAc (100 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída uma vez mais com iPrOAc (100 ml). Os extratos combinados foram lavados duas vezes com água gelada / salmoura 1 / 1 e submetidos à secagem sobre sulfato de sódio. Depois de filtração o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto na forma de uma espuma de cor amarela, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna (gel de sílica, iPrOAc / n-heptano) para se obter o composto do título (350 mg, 1 mmol; 56%) na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 258,2$ $[M+H]^+$.

[00983] b) Éster etílico de ácido 1-(3-metanossulfonil-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00984] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 343 d, éster etílico de ácido (3-metanossulfonil-fenil-amino)-acético foi reagido com para-formaldeído e 1-etenossulfonil-2-tri-flúor-metil-benzeno (exemplo 243 c) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 506,1$ $[M+H]^+$.

[00985] c) Ácido 1-(3-Metanossulfonil-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

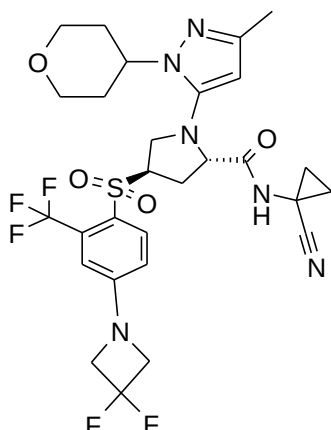
[00986] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster etílico de ácido 1-(3-metanossulfonil-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 476,1$ [M-H]⁻.

[00987] d) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil) -pirrolidina-2-carboxílico

[00988] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido 1-(3-metanossulfonil-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(3-metanossulfonil-fenil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil)-pirrolidina-2-carboxílico na forma de uma mistura de estereoisômeros, a qual foi purificada por meio de HPLC quiral de preparação para se obter o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 542$ [M+H]⁺.

Exemplo 403

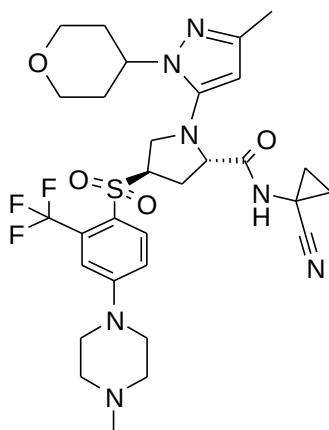
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(3,3-Di-flúor-azetidin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



[00989] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 389, fez-se reagir (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 396 c) com cloridrato de 3,3-di-flúor-azetidina (CAS Reg. No. 288315-03-7) em acetnitrila sob 55°C durante 48 h para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): m/z = 643,3 [M+H]⁺.

Exemplo 404

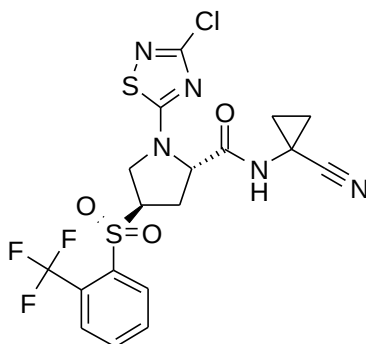
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



[00990] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 389, fez-se reagir (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 396 c) com 1-metil-piperazina (CAS Reg. No. 109-01-3) para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): m/z = 650,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 405

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(3-Cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[00991] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-Cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-

nil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00992] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 335 a, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (preparado conforme descrito para o correspondente éster etílico de ácido (2S,4S)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico no exemplo 192 e) com 3,5-di-cloro-[1,2,4]tiadiazol (CAS Reg. No. 2254-88-8) em um reator de sacudimento sob 55°C durante 12 h para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor laranja. MS (ESI): m/z = 456,2 [M+H]+.

[00993] b) Ácido (2S,4R)-1-(3-Cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00994] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): m/z = 442,1 [M+H]+.

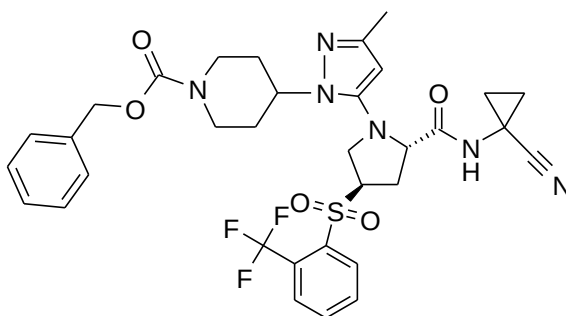
[00995] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(3-Cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil)-pirrolidina-2-carboxílico

[00996] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de uma

espuma de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 506,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 406

Éster benzílico de ácido 4-{5-[(2S,4R)-2-(1-Ciano-ciclo-propilcarbamoil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil) - pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



[00997] a) Éster benzílico de ácido 4-{5-[(2S,4R)-2-metóxi-carbonil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico

[00998] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 308 d, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(3-oxo-butilil)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 192 f) com reagente de Lawesson (CAS Reg. No. 19172-47-5) e éster benzílico de ácido 4-hidrazino-piperidina-1-carboxílico (CAS Reg. No. 280111-51-5) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

[00999] b) Éster benzílico de ácido 4-{5-[(2S,4R)-2-Carbóxi-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico

[001000] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster benzílico de ácido 4-{5-[(2S,4R)-2-metóxi-

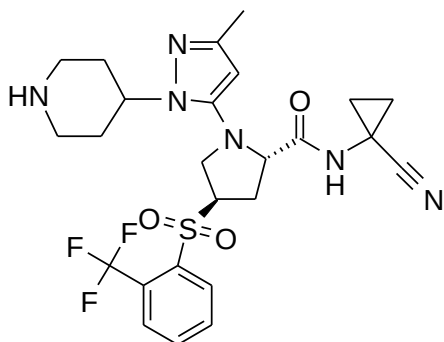
carbonil-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 619,4$ $[M-H]^-$.

[001001] c) Éster benzílico de ácido 4-{5-[(2S,4R)-2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico

[001002] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir éster benzílico de ácido 4-{5-[(2S,4R)-2-carbóxi-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de uma goma de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 685,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 407

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-Metil-2-piperidin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

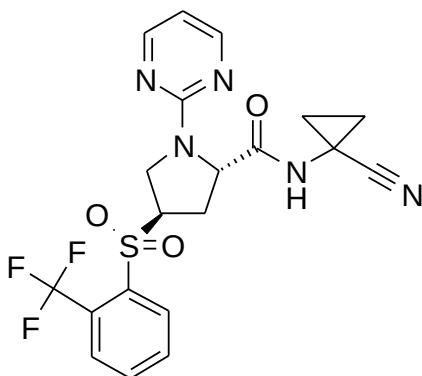


[001003] Adicionou-se paládio em carvão vegetal a 10% (5 mg) a uma solução de éster benzílico de ácido 4-{5-

[(2S,4R)-2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2-tri-flúor-me-til-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico (12 mg, 18 umol; exemplo 406 c) em etanol (1 ml). A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de hidrogênio e foi submetida à agitação sob temperatura ambiente durante 12 h. Depois de filtração sobre decapite o filtrado foi levado para secagem para fornecer o composto do título (4,4 mg, 8 umol; 46%) na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 551$ $[M+H]^+$.

Exemplo 408

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-pirimidin-2-il-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[001004] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-pirimidin-2-il-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[001005] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 335 a, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (preparado tal como descrito para o correspondente éster etílico de ácido (2S,4S)-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico no exemplo 192 e) com 2-

cloro-pirimidina (CAS Reg. No. 1722-12-9) em um reator de sacudimento sob 150°C durante 48 h para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 416,1 [M+H]⁺.

[001006] b) Ácido (2S,4R)-1-Pirimidin-2-il-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

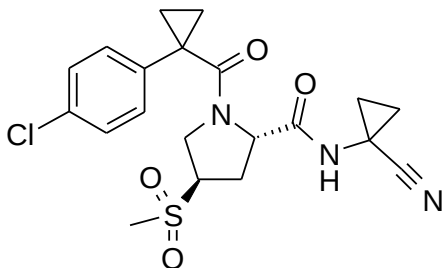
[001007] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-pirimidin-2-il-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): m/z = 402,1 [M+H]⁺.

[001008] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-Pirimidin-2-il-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[001009] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-pirimidin-2-il-4-(2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 466,2 [M+H]⁺.

Exemplo 409

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico



[001010] a) 1-ter-Butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-mercapto-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[001011] A uma solução de 1-ter-butyl-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-acetil-sulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (12,5 g, 41 mmol; CAS Reg. No. 188111-18-4) em MeOH (200 ml) e di-clor-ometano (20 ml) foi adicionado carbonato de potássio (5,7 g, 41,2 mmol) sob 0°C. A mistura resultante foi submetida a agitação sob 0°C durante 1 h. Depois de o material de partida ser consumido o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em água e extraído com EtOAc (2 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre sulfato de sódio anídrico e evaporadas para fornecerem o composto do título bruto (9,5 g, 36,1 mmol; 88%) o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 262,0 [M+H]⁺.

[001012] b) 1-ter-Butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metil-sulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[001013] A uma solução de 1-ter-butyl-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-mercapto-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (9,5 g, 35,4 mmol) em MeOH (300 ml) foram adicionados iodeto de metila (24 ml, 363,5 mmol) e NaHCO₃ (3,4 g, 39,98 mmol). A mistura de reação foi submetida à agitação durante 12 h sob 25°C. Depois de consumido com-

pletamente o material de partida, o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o material bruto que foi purificado por meio de cromatografia de coluna sobre gel de sílica (25-40% EtOAc / hexano) para se obter o composto do título na forma de um sólido branco (6,9 g, 24,4 mmol; 69%). MS (ESI): $m/z = 276,4$ $[M+H]^+$.

[001014] c) 1-ter-Butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[001015] A uma solução de 1-ter-butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metil-sulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (6,6 g, 23,96 mmol) em di-cloro-metano sob 0°C foi adicionado MCPBA (20,7 g, 119,8 mmol) e a mistura foi submetida à agitação durante 16 h sob 25°C. A suspensão foi filtrada; o filtrado foi vazado sobre gelo / solução aquosa de Na₂CO₃. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com di-cloro-metano (2 x 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa de Na₂CO₃ e salmoura, submetidas à secagem sobre sulfato de sódio anídrico e evaporadas para fornecerem o material bruto (9,7 g) que foi purificado por meio de cromatografia de coluna sobre gel de sílica (25-50% EtOAc / hexano) para se obter o composto do título na forma de um sólido branco (6,9 g, 22,4 mmol; 94%). MS (ESI): $m/z = 308,2$ $[M+H]^+$.

[001016] d) Éster 1-ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-metanossul-fonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[001017] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster 1-ter-butílico 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para forne-

cer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 294,2$ $[M+H]^+$.

[001018] e) Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-metanossulfonil-pirrolidina-1-carboxílico

[001019] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 358,4$ $[M+H]^+$.

[001020] f) Tri-flúor-acetato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[001021] A uma solução de éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-metanossulfonil-pirrolidina-1-carboxílico (500 mg, 1.39 mmol) em di-cloro-metano foi adicionado ácido tri-flúor-acético (0,5 ml, 6,99 mmol) sob 0°C. A mistura resultante foi submetida à agitação sob 25°C durante 16 h. Depois de concluído o consumo do material de partida, a mistura de reação foi evaporada in vácuo para fornecer o composto do título bruto (500 mg, 1,39 mmol; quant.) o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS: $m/z = 258,0$ $[M+H]^+$.

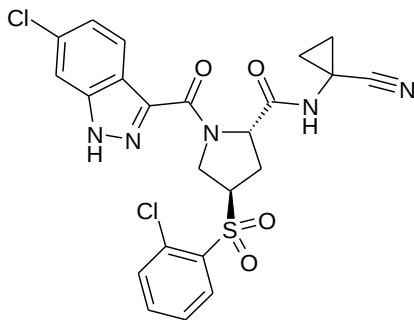
[001022] g) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[001023] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

237, fez-se reagir tri-flúor-acetato (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico com ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano carboxílico (CAS Reg. No. 72934-37-3) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 436,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 410

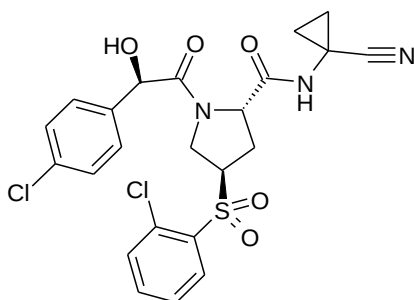
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(6-cloro-1H-indazolo-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[001024] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 para se fornecerem 26 mg (17%) de material amorfo incolor. MS (ESI): $m/z = M+H$ 532,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 411

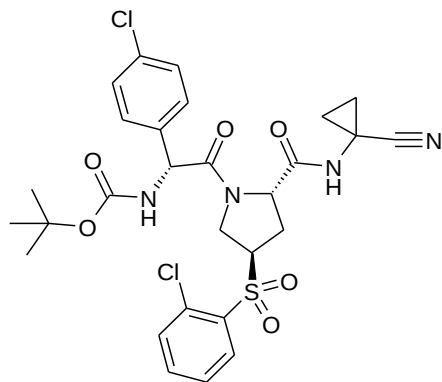
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[(R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidróxi-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico



[001025] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 42 na forma de uma base livre (100 mg) como material de partida para se fornecerem 85 mg (57,6%) de material amorfo incolor. MS (ESI): m/z = $M+H$ 522,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 412

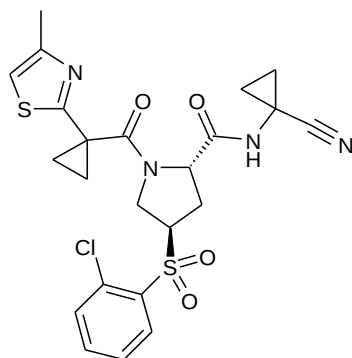
Éster ter-butílico de ácido [(R)-2-[(2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-pirrolidin-1-il]-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-carbâmico



[001026] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 42 na forma de uma base livre (150 mg) como material de partida para se fornecerem 91 mg (52%) de material amorfo incolor. MS (ESI): m/z = $M+H$ 521,1 (M-Boc), $M+H$ 621,3472,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 413

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-[1-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[001027] a) Síntese de éster etílico de ácido 1-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclo-propano carboxílico

[001028] Dissolveu-se acetato de 2-(4-metil-tiazol-2-il)-etila (1 g, 5,4 mmol, Eq: 1,00) em DMF (5 ml). Adicionaram-se então 1,2-dibromo-etano (1,62 g, 744 µl, 8,64 mmol, Eq: 1,60) e Cs₂CO₃ (4,4 g, 13,5 mmol, Eq: 2,50). A mistura de reação foi submetida à agitação 48 h sob RT. A mistura de reação foi vazada em HCl aquoso 0,5 M (100 ml) e extraída com EtOAc (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia instantânea (gel de sílica, 50 g, 0% até 50% EtOAc em heptano) para fornecer 1,14 g (73,6%) de um líquido de cor amarelo claro. MS (ESI): m/z = 212,0 [M+H]⁺.

[001029] b) Síntese de ácido 1-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclo-propano carboxílico

[001030] O Exemplo 413a) (840 mg, 3,98 mmol, Eq: 1,00) foi dissolvido em THF (5 ml) e água (7,5 ml). Agora adicionou-se LiOH (162 mg, 6,76 mmol, Eq: 1,7) e a mistura de reação foi submetida a agitação 3h sob RT. A mistura de reação foi extraída com solução aquosa 10% de Na₂CO₃ / CH₂Cl₂, 0,5N HCl - solução aquosa / CH₂Cl₂. As camadas orgânicas foram submetidas a secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e con-

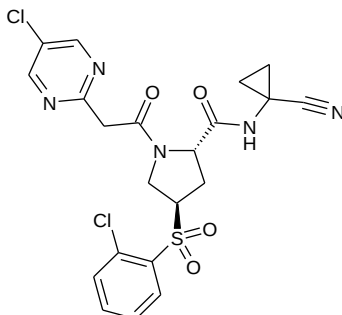
centradas in vácuo para fornecerem 650 mg (89%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 181,8$ $[M-H]^-$.

[001031] c) Síntese do composto do título (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

[001032] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 42 na forma de uma base livre (100 mg) como material de partida para se fornecerem 69 mg (47%) de um óleo. MS (ESI): $m/z = 519,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 414

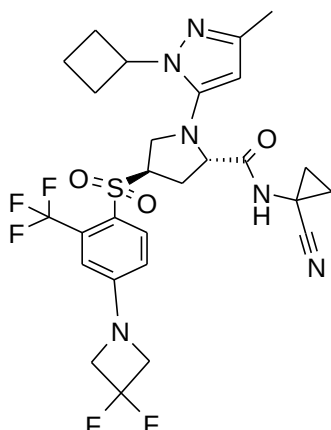
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(5-cloro-pirimidin-2-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico



[001033] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 42 na forma de uma base livre (100 mg) como material de partida para se fornecerem 89 mg (62%) de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 508,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 415

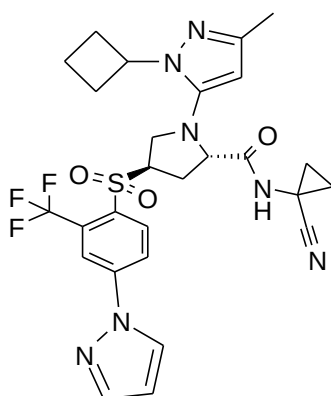
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(3,3-di-flúor-azetidin-1-il)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[001034] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 389, (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 388 g) foi reagido com cloridrato de 3,3-di-flúor-azetidina (CAS Reg. No. 288315-03-7) em acetonitrila sob 90°C durante 48 h para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 613,1 [M+H]^+$.

Exemplo 416

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-pirazol-1-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

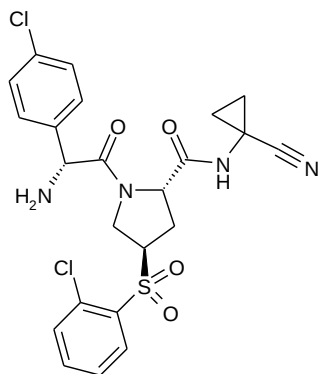


[001035] Pirazol (5 mg, 67 μmol ; CAS Reg. No. 288-11-9) e

carbonato de cézio (18 mg, 56 μmol) foram adicionados a uma solução de (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-flúor-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (30 mg, 56 μmol ; exemplo 388 g) em DMA (0,9 ml) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi aquecida durante 48 h para 90°C e durante um adicional de 4 h até 120°C em um reator de sacudimento. Adicionaram-se água gelada / salmoura 1 / 1 e iPrOAc e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída uma vez mais com iPrOAc. Os extratos combinados foram lavados com água gelada / salmoura 1 / 1, submetidos à secagem sobre sulfato de sódio e filtrados. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer um óleo de cor castanha, o qual foi purificado por meio de HPLC de preparação para fornecer o composto do título (6,5 mg, 11 μmol ; 20%) na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 588,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 417

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[(R)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

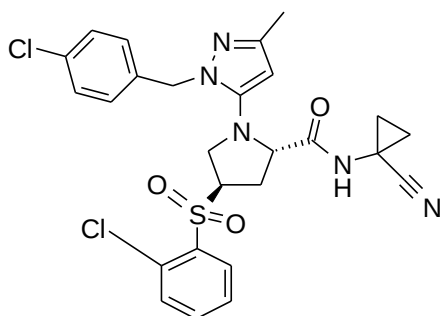


[001036] O Exemplo 412 (80 mg, 129 μmol , Eq: 1,00) foi dissolvido em ácido fórmico (1,8 g, 1,5 ml, 39,1 mmol, Eq:

304) e submetido à agitação sob 25°C durante 4 h. A mistura de reação foi ajustada cuidadosamente com solução aquosa gelada a 10% de Na₂CO₃ para pH=8 e extraída com CH₂Cl₂. A camada aquosa foi lavada totalmente 3 vezes com CH₂Cl₂, as camadas orgânicas combinadas foram submetidas à secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas para fornecer o composto do título (53 mg; 79%) na forma de uma espuma de cor amarelo claro. MS (ESI): m/z = 521,1 [M+H]⁺.

Exemplo 418

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-benzil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



[001037] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-benzil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[001038] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 253 c) com (4-cloro-benzil)-hidrazina (CAS Reg. No. 25198-45-2) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor laranja. MS (ESI): m/z = 508,0 [M+H]⁺.

[001039] b) Ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-

[2-(4-cloro-benzil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

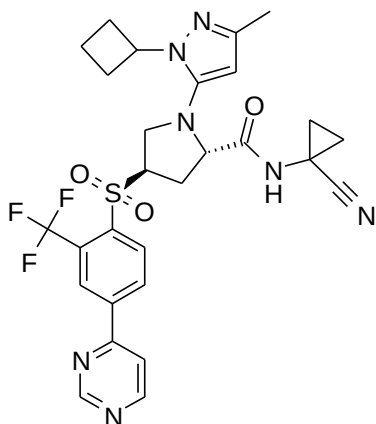
[001040] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-benzil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 494,1 [M+H]⁺.

[001041] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-benzil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[001042] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-benzil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico com 1-amino-ciclo-propano carbonitrila cloridrato de (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título depois de purificação por meio de HPLC de preparação na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 558,1 [M+H]⁺.

Exemplo 419

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-pirimidin-4-il-2-trifluór-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[001043] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-Bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico

[001044] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 18) com aceto-acetato ter-butílico para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor castanha.

[001045] b) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-Bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[001046] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 308 d, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico com reagente de Lawesson (CAS Reg. No. 19172-47-5) e cloridrato de Ciclo-butil-hidrazina (CAS Reg. No. 158001-21-9) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor castanha. MS (ESI): m/z = 549,8 [M+H]⁺.

