



**LICITUD DE
4TENTE DE
NVENCION**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 0097102 0023000
 Fecha (VCD): 2000-12-21 15:52:19
 Trámite : CDE PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 135

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social F. HOFFMANN LA ROCHE A.G. sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suiza

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Suiza

Departamento o Estado Basilea

Dirección 124 Grenzacherstrasse CH-4070 Basilea - Suiza

Ciudad _____ Teléfono 061-688 11 11

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad Bogotá, D.C. Teléfono 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Tobias Gabriel; Michael Pech; Sabine Wallbaum.

Identificación _____

Dirección 23 Belchenstrasse D-79539 Loerrach; 18B Gruenle D-79258 Hartheim; 51 Koenigsberger Strasse D-73760 Ostfildern, Alemania

Ciudad _____ Teléfono 061-688 11 11

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "DERIVADOS DE NITRILO COMO INHIBIDORES DE LA CATEPSINA K"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☒ UNIONISTA ☐
 D.486

(33) País EPO (32) Fecha 24-12-99 (31) No. Solicitud 99125857.5

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

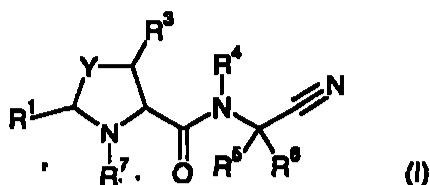
24 JUN. 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/16

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en donde R¹ a R⁷ e Y son tal como se definen en la descripción y las reivindicaciones, y las sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades que estén asociadas con las proteasas cisteínicas, tales como la osteoporosis, osteoartritis,

Certificado de Existencia artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, embolia, rotura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, restenosis después de angioplastia y colocación de stents, formación de aneurismo aórtico, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fondo ocular, y enfermedades respiratorias.

Copia certificada de la primera solicitud:

Nota: Debe presentarse dentro de los cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción Simple sí No. LIC-125-2000 de 07-12-00 DE GABRIEL RUEDA CHADID

Capítulo descriptivo

Dibujos, planos necesarios

Capítulo reivindicatorio

Tarjeta archivo propietarios según formato

Tarjeta archivo temático según formato

Extracto para publicación según formato

Arte final 12 x 12 cms. y 6x6 cms

Otros Documentos

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.881 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 899176997 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : C0097102 C0000000 Folios: 155
Fecha (CMD): 2003-12-21 13:52:19
Trámite : 632 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 76,572
FECHA : DICIEMBRE 14 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JOSE LLORENDA CANACHO & CONSIGNACION		BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110 6	2074492	9,310,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SUM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO{PRIVADO }

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de los cuales se ha solicitado la correspondiente patente (Solicitud No.99125857.5), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

- b) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidos a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4.

- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 15.256. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


JOSE ANTONIO LLOREDA

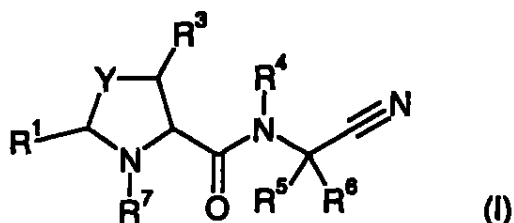
T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

5



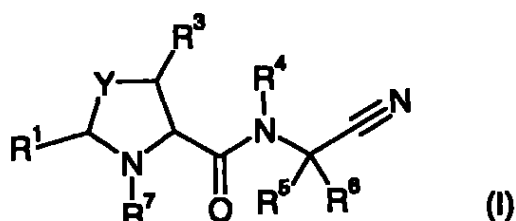
10 en donde R¹ a R⁷ e Y son tal como se definen en la descripción y las reivindicaciones, y las sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades que estén asociadas con las proteasas

15 cisteínicas, tales como la osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, embolia, rotura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, restenosis después de angioplastia y colocación de stents, formación de aneurismo aórtico, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fondo ocular, y enfermedades respiratorias.

25

La presente invención se refiere a nuevos derivados de nitrilo, su fabricación y su uso como medicamentos. En particular, la invención se refiere a nuevos derivados de nitrilo de fórmula general (I)

5



10

en donde

Y representa O, S, ó CH-R²,

R¹ y R³ representan independientemente hidrógeno o metilo y

15 R² representa hidrógeno, ó

R¹ representa hidrógeno y R² y R³ son conjuntamente -CH₂- para formar un anillo de ciclopropilo,

R⁴, R⁵ representan independientemente hidrógeno o alquilo inferior,

20 R⁶ representa cicloalquilo, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, o heteroaril-alquilo inferior,

R⁷ representa -CO-R^a, -SO₂-R^b ó -CS-NH-R^c, en donde

R^a representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquil-alcoxilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, aril-alcoxilo inferior, heteroaril-alcoxilo inferior, aril-alcoxil inferior-alquilo inferior, ariloxi-alquilo inferior, aril-tio-alquilo inferior, aril-alquenilo-inferior, aril-

25

cicloalquilo, o R^d -NH,

R^b representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, o aril-alquenilo inferior,

5 R^c representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, o heteroaril-alquilo inferior,

R^d representa aril-alquilo inferior,

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéu-
10 ticamente aceptables de los mismos.

Las proteasas cisteínicas han sido consideradas como mediadores lisosomales de la degradación terminal de proteínas. Sin embargo, algunos miembros de esta familia descubiertos recientemente son proteasas reguladas, con expresión tisular limitada, lo que implica papeles específicos en la fisiología celular, y permitirían así utilizar como objetivos específicos estas actividades, sin interferir con la degradación lisosomal de proteínas general. El desarrollo de inhibidores de proteasas cisteínicas específicas
15 promete proporcionar nuevos fármacos para modificar la inmunidad, osteoporosis, neurodegeneración, inflamación crónica, cáncer y malaria (Brömme, *Drug News Perspect* 1999, 12(2), 73-82; Chapman et al., *Annu. Rev. Phys.* 1997, 59, 63-88).

25 Las proteasas cisteínicas pueden agruparse en dos superfamilias: la familia de enzimas relacionadas con el enzima conversor de interleuquina 1β (ICE, *interleukin 1β converting enzyme*), y la superfamilia de proteasas cisteí-

nicas de la papaína. Actualmente, existen por lo menos 12 proteasas humanas de la familia de la papaína de las que se han obtenido las secuencias (catepsina B, L, H, S, O, K, C, W, F, V(L2), Z(X) y bleomicin hidrolasa). La catepsina K se descubrió inicialmente como un cDNA abundante en osteoclastos de conejo y se denominó OC-2 (Tezuka et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 1106-1109). Observaciones recientes indican que la catepsina K es la elastasa de mamífero más potente descrita hasta al momento. La catepsina K, así como las catepsinas S y L son también potentes colagenasas y gelatinasas. Los macrófagos parecen ser capaces de movilizar a la superficie celular las proteasas activas del interior de los compartimentos endosomal y/o lisosomal, en circunstancias especiales. En este caso la interfase superficie celular/sustrato se convierte en un compartimento del cual son excluidos los inhibidores endógenos y que puede considerarse como una extensión fisiológica del lisosoma. Este tipo de fisiología es una característica innata de los osteoclastos, un macrófago de los huesos, y puede ser también utilizado por otros macrófagos o células en el contexto de la inflamación. La abundancia de catepsina K en los osteoclastos lleva a la sugerencia de que la catepsina K desempeña un papel esencial en la resorción ósea. Los estudios revelaron que la catepsina K es la proteasa cisteínica predominante en los osteoclastos y se expresa específicamente en los osteoclastos humanos. Se ha descrito una correlación entre la inhibición de proteasas cisteínicas y la resorción ósea (Lerner et al., *J. Bone Min. Res.* 1992, 7,

433; Everts et al., *J. Cell. Physiol.* 1992, 150, 221). La catepsina K se ha detectado en los fibroblastos sinoviales de pacientes de AR, así como en condrocitos hipertróficos de ratón (Hummel et al., *J. Rheumatol.* 1998, 25(10), 1887-1894). Ambos resultados indican un papel directo de la catepsina K en la erosión del cartílago. P. Libby (Libby et al., *J. Clin. Invest.* 1998, 102 (3), 576-583) describió que las arterias normales contienen poca o no contienen catepsina K ó S, mientras que los macrófagos del ateroma contienen abundantes catepsinas K y S inmunoreactivas. La mayor parte de la actividad elastolítica de los extractos de tejido asociados con ateroma humano en comparación con arterias no ateroscleróticas, podía inhibirse con E64, un inhibidor no selectivo de proteasas cisteínicas.

La progresión tumoral y la metástasis se caracterizan por la invasión por los tumores de los tejidos adyacentes, así como por la disociación de las células cancerosas de los tumores primarios y la infiltración de las células metastáticas en los órganos. Estos procesos están asociados con la degradación de proteínas de la matriz extracelular y requieren por tanto actividad proteolítica. La catepsina K se ha identificado en tumores primarios de mama, así como en metástasis óseas derivadas de tumores de mama (Littlewood-Evans et al., *Cancer Res.* 1997, 57, 5386-5390).

Diversos tipos de compuestos, tales como aldehídos, compuestos α -cetocarbonílicos, halometil cetonas, diazometil cetonas, (aciloxi)metil cetonas, sales de cetometilo-

sulfonio, compuestos epoxi succinílicos, vinil sulfonas, aminocetonas, e hidrazidas, se han identificado como inhibidores de proteasas cisteínicas (Schirmeister et al., Chem. Rev. 1997, 97, 133-171; Veber et al., Proc Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94, 14249-14254). Las limitaciones de las que sufren estos compuestos incluyen la falta de selectividad, poca solubilidad, rápida eliminación del plasma y citotoxicidad. Existe por tanto una necesidad de nuevos inhibidores útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por niveles patológicos de proteasas, especialmente de proteasas cisteínicas, incluidas las catepsinas, especialmente la catepsina K.

Los derivados de nitrilo de la presente invención poseen una actividad inhibidora sobre las proteasas cisteínicas, más particularmente de la superfamilia de la papaína, y aun más particularmente sobre las proteasas cisteínicas de la familia de las catepsinas, y con la mayor particularidad sobre la catepsina K. Se encontró de forma sorprendente, que este efecto inhibidor sobre la catepsina K es selectivo respecto a las otras catepsinas. Mientras que los compuestos de fórmula general (I) inhiben la catepsina K muy eficientemente, la inhibición de otras catepsinas, tales como la catepsina S, catepsina L y catepsina B es mucho más débil. Por lo tanto, los nuevos compuestos de fórmula general (I) son útiles para inhibir específicamente la catepsina K. Pueden usarse por lo tanto para el tratamiento de trastornos que estén asociados con las proteasas cisteínicas, tales como la osteoporosis, osteoartritis, artritis

reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, embolia, rotura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, restenosis después de angioplastia y colocación de stents, formación de aneurismo aórtico, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fondo ocular, y enfermedades respiratorias. Por tanto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento profiláctico de enfermedades que estén asociadas con las proteasas cisteínicas, tales como la osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, embolia, rotura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, restenosis después de angioplastia y colocación de stents, formación de aneurismo aórtico, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fondo ocular, y enfermedades respiratorias, que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) a un ser humano o un animal. La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de trastornos que estén asociados con proteasas cisteínicas. La presente invención se refiere

también a procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

A menos que se indique lo contrario se establecen las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y ámbito de los diversos términos utilizados para describir la invención.

En esta especificación, el término "inferior" se utiliza para referirse a un grupo que consta de uno a siete átomo(s) de carbono, preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "alquilo" hace referencia a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a veinte átomos de carbono, preferentemente de uno a dieciséis átomos de carbono.

El término "alquilo inferior" hace referencia a un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a siete átomos de carbono, preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica por radicales tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y similares.

El término "cicloalquilo" hace referencia un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "halógeno" hace referencia a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo, siendo más preferidos cloro y bromo.

El término "alcoxilo" hace referencia al grupo R'-O-, en donde R' es un alquilo. El término "alcoxilo inferior"

hace referencia al grupo R'-O-, en donde R' es un alquilo inferior.

El término "arilo" se refiere al grupo fenilo o nafti-
lo que pueden estar opcionalmente mono- o multi-sustituídos
5 por alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, -O-(CH₂)₁₋₇-O-,
ariloxi, o aril-alcoxilo. Son preferidas las sustituciones
en las posiciones meta- ó en meta- y para-. Los sustituyen-
tes preferidos son alquilo inferior, flúor, cloro, bromo,
alcoxilo inferior, metilendioxi, y aril-alcoxilo inferior.
10 Sustituyentes de mayor preferencia son el cloro, bromo,
metoxi, y benciloxi. Otro grupo fenilo sustituido preferido
es el grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

El término "heteroarilo" hace referencia a un anillo
aromático de 5 ó 6 eslabones que puede contener 1 ó 2 áto-
15 mos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, tales
como furilo, piridilo, 1,2-, 1,3- y 1,4-diazinilo, tienilo,
isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, siendo pre-
feridos el furilo y tienilo. El término "heteroarilo" hace
referencia además a sistemas bicíclicos de anillos heteroa-
20 romáticos como p.e. indolilo. Un grupo heteroarilo puede
tener un patrón de sustitución como el descrito antes en
relación con el término "arilo".

Un grupo aril-alquilo inferior puede comprender opcio-
nalmente un segundo grupo arilo, p.e. un grupo fenilo, en
25 la parte alquilo inferior.

El término "ariloxi" se refiere a un grupo aril-O-. El
término "ariltio" se refiere a un grupo aril-S-.

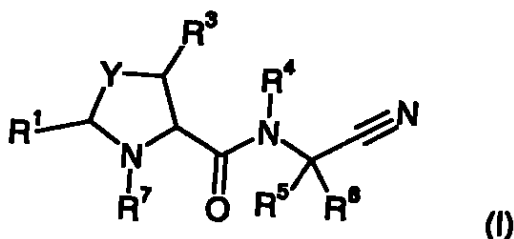
El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca

sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca ésteres de los compuestos de fórmula (I), en que los grupos hidroxilo se han convertido en los correspondientes ésteres con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

En detalle, la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula (I)

20



25 en donde

Y representa O, S, ó CH-R¹,

R¹ y R³ representan independientemente hidrógeno o metilo y

R² representa hidrógeno, ó

R^1 representa hidrógeno y R^2 y R^3 son conjuntamente $-CH_2-$ para formar un anillo de ciclopropilo,

R^4 , R^5 representan independientemente hidrógeno o alquilo inferior,

5 R^6 representa cicloalquilo, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, o heteroaril-alquilo inferior,

R^7 representa $-CO-R^a$, $-SO_2-R^b$ ó $-CS-NH-R^c$, en donde

R^a representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquil-alcoxilo inferior, 10 arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, aril-alcoxilo inferior, heteroaril-alcoxilo inferior, aril-alcoxil inferior-alquilo inferior, ariloxi-alquilo inferior, ariltio-alquilo inferior, aril-alquenilo-inferior, aril-cicloalquilo, o R^d-NH ,

15 R^b representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, o aril-alquenilo inferior,

R^c representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo 20 inferior, o heteroaril-alquilo inferior,

R^d representa aril-alquilo inferior,

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización preferente, la presente invención 25 se refiere a compuestos como los descritos anteriormente, en donde

R^7 representa $-CO-R^a$, $-SO_2-R^b$ ó $-CS-NH-R^c$, en donde

R^a representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloal-

quil-alquilo inferior, cicloalquil-alcoxilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, aril-alcoxilo inferior, heteroaril-alcoxilo inferior, aril-alcoxil inferior-alquilo inferior, o R^d -NH,

5 R^b representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, o aril-alquenilo inferior,

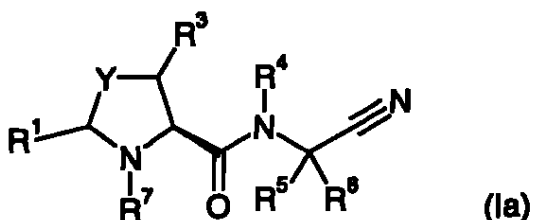
R^c representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, o heteroaril-alquilo inferior,

10 R^d representa aril-alquilo inferior,

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) poseen como mínimo 2
15 átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros o de racematos. La invención abarca todas estas formas. Compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (Ia) que derivan de los correspondientes derivados de S-prolina.

20



25 en donde Y, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se ha definido antes, y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) en que Y representa CH- R^2

son preferidos, siendo aquellos en que R^2 es hidrógeno estando particularmente preferidos. Los compuestos de fórmula (I) en que R^1 , R^3 , R^4 y/o R^5 representan hidrógeno son también preferidos. Otra realización preferente hace referencia a compuestos de fórmula (I) en que R^6 es fenilo, furanilo, tiofenilo, o pirrolilo, opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, $-O(CH_2)_{1-7}-O-$, ariloxi, ó aril-alcóxilo. Además, los compuestos de fórmula general (I) en que R^6 representa fenilo, fenilo sustituido en posición meta-, fenilo sustituido en posición meta- y para- o benzo[1,3]dioxol-5-ilo son también preferidos, siendo especialmente preferidos el 3-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 4-benciloxi-3-metoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, o benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

15 Son compuestos preferidos los de fórmula (I) en que R^7 representa $-CO-R^a$ y R^a se define como antes. Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) en que R^7 representa $-CO-R^a$ y R^a es bencilooxi, ciclopentil-etileno, ó benciloxi-metileno. Además, son también especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) en que R^7 representa $-CO-R^a$ y R^a es 3-bromobencilo, 4-bromobencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, ó 2-metil-feniloximetileno. Otra realización preferida son los compuestos de fórmula (I) en que R^7 representa $-CS-NH-R^c$ y R^c es como se ha definido antes. Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) en que R^7 representa $-CS-NH-R^c$ y R^c es bencilo, 3-fluorobencilo, o furan-2-il-metileno. Otra realización preferida se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde

R' representa -SO₂-R^b y R^b es como se ha definido antes, siendo particularmente preferidos aquellos en que R^b es naftilo.

Son compuestos de fórmula I preferidos

- 5 Ácido (1RS,2RS,5SR)-2-{[(RS)- 6 -[(SR)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico bencil éster,
Ácido (S)-2-[(R)-(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
- 10 Ácido (S)-2-[(S)-(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
Ácido (S)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carboxílico (R)-y (S)-(ciano-fenilmetil)-amida,
Ácido (S)-2-{(S)- y (R)-[ciano-(3-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
- 15 Ácido (S)-2-{(S)- y (R)-[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
Ácido (S)-2-[(R)- y (S)- ciano-ciclopropil-metil)-carbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
- 20 Ácido (S)-2-[(R)- y (S)-(benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-carbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
Ácido (R)-4-{(R)- y (S)-[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil}-tiazolidin-3-carboxílico bencil éster,
Ácido (2S,3R)-2-{(R)- y (S)-[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil}-3-metilpirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
- 25 Ácido (S)-1-benciltiocarbamoil-pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida,

- Ácid (S)-1-benciltiocarbamoil-pirrolidin-2-carboxílico
[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[(furan-2-ilmetil)-tiocarbamoil]-pirrolidin-2-
carboxílico [(R)- y (S)ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-
5 amida,
- Ácido (S)-1-benciltiocarbamoil-pirrolidin-2-carboxílico
[(R)- y (S)-(3-clorofenil)-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(3-fluoro-benciltiocarbamoil)-pirrolidin-2-
carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida,
- 10 Ácido (S)-2-((R)- y (S)-1-ciano-3-fenil-propilcarbamoil)-
pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
- Ácido (R)-4-((R)- y (S)-[(4-cloro-fenil)-ciano-metil]-
carbamoil)-tiazolidin-3-carboxílico bencil éster,
- Ácido (S)-2-((R)- y (S)-[(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-
15 carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
- Ácido (S)-2-[(R)- y (S)-(ciano-o-tolil-metil)-carbamoil]-
pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
- Ácido (S)-2-((R)- y (S)-[ciano-(2,4-dimetoxi-fenil)-metil]-
carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
- 20 Ácido (S)-2-((R)- y (S)-[(3-bromo-fenil)-ciano-metil]-
carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
- Ácido (S)-2-((R)- y (S)-[ciano-(3-fluoro-fenil)-metil]-
carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
- Ácido (S)-2-[(R)- y (S)-[ciano-m-tolil-metil)-carbamoil]-
25 pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
- Ácido (S)-2-((R)- y (S)-[(4-bromo-fenil)-ciano-metil]-
carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
- Ácido (S)-2-((R)- y (S)-[ciano-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-

- metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
Ácido (S)-2-[(R)- y (S)-[ciano-(3-phenoxi-fenil)-metil]-
carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
Ácido (S)-2-[(R)- y (S)-[(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-
5 ciano-metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil
éster,
Ácido (S)-1-(naftalen-2-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico
[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
Ácido (S)-1-(naftalen-1-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico
10 [(R)- y (S)benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil]-amida,
Ácido (S)-1-(3-ciclopentil-propionil)-pirrolidin-2-carbo-
xílico [(R)- y (S)benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil]-amida,
Ácido (S)-1-benciloxiacetil-pirrolidin-2-carboxílico [(R)-
y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil]-amida,
15 Ácido (S)-1-(5-dimetilamino-naftalen-1-sulfonil)-pirrolidin
-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-
metil]-amida,
Ácido (S)-1-(naftalen-1-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico
[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
20 Ácido (S)-1-(naftalen-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico
[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
Ácido (S)-1-(naftalen-1-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico
[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
Ácido (S)-1-(3-ciclopentil-propionil)-pirrolidin-2-carbo-
25 xílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
Ácido (S)-1-benciloxiacetil-pirrolidin-2-carboxílico [(R)-
y (S)-ciano-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida,
Ácido (S)-1-(naftalen-1-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico

- [(R)- y (S)-(3-clorofenil)-ciano-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-(3-ciclopentil-propionil)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-clorofenil)-ciano-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-fenilacetil-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y
 5 (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-benciloxiacetil-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)ciano-metil]-amida,
 Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 2-([(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida) 1-[(R)-(1-naftalen-1-il-etil)-amida],
 10 Ácido (S)-1-(naftalen-1-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-bromofenil)-ciano-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-fenilacetil-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-bromo-fenil)-ciano-metil]-amida,
 15 Ácido (S)-1-benciloxiacetil-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-bromo-fenil)ciano-metil]- amida,
 Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 2-([(R)- y (S)-(3-bromo-fenil)-ciano-metil]-amida) 1-[(R)-(1-naftalen-1-il-etil)-amida],
 20 Ácido (S)-1-(3-ciclopentil-propionil)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3-metoxi-fenil)-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-fenilacetil-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3-metoxifenil)-metil] -amida,
 Ácido (S)-1-benciloxiacetil-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3-metoxifenil)-metil]-amida,
 25 Ácido 2-((R)- y (S)-1-ciano-3-fenil-propilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,
 Ácido (S)-2-((R)- y (S)-[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-

carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,

Ácido (S)-1-(2-fenil-etenosulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida,

Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 2-((R)- y (S)-
5 [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)metil]-amida} 1-((S)-(1-naftalen-1-il-etil)-amida),

Ácido (S)-1-(2-fenil-etenosulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil)-amida, y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Otros compuestos preferidos de fórmula I son

Ácido (S)-1-[2-(3-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,

Ácido (S)-1-[2-(3-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,

15 Ácido (S)-1-[2-(4-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,

Ácido (S)-1-[2-(4-cloro-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida,

Ácido (S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,

Ácido (S)-1-[2-(4-cloro-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,

Ácido (S)-1-(2-o-toliloxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida,

25 Ácido (S)-1-(2-o-toliloxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,

Ácido (S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,

- Ácido (S)-1-[2-(4-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(4-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida,
- 5 Ácido (S)-1-[2-(4-yodo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(4-fenil-betanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-
- 10 ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(3-Bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida,
- 15 Ácido (S)-1-(2-fenoxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(2-o-toliloxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etanoil)-pirrolidin-2-
- 20 carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
- Ácido (S)-1-(2-fenoxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(2-fenil-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-cianometil]-amida,
- 25 Ácido (S)-1-[2-(4-fluoro-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,

- Ácido (S)-1-(3-fenil-propanoil)-pirrolidin-2-carboxílico
[1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butanoil]-pirrolidin-2-
carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
- 5 Ácido (S)-1-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butanoil]-pirrolidin-2-
carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(4-yodo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carbo-
xílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butanoil]-pirrolidin-2-
10 carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(3-1H-indol-3-il-propanoil)-pirrolidin-2-carbo-
xílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(4-fenil-butanoil)-pirrolidin-2-carboxílico (1-
benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
- 15 Ácido (S)-1-(2-fenilsulfanil-etanoil)-pirrolidin-2-carbo-
xílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(4-ciclohexil-butanoil)-pirrolidin-2-carboxí-
lico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(3-ciclohexil-propanoil)-pirrolidin-2-carboxí-
20 lico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
- Ácido (S)-1-[4-(4-nitro-fenil)-butanoil]-pirrolidin-2-
carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(4-yodo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carbo-
xílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
- 25 Ácido (S)-1-[2-(2,4-dimetil-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-
carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[4-(4-nitro-fenil)-butanoil]-pirrolidin-2-
carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,

- Ácido (S)-1-(1-naftalen-1-il-metanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(4-Metoxi-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
- 5 Ácido (S)-1-(2-fenil-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(4-metoxi-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- 10 Ácido (S)-1-(4-ciclohexil-butanoil)-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
- Ácido (S)-1-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopentil]-metanoil}-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- 15 Ácido (S)-1-((Z)-3-fenil-alanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(2-fenilsulfanil-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- 20 Ácido (S)-1-[2-(4-fluoro-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(3-metoxi-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(4-fenil-butanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-cianometil]-amida,
- 25 Ácido (S)-1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(5-fenil-pentanoil)-pirrolidin-2-carboxílico

- [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(1-ciclopropil-metanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(4-fluoro-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-
- 5 carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(4-cloro-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-(2-fenil-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
- 10 Ácido (S)-1-(3,3-difenil-propanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(3-metoxi-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(4-etoxi-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-
- 15 carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
- Ácido (S)-1-(5-fenil-pentanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-cianometil]-amida,
- Ácido (S)-1-(5-fenil-pentanoil)-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
- 20 Ácido (S)-1-[2-(2,4-dimetil-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
- Ácido (S)-1-(3-ciclohexil-propanoil)-pirrolidin-2-carboxílico
- 25 lico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[2-(3-metoxi-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida,
- Ácido (S)-1-[3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propanoil]-pirroli-

- din-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-(2-benciloxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico
 [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-(1-ciclopropil-metanoil)-pirrolidin-2-carboxí-
 5 lico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-
 carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-(1-ciclohexil-metanoil)-pirrolidin-2-carboxí-
 lico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
 10 Ácido (S)-1-[2-(4-etoxi-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carbo-
 xílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propanoil]-pirroli-
 din-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-(naftalen-2-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico
 15 [1-ciano-1-(3-fenoxifenil)-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-(naftalen-2-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico
 (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
 Ácido (S)-1-(3-ciclopentil-propanoil)-pirrolidin-2-carboxí-
 lico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida,
 20 Ácido (S)-1-(3-ciclopentil-propanoil)-pirrolidin-2-carboxí-
 lico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
 Ácido (S)-1-(3-fluoro-benciltiocarbamoil)-pirrolidin-2-
 carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida, y
 Ácido (S)-1-[2-(2,4-dimetil-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-
 25 carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida.

