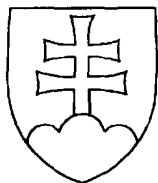


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **9. 11. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **344036/2000**
215766/2001
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **10. 11. 2000**
16. 7. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **JP, JP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 12. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/JP01/09818**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/038541**

(11), (21) Číslo dokumentu:

563-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D207/16,
C07D401/12,
C07D401/06,
A61K 31/401,
A61K 31/4439,
A61K 31/4725,
A61P 43/00,
A61P 3/10,
A61P 37/02,
A61P 29/00,
A61P 31/18,
A61P 35/04**

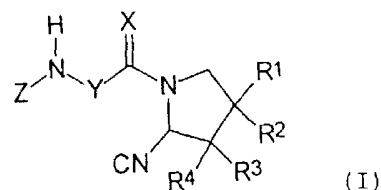
(71) Prihlasovateľ: **TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., Toshima-ku, Tokyo, JP;**

(72) Pôvodca: **Fukushima Hiroshi, Toshima-ku, Tokyo, JP;
Hiratate Akira, Toshima-ku, Tokyo, JP;
Takahashi Masato, Toshima-ku, Tokyo, JP;
Kameo Kazuya, Toshima-ku, Tokyo, JP;**

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty kyanopyrolidínu**

(57) Anotácia:
Deriváty kyanopyrolidínu všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľné soli; farmaceutické prostriedky, ktoré ako účinnú látku obsahujú zlúčeniny podľa vynálezu.



Deriváty kyanopyrolidínu

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových derivátov kyanopyrolidínu.

Doterajší stav techniky

Dipeptidylová peptidáza IV (DPP IV) je druh serinových proteáz, ktoré môžu hydrolyzovať dipeptid z peptidového reťazca, ktorý má prolín alebo alanín na druhej pozícii od N-terminálu. DPP IV je rozšírená v rôznych tkanivách (vrátane ľadvín a pečene) a plazme a zúčastňuje sa metabolizmu rôznych fyziologicky účinných peptidov.

Neďávno sa prišlo na to, že DPP IV sa zúčastňuje metabolizmu glukagonového peptidu-1 (GLP-1). Teda DPP IV hydrolyzuje dipeptid N-terminálu His-Ala z GLP-1, tým je GLP-1 inaktivovaný a inaktivovaný produkt pôsobí ako antagonist GLP-1 receptora.

Bolo zistené, že GLP-1 má fyziologické účinky ako je akceleračný účinok vylučovania inzulínu z pankreasu, predlžujúci účinok na dobu vyprázdňovania žalúdka alebo inhibičný účinok na prijímanie potravy. Preto inhibícia DPP IV zvýši účinok GLP-1, zvýši účinok inzulínu a zvýši metabolizmus glukózy a preto sa očakáva, že inhibícia DPP IV bude vhodná na liečbu cukrovky typu 2.

Ďalej bolo objavené, že DPP IV sa zúčastňuje metabolizmu neuropeptidu Y, čo je druh neuropeptidov, aktivácie T-buniek, čo sú imunitné bunky, adhézie rakovinových buniek na endotélium alebo invázie HIV vírusov do lymfocytov. Preto je inhibícia DPP IV považovaná za vhodnú pri liečbe imunitných ochorení atď.

Ďalej bola zistená vysoká hladina DPP IV vo fibroplastoch kože ľudí s psoriázou, reumatickou artritídou a kožným

ochorením neznámeho pôvodu a vysoká aktivita DPP IV bola nájdená u subjektov s benígnou prostatickou hypertrofiou.

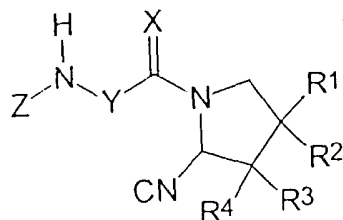
Medzi dosiaľ známymi zlúčeninami inhibujúcimi DPP IV sú zlúčeniny, ktoré sú situované atómom fosforu v pozícii 2 na pyrolidíne (*J.Med.Chem.*, 37, 3969 až 3976, 1994) a zlúčeniny, ktoré sú substituované atómom bóru v pozícii 2 na pyrolidíne (*Biochemistry*, 32, 8723 až 8731, 1993). Tiež sú známe zlúčeniny, ktoré sú substituované kyanovou skupinou v pozícii 2 na pyrolidíne (*Arch.Biochem.Biophys.*, 323, 148 až 152, 1995, *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 6, 1163 až 1166, 1996, *Biochemistry*, 38, 11597 až 11603, 1999), ale nie je správa o žiadnych inhibítoroch derivátov 2-kyanopyrolidínu, ktoré majú substituenty v pozícii 3- alebo 4-.

Predmetom predkladaného vynálezu je poskytnúť deriváty kyanopyrolidínu, ktoré majú vynikajúci inhibičný účinok na DPP IV.

Podstata vynálezu

Ako výsledok pokračujúcich rozsiahlych štúdií na dosiahnutie horeuvedeného predmetu bolo zistené, že niektoré kyanopyrolidínové deriváty majú výborný inhibičný účinok na DPP IV, teda bol uskutočnený predkladaný vynález.

Jedna z častí predkladaného vynálezu je poskytnúť zlúčeninu predstavovanú všeobecným vzorcom I (ďalej uvedená ako „zlúčenina predkladaného derivátu“):



(I),

kde R^1 je atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, R^2 je vodíkový atóm,

halogénový atóm, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alebo R^1 a R^2 spoločne tvoria oxo, hydroxyimino, alkyloxyimino skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkylidenovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka,

R^3 a R^4 sú každý vodíkový atóm, halogénový atóm, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alebo R^3 a R^4 spoločne tvoria oxo, hydroxyimino, alkyloxyimino skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkylidenovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka,

X je kyslík alebo siera,

Y je $-CR^5R^6-$ kde R^5 a R^6 sú rovnaké alebo rozdielne a každý je vodíkový atóm, halogénový atóm, alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, karboxylovú skupinu, merkaptovú skupinu, alkyltiolovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, guanidylovú skupinu, voliteľne substituovanú fenylovú skupinu, imidazolovú skupinu, indolylovú skupinu, $-NHR^{11}$ (kde R^{11} je vodík, voliteľne substituovaná fenylová skupina, voliteľne substituovaná pyridylová skupina, terc.butoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina), $-CONHR^{12}$ (kde R^{12} je vodík, alebo $-(CH_2)_m-R^{12}$ (kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina)) a $-OR^{14}$ (kde R^{14} je alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka alebo benzylovú skupinu), alebo alkenylová skupina obsahujúca 2 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu,

amino skupinu, aminokarbonylovú skupinu a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka,

alebo $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ kde R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rozdielne a každý je vodík, halogén alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, karboxylovú skupinu, merkaptovú skupinu, alkyltiolovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, guanidylovú skupinu, voliteľne substituovanú fenylovú skupinu, imidazolovú skupinu, indolylovú skupinu, $-NHR^{11}$ (kde R^{11} je vodík, voliteľne substituovaná fenylová skupina, voliteľne substituovaná pyridylová skupina, terc.butoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina), $-CONHR^{12}$ (kde R^{12} je vodík, alebo $-(CH_2)_m-R^{13}$ (kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina)) a $-OR^{14}$ (kde R^{14} je alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka alebo benzylovú skupinu), alebo R^7 a R^9 spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, amínovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 8 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, amínovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka, bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 5 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným

substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, aminovú skupinu, aminokarboxylovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka, alebo bicykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 5 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, aminovú skupinu, aminokarboxylovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a

Z je vodík alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, karboxylovú skupinu, merkaptovú skupinu, alkyltiolovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, guanidylovú skupinu, voliteľne substituovanú fenylovú skupinu, imidazolovú skupinu, indolylovú skupinu, $-NHR^{11}$ (R^{11} je vodík, voliteľne substituovaná fenylová skupina, voliteľne substituovaná pyridylová skupina, *terc.*butoxykarboxylová skupina alebo benzyloxykarboxylová skupina), $-CONHR^{12}$ (kde R^{12} je vodík, alebo $-(CH_2)_m-R^{13}$ (kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, metoxykarboxylová skupina, etoxykarboxylová skupina alebo benzyloxykarboxylová skupina)) a $-OR^{14}$ (kde R^{14} je alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka alebo benzylovú skupinu), alebo Y a Z spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria cyklickú aminovú skupinu obsahujúcu 2 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, aminovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a $-OR^{15}$ (kde R^{15} je alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov

uhlíka, aminokarbonylmetylová skupina alebo benzylová skupina) alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Najlepši spôsob uskutočnenia vynálezu

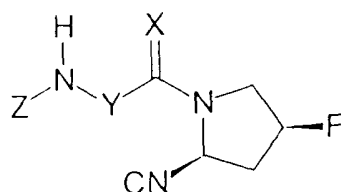
Iná časť predkladaného vynálezu poskytuje kyanopyrolidínové deriváty všeobecného vzorca (I), kde R^1 je atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 a až 5 atómov uhlíka a R^2 , R^3 a R^4 sú každý vodíkový atóm, halogénový atóm, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje kyanopyrolidínové deriváty všeobecného vzorca (I), kde R^1 je atóm fluóru alebo chlóru, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje kyanopyrolidínové deriváty všeobecného vzorca (I), kde R^1 je atóm fluóru a R^2 je vodíkový atóm, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje kyanopyrolidínové deriváty všeobecného vzorca I, kde R^1 je atóm fluóru a R^2 , R^3 a R^4 sú každý vodíkový atóm, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje kyanopyrolidínové deriváty všeobecného vzorca II:



(II),

kde X, Y a Z sú definované hore alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidínové deriváty všeobecného vzorca I alebo II, kde X je atóm kyslíka, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidínové deriváty všeobecného vzorca I alebo II, kde Y je $-\text{CH}_2-$, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidínové deriváty všeobecného vzorca I alebo II, kde Y je $-\text{CH}_2-$ a Z je rozvetvený alebo cyklický alkyl obsahujúci 4 až 10 atómov uhlíka, ktorý je voliteľne substituovaný aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej hydroxylovú skupinu a hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidínové deriváty všeobecného vzorca I alebo II, kde Y je $-\text{CH}_2-$ a Z je terc.butylová skupina, (1-hydroxy-metyl) cyklopentylová skupina alebo (2-hydroxy-1,1-dimetyl)etylová skupina, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidínové deriváty všeobecného vzorca I alebo II, kde Y je $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ (kde R^5 je vodík) a Z je vodík, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidínové deriváty všeobecného vzorca I alebo II, kde Y je $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ (kde R^5 je vodík, R^6 je rozvetvená cyklická skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka) a Z je vodík alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje kyanopyrrolidínové deriváty všeobecného vzorca I alebo II, kde Y je $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-$, $-\text{CH}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]-$ alebo $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]-$ a Z je vodík alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje farmaceutické prípravky, ktoré obsahujú ako účinnú zložku horeuvedené kyanopyrolidínové deriváty alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje horeuvedené farmaceutické prípravky na prevenciu alebo liečbu chorôb alebo stavov, ktoré sa dajú zlepšiť pomocou inhibície dipeptidylpeptidázy IV.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje horeuvedené farmaceutické prípravky, kde choroba alebo stav, ktorý sa dá zlepšiť pomocou inhibície dipeptidylpeptidázy IV je cukrovka.

Ďalšia časť predkladaného vynálezu poskytuje horeuvedené farmaceutické prípravky, kde choroba alebo stav, ktorý sa dá zlepšiť pomocou inhibície dipeptidylpeptidázy IV je imunitná porucha.

V predkladanom vynáleze „reťazec“ znamená nerozvetvený alebo rozvetvený reťazec.

Halogénový atóm predstavuje atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

Alkoxylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka znamená priamu, rozvetvenú alebo cyklickú alkoxylovú skupinu, jej príklady sú metoxy skupina, etoxy skupina, propoxy skupina, izopropoxy skupina, butoxy skupina, izobutoxy skupina, *terc.*butoxy skupina, cyklopropylmetryloxy skupina, pentyloxy skupina a izopentyloxy skupina.

Alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka znamená priamu, rozvetvenú alebo cyklickú alkylovú skupinu, jej príklady sú metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, izobutylová skupina, *sec.*butylová skupina, *terc.*butylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopropylmetrylová skupina, pentylová skupina a izopentylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklobutylmetrylová skupina a 1-etyl-propylová skupina.

Alkoxyiminová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka znamená imino skupinu substituovanú priamou, rozvetvenou alebo cyklickou alkoxylovou skupinou, jej príklady sú metoxyiminová skupina, etoxyiminová skupina, propoxyiminová skupina, izopropoxyiminová skupina, butoxyiminová skupina, izobutoxyiminová skupina, terc.butoxyiminová skupina, cyklopropylmetoxyiminová skupina, pentyloxyiminová skupina a izopentyloxyiminová skupina.

Alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná, znamená priamu, rozvetvenú alebo cyklickú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, ktorá je substituovaná alebo nie je substituovaná, jej príklady sú metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, izobutylová skupina, sec.butylová skupina, terc.butylová skupina, pentylová skupina a izopentylová skupina, hexylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, nonylová skupina, decylová skupina, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 10 atómov uhlíka (napr. cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklobutylmetylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina alebo cyklooktylová skupina), cykloalkenylová skupina obsahujúca 4 až 8 atómov uhlíka (napr. cyklobutenylová skupina, cyklopentenyllová skupina, cyklohexenylová skupina, cykloheptenylová skupina alebo cyklooktenylová skupina), bicykloalkylová skupina obsahujúca 5 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná (napr. bicyklopentylová skupina, bicyklohexylová skupina, bicykloheptylová skupina, bicyklooktylová skupina, bicyklononylová skupina alebo bicyklodecylová skupina), bicykloalkenylová skupina obsahujúca 5 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná (napr. bicyklopentenyllová skupina, bicyklohexenylová skupina, bicykloheptenylová skupina, bicyklooktenylová skupina, bicyklononenylová skupina alebo bicyklodecenylová skupina),

mostíková cyklická uhlovodíková skupina (napr. adamantylová skupina, bornylová skupina, norbornylová skupina, pinanylová skupina, tujylová skupina, karylová skupina alebo kamfanylová skupina) a alkylová skupina v ktorej je vodíkový atóm substituovaný aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, karboxylovú skupinu, merkaptovú skupinu, alkyltiolovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, guanidylovú skupinu, voliteľne substituovanú fenylovú skupinu, imidazolovú skupinu, indolylovú skupinu, $-NHR^{11}$ (kde R^{11} je vodík, voliteľne substituovaná fenylová skupina, voliteľne substituovaná pyridylová skupina, terc.butoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina) $-CONHR^{12}$ (kde R^{12} je vodík alebo $-(CH_2)_m-R^{13}$ (kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina)) a $-OR^{14}$ (kde R^{14} je alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka alebo benzylovú skupinu).

Príklady substituovanej fenylovej skupiny voliteľne substituovanej fenylovej skupiny sú fenylová skupina substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej hydroxylovú skupinu a priamu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka (napr. 4-hydroxyfenylová skupina, 3,4-dietoxyfenylová skupina).

Príklady substituovanej pyridylovej skupiny voliteľne substituovanej pyridylovej skupiny sú pyridylová skupina substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej kyanovú skupinu, nitro skupinu, halogén a aminokarbonylovú skupinu (napr. 5-kyanopyridín-2-yl, 5-nitropyridín-2-yl, chlórpyridín-2-yl alebo 5-aminokarbonylpyridín-2-yl).

Príklady hydroxyalkovej skupiny obsahujúce 1 až 5 atómov uhlíka sú hydroxymetylová skupina, 1-hydroxyetylová skupina, 2-hydroxyetylová skupina, 1-hydroxypropylová skupina,

2-hydroxypropylová skupina, 3-hydroxypropylová skupina, 1-(hydroxymetyl)etylová skupina, 1-hydroxy-1-metyletylová skupina, 4-hydroxybutylová skupina a 5-hydroxypentylová skupina.

Príklady alkyltiovej skupiny obsahujúcej 1 až 5 atómov uhlíka sú metyltioová skupina, etyltioová skupina, propyltioová skupina, izopropyltioová skupina, butyltioová skupina, terc.butyltioová skupina a pentyltioová skupina.

Alkenylová skupina obsahujúca 2 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná, znamená priamu, rozvetvenú alebo cyklickú alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 10 atómov uhlíka, ktorá je substituovaná alebo nesubstituovaná, jej príklady sú alkenylové skupiny (napr. vinylová skupina, allylová skupina, propenylová skupina, izopropenylová skupina, butenylová skupina, izobutenylová skupina, pentenylová skupina, hexenylová skupina, heptenylová skupina, oktenylová skupina, cyklopentenylová skupina alebo cyklohexenylová skupina) a alkenylová skupina, v ktorej je vodíkový atóm substituovaný aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, aminovú skupinu a priamu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka.

Cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná, znamená cykloalkylovú skupinu, ktorá je substituovaná alebo nesubstituovaná, jej príklady sú cykloalkylová skupina (napr. cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina alebo cyklooktylová skupina) a cykloalkylová skupina, v ktorej je vodíkový atóm substituovaný aspoň jedným substituentom, vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, aminovú skupinu, aminokarboxylovú, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov

uhlíka a priamu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka.