[001047] c) Ácido (2S,4R)-4-(4-Bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfo-nil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-

il)-pirrolidina-2-carboxílico

[001048] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o sólido de cor castanha composto do título, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 538,1 [M+H]+.

[001049] d) (2S,4R)-4-(4-Bromo-2-(tri-flúor-metil)fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-Ciclo-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida

[001050] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor castanha. MS (ESI): m/z = 602,1 [M+H]+.

[001051] e) Ácido 4-((3R,5S)-5-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil)-1-(1-Ciclo-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il-sulfonil)-3-(tri-flúor-metil)-fenil-borônico

[001052] Uma solução de (2S,4R)-4-(4-bromo-2-(tri-flúor-metil) fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-Ciclo-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il) pirrolidina-2-carboxamida (40 mg, 66,6 umol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (33,8 mg, 133 umol; CAS Reg. No. 73183-34-3), complexo de cloreto de [1,1'-

bis(difenil-fosfino) ferroceno] paládio(II) 1:1 com di-cloro-metano (10,9 mg, 13,3 μmol) e acetato de potássio (32,7 mg, 333 μmol) em DMSO (0,8 ml) foi aquecida para 80°C durante 20 h. A mistura de reação foi refrigerada para a temperatura ambiente e vazada sobre 20 ml de 0,1 N HCl /gelo / salmoura e extraída com iPrOAc (2 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 0,1 N HCl /gelo /salmoura (3 x), água gelada / salmoura (3 x), submetidas à secagem sobre sulfato de sódio e filtradas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título bruto (66 mg; quant.) o qual foi usado na etapa de reação seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 566,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

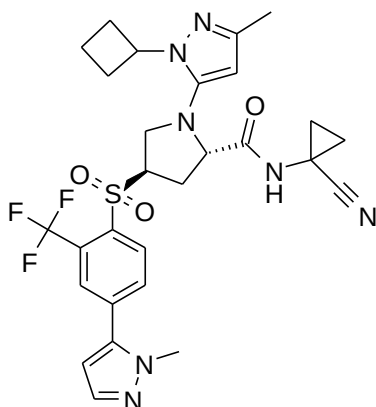
[001053] f) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-pirimidin-4-il-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[001054] Complexo de cloreto de [1,1'-bis(difenil-fosfino) ferroceno] paládio(II) 1:1 com di-cloro-metano (6,23 mg, 7,62 μmol) foi adicionado a uma solução de ácido 4-((3R,5S)-5-(1-ciano-ciclo-propil carbamoyl)-1-(1-Ciclo-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il-sulfonil)-3-(tri-flúor-metil) fenil-borônico (43,1 mg, 76,2 μmol), 4-bromo-pirimidina (15,3 mg, 91,5 μmol ; CAS Reg. No. 31462-56-3) e carbonato de sódio (21,8 mg, 206 μmol) em DMF (1,5 ml) e água (125 μl) sob uma atmosfera de argônio. A mistura de reação foi submetida à agitação sob 80°C durante 1,75 horas, refrigerada para a temperatura ambiente, vazada sobre 100 ml solução saturada de carbonato de sódio hidrogênio / gelo e extraída com iPrOAc (2 x 25 ml). As camadas

orgânicas combinadas foram lavadas com água gelada / salmoura 1 / 1 (2 x), submetidas à secagem sobre sulfato de sódio e filtradas. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer um óleo escuro (50 mg), o qual foi purificado por meio de HPLC de preparação (MeCN / água) para fornecer o composto do título (16 mg, 27 umol; 35%) na forma de uma espuma de cor amarela. MS (ESI): m/z = 600,3 [M+H]⁺.

Exemplo 420

(2S,4R)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-Ciclo-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(tri-flúor-metil)fenil-sulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida

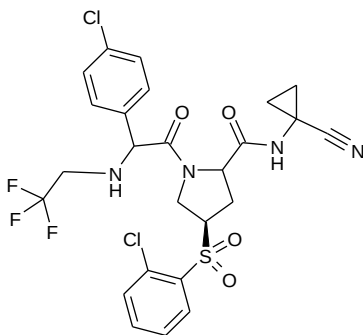


[001055] Complexo de cloreto de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno] paládio(II) 1:1 com di-cloro-metano (5,44 mg, 6,66 umol) foi adicionado a uma solução de (2S,4R)-4-(4-bromo-2-(tri-flúor-metil)fenil-sulfonyl)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-Ciclo-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida (40 mg, 66,6 umol; exemplo 419 d), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (16,6 mg, 79,9 umol, CAS Reg. No. 847818-74-0) e carbonato de sódio (19,1 mg, 180 umol) em DMF (2 ml) e água (109 ul) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi

submetida à agitação sob 80°C durante 3,5 horas, refrigerada para a temperatura ambiente, vazada sobre solução saturada de carbonato de sódio hidrogênio (20 ml) / gelo (20 ml) e extraída com iPrOAc (2 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água gelada / salmoura (2 x), submetidas à secagem sobre sulfato de sódio e filtradas. O solvente foi removido *in vácuo* para fornecer um óleo de cor escura (48 mg) o qual foi purificado por meio de HPLC de preparação (MeCN / água) para fornecer o composto do título (24 mg, 30 μ mol; 45%) na forma de um óleo de cor castanho claro. MS (ESI): m/z = 602,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 421

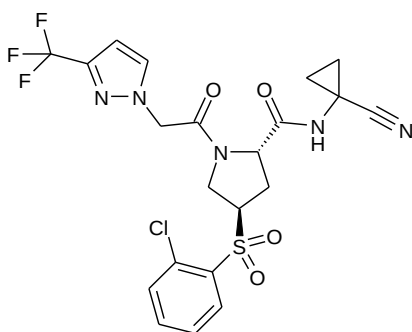
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-4-(2-Clorobenzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-(2,2,2-tri-flúor-etilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico



[001056] O Exemplo 417 (44 mg, 84,4 μ mol, Eq: 1,00) foi dissolvido em THF (1 ml). Adicionaram-se di-isopropilamina (9,39 mg, 13,2 μ l, 92,8 μ mol, Eq: 1,1) e 2,2,2-tri-flúor-etil tri-flúor- metanossulfonato (21,5 mg, 13,4 μ l, 92,8 μ mol, Eq: 1.1). A mistura de reação foi submetida à agitação sob 25°C durante 48 h. O material bruto foi purificado por meio de HPLC de preparação, fornecendo 8 mg (16%) de uma espuma branca. MS (ESI): m/z = 603,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 422

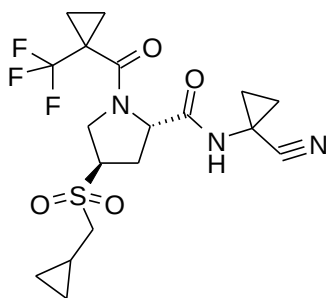
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(3-tri-flúor-metil-pirazol-1-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico



[001057] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 42 na forma de uma base livre (100 mg) como material de partida para se fornecerem 111 mg (74%) de uma espuma de cor castanho claro. MS (ESI): $m/z = 530,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 423

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[001058] a) 1-ter-Butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil metil-sulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[001059] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

409 b, 1-ter-butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-mercapto-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (exemplo 409 a) foi reagido com brometo de ciclo-propil-metila (CAS Reg. No. 7051-34-5) para fornecer o composto do título na forma de um líquido incolor. MS (ESI): $m/z = 316,2$ $[M+H]^+$.

[001060] b) 1-ter-Butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil metanossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[001061] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 409 c, 1-ter-butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil metil-sulfanil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico foi oxidado com MCPBA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco.

[001062] c) Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[001063] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, 1-ter-butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 333,6$ $[M+H]^+$.

[001064] d) Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-1-carboxílico

[001065] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título. MS (ESI): $m/z = 399,6$

[M+H]⁺.

[001066] e) Tri-flúor-acetato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

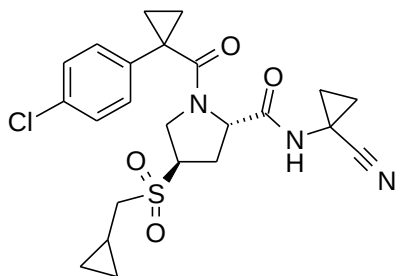
[001067] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 409 f, éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-1-carboxílico foi tratado com ácido tri-flúor-acético em di-cloro-metano para fornecer o composto do título o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS: m/z = 299,2 [M+H]⁺.

[001068] f) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-Ciclo-propil-metanossulfonil-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[001069] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir tri-flúor-acetato de (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico com ácido 1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carboxílico (CAS Reg. No. 277756-46-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 434,6 [M+H]⁺.

Exemplo 424

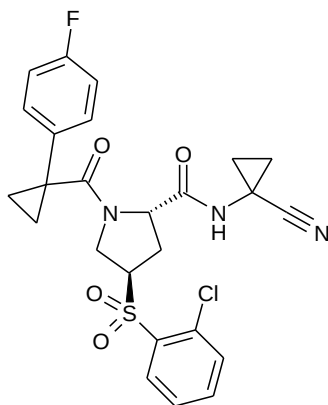
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico



[001070] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir tri-flúor-acetato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil metanossulfonyl-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 423 e) com ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano carboxílico (CAS Reg. No. 72934-37-3) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 476,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 425

(2S,4R)-4-(2-cloro-fenil-sulfonyl)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-(4-flúor-fenil)-ciclo-propano-carbonil)pirrolidina-2-carboxamida

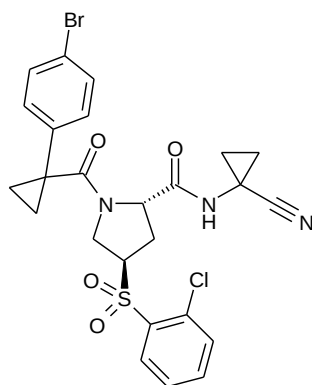


[001071] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 215 utilizando-se o exemplo 42 na forma de uma base livre (100 mg) como material de partida para se fornecerem 141 mg (97%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 512,3$

$[M+H]^+$.

Exemplo 426

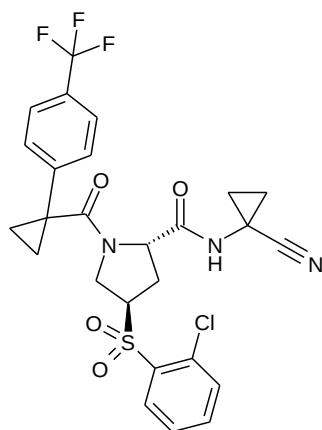
(2S,4R)-1-(1-(4-bromo-fenil)ciclo-propano carbonil)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)pirrolidina-2-carboxamida



[001072] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 91 mg (56%) de uma espuma branca. MS (ESI): $m/z = 578,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 427

(2S,4R)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-(4-(tri-flúor-metil)fenil)ciclo-propano carbonil) pirrolidina-2-carboxamida

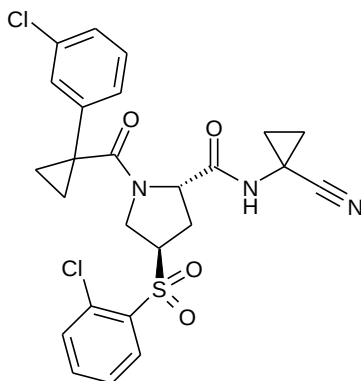


[001073] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 127 mg (79%) de um sólido de

cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 566,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 428

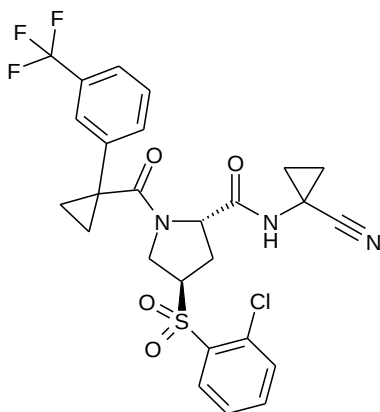
(2S,4R)-1-(1-(3-cloro-fenil)ciclo-propano carbonil)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil) pirrolidina-2-carboxamida



[001074] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para fornecer 113 mg (75%) de um sólido de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 532,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 429

(2S,4R)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-(3-(tri-flúor-metil)fenil)ciclo-propano carbonil)pirro-lidina-2-carboxamida

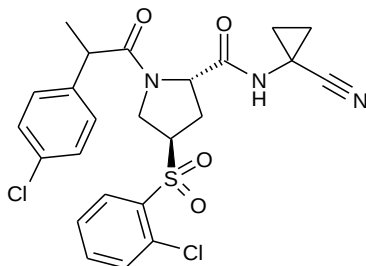


[001075] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 148 mg (92%) de um sólido de

cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 566,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 430

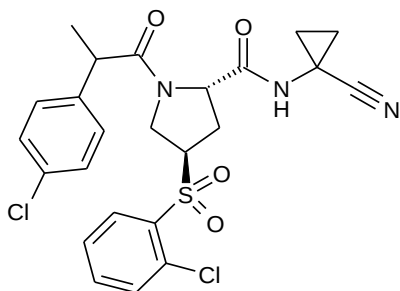
(2S,4R)-1-(2-(4-cloro-fenil)propanoil)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)pirrolidina-2-carboxamida [EPÍMEROS 1:12]



[001076] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 15 mg (10,2%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 522,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 431

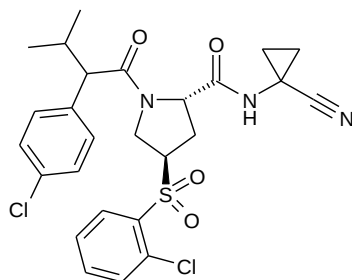
(2S,4R)-1-(2-(4-cloro-fenil)propanoil)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)pirrolidina-2-carboxamida [EPÍMEROS 4:1]



[001077] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 72 mg (49%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 522,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 432

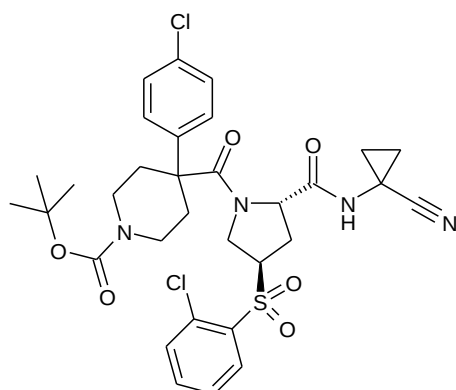
(2S,4R)-1-(2-(4-cloro-fenil)-3-metil-butanoil)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)pirrolidina-2-carboxamida [EPÍMEROS 1:1]



[001078] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para fornecer 100 mg (64,4%) de um sólido de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 548,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 433

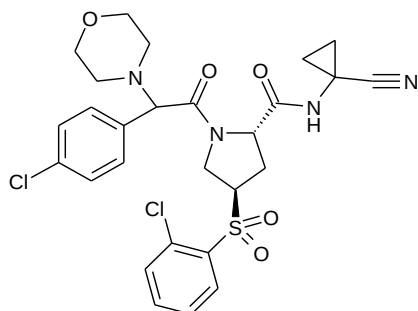
ter-Butil 4-(4-cloro-fenil)-4-((2S,4R)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil) pirrolidina-1-carbonil) piperidina-1-carboxilato



[001079] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 21 mg (11%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 619,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 434

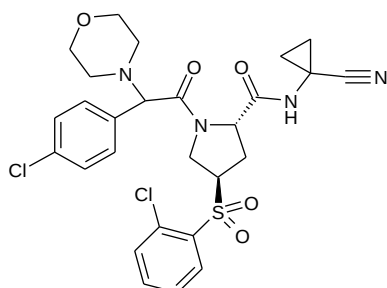
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico [EPÍMEROS 4:3]



[001080] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 16 mg (10%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 591,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 435

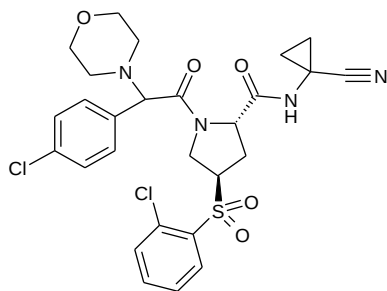
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico [EPÍMEROS 1:2]



[001081] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 75 mg (45%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 591,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 436

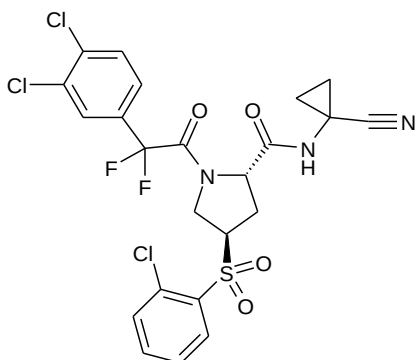
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico [1 EPÍMERO]



[001082] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para fornecer 41 mg (25%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 591,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 437

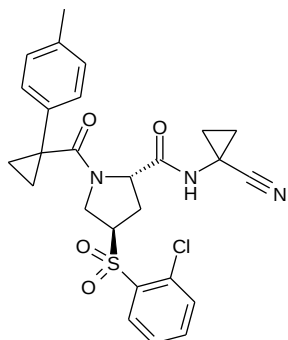
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonyl)-1-[2-(3,4-di-cloro-fenil)-2,2-di-flúor-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico



[001083] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para fornecer 98 mg (60%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 576,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 438

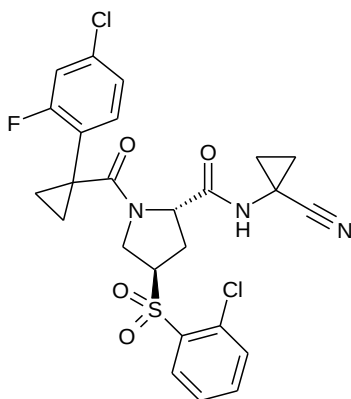
(2S,4R)-4-(2-cloro-fenil-sulfonyl)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-p-tolil-ciclo-propano-carbonil) pirrolidina-2-carboxamida



[001084] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 141 mg (97%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 512,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 439

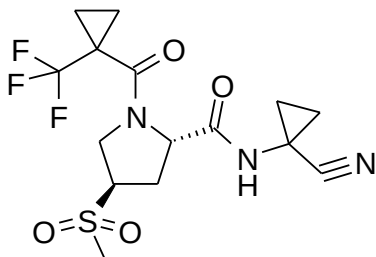
**(2S,4R)-1-(1-(4-cloro-2-flúor-fenil)ciclo-propano carbo-
nil)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-
propil)pirrolidina-2-carboxamida**



[001085] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 92 mg (59%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 550,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 440

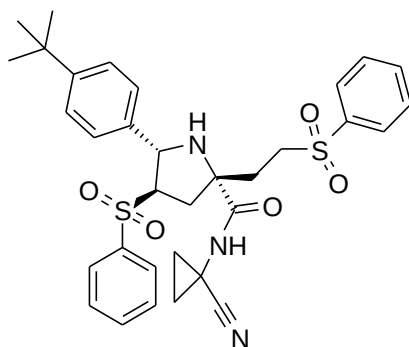
**(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-
metanossulfonil-1-(1-tri-flúor-metil-ciclo-propano-
carbonil)-pirro-lidina-2-carboxílico**



[001086] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir tri-flúor-acetato de (1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 409 f) com ácido 1-tri-flúor-metil-ciclo-propano carboxílico (CAS Reg. No. 277756-46-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 394,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 441

(2S,4R,5S)-5-(4-ter-butilfenil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-4-(fenil-sulfonil)-2-(2-(fenil-sulfonil)etil)pirrolidina-2-carboxamida



[001087] a) (E)-etila 2-(4-ter-butil-benzilideno amino)acetato

[001088] A uma suspensão de cloridrato de etil éster de glicina (2,4 g, 17 mmol; CAS Reg. No. 623-33-6) e di-hidrato de sulfato de magnésio (4,8 g) in di-cloro-metano

(25 ml) adicionou-se trietil-amina (2,4 ml). A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1 h, então adicionou-se ter-butil-benzaldeído (2,5 g, 15,4 mmol; CAS Reg. No. 939-97-9) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 18 h. A mistura foi lavada com água (2 x 100 ml) e salmoura (100 ml). A camada aquosa foi extraída com di-cloro-metano (200 ml). Os extratos combinados foram submetidos a secagem sobre sulfato de magnésio e filtrados. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (3,41 g, 15,3 mmol; 90%) na forma de um líquido de cor amarela, o qual foi suficientemente puro para ser usado na etapa de reação seguinte. MS (ESI): $m/z = 248,3$ $[M+H]^+$.

[001089] b) Éster etílico de ácido 4-Benzenossulfonil-2-(2-benzenossulfonil-etil)-5-(4-ter-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico

[001090] A uma solução submetida à agitação de (E)-etil 2-(4-ter-butil-benzilideno amino)acetato (226 mg, 914 μ mol) em THF (5 ml) sob uma atmosfera de argônio adicionaram-se brometo de lítio (119 mg, 1,37 mmol), trietil-amina (191 μ l, 1,37 mmol) e fenil vinil sulfona (154 mg, 914 μ mol; CAS Reg. No. 5535-48-8). A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 20 h. Adicionaram-se iPrOAc (50 ml) e água gelada (40 ml) e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura (40 ml), submetida a secagem sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer um óleo de cor amarela, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna (gel de sílica, iPrOAc / n-heptano) para se obter o composto do título (37 mg, 64 μ mol; 7%) na forma de

um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 584,2$ $[M+H]^+$.

