

Настоящее изобретение относится к новым соединениям общей формулы (I), обладающим ингибирующей активностью по отношению к ферменту дипептидилпептидазе-IV, а также к их солям, сольватам и изомерам, к терапевтическому применению соединений общей формулы (I), к фармацевтическим композициям, содержащим соединения общей формулы (I), к способу их получения и к новым промежуточным соединениям общих формул (II), (III), (V), (VII), (VIII) и (IX).

Фермент дипептидилпептидаза-(IV) (DPP-IV), который является идентичным лимфоцитарному поверхностному гликопротеину CD26, полипептиду с молекулярной массой, равной 110 кДальтон, образуется в тканях и органах млекопитающих. Данный фермент может быть обнаружен, среди прочих, в печени, в островках Лангерганса, в коре надпочечников, в легких и в некоторых тканях простаты и тонкого кишечника. Значительную активность DPP-IV можно, кроме того, наблюдать в жидкостях организма (например, в плазме, сыворотке и моче).

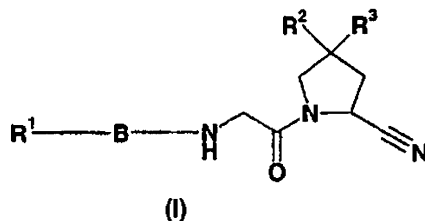
DPP-IV представляет собой фермент серинпротеазного типа, который имеет уникальную особенность расщеплять дипептиды с N-концов пептидов, где предпоследней аминокислотой является, в первую очередь, пролин, аланин или гидроксипролин.

Фермент DPP-IV отвечает за разложение глюкагон-подобных пептидов, пептида-1 (GLP-1) и пептида-2 (GLP-2) в организме. Фермент GLP-1 значительно стимулирует выработку инсулина в поджелудочной железе, таким образом, он обладает непосредственным благоприятным воздействием на гомеостаз глюкозы, следовательно, ингибиторы DPP-IV являются пригодными для лечения и профилактики неинсулинзависимого сахарного диабета (NIDDM) и других заболеваний, связанных с активностью фермента DPP-IV, включающих, но без ограничений, диабет, ожирение, гиперлипидемию, дерматологические нарушения или нарушения слизистой оболочки, псориаз, дистресс кишечника, запор, аутоиммунные расстройства, такие как энцефаломиелит, нарушения, опосредованные комплементом, такие как гломерулонефрит, липодистрофия и повреждение ткани, психосоматические, депрессивные и нейропсихиатрические заболевания, такие как тревога, депрессия, бессонница, шизофрения, эпилепсия, спазм и хроническая боль, ВИЧ-инфекция, аллергии, воспаление, артрит, отторжение трансплантата, высокое кровяное давление, застойная сердечная недостаточность, опухоли и индуцированные стрессом преждевременные прекращения беременности.

В WO98/19998 и WO01/96295 раскрыты N-(N'-замещенный-глицил)-2-цианопирролидины, ингибирующие активность DPP-IV. Эти соединения структурно отличны от соединений общей формулы (I). Кроме того, в Eur.J.Med.Chem (1997), 32, pp. 301-309 (Augustyns) описан слабый ингибитор DPP-IV, представляющий собой 1-изолейцин-3(S)-фторпирролидин.

Цель настоящего изобретения состоит в получении новых эффективных стабильных и безопасных ингибиторов DPP-IV.

Авторы данного изобретения обнаружили, что соединения общей формулы (I)



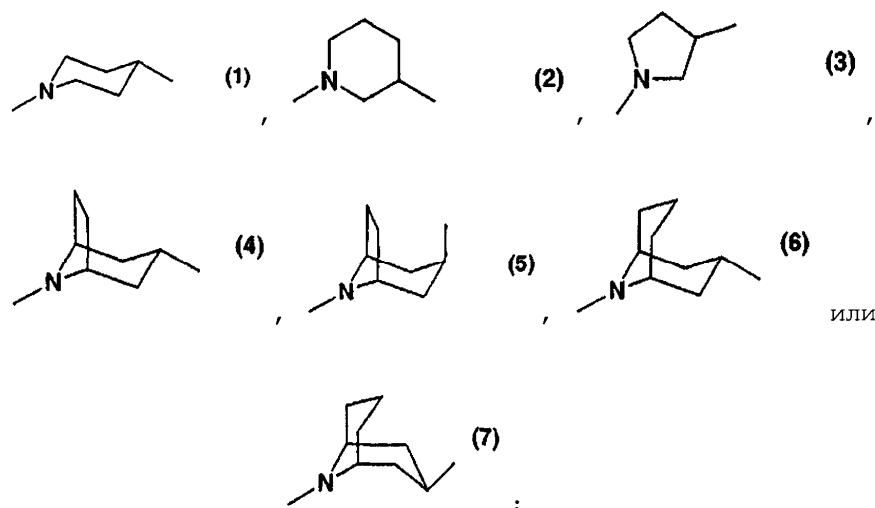
где R¹ обозначает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольца, такие как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, тетразолил или триазинил, которые необязательно являются моно- или дизамещенными, независимо друг от друга, одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппы или фенильной группы; или

тиенильную или фурильную или бензильную группу; или

п-толуолсульфонильную группу; или

-цильную группу формулы R_{1a}-CO, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридинильную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более C1-4 алкил- и/или C1-4 алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную группу или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную или пирролидин-1-ильную группу;

В обозначает группу в соответствии с формулой (1), или (2), или (3), или (4), или (5), или (6), или (7)



R^2 обозначает атом водорода или атом фтора;

R^3 обозначает атом фтора; а также соли, изомеры и сольваты данных соединений имеют значительные преимущества, что касается их активности, продолжительности действия, стабильности и токсичности по сравнению с уровнем техники.

В соответствии с принятой терминологией конфигурация атома углерода в положении 2 фторпирролидиновой группы благоприятно является S, в то время как конфигурация атома углерода в положении 4 является S или R.

Одно воплощение настоящего изобретения включает соединения общей формулы (I), где R^1 означает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольцо, такое как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил или бензизоксазолил; которые, в данном случае, независимо друг от друга являются моно- или дизамещенными одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы; или - тиенильную или фурильную группу; или п-толуолсульфонильную группу; или ацильную группу формулы $R_{1a}-CO$, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридилную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более алкил- и/или алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную, пирролидин-1-ильную группу;

R обозначает группу формулы (1), или (2), или (3), или (4), или (5), или (6), или (7);

R^2 обозначает атом водорода или атом фтора;

R^3 обозначает атом фтора; и их соли, таутомеры, сольваты и гидраты.

Еще одно воплощение настоящего изобретения включает соединения общей формулы (I), где R^1 означает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольцо, такое как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил или бензизоксазолил; который, в данном случае, независимо друг от друга является моно- или дизамещенным одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы; или тиенильную или фурильную группу; или п-толуолсульфонильную группу; или ацильную группу формулы $R_{1a}-CO$, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридилную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более алкил- и/или алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную, пирролидин-1-ильную группу;

R обозначает группу формулы (1);

R^2 обозначает атом водорода или атом фтора;

R^3 обозначает атом фтора; и их соли, изомеры, таутомеры, сольваты и гидраты.

Еще одно воплощение настоящего изобретения включает соединения общей формулы (I), где R^1 означает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольцо, такое как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензоксазолил или бензизоксазолил; который, в данном случае, независимо от каждого другого

является моно- или дизамещенным одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы; или тиенильную или фурильную группу; или п-толуолсульфонильную группу; или ацильную группу формулы $R_{1a}-CO$, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридилную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более алкил- и/или алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную, пирролидин-1-ильную группу;

V обозначает группу формулы (2);

R^2 обозначает атом водорода или атом фтора;

R^3 обозначает атом фтора; и их соли, изомеры, таутомеры, сольваты и гидраты.

Еще одно воплощение настоящего изобретение включает соединения общей формулы (I), где R^1 означает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольцо, такое как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, имидазолил, пиазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил или бензизоксазолил; который, в данном случае, независимо от каждого другого является моно- или дизамещенным одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы; или тиенильную или фурильную группу; или п-толуолсульфонильную группу; или ацильную группу формулы $R_{1a}-CO$, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридилную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более алкил- и/или алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную, пирролидин-1-ильную группу;

V обозначает группу формулы (3);

R^2 обозначает атом водорода или атом фтора;

R^3 обозначает атом фтора; и их соли, изомеры, таутомеры, сольваты и гидраты.

Еще одно воплощение настоящего изобретение включает соединения общей формулы (I), где R^1 означает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольцо, такое как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, имидазолил, пиазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил или бензизоксазолил; который, в данном случае, независимо является моно- или дизамещенным одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы; или тиенильную или фурильную группу; или п-толуолсульфонильную группу; или ацильную группу формулы $R_{1a}-CO$, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридилную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более алкил- и/или алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную, пирролидин-1-ильную группу;

V обозначает группу формулы (4) или (5);

R^2 обозначает атом водорода или атом фтора;

R^3 обозначает атом фтора; и их соли, изомеры, таутомеры, сольваты и гидраты.

Еще одно воплощение настоящего изобретение включает соединения общей формулы (I), где R^1 означает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольцо, такое как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, имидазолил, пиазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил или бензизоксазолил; который, в данном случае, независимо является моно- или дизамещенным одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы; или тиенильную, или фурильную группу; или п-толуолсульфонильную группу; или ацильную группу формулы $R_{1a}-CO$, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридилную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более алкил- и/или алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную, пирролидин-1-ильную группу;

V обозначает группу формулы (6) или (7);

R^2 обозначает атом водорода или атом фтора;

R^3 обозначает атом фтора; и их соли, изомеры, таутомеры, сольваты и гидраты.