Son compuestos de fórmula general (I) especialmente preferidos

Ácido (S)-2-[(R)-(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidin-

1-carboxílico bencil éster,

Ácido (2S,3R)-2-{(R)- y (S)-[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil}-3-metilpirrolidin-1-carboxílico bencil éster,

5 Ácido (S)-2-{(R)- y (S)-(benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,

Ácido (S)-2-{(R)- y (S)-[(3-bromo-fenil)-ciano-metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,

10 Ácido (S)-2-{(R)- y (S)-[(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,

Ácido (S)-1-benciloxiacetil-pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida,

15 Ácido (S)-1-(3-ciclopentil-propionil)-pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida, Ácido (S)-2-{(R)- y (S)-[(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-ciano-metil]-carbamoil}pirrolidin-1-carboxílico bencil éster, y

20 Ácido (S)-1-[(furan-2-ilmetil)-tiocarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida.

Otros compuestos de fórmula general (I) especialmente preferidos son

Ácido (S)-1-[2-(3-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,

25 Ácido (S)-1-[2-(3-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,

Ácido (S)-1-[2-(4-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,

Ácid (S)-1-[2-(4-cloro-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida,

Ácido (S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,

5 Ácido (S)-1-[2-(4-cloro-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,

Ácido (S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida, y

10 Ácido (S)-1-[2-(4-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida.

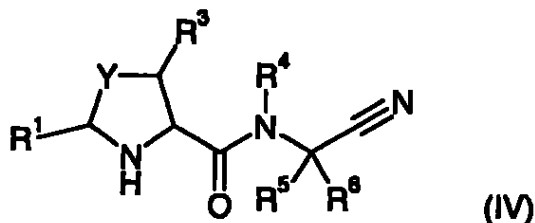
Otros compuestos de fórmula general (I) especialmente preferidos son

Ácido (S)-1-(2-o-toliloxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida, y

15 Ácido (S)-1-(2-o-toliloxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida.

La invención se refiere también a compuestos de fórmula (IV)

20



25 en donde Y, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen el mismo significado que el dado para los compuestos de fórmula (I).

La invención se refiere también al uso de compuestos como los antes definidos para el tratamiento o profilaxis

de enfermedades que estén asociadas con las proteasas cisteínicas, tales como la osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, embolia, rotura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, restenosis después de angioplastia y colocación de stents, formación de aneurismo aórtico, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fondo ocular, y enfermedades respiratorias. En una realización preferente, la invención se refiere al uso de compuestos como los definidos para el tratamiento o profilaxis de osteoporosis, angina de pecho inestable o rotura de placa.

Además, la invención se refiere a compuestos como los antes definidos para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en particular en el contexto de enfermedades que están asociadas con las proteasas cisteínicas, tales como la osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, embolia, rotura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, restenosis después de angioplastia y colocación de stents, formación de aneurismo aórtico, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fondo ocular, y enfermedades respiratorias. En una realización preferente, la invención se refiere a com-

puestos como los antes definidos para su uso como sustancias terapéuticamente activas en el contexto de la osteoporosis, angina de pecho inestable o rotura de placa.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como los antes definidos y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, en particular para el uso en el contexto de enfermedades que están asociadas con las proteasas cisteínicas, tales como la osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, embolia, rotura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, restenosis después de angioplastia y colocación de stents, formación de aneurismo aórtico, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fondo ocular, y enfermedades respiratorias. En una realización preferente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como los antes definidos y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable para el uso en el contexto de la osteoporosis, angina de pecho inestable o rotura de placa.

Una realización adicional de la presente invención se refiere al uso de compuestos como los definidos anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades que estén asociadas con las proteasas cisteínicas, tales como la osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glo-

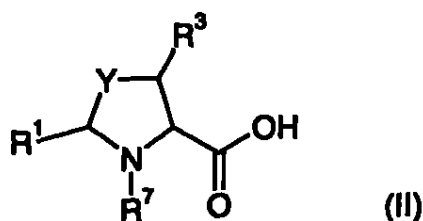
merulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, embolia, rotura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, restenosis
5 después de angioplastia y colocación de stents, formación de aneurismo aórtico, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fondo ocular, y enfermedades respiratorias. En una realización preferente, la invención se refiere al uso de compuestos como los antes
10 definidos para la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de osteoporosis, angina de pecho inestable o rotura de placa. Tales medicamentos comprenden un compuesto como los definidos antes.

Una realización adicional de la invención se refiere a
15 un método para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de trastornos en que la catepsina K desempeñe un papel patológico significativo, tales como la osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, embolia, rotura de
20 placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, restenosis después de angioplastia y colocación de stents, formación de aneurismo aórtico, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fondo ocular, y enfermedades respiratorias, método que comprende administrar
25 un compuesto como los antes definidos a un ser humano o un animal. Una realización preferente de la invención se re-

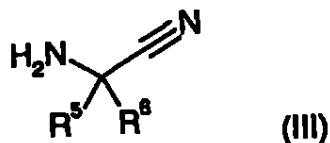
fiere a un método para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de la osteoporosis, angina de pecho inestable o rotura de placa, método que comprende administrar un compuesto como los antes definidos a un ser humano o un animal.

La invención se refiere además a un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general (I), proceso que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



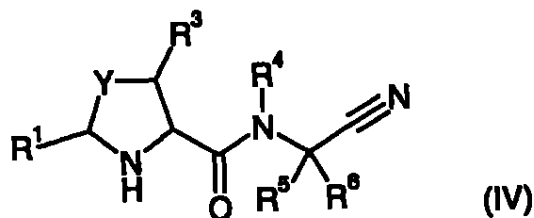
con un compuesto de fórmula (III)



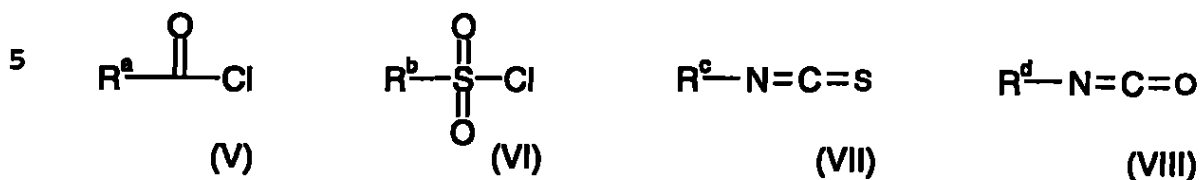
en donde Y, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados antes descritos,

6

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



con un compuesto de fórmula (V), (VI), (VII) ó (VIII)



10

en donde Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c y R^d tienen los significados antes descritos.

La invención se refiere también a un proceso como se ha descrito antes, proceso que comprende la preparación de sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéu-
15 ticamente aceptables. La formación de los ésteres y/sales puede llevarse a cabo en diferentes etapas del proceso, p.e. con el compuesto de fórmula (I) o con los correspondientes materiales de partida.

20 La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) puede llevarse a cabo por métodos conocidos para una persona con experiencia en el campo. La reacción puede llevarse a cabo de forma conveniente disolviendo el compuesto (II), el compuesto (III), TPTU (Te-
25 trafluoroborato de O-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) y base de Hünigs (N-Etildiisopropilamina) en MeCN y agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 6 a 16 horas. La mezcla de reacción

puede concentrarse y obtenerse el producto puede por métodos conocidos para una persona con experiencia en el campo, p.e. por extracción y cromatografía de columna. Alternativamente, puede disolverse un compuesto de fórmula (II) en 5 CH_2Cl_2 , y hacerse reaccionar durante 6 a 16 horas a temperatura ambiente con un compuesto de fórmula (III) en presencia de N-metilmorfolina, HOBT y EDCI. El producto puede obtenerse por métodos conocidos per se, p.e. por extracción y HPLC.

10 La reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V), (VI), (VII) ó (VIII) se lleva a cabo de forma conveniente preparando una disolución del compuesto (IV) en CH_2Cl_2 , y adicionando una disolución del compuesto (V), (VI) ó (VII) en CH_2Cl_2 . Sobre esta mezcla, se 15 añade trietilamina y tras agitar 6 a 16 horas a temperatura ambiente, se añade ácido fórmico. El producto puede aislarse y purificarse por métodos conocidos per se, p.e. por evaporación del disolvente y HPLC.

Con objeto de preparar sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los 20 compuestos de fórmula (I), es posible preparar los correspondientes ésteres y/o sales partiendo de los compuestos de fórmula (I). Es posible también, formar los ésteres y/o sales en una etapa anterior, p.e. formar las correspondientes 25 sales y/o ésteres de los materiales de partida correspondientes. Los métodos para preparar sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables como se han definido antes son conocidos en el campo.

Los compuestos de fórmula (II) se preparan mediante métodos conocidos por las personas con experiencia en el campo. De forma conveniente, el aminoácido correspondiente se convierte en el metil éster correspondiente haciendo reaccionar el aminoácido en MeOH en presencia de cloruro de tionilo. El producto intermedio resultante se aísla por métodos conocidos per se, p.e. mediante extracción y evaporación del disolvente. El producto intermedio se une al sustituyente R' deseado de forma análoga al método descrito antes. El éster metílico se saponifica a continuación para proporcionar un compuesto de fórmula (II), por disolución del éster metílico y NaOH 2N en MeOH y agitación de la mezcla 5 a 16 horas a temperatura ambiente. El compuesto (II) resultante se aísla mediante métodos conocidos per se, p.e. por extracción y evaporación del disolvente.

Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse de forma conveniente por adición de una disolución del aldehído correspondiente en CH_2Cl_2 a una disolución de NH_4Cl y NaCN en H_2O y MeOH a 0°C . La mezcla se agita y se deja calentar a temperatura ambiente. Después de la adición de solución de NH_3 y que la reacción sea completa, el compuesto resultante de fórmula (III) se aísla y purifica por métodos conocidos para las personas con experiencia en el campo, p.e. por extracción. El hidrocloruro correspondiente puede prepararse por métodos conocidos per se.

Los compuestos quirales de fórmula (III) pueden obtenerse de manera conveniente por adición de amoníaco a un anhídrido mixto (preparado a partir de un aminoácido prote-

gido con t-BOC adecuado y isobutilcloroformiato) a -10°C . La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1-5 h. Tras completar la reacción, la amida del aminoácido protegido con t-BOC resultante se aísla y purifica
5 por métodos conocidos para las personas con experiencia en el campo, p.e. por extracción. Se disuelven la amida del aminoácido protegido con t-BOC y trietilamina en THF y anhídrido de ácido trifluoroacético a 0°C . La mezcla se agita durante 1-5 h a 0°C , y a continuación a temperatura
10 ambiente durante 1-2 h. Tras aislar y purificar el producto intermedio, p.e. por evaporación del disolvente y cromatografía de flash, puede eliminarse el grupo protector t-BOC con HCl en ácido acético para dar el compuesto de fórmula (III) deseado.

15 Los compuestos de fórmula (IV) pueden obtenerse de manera conveniente haciendo reaccionar el correspondiente aminoácido protegido con t-BOC con un compuesto de fórmula (III) de forma análoga al método antes descrito. Después del aislamiento y purificación del producto intermedio re-
20 sultante, p.e. por evaporación del disolvente y cromatografía de flash, el grupo protector t-BOC puede eliminarse con ácido trifluoroacético para dar el compuesto de fórmula (IV) deseado.

Los compuestos de fórmula (V), (VI), (VII) y (VIII)
25 son bien comercialmente disponibles o pueden obtenerse por métodos conocidos en el campo.

La presente invención se refiere a todos los compuestos de fórmula (I), preparados mediante uno de los procesos

antes descritos.

La actividad inhibidora de los compuestos contra las catepsinas K, S, L y B se ensayó a temperatura ambiente en placas de poliestireno blancas opacas de 96-pocillos. (Costar). La actividad inhibidora de catepsina K se ensayó de la forma siguiente:

5 μ l de un inhibidor diluido en fosfato sódico 5mM, NaCl 15mM pH 7,4 conteniendo 1% DMSO (concentraciones finales: 10-0,0001 μ M) se preincubaron durante 10min con 35 μ l de catepsina K humana recombinante (concentración final: 1 nM) diluida en tampón de ensayo (acetato sódico 100 mM pH 5,5 conteniendo EDTA 5mM y cisteína 20mM). Después de la adición de 10 μ l del sustrato fluorogénico Z-Leu-Arg-MCA diluido en tampón de ensayo (concentración final: 5 μ M), se midió el aumento de fluorescencia (excitación a 390 nm y emisión a 460 nm) durante 7,5 min cada 45 seg. La velocidad inicial (RFU/min) se obtuvo del ajuste lineal de las 11 medidas.

La actividad inhibidora de catepsina B se ensayó en las mismas condiciones que la actividad inhibidora de catepsina K utilizando catepsina B hepática humana (Calbiochem) a una concentración final de 1 nM.

La actividad inhibidora de catepsina L se ensayó en las mismas condiciones que la actividad inhibidora de catepsina K utilizando catepsina L hepática humana (Calbiochem) a una concentración final de 3 nM.

La actividad inhibidora de catepsina S se ensayó análogamente a la actividad inhibidora de catepsina K, excep-

tuando que el tampón era fosfato potásico 100 mM, EDTA 5mM, DTT 5mM (recién añadido), 0,01% Triton X-100, pH 6,5 y el sustrato fluorogénico era Z-Val-Val-Arg-MCA (Bachem) (concentración final: 20 µM). Se utilizó catepsina S humana recombinate (Wiederanders et al., Eur. J. Biochem. 1997, 250, 745-750) a una concentración final de 0,5 nM.

Los resultados se expresan como valores de IC₅₀ que indican la concentración del inhibidor a la que la actividad enzimática es inhibida en un 50%. Los valores de IC₅₀ se determinan a partir de una curva de regresión lineal de un gráfico logit-log.

Compuesto N° (Ejemplo 10)	Catepsina K IC ₅₀ (µmol/l)	Catepsina S IC ₅₀ (µmol/l)	Catepsina L IC ₅₀ (µmol/l)	Catepsina B IC ₅₀ (µmol/l)
2	0,046	>10	>10	2,8
11	0,068	>10	>10	0,6
9	0,014	>10	>10	9,5
22	0,016	>10	>10	>10
20	0,026	>10	>10	>10
33	0,027	>10	>10	2,0
32	0,037	>10	>10	0,6
28	0,045	>10	>10	>10
14	0,064	>10	>10	6,2
Compuesto N° (Ejemplo 11)				
1	0,015	>10	7,0	2,0
2	0,018	>10	>10	0,6
10	0,026	>10	>10	4,0

Se comprenderá que los compuestos de fórmula general

(I) de esta invención pueden derivatizarse en los grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo en los compuestos de partida in vivo.

Como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) son también un objeto de la presente invención, así como también un proceso para la fabricación de tales medicamentos, proceso que comprende preparar con uno o más compuestos de fórmula (I) y, si se desea, una o más sustancias con valor terapéutico, una forma galénica de administración.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones ó suspensiones. La administración puede hacerse también por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios; por vía local o percutánea, por ejemplo utilizando pomadas, cremas, geles o soluciones; o por vía parenteral, p.e. por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal o transdermal, utilizando por ejemplo soluciones inyectables. Además, la administración puede hacerse por vía sublingual o como preparaciones oftalmológicas o en forma de aerosol, por ejemplo en forma de un spray.

Para la preparación de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras, los compuestos de la presente invención pueden mezclarse con excipientes farmacéuticamente inertes, orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de excipientes adecuados para comprimidos, grageas

y cápsulas de gelatina duras incluyen la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales.

Para las cápsulas de gelatina blandas, los excipientes
5 adecuados incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.; sin embargo, según la naturaleza de los ingredientes activos, puede darse el caso de que no se requiera ningún excipiente para las cápsulas de gelatina blandas.

10 Para la preparación de soluciones y jarabes, los excipientes que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa.

Para las soluciones inyectables, los excipientes que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes,
15 polioles, glicerol y aceites vegetales.

Para los supositorios, y la aplicación local o percutánea, los excipientes que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden contener también agentes conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Como se ha
25 mencionado anteriormente, pueden contener también otros agentes de valor terapéutico.

Es un pre-requisito que todos los adyuvantes utilizados en la fabricación de las preparaciones no sean tóxicos.

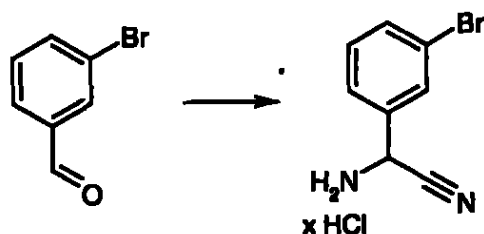
Las formas preferidas de administración son la intravenosa, intramuscular u oral. Las dosificaciones en que se administran los compuestos d fórmula (I) en cantidades efectivas, dependen de la naturaleza del ingrediente activo
5 específico, la edad y los requerimientos del paciente y del modo de aplicación. En general, se consideran dosis diarias de alrededor de 1-1000 mg, preferentemente de 5-500 mg.

Los siguientes Ejemplos ilustrarán realizaciones preferidas de la presente invención, pero no se pretende que
10 limiten el ámbito de la invención. Pueden prepararse otros compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los métodos generales antes descritos o por analogía con los ejemplos.

EJEMPLO 1

Preparación de (R,S)- α -amino-3-bromofenilacetonitrilo

15



20

Se disuelven NH_4Cl (2,14 g, 40 mmol) y NaCN (1,96 g, 40 mmol) en 20 ml de H_2O y 20 ml de MeOH y se enfrían a 0°C . Se añade gota a gota, durante 30 min, una disolución de 3-bromobenzaldehído (4,68 ml, 40 mmol) en 15 ml de CH_2Cl_2 y 15
25 de MeOH . La mezcla se deja calentar a T.A. y se agita durante 5 h. Se añade solución de NH_3 (25 % en H_2O) (6 ml, 80 mmol). La mezcla se agita durante 16 h a T.A. Se evaporan los disolventes orgánicos y se añade H_2O (5 a 10 ml). La

fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) y éste se lava con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. El residuo aceitoso se disuelve en 75 ml de éter. Se añade gota a gota, con agitación vigorosa, una disolu-
5 ción 4M de HCl en dioxano. Precipita un sólido y se filtra y se seca. Para recrystalizar el sólido se disuelve en la mínima cantidad posible de MeOH (sin calentar!). Se añade entonces éter, con agitación, hasta que finaliza la precipitación. El precipitado se filtra y se seca a vacío.

10 Rendimiento: 40% MS: 229 (MNH_4^+)

EJEMPLO 2

Preparación de amino nitritos quirales:

Ácido (S)-(carbamoil-fenil-metil)-carbámico tert-butil éster

15 Se añade amoníaco acuoso al 25 % (63 mmol) al anhídrido mixto (preparado a partir de 8 mmol de (S)-BOC-fenil glicina y 8 mmol de iso-butilcloroformiato) a -10°C . La mezcla se agita durante 1h a esta temperatura, a continuación una noche a T.A. y se concentra. El residuo se disuelve en 20
20 ml de acetato de etilo, se lava con bicarbonato sódico saturado, 2N HCl, salmuera, y se seca sobre sulfato sódico y se evapora.

Rendimiento: 97 %, MS: 251 (MH^+)

El ácido (R)-(carbamoil-fenil-metil)-carbámico tert-butil
25 éster se prepara de forma análoga al ácido (S)-(carbamoil-fenil-metil)-carbámico tert-butil éster

Preparación de ácido (S)-(ciano-fenil-metil)-carbámico
tert-butil éster

Se disuelven ácido (S)-(carbamoil-fenil-metil)-carbámico
tert-butil éster (1,93 g, 7,7 mmol) y trietilamina (2,4 ml,
5 17 mmol) en THF (40 ml) y se añade a 0°C anhídrido de ácido
trifluoroacético (1,2 ml, 8,5 mmol). La mezcla se agita
a 0°C durante 3h y se evapora. Se añade diclorometano y
agua. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato
sódico y se evapora. El producto crudo se purifica por cro-
10 matografía (gel de sílice, acetato de etilo/hexano=8:2, R_f =
0,3).

Rendimiento: 86 %, MS: 250 (MH+18)

El ácido (R)-(ciano-fenil-metil)-carbámico tert-butil éster
se prepara de forma análoga al ácido (S)-(ciano-fenil-
15 metil)-carbámico tert-butil éster

Preparación de hidrocloreuro de (S)-amino-fenil-acetonitrilo

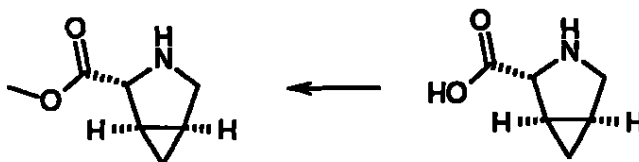
Se disuelve ácido (S)-(ciano-fenil-metil)-carbámico tert-
butil éster (1,5 g, 6,6 mmol) en 30 ml de acetato de etilo
y se añade a 0°C HCl 4N en acetato de etilo (33 ml). La
20 mezcla se agita a T.A. durante 3h y se evapora. El producto
se lava con éter dietílico y se seca a vacío, (gel de síli-
ce, acetato de etilo, R_f = 0,7).

Rendimiento: 84 %, MS: 151 (MH+18)

El hidrocloreuro de (R)-amino-fenil-acetonitrilo se prepara
25 de forma análoga al hidrocloreuro de (S)-aminofenil-
acetonitrilo.

EJEMPLO 3Preparación de ácido (1RS, 2RS, 5RS)-3-aza-biciclo
[3.1.0]hexano-2-carboxílico metil éster

5

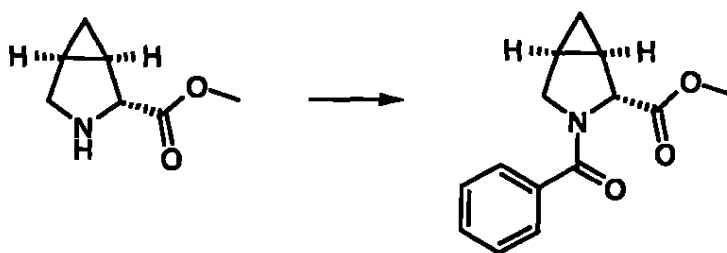


Se prepara una suspensión de ácido trans-3-aza-biciclo
10 [3.1.0]hexano-2-carboxílico (0,50 g, 3,54 mmol) en 15 ml
MeOH (bajo argon) y se enfría a 0°C. Se añade lentamente
cloruro de tionilo (0,28 ml, 3,90 mmol), durante 10 min. La
mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2,5 h. El
disolvente se evapora dejando un residuo aceitoso que se
15 disuelve en CH₂Cl₂ (20 ml). La fase orgánica se lava con
Na₂CO₃ saturado (10 ml) y la capa de H₂O se extrae de nuevo
con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se
lavan con salmuera (30 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapo-
ra, dejando un aceite amarillo.