[001091] c) Ácido 4-benzenossulfonil-2-(2-benzenossulfonil-etil)-5-(4-ter-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico

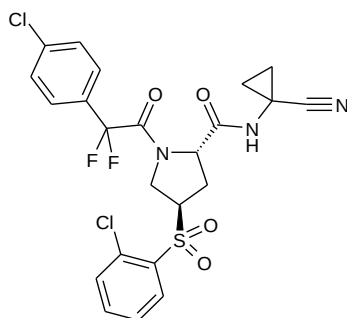
[001092] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster etílico de ácido 4-benzenossulfonil-2-(2-benzenossulfonil-etil)-5-(4-ter-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 556,2$ $[M+H]^+$.

[001093] d) (2S,4R,5S)-5-(4-ter-butilfenil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-4-(fenil-sulfonil)-2-(2-(fenil-sulfonil)etil)pirrolidina-2-carboxamida

[001094] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido 4-benzenossulfonil-2-(2-benzenossulfonil-etil)-5-(4-ter-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer uma mistura do composto do título e do seu enantiômero depois de purificação por meio de HPLC de preparação na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 620,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 442

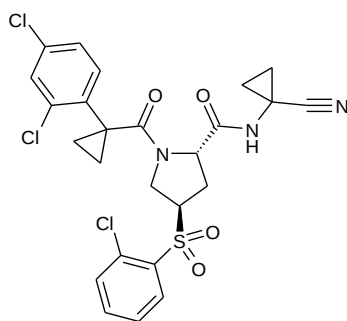
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2,2-di-flúor-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico



[001095] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 84 mg (55%) de espuma branca. MS (ESI): $m/z = 540,2$ $[M-H]^-$.

Exemplo 443

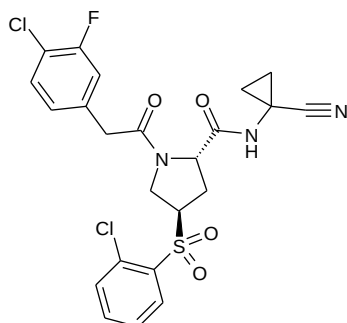
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(2,4-di-cloro-fenil)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[001096] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 36 mg (23%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 566,0$ $[M-H]^-$.

Exemplo 444

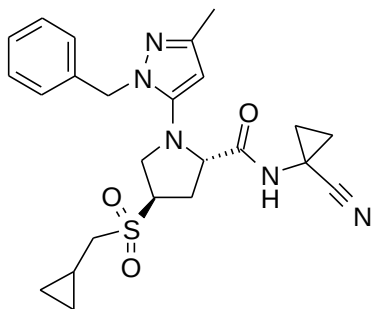
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-3-flúor-fenil)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico



[001097] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 96 mg (65%) de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 522,1$ $[M-H]^-$.

Exemplo 445

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico



[001098] a) Tri-flúor-acetato de éster metílico de ácido (2S,4R)-4-Ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[001099] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 409 f, fez-se reagir 1-ter-butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil metanossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (exemplo 423 c) com ácido tri-flúor-acético para fornecer o composto do título na forma de um líquido de cor amarela.

[001100] b) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-

propil-metanossulfonil-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico

[001101] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, fez-se reagir tri-flúor-acetato de éster metílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico com aceto-acetato ter-butílico na presença de trietil-amina para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): m/z = 332,2 [M+H]+.

[001102] c) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-1-(3-oxo-tio-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico

[001103] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 g, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil metanossulfonil-1-(3-oxo-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico com reagente de Lawesson para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): m/z = 348,4 [M+H]+.

[001104] d) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[001105] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-1-(3-oxo-tio-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico com benzil-hidrazina (CAS Reg. No. 555-96-4) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): m/z = 418,2 [M+H]+.

[001106] e) Ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[001107] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

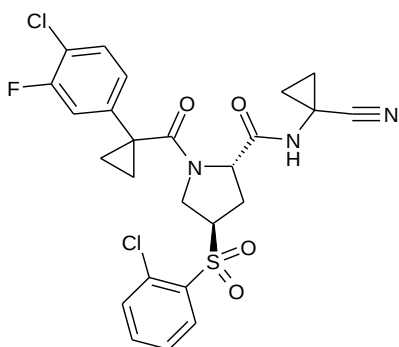
253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclo-propil metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 404,2 [M+H]⁺.

[001108] f) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclo-propil metanossul-fonil-pirrolidina-2-carboxílico

[001109] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclo-propil metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): m/z = 468,0 [M+H]⁺.

Exemplo 446

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-3-flúor-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

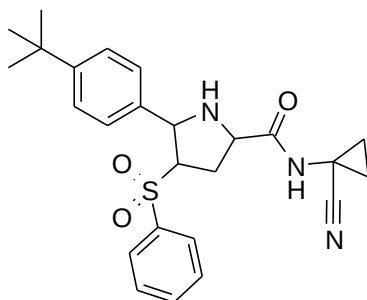


[001110] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 92 mg (59%) de um sólido de

cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 548,1$ $[M-H]^-$.

Exemplo 447

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 4-benzenossulfonil-5-(4-ter-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico



[001111] a) Éster etílico de ácido 5-(4-ter-butil-fenil)-4-(fenil-sulfonil)pirrolidina-2-carboxílico

[001112] A uma solução submetida à agitação de (E)-etil 2-(4-ter-butil-benzilideno-amino)acetato (226 mg, 914 μmol ; exemplo 441 a) em THF (5 ml) sob uma atmosfera de argônio adicionaram-se brometo de lítio (119 mg, 1,37 mmol), trietil-amina (191 μl , 1,37 mmol) e fenil vinil sulfona (154 mg, 914 μmol ; CAS Reg. No. 5535-48-8). A mistura foi submetida à agitação sob temperatura ambiente durante 20 h. Adicionaram-se iPrOAc (50 ml) e água gelada (40 ml) e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura (40 ml), submetida à secagem sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer um óleo de cor amarela o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna (gel de sílica, iPrOAc / n-heptano) para se obter o composto do título (56 mg, 73 μmol ; 8%) na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 416,2$ $[M+H]^+$.

[001113] b) Ácido 5-(4-ter-butil-fenil)-4-(fenil-sulfonil)pirrolidina -2-carboxílico

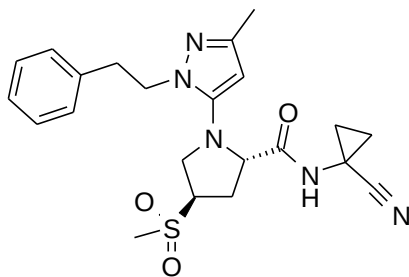
[001114] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster etílico de ácido 5-(4-ter-butilfenil)-4-(fenil-sulfonil)pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 388,2$ $[M+H]^+$.

[001115] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 4-benzenossulfonil-5-(4-ter-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico

[001116] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido 5-(4-ter-butil-fenil)-4-(fenil-sulfonil)pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 452,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 448

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico



[001117] a) Tri-flúor-acetato de éster metílico de ácido (2S,4R)-4-Metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[001118] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

409 f, fez-se reagir 1-ter-butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (exemplo 409 c) com ácido tri-flúor-acético para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha.

[001119] b) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-2-carboxílico

[001120] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 f, tri-flúor-acetato de éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com aceto-acetato ter-butilico na presença de trietil-amina para fornecer o composto do título. MS (ESI): m/z = 292,2 [M+H]⁺.

[001121] c) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-Metanossulfonil-1-(3-oxo-tiobutilil)-pirrolidina-2-carboxílico

[001122] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 g, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(3-oxo-butilil)-pirrolidina-2-carboxílico com reagente de Lawesson para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): m/z = 308,4 [M+H]⁺.

[001123] d) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[001124] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(3-oxo-tiobutilil)-pirrolidina-2-carboxílico com 1-(2-feniletil) hidrazina (CAS Reg. No. 51-71-8) para fornecer o composto do título na forma de um

sólido de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 392,6$ $[M+H]^+$.

[001125] e) Ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

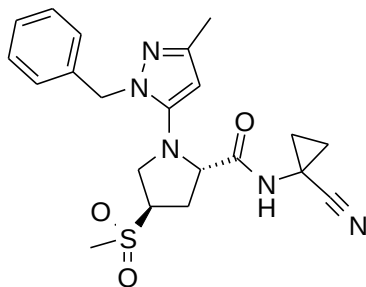
[001126] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 378,0$ $[M+H]^+$.

[001127] f) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico

[001128] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 442,6$ $[M+H]^+$.

Exemplo 449

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico



[001129] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-Benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[001130] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(3-oxo-tio-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 448 c) foi reagido com benzil-hidrazina (CAS Reg. No. 555-96-4) para fornecer o composto do título. MS (ESI): $m/z = 378,5$ [M+H]⁺.

[001131] b) Ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[001132] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 364,3$ [M+H]⁺.

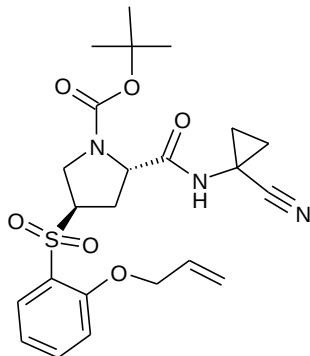
[001133] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[001134] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 428,2$ [M+H]⁺.

Exemplo 450

Éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-aliloxi-

**benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-
pirrolidina-1-carboxílico**



[001135] a) Síntese de 1-ter-butil-éster 2-éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-flúor-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[001136] O composto do título foi preparado de acordo com os métodos descritos para o exemplo 120 a-c) para fornecer 8,1 g (92%) de goma incolor. MS (ESI): m/z = 388,1 [M+H]⁺.

[001137] b) Síntese de 1-ter-butil-éster 2-etil éster de ácido (2S,4R)-4-(2-alilóxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

[001138] Em um balão de vidro de fundo redondo de 50 ml, hidreto de sódio, dispersão a 60% em óleo mineral (434 mg, 10,8 mmol, Eq: 1,4) foi combinada com DMF (20,00 ml) para fornecer uma suspensão branca. Adicionou-se lentamente Prop-2-en-1-ol (630 mg, 739 µl, 10,8 mmol, Eq: 1,4) (cuidado: formação de gás e calor!). A suspensão fina de cor amarelo claro foi adicionada a uma solução de exemplo 450a) (3 g, 7,74 mmol, Eq: 1,00) em DMF (10 ml). A mistura de reação foi aquecida para 50°C e submetida à agitação durante 1,5 h. A mistura de reação bruta foi evaporada, então adicionaram-se 150 ml de AcOEt (150 ml) e água (40 ml) ao restante. Observou-se transesterificação para o éster etí-

lico (verificação por LC/MS). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 150 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. As camadas orgânicas foram submetidas à secagem sobre Na₂SO₄ e concentradas in vácuo. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia instantânea (gel de sílica, 25% até 60% EtOAc em hexanos) para fornecer o composto do título (1,3 g; 38%) na forma de uma goma incolor. MS (ESI): m/z = 440,2 [M+H]⁺, 340,1 [M+H-Boc]⁺.

[001139] c) Síntese de éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-alilóxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

[001140] Em um balão de vidro de fundo redondo de 25 ml, o exemplo 450b) (1,48 g, 3,37 mmol, Eq: 1,00) foi combinado com tetra-hidrofurano (8 ml) para fornecer uma solução incolor. Adicionou-se hidróxido de lítio (129 mg, 5,39 mmol, Eq: 1,6) em água (4,00 ml). A mistura de reação foi submetida à agitação durante 5 h. A mistura de reação foi ajustada para pH=2-3 com HCl aquoso 0,5 N e extraída com EtOAc (2 x 25 ml). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 25 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. As camadas orgânicas foram submetidas à secagem sobre Na₂SO₄ e concentradas in vácuo para fornecer o composto do título (1.36 g; 98%) na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): m/z = 410,1 [M-H]⁻.

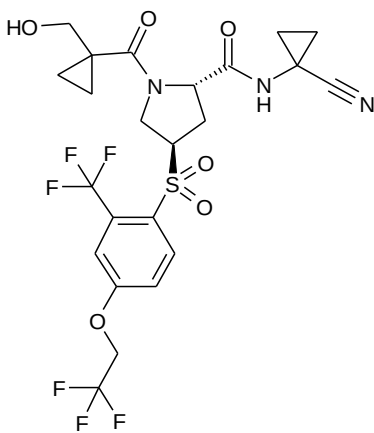
[001141] d) Síntese de éster ter-butílico de ácido (2S,4R)-4-(2-alilóxi-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclopropil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico

[001142] Em um balão de vidro de fundo redondo de 25 ml, o exemplo 450c) (1,363 g, 3,31 mmol, Eq: 1,00) foi combinado

com acetonitrila (15 ml) para fornecer uma solução incolor. Adicionaram-se HATU (2,52 g, 6,63 mmol, Eq: 2,0) e DIPEA (856 mg, 6,63 mmol, Eq: 2,0). A cor da solução foi alterada para amarelo. Adicionou-se cloridrato de 1-aminociclo-propano carbonitrila (471 mg, 3,98 mmol, Eq: 1,2) e submeteu-se à agitação sob temperatura ambiente durante 6 h. A mistura de reação foi evaporada para secagem e purificada com cromatografia instantânea para fornecer o composto do título (1,26 g; 80%) na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 476,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 451

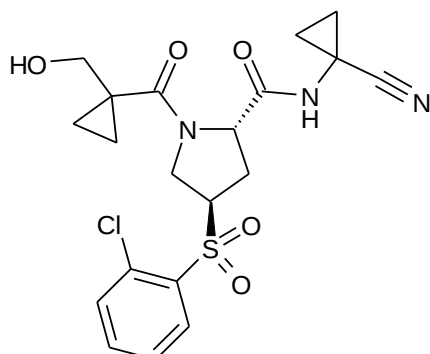
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-hidróxi-metil-ciclo-propano-carbonil)-4-[4-(2,2,2-tri-flúor-etóxi)-2-tri-flúor-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico



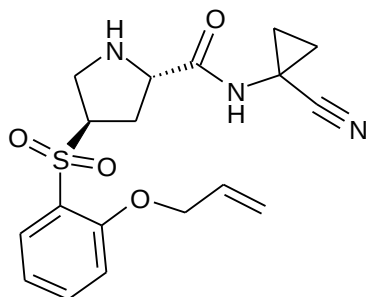
[001143] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 211 utilizando-se CAS 49640-66-6 na forma de um material de partida para se fornecerem 25 mg (19%) de um sólido de cor amarelo claro. MS (ESI): $m/z = 584,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 452

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-(1-hidróxi-metil-ciclo-propano-

carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[001144] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 utilizando-se CAS 49640-66-6 na forma de a material de partida para fornecer 59 mg (51%) de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 452,1$ $[M+H]^+$.

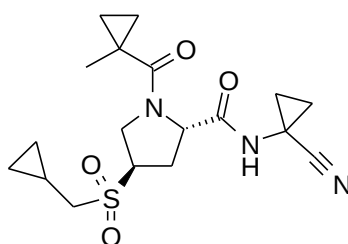
Exemplo 453**(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Aliloxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico**

[001145] Em um balão de vidro de fundo redondo de 10 ml, combinaram-se o exemplo 450 (0,6 g, 1,26 mmol, Eq: 1,00) e ácido fórmico (1,74 g, 1,45 ml, 37,9 mmol, Eq: 30) para fornecerem uma solução de cor amarelo claro. A mistura de reação foi aquecida para 22°C e submetida a agitação durante 18 h. A mistura de reação foi ajustada cuidadosamente com solução aquosa gelada de 10%-Na₂CO₃ (2 ml) para pH=8 e extraída com EtOAc (1 x 35 ml). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 30 ml). As camadas orgânicas com-

binadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas para fornecerem o composto do título (460 mg; 97%) na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 376,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 454

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-Ciclo-propilmetanossulfonil-1-(1-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[001146] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirroli-dina-2-carboxílico

[001147] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, tri-flúor-acetato de éster metílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 445 a) foi reagido com ácido 1-metil-ciclo-propanocarboxílico (CAS Reg. No. 6914-76-7) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título. MS (ESI): $m/z = 330,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001148] b) Ácido (2S,4R)-4-Ciclo-propil-metanossulfonil-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[001149] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de

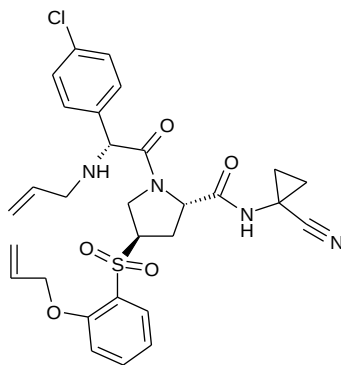
hidróxido de lítio para fornecer o composto do título, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

[001150] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil) -pirrolidina-2-carboxílico

[001151] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil metanossulfonil-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 380,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 455

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[(R)-2-Alilamino-2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-(2-aliloxibenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico



[001152] a) Síntese de éster metílico de ácido (R)-alilamino-(4-cloro-fenil)-acético

[001153] Em um balão de vidro de fundo redondo de 25 ml, combinaram-se cloridrato de (R)-metil 2-amino-2-(4-clorofenil) acetato (1,000 g, 4,24 mmol, Eq: 1,00) e 3-bromoprop-1-eno (564 mg, 394 μ l, 4,66 mmol, Eq: 1,1) com di-

clorometano (10,0 ml) para fornecer uma solução de cor amarelo claro. A mistura de reação foi aquecida para 22°C e submetida a agitação durante 1 h. A mistura de reação foi submetida a agitação sob 25°C durante 18 h. A mistura de reação bruta foi concentrada in vacuo. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia instantânea (gel de sílica, 40 g, 25% até 60% EtOAc em hexanos) para fornecer o composto do título (331 mg; 33%) na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 376,1$ [M+H]⁺.

[001154] b) Síntese de ácido (R)-alilamino-(4-clorofenil)-acético

[001155] Em um balão de vidro de fundo redondo de 25 ml, o exemplo 455a) (0,33 g, 1.38 mmol, Eq: 1,00) foi combinado com tetra-hidrofurano (1,6 ml) para fornecer uma solução de cor amarela. Adicionou-se hidróxido de lítio (52,8 mg, 2,2 mmol, Eq: 1,6) em água (0,8 ml). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 2 h. A mistura de reação foi ajustada até pH=2-3 com solução aquosa de 0,5 N HCl e extraída com EtOAc (2 x 25 ml). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 25 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. As camadas orgânicas foram submetidas a secagem sobre Na₂SO₄ e concentradas in vacuo. A camada aquosa foi concentrada in vacuo para fornecer o composto do título (300 mg; 97%) na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 226,2$ [M+H]⁺.

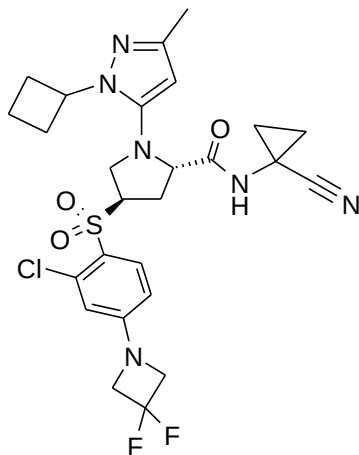
[001156] c) Síntese de (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[(R)-2-alilamino-2-(4-clorofenil)-acetil]-4-(2-aliloxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico

[001157] Em um balão de vidro de fundo redondo de 10 ml, o exemplo 453 (83,2 mg, 222 µmol, Eq: 1,00) foi combinado com

DMF (1,00 ml) para fornecer uma solução de cor amarelo claro. Adicionaram-se HATU (169 mg, 443 μ mol, Eq: 2,0) e DIPEA (57,3 mg, 77,4 μ l, 443 μ mol, Eq: 2,0). A cor da solução foi alterada para amarelo. Exemplo 455b) (65,0 mg, 288 μ mol, Eq: 1,3) e 2,0 eq. de DIPEA (77,4 μ l, 443 μ mol) foram adicionados e submetidos a agitação sob 25°C durante 0,5 h. O material bruto foi purificado por meio de HPLC de preparação para fornecer o composto do título (60 mg; 46%) na forma de uma espuma de cor amarelo claro. MS (ESI): m/z = 583,2 [M+H]⁺.

Exemplo 456

(2S,4R)-4-(2-cloro-4-(3,3-di-flúor-azetidín-1-il)fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-Ciclo-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida

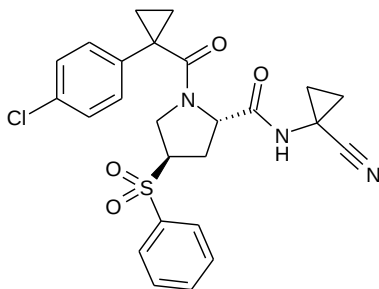


[001158] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 389, fez-se reagir (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-flúor-benzenossulfonil)-1-(2-ciclobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 385 b) com cloridrato de 3,3-di-flúor-azetidina (CAS Reg. No. 288315-03-7) em acetonitrila sob 90°C durante 48 h para fornecer o composto do título na forma de uma

espuma incolor. MS (ESI): $m/z = 579,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 457

(2S,4R)-1-(1-(4-cloro-fenil)ciclo-propano-carbonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-4-(fenil-sulfonil)pirrolidina-2-carboxamida



[001159] a) (1S,4S)-5-(1-(4-cloro-fenil)ciclo-propano carbonil)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-3-ona

[001160] Colocaram-se em suspensão ácido 1-(4-cloro-fenil)ciclo-propano carboxílico (8,58 g) e, di-metil-formamida (136 mg) em tolueno (20 ml). A mistura foi refrigerada para a temperatura ambiente, então uma solução de cloreto de oxalila (5,25 g) em tolueno (6,7 ml) foi adicionada gota a gota durante 10 min. A mistura de reação foi submetida à agitação sob 0°C durante 30 min. e sob temperatura ambiente durante 3 h. Em 0-5°C, adicionaram-se metanossulfonato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1] heptan-3-ona (CAS # : 769167-53-5; 8 g) e tetra-hidrofurano (13,2 ml) à mistura de reação, seguido por adição gota a gota de trietil-amina (14,5 g). A mistura foi submetida à agitação sob 22°C durante 16 h. Adicionou-se uma solução aquosa de ácido cítrico (10%, 30 ml) e as fases foram separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 ml), submetidas à secagem sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas in

vácuo. A mistura bruta foi cristalizada em uma mistura de di-cloro-metano, acetato de etila e heptano para fornecer 10,6 g (95%) do composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 292,07$ $[M+H]^+$.

