

Даний винахід відноситься до нових похідних ціанопіролідину.

Дипептидліпептидаза IV (DPP IV) є видом серинпротеаз, що можуть гідролізувати дипептид з нейтрального ланцюга, який має пролін або аланін у другому положенні від N-кінця. DPP IV розподілена у різних тканинах (включаючи нирки або печінку) та плазмі і бере участь у метаболізмах різних фізіологічно активних пептидів.

Нещодавно було показано, що DPP IV діє на метаболізм подібного глюкагону пептиду-1 (GLP-1). Тобто DPP IV гідролізує дипептид N-кінцевого His-Ala пептиду GLP-1, при цьому GLP-1 інактивується і інактивований продукт діє як антагоніст рецептора GLP-1.

Виявлено, що GLP-1 має фізіологічні дії, такі як прискорююча дія на секрецію інсуліну з підшлункової залози, пролонгуюча дія на час випорожнювання шлунка або інгібуюча дія на травлення. Відповідно до цього, інгібування DPP IV підвищує дію GLP-1, підсилює дію інсуліну і поліпшує метаболізм глюкози, отже, як передбачається, інгібування DPP IV є корисним для лікування цукрового діабету типу 2.

Крім того, виявлено, що DPP IV бере участь у метаболізмі нейропептиду Y, який є видом нейропептидів, активації T-клітин, які є імунотетними клітинами, адгезії ракових клітин до ендотелію або інвазії вірусу ВІЛ у лімфоцити. Відповідно до цього, вважається, що інгібування DPP IV є корисним для лікування імунних захворювань і т.д.

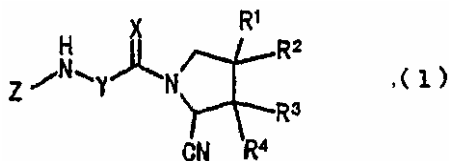
Крім того, високий рівень експресії DPP IV виявлений у фібробластах шкіри пацієнтів-людей із псоріазом, ревматоїдним артритом та червоним плескатию лишаєм і висока активність DPP IV виявлена у пацієнтів з доброякісною гіпертрофією простати. Відповідно до цього, передбачається також, що DPP IV є ефективним при лікуванні шкірних хвороб та доброякісної гіпертрофії простати.

Серед інгібуючих DPP IV сполук, що відомі в наш час, є сполуки, що заміщені атомом фосфору у 2-положенні піролідину [J. Med. Chem., 37, 3969-3976, 1994], і сполуки, які заміщені атомом бора у 2-положенні піролідину [Biochemistry, 32, 8723-8731, 1993]. Відомі також сполуки, які заміщені ціаногрупою у 2-положенні піролідину [Arch. Biochem. Biophys., 323, 148-152, 1995; Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 1163-1166, 1996; Biochemistry, 38, 11597-11603, 1999], але не має повідомлень про будь-які інгібітори, що мають замісник(и) у 3- або 4-положенні похідних 2-ціанопіролідину.

Метою даного винаходу є нові похідні ціанопіролідину, які мають чудову інгібуючу DPP IV активність.

У результаті тривалих численних досліджень для досягнення вищевказаної мети автори даного винаходу знайшли, що деякі похідні ціанопіролідину мають чудову інгібуючу DPP IV активність, і, таким чином, даний винахід був виконаний.

Один аспект даного винаходу відноситься до сполуки, представленої формулою (I) (яка надалі буде називатися «сполукою даного винаходу»):



де R¹ представляє атом галогену, гідроксильну групу, алкоксигрупу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або алкільну групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, R² представляє атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, алкоксигрупу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або алкільну групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або R¹ та R² разом утворюють оксо, гідроксііміногрупу, алкоксііміногрупу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або алкіліденову групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю,

R та R⁴ представляють, кожний, атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, алкоксигрупу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або алкільну групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або R³ та R⁴ разом утворюють оксо, гідроксііміногрупу, алкоксііміногрупу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або алкіліденову групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю,

X представляє атом кисню або атом сірки,

Y представляє -CR⁵R⁶- [де R⁵ та R⁶ є однаковими або різними, і кожний представляє атом водню; атом галогену; алкільну групу, яка має від 1 до 10 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, гідроксіалкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, карбоксильної групи, меркаптогрупи, алкілтіогрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, гуанідильної групи, необов'язково заміщеної фенільної групи, імідазолільної групи, індолільної групи, -NHR¹¹ (де R¹¹ представляє атом водню, необов'язково заміщену фенільну групу, необов'язково заміщену піридилну групу, трет-бутоксикарбонільну групу або бензилоксикарбонільну групу), -CONHR¹² (де R¹² представляє атом водню або -(CH₂)_m-R¹³ (де m дорівнює цілому числу від 1 до 5 і R¹³ представляє атом водню, метоксикарбонільну групу, етоксикарбонільну групу або бензилоксикарбонільну групу)) та -OR¹⁴ (де R¹⁴ представляє утворюючу ланцюг алкільну групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або бензильну групу); або алкенільну групу, яка має від 2 до 10 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, карбоксильної групи, аміногрупи, амінокарбонільної групи та утворюючої ланцюг алкоксигрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю] або -CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰- (де R⁷, R⁸, R⁹ і R¹⁰ є однаковими або різними і кожний представляє атом водню; атом галогену або алкільну групу, яка має від 1 до 10 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, гідроксіалкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, карбоксильної групи, меркаптогрупи, алкілтіогрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, гуанідильної групи, необов'язково заміщеної фенільної групи, імідазолільної групи, індолільної групи, -NHR¹¹ (де R¹¹ представляє атом водню, необов'язково заміщену фенільну групу, необов'язково заміщену піридилну групу, трет-бутоксикарбонільну групу або бензилоксикарбонільну групу), -CONHR¹² (де R¹² представляє атом водню або -(CH₂)_m-R¹³ (де m дорівнює цілому числу від 1 до 5 і R представляє атом водню, метоксикарбонільну групу, етоксикарбонільну групу або бензилоксикарбонільну групу)) і -OR¹⁴ (де R¹⁴

представляє утворюючу ланцюг алкільну групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або бензильну групу), або R^7 та R разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклоалкільну групу, яка має від 3 до 8 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, карбоксильної групи, аміногрупи, амінокарбонільної групи, утворюючої ланцюг алкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і утворюючої ланцюг алкоксигрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю; циклоалкенільну групу, яка має від 4 до 8 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, карбоксильної групи, аміногрупи, амінокарбонільної групи, утворюючої ланцюг алкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і утворюючої ланцюг алкоксигрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або біциклоалкенільну групу, яка має від 5 до 10 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, карбоксильної групи, аміногрупи, амінокарбонільної групи, утворюючої ланцюг алкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і утворюючої ланцюг алкоксигрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю), і

Z представляє атом водню або алкільну групу, яка має від 1 до 10 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, гідроксіалкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, карбоксильної групи, меркаптогрупи, алкілтіогрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, гуанідильної групи, необов'язково заміщеної фенільної групи, імідазолільної групи, індолільної групи, $-NHR^{11}$ (де R^{11} представляє атом водню, необов'язково заміщену фенільну групу, необов'язково заміщену піридиліну групу, трет-бутоксикарбонільну групу або бензилоксикарбонільну групу), $-CONHR^{12}$ (де R^{12} представляє атом водню або $-(CH_2)_m-R^{13}$ (де m дорівнює цілому числу від 1 до 5, і R^{13} представляє атом водню, метоксикарбонільну групу, етоксикарбонільну групу або бензилоксикарбонільну групу)) і $-OR^{14}$ (де R^{14} представляє утворюючу ланцюг алкільну групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або бензильну групу),

або Y і Z разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічну аміногрупу, яка має від 2 до 10 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, що складається з атома галогену, гідроксильної групи, аміногрупи, утворюючої ланцюг алкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і $-OR^{15}$ (де R^{15} представляє утворюючу ланцюг алкільну групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, амінокарбонілметильну групу або бензильну групу)] або його фармацевтично прийнятної солі.

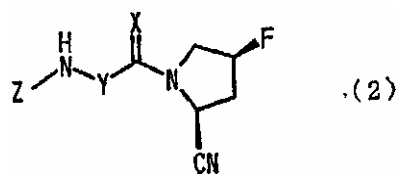
Інший аспект даного винаходу відноситься до похідного ціанопіролідину формули (1), де R^1 представляє атом галогену, гідроксильну групу, алкоксигрупу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або алкільну групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і R^2 , R^3 і R^4 представляють, кожний, атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, алкоксигрупу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або алкільну групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або його фармацевтично прийнятної солі.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до похідного ціанопіролідину формули (1), де R^1 представляє атом фтору або атом хлору, або його фармацевтично прийнятної солі.

Наступний аспект даного винаходу відноситься до похідного ціанопіролідину формули (1), де R^1 представляє атом фтору і R^2 представляє атом водню, або його фармацевтично прийнятної солі.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до похідного ціанопіролідину формули (1), де R^1 представляє атом фтору і R^2 , R^3 і R^4 представляють, кожний, атом водню, або його фармацевтично прийнятної солі.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до похідного ціанопіролідину, представленого формулою (2):



де X, Y і Z мають зазначені вище значення, або його фармацевтично прийнятної солі.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до похідного ціанопіролідину формули (1) або (2), де X представляє атом кисню, або його фармацевтично прийнятної солі.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до похідного ціанопіролідину формули (1) або (2), де Y представляє $-CH_2-$, або його фармацевтично прийнятної солі.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до похідного ціанопіролідину формули (1) або (2), де Y представляє $-CH_2-$ і Z представляє розгалужену або циклічну алкільну групу, яка має від 4 до 10 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з гідроксильної групи та гідроксіалкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або його фармацевтично прийнятної солі.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до похідного ціанопіролідину формули (1) або (2), де Y представляє $-CH_2-$ і Z представляє трет-бутильну групу, (1-гідроксиметил)циклопентильну групу або (2-гідрокси-1,1-диметил)етильну групу, або його фармацевтично прийнятної солі.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до похідного ціанопіролідину формули (1) або (2), де Y представляє $-CR^5R^6-$ (де R^5 представляє атом водню) і Z представляє атом водню, або його фармацевтично прийнятної солі.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до похідного ціанопіролідину формули (1) або (2), де Y представляє $-CR^5R^6-$ (де R^5 представляє атом водню, R^6 представляє розгалужену або циклічну алкільну групу, яка має від 3 до 6 атомів вуглецю) і Z представляє атом водню, або його фармацевтично прийнятної солі.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до похідного ціанопіролідину формули (1) або (2), де Y представляє $-CH[CH(CH_3)_2]-$, $-CH[C(CH_3)_3]-$ або $-CH[CH(CH_3)CH_2CH_3]-$ і Z представляє атом водню, або його фармацевтично прийнятної солі.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичного препарату, який включає як ефективний інгредієнт вищевказане похідне ціанопіролідину або його фармацевтично прийнятну сіль.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до вищевказаного фармацевтичного препарату для профілактики або лікування захворювання або стану, який можна поліпшити інгібуванням дипептидилпептидази IV.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до вищевказаного фармацевтичного препарату, де захворюванням або станом, який можна поліпшити інгібуванням дипептидилпептидази IV, є цукровий діабет.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до вищевказаного фармацевтичного препарату, де захворюванням або станом, який можна поліпшити інгібуванням дипептидилпептидази IV, є імунне захворювання.

У даному винаході термін «ланцюг» означає нерозгалужений або розгалужений ланцюг.

Атом галогену означає атом фтору, атом хлору, атом броду або атом йоду.

Алкоксигрупа, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, означає нерозгалужену, розгалужену або циклічну алкоксигрупу, прикладами якої є метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, ізопроксигрупа, бутоксигрупа, ізобутоксигрупа, трет-бутоксигрупа, циклопропілметоксигрупа, пентилоксигрупа та ізопентилоксигрупа.

Алкільна група, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, означає нерозгалужену, розгалужену або циклічну алкільну групу, прикладами якої є метильна група, етильна група, пропільна група, ізопропільна група, циклопропільна група, бутильна група, ізобутильна група, втор-бутильна група, трет-бутильна група, циклобутильна група, циклопропілметильна група, пентильна група, ізопентильна група, циклопентильна група, циклобутилметильна група та 1-етилпропільна група.

Алкоксіміногрупа, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, означає іміногрупу, заміщену нерозгалуженою, розгалуженою або циклічною алкоксигрупою, і прикладами її є метоксіміногрупа, етоксіміногрупа, пропоксіміногрупа, ізопроксіміногрупа, бутоксіміногрупа, ізобутоксіміногрупа, трет-бутоксіміногрупа, циклопропілметоксіміногрупа, пентилоксіміногрупа та ізопентилоксіміногрупа.

Алкіліденова група, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, означає нерозгалужену, розгалужену або циклічну алкіліденову групу і прикладами її є метиленова група, етиліденова група, пропіліденова група, ізопропіліденова група, бутиліденова група, ізобутиліденова група, циклопропілметиленова група та пентіліденова група.

Алкільна група, яка має від 1 до 10 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена, означає нерозгалужену, розгалужену або циклічну алкільну групу, яка має від 1 до 10 атомів вуглецю, яка є заміщеною або незаміщеною і прикладами якої є метильна група, етильна група, пропільна група, ізопропільна група, бутильна група, ізобутильна група, втор-бутильна група, трет-бутильна група, пентильна група, ізопентильна група, гексильна група, гептильна група, октильна група, нонільна група, децильна група, циклоалкільну групу, яка має від 3 до 10 атомів вуглецю (наприклад, циклопропільну групу, циклобутильну групу, циклопентильну групу, циклобутилметильну групу, циклогексильну групу, циклогептильну групу або циклооктильну групу), циклоалкенільну групу, яка має від 4 до 8 атомів вуглецю (наприклад, циклобутенільну групу, циклопентенільну групу, циклогексенільну групу, циклогептенільну групу або циклооктенільну групу), біциклоалкільну групу, яка має від 5 до 10 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена (наприклад, біциклопентильну групу, біцилогексильну групу, біцилогептильну групу, біциклооктильну групу, біциклононільну групу або біциклодецильну групу), біциклоалкенільну групу, яка має від 5 до 10 атомів вуглецю, що, необов'язково, заміщена (наприклад, біциклопентенільну групу, біцилогексенільну групу, біцилогептенільну групу, біциклооктенільну групу, біциклононенільну групу або біциклодеценільну групу), містчкову циклічну вуглеводневу групу (наприклад, адамантильну групу, борнільну групу, норборнільну групу, пінанільну групу, туйолову групу, карілову групу або камфанілову групу) і алкільну групу, атом водню якої заміщений, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, гідроксіалкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, карбоксильної групи, меркаптогрупи, алкїліогрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, гуанідильної групи, необов'язково заміщеної фенільної групи, імідазолільної групи, індолільної групи, $-NHR^{11}$ (де R^{11} представляє атом водню, необов'язково заміщену фенільну групу, необов'язково заміщену піридилну групу, трет-бутоксикарбонільну групу або бензилоксикарбонільну групу), $-CONHR^{12}$ (де R^{12} представляє атом водню або $-(CH_2)_m-R^{13}$ (де m дорівнює цілому числу від 1 до 5 і R представляє атом водню, метоксикарбонільну групу, етоксикарбонільну групу або бензилоксикарбонільну групу)) і $-OR^{14}$ (де R^{14} представляє нерозгалужену або розгалужену алкільну групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або бензильну групу).

Прикладами заміщеної фенільної групи необов'язково заміщеної фенільної групи є фенільна група, заміщена, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з гідроксильної групи та нерозгалуженої або розгалуженої алкоксигрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю (наприклад, 4-гідроксифенільна група або 3,4-ди-метоксифенільна група).