20 Rendimiento: 98 %.

Preparación de ácido trans-3-benzoil-3-aza-biciclo[3.1.0]
hexano-2-carboxílico metil éster

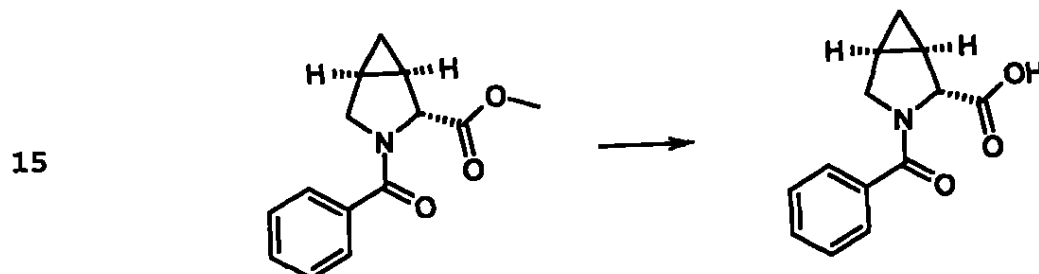
25



Se disuelve el ácido (1RS, 2RS, 5RS)-3-aza-biciclo[3.1.0] hexano-2-carboxílico metil éster (0,55 g, 3,1 mmol) en 20 ml CH_2Cl_2 . Se añade cloruro de benzoílo (0,43 ml, 3,7 mmol) y N-metilmorfolina (NMM, 0,75 ml, 6,8 mmol). Se añade 4-
5 dimetilaminopiridina (DMAP, 38 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agita a T.A. durante 16 h. El disolvente se evapora dejando un aceite ligeramente amarillo que se purifica por cromatografía de columna (sílice, R_f = 0,5, acetato de etilo/hexano 1:1).

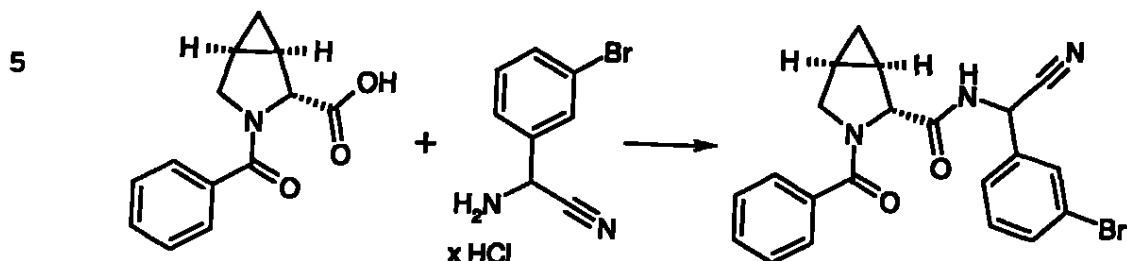
10 Rendimiento 52 %, MS: 246 (MH+)

Preparación de ácido trans-3-benzoil-3-aza-biciclo[3.1.0] hexano-2-carboxílico



Se disuelven ácido trans-3-benzoil-3-aza-biciclo[3.1.0] hexano-2-carboxílico metil éster (0,392 g, 1,6 mmol) y NaOH
20 2N (1,6 ml, 3,2 mmol) en 20 ml de MeOH. La mezcla se agita a T.A. durante 6h. La disolución se concentra, el residuo se disuelve en acetato de etilo (30 ml) y se extrae con H_2O (2 x 15 ml). Las fases de H_2O combinadas se neutralizan con HCl 2N y se extrae con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las
25 fases de acetato de etilo combinadas se lavan con salmuera (30 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora dejando un sólido blanco que se seca a vacío.

Rendimiento 90%

EJEMPLO 4Preparación de ácido trans-3-benzoil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico [(3-bromofenil)-ciano-metil-amida

10 Se disuelven ácido trans-3-benzoil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (0,201 g, 0,87 mmol), DL- α -amino-3-bromofenilacetonitrilo (0,215 g, 0,87 mmol), tetrafluoroborato de O-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU, 0,258 g, 0,87 mmol) y N-etildiidisopropilamina (0,45 ml, 2,61 mmol) en 25 ml MeCN. La mezcla se agita a T.A. durante 16 h. La disolución se concentra, el residuo se disuelve en acetato de etilo (30 ml) y se extrae con H₂O (2 x 15 ml). Las fases de H₂O se extraen con acetato de etilo (20 ml). Las fases de acetato de etilo

15 combinadas se lavan con NaHCO₃ saturado (2 x 20 ml), salmuera (30 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El aceite amarillo se purifica por HPLC preparativo.

columna: HP-CombiHT XDB-C18, 21,2 mm D.I.x 50mm, N° de serie DN 1020

25 método: Flujo: 40ml/min

0 min	80% agua, 20% acetonitrilo
0,2min	80% agua, 20% acetonitrilo
3,5min	5% agua, 95% acetonitrilo

4,7min 5% agua, 95% acetonitrilo
 4,8min 80% agua, 20% acetonitrilo
 4,9min 80% agua, 20% acetonitrilo

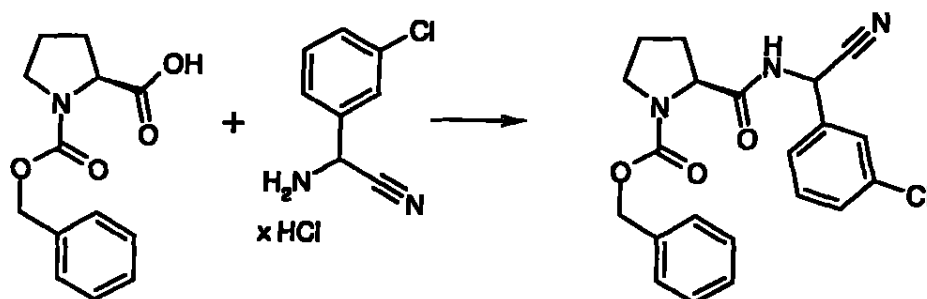
instrumento: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

5 Rendimiento 15 %, MS: 441 (MNH4+)

EJEMPLO 5

Preparación de ácido (S)-2-[(R)- y (S)-[(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-carbamoyl]-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster (Mezcla de epímeros. MÉTODO F)

10



15

Una disolución de 0,7mmol de ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster (educto 1), 5,2mmol N-metilmorfolina, 0,15mmol HOBT y 1,78mmol EDCI en 12ml de CH₂Cl₂ se añade a 0,97mmol de hidrocloreuro de (R,S)-Amino-(3-cloro-fenil)-acetonitrilo (educto 2). Después de agitar durante una noche la mezcla de reacción se extrae con 10ml de 1N HCl y se evaporó el CH₂Cl₂. El compuesto se purifica por HPLC:

25 columna: HP-CombiHT XDB-C18,21,2mmD.I.x50mm, N° de serie DN 1020

método: Flujo: 40ml/min

0 min 80% agua, 20% acetonitrilo

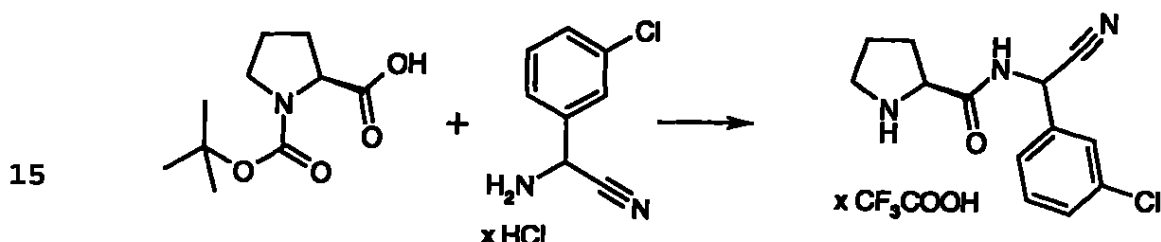
	0,2min	80% agua, 20% acetonitrilo
	3,5min	5% agua, 95% acetonitrilo
	4,7min	5% agua, 95% acetonitrilo
	4,8min	80% agua, 20% acetonitrilo
5	4,9min	80% agua, 20% acetonitrilo

instrumento: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

Rendimiento: 43%, MS: 396 (M-H)

EJEMPLO 6

Preparación de ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y
 10 (S)-ciano-(3-cloro-phenil)-metilamida-trifluoroacetato
(Mezcla de epímeros. MÉTODO G)

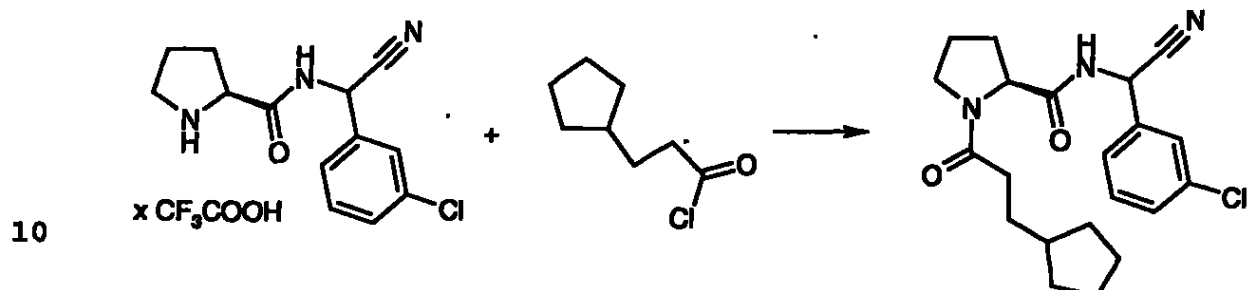


A una disolución de 15,7mmol de ácido (S)-pirrolidin-1,2-
 dicarboxílico 1-tert. butil éster, 17,2mmol de hidrocloruro
 20 de (R,S)-amino-(3-cloro-fenil)-acetonitrilo, 1,57mmol HOBT
 y 18,8mmol EDCI en 150ml CH₂Cl₂, se añade 109,7mmol de N-
 metilmorfolina. Después de agitar durante una noche a T.A.,
 la mezcla de reacción se extrae con 150ml de KHSO₄ 10% y
 150ml NaHCO₃ sat., se seca sobre MgSO₄, se evapora y se
 25 purifica por cromatografía de flash (4cm Glassfrit, 2cm gel
 de sílice 0,04-0,063, eluyente 400ml CH₂Cl₂). Se lleva a
 cabo la escisión de BOC con 17ml TFA en 50ml CH₂Cl₂ en 4
 horas a T.A.. La evaporación rinde un aceite marrón que se

utiliza sin purificación adicional.

EJEMPLO 7

Preparación de ácido (S)-1-(3-ciclopentil-propionil) pirro-
lidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-
 5 metil-amida (Mezcla de epímeros, MÉTODO H)



A una disolución de 0,17mmol de mezcla 1:1 de ácido
 pirrolidin-2-carboxílico (R)- y (S)ciano-(3-cloro-fenil)-
 15 metil-amida-trifluoroacetato (educto 1) en 3ml de CH_2Cl_2 , se
 añade una disolución de 0, 187mmol de cloruro de 3-
 ciclopentil propionilo (educto 2) en 1 ml de CH_2Cl_2 , A esta
 mezcla se añade 0,36mmol de trietilamina. Después de agitar
 durante una noche a T.A. se añade ácido fórmico, se evapora
 20 el CH_2Cl_2 y el compuesto se purifica por HPLC:

columna: HP-CombiHT XDB-C18, 21,2mmD.I.x50mm, N° de serie DN
 1020

método: Flujo: 40ml/min

	0 min	80% agua, 20% acetonitrilo
25	0,2min	80% agua, 20% acetonitrilo
	3,5min	5% agua, 95% acetonitrilo
	4,7min	5% agua, 95% acetonitrilo
	4,8min	80% agua, 20% acetonitrilo

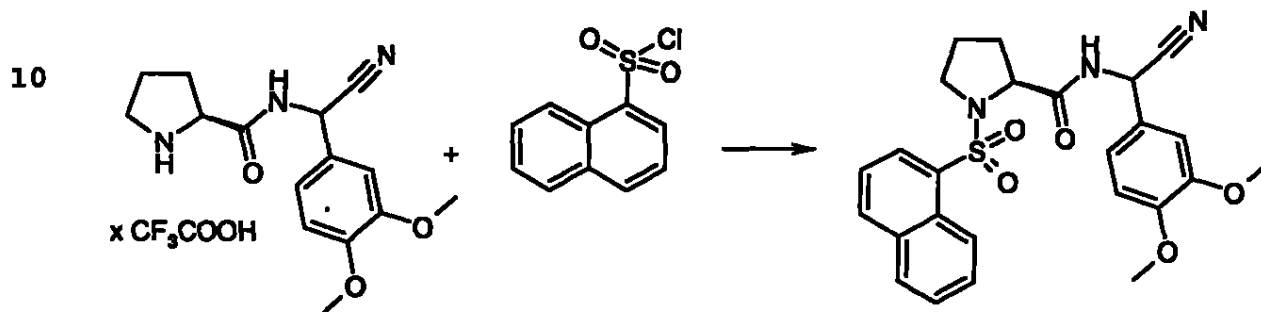
4,9min 80% agua, 20% acetonitrilo

instrumento: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

Rendimiento: 25%, MS: 388 (MH+)

EJEMPLO 8

5 Preparación de ácido (S)-1-(naftalen-1-sulfonyl)-
pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-
fenil)-metil]-amida (Mezcla de epímeros, MÉTODO H)



15

A una disolución de 0,17mmol de mezcla 1:1 de ácido pirrolidin-2-carboxílico (R)- y (S) ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida-trifluoroacetato (educto 1) en 3ml de CH_2Cl_2 , se añade una disolución de 0,187mmol de cloruro de naftalen-1-sulfonylo (educto 2) en 1ml CH_2Cl_2 . A esta mezcla se añade 0,36mmol trietilamina. Después de agitar durante una noche a T.A. se añade ácido fórmico, el CH_2Cl_2 se evapora y el compuesto se purifica por HPLC:

columna: HP-CombiHT XDB-C18, 21,2mmD.I.x50mm, N° de serie DN

25 1020

método: Flujo: 40ml/min

0 min 80% agua, 20% acetonitrilo

0,2min 80% agua, 20% acetonitrilo

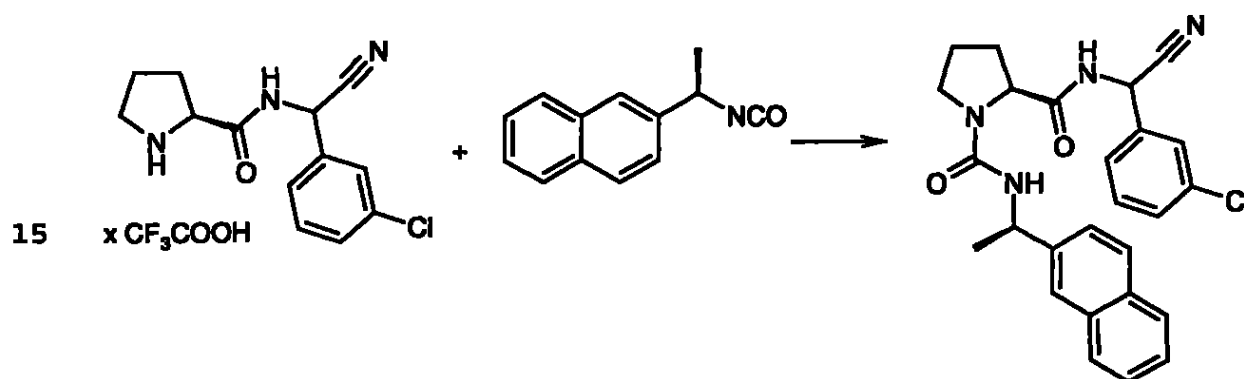
3,5min 5% agua, 95% acetonitrilo
 4,7min 5% agua, 95% acetonitrilo
 4,8min 80% agua, 20% acetonitrilo
 4,9min 80% agua, 20% acetonitrilo

5 instrumento: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

Rendimiento: 19%, MS: 497 (MNH₄⁺)

EJEMPLO 9

Preparación de ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 2-
{[(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metill-amida] 1-[(R)-(1-
 10 naftalen-1-il-etil)-amida] (Mezcla de epímeros, MÉTODO H)



A una disolución de 0,17mmol de mezcla 1:1 de ácido pirro-
 20 lidin-2-carboxílico (R)- y (S) ciano-(3-cloro-fenil)-metil-
 amida-trifluoroacetato (educto 1) en 3ml de CH₂Cl₂, se añade
 una disolución de 0,187mmol de (R)-1-(1-isocianato-etil)-
 naftaleno (educto 2) en 1ml de CH₂Cl₂. A esta mezcla se
 añade 0,36mmol de trietilamina. Después de agitar durante
 25 una noche a T.A. se añade ácido fórmico, se evapora el
 CH₂Cl₂ y el compuesto se purifica por HPLC:

columna: HP-CombiHT XDB-C18, 21,2mm l.D. x 50mm, N° de serie DN

1020

método: Flujo: 40ml/min

0 min 80% agua, 20% acetonitrilo

0,2min 80% agua, 20% acetonitrilo

3,5min 5% agua, 95% acetonitrilo

5 4,7min 5% agua, 95% acetonitrilo

4,8min 80% agua, 20% acetonitrilo

4,9min 80% agua, 20% acetonitrilo

instrumento: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

Rendimiento: 19%, MS: 461 (MH+)

EJEMPLO 10

Preparación de otros compuestos de fórmula general (I)

Se han preparado varios compuestos de fórmula general (I) adicionales. La siguiente tabla muestra un resumen de los productos, los eductos y el método utilizado para la preparación.

N°	Compuesto	Mé- to- do	Educto 1	Educto 2	MS
10.1	Ácido (1RS,2RS,5SR)-2-([(RS)-6-[(SR)-ciano(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico bencil éster	E	Ácido (1RS, 2RS, 5SR)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico 3-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetonitrilo	453 (MNH ₄ ⁺)
10.2	Ácido (S)-2-[(R)-(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	E	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R)-amino-fenil-acetonitrilo	422 (M-OAc)

54

10.3	Ácido (S)-2-[(S)-(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	E	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (S)-Amino-fenil-acetonitrilo	422 (M-OAc)
10 4	Ácido (S)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carboxílico (R)- y (S)-(ciano-fenilmetil)-amida	E	Ácido (S)-1-(3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carboxílico	Hidrocloruro de (R,S)-amino-fenil-acetonitrilo	331 (MNH ₄ ⁺)
10 5	Ácido (S)-2-{(S)- y (R)-[ciano-(3-metoxifenil)-metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	E	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(3-metoxi-fenil)-acetonitrilo	394 (MH ⁺)
10.6	Ácido (S)-2-{(S)- y (R)-[(3-bromo-fenil)ciano-metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	E	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R, S)-amino-(3-bromo-fenil)-acetonitrilo	459 (MNH ₄ ⁺)

10.7	Ácido (S)-2-[(S)- y (R)- [ciano-(3-hidroxifenil)- metil]-carbamoil]-pirrolidin- 1-carboxílico bencil éster	E	Ácido (S)-pirrolidin-1,2- dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(3- hidroxifenil)- acetonitrilo	378 (M-H)
10.8	Ácido (S)-2-[(R)- y (S)- (ciano-ciclopropil-metil)- carbamoil]-pirrolidin-1- carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2- dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino- ciclopropilaceto- nitrilo	350 (MNa ⁺)
10.9	Ácido (S)-2-[(R)- y (S)- (Benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano- metil)-carbamoil]-pirrolidin- 1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2- dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino- benzo[1,3] dio- xol-5-il- acetonitrilo	425 (MNH ₄ ⁺)
10.10	Ácido (R)-4-[(R)- y (S)- [ciano-(3,4-dimetoxifenil)- metil]-carbamoil]-tiazolidin- 3-carboxílico bencil éster	F	Ácido (R)-tiazolidin-3,4- dicarboxílico 3-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(3,4- dimetoxifenil)- acetonitrilo	464 (MNa ⁺)

1

10.11	Ácido (2S,3R)-2-[(R)- y (S)-[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (2S,3R)-3-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetonitrilo	438 (MH ⁺)
10.12	Ácido (S)-1-Benciltiocarbamoil - pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ciano-metil)-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Bencilisotiocianato	423 (MH ⁺)
10.13	Ácido (S)-1-benciltiocarbamoil - pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Bencilisotiocianato	439 (MH ⁺)

57

10 14	Ácido (S)-1-[(furan-2-ilmetil)-tiocarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	2-Isotiocianato metilfurano	429 (MH ⁺)
10 15	Ácido (S)-1-benciltiocarbamoil - pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-clorofenil)-ciano-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Bencilisotiocianato	412 (MH ⁺)
10.16	Ácido (S)-1-(3-fluoro-benciltiocarbamoil)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	3-Fluoro bencilisotiocianato	431 (MH ⁺)

71

10.17	Ácido (S)-2-((R)- y (S)-1-ciano-3-fenil-propilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-2-amino-4-fenil-butironitrilo	392 (MH ⁺)
10.18	(R)-4-((R)- y (S)-[(4-cloro-fenil)ciano-metil]-carbamoil)-tiazolidin-3-carboxílico bencil éster	F	Ácido (R)-tiazolidin-3,4-dicarboxílico 3-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(4-cloro-fenil)-acetonitrilo	416 (MH ⁺)
10.19	Ácido (S)-2-((R)- y (S)-[(3-cloro-fenil)ciano-metil]-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(3-cloro-fenil)-acetonitrilo	396 (MH ⁺)
10.20	Ácido (S)-2-((R)- y (S)-[(ciano-o-tolil-metil)-carbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(2-metil-fenil)-acetonitrilo	378 (MH ⁺)

10.21	Ácido (S)-2-{(R)- y (S)-[ciano-(2,4-dimetoxifenil)-metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetonitrilo	422 (M-H)
10.22	Ácido (S)-2-{(R)- y (S)-[(3-Bromo-fenil)ciano-metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(3-bromo-fenil)-acetonitrilo	442 (M-H)
10.23	Ácido (S)-2-{(R)- y (S)-[ciano-(3-fluoro-fenil)-metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(3-fluoro-fenil)-acetonitrilo	380 (M-H)
10.24	Ácido (S)-2-{(R)- y (S)-[ciano-m-tolil-metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(3-metil-fenil)-acetonitrilo	376 (M-H)

8

61

10.25	Ácido (S)-2-[(R)- y (S)-[(4-Bromo-fenil)ciano-metil]-carbamoyl]-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(4-bromo-fenil)-acetonitrilo	442 (M-H)
10.26	Ácido (S)-2-[(R)- y (S)-[ciano-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metil]-carbamoyl] pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-acetonitrilo	452 (M-H)
10.27	Ácido (S)-2-[(R)- y (S)-[ciano-(3-fenoxifenil)-metil]-carbamoyl]-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(3-fenoxi-fenil)-acetonitrilo	454 (M-H)

62

62.