Cykloalkenylová skupina obsahujúca 4 až 8 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná, znamená cykloalkenylovú skupinu, ktorá je substituovaná alebo nesubstituovaná, jej príklady sú cykloalkenylová skupina (napr. cyklobutenylová skupina, cyklopentenylová skupina, cyklohexenylová skupina, cykloheptenylová skupina alebo cyklooktenylová skupina) a cykloalkenylová skupina, v ktorej je vodíkový atóm substituovaný aspoň jedným substituentom, vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, aminosú skupinu, aminokarbonylovú, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka a priamu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka.

Bicykloalkylová skupina obsahujúca 5 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná, znamená bicykloalkylovú skupinu, ktorá je substituovaná alebo nesubstituovaná, jej príklady sú bicykloalkylová skupina (napr. bicyklopentylová skupina, bicyklohexylová skupina, bicykloheptylová skupina, bicyklooktylová skupina, bicyklononylová skupina alebo bicyklodecylová skupina) a bicykloalkylová skupina, v ktorej je vodíkový atóm substituovaný aspoň jedným substituentom, vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, aminosú skupinu, aminokarbonylovú, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka a priamu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka.

Bicykloalkenylová skupina obsahujúca 5 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná, znamená bicykloalkenylovú skupinu, ktorá je substituovaná alebo nesubstituovaná, jej príklady sú bicykloalkenylová skupina (napr. bicyklopentenylová skupina, bicyklohexenylová skupina, bicykloheptenylová skupina, bicyklooktenylová skupina,

bicyklononylová skupina alebo bicyklodecenylová skupina) a bicykloalkenylová skupina, v ktorej je vodíkový atóm substituovaný aspoň jedným substituentom, vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, aminovú skupinu, aminokarboxylovú, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka a priamu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka.

Cyklická aminová skupina obsahujúca 2 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná znamená cyklickú aminovú skupinu, ktorá má aspoň jeden atóm dusíka a voliteľne aspoň jeden atóm kyslíka a síry v kruhu, a ktorá je substituovaná alebo nesubstituovaná, jej príklady sú cyklická aminová skupina (napr. aziridyl, azetidyl, pyrrolidyl, imidazolidyl, oxazolidyl, tiazolidyl, piperidyl, morfolinyl, azabicykloheptyl alebo azabicyklooktylová skupina), cyklická aminová skupina, ktorá je kondenzovaná s benzénovým jadrom alebo pyridínovým jadrom a cyklická aminová skupina (zahrnujúca tie, ktoré sú kondenzované s benzénovým kruhom alebo pyridínovým kruhom), v ktorej je vodíkový atóm substituovaný aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, aminovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka a $-OR^{15}$ (kde R^{15} je priama alebo rozvetvená alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, aminokarboxylmetylová skupina alebo benzylová skupina).

Príklady farmaceuticky prijateľných solí sú soli s minerálnymi kyselinami ako je kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná a soli s organickými kyselinami ako je kyselina octová, kyselina oxalová, kyselina mliečna, kyselina vínna, kyselina fumarová, kyselina maleová, kyselina trifluorooctová alebo kyselina metánsulfonová.

Uprednostňované zlúčeniny predkladaného vynálezu sú nasledujúce:

Vzhľadom na inhibičnú účinnosť DPP IV, R^1 je prednostne halogénový atóm, zvlášť potom atóm fluóru. R^2 je prednostne vodík alebo halogénový atóm, zvlášť potom vodík.

Vo vzorkách (1) alebo (2), keď Y je $-CH_2-$, Z je prednostne alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej hydroxylovú skupinu, alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, voliteľne substituovanú fenylovú skupinu a $-NHR^{11}$ (kde R^{11} je voliteľne substituovaná pyridylová skupina). V tomto prípade Z je prednostne rozvetvená alebo cyklická alkylová skupina obsahujúca 4 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej hydroxylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka a alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, prednostnejšie potom rozvetvená alkylová skupina obsahujúca 4 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej hydroxylovú skupinu a hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 4 až 10 atómov uhlíka alebo adamantylovú skupinu, najlepšie terc.butylovú skupinu, (1-hydroxymetyl)cyklopentylovú skupinu alebo (2-hydroxy-1,1-dimetyl)etylovú skupinu.

Vo vzorkách (1) alebo (2) je uprednostňované, keď Y je $-CR^5R^6-$ (kde R^5 je atóm vodíka, R^6 je voliteľne substituovaná alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka) alebo $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ (kde R^8 a R^{10} sú atómy vodíka, R^7 a R^9 spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka), Z je H alebo $-CH_3$.

V tomto prípade je ďalej uprednostňované, že keď Y je $-CR^5R^6-$ (kde R^5 je atóm vodíka, R^6 je rozvetvená alebo cyklická

alkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej hydroxylovú skupinu a $-OR^{14}$ (kde R^{14} je priama alebo rozvetvená alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo benzylová skupina)), Z je H. Ďalej je uprednostňované, že keď Y je $-CR^5R^6-$ (kde R^5 je atóm vodíka, R^6 je rozvetvená alebo cyklická alkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka), Z je H a zvlášť je uprednostňované, že keď Y je $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-$, $-\text{CH}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]-$ alebo $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]-$, Z je vodík.

Vo vzorkách (1) alebo (2) uprednostňované príklady voliteľne substituované cyklické aminové skupiny obsahujúce 2 až 10 atómov uhlíka, ktoré sú tvorené spoločne pomocou Y a Z s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, sú pyrolidylová skupina, piperidylová skupina a cyklická aminová skupina, ktorá je vytvorená kondenzáciou pyrolidylovej skupiny alebo piperidylovej skupiny benzénového jadra a uprednostňované substituenty zahrnujú hydroxylovú skupinu alebo $-OR^{15}$ (kde R^{15} je definovaný hore).

Zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu inhibovať dipeptidylpeptidázu IV a preto zvyšujú účinok inzulínu, zlepšujú metabolizmus glukózy a môžu prispievať k inhibícii metabolizmu neuropeptidu Y, inhibovať účinok T-buniek, inhibovať adhéziu nádorových buniek na endotélium a pôsobiť preventívne proti invázii HIV vírusov do lymfocytov.

Preto predkladaný vynález poskytuje farmaceutické prípravky na prevenciu alebo liečbu chorôb alebo stavov, ktoré je možné zlepšiť pomocou inhibície dipeptidylpeptidázy IV, napr. cukrovky (zvlášť typ 2), imunitných chorôb, artritídy, obezity, osteoporózy, stavy glukózovej tolerancie, benígnej prostatickej hypertrofie alebo chorôb kože.

Farmaceutický prípravok pre imunitné choroby zahrnuje imunosupresory pre transplantáciu tkanív, napr. inhibítory uvoľňovania cytokinov pri rôznych autoimunitných chorobách ako

je zápalová enteritis, rozstrúsená skleróza alebo chronická reumatická artritída (RA), liečivá vhodné na prevenciu alebo liečbu AIDS pomocou prevencie invázie HIV do T-buniek, liečiva na odstránenie metastáz, zvlášť odstránenie metastáz v prsníkoch a prostatických nádorov v žalúdku.

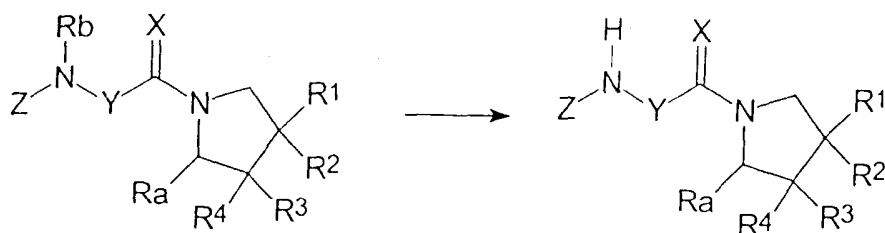
Farmaceutický prípravok predkladaného vynálezu môže byť podávaný systematicky alebo lokálne alebo orálne alebo parenterálne rovnako ako rektálne, subkutánne, svalovo, intravenózne alebo perkutánne. Na použitie zlúčenín predkladaného vynálezu ako farmaceutických prípravkov, akákoľvek forma dávkovania môže byť vhodne vybraná ako nutná z pevných prípravkov, kvapalných prípravkov a iných prípravkov. Farmaceutický prípravok predkladaného vynálezu môže byť vyrobený kombináciou zlúčeniny predkladaného vynálezu s farmaceuticky prijateľným nosičom. Špecificky sa môžu vyrábať tabletky, pilulky, kapsule granule, prášky, jemné prášky, roztoky, emulzie, suspenzie alebo injekčné prípravky tak, že sa pridá vhodná pomocná látka, plnidlo, väzivo, dezintegrátor, obalovacie činidlo, cukrové obalovacie činidlo, pH modulátor, rozpúšťacie činidlo, alebo vodné alebo nevodné rozpúšťadlo podľa konvenčných farmaceutických techník. Pomocné látky a plnidlá obsahujú laktózu, stearát horečnatý, škrob, talok, želatínu, agar, pektín, arabskú gumu, olivový olej, sezamový olej, kakaové maslo etylénglykol a iné konvenčné materiály. Ďalej zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu byť pripravené vo forme inkluzných zlúčenín s α -, β - alebo γ -cyklodextrinom, alebo metylovaným cyklodextrinom.

Dávka zlúčeniny predkladaného vynálezu závisí na chorobe, podmienkach, hmotnosti tela, veku, pohlavia, ceste podania, ale dávka pre dospelých je prednostne od 1 do 1000 mg/kg hmotnosti tela a deň pre orálne podanie, zvlášť prednostne od 10 do 200 mg/kg hmotnosti tela a deň a môže byť podaná naraz alebo po častiach.

Zlúčenina všeobecného vzorca I môže byť pripravená všeobecným postupom prípravy.

Všeobecný spôsob prípravy

Reakčná schéma 1



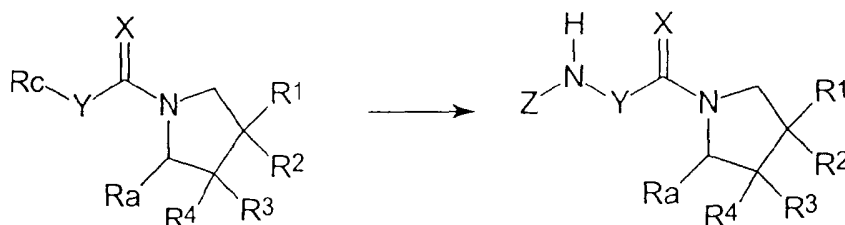
kde X, Y, Z, R¹, R², R³ a R⁴ sú definované hore, Ra je kyanová skupina, aminokarbonylová skupina alebo alkoxykarbonylová skupina a Rb je ochranná skupina amínovej skupiny.

Odstránenie ochrannej skupiny sa môže vykonať spôsobom opísaným v *Protective Groups in Organic Synthesis* od Teodora W.Greena a Petra G.M.Wu Ts.

Napríklad zlúčenina, kde Rb je skupina, ktorá je odstrániteľná kyselinou (napr. *terc.*butoxykarbonyl, trityl alebo *o*-nitrobenzénsulfenyl) môže byť odstránená pomocou kyseliny ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, trifluoroctová kyselina, *p*-toluénsulfonová kyselina alebo metánsulfonová kyselina. V tomto prípade sa odstránenie vykoná použitím kyseliny, ktorá je rozriedená alebo rozpustená v organickom rozpúšťadle alebo vode. Reakcia sa vykonáva pri teplote od -50 do 50°C. Príklady organických rozpúšťadiel sú etanol, metanol, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, dichlórmetán, chloroform a 1,2-dichlóretán. Ďalej napr. zlúčenina, kde Rb je skupina odstrániteľná hydrogenáciou (napr. benzyloxykarbonyl) môže byť odstránená hydrogenáciou pri použití kovového katalyzátora (napr. paládium). Použité rozpúšťadlá zahŕňujú inertné rozpúšťadlá (napr. etanol, metanol, tetrahydrofuran, alebo etylacetát). Reakcia je vykonávaná pri teplote 0 až 100°C. Táto reakcia sa môže

vykonať tiež pomocou plynného vodíka alebo použitím kombinácie činidiel (napr. mravčia kyselina-mravenčan amónny). Príklad zlúčeniny, kde Rb je ochranná skupina odstrániteľná bázou (napr. fluorenyloxykarbonyl), sa skupina môže odstrániť bázou (napr. dietylamin, piperidín, amoniak, hydroxid sodný alebo uhličitan draselný). Tieto bázy sa môžu použiť priamo alebo po rozriedení, rozpustení alebo suspenzovaní v rozpúšťadle. V tomto prípade príklady použitých rozpúšťadiel sú voda, etanol, metanol, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, dichlórmetán, chloroform a 1,2-dichlóretán. Reakcia je vykonávaná pri teplote 0 až 100°C. Zlúčeniny, kde Rb je ochranná skupina odstrániteľná kovovým katalyzátorom (napr. alylkarbonyl), sa môže skupina odstrániť napr. tetrakis(trifenylfosfin)paládiom ako katalyzátorom alebo činidlom v inertnom rozpúšťadle (napr. dichlórmetán, chloroform alebo tetrahydrofuran). Reakcia je vykonávaná pri teplote 0 až 100°C.

Reakčná schéma 2



kde X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ a Ra sú definované hore, Rc je odštiepiteľná skupina (napr. halogén alebo sulfonyloxyová skupina) alebo skupina schopná sa konvertovať na odštiepiteľnú skupinu.

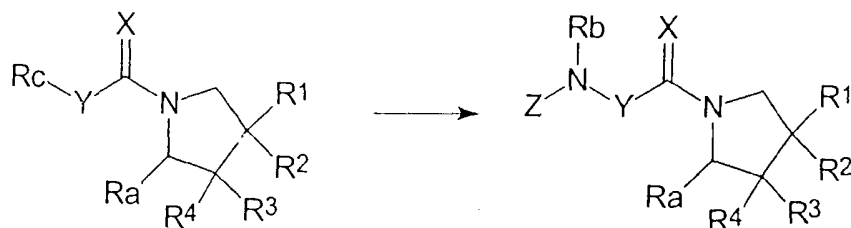
Napríklad zlúčenina, kde Rc je odštiepiteľná skupina (napr. chlór, bróm, jód, metánsulfonylová skupina alebo p-toluénsulfonyloxy skupina) môže byť podstúpená substitučnou reakciou pri použití primárneho amínu (Z-NH₂) (napr. etylamin, izopropylamin, terc.butylamin, benzylamin, substituovaný benzylamin, fenetylamin, substituovaný fenetylamin alebo 2-(substituovaný pyridylamino)etylamin). V tomto prípade sa

amín použije v prebytku alebo alternatívne sa môže pridať báza. Príklady báz, ktoré sa môžu pridať sú amíny (napr. trietylamín alebo diizopropyletylamín) alebo anorganická báza (napr. uhličitan draselný). V prípade potreby, napr. sa môže pridať jodid sodný pre naštartovanie reakcie. Reakčné rozpúšťadlo zahŕňa inertné rozpúšťadlo ako je N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán alebo chloroform. Reakcia je vykonávaná pri teplote 0 až 100°C.

Príklad skupiny predstavovanej R_c, schopnej konverzie na odštiepiteľnú skupinu je hydroxylová skupina, v tomto prípade horeuvedná reakcia sa môže vykonať po chlorácii, bromácii, jodácii, metánsulfonácii, *p*-toluénsulfonácii a pod. Príklady chlorácie sú spôsoby, používajúce chlorid uhličitý, trifenyľfosfín, spôsob používajúci tionylchlorid alebo oxychlorid fosforu a spôsob substitúcie odštiepiteľnej skupiny pomocou chloridu lítneho alebo podobne po vzniku odštiepiteľnej skupiny s tosylchloridom, atď. Tieto reakcie sa môžu vykonať pri použití reakčného rozpúšťadla ako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform alebo N,N-dimetylformamid, pri teplote -50 až 100°C. Príklad bromácie je spôsob používajúci bromid uhličitý a trifenyľfosfín. Táto reakcia sa môže vykonať pri použití inertného reakčného rozpúšťadla ako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform alebo N,N-dimetylformamid, pri teplote -50 až 50°C. Príklad jodácie je spôsob používajúci jód, trifenyľfosfín a imidazol. Táto reakcia sa môže vykonať pri použití inertného reakčného rozpúšťadla ako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform alebo N,N-dimetylformamid, pri teplote -50 až 100°C. Metánsulfonácia a *p*-toluénsulfonácia sa môžu vykonať spôsobom, ktorý používa metánsulfonylchlorid a *p*-toluénsulfonylchlorid. V tomto prípade sa môže voliteľne pridať vhodná báza. Príklady pridávanej bázy sú amíny (napr. trietylamín alebo

diizopropyletylamín) a anorganická báza (napr. uhličitan draselný). Ako reakčné rozpúšťadlo sa použije inertné rozpúšťadlo (napr. N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform alebo 1,2-dichlóretán), a reakcia sa vykoná pri teplote -50 až 50°C .