Прикладами заміщеної піридилної групи необов'язково заміщеної піридилної групи (наприклад, піридин-2-ільної групи) є піридилна група, заміщена, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з ціаногрупи, нітрогрупи, атома галогену та амінокарбонільної групи (наприклад, 5-ціанопіридин-2-ільна група, 5-нітропіридин-2-ільна група, хлорпіридин-2-ільна група або 5-амінокарбонілпіридин-2-ільна група).

Прикладами гідроксіалкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, є гідроксиметильна група, 1-гідроксіетильна група, 2-гідроксіетильна група, 1-гідроксіпропільна група, 2-гідроксіпропільна група, 3-гідроксіпропільна група, 1-(гідроксиметил)етильна група, 1-гідрокси-1-метилетильна група, 4-

гідроксибутильна група та 5-гідроксипентильна група.

Прикладами алкілтіогрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, є метилтіогрупа, етилтіогрупа, пропілтіогрупа, ізопропілтіогрупа, бутилтіогрупа, трет-бутилтіогрупа та пентилтіогрупа.

Алкенільна група, яка має від 2 до 10 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена, означає нерозгалужену, розгалужену або циклічну алкенільну групу, яка має від 2 до 10 атомів вуглецю, яка є заміщеною або незаміщеною і прикладами якої є алкенільні групи (наприклад, вінільна група, алільна група, пропенільна група, ізопропенільна група, бутенільна група, ізобутенільна група, пентенільна група, гексенільна група, гептенільна група, октенільна група, циклопентенільна група або циклогексенільна група) і алкенільна група, атом водню якої замінений, щонайменше, однією групою, обраною з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, карбоксильної групи, аміногрупи, амінокарбонільної групи і нерозгалуженої або розгалуженої алкоксигрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю.

Циклоалкільна група, яка має від 3 до 8 атомів вуглецю, яка є необов'язково заміщеною, означає циклоалкільну групу, яка є заміщеною або незаміщеною, і прикладами якої є циклоалкільна група (наприклад, циклопропільна група, циклобутильна група, циклопентильна група, циклогексильна група, циклогептильна група або циклооктильна група) і циклоалкільна група, атом водню якої заміщений, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, карбоксильної групи, аміногрупи, амінокарбонільної групи, нерозгалуженої або розгалуженої алкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і нерозгалуженої або розгалуженої алкоксигрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю.

Циклоалкенільна група, яка має від 4 до 8 атомів вуглецю, що є необов'язково заміщеною, означає циклоалкенільну групу, яка є заміщеною або незаміщеною, і прикладами якої є циклоалкенільна група (наприклад, циклобутенільна група, циклопентенільна група, циклогексенільна група, циклогептенільна група або циклооктенільна група) і циклоалкенільна група, атом водню якої заміщений, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, карбоксильної групи, аміногрупи, амінокарбонільної групи, нерозгалуженої або розгалуженої алкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і нерозгалуженої або розгалуженої алкоксигрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю.

Біциклоалкільна група, яка має від 5 до 10 атомів вуглецю, яка є необов'язково заміщеною, означає біциклоалкільну групу, яка є заміщеною або незаміщеною, і прикладами якої є біциклоалкільна група (наприклад, біциклопентильна група, біцилогексильна група, біцилогептильна група, біциклооктильна група, біциклононільна група або біциклодецильна група) і біциклоалкільна група, атом водню якої заміщений, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, карбоксильної групи, аміногрупи, амінокарбонільної групи, нерозгалуженої або розгалуженої алкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і нерозгалуженої або розгалуженої алкоксигрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю.

Біциклоалкенільна група, яка має від 5 до 10 атомів вуглецю, яка є необов'язково заміщеною, означає біциклоалкенільну групу, яка є заміщеною або незаміщеною, і прикладами якої є біциклоалкенільні групи (наприклад, біциклопентенільна група, біцилогексенільна група, біцилогептенільна група, біциклооктенільна група, біциклононенільна група або біциклодеценільна група) і біциклоалкенільна група, атом водню якої заміщений, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, карбоксильної групи, аміногрупи, амінокарбонільної групи, нерозгалуженої або розгалуженої алкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і нерозгалуженої або розгалуженої алкоксигрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю.

Циклічна аміногрупа, яка має від 2 до 10 атомів вуглецю, яка є необов'язково заміщеною, означає циклічну аміногрупу, яка має, щонайменше, один атом азоту і має, необов'язково, щонайменше, один атом кисню та атом сірки у кільці, і є заміщеною або незаміщеною і прикладами якої є циклічна аміногрупа (наприклад, азиридилна група, азетидильна група, піролідильна група, імідазолідильна група, оксазолідильна група, тіазолідильна група, піперидильна група, морфолінільна група, азабіцилогептильна група або азабіциклооктильна група), циклічна аміногрупа, яка конденсована з кільцем бензолу або кільцем піридину, і циклічна аміногрупа (включаючи групи, які є конденсованими з кільцем бензолу або кільцем піридину), атом водню якої заміщений, щонайменше, однією групою, обраною з групи, яка складається з атома галогену, гідроксильної групи, аміногрупи, нерозгалуженої або розгалуженої алкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і -OR¹⁵ (де R¹⁵ представляє нерозгалужену або розгалужену алкільну групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, амінокарбонільметильну групу або бензильну групу).

Прикладами фармацевтично прийнятної солі є солі з мінеральними кислотами, такими як сірчана кислота, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота або фосфорна кислота, і солі з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, молочна кислота, винна кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, трифтороцтова кислота або метансульфонова кислота.

Переважними сполуками даного винаходу є наступні сполуки:

З точки зору активності за інгібуванням DPP IV, R¹, переважно, представляє атом галогену і, особливо переважно, атом фтору. R², переважно, представляє атом водню або атом галогену і, особливо переважно, атом водню.

У формулі (1) або (2), коли Y представляє -CH₂-, Z представляє, переважно, алкільну групу, яка має від 1 до 10 атомів вуглецю, яка є, необов'язково, заміщеною, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з гідроксильної групи, алкоксигрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, гідроксіалкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, необов'язково заміщеної фенільної групи і -NHR¹¹ (де R¹¹ представляє необов'язково заміщену піридилну групу). У цьому випадку Z, переважно, представляє розгалужену або циклічну алкільну групу, яка має від 4 до 10 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з гідроксильної групи, гідроксіалкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і алкоксигрупи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, і, особливо переважно, розгалужену алкільну групу, яка має від 4 до 10 атомів вуглецю, яка, необов'язково, є заміщеною, щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з гідроксильної групи і гідроксіалкільної групи, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, циклоалкільну групу, яка має від 4 до 10 атомів вуглецю, або адамантильну групу, і найбільш переважно, трет-бутильну

групу, (1-гідроксиметил)циклопентильну групу або (2-гідрокси-1,1-диметил)етильну групу.

У формулі (1) або (2) переважно, щоб, коли Y представляє $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ (де R^5 представляє атом водню, R^6 представляє необов'язково заміщену алкільну групу, яка має від 1 до 10 атомів вуглецю) або $-\text{CR}^7\text{R}^8-\text{CR}^9\text{R}^{10}-$ (де R^8 і R^{10} представляють, кожний, водень і R^7 і R^9 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклоалкільну групу, яка має від 3 до 8 атомів вуглецю), Z представляв Н або $-\text{CH}_3$.

У цьому випадку далі переважно, щоб, коли Y представляє $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ (де R^5 представляє атом водню, R^6 представляє розгалужену або циклічну алкільну групу, яка має від 3 до 6 атомів вуглецю, яка, необов'язково, заміщена щонайменше, одним замісником, обраним із групи, яка складається з гідроксильної групи і $-\text{OR}^{14}$ (де R^{14} представляє нерозгалужену або розгалужену алкільну групу, яка має від 1 до 5 атомів вуглецю, або бензильну групу)), Z представляв атом водню. Далі переважно, щоб, коли Y представляє $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ (де R^5 представляє атом водню і R^6 представляє розгалужену або циклічну алкільну групу, яка має від 3 до 6 атомів вуглецю), Z представляв атом водню, і, особливо переважно, щоб, коли Y представляє $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-$, $-\text{CH}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]-$ або $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]-$, Z представляв атом водню.

У формулі (1) або (2), переважними прикладами необов'язково заміщеної циклічної аміногрупи, яка має від 2 до 10 атомів вуглецю, яка утворена Y і Z разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, є піролідильна група, піперидильна група і циклічна аміногрупа, яка утворена конденсацією піролідильної групи або піперидильної групи з кільцем бензолу, і переважний замісник її включає гідроксильну групу або $-\text{OR}^{15}$ (де R^{15} має зазначені вище значення).

Сполуки даного винаходу можуть інгібувати дипептиділпептидазу IV і, отже, вони підвищують активність інсуліну, підвищують метаболізм глюкози і можуть сприяти інгібуванню метаболізму нейропептиду Y, інгібуванню активності Т-клітин, інгібуванню адгезії ракових клітин до ендотелію і профілактики інвазії вірусів ВІЛ у лімфоцити.

Відповідно до цього, даний винахід відноситься до фармацевтичного препарату для профілактики або лікування захворювань або станів, які можна поліпшити інгібуванням дипептиділпептидази IV, наприклад, цукрового діабету (особливо типу 2), імунних захворювань, артриту, ожиріння, остеопорозу, станів толерантності до глюкози, доброякісної гіпертрофії простати або шкірних хвороб.

Фармацевтичний препарат для імунних захворювань включає імуносупресори для трансплантації тканин, наприклад, інгібітори вивільнення цитокіну при різних аутоімунних захворюваннях, таких як запальний ентерит, розсіяний склероз або хронічний ревматоїдний артрит (RA), лікарські засоби, корисні для профілактики або лікування СНІДу внаслідок запобігання інвазії ВІЛ у Т-клітини, лікарські засоби для запобігання утворення метастаз, особливо, запобігання утворення метастаз раку молочної залози або простати у легені.

Фармацевтичний препарат даного винаходу можна вводити системно або місцево, пероральним або парентеральним, наприклад, ректальним, підшкірним, внутрім'язовим, внутрішньовенним або підшкірним способом.

Для використання сполуки даного винаходу у виді фармацевтичного препарату будь-яку лікарську форму можна належним чином вибрати, за необхідністю, із твердих композицій, рідких композицій та інших композицій. Фармацевтичний препарат даного винаходу можна одержати змішуванням сполуки даного винаходу з фармацевтично прийнятними носіями. Зокрема, таблетки, пігулки, капсули, гранули, порошки, тонкоподрібнені порошки, розчини, емульсії, суспензії або ін'єкції можна одержати додаванням придатних ексципієнтів, наповнювачів, зв'язуючих, дезінтеграторів, агентів для утворення покриття, цукрових агентів для утворення покриття, регуляторів рН, солюбілізуючих агентів або водяних або неводних розчинників відповідно до загальноприйнятих способів одержання фармацевтичних препаратів. Ексципієнти та наповнювачі включають лактозу, стеарат магнію, крохмаль, тальк, желатин, агар, пектин, аравійську камедь, масляне масло, кунжутне масло, масло какао, етиленгліколь та інші загальноприйняті речовини.

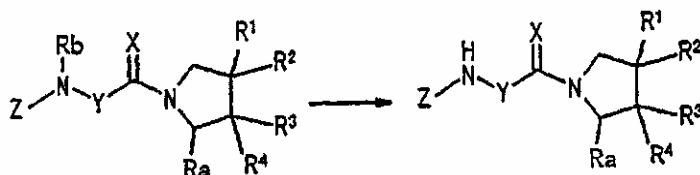
Крім того, сполуки даного винаходу можна виготовляти у формі сполуки включення з α -, β - або γ -циклодекстрином або метилованим циклодекстрином.

Доза сполуки даного винаходу змінюється в залежності від захворювання, стану, маси тіла, віку, статі, способу введення, але доза для дорослої людини, переважно, становить приблизно від 1 до приблизно 1000 мг/кг маси тіла-день для перорального введення, і, особливо переважно, приблизно від 10 до приблизно 200 мг/кг маси тіла-день, її можна вводити одноразово або у виді розділеної загальної дози.

Сполуки формули (I) можна одержати загальними способами одержання.

[Загальний спосіб одержання]

[Схема реакцій 1]



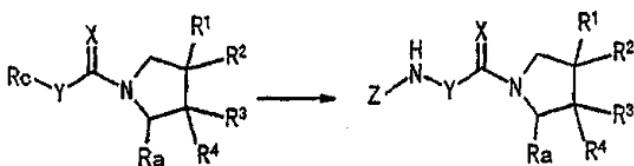
де X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 та R^4 мають зазначені вище значення, Ra представляє ціаногрупу, амінокарбонільну групу або алкоксикарбонільну групу і Rb представляє захисну групу аміногрупи.

Видалення захисної групи можна проводити способом, описаним у Protective Groups in Organic Synthesis by Theodora W. Greene and Peter G. M. Wilts.

Наприклад, сполука, у якій Rb представляє групу, яку потрібно видалити кислотою (наприклад, трет-бутоксикарбонільну групу, тритильну групу або о-нітробензолсульфенільну групу), можна звільнити від захисної групи з використанням кислоти, такої як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, трифтороцтова кислота, п-толуолсульфонова кислота або метансульфонова кислота. У цьому випадку видалення захисної групи можна проводити з використанням кислоти, яку розбавляють або розчиняють в

органічному розчиннику або воді. Реакцію можна проводити при температурі від -50 до 50°C. Прикладами органічного розчинника є етанол, метанол, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, дихлорметан, хлороформ та 1,2-дихлоретан. Крім того, наприклад, сполука, у якій Rb представляє групу, яку потрібно видалити гідрогенізом (наприклад, бензилоксикарбонільну групу), можна видалити гідрогенізом з використанням металевого каталізатора (наприклад, паладію). Розчинник, що використовують, включає інертний у реакції розчинник (наприклад, етанол, метанол, тетрагідрофуран або етилацетат). Реакцію можна проводити при температурі від 0 до 100°C. Крім того, дану взаємодію можна також проводити з використанням газоподібного водню або з використанням комбінації реагентів (наприклад, мурашина кислота-форміат амонію). Як інший приклад, сполука, у якій Rb представляє захисну групу, яку потрібно видалити основою (наприклад, флуоренілоксикарбонільна група), можна звільнити від захисної групи з використанням основи (наприклад, діетиламіну, піперидину, аміаку, гідроксиду натрію або карбонату калію). Ці основи можна використовувати безпосередньо або після розведення, розчинення або суспендування в розчиннику. У цьому випадку прикладами розчинника, що використовують, є вода, етанол, метанол, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, дихлорметан, хлороформ та 1,2-дихлоретан. Реакцію можна проводити при температурі від 0 до 100°C. Крім того, сполука, у якій Rb представляє групу, яку потрібно видалити металевим каталізатором (наприклад, алілоксикарбонільну групу), можна видалити з використанням, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію як каталізатора або реагента в інертному у реакції розчиннику (наприклад, дихлорметані, хлороформі або тетрагідрофурані). Реакцію можна проводити при температурі від 0 до 100°C.

[Схема реакцій 2]

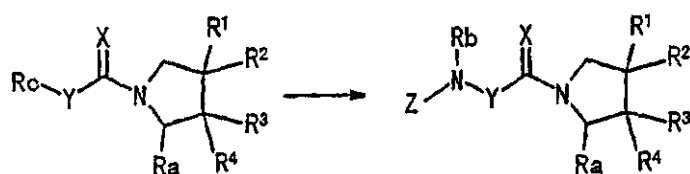


де X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ і Ra мають зазначені вище значення і Rс представляє відхідну групу (наприклад, атом галогену або сульфінатоксигрупу) або групу, здатну перетворитися у відхідну групу.