10 28	Ácido (S)-2-[(R)- y (S)-[(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-ciano-metil]-carbamoil] pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-acetonitrilo	498 (M-H)
10.30	Ácido (S)-1-(naftalen-2-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de naftalen-2-sulfonilo	480 (MH ⁺)
10.31	Ácido (S)-1-(naftalen-1-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de naftalen-1-sulfonilo	481 (MH ⁺)

2

10.32	Ácido (S)-1-(3-ciclopentil-propionil)-pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ciclo-pentil-propionilo	398 (MH ⁺)
10.33	Ácido (S)-1-benciloxiacetil-pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de benciloxi-acetilo	422 (MH ⁺)
10.34	(S)-1-(5-Dimetilamino-naftalen-1-sulfonil)-Ácido pirrolidin-2-carboxílico[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfonilo	523 (MH ⁺)

23

10.35	Ácido (S)-1-(naftalen-1-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de naftalen-1-sulfonilo	497 (MNH ⁺)
10.36	Ácido (S)-1-(naftalen-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de naftalen-2-carbonilo	444 (MH ⁺)
10.37	Ácido (S)-1-(naftalen-1-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de naftalen-1-carbonilo	444 (MH ⁺)

Handwritten mark

10.38	Ácido (S)-1-(3-ciclopentil-propionil)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ciclopentil-propionilo	414 (MH ⁺)
10.39	Ácido (S)-1-benciloxiacetil-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de benciloxiacetilo	438 (MH ⁺)
10.40	Ácido (S)-1-(naftalen-1-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-clorofenil)-ciano-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de naftalen-1-carbonilo	418 (MH ⁺)

[Handwritten signature]

10 41	Ácido (S)-1-(3-ciclopentil-propionil)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-clorofenil)-ciano-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ciclo-pentil-propionilo	388 (MH ⁺)
10 42	Ácido (S)-1-Fenilacetil-pirrolidin-2-carboxílico[(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-cianometil]-amida		Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de Feni-lacetilo	382 (MH ⁺)
10.43	Ácido (S)-1-benciloxiacetil-pirrolidin-2carboxílico [(R)- y (S)-(3-clorofenil)-ciano-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de benci-loxiacetilo	412 (MH ⁺)

X

10.44	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 2-{[(R) y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]amida} 1-[(R)-(1-naftalen-1-il-etil)amida]	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	(R)-1-(1-Isocianato-etil)naftaleno	461 (MH ⁺)
10.45	Ácido (S)-1-(naftalen-1-carbonil)-pirrolidin--2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-bromofenil)-ciano-metil]-amida	H	(S)-Ácido pirrolidin-2-carboxílico[(R)- y (S)-3-bromo-fenil)ciano-metil]-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de naftalen-1-carbonilo	462 (MH ⁺)
10.46	Ácido (S)-1-fenilacetil-pirrolidin-2-carboxílico[(R)- y (S)-(3-bromo-fenil)-ciano-metil]-amida	H	Ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-3-bromo-fenil)-ciano-metil]-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de fenilacetilo	426 (MH ⁺)

97

10.47	Ácido (S)-1-benciloxiacetil-pirrolidin-2-carboxílico[(R)- y (S)-(3-bromofenil)-ciano-metil]-amida	H	Ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-3-bromo-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de benciloxiacetilo	456 (MH ⁺)
10.48	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 2-{[(R) y (S)-(3-bromo-fenil)-ciano-metil]amida} 1-[(R)-(1-naftalen-1-il-etil)amida	H	Ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-3-bromo-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	(R)-1-(1-Isocianato-etil)naftaleno	507 (MH ⁺)
10.49	Ácido (S)-1-(3-ciclopentil-propionil)-pirrolidin-2-carboxílico[(R)- y (S)-ciano-(3-metoxi-fenil)-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3-metoxi-fenil)-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ciclo-pentil-propionilo	384 (MH ⁺)

[Handwritten signature]

10 50	Ácido (S)-1-fenilacetil- pirrolidin-2-carboxílico[(R)- y (S)-ciano-(3-metoxi-fenil)- metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carbo- xílico [(R)- y (S)-ciano- (3-metoxi-fenil)-metil]- amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de feni- lacetilo	378 (MH ⁺)
10.51	Ácido (S)-1-benciloxiacetil- pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3-metoxi- fenil)-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carbo- xílico [(R)- y (S)-ciano- (3-metoxi-fenil)-metil]- amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de benci- loxiacetilo	408 (MH ⁺)
10.52	Ácido 2-((R)- y (S)-1-ciano- 3-fenil-propilcarbamoil)- pirrolidin-1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2- dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-2-amino-4- fenilbutironitri- lo	392 (MH ⁺)

87

10.53	Ácido (S)-2-([(R)- y (S)- ciano-(3-metoxifenil)-metil]- carbamoil)-pirrolidin-1- carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2- dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(3- metoxi-fenil)- acetonitrilo	394 (MH ⁺)
10.54	Ácido (S)-2-((R)- y (S)- [ciano-(3,4-dimetoxifenil)- metil]-carbamoil)-pirrolidin- 1-carboxílico bencil éster	F	Ácido (S)-pirrolidin-1,2- dicarboxílico 1-bencil éster	Hidrocloruro de (R,S)-amino-(3,4- dimetoxi-fenil)- acetonitrilo	441 (MH ⁺)
10.55	Ácido (S)-1-(2-fenil- etenosulfonil)-pirrolidin-2- carboxílico ((R)- y (S)- benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano- metil)-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carbo- xílico ((R)- y (S)-benzo [1,3]dioxol-5-il-ciano- metil)-amida, compuesto con ácido trifluoroacéti- co	Cloruro de fenil- etenosulfonilo	440 (MH ⁺)

70

10 56	Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 2-{(R)- y (S)-[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida} 1-[(S)-(1-naftalen-1-il-etil)-amida]	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida, compuesto con ácido trifluoroacético	(S)-1-(1-Isocianato-etil)naftaleno	487 (MH ⁺)
10.57	Ácido (S)-1-(2-fenil-eteno-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	H	Ácido pirrolidin-2-carboxílico[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de fenil-etenosulfonilo	456 (MH ⁺)

Se utilizaron los siguientes métodos

MÉTODO E. Acoplamiento de aminoácidos protegidos con aminonitrilos

El aminoácido protegido, el aminonitrilo, TPTU (tetrafluoroborato de (O-1,2-Dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) y base de Hünigs (N-Etildisopropilamina) se disuelven en MeCN. La mezcla se agita a T.A durante 6-16 h. La disolución se concentra y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se extrae con H₂O. Las fases de H₂O se extraen con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se lavan con NaHCO₃, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna.

Rendimiento 60-90%.

15 MÉTODO F Z-AS + aminonitrilo

Una disolución de 1eq de Ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico 1-bencil éster, 7eq de N-metilmorfolina, 0,2eq de HOBT y 2,4eq de EDCI en 7 ml de CH₂Cl₂ se añade a 1,1-1,3eq de amino nitrilo-HCl. Después de agitar durante una noche la mezcla de reacción se extrae con HCl 1N y se evapora el CH₂Cl₂. Los compuestos se purifican por HPLC columna. HP-Comb1HT XDB-C18, 21,2mm D I.x50mm, N° de serie DN 1020

método Flujo: 40ml/min

25	0 min	80% agua, 20% acetonitrilo
	0,2min	80% agua, 20% acetonitrilo
	3,5min	5% agua, 95% acetonitrilo
	4,7min	5% agua, 95% acetonitrilo

4,8min 80% agua, 20% acetonitrilo

4,9min 80% agua, 20% acetonitrilo

instrumento: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

MÉTODO H: Nitrilo de aminoácido (educto 1) + (educto 2)

- 5 Mezcla 1:1 cruda de pirrolidin-2-carboxílico-amida-trifluoroacetato (educto 1) + a. Carbonilcloruro (educto 2) ó b. sulfonilcloruro (educto 2) ó c. Isotiocianato (educto 2)+ trietilamina

- 10 A una disolución de 1eq de ácido pirrolidin-2-carboxílico amida-TFA (educto 1) en CH_2Cl_2 , se añade una disolución de 1,1 eq de carbonilcloruro (educto 2) o sulfonilcloruro (educto 2) o isotiocianato (educto 2) en CH_2Cl_2 . A esta mezcla se añaden 2,1 eq de trietilamina. Después de
15 evapora el CH_2Cl_2 y el compuesto se purifica por HPLC:

columna: HP-CombiHT XDB-C18,21,2mm D.I.x50mm, N° de serie DN 1020

método: Flujo: 40ml/min

0 min 80% agua, 20% acetonitrilo

- 20 0,2min 80% agua, 20% acetonitrilo

3,5min 5% agua, 95% acetonitrilo

4,7min 5% agua, 95% acetonitrilo

4,8min 80% agua, 20% acetonitrilo

4,9min 80% agua, 20% acetonitrilo

- 25 instrumento: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

EJEMPLO 11

Preparación de otros compuestos de fórmula general (I)

Los siguientes compuestos de fórmula general (I) se han preparado a partir de los eductos correspondientes de forma análoga al ejemplo 10, método H.

N°	Compuesto	Educto 1	Educto 2	MS
11.1	Ácido (S)-1-[2-(3-bromo-fenil)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 3-bromofenilacetilo	471 (MH ⁺)
11-2	Ácido (S)-1-[2-(3-bromo-fenil)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico[1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 3-bromofenilacetilo	487 (MH ⁺)

11-3	Ácido (S)-1-[2-(4-bromo-fenil)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico[1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 4-bromofenilacetilo	487 (MH ⁺)
11-4	Ácido (S)-1-[2-(4-cloro-fenil)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico[1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 4-clorofenil acetilo	417 (MH ⁺)
11-5	Ácido (S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3] dioxol-5-il-1-ciano-metil)amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 4-fluorofenilacetilo	410 (MH ⁺)
11-6	Ácido (S)-1-(2-(4-cloro-fenil)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico[1-ciano-1(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 4-clorofenilacetilo	442 (MH ⁺)

75

11-7	Ácido (S)-1-(2-o-toliloxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (2-metilfeno-xi)acetilo	438 (MH ⁺)
11.8	Ácido (S)-1-(2-o-toliloxi-etanoil)-pirrolidin-2carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (2-metilfeno-xi)acetilo	422 (MH ⁺)
11 9	Ácido (S)-1-[2-(4-fluorofenil)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico[1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S) ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 4-fluorofenilacetilo	426 (MH ⁺)

76

11.10	Ácido (S)-1-[2-(4-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 4-bromofenilacetilo	471 (MH ⁺)
11.11	Ácido (S)-1-[2-(4-bromo-fenil)-etanoil]pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 4-bromofenilacetilo	461 (MH ⁺)
11.12	Ácido (S)-1-[2-(4-yodo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-[benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil]amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 4-yodofenilacetilo	518 (MH ⁺)

77

11.13	Ácido (S)-1-[2-(4-fluorofenil)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 4-fluorofenilacetilo	400 (MH ⁺)
11.14	Ácido (S)-1-(4-fenilbutanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxifenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro fenilbutirico	436 (MH ⁺)
11.15	Ácido (S)-1-[2-(3-bromofenil)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 3-bromofenilacetilo	461 (MH ⁺)
11.16	Ácido (S)-1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-etanoil) pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 3,4-(metilendioxi)fenilacetilo	426 (MH ⁺)

2/3

11.17	Ácido (S)-1-(2-fenoxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de fenoxiacetilo	424 (MH ⁺)
11.18	Ácido (S)-1-(2-o-toliloxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (2-metilfenoxi)acetilo	412 (MH ⁺)
11.19	Ácido (S)-1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etanoil) pirrolidin-2-carboxílico (1-[benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 3,4-(metilendioxi)fenilacetilo	436 (MH ⁺)

21

11.20	Ácido (S)-1-(2-fenoxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico[1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-clorofenil)-ciano-metil]-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de fenoxiacetilo	398 (MH ⁺)
11.21	Ácido (S)-1-(2-fenil-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-clorofenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de fenilacetilo	382 (MH ⁺)
11.22	Ácido (S)-1-[2-(4-fluorofenoxi)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico[1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxifenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (4-fluorofenoxi)acetilo	442 (MH ⁺)
11.23	Ácido (S)-1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-etanoil) pirrolidin-2-carboxílico[1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxifenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 3,4-(metilendioxi)fenilacetilo	452 (MH ⁺)

80

11.24	Ácido (S)-1-(3-fenil-propanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxifenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de fenil-propionilo	422 (MH ⁺)
11.25	Ácido (S)-1-[4-(3,4-dimetoxifenil)-butanoil] pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (3,4-metoxifenil)butirilo	480 (MH ⁺)
11.26	Ácido (S)-1-[4-(3,4-Dimetoxifenil)-butanoil] pirrolidin-2-carboxílico[1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	(Cloruro de (3,4-metoxifenil)butirilo	470 (MH ⁺)
11.27	Ácido (S)-1-[2-(4-yodo-fenil)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico[1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxifenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 4-yodofenilacetilo	534 (MH ⁺)

20

11.28	Ácido (S)-1-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-butanoil] pirrolidin-2-carboxílico[1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (3,4-metoxifenil) butirilo	496 (MH ⁺)
11.29	Ácido (S)-1-(3-1H-indol-3-il-propanoil) pirrolidin-2-carboxílico[1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido 3-indolpropiónico	461 (MH ⁺)
11 30	Ácido (S)-1-(4-fenil-butanoil)-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de fenil-butirilo	420 (MH ⁺)

82

11.31	Ácido (S)-1-(2-fenilsulfanil-etanoil) pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (feniltio)acetilo	414 (MH ⁺)
11.32	Ácido (S)-1-(4-ciclohexil-butanoil)-pirrolidin-2carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido ciclohexanobutírico	442 (MH ⁺)
11.33	Ácido (S)-1-(3-ciclohexil-propanoil)-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido ciclohexanopropiónico	412 (MH ⁺)

83

24

11.34	Ácido (S)-1-[4-(4-nitro-fenil)-butanoil] pirrolidin-2-carboxílico[1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (4-nitrobence-no)butirilo	481 (MH ⁺)
11.35	Ácido (S)-1-[2-(4-yodo-fenil)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 4-yodofenilacetilo	508 (MH ⁺)
11 36	Ácido (S)-1-[2-(2,4-dimetil-fenoxi)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (2,4-dimetilfenoxi) acetilo	426 (MH ⁺)

24

11.37	Ácido (S)-1-[4-(4-Nitro-fenil)-butanoil] pirrolidin-2-carboxílico 11.38 [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (4-nitrobence-no)butirilo	455 (MH ⁺)
11.38	Ácido (S)-1-(1-naftalen-1-il-metanoil) pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 2-naftoilo	418 (MH ⁺)
11.39	Ácido (S)-1-[2-(4-metoxi-fenoxi)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (4-metoxilfeno-xi)acetilo	428 (MH ⁺)

86

11.40	Ácido (S)-1-(2-fenil-etanoil)-pirrolidin-2carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de fenil-lacetilo	408 (MH ⁺)
11.41	Ácido (S)-1-[2-(2-metoxifenoxi)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (2-metoxilfeno-xi)acetilo	454 (MH ⁺)
11.42	Ácido (S)-1-[2-(4-metoxifenoxi)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (4-metoxilfeno-xi)acetilo	454 (MH ⁺)

~~86~~

11 43	Ácido (S)-1-(4-ciclohexil-butanoil)-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido ciclohexanobutírico	426 (MH ⁺)
11.44	Ácido (S)-1-{1-[1-(4-clorofenil)-ciclopentil]metanoil}-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclopentanocarboxílico	497 (MH ⁺)
11 45	Ácido (S)-1-((Z)-3-fenil-allanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de cinamoflo	420 (MH ⁺)

37

11.46	Ácido (S)-1-(2-fenilsulfanil-etanoil) pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (feniltio)acetilo	440 (MH ⁺)
11.47	Ácido (S)-1-[2-(4-fluorofenoxi)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (4-fluorofenoxi)acetilo	416 (MH ⁺)
11.48	Ácido (S)-1-[2-(3-metoxifenoxi)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (3-metoxilfenoxi)acetilo	454 (MH ⁺)

CO
DO

11.49	Ácido (S)-1-(4-fenil-butanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 4-fenilbutirilo	410 (MH ⁺)
11 50	Ácido (S)-I -[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 3,4,5-trimetoxifenilacetilo	472 (MH ⁺)
11 51	Ácido (S)-1-(5-fenil-pentanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido 4-fenilpentanoico	450 (MH ⁺)

11.52	Ácido (S)-1-(1-ciclopropil-metanoil) pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico	358 (MH ⁺)
11 53	Ácido (S)-1-[2-(4-fluorofenoxi)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (4-fluorofenoxi)acetilo	426 (MH ⁺)
11.54	Ácido (S)-1-[2-(4-clorofenoxi)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (4-clorofenoxi)acetilo	433 (MH ⁺)

11.55	Ácido (S)-1-(2-fenil-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de fenilacetilo	382 (MH ⁺)
11.56	Ácido (S)-1-(3,3-difenil-propanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido 3,3-difenilpropiónico	498 (MH ⁺)
11.57	Ácido (S)-1-[2-(3-Metoxifenoxi)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (3-metoxilfenoxi)acetilo	438 (MH ⁺)

2

11.58	Ácido (S)-1-[2-(4-Etoxí-fenil)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (4-etoxife-nil)acetilo	436 (MH ⁺)
11.59	Ácido (S)-1-(5-fenil-pentanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido 4-fenilpentanoico	424 (MH ⁺)
11.60	Ácido (S)-1-(5-fenil-pentanoil)- pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido 4-fenilpentanoico	434 (MH ⁺)

~~23~~

11 61	Ácido (S)-1-[2-(2,4-dimetil-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida, compues-to con ácido trifluoroacético	Cloruro de (2,3-dimetilfeno-xi)acetilo	436 (MH ⁺)
11.62	Ácido (S)-1-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etanoil]-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida, compues-to con ácido trifluoroacético	Cloruro de (2-metoxilfeno-xi)acetilo	438 (MH ⁺)
11 63	Ácido (S)-1-(3-ciclohexil-propanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido ciclohexilpropio-nico	402 (MH ⁺)

28

94

11.64	Ácido (S)-1-[2-(3-metoxi-fenoxi)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (3-metoxilfeno-xi)acetilo	428 (MH ⁺)
11.65	Ácido (S)-1-[3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)propanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 2,3,4-trimetoxifenil-propionilo	486 (MH ⁺)
11.66	Ácido (S)-1-(2-benciloxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de benciloxiacetilo	412 (MH ⁺)

AD

11.67	Ácido (S)-1-(1-ciclopropil-metanoil) pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico	332 (MH ⁺)
11.68	Ácido (S)-1-[2-(2-metoxifenoxi)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (2-metoxilfenoxi)acetilo	428 (MH ⁺)
11.69	Ácido (S)-1-(1-ciclohexil-metanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido ciclohexanocarboxílico	400 (MH ⁺)

95

11.70	Ácido (S)-1-[2-(4-etoxi-fenil)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (4-etoxifenil)acetilo	452 (MH ⁺)
11.71	Ácido (S)-1-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)propanoil]-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de 3,4,5-trimetoxifenil-propionilo	486 (MH ⁺)
11.72	Ácido (S)-1-(naftalen-2-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3-fenoxifenil)-metil]-amida	Ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1-(3-fenoxi-fenil)-metil]-amida	Cloruro de naftalen-2-sulfonilo	512 (MH ⁺)

96

97

11.73	Ácido (S)-1-(naftalen-2-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de naftalen-2-sulfonilo	464 (MH ⁺)
11.74	Ácido (S)-1-(3-ciclopentilpropanoil)-pirrolidin-2-carboxílico [1-(3-cloro-fenil)-1-ciano-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido ciclopentilpropiónico	388 (MH ⁺)
11.75	Ácido (S)-1-(3-Ciclopentilpropanoil)-pirrolidin-2-carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida; compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de ácido ciclopentilpropiónico	398 (MH ⁺)

~~97~~

11 76	Ácido (S)-1-(3-fluoro-benciltiocarbamoyl) pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida, compuesto con ácido trifluoroacético	3-(Fluorobencil)isotiocianato	457 (MH ⁺)
11 77	Ácido (S)-1-[2-(2,4-Dimetilfenoxi)-etanoil] pirrolidin-2-carboxílico [1-ciano-1(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida	Ácido pirrolidin-2-carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida, compuesto con ácido trifluoroacético	Cloruro de (2,4-dimetilfenoxi)acetilo	452 (MH ⁺)



Ejemplo A

Se pueden fabricar de una manera convencional comprimidos conteniendo los ingredientes siguientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>
5 Compuesto de fórmula I	10,0 - 100,0 mg
Lactosa	125,0 mg
Almidón de maíz	75,0 mg
Talco	4,0 mg
Estearato magnésico	1,0 mg

10

Ejemplo B

Se pueden fabricar de una manera convencional cápsulas conteniendo los ingredientes siguientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula I	25,0 mg
15 Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

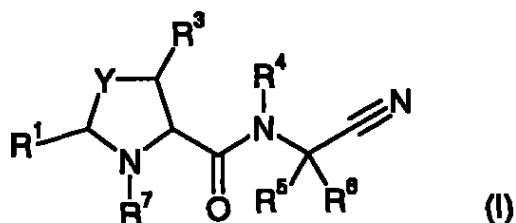
Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

Compuesto de fórmula I	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Agua para disoluciones inyectables	ad 1,0 ml

REIVINDICACIONES**1. Compuestos de fórmula (I)**

5



10 en donde

Y representa O, S, ó CH-R²,

R¹ y R³ representan independientemente hidrógeno o metilo y
 R² representa hidrógeno, ó

15 R¹ representa hidrógeno y R² y R³ son conjuntamente -CH₂-
 para formar un anillo de ciclopropilo,

R⁴, R⁵ representan independientemente hidrógeno o alquilo
 inferior,

R⁶ representa cicloalquilo, arilo, aril-alquilo inferior,
 heteroarilo, o heteroaril-alquilo inferior,

20 R⁷ representa -CO-R^a, -SO₂-R^b ó -CS-NH-R^c, en donde

R^a representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloal-
 quil-alquilo inferior, cicloalquil-alcoxilo inferior,
 arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, aril-alcoxilo
 inferior, heteroaril-alcoxilo inferior, aril-alcoxil in-
 25 ferior-alquilo inferior, ariloxi-alquilo inferior, aril-
 tio-alquilo inferior, aril-alquenilo-inferior, aril-
 cicloalquilo, o R^d-NH,

R^b representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloal-

quil-alquilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, o aril-alquenilo inferior,

R^c representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, o heteroaril-alquilo inferior,

R^d representa aril-alquilo inferior,

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R⁷ representa -CO-R^a, -SO₂-R^b ó -CS-NH-R^c, en donde

R^a representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquil-alcoxilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, aril-alcoxilo inferior, heteroaril-alcoxilo inferior, aril-alcoxil inferior-alquilo inferior, o R^d-NH,

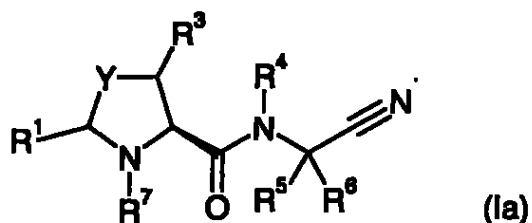
R^b representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, o aril-alquenilo inferior,

R^c representa alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, o heteroaril-alquilo inferior,

R^d representa aril-alquilo inferior,

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizados por la fórmula (Ia)



5

en donde Y, R¹, R³, R⁴; R⁵, R⁶ y R⁷ son como se ha definido en la reivindicación 1,

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

Y representa CH-R² y R² es como se ha definido en la reivindicación 1.

15

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R² representa hidrógeno.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹ representa hidrógeno.

20

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R³ representa hidrógeno.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

25

R⁴ representa hidrógeno.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁵ representa hidrógeno.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde

R⁶ representa fenilo, furanilo, tiofenilo, ó pirrolilo, opcionalmente sustituidos con alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, -O-(CH₂)₁₋₇-O-, ariloxi, o aril-alcoxilo.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde

R⁶ representa fenilo, fenilo sustituido en posición meta-, fenilo sustituido en posición meta- y para-, ó benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde

R⁶ representa 3-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 4-benciloxi-3-metoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, o benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde

R⁷ representa -CO-R^a y R^a es como se ha definido en la reivindicación 1.

14. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 13, en donde

R^a es benciloxi, ciclopentil-etileno, o benciloxi-metileno.

15. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 13, en donde

R^a es 3-bromobencilo, 4-bromobencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, o 2-metilfeniloximetileno.

16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde

R' representa -CS-NH-R^c y R^c es como se ha definido en la reivindicación 1,

17. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 16, en donde

5 R^c es bencilo, 3-fluorobencilo, o furan-2-il-metileno.

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde

R' representa -SO₂-R^b y R^b es como se ha definido en la reivindicación 1.

10 19. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 18, en donde

R^b es naftilo.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionado del grupo formado por

15 Ácido (S)-2- [(R)-(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,

Ácido (2S,3R)-2-{(R)- y (S)-[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil}-3-metilpirrolidin-1-carboxílico bencil éster,

20 Ácido (S)-2-[(R)- y (S)-(benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-carbamoil]-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,

Ácido (S)-2-{(R)- y (S)-[(3-bromo-fenil)-ciano-metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,

25 Ácido (S)-2-{(R)- y (S)-[(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-carbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico bencil éster,

Ácido (S)-1-benciloxiacetil-pirrolidin-2-carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida,

Ácido (S)-1-(3-ciclopentil-propionil)-pirrolidin-2-carboxí-

lico ((R)- y (S)benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida,
 Ácido (S)-2-[(R)- y (S)-[(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-
 ciano-metil]-carbamoil]pirrolidin-1-carboxílico bencil
 éster, y

- 5 Ácido (S)-1-[(furan-2-ilmetil)-tiocarbamoil]-pirrolidin-2-
 carboxílico [(R)- y (S)ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-
 amida.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las rei-
 vindicaciones 1 a 12, seleccionado del grupo formado por

- 10 Ácido (S)-1-[2-(3-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carbo-
 xílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
 Ácido (S)-1-[2-(3-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carbo-
 xílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-[2-(4-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carbo-
 15 xílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-[2-(4-Cloro-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carbo-
 xílico [1-(3-clorofenil)-1-ciano-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-
 carboxílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida,
 20 Ácido (S)-1-[2-(4-cloro-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carbo-
 xílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida,
 Ácido (S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-
 carboxílico [1-ciano-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida, y
 Ácido (S)-1-[2-(4-bromo-fenil)-etanoil]-pirrolidin-2-carbo-
 25 xílico (1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las rei-
 vindicaciones 1 a 12, seleccionado del grupo formado por

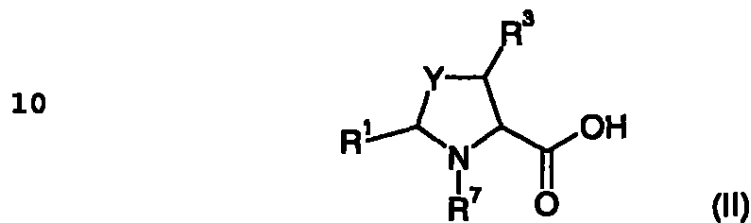
Ácido (S)-1-(2-o-toliloxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico

[1-ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida, y

Ácido (S)-1-(2-o-toliloxi-etanoil)-pirrolidin-2-carboxílico
(1-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciano-metil)-amida.