Reakčná schéma 3

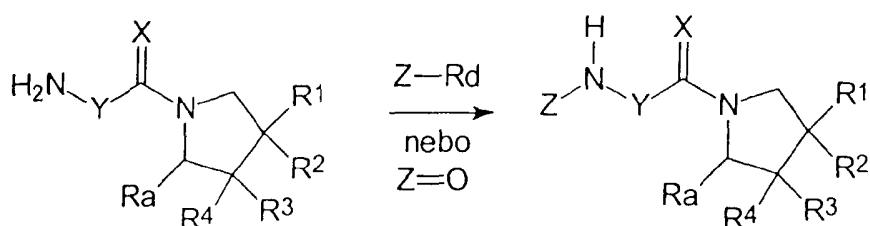


kde X , Y , Z , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R_a , R_b a R_c sú definované hore.

Napríklad zlúčenina, kde R_c je odštiepiteľná skupina (napr. chlór, bróm, jód, metánsulfonylová skupina alebo *p*-toluénsulfonyloxy skupina) môže byť podstúpená situačnej reakcii pri použití zlúčeniny vzorca $Z-NH-R_b$ (kde Z a R_b sú definované hore). V tomto prípade sa použije ako báza napríklad hydroxid sodný, terc.butoxid draselný, *n*-butyllítium alebo diizopropylamid lítny. Ako rozpúšťadlo sa môže použiť N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran alebo dioxan. Reakcia sa vykonáva pri teplote -50 až 50°C .

Príklad skupiny predstavovanej R_c , schopnej konverzie na odštiepiteľnú skupinu je hydroxylová skupina. V tomto prípade horeuvedená reakcia sa môže vykonať po chlorácii, bromácii, jodácii, metánsulfonácii alebo *p*-toluénsulfonácii, ako je uvedené na reakčnej schéme 2.

Reakčná schéma 4

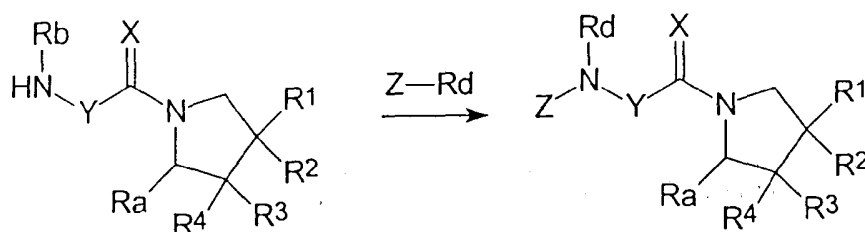


kde X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ a Ra sú definované hore, Rd je odštiepitelná skupina ako je halogén alebo sulfonyloxyová skupina.

Ak je použitý Z-Rd, aminová skupina látky môže reagovať s Z-Rd počas vzniku požadovanej zlúčeniny. Napríklad zlúčenina, kde Rd je chlór, bróm, jód, metánsulfonylová skupina alebo p-toluénsulfonyloxy skupina alebo podobne, môže reagovať s aminoskupinou látky v prítomnosti vhodnej bázy. Príklady báz, ktoré sa môžu pridať sú amíny (napr. trietylamín alebo diizopropyletylamín) alebo anorganická báza (napr. uhličitán draselný). Príklady reakčného rozpúšťadla sú N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran alebo dioxan. Reakcia sa vykonáva pri teplote 0 až 100°C.

Keď sa použije Z=O (aldehyd alebo ketón), reakcia sa môže vykonať pri použití primárnej aminovej skupiny látky za podmienok pre vhodný redukčný spôsob. Použitý redukčný spôsob zahrnuje hydrogenáciu pri použití redukčného činidla (napr. bórhydrid sodný alebo kyanobórhydrid sodný) alebo paládia. Ako reakčné rozpúšťadlo sa použije inertné rozpúšťadlo (napr. etanol, metanol, tetrahydrofuran, dioxan alebo voda). Reakcia sa vykoná pri teplote -20 až 100°C.

Reakčná schéma 5

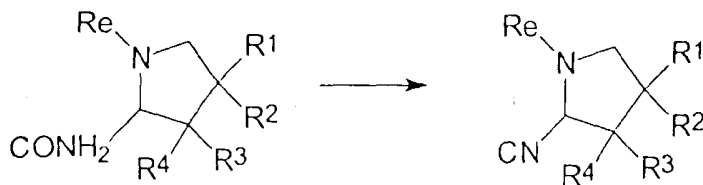


kde X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, Ra, Rb a Rd sú definované hore.

Ochranná amino skupina látky reaguje s Y-Rd počas vzniku požadovanej zlúčeniny. V tomto prípade sa použije ako báza napríklad hydroxid sodný, terc.butoxid draselný, n-butyllítium a diizopropylamid lítny. Ako rozpúšťadlo sa môže použiť

N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran alebo dioxan. Reakcia je vykonávaná pri teplote -50 až 50°C .

Reakčná schéma 6



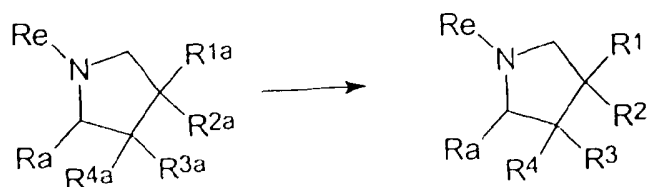
kde Re je $-\text{C}(=\text{X})-\text{Y}-\text{NH}-\text{Z}$, $-\text{C}(=\text{X})-\text{Y}-\text{N}(\text{Rb})-\text{Z}$, $-\text{C}(=\text{X})-\text{Y}-\text{Rc}$ alebo Rb a R¹, R², R³, R⁴, X, Y, Z, Rb a Rc sú definované hore.

Aminokarbonylová skupina sa môže konvertovať na kyano skupinu pomocou všeobecnej dehydratácie, príklad je spôsob používajúci trifluoroctový anhydrid. Ako reakčné rozpúšťadlo sa použije inertné rozpúšťadlo ako je dichlórmetán, chloroform, 1,2-dichlóretán, tetrahydrofuran, dioxan alebo N,N-dimetylformamid. V tomto prípade sa môže použiť báza (napr. trietylamin alebo diizopropyletylamin, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný) ak je to nutné. Reakcia sa vykoná pri teplote -50 až 50°C .

Iný príklad je spôsob používajúci oxychlorid fosforu. V tomto prípade sa použije rozpúšťadlo ako je dichlórmetán, chloroform, 1,2-dichlóretán, tetrahydrofuran, dioxan alebo pyridín. Môžu byť použité samostatne alebo v kombinácii dvoch týchto rozpúšťadiel. Reakcia sa vykoná pridaním imidazolu, atď., pri teplote -50 až 50°C .

Ďalší príklad je spôsob používajúci kyanurový chlorid, N,N-dimetylformamid. V tomto prípade sa použije rozpúšťadlo ako je dichlórmetan, chloroform, 1,2-dichlóretán, tetrahydrofuram, dioxan alebo pyridín. Môžu byť použité samostatne alebo ako kombinácia aspoň dvoch týchto rozpúšťadiel. Reakcia sa vykoná pri teplote -50 až 50°C .

Reakčná schéma 7



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^a sú definované hore a R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} a R^{4a} sú rovnaké ako R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , alebo skupiny schopné konvertovať na R^1 , R^2 , R^3 a R^4 .

Príklad modifikácie pyrrolidínového kruhu je konverzia substituentov. Napríklad zlúčenina, kde jeden z R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} a R^{4a} je hydroxylová skupina podstúpi halogenáciu počas vzniku zlúčeniny fluóru, chlóru alebo brómu alebo podobne. Detailnejšie príklady fluorácie sú spôsoby používajúce trifluorid dietylaminosíry, trifluorid dimetylsíry, atď. Tieto reakcie štartujú pri teplote -78°C až teplote miestností a pokračujú pri izbovej teplote až 50°C za použitia inertného rozpúšťadla ako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform, 1,2-dichlóretán alebo toluén. Iný príklad fluorácie je spôsob konverzie hydroxylovej skupiny na odštiepiteľnú skupinu, nasledujúcu konverziu na atóm fluóru. Konverzia na odštiepiteľnú skupinu je vykonaná rovnakým spôsobom ako je uvedené v reakčnej schéme 2. Po konverzii na odštiepiteľnú skupinu zahrnuje spôsob konverzie na atóm fluóru reakciu s tetrabutylamónium, fluoridom, fluoridom céznym alebo podobne. Tieto spôsoby môžu byť vykonané za použitia inertného rozpúšťadla ako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform, N,N-dimetylformamid alebo voda pri teplote -50 až 100°C .

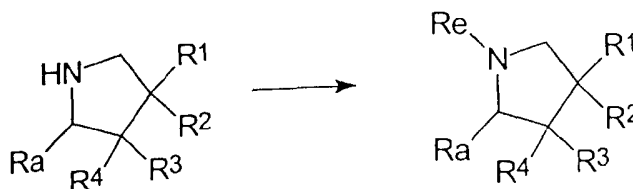
Príklady chlorácie je spôsob používajúci chlorid uhličitý a trifenyľfosfin, spôsob používajúci tionylchlorid a oxychlorid fosforu a spôsob konverzie na odštiepiteľnú skupinu používajúci tosylchlorid, atď. a substitúciu pomocou chloridu lítneho, atď. Tieto reakcie môžu byť vykonané za použitia inertného rozpúšťadla ako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform a N,N-dimetylformamid pri teplote -50 až 100°C .

Ďalší príklad je spôsob sterickej inverzie hydroxylovej skupiny, príklad je Mitsunobuova reakcia. Pri tejto reakcii hydroxylová skupina reaguje s dietylazodikarboxylátom,

trifenylfosfinom a karboxylovou kyselinou ako je kyselina octová, počas vzniku stéricky inertného esteru, ktorý je potom hydrolyzovaný počas vzniku inertnej hydroxylovej skupiny. Táto reakcia je vykonaná počas použitia inertného rozpúšťadla ako je tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform a N,N-dimetylformamid pri teplote -50 až 50°C .

Zlúčeniny, kde R^1 a R^2 , alebo R^3 a R^4 spoločne tvoria oxo, môžu byť pripravené oxidáciou zlúčeniny, kde jeden z R^1a , R^2a , R^3a a R^4a je hydroxylová skupina. Príklady oxidácie sú spôsob používajúci chromanové oxidanty (napr. pyridiumchlórchroman alebo pyridiumdichroman) a DMSO oxidačný spôsob používajúci aktivačné činidlá (napr. dimetylsulfoxid a oxylalchlorid). Napríklad reakcia používajúca pyridiumchlórchroman môže byť vykonaná počas použitia inertného rozpúšťadla ako je dichlórmetán, chloroform, N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran alebo dioxan pri teplote 0 až 50°C .

Reakčná schéma 8



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Re a Ra sú definované hore.

1-H-pyrolidínový derivát alebo jeho soľ je podstúpená kondenzácii počas vzniku amínovej skupiny, tioamidovej skupiny alebo karbamátovej skupiny. Napríklad amidácia sa môže vykonať počas použitia halogenidu (napr. acylchloridu alebo acylbromidu) v inertnom rozpúšťadle ako je dichlórmetán, chloroform, 1,2-dichlóretán, tetrahydrofuran, dioxan, toluén alebo etylacetát. V tomto prípade sa môže použiť báza (napr. trietylamin alebo diizopropyletylamin) soli organických kyselín (napr. 2-etylénhexanoát sodný alebo 2-etylénhexanoát draselný) a anorganická báza (napr. uhličitan draselný).

Reakcia sa vykoná pri teplote -50 až 100°C . Iná amidácia sa môže vykonať počas použitia aktivovaného esteru ako je 1-benzotriazolylester alebo sukcinimidylester v reakčnom rozpúšťadle (napr. dichlórmetán, chloroform, 1,2-dichlóretán, N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran, dioxan, toluén alebo etylacetát). Reakcia sa vykoná pri teplote -50 až 50°C .

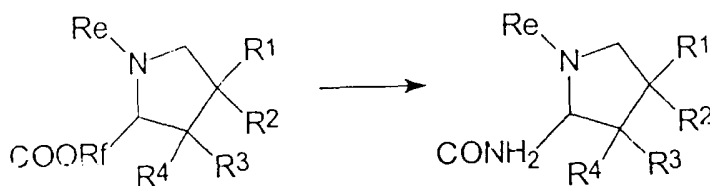
Ďalšia amidácia sa môže vykonať počas použitia karboxylovej kyseliny a kondenzačného činidla pre dehydratáciu. Príklady kondenzačného činidla pre dehydratáciu sú 1-etyl-3-(3-dimetylamínopropyl)karbodiimidhydrochlorid, dicyklohexylkarbodimid, difenylfosforylazid a karbonyldiimidazol. Ak je nutné, môže sa použiť aktivačné činidlo (napr. 1-hydroxybenzotriazol alebo hydroxysukcinimid). Príklady reakčných rozpúšťadiel sú dichlórmetán, chloroform, 1,2-dichlóretán, N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran, dioxan, toluén alebo etylacetát. V tomto prípade sa môže použiť báza, ako sú napríklad amíny (napr. trietylamín alebo diizopropyletylamín) soli organických kyselín (napr. 2-etylénhexanoát sodný alebo 2-etylénhexanoát draselný) a anorganická báza (napr. uhličitan draselný). Reakcia sa vykoná pri teplote -50 až 50°C .

Ďalšia amidácia sa môže vykonať počas použitia zmesi anhydridu kyseliny získaného z karboxylovej kyseliny a chlórkarboxylového esteru. Rozpúšťadlo pre reakciu zahrnuje inertné rozpúšťadlá ako sú tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform, N,N-dimetylformamid, toluén alebo etylacetát. V tomto prípade sa môže použiť báza, ako sú napríklad amíny (napr. trietylamín alebo diizopropyletylamín) soli organických kyselín (napr. 2-etylénhexanoát sodný alebo 2-etylénhexanoát draselný) a anorganická báza (napr. uhličitan draselný). Reakcia sa vykoná pri teplote -50 až 50°C .

Ochrana aminoskej skupiny sa môže vykonať počas použitia diterc.butyldikarboxylátu, benzylkarbonylchloridu alebo fluorenylmetoxykarbonylchloridu počas prítomnosti vhodnej

bázy. Príklady bázy sú amíny (napr. trietylamin alebo diizopropyletylamin) a anorganická báza (napr. uhličitan draselný). Rozpúšťadlo pre reakciu zahrnuje inertné rozpúšťadlá ako sú tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform, N,N-dimetylformamid, roluén, etylacetát alebo voda. Reakcia sa vykoná pri teplote -50 až 50°C .

Reakčná schéma 9



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a Re sú definované hore a Rf je vodík, nižší alkyl, benzyl alyl atď.

Spôsob je konverzia karboxylovej kyseliny, jej soli alebo esteru na aminokarbonylovú skupinu. Keď je zlúčenina, kde COORf je karboxylová skupina alebo jej soľ použitá ako východzia látka, môže sa pri syntéze použiť amoniak počas bežných podmienok pre amidáciu. Príklad amidácie je spôsob konverzie karboxylovej skupiny alebo jej soli na kyslý chlorid počas použitia tionylchloridu, oxychloridu fosforu alebo oxalylchloridu a následná kondenzácia s amoniakom. Príklady rozpúšťadla pre reakciu zahrnujú inertné rozpúšťadlá, ako sú tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform, 1,2-dichlórétán, N,N-dimetylformamid, toluén alebo etylacetát. Reakcia sda vykoná pri teplote -50 až 50°C .

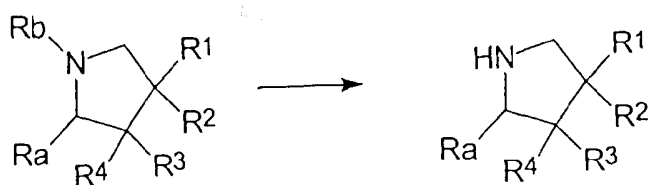
Ďalšia amidácia sa môže vykonť počas použitia kondenzačného činidla pre dehydratáciu amoniaku. Pri tejto reakcii je použité kondenzačné činidlo ako je 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydrochlorid, dicyklohexylkarbodiimid, difenylfosforylazid a karbonyldiimidazol. Ak je nutné, môže sa použiť aktivačné činidlo (napr. 1-hydroxybenzotriazol alebo hydroxysukcinimid). Príklady reakčných rozpúšťadiel sú inertné rozpúšťadlá ako je

tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform, 1,2-dichlóretán, N,N-dimetylformamid, toluén, etylacetát alebo acetonitril. Reakcia sa vykoná pri teplote -50 až 50 °C.

Ďalšia amidácia sa môže vykonať počas použitia zmesi anhydridu kyseliny (získaného z karboxylovej kyseliny a chlórkarboxylového esteru) a amoniaku. Rozpúšťadlo pre reakciu zahrnuje inertné rozpúšťadlá ako sú tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform, 1,2-dichlóretán, N,N-dimetylformamid, toluén alebo etylacetát. Reakcia sa vykoná pri teplote -50 až 50 °C.

