

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1250

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.11.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.11.2000 16.07.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/344036 2001/215766**

(33) Země priority: **JP JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.08.2003**
(Věstník č. 8/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/JP01/09818**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/038541**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 207/16

C 07 D 401/12

A 61 K 31/4025

A 61 K 31/4725

A 61 P 37/00

A 61 P 3/10

(71) Přihlašovatel:

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., Tokyo, JP;

(72) Původce:

Fukushima Hiroshi, Tokyo, JP;

Hiratate Akira, Tokyo, JP;

Takahashi Masato, Tokyo, JP;

Kameo Kazuya, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:

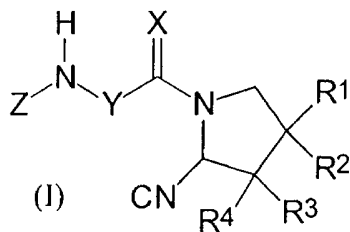
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty kyanopyrrolidinu

(57) Anotace:

Deriváty kyanopyrrolidinu vzorce I, jejich farmaceuticky přijatelné soli a farmaceutické prostředky, které je obsahují. Deriváty jsou využitelné jako inhibitory dipeptidylové peptidázy IV a pro léčení cukrovky a imunitního onemocnění.



CZ 2003 - 1250 A3

DERIVÁTY KYANOPYRROLIDINU

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových derivátů kyanopyrrolidinu.

Dosavadní stav techniky

Dipeptidylová peptidáza IV (DPP IV) je druh serinových proteáz, které mohou hydrolyzovat dipeptid z peptidového řetězce, který má prolin nebo alanin na druhé pozici od N-terminálu. DPP IV je rozšířená v různých tkáních (včetně ledvin a jater) a plazmě a účastní se metabolismu různých fyziologicky účinných peptidů.

Nedávno se přišlo na to, že DPP IV se účastní metabolismu glukagonového peptidu-1 (GLP-1). Tedy DPP IV hydrolyzuje dipeptid N-terminálu His-Ala z GLP-1, tím je GLP-1 inaktivován a inaktivovaný produkt působí jako antagonist GLP-1 receptoru.

Bylo nalezeno, že GLP-1 má fyziologické účinky jako je akcelerační účinek vylučování inzulínu z pankreatu, prodlužující účinek na dobu vyprazdňování žaludku nebo inhibiční účinek na přijímání potravy. Proto inhibice DPP IV zvýší účinek GLP-1, zvýší účinek inzulínu a zvýší metabolismus glukózy, a proto se očekává, že inhibice DPP IV bude vhodná pro léčbu cukrovky typu 2.

Dále bylo objeveno, že DPP IV se účastní metabolismu neuropeptidu Y, který je druhem neuropeptidů, aktivace T-buněk, což jsou imunitní buňky, adhezi rakovinových buněk na endotelium nebo invaze HIV virů do lymfocytů. Proto je inhibice DPP IV považována za vhodnou při léčbě imunitních onemocnění, atd.

Dále byla nalezena vysoká hladina DPP IV ve fibroblastech kůže lidí s psoriázou, revmatickou artritidou a kožním onemocněním neznámého původu a vysoká aktivita DPP IV byla nalezena u subjektů s benigní prostatickou hypertrofií.

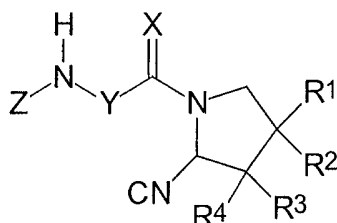
Mezi dosud známými sloučeninami inhibujícími DPP IV jsou sloučeniny, které jsou substituované atomem fosforu v pozici 2 na pyrrolidinu (*J. Med. Chem.*, 37, 3969 až 3976, 1994) a sloučeniny, které jsou substituované atomem boru v pozici 2 na pyrrolidinu (*Biochemistry*, 32, 8723 až 8731, 1993). Také jsou známé sloučeniny, které jsou substituované kyanovou skupinou v pozici 2 na pyrrolidinu (*Arch. Biochem. Biophys.*, 323, 148 až 152, 1995, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6, 1163 až 1166, 1996, *Biochemistry*, 38, 11597 až 11603, 1999), ale není zde zpráva o žádných inhibitorech derivátů 2-kyanopyrrolidinu, které mají substituenty v pozici 3- nebo 4-.

Předmětem předkládaného vynálezu je poskytnout deriváty kyanopyrrolidinu, které mají vynikající inhibiční účinek na DPP IV.

Podstata vynálezu

Jako výsledek pokračujících rozsáhlých studií pro dosažení výše zmíněného předmětu bylo nalezeno, že některé kyanopyrrolidinové deriváty mají výborný inhibiční účinek na DPP IV a tedy byl proveden předkládaný vynález.

Jedena z částí předkládaného vynálezu je poskytnout sloučeninu představovanou obecným vzorcem I (dále uvedená jako „sloučenina předkládaného vynálezu“):



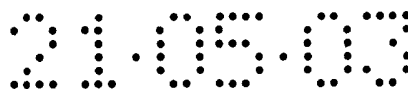
(I),

kde R^1 je atom halogenu, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, R^2 je vodíkový atom, halogenový atom, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nebo R^1 a R^2 společně tvoří oxo, hydroxyimino, alkyloxyimino skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkylidenovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku,

R^3 a R^4 jsou každý vodíkový atom, halogenový atom, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nebo R^3 a R^4 společně tvoří oxo, hydroxyimino, alkyloxyimino skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkylidenovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku,

X je kyslík nebo síra,

Y je $-CR^5R^6-$ kde R^5 a R^6 jsou stejné nebo rozdílné a každý je vodíkový atom, halogenový atom, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, merkaptovou skupinu, alkylothiolovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, guanidylovou skupinu, volitelně



substituovanou fenylovou skupinu, imidazolovou skupinu, indolylovou skupinu, $-NHR^{11}$ (kde R^{11} je vodík, volitelně substituovaná fenylová skupina, volitelně substituovaná pyridylová skupina, *terc.* butoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina), $-CONHR^{12}$ (kde R^{12} je vodík, nebo $-(CH_2)_m-R^{13}$ (kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina)) a $-OR^{14}$ (kde R^{14} je alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu), nebo alkenylová skupina obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogen, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, amino skupinu, aminokarbonylovou skupinu a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku,

nebo $-CR^7R^8-CR^9R^{10}$ - kde R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a každý je vodík, halogen, nebo alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, merkaptovou skupinu, alkylthiolovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, guanidylovou skupinu, volitelně substituovanou fenylovou skupinu, imidazolovou skupinu, indolylovou skupinu, $-NHR^{11}$ (kde R^{11} je vodík, volitelně substituovaná fenylová skupina, volitelně substituovaná pyridylová skupina, *terc.* butoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina), $-CONHR^{12}$ (kde R^{12} je vodík, nebo $-(CH_2)_m-R^{13}$ (kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina)) a $-OR^{14}$ (kde R^{14} je alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu), nebo R^7 a R^9 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojené, tvoří cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu obsahující 4 až 8 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, bicykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nebo



bicykloalkenylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarboxylovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, a

Z je vodík, nebo alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, merkaptovou skupinu, alkythiolovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, guanidylovou skupinu, volitelně substituovanou fenylovou skupinu, imidazolovou skupinu, indolylovou skupinu, $-NHR^{11}$ (kde R^{11} je vodík, volitelně substituovaná fenylová skupina, volitelně substituovaná pyridylová skupina, *tert.*butoxykarboxylová skupina nebo benzyloxykarboxylová skupina), $-CONHR^{12}$ (kde R^{12} je vodík, nebo $-(CH_2)_m-R^{13}$ (kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, methoxykarboxylová skupina, ethoxykarboxylová skupina nebo benzyloxykarboxylová skupina)) a $-OR^{14}$ (kde R^{14} je alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu), nebo Y a Z společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojené, tvoří cyklickou aminovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, aminovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a $-OR^{15}$ (kde R^{15} je alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, aminokarboxylmethylová skupina nebo benzylová skupina) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Nejlepší způsob provedení vynálezu

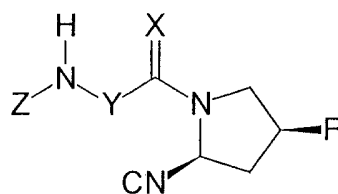
Jiná část předkládaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidinové deriváty obecného vzorce (1) kde R^1 je atom halogenu, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a R^2 , R^3 a R^4 jsou každý vodíkový atom, halogenový atom, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidinové deriváty obecného vzorce (1) kde R^1 je atom fluoru nebo chloru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidinové deriváty obecného vzorce (1) kde R^1 je atom fluoru a R^2 je vodíkový atom, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidinové deriváty obecného vzorce I kde R^1 je atom fluoru a R^2 , R^3 a R^4 jsou každý vodíkový atom, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidinové deriváty obecného vzorce II:



(II),

kde X, Y a Z jsou definované výše, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidinové deriváty obecného vzorce I nebo II kde X je atom kyslíku, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidinové deriváty obecného vzorce I nebo II kde Y je $-CH_2-$, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidinové deriváty obecného vzorce I nebo II kde Y je $-CH_2-$ a Z je větvený nebo cyklický alkyl obsahující 4 až 10 atomů uhlíku, který je volitelně substituovaný alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu a hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidinové deriváty obecného vzorce I nebo II kde Y je $-CH_2-$ a Z je *tert.*butylová skupina, (1-hydroxy-methyl)cyklopentylová skupina nebo (2-hydroxy-1,1-dimethyl)ethylová skupina, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidinové deriváty obecného vzorce I nebo II kde Y je $-CR^5R^6-$ (kde R^5 je vodík) a Z je vodík, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidinové deriváty obecného vzorce I nebo II kde Y je $-CR^5R^6-$ (kde R^5 je vodík, R^6 je větvená cyklická skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku) a Z je vodík, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidinové deriváty obecného vzorce I nebo II kde Y je $-CH[CH(CH_3)_2]-$, $-CH[C(CH_3)_3]-$ nebo $-CH[CH(CH_3)CH_2CH_3]-$ a Z je vodík, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje farmaceutické přípravky, které obsahují jako účinnou složku výše uvedené kyanopyrrolidinové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje výše uvedené farmaceutické přípravky pro prevenci nebo léčbu nemocí nebo stavů, které se dají zlepšit pomocí inhibice dipeptidylpeptidázy IV.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje výše uvedené farmaceutické přípravky kde nemoc nebo stav, který se dá zlepšit pomocí inhibice dipeptidylpeptidázy IV je cukrovka.

Další část předkládaného vynálezu poskytuje výše uvedené farmaceutické přípravky kde nemoc nebo stav, který se dá zlepšit pomocí inhibice dipeptidylpeptidázy IV je imunitní porucha.

V předkládaném vynálezu „řetězec“ znamená nevětvený nebo větvený řetězec.

Halogenový atom představuje atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Alkoxylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku znamená přímou, větvenou nebo cyklickou alkoxylovou skupinu, její příklady jsou methoxy skupina, ethoxy skupina, propoxy skupina, isopropoxy skupina, butoxy skupina, isobutoxy skupina, *terc.*butoxy skupina, cyklopropylmethoxy skupina, pentyloxy skupina a isopentyloxy skupina.

Alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku znamená přímou, větvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu, její příklady jsou methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, *sec.*butylová skupina, *terc.*butylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopropylmethylová skupina, pentylová skupina a isopentylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklobutylmethylová skupina a 1-ethylpropylová skupina.

Alkoxyiminová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku znamená imino skupinu substituovanou přímou, větvenou nebo cyklickou alkoxylovou skupinou, její příklady jsou methoxyiminová skupina, ethoxyiminová skupina, propoxyiminová skupina, isopropoxyiminová skupina, butoxyiminová skupina, isobutoxyiminová skupina, *terc.*butoxyiminová skupina, cyklopropylmethoxyiminová skupina, pentyloxyiminová skupina a isopentyloxyiminová skupina.

Alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná znamená přímou, větvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která je substituovaná nebo není substituovaná, její příklady jsou methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, *sec.*butylová skupina, *terc.*butylová skupina, pentylová skupina a isopentylová skupina, hexylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, nonylová skupina, decylová skupina,

cykloalkylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku (např. cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklobutylmethyllová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina nebo cyklooktylová skupina), cykloalkenylová skupina obsahující 4 až 8 atomů uhlíku (např. cyklobutenylová skupina, cyklopentenyllová skupina, cyklohexenylová skupina, cykloheptenylová skupina nebo cyklooktenylová skupina), bicykloalkylová skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná (např. bicyklopentylová skupina, bicyklohexylová skupina, bicykloheptylová skupina, bicyklooktylová skupina, bicyklononylová skupina nebo bicyklodecyllová skupina), bicykloalkenylová skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná (např. bicyklopentenyllová skupina, bicyklohexenylová skupina, bicykloheptenylová skupina, bicyklooktenylová skupina, bicyklononenyllová skupina nebo bicyklodecenylová skupina), můstková cyklická uhlovodíková skupina (např. adamantylová skupina, bornylová skupina, norbornylová skupina, pinanylová skupina, thujylová skupina, karylová skupina nebo kamfanylová skupina), a alkylová skupina u které je vodíkový atom substituovaný alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogen, hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, merkaptovou skupinu, alkylthiolovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, guanidylovou skupinu, volitelně substituovanou fenylovou skupinu, imidazolovou skupinu, indolylovou skupinu, $-NHR^{11}$ (kde R^{11} je vodík, volitelně substituovaná fenylová skupina, volitelně substituovaná pyridylová skupina, *tert.*butoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina), $-CONHR^{12}$ (kde R^{12} je vodík, nebo $-(CH_2)_m-R^{13}$ (kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina)) a $-OR^{14}$ (kde R^{14} je alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu).

Příklady substituované fenylové skupiny volitelně substituované fenylové skupiny jsou fenylová skupina substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu a přímou nebo větvenou alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku (např. 4-hydroxyfenylová skupina, 3,4-diethoxyfenylová skupina).

Příklady substituované pyridylové skupiny volitelně substituované pyridylové skupiny jsou pyridylová skupina substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující kyanovou skupinu, nitro skupinu, halogen a aminokarbonylovou skupinu (např. 5-kyanopyridin-2-yl, 5-nitropyridin-2-yl, chlorpyridin-2-yl nebo 5-aminokarbonylpyridin-2-yl).

Příklady hydroxyalkylové skupiny obsahující 1 až 5 atomů uhlíku jsou hydroxymethyllová skupina, 1-hydroxyethyllová skupina, 2-hydroxyethyllová skupina, 1-hydroxypropyllová skupina, 2-hydroxypropyllová skupina, 3-hydroxypropyllová skupina, 1-(hydroxymethyl)ethyllová skupina,

1-hydroxy-1-methylethylová skupina, 4-hydroxybutylová skupina a 5-hydroxypentylová skupina.

Příklady alkylthiové skupiny obsahující 1 až 5 atomů uhlíku jsou methylthiová skupina, ethylthiová skupina, propylthiová skupina, isopropylthiová skupina, butylthiová skupina, *terc.*butylthiová skupina a pentythiová skupina.

Alkenylová skupina obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná, znamená přímou, větvenou nebo cyklickou alkenylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, která je substituovaná nebo nesubstituovaná, její příklady jsou alkenylové skupiny (např. vinylová skupina, allylová skupina, propenylová skupina, isopropenylová skupina, butenylová skupina, isobutenylová skupina, pentenylová skupina, hexenylová skupina, heptenylová skupina, oktenylová skupina, cyklopentenylová skupina nebo cyklohexenylová skupina) a alkenylová skupina u které je vodíkový atom substituovaný alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogen, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu a přímou nebo větvenou alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku.

Cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná znamená cykloalkylovou skupinu, která je substituovaná nebo nesubstituovaná, její příklady jsou cykloalkylová skupina (např. cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina nebo cyklooktylová skupina) a cykloalkylová skupina u které je vodíkový atom substituovaný alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogen, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarboxylovou, přímou nebo větvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a přímou nebo větvenou alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku.

Cykloalkenylová skupina obsahující 4 až 8 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná znamená cykloalkenylovou skupinu, která je substituovaná nebo nesubstituovaná, její příklady jsou cykloalkenylová skupina (např. cyklobutenylová skupina, cyklopentenylová skupina, cyklohexenylová skupina, cykloheptenylová skupina nebo cyklooktenylová skupina) a cykloalkenylová skupina, u které je vodíkový atom substituovaný alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogen, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarboxylovou, přímou nebo větvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a přímou nebo větvenou alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku.

Bicykloalkylová skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná znamená bicykloalkylovou skupinu, která je substituovaná nebo nesubstituovaná, její příklady jsou bicykloalkylová skupina (např. bicyklopentylová skupina, bicyklohexylová skupina, bicykloheptylová skupina, bicyklooktylová skupina, bicyklononylová skupina nebo

bicyklodecylová skupina) a bicykloalkylová skupina u které je vodíkový atom substituovaný alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogen, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarboxylovou, přímou nebo větvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a přímou nebo větvenou alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku.