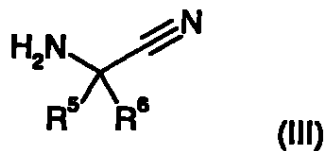
23. Un proceso para la fabricación de compuestos de
5 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, proceso que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



con un compuesto de fórmula (III)

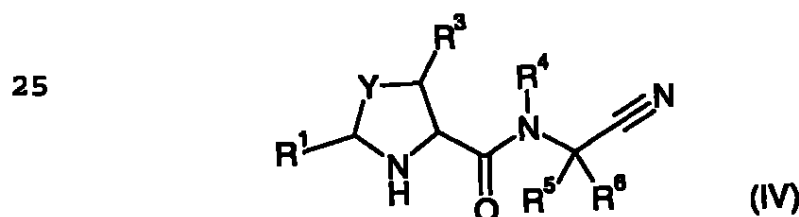
15



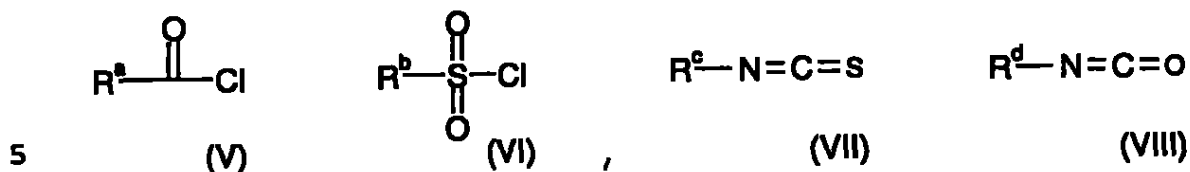
20 en donde Y, R¹, R³, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen el significado dado en la reivindicación 1.

6

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



con un compuesto de fórmula (V), (VI), (VII) ó (VIII)

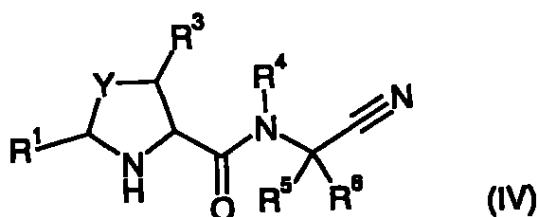


en donde Y, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c y R^d tienen el significado dado en la reivindicación 1.

24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23 que
10 comprende la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable y/o un éster farmacéuticamente aceptable.

25. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, preparados por el proceso de las reivindicaciones 23 ó 24.

15 26. Compuestos de fórmula (IV)



en donde Y, R¹, R³, R⁴, R⁵, y R⁶ tienen el significado dado en la reivindicación 1.

27. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 22 para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en particular en el contexto de enfermedades que están asociadas con las proteasas cisteínicas, tales como la osteoporosis, osteoartritis, artritis

reumatoide, metástasis tumoral, glomerul nefritis, aterosclerosis, infarto de miocardi , angina de pech , angina de pecho inestable, embolia, rotura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, restenosis después de angioplastia y colocación de stents, formación de aneurismo aórtic , inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fondo ocular, y enfermedades respiratorias.

28. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en el contexto de la osteoporosis, angina de pecho inestable y/o rotura de placa.

29. Una composición farmacéutica que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

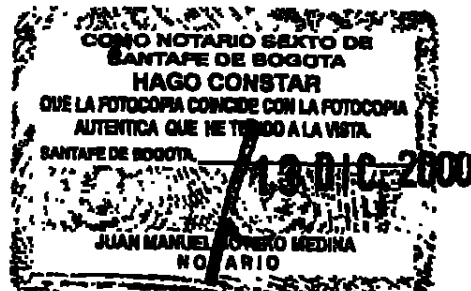
30. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para ser usados en la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades que estén asociadas con las proteasas cisteínicas, tales como la osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina, angina de pecho inestable, embolia, rotura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, restenosis después de angioplastia y colocación de stents, formación de aneurismo aórtico, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fondo ocular, y enfermedades respiratorias.

31. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para ser usados en la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de osteoporosis, angina de pecho inestable o rotura de placa.

112
109

**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DE MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES.**

HACE CONSTAR

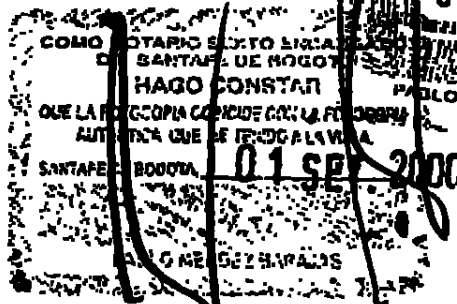
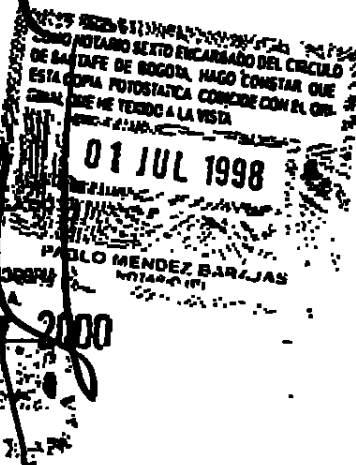
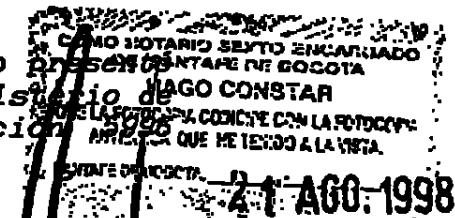


Que el señor Gabriel Rueda, se encuentra debidamente registrado ante este Ministerio, como traductor e intérprete oficial para los idiomas INGLES -ESPAÑOL, ESPAÑOL - INGLES.

Para efectos de ésta certificación el interesado presenta copia autenticada de la certificación del Ministerio de Justicia acerca de la vigencia de la resolución 1982.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los diez y nueve días (19) del mes de diciembre de 1994.


Neibon Sánchez Torres
Jefe Área de Legalizaciones



NST/gtm.



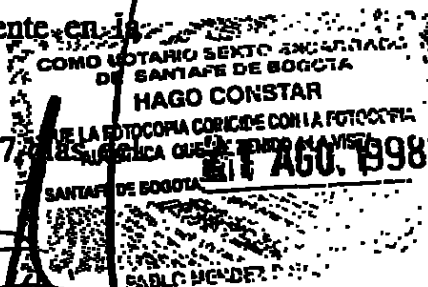
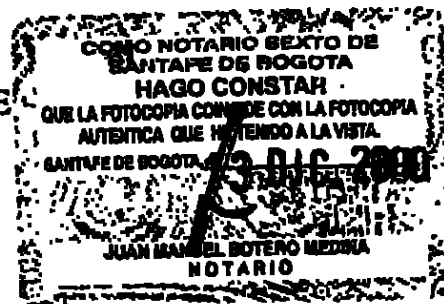
H3
110

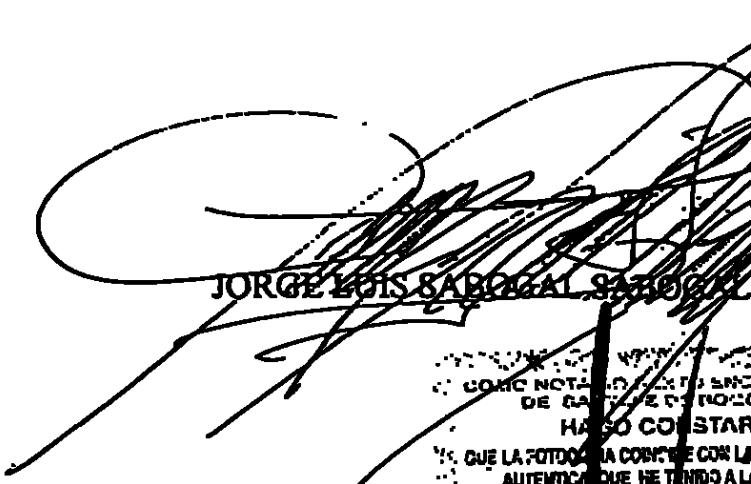
EL SECRETARIO GENERAL DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA Y DEL DERECHO

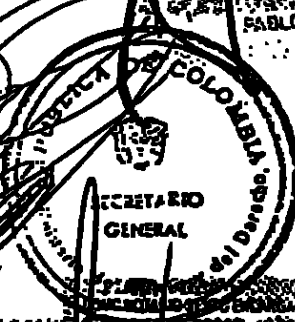
CERTIFICA:

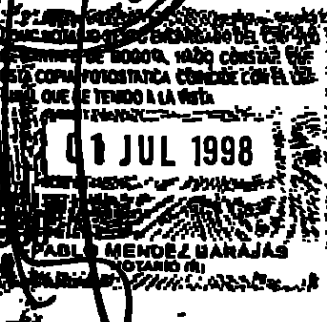
Que por Resolución 5996 del 29 de noviembre de 1982, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los idiomas INGLES-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES a GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con la cédula de ciudadanía No. 17.124.145 expedida en Bogotá. Que dicha resolución se encuentra vigente en la fecha.

A solicitud del interesado, en Santafé de Bogotá D.C., a los 17 de los meses de noviembre de 1994.




JORGE LUIS SABORZAL SABORZAL


SECRETARIO GENERAL

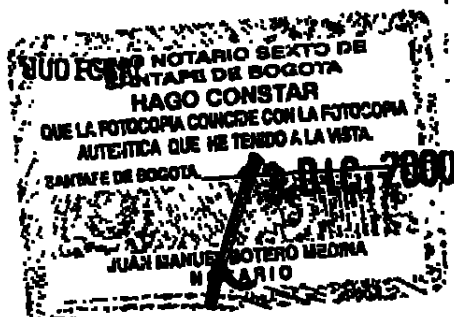

01 JUL 1998
PABLO MENDEZ NARAJAS
NOTARIO



114
111

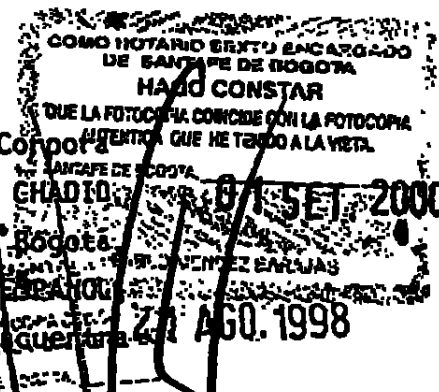
TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ
SECRETARÍA GENERAL

LA SUSCRITA SECRETARÍA DEL H. TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO
DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ,

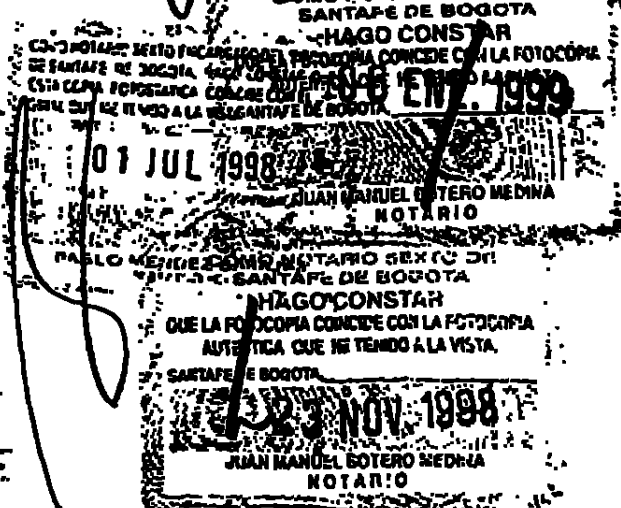
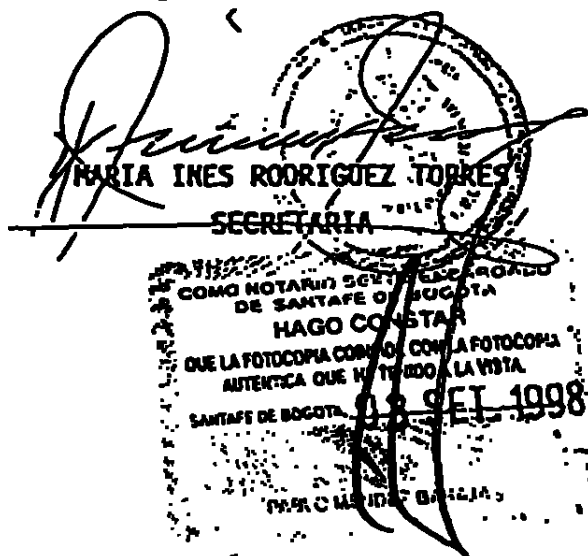


CERTIFICA:

Que el Acuerdo No. 183 de diciembre 3 de 1982 emanado de esta Corporación, por medio del cual dió posesión al señor GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con Cédula de Ciudadanía número 17.124.145 de Bogotá, como TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL de los idiomas INGLÉS-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLÉS, en virtud de la Resolución No. 5996, de 1994, es VIGENTE.



expide en Santafé de Bogotá D.C., a dieciseis (16) de noviembre de mil novecientos noventa y cuatro (1994).



CTM./

HS
112

F. Hoffmann-La Roche AG. 20-531

REF: LLC-125-2000. La presente es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción es elaborada por Gabriel Rueda Chadid (Traductor Oficial).

OFICINA EUROPEA DE PATENTES

CERTIFICADO

Los documentos adjuntos son fiel copia de la solicitud de patente Europea según la descripción que aparece en la siguiente página, presentada originalmente.

No. de Solicitud de la Patente

99125857.5 ✓

El Presidente de la Oficina Europea de Patentes

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

(Firmado)

LA HAYA. 01 / 11 / 00


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

116
113

OFICINA EUROPEA DE PATENTES

Solicitud No.: 99125857.5
Fecha de Presentación: 24 / 12 / 99

Solicitante:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.
4070 Basel
ZWITZERLAND

Título del Invento:
Derivados del Nitrilo

Clasificación Internacional de la Patente:

Estados Contratantes Designados en la Fecha de la
Presentación:

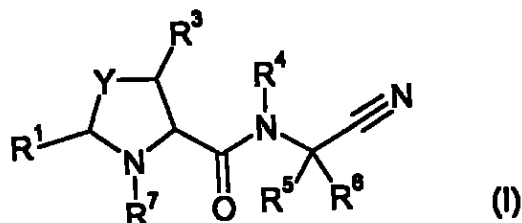
AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE/TR

Observaciones:


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5396 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

REIVINDICACIONES

1. Composiciones de la formula (I)



donde

Y representa O, S, o CH-R².

R¹ y R³ independientemente el uno del otro representan el hidrógeno o el metilo y R² representa el hidrógeno, o

R¹ representa hidrógeno y R² y R³ en su conjunto son -CH₂- para formar un anillo ciclopropilo,

R⁴, R⁵ independientemente el uno del otro representan hidrógeno o alquilo de cadena corta,

R⁶ representa cicloalquilo, arilo, arilalquilo de cadena corta, heteroarilo, o heteroarilalquilo de cadena corta,

R⁷ representa -CO-R^a, -SO₂-R^b o -CS-NH-R^c, donde

R^a representa el alquilo de cadena corta, cicloalquilo, cicloalquilalquilo de cadena corta, cicloalquilalcoxi de cadena corta, arilo, heteroarilo, arilalquilo de cadena corta, arilalcoxi de cadena corta, heteroarilalcoxi de cadena corta, arilalcoxi de cadena corta-alquilo de cadena corta, o R^d -NH.

R^b representa alquilo de cadena corta, cicloalquilo, cicloalquilalquilo de cadena corta, arilo, heteroarilo,

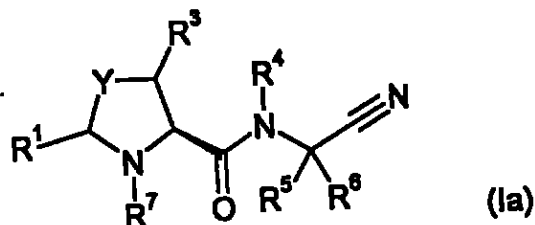
118
115

arilalquilo de cadena corta, o arilalquenilo de cadena corta,

R^a representa alquilo de cadena corta, cicloalquilo, cicloalquilalquilo de cadena corta, arilo, heteroarilo, arilalquilo de cadena corta, o heteroarilalquilo de cadena corta,

R^d representa arilalquilo de cadena corta, y sus sales y/o esteres farmacéuticamente aceptables.

2. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1 que se caracterizan por la formula (Ia)

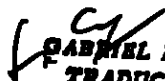


donde Y, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ corresponden a las definiciones dadas en la reivindicación 1, y sus sales y/o esteres farmacéuticamente aceptables.

3. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, donde Y representa CH-R² y R² corresponde a la definición dada en la reivindicación 1.

4. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde R¹ representa hidrógeno.

5. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, donde R⁴ representa hidrógeno.


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 3996 DE NOV. 20-81
MINISTERIO DE JUSTICIA

119
116

6. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, donde R^5 representa hidrógeno.

7. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, donde R^6 representa fenilo, furanilo, tiofenilo, o pirrolilo, sustituidos opcionalmente por alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, $-O-(CH_2)_{1-7}-O-$, ariloxi, o aril-alcoxi.

8. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, donde R^6 representa fenilo, fenilo sustituido en la meta-posición, fenilo sustituido en posiciones meta- y para-, o benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

9. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, donde R^6 representa 3-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 4-benziloxi-3-metoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, o benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

10. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, donde R^7 representa $-CO-R^a$ y R^a corresponde a la definición dada en la reivindicación 1.

11. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 10, donde R^a es benziloxi, ciclopentil-etileno, o benziloxi-metileno.

12. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, donde R^7 representa $-CS-NH-R^b$ y R^b corresponde a la definición dada en la reivindicación 1.


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-81
MINISTERIO DE JUSTICIA

120
117

13. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 12, donde R^o es benzilo, 3-fluorobenzilo, o furan-2-il-metileno.

14. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 que se selecciona a partir del grupo conformado por

benzil ester del ácido (S)-2-[(R)-(Ciano-fenil-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico,

benzil ester del ácido (2S,3R)-2-[(R)-y (S)-[Ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-3-metil-pirrolidina-1-carboxílico,

benzil ester del ácido (S)-2-[(R)-y (S)-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico,

benzil ester del ácido (S)-2-[(R)-y (S)-[(3-Bromo-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico,

benzil ester del ácido (S)-2-[(R)-y (S)-[(3-Cloro-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico,

(S)-1-Benziloxiacetil-pirrolidina-2-ácido carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida,

(S)-1-(3-Ciclopentil-propionil)-pirrolidina-2-ácido carboxílico ((R)- y (S)-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida.

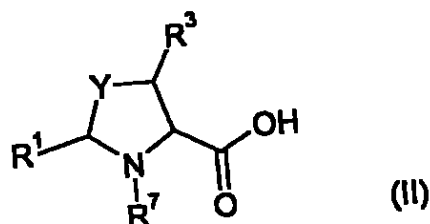
benzil ester del ácido (S)-2-[(R)-y (S)-[(4-Benziloxi-3-metoxi-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico, y

(S)-1-[(Furan-2-ilmetil)-tiocarbamoil]-pirrolidina-2-ácido carboxílico [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida.

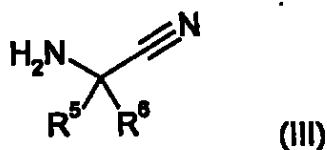
15. Un proceso para la elaboración de composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14, donde dicho proceso

comprende

a) reacción de una composición de la formula (II)

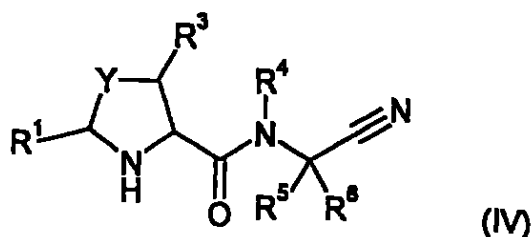


con una composición de la formula (III)

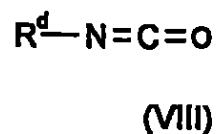
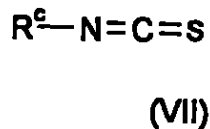
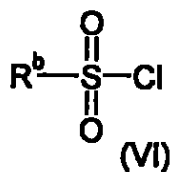
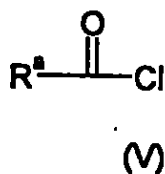


donde Y, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados que se encuentran en la reivindicación 1. o

b) reacción de una composición de la formula (IV)



con una composición de la formula (V), (VI), (VII) o (VIII)

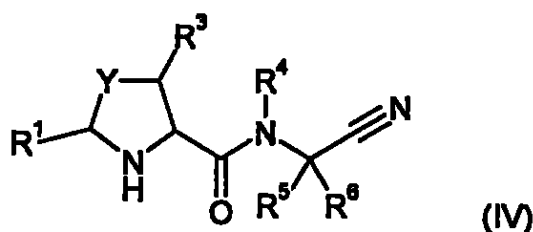


donde Y, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c y R^d tienen los significados que se encuentran en la reivindicación 1.

16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15 que comprende la preparación de una sal y/o ester farmacéuticamente aceptables.

17. Las composiciones de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, preparadas mediante el proceso de las reivindicaciones 15 o 16.

18. Composiciones de la formula (IV)



donde Y, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados que se dan en la reivindicación 1.

19. Composiciones de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 para uso como sustancias terapéuticas activas, en particular dentro del contexto de las enfermedades que se asocian con las proteasas de la cisteína como son la osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metastasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto del miocardio, angina pectoris, angina pectoris inestable, ataque fulminante, ruptura de placa, ataque isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad periférica oclusivo arterial, restenosis después de una angioplastia y colocación de stent, formación de aneurisma aortico abdominal, inflamación, enfermedad autoinmune, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y

123
120

enfermedades respiratorias.

20. Composiciones de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 para uso como sustancias terapéuticas activas dentro del contexto de la osteoporosis, angina pectoris inestable y/o ruptura de placa.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 14 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

22. El uso de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 para el tratamiento o profilaxis de enfermedades que se asocian con las proteasas de la cisteína como en el caso de la osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metastasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto del miocardio, angina pectoris, angina pectoris inestable, paro fulminante, ruptura de placa, ataque isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad periférica oclusivo arterial, restenosis después de angioplastia e instalación de stent, formación de aneurisma aortico abdominal, inflamación, enfermedad autoinmune, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias.

23. El uso de composiciones de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 para el tratamiento o profilaxis de osteoporosis, angina pectoris inestable y/o ruptura de placa.

24. El uso de las composiciones de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de

124
121

medicamentos que comprende una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades que se asocian con proteasas cisteinas tales como en el caso de la osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metastasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto del miocardio, angina pectoris, angina pectoris inestable, paro fulminante, ruptura de placa, ataque isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad periférica oclusivo arterial, restenosis después de angioplastia e instalación de stent, formación de aneurisma aortico abdominal, inflamación, enfermedad autoinmune, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias.

25. El uso de composiciones de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de medicamentos que comprende una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento o profilaxis de osteoporosis, angina pectoris inestable y/o ruptura de placa.

26. Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos en los cuales la cathepsina K desempeña un papel patológico de importancia, en particular osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metastasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto del miocardio, angina pectoris, angina pectoris inestable, paro fulminante, ruptura de placa, ataque isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad periférica oclusivo arterial, restenosis después de angioplastia e instalación de stent, formación de aneurisma aortico abdominal, inflamación, enfermedad autoinmune, malaria, citopatía del tejido del

125
122

fundus ocular y enfermedades respiratorias. donde el método comprende la administración de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 a un humano o a un animal.

27. Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de osteoporosis, angina pectoris inestable y/o ruptura de placa. el cual comprende la administración de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 a un ser humano o a un animal.

28. Los compuestos, procesos y métodos novedosos como también la utilización de tales composiciones de una manera sustancial a la descrita en el presente informe.

La anterior es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción fue realizada por GABRIEL RUEDA CHADID (Traductor Oficial). Resolución 5996 del Minjusticia, por lo cual estampo mi Sello y Firmo.

Bogotá D.C., Diciembre 7 del 2000.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 1996 DE NOV. 29-03
MINISTERIO DE JUSTICIA

20'531
126
123



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

99125857.5

Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag -

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

**DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 01/11/00
LA HAYE, LE**



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

127
124

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.: **99125857.5**
Demande n°:

Anmeldetag:
Date of filing: **24/12/99**
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
4070 Basel
SWITZERLAND

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Nitrile derivatives

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aldanzzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:.