Konverzia COORf (ktorý je esterom) zlúčeniny na aminokarbonylovú skupinu sa môže vykonať priamou reakciou s amoniakom alebo sa môže vykonať konverziou esteru na karboxylovú kyselinu alebo jej soľ a nasledujúcu konverziu karboxylovej kyseliny na aminokarbonylovú skupinu podľa horeuvedeného spôsobu. Konverzia esteru na karboxylovú skupinu alebo jej soľ je vykonaná podľa spôsobu opísaného v *Protective Groups in Organic Synthesis* od Theodora W.Greena a Petra G.M.Wu Ts. Konverzia priamou reakciou s amoniakom je vykonaná počas použitia plynného amoniaku alebo vodného amoniaku v rozpúšťadle (napr. voda, metanol, etanol, tetrahydrofuran, dioxan, dichlórmetán, chloroform, N,N-dimetylformamid alebo toluén) alebo bez rozpúšťadla pri teplote 0 až 100 °C, a ak je nutné, s tesnením na zamedzenie odparovania amoniaku.

Reakčná schéma 10



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ra a Rb sú definované hore.

Rb (čo je ochranná skupina amínovej skupiny) môže byť odstránená napríklad podľa spôsobu opísaného v reakčnej schéme 1. Výsledný amín môže byť získaný ako báza alebo kyslá soľ.

Príklady použiteľných vhodných kyselín aú kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, trifluorooctová kyselina, p-toluénsulfonová kyselina, metánsulfonová kyselina a kyselina octová.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Predkladaný vynález je podrobnejšie ilustrovaný nasledujúcimi porovnávacími príkladmi, príkladmi a pokusmi, ktoré však neobmedzujú vynález.

Porovnávací príklad 1

Syntéza (2S,4S)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4-fluórpyrolidín-2-karboxylovej kyseliny

Podľa *Tetrahedron Letter* 39(10), 1169 až 1172(1998), bola požadovaná látka (4,5g), ktorá je počiatočná látka príkladu 1(1), získaná z metyl(2S,4S)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrolidín-2-karboxylátu (6,8g) vo dvoch krokoch.

Porovnávací príklad 2

Syntéza (2S,4R)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4-fluórpyrolidín-2-karboxylovej kyseliny

Podľa *Tetrahedron Letter* 39(10), 1169 až 1172(1998), bola požadovaná látka (350mg), ktorá je počiatočná látka príkladu 3(1), získaná z metyl(2S,4S)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrolidín-2-karboxylátu (500mg) vo dvoch krokoch.

Porovnávací príklad 3

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

V dioxane (50ml) bola suspendovaná (2S,4S)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrolidín-2-karboxylová kyselina (2,31g) a 1-hydroxybenzotriazol monohydrát (1,51g) a potom bol pridaný počas chladenia na ľade 1-(3,3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydrochlorid (2,11g) a 25% vodný amoniak (0,68ml). Teplota bola postupne upravená na teplotu miestnosti a potom bola zmes miešaná počas noci. Reakčný roztok bol koncentrovaný pri zníženom tlaku a výsledný zvyšok bol

vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza chloroform:metanol 100:3 až 100:7) počas výťažku požadovanej zlúčeniny (2,19g) ako bezfarebného prášku.

Príklad 1

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

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

V acetonitrile (50ml) bola rozpustená (2S,4S)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-fluórpyrolidín-2-karboxylová kyselina (4,5g) získaná podľa porovnávacieho príkladu 1, potom bol pridaný počas chladenia na ľade 1-hydroxybenzotriazol monohydrát (3,6g) a 1-(3,3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydrochlorid (4,5g). Teplota bola postupne zvyšovaná a potom bola zmes miešaná počas noci pri teplote miestnosti. Reakčný roztok bol znova ochladený, bol pridaný 25% vodný amoniak (5ml) a bolo pokračované v miešaní pri chladení počas 30 minút a potom pri teplote miestnosti počas 30 minút. K reakčnému roztoku bol pridaný acetonitril (50ml) a nerozpustný zvyšok bol odstránený filtráciou. Filtrát bol koncentrovaný počas zníženého tlaku a výsledný zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza hexán:etylacetát 4:1 až 1:5). Do získaného eluátu bol pridaný hexán počas vzniku požadovanej zlúčeniny (4,2g) ako bezfarebného prášku.

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

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

V zmesi 4M kyseliny chlorovodíkovej a dioxane (45ml) bol suspendovaný (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-fluórpyrolidín (4,2g) a po miešaní pri teplote miestnosti po 2 hodinách bol reakčný roztok koncentrovaný počas zníženého tlaku. K zvyšku bol pridaný toluén (50ml) nasledovaný koncentráciou počas zníženého tlaku. Toto sa opakovalo trikrát počas vzniku požadovanej zlúčeniny (3,1g) ako bezfarebného

prášku. Tento medziprodukt bol použitý pre ďalšiu reakciu bez čistenia.

(3) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-fluorenylmetoxykarbonylamino]-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidínu

V tetrahydrofurane (40ml) a N,N-dimetylformamide (10ml) bol rozpustený (2S,4S)-2-aminokarbonyl]-4-fluórpyrolidínhydrochlorid (2,4g) a (2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentánová kyselina a potom bol pridaný počas chladenia na ľade 1-hydroxybenzotriazol monohydrát (2,6g) a 1-(3,3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydrochlorid (3,3)g a diizopropyletylamin (2,5ml). Teplota bola postupne zvyšovaná a potom bola zmes miešaná počas noci pri teplote miestnosti. Reakčný roztok bol koncentrovaný pri zníženom tlaku a do zvyšku bola pridaná voda. Filtráciou získaný prášok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza hexán:etylacetát 4:1 až 1:4) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (6,9g) ako bledožltej amorfnej látky.

MS (ESI poz.)m/z:490([M+Na]⁺).

(4) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidínu

V tetrahydrofurane (70ml) bol rozpustený (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidín (6,9g) a potom bol pridaný počas chladenia na ľade anhydrid kyseliny trifluóroctovej (4,0ml) a nasledovalo miešanie počas chladenia na ľade 1,5 hodiny. Reakčný roztok bol koncentrovaný počas zníženého tlaku a zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza hexán:etylacetát 8:1 až 3:2) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (6,2g) ako bledožltej amorfnej látky.

MS (ESI poz.)m/z:472([M+Na]⁺).

(5) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

V 1,2-dichlórmethane (90ml) bol rozpustený (2S,4S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-

-4-fluórpyrolidín (6,2g) a potom bol pridaný počas chladenia na ľade dietylamín (10ml) a nasledovalo miešanie počas chladenia na ľade 30 minút a potom pri teplote miestnosti počas 5 hodín. Reakčný roztok bol koncentrovaný počas zníženého tlaku a zvyšok bol rozpustený v zmesi dietyléteru (100ml), tetrahydrofuranu (50ml) a chloroformu (50ml) a potom bola pridaná počas chladenia na ľade zmes 4M kyseliny chlorovodíkovej a dioxanu (4,0ml). Výsledná soľ bola filtrovaná a premytá dietyléterom. Výsledný prášok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza chloroform:metanol:25% vodný amoniak 40:1:0,1 až 25:1:0,1). Získaný eluát bol rozpustený v chloroforme a po pridaní zmesi 4M kyseliny chlorovodíkovej a dioxanu (4,0ml) počas chladenia na ľade bola výsledná soľ filtrovaná, premytá chloroformom a vysušená počas zníženého tlaku pri vzniku požadovanej zlúčeniny (2,9g) ako bezfarebného 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).

Príklad 2

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrobromidu

V etanole (1ml) bol rozpustený (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidín (0,5g) získaný v príklade 1, roztok bol pridaný do ľadom chladeného etanolového roztoku (2ml) 48% kyseliny bromovodíkovej (0,26ml). Ďalej bol pridaný etanol (2ml) a pentán (3ml) a vyzrážané kryštály boli filtrované. Získané kryštály boli rozpustené v metanole (1,75ml) a pridané do 2-propanolu (14ml) chladeného ľadom. Potom bol pridaný pentán (3,5ml) a miešané.

Vyzrážané kryštály boli filtrované počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,28g) ako bezfarebného prášku.

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

Príklad 3

Syntéza (2S,4R)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-
-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(1) bola získaná požadovaná zlúčenina (270mg) ako bezfarebná gumovitá látka z (2S,4R)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-fluórpyrolidín-2-karboxylovej kyseliny (370mg) pripravenej v porovnávacom príklade 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-
-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidínu

V zmesi 4M kyseliny chlorovodíkovej a dioxane (3ml) bol suspendovaný (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-fluórpyrolidín (260mg) a po miešaní pri teplote miestnosti po 2 hodinách bol reakčný roztok koncentrovaný počas zníženého tlaku. Do zvyšku bol pridaný chloroform (10ml) nasledovaný koncentráciou počas zníženého tlaku. Toto bolo opakované trikrát. Výsledný zvyšok, (2S,3S)-2-(fluorenyl-metoxycarbonylamino)-3-metyl-pentanová kyselina (400mg), bola rozpustená v N,N-dimetylformamide (5ml) a potom bol pridaný počas chladenia na ľade 1-hydroxybenzotriazol monohydrát (210mg) a 1-(3,3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimidhydrochlorid (260 mg) a diizopropyl-etylamin (0,20ml). Teplota bola postupne zvyšovaná a potom bola zmes miešaná počas noci pri teplote miestnosti. Reakčná zmes bola naliata do vody a extrahovaná etylacetátom. Organická fáza bola premytá 0,1M vodnou kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným vodným roztokom chloridu

sodného, vysušená bezvodým síranom sodným a po odstránení sušiacej látky filtráciou koncentrovaná počas zníženého tlaku. Zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza hexán:etylacetát 1:1 až 1:4) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (450mg) ako bezfarebnej amorfnej látky.

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

(3) Syntéza (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(4) bola získaná požadovaná zlúčenina (330mg) ako bleďožltá amorfná látka z (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidínu (440mg).

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

(4) Syntéza (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(5) bola získaná požadovaná zlúčenina (60mg) ako bezfarebný prášok z (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidínu (320mg).

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

Príklad 4

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[2-[(5-nitropyridín-2-yl)amino]etylamin]acetyl-4-fluórpyrrolidínmaleátu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-brómacetyl-4-fluórpyrolidínu

V tetrahydrofurane (10ml) bol suspendovaný (2S,4S)-2-aminokarbonyl-4-fluórpyrolidínhydrochlorid (650mg) získaný podľa príkladu 1(2), potom bol pridaný počas chladenia na ľade 2-etylhexanoát (1,6g) a nasledovalo miešanie počas 1 hodiny. Bol pridaný brómacetyl bromid (0,37ml) a pokračovalo sa v miešaní pri chladení počas 30 minút a potom pri teplote miestnosti počas 60 minút. Do reakčného roztoku bol pridaný

chloroform-metanol (10:1, 50ml) nasledovaný miešaním pri teplote miestnosti počas 15 minút. Vyzrážaná soľ bola filtrovaná a filtrát bol koncentrovaný počas zníženého tlaku. Výsledný zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza chloroform:metanol 40:1 až 25:1) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (570mg) ako bezfarebnej amorfnej látky.

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

(2) Syntéza (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu

V tetrahydrofurane (6ml) bol rozpustený (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-brómacetyl-4-fluórpyrolidín (560mg) a potom bol pridaný počas chladenia na ľade anhydrid kyseliny trifluoroctovej (0,61ml) a nasledovalo miešanie počas chladenia na ľade 1 hodinu. Reakčný roztok bol koncentrovaný počas zníženého tlaku a zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza chloroform:metanol 50:1 až 30:1) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (540mg) ako bezfarebnej látky.

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

(3) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[2-[(5-nitropyridín-2-yl)amino]etyl]amino]acetyl-4-fluórpyrrolidínmaleátu

V tetrahydrofurane (10ml) bol rozpustený 2-(2-aminoetyl)amino-5-nitropyridín (580mg) potom bol pridaný počas chladenia na ľade tetrahydrofuranový roztok (2,5ml) (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (250mg). Teplota bola postupne zvyšovaná a potom bola zmes miešaná počas noci pri teplote miestnosti. Reakčný roztok bol koncentrovaný počas zníženého tlaku a výsledný zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza chloroform:metanol 50:1 až 25:1). Získaný zvyšok bol rozpustený v etanole (1ml) a bol pridaný etanolový roztok (1ml) kyseliny maleovej (52mg). Do reakčného roztoku bol pridaný dietyléter a po odstránení supernatantu bol precipitát premytý dietyléterom. Zvyšok bol vysušený počas zníženého tlaku pri vzniku požadovanej zlúčeniny (160mg) ako žltého prášku.

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

Príklad 5

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[2-[(5-kyanopyridín-2-yl)amino]etylamin]acetyl-4-fluórpyrrolidínmaleátu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 4(3) bola požadovaná zlúčenina získaná ako bezfarebný prášok z 2-(2-aminoetylamo)-5-kyanopyridínu (520mg) s (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrrolidínu (250mg).

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

Príklad 6

Syntéza (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpenantnoyl]-2-kyano-4-metoxypyrolidínhydrochloridu

(1) Syntéza metyl-(2S,4R)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-metoxypyrolidín-2-karboxylátu

V N,N-dimetylformamide (4ml) a dichlórmetane (1ml) bol rozpustený (2S,4R)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrolidín-2-karboxylát (400mg) a metyljodid (0,12ml), potom bol pridávaný počas chladenia na ľade 65% hydrid sodný (olej, 60mg). Teplota bola postupne zvyšovaná na teplotu miestnosti a potom bola zmes miešaná počas noci. Reakčná zmes bola naliata do nasýteného vodného hydrogénuhličitanu sodného a extrahovaná etylacetátom. Organická fáza bola premytá 5% vodným roztokom tiosulfátu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušená cez bezvodý síran sodný a po odstránení sušiackej látky filtráciou koncentrovaný počas zníženého tlaku. Výsledný zvyšok bol vyčistený na silikagéllovej kolóne (mobilná fáza hexán:etylacetát 8:1 až 4:1) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (330mg) ako bezfarebnej olejovej látky.

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

(2) Syntéza (2S,4R)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-metoxypyrolidín-2-karboxylovej kyseliny

V acetonitrile (3ml) bol rozpustený metyl-(2S,4R)-1-terc.butoxykarbonyl)-4-metoxypyrolidín-2-karboxylát (330mg) a potom bol pridaný počas chladenia na ľade 1M vodný roztok hydroxidu lítneho (1,5ml) a nasledovalo miešanie počas chladenia na ľade 30 minút a potom pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Pridaný bol 1M vodný roztok hydroxidu lítneho (0,8ml) a nasledovalo miešanie pri teplote miestnosti 1 hodinu. Reakčný roztok bol naliaty do nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, okyslený 1M vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej (4ml), extrahovaný etylacetátom. Organická fáza bola premytá nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušená cez bezvodý síran sodný a po odstránení sušiackej látky filtráciou koncentrovaná pri zníženom tlaku počas vzniku požadovanej zlúčeniny ako bezfarebnej gumovej látky. Tento medziprodukt bol použitý pre ďalšiu reakciu bez čistenia.

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(1) bola požadovaná zlúčenina (260mg) získaná ako bezfarebná gumovitá látka z (2S,4R)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-metoxypyrolidín-2-karboxylovej kyseliny (330mg).

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-fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-metoxypyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 3(2) bola požadovaná zlúčenina (400mg) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-metoxypyrolidínu (250mg).

MS(ESI poz.)m/z:502([M+Na]⁺).

(5) Syntéza (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-metoxypyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(4) bola požadovaná zlúčenina (260mg) získaná ako bledožltá amorfná látka z (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-metoxypyrolidínu (390mg).

MS(ESI poz.)m/z:484([M+Na]⁺).

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(5) bola požadovaná zlúčenina (70mg) získaná ako bezfarebný prášok z (2S,4R)-2-(kyano)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-metoxypyrolidínu (250mg).

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

Príklad 7

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-metoxypyrolidínhydrochloridu.

(1) Syntéza metyl-(2S,4S)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-metoxypyrolidínu-2-karboxylátu.

Podľa spôsobu podobnému v príklade 6(1) bola požadovaná zlúčenina (360mg) získaná ako bezfarebný prášok z metyl-(2S,4S)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrolidínu-2-karboxylátu (400mg).

MS(ESI poz.)m/z:282([M+Na]⁺).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-metoxypyrolidínu-2-karboxylovej kyseliny.

Podľa spôsobu podobnému v príklade 6(2) bola požadovaná zlúčenina (310mg) získaná ako bezfarebná pevná látka z metyl-(2S,4S)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrolidínu-2-

-karboxylátu (350mg). Tento medziprodukt bol použitý pre ďalšiu reakciu bez čistenia.

(3) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-metoxypyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(1) bola požadovaná zlúčenina (290mg) získaná ako bezfarebná gumovitá látka z (2S,4S)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-metoxypyrolidín-2-karboxylovej kyseliny (330mg).

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-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-metoxypyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 3(2) bola požadovaná zlúčenina (450mg) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-metoxypyrolidínu (280mg).

MS(ESI poz.)m/z:502([M+Na]⁺).

(5) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-metoxypyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(4) bola požadovaná zlúčenina (330mg) získaná ako bledožltá amorfná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-metoxypyrolidínu (440mg).

MS(ESI poz.)m/z:484([M+Na]⁺).