[001161] b) (2S,4S)-1-(1-(4-Cloro-fenil)ciclo-propano-carbonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-4-hidróxi-pirrolidina-2-carboxamida

[001162] Uma mistura de (1S,4S)-5-(1-(4-cloro-fenil) ciclo-propano-carbonil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (Exemplo 457a; 10,578 g), cloridrato de 1-amino-ciclo-propano carbonitrila (5,94 g), 2-etil-hexanoato de sódio (9,44 g) em água (54 ml) foi submetida à agitação sob 52-54°C durante 20 h. A mistura de reação foi diluída com 36 ml de tetra-hidrofurano. Adicionaram-se ácido clorídrico concentrado (1,9 ml) e cloreto de sódio (18,09 g). A mistura de reação foi submetida à agitação durante 15 min., então extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram submetidas à secagem sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas in vácuo. A mistura bruta foi cristalizada em uma mistura de acetato de etila e heptano para fornecer 11,94 g (88%) do composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 374,12$ $[M+H]^+$.

[001163] c) Benzenossulfonato de (3S,5S)-1-(1-(4-cloro-fenil) ciclo-propano-carbonil)-5-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil) pirroli-din-3-ila

[001164] A uma solução de (2S,4S)-1-(1-(4-cloro-fenil) ciclo-propano-carbonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-4-hidroxipir-rolidina-2-carboxamida (Exemplo 457b; 5 g) em tetra-hidrofurano (22 ml) sob 0-5°C, adicionaram-se cloreto de benzenossulfonila (2,89 g, 2,1 ml, 16,2 mmol, Eq: 1,21),

di-metilaminopiradina (88,7 mg) e trietilamina (2,41 g) dentro de 5 minutos. A mistura foi submetida a agitação sob 0-5°C durante 15 min., então sob 22°C durante 22 h. Adicionaram-se água (6,7 ml) e metanol (15,6 ml) sob 0-5°C e a mistura foi concentrada in vacuo para fornecer uma goma. Esta goma foi lavada com metanol e submetida a secagem in vacuo para fornecer 6,82 g (99%) do composto do título na forma de uma espuma de cor castanho claro. MS (ESI): m/z = 531,15 [M+NH₄]⁺.

[001165] d) (2S,4R)-1-(1-(4-cloro-fenil)ciclo-propano-carbonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-4-(feniltio)pirrolidina-2-carboxamida

[001166] A uma suspensão de benzenossulfonato de (3S,5S)-1-(1-(4-cloro-fenil)ciclo-propano-carbonil)-5-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil) pirrolidin-3-il (exemplo 457c; 200 mg) e carbonato de potássio (134 mg) em di-metil-acetamida (1 ml) foi adicionado tetra-hidrofurano (1,2 ml) sob temperatura ambiente THF e benzenotiol (50,7 mg). A mistura de reação foi submetida à agitação sob 22°C durante 20 h então vazada em água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas à secagem sobre sulfato de sódio e filtradas. A mistura bruta foi concentrada para secagem e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor (184 mg; 89%). MS (ESI): m/z = 466,13 [M+H]⁺.

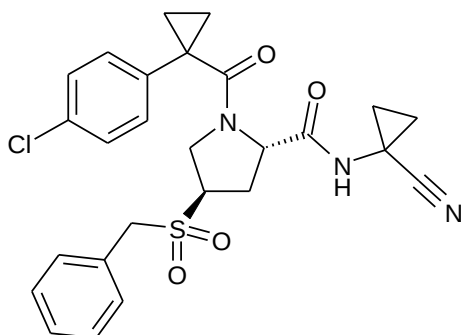
[001167] e) (2S,4R)-1-(1-(4-cloro-fenil)ciclo-propano carbonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-4-(fenil-sulfonil)pirrolidina-2-carboxamida

[001168] A uma suspensão de oxona (873 mg) em metanol (0,7

ml) e água (0,2 ml) foi adicionada sob 10-15°C durante 45 min. uma solução de (2S,4R)-1-(1-(4-cloro-fenil)ciclopropano-carbonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-4-(feniltio)pirrolidina-2-carboxamida (Exemplo 457d, 147 mg) em metanol (0,5 ml). A mistura foi submetida à agitação sob 22°C durante 20 h. A mistura de reação foi filtrada e o resíduo lavado com metanol. Adicionou-se água (2 ml) e o filtrado foi concentrado in vácuo (50°C, 150-80 mbar). A camada aquosa foi extraída com metil-ter-tiobutil-éter e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa de metabissulfito de sódio (10% p/p), uma solução aquosa de hidrogênio carbonato de potássio (1M), e salmoura, então submetida à secagem sobre sulfato de sódio e filtrada sobre um chumaço de gel de sílica. O chumaço foi lavado com metil ter-tio-butil-éter, o filtrado foi concentrado in vácuo para fornecer 42 mg (30%) do composto desejado na forma de um sólido branco. MS (ESI): m/z = 498,12 [M+H]⁺.

Exemplo 458

(2S,4R)-4-(benzil-sulfonil)-1-(1-(4-cloro-fenil)ciclopropano carbonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil) pirrolidina-2-carboxamida

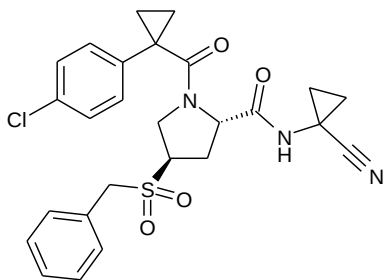


[001169] a) (2S,4R)-4-(benziltio)-1-(1-(4-cloro-fenil) ci-

clo-propano-carbonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)pirrolidina-2-carboxamida

[001170] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 457d) utilizando-se (3S,5S)-1-(1-(4-cloro-fenil)ciclo-propano carbonil)-5-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)pirrolidin-3-il benzenossulfonato (exemplo 457, etapa 3; 200 mg) e fenil-metanotiol (57 mg) para se fornecerem 109 mg (53%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 480,15$ $[M-H]^+$.

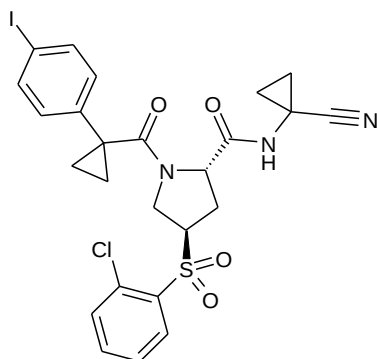
[001171] b) (2S,4R)-4-(benzil-sulfonil)-1-(1-(4-cloro-fenil)ciclo-propano-carbonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)pirrolidina-2-carboxamida



[001172] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 457e) utilizando-se (2S,4R)-4-(benziltio)-1-(1-(4-cloro-fenil)ciclo-propano-carbonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)pirrolidina-2-carboxamida (exemplo 458, etapa 1; 96 mg) para se fornecerem 50 mg (55%) de uma goma branca. MS (ESI): $m/z = 512,14$ $[M+H]^+$.

Exemplo 459

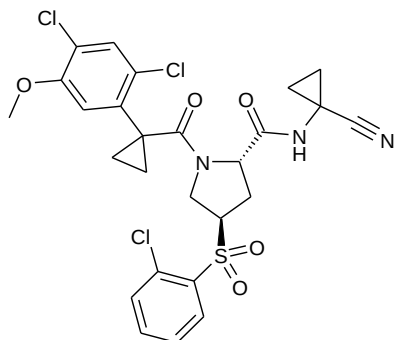
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-iodo-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[001173] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 para se fornecerem 112 mg (64%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 624,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 460

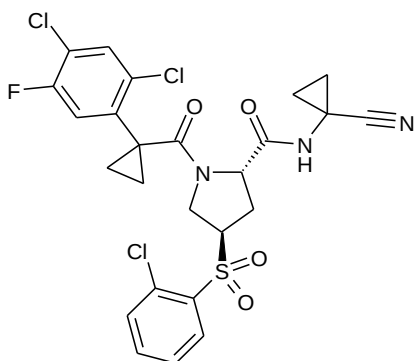
(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonyl)-1-[1-(2,4-di-cloro-5-metóxi-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[001174] O composto do título foi obtido na forma de um subproduto durante a síntese do exemplo 461 para fornecer 22 mg (11%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 596,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 461

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonyl)-1-[1-(2,4-di-cloro-5-flúor-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



[001175] a) Síntese de 1-(2,4-di-cloro-5-flúor-fenil)-ciclo-propano carbonitrila

[001176] 2-(2,4-di-cloro-5-flúor-fenil) acetonitrila (1 g, 4,9 mmol, Eq: 1,00) foi dissolvido em tolueno (4 ml). Adicionaram-se 1,2-dibromo-etano (1,38 g, 634 µl, 7,35 mmol, Eq: 1,50), solução aquosa de NaOH (4,31 ml, 12,5 M; 53,9 mmol, Eq: 11,0) e brometo de tetra-butil-amônio (348 mg, 1,08 mmol, Eq: 0,22) à suspensão supra mencionada e foi submetida à agitação vigorosamente sob RT durante 4 h. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com AcO-Et. A solução orgânica foi lavada com HCl aquoso 1 N, então com salmoura, submetida à secagem sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada para secagem. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia instantânea (gel de sílica, 50 g, 0% até 50% EtOAc em heptano) para fornecer o exemplo 461a) (1,13 g; 100%) na forma de um sólido incolor. ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ [ppm]: 7,51 (1 próton, d, 6,7 Hz); 7,16 (1, próton, d; 8,9 Hz); 1,76-1,80 (2 prótons, m); 1,31-1,36 (2 prótons, m).

[001177] b) Síntese de ácido 1-(2,4-di-cloro-5-flúor-fenil)-ciclo-propano-carboxílico e de ácido 1-(2,4-di-cloro-5-metóxi-fenil)-ciclo-propano-carboxílico (mistura 1:1)

[001178] Dissolveu-se 1-(2,4-di-cloro-5-flúor-fenil)ciclopropano-carbonitrila (1,13 g, 4,91 mmol, Eq: 1,00) em metanol (2,5 ml). Adicionou-se NaOH aquoso 9 N (10 ml, 90,0 mmol, Eq: 18,3) e a mistura de reação foi submetida à agitação 3 h sob 25°C. A mistura de reação foi acidificada com solução aquosa de HCl 2 N e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas foram submetidas à secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas in vácuo para fornecerem uma mistura 1:1 dos compostos do título.

[001179] Derivado F: ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ [ppm]: 11,15 (amplo, 1 próton); 7,43 (1 próton, d, 6,86 Hz); 7,10 (d; 1 próton, 9,29 Hz); 1,78-1,82 (2 prótons, m); 1,23-1,29 (2 prótons, m).

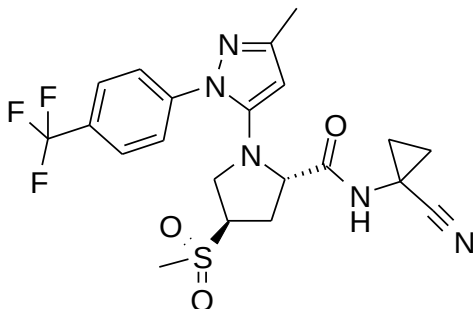
[001180] Derivado Metóxi-: ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ [ppm]: 11,15 (amplo, 1 próton); 7,38 (1 próton, s); 6,85 (s; 1 próton); 3,88 (s, 3 prótons); 1,78-1,82 (2 prótons, m); 1,23-1,29 (2 prótons, m).

[001181] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(2,4-di-cloro-5-flúor-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

[001182] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 425 utilizando-se uma mistura do exemplo 461 b) como material de partida para fornecer 42 mg (21%) de um sólido branco. MS (ESI): m/z = 586,0 [M+H]⁺.

Exemplo 462

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico



[001183] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[001184] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 448 c) foi reagido com 4-(tri-flúor-metil) fenil-hidrazina (CAS Reg. No. 368-90-1) para fornecer o composto do título. MS (ESI): $m/z = 432,0$ $[M+H]^+$.

[001185] b) Ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[001186] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 418,4$ $[M+H]^+$.

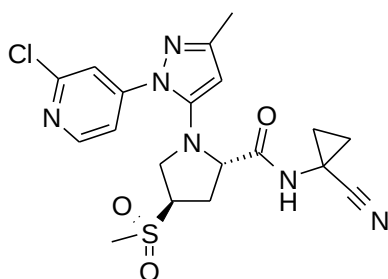
[001187] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico

[001188] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-[5-

metil-2-(4-tri-flúor-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclopropano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 482,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 463

(1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(2-Cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico



[001189] a) Éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[2-(2-Cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[001190] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, éster metílico de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(3-oxo-tiobutiril)-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 448 c) foi reagido com (2-cloro-piridin-4-il)-hidrazina (CAS Reg. No. 700811-29-6) para fornecer o composto do título.

[001191] b) Ácido (2S,4R)-1-[2-(2-Cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[001192] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico foi saponificado na presença de

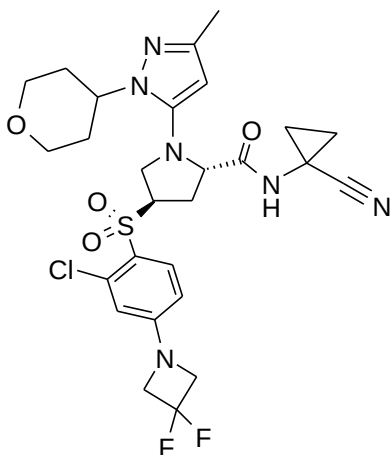
hidróxido de lítio para fornecer o composto do título, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

[001193] c) (1-Ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(2-Cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico

[001194] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico com cloridrato de 1-amino-ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946-77-4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de sólido incolor. MS (ESI): m/z = 449,6 [M+H]⁺.

Exemplo 464

(2S,4R)-4-(2-cloro-4-(3,3-di-flúor-azetidín-1-il)fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(3-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida



[001195] a) (2S,4R)-Metil 4-(2-cloro-4-flúor-fenil-sulfonil)-1-(3-oxo-butano-tioil)pirrolidina-2-carboxilato

[001196] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 g, fez-se reagir (2S,4R)-metil 4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -1 -(3-oxo-butanoil)pirrolidina -2 -carboxilato (exemplo 375 b) com reagente de Lawesson (CAS Reg. No. 19172 -47 -5) para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor laranja. MS (ESI): m/z = 421,9 [M+H]+.

[001197] b) Éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico

[001198] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, (2S,4R) -metil 4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -1 -(3 -oxo-butano-tioil)pirrolidina -2 -carboxilato foi reagido com cloridrato de (tetra-hidro -piran -4 -il)-hidrazina (CAS Reg. No. 116312 -69 -7) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 486,2 [M+H]+.

[001199] c) Ácido(2S,4R) -4 -(2 -Cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirroli -dina -2 -carboxílico

[001200] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor amarela, a qual foi usada na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 472,1 [M+H]+.

[001201] d) (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -N -(1 -cianoci -clopropil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida

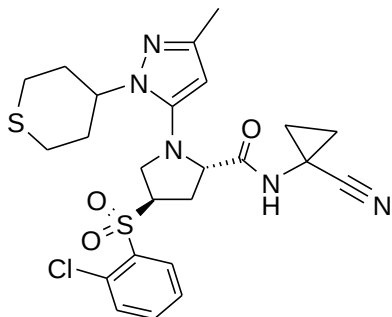
[001202] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez -se reagir ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título as sólido incolor. MS (ESI): m/z = 536,1 [M+H]+.

[001203] e) (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -(3,3 -di-flúor-azetidina -1 -il) fenil -sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida

[001204] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 389, fez -se reagir (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sul -fonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida com cloridrato de 3,3 -di-flúor-azetidina (CAS Reg. No. 288315 -03 -7) em acetonitrila sob 90°C durante 48 h para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): m/z = 609.2 [M+H]+.

Exemplo 465

(2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -tiopiran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida



[001205] a) Éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -tiopiran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico

[001206] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, (2S,4R) -metil 4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -oxobu -tanotioil)pirrolidina -2 -carboxilato (exemplo 253 c) foi reagido com (tetra-hidro -2H -tiopiran -4 -il)-hidrazina 2,2,2 -tri-flúor-acetato (CAS Reg. No. 693287 -87 -5) para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor amarela. MS (ESI): m/z = 484,1 [M+H]+.

[001207] b) Ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -tiopiran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico

[001208] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -tiopiran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um líquido de cor castanha, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 470,0 [M+H]+.

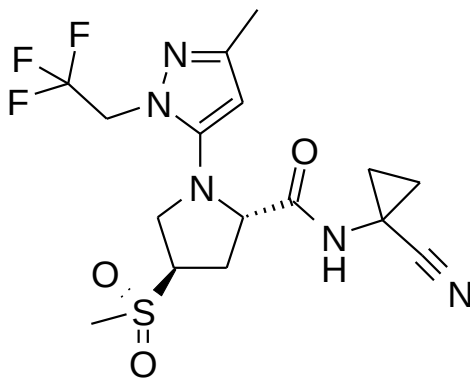
[001209] c) (2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -N -(1 -

ciano-ciclo-propil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -tiopiran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida

[001210] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez -se reagir ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -tiopiran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico com 1 -amino -ciclo-propano carbonitrila cloridrato de (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): m/z = 534,1 [M+H]⁺.

Exemplo 466

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -metanos -sulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico



[001211] a) Éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -Metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico

[001212] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez -se reagir éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -metanossulfonil -1 -(3 -oxo -tiobutiril) -pirrolidina -2 -carboxílico (exemplo 448 c) com 2,2,2 -tri-flúor-etil-

hidrazina (CAS Reg. No. 5042 -30 -8) para fornecer o composto do título. MS (ESI): $m/z = 370,4$ $[M+H]^+$.

[001213] b) Ácido (2S,4R) -4 -Metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri -flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico

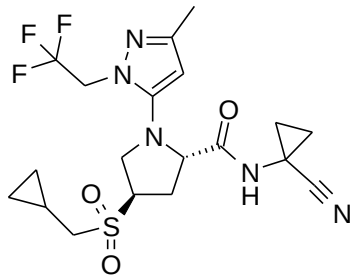
[001214] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirro -lidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 356,3$ $[M+H]^+$.

[001215] c) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico

[001216] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez -se reagir ácido (2S,4R) -4 -metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirroli -dina -2 -carboxílico com cloridrato de 1 -amino -ciclo-pro -panocarbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 420,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 467

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-pro -pilmetanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico



[001217] a) Éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico

[001218] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez -se reagir éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -1 -(3 -oxo -tiobutiril) -pirroli -dina -2 -carboxílico (exemplo 445 c) com 2,2,2 -triflúor-etil-hidrazina (CAS Reg. No. 5042 -30 -8) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): m/z = 409,9 [M+H]⁺.

[001219] b) Ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico

[001220] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 396,2 [M+H]⁺.

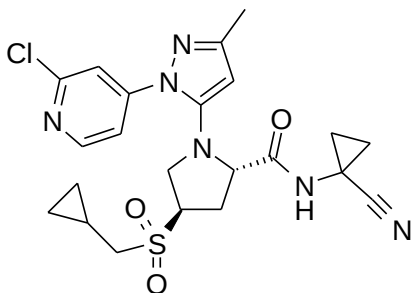
[001221] c) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -Ciclo -propil-metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina

-2 -carboxílico

[001222] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano -carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 460,0 [M+H]⁺.

Exemplo 468

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico



[001223] a) Éster metílico de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(2 -Cloro -piridin -4 -il) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -ciclo-propil metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico

[001224] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez-se reagir éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -1 -(3 -oxo -tiobutiril) -pirroli -dina -2 -carboxílico (exemplo 445 c) com (2 -cloro -piridin -4 -il) -hidrazina (CAS Reg. No. 700811 -29 -6) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): m/z = 439,4 [M+H]⁺.

[001225] b) Ácido (2S,4R) -1 -[2 -(2 -Cloro -piridin -4 -

il) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico

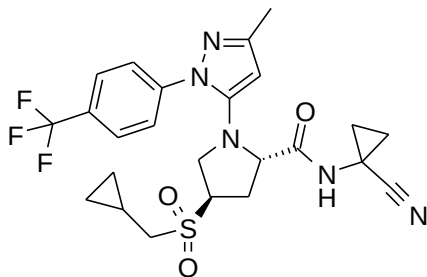
[001226] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -1 -[2 -(2 -cloro -piridin -4 -il) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -ciclo-propil metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de sólido incolor, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 425,0 [M+H]⁺.

[001227] c) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -Metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(2,2,2 -tri-flúor-etil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico

[001228] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez -se reagir ácido (2S,4R) -1 -[2 -(2 -cloro -piridin -4 -il) -5 -metil -2H -pirazol -3 -il] -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico foi reagido com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. MS (ESI): m/z = 489,0 [M+H]⁺.

Exemplo 469

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-pro -pilmetanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico



[001229] a) Éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico

[001230] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez -se reagir éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -1 -(3 -oxo -tiobutiril) -pirrolidina -2 -carboxílico (exemplo 445 c) com 4 -(tri-flúor-metil) fenil-hidrazina (CAS Reg. No. 368 -90 -1) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): m/z = 472,6 [M+H]+.