Bicykloalkenylová skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná znamená bicykloalkenylovou skupinu, která je substituovaná nebo nesubstituovaná, její příklady jsou bicykloalkenylová skupina (např. bicyklopentenylová skupina, bicyklohexenylová skupina, bicykloheptenylová skupina, bicyklooktenylová skupina, bicyklononylová skupina nebo bicyklodecenylová skupina) a bicykloalkenylová skupina u které je vodíkový atom substituovaný alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogen, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarboxylovou, přímou nebo větvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a přímou nebo větvenou alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku.

Cyklická aminová skupina obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná znamená cyklickou aminovou skupinu, která má alespoň jeden atom dusíku a volitelně alespoň jeden atom kyslíku a síry v kruhu, a která je substituovaná nebo nesubstituovaná, její příklady jsou cyklická aminová skupina (např. aziridyl, azetidyl, pyrrolidyl, imidazolidyl, oxazolidyl, thiazolidyl, piperidyl, morfolinyl, azabicykloheptyl nebo azabicyklooktylová skupina), cyklická aminová skupina, která je kondenzována s benzenovým jádrem nebo pyridinovým jádrem a cyklická aminová skupina (zahrnující ty, jež jsou kondenzované s benzenovým kruhem nebo pyridinovým kruhem), u které je vodíkový atom substituovaný alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogen, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, přímou nebo větvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a $-OR^{15}$ (kde R^{15} je přímá nebo větvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, aminokarboxymethylová skupina nebo benzylová skupina).

Příklady farmaceuticky přijatelných solí jsou soli s minerálními kyselinami jako je kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, a soli s organickými kyselinami jako je kyselina octová, kyselina oxalová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina fumarová, kyselina maleová, kyselina trifluoroctová nebo kyselina methansulfonová.

Upřednostňované sloučeniny předkládaného vynálezu jsou následující:

Vzhledem k inhibiční účinnosti DPP IV, R^1 je přednostně halogenový atom, zvláště pak atom fluoru. R^2 je přednostně vodík nebo halogenový atom, zvláště pak vodík.

Ve vzorcích (1) nebo (2), když Y je $-\text{CH}_2-$, Z je přednostně alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, volitelně substituovanou fenylovou skupinu a $-\text{NHR}^{11}$ (kde R^{11} je volitelně substituovaná pyridylová skupina). V tomto případě Z je přednostně větvená nebo cyklická alkylová skupina obsahující 4 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, přednostněji pak větvená alkylová skupina obsahující 4 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu a hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 4 až 10 atomů uhlíku nebo adamantylovou skupinu, nejlépe pak *terc.*butylovou skupinu, (1-hydroxymethyl)cyklopentylovou skupinu nebo (2-hydroxy-1,1-dimethyl)ethylou skupinu.

Ve vzorcích (1) nebo (2) je upřednostňováno, když Y je $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ (kde R^5 je atom vodíku, R^6 je volitelně substituovaná alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku) nebo $-\text{CR}^7\text{R}^8-\text{CR}^9\text{R}^{10}-$ (kde R^8 a R^{10} jsou atomy vodíku, R^7 a R^9 dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojené, tvoří cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku), Z je H nebo $-\text{CH}_3$.

V tomto případě je dále upřednostňováno, že když Y je $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ (kde R^5 je atom vodíku, R^6 je větvená nebo cyklická alkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu a $-\text{OR}^{14}$ (kde R^{14} je přímá nebo větvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo benzylová skupina)), Z je H. Dále je upřednostňováno, že když Y je $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ (kde R^5 je atom vodíku, R^6 je větvená nebo cyklická alkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku), Z je H, a obzvláště je upřednostňováno, že když Y je $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-$, $-\text{CH}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]-$ nebo $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]-$, Z je vodík.

Ve vzorcích (1) nebo (2) upřednostňované příklady volitelně substituované cyklické aminové skupiny obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, která jsou tvořené společně pomocí Y a Z s atomem dusíku, ke kterému jsou připojené, jsou pyrrolidylová skupina, piperidylová skupina a cyklická aminová skupina, která je tvořena kondenzační pyrrolidylové skupiny nebo piperidylové

benzenového jádra, a upřednostňované substituenty zahrnují hydroxylovou skupinu nebo $-OR^{15}$ (kde R^{15} je definován výše).

Sloučeniny předkládaného vynálezu mohou inhibovat dipeptidylpeptidázu IV a proto zvyšují účinek inzulínu, zlepšují metabolismus glukózy a mohou přispívat k inhibici metabolismu neuropeptidu Y, inhibovat účinek T-buněk, inhibovat adhezi nádorových buněk na endothelium a působit preventivně proti invazi HIV virů do lymfocytů.

Proto předkládaný vynález poskytuje farmaceutické přípravky pro prevenci nebo léčbu nemocí nebo stavů, jež je možné zlepšit pomocí inhibice dipeptidylpeptidázy IV, například cukrovky (zvláště typ 2), imunitních nemocí, artritidy, obezity, osteoporózy, stavy glukózové tolerance, benigní prostatické hypertrofie nebo nemocí kůže.

Farmaceutický přípravek pro imunitní nemoci zahrnuje imunosupresory pro transplantaci tkání, například inhibitory uvolňování cytokinů při různých autoimunitních nemocech jako je zánětlivá enteritis, roztroušená skleróza nebo chronická revmatická artritida (RA), léčiva vhodná pro prevenci nebo léčbu AIDS pomocí prevence invaze HIV do T-buněk, léčiva pro odstranění metastází, zvláště odstranění metastází prsních a prostatických nádorů v žaludku.

Farmaceutický přípravek předkládaného vynálezu může být podáván systematicky nebo lokálně, nebo orálně nebo parenterálně stejně jako rektálně, subkutánně, svalově, intravenózně nebo perkutánně. Pro použití sloučenin předkládaného vynálezu jako farmaceutických přípravků, jakákoliv forma dávkování může být vhodně vybrána jako nutná z pevných přípravků, kapalných přípravků a jiných přípravků. Farmaceutický přípravek předkládaného vynálezu může být vyroben kombinací sloučeniny předkládaného vynálezu s farmaceuticky přijatelným nosičem. Specificky se mohou vyrábět tabletky, pilulky, kapsle, granule, prášky, jemné prášky, roztoky, emulze, suspenze nebo injekční přípravky tak, že se přidá vhodná pomocná látka, plnidlo, vazivo, dezintegrátor, potahovací činidlo, cukerné potahovací činidlo, pH modulátor, rozpouštěcí činidlo, nebo vodné nebo nevodné rozpouštědlo podle konvenčních farmaceutických technik. Pomocné látky a plnidla obsahují laktózu, stearát hořečnatý, škrob, talek, želatinu, agar, pektin, arabskou gumu, olivový olej, sezamový olej, kakaové máslo, ethylenglykol a jiné konvenční materiály.

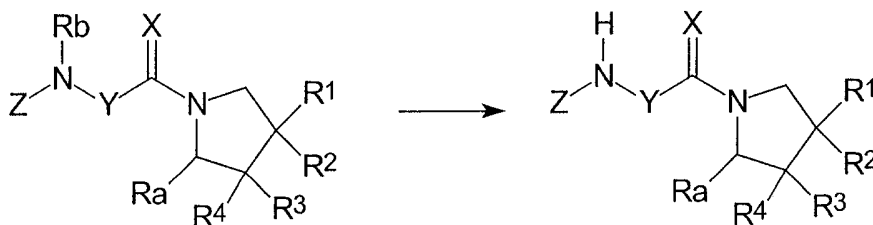
Dále sloučeniny předkládaného vynálezu mohou být připravené ve formě inkluzních sloučenin s α -, β - nebo γ -cyklodextrinem, nebo methylovaným cyklodextrinem.

Dávka sloučeniny předkládaného vynálezu závisí na nemoci, podmínkách, hmotnosti těla, věku, pohlaví, cestě podání, ale dávka pro dospělé je přednostně od 1 do 1000 mg/kg hmotnosti těla a den pro orální podání, zvláště přednostně od 10 do 200 mg/kg hmotnosti těla a den a může být podána najednou nebo po částech.

Sloučenina obecného vzorce I může být připravená obecným postupem přípravy.

Obecný způsob přípravy

Reakční schéma 1



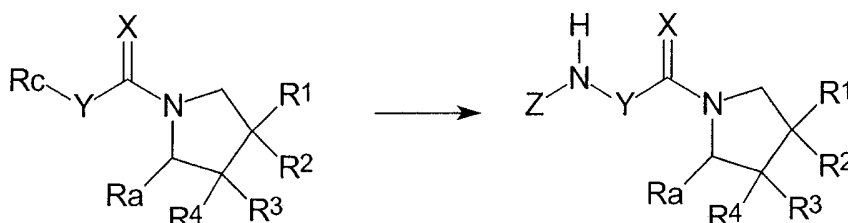
kde X, Y, Z, R¹, R², R³ a R⁴ jsou definované výše, Ra je kyanová skupina, aminokarbonylová skupina nebo alkoxykarbonylová skupina a Rb je ochranná skupina aminové skupiny.

Odstranění ochranné skupiny se může provést způsobem popsáním v *Protective Groups in Organic Synthesis* od Theodora W. Greene a Peter G. M. Wu Ts.

Například sloučenina, kde Rb je skupina, která je odstranitelná kyselinou (např. *tert.*butoxykarbonyl, trityl nebo *o*-nitrobenzensulfenyl) může být odstraněná pomocí kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, trifluoroctová kyselina, *p*-toluensulfonová kyselina nebo methansulfonová kyselina. V tomto případě se odstranění provede použitím kyseliny, která je naředěná nebo rozpuštěná v organickém rozpouštědle nebo vodě. Reakce se provádí při teplotě od -50 do 50 °C. Příklady organických rozpouštědel jsou ethanol, methanol, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid, dichlormethan, chloroform a 1,2-dichlorethan. Dále například sloučenina, kde Rb je skupina odstranitelná hydrogenací (např. benzyloxykarbonyl) může být odstraněná hydrogenací při použití kovového katalyzátoru (např. paladium). Použité rozpouštědla zahrnují inertní rozpouštědla (např. ethanol, methanol, tetrahydrofuran, nebo ethylacetát). Reakce je prováděna při teplotě 0 až 100 °C. Tato reakce se může provést také pomocí plynného vodíku nebo použitím kombinace činidel (např. mravenčí kyselina-mravenčan amonný). Příklad sloučeniny, kde Rb je ochranná skupina odstranitelná bázi (např. fluorenyloxykarbonyl), se může skupina odstranit bázi (např. diethylamin, piperidin, amoniak, hydroxid sodný nebo uhličitán draselný). Tyto báze se mohou použít přímo nebo po naředění, rozpuštění nebo suspenzování v rozpouštědle. V tomto případě příklady použitých rozpouštědel jsou voda, ethanol, methanol, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid, dichlormethan, chloroform a 1,2-dichlorethan. Reakce je prováděna při teplotě 0 až 100 °C. Sloučeniny, kde Rb je ochranná skupina odstranitelná kovovým katalyzátorem (např. allylkarbonyl), se může

skupina odstranit např. tetrakis(trifenylfosfin)paladiem jako katalyzátorem nebo činidlem v inertním rozpouštědle (např. dichlormethan, chloroform nebo tetrahydrofuran). Reakce je prováděna při teplotě 0 až 100 °C.

Reakční schéma 2



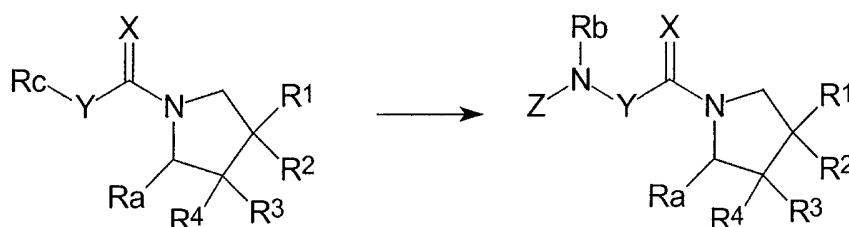
kde X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ a Ra jsou definované výše, Rc je odštěpitelná skupina (např. halogen nebo sulfonyloxyová skupina) nebo skupina schopná být konvertována na odštěpitelnou skupinu.

Například sloučenina, kde Rc je odštěpitelná skupina (např. chlor, brom, jód, methansulfonylová skupina nebo *p*-toluensulfonyloxy skupina) může být podstoupena substituční reakci za použití primárního aminu (Z-NH₂) (např. ethylamin, isopropylamin, *tert*.butylamin, benzylamin, substituovaný benzylamin, fenethylamin, substituovaný fenethylamin nebo 2-(substituovaný pyridylamino)ethylamin). V tomto případě se amin použije v přebytku nebo alternativně se dále může přidat báze. Příklady bází, které se mohou přidat jsou aminy (např. triethylamin nebo diisopropylethylamin) nebo anorganická báze (např. uhličitán draselný). Je-li potřeba, například se může přidat jodid sodný pro nastartování reakce. Reakční rozpouštědlo zahrnuje inertní rozpouštědlo jako je N,N-dimethylformamid, tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan nebo chloroform. Reakce je prováděna při teplotě 0 až 100 °C.

Příklad skupiny představované Rc, schopné konverze na odštěpitelnou skupinu je hydroxylová skupina, v tomto případě výše uvedená reakce se může provést po chloraci, bromaci, jodaci, methansulfonaci, *p*-toluensulfonaci a podobně. Příklady chlorace jsou způsoby používající chlorid uhličitý a trifenylfosfin, způsob používající thionylchlorid nebo oxychlorid fosforu a způsob substituce odštěpitelné skupiny pomocí chloridu lithného nebo podobně po vzniku odštěpitelné skupiny s tosylchloridem, atd. Tyto reakce se mohou provést při použití reakčního rozpouštědla jako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform nebo N,N-dimethylformamid, při teplotě -50 až 100 °C. Příklad bromace je způsob používající bromid uhličitý a trifenylfosfin. Tato reakce se může provést při použití inertního reakčního rozpouštědla jako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform nebo N,N-dimethylformamid, při

teplotě -50 až 50 °C. Příklad jodace je způsob používající jodid, trifenylfosfin a imidazol. Tato reakce se může provést při použití inertního reakčního rozpouštědla jako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform nebo N,N-dimethylformamid, při teplotě -50 až 100 °C. Methansulfonace a *p*-toluensulfonace se mohou provést způsobem, který používá methansulfonylchlorid a *p*-toluensulfonylchlorid. V tomto případě se může volitelně přidat vhodná báze. Příklady přidávané báze jsou aminy (např. triethylamin nebo diisopropylethylamin) a anorganická báze (např. uhličitan draselný). Jako reakční rozpouštědlo se použije inertní rozpouštědlo (např. N,N-dimethylformamid, tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform nebo 1,2-dichlorethan), a reakce se provede při teplotě -50 až 50 °C.

Reakční schéma 3

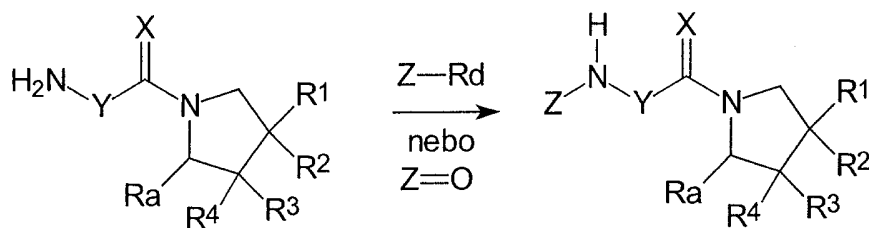


kde X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ a Ra, Rb a Rc jsou definované výše.

Například, sloučenina, kde Rc je odštěpitelná skupina (např. chlor, brom, jód, methansulfonylová skupina nebo *p*-toluensulfonyloxy skupina) může být podstoupena substituční reakci za použití sloučeniny vzorce Z-NH-Rb (kde Z a Rb jsou definované výše). V tomto případě se použije jako báze například hydroxid sodný, *tert*.butoxid draselný, *n*-butyllithium nebo diisopropylamid lithný. Jako rozpouštědlo se může použít N,N-dimethylformamid, tetrahydrofuran nebo dioxan. Reakce je prováděna při teplotě -50 až 50 °C.

Příklad skupiny představované Rc, schopné konverze na odštěpitelnou skupinu je hydroxylová skupina. V tomto případě výše uvedená reakce se může provést po chloraci, bromaci, jodaci, methansulfonaci nebo *p*-toluensulfonaci, jak je uvedeno na reakčním schématu 2.

Reakční schéma 4

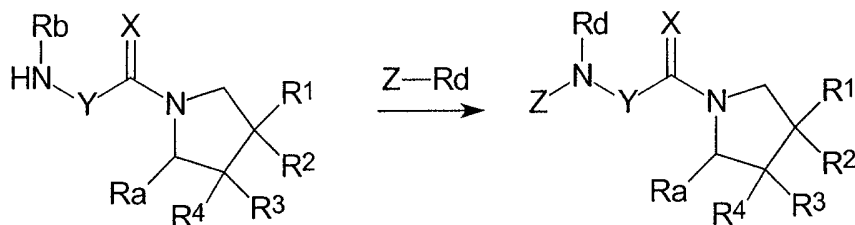


kde X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ a Ra jsou definované výše, Rd je odštěpitelná skupina jako je halogen nebo sulfonyloxyová skupina.