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(5) bola požadovaná zlúčenina (150mg) získaná ako bezfarebný prášok z (2S,4S)-2-(kyano)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-metoxypyrolidínu (320mg).

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

Príklad 8

Syntéza (2S,4R)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-
-kyano-4-hydroxypyrolidínhydrochloridu

(1) Syntéza metyl-(2S,4R)-2-aminokarbonyl-1-[(2S,3S)-2-
-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-
-hydroxypyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 3(2) bola požadovaná
zlúčenina (1,3g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z
(2S,4S)-1-(terc.butoxykarbonyl)-2-(aminokarbonyl)-4-
-hydroxypyrolidínu (0,96g).

MS(ESI poz.)m/z:488([M+Na]⁺).

(2) Syntéza (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-
(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-
-hydroxypyrolidínu

V tetrahydrofurane (30ml) bol rozpustený (2S,4R)-2-
-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-
-3-metylpentanoyl]-4-hydroxypyrolidín (1,06g) a potom bol
pridaný počas chladenia na ľade anhydrid kyseliny
trifluoroctovej (0,72ml). Po miešaní pri teplote miestnosti
počas 1 hodiny bol reakčný roztok koncentrovaný pri zníženom
tlaku. Do výsledného zvyšku bol pridaný metanol (10ml) a bol
koncentrovaný pri zníženom tlaku. Opakovalo sa to ešte raz,
potom bol pridaný metanol a roztok sa miešal počas noci.
Reakčný roztok bol koncentrovaný pri zníženom tlaku a zvyšok
bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza
hexán:etylacetát 1:3) počas vzniku požadovanej zlúčeniny
(0,69g) ako bezfarebnej amorfnej látky.

MS(ESI poz.)m/z:470([M+Na]⁺).

(3) Syntéza (2S,4R)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-
-2-kyano-4-hydroxypyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(5) bola požadovaná
zlúčenina (41mg) získaná ako bezfarebný prášok z (2S,4R)-2-
-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-
-metylpentanoyl]-4-hydroxypyrolidínu (151mg).

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

Príklad 9

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-
-kyano-4-hydroxypyrolidínhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-4-acetoxy-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-
-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]pyrolidínu

V tetrahydrofurane (5ml) bol rozpustený (2S,4R)-2-kyano-
-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-
-4-hydroxypyrolidín (200mg) získaný v príklade 8(2) a
trifenylfosfín (258mg), potom bola pridaná počas chladenia na
lode kyselina octová (0,05ml) a dietyldiazokarboxylát (40%
roztok v toluéne, 0,47ml). Teplota bol zvýšená na teplotu
miestnosti a zmes bola miešaná počas noci. Reakčný roztok bol
koncentrovaný počas zníženého tlaku a zvyšok bol vyčistený na
silikagélovej kolóne (mobilná fáza hexán:etylacetát 3:2 až
1:1) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (135mg) ako
bezfarebnej amorfnej látky.

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

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-
-2-kyano-4-hydroxypyrolidínhydrochloridu

V metanole (1,6ml) bol rozpustený (2S,4S)-4-acetoxy-2-
-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-
-metylpentanoyl]pyrolidín (115mg), potom pri teplote
miestnosti bol pridaný dietylamín (0,4ml), nasledovalo
miešanie pri rovnakej teplote počas 9 hodín. Podľa spôsobu
čistenia podobnému v príklade 1(5) bola požadovaná zlúčenina
(28mg) získaná ako bezfarebná amorfná látka.

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

Príklad 10

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-4-
-chlór-2-kyanopyrolidínhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-4-chlór-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]pyrolidínu

V dichlórmetane (2ml) a chloride uhličitom (2ml) bol rozpustený (2S,4R)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-hydroxypyrolidín (200mg) získaný v príklade 8(2) a potom bol pridany trifenylfosfín (234mg) a zmes bola miešaná počas noci. Do reakčného roztoku bol pridany etanol (0,5ml) a zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 4 hodiny. Reakčný roztok bol koncentrovaný pri zníženom tlaku a zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza hexán:etylacetát 1:1 až 2:3) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (126mg) ako bezfarebnej amorfnej látky.

MS(ESI poz.)m/z:488([M+Na]⁺).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-4-chlór-2-kyanopyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(5) bola požadovaná zlúčenina (32mg) získaná ako bezfarebný prášok z (2S,4S)-4-chlór-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]pyrolidínu (100mg).

MS(ESI poz.)m/z:266([M+Na]⁺).

Príklad 11

Syntéza (2S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-oxopyrolidíntrifluóracetátu

(1) Syntéza (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-hydroxypyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 3(2) bola požadovaná zlúčenina (260mg) získaná ako bezfarebná amorfna látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrolidínu (276mg) získanom v referenčnom príklade 3 a (2S,3S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanovej kyseliny (290mg).

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

(2) Syntéza (2S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-oxopyrolidínu

V dichlórmetane (10ml) bol rozpustený (2S,4R)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-hydroxypyrolidín (250mg), bolo pridané molekulové sito 4A (1,5g), pyridiniumchlórchromát (235mg) a octová kyselina (0,07ml) a zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 2 hodiny. Reakčný roztok bol priamo čistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza hexán:etylacetát 1:1 až 1:3) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (180mg) ako hnedej amorfnej 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-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-oxopyrolidínu

V tetrahydrofurane (10ml) bol rozpustený (2S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-oxopyrolidín (160mg), potom bol pridaný počas chladenia na ľade anhydrid kyseliny trifluoroctovej (0,21mg) a diizopropyletylamín (0,51ml), zmes bola miešaná jednu hodinu počas chladenia na ľade. Reakčná zmes bola rozriedená etylacetátom (100ml) a premytá vodou, 10% vodným roztokom hydrogénsíranu draselného, vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušená bezvodým síranom horečnatým. Po odstránení sušiacej látky filtráciou bolo rozpúšťadlo odstránené pri zníženom tlaku počas vzniku požadovanej zlúčeniny (174mg) ako hnedej amorfnej 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-metyl-pentanoyl]-2-kyano-4-oxopyrolidíntrifluóracetátu

V trifluoroctovej kyseline chladenej ľadom bol rozpustený (2S)-1-[(2S,3S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-

-2-kyano-4-oxopyrolidín (91mg) a po miešaní pri teplote miestnosti počas 20 minút bolo rozpúšťadlo odstránené pri zníženom tlaku. K zvyšku bol pridaný diizopropyléter (10ml) a supernatant bol odstránený. K zvyšku bol znova pridaný diizopropyléter (10ml) a nerozpustná látka bola filtrovaná počas vzniku požadovanej zlúčeniny (76mg) ako hnedej látky.

MS(ESI poz.)m/z:246([M+Na]⁺).

Príklad 12

Syntéza (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-hydroxypyrolidínu

(1) Syntéza (2S,3S)-2-(aminokarbonyl)-1-(*terc.* butoxykarbonyl)-3-hydroxypyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v referenčnom príklade 3 bola požadovaná zlúčenina (3,19g) získaná ako bezfarebná pevná látka z (2S,3S)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-3-hydroxypyrolidín-2-karboxylovej kyseliny (3,47g).

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

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(2) bola požadovaná zlúčenina získaná z (2S,3S)-2-(aminokarbonyl)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-3-hydroxypyrolidínu (1,11g). Tento medziprodukt bol použitý na ďalšiu reakciu bez čistenia.

(3) Syntéza (2S,3S)-2-aminokarbonyl-1-[(2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-3-hydroxypyrolidínu

V dichlórmetane (20ml) bola rozpustená (2S,3S)-2-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentánová kyselina (1,87g), potom bol pridaný tionylchlorid (3,81) a nasledovalo zohrievanie pod refluxom počas 20 minút. Rozpúšťadlo bolo odstránené pri zníženom tlaku, do výsledného zvyšku bol pridaný toluén (20ml) a rozpúšťadlo bolo odparené pri zníženom tlaku. Toto sa opakovalo ešte jeden raz počas vzniku surového

kyslého chloridu. V N,N-dimetylformamide (20ml) bol rozpustený (2S,3S)-2-(aminokarbonyl)-3-hydroxypyrolidínhydrochlorid získaný získaný hore a potom bol pridaný počas chladenia na ľade diizopropyletylamín (1,0ml). Do roztoku bol po kvapkách pridávaný N,N-dime-tylformamidový roztok (10ml) hore vyrobeného kyslého chloridu, zmes bola miešaná dvadsať minút počas chladenia na ľade. Reakčná zmes bola rozriedená etylacetátom (100ml), a premytá nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, orgnická fáza bola vysušená bezvodným síranom horečnatým. Po odstránení sušiacej látky filtráciou bolo rozpúšťadlo odstránené pri zníženom tlaku a výsledný zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza chloroform:metanol 100:2 až 100:5) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (1,08g) ako bezfarebnej amorfnej látky.

MS(ESI poz.)m/z: 488([M+Na]⁺).

(4) Syntéza (2S,3S)-2-kyano-1-[(2S,3S)-2-
-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-3-
-hydroxypyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 8(2) bola požadovaná zlúčenina (795mg) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,3S)-2-aminokarbonyl-1-[(2S,3S)-2-
-(fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-3-
-hydroxypyrolidínu (920mg).

MS(ESI poz.)m/z: 470([M+Na]⁺).

(5) Syntéza (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-
-metylpentanoyl]-2-kyano-3-hydroxypyrolidínu

V metanole (1,8ml) bola rozpustená (2S,3S)-2-kyano-
-[(2S,3S)-2-fluorenylmetoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-3-
-hydroxypyrolidín (415mg) a potom bol pridaný dietylamín (0,4ml), nasledovalo miešanie pri teplote miestnosti počas 4 hodín. Reakčný roztok bol koncentrovaný počas zníženého tlaku a zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza

chloroform:metanol:25% amoniak 40:1:0,1 až 25:1:0,1) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (185mg) ako bezfarebnej olejovej látky.

MS(ESI poz.)m/z: 248([M+Na]⁺).

Príklad 13

Syntéza (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-3-fluórpyrolidíntrifluoracetátu

(1) Syntéza (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-2-kyano-3-hydroxypyrolidínu

V dichlórmétáne (5ml) bol rozpustený (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-3-hydroxypyrolidínu (170mg) získaný v príklade 12(5), potom bol pridaný počas chladenia na ľade diterc.butyldikarboxylát (198mg) a diizopropyletylamín (0,158ml), potom všetko stálo dva dni pri 5°C. Roztok bol koncentrovaný počas zníženého tlaku a zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza hexán:etylacetát 1:1) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (173mg) ako bezfarebnej amorfnej látky.

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

(2) Syntéza (2S,3R)-1-[(2S,3S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-2-kyano-3-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 5(4) bola požadovaná zlúčenina (65mg) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-2-kyano-3-hydroxypyrolidínu (168mg).

MS(ESI poz.)m/z: 350([M+Na]⁺).

(3) Syntéza (2S,3R)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-3-fluórpyrolidíntrifluoracetátu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 11(4) bola požadovaná zlúčenina (32mg) získaná ako žltý prášok z (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-2-kyano-3-fluórpyrolidínu (62mg).

MS(ESI poz.)m/z: 250([M+Na]⁺).

Príklad 14

Syntéza (2S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-
-kyano-4,4-difluórpyrolidínhydrochloridu

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(1) bola požadovaná zláčenina (2,8g) získaná ako bezfarebný prášok z (2S)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4,4-difluórpyrolidín-2-karboxylovej kyseliny (3,2g).

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

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(2) bola požadovaná zláčenina (3,9g) získaná ako bezfarebný prášok z (2S)-2-(aminokarbonyl)-1-(*terc.*butoxykarbonyl)-4,4-difluórpyrolidínu (5,4g).

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

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná zláčenina (1,0g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S)-2-(aminokarbonyl)-4,4-difluórpyrolidínhydrochloridu (0,56g) a (2S,3S)-2-(*terc.*butoxykarbonylamino)-3-metylpentánovej kyseliny (0,7g).

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

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

V N,N-dimetylformamide (2,5ml) bol rozpustený (2S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(*terc.*butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4,4-difluórpyrolidín (0,90g), nasledovalo miešanie pri teplote miestnosti počas jednej hodiny. Reakčný roztok bol naliaty do vody a extrahovaný etylacetátom.

Organická fáza bola premytá nasýteným vodným hydrogenuhlíčitanom sodným a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysušená bezvodným síranom sodným. Po odstránení sušiacej látky bol filtrát koncentrovaný pri zníženom tlaku. Výsledný zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza hexán:etylacetát 20:1 až 4:1) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,76g) ako bezfarebnej amorfnej 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-metylpentanoyl]-2-kyano-4,4-difluórpyrolidínhydrochloridu

K (2S)-1-[(2S,3S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4,4-difluórpyrolidínu (0,56g) bol pridaný 2M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (12ml), nasledovalo miešanie počas noci pri teplote miestnosti. K roztoku bol pridaný ďalší 2M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (6ml), nasledovalo miešanie počas noci pri teplote miestnosti. Vodný roztok bol premytý etylacetátom. Do vodnej fázy bol pridaný 1M vodný roztok hydroxidu sodného (35ml) a prebytok chloridu sodného a po miešaní bola zmes naliata do nasýteného vodného hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahovaná etylacetátom. Organická fáza bola premytá nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysušená bezvodným síranom sodným. Po odstránení sušiacej látky bol filtrát koncentrovaný pri zníženom tlaku počas vzniku (2S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4,4-difluórpyrolidínu ktorý bol rozpustený v dietyléteri (20ml), nasledovalo pridanie 4M kyseliny chlorovodíkovej (etylacetátový roztok, 0,5ml) pri chladení na ľade. Vyzrážaná nerozpustná látka bola filtrovaná počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,37g) ako bezfarebného prášku.

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

Príklad 15

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3-metylbutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná zlúčenina (4,22g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluórpyrolidínhydrochloridu (2,33g) a (2S)-2-(*terc.* butoxykarbonylamino)-3-metylbutánovej kyseliny (3,0g).

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-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu

V N,N-dimetylformamide (16ml) bol rozpustený (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S)-2-(*terc.* butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidín (4,03g), potom bol pridaný kyanurový chlorid (1,35g), nasledovalo miešanie pri teplote miestnosti počas jednej hodiny. Reakčný roztok bol naliaty do vody a extrahovaný etylacetátom. Organická fáza bola premytá nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysušená bezvodým síranom sodným. Po odstránení sušiacej látky filtráciou bol filtrát koncentrovaný počas zníženého tlaku pri vzniku požadovanej zlúčeniny (3,49g) ako bezfarebnej 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-metylbutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

V metanole (11ml) bol rozpustený (2S,4S)-1-[(2S)-2-(*terc.* butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidín (1,70g), a po ochladení na ľade bol pridaný 4M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (11ml). Teplota bola zvýšená na teplotu miestnosti a nasledovalo miešanie počas noci. Metanol bol odstránený pri zníženom tlaku a vodný roztok bol premytý etylacetátom. Do vodnej fázy bol pridaný 4M vodný roztok hydroxidu sodného (12ml) a chloridu sodného a po extrácii

etylacetátom bola organická fáza premytá nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Výsledná organická fáza bola vysušená bezvodým síranom sodným. Po odstránení sušiackej látky filtráciou bol filtrát koncentrovaný pri zníženom tlaku počas vzniku (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3-metylbutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu ako bezfarebnej látky (0,80g), ktorého alikvot (0,60g) bol rozpustený v metanole a pridaný do diizopropyléterového roztoku (22ml) 4M kyseliny chlorovodíkovej (etylacetátový roztok, 0,77ml) počas chladenia na ľade. Roztok bol miešaný pri teplote miestnosti jednu hodinu a vyzrážaná nerozpustná látka bola filtrovaná počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,75g) ako bezfarebného prášku.

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

¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz) δ, 8,59(3H,br,s), 5,55(1H,br,d,J = 51,8Hz), 5,06(1H,d,J = 9,2Hz), 4,08 až 3,90(2H,m), 3,83(1H,d,J = 7,3Hz), 2,55 až 2,34(2H,m), 2,12(1H,m), 1,01(3H,d,J = 6,7Hz), 0,98(3H,t,J = 6,7)Hz.

Príklad 16

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-amino-3-metoxybutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3R)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metoxybutanoyl]-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná zlúčenina (2,28g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-aminokarbonyl)-4-fluórpyrolidínhydrochloridu (1,18g) a (2S,3R)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metoxybutánovej kyseliny (1,63g).

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

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metoxybutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 15(2) bola požadovaná zlúčenina (1,96g) získaná ako bezfarebná pevná látka z (2S,4S)-

-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3R)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3-metoxybutanoyl]-4-fluórpyrolidínu (2,17g).

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-metoxybutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 15(3) bola požadovaná zlúčenina (0,61g) získaná ako bezfarebný prášok z (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3-metoxybutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (1,82g).

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

Príklad 17

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetylbutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná zlúčenina (4,14) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluórpyrolidínhydrochloridu (2,00g) a (2S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3,3-dimetylbutanovej kyseliny (2,74g).

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-dimetylbutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 15(2) bola požadovaná zlúčenina (2,90g) získaná ako bezfarebná pevná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S)-2-(*tert.*butoxykarbonylamino)-3,3-dimetylbutanoyl]-4-fluórpyrolidínu (4,10g).