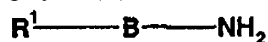
Предпочтительные соединения общей формулы (I) представляют собой те соединения, где R^1 , V или R^2 и R^3 являются теми группами, которые перечислены в табл. 1-3, включающими любые их комбинации, например (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{{[8-(2-пиримидинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]экзоамино} ацетил}-2-пирролидинкарбонитрил; (2S,4S)-4-фтор-1-(2-{{[8-(2-пиазинил)-8-азабицикло[3.2.1]

окт-3-ил]эксамино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрил; (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{[1-(2-пиразинил)пиперидин-4-ил]амино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрил; (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{[1-(5-циано-2-пиридин-4-ил]амино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрил; (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{[1-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил]амино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрил; (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{[1-(6-циано-3-пиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил]амино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрил;

Термин "азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец" включает все такие циклические системы, известные на дату приоритета настоящей патентной заявки.

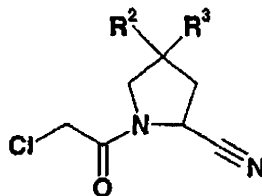
Термин "атом галогена" означает атом фтора, хлора, брома или йода. "C1-4 алкильная группа" и "C1-4 алкоксигруппа" означает алифатические углеводородные группы с линейной или разветвленной цепью, содержащие 1-4 атомов углерода.

Соединения общей формулы (I) в соответствии с данным изобретением могут быть получены алкилированием первичных аминов общей формулы (II)



(II)

где значения R^1 и B являются такими же, как приведено выше, с хлорацетиловым производным общей формулы (III)

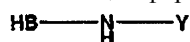


(III)

где значения R^2 и R^3 являются такими же, как приведено выше, и, если требуется, преобразованием полученных в результате соединений в одну из их солей или в один из сольватов (схема 1).

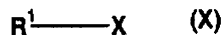
В ходе алкилирования хлорацетиловые производные общей формулы (III) применяют в избытке, и полученный в результате хлорид водорода связывается различными средствами связывания кислот, предпочтительно основанием, таким как, например, триэтиламин, карбонат калия, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или 2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-дiazофосфорин, связанный со смолой (PBEMP), который известен как супероснование. Данную реакцию предпочтительно осуществляют при температуре между 25 и 70°C.

Первичные амины общей формулы (II) получают двухстадийным синтезом (схема 2). На первой стадии исходный циклический вторичный амин общей формулы (IV)



(IV)

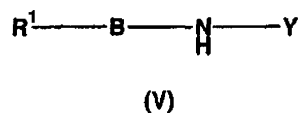
где значение Y представляет атом водорода, ацетил или трет-бутоксикарбонильную группу, арилируют, предпочтительно с арилгалогенидами общей формулы (X)



где значение R^1 является таким же, как приведено выше, а X обозначает атом галогена. В зависимости от значения R^1 реакция арилирования может быть осуществлена в полярных, протонных или апротонных растворителях, между 25 и 150°C, предпочтительно в спиртах (этанол, н-бутанол, н-пентанол) или без растворителя в микроволновой печи, с использованием средства связывания кислот, например избытка амина или DBU.

В качестве исходного вещества используют свободные амины или защищенные вторичные амины общей формулы (IV), известные из литературы, соответственно, 4-ацетаминопиперидин (B = формула (1), Y=COCH₃) (США 3225037); 4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин (B = формула (1), Y=COOC(CH₃)₃) (J. Med. Chem. 1999, 42, 2706); 3-(S)-трет-бутоксикарбониламинопиперидин (B = формула (2)) и 3-(S)-трет-бутоксикарбониламинопирролидин (B = формула (3)) (Synth. Comm. 1998, 28, 3919) в последних двух случаях Y=COOC(CH₃)₃; трет-бутил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-эксакарбамат (B = формула (4), трет-бутил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-эндокарбамат (B = формула (5)) (J. Med. Chem. 1991, 34, 656), трет-бутил-9-азабицикло[3.3.1]нон-3-ил-эксакарбамат (B = формула (6)) и трет-бутил-9-азабицикло[3.3.1]нон-3-ил-эндокарбамат (B = формула (7)), (J. Med. Chem. 1993, 36, 3720)) (Y=COOC(CH₃)₃).

На второй стадии защитную группу Y удаляют из арилированного амина общей формулы (V)

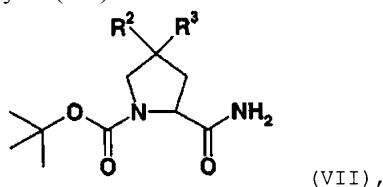


где значения R^1 и B являются такими же, как приведено выше, кислотным гидролизом. Реакцию осуществляют в водном растворе хлористоводородной кислоты или в этанольном растворе хлорида водорода при температуре между 25 и 78°C с получением алифатических или циклических первичных аминов общей формулы (II), где значения R^1 и B являются такими же, как приведено выше.

Если R^1 обозначает ацильную группу формулы $\text{R}_{1a}\text{-CO}$, соединения общей формулы (IV), где значением Y является трет-бутоксикарбонильная группа, взаимодействуют с кислотными производными общей формулы $\text{R}^{1a}\text{-COZ}$, где значением Z является уходящая группа, предпочтительно атом хлора, преимущественно при температуре приблизительно 0°C, с использованием неорганического или органического основания, предпочтительно триэтиламина в качестве средства связывания кислот. Из соединений общей формулы (V) защитную группу Y отщепляют в кислотных условиях, предпочтительно с использованием трифторуксусной кислоты в растворе дихлорметана, при 0-30°C с получением аминов общей формулы (II), где значением R^1 является группа формулы $\text{R}_{1a}\text{-CO}$.

1-(2-хлорацетил)-2-пирролидинкарбонитрилы общей формулы (III), где значения R^2 и R^3 являются такими же, как приведено выше, получают четырехстадийным синтезом (схема 3).

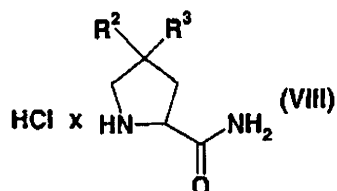
Исходными соединениями являются производные фторпролина, предпочтительно производные L-фторпролина, где значения R^2 и R^3 являются такими же, как приведено выше, с атомом азота, защищенным трет-бутоксикарбонильной группой. Данные соединения могут быть получены способами, описанными в литературе (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1169). На первой стадии получают смешанный ангидрид с пивалоилхлоридом или этиловым сложным эфиром хлормуравьиной кислоты, далее образуются карбамоильные производные общей формулы (VII)



где значения R^2 и R^3 являются такими же, как определено выше.

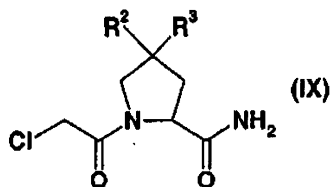
Реакцию предпочтительно осуществляют в галогенированном растворителе (CHCl_3 , CH_2Cl_2) при 0-25°C.

На второй стадии трет-бутоксикарбонильную группу отщепляют в этанольном растворе хлорида водорода. Гидролиз происходит при 0-25°C, и получают гидрохлориды карбоксамидов общей формулы (VIII)



где значения R^2 и R^3 являются такими же, как определено выше.

Фторпирролидинкарбоксамиды общей формулы (VIII), полученные таким образом, на третьей стадии ацилируют хлорацетилхлоридом, предпочтительно при 0°C, в галогенированном растворителе (CHCl_3 , CH_2Cl_2). Таким образом, образуются хлорацетилкарбамоильные производные общей формулы (IX)



где значения R^2 и R^3 являются такими же, как определено выше.

На четвертой стадии хлорацетилкарбамоильные производные общей формулы (IX) дегидратируют с получением хлорацетилцианопроизводных общей формулы (III), где значения R^2 и R^3 являются такими же, как определено выше. Дегидратацию предпочтительно проводят оксихлоридом фосфора в дихлорметане при температуре кипения реакционной смеси.

Биологические исследования

Ингибирующие активности соединений общей формулы (I) по отношению к ферменту DPP-IV определяют следующим способом.

Применяемые условия для анализа:

DPP-IV. Источник: солубилизированный неочищенный экстракт из клеток CaCo/Tc-7 с содержанием: 0,8-1 мкг/анализ

Субстрат: H-Gly-Pro-AMC (Bachem)

Реакция: 1 ч предварительной инкубации с образцами при 37°C, время реакции 30 мин при 37°C

Останавливающий раствор: 1M Na-ацетатный буфер (pH=4,2)

Реакционная смесь:

10 мкл раствора фермента

10 мкл тестируемого соединения или аналитического буфера

55 мкл аналитического буфера

25 мкл субстрата

300 мкл останавливающего раствора

Измерение: спектрофлуориметрическое определение с помощью считывающего устройства для планшетов Tecan (Возб. 360 нм Эм.: 465 нм)

Реакцию фермента DPP-IV и субстрата H-Gly-Pro-AMC регистрируют по высвобождению AMC (7-амино-4-метилкумарина) при 37°C в 100 mM Tris-HCl, pH=7,5 (аналитический буфер). Стандартная кривая AMC является линейной до концентрации 31,25 мкМ, поэтому авторы используют относительную единицу флуоресценции (RFU) образующегося AMC. Ее детектируют, используя фильтры возбуждения при 360 нм и эмиссии при 465 нм (время интеграции 30 мкс, сбор 25, количество импульсов 50), с помощью считывающего устройства для планшетов Tecan Spectrofluor Plus. При данных условиях ферментативная реакция является линейной в течение по меньшей мере 30 мин, и ферментативная зависимость является линейной до 2,5 мкг белка (до 700 RFU). С использованием 1-0,8 мкг экстрагированного белка K_m для H-Gly-Pro-AMC составляет 50 мкМ. Концентрации субстрата выше 500 мкМ вызывают проблемы с детектированием флуоресценции (эффект внутреннего фильтра), которые могут быть решены разбавлением образцов.