Je-li použit Z-Rd, aminová skupina látky může reagovat s Z-Rd za vzniku žádané sloučeniny. Například sloučenina, kde Rd je chlor, brom, jód, methansulfonylová skupina nebo *p*-toluensulfonyloxy skupina nebo podobně, může reagovat s aminoskupinou látky v přítomnosti vhodné báze. Příklady bází, které se mohou přidat jsou aminy (např. triethylamin nebo diisopropylethylamin) nebo anorganická báze (např. uhličitán draselný). Příklady reakčního rozpouštědla jsou N,N-dimethylformamid, tetrahydrofuran nebo dioxan. Reakce je prováděna při teplotě 0 až 100 °C.

Dále, když se použije Z=O (aldehyd nebo keton), tak se reakce může provést za použití primární aminové skupiny látky za podmínek pro vhodný redukční způsob. Použitý redukční způsob zahrnuje hydrogenaci za použití redukčního činidla (např. borhydrid sodný nebo kyanoborhydrid sodný) nebo paladia. Jako reakční rozpouštědlo se použije inertní rozpouštědlo (např. ethanol, methanol, tetrahydrofuran, dioxan nebo voda). Reakce se provede při teplotě -20 až 100 °C.

Reakční schéma 5

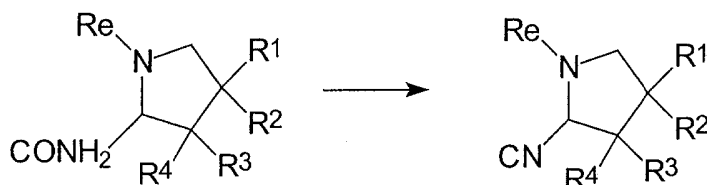


kde X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, Ra, Rb a Rd jsou definované výše.

Ochranná amino skupina látky reaguje s Y-Rd za vzniku požadované sloučeniny. V tomto případě se použije jako báze například hydroxid sodný, *terc.* butoxid draselný, *n*-butyllithium a

diisopropylamid lithný. Jako rozpouštědlo se může použít N,N-dimethylformamid, tetrahydrofuran nebo dioxan. Reakce je prováděna při teplotě -50 až 50 °C.

Reakční schéma 6



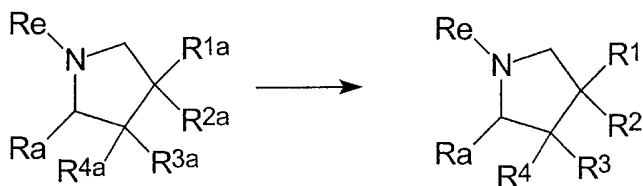
kde Re je $-C(=X)-Y-NH-Z$, $-C(=X)-Y-N(Rb)-Z$, $-C(=X)-Y-Rc$ nebo Rb, a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, Z, Rb a Rc jsou definované výše.

Aminokarbonylová skupina se může konvertovat na kyano skupinu pomocí obecné dehydratace, příklad je způsob používající trifluoroctový anhydrid. Jako reakční rozpouštědlo se použije inertní rozpouštědlo jako je dichlormethan, chloroform, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, dioxan nebo N,N-dimethylformamid. V tomto případě se může použít báze (např. triethylamin nebo diisopropylethylamin, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný) je-li to nutné. Reakce se provede při teplotě -50 až 50 °C.

Jiný příklad je způsob používající oxychlorid fosforu. V tomto případě se použije rozpouštědlo jako je dichlormethan, chloroform, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, dioxan nebo pyridin. Mohou být použity samostatně nebo v kombinaci dvou těchto rozpouštědel. Reakce se provede přidáním imidazolu, atd., při teplotě -50 až 50 °C.

Další příklad je způsob používající kyanurový chlorid a N,N-dimethylformamid. V tomto případě se použije rozpouštědlo jako je dichlormethan, chloroform, 1,2-dichlorethan, tetrahydrofuran, dioxan nebo pyridin. Mohou být použity samostatně nebo jako kombinace alespoň dvou těchto rozpouštědel. Reakce se provede při teplotě -50 až 50 °C.

Reakční schéma 7



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R_a jsou definované výše a R^1_a , R^2_a , R^3_a a R^4_a jsou stejné jako R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , nebo skupiny schopné konvertovat na R^1 , R^2 , R^3 a R^4 .

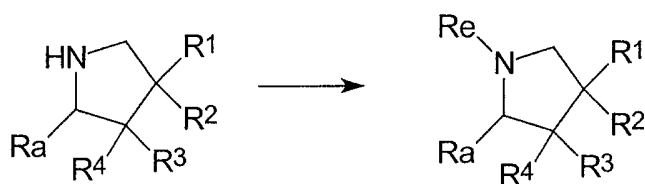
Příklad modifikace pyrrolidinového kruhu je konverze substituentů. Například sloučenina, kde jeden z R^1_a , R^2_a , R^3_a a R^4_a je hydroxylová skupina podstoupí halogenaci za vzniku sloučeniny fluoru, chloru nebo bromu nebo podobně. Detailněji příklady fluorace jsou způsoby používající trifluorid diethylaminosíry, trifluorid dimethylsíry, atd. Tyto reakce startují při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ až teplotě místnosti a pokračují při pokojové teplotě až $50\text{ }^\circ\text{C}$ při použití inertního rozpouštědla jako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform, 1,2-dichlorethan nebo toluen. Jiný příklad fluorace je způsob konverze hydroxylové skupiny na odštěpitelnou skupinu, následující konverzi na atom fluoru. Konverze na odštěpitelnou skupinu je provedena stejným způsobem jak je uvedeno v reakčním schématu 2. Po konverzi na odštěpitelnou skupinu zahrnuje způsob konverze na atom fluoru reakci s tetrabutylamonium fluoridem, fluoridem cesným nebo podobně. Tyto způsoby mohou být provedené při použití inertního rozpouštědla jako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform, N,N-dimethylformamid nebo voda při teplotě -50 až $100\text{ }^\circ\text{C}$.

Příklady chlorace jsou způsob používající chlorid uhličitý a trifenylfosfin, způsob používající thionylchlorid a oxychlorid fosforu a způsob konverze na odštěpitelnou skupinu používající tosylchlorid, atd. a substituci pomocí chloridu lithného, atd. Tyto reakce mohou být provedené při použití inertního rozpouštědla jako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform a N,N-dimethylformamid při teplotě -50 až $100\text{ }^\circ\text{C}$.

Další příklad je způsob stérické inverze hydroxylové skupiny, příklad je Mitsunobuova reakce. při této reakci hydroxylová skupina reaguje s diethylazodikarboxylátem, trifenylfosfinem a karboxylovou kyselinou jako je kyselina octová, za vzniku stericky invertního esteru, který je pak hydrolyzován za vzniku invertní hydroxylové skupiny. Tato reakce je provedená při použití inertního rozpouštědla jako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform a N,N-dimethylformamid při teplotě -50 až $50\text{ }^\circ\text{C}$.

Sloučeniny kde R^1 a R^2 , nebo R^3 a R^4 společně tvoří oxo mohou být připravené oxidací sloučeniny kde jeden z R^1_a , R^2_a , R^3_a a R^4_a je hydroxylová skupina. Příklady oxidace jsou způsob používající chromanové oxidanty (např. pyridiumchlorochroman nebo pyridiumdichroman) a DMSO oxidační způsob používající aktivační činidla (např. dimethylsulfoxid a oxalylchlorid), Například reakce používající pyridiumchlorochroman může být provedena při použití inertního rozpouštědla jako je dichlormethan, chloroform, N,N-dimethylformamid, tetrahydrofuran nebo dioxan při teplotě 0 až $50\text{ }^\circ\text{C}$.

Reakční schéma 8



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Re a Ra jsou definované výše.

1-H-pyrrolidinový derivát nebo jeho sůl je podstoupena kondenzací za vzniku aminové skupiny, thioamidové skupiny nebo karbamátové skupiny. Například amidace se může provést za použití halogenidu (např. acylchloridu nebo acylbromidu) v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan, chloroform, 1,2 dichlorethan, tetrahydrofuran, dioxan, toluen nebo ethylacetát. V tomto případě se může použít báze (např. triethylamin nebo diisopropylethylamin) soli organických kyselin (např. 2-ethylenhexanoát sodný nebo 2-ethylenhexanoát draselný) a anorganická báze (např. uhličitan draselný). Reakce se provede při teplotě -50 až 100 °C. Jiná amidace se může provést za použití aktivovaného esteru jako je 1-benzotriazolester nebo sukcinimidylester v reakčním rozpouštědle (např. dichlormethan, chloroform, 1,2-dichlorethan, N,N-dimethylformamid, tetrahydrofuran, dioxan, toluen nebo ethylacetát). Reakce se provede při teplotě -50 až 50 °C.

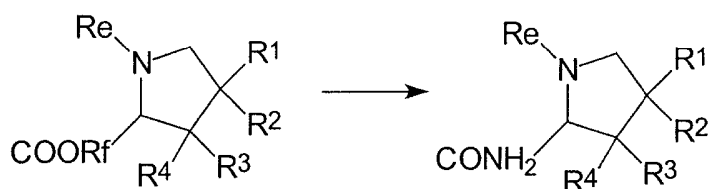
Další amidace se může provést za použití karboxylové kyseliny a kondenzačního činidla pro dehydrataci. Příklady kondenzačního činidla pro dehydrataci jsou 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochlorid, dicyklohexylkarbodiimid, difenylfosforylazid a karbonyldiimidazol. Je-li nutné, může se použít aktivační činidlo (např. 1-hydroxybenzotriazol nebo hydroxysukcinimid). Příklady reakčních rozpouštědel jsou dichlormethan, chloroform, 1,2-dichlorethan, N,N-dimethylformamid, tetrahydrofuran, dioxan, toluen nebo ethylacetát. V tomto případě se může použít báze, jako jsou například aminy (např. triethylamin nebo diisopropylethylamin) soli organických kyselin (např. 2-ethylenhexanoát sodný nebo 2-ethylenhexanoát draselný) a anorganická báze (např. uhličitan draselný). Reakce se provede při teplotě -50 až 50 °C.

Další amidace se může provést za použití směsi anhydridu kyseliny získaného z karboxylové kyseliny a chlorkarboxylového esteru. Rozpouštědlo pro reakci zahrnuje inertní rozpouštědla jako jsou tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform, N,N-dimethylformamid, toluen nebo ethylacetát. V tomto případě se může použít báze, jako jsou například aminy (např. triethylamin nebo diisopropylethylamin) soli organických kyselin (např.

2-ethylenhexanoát sodný nebo 2-ethyl-enhexanoát draselný) a anorganická báze (např. uhličitan draselný). Reakce se provede při teplotě -50 až 50 °C.

Ochrana aminové skupiny se může provést za použití *diterc.*butyldikarboxylátu, benzyلكarbonylchloridu nebo fluorenylmetoxykarbonylchloridu v přítomnosti vhodné báze. Příklady báze jsou aminy (např. triethylamin nebo diisopropylethylamin) a anorganická báze (např. uhličitan draselný). Rozpouštědlo pro reakci zahrnuje inertní rozpouštědla jako jsou tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform, N,N-dimethylformamid, toluen, ethylacetát nebo voda. Reakce se provede při teplotě -50 až 50 °C.

Reakční schéma 9



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a Re jsou definované výše a Rf je vodík, nižší alkyl, benzyl allyl, atd.

Způsob je konverze karboxylové skupiny, její soli nebo esteru na aminokarbonylovou skupinu. Když je sloučenina kde COORf je karboxylová skupina nebo její sůl použita jako výchozí látka, může se při syntéze použít amoniak za obvyklých podmínek pro amidaci. Příklad amidace je způsob konverze karboxylové skupiny nebo její soli na kyselý chlorid za použití thionylchloridu, oxychloridu fosforu nebo oxalychloridu, a následná kondenzace s amoniakem. Příklady rozpouštědla pro reakci zahrnují inertní rozpouštědla jako jsou tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform, 1,2-dichlorethan, N,N-dimethylformamid, toluen nebo ethylacetát. Reakce se provede při teplotě -50 až 50 °C.

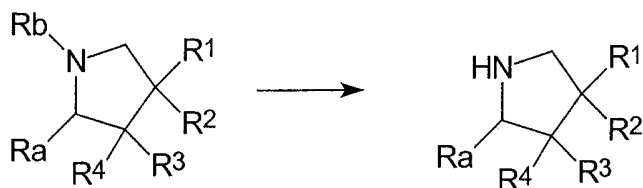
Další amidace se může provést za použití kondenzačního činidla pro dehydrataci amoniaku. Při této reakci je použito kondenzačního činidla jako je 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochlorid, dicyklohexylkarbodimid, difenylfosforylazid a karbonyldiimidazol. Je-li nutné, může se použít aktivační činidlo (např. 1-hydroxybenzotriazol nebo hydroxysukcinimid). Příklady reakčních rozpouštědel jsou inertní rozpouštědla jako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform, 1,2-dichlorethan, N,N-dimethylformamid, toluen, ethylacetát nebo acetonitril. Reakce se provede při teplotě -50 až 50 °C.

Další amidace se může provést za použití směsi anhydridu kyseliny (získaného z karboxylové kyseliny a chlorkarboxylového esteru) a amoniaku. Rozpouštědlo pro reakci zahrnuje inertní rozpouštědla jako jsou tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform,

1,2-dichlorethan, N,N-dimethylformamid, toluen nebo ethylacetát. Reakce se provede při teplotě -50 až 50 °C.

Konverze COORf (který je esterem) sloučeniny na aminokarbonylovou skupinu se může provést přímou reakcí s amoniakem nebo se může provést konverzí esteru na karboxylovou kyselinu nebo její sůl a následující konverzi karboxylové kyseliny na aminokarbonylovou skupinu podle výše uvedeného způsobu. Konverze esteru na karboxylovou skupinu nebo její sůl je provedena podle způsobu popsaném v *Protective Groups in Organic Synthesis* od Theodora W. Greene a Peter G. M. Wu Ts. Konverze přímou reakcí s amoniakem je provedena za použití plynného amoniaku nebo vodného amoniaku v rozpouštědle (např. voda, methanol, ethanol, tetrahydrofuran, dioxan, dichlormethan, chloroform, N,N-dimethylformamid nebo toluen) nebo bez rozpouštědla při teplotě 0 až 100 °C, a je-li nutné s těsněním pro zamezení odpařování amoniaku.

Reakční schéma 10



kde R¹, R², R³, R⁴, Ra a Rb jsou definované výše.

Rb (což je ochranná skupina aminové skupiny) může být odstraněna například podle způsobu popsaném v reakčním schématu 1. Výsledný amin může být získán jako báze nebo kyselá sůl. Příklady použitelných vhodných kyseliny jsou kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, trifluoroctová kyselina, *p*-toluensulfonová kyselina, methansulfonová kyselina a kyselina octová.

Příklady provedení vynálezu

Předkládaný vynález je podrobněji ilustrován následujícími srovnávacími příklady, příklady a pokusy, které však neomezují vynález.

Srovnávací příklad 1

Syntéza (2S,4S)-1-(*tert*.butoxykarbonyl)-4-fluorpyrrolidin-2-karboxylové kyseliny

Podle *Tetrahedron Letter* 39 (10), 1169 až 1172 (1998), byla požadovaná látka (4,5 g), která je počáteční látka příkladu 1(1), získaná z methyl(2S,4S)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-karboxylátu (6,8 g) ve dvou krocích.

Srovnávací příklad 2

Syntéza (2S,4R)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4-fluorpyrrolidin-2-karboxylové kyseliny

Podle *Tetrahedron Letter* 39 (10), 1169 až 1172 (1998), byla požadovaná látka (350 mg), která je počáteční látka příkladu 3(1), získaná z methyl(2S,4S)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-karboxylátu (500 mg) ve dvou krocích.

Srovnávací příklad 3

Syntéza (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrrolidinu

V dioxanu (50 ml) byla suspendována (2S,4S)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-karboxylová kyselina (2,31 g) a 1-hydroxybenzotriazol monohydrát (1,51 g) a pak byl přidán za chlazení na ledu 1-(3,3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (2,11 g) a 25% vodný amoniak (0,68 ml). Teplota byla postupně upravena na teplotu místnosti a pak byla směs míchána přes noc. Reakční roztok byl koncentrován za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze chloroform:methanol 100:3 až 100:7) za výtěžku požadované sloučeniny (2,19 g) jako bezbarvého prášku.

Příklad 1

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4-fluorpyrrolidinu

V acetonitrilu (50 ml) byl rozpuštěna (2S,4S)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4-fluorpyrrolidin-2-karboxylová kyselina (4,5 g) získaná podle srovnávacího příkladu 1, pak byl přidán za chlazení na ledu 1-hydroxybenzotriazol monohydrát (3,6 g) a 1-(3,3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (4,5 g). Teplota byla postupně zvyšována a pak byla směs míchána přes noc při teplotě místnosti. Reakční roztok byl opět ochlazen, byl přidán 25 % vodný amoniak (5 ml) a bylo pokračováno v míchání při chlazení po dobu 30 minut a pak při teplotě místnosti po 30 minut. K reakčnímu roztoku byl přidán acetonitril (50 ml) a nerozpustný zbytek byl odstraněn filtrací. Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze hexan:ethylacetát 4:1 až 1:5). K získanému eluátu byl přidán hexan za vzniku požadované sloučeniny (4,2 g) jako bezbarvého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 255 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 231 ([M-H]⁻).