[001231] b) Ácido (2S,4R) -4 -Ciclo-propil-metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico

[001232] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de sólido incolor, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 458,0 [M+H]+.

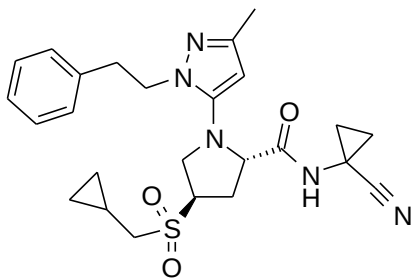
[001233] c) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -Ciclo-propil-metanossulfonil -1 -[5 -metil -2 -

(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -
pirrolidina -2 -carboxílico

[001234] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez -se reagir ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil metanosulfonil -1 -[5 -metil -2 -(4 -tri-flúor-metil -fenil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 522,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 470

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -Ciclo-propil -metanossulfonil -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico



[001235] a) Éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -Ciclo-propil -metanossulfonil -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico

[001236] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez -se reagir éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -1 -(3 -oxo -tiobutiril) -pirrolidina -2 -carboxílico (exemplo 445 c) com 1 -(2 -feniletil)-hidrazina (CAS Reg. No. 51 -71 -8) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): $m/z = 432,6$ $[M+H]^+$.

[001237] b) Ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil metanossulfonil -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico

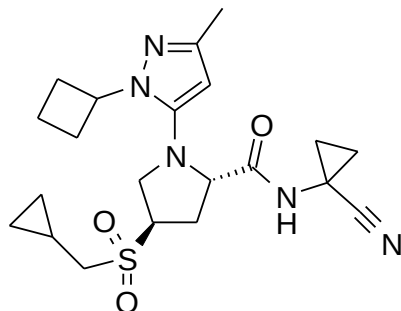
[001238] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil metanossulfonil -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título as sólido incolor, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 417,6 [M+H]⁺.

[001239] c) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-pro -pilmetanossulfonil -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico

[001240] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil metanossulfonil -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): m/z = 482,7 [M+H]⁺.

Exemplo 471

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -ciclo butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico



[001241] a) Éster metílico de ácido (2S,4R) -1 -(2 -Ciclo-butí -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico

[001242] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez -se reagir éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -1 -(3 -oxo -tiobutiril) -pirrolidina -2 -carboxílico (exemplo 445 c) com Ciclo-butí -hidrazina (CAS Reg. No. 742673 -64 -9) para fornecer o composto do título na forma de um sólido de cor castanha. MS (ESI): m/z = 382,2 [M+H]⁺.

[001243] b) Ácido (2S,4R) -1 -(2 -Ciclo-butí -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico

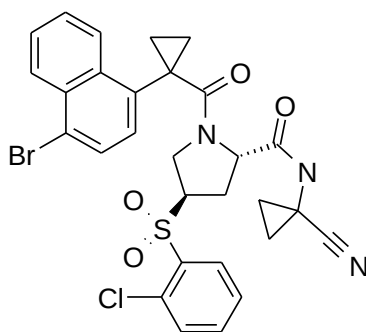
[001244] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -1 -(2 -Ciclo-butí -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 367,2 [M+H]⁺.

[001245] c) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -(2 -Ciclo-butí -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico

[001246] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R) -1 -(2 -Ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -4 -ciclo-propil-metanossulfonil -pirrolidina -2 -carboxílico com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título as sólido incolor. MS (ESI): m/z = 381,8 [M+H]+.

Exemplo 472

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -Bromo -naftalen -1 -il) -ciclo-propano-carbonil] -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico



[001247] a) Éster metílico de ácido (4 -Bromo -naftalen -1 -il) -acético

[001248] A uma solução de ácido 2 -(naftalen -1 -il)acético (2 g) em ácido acético (10 ml) sob temperatura ambiente, foi adicionado bromo (1,7 g). A mistura foi submetida a agitação sob 80°C durante 2 h, então deixou-se esfriar para a temperatura ambiente durante o fim de semana (formação de cristais por agitação). A mistura de reação foi diluída com água e os cristais foram removidos por meio de filtração, lavados com água e submetidos a secagem para fornecerem 2,5 g de uma mistura bruta que continha ácido (4 -bromo -naftalen -1 -il) -acético na forma de um sólido de

cor castanho claro. A uma solução deste sólido (2,5 g), di-metil-amino-piradina (86,4 mg) e trietil-amina (787 mg) em di-cloro-metano (20 ml) foi adicionado metil-cloro-formiato (668 mg) sob 0°C. A mistura de reação foi submetida à agitação durante 6 h sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com di-cloro-metano e lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio, ácido clorídrico (0,1 N) e salmoura, então submetida à secagem sobre sulfato de sódio e filtrada. A mistura bruta foi concentrada para secagem e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica do que ainda purificada em HPLC quiral de preparação sobre Reprosil Chiral -NR para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco (669 mg; 23%). MS (ESI): $m/z = 278$ $[M+H]^+$.

[001249] b) Ácido 1 -(4 -bromo -naftalen -1 -il) -ciclopropano carboxílico

[001250] A uma solução de éster metílico de ácido (4 -bromo -naftalen -1 -il) -acético (Exemplo 472a), 687 mg) em tetra-hidrofurano (13 ml) e hexametil-fosforamida (1,3 ml) foi adicionada sob -78°C uma solução de di-isopropil-amida de lítio (2 M, 2,71 ml) em tetra-hidrofurano /heptano/ etil-benzeno dentro de 5 min. Adicionou -se rapidamente 1,2 -dibromo-etano (695 mg) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo e o resíduo dividido entre acetato de etila e a solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, submetidas a secagem sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas in vácuo para

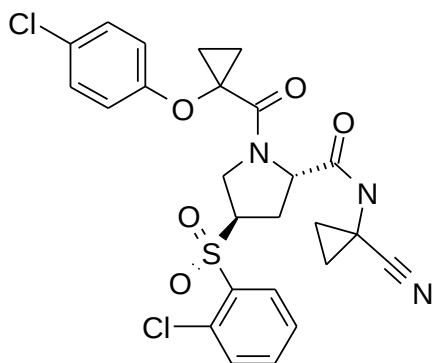
fornecerem uma mistura bruta que continha éster metílico de ácido 4 -Bromo -2 -(4 -bromo -naftalen -1 -il) -butírico. Este material bruto foi dissolvido em tetra-hidrofurano (13 ml) sob temperatura ambiente e foi adicionado carbonato de potássio (692 mg). A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 36 h, concentrada sob vácuo, dividida entre acetato de etila e ácido clorídrico (0,1N). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas in vácuo. A mistura bruta foi concentrada para secagem e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor (215 mg; 30%). MS (ESI): m/z = 290 [M -H] -.

[001251] c) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -1 -[1 -(4 -bromo -naftalen -1 -il) -ciclo-propano-carbonil] -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico

[001252] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando -se o exemplo 15 (112 mg) e ácido 1 -(4 -Bromo -naftalen -1 -il) -ciclo-propano carboxílico (Exemplo 472b) para se fornecerem 95 mg (53%) de um semi -sólido incolor. MS (ESI): m/z = 627,1 [M+H]+.

Exemplo 473

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -cloro -fenóxi) -ciclo-propano carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico



[001253] a) 3 -(4 -Cloro -fenóxi) -di-hidro -furan -2 -ona
 [001254] Fluoreto de césio (7,6 g) foi adicionado a uma solução de 4 -clorofenol (1,29 g) em di-metil-formamida (35 ml) e a mistura foi submetida à agitação sob 100°C durante 5 min. Adicionou-se 3-bromo-di-hidrofuran -2(3H) -ona (3,3 g) e a mistura de reação foi aquecida para 120°C durante 1,5 h. A mistura de reação foi vazada em água e extraída com EtOAc. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram lavadas com água, submetidas a secagem sobre sulfato de sódio e filtradas. A mistura bruta foi concentrada para secagem e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor (1,17 g; 55%). MS (ESI): m/z = 212 [M]+.

[001255] b) Éster metílico de ácido 2 -(4 -Cloro -fenóxi) -4 -hidróxi -butírico

[001256] 3 -(4 -cloro-fenóxi)di-hidrofuran -2(3H) -ona, (Exemplo 473a), 1,136 g), iodo (30,0 mg) e metanol (28,9 ml) foram submetidos a agitação sob 65°C durante 24 h. A mistura de reação foi concentrada in vácuo. O excesso de iodo foi eliminado por meio de adição de uma solução aquosa de sulfito de sódio (10% p/p, 15 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram lava-

das com salmoura (10 ml), submetidas a secagem sobre sulfato de sódio e filtradas. A mistura bruta foi concentrada para secagem e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor (433 mg; 33%). MS (ESI): $m/z = 244$ [M]⁺.

[001257] c) Éster metílico de ácido 2 -(4 -Cloro -fenóxi) -4 -(tolueno -4 -sulfonilóxi) -butírico

[001258] A uma solução de éster metílico de ácido 2 -(4 -cloro -fenóxi) -4 -hidróxi -butírico (Exemplo 473b), 0,225 g) em di-cloro-metano (1,88 ml) sob temperatura ambiente, foram adicionados trietil-amina (116 mg) e cloreto de 4 -metil-benzeno -1 -sulfonila (177 mg). A mistura foi submetida a agitação sob 22°C durante 48 h. A mistura de reação foi dividida entre água e acetato de etila. As fases foram separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre Na₂SO₄ e filtradas. A mistura bruta foi concentrada para secagem e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor (169 mg; 46%). MS (ESI): $m/z = 419$ [M+NH₄]⁺.

[001259] d) Éster metílico de ácido 1 -(4 -Cloro -fenóxi) -ciclo-propano carboxílico.

[001260] Uma suspensão de hidreto de sódio em óleo (55% w/w, 36.4 mg) foi adicionada a uma solução de éster metílico de ácido 2 -(4 -Cloro -fenóxi) -4 -(tolueno -4 -sulfonilóxi) -butírico (Exemplo 473c), 145 mg) em 1,2 -dimetóxi-etano (2,27 ml) sob temperatura ambiente. A mistura foi submetida a agitação sob 22°C durante 48 h. A mistura de reação foi filtrada e o sólido foi lavado com ace-

tato de etila. Água foi adicionada ao filtrado. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre sulfato de sódio e filtradas. A mistura bruta foi concentrada para secagem e purificada por meio de cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor (56 mg; 68%). MS (ESI): $m/z = 226$ [M]⁺.

[001261] e) Ácido 1 -(4 -cloro -fenóxi) -ciclo-propano carboxílico como sal de lítio

[001262] Uma mistura de éster metílico de ácido 1 -(4 -cloro -fenóxi) -ciclo-propano carboxílico (Exemplo 473d), 51 mg) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (15,1 mg) em tetra-hidrofurano (0,6 ml), água (0,3 ml) e MeOH (0,2 ml) foi submetida a agitação sob 22°C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor (49 mg; 99%). MS (ESI): $m/z = 211,6$ [M -H] ⁻.

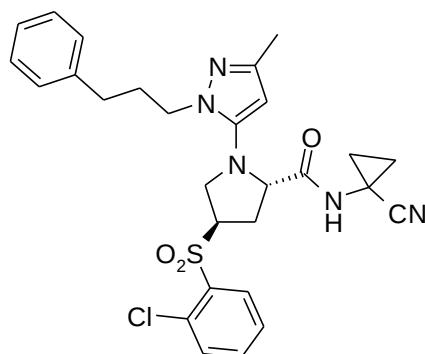
[001263] f) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro-benzenossulfonil) -1 -[1 -(4 -cloro -fenóxi) -ciclo-propano-carbonil] -pirrolidina -2 -carboxílico

[001264] O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 239 utilizando -se o exemplo 42 (75 mg) e ácido 1 -(4 -Cloro -fenóxi) -ciclo-propano carboxílico como sal de lítio (Exemplo 473, etapa 5) para se fornecerem 31 mg (30%) de um sólido branco. MS (ESI): $m/z = 549,5$ [M+H]⁺.

Exemplo 474

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(3 -fenil -

propil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico



[001265] a) Éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro-fenil sulfonyl) -1 -(3 -metil -1 -(3 -fenil-propil) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico

[001266] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez -se reagir (2S,4R) -metil 4 -(2 -cloro-fenil -sulfonyl) -1 -(3 -oxobutanetioil)pirrolidina -2 -carboxilato (exemplo 253 c) com 1 -(3 -fenilpropil)-hidrazina (CAS Reg. No. 3381 -02 -0) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 502,1 [M+H]⁺.

[001267] b) Ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro-fenil-sulfonyl) -1 -(3 -metil -1 -(3 -fenilpropil) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico

[001268] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil -sulfonyl) -1 -(3 -metil -1 -(3 -fenilpropil) -1H -pirazol -5 -il)pir -rolidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 486,2 [M -H] ⁻.

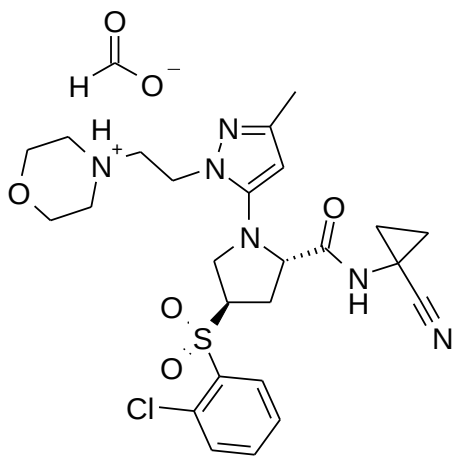
[001269] c) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido

(2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(3 -fenil -propil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico

[001270] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez -se reagir ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -(3 -fenilpropil) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano -carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um semi -sólido incolor. MS (ESI): m/z = 552,2 [M+H]+.

Exemplo 475

Formato 4 -(2 -{5 -[(2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -2 -(1 -Ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidin -1 -il] -3 -metil -pirazol -1 -il} -etil) -morfolin -4 -io



[001271] a) Éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro-fenil-sul -fonil) -1 -(3 -metil -1 -(2 -morfolinoetil) -1H -pirazol -5 -il)pir -rolidina -2 -carboxílico.

[001272] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez -se reagir (2S,4R) -metil 4 -(2 -cloro-fenil-

sulfonil) -1 -(3 -oxobutanotioil)pirrolidina -2 -carboxilato (exemplo 253 c) com 4 -(2 -hidrazino-etil)morfolina (CAS Reg. No. 2154 -24 -7) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 497,3 [M+H]⁺.

[001273] b) Ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -(2 -morfolino-etil) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico

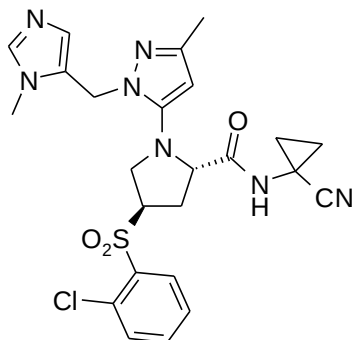
[001274] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -(2 -morfolino-etil) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor castanha, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 483,4 [M+H]⁺.

[001275] c) Formato 4 -(2 -{5 -[(2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -2 -(1 -Ciano -ciclo-propil-carbamoil) -pirrolidin -1 -il] -3 -metil -pirazol -1 -il} -etil) -morfolin -4 -io

[001276] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -(2 -morfolino-etil) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico foi reagido com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor depois de purificação por meio de HPLC de preparação utilizando -se ácido fórmico como co-eluyente. MS (ESI): m/z = 545,2 [M -H]⁻.

Exemplo 476

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(3 -metil -3H -imidazol -4 -il-metil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico



[001277] a) (2S,4R) -Metil 4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -((1 -metil -1H -imidazol -5 -il)metil) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxilato

[001278] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez -se reagir (2S,4R) -metil 4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -oxo-butanotioil)pirrolidina -2 -carboxilato (exemplo 253 c) com 5 -(hidrazinilmetil) -1 -metil -1H -imidazol (CAS Reg. No. 887592 -51 -0) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 478,1 [M+H]⁺.

[001279] b) Lítio (2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -((1 -metil -1H -imidazol -5 -il)metil) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxilato

[001280] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, (2S,4R) -metil 4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -((1 -metil -1H -imidazol -5 -il)metil) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxilato foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto

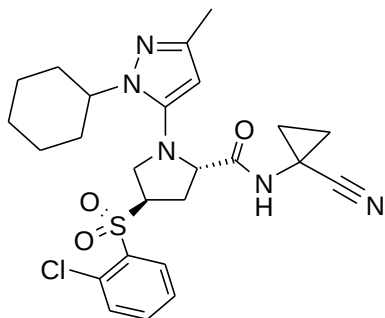
do título na forma de um sólido de cor castanha, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 462,1$ $[M - H]^-$.

[001281] c) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(3 -metil -3H -imidazol -4 -il-metil) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico

[001282] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, lítio (2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -((1 -metil -1H -imidazol -5 -il)metil) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxilato foi reagido com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido cor de laranja. MS (ESI): $m/z = 528,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 477

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -(2 -ciclo-hexil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico



[001283] a) Éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenos -sulfonil) -1 -(2 -ciclo-hexil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico

[001284] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

192 h, fez -se reagir (2S,4R) -metil 4 -(2 -cloro-fenil sulfonil) -1 -(3 -oxo-butanotioil)pirrolidina -2 -carboxilato (exemplo 253 c) com cloridrato de ciclo-hexil-hidrazina (CAS Reg. No. 24214 -73 -1) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor laranja. MS (ESI): m/z = 466,2 [M+H]⁺.

[001285] b) Ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(2 -ciclo -hexil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico

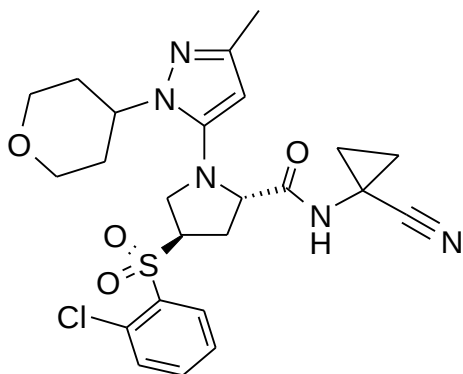
[001286] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(2 -ciclo-hexil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 450,0 [M -H]⁻.

[001287] c) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -(2 -ciclo-hexil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico

[001288] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -(2 -ciclo -hexil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico foi reagido com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): m/z = 516,3 [M+H]⁺.

Exemplo 478

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico



[001289] a) Éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico

[001290] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, fez -se reagir (2S,4R) -metil 4 -(2 -cloro-fenil sulfonil) -1 -(3 -oxo-butanotioil)pirrolidina -2 -carboxilato (exemplo 253 c) com cloridrato de (tetra-hidropiran -4 -il)-hidrazina (CAS Reg. No. 194543 -22 -1) para fornecer o composto do título na forma de um óleo cor de laranja. MS (ESI): m/z = 468,1 [M+H]⁺.

[001291] b) Ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico

[001292] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para forne-

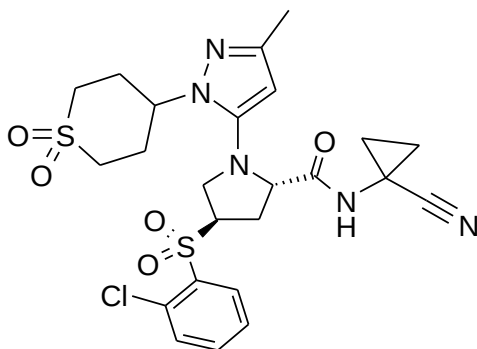
cer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): $m/z = 453,8$ $[M+H]^+$.

[001293] c) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico

[001294] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez -se reagir ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): $m/z = 518,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 479

(2S,4R) -4 -[(2 -Cloro-fenil)sulfonil] -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -1 -[1 -(1,1 -di-óxido-tetra-hidro -2H -tiopiran -4 -il) -3 -metil -1H -pirazol -5 -il] -L -prolinamida

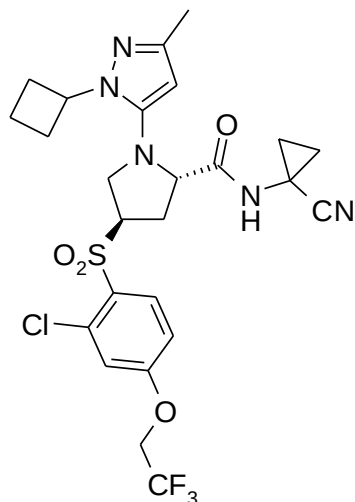


[001295] A uma solução gelada de (2S,4R) -4 -(2 -cloro-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -tiopiran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida (20 mg, 37,4 μ mol; exemplo

465 c) em di-cloro-metano (0,4 ml) foi adicionado MCPBA (5,45 mg, 77,9 umol). A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 20 horas. Acrescentou -se MCPBA adicional (5,45 mg, 77,9 umol). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 48 h sob temperatura ambiente. Adicionou -se MCPBA (5,45 mg, 77,9 umol) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 3 d sob temperatura ambiente, vazada em 25 ml de solução aquosa de sulfito de sódio e extraída com di-cloro-metano (2 x 50 ml). As camadas orgânicas foram lavadas com solução aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogênio (3 x 15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 25 ml), submetidas a secagem sobre sulfato de sódio e filtradas. O solvente foi removido in vácuo para fornecer 15 mg de um óleo incolor. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia de camada fina de preparação (gel de sílica, di-cloro-metano / MeOH) para fornecer o composto do título (2 mg, 3,4 umol; 9%) na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 518,2 [M+H]⁺.