Анализ разработан для детектирования активных ингибиторов настолько эффективно, насколько возможно, с использованием времени предварительной инкубации, равного 60 мин при 37°C. Анализ проводят, добавляя 0,8-1 мкг экстракта белка в 10 мкл раствора фермента (используя аналитический буфер: 100 mM Tris-HCl, pH=7,5) в лунки, содержащие тестируемые соединения, в объеме 10 мкл и 55 мкл аналитического буфера (65 мкл аналитического буфера в случае контролей). После периода предварительной инкубации реакцию начинают добавлением 25 мкл 1 mM раствора H-Gly-Pro-AMC субстрата (конечная концентрация 250 мкМ). Конечный объем тестирования составляет 100 мкл и тестируемый раствор содержит 1% ДМСО, поступающего из раствора тестируемых соединений. Время реакции равно 30 мин при 37°C и реакцию останавливают добавлением 300 мкл 1M Na-ацетатного буфера, pH=4,2. Флуоресценцию (RFU) образованного AMC детектируют, используя фильтры возбуждения 360 нм и эмиссии 465 нм в считывающем устройстве для планшетов Tecan spectrofluor Plus (время интеграции 30 мкс, сбор 25, количество импульсов 50). % ингибирования рассчитывают, используя RFU контроля и RFU холостого опыта.

Значения IC_{50} , характерные для ингибирующего действия фермента, соединений общей формулы (I) в соответствии с данным изобретением, составляют менее чем 100 нМ.

Соединения общей формулы (I) и их соли, сольваты и изомеры могут быть составлены в применимые для перорального или парентерального введения фармацевтические композиции известными способами как таковые, при их смешивании с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами и могут быть введены в виде единичной дозированной формы.

Подходящая единичная дозированная форма включает в себя пероральные формы, такие как таблетки, жесткие или мягкие желатиновые капсулы, порошки, гранулы и пероральные растворы или суспензии, подъязычные, буккальные, интратрахеальные, внутриглазные, интраназальные формы, путем ингаляции, местные, чрескожные, подкожные, внутримышечные или внутривенные формы, ректальные формы или имплантаты. Для местного применения соединения данного изобретения могут использоваться в виде кремов, гелей, мазей или лосьонов.

В качестве примера единичная дозированная форма соединения, в соответствии с данным изобретением, в форме таблетки может включать в себя следующие ингредиенты:

Соединение общей формулы (I)	50,0 мг
Маннит	223,75 мг
Кроскармеллоза натрия	6,0 мг
Кукурузный крахмал 1	15,0 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза	2,25 мг
Стеарат магния	3,0 мг

Суточная доза соединений общей формулы (I) может зависеть от нескольких факторов, таким обра-

зом, от природы и серьезности заболевания пациента, способа применения и от самого соединения.

Дальнейшие детали изобретения продемонстрированы примерами, приведенными ниже, без ограничения формулы изобретения до примеров.

Примеры

Пример 1. (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{[8-(2-пиримидинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]экто-амино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрил

Значением R^1 является 2-пиримидинильная группа, В означает группу формулы (4), R^2 и R^3 означают атом фтора в общей формуле (I).

а) трет-Бутил-8-(2-пиримидинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-эктокарбамат общей формулы (V), где R^1 представляет собой 2-пиримидинил, Y является $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, В является группой (4) 14,7 г трет-бутил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-эктокарбамата (65 ммоль) (J. Med. Chem. 1991, 34, 656) и 8,93 г 2-хлорпиримидина (78 ммоль) и 12,7 мл 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) (85 ммоль) растворяют в 230 мл 1-пентанола и нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворители выпаривают и остаток растворяют в 250 мл хлороформа и промывают 2х300 мл воды, сушат над Na_2SO_4 и очищают колоночной хроматографией, используя смесь н-гексан-этилацетат-хлороформ (1:1:1) в качестве элюента с получением в результате белых кристаллов, которые растирают в н-гексане. Выход: 13,25 г (67%). Т.пл.: 113-115°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,34 (с, 9H), 1,49 (т, 2H), 1,66-1,97 (м, 6H), 3,89 (ушир., 1H), 4,61 (д, 2H), 6,60 (т + ушир., 1+1H), 8,34 (д, 2H).

б) 8-(2-Пиримидинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-эктоамин общей формулы (II), где значения R^1 и В даны на стадии 1а)

13 г трет-Бутил-8-(2-пиримидинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-эктокарбамата (43 ммоль) растворяют в смеси 120 мл трифторуксусной кислоты и 120 мл дихлорметана. Раствор перемешивают в течение 30 мин и упаривают. Остаток растворяют в 50 мл дихлорметана и выпаривают. Данный способ повторяют три раза и последний органический раствор экстрагируют 100 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия. Слои разделяют и водную фазу промывают 4х50 мл дихлорметана. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и упаривают с получением в результате белого порошка, который растирают в н-гексане. Выход: 6,7 г (77%). Т.пл.: 56-59°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,29 (т, 2H), 1,64-1,98 (м, 6H), 3,19 (м, 1H), 4,58 (дд, 2H), 6,57 (т, 1H), 8,33 (д, 2H).

с) трет-Бутил-(2S)-2-(аминокарбонил)-4,4-дифтор-1-пирролидинкарбоксилат общей формулы (VII), где R^2 и R^3 означают атом фтора.

5,7 г (22,7 ммоль) трет-бутил-(2S)-2-(аминокарбонил)-4,4-дифтор-2-пирролидинкарбоновой кислоты (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1169) растворяют в 57 мл дихлорметана и к раствору добавляют 3,8 мл (27,2 ммоль) триэтиламина. К полученной в результате смеси по каплям при -15°C добавляют 3 мл (25 ммоль) пивалоилхлорида и смесь перемешивают при данной температуре в течение 1 ч, далее по каплям добавляют 7 мл 25% водного раствора аммиака и смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой, IN раствором NaOH, далее водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают. При добавлении диэтилового эфира 3,94 г (69%) вышеуказанного продукта кристаллизуется. Т.пл.: 136-138°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,48 (с, 9H); 2,3-2,9 (м, 3- CH_2), 3,69 (ушир., неосновной) + 3,86 (м, основной) (5- CH_2), 4,53 (ушир., 2-CH), 6,0 (ушир., основной) + 6,81 (ушир., неосновной) (NH_2).

д) Гидрохлорид (2S)-4,4-дифтор-2-пирролидинкарбоксамида общей формулы (VIII), где R^2 и R^3 означают атомы фтора.

3,93 г (15,7 ммоль) трет-Бутил-(2S)-2-(аминокарбонил)-4,4-дифтор-1-пирролидинкарбоксилата растворяют в 75 мл 25% этанольного раствора хлорида водорода и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. К полученной суспензии добавляют 150 мл диэтилового эфира, полученное в результате белое кристаллическое вещество отфильтровывают. Получают 2,55 г (87%) вышеуказанного продукта. Т.пл.: 232-233°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,43-2,51 (м, неосновной) и 2,81-3,05 (м, основной) (3- CH_2), 3,71 (т, 2H, 5- CH_2), 4,46 (т, 1H, 2-CH), 7,81 (с, 1H,) + 8,12 (с, 1H)(NH_2), 10,12 (ушир. 2H, NH_2^+).

е) (2S)-1-(2-хлорацетил)-4,4-дифтор-2-пирролидинкарбоксаимид общей формулы (IX), где R^2 и R^3 означают атомы фтора

2,54 г (13,6 ммоль) гидрохлорида (2S)-4,4-дифтор-2-пирролидинкарбоксамида суспендируют в 25 мл дихлорметана и к суспензии добавляют 4,1 мл (29,3 ммоль) триэтиламина. К полученной в результате смеси по каплям при температуре ниже -10°C добавляют 1,2 мл (15 ммоль) хлорацетилхлорида в 20 мл дихлорметана. После 1 ч перемешивания суспензию выливают в 450 мл этилацетата, осажденный гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают, фильтрат упаривают и очищают хроматографией, используя смесь хлороформ-метанол 4:1 в качестве элюента. Получают 3,0 г (97%) вышеуказанного продукта в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,34-2,52 (м, 1H) + 2,66-2,83 (м, 1H)(3- CH_2), 4,07-4,29 (м, 2H, 5- CH_2), 4,40 (кв., 2H, CH_2Cl), 4,71 (м, 1H, 2-CH), 7,17 (ушир., 1H,) + 7,42 (д, 1H) (NH_2).

г) (2S)-1-(2-хлорацетил)-4,4-дифтор-2-пирролидинкарбонитрил общей формулы (III), где R^2 и R^3 означают атомы фтора.

10,4 г (46 ммоль) (2S)-1-(2-хлорацетил)-4,4-дифтор-2-пирролидинкарбоксамида растворяют в 230 мл дихлорметана и к раствору добавляют 13 мл (140 ммоль) оксихлорида фосфора. Смесь нагревают в течение 24 ч (если присутствует оставшееся исходное вещество, то ее далее кипятят с обратным холодильником). Во время кипячения с обратным холодильником раствор становится бледно-желтым и осаждается липкое твердое вещество. Раствор выливают в еще одну емкость и к нему добавляют 50 г карбоната калия. После перемешивания в течение часа твердые соли отфильтровывают, а раствор упаривают. Получают бледно-желтое масло, которое растирают в н-гексане. Полученные желтые кристаллы собирают и добавляют 70 мл диэтилового эфира. Таким образом, примеси растворяют и получают чистый белый твердый кристаллический продукт. Выход: 6,0 г (56%). Т.пл.: 86-87°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,76-2,98 (м, 1H, 3- CH_2), 3,92-4,26 (м, 2H, 5- CH_2), 4,46 (кв., 2H, CH_2Cl), 5,11 (м, 1H, 2-CH).

г) (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{[8-(2-пиримидинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]экзоамино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрил.

6,13 г 8-(2-пиримидинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-экзоамина (30 ммоль) и 5,74 г (2S)-1-(2-хлорацетил)-4,4-дифтор-2-пирролидинкарбонитрила (27,5 ммоль) и 12,5 мл триэтиламина (90 мл) растворяют в 250 мл безводного ацетонитрила и перемешивают при 70°C в течение 3 ч и далее при комнатной температуре в течение ночи. Далее смесь упаривают с получением коричневатого густого масла, которое очищают колоночной хроматографией, используя смесь хлороформ-метанол (6:1) в качестве элюента с получением в результате твердого продукта, который кристаллизуют из абс. этанола. Выход: 5,7 г (77%).