(2) Syntéza (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Ve směsi 4M kyseliny chlorovodíkové a dioxanu (45 ml) byl suspendován (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-(*tert.*butoxykarbonyl)-4-fluorpyrrolidin (4,2 g) a po míchání při teplotě místnosti po 2 hodinách byl reakční roztok koncentrován za sníženého tlaku. Ke zbytku byl přidán toluen (50 ml) následován koncentrací za sníženého tlaku. Toto bylo opakováno třikrát za vzniku požadované sloučeniny (3,1 g) jako bezbarvého prášku. Tento meziprodukt byl použit pro další reakci bez čištění.

(3) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidinu

V tetrahydrofuranu (40 ml) a N,N-dimethylformamidu (10 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluorpyrrolidinhydrochlorid (2,4 g) a (2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanová kyselina a pak byl přidán za chlazení na ledu 1-hydroxybenzotriazol monohydrát (2,6 g) a 1-(3,3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (3,3 g) a diisopropylethylamin (2,5 ml). Teplota byla postupně zvyšována a pak byla směs míchána přes noc při teplotě místnosti. Reakční roztok byl koncentrován za sníženého tlaku a ke zbytku byla přidána voda. Získaná prášek byl získán filtrací a čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze hexan:ethylacetát 4:1 až 1:4) za vzniku požadované sloučeniny (6,9 g) jako světlé žluté amorfnní látky.

MS (ESI poz.) m/z: 490 ($[M+Na]^+$).

(4) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidinu

V tetrahydrofuranu (70 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidin (6,9 g) a pak byl přidán za chlazení na ledu anhydrid kyseliny trifluoroctové (4,0 ml), a následovalo míchání při chlazení na ledu po 1,5 hodiny. Reakční roztok byl koncentrován za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze hexan:ethylacetát 8:1 až 3:2) za vzniku požadované sloučeniny (6,2 g) jako světlé žluté amorfnní látky.

MS (ESI poz.) m/z: 472 ($[M+Na]^+$).

(5) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

V 1,2-dichlormethanu (90 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidin (6,2 g) a pak byl přidán za chlazení na ledu diethylamin (10 ml), a následovalo míchání při chlazení na ledu po 30 minut a pak při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Reakční roztok byl koncentrován za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn ve směsi diethyletheru (100 ml), tetrahydrofuranu (50 ml) a chloroformu

(50 ml) a pak byla přidána za chlazení na ledu směs 4M kyseliny chlorovodíkové a dioxanu (4,0 ml). Výsledná sůl byla filtrována a promyta diethyletherem. Výsledný prášek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze chloroform:methanol:25% vodný amoniak 40:1:0,1 až 25:1:0,1). Získaný eluát byl rozpuštěn v chloroformu a po přidání směsi 4M kyseliny chlorovodíkové a dioxanu (4,0 ml) za chlazení na ledu byla výsledná sůl filtrována, promyta chloroformem a sušena za sníženého tlaku za vzniku požadované sloučeniny (2,9 g) jako bezbarvého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 228 ($[M+H]^+$), 250 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 262 ($[M-Cl]^-$).

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ , 8,59 (3H, br s), 5,54 (1H, br d, $J = 52,1$ Hz), 5,06 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 4,07 až 3,77 (3H, m), 2,55 až 2,34 (2H, m), 1,88 (1H, m), 1,61 (1H, m), 1,17 (1H, m), 0,94 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,88 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

Příklad 2

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrobromidu

V ethanolu (1 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidin (0,5 g) získaný v příkladu 1, roztok byl přidán k ledem chlazenému ethanolovému roztoku (2 ml) 48 % kyseliny bromovodíkové (0,26 ml). Dále byl přidán ethanol (2 ml) a pentan (3 ml) a vysrážené krystaly byly zfiltróvány. Získané krystaly byly rozpuštěné v methanolu (1,75 ml) a přidány do 2-propanolu (14 ml) chlazeného ledem. Pak byl přidán pentan (3,5 ml) a mícháno. Vysrážené krystaly byly zfiltróvány za vzniku požadované sloučeniny (0,28 g) jako bezbarvého prášku.

Analytické výpočty pro $C_{11}H_{18}FN_3O \cdot HBr$: C 42,87, H 6,21, N 13,63, Br 25,93, F 6,16. Nalezené hodnoty C 42,98, H 6,26, N 13,54, Br 25,85, F 6,15.

Příklad 3

Syntéza (2S,4R)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-(*tert*.butoxykarbonyl)-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému příkladu 1 (1) byla získána požadovaná sloučenina (270 mg) jako bezbarvá gumovitá látka z (2S,4R)-1-(*tert*.butoxykarbonyl)-4-fluorpyrrolidin-2-karboxylové kyseliny (370 mg) připravené ve srovnávacím příkladě 2.

MS (ESI poz.) m/z: 255 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 231 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidinu

Ve směsi 4M kyseliny chlorovodíkové a dioxanu (3 ml) byl suspendován (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-(*tert.*butoxykarbonyl)-4-fluorpyrrolidin (260 mg) a po míchání při teplotě místnosti po 2 hodinách byl reakční roztok koncentrován za sníženého tlaku. Ke zbytku byl přidán chloroform (10 ml) následován koncentrací za sníženého tlaku. Toto bylo opakováno třikrát. Výsledný zbytek, (2S,3S)-2-(fluorenyl-methoxykarbonylamino)-3-methyl-pentanová kyselina (400 mg), byla rozpuštěna v N,N-dimethylformamidu (5 ml) a pak byl přidán za chlazení na ledu 1-hydroxybenzotriazol monohydrát (210 mg) a 1-(3,3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (260 mg) a diisopropyl-ethylamin (0,20 ml). Teplota byla postupně zvyšována a pak byla směs míchána přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla promyta 0,1 M vodnou kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný a po odstranění sušící látky filtrací koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze hexan:ethylacetát 1:1 až 1:4) za vzniku požadované sloučeniny (450 mg) jako bezbarvé amorfnní látky.

MS (ESI poz.) m/z: 490 ($[M+Na]^+$).

(3) Syntéza (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému příkladu 1 (4) byla získána požadovaná sloučenina (330 mg) jako světle žlutá amorfnní látka z (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenyl-methoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidinu (440 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 472 ($[M+Na]^+$).

(4) Syntéza (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému příkladu 1 (5) byla získána požadovaná sloučenina (60 mg) jako bezbarvý prášek z (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidinu (320 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 228 ($[M+H]^+$), 250 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 262 ($[M-H]^-$).

Příklad 4

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[2-[(5-nitropyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-4-fluorpyrrolidinmaleátu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-bromacetyl-4-fluorpyrrolidinu

V tetrahydrofuranu (10 ml) byl suspendován (2S,4S)-2-aminokarbonyl-4-fluorpyrrolidinhydrochlorid (650 mg) získaný podle příkladu 1 (2), pak byl přidán za chlazení na ledu 2-ethylhexanoát (1,6 g) a následovalo míchání po jednu hodinu. Byl přidán bromacetylbromid (0,37 ml) a bylo pokračováno v míchání při chlazení po dobu 30 minut a pak při teplotě místnosti po 60 minut. K reakčnímu roztoku byl přidán chloroform-methanol (10:1, 50 ml) následovaný mícháním při teplotě místnosti po dobu 15 minut. Vysrážená sůl byla filtrována a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku. Výsledný zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze chloroform:methanol 40:1 až 25:1) za vzniku požadované sloučeniny (570 mg) jako bezbarvé amorfni látky.

MS (ESI poz.) m/z: 275 ($[M+Na]^+$), 277 ($[M-Na]^+$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

V tetrahydrofuranu (6 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-bromacetyl-4-fluorpyrrolidin (560 mg) a pak byl přidán za chlazení na ledu anhydrid kyseliny trifluoroctové (0,61 ml), a následovalo míchání při chlazení na ledu 1 hodinu. Reakční roztok byl koncentrován za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze chloroform:methanol 50:1 až 30:1) za vzniku požadované sloučeniny (540 mg) jako bezbarvé látky.

MS (ESI poz.) m/z: 257 ($[M+Na]^+$), 259 ($[M+Na]^+$).

(3) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[2-[(5-nitropyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-4-fluorpyrrolidinmaleátu

V tetrahydrofuranu (10 ml) byl rozpuštěna 2-(2-aminoethylamino)-5-nitropyridin (580 mg) pak byl přidán za chlazení na ledu tetrahydrofuranový roztok (2,5 ml) (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (250 mg). Teplota byla postupně zvyšována a pak byla směs míchána přes noc při teplotě místnosti. Reakční roztok byl koncentrován za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze chloroform:methanol 50:1 až 25:1). Získaný zbytek byl rozpuštěn v ethanolu (1 ml) a byl přidán ethanolový roztok (1 ml) kyseliny maleové (52 mg). K reakčnímu roztoku byl přidán diethylether a pak po odstranění supernatantu byl precipitát promyt diethyletherem. Zbytek byl sušen za sníženého tlaku za vzniku požadované sloučeniny (160 mg) jako žlutého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 337 ($[M+H]^+$), 359 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 335 ($[M-H]^-$).

Příklad 5

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[2-[(5-kyanopyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-4-fluorpyrrolidinmaleátu

Podle způsobu podobnému v příkladu 4(3) byla požadovaná sloučenina získána jako bezbarvý prášek z 2-(2-aminoethylamino)-5-kyanopyridinu (520 mg) s (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (250 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 317 ($[M+H]^+$), 339 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 315 ($[M-H]^-$).

Příklad 6

Syntéza (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-methoxy-pyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza methyl-(2S,4R)-1-(*terc.* butoxykarbonyl)-4-methoxypyrrolidin-2-karboxylátu

V N,N-dimethylformamidu (4 ml) a dichlormethanu (1 ml) byl rozpuštěn (2S,4R)-1-(*terc.* butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-karboxylát (400 mg) a methyljodid (0,12 ml), pak byl přidán za chlazení na ledu 65% hydrid sodný (olej, 60 mg). Teplota byla postupně zvyšována na teplotu místnosti a pak byla směs míchána přes noc. Reakční směs byla nalita do nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného a extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem thiosulfátu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný a po odstranění sušící látky filtrací koncentrována za sníženého tlaku. Výsledný zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze hexan:ethylacetát 8:1 až 4:1) za vzniku požadované sloučeniny (330 mg) jako bezbarvé olejové látky.

MS (ESI poz.) m/z: 282 ($[M+Na]^+$).

(2) Syntéza (2S,4R)-1-(*terc.* butoxykarbonyl)-4-methoxypyrrolidin-2-karboxylové kyseliny

V acetonitrilu (3 ml) byl rozpuštěn methyl-(2S,4R)-1-(*terc.* butoxykarbonyl)-4-methoxypyrrolidin-2-karboxylát (330 mg) a pak byl přidán za chlazení na ledu 1M vodný roztok hydroxidu lithného (1,5 ml), a následovalo míchání při chlazení na ledu po 30 minut a pak při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Byl přidán 1M vodný roztok hydroxidu lithného (0,8 ml) a následovalo míchání při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Reakční roztok byl nalit do nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, okyselen 1M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (4 ml), extrahován ethylacetátem. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran sodný a po odstranění sušící látky filtrací koncentrována za sníženého tlaku za vzniku požadované sloučeniny jako bezbarvé gumové látky. Tento meziprodukt byl použit pro další reakci bez čištění.

(3) Syntéza (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-(*terc.* butoxykarbonyl)-4-methoxypyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(1) byla požadovaná sloučenina (260 mg) získána jako bezbarvá gumovitá látka z (2S,4R)-1-(*terc.* butoxykarbonyl)-4-methoxypyrrolidin-2-karboxylové kyseliny (330 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 267 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 243 ($[M-H]^-$).

(4) Syntéza (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-methoxypyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 3(2) byla požadovaná sloučenina (400 mg) získána jako bezbarvá amorfni látka z (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)-4-methoxypyrrolidinu (250 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 502 ($[M+Na]^+$).

(5) Syntéza (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-methoxypyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(4) byla požadovaná sloučenina (260 mg) získána jako světle žluté amorfni látka z (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-methoxypyrrolidinu (390 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 484 ($[M+Na]^+$).

(6) Syntéza (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-methoxypyrrolidinhydrochloridu.

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(5) byla požadovaná sloučenina (70 mg) získána jako bezbarvý prášek z (2S,4R)-2-(kyano)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-methoxypyrrolidinu (250 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 240 ($[M+H]^+$), 262 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 274 ($[M-Cl]^-$).

Příklad 7

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-methoxypyrrolidinhydrochloridu.

(1) Syntéza methyl-(2S,4S)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)-4-methoxypyrrolidinu-2-karboxylátu.

Podle způsobu podobnému v příkladu 6(1) byla požadovaná sloučenina (360 mg) získána jako bezbarvý prášek z methyl-(2S,4S)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrrolidinu-2-karboxylátu (400 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 282 ($[M+Na]^+$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)-4-methoxypyrrolidinu-2-karboxylové kyseliny.

Podle způsobu podobnému v příkladu 6(2) byla požadovaná sloučenina (310 mg) získána jako bezbarvá pevná látka z methyl-(2S,4S)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrrolidinu-2-karboxylátu (350 mg). Tento meziprodukt byl použit pro další reakci bez čištění.

(3) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)-4-methoxypyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(1) byla požadovaná sloučenina (290 mg) získána jako bezbarvá gumovitá látka z (2S,4S)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)-4-methoxypyrrolidin-2-karboxylové kyseliny (330 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 267 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 243 ([M-H]⁻).

(4) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpenthanoyl]-4-methoxypyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 3(2) byla požadovaná sloučenina (450 mg) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)-4-methoxypyrrolidinu (280 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 502 ([M+Na]⁺).

(5) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpenthanoyl]-4-methoxypyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(4) byla požadovaná sloučenina (330 mg) získána jako světle žluté amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpenthanoyl]-4-methoxypyrrolidinu (440 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 484 ([M+Na]⁺).

(6) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpenthanoyl]-2-kyano-4-methoxypyrrolidinhydrochloridu.

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(5) byla požadovaná sloučenina (150 mg) získána jako bezbarvý prášek z (2S,4S)-2-(kyano)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpenthanoyl]-4-methoxypyrrolidinu (320 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 240 ([M+H]⁺), 262 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 274 ([M-Cl]⁻).

Příklad 8

Syntéza (2S,4R)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-hydroxypyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza methyl-(2S,4R)-2-aminokarbonyl-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpenthanoyl]-4-hydroxypyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 3(2) byla požadovaná sloučenina (1,3 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)-2-(aminokarbonyl)-4-hydroxypyrrolidinu (0,96 g).

MS (ESI poz.) m/z: 488 ([M+Na]⁺).

(2) Syntéza (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpenthanoyl]-4-hydroxypyrrolidinu

V tetrahydrofuranu (30 ml) byl rozpuštěn (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-hydroxypyrrolidin (1,06 g) a pak byl přidán za chlazení na ledu anhydrid kyseliny trifluoroctové (0,72 ml). Po míchání při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny byl reakční roztok koncentrována za sníženého tlaku. Do výsledného zbytku byl přidán methanol (10 ml) a koncentrována za sníženého tlaku. toto bylo opakováno ještě jednou, pak byl přidán methanol a roztok se míchal přes noc. Reakční roztok byl koncentrován za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze hexan:ethylacetát 1:3) za vzniku požadované sloučeniny (0,69 g) jako bezbarvé amorfni látky.

MS (ESI poz.) m/z: 470 ($[M+Na]^+$).

(3) Syntéza (2S,4R)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-hydroxypyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(5) byla požadovaná sloučenina (41 mg) získána jako bezbarvý prášek z (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-hydroxypyrrolidinu (151 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 248 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 260 ($[M-Cl]^-$).

Příklad 9

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-hydroxypyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-4-acetoxy-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]pyrrolidinu

V tetrahydrofuranu (5 ml) byl rozpuštěn (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-hydroxypyrrolidin (200 mg) získaný v příkladu 8(2) a trifenylfosfin (258 mg), pak byla přidána za chlazení na ledu kyselina octová (0,05 ml) a diethyldiazokarboxylát (40% roztok v toluenu, 0,47 ml). Teplota byla zvýšena na teplotu místnosti a směs byla míchána přes noc. Reakční roztok byl koncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze hexan:ethylacetát 3:2 až 1:1) za vzniku požadované sloučeniny (135 mg g) jako bezbarvé amorfni látky.

MS (ESI poz.) m/z: 512 ($[M+Na]^+$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-hydroxypyrrolidinhydrochloridu

V methanolu (1,6 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-4-acetoxy-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]pyrrolidin (115 mg) a pak při teplotě místnosti byl přidán diethylamin (0,4 ml), následován mícháním při stejné teplotě po dobu 9 hodin. Podle

způsobu čištění podobnému v příkladu 1(5) byla požadovaná sloučenina (28 mg) získána jako bezbarvá amorfnní látka.

MS (ESI poz.) m/z: 226 ($[M+H]^+$), 248 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 260 ($[M-Cl]$).

Příklad 10

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-4-chlor-2-kyanopyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-4-chlor-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]pyrrolidinu

V dichlormethanu (2 ml) a chloridu uhličitém (2 ml) byl rozpuštěn (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-hydroxypyrrrolidin (200 mg) získaný v příkladu 8(2) a pak byla přidán trifenylfosfin (234 mg) a směs byla míchána přes noc. K reakčnímu roztoku byl přidán ethanol (0,5 ml) a směs byla míchána při teplotě místnosti 4 hodiny. Reakční roztok byl koncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze hexan:ethylacetát 1:1 až 2:3) za vzniku požadované sloučeniny (126 mg) jako bezbarvé amorfnní látky.