/

An Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LU/LC/NL/PT/SE/TR..
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

F. Hoffmann-La Roche AG, CH-4070 Basle, Switzerland

128
125

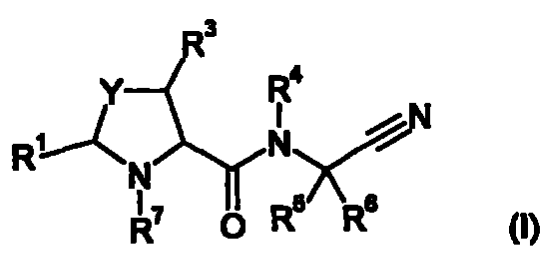
Case 20531

EPO-Munich
59

24. Dez. 1999

Nitrile Derivatives

The present invention relates to novel nitrile derivatives, their manufacture and use as medicaments. In particular, the invention relates to novel nitrile derivatives of general
5 formula (I)



wherein

- 10 Y represents O, S, or CH-R²,
R¹ and R³ independently from each other represent hydrogen or methyl and R² represents hydrogen, or
R¹ represents hydrogen and R² and R³ together are -CH₂- to form a cyclopropyl ring,
R⁴, R⁵ independently from each other represent hydrogen or lower alkyl,
15 R⁶ represents cycloalkyl, aryl, aryl-lower-alkyl, heteroaryl, or heteroaryl-lower-alkyl,
R⁷ represents -CO-R^a, -SO₂-R^b or -CS-NH-R^c, wherein
R^a represents lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, cycloalkyl-lower-alkoxy, aryl, heteroaryl, aryl-lower-alkyl, aryl-lower-alkoxy, heteroaryl-lower-alkoxy, aryl-

CS/23.12.1999

- 2 -

lower-alkoxy-lower-alkyl, or R^d -NH,

R^b represents lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-lower-alkyl, or aryl-lower-alkenyl,

R^c represents lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-lower-alkyl, or heteroaryl-lower-alkyl,

R^d represents aryl-lower-alkyl,

and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.

Cysteine proteases have been viewed as lysosomal mediators of terminal protein degradation. Several newly discovered members of this enzyme class, however, are regulated proteases with limited tissue expression, which implies specific roles in cellular physiology and thus would allow a specific targeting of these activities without interfering with the general lysosomal protein degradation. Development of inhibitors of specific cysteine proteases promises to provide new drugs for modifying immunity, osteoporosis, neurodegeneration, chronic inflammation, cancer and malaria (Brömme, *Drug News Perspect* 1999, 12(2), 73-82; Chapman et al., *Annu. Rev. Phys.* 1997, 59, 63-88).

Cysteine proteases can be grouped into two superfamilies: the family of enzymes related to interleukin 1 β converting enzyme (ICE), and the papain superfamily of cysteine proteases. Presently there are at least 12 human proteases of the papain family from which sequences have been obtained (cathepsin B, L, H, S, O, K, C, W, F, V(L2), Z(X) and bleomycin hydrolase). Cathepsin K was first discovered as a cDNA prominent in rabbit osteoclasts and referred to as OC-2 (Tezuka et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 1106-1109). Recent observations indicate that cathepsin K is the most potent mammalian elastase yet described. Cathepsin K, as well as cathepsins S and L, are also potent collagenases and gelatinases. Macrophages appear capable of mobilizing the active proteases within endosomal and/or lysosomal compartments to the cell surface under special circumstances. In this case, the cell surface/substrate interface becomes a compartment from which endogenous inhibitors are excluded and can be viewed as a physiological extension of the lysosome. This type of physiology is an innate trait of osteoclasts, a bone macrophage, and may also be exploited by other macrophages or cells in the context of inflammation. The abundance of cathepsin K in osteoclasts leads to the suggestion that cathepsin K plays an important role in bone resorption. Studies revealed that cathepsin K is the predominant cysteine protease in osteoclasts and is specifically expressed in human osteoclasts. A correlation between inhibition of cysteine protease activity and bone resorption has been reported (Lerner et al., *J. Bone Min. Res.* 1992, 7, 433; Everts et al., *J. Cell. Physiol.* 1992, 150, 221). Cathepsin K has been detected in synovial fibroblasts of RA

patients, as well as in mouse hypertrophic chondrocytes (Hummel et al., *J. Rheumatol.* 1998, 25(10), 1887-1894.). Both results indicate a direct role of cathepsin K in cartilage erosion. P. Libby (Libby et al., *J. Clin. Invest.* 1998, 102 (3), 576-583) reported that normal arteries contain little or no cathepsin K or S whereas macrophages in atheroma contained
5 abundant immunoreactive cathepsins K and S. Most of the elastolytic activity of tissue extracts associated with human atheroma compared to non-atherosclerotic arteries could be inhibited with E64, a non-selective cysteine protease inhibitor.

Tumor progression and metastasis are characterized by the invasion of tumors into adjacent tissues as well as by the dissociation of cancer cells from primary tumors and the
10 infiltration of metastatic cells into organs. These processes are associated with the degradation of extracellular matrix proteins and thus require proteolytic activity. Cathepsin K has been identified in primary breast tumors, as well as in breast tumor-derived bone metastasis (Littlewood-Evans et al., *Cancer Res.* 1997, 57, 5386-5390).

Different classes of compounds, such as aldehydes, α -ketocarbonyl compounds,
15 halomethyl ketones, diazomethyl ketones, (acyloxy)methyl ketones, ketomethylsulfonium salts, epoxy succinyl compounds, vinyl sulfones, aminoketones, and hydrazides have been identified as cysteine protease inhibitors (Schirmeister et al., *Chem. Rev.* 1997, 97, 133-171; Veber et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 14249-14254). The shortcomings these compounds suffer from include lack of selectivity, poor solubility, rapid plasma clearance
20 and cytotoxicity. A need therefore exists for novel inhibitors useful in treating diseases caused by pathological levels of proteases, especially cysteine proteases, including cathepsins, especially cathepsin K.

The nitriles derivatives of the present invention have an inhibitory activity on cysteine proteases, more particularly on cysteine proteases of the papain superfamily, even
25 more particularly on cysteine proteases of the cathepsin family, most particularly on cathepsin K. It was surprisingly found, that this inhibiting effect on cathepsin K is selective with respect to other cathepsins. While compounds of general formula (I) very efficiently inhibit cathepsin K, the inhibition of other protease inhibitors such as cathepsin S, cathepsin L and cathepsin B is much weaker. Therefore the new compounds of general
30 formula (I) are useful for specifically inhibiting cathepsin K. They can accordingly be used for the treatment of disorders which are associated with cysteine proteases such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, stroke, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent

- 4 -

placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease. Accordingly, the present invention relates to a method for the prophylactic and/or therapeutic treatment of diseases which are associated with cystein proteases such as osteoporosis, osteoarthritis,

5 rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, stroke, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease, which method comprises administering a

10 compound of formula (I) to a human being or an animal. The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant. Furthermore, the present invention relates to the use of such compounds for the preparation of medicaments for the treatment of disorders which are associated with cystein proteases. The present invention also relates

15 to processes for the preparation of the compounds of formula (I).

Unless otherwise indicated the following definitions are set forth to illustrate and define the meaning and scope of the various terms used to describe the invention herein.

In this specification the term "lower" is used to mean a group consisting of one to seven, preferably of one to four carbon atom(s).

20 The term "alkyl" refers to a branched or straight chain monovalent saturated aliphatic hydrocarbon radical of one to twenty carbon atoms, preferably one to sixteen carbon atoms.

The term "lower-alkyl" refers to a branched or straight chain monovalent alkyl radical of one to seven carbon atoms, preferably one to four carbon atoms. This term is

25 further exemplified by such radicals as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl and the like.

The term "cycloalkyl" refers to a monovalent carbocyclic radical of 3 to 10 carbon atom(s), preferably 3 to 6 carbon atoms.

The term "halogen" refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine, with fluorine,

80 chlorine and bromine being preferred and chlorine and bromine being more preferred.

The term "alkoxy" refers to the group R'-O-, wherein R' is an alkyl. The term "lower alkoxy" refers to the group R'-O-, wherein R' is a lower alkyl.

130
127

- 5 -

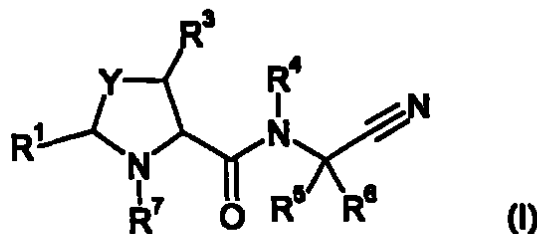
The term "aryl" relates to the phenyl or naphthyl group which can optionally be mono- or multiply-substituted by alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, $-O-(CH_2)_{1-7}-O-$, aryloxy, or aryl-alkoxy. Substitution in meta- or in meta- and para-position is preferred. Preferred substituents are lower alkyl, fluorine, chlorine, bromine, lower alkoxy, methylenedioxy, and aryl-lower-alkoxy. More preferred substituents are chlorine, bromine, methoxy, and benzyloxy. Another preferred substituted phenyl group is the benzo[1,3]dioxol-5-yl group.

The term "heteroaryl" refers to an aromatic 5- or 6-membered ring which can contain 1 or 2 atoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur such as furyl, pyridyl, 1,2-, 1,3- and 1,4-diazinyl, thienyl, isoxazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, with furyl and thienyl being preferred. A heteroaryl group may have a substitution pattern as described earlier in connection with the term "aryl".

The term "pharmaceutically acceptable salts" embraces salts of the compounds of formula (I) with inorganic or organic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, citric acid, formic acid, maleic acid, acetic acid, succinic acid, tartaric acid, methanesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid and the like, which are non toxic to living organisms.

The term "pharmaceutically acceptable esters" embraces esters of the compounds of formula (I), in which hydroxy groups have been converted to the corresponding esters with inorganic or organic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, citric acid, formic acid, maleic acid, acetic acid, succinic acid, tartaric acid, methanesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid and the like, which are non toxic to living organisms.

In detail, the present invention refers to compounds of formula (I)



wherein

Y represents O, S, or $CH-R^2$,

- 6 -

R^1 and R^3 independently from each other represent hydrogen or methyl and R^2 represents hydrogen, or

R^1 represents hydrogen and R^2 and R^3 together are $-CH_2-$ to form a cyclopropyl ring,

R^4 , R^5 independently from each other represent hydrogen or lower alkyl,

5 R^6 represents cycloalkyl, aryl, aryl-lower-alkyl, heteroaryl, or heteroaryl-lower-alkyl,

R^7 represents $-CO-R^a$, $-SO_2-R^b$ or $-CS-NH-R^c$, wherein

R^a represents lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, cycloalkyl-lower-alkoxy, aryl, heteroaryl, aryl-lower-alkyl, aryl-lower-alkoxy, heteroaryl-lower-alkoxy, aryl-lower-alkoxy-lower-alkyl, or R^d-NH ,

10 R^b represents lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-lower-alkyl, or aryl-lower-alkenyl,

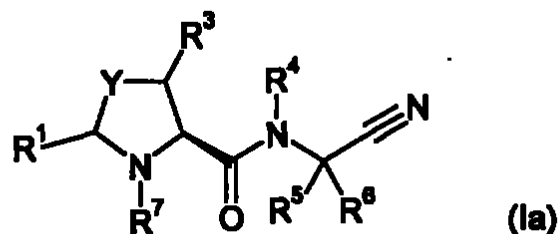
R^c represents lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-lower-alkyl, or heteroaryl-lower-alkyl,

R^d represents aryl-lower-alkyl,

15 and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.

The compounds of formula (I) have at least 2 asymmetric carbon atoms and can exist in the form of optically pure enantiomers or as racemates. The invention embraces all of these forms. Preferred compounds of formula (I) are compounds of formula (Ia) which are derived from the corresponding S-proline derivatives.

20



Compounds of formula (I) in which Y represents $CH-R^2$ are preferred. Compounds of formula (I) in which R^1 , R^4 and/or R^5 represent hydrogen are also preferred. Another preferred embodiment refers to compounds of formula (I) in which R^6 is phenyl, furanyl, thiophenyl, or pyrrolyl, optionally substituted with alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, $-O-(CH_2)_{1-7}-O-$, aryloxy, or aryl-alkoxy. Further, compounds of general formula (I) in which R^6 represents phenyl, phenyl substituted in meta-position, phenyl substituted in meta- and

in para-position or benzo[1,3]dioxol-5-yl are also preferred with 3-methoxy-phenyl, 3,4-dimethoxy-phenyl, 4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl, 3-chloro-phenyl, 3-bromo-phenyl, or benzo[1,3]dioxol-5-yl being especially preferred.

Compounds of formula (I) in which R⁷ represents -CO-R^a and R^a is as defined above
5 are preferred. Compounds of formula (I) in which R⁷ represents -CO-R^a and R^a is benzyloxy, cyclopentyl-ethylene, or benzyloxy-methylene are especially preferred. A further preferred embodiment are compounds of formula (I) in which R⁷ represents -CS-NH-R^c and R^c is as defined above. Compounds of formula (I) in which R⁷ represents -CS-NH-R^c and R^c is benzyl, 3-fluorobenzyl, or furan-2-yl-methylene are especially preferred.

10 Preferred compounds of formula 1 are

(1RS,2RS,5SR)-2-(((RS)- or -((SR)-Cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl)-carbamoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid benzyl ester,

(S)-2-((R)-(Cyano-phenyl-methyl)-carbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,

(S)-2-((S)-(Cyano-phenyl-methyl)-carbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,

15 (S)-1-(3-methyl-butyryl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (R)- and (S)-(cyano-phenyl-methyl)-amide,

(S)-2-((S)- and (R)-[Cyano-(3-methoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,

20 (S)-2-((S)- and (R)-[Cyano-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,

(S)-2-((R)- and (S)-(Cyano-cyclopropyl-methyl)-carbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,

(S)-2-((R)- and (S)-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-carbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,

25 (R)-4-((R)- and (S)-[Cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-thiazolidine-3-carboxylic acid benzyl ester,

(2S,3R)-2-((R)- and (S)-[Cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-3-methyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,

(S)-1-Benzylthiocarbamoyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide,

30 (S)-1-Benzylthiocarbamoyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide,

(S)-1-((Furan-2-ylmethyl)-thiocarbamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide,

35 (S)-1-Benzylthiocarbamoyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-

- phenyl)-cyano-methyl]-amide,
(S)-1-(3-Fluoro-benzylthiocarbamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide,
(S)-2-((R)- and (S)-1-Cyano-3-phenyl-propylcarbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid
5 benzyl ester,
(R)-4-[(R)- and (S)-[(4-Chloro-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-thiazolidine-3-carboxylic acid benzyl ester,
(S)-2-[(R)- and (S)-[(3-Chloro-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
10 (S)-2-[(R)- and (S)-(Cyano-o-tolyl-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
(S)-2-[(R)- and (S)-[Cyano-(2,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
(S)-2-[(R)- and (S)-[(3-Bromo-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-
15 carboxylic acid benzyl ester,
(S)-2-[(R)- and (S)-[Cyano-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
(S)-2-[(R)- and (S)-(Cyano-m-tolyl-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
20 (S)-2-[(R)- and (S)-[(4-Bromo-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
(S)-2-[(R)- and (S)-[Cyano-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
(S)-2-[(R)- and (S)-[Cyano-(3-phenoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-
25 carboxylic acid benzyl ester,
(S)-2-[(R)- and (S)-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
(S)-1-(Naphthalene-2-sulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide,
30 (S)-1-(Naphthalene-1-sulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide,
(S)-1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide,
(S)-1-Benzyloxyacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-
35 cyano-methyl)-amide,
(S)-1-(5-Dimethylamino-naphthalene-1-sulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide,

- (S)-1-(Naphthalene-1-sulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide,
(S)-1-(Naphthalene-2-carbonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide,
5 (S)-1-(Naphthalene-1-carbonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide,
(S)-1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide,
(S)-1-Benzoyloxyacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide,
10 (S)-1-(Naphthalene-1-carbonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide,
(S)-1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide,
15 (S)-1-Phenylacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide,
(S)-1-Benzoyloxyacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide,
(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide} 1-[(R)-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-amide],
20 (S)-1-(Naphthalene-1-carbonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-bromo-phenyl)-cyano-methyl]-amide,
(S)-1-Phenylacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-bromo-phenyl)-cyano-methyl]-amide,
25 (S)-1-Benzoyloxyacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-bromo-phenyl)-cyano-methyl]-amide,
(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[(R)- and (S)-(3-bromo-phenyl)-cyano-methyl]-amide} 1-[(R)-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-amide],
(S)-1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3-methoxy-phenyl)-methyl]-amide,
30 (S)-1-Phenylacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3-methoxy-phenyl)-methyl]-amide,
(S)-1-Benzoyloxyacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3-methoxy-phenyl)-methyl]-amide,
35 2-[(R)- and (S)-1-Cyano-3-phenyl-propylcarbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
(S)-2-[(R)- and (S)-[Cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-

- 10 -

carboxylic acid benzyl ester,

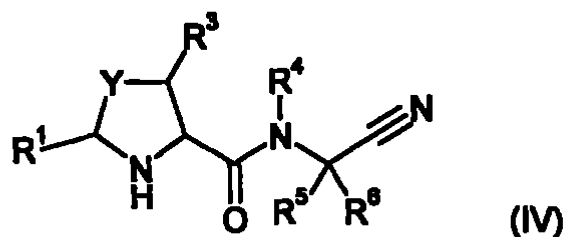
(S)-1-(2-Phenyl-ethenesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide,

- (S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[(R)- and (S)-[cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide} 1-[(S)-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-amide],
 5 (S)-1-(2-Phenyl-ethenesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide,
 and pharmaceutically acceptable esters thereof.

Especially preferred compounds of general formula (I) are

- 10 (S)-2-[(R)-(Cyano-phenyl-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
 (2S,3R)-2-[(R)- and (S)-[Cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-3-methyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
 (S)-2-[(R)- and (S)-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acidbenzyl ester,
 15 (S)-2-[(R)- and (S)-[(3-Bromo-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
 (S)-2-[(R)- and (S)-[(3-Chloro-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
 (S)-1-Benzylxyacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide,
 20 (S)-1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide,
 (S)-2-[(R)- and (S)-[(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester, and
 25 (S)-1-[(Furan-2-ylmethyl)-thiocarbamoyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide.

The invention also relates to compounds of formula (IV)



183
130

wherein Y, R¹, R³, R⁴, R⁵ and R⁶ have the same significances as given for compounds of formula (I).

The invention also relates to the use of compounds as defined above for the treatment or prophylaxis of diseases which are associated with cysteine proteases such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, instable angina pectoris, stroke, plaque rupture, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease. In a preferred embodiment, the invention relates to the use of compounds as defined above for the treatment or prophylaxis of osteoporosis, instable angina pectoris or plaque rupture.

Further, the invention relates to compounds as defined above for use as therapeutic active substances, in particular in context with diseases which are associated with cysteine proteases such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, instable angina pectoris, stroke, plaque rupture, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease. In a preferred embodiment, the invention relates to compounds as defined above for use as therapeutic active substances in context with osteoporosis, instable angina pectoris or plaque rupture.

The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising a compound as defined above and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant, in particular for use in context with diseases which are associated with cysteine proteases such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, instable angina pectoris, stroke, plaque rupture, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease. In a preferred embodiment, the invention relates to pharmaceutical compositions comprising a compound as defined above and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant for use in context with osteoporosis, instable angina pectoris or plaque rupture.

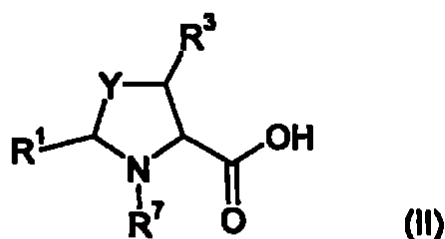
- 12 -

A further embodiment of the present invention refers to the use of compounds as defined above for the preparation of medicaments comprising a compound as defined above for the treatment or prophylaxis of diseases which are associated with cysteine proteases such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, instable angina pectoris, stroke, plaque rupture, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease. In a preferred embodiment, the invention relates to the use of compounds as defined above for the preparation of medicaments comprising a compound as defined above for the treatment or prophylaxis of osteoporosis, instable angina pectoris or plaque rupture.

An additional embodiment of the invention relates to a method for the prophylactic and/or therapeutic treatment of disorders in which cathepsin K plays a significant pathological role, such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, instable angina pectoris, stroke, plaque rupture, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease, which method comprises administering a compound as defined above to a human being or an animal. A preferred embodiment of the invention relates to a method for the prophylactic and/or therapeutic treatment of osteoporosis, instable angina pectoris or plaque rupture, which method comprises administering a compound as defined above to a human being or an animal.

The invention further relates to a process for the manufacture of compounds of general formula (I) which process comprises

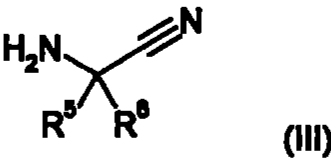
a) reacting a compound of formula (II)



80

131

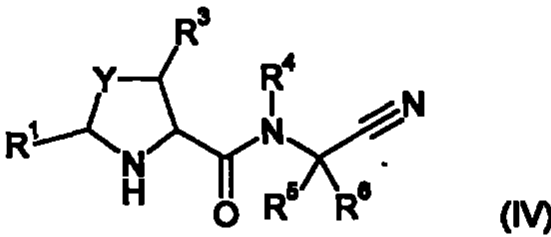
with a compound of formula (III)



5 wherein Y, R¹, R³, R⁵, R⁶ and R⁷ have the significances given above,

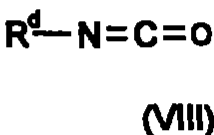
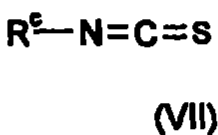
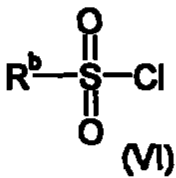
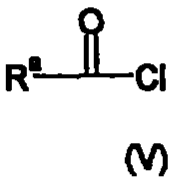
or

b) reacting a compound of formula (IV)



10

with a compound of formula (V), (VI), (VII) or (VIII)



wherein Y, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c and R^d have the significances given above.

15 The invention also relates to a process as described above, which process comprises the preparation of pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters. The formation of the esters and/or salts can be carried out at different stages of the process, e.g. with the compound of formula (I) or with the corresponding starting materials.

- 14 -

The reaction of a compound of formula (II) with a compound of formula (III) can be carried out by methods known to the person skilled in the art. The reaction can conveniently be carried out by dissolving compound (II), compound (III), TPTU (O-1,2-Dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate) and
5 Hünigsbase (N-Ethyldiisopropylamine) in MeCN and stirring the mixture at room temperature for 6 to 16 hours. The reaction mixture can be concentrated and the product can be obtained by methods known to the person skilled in the art, e.g. by extraction and column chromatography. Alternatively, a compound of formula (II) can be dissolved in CH₂Cl₂ and reacted for 6 to 16 hours at room temperature with a compound of formula
10 (III) in the presence of N-methylmorpholin, HOBT and EDCI. The product can be obtained by methods known per se, e.g. by extraction and HPLC.

The reaction of a compound of formula (IV) with a compound of formula (V), (VI), (VII) or (VIII) is conveniently carried out by preparing a solution of compound (IV) in CH₂Cl₂ and adding a solution of compound (V), (VI) or (VII) in CH₂Cl₂. To this mixture,
15 Triethylamin is added and after shaking 6 to 16 hours at room temperature formic acid is added. The product can be isolated and purified by methods known per se, e.g. by evaporation of the solvent and HPLC.

In order to prepare pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters of compounds of formula (I), it is possible to prepare the corresponding
20 esters and/or salts starting from the compounds of formula (I). It is also possible, to form the esters and/or salts at an earlier stage, e.g. to form the corresponding salts an/or esters of the corresponding starting materials. The methods to prepare pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters as defined before are known in the art.

Compounds of formula (II) are prepared by methods already known to the person
25 skilled in the art. Conveniently, the corresponding amino acid is converted to the corresponding methyl ester by reacting the amino acid in MeOH in the presence of thionylchloride. The resulting intermediate product is isolated by methods known per se, e.g. by extraction and evaporation of the solvent. The intermediate product is linked to the desired substituent R⁷ analogously to the method described above. The methyl ester is then
30 saponified to yield a compound of formula (II) by dissolving the methyl ester and 2 N NaOH in MeOH and stirring the mixture 5 to 16 hours at room temperature. The resulting compound (II) is isolated by methods known per se, e.g. by extraction and evaporation of the solvent.

135

132

Compounds of formula (III) can conveniently be obtained by adding a solution of the corresponding aldehyde in CH_2Cl_2 to a solution of NH_4Cl and NaCN in H_2O and MeOH at 0°C . The mixture is stirred and allowed to warm to room temperature. After addition of NH_3 solution and completion of the reaction the resulting compound of formula (III) is isolated and purified by methods known to the person skilled in the art, e.g. by extraction. The corresponding hydrochlorid can be prepared by methods known per se.

Chiral compounds of formula (III) can conveniently be obtained by adding ammonia to a mixed anhydride (prepared from a suitable t-BOC protected amino acid and isobutylchloroformate) at -10°C . The reaction mixture is stirred at room temperature for 1-5 h. After completion of the reaction the resulting t-BOC protected amino acid amide is isolated and purified by methods known to the person skilled in the art, e.g. by extraction. The Boc protected amino acid amide and triethylamine are dissolved in THF and trifluoroacetic acid anhydride at 0°C . The mixture is stirred for 1-5 h at 0°C , then at room temperature for 1-2 h. After isolation and purification of the resulting intermediate product, e.g. by evaporation of the solvent and flash chromatography, the t-BOC protective group can be cleaved off with HCl in acetic acid to yield the desired compound of formula (III).