Т.пл.: 162-163°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,32 (тд, 2H), 1,6-2,0 (м, 7H), 2,6-2,9 (м, 2H), 2,85 (тт, 1H), 3,0-3,5 (м, 2H), 3,97 (ддд, 1H), 4,13 (ддд, 1H), 4,61 (м, 2H), 5,05 (дд, 1H), 6,60 (т, 1H), 8,35 (м, 2H).

Пример 2.

Дигидрохлорид (2S,4S)-4-фтор-1-(2-{[8-(2-пиримидинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]экзоамино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрила

В общей формуле (I) R^1 означает 2-пиримидинильную группу, В означает группу формулы (4), R^2 означает атом водорода и R^3 означает атом фтора.

а) трет-Бутил-8-(2-пиримидинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-экзокарбамат общей формулы (V), где R^1 представляет собой 2-пиримидинил, Y представляет собой $\text{COOC}(\text{CH}_3)$, В является группой (4)

0,54 мл хлорпиперазина (6 ммоль) и 1,13 г трет-бутил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-экзокарбамата (6 ммоль), 0,97 мл 1,8-дизазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) (6,5 ммоль) растворяют в 40 мл 1-пентанола и нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 50 ч. Растворители выпаривают, остаток растворяют в 50 мл хлороформа, промывают 4x30 мл воды, сушат над Na_2SO_4 и очищают колоночной хроматографией, используя смесь н-гексан-этилацетат-хлороформ (3:1:1) в качестве элюента с получением в результате белых кристаллов, которые растирают в н-гексане. Выход: 0,55 г (36%). Т.пл.: 122-123°C.

^1H -ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): δ 1,34 (с, 9H); 1,44-1,66 (м, 2H), 1,67-1,99 (м, 6H), 3,88 (м, 1H), 4,56 (ушир.с, 2H), 6,59 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 8,07 (дд, 1H), 8,17 (д, 1H).

б) 8-(2-пиримидинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-экзоамин общей формулы (II), где значения R^1 и В даны на стадии 2а).

3,85 мг трет-Бутил-8-(2-пиримидинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-экзокарбамата (1,26 ммоль) растворяют в 20 мл 12% этанольного раствора хлористо-водородной кислоты и раствор перемешивают в течение 7 ч. Добавляют 20 мл воды к образованной суспензии и pH приводят к 11 водным раствором гидроксида калия. Слои разделяют, органическую фазу сушат, упаривают и очищают колоночной хроматографией, используя смесь этилацетат-метанол-25% водный раствор NH_3 (17:3:1) в качестве элюента с получением в результате бледно-желтого масла. Выход равен 167 мг (65%).

^1H -ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): δ 1,29 (т, 2H), 1,62-1,83 (м, 4H), 1,84-2,00 (м, 2H), 3,12 (sp, 1H), 4,57 (дд, 2H), 7,74 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 8,15 (д, 1H).

с) трет-бутил (2S,4S)-2-(аминокарбонил)-4-фтор-1-пирролидинкарбоксилат общей формулы (VII), где R^2 означает атом водорода и R^3 означает атом фтора

1,63 г (7 ммоль) (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-2-пирролидинкарбоновой кислоты (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1169) растворяют в 25 мл дихлорметана и добавляют 1,2 мл (8,4 ммоль) триэтиламина. К смеси при -15°C по каплям добавляют 0,86 мл (7 ммоль) пивалоилхлорида и смесь перемешивают в течение 1 ч и к ней добавляют 2 мл 25% водного раствора гидроксида аммония. После одного часа перемешивания реакционную смесь промывают водой, раствором 1N гидроксида натрия и повторно водой, его сушат над сульфатом натрия и упаривают. Из диэтилового эфира кристаллизуют 0,88 г (54%) указанного в заголовке соединения. Температура плавления равна 173-175°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,38 (с, 9H); 2,07-2,25 (м, 2H, 3- CH_2), 3,49-3,67 (м, 2H, 5- CH_2), 4,13 (д, 1H, 2-CH), 5,07 и 5,35 (ушир., 1H, 4-H), 6,91+7,17 (ушир., 2H, NH_2).

д) гидрохлорид (2S,4S)-4-фтор-2-пирролидинкарбоксамида

В общей формуле (VIII) R^2 означает атом водорода и R^3 означает атом фтора.

4 г (17,2 ммоль) трет-Бутил (2S,4S)-2-(аминокарбонил)-4-фтор-1-пирролидинкарбоксилата растворяют в 75 мл 25% этанольного раствора хлорида водорода и его перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученное белое кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. Таким образом, получают 2,56 г (88%) вышеуказанного продукта. Т.пл.: 250-251°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 2,31 (т, 1H), 2,49-2,65 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 4,30 (дд, 1H), 5,37 (д, 1H), 7,71 (с, 1H) и 8,09 (с, 1H) (NH_2), 9,7 (ушир., 2H, NH_2^+).

е) (2S,4S)-1-(2-хлорацетил)-4-фтор-2-пирролидинкарбоксамида

В общей формуле (IX) R^2 означает атом водорода и R^3 означает атом фтора

2,54 г (15 ммоль) гидрохлорида (2S,4S)-4-фтор-2-пирролидинкарбоксамида суспендируют в 60 мл дихлорметана и к нему добавляют 4,6 мл (33 ммоль) триэтиламина. К полученной смеси добавляют 1,27 мл (16 ммоль) хлорацетилхлорида, растворенного в 15 мл дихлорметана, по каплям при температуре ниже -10°C. Реакционную смесь перемешивают в течение часа и суспензию выливают в 500 мл этилацетата, осажденный гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают, фильтрат концентрируют и очищают хроматографией, используя смесь хлороформ-метанол 4:1. Таким образом, получают 3,0 г (97%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое кристаллизуется при стоянии. Его температура плавления равна 95-96°C.

^1H -НМР (400 МГц, DMSO- d_6) в 2,22-2,50 (м, 2H, 3- CH_2), 3,57-4,04 (м, 2H, 5- CH_2), 4,36 (кв., 2H, CH_2Cl), 5,22 (д, 0,5H) и 5,39 (д, 0,5H) (4-CH), 7,03 (с, 0,74H) и 7,22 (с, 1H) и 7,56 (с, 0,26H) (NH_2)

ф) (2S,4S)-1-(2-хлорацетил)-4-фтор-2-пирролидинкарбонитрил

В общей формуле (III) R^2 означает атом водорода и R^3 означает атом фтора.

1,73 г (46 ммоль) (2S,4S)-1-(2-хлорацетил)-4-фтор-2-пирролидинкарбоксамида растворяют в смеси 20 мл безводного ацетонитрила и 30 мл безводного дихлорметана и к нему добавляют 32 мл (25 ммоль) оксихлорида фосфора. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. Раствор выливают в еще одну колбу и добавляют 50 г карбоната калия и смесь перемешивают в течение часа. Твердые соли отфильтровывают и после упаривания фильтрата получают бледно-желтое масло, которое очищают хроматографией, используя 9:1 смесь хлороформа и метанола. Чистый вышеуказанный продукт представляет собой 0,6 г (43%) белого кристаллического твердого вещества. Т.пл.: 134-136°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,23-2,62 (м, 2H, 3- CH_2), 3,59-4,06 (м, 2H, 5- CH_2), 4,46 (кв., 2H, CH_2Cl), 4,99 (м, 1H, 2-CH), 5,36 (м, 0,5H) и 5,64 (м, 0,5H) (4-Н).

г) Дигидрохлорид (2S,4S)-4-фтор-1-(2-{[8-(2-пиазинил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]экзоамино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрила общей формулы (I), где R^1 означает 2-пиазинильную группу, В означает группу формулы (4), R^2 обозначает атом водорода и R^3 обозначает атом фтора.

243 мг (1,2 ммоль) 8-(2-пиазинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил-экзоамина взаимодействуют с 191 мг (1 ммоль) (2S,4S)-1-(2-хлорацетил)-4-фтор-2-пирролидинкарбонитрила, как описано в примере 1г). Продукт очищают хроматографией, используя 4:1 смесь хлороформа и метанола и получают его дигидрохлорид. Таким образом, получают 125 мг (29%) указанного в заголовке соединения в виде белых кристаллов. Т.пл.: 201-202°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 1,76-1,80 (м, 4H), 1,94-2,01 (м, 4H), 2,47-2,51 (м, 2H), 3,64-3,80 (м, 1H), 3,79-4,03 (м, 2H), 4,15 (м, 1H), 4,67 (м, 2H), 5,03 (м, 1H), 5,52 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,15 (дд, 1H), 8,28 (д, 2H), 8,90 и 9,00 (с, 2H).

Пример 3. Дигидрохлорид (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{[1-(2-пиазинил)пиперидин-4-ил]амино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрила

Значением R^1 является 2-пиазинильная группа, В означает группу формулы (1), R^2 и R^3 означают атом фтора в общей формуле (I).

а) 1-(2-Пиазинил)-4-ацетаминопиперидин общей формулы (V), где R^1 представляет собой 2-пиазинил, Y представляет COCH_3 , В представляет группу (1).

0,45 мл Хлорпиазина (5 ммоль) и 1,6 г 4-ацетаминопиперидина (10 ммоль) растворяют в 15 мл 1-пентанола и нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 14 ч. Растворитель выпаривают и остаток очищают колоночной хроматографией, используя смесь этилацетат-метанол-25% водный раствор NH_3 (17:3:1) в качестве элюента с получением в результате 0,81 г (76%) вышеуказанного кристаллического продукта. Т.пл.: 158-160°C.