MS (ESI poz.) m/z: 488 ($[M+Na]^+$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-4-chlor-2-kyanopyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(5) byla požadovaná sloučenina (32 mg) získána jako bezbarvý prášek z (2S,4S)-4-chlor-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]pyrrolidinu (100 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 266 ($[M+Na]^+$).

Příklad 11

Syntéza (2S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-oxopyrrolidintrifluoracetátu

(1) Syntéza (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-hydroxypyrrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 3(2) byla požadovaná sloučenina (260 mg) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrrrolidinu (276 mg) získaném v referenčním příkladě 3 a (2S,3S)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanové kyseliny (290 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 366 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 342 ($[M-H]$).

(2) Syntéza (2S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-oxopyrrolidinu

V dichlormethanu (10 ml) byl rozpuštěn (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-hydroxypyrrrolidin (250 mg), bylo přidáno molekulové síto 4A (1,5 g), pyridiniumchlorochromát (235 mg) a octová kyselina (0,07 ml) a směs byla míchána při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční roztok byl přímo čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze hexan:ethylacetát 1:1 až 1:3) za vzniku požadované sloučeniny (180 mg) jako hnědé amorfni látky.

MS (ESI poz.) m/z: 364 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 340 ($[M-H]^-$).

(3) Syntéza (2S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-oxopyrrolidinu

V tetrahydrofuranu (10 ml) byl rozpuštěn (2S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-oxopyrrolidin (160 mg), pak byl přidán za chlazení na ledu anhydrid kyseliny trifluoroctové (0,21 mg) a diisopropylethylamin (0,51 ml), směs byla míchána jednu hodinu za chlazení na ledu. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem (100 ml) a promyta vodou, 10% vodným roztokem hydrogensíranu draselného, vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušena přes bezvodý síran hořečnatý. Po odstranění sušící látky filtrací bylo rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku za vzniku požadované sloučeniny (174 mg) jako hnědé amorfni látky.

MS (ESI poz.) m/z: 346 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 322 ($[M-H]^-$).

(4) Syntéza (2S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-oxopyrrolidin-trifluoracetátu

V trifluoroctové kyselině chlazené ledem byl rozpuštěn (2S)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-oxopyrrolidin (91 mg) a po míchání při teplotě místnosti po 20 minut bylo rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku. Ke zbytku byl přidán diisopropylether (10 ml) a supernatant byl odstraněn. ke zbytku byl opět přidán diisopropylether (10 ml) a nerozpustná látka byla zfiltrována za vzniku požadované sloučeniny (76 mg) jako hnědé látky.

MS (ESI poz.) m/z: 246 ($[M+Na]^+$).

Příklad 12

Syntéza (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-hydroxypyrrrolidinu

(1) Syntéza (2S,3S)-2-(aminokarbonyl)-1-(*tert.*butoxykarbonyl)-3-hydroxypyrrrolidinu

Podle způsobu podobnému v referenčním příkladu 3 byla požadovaná sloučenina (3,19 g) získána jako bezbarvá pevná látka z (2S,3S)-1-(*tert.*butoxykarbonyl)-3-hydroxypyrrolidin-2-karboxylové kyseliny (3,47 g).

MS (ESI poz.) m/z: 253 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 229 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,3S)-2-(aminokarbonyl)-3-hydroxypyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(2) byla požadovaná sloučenina získána z (2S,3S)-2-(aminokarbonyl)-1-(*tert.*butoxykarbonyl)-3-hydroxypyrrolidinu (1,11 g). Tento meziprodukt byl použit pro další reakci bez čištění.

(3) Syntéza (2S,3S)-2-aminokarbonyl-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-3-hydroxypyrrolidinu

V dichlormethanu (20 ml) byla rozpuštěna (2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanová kyselina (1,87 g) a pak byl přidán thionylchlorid (3,81 ml) a následovalo zahřívání při refluxu po dobu 20 minut. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku, do výsledného zbytku byl přidán toluen (20 ml) a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Toto bylo opakováno ještě jednou za vzniku surového kyselého chloridu. V N,N-dimethylformamidu (20 ml) byl rozpuštěn (2S,3S)-2-(aminokarbonyl)-3-hydroxypyrrolidinhydrochlorid získaný výše a , pak byl přidán za chlazení na ledu diisopropylethylamin (1,0 ml). Do roztoku byl po kapkách přidáván N,N-dimethylformamidový roztok (10 ml) výše vyrobeného kyselého chloridu, směs byla míchána dvacet minut za chlazení na ledu. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem (100 ml) a promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, organická fáze byla sušena přes bezvodý síran hořečnatý. Po odstranění sušící látky filtrací bylo rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze chloroform:methanol 100:2 až 100:5) za vzniku požadované sloučeniny (1,08 g) jako bezbarvé amorfnní látky.

MS (ESI poz.) m/z: 488 ($[M+Na]^+$).

(4) Syntéza (2S,3S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-3-hydroxypyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 8(2) byla požadovaná sloučenina (795 mg) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,3S)-2-aminokarbonyl-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-3-hydroxypyrrolidinu (920 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 470 ($[M+Na]^+$).

(5) Syntéza (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-3-hydroxypyrrolidinu

V methanolu (1,8 ml) byla rozpuštěna (2S,3S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmethoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-3-hydroxypyrrolidin (415 mg) a pak byl přidán diethylamin (0,4 ml) a následovalo míchání při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Reakční roztok byl koncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze chloroform:methanol:25% amoniak 40:1:0,1 až 25:1:0,1) za vzniku požadované sloučeniny (185 mg) jako bezbarvé olejové látky.

MS (ESI poz.) m/z: 248 ($[M+Na]^+$).

Příklad 13

Syntéza (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-3-fluorpyrrolidin-trifluoracetátu

(1) Syntéza (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-3-hydroxypyrrolidinu

V dichlormethanu (5 ml) byl rozpuštěn (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methyl-pentanoyl]-2-kyano-3-hydroxypyrrolidinu (170 mg) získaný v příklad 12(5)a pak byl přidán za chlazení na ledu *di**tert.* butyldikarboxylát (198 mg) a diisopropylethylamin (0,158 ml), následovalo stání při 5 °C po dva dny. Roztok byl koncentrován za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze hexan:ethylacetát 1:1) za vzniku požadované sloučeniny (173 mg) jako bezbarvé amorfnní látky.

MS (ESI poz.) m/z: 348 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 324 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S, 3R)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-3-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 5(4) byla požadovaná sloučenina (65 mg) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-3-hydroxypyrrolidinu (168 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 350 ($[M+Na]^+$).

(3) Syntéza (2S, 3R)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-3-fluorpyrrolidin-trifluoracetátu

Podle způsobu podobnému v příkladu 11(4) byla požadovaná sloučenina (32 mg) získána jako žlutý prášek z (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-3-fluorpyrrolidinu (62 mg).

MS (ESI poz.) m/z: 250 ($[M+Na]^+$).

Příklad 14

Syntéza (2S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4,4-difluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S)-2-(aminokarbonyl)-1-(*tert.*butoxykarbonyl)-4,4-difluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(1) byla požadovaná sloučenina (2,8 g) získána jako bezbarvý prášek z (2S)-1-(*tert.*butoxykarbonyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-karboxylové kyseliny (3,2 g).

MS (ESI poz.) m/z: 273 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 249 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S)-2-(aminokarbonyl)-4,4-difluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(2) byla požadovaná sloučenina (3,9 g) získána jako bezbarvý prášek z (2S)-2-(aminokarbonyl)-1-(*tert.*butoxykarbonyl)-4,4-difluorpyrrolidinu (5,4 g).

MS (ESI neg.) m/z: 149 ($[M-H]^-$), 185 ($[M-Cl]^-$).

(3) Syntéza (2S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4,4-difluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (1,0 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S)-2-(aminokarbonyl)-4,4-difluorpyrrolidinhydrochloridu (0,56 g) a (2S,3S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3-methylpentanové kyseliny (0,7 g).

MS (ESI poz.) m/z: 386 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 362 ($[M-H]^-$).

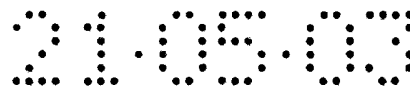
(4) Syntéza (2S)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4,4-difluorpyrrolidinu

V N,N-dimethylformamidu (2,5 ml) byl rozpuštěn (2S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4,4-difluorpyrrolidin (0,90 g) a následovalo míchání při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny. Reakční roztok byl nalit do vody a extrahován ethylacetátem. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a sušena přes bezvodý síran sodný. Po odstranění sušící látky filtrací byl filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Výsledný zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze hexan:ethylacetát 20:1 až 4:1) za vzniku požadované sloučeniny (0,76 g) jako bezbarvé amorfnní látky.

MS (ESI poz.) m/z: 368 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 344 ($[M-H]^-$).

(5) Syntéza (2S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4,4-difluorpyrrolidinhydrochloridu

K (2S)-1-[(2S,3S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4,4-difluorpyrrolidinu (0,56g) byl přidán 2M vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (12 ml) a následovalo míchání přes noc při teplotě místnosti. K roztoku byl přidán další 2M vodný roztok



kyseliny chlorovodíkové (6 ml) a následovalo míchání přes noc při teplotě místnosti. Vodný roztok byl pak promyt ethylacetátem. Do vodné fáze byl přidán 1M vodný roztok hydroxidu sodného (35 ml) a nadbytek chloridu sodného a po míchání byla směs nalita do nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného a extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a sušena přes bezvodý síran sodný. Po odstranění sušící látky filtrací byl filtrát koncentrován za sníženého tlaku za vzniku (2S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4,4-difluorpyrrolidinu, který byl rozpuštěn v diethyletheru (20 ml) a následovalo přidání 4M kyseliny chlorovodíkové (ethylacetátový roztok, 0,5 ml) při chlazení na ledu. Vysrážená nerozpustná látka byla filtrována za vzniku požadované sloučeniny (0,37 g) jako bezbarvého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 246 ($[M+H]^+$), 268 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 244 ($[M-H]^-$), 280 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 15

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3-methylbutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S)-2-(*terc.*butoxykarbonylamino)-3-methylbutanoyl]-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (4,22 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (2,33 g) a (2S)-2-(*terc.*butoxykarbonylamino)-3-methylbutanové kyseliny (3,0 g).

MS (ESI poz.) m/z: 354 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 330 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S)-2-(*terc.*butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

V N,N-dimethylformamidu (16 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S)-2-(*terc.*butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidin (4,03 g), byl přidán kyanurový chlorid (1,35 g) a následovalo míchání při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny. Reakční roztok byl nalit do vody a extrahován ethylacetátem. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a sušena přes bezvodý síran sodný. Po odstranění sušící látky filtrací byl filtrát koncentrován za sníženého tlaku za vzniku požadované sloučeniny (3,49 g) jako bezbarvé látky.

MS (ESI poz.) m/z: 336 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 312 ($[M-H]^-$).

(3) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3-methylbutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

V methanolu (11 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-1-[(2S)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidin (1,70 g), a po ochlazení na ledu byl přidán 4M vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (11 ml). Teplota byla zvýšená na teplotu místnosti a následovalo míchání přes noc. Methanol byl odstraněn za sníženého tlaku a vodný roztok byl pak promyt ethylacetátem. Do vodné fáze byl přidán 4M vodný roztok hydroxidu sodného (12 ml) a chloridu sodného a po extrakci ethylacetátem byla organická fáze promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Výsledná organická fáze byla sušena přes bezvodý síran sodný. Po odstranění sušící látky filtrací byl filtrát koncentrován za sníženého tlaku za vzniku (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3-methylbutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu jako bezbarvé látky (0,80 g), jehož alikvot (0,60 g) byl rozpuštěn v methanolu a přidán do diisopropyletherového roztoku (22 ml) 4M kyseliny chlorovodíkové (ethylacetátový roztok, 0,77 ml) při chlazení na ledu. Roztok byl míchán při teplotě místnosti jednu hodinu a vysrážená nerozpustná látka byla filtrována za vzniku požadované sloučeniny (0,75 g) jako bezbarvého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 214 ($[M+H]^+$), 236 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 248 ($[M+Cl]^-$).

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ , 8,59 (3H, br s), 5,55 (1H, br d, $J = 51,8$ Hz), 5,06 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 4,08 až 3,90 (2H, m), 3,83 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,55 až 2,34 (2H, m), 2,12 (1H, m), 1,01 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,98 (3H, t, $J = 6,7$ Hz).

Příklad 16

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S, 3R)-2-amino-3-methoxybutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S, 3R)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methoxybutanoyl]-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (2,28 g) získána jako bezbarvá amorfni látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (1,18 g) a (2S, 3R)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methoxybutanové kyseliny (1,63 g).

MS (ESI poz.) m/z: 370 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 346 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S, 3R)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methoxybutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 15(2) byla požadovaná sloučenina (1,96 g) získána jako bezbarvá pevná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S, 3R)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methoxybutanoyl]-4-fluorpyrrolidinu (2,17 g).

MS (ESI poz.) m/z: 352 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 328 ($[M-H]^-$).

(3) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S, 3R)-2-amino-3-methoxybutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 15(3) byla požadovaná sloučenina (0,61 g) získána jako bezbarvý prášek z (2S,4S)-1-[(2S, 3R)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3-methoxybutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (1,82 g).

MS (ESI poz.) m/z: 230 ($[M+H]^+$), 252 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 264 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 17

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3,3-dimethylbutanoyl]-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (4,14 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (2,00 g) a (2S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3,3-dimethylbutanové kyseliny (2,74 g).

MS (ESI poz.) m/z: 368 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 344 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3,3-dimethylbutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 15(2) byla požadovaná sloučenina (2,90 g) získána jako bezbarvá pevná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3,3-dimethylbutanoyl]-4-fluorpyrrolidinu (4,10 g).

MS (ESI poz.) m/z: 352 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 328 ($[M-H]^-$).

(3) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 15(3) byl (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidin (2,25 g) získán z (2S,4S)-1-[(2S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3,3-dimethylbutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (1,82 g). Z alikvotu (0,80 g) výsledného produktu byla získána požadovaná sloučenina (0,92 g).

MS (ESI poz.) m/z: 250 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 262 ($[M+Cl]^-$).

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ , 8,54 (3H, br s), 5,55 (1H, br d. $J = 51,5$ Hz), 5,07 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 4,15 až 3,93 (2H, m), 3,79 (1H, s), 2,55 až 2,32 (2H, m), 1,05 (9H, s).

Příklad 18

Syntéza monohydrátu (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrobromidu

V methanolu (6 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidin (0,25 g) získaný z příkladu 17, pak za chlazení na ledu byla přidána směs 48% kyseliny bromovodíkové (0,14 ml) a diisopropyletheru (9 ml). Dále byl přidán diisopropylether (5 ml) a následovalo míchání. Vysrážené krystaly byly filtrovány a rozpuštěny v methanolu (1,5 ml) přidány do ledově chlazeného isopropylacetátu (17 ml) a míchány. Vysrážené krystaly byly zfiltrvány za vzniku požadované sloučeniny (0,20 g) jako bezbarvého prášku.

Analytické výpočty pro $C_{11}H_{18}FN_3O \cdot HBr \cdot H_2O$: C 40,50, H 6,49, N 12,88, Br 24,49, F 5,82. Nalezené hodnoty C 40,57, H 6,44, N 13,02, Br 24,52, F 5,83.

Příklad 19

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S, 3R)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S, 3R)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (1,30 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (0,67 g) a hemihydrátu (2S, 3R)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanové kyseliny (0,96 g).

MS (ESI poz.) m/z: 368 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 344 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S, 3R)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 15(2) byla požadovaná sloučenina (1,15 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S, 3R)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidinu (1,23 g).

MS (ESI poz.) m/z: 350 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 326 ($[M-H]^-$).

(3) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S, 3R)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 15(3) byla požadovaná sloučenina (0,29 g) získána z (2S,4S)-1-[(2S, 3R)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (1,08 g).

MS (ESI poz.) m/z: 228 ($[M+H]^+$), 250 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 262 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 20

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(*terc.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (0,99 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (0,51 g) a (2S,3S)-2-(*terc.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanové kyseliny (0,69 g).

MS (ESI poz.) m/z: 368 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 344 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-(*terc.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 15(2) byla požadovaná sloučenina (0,83 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(*terc.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidinu (0,84 g).

MS (ESI poz.) m/z: 350 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 326 ($[M-H]^-$).

(3) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 15(3) byla požadovaná sloučenina (0,14 g), která je identická se sloučeninou získanou v příkladě 1, získána z (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-(*terc.* butoxykarbonylamino)-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,35 g).

Příklad 21

Syntéza (2S,4S)-1-(*terc.* butylamino)acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

V tetrahydrofuranu (10 ml) byl rozpuštěn *terc.* butylamin (0,47 g) a pak byl přidán za chlazení na ledu tetrahydrofuranový roztok (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,30 g). Teplota byla postupně zvýšená na teplotu místnosti a po míchání přes noc byl reakční roztok koncentrována za sníženého tlaku. Ke směsi byl přidán nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a byla extrahována chloroformem. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a sušena přes bezvodý síran sodný. Po odstranění sušící látky filtrací byl filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Výsledný zbytek byl suspenzován v diethyletheru a nerozpustná část byla filtrována za vzniku (2S,4S)-1-(*terc.* butylamino)acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,26g) jako bezbarvého prášku, jehož alikvot (0,25 g) byl přidán do ledově chlazeného diethyletherového roztoku 4M kyseliny chlorovodíkové (ethylacetátový roztok, 0,3 ml) a míchán při teplotě místnosti 1 hodinu.