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-dimetylbutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 15(3) bol (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetylbutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidín

(2,25g) získaný z (2S,4S)-1-[(2S)-2-(*terc.*butoxykarbonylamino)-3,3-dimetylbutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (1,82g). Z alikvotu (0,80g) výsledného produktu bola získaná požadovaná zlúčenina (0,92g).

MS(ESIpoz.)m/z: 250([M+Na]⁺), (ESIneg.) m/z: 262([M+Cl]⁻).

¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz) δ, 8,54(3H,br,s), 5,55(1H,br,d,J = 51,5Hz), 5,07(1H,d,J = 9,8Hz), 4,15 až 3,93(2H,m), 3,79(1H,s), 2,55 až 2,32(2H,m), 1,05(9H,s).

Príklad 18

Syntéza monohydrátu (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetylbutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrobromidu

V metanole (6ml) bol rozpustený (2S,4S)-1-[(2S)-2-amino)-3,3-dimetylbutanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidín (0,25g) získaný z príkladu 17, potom chladený na ľade, bola pridaná zmes 48% kyseliny bromovodíkovej (0,14ml) a diizopropyléteru (9ml). Ďalej bol pridaný diizopropyléter (5ml) a nasledovalo miešanie. Vyzrážané kryštály boli filtrované a rozpustené v metanole (1,5ml) pridané do ľadom chladeného izopropylacetátu (17ml) a miešané. Vyzrážané kryštály boli filtrované počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,20g) ako bezfarebného prášku.

Analytické výpočty pre C₁₁H₁₈FN₃O.HBr.H₂O: C 40,50, H 6,49, N 12,88, Br 24,49, F 5,82. Nájdené hodnoty C 40,57, H 6,44, N 13,02, Br 24,52, F 5,83.

Príklad 19

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-amino)-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2(aminokarbonyl)-1-[(2S,3R)-2-(*terc.*butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná zlúčenina (1,30g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluórpyrolidínhydrochloridu (0,67g)

a hemihydrátu (2S,3R)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanovej kyseliny (0,96g).

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

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 15(2) bola požadovaná zlúčenina (1,15g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3R)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidínu (1,23g).

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-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 15(3) bola požadovaná zlúčenina (0,29g) získaná z (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (1,08g).

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

Príklad 20

Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná zlúčenina (0,99g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluórpyrolidínhydrochloridu (0,51g) a (2S,3S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-metylpentanovej kyseliny (0,69g).

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-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 15(2) bola požadovaná zlúčenina (0,83g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z

(2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-(*terc.* butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidínu (0,84g).

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-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 15(3) bola požadovaná zlúčenina (0,14g), ktorá je identická so zlúčeninou získanou v príklade 1, získaná z (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-(*terc.* butoxykarbonylamino)-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,35g).

Príklad 21

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

V tetrahydrofurane (10ml) bol rozpustený *terc.*butylamín (0,47g) a potom bol pridaný počas chladenia na ľade tetrahydrofuranový roztok (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,30g). Teplota bola postupne zvýšená na teplotu miestnoti a po miešaní počas noci bol reakčný roztok koncentrovaný pri zníženom tlaku. K zmesi bol pridaný nasýtený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného a bola extrahovaná chloroformom. Organická fáza bola premytá nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysušená bezvodým síranom sodným. Po odstránení sušiacej látky bol filtrát koncentrovaný pri zníženom tlaku. Výsledný zvyšok bol suspenzovaný v dietyléteri a nerozpustná časť bola filtrovaná počas vzniku (2S,4S)-1-(*terc.*butylamino)acetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,26g) ako bezfarebného prášku, ktorého alikvot (0,25g) bol pridaný do ľadom chladeného dietyléterového roztoku 4M kyseliny chlorovodíkovej (etylacetátový roztok, 0,3 ml) a miešaný pri teplote miestnosti 1 hodinu.

Nerozpustná látka bola filtrovaná počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,28g) ako bezfarebného 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-d₆, 500MHz) δ, 9,10(2H,br,s), 5,56(1H,br,d,J = 52,9Hz), 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).

Príklad 22

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-(izopropylamino)acetylpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 21 bola požadovaná zlúčenina (0,16g) získaná ako bezfarebný prášok z izopropylamínu (0,65g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,50g).

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

Príklad 23

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 21 bola požadovaná zlúčenina (0,28g) získaná ako bezfarebný prášok z cyklopropylamínu (0,86g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,71g).

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

Príklad 24

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 21 bola požadovaná zlúčenina (0,31g) získaná ako bezfarebný prášok

z cyklobutylamínu (0,86g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,71g).

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

Príklad 25

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 21 bola požadovaná zlúčenina (0,58g) získaná ako bezfarebný prášok z cyklopentylamínu (1,28g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,71g).

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

Príklad 26

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[1(-hydroxymetyl)cyklopentylamino]acetylpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 21 bola požadovaná zlúčenina (0,51g) získaná ako bezfarebný prášok z (1(-hydroxymetyl)cyklopentylamínu (0,59g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,60g).

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

¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz) δ, 8,99(2H,br,s), 5,68(1H,br,s), 5,55(1H,br,d,J = 52,4Hz), 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 = 12,5Hz), 2,56 až 2,36 (2H,m), 1,59 až 1,48 (2H,m).

Príklad 27

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-(3-izopropoxypropylamino)acetylpyrolidínhydrochloridu

V tetrahydrofurane (15ml) bol rozpustený 3-izopropoxypropylamín (1,1g), potom bol pridaný počas chladenia na ľade tetrahydrofuranový roztok (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,45g). Teplota bola postupne zvýšená na teplotu miestnosti a po miešaní počas noci bol reakčný roztok koncentrovaný pri zníženom tlaku a zvyšok bol rozpustený v chloroforme. Organická fáza bola premytá nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysušená bezvodým síranom sodným. Po odstránení sušiacej látky filtráciou bol filtrát koncentrovaný počas zníženého tlaku. Zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza chloroform:metanol 50:1 až 25:1). Výsledný zvyšok bol rozpustený v dietyléteri (5ml) a bol pridaný do ľadom chladeného dietyléterového roztoku (40ml) 4M kyseliny chlorovodíkovej (etylacetátový roztok, 0,33ml). Vyzrážaná nerozpustná látka bola filtrovaná a premytá dietyléterom počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,32g) ako bezfarebného prášku.

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

Príklad 28

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 27 bola požadovaná zlúčenina (0,29g) získaná ako bezfarebný prášok z cyklooktylamínu (1,1g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,45g).

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

Príklad 29

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[2-(3,4-dimetoxyfenyl)etylaminol]acetyl-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 27 bola požadovaná zlúčenina (0,24g) získaná ako bezfarebný prášok z 2-(3,4-dimetoxyfenyl)etylaminu (0,5g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,25g).

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

Príklad 30

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[(1-metoxymetyl)etylamin]acetylfluórpyrolidínhydrochloridu

V zmesi tetrahydrofuranu (7,5ml) a etanolu (2,5ml) bol rozpustený (1-metoxymetyl-1-metyl)etylamin (0,74g), a po neutralizácii pomocou diizopropylaminu (0,92ml) bol pridaný počas chladenia na ľade (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,62g). Po miešaní pri chladení na ľade bola teplota postupne zvýšená na teplotu miestnosti a zmes miešaná dva dni. Podľa spôsobu podobnému v príklade 21 bola požadovaná zlúčenina (0,07g) získaná ako bezfarebný prášok.

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

Príklad 31

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[(2-hydroxy-1,1-dimetyl)etylamin]acetylfluórpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 21 bola požadovaná zlúčenina (0,62g) získaná ako bledoružový prášok z 2-amino-2-metyl-1-propanolu (0,71g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,54g).

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

Príklad 32

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 27 bola požadovaná zlúčenina (0,23g) získaná ako bezfarebný prášok z 2-adamantanamínu (0,4g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,25g).

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

Príklad 33

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-(1-hydroxy-3--adamantylamino)acetylpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 27 bola požadovaná zlúčenina (0,42g) získaná ako bezfarebný prášok z 3-amino-1-adamantanolu (0,70g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,47g).

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

Príklad 34

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-(1-hydroxy-4--adamantylamino)acetylpyrolidínhydrochloridu

V zmesi tetrahydrofuranu (10ml) a etanolu (5ml) bol rozpustený 4-amino-1-adamantanol (0,50g) a počas chladenia na ľade bol pridaný (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,45g). Teplota bola postupne zvýšená na teplotu miestnosti a zmes miešaná počas noci. K zmesi bol pridaný nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a extrahovaná etylacetátom. Organická fáza bola premytá nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vyušený bezvodým síranom sodným. Po odstránení sušiacej látky filtráciou bol filtrát koncentrovaný pri zníženom tlaku. Zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza chloroform:metanol:25%amoniak 40:1:0,1 až 10:1:0:1). Výsledný zvyšok bol rozpustený v etylacetáte (5ml) a počas chladenia na ľade bola pridaná 4M kyselina chlorovodíková (etylacetátový roztok, 0,30 ml). Nerozpustná

látku bola filtrovaná a premytá etylacetátom počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,27g) ako bezfarebného prášku.

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

Príklad 35

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-(1-metoxy-3-adamantylamino)acetylpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 34 bol (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-(1-metoxy-3-adamantylamino)acetylpyrolidín (0,23g) získaný z 1-metoxy-3-adamantanamínu (0,17g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,47g). Alikvot (0,22g) tejto látky bol rozpustený v etylacetáte (4ml) a bola pridaná 4M kyselina chlorovodíková (etylacetátový roztok, 0,30ml). K roztoku bol pridaný dietyléter (8ml) a vyzrážaná nerozpustná látka bola filtrovaná počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,10g) ako bezfarebného prášku.

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

Príklad 36

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 35 bola požadovaná zlúčenina (0,15g) získaná ako bezfarebný prášok z 1-adamantanamínu (0,45g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,235g).

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

Príklad 37

Syntéza (2S,4S)-1-[2-[(5-chlórpyridín-2-yl)amino]etyl]amino]acetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[N-(*terc.*butoxykarbonyl)-2-[(5-chlórpyridín-2-yl)amino]etylamin]acetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu

V etanolu (2,5ml) bol rozpustený 2-(2-aminoetylamin)-5-chlórpyridín (1,54g), a počas chladenia na ľade tetrahydrofuranový roztok (15ml) (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,71g). Po 10 minútach miešania, pri chladení na ľade bola teplota postupne zvýšená na teplotu miestnosti a zmes bola miešaná 30 minút. Zmes bola znova chladená na ľade, bol pridaný tetrahydrofuranový roztok (10ml) di*terc.*butyldikarbonátu (1,96g) a diizopropyletylamínu (0,52ml). Teplota bola zvýšená a zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 1 hodinu. Rozpúšťadlo bolo odstránené pri zníženom tlaku a zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza hexán:etylacetát 2:1 až len etylacetát) pri vzniku požadovanej zlúčeniny (1,07g) ako bezfarebnej amorfnej látky.

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

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[2-[(5-chlórpyridín-2-yl)amino]etylamin]acetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidíndihydrochloridu

V dioxane (2,5ml) bol rozpustený (2S,4S)-1-[N-(*terc.*butoxykarbonyl)-2-[(5-chlórpyridín-2-yl)amino]etylamin]acetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidín (1,02g) a počas chladenia na ľade bola pridaná 4M kyselina chlorovodíková (1,4-dioxanový roztok, 7,5ml) a nasledovalo miešanie počas chladenia na ľade 1 hodinu. K reakčnému roztoku bol pridaný toluén (30ml) a nerozpustná látka bola filtrovaná. Výsledný prášok bol rozpustený v metanole (2ml), pridaný do toluénu (50ml) a miešaný pri teplote miestnosti. Vyzrážaná nerozpustná látka bola filtrovaná počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,75g) ako bezfarebného prášku.

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

Príklad 38

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[2-[(pyridín-2-yl)amino]etylamin]acetylpyrolidíndihydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[N-(terc.butoxykarbonyl)2-[(pyridín-2-yl)amino]etylamin]acetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 37(1) bola požadovaná zlúčenina (0,60g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z 2-(2-aminoetylamin)pyridínu (0,82g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,71g).

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

(2) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[2-[(pyridín-2-yl)amino]etylamin]acetylpyrolidíndihydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 37(2) bola požadovaná zlúčenina (0,27g) získaná ako bezfarebný prášok z (2S,4S)-1-[N-(terc.butoxykarbonyl)2-[(pyridín-2-yl)amino]etylamin]acetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,54g).

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

Príklad 39

Syntéza (2S,4S)-1-[2-[(5-aminokarbonylpyridín-2-yl)amino]etylamin]acetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidíndihydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[N-(terc.butoxykarbonyl)2-[(5-aminokarbonylpyridín-2-yl)amino]etylamin]acetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 37(1) bola požadovaná zlúčenina (0,36g) získaná ako bezfarebný prášok z 2-(2-aminoetylamin)-5-aminokarbonylpyridínu (1,08g) a (2S,4S)-1-brómacetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,71g).

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

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[2-[(5-aminokarbonylpyridín-2-yl)amino]etylamin]acetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidíndihydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 37(2) bola požadovaná zlúčenina (0,36g) získaná ako bledoružový prášok z (2S,4S)-1-

-[N-(terc.butoxykarbonyl)-2-[(5-aminokarbonylpyridín-2-yl)amino]etylamin]acetyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,32g).

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

Príklad 40

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

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[[(2S)-2-fluorenylmetoxykarbonylamino-2-cyklohexyl]acetyl]-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná zlúčenina (0,88g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluórpyrolidínhydrochloridu (0,30g) a [(2S)-2-fluorenylmetoxykarbonylamino-2-cyklohexyl]octovej kyseliny (0,71g).

MS(ESI poz.)m/z: 516([M+Na]⁺).

(2) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[[(2S)-2-fluorenylmetoxykarbonylamino-2-cyklohexyl]acetyl]-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(4) bola požadovaná zlúčenina (0,76g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[[(2S)-2-fluorenylmetoxykarbonylamino-2-cyklohexyl]acetyl]-4-fluórpyrolidínu (0,86g).

MS(ESI poz.)m/z: 498([M+Na]⁺).

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(5) bola požadovaná zlúčenina (0,27g) získaná ako bezfarebný prášok z (2S,4S)-2-kyano-1-[[(2S)-2-fluorenylmetoxykarbonylamino-2-cyklohexyl]acetyl]-4-fluórpyrolidínu (0,73g).

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

Príklad 41

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 40 bola požadovaná zlúčenina (0,16g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluórpyrolidínhydrochloridu (0,30g) a [(2S)-2-fluorenylmetoxykarbonylamino-4-[(5-benzyloxykarbonyl]pentyl)aminokarbonyl]butánovej kyseliny (1,07g).

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

Príklad 42

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

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

V dimetylformamide (5ml) bol rozpustený (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluórpyrolidínhydrochlorid (0,30g) a hydroxysukcimid-(2S)-2-(*terc.* butoxykarbonylamino)-6-[benzyloxykarbonylamino]hexánhexanoát (0,71g), potom bol pridaný diizopropylamín (0,26ml) a zmes bola miešaná pri izbovej teplote počas noci. Podľa postupu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná zlúčenina (0,69g) získaná ako bezfarebná amorfná látka.

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

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(4) bola požadovaná zlúčenina (0,36g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S)-2-(*terc.* butoxykarbonylamino)-6-benzyloxykarbonylamino]hexanoyl]-4-fluórpyrolidínu (0,65g).

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

(3) Syntéza (2S,4S)-1-[[[(2S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-6-benzyloxykarbonylamino]hexanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

V dioxane (2ml) bol rozpustený (2S,4S)-1-[[[(2S)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-6-benzyloxykarbonylamino]hexanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidín (0,34g), potom bola pridaná 4M kyselina chlorovodíková (1,4-dioxanový roztok, 2ml) a nasledovalo miešanie pri teplote miestnosti 2,5 hodiny. Roztok bol koncentrovaný počas zníženého tlaku a výsledný zvyšok bol rozpustený pridaním 2-propanolu (3,0ml) a metanolu (1,0ml) a následne izopropyléteru (10ml). Roztok bol miešaný pri teplote miestnosti 0,5 hodín, vyzrážaná nerozpustná látka bola filtrovaná počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,27g) ako bezfarebného prášku.

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

Príklad 43

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[[[(2S,3S)-3-metyl-2-metylamino]pentanoyl]pyrolidínhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-[N-(terc.butoxykarbonyl)-N-metyl]amino-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná zlúčenina (1,35g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluórpyrolidínhydrochloridu (0,30g) a (2S,3S)-2-[N-(terc.butoxykarbonyl)-N-metyl]amino-3-metylpentánovej kyseliny (0,98g).

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

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[N-(terc.butoxykarbonyl)-N-metyl]amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 15(2) bola požadovaná zlúčenina (0,89g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z

(2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S,3S)-2-[N-(*tert*.butoxykarbonyl)-N-metyl]amino-3-metylpentanoyl]-4-fluórpyrolidínu (1,32g).

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

(3) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[[(2S,3S)-3-metyl-2-metylamino]pentanoyl]pyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 15(3) bola požadovaná zlúčenina (0,053g) získaná ako bezfarebný prášok z (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[N-(*tert*.butoxykarbonyl)-N-metyl]amino-3-metylpentanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,10g).