Наприклад, сполука, у якій Rс представляє відхідну групу (наприклад, атом хлору, атом бромі, атом йоду, метансульфонілоксигрупу або п-толуолсульфонілоксигрупу), можна піддати реакції заміщення з використанням первинного аміну (Z-NH₂) (наприклад, етиламіну, ізопропіламіну, трет-бутиламіну, бензиламіну, заміщеного бензиламіну, фенетиламіну, заміщеного фенетиламіну або 2-(заміщений піридиламіно)етиламіну). У цьому випадку амін можна використовувати у надлишковій кількості або, в альтернативному випадку, основу можна додати додатково. Прикладами основи, яку можна додати, є амін (наприклад, триетиламін або діізопропілетиламін) або неорганічна основа, наприклад, карбонат калію). Якщо необхідно, для прискорення реакції можна додати, наприклад, йодид натрію. Розчинник для реакції включає інертний у реакції розчинник, такий як N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан або хлороформ. Реакцію можна проводити при температурі від 0 до 100°C.

Прикладом групи, представленої Rс і здатної перетворитися у відхідну групу є гідроксильна група, у цьому випадку вищевказану реакцію можна проводити після хлорування, бромовання, йодування, метансульфонування, п-толуолсульфонування або тому подібне. Прикладами хлорування є спосіб з використанням тетрахлориду вуглецю та трифенілфосфіну, спосіб з використанням тіонілхлориду або оксихлориду фосфору і спосіб заміни відхідної групи на хлорид літію або тому подібне після утворення відхідної групи з тозилхлоридом і т.д. Ці реакції можна проводити з використанням інертного у реакції розчинника, такого як тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, хлороформ або N,N-диметилформамід, при температурі від -50 до 100°C. Прикладом бромовання є спосіб з використанням тетраброміду вуглецю і трифенілфосфіну. Цю реакцію можна проводити з використанням інертного у реакції розчинника, такого як тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, хлороформ або N,N-диметилформамід, при температурі від -50 до 50°C. Прикладом йодування є спосіб з використанням йоду, трифенілфосфіну та імідазолу. Цю реакцію можна проводити з використанням інертного у реакції розчинника, такого як тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, хлороформ або N,N-диметилформамід, при температурі від -50 до 100°C. Кожну з реакцій метансульфонування та п-толуолсульфонування проводять способом з використанням метансульфонілхлориду та п-толуолсульфонілхлориду, відповідно. У цих випадках можна, необов'язково, додати придатну основу. Прикладами основи, яку потрібно додати, є амін (наприклад, триетиламін або діізопропілетиламін) і неорганічна основа (наприклад, карбонат калію). Як розчинник реакції можна використовувати інертний у реакції розчинник (наприклад, N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, хлороформ або 1,2-дихлоретан) і реакцію можна проводити при температурі від -50 до 50°C.

[Схема реакцій 3]



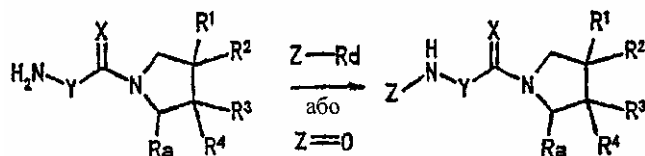
де X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, Ra, Rb і Re мають зазначені вище значення.

Наприклад, сполука, у якій Rс представляє відхідну групу (наприклад, атом хлору, атом бромі, атом

йоду, метансульфонілоксигрупу або п-толуолсульфонілоксигрупу), можна піддати реакції заміщення з використанням сполуки, представленої Z-NH-Rb (де Z і Rb мають зазначені вище значення). У цьому випадку як основу можна використовувати, наприклад, гідрид натрію, трет-бутоксид калію, н-бутиллітій або діізопропіламін літію. Як розчинник можна використовувати N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран або діоксан. Реакцію можна проводити при температурі від -50 до 50°C.

Прикладом групи, представленої Rс, здатної перетворитися у відхідну групу є гідроксильна група. У цьому випадку вищевказану реакцію можна проводити після хлорування, бромовання, йодування, метансульфонування або п-толуолсульфонування, як ілюстровано в схемі реакцій 2.

[Схема реакцій 4]

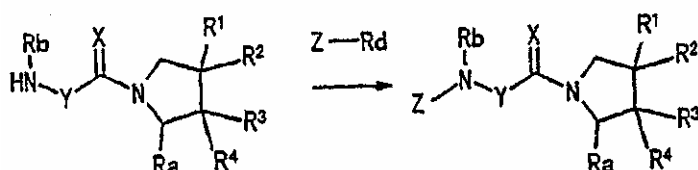


де X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ і Ra мають зазначені вище значення, і Rd представляє відхідну групу таку як атом галогену або сульфонілоксигрупу.

Коли використовують Z-Rd, аміногрупу сполуки можна піддати реакції з Z-Rd для одержання цільової сполуки. Наприклад, сполука, у якій Rd представляє атом хлору, атом бром, атом йоду, метансульфонілоксигрупу, п-толуолсульфонілоксигрупу або тому подібне, можна піддати реакції з аміногрупою сполуки в присутності придатної основи. Прикладами основи, яку потрібно додати, є аміни (наприклад, триетиламін або діізопропілетиламін) і неорганічні основи (наприклад, карбонат калію). Прикладами розчинника для реакції є N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран та діоксан. Реакцію можна проводити при температурі від 0 до 100°C.

Крім того, коли Z=O (альдегідна або кетонна сполука), реакцію можна проводити з використанням первинної аміногрупи речовини в умовах придатного способу відновлення. Спосіб відновлення, який потрібно використовувати, включає гідрювання з використанням відновника (наприклад, боргідриду натрію або ціаноборгідриду натрію) або паладію. Прикладами розчинника, який потрібно використовувати, є інертні у реакції розчинники (наприклад, етанол, метанол, тетрагідрофуран, діоксан або вода). Реакцію можна проводити при температурі від -20 до 100°C.

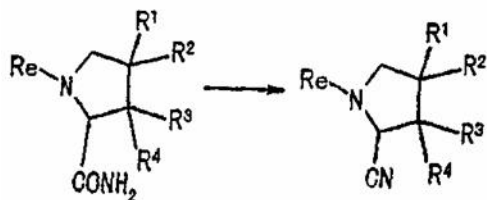
[Схема реакцій 5]



де X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, Ra, Rb і Rd мають зазначені вище значення.

Захищену аміногрупу сполуки піддають реакції з Z-Rd для одержання цільової сполуки. У цьому випадку реакцію можна проводити додаванням придатної основи, прикладами якої є гідрид натрію, трет-бутоксид калію, н-бутиллітій та діізопропіламін літію. Прикладами розчинника для реакції є N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран та діоксан. Реакцію можна проводити при температурі від -50 до 50°C.

[Схема реакцій 6]



де Re представляє -C(=X)-Y-NH-Z, -C(=X)-Y-N(Rb)-Z, -C(=X)-Y-Rc або Rb і R¹, R², R³, R⁴, X, Y, Z, Rb і Re мають зазначені вище значення.

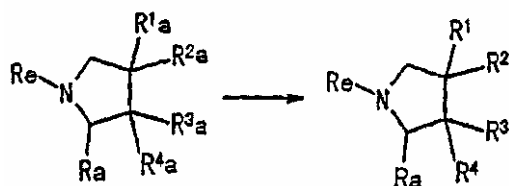
Амінокарбонільну групу можна перетворити у ціаногрупу загальною дегідратацією, прикладом якої є спосіб з використанням трифтороцтового ангідриду. Розчинник, який потрібно використовувати тут, включає розчинник, інертний у реакції, такий як дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, тетрагідрофуран, діоксан або N,N-диметилформамід. У цьому випадку, якщо необхідно, можна використовувати основу (наприклад, триетиламін, діізопропілетиламін, бікарбонат натрію або карбонат калію). Реакцію можна проводити при температурі від -50 до 50°C.

Іншим прикладом є спосіб з використанням оксихлориду фосфору. У цьому випадку розчинник, який потрібно використовувати тут, включає дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, тетрагідрофуран, діоксан або піридин. Їх можна використовувати окремо або у виді комбінації, щонайменше, двох таких розчинників. Дану реакцію можна проводити з додаванням імідазолу і т.п. при температурі від -50 до 50°C.

Ще одним прикладом є спосіб з використанням ціанурхлориду і N,N-диметилформаміду. У цьому

випадку розчинник, який потрібно використовувати тут, включає дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, тетрагідрофуран, діоксан або піридин. Їх можна використовувати окремо або у виді комбінації, щонайменше, двох таких розчинників. Дану реакцію можна проводити при температурі від -50 до 50°C.

[Схема реакцій 7]



де Re, R¹, R², R³, R⁴ і Ra мають значення, зазначені вище, і R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} є такими самими, як R¹, R², R³, R⁴, відповідно, або групами, здатними перетворитися у R¹, R², R³, R⁴, відповідно.

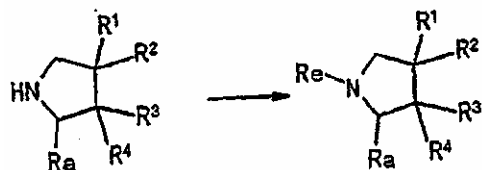
Прикладом модифікації кільця піролідину є перетворення замісника(ів). Наприклад, сполуку, у якій один з R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} та R^{4a} представляє гідроксильну групу, піддають галогенуванню, одержуючи при цьому фторсполуку, хлорсполуку або бромсполуку або тому подібне. Докладно, прикладами фторування є способи з використанням трифториду діетиламіносірки, трифториду диметилсірки і т.д. Ці реакції починають при температурі від -78°C до кімнатної температури і проводять з підтримкою температури від кімнатної температури до 50°C з використанням інертного у реакції розчинника, такого як тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан або толуол. Іншим прикладом фторування є спосіб перетворення гідроксильної групи у відхідну групу з наступним перетворенням в атом фтору. Перетворення у відхідну групу проводять таким самим способом, як ілюструється у схемі реакцій 2. Після перетворення у відхідну групу спосіб перетворення в атом фтору включає способи взаємодії з фторидом тетрабутиламонію, фторидом цезію або тому подібне. Ці способи можна проводити з використанням інертного у реакції розчинника, такого як тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, хлороформ, N,N-диметилформамід або вода, при температурі від -50 до 100°C.

Прикладами хлорування є способи з використанням тетрахлориду вуглецю та трифенілфосфіну, спосіб з використанням тіонілхлориду та оксихлориду фосфору і спосіб перетворення у відхідну групу з використанням тозилхлориду і тому подібне та заміною її хлоридом літію і т.д. Ці реакції можна проводити з використанням інертного у реакції розчинника, такого як тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, хлороформ та N,N-диметилформамід, при температурі від -50 до 100°C.

Ще одним прикладом є спосіб стеричної інверсії гідроксильної групи, прикладом якого є реакція Міцунобу. У цій реакції гідроксильну групу піддають взаємодії з діетилазодикарбоксилатом, трифенілфосфіном і карбоною кислотою, такою як оцтова кислота, з одержанням стерично інвертованого складного ефіру, який потім гідролізують з утворенням інвертованої гідроксильної групи. Цю реакцію проводять з використанням інертного у реакції розчинника, такого як тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, хлороформ або N,N-диметилформамід, при температурі від -50 до 50°C.

Сполуку, у якій R¹ і R² або R³ і R⁴ разом утворюють оксо, можна синтезувати окислюванням з використанням сполуки, у якій один з R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} і R^{4a} представляє гідроксильну групу. Прикладами способів окислювання є спосіб з використанням хроматного окислювача (наприклад, хлорхромату піридинію або дихромату піридинію) і спосіб окислювання ДМСО з використанням активуючих агентів (наприклад, диметилсульфоксиду та оксалилхлориду). Наприклад, реакцію з використанням хлорхромату піридинію можна проводити з використанням інертного у реакції розчинника, такого як дихлорметан, хлороформ, N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран або діоксан, при температурі від 0 до 50°C.

[Схема реакцій 8]



де R¹, R², R³, R⁴, Re і Ra мають значення, зазначені вище.

Похідне 1H-піролідину або його сіль піддають конденсації з одержанням амідної сполуки, тіоамідної сполуки або карбаматної сполуки. Наприклад, амідування можна проводити з використанням ацилгалогеніду (наприклад, ацилхлориду або ацилброміду) в інертному у реакції розчиннику, такому як дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, тетрагідрофуран, діоксан, толуол або етилацетат. У цьому випадку можна використовувати основу, прикладами якої є аміни (наприклад, триетиламін або діізопропілетиламін), солі органічних кислот (наприклад, 2-етилгексаноат натрію або 2-етилгексаноат калію) і неорганічні основи (наприклад, карбонат калію). Ці реакції можна проводити при температурі від -50 до 100°C. Інакше, амідування можна проводити з використанням активуючого складного ефіру, такого як 1-бензотриазоловий ефір або сукцинімідоловий ефір, у розчиннику для реакції (наприклад, дихлорметані, хлороформі, 1,2-дихлоретані, N,N-диметилформаміді, тетрагідрофурані, діоксані, толуолі або етилацетаті). Реакцію можна проводити при температурі від -50 до 50°C.

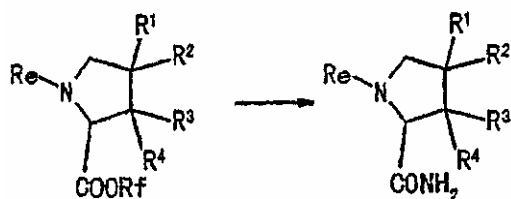
Ще одне амідування можна проводити з використанням карбонової кислоти та конденсуючого агента для дегідратації. Прикладами конденсуючого агента для дегідратації є гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду, дициклогексилкарбодіімід, дифенілфосфорилазид і карбонілдіімідазол. Якщо необхідно, можна використовувати активуючий агент (наприклад, 1-гідроксибензотриазол або

гідроксисукцинімід). Прикладами розчинника для реакції є дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорметан, N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, діоксан, толуол та етилацетат. У цьому випадку можна використовувати основу, прикладами якої є аміни (наприклад, триетиламін або діізопропілетиламін), солі органічних кислот (наприклад, 2-етилгексаноат натрію або 2-етилгексаноат калію) і неорганічні основи (наприклад, карбонат калію). Реакцію можна проводити при температурі від -50 до 50°C.

Крім того, амідування можна проводити, наприклад, з використанням змішаного ангідриду кислот, одержаного з карбонової кислоти і хлоркарбоксилатного ефіру. Розчинник для реакції включає інертні у реакції розчинники, такі як тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, хлороформ, N,N-диметилформамід, толуол або етилацетат. У цьому випадку можна використовувати основу, прикладами якої є аміни (наприклад, триетиламін або діізопропілетиламін), солі органічних кислот (наприклад, 2-етилгексаноат натрію або 2-етилгексаноат калію) і неорганічні основи (наприклад, карбонат калію). Реакцію можна проводити при температурі від -50 до 50°C.

Захист аміногрупи можна проводити з використанням ди-трет-бутилдикарбоксилату, бензилоксикарбонілхлориду або флуоренілметоксикарбонілхлориду в присутності придатної основи. Прикладами основи є аміни (наприклад, триетиламін або діізопропілетиламін) і неорганічні основи (наприклад, карбонат калію). Розчинники для цих реакцій включають інертні для реакції розчинники, такі як тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, хлороформ, N,N-диметилформамід, толуол, етилацетат або вода. Ці реакції можна проводити при температурі від -50 до 50°C.

[Схема реакцій 9]



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і Re мають значення, зазначені вище, і Rf представляє атом водню, нижчу алкільну групу, бензильну групу, алільну групу і т.д.