Exemplo 480

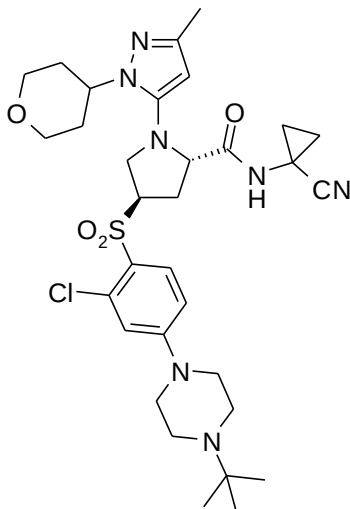
(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 - (2 -Ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico



[001296] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 392, fez-se reagir (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-benzenossulfonil) -1 -(2 -ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico (exemplo 385 b) com 2,2,2, -tri-flúor-etanol (CAS Reg. No. 75 -89 -8 99) para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): m/z = 586,0 [M+H]⁺.

Exemplo 481

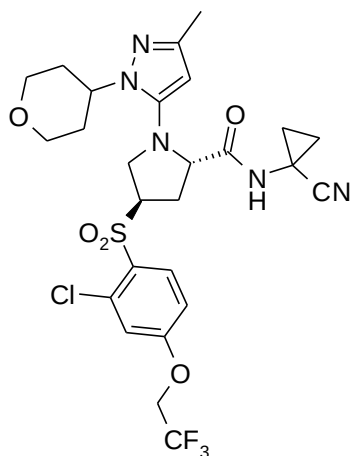
(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(4 -ter-butil -piperazin -1 -il) -2 -cloro -benzenossulfonil] -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico



[001297] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 389, (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano -ciclo-propil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida (exemplo 464 d) foi reagido com 1 -ter-butil-piperazina (CAS Reg. No. 38216 -72 -7) para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 658,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 482

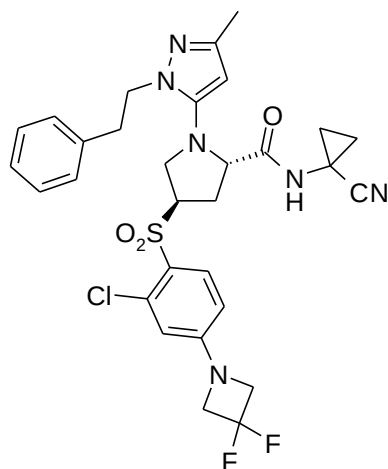
(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico



[001298] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 392, fez-se reagir (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida (exemplo 464 d) com 2,2,2, -tri-flúor-etanol (CAS Reg. No. 75 -89 -8 99) para fornecer o composto do título depois de purificação por meio de HPLC quiral de preparação na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 616,1 [M+H]⁺.

Exemplo 483

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(3,3 -di-flúor-azetidín -1 -il) -benzenossulfonil] -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico



[001299] a) Éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -fenetil -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico

[001300] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 192 h, (2S,4R) -metil 4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -1 -(3 -oxo-butanotioil)pirrolidina -2 -carboxilato (exemplo 464 a) foi reagido com sulfato de 2 -fenetil-hidrazina (CAS Reg. No. 56 -51 -4) para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela. MS (ESI): m/z = 506,1 [M+H]⁺.

[001301] b) Ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -fenetil -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico

[001302] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -fenetil -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de uma espuma de cor amarela, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 492,1 [M+H]⁺.

[001303] c) (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -N -(1 -cianociclopropil) -1 -(3 -metil -1 -fenetil -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida

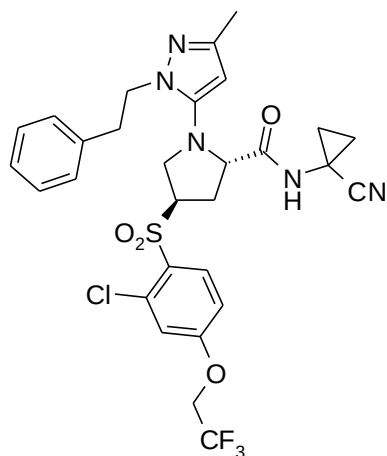
[001304] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -fenetil -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico foi reagido com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): m/z = 556,2 [M+H]⁺.

[001305] d) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(3,3 -di-flúor-azetidín -1 -il) -benzenossulfonil] -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico

[001306] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 389, fez -se reagir (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil -sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -1 -(3 -metil -1 -fenetil -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida com cloridrato de 3,3 -di-flúor-azetidina (CAS Reg. No. 288315 -03 -7) em acetonitrila sob 90°C durante 48 h para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): m/z = 629,2 [M+H]⁺.

Exemplo 484

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 -Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico



[001307] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 392, fez-se reagir (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -1 -(3 -metil -1 -fenetil -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida (exemplo 484 c) com 2,2,2, -tri-flúor-etanol (CAS Reg. No. 75 -89 -8 99) para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 636,2 [M+H]⁺.

Exemplo 485

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[4 -(4 -ter-butil -piperazin -1 -il) -2 -cloro -benzenossulfonil] -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico

Exemplo 486

ClC1=NC2=C(N1)S[C@H](C2)N3CC[C@@H](C3)C(=O)N4C5CC(C5)C4C#N.[O-][S](=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1

Petição 870210033322, de 12/04/2021, pág. 538/692

-pirrolidina -2 -carboxílico

[001310] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 335 a, fez -se reagir éster metílico de ácido (2S,4R) -4 - (2 -cloro -benzenossulfonil) -pirrolidina -2 -carboxílico (exemplo 253 a) com 3,5 -di-cloro -[1,2,4]tiadiazol (CAS Reg. No. 2254 -88 -8) em um reator de sacudimento sob 55°C durante 48 h para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor vermelha. MS (ESI): m/z = 422,0 [M+H]+.

[001311] b) Ácido (2S,4R) -4 - (2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 - (3 -cloro -[1,2,4]tiadiazol -5 -il) -pirrolidina -2 - carboxílico

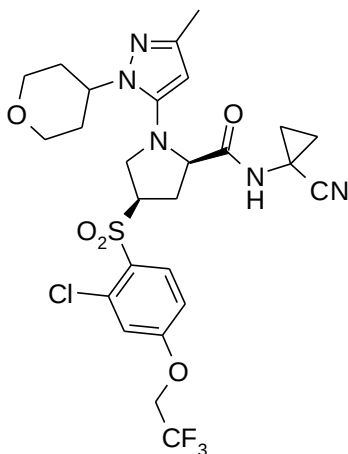
[001312] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 253 e, éster metílico de ácido (2S,4R) -4 - (2 -cloro - benzenossulfonil) -1 - (3 -cloro -[1,2,4]tiadiazol -5 -il) - pirrolidina -2 -carboxílico foi saponificado na presença de hidróxido de lítio para fornecer o composto do título na forma de um óleo de cor amarela, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS (ESI): m/z = 406,0 [M -H] -.

[001313] c) (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 - (2 -Cloro -benzenossulfonil) -1 - (3 -cloro - [1,2,4]tiadiazol -5 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico

[001314] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, ácido (2S,4R) -4 - (2 -cloro -benzenossulfonil) -1 - (3 -cloro -[1,2,4]tiadiazol -5 -il) -pirrolidina -2 - carboxílico foi reagido com cloridrato de 1 -amino -ciclo- propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco. MS (ESI): m/z = 472,0 [M+H]+.

Exemplo 487

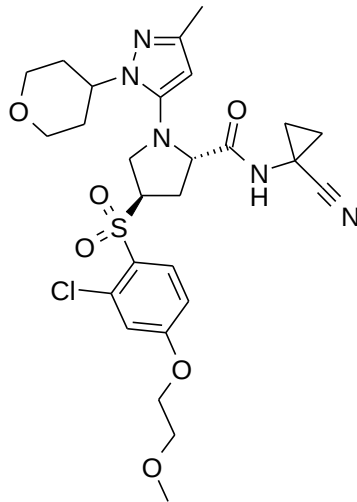
(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2R,4R) -4 -[2 - Cloro -4 -(2,2,2 -tri-flúor-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 - [5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 - il] -pirrolidina -2 -carboxílico



[001315] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 392, fez-se reagir (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano-ciclo-propil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 - il)pirrolidina -2 -carboxamida (exemplo 464 d) com 2,2,2, - tri-flúor-etanol (CAS Reg. No. 75 -89 -8 99) para fornecer o composto do título, depois de purificação por meio de HPLC quiral de preparação, na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 616,1 [M+H]⁺.

Exemplo 488

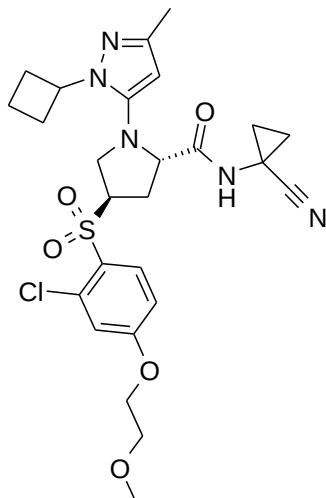
(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -[2 - Cloro -4 -(2 -metóxi-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 -[5 - metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico



[001316] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 392, fez-se reagir (2S,4R) -4 - (2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -N - (1 -ciano-ciclo-propil) -1 - (3 -metil -1 - (tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 - il)pirrolidina -2 -carboxamida (exemplo 464 d) com 2 -metóxi-etanol (CAS Reg. No. 109 -86 -4) para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 592,2 [M+H]⁺.

Exemplo 489

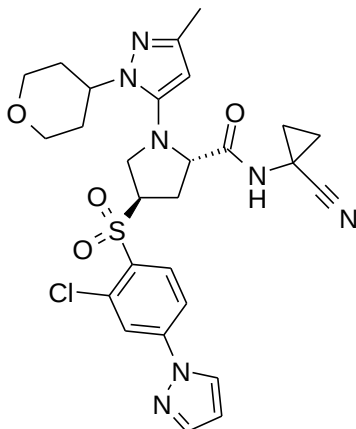
(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 - [2 - Cloro -4 - (2 -metóxi-etóxi-) -benzenossulfonil] -1 - (2 - Ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico



[001317] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 392, fez-se reagir (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-benzenossulfonil) -1 -(2 -ciclo -butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico (exemplo 385 b) com 2 -metóxi-etanol (CAS Reg. No. 109 -86 -4) para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 562,2 [M+H]⁺.

Exemplo 490

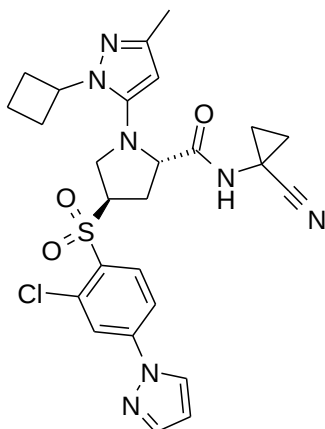
(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido 2S,4R) -4 -(2 -Cloro -4 -pirazol -1 -il -benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -carboxílico



[001318] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 416, (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -N -(1 -ciano -ciclo-propil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxamida (exemplo 464 d) foi reagido com pirazol (CAS Reg. No. 288 -11 -9) para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): $m/z = 584,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 491

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -4 -pirazol -1 -il -benzenossulfonil) -1 -(2 -Ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico

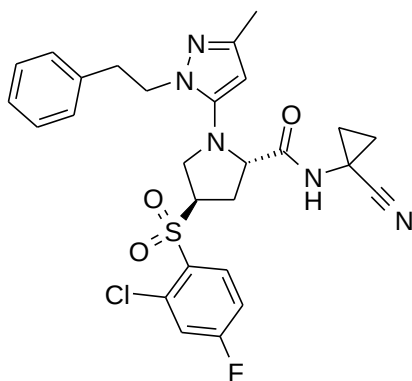


[001319] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo

392, (1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 - (2 -cloro -4 -flúor-benzenossulfonil) -1 -(2 -Ciclo-butil -5 -metil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico (exemplo 385 b) foi reagido com pirazol (CAS Reg. No. 288 -11 -9) para fornecer o composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ESI): m/z = 554,3 [M+H]⁺.

Exemplo 492

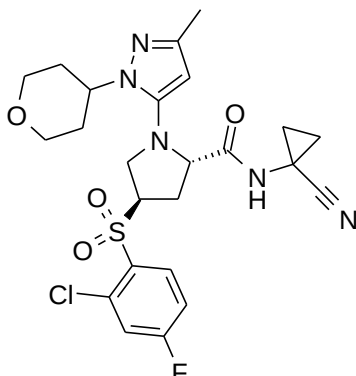
(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-benzenossulfonil) -1 -(5 -metil -2 -fenetil -2H -pirazol -3 -il) -pirrolidina -2 -carboxílico



[001320] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, fez-se reagir ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -fenetil -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico (exemplo 484 b) com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de uma espuma incolor. MS (ESI): m/z = 556,2 [M+H]⁺.

Exemplo 493

(1 -Ciano -ciclo-propil) -amida de ácido (2S,4R) -4 -(2 -Cloro -4 -flúor-benzenossulfonil) -1 -[5 -metil -2 -(tetra-hidro -piran -4 -il) -2H -pirazol -3 -il] -pirrolidina -2 -

carboxílico

[001321] Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 237, o ácido (2S,4R) -4 -(2 -cloro -4 -flúor-fenil-sulfonil) -1 -(3 -metil -1 -(tetra-hidro -2H -piran -4 -il) -1H -pirazol -5 -il)pirrolidina -2 -carboxílico (exemplo 464 c) foi reagido com cloridrato de 1 -amino -ciclo-propano-carbonitrila (CAS Reg. No. 127946 -77 -4) na presença de HATU e de DIEA para fornecer o composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ESI): $m/z = 536,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 494**Ensaio de inibição de enzima de catepsina.**

[001322] A atividade da enzima é medida pela observação do aumento na intensidade da fluorescência causado pela clivagem de um substrato de peptídeo que contém um fluoróforo cuja emissão é extinta no peptídeo intacto.

[001323] Tampão de ensaio: fosfato de potássio 100 mM pH 6,5, EDTA -Na 5 mM, Triton X -100 0,001%, DDT 5 mM.

[001324] Enzimas (todas em 1 nM): Catepsina S, Cat K, Cat B, Cat L humana e de camundongo.

[001325] Substrato (20 μ M): Z -Val -Val -Arg -AMC, exceto para Cat K que utiliza Z -Leu -Arg -AMC (ambas provenientes

da Bachem).

[001326] Z = Benzilóxi-carbonila.

[001327] AMC = 7 -Amino -4 -Metil -Coumarin.

[001328] Volume final: 100 µl.

[001329] Excitação 360 nm, Emissão 465 nm.

[001330] A enzima é adicionada às diluições de substâncias em placas de micro titulação de 96 cavidades e a reação é iniciada com o substrato. A emissão de fluorescência é medida durante 20 minutos, período este durante o qual é observado um aumento linear na ausência do inibidor. IC₅₀ são calculadas por meio de métodos padrão. Os resultados são expressos em µM na tabela seguinte.

[001331] No ensaio precedente, os compostos de acordo com a invenção têm uma IC₅₀ para Catepsina S o qual está entre 0,00001 e 100 µM, de preferência entre 0,00001 e 50 µM, com maior preferência entre 0,00001 e 20 µM.

[001332] No ensaio precedente, os compostos de acordo com a invenção são dotados de uma IC₅₀ para a Catepsina L o qual está situada entre 0,00001 e 200 µM, de preferência entre 0,00001 e 100 µM, com maior preferência entre 0,00001 e 80 µM.

	CatS	CatL		CatS	CatL
Exemplo	IC ₅₀	IC ₅₀	Exemplo	IC ₅₀	IC ₅₀
1	0,015	25	248	0,00055	54,675
2	0,0435	25	249	0,000255	25,81
3	0,011	25	250	0,000347	1,55
4	0,0052	16,5	251	0,00029	1,25
5	0,0008	9,7733	252	0,00175	25
6	0,0385	25	253	0,0011	1,3825

7	0,0027	25	254	0,00083	2,265
8	0,0007	25	255	0,00565	50
9	0,0006	25	256	0,00026	45,725
10	0,0007	25	257	0,000195	48,21
11	0,03	25	258	0,00019	58,04
12	0,018	42,23	259	0,00019	79,525
13	0,0465	25	260	0,000245	16,545
14	0,0032	25	261	0,012	27,04
15	0,0045	4,925	262	0,0044	28,72
16	0,0132	25	263	0,00033	50
17	0,032	25	264	0,000495	8,38
18	0,0033	30,29	265	0,00135	2,05
19	0,0013	25	266	0,0013	22,14
20	0,001	25	267	0,0023	7,81
21	0,0008	40,79	268	0,00235	47,32
22	0,0005	25	269	0,0016	75,07
23	0,0009	25	270	0,000395	25
24	0,0026	25	271	0,00175	85,59
25	0,0023	25	272	0,0006	17,1
26	0,0028	25	273	0,00029	0,00806
27	0,0022	25	274	0,000935	9,135
28	0,0015	25	275	0,00038	2,685
29	0,0008	39,86	276	0,000392	9,4325
30	0,003	25	277	0,00014	0,445
31	0,002	25	278	0,000003	2,75
32	0,005	25	279	0,00002	1,31
33	0,6752	25	280	0,0245	46,54
34	0,7656	25	281	0,00028	0,145
35	4,0976	25	282	0,00024	0,27
36	0,0005	1,275	283	0,00012	0,024

37	1,03	25	284	0,00007	0,463333
38	0,005	25	285	0,000227	2,6
39	0,0022	50,21	286	0,015	50
40	0,0052	41,41	287	0,000175	3,165
41	0,0312	25	288	0,00008	3,48
42	0,005	9,43	289	0,000385	35,095
43	0,0022	25	290	0,00013	1,6
44	0,1515	25	291	0,014667	50
45	0,3783	25	292	0,000157	4,13
46	0,2078	25	293	0,00018	1,4
47	0,0014		294	0,000353	7,835
48	0,235	25	295	0,00003	0,925
49	0,0018	6,92	296	0,000123	1,183333
50	0,0044	8,77	297	0,00008	1,336667
51	0,026	25	298	0,00022	1,58
52	0,014	25	299	0,00017	1,176667
53	0,0052	25	300	0,000885	50,74
54	0,21	5,34	301	0,00012	1,535
55	0,0148	25	302	0,00003	0,575
56	0,0427	25	303	0,00003	1,485
57	0,0143	16,9767	304	0,000445	0,805
58	0,0016	27,36	305	0,019667	50
59	0,0018	12,155	306	0,000555	64,47
60	0,0005	12,79	307	0,000205	52,125
61	0,0012	22,465	308	0,000745	25
62	0,0012	21,025	309	0,0365	25
63	0,1	25	310	0,00026	0,22
64	0,109	25	311	0,000155	0,745
65	0,0006	25	312	0,000195	
66	0,0006	25	313	0,00046	1,39

67	0,0002	25	314	0,00037	1,68
68	0,0003	25	315	0,00039	2,5
69	0,0004	25	316	0,0003	5,236667
70	0,0016	25,175	317	0,02282	25
71	0,0005	25	318	0,000437	11,32333
72	0,0008	25	319	0,001433	40,82333
73	0,0127	25	320	0,0805	25
74	0,0066	25	321	0,068333	25
75	0,0008	6,7867	322	0,0003	28,48333
76	0,0014	8,8	323	0,00044	4,816667
77	0,0002	8,2533	324	0,00009	
78	0,0185	25	325	0,00008	
79	0,0014	29,715	326	0,00018	
80	0,0008	9,7733	327	0,000175	
81	0,0032	6,035	328	0,00016	0,13
82	0,0087	6,8	329	0,000115	
83	0,0305	62,15	330	0,00008	
84	0,055	25	331	0,00018	1,055
85	0,0094	25	332	0,000195	0,58
86	0,023	14,57	333	0,0019	7,985
87	0,0375	4,7167	334	0,78	25
88	0,275	25	335	0,000484	25
89	0,11	25	336	0,00033	
90	0,0845	25	337	0,00165	13,04
91	0,12	25	338	0,375	25
92	0,041	61,72	339	0,0625	25
93	0,9655	25	340	0,000975	26,405
94	0,945	39,985	341	0,15	25
95	0,0076	25	342	0,00008	0,0495
96	0,0026	31,5433	343	0,099333	25

97	0,0024	22,79	344	0,00054	25
98	0,0011	15,6767	345	0,000915	70,28
99	0,0026	25	346	0,000101	0,0285
100	0,0077	25	347	0,000855	0,06
101	0,0067	25	348	0,00017	0,051
102	0,0036	25	349	0,00003	0,22
103	0,0016	25	350	0,00006	0,26
104	0,0002	25	351	0,0195	25
105	0,0003	25	352	0,00025	7,225
106	0,0004	25	353	0,00099	13,475
107	0,025	16,64	354	0,000175	25
108	0,0058	47,705	355	2,45	25
109	0,0127	25	356	0,00006	31,77
110	0,0605	25	357	0,0175	25
111	0,0007	25	358	0,0005	25
112	0,0008	25	359	0,00067	1,05
113	3,135	25	360	0,000185	1,1825
114	3,505	25	361	0,00002	0,995
115	0,048	3,47	362	0,38	25
116	0,0355	25	363	0,0015	10,775
117	0,0865	25	364	0,295	25
118	0,0009	25	365	0,24	25
119	0,0071	25	366	0,000327	25
120	0,0028	25	367	0,001567	25
121	0,0041	23,695	368	0,00021	0,266667
122	0,0094	23,815	369	0,00007	0,026333
123	2,61	25	370	0,00007	0,021667
124	0,0125	25	371	0,00008	0,026333
125	0,195	25	372	0,00008	0,044333
126	1,25	25	373	0,00008	0,042667