Compounds of formula (IV) can conveniently be obtained by reacting the corresponding t-BOC protected amino acid with a compound of formula (III) analogous to the method described above. After isolation and purification of the resulting intermediate product, e.g. by evaporation of the solvent and flash chromatography, the t-BOC protective group can be cleaved off with trifluoro-acetic acid to yield the desired compound of formula (IV) with trifluoro-acetic acid.

Compounds of formula (V), (VI), (VII) and (VIII) are either commercially available or can be obtained by methods known in the art.

The present invention relates to all compounds of formula (I), as prepared by one of the processes described above.

The inhibitory activity of the compounds against cathepsin K, S, L and B was tested at room temperature in 96-wells opaque white polystyrene plates (Costar). The cathepsin K inhibitory activity was tested as follows:

5 μl of an inhibitor diluted in 5mM sodium phosphate, NaCl 15mM pH 7.4 containing 1% DMSO (final concentrations: 10-0.0001 μM) were preincubated for 10min

- 16 -

with 35 μ l of human recombinant cathepsin K (final concentration: 1 nM) diluted in assay buffer (100 mM sodium acetate pH 5.5 containing 5mM EDTA and 20mM cysteine). After addition of 10 μ l of the fluorogenic substrate Z-Leu-Arg-MCA diluted in assay buffer (final concentration: 5 μ M), increase of fluorescence (excitation at 390 nm and emission at 460 nm) was measured for 7.5 min every 45 sec. The initial velocity (RFU/min) was derived from the linear fit of the 11 reading points.

The cathepsin B inhibitory activity was assayed under the same conditions as the cathepsin K inhibitory activity using human liver cathepsin B (Calbiochem) at a final concentration of 1 nM.

10 The cathepsin L inhibitory activity was assayed under the same conditions as the cathepsin K inhibitory activity using human liver cathepsin L (Calbiochem) at a final concentration of 3 nM.

Cathepsin S inhibitory activity was assayed analogously to the cathepsin K inhibitory activity, except that the buffer was 100 mM potassium phosphate, 5mM EDTA, 15 5mM DTT (freshly added), 0.01% Triton X-100, pH 6.5 and the fluorogenic substrate was Z-Val-Val-Arg-MCA (Bachem) (final concentration: 20 μ M). Human recombinant cathepsin S (Wiederanders et al., *Eur. J. Biochem.* 1997, 250, 745-750) was used at a final concentration of 0.5 nM.

The results are given as IC_{50} values which denote the concentration of the inhibitor 20 at which the enzymatic activity is inhibited by 50%. The IC_{50} values are determined from a linear regression curve from a logit-log plot.

138
133

Compound no. (Example 10)	Cathepsin K IC ₅₀ (μMol/l)	Cathepsin S IC ₅₀ (μMol/l)	Cathepsin L IC ₅₀ (μMol/l)	Cathepsin B IC ₅₀ (μMol/l)
2	0.046	>10	>10	2.8
11	0.068	>10	>10	0.6
9	0.014	>10	>10	9.5
22	0.016	>10	>10	>10
20	0.026	>10	>10	>10
33	0.027	>10	>10	2.0
32	0.037	>10	>10	0.6
28	0.045	>10	>10	>10
14	0.064	>10	>10	6.2

It will be appreciated that the compounds of general formula (I) in this invention may be derivatised at functional groups to provide derivatives which are capable of conversion back to the parent compounds in vivo.

As mentioned earlier, medicaments containing a compound of formula (I) are also an object of the present invention, as is a process for the manufacture of such medicaments, which process comprises bringing one or more compounds of formula (I) and, if desired, one or more other therapeutically valuable substances into a galenical administration form.

The pharmaceutical compositions may be administered orally, for example in the form of tablets, coated tablets, dragées, hard or soft gelatine capsules, solutions, emulsions or suspensions. Administration can also be carried out rectally, for example using suppositories; locally or percutaneously, for example using ointments, creams, gels or solutions; or parenterally, e.g. intravenously, intramuscularly, subcutaneously, intrathecally or transdermally, using for example injectable solutions. Furthermore, administration can be carried out sublingually or as ophthalmological preparations or as an aerosol, for example in the form of a spray.

- 18 -

For the preparation of tablets, coated tablets, dragées or hard gelatine capsules the compounds of the present invention may be admixed with pharmaceutically inert, inorganic or organic excipients. Examples of suitable excipients for tablets, dragées or hard gelatine capsules include lactose, maize starch or derivatives thereof, talc or stearic acid or salts thereof.

Suitable excipients for use with soft gelatine capsules include for example vegetable oils, waxes, fats, semi-solid or liquid polyols etc.; according to the nature of the active ingredients it may however be the case that no excipient is needed at all for soft gelatine capsules.

10 For the preparation of solutions and syrups, excipients which may be used include for example water, polyols, saccharose, invert sugar and glucose.

For injectable solutions, excipients which may be used include for example water, alcohols, polyols, glycerine, and vegetable oils.

15 For suppositories, and local or percutaneous application, excipients which may be used include for example natural or hardened oils, waxes, fats and semi-solid or liquid polyols.

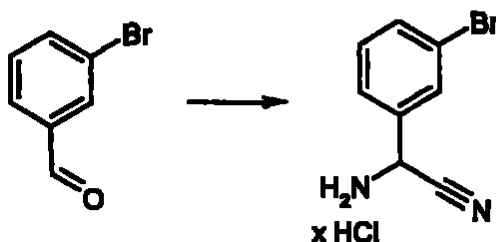
The pharmaceutical compositions may also contain preserving agents, solubilising agents, stabilising agents, wetting agents, emulsifiers, sweeteners, colorants, odorants, salts for the variation of osmotic pressure, buffers, coating agents or antioxidants. As
20 mentioned earlier, they may also contain other therapeutically valuable agents.

It is a prerequisite that all adjuvants used in the manufacture of the preparations are non-toxic.

Intravenous, intramuscular or oral administration is a preferred form of use. The dosages in which the compounds of formula (I) are administered in effective amounts
25 depend on the nature of the specific active ingredient, the age and the requirements of the patient and the mode of application. In general, daily dosages of about 1 mg - 1000 mg, preferably 5 mg - 500 mg, per day come into consideration.

The following Examples shall illustrate preferred embodiments of the present invention but are not intended to limit the scope of the invention.

- 19 -

EXAMPLE 1**Preparation of (R,S)- α -amino-3-bromophenylacetonitrile**

NH₄Cl (2.14 g, 40 mmol) and NaCN (1.96 g, 40 mmol) are dissolved in 20 ml H₂O and 20 ml MeOH and cooled to 0° C. A solution of 3-bromobenzaldehyde (4.68 ml, 40 mmol) in 15 ml CH₂Cl₂ and 15 MeOH is added dropwise over 30 min. The mixture is allowed to warm to RT and stirred for 0.5 h. NH₃ solution (25 % in H₂O) (6 ml, 80 mmol) is added. The mixture is stirred for 16 h at RT. The organic solvents are evaporated and H₂O is added (5 to 10 ml). The water layer is extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) and the latter is washed with H₂O (20 ml) and brine (20 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The oily residue is dissolved in 75 ml ether. While stirring vigorously dropwise a 4 M HCl solution in dioxane is added. A solid precipitates and is filtered and dried. To recrystallize the solid is dissolved in as little MeOH as possible (do not heat!). Now, while stirring, ether is added until precipitation has finished. The precipitate is filtered and dried in vacuo.

Yield: 40% MS: 229 (MNH₄⁺)

EXAMPLE 2

Preparation of chiral amino nitriles:

(S)-(Carbamoyl-phenyl-methyl)-carbamic acid tert-butyl ester

25 % aqueous ammonia (63mmol) is added to the mixed anhydride (prepared from 8 mmol (S)-BOC-phenyl glycine and 8 mmol iso-butylchloroformate) at -10 °C. The mixture is stirred for 1 h at this temperature, then over night at RT and concentrated. The residue is dissolved in 20 ml ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate, 2N HCL, brine dried over sodium sulfate and evaporated.

Yield: 97 %, MS: 251 (MH⁺)

- 20 -

(R)-(Carbamoyl-phenyl-methyl)-carbamic acid tert-butyl ester is prepared analogously to (S)-(Carbamoyl-phenyl-methyl)-carbamic acid tert-butyl ester

Preparation of (S)-(Cyano-phenyl-methyl)-carbamic acid tert-butyl ester

(S)-(Carbamoyl-phenyl-methyl)-carbamic acid tert-butyl ester (1.93 g, 7.7 mmol) and triethylamine (2.4 ml, 17 mmol) are dissolved in THF (40 ml) and trifluoroacetic acid anhydride (1.2 ml, 8.5 mmol) is added at 0°C. The mixture is stirred at 0°C for 3h and evaporated. Dichloromethane and water are added. The organic phase is separated, dried over sodium sulfate and evaporated. The crude product is purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate/hexane=8:2, R_f =0.3).

Yield: 86 %, MS: 250 (MH+18)

(R)-(Cyano-phenyl-methyl)-carbamic acid tert-butyl ester is prepared analogously to (S)-(Cyano-phenyl-methyl)-carbamic acid tert-butyl ester

Preparation of (S)-Amino-phenyl-acetonitrile hydrochloride

(S)-(Cyano-phenyl-methyl)-carbamic acid tert-butyl ester (1.5 g, 6.6 mmol) is dissolved in 30 ml ethyl acetate and 4N HCl in ethyl acetate (33 ml) is added at 0°C. The mixture is stirred at RT for 3 h and evaporated. The product is washed with diethyl ether and dried *in vacuo*, (silica gel, ethyl acetate, R_f =0.7).

Yield: 84 %, MS: 151 (MH+18)

(R)-Amino-phenyl-acetonitrile hydrochloride is prepared analogously to (S)-Amino-phenyl-acetonitrile hydrochloride.

EXAMPLE 3

Preparation of (1RS, 2RS, 5RS)-3-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid methyl ester

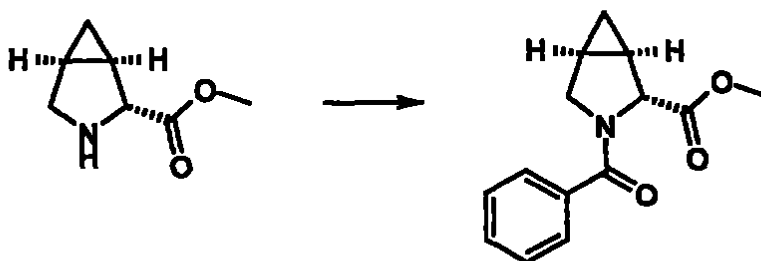


130
135

Trans-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid (0.50 g, 3.54 mmol) is suspended in 15 ml MeOH (under argon) and cooled to 0° C. Thionylchloride (0.28 ml, 3.90 mmol) is added slowly over 10 min. The reaction mixture is refluxed for 2.5 h. The solvent is evaporated leaving an oily residue which is dissolved in CH₂Cl₂ (20 ml). The organic layer is washed with saturated Na₂CO₃ (10 ml) and the H₂O layer is extracted again with CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). The collected organic layers are washed with brine (30 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated, leaving a yellow oil.

Yield: 98 %.

Preparation of trans-3-Benzoyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid methyl ester

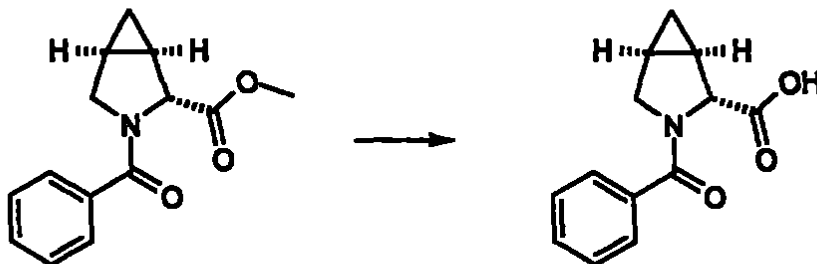


10

The (1RS, 2RS, 5RS)-3-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid methyl ester (0.55 g, 3.1 mmol) is dissolved in 20 ml CH₂Cl₂. Benzoylchloride (0.43 ml, 3.7 mmol) and N-methylmorpholine (NMM, 0.75 ml, 6.8 mmol) are added. 4-Dimethylaminopyridine (DMAP, 38 mg, 0.31 mmol) is added. The reaction mixture is stirred at RT for 16 h. The solvent is evaporated leaving an slightly yellow oil which is purified by column chromatography (silica, R_f=0.5, ethyl acetate/hexane 1:1).

Yield 52 %, MS: 246 (MH⁺)

Preparation of trans-3-Benzoyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid



- 22 -

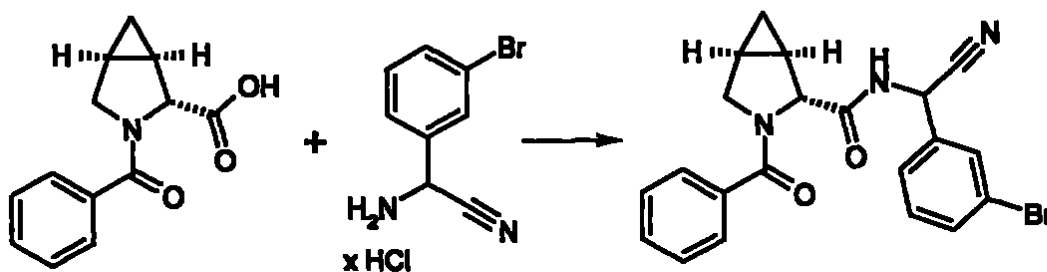
Trans-3-Benzoyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid methyl ester (0.392 g, 1.6 mmol) and 2 N NaOH (1.6 ml, 3.2 mmol) are dissolved in 20 ml MeOH. The mixture is stirred at RT for 6 h. The solution is concentrated, the residue is dissolved in ethyl acetate (30 ml) and extracted with H₂O (2 x 15 ml). The collected H₂O layers are neutralized with 2 N HCl and extracted with ethyl acetate (2 x 20 ml). The collected ethyl acetate layers are washed with brine (30 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated leaving a white solid which is dried *in vacuo*.

Yield 90 %.

10

EXAMPLE 4

Preparation of trans-3-Benzoyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid [(3-bromophenyl)-cyano-methyl]-amide



Trans-3-Benzoyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid (0.201 g, 0.87 mmol), DL- α -amino-3-bromophenylacetonitrile (0.215 g, 0.87 mmol), O-1,2-Dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TPTU, 0.258 g, 0.87 mmol) and N-Ethyl-diisopropylamine (0.45 ml, 2.61 mmol) are dissolved in 25 ml MeCN. The mixture is stirred at RT for 16 h. The solution is concentrated, the residue is dissolved in ethyl acetate (30 ml) and extracted with H₂O (2 x 15 ml). The H₂O layers are extracted with ethyl acetate (20 ml). The collected ethyl acetate layers are washed with saturated NaHCO₃ (2 x 20 ml), brine (30 ml), dried over Na₂SO₄ and evaporated. The yellow oil is purified by preparative HPLC.

column: HP-CombiHT XDB-C18, 21.2mmI.D.x50mm, Series No DN 1020

method: Flow: 40ml/min

- 23 -

137
136

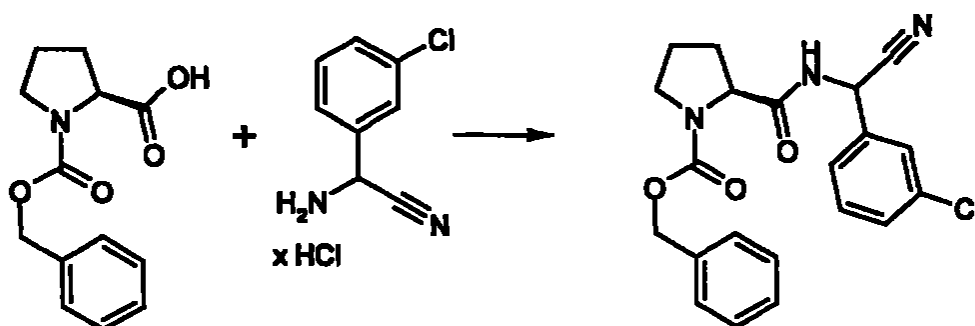
	0 min	80% water, 20% acetonitrile
	0.2min	80% water, 20% acetonitrile
	3.5min	5% water, 95% acetonitrile
	4.7min	5% water, 95% acetonitrile
5	4.8min	80% water, 20% acetonitrile
	4.9min	80% water, 20% acetonitrile

machine: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

Yield 15 %, MS: 441 (MNH₄⁺)

EXAMPLE 5

- 10 Preparation of (S)-2-[(R)- and (S)-[(3-Chloro-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (Mixture of epimers, METHOD F)



- A solution of 0.7mmol (S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester (educt 1), 5.2mmol N-methylmorpholin, 0.15mmol HOBT and 1.78mmol EDCI in 12ml CH₂Cl₂ is added to 0.97mmol (R,S)-Amino-(3-chloro-phenyl)-acetonitrile-hydrochloride (educt 2). After shaking overnight the reaction mixture is extracted with 10ml 1N HCl and the CH₂Cl₂ was evaporated. The compound is purified by HPLC:

column: HP-CombiHT XDB-C18, 21.2mmI.D.x50mm, Series No DN 1020

method: Flow: 40ml/min

- 24 -

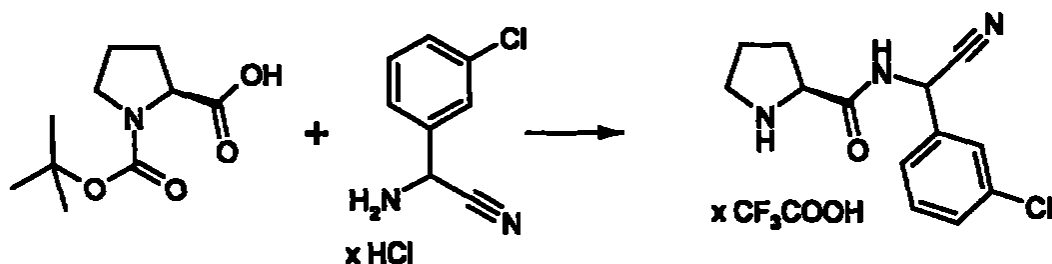
0 min	80% water, 20% acetonitrile
0.2min	80% water, 20% acetonitrile
3.5min	5% water, 95% acetonitrile
4.7min	5% water, 95% acetonitrile
5 4.8min	80% water, 20% acetonitrile
4.9min	80% water, 20% acetonitrile

machine: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

Yield: 43%, MS: 396 (M-H)

EXAMPLE 6

- 10 Preparation of (S)-Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3-chloro-phenyl)-methyl] amide-trifluoroacetate (Mixture of epimers, METHOD G)

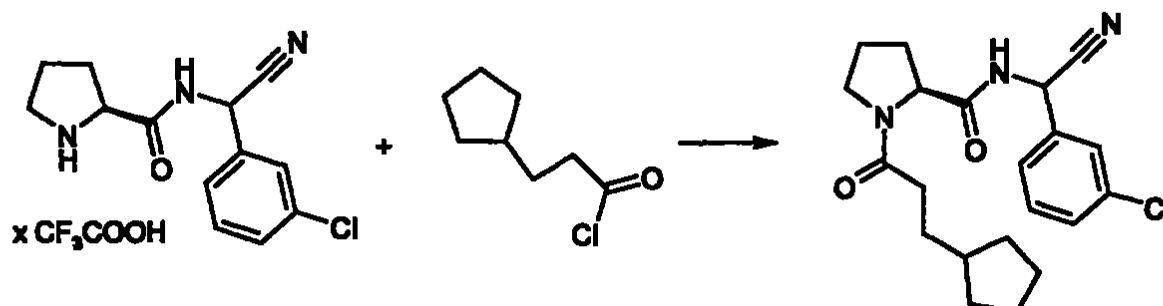


- To a solution of 15.7mmol (S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert. butyl ester, 17.2mmol (R,S)-Amino-(3-chloro-phenyl)-acetonitrile-hydrochloride, 1.57mmol HOBT and 18.8mmol EDCI in 150ml CH_2Cl_2 is added 109.7mmol N-methylmorpholine. After stirring overnight at RT the reaction mixture is extracted with 150ml 10% KHSO_4 and 150ml sat. NaHCO_3 , dried over MgSO_4 , evaporated and purified by flash chromatography (4cm Glassfrit, 2cm silicagel 0.04-0.063, eluent 400ml CH_2Cl_2). BOC-cleavage is performed with 17ml TFA in 50ml CH_2Cl_2 within 4 hours at RT. Evaporation yields a brown oil which is used without further purification.

EXAMPLE 7

140
138

Preparation of (S)-1-(3-Cyclopentyl-propionyl) pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide (Mixture of epimers, METHOD H)



- 5 To a solution of 0.17mmol 1:1 mixture of Pyrrolidine-2-carboxylic acid (R)- and (S)-cyano-(3-chloro-phenyl)-methyl-amide-trifluoroacetate (educt 1) in 3ml CH₂Cl₂ is added a solution of 0.187mmol 3-Cyclopentyl propionylchloride (educt 2) in 1ml CH₂Cl₂. To this mixture is added 0.36mmol triethylamine. After shaking overnight at RT formic acid is added, the CH₂Cl₂ is evaporated and the compound purified by HPLC:

10 column: HP-CombiHT XDB-C18, 21.2mmI.D.x50mm, Series No DN 1020

method: Flow: 40ml/min

0 min 80% water, 20% acetonitrile

0.2min 80% water, 20% acetonitrile

3.5min 5% water, 95% acetonitrile

15 4.7min 5% water, 95% acetonitrile

4.8min 80% water, 20% acetonitrile

4.9min 80% water, 20% acetonitrile

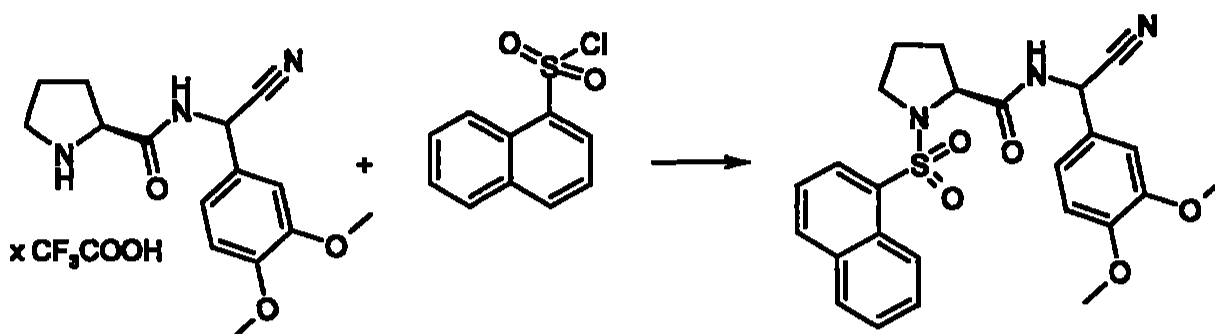
machine: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

Yield: 25%, MS: 388 (MH⁺)

- 26 -

EXAMPLE 8

Preparation of (S)-1-(Naphthalene-1-sulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide (Mixture of epimers, METHOD H)



- 5 To a solution of 0.17mmol 1:1 mixture of Pyrrolidine-2-carboxylic acid (R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide-trifluoroacetate (educt 1) in 3ml CH₂Cl₂ is added a solution of 0.187mmol Naphthalene-1-sulfonyl chloride (educt 2) in 1ml CH₂Cl₂. To this mixture is added 0.36mmol triethylamin. After shaking overnight at RT formic acid is added, the CH₂Cl₂ is evaporated and the compound purified by HPLC:

10 column: HP-CombiHT XDB-C18, 21.2mmI.D.x50mm, Series No DN 1020

method: Flow: 40ml/min

0 min 80% water, 20% acetonitrile

0.2min 80% water, 20% acetonitrile

3.5min 5% water, 95% acetonitrile

15 4.7min 5% water, 95% acetonitrile

4.8min 80% water, 20% acetonitrile

4.9min 80% water, 20% acetonitrile

machine: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

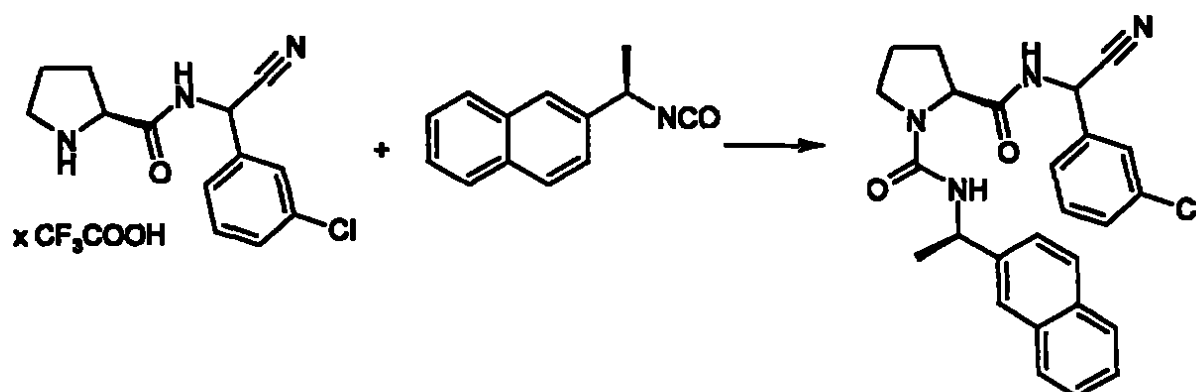
Yield: 19%, MS: 497 (MNH₄⁺)

- 27 -

EXAMPLE 9

121
138

Preparation of (S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide 1-[(R)-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-amide] (Mixture of epimers, METHOD H)



5

To a solution of 0.17mmol 1:1 mixture of Pyrrolidine-2-carboxylic acid (R)- and (S)-cyano-(3-chloro-phenyl)-methyl-amide-trifluoroacetate (educt 1) in 3ml CH₂Cl₂ is added a solution of 0.187mmol (R)-1-(1-Isocyanato-ethyl)-naphthalene (educt 2) in 1ml CH₂Cl₂. To this mixture is added 0.36mmol triethylamin. After shaking overnight at RT formic acid is added, the CH₂Cl₂ is evaporated and the compound purified by HPLC:

10

column: HP-CombiHT XDB-C18, 21.2mmI.D.x50mm, Series No DN 1020

method: Flow: 40ml/min

0 min	80% water, 20% acetonitrile
0.2min	80% water, 20% acetonitrile
16 3.5min	5% water, 95% acetonitrile
4.7min	5% water, 95% acetonitrile
4.8min	80% water, 20% acetonitrile
4.9min	80% water, 20% acetonitrile

machine: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

20 Yield: 19%, MS: 461 (MH⁺)

EXAMPLE 10

Preparation of other compounds of general formula (I)

Several additional compounds of general formula (I) have been prepared. The following table shows an overview of the products, the educts and the method used for the preparation.