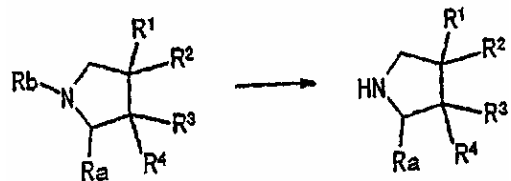
Способом одержання є перетворення карбоксильної групи, її солі або її ефіру в амінокарбонільну групу. Коли використовують сполуку, у якій $COORf$ представляє карбоксильну групу або її сіль, для синтезу можна використовувати аміак у звичайних умовах амідування. Прикладом амідування є спосіб перетворення карбоксильної групи або її солі у хлорангідрид кислоти з використанням тіонілхлориду, оксихлориду фосфору або оксалілхлориду з наступною конденсацією з аміаком. Прикладами розчинника у цих реакціях є інертні у реакції розчинники, такі як тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, N,N-диметилформамід, толуол або етилацетат. Ці реакції можна проводити при температурі від -50 до 50°C.

Іншим прикладом амідування є спосіб з використанням конденсуючого агента для дегідратації та аміаку. У цій реакції використовують конденсуючий агент такий як гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду, дициклогексилкарбодіімід, дифенілфосфорилазид або карбонілдіімідазол. Якщо необхідно, можна додати активуючий агент (наприклад, 1-гідроксибензотриазол або гідроксисукцинімід). Прикладами розчинника в цих реакціях є інертні у реакції розчинники, такі як тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, N,N-диметилформамід, толуол, етилацетат або ацетонітрил. Ці реакції можна проводити при температурі від -50 до 50°C.

Ще одним прикладом амідування є спосіб з використанням змішаного ангідриду кислот (одержаного з карбонової кислоти і хлоркарбонатного ефіру) та аміаку. Прикладами розчинника у реакції є інертні у реакції розчинники, такі як тетрагідрофуран, діоксан, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, N,N-диметилформамід, толуол або етилацетат. Ці реакції можна проводити при температурі від -50 до 50°C.

Перетворення $COORf$ (який є складним ефіром) сполуки в амінокарбонільну групу можна проводити прямою реакцією з аміаком або можна проводити перетворенням ефіру у карбонову кислоту або її сіль з наступним перетворенням карбонової кислоти в амінокарбонільну групу за вищевказаним способом. Перетворення ефіру в карбонову кислоту або її сіль проводять за способом, описаним в *Protective Groups in Organic Synthesis* by Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts. Перетворення прямою реакцією з аміаком проводять з використанням газоподібного аміаку або водного аміаку в розчиннику (наприклад, воді, метанолі, етанолі, тетрагідрофурані, діоксані, дихлорметані, хлороформі, N,N-диметилформаміді або толуолі) або без розчинника при температурі від 0 до 100°C і, якщо необхідно, з герметизацією для запобігання випару аміаку.

[Схема реакцій 10]



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ra і Rb мають значення, зазначені вище.

Rb (яка є захисною групою аміногрупи) можна видалити, наприклад, способом, описаним у схемі реакцій 1. Амін, що утворився, можна одержати у вигляді основи або солі з кислотою. Прикладами придатної кислоти, яку потрібно використовувати, є хлористоводнева кислота, сірчана кислота,

трифтороцтова кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота та оцтова кислота.

Даний винахід ілюструється більш докладно наступними посилальними прикладами, прикладами та експериментами, однак, винахід не обмежується ними.

Посилальний приклад 1

Синтез (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідін-2-карбонової кислоти

Відповідно до Tetrahedron Letter 39(10), 1169-1172 (1998), зазначену у заголовку сполуку (4,5г), яка є сполукою прикладу 1(1), одержують з метил-(2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксипіролідін-2-карбоксилату (6,8г) за дві стадії.

Посилальний приклад 2

Синтез (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідін-2-карбонової кислоти

Відповідно до Tetrahedron Letter 39(10), 1169-1172 (1998), зазначену у заголовку сполуку (370мг), яка є сполукою прикладу 3(1), одержують з метил-(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксипіролідін-2-карбоксилату (500мг) за дві стадії.

Посилальний приклад 3

Синтез (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксипіролідину

У діоксані (50мл) суспендують (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксипіролідін-2-карбонову кислоту (2,31г) і моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (1,51г) і потім при охолодженні льодом додають гідрохлорид 1-(3,3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (2,11г) і 25% водний аміак (0,68мл). Температуру поступово підвищують до кімнатної температури, і потім суміш перемішують протягом ночі. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску і залишок, що утворився, очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний агент; хлороформ:метанол=100:3-100:7), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (2,19г) у вигляді безбарвного порошку.

Приклад 1

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл-2-ціано-4-фторпіролідину]

(1) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідину

В ацетонітрилі (50мл) розчиняють (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідін-2-карбонову кислоту (4,5г), одержану у посилальному прикладі 1, потім при охолодженні льодом додають моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (3,6г) і гідрохлорид 1-(3,3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (4,5г). Температуру поступово підвищують, і потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин знову проохолоджують льодом, додають 25% водний аміак (5мл) і перемішування продовжують при охолодженні льодом протягом 30хв, потім при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційного розчину додають ацетонітрил (50мл) і нерозчинну речовину видаляють фільтруванням. Фільтрат концентрують при зниженому тиску та очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; гексан:етилацетат=4:1-1:5). До залишку, що утворився, додають гексан, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (4,2г) у вигляді безбарвного порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 255 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 231 ([M-H]⁻).

(2) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-4-фторпіролідину

У суміші 4М хлористоводнева кислота - діоксан (45мл) суспендують (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідін (4,2г), і після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. До залишку додають толуол (50мл) з наступним подальшим концентруванням при зниженому тиску. Це повторюють 3 рази, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (3,1г) у вигляді безбарвного порошку. Цей проміжний продукт використовують для наступної реакції без очищення.

(3) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідину

У суміші тетрагідрофуран (40мл) - N,N-диметилформамід (10мл) розчиняють гідрохлорид (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-4-фторпіролідину (2,4г) та (2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентанову кислоту (5,1г) і потім при охолодженні льодом додають моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (2,6г), гідрохлорид 1-(3,3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (3,3г) і діізопропілетиламін (2,5мл), і температуру поступово підвищують з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрують при зниженому тиску і до залишку, що утворився, додають воду. Порошок, що утворився, відфільтровують та очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; гексан:етилацетат=4:1-1:4), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (6,9г) у вигляді біло-жовтої аморфної речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 490 ([M+Na]⁺).

4) Синтез (2S,4S)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідину

У тетрагідрофурани (70мл) розчиняють (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідін (6,9г) і при охолодженні льодом додають трифтороцтовий ангідрид (4,0мл) з наступним перемішуванням при охолодженні льодом протягом 1,5 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; гексан:етилацетат=8:1-3:2), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (6,2г) у вигляді біло-жовтої аморфної речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 472 ([M+Na]⁺).

(5) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

У 1,2-дихлоретані (90мл) розчиняють (2S,4S)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідін (6,2г) і після додавання діетиламіну (10мл) перемішування продовжують при охолодженні льодом протягом 30 хвилин і потім при кімнатній температурі протягом 5 годин. Розчин концентрують при зниженому тиску, і залишок розчиняють у суміші діетилового ефіру (100мл), тетрагідрофурану (50мл) і хлороформу (50мл) і потім при охолодженні льодом додають суміш 4М хлористоводнева кислота - діоксан (4,0мл). Сіль, що утворилася, відфільтровують і промивають діетиловим ефіром. Порошок, що утворився, очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; хлороформ:метанол: 25% водний аміак = 40:1:0,1-25:1:0,1). Залишок, що утворився, розчиняють у

хлороформі і після додавання при охолодженні льодом суміші 4М хлористоводнева кислота - діоксан (4,0мл) сіль, що утворилася, відфільтровують, промивають хлороформом і сушать при зниженому тиску, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (2,9г) у вигляді безбарвного порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 258 $[(M+H)]^+$, 250 $[(M+Na)]^+$, (ESI негатив.) m/z: 262 $[(M+Cl)]^-$.

1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 500МГц) δ : 8,59 (3H, ш.с), 5,54 (1H, ш.д, J=52,1Гц), 5,06 (1H, д, J=9,4Гц), 4,07-3,77 (3H, м), 2,55-2,34 (2H, м), 1,88 (1H, м), 1,61 (1H, м), 1,17 (1H, м), 0,94 (3H, д, J=6,7Гц), 0,88 (3H, т, J=7,3Гц).

Приклад 2

Синтез гідробромиду (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

В етанолі (1мл) розчиняють (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідін (0,5г), одержаний у прикладі 1, і розчин додають до охолодженого льодом розчину в етанолі (2мл) 48% бромистоводневу кислоту (0,26мл). Далі додають етанол (2мл) та пентан (3мл) і суміш перемішують і осаджені кристали відфільтровують. Кристали, що утворилися, розчиняють у метанолі (1,75мл) і додають до охолодженого льодом 2-пропанолу (14мл). До цього додають пентан (3,5мл) з наступним перемішуванням. Осаджені кристали відфільтровують, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,28г) у вигляді безбарвного порошку.

Аналіз: обчислений для $C_{11}H_{18}FN_3O \cdot HBr$: С, 42,87; Н, 6,21; N, 13,63; Br, 25,93; F, 6,16. Знайдено: С, 42,98; Н, 6,26; N, 13,54; Br, 25,85; F, 6,15.

Приклад 3

Синтез гідрохлориду (2S,4R)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(1), зазначену у заголовку сполуку (270мг) одержують у вигляді безбарвної смолистої речовини з (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідін-2-карбонової кислоти (370мг), одержаної у посилальному прикладі 2.

МС (ESI позитив.) m/z: 255 $[(M+Na)]^+$, (ESI негатив.) m/z: 231 $[(M-H)]^-$.

(2) Синтез (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідину

У суміші 4М хлористоводнева кислота - діоксан (3мл) суспендують (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідін (260мг) і після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. До залишку додають хлороформ (10мл) з наступним подальшим концентруванням при зниженому тиску. Процедуру повторюють 3 рази. Залишок, що утворився, (2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентанову кислоту (400мг), розчиняють у N,N-диметилформаміді (5мл) і потім при охолодженні льодом додають моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (210мг), гідрохлорид 1-(3,3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (260мг) і діізопропілетиламін (0,20мл). Температуру поступово підвищують, і потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розчиняють у воді та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають послідовно 0,1М водним розчином хлористоводневої кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над безводним сульфатом натрію і після видалення осушувального агента фільтруванням концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=1:1-1:4), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (450мг) безбарвної аморфної речовини. МС (ESI позитив.) m/z: 490 $[(M+Na)]^+$.

(3) Синтез (2S,4R)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(4), зазначену у заголовку сполуку (330мг) одержують у вигляді біло-жовтої аморфної речовини з (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідину (440мг).

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

(4) Синтез гідрохлориду (2S,4R)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(5), зазначену у заголовку сполуку (60мг) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S,4R)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідину (320мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 228 $[(M+H)]^+$, 250 $[(M+Na)]^+$, (ESI негатив.) m/z: 262 $[(M+Cl)]^-$.

Приклад 4

Синтез малеату (2S,4S)-2-ціано-1-[2-[(5-нітропіридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетил-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-бромацетил-4-фторпіролідину

У тетрагідрофурані (10мл) суспендують гідрохлорид (2S,4S)-2-амінокарбоніл-4-фторпіролідину (650мг), одержаного у прикладі 1(2), потім при охолодженні льодом додають 2-етилгексаноат калію (1,6г) з наступним перемішуванням протягом години. При охолодженні льодом додають бромацетилбромід (0,37мл), і перемішування продовжують з охолодженням льодом протягом 30 хвилин і при кімнатній температурі протягом години. До реакційного розчину додають суміш хлороформ-метанол (10:1, 50мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Осаджену сіль відфільтровують, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; хлороформ-метанол=40:1-35:1), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (570мг) у вигляді білої аморфної речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 275 $[(M+Na)]^+$, 277 $[(M+Na)]^+$.

(2) Синтез (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину

У тетрагідрофурані (6мл) розчиняють (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-бромацетил-4-фторпіролідін (560мг) і потім при охолодженні льодом додають трифтороцетний ангідрид (0,62мл) з наступним перемішуванням при охолодженні льодом протягом години. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; хлороформ:метанол=50:1-30:1), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (540мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

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

(3) Синтез малеату (2S,4S)-2-ціано-1-[2-[(5-нітропіридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетил-4-фторпіролідину

У тетрагідрофурані (10мл) розчиняють 2-(2-аміноетиламіно)-5-нітропіридин (580мг) і потім при

охолодженні льодом додають розчин (2,5мл) у тетрагідрофурані (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (250мг). Температуру поступово підвищують і потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрують при зниженому тиску і залишок, що утворився, очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; хлороформ:метанол=50:1-25:1). Залишок, що утворився, розчиняють в етанолі (1мл) і потім додають розчин (1мл) в етанолі maleїнової кислоти (52мг). До реакційного розчину додають діетиловий ефір, і після видалення супернатанта осад промивають діетиловим ефіром. Залишок сушать при зниженому тиску, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (160мг) у вигляді жовтого порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 337 ([M+H]⁺), 359 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 335 ([M-H]⁻).

Приклад 5

Синтез maleату (2S,4S)-2-ціано-1-[2-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетил-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 4(3), зазначену у заголовку сполуку (70мг) одержують у вигляді безбарвного порошку з 2-(2-аміноетиламіно)-5-ціанопіридину (520мг) і (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (250мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 317 ([M+H]⁺), 339 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 315 ([M-H]⁻).

Приклад 6

Синтез гідрохлориду (2S,4R)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл-2-ціано-4-метоксипіролідину

(1) Синтез метил-(2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксипіролідин-2-карбоксилату

У суміші N,N-диметилформамід (4мл) - дихлорметан (1мл) розчиняють метил-(2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідоксипіролідин-2-карбоксилат (400мг) і метилйодид (0,12мл) і потім при охолодженні льодом додають 65% гідрид натрію (маслянистий, 60мг). Температуру поступово підвищують до кімнатної температури, і потім суміш перемішують протягом ночі. Реакційну суміш розчиняють у насиченому водному розчині бікарбонату натрію та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу послідовно промивають 5% водним розчином тіосульфату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над безводним сульфатом натрію і після видалення осушувального агента концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; гексан:етилацетат-8:1-4:1), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (330мг) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 282 ([M+Na]⁺).

(2) Синтез (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксипіролідин-2-карбонової кислоти

В ацетонітрилі (3мл) розчиняють метил-(2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксипіролідин-2-карбоксилат (330мг), при охолодженні льодом додають 1М водний розчин гідроксиду літію (1,5мл) і перемішування продовжують при охолодженні льодом протягом 30хв і потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Далі, додають 1М водний розчин гідроксиду літію (0,8мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом години. Реакційний розчин розчиняють у насиченому водному розчині хлориду натрію і після підкислення розчину 1М водним розчином хлористоводневої кислоти (4мл) екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над безводним сульфатом натрію і після видалення осушувального агента фільтруванням концентрують при зниженому тиску, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної смолистої речовини. Цей проміжний продукт використовують для наступної реакції без очищення.

(3) Синтез (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксипіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(1), зазначену у заголовку сполуку (260мг) одержують у вигляді безбарвної смолистої речовини з (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксипіролідин-2-карбонової кислоти (330мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 267 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 243 ([M-H]⁻).

(4) Синтез (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-метоксипіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 3(2), зазначену у заголовку сполуку (400мг) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксипіролідину (250мг). МС (ESI позитив.) m/z: 502 ([M+Na]⁺).