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

Príklad 44

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

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 15(2) bola požadovaná zlúčenina (9,23g) získaná ako bezfarebný prášok z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-(*tert*.butoxykarbonyl)-4-fluórpyrolidínu(10g).

MS(ESI poz.)m/z: 237([M+Na]⁺).

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 15(3) bola požadovaná zlúčenina (5,76g) získaná ako bledoružový prášok z (2S,4S)-1-(*tert*.butoxykarbonyl)-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (8,99g).

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-fluorenylmetoxykarbonylamino-3-(*tert*.butoxy)]butanoyl]-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná zlúčenina (0,87g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu a [(2S,3R)-2-fluorenylmetoxykarbonylamino-3-(*tert*.butoxy)]butanovej kyseliny (0,80g).

MS(ESI poz.)m/z: 516([M+Na]⁺).

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(5) bola požadovaná zlúčenina (0,28g) získaná ako bezfarebný prášok z (2S,4S)-2-kyano-1-[[[(2S,3R)-2-fluorenylmetoxykarbonylamino-3-(*terc.*butoxy)]butanoyl]-4-fluórpyrolidínu (0,71g).

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

Príklad 45

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[[[(3S)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]pyrolidíndihydrochloridu

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná zlúčenina (0,83g) získaná ako bledohnedý prášok z (2S,4S)-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu (0,30g) a (3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-karboxylovej kyseliny (0,41g).

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

(2) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[[[(3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]pyrolidínu.

V etanole (6ml) bol rozpustený (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluórpyrolidín (0,30g) a počas chladenia na lade bola pridaná 6M kyselina chlorovodíková (3ml). Teplota bola postupne zvýšená na teplotu miestnosti a nasledovalo miešanie počas noci. Do reakčného roztoku bol pridaný metanol (3ml) a 6M kyselina chlorovodíková (3ml) a pri teplote miestnosti sa miešal 1 deň. Rozpúšťadlo bolo odstránené pri zníženom tlaku a nerozpustná časť bola premytá dietyléterom, rozpustená v metanole (2ml) a po kvapkách bol pridaný

etylacetát (10ml). K roztoku bol pridany dietyléter (10ml) a vyzrážaná nerozpustná látka bola filtrovaná a premytá zmesou etylacetátu a dietyléteru (1:1) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,19g) ako bledohnedého prášku.

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

Príklad 46

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[[(3S)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]]karbonyl]-pyrolidínhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu.

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná zlúčenina (2,81g) získaná ako bezfarebná amorfná látka z (2S,4S)-2-kyano-4-fluórpyrolidíndihydrochloridu (0,30g) a (3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-karboxylovej kyseliny (3,00g).

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

(2) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[[(3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]pyrolidínu.

Podľa spôsobu podobnému v príklade 45(2) bola požadovaná zlúčenina (0,12g) získaná ako bledohnedý prášok z (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,30g).

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

Príklad 47

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[[(3S)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]]karbonyl]pyrolidínhydrochloridu.

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-7-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu.

V N,N-dimetylformamide (5ml) bol rozpustený (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,63g), bol pridaný metyljodid (0,15ml) a uhličitan draselný (0,25g), nasledovalo miešanie pri teplote miestnosti počas noci. Reakčný roztok bol pridaný do vody a extrahovaný etylacetátom. Organická fáza bola premytá 0,5M roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranom sodným bola sušiaca látka odstránená filtráciou a filtrát bol koncentrovaný pri zníženom tlaku. Zvyšok bol premytý diizopropyléterom počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,42g) ako bledožltého prášku.

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

(2) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[[3S)-7-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]pyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 45(2) bola požadovaná zlúčenina (0,12g) získaná ako bledohnedý prášok z (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*terc.*butoxykarbonyl)-7-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,30g).

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

Príklad 48

Syntéza (2S,4S)-1-[[3S)-7-aminokarbonylmetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluór-pyrolidínhydrochloridu.

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*tert*.butoxykarbonyl)-7-aminokarbonylmetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu.

Podľa spôsobu podobnému v príklade 47(1) bola požadovaná zlúčenina (0,55g) získaná ako bezfarebný prášok z (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*tert*.butoxykarbonyl)-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,60g) a brómacetamidu (0,32g).

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

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(3S)-7-aminokarbonylmetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu.

V etylacetáte (12ml) bol suspenzovaný (2S,4S)-1-[(3S)-2-(*tert*.butoxykarbonyl)-7-aminokarbonylmetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidín (1,02g) a počas chladenia na ľade bola pridaná 4M kyselina chlorovodíková (etylacetátový roztok, 12ml), nasledovalo miešanie počas chladenia na ľade 15 minút pri teplote miestnosti 1 hodinu. Do reakčného roztoku bol pridaný etylacetát (12ml) a nerozpustná látka bola filtrovaná a premytá etylacetátom počas vzniku bledožltého prášku. Výsledný prášok bol suspenzovaný v etanole (5ml), miešaný pri teplote miestnosti 1 hodinu, filtrovaný a premytý etanolom počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,75g) ako bezfarebného prášku.

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

Príklad 49

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[(3S)-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

(1) Syntéza (3S)-2-(*tert*.butoxykarbonyl)-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-karboxylovej kyseliny.

V tetrahydrofurane (6ml) bol suspenzovaný (3S)-6,7-dimetoxý-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-karboxylát toluénsulfonátu (0,5g), pridaný bol nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného (3ml) pri teplote miestnosti a nasledovalo miešanie pri teplote miestnosti pokiaľ sa netvorili bubliny. Reakčný roztok bol chladený na ľade, bol pridaný diterc.butyldikarbonát (0,31ml). Teplota bola postupne zvýšená a zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas noci. Bol pridaný 1M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (5ml) a prebytok chloridu sodného a nasledovala extrakcia etylacetátom. Organická fáza bola premytá nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Po vysušení bezvodným síranom sodným bola sušiaci látka odstránená filtráciou a filtrát bol koncentrovaný pri zníženom tlaku. Zvyšok bol premytý zmesou hexánu a diizopropyléteru počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,38g) ako bledožltého prášku.

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

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[(3S)-2-(terc.butoxykarbonyl)-6,7-dimetoxý-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluórpyrolidín

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná zlúčenina (0,34g) získaná ako bezfarebný prášok z (2S,4S)-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu (0,15g) a (3S)-2-(terc.butoxykarbonyl)-6,7-dimetoxý-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-karboxylovej kyseliny (0,34g).

MS(ESI poz.)m/z: 456([M+Na]⁺).

(3) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-1-[(3S)-6,7-dimetoxý-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl]-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 45(2) bola požadovaná zlúčenina (0,20g) získaná ako bledožltý prášok z (2S,4S)-1-[(3S)-2-(terc.butoxykarbonyl)-6,7-dimetoxý-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,30g).

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

Príklad 50

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

(1) Syntéza (2S,4S)-1-[[[(2S,3R)-2-(terc. butoxykarbonylamino)
-3-benzyloxy]]butanoyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná
zlúčenina (0,81g) získaná ako bledohnedá amorfna látka z
(2S,4S)-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu (0,30g) a
[(2S,3R)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-benzyloxy]butanovej
kyseliny (0,62g).

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-fluórpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 48(2) bola požadovaná
zlúčenina (0,34g) získaná ako hnedý prášok z (2S,4S)-1-
-[[[(2S,3R)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-3-benzyloxy]]butanoyl]-
-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,49g).

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

Príklad 51

Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[[[(2S)pyrolidín-2-yl]
karbonyl]]pyrolidínhydrochloridu

(1) Syntéza (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S)-1-
(terc.butoxykarbonyl)pyrolidín-2-yl]karbonyl-4-fluórpyrolidínu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bola požadovaná
zlúčenina (0,88g) získaná ako bezfarebná amorfna látka z
(2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-4-fluórpyrolidínhydrochloridu (0,50g)
a (2S)-1-(terc.butoxykarbonyl)pyrolidínkarboxylovej kyseliny
(0,64g).

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

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

Podľa spôsobu podobnému v príklade 11(3) bola požadovaná zlúčenina (0,65g) získaná ako bezfarebná pevná látka z (2S,4S)-2-(aminokarbonyl)-1-[(2S)-1-(*tert*.butoxykarbonyl)pyrolidín-2-yl]karbonyl-4-fluórpyrolidínu (0,80g).

MS(ESI poz.)m/z: 334([M+Na]⁺).

(3) Syntéza (2S,4S)-2-kyano-4-fluór-1-[[2S)pyrolidín-2-yl]karbonyl]pyrolidínhydrochloridu

V dietyléteri (10ml) bol suspenzovaný (2S,4S)-1-[(2S)-1-(*tert*.butoxykarbonyl)pyrolidín-2-yl]karbonyl-2-kyano-4-fluórpyrolidín (0,66g) a bola pridaná 4M kyselina chlorovodíková (dioxanový roztok, 15ml), nasledovalo miešanie pri teplote miestnosti 3,5 hodín. Po odparení rozpúšťadla bol k zvyšku pridaný diizopropyléter (15ml) a miešalo sa ďalej. Vyzrážaná nerozpustná látka bola filtrovaná počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,53g) ako bledooranžová látka.

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

Príklad 52

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

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

Surový produkt, ktorý bol získaný z (2S,4S)-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu (0,30g) a *cis*-2-(*tert*.butoxykarbonylamino)-cyklopentán-1-karboxylovej kyseliny (0,50g) podľa spôsobu podobnému v príklade 1(3) bol oddelený silikagélou chromatografiou (mobilná fáza hexán:etylacetát 4:1 až 3:2) počas vzniku dvoch diastereoizomérov požadovanej zlúčeniny menej polárna zložka (0,25g) ako bezfarebný prášok a viac polárna zložka (0,27g) ako bezfarebný prášok.

Menej polárna zložka: silikagélová tenkovrstvová chrómatografia TLC, Rf: 0,17 (mobilná fáza hexán:etylacetát 1:1, MS(ESI poz.)m/z: 348([M+Na]⁺), (ESI neg.)m/z: 324([M-H]⁻).

Viac polárna zložka: silikagélová tenkovrstvová chrómatografia TLC, Rf: 0,10 (mobilná fáza hexán:etylacetát 1:1), MS(ESI poz.)m/z: 348([M+Na]⁺), (ESI neg.)m/z: 324([M-H]⁻).

(2) Syntéza (2S,4S)-1-[cis-2-aminocyklopentán-1-yl) karbonyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 48(2) bola požadovaná zlúčenina (0,060g) získaná ako bezfarebný prášok z menej polárneho ((2S,4S)-1-[cis-2-(terc.butoxykarbonylamino)-cyklopentán-1-yl)karbonyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,10g) získaného v príklade 52(1).

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

Príklad 53

Syntéza (2S,4S)-1-[(cis-2-aminocyklopentán-1-yl)karbonyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínhydrochloridu

Podľa spôsobu podobnému v príklade 48(2) bola požadovaná zlúčenina (0,067g) získaná ako bezfarebný prášok z viac polárneho ((2S,4S)-1-[cis-2-(terc.butoxykarbonylamino)-cyklopentán-1-yl)karbonyl]-2-kyano-4-fluórpyrolidínu (0,10g) získaného v príklade 52(1).

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

Príklad 54

Syntéza (2S,4S)-2-aminokarbonyl)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-fluórpyrolidínu

V dichlórmetane (20ml) bol suspenzovaný (2S,4R)-2-aminokarbonyl)-1-(terc.butoxykarbonyl)-4-hydroxypyrolidínu (2,0g) získaný v porovnávacom príklade (3), počas chladenia v kúpeli acetón-suchý ľad (-78°C) bol pridaný po kvapkách

trifluorid dietylaminošírý (2,3ml). Teplota bola postupne zvýšená na teplotu miestnosti a zmes sa miešala 6 hodín. Zmes bola pridaná do nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a bola extrahovaná etylacetátom. Organická fáza bola premytá nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysušená bezvodým síranom sodným. Po odstránení sušiackej látky filtráciou bol filtrát koncentrovaný počas zníženého tlaku. Zvyšok bol vyčistený na silikagélovej kolóne (mobilná fáza hexán:etylacetát 4:1 až 1:5) počas vzniku požadovanej zlúčeniny (0,27g) ako bezfarebnej látky.

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

Výsledky vysokorozlišovacej hmotnostnej spektrografie zlúčenín horeuvedených príkladov sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Príklad Číslo	Iónizačný spôsob	Deteko- vaný ión	Sumárny vzorec	Vypočítaná hodnota	Nájdená 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 CIN 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	$[M]^+$	$C_{11}H_{18}FN_3O$	227,1434	227,1455
19	EI	$[M]^+$	$C_{11}H_{18}FN_3O$	227,1434	227,1438
21	ESI	$[M+H]^+$	$C_{11}H_{19}FN_3O$	228,1512	228,1521
22	EI	$[M]^+$	$C_{10}H_{16}FN_3O$	213,1277	213,1297
23	ESI	$[M+H]^+$	$C_{10}H_{15}FN_3O$	212,1199	212,1208
24	ESI	$[M+H]^+$	$C_{11}H_{17}FN_3O$	226,1356	226,1352
25	ESI	$[M+H]^+$	$C_{12}H_{19}FN_3O$	240,1512	240,1499
26	ESI	$[M+H]^+$	$C_{13}H_{21}FN_3O_2$	270,1618	270,1621
27	ESI	$[M+H]^+$	$C_{13}H_{23}FN_3O_2$	272,1774	272,1785
28	EI	$[M]^+$	$C_{15}H_{24}FN_3O$	281,1903	281,1911
29	EI	$[M]^+$	$C_{17}H_{22}FN_3O_2$	335,1645	335,1670
30	ESI	$[M+H]^+$	$C_{12}H_{21}FN_3O_2$	258,1618	258,1603
31	ESI	$[M+H]^+$	$C_{11}H_{19}FN_3O_2$	244,1461	244,1449
32	EI	$[M]^+$	$C_{17}H_{24}FN_3O$	305,1903	305,1913
33	ESI	$[M+H]^+$	$C_{17}H_{25}FN_3O_2$	322,1931	322,1913
34	ESI	$[M+H]^+$	$C_{17}H_{25}FN_3O_2$	322,1931	322,1949
35	ESI	$[M+H]^+$	$C_{17}H_{25}FN_3O_2$	336,2087	336,2101
36	ESI	$[M+H]^+$	$C_{17}H_{25}FN_3O$	306,1982	306,1973
37	EI	$[M]^+$	$C_{14}H_{17}ClFN_5O$	325,1106	325,1112
38	EI	$[M]^+$	$C_{14}H_{18}FN_5O$	291,1495	291,1503
39	ESI	$[M+H]^+$	$C_{15}H_{20}FN_6O_2$	335,1632	335,1638
40	EI	$[M]^+$	$C_{13}H_{20}FN_3O$	253,1590	253,1605
41	EI	$[M]^+$	$C_{23}H_{31}FN_4O_4$	446,2329	446,2328
42	EI	$[M]^+$	$C_{19}H_{25}FN_4O_3$	376,1911	376,1930
43	ESI	$[M+H]^+$	$C_{12}H_{21}FN_3O$	242,1669	242,1686
44	ESI	$[M+H]^+$	$C_{13}H_{23}FN_3O_2$	272,1774	272,1793
45	ESI	$[M+H]^+$	$C_{15}H_{17}FN_3O$	274,1356	274,1339
46	ESI	$[M+H]^+$	$C_{15}H_{17}FN_3O_2$	290,1305	290,1304
47	ESI	$[M+H]^+$	$C_{16}H_{19}FN_3O_2$	304,1461	304,1456
48	ESI	$[M+H]^+$	$C_{17}H_{20}FN_4O_3$	347,1519	347,1527
49	ESI	$[M+H]^+$	$C_{17}H_{21}FN_3O_3$	334,1567	334,1566
50	ESI	$[M+H]^+$	$C_{16}H_{21}FN_3O_2$	306,1618	306,1615
51	ESI	$[M+H]^+$	$C_{10}H_{14}FN_3O$	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 inhibičnej účinnosti dipeptidylovej peptidázy IV

Test inhibičnej účinnosti dipeptidylovej peptidázy IV (DPP IV) bol uskutočnený podľa spôsobu uvedenom v *Diabetes*, 47, 764 až 769 (1998). Plazma obsahujúca dipeptidylovú peptidázu IV bola pripravená centrifugáciou krvi odobranej zdravým dobrovoľníkom. Enzýmová reakcia bola vykonaná použitím 96 jamkovej plochej doštičky v pufrovanom roztoku, ktorý obsahoval 25 mM HEPES, 140 mM NaCl a 1% BSA, pH 7,8. K zmesi 25 μ l 100 μ M Gly-Pro-4-metylkumaryl-7-amidu (vyrobený Peptide Institute, Inc.), 7,5 μ l 133 mM roztoku chloridu horečnatého a 5 μ l testovanej zlúčeniny bolo pridané 12,5 μ l plazmy, ktorá bola rozriedená horeuvedeným pufrom v pomere 1:100. Po reakcii pri teplote miestnosti 2 hodiny bolo pridané 50 μ l 25% vodného roztoku kyseliny octovej na zastavenie reakcie. Fluorescenčná intenzita získaného 7-amino-4-metylkumarínu bola stanovená pri použití čítacieho zariadenia na doštičky (1420 ARVOTM Multilabel Counter, vyrobený od Wallac Oy, Exitácia: 390 nm, Emisia: 460 nm). Fluorescenčná intenzita reakčného času 0 minút po pridaní nosiča bola považovaná ako slepý pokus a špecifická fluorescenčná aktivita bola počítaná odčítaním slepého pokusu od stanovenej hodnoty. Inhibičný pomer (%) účinnosti dipeptidylovej peptidázy IV bol počítaný z výsledkov špecifickej fluorescenčnej intenzity podľa nasledujúceho vzorca. Roztok dimetylsulfoxidu, ktorý obsahoval testovanú látku s vysokou koncentráciou (1000 násobný), bol pripravený a riedený horeuvedeným pufrom. Koncentrácia (IC₅₀) testovanej zlúčeniny vykazujúcej 50% inhibíciu bola počítaná z inhibičného pomeru každej koncentrácie.

$$\text{Inhibičný pomer (\%)} = A/B \times 100$$

(A = fluorescenčná intenzita prídavku nosiča - fluorescenčná intenzita pridanej testovanej látky)

(B = fluorescenčná intenzita prídavku nosiča)

Ako porovnávacie liečiva boli použité 1-[(2S,3S)-2-amino-3-metylpentanoyl]-2-(S)-kyanopyrolidíntrifluoracetát (zlúčenina A) opísaný v patente WO 95/15 309 a 1-[2-[(5-kyanopyridín-2-yl)amino]etyl]amino]acetyl-2-(S)-kyanopyrolidíndihydrochlorid (zlúčenina B) opísaný v patente WO 98/19 998 alebo US patente 6 011 155.