127	0,002	5,995	374	0,00007	0,050333
128	0,0014	17,3	375	0,00029	5,37
129	0,008	20,42	376	0,000657	1,756667
130	0,0024	25	377	0,00024	0,293333
131	0,0009	33,93	378	0,0001	0,2
132	0,0038	34,955	379	0,00175	2,71
133	0,0009	23,36	380	0,00005	0,13
134	0,0062	25	381	0,000295	0,1015
135	0,0003	3,15	382	0,00004	0,068
136	0,0022	12,565	383	0,014	19,995
137	0,001	25	384	0,00005	0,1
138	0,0034	28,6	385	0,00054	6,46
139	0,0078	25	386	0,00175	4,025
140	0,0059	24,53	387	0,0067	52,455
141	0,0006	3,46	388	0,00048	35,61
142	0,0003	2,48	389	0,0002	8,06
143	0,0043	28,075	390	0,00083	0,12
144	0,0097	28,2033	391	0,00022	16,74
145	0,0006	11,755	392	0,00091	25
146	0,0064	25,5367	393	0,00375	25
147	0,0004	13,644	394	0,00295	25
148	0,016	25	395	0,155	25
149	0,0007	8,1033	396	0,00165	57,46
150	0,0017	27,9367	397	0,000435	7,2
151	0,0058	25	398	0,000555	18,805
152	0,0022	30,83	399	0,00098	>25
153	0,0025	43,98	400	0,0033	25
154	0,0018	6,63	401	0,00046	1,076667
155	0,0025	8,32	402	0,0014	25
156	0,0004	4,395	403	0,00049	

157	0,0004	4,405	404	0,000405
158	0,12	25	405	0,000935 25
159	2,605	25	406	0,004 25
160	0,006	25	407	0,0385 25
161	0,0004	6,065	408	0,042 25
162	0,0235	25	409	2,53 25
163	0,0003	2,62	410	0,0048 29,71
164	0,0008	25	411	0,000525 0,55
165	0,1097	25	412	0,00275 0,785
166	0,0006	25	413	0,00031 1,095
167	0,0014	17,445	414	0,000295 5,45
168	0,0006	8,7975	415	0,000215 11,67
169	0,0004	7,585	416	0,000338 21,415
170	0,001	18,38	417	0,00245 0,0555
171	0,007	25	418	0,004 1,62
172	0,0004	8,93	419	0,000415 16,885
173	0,0059	27,33	420	0,000395 14,05
174	0,0033	41,5133	421	0,0115 4,955
175	0,00049	15,8733	422	0,00185 4,36
176	0,00098	35,825	423	1,47 25
177	0,00029	5,8333	424	0,41 25
178	0,00016	0,036	425	0,00026 0,335
179	0,00042	17,6333	426	0,00047 0,045
180	0,00047	21,37	427	0,00051 0,095
181	0,0037	16,4733	428	0,000415 0,335
182	0,0097	25	429	0,000365 0,46
183	0,00044	9,6682	430	0,00082 2,59
184	0,032	25	431	0,000875 0,13
185	0,0032	25	432	0,000595 0,115
186	0,0034	25	433	0,00195 0,945

187	0,0463	25	434	0,0012	3,44
188	0,0064	16,72	435	0,000535	0,525
189	0,665	25	436	0,00048	0,109
190	0,0015	5,1567	437	0,00145	0,335
191	0,107	25	438	0,00052	0,13
192	0,0005	43,74	439	0,000895	0,0295
193	0,0002	28,54	440	7,475	25
194	0,0004	16,585	441	0,0855	25
195	0,0036	25	442	0,000615	0,24
196	0,0003	41,39	443	0,000605	0,022
197	0,0009	19,0233	444	0,000895	0,26
198	0,027	25	445	0,725	25
199	0,0005	7,74	446	0,000275	0,0215
200	0,0467	25	447	6,13	25
201	0,0034	25	448	8,37	25
202	0,0001	0,606	449	10,47	25
203	0,0008	9,33	450	0,675	25
204	0,205	25	451	0,000758	6,375
205	0,0002	71,99	452	0,001168	7,925
206	0,0002	25	453	0,845	25
207	0,0003	25	454	1,665	25
208	0,0008	25	455	0,077	25
209	0,0002	25	456	0,000725	3,995
210	0,0004	25	457	34,01546	0,53
211	0,0003	63,862	458		61,855
212	0,0003	25	459	0,000505	0,0065
213	0,0004	7,9667	460	0,00585	0,0525
214	0,0005	11,26	461	0,000985	0,0225
215	0,0002	0,022	462	9,495	>25
216	0,0002	0,285	463	5,13	>25

217	0,0007	13,9567	464	0,00115	3,02
218	0,0004	14,5533	465	0,00305	2,74
219	0,0003	12,64	466	8,6	95%@25uM
220	0,0004	17,8	467	2,08	95%@25uM
221	0,13	25	468	0,5065	96%@25uM
222	0,0012	18,5967	469	0,84	97%@25uM
223	0,0001	0,045	470	2,795	94%@25uM
224	0,0002	1	471	3,69	96%@25uM
225	0,0012	18,28	472		
226	0,0006	13,55	473	0,07	4,41
227	0,0006	15,5733	474	0,0024	1,54
228	0,0009	15,3767	475		
229	0,014667	23,88333	476	0,0066	4,76
230	0,015333	14,83	477	0,0006	0,3185
231	0,0005	>25	478	0,0031	3,67
232	0,00021	12,76	479	0,00324	3,07
233	0,000465	21,095	480	0,00105	5,365
234	0,001567	25	481	0,0006	1,275
235	0,00095	0,55	482	0,000765	2,71
236	0,24	25	483	0,00134	0,521
237	0,000168	25	484	0,00331	1,547
238	0,00005	20,82	485	0,0009	0,275
239	0,00008	0,084	486	0,00085	21,95
240	0,00009	0,59	487		
241	0,00033	31,82	488	0,0025	3,88
242	0,00475	1,43	489	0,00051	3,538
243	0,000455	12,275	490	0,00094	4,33
244	0,00315	5,9	491	0,000655	5,285
245	0,000168	39,165	492		
246	0,000245	0,185	493		

247 0,000385 3,44

Exemplo A

[001333] Um composto da fórmula (I) pode ser usado de uma maneira por si conhecida como o ingrediente ativo para a produção de comprimidos da seguinte composição:

	<u>Por comprimido</u>	
Ingrediente ativo	200	mg
Celulose microcristalina	155	mg
Amido de milho	25	mg
Talco	25	mg
Hidróxi-propil- metil- celulose	<u>20</u>	<u>mg</u>
	425	mg

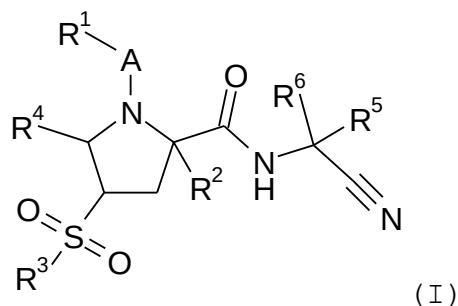
Exemplo B

[001334] Um composto da fórmula (I) pode ser usado de uma maneira por si conhecida como o ingrediente ativo para a produção de cápsulas da seguinte composição:

	<u>Por cápsula</u>	
Ingrediente ativo	100,0	mg
Amido de milho	20,0	mg
Lactose	95,0	mg
Talco	4,5	mg
Estearato de magnésio	<u>0,5</u>	<u>mg</u>
	220,0	mg

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



caracterizado pelo fato de que:

R¹ é hidrogênio, alquila, halo-alquila, alcoxila, alcoxi-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquilcicloalquila, haloalquilcicloalquila, fenilcicloalquila, halocicloalquila, fenilhaloalquila, halofenilcicloalquila, alcoxycarbonilaminocicloalquila, cianoalquilcicloalquila, halofenilalquila, piridinilcicloalquila, amitiocicloalquilalquila, aminocarbonilfenilcicloalquila, haloalquiloxi-fenilcicloalquila, alquilpirazolilfenilcicloalquila, bis(halofenil)alquila, fenilcicloalquila, alquilfenilcicloalquila, haloalquilfenilcicloalquila, halofenildioxolano, naftilcicloalquila, halopiridinilcicloalquila, benzo[1,3]dioxolila, naftildioxolano, halo-1H-indazolila, halofenilhidroxialquila, (halofenil)(alcoxycarbonilamino)-alquila, alquiltiazolilcicloalquila, halopirimidinilalquila, (halofenil)(amino)alquila, (halofenil)(haloalquil-amino)alquila, haloalquilpirazolilalquila, (halofenil)(alcoxycarbonilpiperidinila), (halofenil)(morfolinil)alquila, halofenilhaloalquila, alquilfenilcicloalquila, hidroxialquilcicloalquila, (halofenil)(alquenilamino)alquila, alcoxihalofenilcicloalquila, halo-naftilcicloalquila, halofeniloxicicloalquila, feniltetra-

hidropiranila ou R¹¹;

A é -CH₂-, -CH₂CH₂-, carbonila, -C(O)O-, -SO₂- ou está ausente;

R² é hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, fenila, fenilalquila ou fenilsulfonilalquila;

ou A, R¹ e R² em conjunto formam -CH₂CH₂-, -CH₂CF₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-; -CH₂CH₂OCH₂- ou -CH₂CH₂CH(CN)-;

R³ é alquila, hidroxialquila, cicloalquila, fenilfenilalquila ou fenila substituída, em que fenila substituída é fenila substituída por um a três substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, haloalquila, hidroxialquila, alcoila, haloalquiloxi, halogênio, pirazolila, alquilpirazolila, imidazolila, benzoimidazolila, 6-oxo-6H-piridazinila, alquil-6-oxo-6H-piridazinila, piperazinila, N-alquilpiperazinila, piperidinila, difluoropirrolidinila, fenilimidazolila, oxopirrolidinila, oxo-oxazolidinila, morfolinila, oxomorfolinila, oxopiridinila, 2-oxo-2H-pirazinila, diflúuopiperidinila, haloalquilpiperidinila, piperidinilalcoxi, oxi-etaniloxi, alquilpirazolila, halo-piridinila, alquilpiridinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, halofenila, alquilcarbonilaminocicloalquilalquila, haloalquilpiperazinila, alquilamino, alcoxialquilpiperazinila, cicloalquilpiperazinila, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinila, 5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ila, alquilimidazolila, azetidinila, cicloalquilpiperazinila, alquilimidazolila, alcoxialcoxi, imidazo[4,5-c]piridinila, alquilpiperazinila, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinila, haloazetidinila, pirimidinila e

alquênioxido;

R⁴ é hidrogênio, alquila, haloalquila, alcoxi, alcóxialquila, cicloalquila, cicloalquiloxi, fenila, alquifenila, halofenila, feniloxi ou halofeniloxi;

R⁵ e R⁶ são selecionados independentemente a partir de hidrogênio, alquila, cicloalquila, alquiloxi, alcóxialquila, haloalquila, haloalquiloxi, fenila e fenilalquiloxi;

ou R⁵ e R⁶ em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam cicloalquila, pirrolidinila ou piperidinila; e

R¹¹ é fenila, fenila substituída, tetra-hidropirranila, piridinila, alquilpiridinila, haloalquilpiridinila, oxetanila, alquiloxetanila, pirrolidinila, alquilpirrolidinila, pirimidinila, haloalquilpirimidinila, alquilpiperidinila, naftila, bifenila, haloalquil-[1,3,4]tiadiazolila, alcóxicarbonilpiperidinila, halo-[1,2,4]tiadiazolila, pirazolila ou pirazolila substituída, em que a fenila substituída e a pirazolila substituída são fenila e pirazolila cada uma substituída por um a três substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, halogênio, haloalquila, alcoxi, alcóxicarbonila, halofenila, halopiridinila, oxodihidropiridinila, nitro, tiazolila, haloalquilfenila, alquilfenila, fenila, alquilpiridinila, tetrahidropirranila, piridazinila, cicloalquila, fenilalquila, oxazolila, alcóxifenila, quinolinila, alquilcarbonilaminofenila, haloalcoxi, alquilsulfonila, fenilalcóxicarbonilpiperidinila, piperidinila, tiopirranila, dioxotiopirranila, morfolinilalquila e alquilimidazolila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que:

R^1 é hidrogênio, alquila, haloalquila, alcoxila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquilcicloalquila, haloalquilocicloalquila, fenilcicloalquila, halocicloalquila, fenilhaloalquila ou R^{11} ;

A é $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, carbonila, $-C(O)O-$, $-SO_2-$ ou está ausente;

R^2 é hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, fenila ou fenilalquila;

ou A, R^1 e R^2 em conjunto formam $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CF_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ou $-CH_2CH_2OCH_2-$;

R^3 é alquila, hidroxialquila, cicloalquila, fenila, fenil ou fenila substituída, em que a fenila substituída é fenila substituída por um a três substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, haloalquila, hidroxialquila, haloalquiloxi, halogênio, pirazolila, imidazolila, benzoimidazolila, 6-oxo-6H-piridazinila, alquil-6-oxo-6H-piridazinila, piperazinila, N-alquilpiperazinila, piperidinila, difluoropirrolidinila, fenilimidazolila, oxopirrolidinila, oxo-oxazolidinila, morfolinila, oxomorfolinila, oxopiridinila, 2-oxo-2H-pirazinila, difluoropiperidinila, haloalquilpiperidinila, piperidinilalcoxi e oxetaniloxi;

R^4 é hidrogênio, alquila, haloalquila, alcoxila, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquiloxi, fenila, halo-fenila, feniloxi ou halofeniloxi;

R^5 e R^6 são selecionados independentemente a partir de hidrogênio, alquila, cicloalquila, alquiloxi, hidroxil-

alquila, haloalquila, haloalquiloxi, fenila e fenilalquiloxi;

ou R⁵ e R⁶ em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam cicloalquila, pirrolidinila ou piperidinila; e

R¹¹ é fenila, fenila substituída, tetrahidropiranila, piridinila, alquilpiridinila, haloalquilpiridinila, oxetanila, pirrolidinila, alquilpirrolidinila, pirimidinila, haloalquilpirimidinila, alquilpiperidinila, pirazolila ou pirazolila substituída, em que a fenila substituída e a pirazolila substituída são fenila e pirazolila substituídas por um a três substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, halogênio, haloalquila, alcoxi, alcoxycarbonila, halo-fenila, halopiridinila, oxodihidropiridinila e nitro;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R¹ é hidrogênio, alquila, haloalquila, alcoxi, alcoxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquilcicloalquila, haloalquilcicloalquila, fenilcicloalquila, halocicloalquila, fenilhaloalquila ou R¹¹, em que R¹¹ é tal como definido na reivindicação 1.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que R¹ é hidrogênio, alquila, fluoroalquila, fenilfluoroalquila, alcoxi, alcoximetila, alquilciclopropila, difluorociclopropila, trifluorometilciclopropila, fenilciclopropila, clorofenilciclopropila, ciclobutila, ciclohexila, trifluorometilciclohexila, trifluorometilciclobutila ou ciclopentiloxi.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que R¹ é hidrogênio, metila, etila, propila, butila, difluorometila, trifluorometila, trifluoroetila, pentafluoroetila, trifluoropropila, feniltrifluoroetila, metoxi, propiloxi, butiloxi, metoximetila, metilciclopropila, difluorociclopropila, trifluorometilciclopropila, fenilciclopropila, clorofenilciclopropila, ciclobutila, ciclohexila, trifluorometilciclohexila, trifluorometilciclobutila ou ciclopentiloxi.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que R¹ é terc-butila, trifluorometilciclopropila, metilciclopropila ou clorofenilciclopropila.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que A é -CH₂-, -CH₂CH₂-, carbonila ou está ausente.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que A é carbonila.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** pelo fato de que R² é hidrogênio ou alquila.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de que R² é hidrogênio.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R³ é alquila, hidroxialquila, cicloalquila, fenila ou fenila substituída, em que a fenila substituída é fenila substituída

por um a três substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, haloalquila, haloalcoxi, hidroxialquila, halogênio, pirazolila, imidazolila, benzoimidazolila, 6-oxo-6H-piridazinila, alquil-6-oxo-6H-piridazinila, piperazinila, N-alquilpiperazinila, piperidinila, difluoropirrolidinila, fenilimidazolila, oxopirrolidinila, oxo-oxazolidinila, morfolinila, oxomorfolinila, oxopiridinila, 2-oxo-2H-pirazinila, difluoropiperidinila, trifluorometilpiperidinila, piperidinilmetoxi e oxetaniloxi.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** pelo fato de que R³ é alquila, hidroxialquila, cicloalquila, fenila ou fenila substituída, em que a fenila substituída é fenila substituída por um a três substituintes selecionados independentemente a partir de metila, trifluorometila, trifluoroetiloxila, trifluorometoxi, hidroximetila, fluoro, bromo, cloro, pirazolila, imidazolila, benzoimidazolila, 6-oxo-6H-piridazinila, alquila-6-oxo-6H-piridazinila, piperazinila, N-alquilpiperazinila, piperidinila, difluoropirrolidinila, fenilimidazolila, oxopirrolidinila, oxo-oxazolidinila, morfolinila, oxomorfolinila, oxopiridinila, 2-oxo-2H-pirazinila, difluoropiperidinila, trifluorometilpiperidinila, piperidinilmetoxi e oxetaniloxi.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado** pelo fato de que R³ é fenila substituída por um ou dois substituintes selecionados independentemente a partir de cloro, trifluorometila, trifluorometoxi, trifluoroetiloxi e pirazolila.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 13, **caracterizado** pelo fato de que R³ é diclorofenila, (cloro)(pirazolil)fenila, (cloro)(trifluoroetoxi)fenila, (cloro)(trifluoropropoxi)fenila, trifluorometilfenila, (trifluoroetoxi)(trifluorometil)fenila ou clorofenila.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado** pelo fato de que R⁴ é hidrogênio.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizado** pelo fato de que R⁵ é hidrogênio, alquila, cicloalquila ou fenila.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado** pelo fato de que R⁵ é hidrogênio, metila, ciclopropila ou fenila.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** pelo fato de que R⁶ é hidrogênio.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizado** pelo fato de que R⁵ e R⁶, em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam ciclopropila, ciclobutila, ou ciclohexila.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **caracterizado** pelo fato de que R⁵ e R⁶ em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam ciclopropila.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **caracterizado** pelo fato de que R¹¹ é fenila, fenila substituída, tetrahidropiranila, piridinila, alquilpiridinila, alquilpiridinila, oxetanila, pirrolidinila, alquilpirrolidinila, pirimidinila, haloalquil-

pirimidinila, alquilpiperidinila, pirazolila ou pirazolila substituída, em que fenila substituída e pirazolila substituída são fenila e pirazolila cada uma delas substituída por um a três substituintes selecionados independentemente a partir de aquila, halogênio, alcoxí, alcóxicarbonila, haloalcoxí, haloalquila, halofenila, halopiridinila, oxodihidropiridinila e nitro.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **caracterizado** pelo fato de que R¹¹ é fenila, fenila substituída, tetrahidropiranila, piridinila, metilpiridinila, trifluorometilpiridinila, oxetanila, pirrolidinila, metilpirrolidinila, pirimidinila, trifluorometilpirimidinila, metilpiperidinila, pirazolila ou pirazolila substituída, em que a fenila substituída e a pirazolila substituída são fenila e pirazolila cada uma delas substituída por um a três substituintes selecionados independentemente a partir de metila, flúor, metoxi, metóxicarbonila, trifluorometoxi, trifluorometila, clorofenila, fluorofenila, cloropiridinila, oxodihidropiridinila e nitro.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizado** pelo fato de que R¹¹ é fenila, fluorofenila, clorofenila, metoxifenila, metóxicarbonilfenila, trifluorometilfenila, nitrofenila, tetrahidropiranila, piridinila, metilpiridinila, trifluorometilpiridinila, oxetanila, pirrolidinila, metilpirrolidinila, pirimidinila, trifluorometilpirimidinila, metilpiperidinila, pirazolila, metilfenilpirazolila, cloropiridinilmetilpirazolila, clorofenilmetilpirazolila, fluorofenilmetilpirazolila ou oxodihidropiridinilmetilpirazolila.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **caracterizado** pelo fato de ser selecionado a partir de:

cianometilamida de ácido (2S,4R)-4-benzenosulfonil-1-benzoilpirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-4-benzenosulfonil-1-benzilpirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-4-benzenosulfonil-1-ciclohexilmetilpirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-4-benzenosulfonil-1-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-pirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-4-benzenosulfonil-1-ciclohexanocarbonilpirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-1-benzoil-4-(2-clorobenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-benzoilpirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-(tetrahidropiran-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-(4-fluorobenzoil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometilbenzenossulfonil)pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-

ciclohexanocarbonil-4-(2-trifluorometilbenzenossulfonil)-
pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-(4-
fluorobenzoil)-4-(2-trifluorometilbenzenossulfonil)-
pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-
trifluorometilbenzenossulfonil)-1-(4-trifluorometilciclo-
hexanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-
clorobenzenossulfonil)pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-
(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-(2-trifluorometilbenzenos-
sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-
benzoil-4-(2-clorobenzenossulfonil)pirrolidina-2-
carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-
clorobenzenossulfonil)-1-ciclohexanocarbonilpirrolidina-2-
carboxílico;

éster etílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-
benzenossulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-
pirrolidina-1-carboxílico;

ciclopentil éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-
benzenossulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-
pirrolidina-1-carboxílico;

4-fluorofenil éster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-
benzenossulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-
pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-
clorobenzenossulfonil)-1-piridin-4-ilmetilpirrolidina-2-

carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-etil-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-fenetilpirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-ciclobutilpirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-ciclohexilpirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)metilamida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-metilpirrolidina-2-carboxílico; sal de ácido fórmico;