(5) Синтез (2S,4R)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-метоксипіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(4), зазначену у заголовку сполуку (260мг) одержують у вигляді блідо-жовтої аморфної речовини з (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-метоксипіролідину (390мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 484 ([M+Na]⁺).

(6) Синтез гідрохлориду (2S,4R)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-метоксипіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(5), зазначену у заголовку сполуку (70мг) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S,4R)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-метоксипіролідину (250мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 240 ([M+H]⁺), 262 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 274 ([M+Cl]⁻).

Приклад 7

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-метоксипіролідину

(1) Синтез метил-(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксипіролідин-2-карбоксилату

За способом, аналогічним способу прикладу 6(1), зазначену у заголовку сполуку (360мг) одержують у вигляді безбарвної маслянистої речовини з метил-(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідоксипіролідин-2-карбоксилату (400мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 282 ([M+Na]⁺).

(2) Синтез (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксипіролідин-2-карбонової кислоти

За способом, аналогічним способу прикладу 6(2), зазначену у заголовку сполуку (310мг) одержують у вигляді безбарвної твердої речовини з метил-(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксипіролідин-2-карбоксилату (350мг). Цей проміжний продукт використовують у наступній реакції без очищення.

(3) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксипіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(1), зазначену у заголовку сполуку (290мг) одержують у

вигляді безбарвної смолистої речовини з (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксипіролідін-2-карбонової кислоти (310мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 267 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 243 ([M+H]⁻).

(4) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-метоксипіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 3(2), зазначену у заголовку сполуку (450мг) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксипіролідину (280мг). МС (ESI позитив.) m/z: 502 ([M+Na]⁺).

(5) Синтез (2S,4S)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-метоксипіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(4), зазначену у заголовку сполуку (330мг) одержують у вигляді блідо-жовтої аморфної речовини з (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-метоксипіролідину (440мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 484 ([M+Na]⁺).

(6) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-метоксипіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(5), зазначену у заголовку сполуку (150мг) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S,4S)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-метоксипіролідину (250мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 240 ([M+H]⁺), 262 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 274 ([M+Cl]⁻).

Приклад 8

Синтез гідрохлориду (2S,4R)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-гідроксипіролідину

(1) Синтез (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-гідроксипіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 3(2), зазначену у заголовку сполуку (1,30г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(амінокарбоніл)-4-гідроксипіролідину (0,96г).

МС (ESI позитив.) m/z: 488 ([M+Na]⁺).

(2) Синтез (2S,4R)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-гідроксипіролідину

У тетрагідрофурані (30мл) розчиняють (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-гідроксипіролідін (1,06г) і при охолодженні льодом додають трифтороцтовий ангідрид (0,72мл). Після перемішування при тій самій температурі протягом години реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. До залишку, що утворився, додають метанол (10мл) і концентрують при зниженому тиску. Цю процедуру повторюють ще раз, потім додають метанол (10мл) з наступним перемішуванням протягом ночі. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску і залишок, що утворився, очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; гексан:етилацетат=1:3), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,69г) у вигляді безбарвної аморфної речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 470 ([M+Na]⁺).

(3) Синтез гідрохлориду (2S,4R)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-гідроксипіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(5), зазначену у заголовку сполуку (41мг) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S,4R)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-гідроксипіролідину (151мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 248 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 260 ([M+Cl]⁻).

Приклад 9

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-гідроксипіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-4-ацетокси-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]піролідину

У тетрагідрофурані (5мл) розчиняють (2S,4R)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-гідроксипіролідін (200мг), одержаний у прикладі 8(2), і трифенілфосфін (258мг) і потім при охолодженні льодом додають оцтову кислоту (0,05мл) і діетилазодикарбоксилат (40% розчин у толуолі, 0,47мл). Температуру підвищують до кімнатної температури, і потім суміш перемішують протягом ночі. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску, і залишок, що утворився, очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; гексан:етилацетат=3:2-1:1), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (135мг) у вигляді безбарвної аморфної речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 512 ([M+Na]⁺).

(2) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-гідроксипіролідину

У метанолі (1,6мл) розчиняють (2S,4S)-4-ацетокси-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]піролідін (115мг) і потім при кімнатній температурі додають діетиламін (0,4мл) з наступним перемішуванням при тій самій температурі протягом 9 годин. За методикою очищення, подібною до процедури прикладу 1(5), зазначену у заголовку сполуку (28мг) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 226 ([M+H]⁺), 248 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 260 ([M+Cl]⁻).

Приклад 10

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-4-хлор-2-ціанопіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-4-хлор-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]піролідину

У суміші дихлорметан (2мл) - тетрахлорид вуглецю (2мл) розчиняють (2S,4R)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-гідроксипіролідін (200мг), одержаний у прикладі 8(2), і потім додають трифенілфосфін (234мг) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційного розчину додають етанол (0,5мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску і залишок, що утворився, очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник;

гексан:етилацетат=1:1-2:3), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (126мг) у вигляді безбарвної аморфної речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 488 ([M+Na]⁺).

(2) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-4-хлор-2-ціанопіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(5), зазначену у заголовку сполуку (32мг) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S,4S)-4-хлор-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]піролідину (100мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 266 ([M+Na]⁺).

Приклад 11

Синтез трифторацетату (2S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-оксопіролідину

(1) Синтез (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-гідроксипіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 3(2), зазначену у заголовку сполуку (260мг) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксипіролідину (276мг), одержаного у посиляльному прикладі 3, і (2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентанової кислоти (290мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 366 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 342 ([M-H]⁻).

(2) Синтез (2S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-оксопіролідину

У дихлорметані (10мл) розчиняють (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-гідроксипіролідин (250мг) і потім додають молекулярні сита 4А (1,5г), хлорхромат піридину (235мг) та оцтову кислоту (0,07мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційний розчин безпосередньо очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; гексан:етилацетат=1:1-1: 3), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (180мг) у вигляді коричневої аморфної сполуки.

МС (ESI позитив.) m/z: 364 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 340 ([M-H]⁻).

(3) Синтез (2S)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-оксопіролідину

У тетрагідрофурані (10мл) розчиняють (2S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-оксопіролідин (168мг) і після охолодження льодом додають трифтороцтовий ангідрид (0,21мл) і діізопропілетиламін (0,51мл) з наступним перемішуванням при охолодженні льодом протягом години. Реакційний розчин розбавляють етилацетатом (100мл) і промивають послідовно водою, 10% водним розчином бісульфату калію, водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію і органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію. Після видалення осушувального агента фільтруванням розчинник випарюють при зниженому тиску, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (174мг) у вигляді коричневої аморфної речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 346 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 322 ([M-H]⁻).

(4) Синтез трифторацетату (2S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-оксопіролідину

В охолодженій льодом трифтороцтової кислоті (0,5мл) розчиняють (2S)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-оксопіролідин (91мг) і після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 хвилин розчинник випарюють при зниженому тиску. До залишку додають діізопропіловий ефір (10мл) і відстояну рідину видаляють. До залишку знову додають діізопропіловий ефір (10мл) і нерозчинну речовину відфільтровують, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (76мг) у вигляді коричневої твердої речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 246 ([M+Na]⁺).

Приклад 12

Синтез (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-3-гідроксипіролідину

(1) Синтез (2S,3S)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-гідроксипіролідину

За способом, аналогічним способу посиляльного прикладу 3, зазначену у заголовку сполуку (3,19г) одержують у вигляді безбарвної твердої речовини з (2S,3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-гідроксипіролідин-2-карбонової кислоти (3,47г).

МС (ESI позитив.) m/z: 253 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 229 ([M-H]⁻).

(2) Синтез гідрохлориду (2S,3S)-2-(амінокарбоніл)-3-гідроксипіролідину

За способом, аналогічним способу посиляльного прикладу 1(2), зазначену у заголовку сполуку одержують з (2S,3S)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-гідроксипіролідину (1,11г). Цей проміжний продукт використовують для наступної реакції без очищення.

(3) Синтез (2S,3S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-3-гідроксипіролідину

У дихлорметані (20мл) суспендують (2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентанову кислоту (1,87г) і потім додають тіонілхлорид (3,81мл) з наступним кип'ятінням зі зворотним холодильником протягом 20 хвилин. Розчинник випарюють при зниженому тиску, до залишку додають толуол (20мл) і розчинник випарюють при зниженому тиску. Цю процедуру повторюють ще раз, одержуючи при цьому неочищений хлорангідрид кислоти. У N,N-диметилформаміді (20мл) розчиняють гідрохлорид (2S,3S)-2-(амінокарбоніл)-3-гідроксипіролідину, одержаний вище у (2), і додають діізопропілетиламін (1,00мл) з наступним охолодженням льодом. До цього розчину додають по краплях розчин (10мл) у N,N-диметилформаміді хлорангідриду кислоти, що раніше утворився, з наступним перемішуванням з охолодженням льодом протягом 20 хвилин. Реакційний розчин розбавляють етилацетатом (100мл) і послідовно промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію та органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію. Після видалення осушувального агента фільтруванням розчинник випарюють при зниженому тиску і залишок, що утворився, очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; хлороформ:метанол=100:2-100:5), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (1,08г) у вигляді безбарвної аморфної речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 488 ([M+Na]⁺).

(4) Синтез (2S,3S)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-3-гідроксипіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 8(2), зазначену у заголовку сполуку (795мг) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з (2S,3S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-3-гідроксипіролідину (920мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 470 ([M+Na]⁺).

(5) Синтез (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-3-гідроксипіролідину

У метанолі (1,8мл) розчиняють (2S,3S)-2-ціано-1-[(2S,3S)-2-(флуоренілметоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-3-гідроксипіролідін (415мг) і потім додають діетиламін (0,4мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчин концентрують при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; хлороформ:метанол:25% водний розчин аміаку = 40:1:0,1-25:1:0,1), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (185мг) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 248 ([M+Na]⁺).

Приклад 13

Синтез трифторацетату (2S,3R)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-3-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-2-ціано-3-гідроксипіролідину

У дихлорметані (5мл) розчиняють (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-3-гідроксипіролідін (170мг), одержаний у прикладі 12(5), і потім при охолодженні льодом додають ди-трет-бутилдикарбоксилат (198мг) і діізопропілетиламін (0,158мл) з наступним витримуванням суміші при 5°C протягом 2 днів. Розчин концентрують при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; гексан:етилацетат=1:1), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (173мг) у вигляді безбарвної аморфної речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 348 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 324 ([M-H]⁻).

(2) Синтез (2S,3R)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-2-ціано-3-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 54, зазначену у заголовку сполуку (65мг) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з (2S,3S)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-2-ціано-3-гідроксипіролідину (168мг).

МС (ESI позитив.) m/z: 350 ([M+Na]⁺).

(3) Синтез трифторацетату (2S,3R)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-3-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 11(4), зазначену у заголовку сполуку (32мг) одержують у вигляді жовтого порошку з (2S,3R)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-2-ціано-3-фторпіролідину (62мг). МС (ESI позитив.) m/z: 250 ([M+Na]⁺).

Приклад 14

Синтез гідрохлориду (2S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4,4-дифторпіролідину

(1) Синтез (2S)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4,4-дифторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(1), зазначену у заголовку сполуку (2,8г) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4,4-дифторпіролідін-2-карбонової кислоти (3,2г).

МС (ESI позитив.) m/z: 273 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 249 ([M-H]⁻)

(2) Синтез гідрохлориду (2S)-2-(амінокарбоніл)-4,4-дифторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(2), зазначену у заголовку сполуку (3,9г) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4,4-дифторпіролідину (5,4г).

МС (ESI позитив.) m/z: 149 ([M-H]⁻), 185 ([M+Cl]⁺).

(3) Синтез (2S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4,4-дифторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (1,0г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з гідрохлориду (2S)-2-(амінокарбоніл)-4,4-дифторпіролідину (0,56г) та (2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентанової кислоти (0,70г).

МС (ESI позитив.) m/z: 386 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 362 ([M-H]⁻).

(4) Синтез (2S)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4,4-дифторпіролідину

У N,N-диметилформаміді (2,5мл) розчиняють (2S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4,4-дифторпіролідін (0,90г) і потім додають ціанурхлорид (0,28г) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом години. Реакційний розчин розчиняють у воді та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу послідовно промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом натрію. Осушувальний агент видаляють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; гексан:етилацетат=20:1-4:1), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,76г) у вигляді безбарвної аморфної речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 368 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 344 ([M-H]⁻).

(5) Синтез (2S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4,4-дифторпіролідину

До (2S)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4,4-дифторпіролідину (0,56г) додають 2М водний розчин хлористоводневої кислоти (12мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. До розчину додають додатково 2М водний розчин хлористоводневої кислоти (6мл) і після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі водний розчин промивають етилацетатом. До водної фази додають 1М водний розчин гідроксиду натрію (35мл) і надлишкову кількість хлориду натрію і після перемішування суміш розчиняють у насиченому водному розчині бікарбонату натрію та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення осушувального агента фільтруванням фільтрат

концентрують при зниженому тиску, одержуючи при цьому (2S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4,4-дифторпіролідін, що потім розчиняють у діетиловому ефірі (20мл) з наступним додаванням при охолодженні льодом 4М хлористоводневої кислоти (розчин у етилацетаті, 0,50мл). Осаджену нерозчинну речовину відфільтровують, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,37г) у вигляді безбарвного порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 246 ([M+H]⁺), 268 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 244 ([M-H]⁻), 280 ([M+Cl]⁻).

Приклад 15

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S)-2-аміно-3-метилбутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (4,22г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з гідрохлориду (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-4-фторпіролідину (2,33г) та (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїлової кислоти (3,00г).

МС (ESI позитив.) m/z: 354 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 330 ([M-H]⁻).

(2) Синтез (2S,4S)-1-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

У N,N-диметилформаміді (16мл) розчиняють (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]-4-фторпіролідін (4,03г) і потім додають ціанурхлорид (1,35г) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом години. Реакційний розчин розчиняють у воді та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення осушувального агента фільтруванням фільтрат концентрують при зниженому тиску, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (3,49г) у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 336 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 312 ([M-H]⁻).

(3) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S)-2-аміно-3-метилбутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

У метанолі (11мл) розчиняють (2S,4S)-1-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідін (1,70г) і після охолодження льодом додають 4М водний розчин хлористоводневої кислоти (11мл). Температуру підвищують до кімнатної температури і потім суміш перемішують протягом ночі. Метанол випарюють при зниженому тиску, і водний розчин, що утворився, промивають етилацетатом. До водної фази додають 4М водний розчин (12мл) гідроксиду натрію і хлорид натрію і після екстракції етилацетатом органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу, що утворилася, сушать над безводним сульфатом натрію, осушувальний агент видалають фільтруванням і фільтрат концентрують при зниженому тиску, одержуючи при цьому (2S,4S)-1-[(2S)-2-аміно-3-метилбутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідін (0,80г) у вигляді безбарвної твердої речовини, аліквоту (0,60г) якого потім розчиняють у метанолі і додають до розчину (22мл) у діізопропіловому ефірі 4М хлористоводневої кислоти (розчин етилацетату, 0,77мл) при охолодженні льодом. Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом години, і осаджену нерозчинну речовину відфільтровують, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,75г) у вигляді безбарвного порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 214 ([M+H]⁺), 236 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 248 ([M+Cl]⁻).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500МГц) δ: 8,57 (3H, ш.с), 5,55 (1H, ш.д, J=51,8Гц), 5,06 (1H, д, J=9,2Гц), 4,08-3,90 (2H, м), 3,83 (1H, д, J=7,3Гц), 2,55-2,34 (2H, м), 2,12 (1H, м), 1,01 (3H, д, J=6,7Гц), 0,98 (3H, д, J=6,7Гц).