Ner rozpustná látka byla filtrována za vzniku požadované sloučeniny (0,28 g) jako bezbarvého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 228 ($[M+H]^+$), 250 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 226 ($[M-H]^-$), 262 ($[M+Cl]^-$).

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ , 9,10 (2H, br s), 5,56 (1H, br d, $J = 52,9$ Hz), 5,09 až 5,06 (1H, m), 4,16 (1H, dd, $J = 24,12, 12,5$ Hz), 4,12 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 3,88 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 3,86 (1H, ddd, $J = 39,9, 12,5, 3,3$ Hz), 2,54 až 2,40 (2H, m), 1,33 (9H, s).

Příklad 22

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-(isopropylamino)acetylpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 21 byla požadovaná sloučenina (0,16 g) získána jako bezbarvý prášek z isopropylaminu (0,65 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,50 g).

MS (ESI poz.) m/z: 214 ($[M+H]^+$), 236 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 212 ($[M-H]^-$), 248 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 23

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-(cyklopropylamino)acetyl 4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 21 byla požadovaná sloučenina (0,28 g) získána jako bezbarvý prášek z cyklopropylaminu (0,86 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,71 g).

MS (ESI poz.) m/z: 212 ($[M+H]^+$), 234 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 246 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 24

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-(cyklobutylamino)acetyl-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 21 byla požadovaná sloučenina (0,31 g) získána jako bezbarvý prášek z cyklobutylaminu (0,86 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,71 g).

MS (ESI poz.) m/z: 226 ($[M+H]^+$), 248 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 260 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 25

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-(cyklopentylamino)acetyl-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 21 byla požadovaná sloučenina (0,58 g) získána jako bezbarvý prášek z cyklopentylaminu (1,28 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,71 g).

MS (ESI poz.) m/z: 240 ($[M+H]^+$), 262 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 274 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 26

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[1(-hydroxymethyl)cyklopentylamino]acetylpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 21 byla požadovaná sloučenina (0,51 g) získána jako bezbarvý prášek z (1-hydroxymethyl)cyklopentylaminu (0,59 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,60 g).

MS (ESI poz.) m/z: 292 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 268 ($[M-H]^-$), 304 ($[M+Cl]^-$).

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ , 8,99 (2H, br s), 5,68 (1H, br s), 5,55 (1H, br d, J = 52,4 Hz), 5,08 až 5,05 (1H, m), 4,17 (1H, br, J = 16,5 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 23,1, 12,2 Hz), 3,98 (1H, br d, J = 16,5 Hz), 3,82 (1H, ddd, J = 39,3, 12,2, 3,1 Hz), 3,15 a 3,48 (2H, ABq, J = 12,5 Hz), 2,56 až 2,36 (2H, m), 1,59 až 1,48 (2H, m).

Příklad 27

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-(3-isopropoxypropylamino)acetylpyrrolidinhydrochloridu

V tetrahydrofuranu (15 ml) byl rozpuštěn 3-isopropoxypropylamin (1,1 g) a pak byl přidán za chlazení na ledu tetrahydrofuranový roztok (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,45 g). Teplota byla postupně zvýšená na teplotu místnosti a po míchání přes noc byl reakční roztok koncentrována za sníženého tlaku a zbytek rozpuštěn v chloroformu. Organická fáze byla promyta nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a sušena přes bezvodý síran sodný. Po odstranění sušící látky filtrací byl filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze chloroform:methanol 50:1 až 25:1). Výsledný zbytek byl rozpuštěn v diethyletheru (5 ml) a byl přidán do ledově chlazeného diethyletherového roztoku (40 ml) 4M kyseliny chlorovodíkové (ethylacetátový roztok, 0,33 ml). Vysrážená nerozpustná látka byla filtrována a promyta diethyletherem za vzniku požadované sloučeniny (0,32 g) jako bezbarvého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 272 ($[M+H]^+$), 294 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 270 ($[M-H]^-$), 306 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 28

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-(cyklooktylamino)acetyl-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 27 byla požadovaná sloučenina (0,29 g) získána jako bezbarvý prášek z cyklooktylaminu (1,1 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,45 g).

MS (ESI poz.) m/z: 282 ($[M+H]^+$), 304 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 280 ($[M-H]^-$), 316 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 29

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino]acetyl-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 27 byla požadovaná sloučenina (0,24 g) získána jako bezbarvý prášek z 2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylaminu (0,5 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,25 g).

MS (ESI poz.) m/z: 336 ($[M+H]^+$), 358 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 334 ($[M-H]^-$), 370 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 30

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[(1-methoxymethyl)ethylamino]acetylfluorpyrrolidinhydrochloridu

Ve směsi tetrahydrofuranu (7,5 ml) a ethanolu (2,5 ml) byl rozpuštěn (1-methoxymethyl-1-methyl)ethylamin (0,74 g) a pak po neutralizaci pomocí diisopropylaminu (0,92 ml) byl přidán za chlazení na ledu (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,62 g). Po míchání za chlazení na ledu byla teplota postupně zvýšená na teplotu místnosti a směs míchání dva dny. Podle způsobu podobnému v příkladu 21 byla požadovaná sloučenina (0,07 g) získána jako bezbarvý prášek.

MS (ESI poz.) m/z: 258 ($[M+H]^+$), 280 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 292 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 31

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[(2-hydroxy-1,1-dimethyl)ethylamino]acetylfluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 21 byla požadovaná sloučenina (0,62 g) získána jako světle růžový prášek z 2-amino-2-methyl-1-propanolu (0,71 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,54 g).

MS (ESI poz.) m/z: 224 ($[M+H]^+$), 226 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 242 ($[M-H]^-$), 278 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 32

Syntéza (2S,4S)-1-(2-adamantylamino)acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 27 byla požadovaná sloučenina (0,23 g) získána jako bezbarvý prášek z 2-adamantanaminu (0,4 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,25 g).

MS (ESI poz.) m/z: 282 ($[M+H]^+$), 304 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 280 ($[M-H]^-$), 316 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 33

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-(1-hydroxy-3-adamantylamino)acetylpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 27 byla požadovaná sloučenina (0,42 g) získána jako bezbarvý prášek z 3-amino-1-adamantanolu (0,70 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,47 g).

MS (ESI poz.) m/z: 322 ($[M+H]^+$), 344 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 320 ($[M-H]^-$), 356 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 34

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-(1-hydroxy-4-adamantylamino)acetylpyrrolidinhydrochloridu

Ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a ethanolu (5 ml) byl rozpuštěn 4-amino-1-adamantanol (0,50 g) a za chlazení na ledu byl přidán (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,45 g). Teplota postupně zvýšená na teplotu místnosti a směs míchání přes noc. Ke směsi byl přidán nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a byla extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a sušena přes bezvodý síran sodný. Po odstranění sušící látky filtrací byl filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze chloroform:methanol: 25% amoniak 40:1:0,1 až 10:1:0:1). Výsledný zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu (5 ml) a byla přidána za chlazení na ledu 4M kyselina chlorovodíková (ethylacetátový roztok, 0,30 ml) Nerozpustná látka byla filtrována a promyta ethylacetátem za vzniku požadované sloučeniny (0,27 g) jako bezbarvého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 322 ($[M+H]^+$), 344 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 356 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 35

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-(1-methoxy-3-adamantylamino)acetylpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 34 byl (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-(1-methoxy-3-adamantylamino)acetylpyrrolidin (0,23 g) získán z 1-methoxy-3-adamantanaminu (0,17 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,47 g). Alikvot (0,22 g) této látky byl rozpuštěn v ethylacetátu (4 ml) a byla přidána 4M kyselina chlorovodíková (ethylacetátový roztok, 0,30 ml). K roztoku byl přidán diethylether (8 ml) a vysrážená nerozpustná látka byla filtrována za vzniku požadované sloučeniny (0,10 g) jako bezbarvého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 336 ($[M+H]^+$), 358 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 370 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 36

Syntéza (2S,4S)-1-(1-adamantylamino)acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 35 byla požadovaná sloučenina (0,15 g) získána jako bezbarvý prášek z 1-adamantanaminu (0,45 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,235 g).

MS (ESI poz.) m/z: 306 ($[M+H]^+$), 328 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 340 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 37

Syntéza (2S,4S)-1-[2-[(5-chlorpyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidindihydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[N-(*terc.* butoxykarbonyl)-2-[(5-chlorpyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

Ve ethanolu (2,5 ml) byl rozpuštěn 2-(2-aminoethylamino)-5-chlorpyridin (1,54 g) a pak za chlazení na ledu tetrahydrofuranový roztok (15 ml) (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,71 g). Po míchání 10 minut za chlazení na ledu byla teplota postupně zvýšená na teplotu místnosti a směs míchána 30 minut. Směs byla opět chlazená na ledu a byl přidán tetrahydrofuranový roztok (10 ml) *diterc.* butyldikarbonátu (1,96 g) a diisopropylethylaminu (0,52 ml). Teplota byla zvýšena a směs byla míchána při teplotě místnosti 1 hodinu. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze hexan:ethylacetát 2:1 až jen ethylacetát) za vzniku požadované sloučeniny (1,07 g) jako bezbarvé amorfnní látky.

MS (ESI poz.) m/z: 448 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 424 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[2-[(5-chlorpyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidindihydrochloridu

V dioxanu (2,5 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-1-[N-(*tert.*butoxykarbonyl)-2-[(5-chlorpyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidin (1,02 g) a za chlazení na ledu byla přidána 4M kyselina chlorovodíková (1,4-dioxanový roztok, 7,5 ml) a následovalo míchání za chlazení na ledu 1 hodinu. K reakčnímu roztoku byl přidán toluen (30 ml) a nerozpustná látka byla filtrována. výsledný prášek byl rozpuštěn v methanolu (2 ml), přidán do toluenu (50 ml) a míchán při teplotě místnosti. Vysrážená nerozpustná látka byla filtrována za vzniku požadované sloučeniny (0,75 g) jako bezbarvého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 326 ($[M+H]^+$), 348 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 324 ($[M-H]^-$), 360 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 38

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[2-[(pyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetylpyrrolidindihydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[N-(*tert.*butoxykarbonyl)-2-[(pyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 37(1) byla požadovaná sloučenina (0,60 g) získána jako bezbarvá amorfni látka z 2-(2-aminoethylamino)pyridinu (0,82 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,71 g).

MS (ESI poz.) m/z: 414 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 390 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[2-[(pyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetylpyrrolidindihydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 37(2) byla požadovaná sloučenina (0,27 g) získána jako bezbarvý prášek z (2S,4S)-1-[N-(*tert.*butoxykarbonyl)-2-[(pyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,54 g).

MS (ESI poz.) m/z: 292 ($[M+H]^+$), 314 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 290 ($[M-H]^-$), 326 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 39

Syntéza (2S,4S)-1-[2-[(5-aminokarbonylpyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidindihydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[N-(*tert.*butoxykarbonyl)-2-[(5-aminokarbonylpyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 37(1) byla požadovaná sloučenina (0,36 g) získána jako bezbarvý prášek z 2-(2-aminoethylamino)-5-aminokarbonylpyridinu (1,08 g) a (2S,4S)-1-bromacetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,71 g).

MS (ESI poz.) m/z: 457 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 433 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[2-[(5-aminokarbonylpyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidindihydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 37(2) byla požadovaná sloučenina (0,36 g) získána jako světle růžový prášek z (2S,4S)-1-[N-(*tert.* butoxykarbonyl)-2-[(5-aminokarbonylpyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,32 g).

MS (ESI poz.) m/z: 335 ($[M+H]^+$), 357 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 333 ($[M-H]^-$), 369 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 40

Syntéza (2S,4S)-1-[[2-(2-amino-2-cyklohexyl)acetyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[[2-(2-fluorenylmethoxykarbonylamino-2-cyklohexyl)acetyl]-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (0,88 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (0,30 g) a [(2S)-2-fluorenylmethoxykarbonylamino-2-cyklohexyl]octové kyseliny (0,71 g).

MS (ESI poz.) m/z: 516 ($[M+Na]^+$).

(2) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[[2-(2-fluorenylmethoxykarbonylamino-2-cyklohexyl)acetyl]-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(4) byla požadovaná sloučenina (0,76 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[[2-(2-fluorenylmethoxykarbonylamino-2-cyklohexyl)acetyl]-4-fluorpyrrolidinu (0,86 g).

MS (ESI poz.) m/z: 498 ($[M+Na]^+$).

(3) Syntéza (2S,4S)-1-[[2-(2-amino-2-cyklohexyl)acetyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(5) byla požadovaná sloučenina (0,27 g) získána jako bezbarvý prášek z (2S,4S)-2-kyano-1-[[2-(2-fluorenylmethoxykarbonylamino-2-cyklohexyl)acetyl]-4-fluorpyrrolidinu (0,73 g).

MS (ESI poz.) m/z: 254 ($[M+H]^+$), 276 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 252 ($[M-H]^-$), 288 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 41

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-4[[5-benzyloxykarbonyl]pentylamino]karbonyl]butanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 40 byla požadovaná sloučenina (0,16 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (0,30 g) a [(2S)-2-fluorenylmethoxykarbonylamino-4-[(5-benzyloxykarbonyl)pentyl]aminokarbonyl]butanové kyseliny (1,07 g).

MS (ESI poz.) m/z: 447 ($[M+H]^+$), 469 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 445 ($[M-H]^-$), 481 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 42

Syntéza (2S,4S)-1-[[[(2S)-2-amino-6-benzyloxykarbonylamino]hexanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[[[(2S)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-6-benzyloxykarbonylamino]hexanoyl]-4-fluorpyrrolidinu

V dimethylformamidu (5 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluorpyrrolidinhydrochlorid (0,30 g) a hydroxysukcimid-(2S)-2-*tert.* butoxykarbonylamino)-6-[benzyloxykarbonylamino]hexanhexanoát (0,71 g), pak byl přidán diisopropylamin (0,26 ml) a směs míchána při pokojové teplotě přes noc. Podle postupu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (0,69 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka.

MS (ESI poz.) m/z: 517 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 493 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[[[(2S)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-6-benzyloxykarbonylamino]hexanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(4) byla požadovaná sloučenina (0,36 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[[[(2S)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-6-benzyloxykarbonylamino]hexanoyl]-4-fluorpyrrolidinu (0,65 g).

MS (ESI poz.) m/z: 499 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 475 ($[M-H]^-$).

(3) Syntéza (2S,4S)-1-[[[(2S)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-6-benzyloxykarbonylamino]hexanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

V dioxanu (2 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-1-[[[(2S)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-6-benzyloxykarbonylamino]hexanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidin (0,34 g) a pak byla přidána 4M kyselina chlorovodíková (1,4-dioxanový roztok, 2 ml) a následovalo míchání při teplotě místnosti 2,5 hodin. Roztok byl koncentrován za sníženého tlaku a výsledný zbytek byl rozpuštěn přidáním 2-

propanolu (3,0 ml) a methanolu (1,0 ml) a následně isopropyletheru (10 ml). Roztok byl míchán při teplotě místnosti 0,5 hodin, vysrážená nerozpustná látka byla filtrována za vzniku požadované sloučeniny (0,27 g) jako bezbarvého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 377 ($[M+H]^+$), 399 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 375 ($[M-H]^-$), 411 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 43

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[[[(2S,3S)-3-methyl-2-methylamino]pentanoyl]pyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-[N-(*tert.* butoxykarbonyl)-N-methyl]amino-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (1,35 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (0,30 g) a (2S,3S)-2-[N-(*tert.* butoxykarbonyl)-N-methyl]amino-3-methylpentanové kyseliny (0,98 g).

MS (ESI poz.) m/z: 382 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 358 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[N-(*tert.* butoxykarbonyl)-N-methyl]amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 15(2) byla požadovaná sloučenina (0,89 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-[N-(*tert.* butoxykarbonyl)-N-methyl]amino-3-methylpentanoyl]-4-fluorpyrrolidinu (1,32 g).

MS (ESI poz.) m/z: 364 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 340 ($[M-H]^-$).

(3) (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[[[(2S,3S)-3-methyl-2-methylamino]pentanoyl]pyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 15(3) byla požadovaná sloučenina (0,053 g) získána jako bezbarvý prášek z (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[N-(*tert.* butoxykarbonyl)-N-methyl]amino-3-methylpentanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,10 g).

MS (ESI poz.) m/z: 242 ($[M+H]^+$), 264 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 276 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 44

Syntéza (2S,4S)-1-[[[(2S, 3R)-2-amino-3-(*tert.* butoxy)]butanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 15(2) byla požadovaná sloučenina (9,23 g) získána jako bezbarvý prášek z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4-fluorpyrrolidinu (10 g).

MS (ESI poz.) m/z: 237 ($[M+Na]^+$).

(2) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 15(3) byla požadovaná sloučenina (5,76 g) získána jako světle růžový prášek z (2S,4S)-1-*terc.*butoxykarbonyl)-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (8,99 g).

MS (ESI poz.) m/z: 364 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 340 ($[M-H]^-$).