(1-cianociclopropil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-(2,2-difluoroetil)-pirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-(4-fluorobenzoil)-pirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-ciclohexanocarbonilpirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-propionilpirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-(2-metoxiacetil)-pirrolidina-2-

carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonyl)-1-oxetan-3-ylpirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonyl)-1-(tetrahydropyran-4-yl)-pirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-1-benzoyl-4-(2-trifluoromethylbenzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-1-(4-fluorobenzoyl)-4-(2-trifluoromethylbenzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-1-(4-methylbenzoyl)-4-(2-trifluoromethylbenzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-1-cyclohexanecarbonyl-4-(2-trifluoromethylbenzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-1-(Tetrahydropyran-4-carbonyl)-4-(2-trifluoromethylbenzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-1-(pyridine-4-carbonyl)-4-(2-trifluoromethylbenzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido (2S,4R)-1-(1-methylpiperidine-4-carbonyl)-4-(2-trifluoromethylbenzenossulfonyl)-pirrolidina-2-carboxílico;

cyclopentyl ester de ácido (2S,4R)-2-(cyanomethylcarbamoyl)-4-(2-trifluoromethylbenzenossulfonyl)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cyanocyclopropyl) amide de ácido (2S,4R)-4-(2-

clorobenzenossulfonil)-1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-
pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-
clorobenzenossulfonil)-1-(3,3,3-tri-fluoro-2-metilpropil)-
pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-
clorobenzenossulfonil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-
pirrolidina-2-carboxílico;

cianometilamida de ácido 6-benzenossulfonil-2,2-
difluorotetrahidropirrolizina-7a-carboxílico;

cianometilamida de ácido 1-benzenossulfonil-6,6-
difluorotetrahidropirrolizina-7a-carboxílico;

cianometilamida de ácido 1-benzenossulfonil-6,6-
difluorotetrahidropirrolizina-7a-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-
acetil-4-(2-clorobenzenossulfonil)-pirrolidina-2-
carboxílico;

éster metílico de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-
benzenossulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-
pirrolidina-1-carboxílico;

isopropiléster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-
benzenossulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-
pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-
clorobenzenossulfonil)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-
pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-
ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-dimetilbenzenossulfonil)-
pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-

(2,4-dimetilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-2-[(cianofenilmetil)carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-2-[(cianometilfenilmetil)carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-benzil-4-(2-trifluorometilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-piridin-4-ilmetil-4-(2-trifluorometilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metilbenzenossulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(4-cloro-2-metilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(cianofenilmetil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(cianometilfenilmetil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-trifluorometilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-4-(2-trifluorometil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-metil-pirrolidina-2-carboxílico;

tert-butiléster de ácido (2*S*,4*R*)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-2-[(cianodimetilmetil)carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico;

tert-butiléster de ácido (2*S*,4*R*)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-2-(1-cianociclobutilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

tert-butiléster de ácido (2*S*,4*R*)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-2-(1-cianociclohexilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclohexil)amida de ácido (2*S*,4*R*)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(cianodimetilmetil)amida de ácido (2*S*,4*R*)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclobutil)amida de ácido (2*S*,4*R*)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

tert-butiléster de ácido (2*S*,4*R*)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-(2,3-diclorobenzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2*S*,4*R*)-4-(2,3-diclorobenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (*R*)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-((*S*)-1-metilpirrolidina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2*S*,4*R*)-1-propionil-4-(2-trifluorometilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2*S*,4*R*)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2*S*,4*R*)-1-(2-

metoxietil)-4-(2-trifluorometilbenzenossulfonil)-
pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-
etilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-
ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-diclorobenzenossulfonil)-
pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)-amida de ácido (2S,4R)-4-
(2,4-diclorobenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-
ciclopropilcarbamoil)-4-(2,6-diclorobenzenossulfonil)-
pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-
(2,6-diclorobenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-
ciclopropilcarbamoil)-4-(2-hidroximetilbenzenossulfonil)-
pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-
hidroximetilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

éster metílico de ácido 4-[(2S,4R)-2-(1-ciano-
ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluorometil-benzenossul-
fonil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzoico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-
fenil-4-(2-trifluorometilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-
carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-2-(1-Ciano-
ciclopropilcarbamoil)-4-(2-trifluorometoxi-benzenossul-
fonil)-pirrolidina-1-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-
ciclopropilcarbamoil)-4-(2,4-difluorobenzenossulfonil)-

pirrolidina-1-carboxílico;

tert-butiléster de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-(4-imidazol-1-ilbenzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometoxibenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-difluorobenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

tert-butiléster de ácido (2S,4R)-2-[(cianociclopropilmetil)carbamoil]-4-(2-trifluorometil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-ilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

tert-butiléster de ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluorometilbenzenossulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-trifluorometilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-formilpirrolidina-2-carboxílico;

tert-butil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-pirazol-1-ilbenzenossulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

tert-butiléster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-ilbenzenossulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

tert-butiléster de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)benzenossulfonil]-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2R,4S,5R)-5-(4-fluorofenil)-2-isobutil-4-metanossulfonilpirrolidina-2-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluorobenzenossulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2R,4S,5R)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-5-(4-fluorofenil)-2-isobutil-4-metanossulfonilpirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2R,4S,5R)-4-benzenossulfonil-5-(4-fluorofenil)-2-isobutilpirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-formil-4-(2-trifluorometilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(4-pirazol-1-il-2-trifluorometilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(4-imidazol-1-il-2-trifluorometilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-(2-metilpropano-1-sulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-metilpropano-1-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-4-(4-benzoimidazol-1-il-2-trifluorometilbenzenossulfonil)-2-(1-cianociclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-

ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piradizin-1-il)-2-trifluorometilbenzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometilbenzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-ilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-ilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butiléster de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-pirazol-1-ilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-acetil-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-piperidin-1-ilbenzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-acetil-4-(2-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-benzoimidazol-1-il-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-di-fluoro-pirrolidin-1-il)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

éster metílico de ácido 4-[(2S,4R)-2-(Ciano-metil-carbamoil)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carbonil]-benzoico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(3-metil-6-oxo-6H-piradizin-1-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-2-tri-fluoro-metil-

benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-fenil-imidazol-1-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(3,3-Di-fluoro-pirrolidin-1-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-morfolin-4-il-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-

[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-Acetil-4-(4-imidazol-1-il-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-Acetil-4-(4-pirazol-1-il-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperidin-1-il-benzenossulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-

carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;

ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-Fenil-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4,4-di-fluoro-piperidin-1-il)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(4-tri-fluoro-metil-piperidin-1-il)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-tri-fluoro-metil-piperidin-1-il)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4,4-di-fluoro-piperidin-1-il)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-tri-fluoro-metil-piperidin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4,4-di-fluoro-piperidin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido (2S,4S)-2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4S)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(4-metóxi-fenil)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-piperazin-1-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

ciano-metil-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Nitro-fenil)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-nitro-fenil)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-1-(2-nitro-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-

ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-butano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2-di-fluoro-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(oxetan-3-ilóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2,2-di-metil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2-tri-fluoro-metil-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-

[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-isobutiril-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(3-metil-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-formil-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-[2-Cloro-4-((S)-2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-(2-tri-fluoro-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-fluoro-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-

(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-fluoro-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-tri-fluoro-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-tri-fluoro-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(3-tri-fluoro-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(3-tri-fluoro-metil-piridin-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-

carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-ciclo-propano-carbonil-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-ciclo-propano-carbonil-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2,2-di-metil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etóxi)-

benzenossulfonil]-1-(2,2-di-metil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-(3,3,3-tri-fluoro-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido (2S,4R)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-[4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-fluoro-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2,2-di-metil-propionil)-4-(4-fluoro-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-4-[4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2,2-di-metil-propionil)-4-[4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(1-fenil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2-di-metil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-isobutiril-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(3,3,3-tri-fluoro-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[4-Cloro-2-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-1-(1-fenil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-1-(2,2-di-metil-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-1-isobutiril-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-1-(3,3,3-tri-fluoro-propionil)-pirrolidina-2-carboxílico; e

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-di-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidina-2-carboxílico.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado** pelo fato de ser selecionado a partir de:

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-ilbenzenossulfonil)-1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2,4-diclorobenzenossulfonil)-1-(1-trifluorometilciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzenossulfonil]-1-(1-trifluorometilciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzenossulfonil]-1-(1-metilciclopropanocarbonil)pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-clorofenil)-ciclopropanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-benzenossulfonil]-1-(1-trifluorometilciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-benzenossulfonil]-1-(1-metilciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-benzenossulfonil]-1-(2,2-dimetilpropionil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-trifluorometilbenzenossulfonil)-1-(1-trifluorometilciclopropanocarbonil)pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-metilciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-trifluorometilbenzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-(2,2-dimetilpropionil)-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-trifluorometilbenzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico; e

(1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-(2-clorobenzenossulfonil)-1-[1-(4-clorofenil)-ciclopropanocarbonil]-pirrolidina-2-carboxílico.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 23, **caracterizado** pelo fato de ser selecionado a partir de:

terc-butil-éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-((S)-2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-oxo-1,2-di-hidro-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(4-tri-fluoro-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-(2,4-di-fluoro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-2-tri-fluoro-metil-

benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-[1-(3,4-di-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-fenil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2,2-di-fluoro-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido {1-[(2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclo-propil}-carbâmico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-ciano-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-Cloro-piridin-4-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-

carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2-fenil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2-fenil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-piridin-4-il-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2,2-di-fluoro-2-fenil-acetil)-pirrolidina-2-carboxílico;

4-cloro-fenil éster de ácido (2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-fluoro-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-

metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1,5-di-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-ciclo-propil-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-4-[4-(2-metil-piridin-4-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2',4'-di-fluoro-3-tri-fluoro-metil-bifenil-4-sulfonil)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-benzenossulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-fluoro-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-Benzenossulfonil-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-

(2',4'-di-fluoro-3-tri-fluoro-metil-bifenil-4-sulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido (4-{2-[(2S,4R)-4-[2-Cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-ciclo-hexil)-carbâmico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-amino-ciclo-hexil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(4-fluoro-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-fluoro-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(4-tri-fluoro-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2,2,2-tri-fluoro-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-Ciclo-propil-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-(1-

metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-bromo-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-acetil-amino-ciclo-hexil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2,2-bis-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-carbamoil-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-butano-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-

carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4S)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-tri-fluoro-metóxi-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-metil-propionil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-butano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(3,4-di-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(1-piridin-4-il-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(4-fenil-tetra-hidro-piran-4-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-ciclo-propano-

carbonil}-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-{2-cloro-4-[4-(2,2,2-tri-fluoro-etil)-piperazin-1-il]-benzenossulfonil}-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-di-metil-amino-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(3-metil-oxetano-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-*terc*-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-benzenossulfonil]-

1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-{2-cloro-4-[4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-il]-benzenossulfonil}-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclo-propil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-((S)-2-cloro-4-hexaidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il-benzenossulfonil)-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2,5-di-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(5,6-di-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-pentanocarbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-fenil-ciclo-hexano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-

(1-p-tolil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-4-[2-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(4-tri-fluoro-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-[4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-(2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-[1-(4-tri-fluoro-metil-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-[1-(3-tri-fluoro-metil-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(naftaleno-2-sulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-hexano-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(4-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(bifenil-4-sulfonil)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piradizin-3-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-

benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(4-oxazol-5-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazol-1-il-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metil-imidazol-1-il)-benzenossulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-azetidin-1-il-2-cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-*terc*-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-benzenossulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclo-propil-piperazin-1-il)-

benzenossulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(3-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(3-bromo-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-[2-(3-metóxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-(5-tri-fluoro-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-isopropil-imidazol-1-il)-benzenossulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-

(2-*terc*-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-(2-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2-metóxi-etóxi)-benzenossulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-Bifenil-2-il-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-fluoro-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-Naftalen-1-il-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(4-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano-2-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-naftalen-1-il-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-

[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(1-naftalen-2-il-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazo[4,5-c]piridin-1-il-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazo[4,5-c]piridin-5-il-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(2,6-di-metil-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-quinolin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 4-(2-Tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-(3-tri-fluoro-metil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(2-terc-butil-fenil)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-

carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-[2-(3-acetil-amino-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(3-Ciano-fenil)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutano carbonil]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(Tetra-hidro-piran-4-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[5-ciclo-propil-2-(4-tri-fluoro-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido 4-[2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoil)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propilmetil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-

carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-1-(5-tri-fluoro-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 1-(3-Tri-fluoro-metóxi-fenil)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; composto com ácido fórmico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; composto com ácido fórmico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-terc-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-benzenossulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; composto com ácido fórmico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-{2-cloro-4-[4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-il]-benzenossulfonil}-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; composto com ácido fórmico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-((S)-2-cloro-4-hexa-hidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il-

benzenossulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; composto com ácido fórmico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-ciclo-propil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; composto com ácido fórmico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-metóxi-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-4-metóxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-4-[2-Cloro-4-(2-metóxi-etóxi)-benzenossulfonil]-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-

[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-imidazol-1-il-benzenossulfonil)-1-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (6R,7aS)-6-(2-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-1-ciano-tetra-hidropirrolidina-7a-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclo-propano-carbonil)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-1-(2-Ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-4-metóxi-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluoro-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-

pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2-naftalen-1-il-[1,3]dioxolano-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-metil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2R,4S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-fluoro-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-ciclo-butil-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-

carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(5-tri-fluoro-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-ciclo-propil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzenossulfonil]-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(3,3-di-fluoro-azetidina-1-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

benzil éster de ácido 4-{5-[(2S,4R)-2-(1-Ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-4-(2-tri-fluoro-metil-

benzenossulfonil)-pirrolidin-1-il]-3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(5-metil-2-piperidin-4-il-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-pirimidin-2-il-4-(2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(6-cloro-1H-indazol-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[(R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidróxi-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido [(R)-2-[(2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoyl)-pirrolidin-1-il]-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-carbâmico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(5-cloro-pirimidin-2-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[4-(3,3-di-fluoro-azetidin-1-il)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-pirazol-1-il-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[(R)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-benzil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-pirimidin-4-il-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(2S,4R)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-Ciclo-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(tri-fluoro-metil)fenil-sulfonil)pirrolidina-2-carboxamida;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-(2,2,2-tri-fluoro-etilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(3-tri-fluoro-metil-pirazol-1-il)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-Ciclo-propil-metanossulfonil-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;

(2S,4R)-4-(2-cloro-fenil sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-(4-fluoro-fenil) ciclo-propano carbonil) pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(1-(4-bromofenil) ciclo-propano carbonil)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil) pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-(4-(tri-fluoro-metil) fenil) ciclo-propano carbonil)pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(1-(3-cloro-fenil) ciclo-propano carbonil)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-(3-(tri-fluoro-metil) fenil) ciclo-propano carbonil)pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(2-(4-cloro-fenil)propanoil)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil) pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(2-(4-cloro-fenil)propanoil)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil) pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(2-(4-cloro-fenil)-3-metilbutanoil)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil) pirrolidina-2-carboxamida;

terc-butil 4-(4-cloro-fenil)-4-((2S,4R)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil carbamoil) pirrolidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(3,4-di-cloro-fenil)-2,2-di-fluoro-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(2S,4R)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo propil)-1-(1-p-tolilciclo-propano carbonil) pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)ciclo-propano carbonil)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano ciclo-propil) pirrolidina-2-carboxamida;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(1-tri-fluoro-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(2S,4R,5S)-5-(4-terc-butilfenil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-4-(fenil-sulfonil)-2-(2-(fenil-sulfonil)etil) pirrolidina-2-carboxamida;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2,2-di-fluoro-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(2,4-di-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-Benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-3-fluoro-fenil) - ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido 4-benzenossulfonil-5-(4-terc-butil-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-benzil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;

terc-butil-éster de ácido (2S,4R)-4-(2-Aliloxi-benzenossulfonil)-2-(1-ciano-ciclo-propil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-Hidróxi-metil-ciclo-propano-carbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-2-tri-fluoro-metil-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(1-hidróxi-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-alilóxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-Ciclo-propil-metanossulfonil-1-(1-metil-ciclo-propano-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[(R)-2-alil-amino-2-(4-cloro-fenil)-acetil]-4-(2-alilóxi-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(2S,4R)-4-(2-cloro-4-(3,3-di-fluoro-azetidin-1-il) fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(1-ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(1-(4-cloro-fenil)ciclo-propano-carbonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-4-(fenil-sulfonil)pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-4-(benzilsulfonil)-1-(1-(4-cloro-fenil)ciclopropano-carbonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)pirrolidina-2-carboxamida;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-iodo-fenil)-ciclopropano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(2,4-di-cloro-5-metóxi-fenil)-ciclo-propano carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-Cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(2,4-di-cloro-5-fluoro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-fluoro-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;

(2S,4R)-4-(2-cloro-4-(3,3-di-fluoro-azetidin-1-il) fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(3-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-

carboxamida;

(2S,4R)-4-(2-cloro-fenil-sulfonil)-N-(1-ciano-ciclo-propil)-1-(3-metil-1-(tetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-metanossulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-tri-fluoro-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-ciclo-propil-metanossulfonil-1-[5-metil-2-(2,2,2-tri-fluoro-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-4-ciclo-propil-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-Ciclo-propil-metanossulfonil-1-[5-metil-2-(4-tri-fluoro-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-Ciclo-propil-metanossulfonil-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(2-ciclo-butil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metanossulfonil-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-bromo-naftalen-1-il)-ciclo-propano-carbonil]-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenoxi)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-4-(difenil-

metanossulfonil)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(4-bromo-fenil metanossulfonil)-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-*terc*-butil-piperazin-1-il)-fenil metanossulfonil]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-propano-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(2-ciclo-hexil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(4R)-4-[(2-cloro-fenil)sulfonil]-N-(1-ciano-ciclo propil)-1-[1-(1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il]-L-prolinamida;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-di-fluoro-azetidín-1-il)-benzenossulfonil]-1-(2-Ciclo-butyl-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(2-Ciclo-butyl-5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-*terc*-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-benzenossulfonil]-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-

[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-[5-metil-2-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(3,3-di-fluoro-azetidín-1-il)-benzenossulfonil]-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-(2,2,2-tri-fluoro-etóxi)-benzenossulfonil]-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(4-*terc*-butil-piperazin-1-il)-2-cloro-benzenossulfonil]-1-(5-metil-2-fenetil-2H-pirazol-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-(3-cloro-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico;

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(3-fenil-propil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico; e

(1-ciano-ciclo-propil)-amida de ácido (2S,4R)-4-(2-cloro-benzenossulfonil)-1-[5-metil-2-(2-morfolín-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico.

27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, **caracterizado** pelo fato de que o composto é (1-cianociclopropil)-amida de ácido (2S,4R)-1-(1-metilciclopropanocarbonil)-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-trifluorometilbenzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 26, **caracterizado** pelo fato de que o composto é (1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-[2-cloro-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-benzenossulfonil]-1-(1-trifluorometilciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, **caracterizado** pelo fato de que o composto é (1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-trifluorometil-benzenossulfonil]-1-(1-trifluorometilciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, **caracterizado** pelo fato de que o composto é (1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-cloropiridin-4-il)-2-trifluorometilbenzenossulfonil]-1-(1-trifluorometilciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico.

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, **caracterizado** pelo fato de que o composto é (1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-[4-(2-metilpiridin-4-il)-2-trifluorometilbenzenossulfonil]-1-(1-trifluorometilciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico.

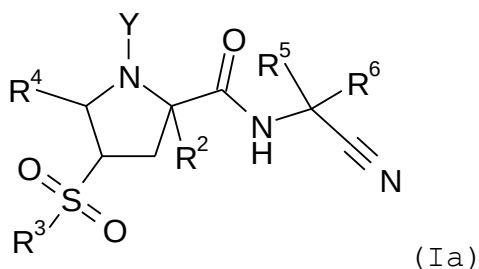
32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, **caracterizado** pelo fato de que o composto é (1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-4-((S)-2-cloro-4-hexaidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-ilbenzenossulfonil)-1-(1-trifluorometilciclopropanocarbonil)-pirrolidina-2-carboxílico.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 26, **caracterizado** pelo fato de que o composto é (1-cianociclopropil)amida de ácido (2S,4R)-1-(1-metilciclopropanocarbonil)-4-[4-(2-metilpiridin-4-il)-2-trifluorometilbenzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico.

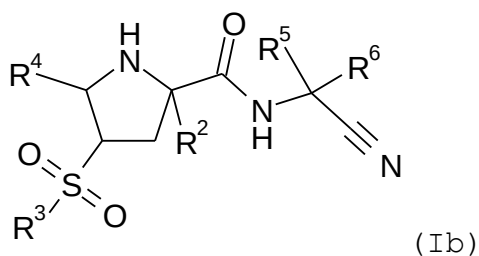
34. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I), conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma das seguintes etapas:

(a) reagir um composto da fórmula (Ia):



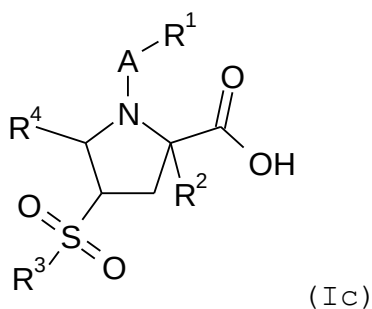
na presença de um agente de desproteção de amina;

(b) reagir um composto da fórmula (Ib):



na presença de R¹-A-X; ou

(c) reagir um composto da fórmula (Ic):



na presença de H₂N-CR⁵R⁶-CN;

em que A, e R¹ a R⁶ são como conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, e em que Y é um grupo de proteção de amins.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, **caracterizado** pelo fato de ser para uso como uma substância terapeuticamente ativa.

36. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de compreender um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 e um veículo terapeuticamente inerte.

37. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de medicamentos para o tratamento ou profilaxia de diabetes, aterosclerose, aneurisma aórtico abdominal, enfermidade arterial periférica ou nefropatia diabética.