Приклад 16

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метоксибутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метоксибутаноїл]-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (2,28г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з гідрохлориду (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-4-фторпіролідину (1,18г) і (2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метоксибутаноїлової кислоти (1,63г).

МС (ESI позитив.) m/z: 370 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 346 ([M-H]⁻).

(2) Синтез (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метоксибутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 15(2), зазначену у заголовку сполуку (1,96г) одержують у вигляді безбарвної твердої речовини з (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метоксибутаноїл]-4-фторпіролідину (2,17г).

МС (ESI позитив.) m/z: 352 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 328 ([M-H]⁻).

(3) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-аміно-3-метоксибутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 15(3), зазначену у заголовку сполуку (0,61г) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метоксибутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину (1,82г).

МС (ESI позитив.) m/z: 230 ([M+H]⁺), 252 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 264 ([M+Cl]⁻).

Приклад 17

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S)-2-аміно-3,3-диметилбутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3,3-диметилбутаноїл]-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (4,14г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з гідрохлориду (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-4-фторпіролідину (2,00г) та (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3,3-диметилбутаноїлової кислоти (2,74г).

МС (ESI позитив.) m/z: 368 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 344 ([M-H]⁻).

(2) Синтез (2S,4S)-1-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3,3-диметилбутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 15(2), зазначену у заголовку сполуку (2,90г) одержують у вигляді безбарвної твердої речовини з (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3,3-диметилбутаноїл]-4-фторпіролідину (4,10г).

МС (ESI позитив.) m/z: 350 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 326 ([M-H]⁻).

(3) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S)-2-аміно-3,3-диметилбутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 15(3), (2S,4S)-1-[(2S)-2-аміно-3,3-диметилбутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідін (2,25г) одержують з (2S,4S)-1-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3,3-диметилбутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину (3,71г). З аліквоти (0,80г) продукту, що утворився, потім одержують зазначену у заголовку сполуку (0,92г).

МС (ESI позитив.) m/z: 250 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 262 ([M+Cl]⁻).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500МГц) δ: 8,54 (3H, ш.с), 5,55 (1H, ш.д, J=51,5Гц), 5,07 (1H, д, J=9,8Гц), 4,15-3,93 (2H, м), 3,79 (1H, с), 2,55-2,32 (2H, м), 1,05 (9H, с).

Приклад 18

Синтез моногідрату гідроброміду (2S,4S)-1-[(2S)-2-аміно-3,3-диметилбутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

У метанолі (6мл) розчиняють (2S,4S)-1-[(2S)-2-аміно-3,3-диметилбутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідін (0,25г), одержаний у прикладі 17, і потім додають до охолодженої льодом суміші 48% бромистоводневої кислоти (0,14мл) і діізопропілового ефіру (9мл). Далі додають діізопропіловий ефір (5мл) з наступним перемішуванням. Осаджені кристали відфільтровують, і кристали, що утворилися, розчиняють у метанолі (1,5мл), додають до охолодженого льодом ізопропілацетату (17мл) і перемішують. Осаджені кристали відфільтровують, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,20г) у вигляді безбарвного порошку.

Аналіз: обчислений для C₁₁H₁₈NF₃O·HBr·H₂O: C, 40,50; H, 6,49; N, 12,88; Br, 24,49; F, 5,82. Знайдено: C, 40,57; H, 6,44; N, 13,02; Br, 24,52; F, 5,83.

Приклад 19

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (1,30г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з гідрохлориду (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-4-фторпіролідину (0,67г) і напівгідрату (2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентанової кислоти (0,96г).

МС (ESI позитив.) m/z: 368 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 344 ([M-H]⁻).

(2) Синтез (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 15(2), зазначену у заголовку сполуку (1,15г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідину (1,23г).

МС (ESI позитив.) m/z: 350 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 326 ([M-H]⁻).

(3) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 15(3), зазначену у заголовку сполуку (0,29г) одержують з (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину (1,08г).

МС (ESI позитив.) m/z: 228 ([M+H]⁺), 250 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 262 ([M+Cl]⁻).

Приклад 20

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (0,99г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з гідрохлориду (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-4-фторпіролідину (0,51г) та (2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентанової кислоти (0,69г).

МС (ESI позитив.) m/z: 368 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 344 ([M-H]⁻).

(2) Синтез (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 15(2), зазначену у заголовку сполуку (0,83г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідину (0,84г).

МС (ESI позитив.) m/z: 350 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 326 ([M-H]⁻).

(3) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-аМіНО-3-МеТгапЕНтаНОм]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 15(3), зазначену у заголовку сполуку (0,14г), яка є ідентичною сполукам, одержаним у прикладі 1, одержують з (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину (0,35г).

Приклад 21

Синтез гідрохлориду [2S,4S)-1-(трет-бутиламіно)ацетил-2-ціано-4-фторпіролідину

У тетрагідрофурані (10мл) розчиняють трет-бутиламін (0,47г) і при охолодженні льодом додають розчин (3мл) у тетрагідрофурані (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,30г). Температуру поступово підвищують і після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі розчин концентрують при зниженому тиску. До залишку, що утворився, додають насичений водний розчин бікарбонату натрію з наступною екстракцією хлороформом. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом натрію і, після видалення осушувального агента фільтруванням, фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок, що утворився, суспендують у діетиловому ефірі і нерозчинну речовину відфільтровують, одержуючи при цьому (2S,4S)-1-(трет-бутиламіно)ацетил-2-ціано-4-фторпіролідін (0,26г) у вигляді безбарвного порошку, аліквоту (0,25г) якого потім додають до охолодженого льодом розчину у діетиловому ефірі 4М хлористоводневої кислоти (розчин етилацетату, 0,3мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом години. Нерозчинну речовину відфільтровують, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,28г) у вигляді безбарвного порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 228 ([M+H]⁺), 250 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 226 ([M-H]⁻), 262 ([M+Cl]⁻).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500МГц) δ: 9,10 (2H, ш.с), 5,56 (1H, ш.д, J=52,9Гц), 5,09-5,06 (1H, м), 4,16 (1H, дд, J=24,4, 12,5Гц), 4,12 (1H, д, J=16,5Гц), 3,88 (1H, д, J=16,5Гц), 3,86 (1H, ддд, J=39,9, 12,5, 3,3Гц), 2,54-2,40 (2H, м), 1,33 (9H, с).

Приклад 22

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-(ізопропіламіно)ацетилпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 21, зазначену у заголовку сполуку (0,16г) одержують у вигляді безбарвного порошку з ізопропіламіну (0,65г) та (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,50г).

МС (ESI позитив.) m/z: 214 ([M+H]⁺), 236 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 212 ([M-H]⁻), 248 ([M+Cl]⁻).

Приклад 23

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-1-(циклопропіламіно)ацетил-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 21, зазначену у заголовку сполуку (0,28г) одержують у вигляді безбарвного порошку з циклопропіламіну (0,86г) та (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,71г).

МС (ESI позитив.) m/z: 212 ([M+H]⁺), 234 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 246 ([M+Cl]⁻).

Приклад 24

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-1-(циклобутиламіно)ацетил-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 21, зазначену у заголовку сполуку (0,31г) одержують у вигляді безбарвного порошку з циклобутиламіну (1,07г) і (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,71г).

МС (ESI позитив.) m/z: 226 ([M+H]⁺), 248 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 260 ([M+Cl]⁻).

Приклад 25

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-1-(циклопентиламіно)ацетил-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 21, зазначену у заголовку сполуку (0,58г) одержують у вигляді безбарвного порошку з циклопентиламіну (1,28г) та (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,71г).

МС (ESI позитив.) m/z: 240 ([M+H]⁺), 262 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 274 ([M+Cl]⁻).

Приклад 26

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[(1-гідроксиметил)циклопентиламіно]ацетилпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 21, зазначену у заголовку сполуку (0,51г) одержують у вигляді безбарвного порошку з (1-гідроксиметил)циклопентиламіну (0,59г) та (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,60г).

МС (ESI позитив.) m/z: 292 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 268 ([M-H]⁻), 304 ([M+Cl]⁻).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 500МГц) δ 8,99 (2H, ш.с), 5,68 (1H, ш.с), 5,55 (1H, ш.д, J=52,4Гц), 5,08-5,05 (1H, м), 4,17 (1H, ш.д, J=16,5Гц), 4,09 (1H, дд, J=23,1, 12,2Гц), 3,98 (1H, ш.д, J=16,5Гц), 3,82 (1H, ддд, J=39,3, 12,3, 3,1Гц), 3,51 та 3,48 (2H, АВ кв, J=12,5Гц), 2,56-2,36 (2H, м), 1,86-1,68 (6H, м), 1,59-1,48 (2H, м).

Приклад 27

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-(3-ізопропоксипропіламіно)ацетилпіролідину

У тетрагідрофурани (15мл) розчиняють 3-ізопропоксипропіламін (1,1г) і потім при охолодженні льодом додають розчин (5мл) у тетрагідрофурани (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,45г). Температуру поступово підвищують і потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрують при зниженому тиску і розчиняють у хлороформі, і органічну фазу промивають послідовно насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом натрію. Осушувальний агент видаляють фільтруванням і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний агент; хлороформ:метанол=50:1-25:1). Залишок, що утворився, розчиняють у діетиловому ефірі (5мл) і додають до розчину (40мл) у діетиловому ефірі 4М хлористоводневої кислоти (розчин етилацетату, 0,33мл) при охолодженні льодом. Осаджену нерозчинну речовину відфільтровують і промивають діетиловим ефіром, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,32г) у вигляді безбарвного порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 272 ([M+H]⁺), 294 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 270 ([M-H]⁻), 306 ([M+Cl]⁻).

Приклад 28

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-1-(циклооктиламіно)ацетил-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 27, зазначену у заголовку сполуку (0,29г) одержують у вигляді безбарвного порошку з циклооктиламіну (1,1г) та (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,45г).

МС (ESI позитив.) m/z: 282 ([M+H]⁺), 304 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 280 ([M-H]⁻), 316 ([M+Cl]⁻).

Приклад 29

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-1-[2-(3,4-диметоксифеніл)тиламино]ацетил-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 27, зазначену у заголовку сполуку (0,24г) одержують у вигляді безбарвного порошку з 2-(3,4-диметоксифеніл)етиламіну (0,5г) та (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,25г).

МС (ESI позитив.) m/z: 336 ([M+H]⁺), 358 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 334 ([M-H]⁻), 370 ([M+Cl]⁻).

Приклад 30

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[(1-метоксиметил-1-метил)етиламіно]ацетилпіролідину

У суміші тетрагідрофурани (7,5мл) та етанолу (2,5мл) розчиняють гідрохлорид (1-метоксиметил-1-метил)етиламіну (0,74г) і після нейтралізації додаванням діізопропіламіну (0,92мл) при охолодженні льодом додають (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідин (0,62г). Після перемішування з охолодженням льодом протягом години температуру підвищують до кімнатної температури, і потім суміш перемішують протягом 2 днів. Після обробки способом, аналогічним способу прикладу 21, зазначену у заголовку сполуку (0,07г) одержують у вигляді безбарвного порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 258 ([M+H]⁺), 280 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 292 ([M+Cl]⁻).

Приклад 31

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[(2-гідрокси-1,1-диметил)етиламіно]ацетилпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 21, зазначену у заголовку сполуку (0,62г) одержують у вигляді блідо-рожевого порошку з 2-аміно-2-метил-1-пропанолу (0,71г) та (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,54г).

МС (ESI позитив.) m/z: 244 ([M+H]⁺), 266 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 242 ([M-H]⁻), 278 ([M+Cl]⁻).

Приклад 32

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-(2-адамантиламіно)ацетил-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 27, зазначену у заголовку сполуку (0,23г) одержують у вигляді безбарвного порошку з 2-адамantanаміну (0,4г) та (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,25г).

МС (ESI позитив.) m/z: 306 ([M+H]⁺), 328 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 306 ([M-H]⁻), 340 ([M+Cl]⁻).

Приклад 33

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-(1-гідрокси-3-адамантиламіно)ацетилпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 27, зазначену у заголовку сполуку (0,42г) одержують у вигляді безбарвного порошку з 3-аміно-1-адамantanолу (0,70г) та (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,47г).

МС (ESI позитив.) m/z: 322 ([M+H]⁺), 344 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 320 ([M-H]⁻), 356 ([M+Cl]⁻).

Приклад 34

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-(1-гідрокси-4-адамантиламіно)ацетилпіролідину

У суміші тетрагідрофуран (10мл) - етанол (5мл) розчиняють 4-аміно-1-адамantanол (0,5г) і при охолодженні льодом додають (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідін (0,45г). Температуру поступово підвищують і потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин розчиняють у насиченому водному розчині бікарбонату натрію та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом натрію, осушувальний агент видаляють фільтруванням і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; хлороформ:метанол:25% водний розчин аміаку 40:1:0,1-10:1:0,1). Залишок, що утворився, розчиняють у етилацетаті (5мл) і при охолодженні льодом додають 4М хлористоводневу кислоту (розчин у етилацетаті, 0,30мл). Осаджену нерозчинну речовину відфільтровують і промивають етилацетатом, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,27г) у вигляді безбарвного порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 322 ([M+H]⁺), 344 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 356 ([M+Cl]⁻).

Приклад 35

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-(1-метокси-3-адамантиламіно)ацетилпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 34, (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-(1-метокси-3-адамантиламіно)ацетилпіролідін (0,23г) одержують з 1-метокси-3-адамantanаміну (0,17г) і (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,17г). Аліквоту (0,22г) цього продукту розчиняють у етилацетаті (4мл) і потім додають 4М хлористоводневу кислоту (розчин у етилацетаті, 0,20мл). До розчину додають діетиловий ефір (8мл) і осаджену нерозчинну речовину відфільтровують, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,10г) у вигляді безбарвного порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 336 ([M+H]⁺), 358 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 370 ([M+Cl]⁻).

Приклад 36

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-(1-адамантиламіно)ацетил-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 35, зазначену у заголовку сполуку (0,15г) одержують у вигляді безбарвного порошку з 1-адамantanаміну (0,45г) та (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,235г).

МС (ESI позитив.) m/z: 306 ([M+H]⁺), 328 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 340 ([M+Cl]⁻).

Приклад 37

Синтез дигідрохлориду (2S,4S)-1-[2-[(5-хлорпіридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (1)

Синтез (2S,4S)-1-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетил-2-ціано-4-фторпіролідину

У етанолі (15мл) розчиняють 2-(2-аміноетиламіно)-5-хлорпіридин (1,54г) і потім при охолодженні льодом додають розчин (15мл) у тетрагідрофурани (2S,4S)-1-бромацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,71г) з наступним перемішуванням при охолодженні льодом протягом 10 хвилин і потім при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчин знову проохолоджують льодом і додають розчин (10мл) у тетрагідрофурани дитрет-бутилдикарбонату (1,96г) і діізопропілетиламіну (0,52мл). Температуру підвищують і потім суміш перемішують з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом години. Розчинник випарюють при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; гексан:етилацетат=2:1-тільки етилацетат), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (1,07г) у вигляді безбарвної аморфної речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 448 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 424 ([M-H]⁻).

(2) Синтез дигідрохлориду (2S,4S)-1-[2-[(5-хлорпіридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетил-2-ціано-4-фторпіролідину

У 1,4-діоксані (2,5мл) розчиняють (2S,4S)-1-[N-трет-бутоксикарбоніл)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетил-2-ціано-4-фторпіролідін (1,02г) і при охолодженні льодом додають 4М хлористоводневу кислоту (розчин у 1,4-діоксані, 7,5мл) з наступним перемішуванням при охолодженні льодом протягом години. До реакційного розчину додають толуол (30мл) і нерозчинну речовину відфільтровують. Порошок, що утворився, розчиняють у метанолі (2мл), додають до толуолу (50мл) і перемішують при кімнатній температурі. Осаджену нерозчинну речовину відфільтровують, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,75г) у вигляді безбарвного порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 326 ([M+H]⁺), 348 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 324 ([M-H]⁻), 360 ([M+Cl]⁻).