(3) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[[2S, 3R)-2-fluorenylmethoxykarbonylamino-3-(*terc.*butoxy)]butanoyl]-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (0,87 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu a [(2S, 3R)-2-fluorenylmethoxykarbonylamino-3-(*terc.*butoxy)]butanové kyseliny (0,80 g).

MS (ESI poz.) m/z: 516 ($[M+Na]^+$).

(4) Syntéza (2S,4S)-1-[[2S, 3R)-2-amino-3-(*terc.*butoxy)]butanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(5) byla požadovaná sloučenina (0,28 g) získána jako bezbarvý prášek z (2S,4S)-2-kyano-1-[[2S, 3R)-2-fluorenylmethoxykarbonylamino-3-(*terc.*butoxy)]butanoyl]-4-fluorpyrrolidinu (0,71 g).

MS (ESI poz.) m/z: 272 ($[M+H]^+$), 294 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 306 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 45

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[[3S)-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl]pyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[[3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu.

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (0,83 g) získána jako světle hnědý prášek z (2S,4S)-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (0,30 g) a (3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny (0,41 g).

MS (ESI poz.) m/z: 396 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 372 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[[3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl]pyrrolidinu.

V ethanolu (6 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-1-[[3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidin (0,30 g) a za chlazení na ledu byla

přidána 6M kyselina chlorovodíková (3 ml). Teplota byla postupně zvýšená na teplotu místnosti a následovalo míchání přes noc. K reakčnímu roztoku byl přidán methanol (3 ml) a 6M kyselina chlorovodíková (3 ml) a následovalo míchání při teplotě místnosti 1 den. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a nerozpustná část byla promyta diethyletherem, rozpuštěna v methanolu (2 ml) a přidán po kapkách ethylacetát (10 ml), k roztoku byl přidán diethylether (10 ml) a vysrážená nerozpustná látka byla filtrována a promyta směsí ethylacetátu a diethyletheru (1:1) za vzniku požadované sloučeniny (0,19 g) jako světle hnědého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 274 ($[M+H]^+$), 296 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 272 ($[M-H]^-$), 308 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 46

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[[$(3S)$ -7-hydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl]pyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[[$(3S)$ -2-(*tert.* butoxykarbonyl)-7-hydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu.

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (2,81 g) získána jako bezbarvá amorfní látka z (2S,4S)-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (0,30 g) a (3S)-2-(*tert.* butoxykarbonyl)-7-hydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny (3,00 g).

MS (ESI poz.) m/z: 412 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 388 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[[$(3S)$ -2-(*tert.* butoxykarbonyl)-7-hydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl]pyrrolidinu.

Podle způsobu podobnému v příkladu 45(2) byla požadovaná sloučenina (0,12 g) získána jako světle hnědý prášek z (2S,4S)-1-[[$(3S)$ -2-(*tert.* butoxykarbonyl)-7-hydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,30 g).

MS (ESI poz.) m/z: 290 ($[M+H]^+$), 312 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 288 ($[M-H]^-$), 324 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 47

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[[$(3S)$ -7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl]pyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[[$(3S)$ -2-(*tert.* butoxykarbonyl)-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu.

Ve N,N-dimethylformamidu (5 ml) byl rozpuštěn (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*tert.*butoxykarbonyl)-7-hydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidin (0,63 g) a byl přidán methyljodid (0,15 ml) a uhlíčan draselný (0,25 g) a následovalo míchání při teplotě místnosti přes noc. Reakční roztok byl přidán do vody a extrahován ethylacetátem. Organická fáze byla promyta 0,5M roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Po sušení přes bezvodý síran sodný byla sušící látka odstraněna filtrací a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl promyt diisopropyletherem za vzniku požadované sloučeniny (0,42 g) jako světle žlutého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 426 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 402 ($[M+Cl]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[(3S)-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl]pyrrolidinu hydrochloridu.

Podle způsobu podobnému v příkladu 45(2) byla požadovaná sloučenina (0,12 g) získána jako světle hnědý prášek z (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*tert.*butoxykarbonyl)-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,30 g).

MS (ESI poz.) m/z: 304 ($[M+H]^+$), 326 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 338 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 48

Syntéza (2S,4S)-1-[(3S)-7-aminokarbonylmethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluor pyrrolidinhydrochloridu

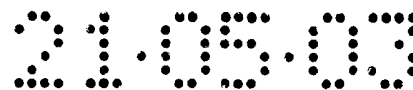
(1) Syntéza (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*tert.*butoxykarbonyl)-7-aminokarbonylmethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu.

Podle způsobu podobnému v příkladu 47(1) byla požadovaná sloučenina (0,55 g) získána jako bezbarvý prášek z (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*tert.*butoxykarbonyl)-7-hydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,60 g) a bromacetamidu (0,32 g)..

MS (ESI poz.) m/z: 469 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 445 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(3S)-7-aminokarbonylmethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu.

V ethylacetátu (12 ml) byl suspenzován (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*tert.*butoxykarbonyl)-7-aminokarbonylmethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidin (1,02 g) a za chlazení na ledu byla přidána 4M kyselina chlorovodíková (ethylacetátový roztok, 12 ml) a následovalo míchání za chlazení na ledu 15 minut a při teplotě místnosti 1 hodinu. K reakčnímu roztoku byl přidán ethylacetát (12 ml) a nerozpustná látka byla filtrována a promyta ethylacetátem za vzniku světle žlutého prášku. Výsledný prášek byl suspenzován



v ethanolu (5 ml), míchán při teplotě místnosti 1 hodinu, filtrován a promyt ethanolem za vzniku požadované sloučeniny (0,75 g) jako bezbarvého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 347 ($[M+H]^+$), 369 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 345 ($[M-H]^-$), 381 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 49

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[(3S)-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl]-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (3S)-2-(*tert.*butoxykarbonyl)-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny.

V tetrahydrofuranu (6 ml) byl suspenzován (3S)-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylát toluensulfonátu (0,5 g) a byl přidán nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (3 ml) při teplotě místnosti a následovalo míchání při teplotě místnosti dokud se netvořily bubliny. Reakční roztok byl ochlazen na ledu, byl přidán *di**tert.*butyldikarbonát (0,31 ml). teplota byla postupně zvýšena a směs byl míchána při teplotě místnosti přes noc. Byl přidán 1M vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (5 ml) a přebytek chloridu sodného a následovala extrakce ethylacetátem. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Po sušení přes bezvodý síran sodný byla sušící látka odstraněna filtrací a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl promyt směsí hexanu a diisopropyletheru za vzniku požadované sloučeniny (0,38 g) jako světle žlutého prášku.

MS (ESI poz.) m/z: 360 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 336 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*tert.*butoxykarbonyl)-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidin

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (0,34 g) získána jako bezbarvý prášek z (2S,4S)-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (0,15 g) a (3S)-2-(*tert.*butoxykarbonyl)-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny (0,34 g).

MS (ESI poz.) m/z: 456 ($[M+Na]^+$).

(3) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[(3S)-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl]-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 45(2) byla požadovaná sloučenina (0,20 g) získána jako světle žlutý prášek z (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*tert.*butoxykarbonyl)-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin-3-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,30 g).

MS (ESI poz.) m/z: 334 ($[M+H]^+$), 356 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 368 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 50

Syntéza (2S,4S)-1-[[[(2S, 3R)-2-amino-3-benzyloxy]]butanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[[[(2S, 3R)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-benzyloxy]butanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (0,81 g) získána jako světle hnědá amorfnní látka z (2S,4S)-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (0,30 g) a [(2S, 3R)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-benzyloxy]butanové kyseliny (0,62 g).

MS (ESI poz.) m/z: 406 ([M+H]⁺), 428 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 404 ([M-H]⁻).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[[[(2S, 3R)-2-amino-3-benzyloxy]]butanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 48(2) byla požadovaná sloučenina (0,34 g) získána jako hnědý prášek z (2S,4S)-1-[[[(2S, 3R)-2-(*tert.* butoxykarbonylamino)-3-benzyloxy]butanoyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,49 g).

MS (ESI poz.) m/z: 306 ([M+H]⁺), 328 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 340 ([M+Cl]⁻).

Příklad 51

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[[[(2S)pyrrolidin-2-yl]karbonyl]pyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-yl]karbonyl-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byla požadovaná sloučenina (0,88 g) získána jako bezbarvá amorfnní látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (0,50 g) a (2S)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)pyrrolidinkarboxylové kyseliny (0,64 g).

MS (ESI poz.) m/z: 352 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 328 ([M-H]⁻).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

Podle způsobu podobnému v příkladu 11(3) byla požadovaná sloučenina (0,65 g) získána jako bezbarvá pevná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S)-1-(*tert.* butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-yl]karbonyl-4-fluorpyrrolidinu (0,80 g).

MS (ESI poz.) m/z: 334 ([M+Na]⁺).

(3) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluor-1-[[[(2S)pyrrolidin-2-yl]karbonyl]pyrrolidinhydrochloridu

V diethyletheru (10 ml) byl suspenzován (2S,4S)-1-[(2S)-1-(*tert.*butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluorpyrrolidin (0,66 g) a byla přidána 4M kyselina chlorovodíková (dioxanový roztok, 15 ml) a následovalo míchání při teplotě místnosti 3,5 hodin. Po odpaření rozpouštědla byl ke zbytku přidán diisopropylether (15 ml) a následovalo míchání. Vysrážená nerozpustná látka byla filtrována za vzniku požadované sloučeniny (0,53 g) jako světle oranžové látky.

MS (ESI poz.) m/z: 212 ($[M+H]^+$), 234 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 246 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 52

Syntéza (2S,4S)-1-[(*cis*-2-amino-cyklopentan-1-yl)]karbonyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[*cis*-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-cyklopentan-1-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu

Surový produkt, který byl získán z (2S,4S)-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu (0,30 g) a *cis*-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-cyklopentan-1-karboxylové kyseliny (0,50 g) podle způsobu podobnému v příkladu 1(3) byl oddělen silikagelovou chromatografií (mobilní fáze hexan:ethylacetát 4:1 až 3:2) za vzniku dvou diastereoisomerů požadované sloučeniny méně polární složka (0,25 g) jako bezbarvý prášek a více polární složka (0,27 g) jako bezbarvý prášek.

Méně polární složka: Silikagelová tenkovrstvá chromatografie TLC, Rf: 0,17 (mobilní fáze hexan:ethylacetát 1:1), MS (ESI poz.) m/z: 348 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 324 ($[M-H]^-$).

Více polární složka: Silikagelová tenkovrstvá chromatografie TLC, Rf: 0,10 (mobilní fáze hexan:ethylacetát 1:1), MS (ESI poz.) m/z: 348 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 324 ($[M-H]^-$).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[*cis*-2-aminocyklopentan-1-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 48(2) byla požadovaná sloučenina (0,060 g) získána jako bezbarvý prášek z méně polárního ((2S,4S)-1-[*cis*-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-cyklopentan-1-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,10 g) získaného v příkladu 52(1).

MS (ESI poz.) m/z: 226 ($[M+H]^+$), 248 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 260 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 53

Syntéza (2S,4S)-1-[(*cis*-2-aminocyklopentan-1-yl)karbonyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinhydrochloridu

Podle způsobu podobnému v příkladu 48(2) byla požadovaná sloučenina (0,067 g) získána jako bezbarvý prášek z více polárního ((2S,4S)-1-[cis-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-cyklopentan-1-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluorpyrrolidinu (0,10 g) získaného v příkladu 52(1).

MS (ESI poz.) m/z: 226 ($[M+H]^+$), 248 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 260 ($[M+Cl]^-$).

Příklad 54

Syntéza (2S,4S)-2-aminokarbonyl-1-(*tert.*butoxykarbonyl)-4-fluorpyrrolidinu

V dichlormethanu (20 ml) byl suspenzován (2S,4R)-2-aminokarbonyl-1-(*tert.*butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrrrolidinu (2,0 g) získaný ve srovnávacím příkladu (3) a za chlazení v lázni aceton-suchý led (-78 °C) byl přidán po kapkách trifluorid diethylaminosíry (2,3 ml). Teplota postupně zvýšená na teplotu místnosti a směs míchání 6 hodin. Směs byla přidána k nasycenému vodnému roztoku hydrogenuhličitanu sodného a byla extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a sušena přes bezvodý síran sodný. Po odstranění sušící látky filtrací byl filtrát koncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn na silikagelové koloně (mobilní fáze hexan:ethylacetát 4:1 až 1:5) za vzniku požadované sloučeniny (0,27 g) jako bezbarvé látky.

MS (ESI poz.) m/z: 255 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 231 ($[M-H]^-$).

Výsledky vysokorozlišovací hmotnostní spektrografie sloučenin výše uvedených příkladů jsou uvedené v následující tabulce.

Příklad číslo	Ionizační způsob	Detekovaný iont	Sumární vzorec	Vypočítaná hodnota	Nalezená hodnota
1	ESI	$[M+H]^+$	C ₁₁ H ₁₉ FN ₃ O	228,1512	228,1508
3	ESI	$[M+H]^+$	C ₁₁ H ₁₉ FN ₃ O	228,1512	228,1518
4	ESI	$[M+H]^+$	C ₁₄ H ₁₈ FN ₆ O ₃	337,1424	337,1440
5	ESI	$[M+H]^+$	C ₁₅ H ₁₈ FN ₆ O	317,1526	317,1536
6	ESI	$[M+H]^+$	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₂	240,1712	240,1723
7	ESI	$[M+H]^+$	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₂	241,1712	240,1712
8	ESI	$[M+H]^+$	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₂	226,1556	226,1570
9	ESI	$[M+H]^+$	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₂	226,1556	226,1565
10	ESI	$[M+H]^+$	C ₁₁ H ₁₉ ClN ₃ O	244,1217	244,1231
11	ESI	$[M+H]^+$	C ₁₁ H ₁₈ N ₃ O ₂	224,1399	224,1381
12	ESI	$[M+H]^+$	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₂	226,1556	226,1545

13	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₉ FN ₃ O	228,1512	228,1525
14	EI	[M] ⁺	C ₁₁ H ₁₇ F ₂ N ₃ O	245,1340	245,1353
15	EI	[M] ⁺	C ₁₀ H ₁₆ FN ₃ O	213,1277	213,1284
16	EI	[M] ⁺	C ₁₀ H ₁₆ FN ₃ O ₂	229,1227	229,1232
17	EI	[M] ⁺	C ₁₁ H ₁₈ FN ₃ O	227,1434	227,1455
19	EI	[M] ⁺	C ₁₁ H ₁₈ FN ₃ O	227,1434	227,1438
21	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₉ FN ₃ O	228,1512	228,1521
22	EI	[M] ⁺	C ₁₀ H ₁₆ FN ₃ O	213,1277	213,1297
23	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₅ FN ₃ O	212,1199	212,1208
24	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₇ FN ₃ O	226,1356	226,1352
25	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₁₉ FN ₃ O	240,1512	240,1499
26	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₃ H ₂₁ FN ₃ O ₂	270,1618	270,1621
27	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₃ H ₂₃ FN ₃ O ₂	272,1774	272,1785
28	EI	[M] ⁺	C ₁₅ H ₂₄ FN ₃ O	281,1903	281,1911
29	EI	[M] ⁺	C ₁₇ H ₂₂ FN ₃ O ₂	335,1645	335,1670
30	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₂₁ FN ₃ O ₂	258,1618	258,1603
31	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₉ FN ₃ O ₂	244,1461	244,1449
32	EI	[M] ⁺	C ₁₇ H ₂₄ FN ₃ O	305,1903	305,1913
33	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₅ FN ₃ O ₂	322,1931	322,1913
34	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₅ FN ₃ O ₂	322,1931	322,1949
35	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₈ H ₂₇ FN ₃ O ₂	336,2087	336,2101
36	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₅ FN ₃ O	306,1982	306,1973
37	EI	[M] ⁺	C ₁₄ H ₁₇ ClFN ₅ O	325,1106	325,1112
38	EI	[M] ⁺	C ₁₄ H ₁₈ FN ₅ O	291,1495	291,1503
39	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₂₀ FN ₆ O ₂	335,1632	335,1638
40	EI	[M] ⁺	C ₁₃ H ₂₀ FN ₃ O	253,1590	253,1605
41	EI	[M] ⁺	C ₂₃ H ₃₁ FN ₄ O ₄	446,2329	446,2328
42	EI	[M] ⁺	C ₁₉ H ₂₅ FN ₄ O ₃	376,1911	376,1930
43	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₂₁ FN ₃ O	242,1669	242,1686
44	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₃ H ₂₃ FN ₃ O ₂	272,1774	272,1793
45	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₇ FN ₃ O	274,1356	274,1339
46	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₇ FN ₃ O ₂	290,1305	290,1304
47	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₆ H ₁₉ FN ₃ O ₂	304,1461	304,1456

48	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₀ FN ₄ O ₃	347,1519	347,1527
49	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₁ FN ₃ O ₃	334,1567	334,1566
50	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₆ H ₂₁ FN ₃ O ₂	306,1618	306,1615
51	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₄ FN ₃ O	211,1121	211,1129
52	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₇ FN ₃ O	226,1356	226,1355
53	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₇ FN ₃ O	226,1356	226,1359

Pokus 1

Test inhibiční účinnosti dipeptidylové peptidázy IV

Test inhibiční účinnosti dipeptidylové peptidázy IV (DPP IV) byl proveden podle způsobu uvedeném v *Diabetes*, 47, 764 až 769 (1998). Plazma obsahující dipeptidylovou peptidázu IV byla připravená centrifugací krve odebrané ze zdravých dobrovolníků. Enzymová reakce byla provedena za použití 96 jamkové ploché destičky v pufovaném roztoku, který obsahoval 25 mM HEPES, 140 mM NaCl a 1% BSA, pH 7,8. Ke směsi 25 μ l 100 μ M Gly-Pro-4-methylkumaryl-7-amidu (vyrobený Peptide Institute, Inc.), 7,5 μ l 133 mM roztoku chloridu hořečnatého a 5 μ l testované sloučeniny bylo přidáno 12,5 μ l plazmy, která byla zředěna výše uvedeným pufrům v poměru 1:100. Po reakci při teplotě místnosti 2 hodiny bylo přidáno 50 μ l 25% vodného roztoku kyseliny octové pro zastavení reakce. Fluorescenční intenzita získaného 7-amino-4-methylkumarinu byla stanovena za použití čtecího zařízení na destičky (1420 ARVOTM Multilabel Counter, vyrobený od Wallac Oy, Exitace: 390 nm, Emise: 460 nm). Fluorescenční intenzita reakčního času 0 minut po přidání nosiče byla považována jako slepý pokus a specifická fluorescenční aktivita byla počítána odečtením slepého pokusu od stanovené hodnoty. Inhibiční poměr (%) účinnosti dipeptidylové peptidázy IV byl počítán z výsledků specifické fluorescenční intenzity podle následujícího vzorce. Roztok dimethylsulfoxidu, který obsahoval testovanou látku o vysoké koncentraci (1000 násobný), byl připraven a ředěn výše uvedeným pufrům. Koncentrace (IC₅₀) testované sloučeniny vykazující 50 % inhibici byla počítána z inhibičního poměru každé koncentrace.

$$\text{Inhibiční poměr (\%)} = A/B \times 100$$

(A = fluorescenční intenzita přídatku nosiče – fluorescenční intenzita přidané testované látky)

$$(B = \text{fluorescenční intenzita přídatku nosiče})$$

Jako srovnávací léčiva byly použity 1-[(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoyl]-2-(S)-kyanopyrrolidintrifluoracetát (sloučenina A) popsány v patentu WO95/15 309 a 1-[2-[(5-kyano-

pyridin-2-yl)amino]ethylamino]acetyl-2-(S)-kyanopyrrolidindihydrochlorid (sloučenina B) popsaný v patentu WO98/19 998 nebo US patentu 6 011 155.