^1H -ЯМР (200 МГц, DMSO- d_6): δ 1,34 (дкв., 2H), 1,78 (м, 5H), 3,03 (дт, 2H), 3,74-3,89 (м, 1H), 4,21 (тд, 2H), 7,77 (д, 1H, 3'-H), 7,80 (с, 1H, NH), 8,05 (дд, 1H, 5'-H), 8,31 (д, 1H, 6'-H).

б) 1-(2-Пиазинил)-4-аминопиперидин общей формулы (II), где значения R^1 и В даны на стадии 3а).

697 мг 1-(2-пиазинил)-4-ацетаминопиперидина (3,2 ммоль) растворяют в 15 мл 2N хлористоводородной кислоты и раствор нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 8 ч. После охлаждения смесь обрабатывают 20% гидроксида натрия и водный раствор промывают 4x20 мл дихлорметана. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и упаривают с получением 292 мг (52%) вышеуказанного продукта в виде желтых кристаллов. Т.пл.: 113-115°C.

^1H -ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6 - CDCl_3): δ 1,09-1,36 (м, 2H), 1,78 (д, 2H), 2,78-3,31 (м, 4H), 3,54 (м, 1H), 7,76 (д, 1H, 3'-H), 8,03 (дд, 1H, 5'-H), 8,29 (д, 1H, 6'-H).

с) Дигидрохлорид (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{[1-(2-пиразинил)пиперидин-4-ил]амино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрила общей формулы (I), где R^1 является 2-пиразинильной группой, В означает группу формулы (1), R^2 и R^3 означают атом фтора.

63 мг 1-(2-Пиразинил)-4-аминопиперидина (0,32 ммоль) и 62 мг (2S)-1-(2-хлорацетил)-4,4-дифтор-2-пирролидинкарбонитрила (0,32 ммоль) и 285 мг связанного с полимером 2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазофосфорина (PBEMP) (0,73 ммоль) растворяют в 20 мл безводного ацетонитрила и перемешивают при 55°C в течение 8 ч. Смола удаляют фильтрацией, фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают колоночной хроматографией, используя смесь хлороформ-метанол (9:1) в качестве элюента с получением в результате масла, которое обрабатывают хлористоводородной кислотой в диэтиловом эфире с получением 83 мг (60%) указанного в заголовке соединения в виде белых кристаллов. Т.пл.: 158-160°C.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,54 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 2,80-2,95 (м, 4H), 4,20-4,25 (м, 4H), 4,55 (д, 2H), 5,20 (т, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 8,50 (д, 1H); 9,38 (ушир., 2H).

Пример 4. Дигидрохлорид (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{[1-(5-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрила

Значением R^1 является 5-цианопиридин-2-ильная группа, В означает группу формулы (1), R^2 и R^3 означают атом фтора в общей формуле (I).

а) 1-(5-Цианопиридин-2-ил)-4-ацетиламинопиперидин общей формулы (V), где R^1 представляют собой 5-цианопиридин-2-ил, Y является COCH_3 , В является группой (1).

По методикам, приведенным для примеров 3а), выделяют вышеуказанный кристаллический продукт. Температура плавления равна 246-251°C.

^1H -ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): δ 1,19-1,39 (м, 2H), 1,82 (м, 5H), 3,04-3,18 (м, 2H), 3,85 (м, 1H), 4,29 (дд, 2H), 6,94 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 8,46 (д, 1H).

б) 1-(5-Цианопиридин-2-ил)-4-аминопиперидин общей формулы (II), где значения R^1 и В даны на стадии 4а).

По методикам, приведенным для примеров 3б), выделяют вышеуказанный кристаллический продукт. Температура плавления равна 65-68°C.

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3 - DMSO-d_6): δ 1,16-1,38 (м, 2H), 1,83-1,92 (м, 2H), 2,89-3,06 (м, 2H), 4,26 (дд, 2H), 6,54 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H), 8,29 (д, 1H).

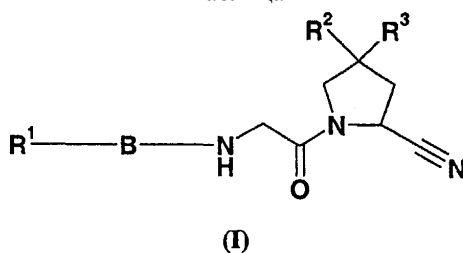
с) Дигидрохлорид (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{[1-(5-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрила.

По методикам, приведенным для примеров 3с), выделяют вышеуказанный кристаллический продукт. Температура плавления равна 146-147°C.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,56 (м, 2H), 2,15 (д, 2H), 2,92 (м, 4H), 4,20 (м, 4H), 4,55 (д, 2H), 5,20 (т, 2H), 7,01 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 8,49 (дд, 1H), 9,38 (д, 2H).

По методикам, приведенным для примеров 1-2, соединения, перечисленные в табл. 1, получают в виде свободного основания или в виде соли.

Таблица 1



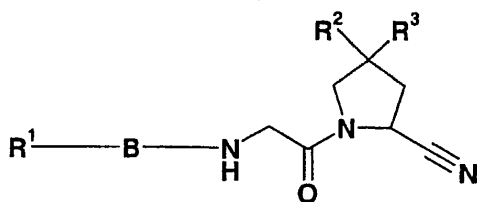
Пример	R^1	В (Формула)	R^2	R^3	Температура плавления, состав, физический внешний вид
5.		(4)	F	F	133-141°C, дигидрохлорид, не совсем белые кристаллы

6.		(4)	F	F	238–240°C, дигидрохлорид, желтые кристаллы
7.		(4)	F	F	237–239°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
8.		(4)	F	F	160–162°C, желтые кристаллы
9.		(4)	F	F	119–121°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
10.		(4)	F	F	221–225°C, тригидрохлорид, белые кристаллы
11.		(4)	F	F	200–201°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
12.		(4)	F	F	185–189°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
13.		(4)	F	F	108–110°C, белые кристаллы
14.		(4)	F	F	>340°C, дигидрохлорид, не совсем белые кристаллы
15.		(4)	F	F	300–305°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
16.		(4)	F	F	185–186°C, дигидрохлорид, желтые кристаллы
17.		(4)	F	F	293–296°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
18.		(4)	F	F	148–167°C, дигидрохлорид, белое твердое вещество
19.		(4)	F	F	>350°C, 1,5 HCl белые кристаллы
20.		(4)	F	F	240–243°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
21.		(4)	F	F	102–104°C, белые кристаллы

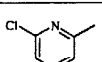
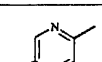
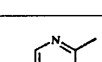
22.		(4)	F	F	236-241°C, тригидрохлорид, белые кристаллы
23.		(4)	F	F	201-202°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
24.		(4)	F	F	256-259°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
25.		(4)	F	F	119-120°C, желтые кристаллы
26.		(4)	F	F	114-117°C, белое твердое вещество
27.		(4)	F	F	94-97°C, белое твердое вещество
28.		(2)	F	F	66-70°C, белая пена
29.		(3)	F	F	216-218°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
30.		(5)	F	F	182-185°C, белое твердое вещество
31.		(5)	F	F	241-243°C, тригидрохлорид, желтые кристаллы
32.		(6)	F	F	276-278°C, дигидрохлорид, желтые кристаллы
33.		(6)	F	F	240-243°C, дигидрохлорид, желтые кристаллы
34.		(6)	F	F	82-85°C, гидрохлорид, не совсем белые кристаллы
35.		(7)	F	F	141-144°C, белые кристаллы
36.		(7)	F	F	281-284°C, дигидрохлорид, желтые кристаллы
37.		(7)	F	F	271-272°C, дигидрохлорид, не совсем белые кристаллы

По методикам, приведенным для примеров 3-4, соединения, перечисленные в табл. 2, получают в виде свободного основания или в виде соли.

Таблица 2



(I)

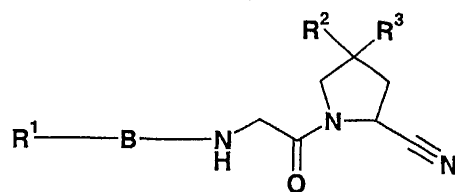
Пример	R ¹	B (Формула)	R ²	R ³	Температура плавления, состав, физический внешний вид
38.		(1)	F	F	219–228°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
39.		(1)	F	F	198–200°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
40.		(1)	F	F	224–229°C, тригидрохлорид, не совсем белые кристаллы
41.		(1)	H	F	157–158°C, бледно-желтые кристаллы
42.		(1)	F	F	2,5 HCl, аморфное белое твердое вещество
43.		(1)	F	F	292–295°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
44.		(1)	F	F	210–212°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
45.		(1)	F	F	284–288°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
46.		(1)	F	F	282–285°C, дигидрохлорид, не совсем белые кристаллы

47.		(1)	F	F	170-173°C, дигидрохлорид, желтые кристаллы
48.		(1)	F	F	122-124°C, белые кристаллы
49.		(1)	F	F	102-105°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
50.		(1)	F	F	63-65°C, белые кристаллы
51.		(1)	F	F	>350°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
52.		(1)	F	F	168-171°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
53.		(1)	F	F	173-175°C, дигидрохлорид, желтые кристаллы
54.		(1)	F	F	162-163°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
55.		(1)	F	F	Дигидрохлорид, аморфное не совсем белое твердое вещество
56.		(1)	F	F	51-53°C, светло-желтая пена
57.		(1)	F	F	228-230°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
58.		(1)	F	F	281-284°C, дигидрохлорид, желтые кристаллы
59.		(1)	F	F	116-120°C, дигидрохлорид, желтые кристаллы

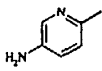
60.		(1)	F	F	178-185°C, соль, образованная с 2,5 молекулами HCl, белые кристаллы
61.		(1)	F	F	Дигидрохлорид, аморфное не совсем белое твердое вещество
62.		(1)	F	F	226-235°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
63.		(1)	F	F	278-283°C, дигидрохлорид, не совсем белые кристаллы
64.		(1)	F	F	2,5 HCl, аморфное желтое твердое вещество
65.		(1)	F	F	318-320°C, дигидрохлорид, белые кристаллы
66.		(1)	F	F	157-160°C, белые кристаллы

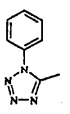
По методикам, приведенным для примеров 1-4, соединения общей формулы (I), перечисленные в табл. 3, получают в виде свободного основания или в виде соли.