Приклад 38

Синтез дигідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[2-[(піридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетилпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-1-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-2-[(піридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетил-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 37(1), зазначену у заголовку сполуку (0,60г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з 2-(2-аміноетиламіно)піридину (0,82г) та (2S,4S)-1-бромацетил-2-

ціано-4-фторпіролідину (0,71г).

МС (ESI позитив.) m/z: 414 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 390 ([M-H]⁻).

(2) Синтез дигідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[2-[(піридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетилпіролідину
За способом, аналогічним способу прикладу 37(2), зазначену у заголовку сполуку (0,27г) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S,4S)-1-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-2-[(піридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,54г).

МС (ESI позитив.) m/z: 292 ([M+H]⁺), 314 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 290 ([M-H]⁻), 326 ([M+Cl]⁻).

Приклад 39

Синтез дигідрохлориду (2S,4S)-1-[2-[(5-амінокарбонілпіридин-2-іл)аміно]етил аміно]ацетил-2-ціано-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-1-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-2-[(5-амінокарбонілпіридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетил-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 37(1), зазначену у заголовку сполуку (0,36г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з 2-(2-аміноетиламіно)-5-амінокарбонілпіридину (1,08г) та (2S,4S)-1-бромапетиди-2-ціано-4-фторпіролідину (0,71г).

МС (ESI позитив.) m/z: 457 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 433 ([M-H]⁻).

(2) Синтез дигідрохлориду (2S,4S)-1-[2-[(5-амінокарбонілпіридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетил-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 37(2), зазначену у заголовку сполуку (0,26г) одержують у вигляді світло-рожевого порошку з (2S,4S)-1-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-2-[(5-амінокарбонілпіридин-2-іл)аміно]етиламіно]ацетил-2-ціано-4-фторпіролідину (0,32г).

МС (ESI позитив.) m/z: 335 ([M+H]⁺), 357 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 333 ([M-H]⁻), 369 [M+Cl]⁻).

Приклад 40

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[[2S)-2-аміно-2-циклогексил]ацетил]-2-ціано-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[[2S)-2-флуоренілметоксикарбоніламіно]-2-циклогексил]ацетил]-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (0,88г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з гідрохлориду (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-4-фторпіролідину (0,30г) та [(2S)-2-флуоренілметоксикарбоніламіно-2-циклогексил]оцтової кислоти (0,71г). МС (ESI позитив.) m/z: 516 ([M+Na]⁺).

(2) Синтез (2S,4S)-2-ціано-1-[[2S)-2-флуоренілметоксикарбоніламіно-2-циклогексил]ацетил]-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(4), зазначену у заголовку сполуку (0,76г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[[2S)-2-флуоренілметоксикарбоніламіно]-2-циклогексил] ацетил]-4-фторпіролідину (0,86г).

МС (ESI позитив.) m/z: 498 ([M+Na]⁺).

(3) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[[2S)-2-аміно-2-циклогексил]ацетил]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(5), зазначену у заголовку сполуку (0,27г) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S,4S)-2-ціано-1-[[2S)-2-флуоренілметоксикарбоніламіно-2-циклогексил]ацетил]-4-фторпіролідину (0,73г).

МС (ESI позитив.) m/z: 254 ([M+H]⁺), 276 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 252 ([M-H]⁻), 288 ([M+Cl]⁻).

Приклад 41

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S)-2-аміно-4-[[5-(бензилоксикарбоніл)пентиламіно]карбоніл]бутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 40, зазначену у заголовку сполуку (0,16г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з гідрохлориду (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-4-фторпіролідину (0,30г) та [(2S)-2-флуоренілметоксикарбоніламіно-4-[[5-(бензилоксикарбонілпентил)амінокарбоніл]бутанової кислоти (1,07г).

МС (ESI позитив.) m/z: 447 ([M+H]⁺), 469 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 445 ([M-H]⁻), 481 ([M+Cl]⁻).

Приклад 42

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[[2S)-2-аміно-6-бензилоксикарбоніламіно]гексаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[[2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-бензилоксикарбоніламіно]гексаноїл]-4-фторпіролідину

У диметилформаміді (5мл) розчиняють гідрохлорид (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-4-фторпіролідину (0,30г) та (2S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-6-[[бензилоксикарбоніламіно]гексаноату гідроксисукциніміду (0,71г) і потім додають діізопропіламін (0,26мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Обробкою способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (0,69г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 517 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 493 ([M-H]⁻).

(2) Синтез (2S,4S)-1-[[2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-бензилоксикарбоніламіно]гексаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(4), зазначену у заголовку сполуку (0,36г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[[2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-бензилоксикарбоніламіно]гексаноїл]-4-фторпіролідину (0,65г).

МС (ESI позитив.) m/z: 499 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 475 ([M-H]⁻).

(3) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[[2S)-2-аміно-6-бензилоксикарбоніламіно]гексаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

У 1,4-діоксані (2,0мл) розчиняють (2S,4S)-1-[[2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-бензилоксикарбоніламіно]гексаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідин (0,34г) і потім додають 4М хлористоводневу кислоту (розчин у 1,4-діоксані, 2,0мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 2,5 години. Розчин концентрують при зниженому тиску, і залишок, що утворився, розчиняють додаванням 2-пропанолу (3,0мл) та метанолу (1,0мл) і потім додають ізопропіловий ефір (10мл). Розчин перемішують при

кімнатній температурі протягом 0,5 години, осаджену нерозчинну речовину відфільтровують, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,27г) у вигляді безбарвного порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 377 ([M+H]⁺), 399 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 375 ([M-H]⁻), 411 ([M+Cl]⁻).

Приклад 43

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[[[(2S,3S)-3-метил-2-метиламіно]пентаноїл]піролідину

(1) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-метил]аміно-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (1,35г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з гідрохлориду (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-4-фторпіролідину (0,67г) та (2S,3S)-2-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-метил]аміно-3-метилпентанової кислоти (0,98г).

МС (ESI позитив.) m/z: 382 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 358 ([M-H]⁻).

(2) Синтез (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-метил]аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 15(2), зазначену у заголовку сполуку (0,89г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S,3S)-2-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-метил]аміно-3-метилпентаноїл]-4-фторпіролідину (1,32г).

МС (ESI позитив.) m/z: 364 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 340 ([M-H]⁻).

(3) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[[[(2S,3S)-3-метил-2-метиламіно]пентаноїл]піролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 15(3), зазначену у заголовку сполуку (0,053г) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-метил]аміно-3-метилпентаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину (0,10г).

МС (ESI позитив.) m/z: 242 ([M+H]⁺), 264 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 276 ([M-H]⁻).

Приклад 44

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[[[(2S,3R)-2-аміно-3-(трет-бутоксикарбоніл)бутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 15(2), зазначену у заголовку сполуку (9,23г) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідину (10,0г).

МС (ESI позитив.) m/z: 237 ([M+Na]⁺).

(2) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 15(3), зазначену у заголовку сполуку (5,76г) одержують у вигляді блідо-рожевого порошку з (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-ціано-4-фторпіролідину (8,99г).

МС (ESI позитив.) m/z: 115 ([M+H]⁺), (EI позитив.) m/z: 114 ([M]⁺).

(3) Синтез (2S,4S)-2-ціано-1-[[[(2S,3R)-2-флуоренілметоксикарбоніламіно-3-(трет-бутоксикарбоніл)бутаноїл]-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (0,87г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фторпіролідину (0,30г) та [(2S,3R)-2-флуоренілметоксикарбоніламіно-3-(трет-бутоксикарбоніл)бутаноїл]-4-фторпіролідину (0,80г).

МС (ESI позитив.) m/z: 516 ([M+Na]⁺).

(4) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[[[(2S,3R)-2-аміно-3-(трет-бутоксикарбоніл)бутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(5), зазначену у заголовку сполуку (0,28г) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S,4S)-2-ціано-1-[[[(2S,3R)-2-флуоренілметоксикарбоніламіно-3-(трет-бутоксикарбоніл)бутаноїл]-4-фторпіролідину (0,71г).

МС (ESI позитив.) m/z: 272 ([M+H]⁺), 294 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 306 ([M+Cl]⁻).

Приклад 45

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[[[(3S)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл]піролідину

(1) Синтез (2S,4S)-1-[(3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (0,83г) одержують у вигляді світло-коричневого порошку з гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фторпіролідину (0,69г) і (3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонілової кислоти (0,41г).

МС (ESI позитив.) m/z: 396 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 372 ([M-H]⁻).

(2) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[[[(3S)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл]піролідину

В етанолі (6мл) суспендують (2S,4S)-1-[(3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідин (0,30г) і після охолодження льодом додають 6М водний розчин хлористоводневої кислоти (3мл).

Температуру поступово підвищують до кімнатної температури, і потім суміш перемішують протягом ночі. Далі додають метанол (6мл) і 6М водний розчин хлористоводневої кислоти (3мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом дня. Розчинник концентрують при зниженому тиску, і залишок, що утворився, промивають діетиловим ефіром, розчиняють у метанолі (2мл) і додають по краплях до етилацетату (10мл). До розчину додають діетиловий ефір (10мл) і осаджену нерозчинну речовину відфільтровують і промивають сумішшю етилацетат-діетиловий ефір (1:1), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,19г) у вигляді блідо-коричневого порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 274 ([M+H]⁺), 296 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 272 ([M-H]⁻), 308 ([M+Cl]⁻).

Приклад 46

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[[[(3S)-7-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл]піролідину

(1) Синтез (2S,4S)-1-[(3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-7-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (2,81г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фторпіролідину (1,54г) та (3S)-2-

(трет-бутоксикарбоніл)-7-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонової кислоти (3,00г).

МС (ESI позитив.) m/z: 412 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 388 ([M-H]⁻).

(2) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[[[(3S)-7-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл]піролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 45(2), зазначену у заголовку сполуку (0,12г) одержують у вигляді світло-коричневого порошку з (2S,4S)-1-[(3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-7-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідину (0,30г).

МС (ESI позитив.) m/z: 290 ([M+H]⁺), 312 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 288 ([M-H]⁻), 324 ([M+Cl]⁻).

Приклад 47

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[[[(3S)-7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл]піролідину

(1) Синтез (2S,4S)-1-[(3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідину

У N,N-диметилформаміді (5мл) розчиняють (2S,4S)-1-[(3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-7-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідин (0,63г) і потім додають метилйодид (0,15мл) і карбонат калію (0,25г) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин розчиняють у воді та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають послідовно 0,5М водним розчином хлористоводневої кислоти, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Після сушіння над безводним сульфатом натрію осушувальний агент відокремлюють фільтруванням, і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок промивають діізопропіловим ефіром, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,42г) у вигляді блідо-жовтого порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 426 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 402 ([M-H]⁻).

(2) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[[[(3S)-7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл]піролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 45(2), зазначену у заголовку сполуку (0,12г) одержують у вигляді світло-коричневого порошку з (2S,4S)-1-[(3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-7-метокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідину (0,30г).

МС (ESI позитив.) m/z: 304 ([M+H]⁺), 326 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 338 ([M+Cl]⁻).

Приклад 48

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(3S)-7-амінокарбонілметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-1-[(3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-7-амінокарбонілметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 47(1), зазначену у заголовку сполуку (0,55г) одержують у вигляді безбарвного порошку з (2S,4S)-1-[(3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-7-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідину (0,60г) та бромацетаміду (0,32г).

МС (ESI позитив.) m/z: 469 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 445 ([M-H]⁻).

(2) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(3S)-7-амінокарбонілметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідину

В етилацетаті (12мл) суспендують (2S,4S)-1-[(3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-7-амінокарбонілметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідин (0,30г) і потім при охолодженні льодом додають 4М хлористоводневу кислоту (розчин в етилацетаті, 12мл) з наступним перемішуванням при охолодженні льодом протягом 15 хвилин і потім при кімнатній температурі протягом години. Додають етилацетат (12мл), нерозчинну речовину, що утворилася, відфільтровують і промивають етилацетатом, одержуючи при цьому блідо-жовтий порошок. Порошок, що утворився, потім суспендують в етанолі (5мл), перемішують при кімнатній температурі протягом години, відфільтровують і промивають етанолом, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,21г) у вигляді безбарвного порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 347 ([M+H]⁺), 369 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 345 ([M-H]⁻), 381 ([M+Cl]⁻).

Приклад 49

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-1-[(3S)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-4-фторпіролідину

(1) Синтез (3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонової кислоти

У тетрагідрофурані (6мл) суспендують п-толуолсульфонат (3S)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбоксилату (0,50г) і потім при кімнатній температурі додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (3мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі доти, доки більше не будуть утворюватися пухирці. Розчин прохолоджують на льодяній бані, додають ди-трет-бутилдикарбонат (0,31мл), температуру поступово підвищують і потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають 1М водний розчин хлористоводневої кислоти (5мл) і надлишкову кількість хлориду натрію з наступною екстракцією етилацетатом. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і, після сушіння над безводним сульфатом натрію, осушувальний агент видаляють фільтруванням і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок промивають сумішшю гексан-діізопропіловий ефір, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,38г) у вигляді блідо-жовтого порошку.

МС (ESI позитив.) m/z: 360 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 336 ([M-H]⁻).

(2) Синтез (2S,4S)-1-[[[(3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (0,34г) одержують у вигляді безбарвного порошку з гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фторпіролідину (0,15г) та (3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонової кислоти (0,34г).

МС (ESI позитив.) m/z: 456 ([M+Na]⁺).

(3) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-1-[(3S)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-

4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 45(2), зазначену у заголовку сполуку (0,20г) одержують у вигляді світло-жовтого порошку з (2S,4S)-1-[(3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідину (0,30г).

МС (ESI позитив.) m/z: 334 ([M+H]⁺), 356 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 368 ([M+Cl]⁻).

Приклад 50

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-аміно-3-бензилокси]бутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-бензилокси]бутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (0,81г) одержують у вигляді світло-коричневої аморфної речовини з гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фторпіролідину (0,30S г) та [(2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-бензилокси]бутаноїл]кислоти (0,62г).

МС (ESI позитив.) m/z: 406 ([M+H]⁺), 428 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 404 ([M-H]⁻).

(2) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-аміно-3-бензилокси]бутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 48(2), зазначену у заголовку сполуку (0,34г) одержують у вигляді коричневого порошку з (2S,4S)-1-[(2S,3R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-бензилокси]бутаноїл]-2-ціано-4-фторпіролідину (0,49г).

МС (ESI позитив.) m/z: 306 ([M+H]⁺), 328 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 340 ([M+Cl]⁻).

Приклад 51

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[(2S)-піролідин-2-іл]карбоніл]піролідину

(1) Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл]карбоніл-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 1(3), зазначену у заголовку сполуку (0,88г) одержують у вигляді безбарвної аморфної речовини з гідрохлориду (2S,4S)-2-амінокарбоніл-4-фторпіролідину (0,50г) та (2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-піролідинкарбонової кислоти (0,64г).

МС (ESI позитив.) m/z: 352 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 328 ([M-H]⁻).

(2) Синтез (2S,4S)-1-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 11(3), зазначену у заголовку сполуку (0,65г) одержують у вигляді безбарвної твердої речовини з (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл]карбоніл-4-фторпіролідину (0,80г).

МС (ESI позитив.) m/z: 334 ([M+Na]⁺).