Výsledky sú uvedené v tabuľke 1. Zlúčeniny predkladaného vynálezu potvrdzujú zvýšenú účinnosť zavedením atómu fluóru na pyrolidínový kruh a potvrdzujú vynikajúcu inhibičnú účinnosť proti DPP IV:

Tabuľka 1

Inhibičná účinnosť proti DPP IV (IC_{50} , nM)

Zlúčenina A	1,5
Zlúčenina príkladu 1	0,6
Zlúčenina príkladu 15	0,7
Zlúčenina príkladu 17	0,6
Zlúčenina B	5,5
Zlúčenina príkladu 5	1,1
Zlúčenina príkladu 21	2,9
Zlúčenina príkladu 26	3,3

Pokus 2

Koncentrácia testovaného liečiva v krvi po orálnom podaní u potkanov.

Potkani Wistar, samci (vek 8 týždňov) boli použiti po pôste deň pred testom. Vodný roztok zlúčeniny príkladu 1 alebo zlúčeniny A (každý bol pripravený rozpustením vo vyčistenej vode v koncentrácii 1 mg/ml) bol orálne podaný v dávke 1 mg/kg (1 ml/kg).

Po 5, 10, 15, 30 minútach, 1 a 2 hodinách po podaní bolo od každého potkana odobrané 0,2ml krvi z krčnej cievy a po centrifugácii bola výsledná plazma použitá ako vzorka.

Koncentrácia zlúčeniny z príkladu 1 a zlúčeniny A v plazme bola meraná kvapalinovou chrómatografiou s hmotnostným detektorom (LC/MS/MS). Teda 50 μ l plazmy bolo pridanej do 200 μ l acetonitrilu, miešané a po centrifugácii bol supernatant nastriekaný do kvapalinového chrómatografu, kde ako kolóna bola použitá CAPCEL PAK C18, UG120 5 μ m (150 mm dlhá, 2 mm priemer), ako mobilná fáza bola použitá zmes 10 mM vodného amónneho acetátového roztoku a 90% vodného acetonitrilového roztoku (1:9), bol použitý Sciex API3000 LC/MS/MS systém (Perkin Elmer Sciex) za podmienok MS/MS, ESI bola použitá ako iónizačný spôsob a kation a SRM (prekurzorový ión dcérinho iónu) bol použitý pre monitorovanie. Indikátory zlúčeniny z príkladu 1 boli m/z 228,0 a m/z 86,0 a pre zlúčeninu A to boli m/z 210,1 a m/z 86,0.

Tabuľka 2 ukazuje priemerné koncentrácie v plazme v čase odberu krvi po orálnom podaní.

Zlúčenina príkladu 1 má vyššiu koncentráciu v plazme ako zlúčenina A a potvrdzuje zvýšenie koncentrácie v plazme po zavedení atómu fluóru na pyrrolidínový kruh.

Tabuľka 2

Koncentrácia liečiva v plazme po podaní

	Koncentrácia liečiva v plazme, jednotky (mg/ml)					
	5 minút	10 minút	15 minút	30 minút	1 hodina	2 hodiny
Zlúčenina príkladu 1	157	372	348	195	24	5
Zlúčenina A	122	146	113	28	6	2

(Každá hodnota je priemerná hodnota dvoch vzoriek)

Pokus 3

Účinnosť inhibítorov dipeptidylovej peptidázy IV na orálny glukózový tolerančný test (OGTT) u Zucker potkanov

OGTT a Zucker potkanov bol vykonaný podľa spôsobu opísaného v *Diabetologia*, 42, 1324 až 1331 (1999). V teste boli použité samci Zucker potkanov, 10 týždňov starí (Charles River Japan, Inc.) po pôste 16 hodín. Potkani mali voľný prístup k vode až po samotný pokus, v priebehu pokusu boli bez vody. Pred začiatkom testu bola odobraná krv z vnútroočnicovej cievy pri použití heparinom ošetrenej nádoby na zber krvi (vyrobené od Drummond Scientific Co.). Testované zlúčeniny boli rozpustené vo vode a injektované pomocou Japanese Pharmacopoeia (vyrobené od Hikari Pharmaceutical Co.) a orálne podané v množstve 2 ml/kg hmotnosti tela. Rovnaké množstvo vody pre injekciu podľa Japanese Pharmacopoeia bolo podané kontrolnej skupine. Jeden g/kg hmotnosti tela glukózy bol rozpustený vo vode injektovanej podľa Japanese Pharmacopoeia a orálne podaný v množstve 2 ml/kg hmotnosti tela za 30 minút po podaní testovanej zlúčeniny alebo vody pre injekciu. Krv bola odobraná z očnej cievy za 15, 30 a 60 minút po podaní glukózy. Krvné vzorky boli okamžite miešané s heparínom (vyrobeným od Shimizu Pharmaceutical Co, Ltd.) a centrifugované pri 3000 rpm po 15 minútach pri 4°C po oddelení plazmy, ktorá bola ihneď zmrazená.

Obsah glukózy v plazme zmrazených vzoriek (mg/dl) bol stanovený pomocou glukózového CII terstu Wako (vyrobenom Wako Fine Chemical Industry Co.), a plocha pod krivkou (min.mg/dl) bola vypočítaná z hladiny glukózy v plazme, ktorá bola stanovená z krvi odobranej 60 minút po podaní glukózy. Naopak, hladina glukózy v plazme vo vzorke, ktorá bola získaná z krvi odobranej pred začiatkom testu bola použitá ako náhrada pre hladinu glukózy v plazme v čase 0 minút.

Výsledky sú uvedené v tabuľke 3. Zlúčenina z príkladu 1 inhibuje významné zvýšenie glukózy v plazme.

Tabuľka 3

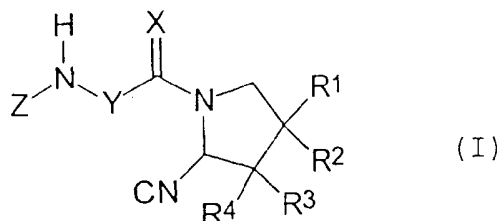
	Priemer $\pm$ smer.odchýlka (min.mg/dl)
Skupina po podaní vody	15 545 $\pm$ 765
Skupina po podaní zlúčeniny z príkladu 1	13 248 $\pm$ 619

Priemyselná využiteľnosť

Predkladaný vynález umožňuje poskytovať zlúčeniny, ktoré majú vynikajúcu schopnosť inhibície dipeptidylovej peptidázy IV (DPP IV) a zlúčeniny predkladaného vynálezu sú vhodné ako činidlá pre prevenciu alebo liečbu cukrovky, imunitných chorôb, atď.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Kyanopyrolidínový derivát všeobecného vzorca I:



kde R^1 je atóm halogénu, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, R^2 je vodíkový atóm, halogénový atóm, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alebo R^1 a R^2 spoločne tvoria oxo, hydroxyimino, alkyloxyimino skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkyldiénovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka,

R^3 a R^4 sú každý vodíkový atóm, halogénový atóm, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alebo R^3 a R^4 spoločne tvoria oxo, hydroxyimino, alkyloxyimino skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkyldiénovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka,

X je kyslík alebo siera,

Y je $-CR^5R^6-$, kde R^5 a R^6 sú rovnaké alebo rozdielne a každý je vodíkový atóm, halogénový atóm, alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, karboxylovú skupinu, merkaptovú skupinu, alkyltiolovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, guanidylovú skupinu, voliteľne substituovanú fenylovú skupinu, imidazolovú skupinu,

indolylovú skupinu, $-NHR^{11}$, kde R^{11} je vodík, voliteľne substituovaná fenylová skupina, voliteľne substituovaná pyridylová skupina, *terc.*butoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina, $-CONHR^{12}$, kde R^{12} je vodík, alebo $-(CH_2)_m-R^{13}$, kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina a $-OR^{14}$, kde R^{14} je alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka alebo benzylovú skupinu, alebo alkenylová skupina obsahujúca 2 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, amino skupinu, aminokarbonylovú skupinu a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka,

alebo $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ kde R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rozdielne a každý je vodík, halogén alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, karboxylovú skupinu, merkaptovú skupinu, alkyltiolovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, guanidylovú skupinu, voliteľne substituovanú fenylovú skupinu, imidazolovú skupinu, indolylovú skupinu, $-NHR^{11}$, kde R^{11} je vodík, voliteľne substituovaná fenylová skupina, voliteľne substituovaná pyridylová skupina, *terc.*butoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina, $-CONHR^{12}$, kde R^{12} je vodík, alebo $-(CH_2)_m-R^{13}$, kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina a $-OR^{14}$, kde R^{14} je alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka alebo benzylovú skupinu, alebo R^7 a R^9 spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným

substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, aminovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 8 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, aminovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka, bicykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 5 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, aminovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka, alebo bicykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 5 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, aminovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka, a

Z je vodík alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, karboxylovú skupinu, merkaptovú skupinu, alkyltiolovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, guanidylovú skupinu, voliteľne substituovanú fenylovú skupinu, imidazolovú skupinu, indolylovú skupinu, $-NHR^{11}$, kde R^{11} je vodík, voliteľne substituovaná fenylová skupina, voliteľne substituovaná pyridylová skupina, terc.butoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina, $-CONHR^{12}$, kde R^{12} je

vodík alebo $-(CH_2)_m-R^{13}$, kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina a $-OR^{14}$, kde R^{14} je alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka alebo benzylovú skupinu alebo Y a Z spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria cyklickú aminosú skupinu obsahujúcu 2 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, aminosú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a $-OR^{15}$, kde R^{15} je alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka, aminokarbonylmetylová skupina alebo benzylová skupina, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

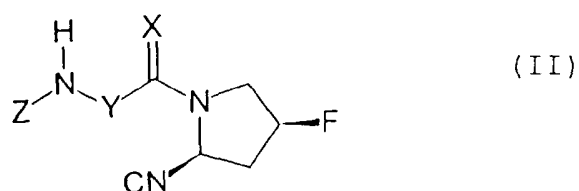
2. Kyanopyrolidínový derivát všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde R^1 je halogén, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka a R^2 , R^3 a R^4 sú každý vodík, halogén, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

3. Kyanopyrolidínový derivát všeobecného vzorca 1 podľa nárokov 1 alebo 2, kde R^1 je fluór alebo chlór alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

4. Kyanopyrolidínový derivát všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo 2, kde R^1 je fluór a R^2 je vodík alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

5. Kyanopyrolidínový derivát všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo 2, kde R^1 je fluór a R^2 , R^3 a R^4 sú každý vodík alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

6. Kyanopyrolidínový derivát všeobecného vzorca II



kde X je kyslík alebo síra,

Y je $-CR^5R^6-$, kde R^5 a R^6 sú rovnaké alebo rozdielne a každý je vodíkový atóm, halogénový atóm, alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, karboxylovú skupinu, merkaptovú skupinu, alkyltiolovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, guanidylovú skupinu, voliteľne substituovanú fenylovú skupinu, imidazolovú skupinu, indolylovú skupinu, $-NHR^{11}$, kde R^{11} je vodík, voliteľne substituovaná fenylová skupina, voliteľne substituovaná pyridylová skupina, terc.butoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina, $-CONHR^{12}$, kde R^{12} je vodík alebo $-(CH_2)_m-R^{13}$, kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina a $-OR^{14}$, kde R^{14} je alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka alebo benzylovú skupinu, alebo alkenylová skupina obsahujúca 2 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, amino skupinu, aminokarbonylovú skupinu a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka,

alebo $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$, kde R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rozdielne a každý je vodík, halogén alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, karboxylovú skupinu, merkaptovú skupinu, alkyltiolovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, guanidylovú skupinu, voliteľne substituovanú fenylovú skupinu, imidazolovú skupinu, indolylovú skupinu, $-NHR^{11}$, kde R^{11} je vodík, voliteľne substituovaná fenylová skupina, voliteľne substituovaná

pyridylová skupina, terc.butoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina, $-\text{CONHR}^{12}$, kde R^{12} je vodík alebo $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{13}$, kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina a $-\text{OR}^{14}$, kde R^{14} je alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka alebo benzylovú skupinu alebo R^7 a R^9 spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, amínovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 8 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, amínovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka, bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 5 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, amínovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka alebo bicykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 5 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, amínovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a alkoxylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka, a

Z je vodík alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným

substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, hydroxyalkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, karboxylovú skupinu, merkaptovú skupinu, alkyltiolovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, guanidylovú skupinu, voliteľne substituovanú fenylovú skupinu, imidazolovú skupinu, indolylovú skupinu, $-NHR^{11}$, kde R^{11} je vodík, voliteľne substituovaná fenylová skupina, voliteľne substituovaná pyridylová skupina, *terc.*butoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina, $-CONHR^{12}$, kde R^{12} je vodík, $-(CH_2)_m-R^{13}$, kde m je číslo od 1 do 5 a R^{13} je vodík, metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina a $-OR^{14}$, kde R^{14} je alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka alebo benzylovú skupinu alebo Y a Z spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria cyklickú amínovú skupinu obsahujúcu 2 až 10 atómov uhlíka, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej halogénový atóm, hydroxylovú skupinu, amínovú skupinu, alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka a $-OR^{15}$, kde R^{15} je alkylový reťazec obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka, aminokarbonylmetylová skupina alebo benzylová skupina alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

7. Kyanopyrolidínový derivát všeobecného vzorca I alebo II podľa nárokov 1 až 6, kde X je kyslík alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

8. Kyanopyrolidínový derivát všeobecného vzorca I alebo II podľa nároku 7, kde Y je $-CH_2-$ alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

9. Kyanopyrolidínový derivát všeobecného vzorca I alebo II podľa nároku 8, kde Z je rozvetvená alebo cyklická alkylová skupina, ktorá je voliteľne substituovaná aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrnujúcej hydroxylovú skupinu a hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 5 atómov uhlíka, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

10. Kyanopyrolidínový derivát všeobecného vzorca I alebo II podľa nároku 7, kde Z je terc.butylová skupina (1-hydroxymetyl)cyklopentylová skupina alebo (2-hydroxy-1,1-dimetyl)cyklopentylová skupina alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

11. Kyanopyrolidínový derivát všeobecného vzorca I alebo II podľa nároku 7, kde Y je $-CR^5R^6-$, kde R^5 je atóm vodíka a Z je vodík alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

12. Kyanopyrolidínový derivát všeobecného vzorca I alebo II podľa nároku 7, kde Y je $-CR^5R^6-$, kde R^5 je atóm vodíka, R^6 je rozvetvená alebo cyklická alkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka a Z je vodík alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

13. Kyanopyrolidínový derivát všeobecného vzorca I alebo II podľa nároku 7, kde Y je $-CH[CH(CH_3)_2]-$, $-CH[C(CH_3)_3]$ alebo $-CH[CH(CH_3)CH_2CH_3]-$ a Z je vodík, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

14. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako účinnú zložku kyanopyrolidínový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soli podľa nárokov 1 až 13.

15. Farmaceutický prípravok podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je pre prevenciu alebo liečbu chorôb alebo stavov, ktoré sa dajú zlepšiť pomocou inhibície dipeptidylovej prptidázy IV.

16. Farmaceutický prípravok podľa nároku 15, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že chorobu alebo stav, ktorý sa dá zlepšiť pomocou inhibície dipeptidylovej peptidázy IV je cukrovka.

17. Farmaceutický prípravok podľa nároku 15, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že choroba alebo stav, ktorý sa dá zlepšiť pomocou inhibície dipeptidylovej peptidázy IV je imunitné ochorenie.