Výsledky jsou uvedené v tabulce 1. Sloučeniny předkládaného vynálezu potvrzují zvýšenou účinnost zavedením atomu fluoru na pyrrolidinový kruh a potvrzují vynikající inhibiční účinnost proti DPP IV.

Tabulka 1

Inhibiční účinnost proti DPP IV (IC_{50} , nM)

Sloučenina A	1,5
Sloučenina příkladu 1	0,6
Sloučenina příkladu 15	0,7
Sloučenina příkladu 17	0,6
Sloučenina B	5,5
Sloučenina příkladu 5	1,1
Sloučenina příkladu 21	2,9
Sloučenina příkladu 26	3,3

Pokus 2

Koncentrace testovaného léčiva v krvi po orálním podání u potkanů.

Potkani Wistar, samci (věk 8 týdnů) byli použiti po půstu den před testem. Vodný roztok sloučeniny příkladu 1 nebo sloučeniny A (každý byl připraven rozpuštěním v čišťené vodě na koncentraci 1 mg/ml) byl orálně podán při dávce 1 mg/kg (1 ml/kg).

Po 5, 10, 15, 30 minutách, 1 a 2 hodinách po podání bylo od každého potkana odebráno 0,2 ml krve z krční cévy a po centrifugaci byla výsledná plazma použita jako vzorek.

Koncentrace sloučeniny z příkladu 1 a sloučeniny A v plazmě byly měřené kapalinovou chromatografií s hmotnostním detektorem (LC/MS/MS). Tedy 50 μ l plazma bylo přidáno do 200 μ l acetonitrilu, mícháno a po centrifugaci byl supernatant nastříknut do kapalinového chromatografu, kde jako kolona byla použita CAPCEL PAK C18, UG120 5 μ m (150 mm dlouhá, 2 mm průměr), jako mobilní fáze byla použita směs 10 mM vodného amonného acetátového roztoku a 90% vodného acetonitrilového roztoku (1:9), byl použit Sciex API3000 LC/MS/MS systém (Perkin Elmer Sciex) za podmínek MS/MS, ESI byla použita jako ionizační způsob a kationt a SRM (prekurzorový iont dceřiného iontu) byl použit pro monitorování. Indikátory sloučeniny z příkladu 1 byly m/z 228,0 a m/z 86,0 a pro sloučeninu A to byly m/z 210,1 a m/z 86,0.

Tabulka 2 ukazuje průměrné koncentrace v plazmě v čase odběru krve po orálním podání.

Sloučenina příkladu 1 má vyšší koncentrace v plazmě než sloučenina A a potvrzuje zvýšení koncentrace v plazmě po zavedení atomu fluoru na pyrrolidinový kruh.

Tabulka 2

Koncentrace léčiva v plazmě po podání

	Koncentrace léčiva v plazmě, jednotky (ng/ml)					
	5 minut	10 minut	15 minut	30 minut	1 hodina	2 hodiny
Sloučenina příkladu 1	157	372	348	195	24	5
Sloučenina A	122	146	113	28	6	2

(Každá hodnota je průměrná hodnota dvou vzorků)

Pokus 3

Účinnost inhibitorů dipeptidylové peptidázy IV na orální glukózový toleranční test (OGTT) u Zucker potkanů

OGTT a Zucker potkanů byl proveden podle způsobu popsaném v *Diabetologia*, 42, 1324 až 1331 (1999). V testu byli použiti samci Zucker potkanů, 10 týdnů staří (Charles River Japan, Inc.) po půstu 16 hodin. Potkani měli volný přístup k vodě až po samotný pokus, během pokusu pak byli bez vody. Před začátkem testu byla odebrána krev z nitroočníkové cévy za použití heparinem ošetřené nádobky na sběr krve (vyrobena od Drummond Scientific Co.). Testované sloučeniny byly rozpuštěné ve vodě a injektovány pomocí Japanese Pharmacopoeia (vyrobené od Hikari Pharmaceutical Co.) a orálně podány v množství 2 ml/kg hmotnosti těla. Stejně množství vody pro injekci podle Japanese Pharmacopoeia bylo podáno kontrolní skupině. Jeden g/kg hmotnosti těla glukózy byl rozpuštěn ve vodě injektovány podle Japanese Pharmacopoeia a orálně podány v množství 2 ml/kg hmotnosti těla za 30 minut po podání testované sloučeniny nebo vody pro injekci. Krev byla odebrána z oční cévy za 15, 30 a 60 minut po podání glukózy. Krevní vzorky byly okamžitě míchány s heparinem (vyrobeným od Shimizu Pharmaceutical Co, Ltd.) a centrifugovány při 3000 rpm po 15 minut při 4 °C za oddělení plazmy, která byla okamžitě zmrazena.

Obsah glukózy v plazmě zmražených vzorků (mg/dl) byl stanoven pomocí glukózového CII testu Wako (vyrobeném od Wako Fine Chemical Industry Co.), a plocha pod křivkou (min.mg/dl) byla vypočítána z hladiny glukózy v plazmě, která byla stanovená z krve odebírané 60 minut po podání glukózy. Na druhou stranu hladina glukózy v plazmě ve vzorku, který byl

získaný z krve odebrané před začátkem testu byla použita jako náhrada pro hladinu glukózy v plazmě v čase 0 minut.

Výsledky jsou uvedené v tabulce 3. Sloučenina z příkladu 1 inhibuje významně zvýšení hladiny glukózy v plazmě.

Tabulka 3

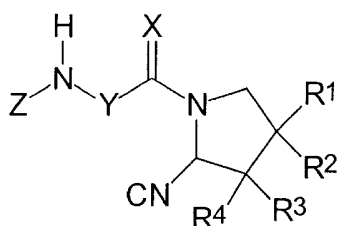
	průměr ± směr. odchylka (min.mg/dl)
skupina po podání vody	15 545 ± 765
skupina po podání sloučeniny z příkladu 1	13 248 ± 619

Průmyslová využitelnost

Předkládaný vynález umožňuje poskytovat sloučeniny, které mají vynikající schopnost inhibice dipeptidylové peptidázy IV (DPP IV) a sloučeniny předkládaného vynálezu jsou vhodné jako činidla pro prevenci nebo léčbu cukrovky, imunitních nemocí, atd.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kyanopyrrolidinový derivát obecného vzorce I:



(I)

kde R^1 je atom halogenu, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, R^2 je vodíkový atom, halogenový atom, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nebo R^1 a R^2 společně tvoří oxo, hydroxyimino, alkyloxyimino skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkyldenovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku,

R^3 a R^4 jsou každý vodíkový atom, halogenový atom, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nebo R^3 a R^4 společně tvoří oxo, hydroxyimino, alkyloxyimino skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkyldenovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku,

X je kyslík nebo síra,

Y je $-CR^5R^6-$, kde R^5 a R^6 jsou stejné nebo rozdílné a každý je vodíkový atom, halogenový atom, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, merkaptovou skupinu, alkylthiolovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, guanidylovou skupinu, volitelně substituovanou fenylovou skupinu, imidazolovou skupinu, indolylovou skupinu, $-NHR^{11}$, kde R^{11} je vodík, volitelně substituovaná fenylová skupina, volitelně substituovaná pyridylová skupina, *tert.*butoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina, $-CONHR^{12}$, kde R^{12} je vodík, nebo $-(CH_2)_m-R^{13}$, kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina a $-OR^{14}$, kde R^{14} je alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu, nebo alkenylová

skupina obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogen, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, amino skupinu, aminokarboxylovou skupinu a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku,

nebo $-CR^7R^8-CR^9R^{10}$ - kde R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a každý je vodík, halogen, nebo alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, merkaptovou skupinu, alkylthiolovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, guanidylovou skupinu, volitelně substituovanou fenylovou skupinu, imidazolovou skupinu, indolylovou skupinu, $-NHR^{11}$, kde R^{11} je vodík, volitelně substituovaná fenylová skupina, volitelně substituovaná pyridylová skupina, *tert.*butoxykarboxylová skupina nebo benzyloxykarboxylová skupina, $-CONHR^{12}$, kde R^{12} je vodík, nebo $-(CH_2)_m-R^{13}$, kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, methoxykarboxylová skupina, ethoxykarboxylová skupina nebo benzyloxykarboxylová skupina a $-OR^{14}$, kde R^{14} je alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu, nebo R^7 a R^9 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojené, tvoří cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarboxylovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu obsahující 4 až 8 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarboxylovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, bicykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarboxylovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nebo bicykloalkenylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarboxylovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, a

Z je vodík, nebo alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom,

hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, merkaptovou skupinu, alkylthiolovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, guanidylovou skupinu, volitelně substituovanou fenylovou skupinu, imidazolovou skupinu, indolylovou skupinu, $-NHR^{11}$, kde R^{11} je vodík, volitelně substituovaná fenylová skupina, volitelně substituovaná pyridylová skupina, *tert.* butoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina, $-CONHR^{12}$, kde R^{12} je vodík, nebo $-(CH_2)_m-R^{13}$, kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina a $-OR^{14}$, kde R^{14} je alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu, nebo Y a Z společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojené, tvoří cyklickou aminovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, aminovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a $-OR^{15}$, kde R^{15} je alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, aminokarbonylmethylová skupina nebo benzylová skupina, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

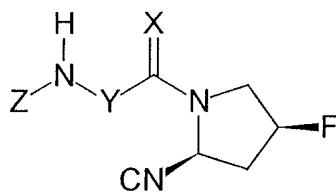
2. Kyanopyrrolidinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 je halogen, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a R^2 , R^3 a R^4 jsou každý vodík, halogen, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

3. Kyanopyrrolidinový derivát obecného vzorce I podle nároků 1 nebo 2, kde R^1 je fluor nebo chlor nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

4. Kyanopyrrolidinový derivát obecného vzorce I podle nároků 1 nebo 2, kde R^1 je fluor a R^2 je vodík nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5. Kyanopyrrolidinový derivát obecného vzorce I podle nároků 1 nebo 2, kde R^1 je fluor a R^2 , R^3 a R^4 jsou každý vodík nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

6. Kyanopyrrolidinový derivát obecného vzorce II



(II)

kde X je kyslík nebo síra,

Y je $-\text{CR}^5\text{R}^6-$, kde R^5 a R^6 jsou stejné nebo rozdílné a každý je vodíkový atom, halogenový atom, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, merkaptovou skupinu, alkylthiolovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, guanidylovou skupinu, volitelně substituovanou fenylovou skupinu, imidazolovou skupinu, indolylovou skupinu, $-\text{NHR}^{11}$, kde R^{11} je vodík, volitelně substituovaná fenylová skupina, volitelně substituovaná pyridylová skupina, *tert.* butoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina, $-\text{CONHR}^{12}$, kde R^{12} je vodík, nebo $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{13}$, kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina a $-\text{OR}^{14}$, kde R^{14} je alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu, nebo alkenylová skupina obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogen, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, amino skupinu, aminokarbonylovou skupinu a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku,

nebo $-\text{CR}^7\text{R}^8-\text{CR}^9\text{R}^{10}-$ kde R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a každý je vodík, halogen, nebo alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, merkaptovou skupinu, alkylthiolovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, guanidylovou skupinu, volitelně substituovanou fenylovou skupinu, imidazolovou skupinu, indolylovou skupinu, $-\text{NHR}^{11}$, kde R^{11} je vodík, volitelně substituovaná fenylová skupina, volitelně substituovaná pyridylová skupina, *tert.* butoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina, $-\text{CONHR}^{12}$, kde R^{12} je vodík, nebo $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{13}$, kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina a $-\text{OR}^{14}$, kde R^{14} je alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu, nebo R^7 a R^9 společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojené, tvoří cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň

jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarboxylovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu obsahující 4 až 8 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarboxylovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, bicykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarboxylovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nebo bicykloalkenylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, aminovou skupinu, aminokarboxylovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a alkoxylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, a

Z je vodík, nebo alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, merkaptovou skupinu, alkylothiolovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, guanidylovou skupinu, volitelně substituovanou fenylovou skupinu, imidazolovou skupinu, indolylovou skupinu, $-NHR^{11}$, kde R^{11} je vodík, volitelně substituovaná fenylová skupina, volitelně substituovaná pyridylová skupina, *tert.*butoxykarboxylová skupina nebo benzyloxykarboxylová skupina, $-CONHR^{12}$, kde R^{12} je vodík, nebo $-(CH_2)_m-R^{13}$, kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, methoxykarboxylová skupina, ethoxykarboxylová skupina nebo benzyloxykarboxylová skupina a $-OR^{14}$, kde R^{14} je alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu, nebo Y a Z společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojené, tvoří cyklickou aminovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující halogenový atom, hydroxylovou skupinu, aminovou skupinu, alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku a $-OR^{15}$, kde R^{15} je alkylový řetězec obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, aminokarboxymethylová skupina nebo benzylová skupina, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

7. Kyanopyrrolidinový derivát obecného vzorce I nebo II podle nároků 1 až 6, kde X je kyslík nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

8. Kyanopyrrolidinový derivát obecného vzorce I nebo II podle nároku 7, kde Y je $-\text{CH}_2-$ nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.
9. Kyanopyrrolidinový derivát obecného vzorce I nebo II podle nároku 8, kde Z je větvená nebo cyklická alkylová skupina, která je volitelně substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu a hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.
10. Kyanopyrrolidinový derivát obecného vzorce I nebo II podle nároku 7, kde Z je *tert.*butylová skupina, (1-hydroxymethyl)cyklopentylová skupina nebo (2-hydroxy-1,1-dimethyl)cyklopentylová skupina, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.
11. Kyanopyrrolidinový derivát obecného vzorce I nebo II podle nároku 7, kde Y je $-\text{CR}^5\text{R}^6-$, kde R^5 je atom vodíku, a Z je vodík, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.
12. Kyanopyrrolidinový derivát obecného vzorce I nebo II podle nároku 7, kde Y je $-\text{CR}^5\text{R}^6-$, kde R^5 je atom vodíku, R^6 je větvená nebo cyklická alkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku a Z je vodík, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.
13. Kyanopyrrolidinový derivát obecného vzorce I nebo II podle nároku 7, kde Y je $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-$, $-\text{CH}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]-$ nebo $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]-$ a Z je vodík, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.
14. Farmaceutický přípravek vyznačující se tím, že obsahuje jako účinnou složku kyanopyrrolidinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl podle nároků 1 až 13.
15. Farmaceutický přípravek podle nároku 14 vyznačující se tím, že je pro prevenci nebo léčbu nemocí nebo stavů, které jdou zlepšit pomocí inhibice dipeptidylové peptidázy IV.
16. Farmaceutický přípravek podle nároku 15 vyznačující se tím, že nemoc nebo stav, který jde zlepšit pomocí inhibice dipeptidylové peptidázy IV je cukrovka.

17. Farmaceutický přípravek podle nároku 15 vyznačující se tím, že nemoc nebo stav, který jde zlepšit pomocí inhibice dipeptidylové peptidázy IV je imunitní onemocnění.