(3) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фтор-1-[(2S)-піролідин-2-іл]карбоніл]піролідину

У діетиловому ефірі (10мл) суспендують (2S,4S)-1-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл]карбоніл-2-ціано-4-фторпіролідин (0,66г) і потім додають 4М хлористоводневу кислоту (розчин у діоксані, 15мл) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 3,5 години. Після випарювання розчинника до залишку додають діізопропіловий ефір (15мл) з наступним перемішуванням. Осаджену нерозчинну речовину відфільтровують, одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (0,53г) у вигляді блідо-жовтогарячої твердої речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 212 ([M+H]⁺), 234 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 246 ([M+Cl]⁻).

Приклад 52

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(цис-2-аміноциклопентан-1-іл)карбоніл]-2-ціано-4-фторпіролідину

(1) Синтез (2S,4S)-1-[(цис-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопентан-1-іл)карбоніл]-2-ціано-4-фторпіролідину

Неочищений продукт, що одержують з гідрохлориду (2S,4S)-2-ціано-4-фторпіролідину (0,30г) та цис-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопентан-1-карбонової кислоти (0,50г) за способом, аналогічно способу прикладу 1(3), розділяють колонковою хроматографією на силікагелі (проявний розчинник; гексан:етилацетат=4:1-3:2), одержуючи при цьому два діастереоізомери зазначеної у заголовку сполуки, менш полярний компонент (0,25г) у вигляді безбарвного порошку і більш полярний компонент (0,27г) у вигляді безбарвного порошку.

Менш полярний компонент: ТСХ на силікагелі, R_f:0,17 (проявний агент; гексан:етилацетат=1:1), МС (ESI позитив.) m/z: 348 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 324 ([M-H]⁻).

Більш полярний компонент: ТСХ на силікагелі, R_f:0,10 (проявний агент; гексан:етилацетат=1:1), МС (ESI позитив.) m/z: 348 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 324 ([M-H]⁻).

(2) Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(цис-2-аміноциклопентан-1-іл)карбоніл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 48(2), зазначену у заголовку сполуку (0,060г) одержують у вигляді безбарвного порошку з менш полярного ((2S,4S)-1-[(цис-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопентан-1-іл)карбоніл]-2-ціано-4-фторпіролідину (0,10г), одержаного у прикладі 52(1).

МС (ESI позитив.) m/z: 226 ([M+H]⁺), 248 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 260 ([M+Cl]⁻).

Приклад 53

Синтез гідрохлориду (2S,4S)-1-[(цис-2-аміноциклопентан-1-іл)карбоніл]-2-ціано-4-фторпіролідину

За способом, аналогічним способу прикладу 48(2), зазначену у заголовку сполуку (0,067г) одержують у вигляді безбарвного порошку з більш полярного ((2S,4S)-1-[(цис-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопентан-1-іл)карбоніл]-2-ціано-4-фторпіролідину (0,10г), одержаного у прикладі 52(1).

МС (ESI позитив.) m/z: 266 ([M+H]⁺), 248 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 260 ([M+Cl]⁻).

Приклад 54

Синтез (2S,4S)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фторпіролідину

У дихлорметані (20мл) суспендують (2S,4R)-2-(амінокарбоніл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксипіролідин (2,0г), одержаний у послідовному прикладі 3, і по краплях додають трифторид діетиламіносірки (2,3мл) при охолодженні (-78°C) на бані сухий лід-ацетон. Температуру поступово підвищують до кімнатної температури, і потім суміш перемішують протягом 6 годин. Реакційну суміш розчиняють у насиченому водному розчині бікарбонату натрію та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу послідовно промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення осушувального

агента фільтруванням фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявний агент; гексан:етилацетат=4:1=1:5), одержуючи при цьому зазначену у заголовку сполуку (300мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

МС (ESI позитив.) m/z: 255 ([M+Na]⁺), (ESI негатив.) m/z: 231 ([M-H]⁻).

Результати мас-спектроскопії високого розділення сполук у вищевказаних прикладах показані у наступній таблиці.

Номер прикладу	Спосіб іонізації	Детектований іон	Емпірична формула	Обчисл. величина	Знайдена величина
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 ₁₉ FN ₆ O ₃	337,1424	337,1440
5	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₈ FN ₆ O	317,1526	317,1536
6	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₂	240,1712	240,1723
7	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₂	241,1712	240,1712
8	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₂	226,1556	226,1570
9	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₂	226,1556	226,1565
10	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₉ ClN ₃ O	224,1217	224,1231
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	El	[M] ⁺	C ₁₁ H ₁₇ F ₂ N ₃ O	245,1340	245,1353
15	El	[M] ⁺	C ₁₀ H ₁₆ FN ₃ O	213,1277	213,1284
16	El	[M] ⁺	C ₁₀ H ₁₆ FN ₃ O ₂	229,1227	229,1232
17	El	[M] ⁺	C ₁₁ H ₁₈ FN ₃ O	227,1434	227,1455
19	El	[M] ⁺	C ₁₁ H ₁₈ FN ₃ O	227,1434	227,1438
21	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₉ FN ₃ O	228,1512	228,1521
22	El	[M] ⁺	C ₁₀ H ₁₆ FN ₃ O	213,1277	213,1297
23	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₅ FN ₃ O	212,1199	212,1208
24	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₇ FN ₃ O	226,1356	226,1352
25	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₁₉ FN ₃ O	240,1512	240,1499
26	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₃ H ₂₁ FN ₃ O ₂	270,1618	270,1621
27	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₃ H ₂₃ FN ₃ O ₂	272,1774	272,1785
28	El	[M] ⁺	C ₁₅ H ₂₄ FN ₃ O	281,1903	281,1911
29	El	[M] ⁺	C ₁₇ H ₂₂ FN ₃ O ₃	335,1645	335,1670
30	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₂₁ FN ₃ O ₂	258,1618	258,1603
31	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₉ FN ₃ O ₂	224,1461	224,1449
32	El	[M] ⁺	C ₁₇ H ₂₄ FN ₃ O	305,1903	305,1913
33	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₅ FN ₃ O ₂	332,1931	322,1913
34	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₅ FN ₃ O ₂	322,1931	322,1949
35	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₈ H ₂₇ FN ₃ O ₂	336,2087	336,2101
36	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₅ FN ₃ O	306,1982	306,1973
37	El	[M] ⁺	C ₁₄ H ₁₇ ClFN ₅ O	325,1106	325,1112
38	El	[M] ⁺	C ₁₄ H ₁₈ FN ₅ O	291,1495	291,1503
39	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₂₀ FN ₆ O ₂	335,1632	335,1638
40	El	[M] ⁺	C ₁₃ H ₂₀ FN ₃ O	253,1590	253,1605
41	El	[M] ⁺	C ₂₃ H ₃₁ FN ₄ O ₄	446,2329	446,2328
42	El	[M] ⁺	C ₁₉ H ₂₅ FN ₄ O ₃	376,1911	376,1930
43	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₂₁ FN ₃ O	242,1669	242,1686
44	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₃ H ₂₃ FN ₃ O ₂	272,1774	272,1793
45	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₇ FN ₃ O	274,1356	274,1339
46	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₇ FN ₃ O ₂	290,1305	290,1304
47	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₆ H ₁₉ FN ₃ O ₂	304,1461	304,1456
48	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₉ FN ₄ O ₃	347,1519	347,1527
49	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₁ FN ₃ O ₃	334,1567	334,1566
50	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₆ H ₂₁ FN ₃ O ₂	306,1618	306,1615
51	El	[M] ⁺	C ₁₀ H ₁₄ FN ₃ O	211,1121	211,1129
52	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₇ FN ₃ O	226,1356	226,1355
53	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₇ FN ₃ O	226,1356	226,1359

Експеримент 1 [Дослідження активності інгібування дипептиділпептидази IV]

Дослідження активності інгібування дипептиділпептидази IV (DPP IV) проводять за способом, описаним у [Diabetes, 47, 764-769 (1998)]. Плазму, яка включає дипептиділпептидазу IV, одержують центрифугуванням крові, яку відібрали у здорових людей-добровольців. Ферментативну реакцію проводять з використанням планшета з 96 ямками з плоским дном у буферному розчині, що містить 25мм HEPES, 140мм NaCl і 1% BSA, рН 7,8. До суміші 25мкл розчину 100мкм Gly-Pro-4-метилкумаріл-7-аміду (приготований Peptide Institute, Inc.), 7,5мкл 133мм розчину хлориду магнію і 5мкл досліджуваної сполуки додають 12,5мкл плазми, яка розбавлена до 1/100 вищевказаним буферним розчином. Після проведення реакції при кімнатній температурі протягом 2 годин для зупинки реакції додають 50мкл 25% водного

розчину оцтової кислоти. Інтенсивність флуоресценції виділеного у вільному стані 7-аміно-4-метилкумарину визначають з використанням флуоресцентного планшетного зчитувального пристрою (1420 ARVOTM Multilabel Counter; manufactured by Wallac Oy Excitation: 390 nm, Emission: 460 nm). Інтенсивність флуоресценції, при якій час реакції додавання наповнювача становить 0 хвилин, приймають як контрольну величину, і специфічну інтенсивність флуоресценції обчислюють вирахуванням контрольної величини з визначеної величини. Ступінь інгібування (%) активності дипептидилпептидази IV обчислюють з одержаної специфічної інтенсивності флуоресценції за нижченаведеною формулою. Диметилсульфоксидний розчин, який містить досліджувану сполуку при високій 1000-кратній концентрації, одержують і розводять вищевказаним буферним розчином для використання. Концентрацію (IC₅₀) досліджуваної сполуки, що виявляє 50% інгібування, обчислюють зі ступеня інгібування при кожній концентрації.

Ступінь інгібування (%) = A/B × 100.

(A – інтенсивність флуоресценції при додаванні наповнювача - інтенсивність флуоресценції при додаванні досліджуваної сполуки).

(B – інтенсивність флуоресценції при додаванні наповнювача).

Як порівняльні лікарські засоби використовували трифторацетат 1-[(2S,3S)-2-аміно-3-метилпентаноїл]-2-(S)-ціанопіролідину (сполука А), описаний у патенті WO95/15309, та дигідрохлорид 1-[2-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]етил]аміно]ацетил-2-(S)-ціанопіролідину (сполука В), описаний у патенті WO98/19998 або патенті США 6011155.

Результати показані у таблиці 1. Підтверджується, що сполуки даного винаходу мають підвищену активність завдяки включенню атома фтору у піролідіновому кільці, і підтверджується також, що вони мають чудову активність інгібування DPP IV.

Таблиця 1

Активність інгібування DPP IV (величина IC₅₀, нМ)

Сполука А	1,5
Сполука прикладу 1	0,6
Сполука прикладу 15	0,7
Сполука прикладу 17	0,6
Сполука В	5,5
Сполука прикладу 5	1,1
Сполука прикладу 21	2,9
Сполука прикладу 26	3,3

Експеримент 2 [Концентрація досліджуваного лікарського засобу, введеного пероральним способом, у крові пацієнтів]

Самців пацієнтів Вістара (вік 8 тижнів) використовували після голодування за день до проведення дослідження. Водний розчин сполуки прикладу 1 або сполуку А (кожну з яких одержують розчиненням в очищеній воді для готування водного розчину з концентрацією до 1 мг/мл) перорально вводили при дозі 1 мг/кг (1 мл/кг).

Через 5, 10, 15, 30 хвилин, 1 і 2 години після введення із шийної вени кожного пацієнта відбирали 0,2 мл крові і після центрифугування плазми, що утворилася, використовували як зразок.

Концентрації сполуки прикладу 1 та сполуки А у плазмі вимірювали способом рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрографією (PX/MC/MC). Тобто 50 мкл плазми додавали до 200 мкл ацетонітрилу, перемішували і після центрифугування супернатант вприскували у рідинний хроматограф, в якому як стовпчик використовували CAPCEL PAK C18, UG120 5 мкм (довжина 150 мм, діаметр 2 мм), як елюент використовували суміш 10 мм водного розчину ацетату амонію і 90% водний розчин ацетонітрилу (1:9), як умови MC/MC використовували Sciex API3000 LC/MS/MS System (Perkin Elmer Sciex). Іонізацію електронним розпиленням використовували як спосіб іонізації і катіон і SRM (іон-попередник та дочірній іон) використовували для моніторингу. На сполуку прикладу 1 вказували m/z 228,0 та m/z 86,0, а на сполуку А вказували m/z 210,1 та m/z 86,0.

У таблиці 2 показані середні концентрації сполук у плазмі під час, коли кров збирали після перорального введення.

Сполука прикладу 1 має більш високу концентрацію у плазмі, ніж сполука А, підтверджується той факт, що концентрація її у плазмі підвищується завдяки включенню атома фтору у піролідінове кільце.

Таблиця 2

Концентрації лікарського засобу в плазмі після введення

	Концентрація лікарського засобу в плазмі: одиниця (нг/мл)					
	5хв	10хв	15хв	30хв	1 година	2 години
Сполука прикладу 1	157	372	348	195	24	5
Сполука А	122	146	113	28	6	2

(Середня величина є середньою величиною 2 зразків).

Експеримент 3 [Вплив інгібіторів дипептидилпептидази IV на дослідження на толерантність до глюкози (OGTT) в ожирілих пацієнтів Цукера]

OGTT в ожирілих пацієнтів Цукера проводили за способом, описаним у [Diabetologia, 42, 1324-1331 (1999)]. У дослідженні ожирілих самців пацієнтів Цукера віку 10 тижнів (Charles River Japan, Inc.)

використовували після голодування протягом 16 годин. Пацюки мали вільний доступ до води аж до часу безпосередньо перед дослідженням і не мали доступу до води до кінця дослідження. Перед початком дослідження кров відбирали з інтраорбітальної вени з використанням обробленої гепарином трубки для збору крові (виготовлена Drummond Scientific Co.). Кожну зі сполук розчиняли у воді для ін'єкції відповідно до Japanese Pharmacopoeia (виготовлена Hikari Pharmaceutical Co.) і перорально вводили у кількості 2мл/кг маси тіла. Таку саму кількість, тільки води, для ін'єкції відповідно до Japanese Pharmacopoeia вводили контрольній групі. Один г/кг маси тіла глюкози розчиняли у воді для ін'єкції відповідно до Japanese Pharmacopoeia і перорально вводили у кількості 2мл/кг маси тіла через 30 хвилин після введення досліджуваної сполуки або води для ін'єкції. Кров збирали з очної вени через 15, 30 і 60 хвилин після введення глюкози. Зразки крові відразу змішували з гепарином (виготовлений Shimizu Pharmaceutical Co., Ltd.) і центрифугували при 3000об./хв протягом 15 хвилин при 4°C для виділення плазм, які відразу заморожували.

Рівні глюкози плазми заморожених зразків (мг/дл) визначали з використанням Glucose CII test Wako (виготовлена Wako Fine Chemical Industry Co.) і площа під кривою (хв·мг/дл) обчислювали з рівнів глюкози плазми, які визначали для крові, зібраної через 60 хвилин після введення глюкози. З іншого боку, рівень глюкози плазми зразка, що одержували з крові, зібраної до початку дослідження, використовували як замінники для рівня глюкози плазми при 0 хвилинах.

Результати наводяться у таблиці 3. Сполука прикладу 1 значно інгібувало підвищення рівня глюкози плазми ($p < 0,05$).

Таблиця 3

	Середнє значення \pm С.О. (хв·мг/дл)
Група, якій вводили воду	15545 \pm 765
Група, прикладу якій вводили сполуку прикладу 1	13248 \pm 619

Даний винахід дає сполуки, які мають чудову активність інгібування дипептидилпептидази IV (DPP IV), і сполуки даного винаходу корисні як агенти для профілактики або лікування цукрового діабету, імунних захворювань тощо.