Таблица 3



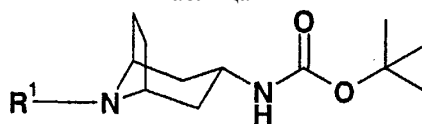
(I)

Пример	R ¹	B (Формула)	R ²	R ³	Температура плавления, состав, физический внешний вид
67.		(1)	F	F	216-228°C, тригидрохлорид, не совсем белые кристаллы

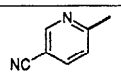
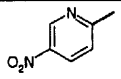
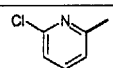
68.		(1)	F	F	163–167°C, твердое вещество кремового цвета
69.		(1)	F	F	Дигидрохлорид, аморфное не совсем белое твердое вещество
70.		(1)	F	F	275–277°C, дигидрохлорид белое твердое вещество
71.		(4)	F	F	148–152°C, дигидрохлорид, бледно-желтые кристаллы
72.		(7)	F	F	229–231°C, тригидрохлорид, белые кристаллы

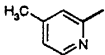
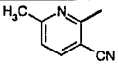
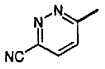
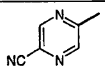
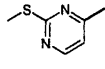
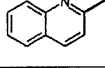
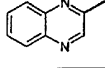
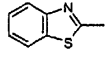
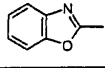
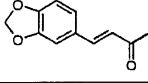
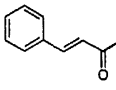
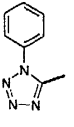
По методикам, приведенным для примеров 1а) и 2а), получают промежуточные соединения общей формулы (V), перечисленные в табл. 4.

Таблица 4



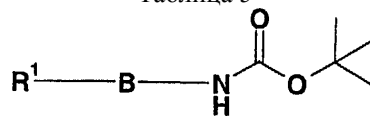
(V)

Пример	R ¹	Характеризация (Т.пл., ЖХ/МС или ароматические протоны ¹ H-ЯМР [ДМСО-d ₆])
4.1.		6,93 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 8,04 (д, 1H)
4.2.		141–143°C
4.3.		212–215°C
4.4.		6,58 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 7,51 (т, 1H)

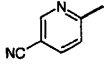
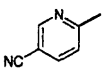
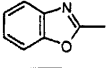
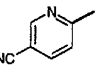
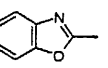
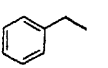
4.5.		2,37 (с, 3H), 6,75 (1H, д), 7,15 (1H, дд), 7,81 (1H, д)
4.6.		6,75 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 8,12 (с, 1H)
4.7.		6,65 (д, 1H), 7,84 (д, 1H)
4.8.		227-230°C
4.9.		7,30 (д, 1H), 7,51 (д, 1H)
4.10.		6,71 (д, 1H), 8,31 (д, 1H)
4.11.		161-162°C
4.12.		6,72 (д, 1H), 8,04 (д, 1H)
4.13.		187-188°C
4.14.		[MH] ⁺ =330
4.15.		172-174°C
4.16.		6,80 (д, 1H), 7,19 (д, 1H)
4.17.		6,87 (д, 1H), 7,20 (тд, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,86 (д, 1H)
4.18.		7,38 (тд, 1H), 7,57 (тд, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,88 (дд, 1H), 8,45 (с, 1H)
4.19.		7,16 (т, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,86 (д, 1H)
4.20.		163-165°C
4.21.		166-169°C
4.22.		153-156°C
4.23.		7,51 (м, 5H)

По методикам, приведенным для примеров 1а) и 2а), получают промежуточные соединения общей формулы (V), перечисленные в табл. 5.

Таблица 5



(V)

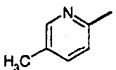
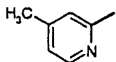
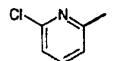
Пример	R ¹	B (Формула)	Характеризация (Т.пл. или ароматические протоны ¹ H-ЯМР [ДМСО-d ₆])
5.1.		(2)	154-156°C
5.2.		(5)	134-135°C
5.3.		(5)	159-161°C
5.4.		(6)	7,82 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,35 (с, 1H)
5.5.		(6)	6,93 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 8,54 (с, 1H)
5.6.		(6)	6,99 (т, 1H), 7,13 (т, 1H), 7,26 (д, 1H) 7,36 (д, 1H)
5.7.		(7)	6,50 (т, 1H), 8,33 (м, 2H)
5.8.		(7)	6,90 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,44 (с, 1H)
5.9.		(7)	6,98 (т, 1H), 7,12 (т, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,39 (д, 1H)
5.10.		(7)	176-176°C

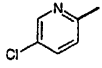
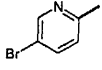
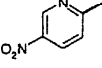
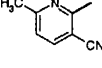
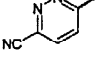
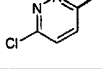
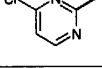
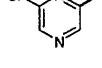
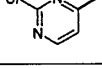
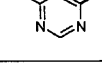
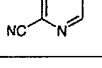
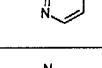
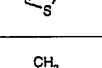
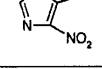
По методикам, приведенным для примеров 3а) и 4а), получают промежуточные соединения общей формулы (V), перечисленные в табл. 6 (Y = Ас (ацетил) или Вос = трет-бутилоксикарбонил).

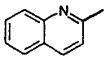
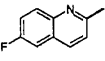
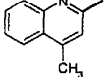
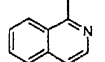
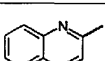
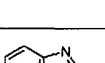
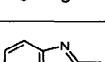
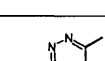
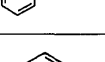
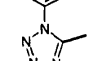
Таблица 6



(V)

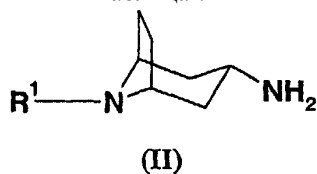
Пример	R ¹	Y	Характеризация (Т.пл., ЖХ/МС или ароматические протоны ¹ H-ЯМР [ДМСО-d ₆])
6.1.		Ас	6,60 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 7,48 (тд, 1H), 8,17 (дд, 1H)
6.2.		Вос	127-129°C
6.3.		Вос	138-140°C
6.4.		Ас	2,12 (с, 3H), 6,74 (д, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,76 (д, 1H)
6.5.		Ас	166-164°C
6.6.		Вос	6,58 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 7,51 (т, 1H)

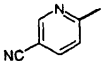
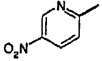
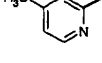
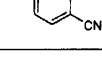
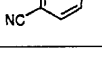
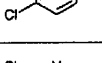
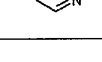
6.7.		Ac	6,65 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 8,10 (д, 1H)
6.8.		Ac	6,72 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 8,13 (с, 1H)
6.9.		Ac	223-226°C
6.10.		Boc	139-140°C
6.11.		Ac	126-128°C
6.12.		Boc	6,95 (д, 1H), 7,22 (д, 1H)
6.13.		Boc	169-171°C
6.14.		Boc	144-146°C
6.15.		Boc	172-174°C
6.16.		Boc	149-152°C
6.17.		Boc	[MH] ⁺ =304
6.18.		Ac	196-200°C
6.19.		Ac	6,80 (д, 1H), 7,12 (д, 1H)
6.20.		Ac	234-236°C

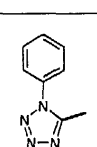
6.21.		Ac	163-166°C
6.22.		Boc	7,59 (м, 3H), 8,10 (м, 1H), 8,29 (д, 1H)
6.23.		Boc	129-133°C
6.24.		Boc	7,49 (д, 1H), 7,72 (тд, 1H), 7,85 (тд, 1H), 7,90 (т, 1H), 7,98 (д, 1H), 8,13 (д, 1H)
6.25.		Boc	7,38 (тд, 1H), 7,57 (тд, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,88 (дд, 1H), 8,45 (с, 1H)
6.26.		Ac	7,01 (т, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,73 (д, 1H)
6.27.		Boc	165-166°C
6.28.		Boc	206-211°C
6.29.		Boc	7,5 (м, 5H)
6.30.		Boc	159-160°C

По методикам, приведенным для примеров 1b) и 2b), получают промежуточные соединения общей формулы (II), перечисленные в табл. 7.

Таблица 7

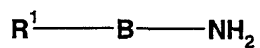


Пример	R ¹	Характеризация (Т.пл. или ароматические протоны ¹ H-ЯМР [ДМСО-d ₆])
7.1.		6,96 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,08 (д, 1H)
7.2.		123-125°C
7.3.		175-178°C
7.4.		6,55 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 7,49 (т, 1H)
7.5.		2,40 (с, 3H), 6,82 (дд, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,89 (д, 1H)
7.6.		6,40 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 8,14 (с, 1H)
7.7.		2,35 (с, 3H), 6,62 (д, 1H), 7,81 (д, 1H)
7.8.		120-123°C
7.9.		7,32 (д, 1H), 7,58 (д, 1H)
7.10.		6,68 (д, 1H), 8,29 (д, 1H)

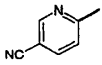
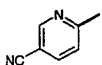
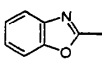
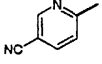
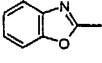
7.11.		7,77 (с, 1H), 8,13 (с, 1H)
7.12.		6,69 (д, 1H), 8,02 (д, 1H)
7.13.		194-198°C
7.14.		115-117°C
7.15.		2,40 (с, 3H), 6,40 (д, 1H), 7,87 (д, 1H)
7.16.		6,79 (д, 1H), 7,12 (д, 1H)
7.17.		6,86 (д, 1H), 7,19 (тд, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,69 (дд, 1H), 7,84 (д, 1H)
7.18.		7,35 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,80 (дд, 1H), 8,66 (с, 1H)
7.19.		126-127°C
7.20.		127-129°C
7.21.		90-93°C
7.22.		107-107°C
7.23.		227-228°C в виде дигидрохлорида

По методикам, приведенным для примеров 1b) и 2b) , получают промежуточные соединения общей формулы (II), перечисленные в табл. 8.

Таблица 8

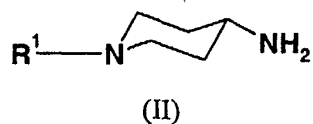


(II)

Пример	R ¹	В (Формула)	Характеризация (Т.пл. или ароматические протоны ¹ H-ЯМР [ДМСО-d ₆])
8.1.		(2)	6,49 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 8,43 (д, 1H)
8.2.		(5)	85-89°C
8.3.		(5)	7,74 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 8,15 (с, 1H)
8.4.		(6)	7,80 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,37 (с, 1H)
8.5.		(6)	6,95 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 8,51 (с, 1H)
8.6.		(6)	7,00 (т, 1H), 7,14 (т, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,37 (д, 1H)
8.7.		(7)	6,50 (т, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,31 (д, 1H)
8.8.		(7)	6,90 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,47 (с, 1H)
8.9.		(7)	6,95 (т, 1H), 7,14 (т, 1H), 7,26 (д, 1H) 7,37 (д, 1H)
8.10.		(7)	3,83 (с, 2H), 7,21-7,40 (м, 5H)

По методикам, приведенным для примеров 3b) и 4b), получают промежуточные соединения общей формулы (II), перечисленные в табл. 9.

Таблица 9



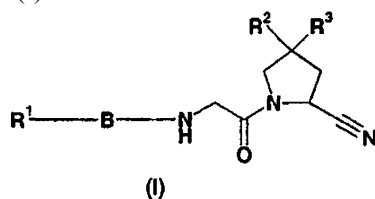
Пример	R ¹	Характеризация (Т.пл., ЖХ/МС или ароматические протоны ¹ H-ЯМР [ДМСО-d ₆])
9.1.		6,55 (дд, 1H), 6,79 (д, 1H), 7,48 (тд, 1H), 8,07 (дд, 1H)
9.2.		104-106°C
9.3.		234-236°C в виде дигидрохлорида
9.4.		2,12 (с, 3H), 6,72 (д, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,92 (д, 1H)
9.5.		2,26 (с, 3H), 6,47 (м, 2H), 8,03 (д, 1H)
9.6.		238-240°C в виде дигидрохлорида
9.7.		6,84 (д, 1H), 7,52 (дд, 1H), 8,05 (д, 1H)
9.8.		6,75 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 8,12 (с, 1H)
9.9.		86-89°C
9.10.		2,37 (с, 3H), 6,72 (д, 1H), 7,87 (д, 1H)
9.11.		117-119°C

9.12.		135-139°C
9.13.		6,65 (д, 1H), 8,27 (д, 1H)
9.14.		7,78 (с, 1H), 8,26 (с, 1H)
9.15.		6,80 (д, 1H), 8,00 (д, 1H)
9.16.		296-303°C в виде дигидрохлорида
9.17.		[MH] ⁺ =204
9.18.		2,33 (с, 3H), 6,51 (д, 1H), 7,96 (д, 1H)
9.19.		112-114°C
9.20.		167-170°C
9.21.		67-68°C
9.22.		7,60 (м, 2H), 7,72 (д, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,32 (1H, д),
9.23.		260-262°C в виде дигидрохлорида
9.24.		253-256°C в виде дигидрохлорида
9.25.		7,34 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,79 (дд, 1H), 8,81 (с, 1H)

9.26.		7,03 (т, 1H), 7,26 (т, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,74 (д, 1H)
9.27.		274-275°C в виде дигидрохлорида
9.28.		113-115°C
9.29.		216-223°C в виде дигидрохлорида
9.30.		3,70 (с, 6H)

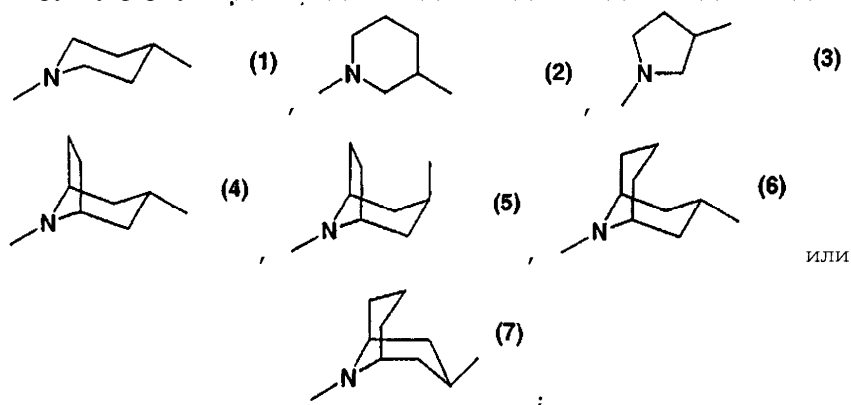
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения общей формулы (I)



где R¹ означает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольцо, такое как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил или бензизоксазолил, тетразолил, триазинил; которые, в данном случае, независимо друг от друга являются моно- или дизамещенными одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппы или фенильной группы, или тиенильную, фурильную или бензильную группу, или п-толуолсульфонильную группу, или ацильную группу формулы R_{1a}-CO, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридинильную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более алкил- и/или алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную, пирролидин-1-ильную группу,

В обозначает группу формулы (1), или (2), или (3), или (4), или (5), или (6), или (7)



R² обозначает атом водорода или атом фтора;

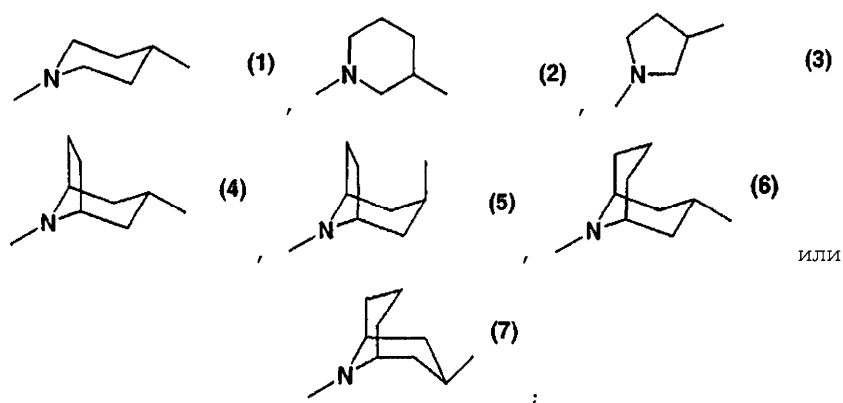
R³ - атом фтора;

и их соли, изомеры, таутомеры, сольваты и гидраты.

2. Соединения по п.1 общей формулы (I), где

R¹ означает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольцо, такое как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил или бензизоксазолил; которые, в данном случае, независимо друг от друга являются моно- или дизамещенными, одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, или тиенильную, или фурильную группу, или п-толуолсульфонильную группу, или ацильную группу формулы R_{1a}-CO, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридинильную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более алкил- и/или алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную, пирролидин-1-ильную группу,

В обозначает группу формулы (1), или (2), или (3), или (4), или (5), или (6), или (7)



R^2 обозначает атом водорода или атом фтора;

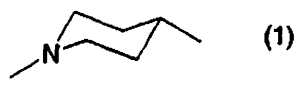
R^3 обозначает атом фтора;

и их соли, изомеры, таутомеры, сольваты и гидраты.

3. Соединение по п.2 общей формулы (I), где

R^1 означает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольцо, такое как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил или бензизоксазолил; которые, в данном случае, независимо друг от друга являются моно- или дизамещенными, одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, или тиенильную или фурильную группу, или п-толуолсульфонильную группу, или ацильную группу формулы $R_{1a}-CO$, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридинильную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более алкил- и/или алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную, пирролидин-1-ильную группу,

В обозначает группу формулы (1)



R^2 обозначает атом водорода или атом фтора;

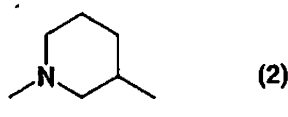
R^3 обозначает атом фтора;

и их соли, изомеры, таутомеры, сольваты и гидраты.

4. Соединение по п.2 общей формулы (I), где

R^1 означает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольцо, такое как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил или бензизоксазолил; которые, в данном случае, независимо друг от друга являются моно- или дизамещенными одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы; или тиенильную или фурильную группу, или п-толуолсульфонильную группу, или ацильную группу формулы $R_{1a}-CO$, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридинильную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более алкил- и/или алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную, пирролидин-1-ильную группу,

В обозначает группу формулы (2)



R^2 обозначает атом водорода или атом фтора;

R^3 обозначает атом фтора;

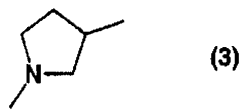
и их соли, изомеры, таутомеры, сольваты и гидраты.

5. Соединение по п.2 общей формулы (I), где

R^1 означает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольцо, такое как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил,

циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил или бензизоксазолил; которые, в данном случае, независимо друг от друга являются моно- или дизамещенными одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, или тиенильную, или фурильную группу или п-толуолсульфонильную группу, или ацильную группу формулы $R_{1a}-CO$, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридилную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более алкил- и/или алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную группу или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную, пирролидин-1-ильную группу,

В обозначает группу формулы (3)



R^2 обозначает атом водорода или атом фтора;

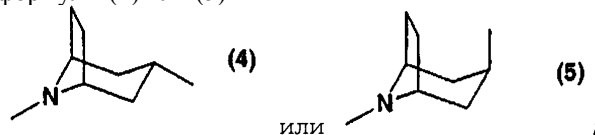
R^3 обозначает атом фтора;

и их соли, изомеры, таутомеры, сольваты и гидраты.

6. Соединение по п.2 общей формулы (I), где

R^1 означает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольцо, такое как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, имидазолил, пиазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензоксазолил или бензизоксазолил; которые, в данном случае, независимо друг от друга являются моно- или дизамещенными одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, или тиенильную, или фурильную группу, или п-толуолсульфонильную группу, или ацильную группу формулы $R_{1a}-CO$, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридилную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более алкил- и/или алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную, пирролидин-1-ильную группу,

В обозначает группу формулы (4) или (5)



R^2 обозначает атом водорода или атом фтора;

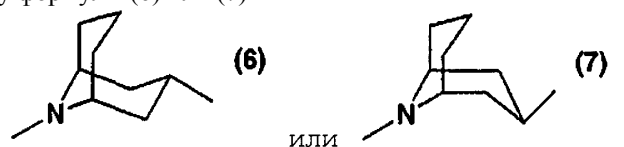
R^3 обозначает атом фтора;

и их соли, изомеры, таутомеры, сольваты и гидраты.

7. Соединение по п.2 общей формулы (I), где

R^1 означает азотсодержащий ароматический фрагмент, состоящий из одного или двух ароматических колец, предпочтительно кольцо, такое как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, имидазолил, пиазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензоксазолил или бензизоксазолил; которые, в данном случае, независимо друг от друга являются моно- или дизамещенными одной или двумя из следующих групп: C1-4 алкильных групп, C1-4 алкоксигрупп, атома галогена, тригалогенметильной группы, метилтиогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, или тиенильную или фурильную группу, или п-толуолсульфонильную группу, или ацильную группу формулы $R_{1a}-CO$, где R_{1a} означает C1-4 алкильную группу, фенильную группу; фенильную, пиридилную или фенилэтильную группу, замещенную одной или более алкил- и/или алкокси- или нитрогруппой или атомом галогена; фенилэтильную или фенилэтильную группу, замещенную алкилендиоксигруппой; пиперидин-1-ильную, 4-метилпиперазин-1-ильную, пирролидин-1-ильную группу,

В обозначает группу формулы (6) или (7)



R^2 обозначает атом водорода или атом фтора;

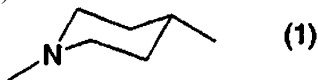
R^3 обозначает атом фтора;

и их соли, изомеры, таутомеры, сольваты и гидраты.

8. Соединения по пп.2 и 3 общей формулы (I), где

R^1 означает 2-пиримидинил, 2-пиазинил, хлор- и цианозамещенный пиридазинил, цианозамещенный 2-пиридинил;

В обозначает группу формулы (1)

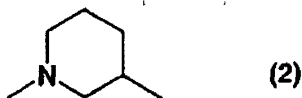


R^2 и R^3 обозначают атом фтора.

9. Соединения по пп.2 и 4 общей формулы (I), где

R^1 означает 2-пиримидинил, 2-пиазинил, хлор- и цианозамещенный пиридазинил, цианозамещенный 2-пиридинил;

В обозначает группу формулы (2)

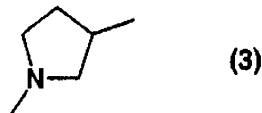


R^2 и R^3 обозначают атом фтора.

10. Соединения по пп.2 и 5 общей формулы (I), где

R^1 означает 2-пиримидинил, 2-пиазинил, хлор- и цианозамещенный пиридазинил, цианозамещенный 2-пиридинил;

В обозначает группу формулы (3)

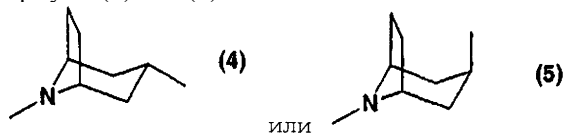


R^2 и R^3 обозначают атом фтора.

11. Соединения по пп.2 и 6 общей формулы (I), где

R^1 означает 2-пиримидинил, 2-пиазинил, хлор- и цианозамещенный пиридазинил, цианозамещенный 2-пиридинил;

В обозначает группу формулы (4) или (5)

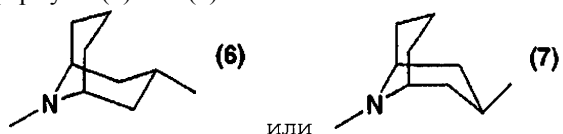


R^2 и R^3 обозначают атом фтора.

12. Соединения по пп.2 и 7 общей формулы (I), где

R^1 означает 2-пиримидинил, 2-пиазинил, хлор- и цианозамещенный пиридазинил, цианозамещенный 2-пиридинил;

В обозначает группу формулы (6) или (7)



R^2 и R^3 обозначают атом фтора.

13. (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{{8-(2-пиримидинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}экзоамино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрил.

14. (2S,4S)-4-фтор-1-(2-{{8-(2-пиазинил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}экзоамино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрил.

15. (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{{1-(2-пиазинил)пиперидин-4-ил}амино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрил.

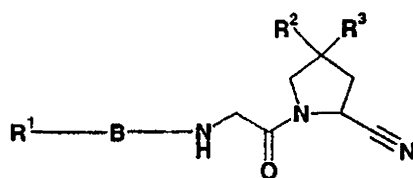
16. (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{{1-(5-цианопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил}амино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрил.

17. (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{{1-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил}амино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрил.

18. (2S)-4,4-дифтор-1-(2-{{1-(6-цианопиридазин-3-ил)пиперидин-4-ил}амино}ацетил)-2-пирролидинкарбонитрил.

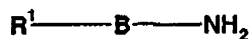
19. Фармацевтическая композиция, включающая соединение общей формулы (I) по пп.1-18 или его соли, изомеры, таутомеры, сольваты и гидраты.

20. Способ получения соединений общей формулы (I)



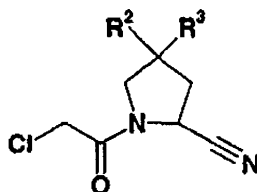
(I)

где значения R^1 , B, R^2 и R^3 являются такими же, как определено в пп.1-12, отличающийся тем, что соединение общей формулы (II)



(II)

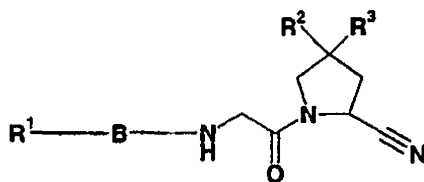
где значения R^1 и B являются такими же, как определено выше, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (III)



(III)

где значения R^2 и R^3 являются такими же, как определено выше, и полученное в результате соединение общей формулы (I) или его соль выделяют из реакционной смеси.

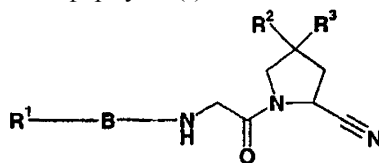
21. Применение соединения общей формулы (I)



(I)

где значения R^1 , B, R и R^3 являются такими же, как определено в пп.1-12, для получения фармацевтической композиции, которая является пригодной для ингибирования активности фермента DPP-IV и предназначена для лечения и профилактики заболеваний, связанных с активностью фермента DPP-IV.

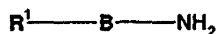
22. Применение соединения общей формулы (I)



(I)

где значения R^1 , B, R^2 и R^3 являются такими же, как определено в пп.1-12, для получения фармацевтической композиции, которая является пригодной для ингибирования активности фермента DPP-IV и предназначена для лечения и профилактики диабета.

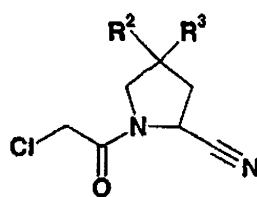
23. Соединения общей формулы (II)



(II)

где значения R^1 и B являются такими, как определено в пп.1-12, при условии, что когда B обозначает группу формулы (1), значение R^1 отличается от 6-хлор-3-пиридазинила- или 5-цианопирида-2-ила или 1H-бензимидазол-2-ила, и их изомеры и соли.

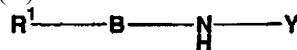
24. Соединения общей формулы (III)



(III)

где значения R^2 и R^3 являются такими, как определено в пп.1-12, и их изомеры.

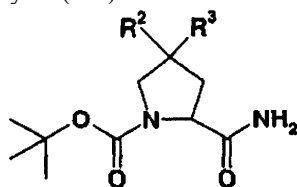
25. Соединения общей формулы (V)



(V)

где значения R, B и Y являются такими, как определено в пп.1-12, при условии, что когда B обозначает группу формулы (1), и Y обозначает ацетильную группу, то R^1 отличен от 6,7-диметоксихиназолин-1-ила; или когда B обозначает группу формулы (1), и Y обозначает трет-бутоксикарбонильную группу, то R^1 отличен от 5-цианопирид-2-ила; или когда B обозначает группу формулы (3), и Y обозначает ацетильную группу, то R^1 отличен от бензоильной группы, и их изомеры и соли.

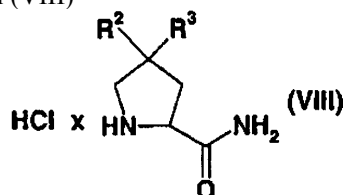
26. Соединения общей формулы (VII)



(VII)

где значения R^2 и R^3 являются такими, как определено в пп.1-12, и их изомеры.

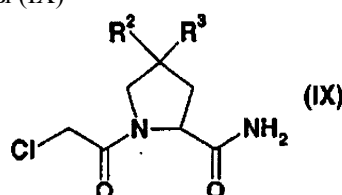
27. Соединения общей формулы (VIII)



(VIII)

где значения R^2 и R^3 являются такими, как определено в пп.1-12, и их изомеры и соли.

28. Соединения общей формулы (IX)



(IX)

где значения R^2 и R^3 являются такими, как определено в пп.1-12, и их изомеры.

29. Применение соединений общей формулы (II), (III), (V), (VII), (VIII) и (IX) по пп.23-27 для получения соединений общей формулы (I), определенных в пп.1-18.