No.	Compound	Method	Educt 1	Educt 2	MS
1	(1RS,2RS,5SR)-2-[[[(RS)- or -[(SR)-Cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid benzyl ester	E	(1RS, 2RS, 5SR)-3-Aza-bicyclo[3.1.0]hexane-2,3-dicarboxylic acid 3-benzyl ester	(R,S)-Amino-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	453 (MNH ₄ ⁺)
2	(S)-2-[(R)-(Cyano-phenyl-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	E	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R)-Amino-phenyl-acetonitrile hydrochloride	422 (M-OAc)
3	(S)-2-[(S)-(Cyano-phenyl-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	E	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(S)-Amino-phenyl-acetonitrile hydrochloride	422 (M-OAc)

4	(S)-1-(3-methyl-butyryl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (R)- and (S)-(cyano-phenyl-methyl)-amide	E	(S)-1-(3-Methyl-butyryl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid	(R, S)-Amino-phenyl-acetonitrile hydrochloride	331 (MNH ₄ ⁺)
5	(S)-2-[(S)- and (R)-[Cyano-(3-methoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	E	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R, S)-Amino-(3-methoxy-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	394 (MH ⁺)
6	(S)-2-[(S)- and (R)-[(3-Bromo-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	E	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R, S)-Amino-(3-bromo-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	459 (MNH ₄ ⁺)
7	(S)-2-[(S)- and (R)-[Cyano-(3-hydroxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	E	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R, S)-Amino-(3-hydroxy-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	378 (M-H)
8	(S)-2-[(R)- and (S)-(Cyano-cyclopropyl-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-cyclopropyl-acetonitrile hydrochloride	350 (MNa ⁺)
9	(S)-2-[(R)- and (S)-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acidbenzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-benzo[1,3]dioxol-5-yl-acetonitrile hydrochloride	425 (MNH ₄ ⁺)

242

10	(R)-4-[(R)- and (S)-[Cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-thiazolidine-3-carboxylic acid benzyl ester	F	(R)-Thiazolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-benzyl ester	(R,S)-Amino-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	464 (MNa+)
11	(2S,3R)-2-[(R)- and (S)-[Cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-3-methyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(2S,3R)-3-Methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	438 (MH+)
12	(S)-1-Benzylthiocarbamoyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Benzylisothiocyanate	423 (MH+)
13	(S)-1-Benzylthiocarbamoyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Benzylisothiocyanate	439 (MH+)

43

14	(S)-1-[(Furan-2-ylmethyl)-thiocarbamoyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	2-Isothiocyanatomethyl-furan	429 (MH+)
15	(S)-1-Benzylthiocarbamoyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Benzylisothiocyanate	412 (MH+)
16	(S)-1-(3-Fluoro-benzylthiocarbamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide, compound with trifluoro-acetic acid	3-Fluoro benzylisothiocyanate	431 (MH+)
17	(S)-2-((R)- and (S)-1-Cyano-3-phenyl-propylcarbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-2-Amino-4-phenyl-butyronitrile hydrochloride	392 (MH+)
18	(R)-4-[(R)- and (S)-[(4-Chloro-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-thiazolidine-3-carboxylic acid benzyl ester	F	(R)-Thiazolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-benzyl ester	(R,S)-Amino-(4-chloro-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	416 (MH+)

19	(S)-2-[(R)- and (S)-[(3-Chloro-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-(3-chloro-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	396 (MH+)
20	(S)-2-[(R)- and (S)-[(Cyano-o-tolyl-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-(2-methyl-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	378 (MH+)
21	(S)-2-[(R)- and (S)-[(Cyano-(2,4-dimethoxy-phenyl)-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-(2,4-dimethoxy-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	422 (M-H)
22	(S)-2-[(R)- and (S)-[(3-Bromo-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-(3-bromo-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	442 (M-H)
23	(S)-2-[(R)- and (S)-[(Cyano-(3-fluoro-phenyl)-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-(3-fluoro-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	380 (M-H)
24	(S)-2-[(R)- and (S)-[(Cyano-m-tolyl-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-(3-methyl-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	376 (M-H)

25	(S)-2-[(R)- and (S)-[(4-Bromo-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-(4-bromo-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	442 (M-H)
26	(S)-2-[(R)- and (S)-[Cyano-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	452 (M-H)
27	(S)-2-[(R)- and (S)-[Cyano-(3-phenoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-(3-phenoxy-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	454 (M-H)
28	(S)-2-[(R)- and (S)-[(4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-(4-benzoyloxy-3-methoxy-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	498 (M-H)
30	(S)-1-(Naphthalene-2-sulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Naphthalene-2-sulfonyl chloride	480 (MH+)

31	(S)-1-(Naphthalene-1-sulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Naphthalene-1-sulfonyl chloride	481 (MH+)
32	(S)-1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Cyclopentyl-propionyl chloride	398 (MH+)
33	(S)-1-Benzoyloxyacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Benzoyloxy-acetyl chloride	422 (MH+)
34	(S)-1-(5-Dimethylamino-naphthalene-1-sulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	5-Dimethylamino-naphthalene-1-sulfonyl chloride	523 (MH+)

35	(S)-1-(Naphthalene-1-sulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide; compound with trifluoroacetic acid	Naphthalene-1-sulfonyl chloride	497 (MNH ₄ ⁺)
36	(S)-1-(Naphthalene-2-carbonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide; compound with trifluoroacetic acid	Naphthalene-2-carbonyl chloride	444 (MH ⁺)
37	(S)-1-(Naphthalene-1-carbonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide; compound with trifluoroacetic acid	Naphthalene-1-carbonyl chloride	444 (MH ⁺)
38	(S)-1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide; compound with trifluoroacetic acid	Cyclopentyl-propionyl chloride	414 (MH ⁺)

142

445

39	(S)-1-Benzoyloxyacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Benzoyloxyacetyl chloride	438 (MH+)
40	(S)-1-(Naphthalene-1-carbonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Naphthalene-1-carbonyl chloride	418 (MH+)
41	(S)-1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Cyclopentyl-propionyl chloride	388 (MH+)
42	(S)-1-Phenylacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide, compound with trifluoro-acetic acid	Phenylacetyl chloride	382 (MH+)

478

43	(S)-1-Benzoyloxyacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl] -amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Benzoyloxyacetyl chloride	412 (MH+)
44	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-([(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide) 1-[(R)-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-amide]	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-chloro-phenyl)-cyano-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	(R)-1-(1-Isocyanato-ethyl)-naphthalene	461 (MH+)
45	(S)-1-(Naphthalene-1-carbonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-bromo-phenyl)-cyano-methyl]-amide	H	(S)-Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-3-bromo-phenyl)-cyano-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Naphthalene-1-carbonyl chloride	462 (MH+)
46	(S)-1-Phenylacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-bromo-phenyl)-cyano-methyl]-amide	H	(S)-Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-3-bromo-phenyl)-cyano-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Phenylacetyl chloride	426 (MH+)
47	(S)-1-Benzoyloxyacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-(3-bromo-phenyl)-cyano-methyl]- amide	H	(S)-Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-3-bromo-phenyl)-cyano-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Benzoyloxyacetyl chloride	456 (MH+)

48	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-[[(R)- and (S)- (3-bromo-phenyl)-cyano-methyl]-amide] 1-[(R)- (1-naphthalen-1-yl-ethyl)-amide]	H	(S)-Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-3-bromo-phenyl)-cyano-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	(R)-1-(1-Isocyanato-ethyl)-naphthalene	507 (MH+)
49	(S)-1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3-methoxy-phenyl)-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3-methoxy-phenyl)-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Cyclopentyl-propionyl chloride	384 (MH+)
50	(S)-1-Phenylacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3-methoxy-phenyl)-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3-methoxy-phenyl)-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Phenylacetyl chloride	378 (MH+)
51	(S)-1-Benzoyloxyacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3-methoxy-phenyl)-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3-methoxy-phenyl)-methyl]-amide, compound with trifluoro-acetic acid	Benzoyloxyacetyl chloride	408 (MH+)

144

52	2-((R)- and (S)-1-Cyano-3-phenyl-propylcarbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-2-Amino-4-phenyl-butyronitrile hydrochloride	392 (MH+)
53	(S)-2-(((R)- and (S)-Cyano-(3-methoxy-phenyl)-methyl)-carbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-(3-methoxy-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	394 (MH+)
54	(S)-2-(((R)- and (S)-[Cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester	F	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester	(R,S)-Amino-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acetonitrile hydrochloride	441 (MH+)
55	(S)-1-(2-Phenyl-ethenesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide; compound with trifluoro-acetic acid	Phenyl-ethenesulfonyl chloride	440 (MH+)
56	(S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-((R)- and (S)-[cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide) 1-((S)-(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-amide]	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid	(S)-1-(1-Isocyanato-ethyl)-naphthalene	487 (MH+)

443

57	(S)-1-(2-Phenyl-ethenesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide	H	Pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide; compound with trifluoroacetic acid	Phenyl-ethenesulfonyl chloride	456 (MH+)
----	--	---	--	--------------------------------	-----------

148
145

- 41 -

The following methods were used:

METHOD E: Coupling of protected amino acids with amino nitriles

The protected amino acid, the amino nitrile, TPTU (O-1,2-Dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate) and Hünigbase (N-

- 5 Ethyldiisopropylamine) are dissolved in MeCN. The mixture is stirred at RT for 6-16 h. The solution is concentrated and the residue is dissolved in ethyl acetate and extracted with H₂O. The H₂O layers are extracted with ethyl acetate. The combined ethyl acetate layers are washed NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude product is purified by column chromatography.

- 10 Yield 60-90%.

METHOD F: Z-AS + amino nitrile

A solution of 1eq (S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester, 7eq N-methylmorpholin, 0.2eq HOBt and 2.4eq EDCI in 7 ml CH₂Cl₂ is added to 1.1-1.3eq amino nitrile-HCl. After shaking overnight the reaction mixture is extracted with 1N HCl

- 15 and the CH₂Cl₂ is evaporated. The compounds are purified by HPLC:

column: HP-CombiHT XDB-C18, 21.2mm I.D x 50mm, Series No DN 1020

method: Flow: 40ml/min

0 min 80% water, 20% acetonitrile

0.2min 80% water, 20% acetonitrile

- 20 3.5min 5% water, 95% acetonitrile

4.7min 5% water, 95% acetonitrile

4.8min 80% water, 20% acetonitrile

4.9min 80% water, 20% acetonitrile

machine: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

- 25 **METHOD H: Amino acid nitrile (educt 1) + (educt 2)**

- 42 -

Crude 1:1 mixture of Pyrrolidine-2-carboxylic -amide-trifluoroacetate (educt 1) + a. Carbonylchloride (educt 2) or b. sulfonylchloride (educt 2) or c. Isothiocyanate (educt 2)+ triethylamine

To a solution of 1eq Pyrrolidine-2-carboxylic acid amide-TFA (educt 1) in CH_2Cl_2 is added a solution of 1.1eq carbonylchloride (educt 2) or sulfonylchloride (educt 2) or isothiocyanate (educt 2) in CH_2Cl_2 . To this mixture is added 2.1eq triethylamine. After shaking overnight at RT formic acid is added, CH_2Cl_2 is evaporated and the compound purified by HPLC:

column: HP-CombiHT XDB-C18, 21.2mmI.D.x50mm, Series No DN 1020

10	method:	Flow: 40ml/min
	0 min	80% water, 20% acetonitrile
	0.2min	80% water, 20% acetonitrile
	3.5min	5% water, 95% acetonitrile
	4.7min	5% water, 95% acetonitrile
15	4.8min	80% water, 20% acetonitrile
	4.9min	80% water, 20% acetonitrile

machine: Prep HPLC System Dynamax Model SD-1, UV-1

146
146

Example A

Tablets containing the following ingredients can be manufactured in a conventional manner:

<u>Ingredients</u>	<u>Per tablet</u>
Compound of formula I	10.0 - 100.0 mg
Lactose	125.0 mg
Maize starch	75.0 mg
Talc	4.0 mg
Magnesium stearate	1.0 mg

5

Example B

Capsules containing the following ingredients can be manufactured in a conventional manner:

<u>Ingredients</u>	<u>Per capsule</u>
Compound of formula I	25.0 mg
Lactose	150.0 mg
Maize starch	20.0 mg
Talc	5.0 mg

Example C

10 Injection solutions can have the following composition:

Compound of formula I	3.0 mg
Gelatine	150.0 mg
Phenol	4.7 mg
Water for injection solutions	ad 1.0 ml

150
147

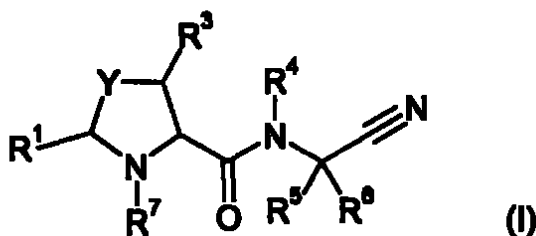
- 44 -

CLAIMS

EPO-Munich
59

24. Dez. 1999

1. Compounds of formula (I)



5

wherein

Y represents O, S, or CH-R²,R¹ and R³ independently from each other represent hydrogen or methyl and R² represents hydrogen, or10 R¹ represents hydrogen and R² and R³ together are -CH₂- to form a cyclopropyl ring,R⁴, R⁵ independently from each other represent hydrogen or lower alkyl,R⁶ represents cycloalkyl, aryl, aryl-lower-alkyl, heteroaryl, or heteroaryl-lower-alkyl,R⁷ represents -CO-R^a, -SO₂-R^b or -CS-NH-R^c, wherein

15 R^a represents lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, cycloalkyl-lower-alkoxy, aryl, heteroaryl, aryl-lower-alkyl, aryl-lower-alkoxy, heteroaryl-lower-alkoxy, aryl-lower-alkoxy-lower-alkyl, or R^d-NH,

R^b represents lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-lower-alkyl, or aryl-lower-alkenyl,

20 R^c represents lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower-alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-lower-alkyl, or heteroaryl-lower-alkyl,

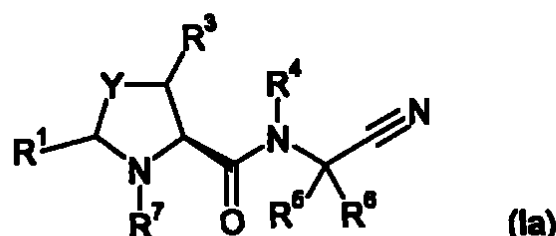
R^d represents aryl-lower-alkyl,

and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.

2. Compounds according to claim 1 characterised by formula (Ia)

25

- 45 -



wherein Y, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are as defined in claim 1,
and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.

5

3. Compounds according to claim 1 and 2, wherein
Y represents CH-R² and R² is as defined in claim 1.

4. Compounds according to claim 1 to 3, wherein
10 R¹ represents hydrogen.

5. Compounds according to claim 1 to 4, wherein
R⁴ represents hydrogen.

15 6. Compounds according to claim 1 to 5, wherein
R⁵ represent hydrogen.

7. Compounds according to claim 1 to 6, wherein
R⁶ represents phenyl, furanyl, thiophenyl, or pyrrolyl, optionally substituted with alkyl,
20 halogen, hydroxy, alkoxy, -O-(CH₂)₁₋₇-O-, aryloxy, or aryl-alkoxy.

8. Compounds according to claim 1 to 7, wherein
R⁶ represents phenyl, phenyl substituted in meta-position, phenyl substituted in meta- and
in para-position, or benzo[1,3]dioxol-5-yl.

25

9. Compounds according to claim 1 to 8, wherein

151

148

- 46 -

R⁶ represents 3-methoxy-phenyl, 3,4-dimethoxy-phenyl, 4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl, 3-chloro-phenyl, 3-bromo-phenyl, or benzo[1,3]dioxol-5-yl.

10. Compounds according to claim 1 to 9, wherein

5 R⁷ represents -CO-R^a and R^a is as defined in claim 1.

11. Compounds according to claim 10, wherein

R^a is benzyloxy, cyclopentyl-ethylene, or benzyloxy-methylene.

10 12. Compounds according to claim 1 to 9, wherein

R⁷ represents -CS-NH-R^c and R^c is as defined in claim 1.

13. Compounds according to claim 12, wherein

R^c is benzyl, 3-fluorobenzyl, or furan-2-yl-methylene.

15

14. A compound according to claim 1 to 9 selected from the group consisting of

(S)-2-[(R)-(Cyano-phenyl-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
(2S,3R)-2-[(R)- and (S)-[Cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl]-3-methyl-
pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester,

20 (S)-2-[(R)- and (S)-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-carbamoyl]-pyrrolidine-1-
carboxylic acidbenzyl ester,

(S)-2-[(R)- and (S)-[(3-Bromo-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-
carboxylic acid benzyl ester,

25 (S)-2-[(R)- and (S)-[(3-Chloro-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-
carboxylic acid benzyl ester,

(S)-1-Benzyloxyacetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-benzo[1,3]dioxol-5-yl-
cyano-methyl)-amide,

(S)-1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((R)- and (S)-
benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyano-methyl)-amide,

- 47 -

(S)-2-[(R)- and (S)-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-cyano-methyl]-carbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester, and

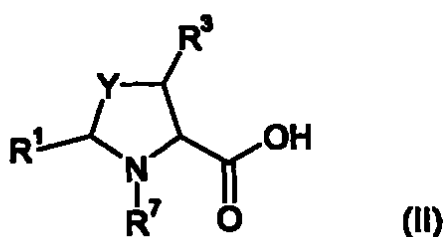
(S)-1-[(Furan-2-ylmethyl)-thiocarbamoyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid [(R)- and (S)-cyano-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amide.

5

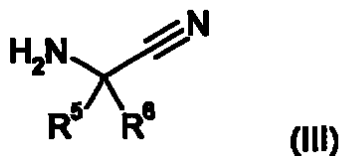
15. A process for the manufacture of compounds according to claims 1 to 14, which process comprises

a) reacting a compound of formula (II)

10



with a compound of formula (III)



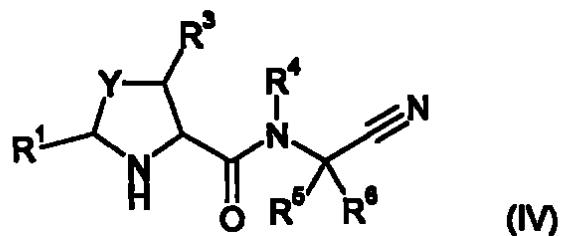
15

wherein Y, R¹, R³, R⁵, R⁶ and R⁷ have the significances given in claim 1,

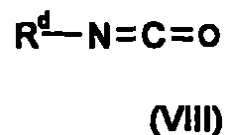
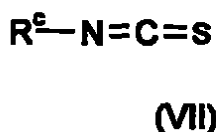
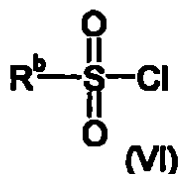
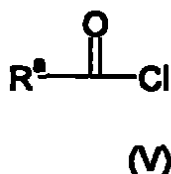
or

b) reacting a compound of formula (IV)

20



with a compound of formula (V), (VI), (VII) or (VIII)

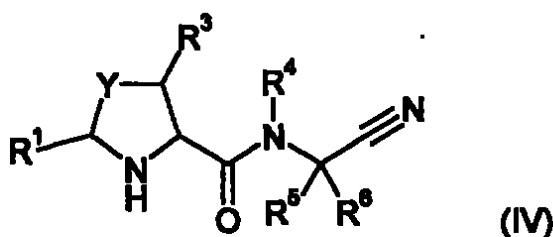


wherein Y, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^c and R^d have the significances given in claim 1.

16. Process according to claim 15 comprising the preparation of a pharmaceutically acceptable salt and/or a pharmaceutically acceptable ester.

17. Compounds according to any one of claim 1 to 14, prepared by the process of claim 15 or 16.

18. Compounds of formula (IV)



wherein Y, R¹, R³, R⁴, R⁵ and R⁶ have the significances given in claim 1.

19. Compounds according to any one of claims 1 to 14 for use as therapeutic active substances, in particular in context with diseases which are associated with cystein proteases such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, instable angina pectoris, stroke, plaque rupture, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral

- 49 -

arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease.

5 20. Compounds according to any one of claims 1 to 14 for use as therapeutic active substances in context with osteoporosis, instable angina pectoris and/or plaque rupture.

10 21. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1 to 14 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

15 22. The use of compounds according to any one of claim 1 to 14 for the treatment or prophylaxis of diseases which are associated with cystein proteases such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, instable angina pectoris, stroke, plaque rupture, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease.

20

 23. The use of compounds according to any one of claim 1 to 14 for the treatment or prophylaxis of osteoporosis, instable angina pectoris and/or plaque rupture.

25 24. The use of compounds according to any one of claim 1 to 14 for the preparation of medicaments comprising a compound according to any of claim 1 to 14 for the treatment or prophylaxis of diseases which are associated with cystein proteases such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, instable angina pectoris, stroke, plaque rupture, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive
30 disease, restenosis after angioplasty and stent placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease.

153
150

- 50 -

25. The use of compounds according to any one of claim 1 to 14 for the preparation of medicaments comprising a compound according to any of claim 1 to 14 for the treatment or prophylaxis of osteoporosis, instable angina pectoris and/or plaque rupture.

5

26. A method for the therapeutic and/or prophylactic treatment of disorders in which cathepsin K plays a significant pathological role, in particular osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, instable angina pectoris, stroke, plaque rupture,
10 transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease, which method comprises administering a compound according to any one of claim 1 to 14 to a human being or animal.

15

27. A method for the therapeutic and/or prophylactic treatment of osteoporosis, instable angina pectoris and/or plaque rupture, which method comprises administering a compound according to any one of claim 1 to 14 to a human being or animal.

20

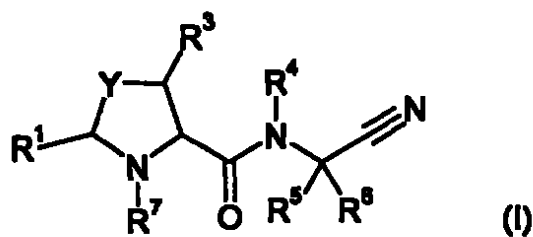
28. The novel compounds, processes and methods as well as the use of such compounds substantially as described hereinbefore.

- 51 -

AbstractEPO-Munich
69

24. Dez. 1999

The present invention relates to compound of formula (I)



wherein R^1 to R^7 and Y are as defined in the description and claims and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof. The compounds are useful for the treatment of diseases which are associated with cystein proteases such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, stroke, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐ NO
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

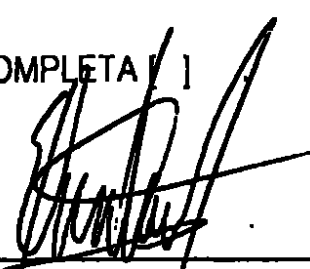
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 6397102 6228830 Folios: 135
Fe Fecha (GG): 2003-12-21 15:32:19
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



137

153

Industria y Comercio**INFORME DE PROTOCOLO SUPERINTENDENCIA**Expediente 00-97102Fecha: 22 de Marzo del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de junio de 1994,
del folio 76.618 al folio 76.623
del libro de Protocolo N° 259, obra
el documento N° 15.256 conferido
por F. HOFFMANN LA ROCHE A.G.

domiciliado(a) en Basilea - Suiza

_____ al

doctor JOSE LLORED A CAMACHO y/o ALFONSO
LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A

Representante en Santafé de Bogotá D.C.

Los mismosFacultad para desistir SI.Revisado 202022.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: info@sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia