



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

GF

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

- PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL -

06-39525

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPUESTO DE 2-CIANOPIRROLIDINCARBOXAMIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D471/08, 405/12, 409/12, 401/14,
C07D483/08, 401/12, A61K31/4025
A61P3/10

71. SOLICITANTE

ASTELLAS PHARMA INC.

DOMICILIO

3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome. Chuo-ku. Tokyo - JAPON

74. APODERADO

DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22. BOGOTÁ, D. C.,

26 ABR. 2006

(FORMA P-10)

20-04-06 (2)

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-039525- -00000-0000 Fec: 2005-04-26 15:15:22
Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIVE Bre: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 281

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

31-05-06

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I /☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre ASTELLAS PHARMA INC.

Dirección 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo - JAPON

Nacionalidad o Domicilio Tokyo - JAPON

Lugar de Constitución JAPON

Teléfono Fax
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C C. ☐ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección CALLE 94A No 7A-09

Teléfono 610 7420 Fax 610 0706

E-mail mail@alvarocastellanos.com

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39'779.654 TPA 70.819 CSJ

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre VER ANEXO No. 1

Dirección

Nacionalidad o Domicilio

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/JP2004/016469

Fecha 29/10/2004

Publicación Internacional No WO 2005/042533

Fecha 12/05/2005

⑥

Título (54)

COMPUESTO DE 2-CIANOPIRROLIDINCARBOXAMIDA

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/08, 405/12, 409/12, 401/14, 487/08, 401/12, A61K 31/4025, A61P 3/10

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐AU
AU31/10/2003
25/02/20042003906010
2004900961

⑨

Comprobante de pago No. 06-27,108

Fecha Abril 7 de 2006

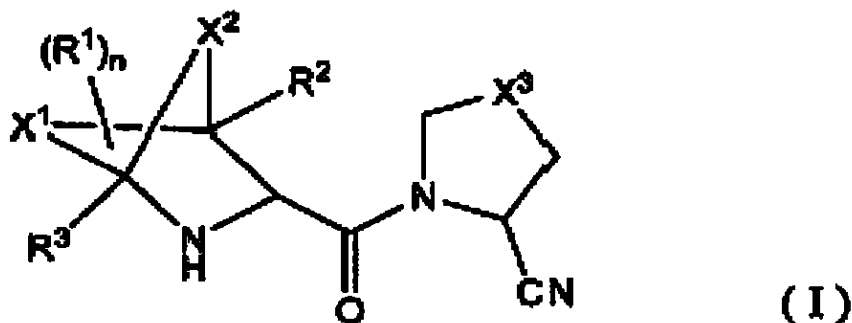
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Tarjeta Propietario, Tarjeta Temática y Extracto para la Publicación; Notificación del registro de un cambio de nombre y notificación del registro de un cambio de domicilio, junto con su traducción al español (Formato PCT/IB/306)

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos

C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

26 ABR. 2006

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A-09
Apartado 6349
Bogotá, D C. – COLOMBIA

ANEXO No. 1
INVENTORES

NOMBRE	DIRECCION	NACIONALIDAD
ICHIRO SHIMA	c/o ASTELLAS PHARMA INC., 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038411, JAPON	JAPONES
AKIO KURODA	c/o ASTELLAS PHARMA INC , 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038411, JAPON	JAPONES
TAKEHIKO OHKAWA	c/o ASTELLAS PHARMA INC., 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038411, JAPON	JAPONES
TOSHIO KUROSAKI	c/o ASTELLAS PHARMA INC., 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038411, JAPON	JAPONES
YUKI SAWADA	c/o ASTELLAS PHARMA INC., 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038411, JAPON	JAPONES
AIKO WADA	2590-15, Yanokuchi, Inagi-shi, Tokio 2060812, JAPON	JAPONES

6017-AN
6038-AN
4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-039525-00000-0000 Fec: 2006-04-26 15:15:22
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYI Eje 376 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio 6.281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 27,108
FECHA : ABRIL 7 DE 2006

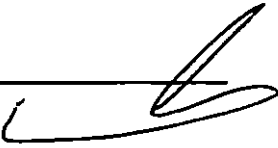
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50530422	06/04/2006	1,996,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Calle 94 A No 7 A-09
Apartado 6349
PBX: 6107420
Bogotá, D C - COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E S D.

Ref. **PODER** conferido por **ASTELLAS PHARMA INC.**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, el poder que me confirió **ASTELLAS PHARMA INC.**, con domicilio en **3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokio, JAPON**, debidamente legalizado por Apostilla bajo el No. **001482**, el día **10 de Febrero de 2006**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para **COMPUESTO DE 2-CIANOPIRROLIDINCARBOXAMIDA.-**

Del Señor Jefe,

Acepto


Ximena Castellanos Abondano
C C No **39.773.330** de Usaquén
T P.A. No **58.236** del C.S.J.
Calle 94 A No 7 A-09 – Bogotá
PBX 610 74 20


Margarita Castellanos Abondano
C C -No **39.779.654** de Usaquén
T P A No **70.819** del C S J
Calle 94 A No 7 A-09 – Bogotá
PBX 610 74 20

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/gcb/6038-FNPCT

G/USER/DEPTO PAT/PATENTES/60/6038-FNPCT/MEMORIAL SUSTITUCION PODER

AUTENTICACION DE FIRMA
 MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
 (C.C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 38)
 Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
 Ciudad de Bogotá, compareció personalmente:
 Identificado con C.C. 34773330
 y tarjeta profesio-
 nal del Consejo
 de la cultura, con documento di-
 plicado en este escrito es
 suya.

[Firma manuscrita]
 Firma del declarante

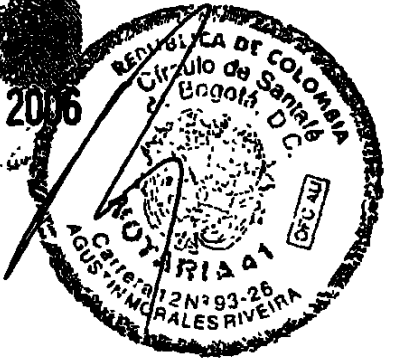
En Bogotá D.C. a
 AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SR. 09 MAR. 2006



AUTENTICACION DE FIRMA
 MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
 (C.C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 38)
 Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
 Ciudad de Bogotá, compareció personalmente:
 Identificado con C.C. 34779654
 y tarjeta profesio-
 nal del Consejo
 de la cultura, con documento di-
 plicado en este escrito es
 suya.

[Firma manuscrita]
 Firma del declarante

En Bogotá D.C. a
 AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO 09 MAR. 2006



MP - 2392 C/KI - CO - Alvaro

COLOMBIA

4879 - FNPCT

認証書

(Apostille)

PODER

POWER OF ATTORNEY

El (los)
ASTELLAS PHARMA INC.

I (we) the undersigned
Astellas Pharma Inc.

Domiciliados en 3-11, Nihonbashi-Honcho
2-chome, Chuo-ku, Tokyo - JAPON

Of 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome,
Chuo-ku, Tokyo - JAPAN

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94 A No. 7 A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Otención de patentes de invención, modelos y dibujos Industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy Febrero 10 de 2006
En Tokyo, JAPON

Por ASTELLAS PHARMA INC.
YUJI WATANABE, Vicepresidente
Propiedad Intelectual, Administra
ción Corporativa

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and/or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94 A No 7 A-09, Bogotá-Colombia, to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin, the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this February 10, 2006

In Tokyo, JAPAN

Yuji Watanabe

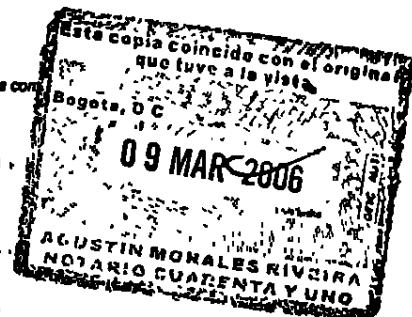
Yuji WATANABE, Vice President,
Intellectual Property, Corporate
Administration
(Notary shall execute on the next page)

(Consular legalization or apostille is required)

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94 A No 7A-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
PBX (571) 610 74 20 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail: mal@alvarocastellanos.com

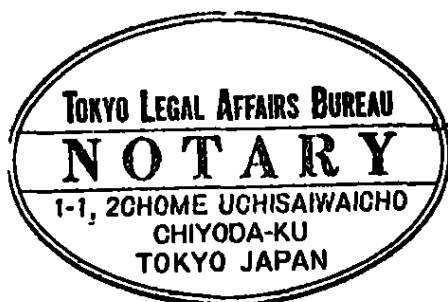


NOTARIAL CERTIFICATE

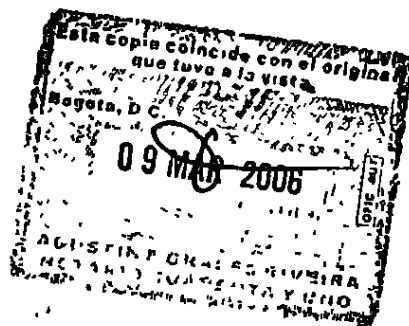
Registration No 256

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Yuji WATANABE, Vice President, Intellectual Property, Corporate Administration
of Astellas Pharma Inc.,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

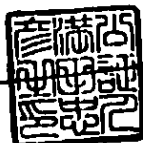
FEB 10 2006



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



嘱託人アステラス製薬株式会社経営管理本部知的財産部長渡邊裕二の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成18年 2 月 10 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 霞ヶ関公証役場
東京法務局所属

公 証 人
Notary

満田 忠方

TADAHIKO MITSUDA

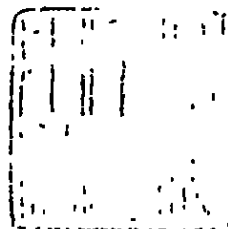
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成18年 2 月 10 日

東京法務局長

戸田 信久



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

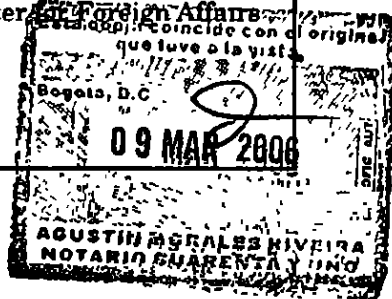
1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA
5. at Tokyo
6. FEB 10 2006
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 06- N° 001482
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutomo OYABE

For the Minister of Foreign Affairs



-----TRADUCCION OFICIAL No. 06-0220-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

(Anexos a un poder otorgado por Astellas Pharma Inc.)

CERTIFICADO NOTARIAL Reg. No. 256

Certifico por medio del presente que la firma en el anterior documento es la auténtica y verdadera firma de Yuji WATANABE, Vicepresidente, Propiedad Intelectual, Administración Corporativa de Astellas Pharma Inc., una sociedad existente y constituida de acuerdo con las leyes de Japón, quien ha aportado suficiente prueba de su poder para otorgar dicho instrumento en nombre de la compañía antes mencionada.

Febrero 10, 2006

(fdo) Tadahiko Mitsuda

TADAHIKO MITSUDA

Notario

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Tokyo

NOTARIO – 1-1, 2-chome Uchisaiwaicho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japón.

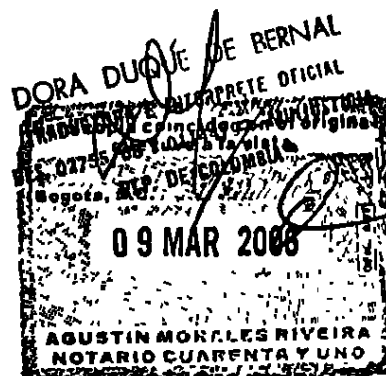
APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Taahiko MITSUDA



3. actuando en su carácter de Director de la Oficina de Asuntos legales de Tokyo
4. lleva el sello de Tadahiko Mitsuda

Certificado

5. en Tokyo
6. El 10 de febrero de 2006
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. 06-No. 001482
9. Sello:

10: Firma

(fdo) K. Oyabe

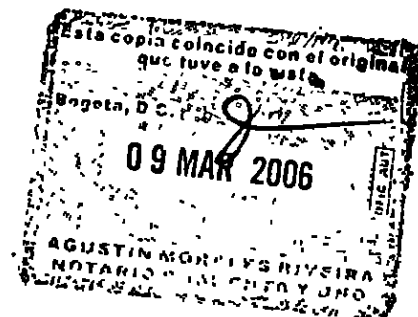
Kazutoyo OYABE

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Marzo 2, 2006

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

421512
Dora Duque
COE-FINANCIA AFECTA EN EL
DOCUMENTO DE SEMEFA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006-03-09 - 6 A 10:09

Jefe de Negociaciones
BOGOTÁ D.C.

Esta copia coincide con el original
que tuvo a la vista
Bogotá, D.C.
09 MAR 2006
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
12 May 2005 (12.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/042533 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/08,
405/12, 409/12, 401/14, 487/08, 401/12, A61K 31/4025,
A61P 3/10

c/o FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., Ltd., 4-7,
Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
5418514 (JP) WADA, Akio [JP/JP], 2590-15, Yanokuchi,
Inagi-shi, Tokyo 2060812 (JP)

(21) International Application Number:
PCT/JP2004/016469

(74) Agents: UEKI, Kyulchi et al., Fujita-Toyobo Building 9th
Floor, 1-16, Dojima 2-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka
5300003 (JP)

(22) International Filing Date: 29 October 2004 (29 10 2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2003906010 31 October 2003 (31 10 2003) AU
2004900961 25 February 2004 (25 02 2004) AU

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

(71) Applicant (for all designated States except US): FU-
JISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP],
4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
5418514 (JP)

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): SHIMA, Ichiro
[JP/JP], c/o FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., Ltd.,
4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
5418514 (JP) KURODA, Akio [JP/JP], c/o FUJISAWA
PHARMACEUTICAL CO., Ltd., 4-7, Doshomachi
3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418514 (JP)
OHKAWA, Takehiko [JP/JP], c/o FUJISAWA PHAR-
MACEUTICAL CO., Ltd., 4-7, Doshomachi 3-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418514 (JP) KUROSAKI,
Toshio [JP/JP], c/o FUJISAWA PHARMACEUTICAL
CO., Ltd., 4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Os-
aka-shi, Osaka 5418514 (JP) SAWADA, Yuki [JP/JP],

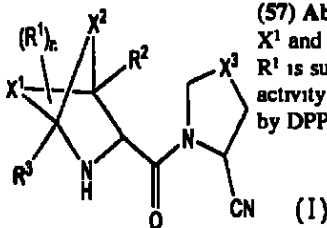
Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette



WO 2005/042533 A2

(54) Title: 2-CYANOPYRROLIDINECARBOXAMIDE COMPOUND



(57) Abstract: A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof [wherein
X¹ and X² each is independently lower alkylene, X³ is =CH₂, =CHF or =CF₂;
R¹ is substituent, R² and R³ each is independently H or lower alkyl, n is 0, 1, 2, 3 or 4] having the
activity inhibiting DPP-IV activity They are therefore useful in the treatment of conditions mediated
by DPP-IV, such as NIDDM

DESCRIPTION

2-cyanopyrrolidinecarboxamide compound

5 TECHNICAL FIELD

This invention relates to the compound and pharmaceutically acceptable salt thereof which inhibit dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV).

Moreover, this invention relates to medicament or
10 pharmaceutical composition comprising the above-mentioned compound or pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient, a method for treatment and/or prevention of NIDDM, use of the above compound, and the like.

15

BACKGROUND ART

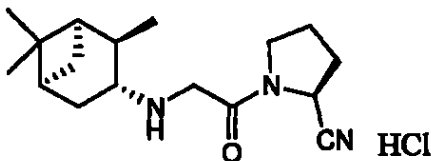
It is known that DPP-IV has various physiological functions in living body, especially has the action which inactivates Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) by cleaving
20 the terminal dipeptide (His-Ala) and decomposes some cytokines. That is, the resultant peptide is the receptor antagonist of GLP-1 and totally reduces the activity of GLP-1.

This GLP-1 has very important role in sugar metabolism.
25 For example, (1) GLP-1 intensifies the secretion of insulin, (2) express genes which are indispensable for the secretion of insulin, (3) stimulate proliferation of β -cell, (4) suppresses secretion of glucagon, (5) suppresses the function about secretion and motility of
30 digestive organs (especially, peristalsis), and (6) suppresses appetite. That is, GLP-1 restricts food ingestion, postpones the process of digestion and absorption, and raised the use of the sugar in blood.

Therefore, the inhibitor of DPP-IV can maintain the
35 activity of GLP-1, so it is expected as a medicine to treat

and prevent various diseases, especially non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM).

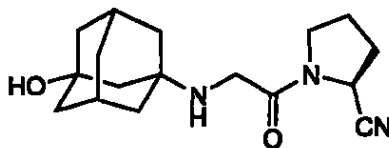
Hitherto, such inhibitors of DPP-IV are known so far. For example in US 6,011,155 and 6,124,305,
 5 2-cyanopyrrolidine compounds having [3.1.1]bicyclo moiety like following are disclosed.



Pyrrolidine, 1-[(2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl)amino]acetyl-2-cyano, (S)[1S[1α,2β,3α(S),5α]] monohydrochloride

However, the azabicyclo structure of Compound (I) of the present invention is not described in this prior art.

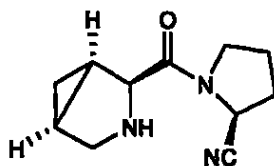
10 In WO 00/34241, 2-cyanopyrrolidine compounds having substituted adamantyl structure like following are disclosed.



"LAF-237"
 Pyrrolidine, 1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyano, (S)

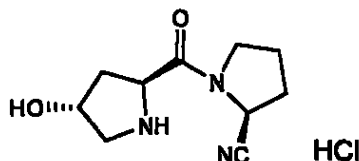
However, adamantyl structure is different from the azabicyclo structure of Compound (I) of the present
 15 invention.

In WO 03/57666, the azabicyclo compound as following is described.



However, the azabicyclo structure of Compound (I) of the
 20 present invention is not described.

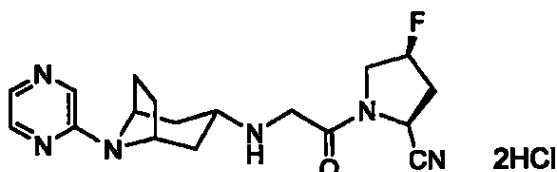
The hydroxypyrrolidine compound like following is described in WO 02/14271.



In this document, however, the azabicyclo structure of Compound (I) of the present invention is not described.

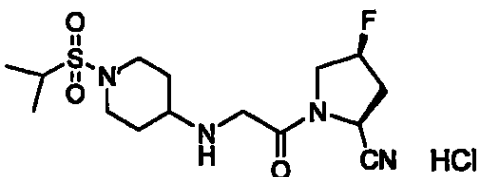
WO 02/38541 discloses 2-cyanopyrrolidine compound. However, the azabicyclo structure of Compound (I) of the present invention is not described.

WO 03/074500 discloses (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-
 10 { [8-(2-pyrazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]amino}acetyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile dihydrochloride as Example 2.



By comparison of this compound and Compound (I) of the present invention, the position of nitrogen atom in azabicyclo structure is different, and pyrrolidine ring is connected to azabicyclo structure by the intermediary of only carbonyl group in Compound (I). Compound (I) of the present invention is different from this compound in that Compound (I) is substituted at 3-position of azabicyclo structure.

WO 03/002553 discloses piperidine compounds such as (2S,4S)-4-fluoro-1-([1-(isopropylsulfonyl)-4-piperidinyl]amino)acetyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile
 25 hydrochloride.



15

However, the compounds described in the prior art are substituted by sulfonyl group at the nitrogen atom of piperidine ring.

5 The pyrrolidine compound having piperidine ring substituted by the substituent except sulfonyl group is described in WO 02/30890. However, the pyrrolidine ring of this compound is not substituted by fluorine atom, compared with Compound (1) of the present compound.

10 In US 6,172,081, DPP-IV inhibitor having tetrahydroisoquinoline and pyrrolidine structure is described. This compound is obviously different from Compound (2) having tetrahydroquinoline structure.

DISCLOSURE OF INVENTION

15 Under the above situation, the inventors of this invention found that the compound of this invention (especially, the compound having specific azabicyclo structure) has the outstanding activity to inhibit DPP-IV, and the inventors completed this invention.

20 Accordingly, this invention relates to DPP-IV inhibitor. More particularly, this invention relates to DPP-IV inhibitor useful for treating or preventing conditions mediated by DPP-IV, more particularly useful for treating or preventing altered glucose tolerance, 25 glucosuria, hyperlipidemia, metabolic acidosis, diabetes mellitus (IDDM and NIDDM), diabetic neuropathy, nephropathy, and secondary diseases in mammals caused by diabetes mellitus.

30 That is, one object of this invention is to provide new compound and pharmaceutically acceptable salt thereof, of which activity to inhibit DPP-IV is remarkably improved against known compounds.

Another object of this invention is to provide a medicament and pharmaceutical composition containing the 35 compound and/or pharmaceutically acceptable salt thereof

as an active ingredient.

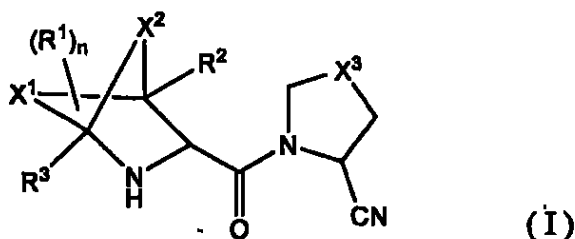
A further object of this invention is to provide a inhibitor of DPP-IV and a method for inhibiting DPP-IV comprising administering an effective amount of the
5 compound and/or pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further object of this invention is to provide a use of the compound and pharmaceutically acceptable salt thereof as medicaments.

10 A further object of this invention is to provide the compound and pharmaceutically acceptable salt thereof which are useful for the manufacture of medicaments for treating or preventing conditions mediated by DPP-IV inhibition, more particularly useful for treating or
15 preventing altered glucose tolerance, glucosuria, hyperlipidemia, metabolic acidosis, diabetes mellitus (IDDM and NIDDM), diabetic neuropathy, nephropathy, and secondary diseases in mammals caused by diabetes mellitus, especially NIDDM.

20 A further object of this invention is to provide the commercial package comprising the pharmaceutical composition containing the new compound.

The present invention is directed to the following
25 compound of the formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof.

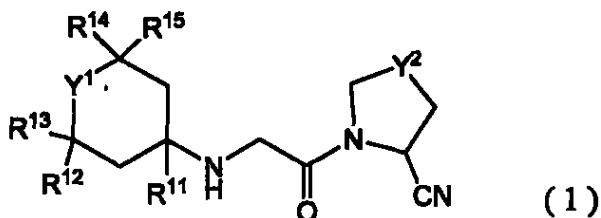


[wherein

30 X¹ and X² each is independently lower alkylene;
X³ is =CH₂, =CHF or =CF₂;
R¹ is substituent;

R^2 and R^3 are independently H or lower alkyl;
 n is 0, 1, 2, 3 or 4.]

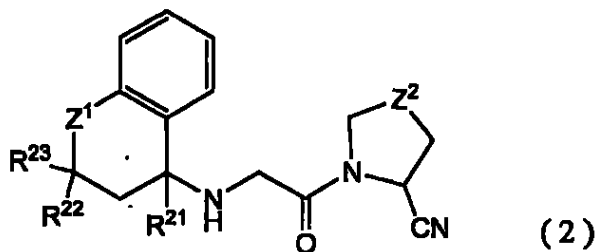
The present invention is also directed to the
 5 following compound having formula (1) or pharmaceutically
 acceptable salt thereof:



[wherein

- Y^1 is -O-, -S- or $=NR^{16}$;
 10 Y^2 is =CHF or $=CF_2$;
 R^{11} is lower alkyl or lower alkyl substituted by
 hydroxy;
 R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{15} are independently H, lower alkyl
 or R^{13} and R^{14} may be connected together to make
 15 lower alkylene;
 R^{16} is lower alkyl, heteroaryl (optionally
 substituted by substituent (i)) or [straight
 chain lower alkyl]sulfonyl;
 substituent (i) is selected from the group consisting
 20 of lower alkyl, lower alkoxy, amino, carboxy,
 hydroxy, cyano and halogen.]

Furthermore, the present invention is directed to
 the following compound having formula (2) or
 25 pharmaceutically acceptable salt thereof:



[wherein

Z^1 is -O-, -S- or $=NR^{24}$;

Z^2 is $=CH_2$, $=CHF$ or $=CF_2$;

5 R^{21} is H, lower alkyl or lower alkyl substituted by hydroxy;

R^{22} and R^{23} are independently H, lower alkyl;

R^{24} is lower alkyl, heteroaryl (optionally substituted by substituent (ii)) or [straight chain lower alkyl]sulfonyl;

10 benzene ring may be optionally substituted by substituent (ii);

substituent (ii) is selected from the group consisting of lower alkyl; lower alkoxy, amino, carboxy, hydroxy, cyano and halogen.]

15

In the above and subsequent description of the present specification, suitable examples of the various definitions to be included within the scope of the invention are explained in detail in the following.

20 The term "lower" is intended to mean a group having 1 to 6 carbon atom(s), unless otherwise provided.

Therefore, the "lower alkylene" means a straight or branched chain aliphatic hydrocarbon divalent group, such as methylene, methylenemethylene, ethylenemethylene, 25 isopropylmethylene, isobutylmethylene, tert-butylmethylene, dimethylenemethylene, isopropylmethylenemethylene, ethylene, methylethylene, ethylethylene, isopropylethylene, isobutylethylene, tert-butylethylene, 1,1-dimethylenemethylene, 30 1,2-dimethylenemethylene, propylene, methylpropylene, ethylpropylene, isopropylpropylene, and the like. It is preferably (C1-C4)alkylene, more preferably (C1-C3)alkylene, more preferably (C1-C2)alkylene, most preferably methylene or ethylene. Preferably, in the 35 definition of X^1 and X^2 , the lower alkylene is methylene

or ethylene which may be substituted by (C1-C4)alkyl.

The "lower alkyl" means a straight or branched chain aliphatic hydrocarbon, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, and the like. It is preferably (C1-C4)alkyl, more preferably (C1-C2)alkyl, most preferably methyl.

The "(lower)alkenyl" means a straight or branched chain aliphatic hydrocarbon group having more than one double bond between two carbon atoms, such as vinyl, 1-methylvinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-methyl-1-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, pentenyl, hexenyl, and the like. It is preferably (C2-C5)alkenyl, more preferably (C2-C5)alkenyl, most preferably 2-propenyl (allyl).

The "aryl" means an aromatic hydrocarbon group, such as phenyl, naphthyl, indenyl, and the like, and it is preferably (C6-C10)aryl, more preferably phenyl.

Therefore, the "aryloxy" means oxy group substituted with the above aryl, and includes phenoxy, naphthyloxy, indenyloxy, and the like, and it is preferably phenoxy.

The "heteroaryl" means 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group which contains at least one hetero atom such as nitrogen, oxygen and sulfur atom. The "heteroaryl" may include 5-membered heteroaryl group such as pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazol, or the like; 6-membered heteroaryl group such as pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, or the like. It is preferably nitrogen containing heteroaryl, more preferably thiadiazol or pyridinyl, most preferably pyridinyl. The "heteroaryloxy" means oxy group substituted said heteroaryl group.

The "lower alkanoyl" means a formyl and a lower alkyl carbonyl group such as acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, and

the like. It is preferably (C1-C4)alkanoyl (including formyl), more preferably (C1-C2)alkanoyl, most preferably acetyl.

The "(lower alkyl)sulfonyl", "arylsulfonyl",
5 "heteroarylsulfonyl" means sulfonyl group substituted with the above lower alkyl, aryl, heteroaryl, respectively.

The "(lower)alkoxy" means a straight or branched chain aliphatic hydrocarbon oxy group, such as methoxy,
10 ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexoxy, and the like. It is preferably (C1-C4)alkoxy, more preferably (C1-C2)alkoxy.

The "aryl(lower alkyl)oxy" means the "lower alkoxy"
15 group mentioned above substituted by aryl group, and includes benzyloxy, 1-phenylethoxy, 2-phenylethoxy, 3-phenylpropoxy, 4-phenylbutoxy, naphthylmethoxy, 2-naphthylethoxy, and the like. It is preferably phenyl(lower alkyl)oxy, more preferably
20 phenyl[(C1-C4)alkyl]oxy, more preferably phenyl[(C1-C2)alkyl]oxy, most preferably benzyloxy.

The "heteroaryl(lower alkyl)oxy" means the "lower alkoxy" group mentioned above substituted by heteroaryl group. It is preferably heteroaryl[(C1-C4)alkyl]oxy,
25 more preferably heteroaryl[(C1-C2)alkyl]oxy, more preferably (nitrogen containing heteroaryl)[(C1-C2)alkyl]oxy, most preferably pyridinylmethyloxy.

The "saturated heterocyclyl" means 5- or 6-membered
30 saturated heterocyclyl group which contains at least one hetero atom such as nitrogen, oxygen, or sulfur atom. The "saturated heterocyclyl" may be substituted with general substituent such as lower alkyl. The "saturated heterocyclyl" may include 5-membered saturated
35 heterocyclyl group such as pyrrolidinyl,

methypyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, oxazolidyl, isoxazolidyl, thiazolidyl, isothiazolidyl, or the like; and 6-membered saturated heterocyclyl group such as
5 piperidyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, pentamethylene sulfide, morpholinyl, or the like. It is preferably nitrogen containing saturated heterocyclyl.

The "halogen" may include a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom and an iodine atom, more preferably
10 a fluorine atom or a chlorine atom, most preferably a fluorine atom.

The "(lower alkyl)amino" means a amino group substituted by the above lower alkyl group, such as methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, isobutylamino, tert-butylamino, pentylamino,
15 hexylamino, and the like. It is preferably [(C1-C4)alkyl]amino, more preferably [(C1-C2)alkyl]amino.

The "di(lower alkyl)amino" means a amino group substituted by the same or different above two lower alkyl groups, such as dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, dipentylamino, dihexylamino, ethylmethylamino, methylpropylamino, butylmethylamino,
25 ethylpropylamino, butylethylamino, and the like, and it is preferably di[(C1-C4)alkyl]amino, more preferably di[(C1-C2)alkyl]amino, most preferably dimethylamino.

The "arylamino" means amino group substituted with the above aryl, and includes phenylamino, naphthylamino, indenylamino, and the like, and it is preferably
30 phenylamino.

The "heteroarylamino" means amino group substituted said heteroaryl group.

The "halogenated(lower alkyl)" means the above lower
35 alkyl substituted by halogen atom(s), such as fluoromethyl,

chloromethyl, difluoromethyl, dichloromethyl,
 dibromomethyl, trifluoromethyl, trichloromethyl,
 fluoroethyl, chloroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl,
 2,2,2-trichloroethyl, 2,2,3,3,3-pentafluoroethyl,
 5 fluoropropyl, fluorobutyl, fluorohexyl, and the like.
 It is preferably halogenated[(C1-C4)alkyl], more
 preferably halogenated[(C1-C2)alkyl], more preferably
 fluorinated[(C1-C4)alkyl], more preferably
 fluorinated[(C1-C2)alkyl], most preferably
 10 trifluoromethyl.

The "(lower alkyl)sulfonylamino",
 "[halogenated(lower alkyl)]sulfonylamino",
 "arylsulfonylamino", "heteroarylsulfonylamino",
 "di(lower alkyl)aminosulfonylamino" means sulfonylamino
 15 group substituted with the above lower alkyl,
 [halogenated(lower alkyl), aryl, heteroaryl, di(lower
 alkyl)amino, respectively.

The "(lower alkanoyl)amino" means amino group
 substituted with the above lower alkanoyl.

20 The "lower alkyl substituted by hydroxy" means the
 above mentioned lower alkyl group substituted by a hydroxy,
 such as hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl,
 hydroxyisopropyl, hydroxybutyl, hydroxyisobutyl,
 (hydroxy)tert-butyl, and the like, and it is preferably
 25 (C1-C4)alkyl substituted by hydroxy, more preferably
 (C1-C2)alkyl substituted by hydroxy, most preferably
 hydroxymethyl.

The "[straight chain lower alkyl]sulfonyl" in the
 definition of R¹⁶ or R²⁴ is exemplified methylsulfonyl,
 30 ethylsulfonyl, n-propylsulfonyl, and the like, and it is
 preferably methylsulfonyl or ethylsulfonyl, most
 preferably methylsulfonyl.

The "substituent" in the definition of Compound (I)
 is not limited, but means general substituent. The
 35 "substituent" can be exemplified by:

- (a) R^4O- wherein R^4 is H, lower alkyl optionally substituted with substituent α , lower alkenyl, aryl optionally substituted with substituent α , or heteroaryl optionally substituted with substituent α ;
- 5 (b) R^5R^6N- wherein R^5 and R^6 each is independently H, lower alkyl, lower alkanoyl, (lower alkyl)sulfonyl, arylsulfonyl optionally substituted with substituent α , or heteroarylsulfonyl optionally substituted with substituent α ;
- 10 (c) $R^7N=$ wherein R^7 is H, hydroxy, lower alkoxy, aryl(lower alkyl)oxy optionally substituted with substituent α on the aryl group, or heteroaryl(lower alkyl)oxy optionally substituted with substituent α on the heteroaryl group,
- 15 (d) saturated heterocyclyl;
- (e) carboxy;
- (f) sulfonic acid;
- (g) halogen; and
- (h) oxo.
- 20 The above substituent α is not also limited, but means general substituent. The "substituent α " can be selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, aryloxy optionally substituted with substituent β , heteroaryloxy optionally substituted
- 25 with substituent β , amino, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, arylamino optionally substituted with substituent β on the aryl group, heteroarylamino optionally substituted with substituent β on the heteroaryl group, (lower alkyl)sulfonylamino,
- 30 [halogenated(lower alkyl)]sulfonylamino, arylsulfonylamino optionally substituted with substituent β on the aryl group, heteroarylsulfonylamino optionally substituted with substituent β on the heteroaryl group, di(lower alkyl)aminosulfonylamino,
- 35 oxo, imino, hydroxyimino, (lower alkyl)sulfonyl,

arylsulfonyl optionally substituted with substituent β , heteroarylsulfonyl optionally substituted with substituent β , lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and carboxy.

5 The above substituent β is not also limited, but means general substituent. The "substituent β " can be selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, (lower alkanoyl)amino, halogen, cyano,
10 nitro and carboxy.

 The number of substituent α and β may be two or more if feasible. In case that the number of substituent α or β is plural, they may be identical or different to each other. For example, lower alkyl optionally
15 substituted with substituent α in the definition of R^4 includes lower alkyl substituted with carbamoyl which may be further substituted with such as sulfonyl group, two or more hydroxys, and alkoxycarbonyl.

 From another point of view, hydrophilic group is
20 preferable as the "substituent" in the definition of Compound (I). The "hydrophilic group" means polar group having strong affinity for water and general group substituted by such polar group. The "hydrophilic group" can be exemplified by hydroxy, amino, carboxy, sulfonic
25 acid, imino, and lower alkoxy substituted by such as hydroxy, or the like.

 " R^1 " in Compound (I) may be located on the azabicyclo moiety directly or on the alkyl group in the X^1 , X^2 , R^2 or R^3 , preferably it is located directly on the azabicyclo
30 moiety. In case that the number of R^1 is plural (n is 2, 3 or 4), R^1 s may be identical or different to each other.

 The "heteroaryl" in the definition of R^{16} and R^{24} in Compound (1) and (2) may be substituted by substituent (i) and (ii), respectively. The number of the substituent
35 depends on the kind of the heteroaryl, and is preferably

1 to 3, more preferably 1 or 2, most preferably 1. In case that the number of substituent (i) or (ii) is plural, they may be same or different each other.

The Compound (I), (1) and (2) may contain one or more
5 asymmetric centers and thus they can exist as enantiomers or diastereoisomers. This invention includes both mixtures and separate individual isomers. However, in the 2-position of 2-cyanopyrrolidine moiety (the position substituted with cyano group), (2S) isomer is more
10 preferable.

The compounds of the formula (I), (1) and (2) may also exist in tautomeric forms and this invention includes both mixtures and separate individual tautomers.

The Compound (I), (1), (2) and their salts may be
15 in a form of a solvate such as hydrate, which is included within the scope of the present invention.

Also included in the scope of this invention are radiolabelled derivatives of Compound (I), (1) and (2) which are suitable for biological studies.

20 In the scope of the present invention, the prodrug of the Compound (I), (1) and (2) is included, which prodrug is capable of undergoing metabolic conversion to Compound (I), (1) and (2) following administration in body. Further, in the scope of the present invention,
25 metabolites of Compound (I), (1) and (2) are included, which metabolites are therapeutically active in the treatment of the targeted medical condition.

The compounds of this invention can be converted to salt according to a conventional method. Suitable salts
30 of the compounds (I), (1) and (2) are pharmaceutically acceptable conventional non-toxic salts and include an organic acid salt (e.g., acetate, maleate, tartrate, methanesulfonate, benzenesulfonate, formate, toluenesulfonate, trifluoroacetate, or the like), an
35 inorganic acid salt (e.g., hydrochloride, hydrobromide,

sulfate, phosphate, or the like), a salt with an amino acid (e.g., aspartate, glutamate, or the like), or the like.

- 5 In the each definition of the Compound (I), preferably,
- (1) X^1 and X^2 each is independently (C1-C4)alkylene;
 - (2) X^1 and X^2 each is independently (C1-C3)alkylene;
 - (3) X^1 and X^2 each is independently (C1-C2)alkylene;
 - 10 (4) X^1 is methylene;
 - (5) X^1 is ethylene;
 - (6) X^2 is methylene;
 - (7) X^2 is ethylene;
 - (8) X^3 is $=CH_2$ or $=CHF$;
 - 15 (9) X^3 is $=CH_2$;
 - (10) R^1 is hydrophilic group;
 - (11) R^1 is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy optionally substituted with hydroxy(s), loweralkenyloxy, amino optionally substituted with lower
 - 20 alkanoyl, halogen, oxo, imino and hydroxyimino;
 - (12) R^1 is selected from the group consisting of hydroxy, amino and halogen;
 - (13) R^1 is selected from the group consisting of hydroxy, amino, (lower alkyl)amino and di(lower alkyl)amino;
 - 25 (14) R^1 is hydroxy;
 - (15) R^1 is amino, (lower alkyl)amino or di(lower alkyl)amino;
 - (16) R^1 is amino, [(C1-C2)alkyl]amino or di[(C1-C2)alkyl]amino;
 - 30 (17) R^1 is R^4O- wherein R^4 is lower alkyl optionally substituted with substituent α , aryl optionally substituted with substituent α , or heteroaryl optionally substituted with substituent α ; the said substituent α is selected from the group consisting of hydroxy,
 - 35 arylamino, heteroarylamino, arylsulfonylamino,

heteroarylsulfonylamino, oxo, imino, hydroxyimino, lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and carboxy;

(18) R^1 is lower alkoxy optionally substituted with substituent α , the said substituent α is selected from the group consisting of hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, (lower alkyl)sulfonylamino, [halogenated(lower alkyl)]sulfonylamino, di(lower alkyl)aminosulfonylamino, oxo, imino, hydroxyimino and carboxy;

(19) R^1 is selected from the group consisting of lower alkoxy optionally substituted with substituent α , the said substituent α is selected from the group consisting of aryl(lower alkyl)oxy optionally substituted with substituent β , heteroarylamino optionally substituted with substituted with substituent β , heteroarylsulfonylamino optionally substituted with substituted with substituent β , oxo and arylsulfonyl optionally substituted with substituted with substituent β , the said substituent β is selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkanoyl)amino, halogen, cyano, nitro and carboxy;

(20) R^1 is lower alkoxy optionally substituted with substituent α ; the substituent α is selected from the group consisting of heteroarylamino optionally substituted with substituent β on the heteroaryl group, heteroarylsulfonylamino optionally substituted with substituent β on the heteroaryl group and oxo; the said substituent β is selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and carboxy.

(21) R^1 is selected from the group consisting of aryloxy optionally substituted with substituent α , heteroaryloxy optionally substituted with substituent α ,

and saturated heterocyclyl; the said substituent α is selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and carboxy;

(22) R^1 is selected from the group consisting of aryloxy optionally substituted with substituent α , and heteroaryloxy optionally substituted with substituent α ; the said substituent α is selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and carboxy;

(23) R^1 is R^5R^6N - wherein R^5 and R^6 each is independently (lower alkyl)sulfonyl, arylsulfonyl optionally substituted with substituent α , or heteroarylsulfonyl optionally substituted with substituent α ; the said substituent α is selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and carboxy;

(24) R^1 is R^7N = wherein R^7 is H, hydroxy, lower alkoxy, or aryl(lower alkyl)oxy optionally substituted with substituent α on the aryl group; the said substituent α is selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and carboxy;

(25) R^1 is selected from the group consisting of lower alkoxy, amino and imino, the said lower alkoxy, amino and imino optionally substituted with substituent α , the said substituent α is selected from the group consisting of hydroxy, aryloxy optionally substituted with substituent β , heteroaryloxy optionally substituted with substituent β , aryl(lower alkyl)oxy optionally substituted with substituent β on the aryl group,

- arylamino optionally substituted with substituent β on the aryl group, heteroarylamino optionally substituted with substituent β on the heteroaryl group, arylsulfonylamino optionally substituted with
- 5 substituent β on the aryl group, heteroarylsulfonylamino optionally substituted with substituent β on the heteroaryl group, oxo, imino, hydroxyimino, arylsulfonyl optionally substituted with substituent β on the aryl group, heteroarylsulfonyl optionally substituted with
- 10 substituent β on the heteroaryl group, lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and carboxy; the said substituent β is selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, (lower alkanoyl)amino, halogen,
- 15 cyano, nitro and carboxy;
- (26) R^1 is selected from the group consisting of lower alkoxy, amino and imino, the said lower alkoxy, amino and imino optionally substituted with substituent α ; the said substituent α is selected from the group consisting of
- 20 aryl(lower alkyl)oxy, heteroarylamino, heteroarylsulfonylamino, oxo, arylsulfonyl, the said aryl(lower alkyl)oxy, heteroarylamino, heteroarylsulfonylamino and arylsulfonyl may have substituent β on the aryl or heteroaryl group, the
- 25 substituent β is selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkanoyl)amino, halogen, cyano, nitro and carboxy;
- (27) R^2 and R^3 each is independently H or (C1-C4)alkyl;
- (28) R^2 and R^3 each is independently H or (C1-C2)alkyl;
- 30 (29) R^2 and R^3 are H;
- (30) R^2 is H or (C1-C4)alkyl;
- (31) R^2 is H;
- (32) R^2 is (C1-C2)alkyl;
- (33) R^2 is methyl;
- 35 (34) R^3 is H or (C1-C4)alkyl;

- (35) R³ is H;
 (36) R³ is methyl;
 (37) R³ is isopropyl;
 (38) n is 1, 2, 3 or 4;
 5 (39) n is 1 or 2;
 (40) n is 1;
 (41) n is 2.

The Compound (I) is preferably selected from:

- 10 (2S)-1-([(1S, 3S, 4S, 5S, 6R)-5,6-Dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride;
 (2S)-1-([(1S, 3S, 4S, 5R)-5-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile
 15 hydrochloride;
 (2S)-1-([(1R, 3S, 4S, 6R)-6-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride;
 (2S)-1-([(1R, 3S, 4S, 6S)-6-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile
 20 hydrochloride;
 (2S)-1-([(1R, 3S, 4S, 6R)-6-(2-Hydroxyethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride;
 25 (2S)-1-([(1R, 3S, 4S, 6Z)-6-Hydroxyimino-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride;
 N-((1R, 3S, 4S, 6R)-3-([(2S)-2-Cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)acetamide
 30 hydrochloride;
 (2S)-1-([(1R, 3S, 4R, 6R)-6-Amino-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile dihydrochloride;
 (2S)-1-([(1R, 4R, 5R, 7S)-4-Hydroxy-6-azabicyclo[3.2.1]oct-7-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile
 35

hydrochloride.

In the each definition of the compound formula (1), preferably,

- 5 (42) Y^1 is -O-;
- (43) Y^1 is -S-;
- (44) Y^1 is $=NR^{16}$;
- (45) Y^2 is $=CHF$;
- (46) R^{11} is (C1-C4)alkyl;
- 10 (47) R^{11} is (C1-C4)alkyl substituted by hydroxy;
- (48) R^{11} is hydroxymethyl;
- (49) R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{15} are independently H or methyl;
- (50) R^{12} and R^{15} are independently H or methyl, and R^{13} and R^{14} may be connected together to make (C1-C4)alkylene;
- 15 (51) R^{12} and R^{15} are independently H or methyl, and R^{13} and R^{14} may be connected together to make ethylene;
- (52) R^{16} is (C1-C4)alkyl;
- (53) R^{16} is heteroaryl (optionally substituted by substituent (i));
- 20 (54) R^{16} is heteroaryl;
- (55) R^{16} is nitrogen containing heteroaryl (optionally substituted by substituent (i));
- (56) R^{16} is nitrogen containing heteroaryl;
- (57) R^{16} is [(C1-C2)alkyl]sulfonyl;
- 25 (58) substituent (i) is selected from the group consisting of lower alkoxy, amino and hydroxy;
- (59) substituent (i) is selected from the group consisting of carboxy, cyano and halogen;
- (60) substituent (i) is cyano or halogen;
- 30 (61) substituent (i) is(are) cyano.

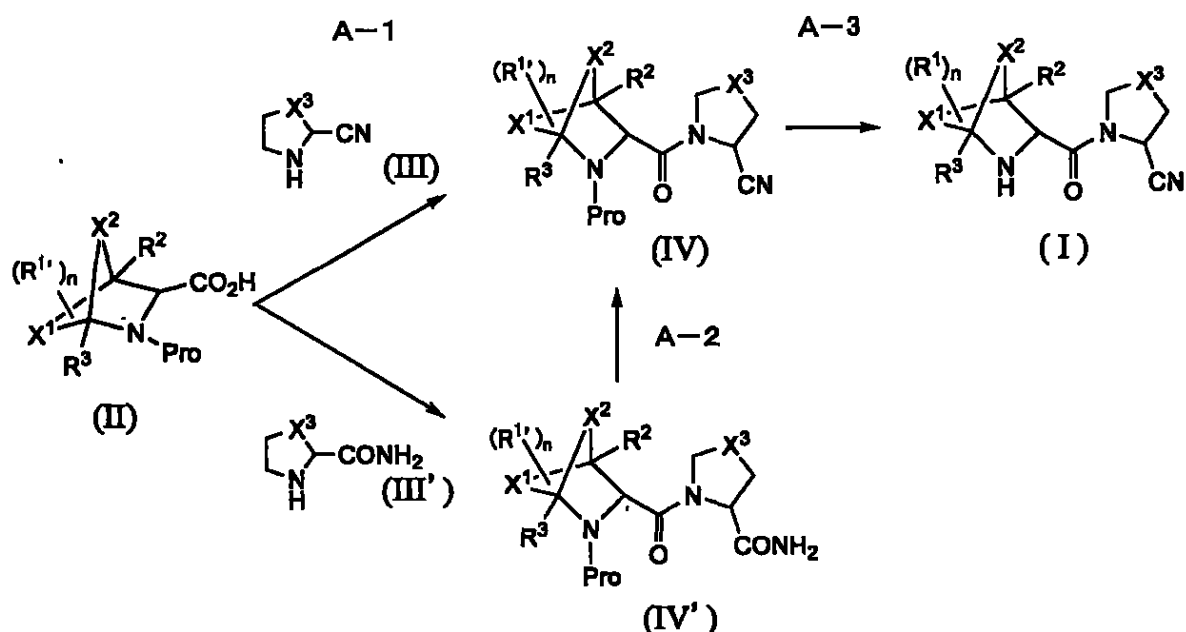
In the each definition of the compound formula (2), preferably,

- (62) Z^1 is -O-;
- 35 (63) Z^1 is -S-;

- (64) Z^1 is $=NR^{24}$;
(65) Z^2 is $=CH_2$ or $=CHF$;
(66) Z^2 is $=CHF$;
(67) R^{21} is H;
5 (68) R^{21} is (C1-C4)alkyl;
(69) R^{21} is (C1-C4)alkyl substituted by hydroxy;
(70) R^{21} is hydroxymethyl;
(71) R^{22} and R^{23} are independently H or methyl;
(72) R^{22} and R^{23} are H;
10 (73) R^{24} is (C1-C4)alkyl;
(74) R^{24} is heteroaryl (optionally substituted by
substituent (ii));
(75) R^{24} is heteroaryl;
(76) R^{24} is nitrogen containing heteroaryl;
15 (77) R^{24} is [(C1-C2)alkyl]sulfonyl;
(78) substituent (ii) is selected from the group
consisting of lower alkoxy, amino and hydroxy;
(79) substituent (ii) is selected from the group
consisting of carboxy, cyano and halogen;
20 (80) substituent (ii) is cyano or halogen;
(81) substituent (ii) is cyano.

The Compound (I) of the present invention can be prepared according to the following Process A.

Process A



5 In the above formula, R^1 to R^3 , X^1 to X^3 and n represent the same meanings as defined above. " R^1 " represents R^1 protected not to inhibit this reaction, if needed. "Pro" represents protective group of amino group.

10 Process A is the process for preparing the Compound (I).

Process A-1

This process is carried out by reacting carboxylic acid Compound (II) with pyrrolidine Compound (III) or 15 (III') in the presence of catalyst in solvent.

Compound (II) may be purchased if it is commercial, or synthesized according to Process B to Process E mentioned after or other general methods obvious to the person skilled in the organic chemistry from commercial 20 compounds. Compound (III) and (III') may be purchased if it is commercial or synthesized by general methods obvious to the person skilled in the organic chemistry

from commercial compounds, since the structure of Compound (III) and (III') is relatively simple.

In this process, general amide-forming reaction such as the reaction using condensing agent can be employable.
5 The condensing agent employable in this process is not particularly limited so long as it accelerates forming amide bond and may include carbodiimide compounds such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC), diisopropylcarbodiimide (DIPCI), water solvable carbodiimide (WSCD)
10 such as 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-carbodiimide.

In this case, additive is generally used. The additive employable in this process is not particularly limited so long as it can mainly make the carboxyl groups
15 of Compound (II) active or suppress the racemization, and may include 1-hydroxybenzotriazole (HOBt), 3,4-dihydro-3-hydroxy-4-oxo-1,2,3-benzotriazole (HOObt), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt).

The solvent employable in this process is not
20 particularly limited so long as it is inactive in this reaction and may include amides such as dimethylformamide and dimethylacetamide; alcohol such as methanol and ethanol.

This process is generally carried out by adding
25 Compound (III) or (III') and base, to the solution of Compound (II), condensing agent and additive.

The base employable in this step may include organic amines such as triethylamine and diisopropylethylamine (DIEA).

30 The temperature at that time depends on the starting material, the solvent, or the like, and it is usually room temperature.

The reaction time after the adding depends on the starting material, the solvent, or the like, and it is
35 usually from 1hr to 24hrs.

After the reaction, the mixture is quenched with water, and extracted with organic solvent insoluble with water such as ethyl acetate, chloroform, or the like. The organic layer is washed by water such as hydrochloric acid, saturated aqueous NaHCO_3 , brine, or the like. The washed organic layer is dried over anhydrous magnesium sulfate or sodium sulfate, and evaporated in vacuo. The target compound is purified by the conventional method such as silica gel chromatography to obtain Compound (IV) or (IV').

Process A-2

Then, carbamoyl group of Compound (IV') is transformed to cyano group to synthesize Compound (IV), if necessary.

In this Process A-2, some general dehydration reactions can be adopted. For example, acid anhydride such as trifluoroacetic anhydride and organic amine are reacted with Compound (IV') in solvent.

The organic amine employable in this process may include pyridine, triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine.

The solvent employable in this process is not particularly limited so long as it is inactive in this reaction, and may include ether such as diethylether, tetrahydrofuran and dioxane.

This Process A-2 is generally carried out by adding organic amine and acid anhydride to the solution of Compound (IV'). When organic amine and acid anhydride were added, the temperature is preferably -10°C to 20°C . However, after the addition, the temperature can be raised to room temperature. The reaction time after the addition depends on the starting material, the solvent, or the like, and it is usually from 1hr to 12hrs.

After the reaction, the mixture is alkalized with

base such as saturated aqueous NaHCO_3 , and concentrated in vacuo. The residue is diluted with H_2O , the mixture is extracted with organic solvent insoluble with water such as ethyl acetate, chloroform, or the like. The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulfate or sodium sulfate, and evaporated in vacuo. The target compound is purified by the conventional method such as recrystallization to obtain Compound (IV).

10 Process A-3

Finally, in case that "Pro" is protective group of amino group, Compound (IV) is deprotected to give Compound (I).

Concerning the protective group of Compound (IV), the general kind and the condition of cleavage reaction may be referred to [PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS Second Edition] T.W.Green and P.G.M.Wuts, John Wiley & Sons, INC. (the contents of which are hereby incorporated by reference).

20 For example, in case that "Pro" is carbamate such as tert-butoxycarbonyl or methoxycarbonyl, the cleavage reaction is carried out in acidic condition.

The solvent employable in this case is not particularly limited so long as it is inactive in this reaction and may include halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform.

The reagent for making acidic condition is not particularly limited so long as it accelerates cleavage reaction and may include hydrogen chloride solution in solvent such as 4N hydrogen chloride solution in 1,4-dioxane.

This process is generally carried out by adding the reagent for making acidic condition dropwise to the solution of Compound (IV). The temperature at that time depends on the starting material, the solvent, or the

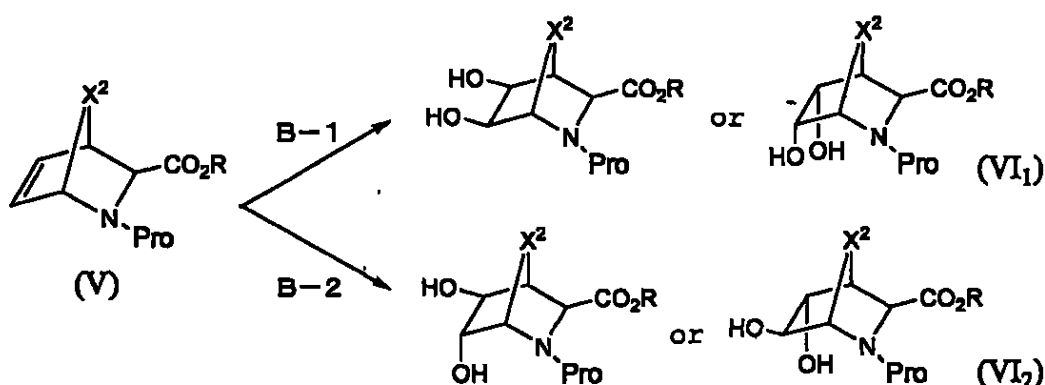
like, and it is usually from -10°C to 30°C , preferably room temperature.

The reaction time after adding the reagent for making acidic condition depends on the starting material, the solvent, or the like, and it is usually from 10 minutes to 2hrs.

After the reaction, the organic solvent was removed, and the target Compound (I) may be obtained by conventional purifying method such as thin layer chromatography, silica gel column chromatography, or the like. After the reaction of Process A-3, the residue may be only washed with solvent, which does not dissolve the target Compound (I) to remove excess acid.

Addition of two hydroxy groups to the azabicyclo moiety can be carried out as following Process B, provided that following schemes are typical examples and can be applied to the production of Compound (II).

Process B



In the above formula, X^2 and "Pro" represent the same meanings as defined above. "R" represents lower alkyl such as methyl or ethyl.

Process B is the process for adding two hydroxy groups to the double bond of azabicyclo moiety. Wherever the double bond is in the azabicyclo moiety, this reaction can be applied.

Compound (V) may be purchased if it is commercial,

or synthesized other general methods obvious to the person skilled in the organic chemistry from commercial compounds.

5 Process B-1

Process B-1 (syn addition) can be carried out by adding the solution of osmium tetroxide (OsO_4) to the solution of Compound (V). This osmium tetroxide gives syn addition from the less-hindered side of the double bond of Compound
10 (V) to give dihydroxy compound.

As the solvent for the solution of osmium tetroxide, water can be employable. The solvent employable for the solution of Compound (V) in this process is not particularly limited so long as it is inactive in this
15 reaction, and may include water; ketones such as acetone and methylethyketone; alcohol such as methanol and ethanol; and mixed solvent thereof.

To reduce the amount of expensive osmium tetroxide, morpholine N-oxide, N-methylmorpholine-N-oxide, or the
20 like can be added to the solution of Compound (V).

The temperature at that time depends on the starting material, the solvent, or the like, and it is usually room temperature.

The reaction time after the adding depends on the
25 starting material, the solvent, or the like, and it is usually from 12hrs to 50days.

After the reaction, decomposing agent such as sodium thiosulfate ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) or sodium sulfite (Na_2SO_3) is added to give dihydroxide Compound (VI_1) by decomposing cyclic
30 ester consisting Compound (V) and osmium tetroxide.

After the addition of the decomposing agent, insoluble residue is filtered off. The obtained filtrate is evaporated, then acidic water such as sulfuric acid is added. The mixture is extracted with organic solvent
35 insoluble with water such as ethyl acetate, chloroform,

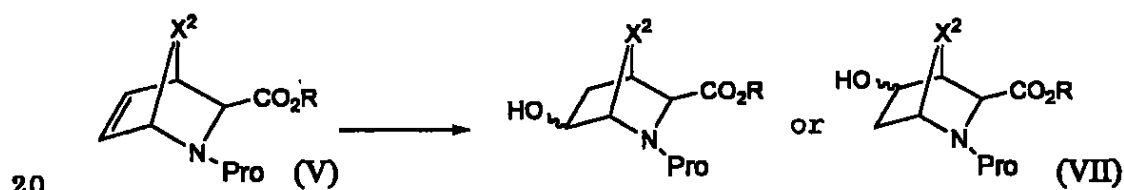
or the like, and the organic layer is washed by water, brine, or the like. The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulfate or sodium sulfate, and evaporated in vacuo. The target compound is purified by the conventional method such as silica gel chromatography to obtain Compound (VI₁).

Process B-2

In case of Process B-2 (anti addition), H₂O₂ and acid (such as formic acid) are used. That is, first, epoxide is synthesized from Compound (V) and H₂O₂, and then Sn2 reaction takes place to give dihydroxide Compound (VI₂). Therefore, the position selectivity and stereo selectivity of hydroxy group mainly depend on the circumstance of the C-C double bond of Compound (V).

When one hydroxy group is introduced, Compound (VII) can be produced by following Process C.

Process C



In the above formula, X², R and "Pro" represent the same meanings as defined above.

Process C is the process for adding one hydroxy group to the double bond of azabicyclo moiety. Wherever the double bond is in the azabicyclo moiety, this reaction can be applied.

Process C can be generally carried out by adding the solution of borane-tetrahydrofuran complex (BH₃-THF) to the solution of Compound (V) under N₂ atmosphere, and then basic aqueous solution of H₂O₂. In this Process C, the position selectivity and stereo selectivity of hydroxy group mainly depend on the circumstance of the C-C double

bond of Compound (V).

As the solvent for the solution of Compound (V), tetrahydrofuran can be preferably employable. The base for making basic solution of H_2O_2 may include alkali metal hydroxides such as lithium hydroxide, sodium hydroxide and potassium hydroxide.

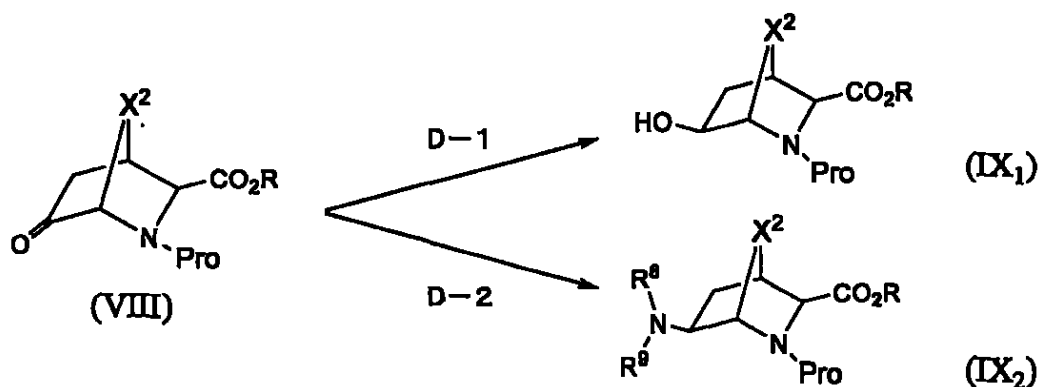
When borane-tetrahydrofuran complex or H_2O_2 was added, the each temperature depends on the starting material, the solvent, or the like, and it is usually $-10^\circ C$ to $10^\circ C$.

The each reaction time after adding borane-tetrahydrofuran complex or H_2O_2 depends on the starting material the solvent, or the like, and it is usually from 5 minutes to 5hrs.

After the reaction, aqueous solution such as brine is added to the mixture, and the mixture is extracted with organic solvent insoluble with water such as ethyl acetate, chloroform, or the like. The organic layer is separated, washed by water, brine, or the like. The washed organic layer is dried over anhydrous magnesium sulfate or sodium sulfate, and evaporated in vacuo. The target compound is purified by the conventional method such as silica gel chromatography to obtain Compound (VII).

When one R^1 is introduced, Compound (VIII) is used as material compound as following Process D.

Process D



In the above formula, X^2 , R and "Pro" represent the same meanings as defined above. R^8 and R^9 each is independently H or lower alkyl.

5 Process D is the process for conversion from oxo group in the azabicyclo moiety to R^1 . Wherever the oxo group is in the azabicyclo moiety, this reaction can be applied.

Compound (VIII) may be purchased if it is commercial, or synthesized other general methods obvious to the person skilled in the organic chemistry from commercial
10 compounds.

Process D-1

Process D-1 can be carried out by adding hydrogenation agent to the solution of Compound (VIII).

15 In this process, mild hydrogenation agent such as $NaBH_4$ is used, because strong hydrogenation agents can have negative effects on ester group of Compound (VIII).

Process D-2

20 Process D-2 can be carried out by adding ammonia or amines (HNR^8R^9) to the solution of Compound (VIII), and then adding hydrogenation agent. As this hydrogenation, the above method used in Process D-1 can be employable.

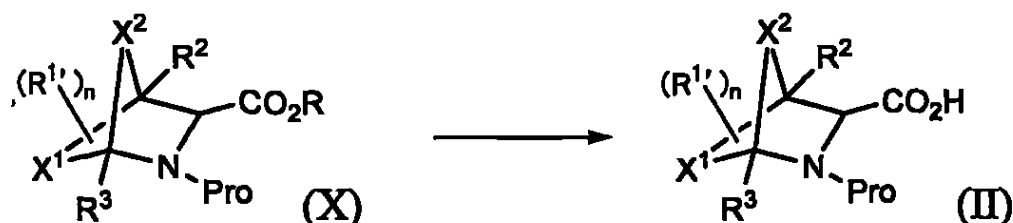
25 When Compound (I) having three or four R^1 is synthesized, other starting compound is used or the combination the above Process B to D can be applied.

In case R^1 is amino or (lower alkyl)amino, R^1 should be protected on cue.

30

After introducing R^1 , the protective group of carboxyl group is removed to give Compound (II).

Process E



In the above formula, R^1 to R^3 , R , R^1' , X^1 , X^2 , n and "Pro" represent the same meanings as defined above.

Compound (X) can be synthesized by applying the above
 5 Processes B to D or other general methods obvious to the person skilled in the organic chemistry from commercial compounds.

Process E is the process for deprotecting the ester group of Compound (X) to give Compound (II). In this
 10 process, general cleavage methods of ester group can be employable. For example, Compound (X) is dissolved in solvent, and base is added to the solution.

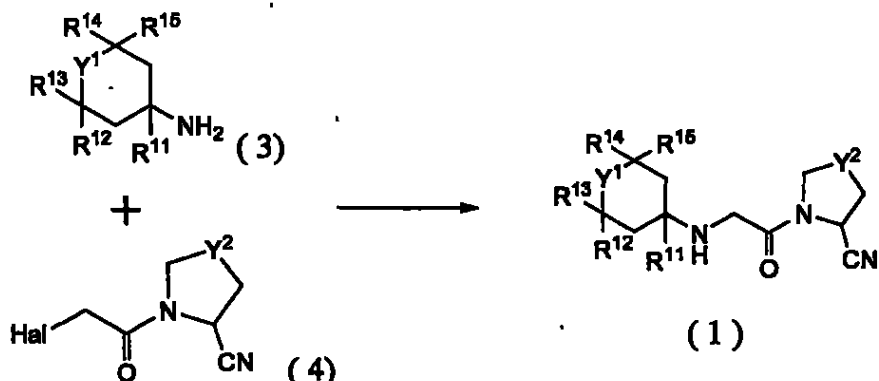
The solvent employable for the solution of Compound (X) in this process is not particularly limited so long
 15 as it is inactive in this reaction and may include water; alcohol such as methanol and ethanol; and mixed solvent thereof.

The base employable in this process can be alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide and potassium
 20 hydroxide; alkali metal hydrogencarbonates such as lithium hydrogencarbonate, sodium hydrogencarbonate and potassium hydrogencarbonate; alkali metal carbonates such as lithium carbonate, sodium carbonate and potassium carbonate; alkaline earth metal carbonates such as
 25 magnesium carbonate and calcium carbonate.

The temperature at that time depends on the starting material, the solvent, or the like, and it is usually room temperature to reflux condition, preferably room
 30 temperature. The reaction time after the adding depends on the starting material, the solvent, or the like, and it is usually from 1hr to 24hrs.

The compound of the formula (1) of the present invention can be prepared according to the following Process F.

5 Process F



In the above formula, R^{11} to R^{15} , Y^1 and Y^2 represent the same meanings as defined above. "Hal" represents halogen atom, especially, chlorine or bromine atom.

10 Process F is the process for preparing the Compound (1) by condensing Compound (3) and (4).

Compound (3) and (4) may be purchased if it is commercial, or synthesized according to general methods obvious to the person skilled in the organic chemistry from commercial compounds or following Process G and H, respectively.

This process is generally carried out by adding Compound (4) to the solution or mixture of Compound (3) and base. The temperature at that time depends on the starting material, the solvent, or the like, and it is usually -10°C to 10°C , preferably the addition is carried out under cooling by ice bath. After the addition, the temperature may be raised to room temperature.

The solvent employable in Process F is not particularly limited so long as it is inactive in this reaction and dissolves moderately substrates, and may include preferably ethers such as diisopropyl ether, tetrahydrofuran and dioxane; alcohols such as methanol

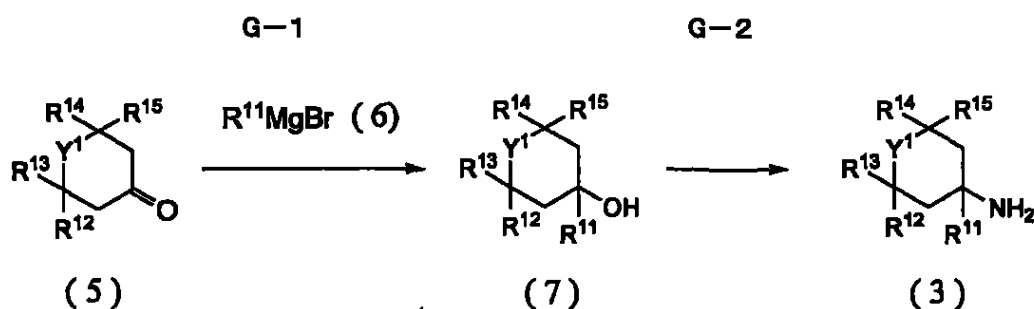
and ethanol.

The base employable in this process for making basic condition is not particularly limited so long as it accelerate this reaction, and may include alkali metal carbonates such as lithium carbonate, sodium carbonate and potassium carbonate; alkali metal hydrogencarbonates such as lithium hydrogencarbonate, sodium hydrogencarbonate and potassium hydrogencarbonate.

The reaction time after the adding depends on the starting material, the solvent, or the like, and it is usually from 12hr to 2days. To accelerate this reaction, a catalytic amount of NaI may be added.

After the reaction, the mixture is partitioned between water and organic solvent insoluble with water such as ethyl acetate, chloroform, or the like, and the organic layer is separated. The organic layer is washed by water, hydrochloric acid, saturated sodium hydrogencarbonate solution, brine, or the like, dried over anhydrous magnesium sulfate or sodium sulfate, and evaporated in vacuo. The target compound is purified by the conventional method such as silica gel column chromatography, or the like.

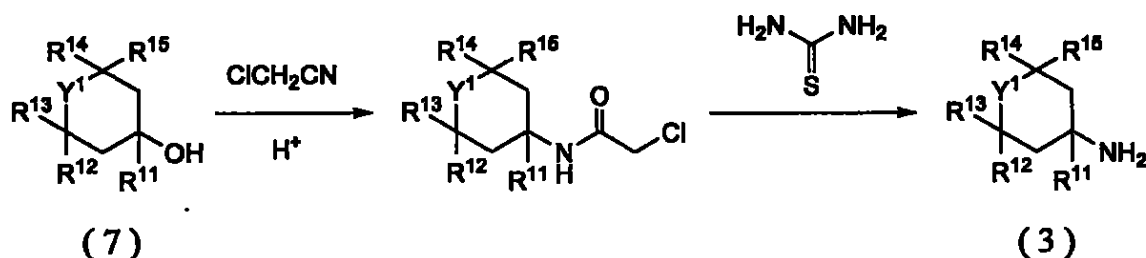
Compound (3), which is the starting compound of
25 Process F, can be synthesized by following Process G.
Process G



Compound (5) and (6) may be purchased if it is commercial, or synthesized according to general methods obvious to the person skilled in the organic chemistry from commercial compounds.

5 Process G-1 can be carried out by applying conventional Grignard reaction method. For example, the solution of Compound (6) is added dropwise to the solution of Compound (5).

10 Then, the hydroxy group in Compound (7) is transformed to amino group by conventional functional group interchange transforms reaction. For example, the following reaction can be applicable.

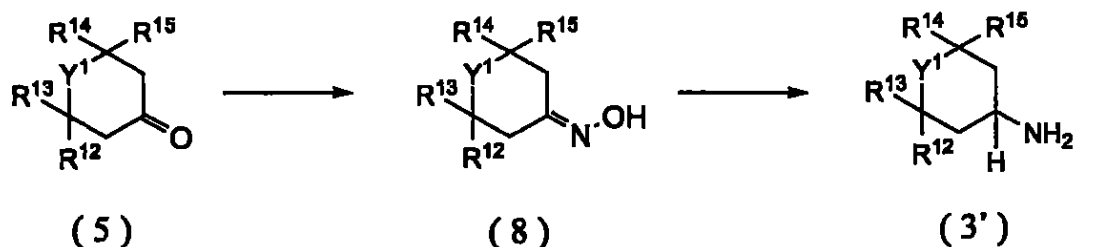


15

Besides Process G, Compound (3') in which R¹¹ is H can be obtained by Process H.

H-1

H-2



20 Compound (8) can be obtained by general oximation reaction. Then, this oxime compound (8) is reduced. The reduction condition is not limited, for example, oxime compound (8) is reduced under hydrogen atmosphere in the presence of catalyst at room temperature.

The solvent employable is not particularly limited,

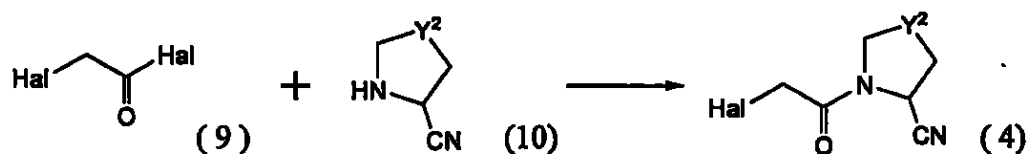
and may include preferably methanol and ethanol; and the mixture of water and alcohol. As the catalyst, palladium catalyst such as $\text{Pd}(\text{OH})_2$ can be used.

The reaction time after the adding depends on the starting material, the solvent, or the like, and it is usually from 30 minutes to 6hrs.

After the reaction, catalyst is removed by filtration, and the filtrate is concentrated to give Compound (3').

10

Compound (4), which is the starting compound of Process F, can be synthesized by following Process I.
Process I

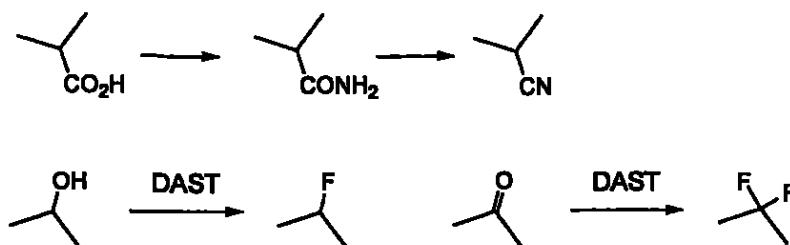


15 In the above formula, Y^2 and Hal represent the same meanings as defined above.

Process I is the process for preparing the Compound (4). This process is carried out by reacting Compound (9) and Compound (10) in the presence of base to form amide bond in solvent. A conventional reaction method to form amide bond is applicable to this Process I.

Compound (9) and (10) may be purchased if it is commercial, or synthesized by the methods obvious to the person skilled in the organic chemistry from commercial compounds, because Compound (9) and (10) as starting compound have comparatively simple structure.

In the Process I, conventional functional group interchange transforms reactions can be applicable. Such reactions can be exemplified as followings:



In the above formula, DAST is diethylaminosulfur trifluoride which is fluoridation agent. Concerning fluoridation, L.Demange, et.al., Tetrahedron letters, 39, pp.1169-1172 (1998) (the contents of which are hereby incorporated by reference) can be referred.

By application of the above Processes F to I, Compound (2) can be also synthesized.

10

Above processes, all starting materials and product compounds may be salts. The compounds of above processes can be converted to salt according to a conventional method.

15

In the above compounds, which have reactive group, may be protected at the group on cue and be deprotected on cue. In these reactions (protecting or deprotecting steps), concerning the kind of protective group and the condition of the reaction, [PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS Second Edition] T.W.Green and P.G.M.Wuts, John Wiley & Sons, INC. (the contents of which are hereby incorporated by reference) may be referred.

20

The patents, patent applications and publications cited herein are incorporated by reference.

25

For therapeutic purpose, Compound (I), (1) and (2) a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention can be used in a form of pharmaceutical preparation containing one of said compounds as an active

30

ingredient, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier such as an organic or inorganic solid or liquid excipient suitable for oral, parenteral or external administration. The pharmaceutical
5 preparations may be capsules, tablets, dragees, granules, inhalant, suppositories, solution, lotion, suspension, emulsion, ointment, gel, cream, or the like. If desired, there may be included in these preparations, auxiliary substances, stabilizing agents, wetting or emulsifying
10 agents, buffers and other commonly used additives.

While the dosage of therapeutically effective amount of the Compound (I), (1) and (2) depend upon the age and condition of each individual patient, an average single
15 dose of about 0.01 mg, 0.1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg and 1000 mg of the Compound (I), (1) and (2) may be effective for treating the above-mentioned diseases. In general, amounts between 0.01 mg/body and about 1,000 mg/body may be administered per day.

20

This application is based on Australian Patent Application No.2003906010 filed on October 31, 2003 and No.2004900961 filed on February 25, 2004, the contents of which are hereby incorporated by references.

25

Although the present invention has been fully described by way of example, it is to be understood that various changes and modifications will be apparent to those skilled in the art. Therefore, unless otherwise such changes and modifications depart from the scope of the
30 present invention hereinafter defined, they should be construed as being included therein.

THE BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

The following Examples are given only for the purpose
35 of illustrating the present invention in more detail.

Example 1-1

Ethyl (1S,3S,4S,5S,6R)-5,6-dihydroxy-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylate

5 To a solution of ethyl (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate (9g) and morpholine N-oxide in acetone/water = 6/1 (90mL), was added 4% solution of osmium tetroxide in water (2mL) with cooling on an ice bath. The reaction
10 mixture was warmed to room temperature and stirred for 4 days.

To the resulting mixture, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ and Florisil were added. The solid was then filtered off through a celite pad and washed with acetone. The combined filtrate
15 and washings were concentrated in vacuo. The residue was acidified with 6N H_2SO_4 (pH2) and extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaCl, dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified with silica gel
20 chromatography (n-hexane/ethyl acetate = 2/1 to 1/1) to give the target compound as a colorless oil (4.2g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.52-7.11 (5H, m), 4.12-3.89 (4H, m), 3.85 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 3.48-3.38 (1H, m), 3.06-2.98 (1H, m), 2.98-2.86 (1H, m), 2.64-2.51 (1H, m), 2.12-2.01 (1H, m), 1.98-1.58 (3H, m), 1.46-1.30 (4H, m), 1.12 (3H, t, $J=7.2$ Hz).
25 MASS (ES+) m/z : 320.46 ($M+1$).

Example 1-2

30 Ethyl (1S,3S,4S,5S,6R)-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylate

Ethyl (1S,3S,4S,5S,6R)-5,6-dihydroxy-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylate
35 obtained in Example 1-1 (4.2g) was dissolved in methanol

(10mL), and 10% Pd(OH)₂-C (800mg) was added to the solution. The mixture was hydrogenated under H₂ (4.0atm) at room temperature for 2hrs.

5 The catalyst was filtered through a celite pad and washed with ethyl acetate. The filtrate and washings were concentrated in vacuo to give the target compound as colorless oil (2.9g).

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 4.36-4.14 (2H, m), 4.14-3.97 (2H, m),
10 3.67-3.57 (1H, m), 2.98-2.88 (1H, m), 2.86-2.21 (3H, m),
2.20-2.10- (1H, m), 2.00-1.70 (2H, m), 1.65-1.49 (1H, m),
1.37-1.20 (4H, m).

MASS (ES+) m/z : 216.30 (M+1).

15 Example 1-3

(1S,3S,4S,5S,6R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid

20 Ethyl (1S,3S,4S,5S,6R)-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylate obtained in Example 1-2 (4.2g) was dissolved in methanol (8mL), and 1N NaOH (17mL) was added to the solution at room temperature. The solution was stirred at that temperature for 2hrs and the organic solvent (methanol) was removed in vacuo.

25 To this remaining aqueous solution, 530mg of NaOH and then a solution of di-tert-butyl dicarbonate in dioxane (8mL) were added dropwise at room temperature. The mixture was stirred for 16hrs and then acidified with 1N HCl (pH2). The resulting precipitate was collected
30 with filter paper and the precipitate was washed with chloroform to give the target compound as a white powder (2.81g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.07-3.92 (1H, m), 3.92-2.72 (2H, m),
35 3.72-2.55 (1H, m), 2.12-1.49 (4H, m), 1.46-1.25 (9H, m),

1.24-1.01 (1H, m).

MASS (ES-) m/z : 286.29 (M-1).

Example 1-4

- 5 tert-Butyl (1S,3S,4S,5S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate

To a solution of (1S,3S,4S,5S,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid obtained in Example 1-3 (500mg),
10 1-hydroxybenzotriazole hydrate (415mg) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (493mg) in dimethylformamide (10mL), were
15 added diisopropylethylamine and (2S)-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride with cooling on an ice bath. The reaction mixture was stirred at that temperature for 3hrs.

The reaction mixture was quenched by water and
20 extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with 1N HCl, saturated aqueous NaHCO₃, and saturated aqueous NaCl, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified with silica gel chromatography (chloroform/methanol = 20/1) to give the
25 target compound as a colorless oil (122mg).

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 4.93-4.82 (1H, m), 4.29-3.88 (4H, m), 3.80-3.49 (2H, m), 3.27-3.15 (1H, m), 3.00-2.80 (1H, m), 2.40-1.53 (8H, m), 1.53-1.29 (10H, m).

30 MASS (ES+) m/z : 366.43 (M+1).

Example 1-5

- (2S)-1-{[(1S,3S,4S,5S,6R)-5,6-Dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile
35 hydrochloride

To a solution of tert-butyl (1S,3S,4S,5S,6R)-3-([(2S)-2-cyano-1-pyrrolidiny] carbonyl)-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate obtained in Example 1-4 (122mg) in chloroform (1mL), was added 4NHCl in dioxane (3mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 15 minutes and the organic solvent was removed in vacuo. The residue was triturated with ethyl acetate to give the target compound as a white powder (100mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 10.38-9.96 (1H, m), 8.47-7.98 (1H, m), 4.95-4.65 (1H, m), 4.58-3.1 (8H, m), 2.43-0.97 (9H, m).
MS (ES+) m/z : 266.42 (M+1).

15

Example 2-1

Ethyl (2Z)-{[(1R)-1-phenylethyl]imino}acetate

To a (1S)-1-phenylethanamine (77.4mL), was added a solution of ethyl glyoxylate in toluene (45-50%, 123mL) at room temperature. After 1hr, the mixture was evaporated in vacuo. The residue (120g) was used in the next step without further purification.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.35 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.62 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 4.34 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J=0.7, 6.7\text{Hz}$), 7.21-7.40 (5H, m), 7.23 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$).

Example 2-2

Ethyl (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo-[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate

To a suspension of ethyl (2Z)-{[(1R)-1-phenylethyl]imino}acetate obtained in Example 2-1 (205g) and Molecular sieves 4A (30g) in CH_2Cl_2 (2L), were added trifluoroacetic

acid (76.9mL) and boron trifluoride diethyl etherate (127mL) dropwise at -70°C under N₂ atmosphere. After 15 minutes, cyclohexadiene (100mL) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature overnight.

5 To the reaction mixture cooled by an ice-bath, were added NaHCO₃ and water. After 20 minutes, the organic layer was separated and evaporated. The residue was diluted with ethyl acetate (1.5L) and washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution. The separated organic
10 layer was extracted with 3N HCl. The aqueous layer was alkalized with saturated aqueous NaHCO₃, and then extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with brine, dried with MgSO₄, and filtrated. The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was
15 purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane = 1/30) to provide the target compound (220g) as an oil.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.95-1.15(1H, m), 1.12(3H, t, J=7.2Hz), 1.22-1.35(1H, m), 1.30(3H, d, J=6.6Hz),
20 1.52-1.65(1H, m), 1.96-2.10(1H, m), 2.68-2.76(1H, m), 2.89(1H, br-s), 3.43(1H, q, J=6.6Hz), 3.62 1H, br-s), 3.97(2H, q, J=7.2Hz), 6.26(1H, ddd, J=1.1, 5.2, 7.9Hz), 6.39(1H, ddd, J=1.4, 6.6, 7.9Hz), 7.14-7.29(3H, m), 7.41
25 (2H, br-d, J=7.2Hz).

MASS (ES+) m/e : 286 (M+1).

Example 2-3

Ethyl (1S,3S,4S,5R)-5-hydroxy-2-[(1R)-1-phenylethyl]-
30 2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylate

To a solution of ethyl (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo-[2.2.2]
]oct-5-ene-3-carboxylate obtained in Example 2-2 (5.0g)
35 in tetrahydrofuran (50mL), was added

54

borane-tetrahydrofuran complex (1.0M in tetrahydrofuran, 17.5mL) with cooling on an ice bath under N₂ atmosphere. After 10 minutes, the bath was removed and the mixture was stirred overnight at room temperature. To this mixture, 3N aqueous NaOH solution (8mL) and 30% H₂O₂ (8mL) were added with cooling on an ice bath.

After 20 minutes, NaCl was added to the mixture, and then the organic layer was separated. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane = 1/2) to provide the diastereomeric mixture (4.05g) of the target compound as oil. Further purification was not attempted.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.04(3H, t, J=7.2Hz), 1.16-2.05(6H, m), 1.33(3H, d, J=6.6Hz), 2.35-2.48(1H, m), 3.10(1H, br-s), 3.17(1H, br-s), 3.56(1H, q, J=6.6Hz), 3.89(2H, q, J=7.2Hz), 4.05-4.16(1H, m), 7.12-7.32(3H, m), 7.34-7.44(2H, m).

MASS (ES+) m/e : 304 (M+1).

Example 2-4

Ethyl (1S,3S,4S,5R)-5-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]-octane-3-carboxylate

25

To a solution of ethyl (1S,3S,4S,5R)-5-hydroxy-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylate obtained in Example 2-3 (22g) in ethanol (300mL), was added Pearlman's catalyst (4g). The mixture was stirred for 3hrs under H₂ atmosphere on 4atm.

The catalyst was removed by filtration and washed with ethanol. The combined filtrate and washings were concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (methanol/CHCl₃ = 1/20 to 1:5)

to provide the diastereomeric mixture of the target compound (8.9g) as a pale yellow oil. Further purification was not attempted.

5 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.24(3H, t, J=7.2 Hz), 1.35-1.45(2H, m), 1.57-2.04(3H, m), 2.06-2.11(1H, m), 2.32-2.44(1H, m), 2.99(1H, br-s), 3.67(1H, t, J=2.3Hz), 4.16-4.32(3H, m).
MASS (ES+) m/e : 200 (M+1).

10

Example 2-5

(1S,3S,4S,5R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-5-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid

15 To a solution of ethyl (1S,3S,4S,5R)-5-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]-octane-3-carboxylate obtained in Example 2-4 (8.9g) in dioxane (130mL), was added 1N aqueous NaOH solution (134mL) at room temperature. After 30 minutes, di-tert-butyl
20 dicarbonate (9.75 g) was added to the mixture with cooling on an ice bath. After 10 minutes, the bath was removed and the mixture was stirred for 3hrs at room temperature.

The mixture was concentrated in vacuo. The residue was acidified with 1N aqueous HCl and extracted with CHCl₃.
25 The organic layer was dried over Na₂SO₄, and evaporated in vacuo. The residue was recrystallized from 2-propanol to provide the target compound (6.78g) as a white crystal.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.15-1.40(2H, m), 1.33(6H, s), 1.37(3H, s), 1.48-1.62(1H, m), 1.68-2.10(4H, m), 3.80-4.00(3H, m), 4.89(1H, br-s), 12.55(1H, br-s).
30 MASS (ES-) m/e : 270 (M-1).

Example 2-6

35 tert-Butyl (1S,3S,4S,5R)-3-{[(2S)-2-aminocarbonyl-

1-pyrrolidinyl]carbonyl}-5-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]
]octane-2-carboxylate

To a solution of (1S,3S,4S,5R)-2-(tert-
5 butoxycarbonyl)-5-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octane-
3-carboxylic acid obtained in Example 2-5 (4.05g),
(2S)-2-pyrrolidinecarboxamide (1.77g) and
1-hydroxybenzotriazole hydrate (1.68g), were added
1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
10 hydrochloride (3.15g) and N,N-diisopropylethylamine
(5.2mL) with cooling on an ice bath. After 5 minutes,
the ice bath was removed and the mixture was stirred
overnight at room temperature.

The mixture was concentrated in vacuo. The residue
15 was purified by silica gel column chromatography
(methanol/ethyl acetate = 1/5) to provide the target
compound (8.7g) as a white solid.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.20-2.65(11H, m),
20 1.35-1.47(9H, m), 3.46-3.80(2H, m), 4.02-4.36(4H, m),
4.67-4.76(1H, m), 5.32 1×9/10H, br-s), 5.53(1×1/10H,
br-s).

MASS (ES+) m/e : 368 (M+1).

25 Example 2-7

tert-Butyl (1S,3S,4S,5R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-
pyrrolidinyl]carbonyl}-5-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]
octane-2-carboxylate

30 To a solution of tert-butyl (1S,3S,4S,5R)-3-{[(2S)-
2-aminocarbonyl-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-5-hydroxy-2-
azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate obtained in
Example 2-6 (8.7g) in tetrahydrofuran (90mL), were added
pyridine (9.58mL) and trifluoroacetic anhydride (10mL)
35 with cooling on an ice bath under N₂ atmosphere. After

10 minutes, the ice bath was removed and the mixture was stirred for 2hrs at room temperature.

The mixture was alkalized with saturated aqueous NaHCO₃, and then concentrated in vacuo. The residue was
5 diluted with water and extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated in vacuo. The residue (9.7g) was triturated with ethyl acetate and recrystallized from 2-propanol to provide the target compound (4.15g) as a white crystal.

10

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.20-1.40(11H, m),
1.42-1.60(1H, m), 1.74-2.30(8H, m), 3.48-3.66(2H, m),
3.84-4.08(2H, m), 4.24(1H, br-s), 4.76-4.90(2H, m).
MASS (ES+) m/e : 350 (M+1).

15

Example 2-8

(2S)-1-{[(1S,3S,4S,5R)-5-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]
oct-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile
hydrochloride

20

To a solution of tert-butyl (1S,3S,4S,5R)-3-{[(2S)-
2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-5-hydroxy-2-
azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate obtained in
Example 2-7 (2.0g) in dioxane (10mL), was added 4N HCl
25 in dioxane (1.43mL) at room temperature.

After 1hr, the precipitate was filtered and washed
with dioxane. The solid was recrystallized from
ethanol-water to provide the target compound (0.83g) as
a white crystal.

30

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.10-1.26(1H, m), 1.40(1H,
br-d, J=14.5Hz), 1.53-1.68(1H, m), 1.76-2.20(6H, m),
2.24-2.44(2H, m), 3.43(1H, br-s), 3.46-3.60(1H, m),
3.63-3.75(1H, m), 4.04-4.15(1H, m), 4.19(1H, br-s),
35 4.86(1H, dd, J=5.9, 7.9Hz), 5.23(1H, d, J=3.9Hz).

MASS (ES+) m/e : 250 (M+1).

Example 3

(2S)-1-{[(1S,3S,4R,6S)-6-Hydroxy-1,4-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile

Ethyl (1S,3S,4R)-1,4-dimethyl-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate is used as starting compound, the target compound can be obtained by similar method described in Example 2-3 to 2-8.

Example 4

(2S)-1-{[(1R,3S,4R,6S)-6-Hydroxy-1-isopropyl-4-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile

Ethyl (1S,3S,4R)-1-isopropyl-4-methyl-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate is used as starting compound, the target compound can be obtained by similar method described in Example 2-3 to 2-8.

Example 5-1

Ethyl (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-3-carboxylate

The title compound was obtained from ethyl (2Z)-{[(1R)-1-phenylethyl]-imino}acetate obtained in Example 2-1 in a manner similar to Example 2-2.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.95(3H, t, J=7.2Hz), 1.41(3H, d, J=6.6Hz), 2.13(1H, d, J=8.3Hz), 2.20(1H, s), 2.90(1H, m), 3.03(1H, q, J=6.6Hz), 3.81(2H, q, J=7.2Hz), 4.30(1H,

s), 6.26(1H, m), 6.42(1H, m), 7.12-7.34(5H, m).

Example 5-2

Ethyl (1S,3S,4S,6R,7S)-6-hydroxy-7-iodo-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate

To a solution of ethyl (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-3-carboxylate obtained in Example 5-1 (2.44g) in dimethyl sulfoxide (12mL) and water (1.5mL), was added N-iodosuccinimide (2.06g). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes.

The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, and washed successively with sodium hydrogencarbonate solution and brine. The organic layer was dried over NaSO₄ and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel eluting with hexane and ethyl acetate (2:1) to give the target compound (1.99g) as a solid.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.09(3H, t, J=7.2Hz), 1.41(3H, d, J=6.6Hz), 1.91(1H, m), 2.01(1H, d, J=10.2Hz), 2.15(1H, m), 2.73(1H, m), 3.29(1H, m), 3.51(1H, s), 3.71(1H, q, J=6.6Hz), 3.80(1H, m), 3.92(1H, q, J=7.2Hz), 4.18(1H, m), 7.16-7.31(5H, m).

Mass (m/z) : 416 (M+1).

Example 5-3

Ethyl (1R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate

To a solution of ethyl (1S,3S,4S,6R,7S)-6-hydroxy-7-iodo-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate obtained in Example 5-2 (1.44g) in toluene (20mL), was added tributyltin hydride (1.11g) and

2,2'-azobisisobutyronitrile (228mg). The mixture was stirred at 100°C for 30 minutes.

The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, and washed successively with water and brine. The organic layer was dried over NaSO₄ and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel eluting with hexane and ethyl acetate (1:1) to give the target compound (951mg).

- 10 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.01(3H, t, J=7.2Hz), 0.95-1.1(1H, m), 1.28(3H, d, J=6.6Hz), 1.42-1.57(2H, m), 1.66(1H, m), 2.44(1H, m), 3.10(1H, s), 3.20(1H, m), 3.63(1H, q, J=6.6Hz), 3.74(1H, m), 3.84(2H, q, J=7.2Hz), 4.63(3H, d, J=3.9Hz), 7.13-7.27(3H, m), 7.30-7.36(2H, m).
- 15 Mass (m/z) : 290 (M+1).

Example 5-4

Ethyl (1R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-2-azabicyclo-[2.2.1]heptane-3-carboxylate

20

The title compound was obtained from ethyl (1R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate obtained in Example 5-3 in a manner similar to Example 2-4.

25

Example 5-5

2-tert-Butyl 3-ethyl (1R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate

30

To a solution of ethyl (1R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-2-azabicyclo-[2.2.1]heptane-3-carboxylate obtained in Example 5-4 (606mg) in ethanol (10mL), was added di-tert-butyl dicarbonate (857mg). The mixture was stirred at room temperature for 2hrs. The resulting mixture was evaporated in vacuo, and the residue was

35

chromatographed on silica gel eluting with hexane and ethyl acetate (1:1) to give the target compound (602mg) as a solid.

5 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) (major peak of rotational isomer) :
 δ 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 1.2-1.4(1H, m), 1.39(9H, s),
 1.58-1.64(1H, m), 1.78-1.88(1H, m), 1.98(1H, m), 2.20(1H,
 d, J=3.3Hz), 2.76(1H, m), 4.04-4.28(5H, m).
 Mass (m/z) : 286 (M+1).

10

Example 5-6

(1R,3S,4S,6R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid

15 To a solution of 2-tert-butyl 3-ethyl (1R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate obtained in Example 5-5 (249mg) in dioxane (4.5mL) and water (1.5mL), was added lithium hydroxide monohydrate (110mg). The mixture was stirred at 43°C for
 20 12hrs and then 60°C for 3hrs. The resulting mixture was evaporated in vacuo. 1N Hydrochloric acid (2.7mL) was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, dried over NaSO₄, and evaporated in vacuo. The
 25 residue was triturated with ether to give the target compound (164mg) as a solid.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.09-1.20(1H, m), 1.32, 1.39(9H, s), 1.45-1.55(1H, m), 1.66(1H, d, J=11Hz),
 30 1.72-1.86(1H, m), 2.58-2.66(1H, m), 3.74-3.82(1H, m), 3.85-3.96(2H, m), 4.96-5.03(1H, m).
 MASS (ES-) m/z : 256.2 (M-1).

Example 5-7

35 tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-([(2S)-2-cyano-1-

pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]
heptane-2-carboxylate

To a solution of (1R,3S,4S,6R)-2-(tert-
5 butoxycarbonyl)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-
3-carboxylic acid obtained in Example 5-6 (90mg) in
N,N-dimethylformamide (1.6mL), was added
(2S)-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride (55.7mg),
1-hydroxy-7-azabenzotriazole (57.2mg) and
10 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (65mg).
The mixture was then stirred at room temperature for 6hrs.
The resulting mixture was evaporated in vacuo and the
residue was chromatographed on silica gel eluting with
ethyl acetate to give the target compound (85.4mg) as a
15 solid.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.23-1.34 (1H, m), 1.34, 1.46 (9H,
s), 1.64 (1H, d, J=9Hz), 1.82, 1.97 (1H, d, J=3Hz),
1.84-1.94 (1H, m), 2.03-2.36 (5H, m), 2.66-2.76 (1H, m),
20 3.46-3.69 (2H, m), 4.08-4.23 (2H, m), 4.23-4.35 (1H, m),
4.76-4.90 (1H, m).
MASS m/z : 336.

Example 5-8

25 (2S)-1-{[(1R,3S,4S,6R)-6-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]
hept-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile
hydrochloride

The title compound was obtained from tert-butyl
30 (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]
carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-
carboxylate obtained in Example 5-7 in a manner similar
to Example 2-8.

35 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.32 (1H, m), 1.62 (1H, ddd,

J=1.8, 6.9, 13.8Hz), 1.79(1H, m), 1.88-2.33(5H, m), 3.03(1H, br-s), 3.53-3.71(3H, m), 3.97(1H, m), 4.31(1H, m); 4.82(1H, dd, J=5.1, 8.1Hz), 5.46(1H, d, J=4.2Hz).
MASS (ES+) m/z : 236 (M+1).

5

Example 6

(2S)-1-{[(1R,3S,4S)-7-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile

10 Ethyl (1R,3S,4R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-7-hydroxy-3-carboxylate is used as starting compound, which can be synthesized from ethyl (1R,3S,4R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-7-oxy-3-carboxylate by reductive reaction, the
15 target compound can be obtained by similar method described in Example 2-4 to 2-8.

Example 7-1

4-Methyltetrahydro-2H-pyran-4-ol

20

To a solution of tetrahydro-4H-pyran-4-one in diethyl ether (10mL), was added 0.92M methylmagnesium bromide in tetrahydrofuran (6.5mL) dropwise with cooling on an ice bath. The reaction mixture was warmed to room temperature
25 and stirred for 2hrs.

The reaction mixture was quenched by adding saturated aqueous NH₄Cl, and then NaCl was added. The resulting solution was extracted with chloroform, the combined organic layer was washed with saturated aqueous NaCl, and
30 dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the target compound was given as a colorless oil (595mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.29(3H, s), 1.81-1.46(4H, m), 3.87-3.61(4H, m).

35 Mass (ES+) m/z : 117.09 (M+1).

Example 7-2

2-Chloro-N-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)
acetamide

5 To a solution of 4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-ol
obtained in Example 7-1 in chloroacetonitrile (0.65mL),
was added a mixture of acetic acid and conc. sulfuric acid
(1/1, 1.6mL) dropwise with cooling on an ice bath. The
reaction mixture was warmed to room temperature and
10 stirred for 3hrs.

The reaction mixture was quenched by adding 3N NaOH.
The resulting solution was extracted with ethyl acetate.
The combined organic layer was washed with saturated
aqueous NaCl, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo.
15 The residue was purified with silica gel chromatography
(hexane/ethyl acetate = 1/2) to give the target compound
as a white powder (630 mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.46(3H, s), 1.83-1.67(2H, m),
20 2.14-2.00(2H, m), 3.67-3.55(2H, m), 3.81-3.67(2H, m),
4.00(2H, s), 4.03(1H, br-s).
Mass (ES+) m/z : 192.16 (M+1).

Example 7-3

25 (4-Methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amine hydrochloride

To a solution of 2-chloro-N-(4-
methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamide obtained in
Example 7-2 (630mg) in ethanol/acetic acid (5/1, 6mL),
30 was added thiourea (275mg) at room temperature. The
reaction mixture was heated at reflux for 2hrs.

The resulting mixture was cooled to room temperature,
and the precipitate was removed by filtration. After
removal of the solvent, the residue was triturated with
35 ethanol to give the target compound as a white powder

(200mg).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.35(3H, s), 1.66-1.53(2H, m), 1.86-1.70(2H, m), 3.59-3.43(2H, m), 3.83-3.67(2H, m),
5 8.25(3H, br-s).

Mass (ES+) m/z : 116.96 (M+1).

Example 7-4

Methyl (2S,4R)-4-hydroxy-2-pyrrolidinecarboxylate
10 hydrochloride

Hydroxy proline (155g) was dissolved in "Hydrogen Chloride, Methanol Reagent 10" (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd., 900mL), and this mixture was heated at reflux for 2hrs.
15 The resulting mixture was cooled to room temperature, and the solvent was removed in vacuo to give the target compound as white powder (215g).

¹H-NMR (in DMSO-d₆) : δ 2.30-1.99(2H, m), 3.14-2.97(1H, m), 3.45-3.25(1H, m), 3.76(3H, s), 4.57-4.35(2H, m),
20 9.23(1H, br-s), 10.32(1H, br-s).

Example 7-5

1-tert-Butyl 2-methyl (2S,4R)-4-hydroxy-1,2-pyrrolidinedicarboxylate
25

To a solution of methyl (2S,4R)-4-hydroxy-2-pyrrolidinecarboxylate hydrochloride obtained in Example 7-4 (215g) in
30 water/dioxane (800/500mL) with cooling on an ice bath, was added a solution of di-tert-butyl dicarbonate (271g) in dioxane (150mL) and 6N NaOH (400mL) dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3hrs and quenched by adding with 1N HCl.

35 The aqueous layer was extracted with ethyl acetate.

The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaCl, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. The resulting residue was triturated with hexane to give the target compound as a white powder (200g).

5

¹H NMR (in CDCl₃) : δ 1.51-1.32 (9H, m), 2.39-1.82 (2H, m), 3.79-3.38 (5H, m), 4.58-4.31 (2H, m).

Example 7-6

10 1-tert-Butyl 2-methyl (2S,4S)-4-fluoro-1,2-pyrrolidinedicarboxylate

1-tert-Butyl 2-methyl (2S,4R)-4-hydroxy-1,2-pyrrolidinedicarboxylate obtained in Example 7-5 (130g) and cesium fluoride (105g) were dissolved in dioxane (600mL), and this mixture was cooled on an ice bath. To the mixture, was added a solution of diethylaminosulfur trifluoride (100g) in dioxane (20mL) dropwise for 30 minutes. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 5hrs.

The resulting mixture was added NaHCO₃ (400g). The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, and then H₂O (1000mL) and CaCl₂ (382g) in H₂O (300mL) was added. The resulting suspension was filtered and the filtrate was extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaCl, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo to give the target compound as a yellow oil (127.5g). Further purification was not attempted.

30

¹H-NMR (in CDCl₃) : δ 1.55-1.35 (9H, m), 2.62-2.16 (2H, m), 3.94-3.49 (5H, m), 4.60-4.36 (1H, m), 5.20 (1H, br-d, J=52.8Hz).

35 Example 7-7

(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-fluoro-2-pyrrolidinecarboxylic acid

The crude product of 1-tert-butyl 2-methyl
5 (2S,4S)-4-fluoro-1,2-pyrrolidinedicarboxylate
obtained in Example 7-6 (127.5g) was dissolved in methanol
(400mL) and then 1N NaOH (800mL) was added at room
temperature.

After stirring for 1.5hrs, the resulting mixture was
10 washed with diethyl ether, acidified with 1N HCl (1000mL),
and then was extracted with ethyl acetate. The combined
organic layer was washed with saturated aqueous NaCl,
dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. The
resulting residue was triturated with ethyl acetate to
15 give the target compound as a white powder (64g).

¹H-NMR (in CDCl₃) : δ 1.62-1.31 (9H, m), 2.94-2.09 (2H, m),
4.01-3.44 (2H, m), 4.66-4.37 (1H, m), 5.22 (1H, br-d,
J=51.9Hz).

20

Example 7-8

tert-Butyl (2S,4S)-2-aminocarbonyl-4-fluoro-1-
pyrrolidinecarboxylate

25 To a mixture of
(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-fluoro-2-
pyrrolidinecarboxylic acid obtained in Example 7-7 (66g)
and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (45g) in acetonitrile
(1500mL) with cooling on an ice bath, was added
30 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
hydrochloride (82g).

After the mixture was stirred for 45 minutes, 28%
aqueous NH₃ (43mL) was added at that temperature. The
resulting mixture was warmed to room temperature and
35 stirred for 15 minutes. The reaction mixture was filtered

and the filtrate was evaporated in vacuo. After dilution with ethyl acetate, the reaction mixture was washed with 1N HCl, saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous NaCl, dried over MgSO₄, and filtered. After removal of
5 the solvent, the target compound was obtained as a white powder (46g).

¹H-NMR (in CDCl₃) : δ 1.58-1.36 (9H, m), 2.99-2.02 (2H, m), 3.99-3.43 (2H, m), 4.57-4.23 (1H, m), 5.23 (1H, br-d, J=51.6Hz), 5.69-5.40 (1H, m), 6.79-6.05 (1H, m).
10 Mass (ES+) m/z : 233.10 (M+1).

Example 7-9

(2S,4S)-4-Fluoro-2-pyrrolidinecarboxamide
15 hydrochloride

tert-Butyl (2S,4S)-2-aminocarbonyl-4-fluoro-1-pyrrolidinecarboxylate obtained in Example 7-8 (46g) was dissolved in 4N HCl in dioxane (200mL) and the resulting
20 mixture was stirred for 10 minutes at room temperature. After removal of the solvent, the resulting residue was triturated with ethyl acetate to give the target compound as a white powder (34g).

¹H-NMR (in DMSO-d₆) : δ 2.84-2.00 (2H, m), 4.10-3.09 (2H, m), 4.44-4.15 (1H, m), 5.39 (1H, br-d, J=52.5Hz), 7.73 (1H, br-s), 8.09 (1H, br-s), 8.76 (1H, br-s), 10.62 (1H, br-s).
25 Mass (ES+) m/z : 132.94 (M+1).

30 Example 7-10

(2S,4S)-1-Chloroacetyl-4-fluoro-2-pyrrolidinecarboxamide

To a mixture of
35 (2S,4S)-4-fluoro-2-pyrrolidinecarboxamide

hydrochloride obtained in Example 7-9 (33g) and sodium 2-ethylhexanoate (70g) in tetrahydrofuran (500mL) with cooling on an ice bath, was added chloroacetyl chloride. After stirring for 2hrs, the resulting residue was then
 5 poured onto buchner funnel/filter paper and washed with ethyl acetate. The solvent was removed in vacuo and the resulting residue was triturated with diethyl ether to give the target compound as a white powder (34g).

10 $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3) : δ 2.58-2.03 (1H, m), 3.05-2.58 (1H, m), 4.17-3.68 (4H, m), 4.85-4.54 (1H, m), 5.36 (1H, br-d, $J=52.5\text{Hz}$), 5.88-5.49 (1H, m), 6.63-6.19 (1H, m).

Example 7-11

15 (2S,4S)-1-Chloroacetyl-4-fluoro-2-pyrrolidinecarbonitrile

To a solution of (2S,4S)-1-chloroacetyl-4-fluoro-2-pyrrolidinecarboxamide obtained in Example 7-10 (34g) in
 20 tetrahydrofuran (800mL), was added trifluoroacetic anhydride (28mL) at room temperature. After stirring for 15 minutes, the resulting mixture was concentrated in vacuo. The resulting residue was triturated with ethyl acetate to give the target compound as a white powder (22g).

25 $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3) : δ 2.52-2.22 (1H, m), 2.87-2.59 (1H, m), 4.33-3.75 (4H, m), 5.12-4.87 (1H, m), 5.41 (1H, br-d, $J=50.7\text{Hz}$).

30 Example 7-12

(2S,4S)-4-Fluoro-1-([(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]acetyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile

To a mixture of
 35 (4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amine hydrochloride

obtained in Example 7-3 (90mg) and K_2CO_3 (100mg) in tetrahydrofuran (3mL) cooled on an ice bath, were added (2S,4S)-1-chloroacetyl-4-fluoro-2-pyrrolidinecarbonitrile obtained in Example 7-11 (100mg) and a catalytic
5 amount of NaI. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 23hrs.

The reaction was quenched with pouring H_2O . The aqueous layer was saturated with NaCl and then extracted three times with chloroform. The combined organic layer
10 was dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified with silica gel chromatography (ethyl acetate / methanol= 9/1). After removal of the solvent in vacuo, the residue was triturated by 2-propanol to give the target compound as a white powder
15 (75mg).

1H -NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) : δ 1.04 (3H, s), 1.58-1.30 (4H, m), 1.89-1.58 (1H, br-s), 2.70-2.22 (2H, m), 3.55-3.13 (4H, m), 4.10-3.55 (4H, m), 5.05-4.89 (1H, m), 5.66-5.33 (1H, m).
20 Mass (ES+) m/z : 270.36 (M+1).

Example 8-1

4-Methyltetrahydro-2H-thiopyran-4-ol

25 The title compound was obtained from tetrahydro-4H-thiopyran-4-one in a manner similar to Example 7-1.

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.23 (3H, s), 1.93-1.58 (4H, m),
30 3.22-2.30 (4H, m).

Example 8-2

2-Chloro-N-(4-methyltetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)acetamide

35

The title compound was obtained from 4-methyltetrahydro-2H-thiopyran-4-ol obtained in Example 8-1 in a manner similar to Example 7-2.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.41(3H, s), 1.91-1.70(2H, m), 2.47-2.32(2H, m), 2.61-2.47(2H, m), 2.84-2.64(2H, m), 3.99(2H, s), 6.27(1H, br-s).
Mass (ES+) m/z : 208.26 (M+1).

10 Example 8-3
(4-Methyltetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amine
hydrochloride

The title compound was obtained from
15 2-chloro-N-(4-methyltetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)
acetamide obtained in Example 8-2 in a manner similar to
Example 7-3.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ 1.26(3H, s), 2.01-1.81(4H,
20 m), 2.77-2.59(4H, m), 8.24(3H, br-s).
Mass (ES+) m/z : 132.02 (M+1).

Example 8-4
(2S,4S)-4-Fluoro-1-{[(4-methyltetrahydro-2H-
25 thiopyran-4-yl)amino]acetyl}-2-
pyrrolidinecarbonitrile

The title compound was obtained from (2S,4S)-1-
chloroacetyl-4-fluoro-2-pyrrolidinecarbonitrile
30 obtained in Example 7-11 and (4-methyltetrahydro-
2H-thiopyran-4-yl)amine hydrochloride obtained in
Example 8-3 in a manner similar to Example 7-12.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ 0.97(3H, s), 1.90-1.45(5H,
35 m), 2.68-2.23(4H, m), 2.94-2.70(2H, m), 4.13-3.12(4H, m),

5.15-4.86(1H, m), 5.75-5.26(1H, m).

Mass (ES+) m/z : 286.34 (M+1).

Example 9-1

5 2,6-Dimethyltetrahydro-4H-pyran-4-one

2,6-Dimethyl-4H-pyran-4-one (4g) was dissolved in ethanol (20mL) and 10% Pd/C (400mg) was added. The mixture was hydrogenated under H₂ (1atm) at room temperature for 10 25hrs.

The catalyst was filtered through a celite pad and washed with ethanol. The filtrate was concentrated in vacuo, and the residue was purified with silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate = 4/1) to give the 15 target compound as a colorless oil (2.08g).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.33(3H, d, J=6.0Hz), 2.22(1H, dd, J=11.4, 14.4Hz), 2.36(1H, dd, J=2.7, 14.4Hz), 3.74(1H, ddq, J=2.7, 6.0, 11.4Hz).

20

Example 9-2

2,4,6-Trimethyltetrahydro-2H-pyran-4-ol

The title compound was obtained from 25 2,6-dimethyltetrahydro-4H-pyran-4-one obtained in Example 9-1 in a manner similar to Example 7-1.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.73-1.10(14H, m), 4.01-3.36(2H, m).

30

Example 9-3

2-Chloro-N-(2,4,6-trimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamide

35 The title compound was obtained from

2,4,6-trimethyltetrahydro-2H-pyran-4-ol obtained in Example 9-2 in a manner similar to Example 7-2.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.29-1.10(8H, m), 1.41(3H, s),
 5 2.26-2.06(2H, m), 3.71-3.51(2H, m), 3.99(2H, s), 6.35(1H, br-s).
 Mass (ES+) m/z : 220.20 (M+1).

Example 9-4

10 (2,4,6-Trimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amine

To a solution of 2-chloro-N-(2,4,6-trimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl) acetamide obtained in Example 9-3 (1.85g) in
 15 ethanol/acetic acid (5/1, 15mL), was added thiourea (705mg) at room temperature. The reaction mixture was heated at reflux for 2hrs.

The resulting mixture was cooled to room temperature, and the precipitate was removed by filtration. After
 20 removal of the solvent, the residual solid was neutralized with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with chloroform. The combined organic layer was dried with MgSO₄. After removal of the solvent, the target compound was given as a colorless oil (910mg).

25

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.61-0.99(15H, m),
 3.85-3.43(2H, m).
 Mass (ES+) m/z : 144.09 (M+1).

30 Example 9-5

(2S,4S)-4-Fluoro-1-([2,4,6-trimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl]amino)acetyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile

To a mixture of
 35 (2,4,6-Trimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amine

obtained in Example 9-4 (900mg) and K_2CO_3 (1.2g) in tetrahydrofuran (10mL) cooled on an ice bath, were added (2S,4S)-1-(chloroacetyl)-4-fluoro-2-pyrrolidinecarbonitrile obtained in Example 7-11 (700mg) and a catalytic amount of NaI. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 65hrs.

The reaction mixture was quenched with pouring H_2O . The aqueous layer was saturated with NaCl and then extracted three times with chloroform. The combined organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified with silica gel chromatography (ethyl acetate / methanol = 9/1). After removal of the solvent in vacuo, the residue was triturated by diethylether to give the target compound as a white powder (465mg).

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.28-1.00 (11H, m) 1.79-1.45 (3H, m), 2.54-2.17 (1H, m), 2.88-2.59 (1H, m), 4.12-3.20 (6H, m), 5.14-4.90 (1H, m), 5.60-5.21 (1H, m).
Mass (ES+) m/z : 298.31 (M+1).

Example 10-1

1-Benzyl-4-methyl-4-piperidinol

Under nitrogen atmosphere, methylmagnesium bromide (3.0M solution in diethyl ether, 10.8mL) was diluted with tetrahydrofuran (110mL) with cooling on an ice bath. To the solution, was added dropwise a solution of 1-benzyl-4-piperidinone (5.6g) in tetrahydrofuran (40mL), and the mixture was stirred for 1hr.

The reaction mixture was quenched by adding 1N hydrochloric acid. The aqueous layer was neutralized with sodium hydrogencarbonate and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated.

The residue was purified by silica gel chromatography (eluent: ethyl acetate/methanol = 50/1) to give the title compound as a pale yellow oil (3.34g).

5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.21(1H, br-s), 1.24(3H, s), 1.54-1.73(4H, m), 2.33-2.41(2H, m), 2.53-2.60(2H, m), 3.52(2H, s), 7.22-7.33(5H, m).
Mass (ES+) m/z : 206 (M+1).

10 Example 10-2

N-(1-Benzyl-4-methyl-4-piperidiny)acetamide

To a solution of 1-benzyl-4-methyl-4-piperidinol obtained in Example 10-1 (3.34 g) in acetonitrile (19mL),
15 was added dropwise conc. sulfuric acid (16mL) with cooling on an ice bath. The mixture was warmed to 20°C and stirred for 15hrs. After cooling, the reaction mixture was quenched by adding 3N potassium hydroxide solution, and the resulting solution (pH9) was extracted with ethyl
20 acetate three times. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated. The residual solid was triturated with ether to give the title compound as a white powder (3.55g).

25 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.39(3H, s), 1.61-1.71(2H, m), 1.95(3H, s), 1.98-2.06(2H, m), 2.18-2.27(2H, m), 2.52-2.60(2H, m), 3.49(2H, s), 5.10(1H, br-s), 7.22-7.33(5H, m).
Mass (ES+) m/z : 247 (M+1).

30

Example 10-3

1-Benzyl-4-methyl-4-piperidinamine

A mixture of N-(1-benzyl-4-methyl-4-piperidiny)acetamide obtained in Example 10-2 (3.45g)
35

and conc. HCl (41mL) was heated under reflux with stirring for 72hrs. After cooling, the mixture was quenched by adding 3N potassium hydroxide solution, and the resulting solution (pH11) was extracted with chloroform. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated to give the title compound as a pale brown oil (2.86g).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.11(3H, s), 1.41-1.49(2H, m), 1.56-1.65(2H, m), 2.35-2.51(4H, m), 3.52(2H, s), 7.22-7.34(5H, m).

Mass (ES+) m/z : 205 (M+1).

Example 10-4

tert-Butyl (1-benzyl-4-methyl-4-piperidiny)l carbamate

To a solution of 1-benzyl-4-methyl-4-piperidinamine obtained in Example 10-3 (3.73g) in 1,4-dioxane (65mL), were added 1N sodium hydroxide solution (18.3mL) and di-tert-butyl dicarbonate (3.98g). The mixture was stirred at 20°C for 12hrs.

The resulting mixture was evaporated in vacuo, and the residue was partitioned between water and chloroform. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel eluting with hexane and ethyl acetate (1:1) to give the title compound as a white solid (3.68g).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.33(3H, s), 1.44(9H, s), 1.56-1.66(2H, m), 1.88-1.99(2H, m), 2.20-2.30(2H, m), 2.50-2.60(2H, m), 3.50(2H, s), 4.32(1H, br-s), 7.22-7.34(5H, m).

Mass (ES+) m/z : 305 (M+1).

Example 10-5

tert-Butyl (4-methyl-4-piperidinyl) carbamate

tert-Butyl (1-benzyl-4-methyl-4-piperidinyl)-
carbamate obtained in Example 10-4 (1.01g) was dissolved
5 in methanol (20mL), and 20% Pd(OH)₂ on carbon (300mg) was
added. The mixture was stirred under hydrogen atmosphere
(4atm) at 20°C for 2hrs. The reaction mixture was diluted
with ethyl acetate, filtered through a pad of Celite, and
concentrated. The residual solid was triturated with
10 hexane to give the title compound as white crystals (425mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35(3H, s), 1.45(9H, s),
1.48-1.57(2H, m), 1.66(1H, br-s), 1.85-1.98(2H, m),
2.78-2.85(4H, m), 4.38(1H, br-s).
15 Mass (ES+) m/z : 215 (M+1).

Example 10-6

tert-Butyl [4-methyl-1-(2-pyrazinyl)-4-piperidinyl]-
carbamate
20

To a mixture of tert-butyl
(4-methyl-4-piperidinyl) carbamate obtained in Example
10-5 (415mg) and potassium carbonate (321mg) in
N,N-dimethylformamide (4.5mL), was added chloropyrazine
25 (665mg). The mixture was heated at 100°C with stirring
for 24hrs. The resulting mixture was partitioned between
saturated aqueous sodium hydrogencarbonate and ethyl
acetate. The organic layer was washed with water and brine,
dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. The residue
30 was chromatographed on silica gel eluting with hexane and
ethyl acetate (2:1) to give the title compound as a pale
yellow oil (566mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.40(3H, s), 1.44(9H, s),
35 1.66(2H, ddd, J=14, 10, 4Hz), 2.11(2H, br-d, J=14Hz),

3.33 (2H, ddd, J=14, 10, 3Hz), 3.87 (2H, ddd, J=14, 4, 4Hz),
4.43 (1H, br-s), 7.82 (1H, d, J=2.6Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.6,
1.5Hz), 8.16 (1H, d, J=1.5Hz).

Mass (ES+) m/z : 293 (M+1).

5

Example 10-7

4-Methyl-1-(2-pyrazinyl)-4-piperidinamine

~

To a solution of tert-butyl
10 [4-methyl-1-(2-pyrazinyl)-4-piperidinyl]carbamate
obtained in Example 10-6 (508mg) in dichloromethane (1mL),
was added trifluoroacetic acid (5mL), and the mixture was
stirred for 30 minutes at 20°C. The resulting mixture
was evaporated in vacuo. The residue was neutralized with
15 sodium hydrogencarbonate and extracted with chloroform
three times. The organic layer was washed with brine,
dried over MgSO₄, and concentrated to give the title
compound as a pale yellow solid (281mg).

20 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.21 (3H, s), 1.36 (2H, br-s),
1.47-1.57 (2H, m), 1.65 (2H, ddd, J=13.2, 8.4, 4.4Hz),
3.54-3.73 (4H, m), 7.80 (1H, d, J=2.6Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.6,
1.5Hz), 8.17 (1H, d, J=1.5Hz).

Mass (ES+) m/z : 193 (M+1).

25

Example 10-8

(2S,4S)-4-Fluoro-1-({[4-methyl-1-(2-pyrazinyl)-4-pipe
ridinyl]amino}acetyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile

30 To a mixture of
4-methyl-1-(2-pyrazinyl)-4-piperidinamine obtained in
Example 10-7 (90mg) and potassium carbonate (78mg) in
N,N-dimethylformamide (1.5mL), were added a solution of
(2S,4S)-1-chloroacetyl-4-fluoro-2-
35 pyrrolidinecarbonitrile obtained in Example 7-11 (89mg)

in N,N-dimethylformamide (0.5mL) and a catalytic amount of sodium iodide. The mixture was heated at 40°C with stirring for 2hrs.

The resulting mixture was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate and ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (eluent: chloroform/methanol = 5/1). After removal of the solvent, the residual solid was triturated with ethanol to give the title compound as white crystals (58mg).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.06(3H, s), 1.39-1.52(2H, m), 1.53-1.65(2H, m), 1.73-1.92(1H, m), 2.27-2.61(2H, m), 3.22-3.61(4H, m), 3.61-4.06(4H, m), 4.94-5.00(1H, m), 5.32-5.61(1H, m), 7.77(1H, d, J=2.6Hz), 8.03-8.06(1H, m), 8.29-8.32(1H, m).

Mass (ES+) m/z : 347 (M+1).

MP : 166-167°C.

Example 11

(2S,4S)-4-Fluoro-1-(((1R,5S)-3-methyl-8-(2-pyrazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amino)acetyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile

The title compound was prepared from [(1R,5S)-3-methyl-8-(2-pyrazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]amine in a similar manner to that of Example 10-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 0.80(3H, s), 1.57-1.75(4H, m), 1.76-1.87(2H, m), 2.15-2.30(2H, m), 2.32-2.61(2H, m), 3.19-3.40(2H, m), 3.45-4.03(2H, m), 4.50(2H, br-s), 4.96-5.01(1H, m), 5.34-5.61(1H, m), 7.74(1H, d, J=2.6Hz), 8.05(1H, dd, J=2.6, 1.5Hz), 8.17(1H, d, J=1.5Hz).

Mass (ES+) m/z : 373 (M+1).

Example 12-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-[(methanesulfonyl)oxy]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

5

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 5-7 in a similar manner to that of Example 29-1 described later.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35 and 1.47 (9H, s), 1.4-1.5 (1H, m), 1.70-1.93 (2H, m), 2.05-2.55 (5H, m), 2.79 (1H, m), 3.03 and 3.05 (3H, m), 3.52-3.68 (2H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.88 (1H, m).
MASS (ES+) m/z : 414 (M+1).

15

Example 12-2

tert-Butyl (1R,3S,4R,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

20

To a solution of tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-[(methanesulfonyl)oxy]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 12-1 (153mg) in dimethylformamide (2.0mL), was added pyrrolidine (79mg). The mixture was stirred at 80°C for 1hr. The resulting mixture was evaporated in vacuo and the residue was chromatographed on silica gel eluting with chloroform and methanol (19:1) to give the target compound (91mg).

25

30

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.36 and 1.46 (9H, s), 1.50-1.82 (7H, m), 2.06-2.45 (6H, m), 2.40-2.65 (4H, m), 3.54-3.80 (3H, m), 4.20 (1H, s), 4.00-4.25 (2H, m), 4.83 (1H,

35

m).

MASS (ES+) m/z : 389 (M+1).

Example 12-3

- 5 (2S)-1-{[(1R,3S,4S,6R)-6-(1-pyrrolidinyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile dihydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl
10 (1R,3S,4R,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-(1-pyrrolidinyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 12-2 in a similar manner to that of Example 2-8.

- 15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.60(1H, m), 1.70-2.36(7H, m), 2.64(1H, m), 2.77-3.14(3H, m), 3.30-3.70(6H, m), 3.77(1H, m), 3.94(1H, m), 4.14(1H, s), 4.38(1H, s), 4.81(1H, dd, J=5, 8Hz).

MASS (ES+) m/z : 289 (M+1).

20

Example 13-1

Methyl (1S,3S,4S,6R,7R)-7-fluoro-6-hydroxy-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate

- 25 To a solution of methyl (1S,3S,4S,6R,7S)-6-hydroxy-7-iodo-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate (100mg) in acetonitrile (8mL), was added tetrabutylammonium fluoride hydrate (102mg). The
30 mixture was stirred at 80°C for 30 minutes. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, and washed successively with water and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel eluting with
35 hexane and ethyl acetate (1:1) to give the target compound

(59.5mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.39(3H, d, J=6.6Hz), 1.63(1H, m), 1.82(1H, m), 2.19(1H, m), 2.76(1H, m), 3.26(1H, m),
5 3.47(1H, m), 3.55(1H, s), 3.72(1H, q, J=6.6Hz), 4.10(1H, m), 4.78(1H, d, J=50Hz), 7.17-7.35(5H, m).
MASS (ES+) m/z : 294 (M+1).

Example 13-2

10 Methyl (1S,3S,4S,6R,7R)-7-fluoro-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate

The title compound was prepared from methyl (1S,3S,4S,6R,7R)-7-fluoro-6-hydroxy-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate
15 obtained in Example 13-1 in a similar manner to that of Example 2-4.

Example 13-3

20 2-tert-Butyl 3-methyl (1S,3S,4S,6R,7R)-7-fluoro-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate

The title compound was prepared from methyl (1S,3S,4S,6R,7R)-7-fluoro-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate obtained in Example 13-2 in a
25 similar manner to that of Example 5-5.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.39 and 1.47(9H, s), 1.77(1H, m), 1.94(1H, m), 2.20(1H, m), 2.92(1H, m), 3.76(3H, s),
30 4.08-4.31(3H, m), 4.95(1H, d, J=50Hz).
MASS m/z : 312 (M+Na).

Example 13-4

(1S,3S,4S,6R,7R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-7-fluoro-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid
35

The title compound was prepared from 2-tert-butyl 3-methyl (1S,3S,4S,6R,7R)-7-fluoro-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate obtained in Example 13-3 in a similar manner to that of Example 5-6.

5

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.32 and 1.39 (9H, s), 1.62 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.76 (1H, m), 3.88-4.05 (3H, m), 4.84-5.08 (2H, m).

MASS (ES+) m/z : 276 (M+1).

10

Example 13-5

tert-Butyl (1S,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-7-fluoro-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

15

The title compound was prepared from (1S,3S,4S,6R,7R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-7-fluoro-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid obtained in Example 13-4 in a similar manner to that of Example 5-7.

20

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.34 and 1.45 (9H, s), 1.65-2.49 (6H, m), 2.88 (1H, m), 3.58 (1H, m), 4.16-4.45 (2H, m), 4.77-5.07 (1H, m).

25 MASS (ES+) m/z : 354 (M+1).

Example 13-6

(2S)-1-{[(1S,3S,4S,6R,7R)-7-Fluoro-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride

30

The title compound was prepared from tert-butyl (1S,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-7-fluoro-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 13-5 in a

35

similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.77(2H, m), 1.90-2.33(4H, m), 3.22(1H, br-s), 3.50-3.66(3H, m), 4.13(1H, m), 4.41(1H, m), 4.82(1H, dd, J=5, 8Hz), 5.16(1H, d, J=50Hz), 5.50(1H, br-s).

MASS (ES+) m/z : 254 (M+1).

Example 14-1

10 2-tert-Butyl 3-methyl (1R,3R,4S,6R)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate

To 2-tert-butyl 3-methyl (1R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate (3.04g),
15 was added 1N sodium methoxide solution in methanol (34mL). The mixture was stirred at reflux for 4hrs. To the resulting mixture was added ammonium chloride solution and evaporated in vacuo. Water was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The
20 combined organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was recrystallized from hexane-diethyl ether to give the target compound (1.09g) as a solid.

25 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.39 and 1.47(9H, s), 1.42-2.01(4H, m), 2.68(1H, m), 3.59 and 3.69(1H, s), 3.73(3H, s), 3.96-4.17(2H, m).

MASS (ES+) m/z : 272 (M+1)

30 Example 14-2

(1R,3R,4S,6R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid

The title compound was prepared from 2-tert-butyl
35 3-methyl (1R,3R,4S,6R)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.

1]heptane-2,3-dicarboxylate obtained in Example 14-1 in a similar manner to that of Example 5-6.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.30 (1H, m), 1.31 and 1.40 (9H, s), 1.53 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.55 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.80 and 3.87 (1H, br-s), 5.05 (1H, m).

MASS (ES-) m/z : 256 (M-1).

10 Example 14-3

tert-Butyl (1R,3R,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

15 The title compound was prepared from (1R,3R,4S,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid obtained in Example 14-2 in a similar manner to that of Example 5-7.

20 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.40 and 1.43 (9H, s), 1.40-2.78 (6H, m), 2.96 (1H, m), 3.55-4.21 (6H, m).
MASS (ES+) m/z : 336 (M+1).

Example 14-4

25 (2S)-1-{[(1R,3R,4S,6R)-6-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3R,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 14-3 in a similar manner to that of Example 2-8.

35 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.32-1.55 (4H, m),

1.73-1.83 (2H, m), 1.90-2.28 (2H, m), 2.82 (1H, m),
 3.70-3.87 (4H, m), 4.14-4.25 (2H, m), 5.42 (1H, br-s).
 MASS (ES+) m/z : 236 (M+1).

5 Example 15-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

10 The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 5-7 in a similar manner to that of Example 35-1 described later.

15

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.27 (3H, t, J=7Hz), 1.32 and 1.34 (9H, s), 1.44 (1H, s), 1.66 (1H, m), 1.88 (1H, m), 2.05-2.38 (5H, m), 2.72 (1H, m), 3.55-3.67 (2H, m), 3.91 (1H, m), 4.03-4.38 (6H, m), 4.84 (1H, m).

20 MASS (ES+) m/z : 422 (M+1).

Example 15-2

{[(1R,3S,4S,6R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)oxy]acetic acid

25

To a solution of tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]
 30]heptane-2-carboxylate obtained in Example 15-1 (249mg) in dioxane (3mL) and water (1mL), was added lithium hydroxide monohydrate (302mg). The mixture was stirred at room temperature for 1hr. The resulting mixture was evaporated in vacuo. 1N Hydrochloric acid (1.2mL) was
 35 added to the residue, and the mixture was extracted with

ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate, and evaporated in vacuo to give the target compound (261mg).

5 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.34 and 1.46 (9H, s), 1.45 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.87 (1H, m), 2.05-2.38 (5H, m), 2.75 (1H, m), 3.45-3.70 (2H, m), 3.96 (1H, m), 4.05-4.40 (4H, m), 4.85 (1H, m).
 MASS (ES-) m/z : 392 (M-1).

10

Example 15-3

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-6-(2-amino-2-oxoethoxy)-3-
 {[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-2-azabicyclo
 [2.2.1]heptane-2-carboxylate

15

To a solution of
 [((1R,3S,4S,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-3-[(2S)-2-
 cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]
 hept-6-yl)oxy]acetic acid obtained in Example 51-2
 20 (260mg) in dimethylformamide (3.0mL), was added 28%
 ammonium hydroxide (0.08mL),
 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (117mg) and
 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
 hydrochloride (165mg). The mixture was stirred at room
 25 temperature for 12hrs.

The reaction mixture was diluted with ethyl acetate,
 and washed successively with 0.5N hydrochloric acid,
 sodium hydrogen carbonate solution and brine. The
 organic phase was dried over sodium sulfate and evaporated
 30 in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel
 eluting with chloroform and methanol (19:1) to give the
 target compound (174mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.34 and 1.46 (9H, s), 1.42 (1H, m),
 35 m), 1.62-1.84 (2H, m), 2.07-2.38 (5H, m), 2.74 (1H, m),

3.55-3.68 (2H, m), 3.93-4.04 (3H, m), 4.24 (1H, br-s),
4.85 (1H, m), 5.48 (1H, br-s), 6.42 (1H, br-s).

MASS (ES+) m/z : 393 (M+1).

5 Example 15-4

2-[[[(1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]
carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl]oxy]acetamide
hydrochloride

10 The title compound was prepared from tert-butyl
(1R,3S,4S,6R)-6-(2-amino-2-oxoethoxy)-3-[[[(2S)-2-
cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]
heptane-2-carboxylate obtained in Example 15-3 in a
similar manner to that of Example 2-8.

15

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.35-1.57 (1H, m), 1.56 (1H,
m), 1.58-2.35 (6H, m), 3.06 (1H, m), 3.64 (1H, m),
3.82-3.90 (3H, m), 4.01 (1H, s), 4.33 (1H, m), 4.83 (1H, m).
MASS (ES+) m/z : 293 (M+1).

20

Example 16-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-6-allyloxy-3-[[[(2S)-2-
cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]
heptane-2-carboxylate

25

To a solution of tert-butyl
(1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]
carbonyl]-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carb
oxylate obtained in Example 5-7 (510mg) in tetrahydrofuran
30 (5.0mL), were added 1,4-bis(diphenylphosphino)butane
(64.8mg),
tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)-chloroform
adduct (39.3mg) and allyl ethyl carbonate (0.4mL). The
mixture was stirred at 65°C for 4hrs. The resulting
35 mixture was evaporated in vacuo and the residue was

chromatographed on silica gel eluting with ethyl acetate to give the target compound (408mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35 and 1.46 (9H, s), 1.40 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.82 (1H, m), 2.05-2.37 (5H, m), 2.71 (1H, m), 3.52-3.67 (2H, m), 3.89-4.36 (5H, m), 4.84 (1H, m), 5.16 (1H, m), 5.27 (1H, m), 5.91 (1H, m).
 MASS (ES+) m/z : 376 (M+1).

10 Example 16-2

(2S)-1-{[(1R,3S,4S,6R)-6-Allyloxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride

15 The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-6-allyloxy-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 16-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

20

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.43 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.84 (2H, s), 1.90-2.35 (4H, m), 3.06 (1H, br-s), 3.63 (2H, m), 3.83 (1H, m), 3.87-4.08 (3H, m), 4.33 (1H, d, J=2Hz), 4.83 (1H, dd, J=5, 8Hz), 5.12-5.31 (2H, m), 5.89 (1H, m).

25 MASS (ES+) m/z : 276 (M+1).

Example 17-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-(2-oxopropoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate
 30

To a solution of tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-6-allyloxy-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 16-1 (277mg) in
 35

dimethylformamide (5.0mL) and water (0.45mL), were added palladium(2) chloride (105mg) and copper(1) chloride (292mg). The mixture was stirred vigorously in aerobic condition at room temperature for 3hrs.

5 The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and washed successively with 0.5N hydrochloric acid, sodium hydrogen carbonate solution and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel
10 eluting with ethyl acetate to give the target compound (117mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35 and 1.47 (9H, s), 1.42 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.86 (1H, m), 2.05-2.37 (5H, m), 2.14 and
15 2.17 (3H, s), 2.74 (1H, m), 3.52-3.67 (2H, m), 3.88 (1H, m), 4.07-4.37 (4H, m), 4.84 (1H, m).

Example 17-2

(2S)-1-{[(1R,3S,4S,6R)-6-(2-Oxopropoxy)-2-azabicyclo[
20 2.2.1]hept-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile
hydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]
25 carbonyl}-6-(2-oxopropoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane
-2-carboxylate obtained in Example 17-1 in a similar
manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.47 (1H, m), 1.77 (1H, m),
30 1.85 (2H, m), 1.95-2.33 (4H, m), 2.04 (3H, s), 3.06 (1H, m),
3.63 (2H, m), 3.83 (1H, m), 3.97 (1H, s), 4.22 (2H, s),
4.32 (1H, m), 4.83 (1H, dd, J=5, 8Hz).

MASS (ES+) m/z : 292 (M+1).

35 Example 18-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-{2-[(methylsulfonyl)amino]-2-oxoethoxy}-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

5 To a solution of [(1R,3S,4S,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)oxy]acetic acid obtained in Example 15-2 (195mg) in dimethylformamide (2.5mL), was added
10 1,1'-carbonyldiimidazole (165mg). The mixture was stirred at room temperature. After 30 minutes, methanesulfonamide (66mg) and 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (106mg) were added, and the resulting mixture was stirred at room temperature
15 for 12hrs.

The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and washed successively with 0.5N hydrochloric acid and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed
20 on silica gel eluting with chloroform and methanol (9:1) to give the target compound (171mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35 and 1.48 (9H, s), 1.42 (1H, m), 1.55-1.85 (2H, m), 2.05-2.40 (5H, m), 2.77 (1H, m), 3.34
25 and 3.36 (3H, s), 3.50-3.68 (2H, m), 3.99 (1H, m), 4.05-4.38 (4H, m), 4.84 (1H, m).
MASS (ES-) m/z : 469 (M-1)

Example 18-2

30 2-[(1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-Cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)oxy]-N-(methylsulfonyl)acetamide hydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl
35 (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]

carbonyl}-6-{2-[(methylsulfonyl)amino]-2-oxoethoxy}-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 18-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.52(1H, m), 1.67(1H, m), 1.78-2.32(6H, m), 3.06(1H, m), 3.27(3H, s), 3.62(2H, m), 3.91(1H, m), 3.95-4.19(3H, m), 4.33(1H, m), 4.83(1H, m).
MASS (ES+) m/z : 371 (M+1).

10 Example 19-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-6-(2-[[(dimethylamino)sulfonyl]amino]-2-oxoethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

15

The title compound was prepared from [((1R,3S,4S,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)oxy]acetic acid obtained in Example 15-2 in a
20 similar manner to that of Example 18-1.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.34 and 1.47(9H, s), 1.42(1H, m), 1.60-1.82(2H, m), 2.05-2.40(5H, m), 2.77(1H, m), 2.98(3H, s), 2.99(3H, s), 3.50-3.68(2H, m), 3.92-4.38(5H, m), 4.83(1H, m), 8.53(1H, br-s).
25 MASS (ES-) m/z : 498 (M-1).

Example 19-2

2-[[(1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S)-2-Cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)oxy]-N-[(dimethylamino)sulfonyl]acetamide hydrochloride
30

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-6-(2-[[(dimethylamino)sulfonyl]amino]-2-oxo
35

ethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate
obtained in Example 19-1 in a similar manner to that of
Example 2-8.

5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.49(1H, m), 1.66(1H, m),
1.76-2.32(6H, m), 2.82(6H, s), 3.04(1H, m), 3.62(2H, m),
3.72-4.40(5H, m), 4.83(1H, m).
MASS (ES+) m/z : 400 (M+1).

10 Example 20-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-
pyrrolidinyl]carbonyl}-6-(2-oxo-2-[(trifluoromethyl)
sulfonyl]amino)ethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-
carboxylate

15

The title compound was prepared from
[[(1R,3S,4S,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-3-[(2S)-2-
cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]
hept-6-yl)oxy]acetic acid obtained in Example 15-2 in a
20 similar manner to that of Example 18-1.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.31 and 1.46(9H, s), 1.42(1H,
m), 1.66(1H, m), 1.80(1H, m), 2.0-2.40(5H, m), 2.77(1H,
m), 3.52(1H, m), 3.64(1H, m), 3.80-4.40(5H, m), 4.81(1H,
25 m).
MASS (ES-) m/z : 523 (M-1)

Example 20-2

2-[(1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]
30 carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)oxy]-N-
[(trifluoromethyl)sulfonyl]acetamide hydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl
(1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]
35 carbonyl]-6-(2-oxo-2-[(trifluoromethyl)sulfonyl]

amino}ethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 20-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.45(1H, m), 1.66(1H, m), 1.83(2H, m), 2.02(2H, m), 2.05-2.32(2H, m), 3.03(1H, m), 3.63(2H, m), 3.70-4.16(4H, m), 4.31(1H, m), 4.83(1H, m).
MASS (ES+) m/z : 425 (M+1).

10 Example 21-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-{[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]oxy}-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

15 To a solution of tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-6-allyloxy-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 16-1 (323mg) in t-butyl alcohol (4.3mL) and water (4.3mL), was added AD-mix-α
20 (1.2g). The mixture was stirred at 0°C for 4hrs. Sodium sulfite (1.0g) was added to the resulting mixture.

The mixture was then evaporated in vacuo. The residue was diluted with ethyl acetate, and washed successively with 0.5N hydrochloric acid, sodium hydrogen carbonate
25 solution and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel eluting with chloroform and methanol (19:1) to give the target compound (234mg).

30 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.34 and 1.46(9H, s), 1.65(1H, m), 1.77(1H, m), 2.05-2.37(6H, m), 2.53(1H, m), 2.73(1H, m), 3.50-3.77(6H, m), 3.79-3.98(2H, m), 4.17-4.37(2H, m), 4.84(1H, m).

MASS (ES+) m/z : 410 (M+1).

35

95

Example 21-2

(2S)-1-[(1R,3S,4S,6R)-6-[[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]oxy]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl)carbonyl]-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride

5

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-6-[[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]oxy]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in
10 Example 21-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.43(1H, m), 1.64(1H, m), 1.70-2.32(6H, m), 3.03(1H, m), 3.20-3.96(9H, m), 4.34(1H, m), 4.83(1H, m).

15 MASS (ES+) m/z : 310 (M+1).

Example 22-1

tert-Butyl (1R,3S,4S)-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]
20 heptane-2-carboxylate

To a solution of tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate
25 obtained in Example 5-7 (353mg) in dichloromethane (10mL), were added sodium hydrogencarbonate (177mg) and Dess-Martin periodinane (692mg). The mixture was stirred at room temperature for 4hrs.

The resulting mixture was evaporated in vacuo. To
30 the residue, sodium thiosulfate solution and sodium hydrogen carbonate solution were added. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was triturated with
35 ethyl acetate to give the target compound (284mg) as a

solid.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.36 and 1.45 (9H, s), 1.83 (1H, m), 1.95-2.40 (5H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 3.07 (1H, m),
 5 3.55-3.78 (2H, m), 4.28 and 4.39 (1H, s), 4.52 (1H, m),
 4.82-4.95 (1H, m).
 MASS (ES+) m/z : 334 (M+1).

Example 22-2

10 (2S)-1-{[(1R,3S,4S)-6-Oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-
 15 6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 22-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.44 (1H, m), 1.80-2.38 (5H, m), 3.05 (1H, m), 3.35-4.0 (3H, m), 4.45 (1H, m), 4.64 (1H, m), 4.79-4.91 (2H, m).
 20 MASS (ES+) m/z : 234 (M+1)

Example 23-1

25 tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-{[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]oxy}-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-6-allyloxy-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 16-1 in a similar manner to that of Example 21-1.

35 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.34 and 1.46 (9H, s), 1.65 (1H,

m), 1.77 (1H, m), 2.05-2.37 (6H, m), 2.53 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.50-3.77 (6H, m), 3.79-3.98 (2H, m), 4.17-4.38 (2H, m), 4.84 (1H, m).

MASS (ES+) m/z : 410 (M+1).

5

Example 23-2

(2S)-1-[(1R,3S,4S,6R)-6-[(2S)-2,3-Dihydroxypropyl]oxy]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl carbonyl]-2-pyrrolidine carbonitrile hydrochloride

10

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl] carbonyl]-6-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]oxy]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in

15 Example 23-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.43 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.70-2.32 (6H, m), 3.04 (1H, m), 3.20-3.96 (9H, m), 4.34 (1H, m), 4.83 (1H, m).

20 MASS (ES+) m/z : 310 (M+1).

Example 24-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6S)-3-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl] carbonyl]-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

25

To a solution of tert-butyl (1R,3S,4S)-3-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl] carbonyl]-6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

30 obtained in Example 22-1 (80mg) in methanol (8mL), was added sodium borohydride (10mg). The mixture was stirred at 0°C for 1hr. To the reaction mixture, was added citric acid solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, 35 dried over sodium sulfate, and evaporated in vacuo. The

residue was triturated with ether to give the target compound (82mg) as a solid.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.38 and 1.46(9H, s), 1.63(1H, m), 1.77(1H, m), 1.91(1H, m), 2.05-2.41(5H, m), 2.74(1H, m), 3.55-3.75(2H, m), 4.15-4.48(3H, m), 4.90(1H, m).
MASS (ES+) m/z : 336 (M+1).

Example 24-2

(2S)-1-{[(1R,3S,4S,6S)-6-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6S)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 24-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 0.91(1H, m), 1.85-2.35(7H, m), 2.98(1H, br-s), 3.46(1H, m), 3.70(1H, m), 3.83(1H, m), 4.26(1H, m), 4.48(1H, m), 4.86(1H, m), 5.75(1H, d, J=4Hz).
MASS (ES+) m/z : 236 (M+1)

25

Example 25-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-(2-oxoethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

30

To a solution of tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]oxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 23-1 (250mg) in methanol (5mL) and water (5mL), was added

sodium periodinate (522mg). The mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and washed successively with water and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo to give the target compound (238mg). This compound was used immediately without purification.

Example 25-2

10 tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-([(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-6-(2-hydroxyethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

15 To a solution of tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-([(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-6-(2-oxoethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 25-1 (238mg) in methanol (6mL), was added sodium borohydride (26.2mg). The mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. 20 To the resulting mixture, was added citric acid solution. The mixture evaporated in vacuo. The residue was diluted with ethyl acetate, and washed with water and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo to give the target compound (220mg).

25

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35 and 1.46 (9H, s), 1.66 (1H, m), 1.78 (1H, m), 2.05-2.37 (6H, m), 2.72 (1H, m), 3.52-3.67 (4H, m), 3.71 (2H, m), 3.93 (1H, m), 4.17-4.38 (2H, m), 4.85 (1H, m).

30 MASS (ES+) m/z : 380 (M+1).

Example 25-3

(2S)-1-([(1R,3S,4S,6R)-6-(2-Hydroxyethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidine carbonitrile hydrochloride

35

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl] carbonyl]-6-(2-hydroxyethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1] heptane-2-carboxylate obtained in Example 25-2 in a similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.42(1H, -m), 1.64(1H, m), 1.70-2.32(6H, m), 3.04(1H, m), 3.30-3.75(5H, m), 3.82(1H, m), 3.93(1H, s), 4.33(1H, m), 4.83(1H, m).

10 MASS (ES+) m/z : 280 (M+1).

Example 26-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6E)-6-[(benzyloxy)imino]-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl] carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S)-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl] carbonyl]-6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 22-1 in a similar manner to that of Example 28-1 described later.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.37 and 1.43(9H, s), 1.68(1H, m), 1.88(1H, m), 2.04-2.36(5H, m), 2.65(1H, m), 2.94(1H, m), 3.57-3.75(4H, m), 4.41(1H, m), 4.65-4.95(2H, m), 5.10(2H, m), 7.20-7.39(5H, m).

MASS (ES+) m/z : 439 (M+1).

Example 26-2

(2S)-1-((1R,3S,4S,6E)-6-[(Benzyloxy)imino]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl) carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6E)-6-[(benzyloxy)imino]-3-[[(2S)-2-cyano-1

-pyrrolidinyl]carbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 26-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.90-2.55(8H, m), 3.31(1H, m), 3.66(2H, t, J=7Hz), 4.41(1H, s), 4.55(1H, m), 4.84(1H, m), 5.04-5.17(2H, m), 7.26-7.40(5H, m).
MASS (ES+) m/z : 339 (M+1).

10 Example 27-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-6-[2-([5-(acetylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]sulfonyl)amino)-2-oxoethoxy]-3-[[2-(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

15

The title compound was prepared from [((1R,3S,4S,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-3-[[2-(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)oxy]acetic acid obtained in Example 15-2 in a
20 similar manner to that of Example 18-1.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.26 and 1.36(9H, s), 1.22(1H, m), 1.50-1.67(2H, m), 1.84(1H, m), 1.95-2.30(4H, m), 2.20 and 2.23(3H, s), 2.77(1H, m), 3.17(1H, d, J=5Hz),
25 3.37-3.75(5H, m), 4.09(1H, m), 4.24(1H, m), 4.36(1H, t, J=5Hz), 4.88(1H, m).
MASS (ES-) m/z : 596 (M-1).

Example 27-2

30 N-([5-(Acetylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]sulfonyl)-2-[[((1R,3S,4S,6R)-3-[[2-(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)oxy]acetamide hydrochloride

35 The title compound was prepared from tert-butyl

(1R,3S,4S,6R)-6-[2-([5-(acetylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]sulfonyl)amino)-2-oxoethoxy]-3-[[2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 27-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.47(1H, m), 1.65(1H, m), 1.75-2.29(6H, m), 2.25(3H, s), 3.03(1H, m), 3.62(2H, m), 3.84-4.13(4H, m), 4.33(1H, m), 4.82(1H, m).

10 MASS (ES+)·m/z : 498 (M+1).

Example 28-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6E)-3-[[2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-6-hydroxyimino-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

To a solution of tert-butyl (1R,3S,4S)-3-[[2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 22-1 (296mg) in ethanol (5mL) and water (1mL), were added hydroxylamine hydrochloride (123mg) and sodium acetate (153mg). The mixture was stirred at 80°C for 20 minutes.

The resulting mixture was evaporated in vacuo. To the residue, was added water. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel eluting with chloroform and methanol (19:1) to give the target compound (106mg) as a solid.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.36 and 1.45(9H, s), 1.71(1H, m), 1.90(1H, m), 2.05-2.38(5H, m), 2.66(1H, m), 2.97(1H, m), 3.55-3.74(2H, m), 4.44(1H, m), 4.67 and 4.77(1H, s), 4.90(1H, m), 7.02(1H, br-s).

MASS (ES+) m/z : 349 (M+1).

Example 28-2

(2S)-1-{[(1R,3S,4S,6Z)-6-Hydroxyimino-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6E)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxyimino-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 28-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.87-2.43(8H, m), 3.28(1H, m), 3.66(2H, t, J=7Hz), 4.35(1H, s), 4.53(1H, m), 4.83(1H, m).

MASS (ES+) m/z : 249 (M+1).

Example 29-1

20 2-tert-Butyl 3-methyl (1R,3S,4S,6R)-6-[(methanesulfonyl)oxy]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate

To a solution of 2-tert-butyl 3-methyl (1R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate (185mg) in pyridine (2mL), was added methanesulfonyl chloride (117mg). The mixture was stirred at room temperature for 2hrs. The resulting mixture was evaporated in vacuo. To the residue, water was added. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel eluting with hexane and ethyl acetate (1:1) to give the target compound (237mg).

35

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.39 and 1.48 (9H, s), 1.58-1.88 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.04 and 3.06 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.12 (1H, m), 4.45 (1H, br-s), 4.84 (1H, m).
MASS (ES+) m/z : 350 (M+1).

5

Example 29-2

2-tert-Butyl 3-methyl (1R,3S,4S,6R)-6-azido-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate

10 To a solution of 2-tert-butyl 3-methyl (1R,3S,4S,6R)-6-[(methylsulfonyl)oxy]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate obtained in Example 29-1 (232mg) in dimethylformamide (2.0mL) and water (0.4mL), was added sodium azide (108mg). The mixture was stirred
15 at 80°C for 1hr. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, and washed successively with water and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel eluting with hexane and ethyl acetate (4:1)
20 to give the target compound (175mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.40 and 1.49 (9H, s), 1.40-1.71 (3H, m), 1.87-2.02 (2H, m), 2.72 (1H, m), 3.63-3.77 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.10-4.33 (1H, m).
25 MASS (ES+) m/z : 297 (M+1).

Example 29-3

2-tert-butyl 3-methyl (1R,3S,4R,6R)-6-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate

30

To a solution of 2-tert-butyl 3-methyl (1R,3S,4S,6R)-6-azido-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate obtained in Example 29-2 (170mg) in methanol (4mL), was added 10% palladium on carbon (30mg). The
35 mixture was stirred under 1atm of hydrogen for 1.5hrs at

105

room temperature. The resulting mixture was filtered through celite and washed with methanol. The filtrate and washings were evaporated in vacuo to give the target compound (155mg).

6

Example 29-4

2-tert-Butyl 3-methyl (1R,3S,4R,6R)-6-acetylamino-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate

10 To a solution of 2-tert-butyl 3-methyl (1R,3S,4R,6R)-6-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate obtained in Example 29-3 (155mg) in methanol (10mL), was added acetic anhydride (30mg). The mixture was stirred at room temperature for 1hr. The resulting
15 mixture was evaporated in vacuo and chromatographed on silica gel eluting with chloroform and methanol (19:1) to give the target compound (153mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.39 and 1.51 (9H, s),
20 1.30-1.55 (2H, m), 1.95 and 1.97 (3H, s), 2.04-2.20 (2H, m), 2.71 (1H, m), 3.67-3.80 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.98-4.28 (2H, m).

MASS (ES+) m/z : 313 (M+1).

25 Example 29-5

(1R,3S,4R,6R)-6-Acetylamino-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid

The title compound was prepared from tert-butyl
30 3-methyl (1R,3S,4R,6R)-6-acetylamino-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate obtained in Example 29-4 in a similar manner to that of Example 5-6.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.32 and 1.41 (9H, s),
35 1.33-1.50 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.78 (3H, s), 1.92 (1H, m),

2.59 (1H, m), 3.57 (1H, s), 3.70-3.98 (2H, m), 7.74 (1H, m).
MASS (ES-) m/z : 297 (M-1).

Example 29-6

5 tert-Butyl (1R,3R,4R,6R)-6-acetylamino-3-([(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

The title compound was prepared from
10 (1R,3S,4R,6R)-6-acetylamino-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid obtained in Example 29-5 in a similar manner to that of Example 5-7.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35 and 1.49 (9H, s),
15 1.4-1.6 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.0-2.42 (6H, m), 2.60 (1H, m), 3.55-3.82 (3H, m), 4.00-4.25 (2H, m), 4.83 (1H, m), 5.25 (1H, m).
MASS (ES+) m/z : 377 (M+1).

20 Example 29-7

N-((1R,3S,4S,6R)-3-([(2S)-2-Cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)acetamide hydrochloride

25 The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3R,4R,6R)-6-acetylamino-3-([(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 29-6 in a similar manner to that of Example 2-8.

30

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.32-1.65 (2H, m),
1.67-2.32 (6H, m), 1.83 (3H, s), 2.96 (1H, m), 3.58-3.70 (2H, m), 3.83 (1H, m), 4.07 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.80 (1H, dd, J=5.1, 8.1Hz), 8.14 (1H, d, J=8Hz), 8.53 (1H, m).

35 MASS (ES+) m/z : 277 (M+1).

Example 30-1

3-Benzyl 2-tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate

5 To a solution of (1R,3S,4S,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid obtained in Example 5-6 (1.0g) in dichloromethane (8mL), were added benzyl alcohol (504mg), dicyclohexylcarbodiimide (962mg) and
10 4-(dimethylamino)pyridine (12mg). The mixture was stirred at room temperature for 20hrs.

The resulting mixture was filtered through celite and washed with dichloromethane. The filtrate and washings were evaporated in vacuo. The residue was
15 chromatographed on silica gel eluting with hexane and ethyl acetate (1:1) to give the target compound (597mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.32 and 1.46(9H, s), 1.60-2.03(3H, m), 2.77(1H, m), 4.07-4.22(3H, m),
20 5.06-5.28(2H, m), 7.25-7.37(5H, m).

MASS m/z : 370 (M+Na).

Example 30-2

3-Benzyl 2-tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-6-{[(1E)-3-ethoxy-3-oxo-1-propen-1-yl]oxy}-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,
25 3-dicarboxylate

To a solution of 3-benzyl 2-tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,
30 3-dicarboxylate obtained in Example 30-1 (593mg) in dichloromethane (10mL), were added ethyl propiolate (670mg) and 4-methylmorpholine (190mg). The mixture was stirred at room temperature for 3hrs. The resulting mixture was evaporated in vacuo and the residue was
35 chromatographed on silica gel eluting with hexane and

ethyl acetate (4:1) to give the target compound (760mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.26(3H, m), 1.34 and 1.50(9H, s), 1.42(1H, m), 1.63-1.78(2H, m), 1.97(1H, m), 2.82(1H, m), 4.07-4.43(5H, m), 5.07-5.37(3H, m), 7.28-7.42(5H, m), 7.48(1H, m).

Example 30-3

(1R,3S,4S,6R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-6-(3-ethoxy-3-oxopropoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid

To a solution of 3-benzyl 2-tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-6-[[(1E)-3-ethoxy-3-oxo-1-propen-1-yl]oxy]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate obtained in Example 30-2 (316mg) in ethanol (8mL), was added 10% palladium on carbon (60mg). The mixture was stirred under 4atm of hydrogen for 1hr at room temperature. The resulting mixture was filtered through celite and washed with ethanol. The filtrate and washings were evaporated in vacuo and the residue was chromatographed on silica gel eluting with chloroform and methanol (19:1) to give the target compound (210mg).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.26(3H, t, J=7Hz), 1.3-1.55(1H, m), 1.59(1H, m), 1.73(1H, m), 2.06(1H, m), 2.54(2H, t, J=6Hz), 2.84(1H, m), 3.61-3.81(3H, m), 4.09-4.18(3H, m), 4.35(1H, m).

Example 30-4

tert-Butyl (1R,3R,4S,6R)-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-6-(3-ethoxy-3-oxopropoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

The title compound was prepared from

(1R,3S,4S,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-6-(3-ethoxy-3-oxopropoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid obtained in Example 30-3 in a similar manner to that of Example 5-7.

5

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.27(3H, m), 1.34 and 1.47(9H, s), 1.44(1H, m), 1.63(1H, m), 1.76(1H, m), 2.05-2.38(5H, m), 2.54(2H, m), 2.68(1H, m), 3.50-3.93(5H, m), 4.09-4.38(4H, m), 4.85(1H, m).

10

Example 30-5

Ethyl 3-(((1R,3R,4S,6R)-3-(((2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)oxy]propionate hydrochloride

15

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3R,4S,6R)-3-(((2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-6-(3-ethoxy-3-oxopropoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 30-4 in a similar manner to that of Example 2-8.

20

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.18(1H, t, J=7Hz), 1.37(1H, m), 1.62(1H, m), 1.73(1H, m), 1.84(1H, m), 1.90-2.32(4H, m), 2.53(2H, m), 3.03(1H, m), 3.54-3.75(4H, m), 3.81(1H, m), 3.92(1H, br-s), 4.07(2H, q, J=7Hz), 4.33(1H, m), 4.83(1H, dd, J=5, 8Hz).

25

MASS (ES+) m/z : 336 (M+1).

Example 31

30

Ethyl [((1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)oxy]acetate hydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl)

35

carbonyl}-6-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 15-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

5 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.22(1H, t, J=7Hz), 1.48(1H, m), 1.68(1H, m), 1.81(1H, m), 1.93-2.32(5H, m), 3.05(1H, br-s), 3.53-3.71(2H, m), 3.90(1H, m), 4.02(1H, br-s), 4.07-4.20(4H, m), 4.33(1H, m), 4.82(1H, dd, J=5, 8Hz).
MASS (ES+) m/z : 322 (M+1).

10

Example 32-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-{[(2E)-2-(hydroxyimino)ethyl]oxy}-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

15

To a solution of tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-(2-oxoethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 25-1 (163mg) in ethanol
20 (6mL) and water (1mL), were added hydroxylamine hydrochloride (36mg) and sodium acetate (46mg). The mixture was stirred at reflux for 20 minutes. To the resulting mixture, brine was added. The mixture extracted with ethyl acetate. The combined organic phase
25 was washed with brine, dried over sodium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel eluting with ethyl acetate to give the target compound (131mg).

30 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35 and 1.47(9H, s), 1.3-1.5(1H, m), 1.65(1H, m), 1.80(1H, m), 2.05-2.37(5H, m), 2.72(1H, m), 3.49-3.67(2H, m), 3.93(1H, m), 4.07-4.26(3H, m), 4.85(1H, m), 6.85 and 7.46(1H, m).
MASS (ES+) m/z : 393 (M+1).

35

Example 32-2

(2S)-1-[(1R,3S,4S,6R)-6-[(2E)-2-(Hydroxyimino)ethyl
oxy]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl)carbonyl]-2-
pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride

5

The title compound was prepared from tert-butyl
(1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]
carbonyl]-6-[(2E)-2-(hydroxyimino)ethyl]oxy]-2-
azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in
10 Example 32-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.4-2.32(8H, m), 3.06(7H,
m), 3.5-4.4(5H, m), 4.83(1H, m), 6.78 and 7.36(1H, m).
MASS (ES+) m/z : 293 (M+1).

15

Example 33-1

2-tert-Butyl 3-methyl (1R,3S,4R,6R)-6-[(tert-
butoxycarbonyl)amino]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-
dicarboxylate

20

The title compound was prepared from 2-tert-butyl
3-methyl (1R,3S,4R,6R)-6-amino-2-azabicyclo[2.2.
1]heptane-2,3-dicarboxylate obtained in Example 29-3 in
a similar manner to that of Example 29-4.

25

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.39 and 1.50(9H, s), 1.45(9H,
s), 1.30-1.55(2H, m), 1.93(1H, m), 2.06(1H, m), 2.77(1H,
m), 3.7-3.83(1H, m), 3.72 and 3.73(3H, s), 4.03-4.40(2H,
m).

30 MASS (ES+) m/z : 371 (M+1).

Example 33-2

(1R,3S,4R,6R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-6-[(tert-butoxy
carbonyl)amino]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-
35 carboxylic acid

The title compound was prepared from 2-tert-butyl
3-methyl (1R,3S,4R,6R)-6-[(tert-butoxycarbonyl)
amino]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate
obtained in Example 33-1 in a similar manner to that of
5 Example 5-6.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.32 and 1.42 (9H, s), 1.39 (9H,
s), 1.2-1.54 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.87 (1H, m), 2.53 (1H,
m), 3.45-3.58 (2H, m), 3.77-3.96 (1H, m), 6.89 (1H, m).
10 MASS (ES-) m/z : 355 (M-1).

Example 33-3

tert-Butyl (1R,3R,4R,6R)-6-[(tert-butoxycarbonyl)
amino]-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-
15 azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

The title compound was prepared from
(1R,3S,4R,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-6-[(tert-butoxy
carbonyl)amino]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-
20 carboxylic acid obtained in Example 33-2 in a similar
manner to that of Example 5-7.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35 and 1.48 (9H, s), 1.45 (9H,
s), 1.33-1.53 (2H, m), 1.97-2.37 (6H, m), 2.58 (1H, m),
25 3.56-3.88 (4H, m), 4.09 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.83 (1H, m).
MASS (ES+) m/z : 435 (M+1).

Example 33-4

(2S)-1-[[(1R,3S,4R,6R)-6-Amino-2-azabicyclo[2.2.1]
80 hept-3-yl]carbonyl]-2-pyrrolidinecarbonitrile
dihydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl
(1R,3R,4R,6R)-6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[[(2S)
35 -2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]

heptane-2-carboxylate obtained in Example 33-3 in a similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.53(1H, m), 1.67-2.32(7H, m), 3.06(1H, m), 3.45-3.71(2H, m), 3.89(1H, m), 4.12(1H, m), 4.26(1H, m), 4.80(1H, dd, J=5, 8Hz).
MASS (ES+) m/z : 235 (M+1).

Example 34-1

10 2-tert-Butyl 3-methyl (1R,3S,4S,6R)-6-[[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate

15 To a solution of 2-tert-butyl 3-methyl (1R,3S,4R,6R)-6-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate obtained in Example 29-3 (321mg) in pyridine (4mL), was added p-toluenesulfonyl chloride (249mg). The mixture was stirred at room temperature for 1hr. The resulting mixture was evaporated in vacuo, and the residue
20 chromatographed on silica gel eluting with hexane and ethyl acetate (1:1) to give the target compound (440mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.37 and 1.47(9H, s), 1.30-1.55(2H, m), 1.84-1.99(2H, m), 2.44(3H, s),
25 2.61-2.74(1H, m), 3.26-3.68(2H, m), 3.70(3H, s), 4.06-4.50(2H, m), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.75-7.85(2H, m).
MASS (ES+) m/z : 425 (M+1).

Example 34-2

30 (1R,3S,4S,6R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-6-[[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid

The title compound was prepared from 2-tert-butyl
35 3-methyl (1R,3S,4S,6R)-6-[[[4-methylphenyl)sulfonyl]

amino}-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate
obtained in Example 34-1 in a similar manner to that of
Example 5-6.

5 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.23-1.92 (4H, m), 1.51 (9H, s),
2.45 (3H, s), 2.94 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.67 (1H, m),
4.15 (1H, m), 4.68 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8Hz), 7.77 (2H,
d, J=8Hz).
MASS (ES-) m/z : 409 (M-1).

10

Example 34-3

tert-Butyl (1R,3R,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-
pyrrolidinyl]carbonyl}-6-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]
amino}-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

15

The title compound was prepared from
(1R,3S,4S,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-6-{[(4-
methylphenyl)sulfonyl]amino}-2-azabicyclo[2.2.1]
heptane-3-carboxylic acid obtained in Example 34-2 in a
20 similar manner to that of Example 5-7.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35-1.48 (2H, m), 1.43 (9H, s),
1.91 (1H, m), 2.05-2.28 (5H, m), 2.44 (3H, s), 2.55 (1H, m),
3.38 (1H, m), 3.42-3.73 (3H, m), 4.11 (1H, m), 4.65 (1H, m),
25 4.80 (1H, m), 7.32 (2H, d, J=8Hz), 7.78 (2H, d, J=8Hz).
MASS (ES-) m/z : 487 (M-1).

Example 34-4

N-((1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-Cyano-1-pyrrolidinyl]
30 carbonyl}-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)-4-
methylbenzenesulfonamide hydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl
(1R,3R,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]
35 carbonyl}-6-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino}-2-

115

azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 34-3 in a similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.37-1.50(2H, m),
 5 1.70-2.30(6H, m), 2.41(3H, s), 2.88(1H, m), 3.57(2H, m),
 3.67-3.81(2H, m), 3.98(1H, s), 4.77(1H, dd, J=5, 8Hz),
 7.44(2H, d, J=8Hz), 7.74(2H, d, J=8Hz), 7.97(1H, d, J=7Hz).
 MASS (ES+) m/z : 389 (M+1).

10 Example 35-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-6-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

15 To a solution of tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 5-7 (322mg) in dichloromethane (6mL), were added rhodium acetate dimer
 20 (4.24mg) and tert-butyl diazoacetate (0.27mL). The mixture was stirred at room temperature for 4hrs. The resulting mixture was evaporated in vacuo and the residue was chromatographed on silica gel eluting with ethyl acetate to give the target compound (236mg).

25

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.43(1H, m), 1.47(9H, s),
 1.49(9H, s), 1.64(1H, m), 1.90(1H, m), 2.05-2.38(5H, m),
 2.72(1H, m), 3.55-3.67(2H, m), 3.85-4.05(3H, m), 4.19(1H, m),
 4.32(1H, m), 4.84(1H, m).

30 MASS (ES+) m/z : 450 (M+1).

Example 35-2

[(1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S)-2-Cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)oxy]acetic
 35 acid hydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl
(1R,3S,4S,6R)-6-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-3-{[(2S)-
2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-2-azabicyclo[2.2.1]
heptane-2-carboxylate obtained in Example 35-1 in a
5 similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.30-2.35(8H, m), 3.05(1H,
m), 3.45(1H, m), 3.63(1H, m), 3.78-4.11(4H, m), 4.32(1H,
m), 4.83(1H, m) ..

10 MASS (ES+) m/z : 294 (M+1).

Example 36-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-
pyrrolidinyl]carbonyl}-6-[2-oxo-2-(2-pyridinylamino)
15 ethoxy]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

The title compound was prepared from
[((1R,3S,4S,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-3-{[(2S)-2-
cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-2-azabicyclo[2.2.1]
20 hept-6-yl)oxy]acetic acid obtained in Example 15-2 in a
similar manner to that of Example 15-3.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35 and 1.47(9H, s), 1.47(1H,
m), 1.73(1H, m), 1.86(1H, m), 2.08-2.38(5H, m), 2.77(1H,
25 m), 3.53-3.69(2H, m), 3.99-4.42(5H, m), 4.85(1H, m),
7.07(1H, m), 7.73(1H, m), 8.25(1H, d, J=8Hz), 8.29(1H,
m), 8.75(1H, br-s).

MASS (ES+) m/z : 470 (M+1).

30 Example 36-2

2-(((1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]
carbonyl}-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)oxy)-N-2-
pyridinylacetamide dihydrochloride

35 The title compound was prepared from tert-butyl

(1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl] carbonyl}-6-[2-oxo-2-(2-pyridinylamino)ethoxy]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 36-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

5

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.4-2.32(8H, m), 3.08(1H, m), 3.56-4.10(4H, m), 4.20-4.37(3H, m), 4.83(1H, dd, J=5, 8Hz), 7.26(1H, m), 7.96(1H, m), 8.07(1H, m), 8.37(1H, m).
MASS (ES+) m/z : 370 (M+1).

10

Example 37-1

Ethyl (1S,4R,5S,7S,8S)-8-bromo-4-hydroxy-6-[(1R)-1-phenylethyl]-6-azabicyclo[3.2.1]octane-7-carboxylate

15

The title compound was prepared from ethyl (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo-[2.2.2]oct-5-ene-3-carboxylate obtained in Example 2-2 in a similar manner to that of Example 5-2.

20

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.26(3H, t, J=7Hz), 1.41(3H, d, J=7Hz), 1.42-1.55(2H, m), 2.12-2.41(2H, m), 2.46(1H, d, J=11Hz), 2.77(1H, m), 3.32(1H, m), 3.47(1H, m), 3.80(1H, d, J=7Hz), 4.96-4.06(2H, m), 4.17(2H, m), 7.20-7.35(3H, m), 7.49(2H, d, J=7Hz).

25

MASS (ES+) m/z : 382, 384 (M+1)

Example 37-2

Ethyl (1R,4R,5R,7S)-4-hydroxy-6-[(1R)-1-phenylethyl]-6-azabicyclo[3.2.1]octane-7-carboxylate

30

The title compound was prepared from ethyl (1S,4R,5S,7S,8S)-8-bromo-4-hydroxy-6-[(1R)-1-phenylethyl]-6-azabicyclo[3.2.1]octane-7-carboxylate obtained in Example 37-1 in a similar manner to that of

35

Example 5-3.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.24(3H, t, J=7Hz),
1.22-1.49(3H, m), 1.38(3H, d, J=7Hz), 1.64(1H, m), 1.99(1H,
d, J=11Hz), 2.30(1H, m), 2.61(1H, m), 3.13(1H, m), 3.49(1H,
m), 3.84(1H, d, J=5Hz), 3.97(1H, q, J=7Hz), 4.13(2H, m),
5 7.17-7.33(3H, m), 7.54(2H, d, J=7Hz).
MASS (ES+) m/z : 304 (M+1).

Example 37-3

Ethyl (1R,4R,5R,7S)-4-hydroxy-6-azabicyclo[3.2.
10 1]octane-7-carboxylate

The title compound was prepared from ethyl
(1R,4R,5R,7S)-4-hydroxy-6-[(1R)-1-phenylethyl]-6-
azabicyclo[3.2.1]octane-7-carboxylate obtained in
15 Example 37-2 in a similar manner to that of Example 2-4.

Example 37-4

6-tert-Butyl 7-ethyl (1R,4R,5R,7S)-4-hydroxy-6-
azabicyclo[3.2.1]octane-6,7-dicarboxylate
20

The title compound was prepared from ethyl
(1R,4R,5R,7S)-4-hydroxy-6-azabicyclo[3.2.1]octane-7-
carboxylate obtained in Example 37-3 in a similar manner
to that of Example 5-5.

25

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.29(3H, m), 1.23-1.50(2H, m),
1.41 and 1.47(9H, s), 1.66(1H, m), 1.80(1H, m), 2.20(1H,
m), 2.34(1H, m), 2.64(1H, m), 4.03-4.37(5H, m).
MASS (ES+) m/z : 300 (M+1).

30

Example 37-5

(1R,4R,5R,7S)-6-(tert-Butoxycarbonyl)-4-hydroxy-6-
azabicyclo[3.2.1]octane-7-carboxylic acid

35 The title compound was prepared from 6-tert-butyl

7-ethyl (1R,4R,5R,7S)-4-hydroxy-6-azabicyclo[3.2.1]octane-6,7-dicarboxylate obtained in Example 37-4 in a similar manner to that of Example 5-6.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.16(1H, m), 1.43 and 1.47(9H, s), 1.54-1.75(3H, m), 1.78-1.95(2H, m), 2.09(1H, m), 2.4-2.7(2H, m), 3.95-4.15(3H, m).
 MASS (ES-) m/z : 270 (M-1).

10 Example 37-6

tert-Butyl (1R,4R,5R,7S)-7-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-4-hydroxy-6-azabicyclo[3.2.1]octane-6-carboxylate

15 The title compound was prepared from (1R,4R,5R,7S)-6-(tert-butoxycarbonyl)-4-hydroxy-6-azabicyclo[3.2.1]octane-7-carboxylic acid obtained in Example 37-5 in a similar manner to that of Example 5-7.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.44 and 1.46(9H, s), 1.50-2.53(12H, m), 3.35-3.88(2H, m), 4.01-4.29(3H, m), 2.73(1H, m), 4.67-4.83(1H, m).
 MASS (ES+) m/z : 350 (M+1).

25 Example 37-7

(2S)-1-{[(1R,4R,5R,7S)-4-Hydroxy-6-azabicyclo[3.2.1]oct-7-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride

30 The title compound was prepared from tert-butyl (1R,4R,5R,7S)-7-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-4-hydroxy-6-azabicyclo[3.2.1]octane-6-carboxylate obtained in Example 37-6 in a similar manner to that of Example 2-8.

35

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.38-2.35 (10H, m), 2.66 (1H, m), 3.3-3.5 (1H, m), 3.84-3.95 (2H, m), 4.01 (1H, m), 4.52 (1H, s), 4.82 (1H, m).

MASS (ES+) m/z : 250 (M+1).

5

Example 38-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-(2-pyridinyloxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

10

To a solution of tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 5-7 (209mg) in dimethylformamide (2.5ml), were added 2-fluoropyridine (109mg) and sodium hydride (60 % in mineral oil, 25mg). The mixture was then stirred at room temperature for 50 minutes. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and washed successively with water and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel eluting with ethyl acetate to give the target compound (162mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.37, 1.46 and 1.49 (9H, s), 1.55 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.08-2.42 (5H, m), 2.68-2.83 (1H, m), 3.45-3.83 (2H, m), 4.24-4.34 (1H, m), 4.45-4.53 (1H, m), 4.73-5.05 (1H, m), 5.13 (1H, m), 6.76 (1H, m), 6.86 (1H, m), 7.57 (1H, m), 8.17 (1H, m).

MASS (ES+) m/z : 413 (M+1).

Example 38-2

(2S)-1-{[(1R,3S,4S,6R)-6-(2-pyridinyloxy)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile dihydrochloride

35

The title compound was prepared from tert-butyl
 (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]
 carbonyl}-6-(2-pyridinyloxy)-2-azabicyclo[2.2.1]
 heptane-2-carboxylate obtained in Example 38-1 in a
 5 similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.42-1.61(1H, m),
 1.85-2.35(7H, m), 3.05-3.17(1H, m), 3.40-3.88(2H, m),
 4.03(1H, m), 4.35-4.52(1H, m), 4.84-4.98(1H, m),
 10 5.14-5.28(1H, m), 6.84(1H, m), 7.04(1H, m), 7.74(1H, m),
 8.19(1H, m).
 MASS (ES+) m/z : 313 (M+1).

Example 39-1

15 tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-6-[(5-cyano-2-pyridinyl)
 oxy]-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-2-
 azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

The title compound was prepared from tert-butyl
 20 (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]
 carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-
 carboxylate obtained in Example 5-7 in a similar manner
 to that of Example 38-1.

25 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.36, 1.46 and 1.49(9H, s),
 1.52(1H, m), 1.76(1H, m), 1.92(1H, m), 2.07-2.44(5H, m),
 2.70-2.84(1H, m), 3.53-3.84(2H, m), 4.25-4.35(1H, m),
 4.42-4.53(1H, m), 4.72-4.97(1H, m), 5.28(1H, m), 6.78(1H,
 m), 7.78(1H, m), 8.47(1H, m).
 30 MASS (ES+) m/z : 438 (M+1).

Example 39-2

6-[(1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-Cyano-1-pyrrolidinyl]
 carbonyl}-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)oxy]
 35 nicotinonitrile dihydrochloride

122

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-6-[(5-cyano-2-pyridinyl)oxy]-3-[[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 39-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.45-1.67(1H, m), 1.85-2.35(7H, m), 3.06-3.18(1H, m), 3.35-3.88(2H, m), 4.08(1H, m), 4.35-4.52(1H, m), 4.84-4.98(1H, m), 5.20-5.35(1H, m), 7.04(1H, m), 8.21(1H, m), 8.74(1H, m). MASS (ES+) m/z : 338 (M+1).

Example 40-1

2-tert-Butyl 3-methyl (1R,3S,4S,6R)-6-[(phenoxycarbonothioyl)oxy]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate

To a solution of 2-tert-butyl 3-methyl (1R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate (4.5g) in pyridine (10mL), was added O-phenyl chlorothiocarbonate (3.15g). The mixture was then stirred at room temperature for 3hrs. The resulting mixture was evaporated in vacuo. To the residue, water was added. The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic phase was washed successively with diluted hydrochloric acid, sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried over sodium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel eluting with hexane and ethyl acetate (2:1) to give the target compound (5.22g).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.41 and 1.47(9H, s), 1.58-1.92(3H, m), 2.24(1H, m), 2.88(1H, m), 3.76(3H, s), 4.17(1H, m), 4.58(1H, m), 5.34(1H, m), 7.09(2H, m), 7.29(1H, m), 7.43(2H, m).

MASS (ES+) m/z : 408 (M+1).

Example 40-2

2-tert-Butyl 3-methyl (1S,3S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate

The title compound was prepared from 2-tert-butyl 3-methyl (1R,3S,4S,6R)-6-[(phenoxycarbonothioyl)oxy]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate obtained in Example 40-1 in a similar manner to that of Example 5-3.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.39 and 1.46(9H, s), 1.23-1.72(5H, m), 1.85(1H, m), 2.77(1H, m), 3.74(3H, s), 4.17-4.40(2H, m).

MASS (ES+) m/z : 256 (M+1).

Example 40-3

(1S,3S,4R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid

The title compound was prepared from 2-tert-butyl 3-methyl (1S,3S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylate obtained in Example 40-2 in a similar manner to that of Example 5-6.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.26-1.65(6H, m), 1.32 and 1.38(9H, s), 2.68(1H, m), 4.03(1H, m), 4.15(1H, m).

MASS (ES-) m/z : 240 (M-1).

Example 40-4

tert-Butyl (1S,3S,4R)-3-([(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

The title compound was prepared from (1S,3S,4R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid obtained in Example 40-3 in a similar manner to that of Example 5-7.

5

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35 and 1.45(9H, s), 1.36-1.55(3H, m), 1.62-1.75(2H, m), 1.91(1H, m), 2.05-2.37(4H, m), 2.68-2.78(1H, m), 3.50-3.67(2H, m), 4.1-4.4(2H, m), 4.88(1H, m).

10 MASS (ES+) m/z : 320 (M+1).

Example 40-5

(2S)-1-[(1S,3S,4R)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl-carbonyl]-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride

15

The title compound was prepared from tert-butyl (1S,3S,4R)-3-([(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 40-4 in a similar manner to that of Example 2-8.

20

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.15-1.38(1H, m), 1.52-2.35(9H, m), 3.05(1H, br-s), 3.64-3.71(2H, m), 3.95(1H, m), 4.37(1H, m), 4.84(1H, m).

MASS (ES+) m/z : 220 (M+1).

25

Example 41-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-([(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-6-(4-nitrophenoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

30

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-([(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 5-7 in a similar manner to that of Example 38-1.

35

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.48 and 1.1.52 (9H, s), 1.55 (1H, m), 1.74-1.93 (2H, m), 2.08-2.50 (5H, m), 2.75 (1H, m), 3.44-3.88 (2H, m), 4.31-4.52 (1H, m), 4.68-4.81 (2H, m), 7.03-7.11 (2H, m), 8.16-8.24 (2H, m).

5 MASS (ES+) m/z : 457 (M+1).

Example 41-2

(2S)-1-{[(1R,3S,4S,6R)-6-(4-Nitrophenoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecar
10 bonitrile hydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-(4-nitrophenoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]
15 heptane-2-carboxylate obtained in Example 41-1 in a similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.66 (1H, m), 1.84-2.33 (7H, m), 3.13 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.04 (1H, m),
20 4.50 (1H, m), 4.77 (1H, m), 4.91 (1H, m), 7.26 (2H, m), 8.26 (2H, m).

MASS (ES+) m/z : 357 (M+1).

Example 42-1

25 Methyl (2Z)-{[(1R)-1-phenylethyl]imino}acetate

To a solution of 2-hydroxy-2-methoxyacetic acid methyl ester (151g) in toluene (300mL), was added (R)-(+)-1-phenylethylamine (150g) dropwise. The
30 mixture was then stirred for 1hr at room temperature. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated to obtain the target compound as a yellow oil. The target compound was used
35 in the next step without further purification.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.63 (3H, d, J=6.6Hz), 3.87 (3H, s), 4.61 (1H, dq, J=6.6, 0.7Hz), 7.22-7.36 (5H, m), 7.75 (1H, d, J=0.7Hz).

5 Example 42-2

Methyl (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-3-carboxylate

To a solution of methyl
10 (2Z)-{[(1R)-1-phenylethyl]imino}acetate obtained in Example 42-1 (238g) in 2,2,2-trifluoroethanol, was added trifluoromethylacetic acid (95.9mL) at -10 °C. The mixture was then stirred at the same temperature. After 1hr, cyclopentadiene was added dropwise at -10°C over 30
15 minutes.

The mixture was stirred at the same temperature and then the solution was concentrated. The residue was diluted with 3N hydrochloric acid (1200mL) and washed with ether. The ether layer was extracted with 3N hydrochloric
20 acid (300mL). The combined aqueous layer was basified with 28% ammonium hydroxide (300mL) and extracted with ethyl acetate (X2, 1200mL + 200mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated to obtain a crude oil.

The crude oil was placed in a refrigerator overnight. The solid which crystallized from the oil was washed with pre-cooled hexane to obtain yellow crystal (96.4g). The mother liquid was evaporated and placed in a refrigerator 2days. The solid which crystallized from the liquid was
30 washed similarly to obtain yellow crystal (12.4g). The mother liquid (c.a. 180g) was purified by short column chromatography on silica gel eluting with 10% ethyl acetate/hexane to give a colorless oil, which was crystallized in a refrigerator and washed similarly (X
35 2) to obtain colorless crystal (24.0g, 18.3g).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.35-1.47(1H, m), 1.42(3H, d, J=6.6Hz), 2.06-2.13(1H, m), 2.18-2.23(1H, m), 2.86-2.93(1H, m), 3.04(1H, q, J=6.6Hz), 3.35(3H, s), 4.31(1H, s), 6.21-6.30(1H, m), 6.37-6.45(1H, m),
5 7.11-7.32(5H, m).

MASS m/z : 258.25.

Example 42-3

Methyl (1S,3S,4S,6R,7S)-6-acetyloxy-7-iodo-2-[(1R)-
10 1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate

To a solution of methyl (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]
15 hept-5-ene-3-carboxylate obtained in Example 42-2 (1.0g) in acetic acid (9mL), was added portionwise 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin (782mg). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solution was concentrated under reduced pressure. The
20 resulting mixture was diluted with ethyl acetate, and washed successively with sodium hydrogencarbonate solution, sodium thiosulfate solution, sodium hydrogen carbonate solution and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated in vacuo to give the target
25 compound as a solid (1.74g).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.42(3H, d, J=6Hz), 2.05(3H, s), 2.02-2.15(2H, m), 2.66-2.72(1H, m), 3.30-3.40(1H, m), 3.46(3H, s), 3.67(1H, s), 3.72(1H, q, J=6Hz), 3.83(1H, s),
30 4.88-4.95(1H, m), 7.20-7.31(5H, m).

MASS (ES+) m/z : 444.0 (M+1).

Example 42-4

Methyl (1R,3S,4S,6R)-6-acetyloxy-2-[(1R)-1-
35 phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate

A solution of methyl (1S,3S,4S,6R,7S)-6-acetyloxy-7-iodo-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate obtained in Example 42-3 (1.73g) in methanol (20mL) containing 20% Pd(OH)₂ (173mg) and triethylamine (0.6mL) was stirred at room temperature for 1.5hrs under 1atm pressure with hydrogen.

The reaction mixture was filtered through a bed of Celite and concentrated. The residue was diluted with ethyl acetate, and washed successively with sodium hydrogencarbonate solution, sodium thiosulfate solution, sodium hydrogencarbonate solution and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated in vacuo to give the target compound as a brown oil (1.28g).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.23-1.32(1H, m), 1.40(3H, d, J=6Hz), 1.45-1.56(2H, m), 1.99(3H, s), 2.00-2.08(1H, m), 2.60(1H, br-s), 3.35(1H, d, J=2Hz), 3.43(1H, s), 3.49(3H, s), 3.71(1H, q, J=6Hz), 4.84(1H, d, J=7Hz), 7.19-7.38(5H, m).
MASS (ES+) m/z : 318.2 (M+1).

Example 42-5
Methyl (1R,3S,4S,6R)-6-acetyloxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate

A solution of methyl (1R,3S,4S,6R)-6-acetyloxy-2-[(1R)-1-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate obtained in Example 42-4 (1.25g) in methanol (20mL) containing 20% Pd(OH)₂ (250mg) was stirred at room temperature for 17hrs under 4atm pressure with hydrogen.

The reaction mixture was filtered through a bed of Celite and concentrated. The residue was dissolved with 1N hydrochloric acid and washed with diethylether. The

aqueous phase was basified with sodium hydrogencarbonate and extracted with chloroform. The organic layer was dried over MgSO_4 and evaporated in vacuo. The residue was dissolved with methanol (20mL) containing 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$,
5 (160mg) was stirred at room temperature for 3hrs under 4atm pressure with hydrogen. The reaction mixture was filtered through a bed of Celite and concentrated to give the target compound as an oil (750mg).

10 ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 1.38-1.47 (1H, m), 1.68-1.85 (4H, m), 2.01 (3H, m), 2.69 (1H, br-s), 3.43 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.74-3.78 (1H, m), 4.62-4.68 (1H, m).
MASS (ES+) m/z : 214.2 (M+1).

15 Example 42-6

(1R,3S,4S,6R)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid

To a solution of methyl
20 (1R,3S,4S,6R)-6-acetyloxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylate obtained in Example 42-5 (744mg) in dioxane (8mL), was added 1N sodium hydroxide (12.2mL) at 0°C. The mixture was stirred at the same temperature for 1hr. To this mixture, di-tert-butyl dicarbonate (777mg) in
25 dioxane (2mL) was added. The mixture was then stirred at room temperature for 14hrs.

The resulting mixture was evaporated in vacuo. To the residue, 1N hydrochloric acid was added, and the mixture was extracted with chloroform (60mL $\times$ 2). The
30 combined organic phase was dried over magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue was triturated with diisopropylether to give the target compound as a white solid (615mg).

35 ^1H -NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.09-1.20 (1H, m), 1.32 and

1.39 (9H, s), 1.45-1.55 (1H, m), 1.66 (1H, d, J=11Hz),
1.72-1.86 (1H, m), 2.58-2.66 (1H, m), 3.74-3.82 (1H, m),
3.85-3.96 (2H, m), 4.96-5.03 (1H, m).

MASS (ES-) m/z : 256.2 (M-1).

5

Example 42-7

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-aminocarbonyl-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

10

To a suspension of (1R,3S,4S,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid obtained in Example 42-6 (45g) in chloroform (450ml), were added

15 (2S)-2-pyrrolidinecarboxamide (21g),
1-hydroxybenzotriazole hydrate (29.5g),
1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
hydrochloride (36.9g) and diisopropylethylamine (45.3g)
in water bath. The mixture was stirred at room temperature
20 for 5hrs. The precipitate collected by vacuum filtration
and washed with ethyl acetate to give the target compound
as a solid (51.5g).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 0.91-1.04 (1H, m), 1.24 and
25 1.35 (9H, s), 1.40-1.54 (1H, m), 1.58-1.69 (1H, m),
1.69-2.05 (5H, m), 2.69-2.79 (1H, m), 3.45-3.59 (2H, m),
3.70-3.88 (2H, m), 4.13-4.25 (2H, m), 4.79-4.86 (1H, m),
6.79-6.89 (1H, m), 7.20 (1H, br-s).

MASS m/z : 354.

30

Example 42-8

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

35

To a mixture of tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-aminocarbonyl-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate obtained in Example 42-7 (53.4g) and pyridine
5 (71.7g) in tetrahydrofuran (550mL), was added trifluoroacetic anhydride (95.2g) dropwise at 0°C under nitrogen.

The mixture was stirred at the same temperature for 10 minutes and was then stirred at room temperature for
10 1.5hrs. The reaction mixture was adjusted with aqueous sodium hydrogencarbonate solution (ca.500mL) to pH8 and concentrated in vacuo. The residue was partitioned between water and chloroform. The organic layer was separated, washed with 0.5mol/L hydrochloric acid, water
15 and brine, dried over magnesium sulfate, and evaporated in vacuo. The residue was washed with isopropylether, and a mixture of hexane and ethyl acetate (2:1) to give the target compound as a solid (43.5g).

20 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.23-1.34(1H, m), 1.34 and 1.46(9H, s), 1.64(1H, d, J=9Hz), 1.82 and 1.97(1H, d, J=3Hz), 1.84-1.94(1H, m), 2.03-2.36(5H, m), 2.66-2.76(1H, m), 3.46-3.69(2H, m), 4.08-4.23(2H, m), 4.23-4.35(1H, m), 4.76-4.90(1H, m).

25 MASS m/z : 336.

Example 42-9

(2S)-1-{[(1R,3S,4S,6R)-6-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile
30 hydrochloride

To a solid of tert-butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-
35 carboxylate obtained in Example 42-8 (796mg), was added

a mixture of 4N hydrochloride in dioxane (1.87mL) and water (0.13mL). The mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. The resulting mixture was evaporated in vacuo and the residual solid was washed with isopropyl alcohol. The solid was recrystallized from ethanol-water to give the target compound as a white crystal (367mg).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.32(1H, m), 1.62(1H, ddd, J=1.8, 6.9, 13.8Hz), 1.79(1H, m), 1.88-2.33(5H, m), 3.03(1H, br-s), 3.53-3.71(3H, m), 3.97(1H, m), 4.31(1H, m), 4.82(1H, dd, J=5.1, 8.1Hz), 5.46(1H, d, J=4.2Hz). MASS (ES+) m/z : 236 (M+1).

Example 43-1

15 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamine

1-Methyl-2,3-dihydro-4(1H)-quinolinone oxime (360mg) was dissolved in methanol (25mL) and 20% Pd(OH)₂ on carbon (100mg) was added. The mixture was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 1.5hrs. The reaction mixture was filtered through a bed of Celite and washed with methanol. The filtrate was concentrated in vacuo to give the target compound as a colorless oil (330mg).

25 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.57(2H, br-s), 1.87(1H, m), 2.07(1H, m), 2.91(3H, s), 3.22(1H, m), 3.33(1H, m), 3.98(1H, t, J=4Hz), 6.62(1H, d, J=8Hz), 6.67(1H, dd, J=8, 8Hz), 7.14(1H, dd, J=8, 8Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz).

30 Example 43-2

(2S,4S)-4-Fluoro-1-{[(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinyl)amino]acetyl}-2-pyrrolidinecarbonitrile

To a solution of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinamine obtained in Example 43-1

(329mg) in tetrahydrofuran (4mL), were added
(2S,4S)-1-chloroacetyl-4-fluoro-2-
pyrrolidinecarbonitrile obtained in Example 7-11 (193mg)
and a catalytic amount of NaI. The reaction mixture was
5 stirred for 22hrs.

The reaction mixture was diluted with tetrahydrofuran
(10mL) and washed with tetrahydrofuran. The combined
organic layer was concentrated in vacuo. The residue was
purified with silica gel chromatography (SiO₂: 25g, ethyl
10 acetate then methanol/CHCl₃=10/0-20/1) to give the target
compound as a pale brown amorphous (137mg).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 2.15-2.43 (1H, m), 2.66 (1H, m),
2.91 (3H, s), 3.16 (1H, m), 3.31-4.06 (1H, m), 4.86-5.50 (2H,
15 m), 6.55-6.66 (2H, m), 7.05-7.22 (2H, m).
MASS (ES+) m/z : 317.2 (M+1).

Example 44-1

3,4-Dihydro-2H-chromen-4-ylamine

20

The title compound was prepared from 4-chromanone
oxime in a similar manner to that of Example 43-1.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.86 (1H, m), 2.16 (1H, m),
25 4.05 (1H, m), 4.18-4.33 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=8Hz), 6.90 (1H,
dd, J=8, 8Hz), 7.15 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7.30 (1H, d, J=8Hz).

Example 44-2

(2S,4S)-1-[(3,4-Dihydro-2H-chromen-4-ylamino)acetyl]-
30 4-fluoro-2-pyrrolidinecarbonitrile

The title compound was prepared from
3,4-dihydro-2H-chromen-4-ylamine obtained in Example
44-1 in a similar manner to that of Example 43-2.

35

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.83-2.07 (2H, m), 2.32 (1H, m),
2.70 (1H, m), 3.40-3.95 (5H, m), 4.16-4.40 (2H, m), 4.97 (1H,
d, J=8Hz), 5.25-5.52 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=8Hz), 6.90 (1H,
dd, J=8, 8Hz), 7.17 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7.35 (1H, dd, J=8,
5 8Hz).

MASS (ES+) m/z : 304.2 (M+1).

Example 45-1

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S,4S)-2-aminocarbonyl-
10 4-fluoro-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-
azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

The title compound was prepared from
(1R,3S,4S,6R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-6-hydroxy-2-
15 azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid obtained in
Example 5-6 in a similar manner to that of Example 5-7.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.34-1.15 (1H, m), 1.44 (9H, s),
1.61-1.72 (1H, m), 1.82-1.94 (1H, m), 1.98-3.04 (4H, m),
20 3.66-4.46 (6H, m), 5.11-5.34 (1H, m), 5.62-5.77 (1H, m),
6.69-6.76 (2H, br-s).

Example 45-2

tert-Butyl (1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S,4S)-2-cyano-4-
25 fluoro-1-pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-
azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

To a solution of tert-butyl
(1R,3S,4S,6R)-3-{[(2S,4S)-2-aminocarbonyl-4-fluoro-1-
30 pyrrolidinyl]carbonyl}-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]
heptane-2-carboxylate obtained in Example 45-1 (689mg)
in tetrahydrofuran (6.9mL), was added trifluoroacetic
anhydride (0.66mL) at room temperature.

After stirring for 15 minutes, 1N NaOH (14mL) was
35 added. After stirring for 10 minutes, the resulting

solution was extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaCl and dried over MgSO₄. After removal of the solvent, the target compound was obtained as a white powder (475mg). Further
5 purification was not attempted.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.20-1.99 (13H, m),
2.16-2.46 (2H, m), 2.51-2.83 (2H, m), 3.80-4.37 (5H, m),
4.98-5.10 (1H, m), 5.33-5.58 (1H, m).

10 MASS (ES+) m/z : 354.46 (M+1).

Example 45-3

(2S,4S)-4-Fluoro-1-[[(1R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-2-
azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl]-2-
15 pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride

The title compound was prepared from tert-butyl
(1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S,4S)-2-cyano-4-fluoro-1-
pyrrolidinyl]carbonyl]-6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]
20 heptane-2-carboxylate obtained in Example 45-2 in a
similar manner to that of Example 2-8.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.17-1.41 (1H, m),
1.55-1.70 (1H, m), 1.72-1.85 (1H, m), 1.87-2.65 (4H, m),
25 2.99-3.18 (1H, m), 3.52-3.70 (1H, m), 3.70-3.86 (1H, m),
3.86-4.07 (2H, m), 4.21 (1H, br-s), 5.00-5.19 (1H, m),
5.40-5.73 (1H, m), 7.67-8.05 (1H, m), 10.16-10.61 (1H, m).

Example 46-1

30 Ethyl (3S)-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylate

A solution of ethyl (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-
phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene-3-
carboxylate (1.1g) in ethanol (20mL) was hydrogenated
35 under H₂ atmosphere (4atm) for 2hrs. After removal of

the catalyst by filtration, the solvent was removed in vacuo to give the target compound as a colorless oil (700mg).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.20 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.47-2.04 (7H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.73-4.08 (2H, m), 4.23 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$).

MASS m/z : 184.25.

10 Example 46-2

(3S)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid

15 Ethyl (3S)-2-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylate obtained in Example 46-1 (0.7g) was dissolved in dioxane (10mL) and 1N NaOH (7.7mL) at room temperature, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1hr. After removal of the organic solvent in vacuo, the aqueous residue was washed with diethylether (10mL)
20 to remove the impurities, and the aqueous layer was diluted with dioxane (10mL). To the mixture di-tert-butyl dicarbonate was added (840mg). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight.

The reaction mixture was neutralized with 1N HCl,
25 and the organic solvent was removed in vacuo. The aqueous residue was acidified with 1N HCl. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water to give the target compound as a white powder (200mg).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.44 (9H, s), 1.55-2.31 (10H, m), 3.98-4.27 (2H, m).

MASS m/z : 256.36.

Example 46-3

35 tert-Butyl (3S)-3-{[(2S)-2-aminocarbonyl-1-

pyrrolidinyl]carbonyl}-2-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate

The title compound was prepared from
5 (3S)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo[2.2.2]
octane-3-carboxylic acid obtained in Example 46-2 in a
similar manner to that of Example 5-7.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.40(9H, s), 1.55-2.31(12H, m),
10 3.46-3.77(2H, m), 4.00-4.37(2H, m), 4.68-4.75(1H, m),
5.21-5.50(1H, m).
MASS m/z : 352.41.

Example 46-4

15 tert-Butyl (3S)-3-([(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]
carbonyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate

The title compound was prepared from tert-butyl
(3S)-3-([(2S)-2-aminocarbonyl-1-pyrrolidinyl]carbonyl
20)-2-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate obtained in
Example 45-2 in a similar manner to that of Example 5-7.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.38(9H, s), 1.50-2.35(13H, m),
3.52-3.78(2H, m), 4.03-4.30(2H, m), 4.85-4.93(1H, m).
25 MASS m/z : 334.40.

Example 46-5

(2S)-1-[(3S)-2-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylcarbonyl]-2-
pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride
30

The title compound was prepared from tert-butyl
(3S)-3-([(2S)-2-cyano-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-2-
azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate obtained in
Example 46-4 in a similar manner to that of Example 2-8.
35

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.33-2.35(13H, m), 3.40-3.46(1H, m),
3.52-3.71(2H, m), 4.20-4.27(1H, m), 4.82-4.90(1H, m),
8.03(1H, br-s), 9.90(1H, br-s).
MASS (ES+) m/z : 234.30 (M+1).

5

In order to illustrate the usefulness of the object
Compound (I), (1) and (2), the pharmacological test is
carried out as shown in the following.

10 Inhibition test of human plasma DPP-IV :

(i) Material and Method :

The effect of test compounds on DPP-IV activity in
human plasma was evaluated with a modified version of the
assay described by Hughes et al (Biochemistry, 38,
15 pp11597-11603(1999)).

Briefly, 20 μL of human plasma were mixed with 20
μL of 80mM MgCl₂ in assay buffer (25mM HEPES, 140mM NaCl,
1% RIA-grade BSA, pH7.8), and were incubated in a room
temperature for 60 minutes. Then the reaction was
20 initiated by the addition of both 20 μL of test compounds
and 20 μL of 0.2mM substrate (H-glycine-proline-AMC; AMC
is 7-amino-4-methylcoumarine), they were dissolved in the
assay buffer.

After 20 minutes incubation in a room temperature
25 (kept in the dark), fluorescence was measured (Excitation
380nm, Emission 460nm). A fluorescence-concentration
curve of free AMC was obtained using AMC solution in the
assay buffer with appropriate concentration. Plasma
DPP-IV activities, with or without the test compounds,
30 were expressed as the amount of product per minute per
mL. The potency of the test compounds as DPP-IV inhibitor
was expressed as IC₅₀.

(ii) Results :

35 The following IC₅₀ values were obtained.

Table 1

Compound	IC ₅₀ value for human plasma DPP-IV (nM)
Example 2-8	8.5
Example 5-8	8.7
Example 7-12	15
Example 10-8	13
Example 25-3	4.5
Example 45-3	4.7
LAF 237	24

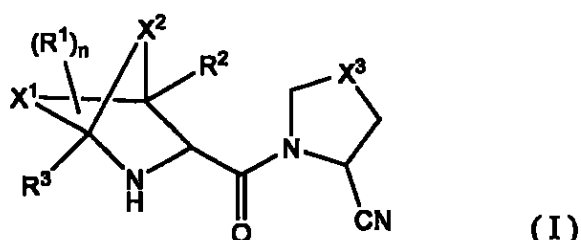
It appeared, from the above-mentioned inhibition test,
 5 that the compound (I), (1) and (2) or pharmaceutically acceptable salts thereof of the present invention have an inhibiting activity against DPP-IV.

Therefore, the compound (I), (1) and (2) or pharmaceutically acceptable salts thereof are useful for
 10 treating or preventing disease mediated by DPP-IV, more particularly useful for treating or preventing altered glucose tolerance, glucosuria, hyperlipidemia, metabolic acidosis, diabetes mellitus (IDDM and NIDDM), diabetic neuropathy, nephropathy, and secondary diseases
 15 in mammals caused by diabetes mellitus.

Further, the compound (I), (1) and (2) or pharmaceutically acceptable salts thereof are useful for
 treating or preventing autoimmune disease, arthritis, rejection of transplanted organs, systemic lupus
 20 erythematosus (SLE), acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), hypertension, atherosclerosis, gallbladder disease, cancer, intestinal disease and dwarfism.

C L A I M S

1. A compound of the formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof.



[wherein

X¹ and X² each is independently lower alkylene;

X³ is =CH₂, =CHF or =CF₂;

R¹ is substituent;

R² and R³ are independently H or lower alkyl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4.]

2. The compound of Claim 1, wherein R¹ is selected from the group consisting of:

(a) R⁴O- wherein R⁴ is H, lower alkyl optionally substituted with substituent α , lower alkenyl, aryl optionally substituted with substituent α , or heteroaryl optionally substituted with substituent α ;

(b) R⁵R⁶N- wherein R⁵ and R⁶ each is independently H, lower alkyl, lower alkanoyl, (lower alkyl)sulfonyl, arylsulfonyl optionally substituted with substituent α , or heteroarylsulfonyl optionally substituted with substituent α ;

(c) R⁷N= wherein R⁷ is H, hydroxy, lower alkoxy, aryl(lower alkyl)oxy optionally substituted with substituent α on the aryl group, or heteroaryl(lower alkyl)oxy optionally substituted with substituent α on the heteroaryl group,

- (d) saturated heterocyclyl;
(e) carboxy;
(f) sulfonic acid;
(g) halogen; and
5 (h) oxo.

3. The compound of Claim 2, wherein the said substituent α is selected from the group consisting of:
- lower alkyl,
10 hydroxy,
lower alkoxy,
aryloxy optionally substituted with substituent β ,
heteroaryloxy optionally substituted with
substituent β ,
15 amino,
(lower alkyl)amino,
di(lower alkyl)amino,
arylamino optionally substituted with substituent
 β on the aryl group,
20 heteroarylamino optionally substituted with
substituent β on the heteroaryl group,
(lower alkyl)sulfonylamino,
[halogenated(lower alkyl)]sulfonylamino,
arylsulfonylamino optionally substituted with
25 substituent β on the aryl group,
heteroarylsulfonylamino optionally substituted
with substituent β on the heteroaryl group,
di(lower alkyl)aminosulfonylamino,
oxo,
30 imino,
hydroxyimino,
(lower alkyl)sulfonyl,
arylsulfonyl optionally substituted with
substituent β ,
35 heteroarylsulfonyl optionally substituted with

substituent β ,
lower alkanoyl,
halogen,
cyano,
5 nitro and
carboxy;

the said substituent β is selected from the group
consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino,
(lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, (lower
10 alkanoyl)amino, halogen, cyano, nitro and carboxy.

4. The compound of Claim 3, wherein R^1 is selected from
the group consisting of hydroxy, lower alkoxy optionally
substituted with hydroxy(s), lower alkenyloxy, amino
15 optionally substituted with substituent lower alkanoyl,
halogen, oxo, imino and hydroxyimino.

5. The compound of Claim 4, wherein R^1 is selected from
the group consisting of hydroxy, amino and halogen.
20

6. The compound of Claim 5, wherein R^1 is hydroxy.

7. The compound of Claim 3, wherein R^1 is R^4O- wherein
 R^4 is lower alkyl optionally substituted with substituent
25 α , aryl optionally substituted with substituent α , or
heteroaryl optionally substituted with substituent α ;

the said substituent α is selected from the group
consisting of hydroxy, arylamino, heteroarylamino,
arylsulfonylamino, heteroarylsulfonylamino, oxo, imino,
30 hydroxyimino, lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and
carboxy.

8. The compound of Claim 3, wherein R^1 is lower alkoxy
optionally substituted with substituent α ;

35 the said substituent α is selected from the group

consisting of hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, (lower alkyl)sulfonylamino, [halogenated(lower alkyl)]sulfonylamino, di(lower alkyl)aminosulfonylamino, oxo, imino, hydroxyimino and carboxy.

9. The compound of Claim 3, wherein R^1 is lower alkoxy optionally substituted with substituent α ;
- 10 the substituent α is selected from the group consisting of heteroaryl amino optionally substituted with substituent β on the heteroaryl group, heteroarylsulfonylamino optionally substituted with substituent β on the heteroaryl group and oxo;
- 15 the said substituent β is selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and carboxy.

- 20 10. The compound of Claim 3, wherein R^1 is selected from the group consisting of aryloxy optionally substituted with substituent α , heteroaryloxy optionally substituted with substituent α , and saturated heterocyclyl;
- 25 the said substituent α is selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and carboxy.

- 30 11. The compound of Claim 10, wherein R^1 is selected from the group consisting of aryloxy optionally substituted with substituent α , and heteroaryloxy optionally substituted with substituent α ;
- the said substituent α is selected from the group
- 35 consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino,

(lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and carboxy.

12. The compound of Claim 3, wherein R^1 is R^5R^6N- wherein
5 R^5 and R^6 each is independently (lower alkyl)sulfonyl, arylsulfonyl optionally substituted with substituent α , or heteroarylsulfonyl optionally substituted with substituent α ;

the said substituent α is selected from the group
10 consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and carboxy.

13. The compound of Claim 3, wherein R^1 is $R^7N=$ wherein
15 R^7 is H, hydroxy, lower alkoxy, aryl(lower alkyl)oxy optionally substituted with substituent α on the aryl group;

the said substituent α is selected from the group
consisting of lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, amino,
20 (lower alkyl)amino, di(lower alkyl)amino, lower alkanoyl, halogen, cyano, nitro and carboxy.

14. The compound of any one of Claims 1 to 13, wherein
25 X^1 and X^2 each is independently (C1-C4)alkylene.

15. The compound of any one of Claims 1 to 13, wherein
 X^1 and X^2 each is independently (C1-C2)alkylene.

16. The compound of any one of Claims 1 to 15, wherein
30 X^3 is $=CH_2$ or $=CHF$.

17. The compound of any one of Claims 1 to 15, wherein
 X^3 is $=CH_2$.

35 18. The compound of any one of Claims 1 to 17, wherein

R² and R³ each is independently H or (C1-C4)alkyl.

19. The compound of any one of Claims 1 to 17, wherein R² and R³ each is independently H or (C1-C2)alkyl.

5

20. The compound of any one of Claims 1 to 17, wherein R² and R³ are H.

21. The compound of any one of Claims 1 to 20, wherein
10 n is 1, 2, 3 or 4.

22. The compound of any one of Claims 1 to 20, wherein n is 1 or 2.

15 23. The compound of any one of Claims 1 to 20, wherein n is 1.

24. A compound selected from:

20 (2S)-1-([(1S,3S,4S,5S,6R)-5,6-Dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride;

(2S)-1-([(1S,3S,4S,5R)-5-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride;

25 (2S)-1-([(1R,3S,4S,6R)-6-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride;

(2S)-1-([(1R,3S,4S,6S)-6-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile

30 hydrochloride;

(2S)-1-([(1R,3S,4S,6R)-6-(2-Hydroxyethoxy)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile hydrochloride;

35 (2S)-1-([(1R,3S,4S,6Z)-6-Hydroxyimino-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]carbonyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile

hydrochloride;

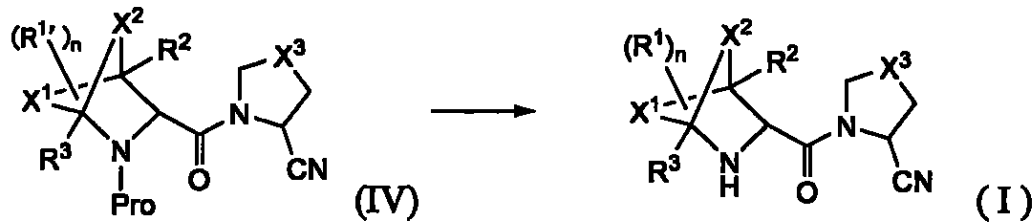
N-((1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S)-2-Cyano-1-pyrrolidinyl]
carbonyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-yl)acetamide
hydrochloride;

5 (2S)-1-[[(1R,3S,4R,6R)-6-Amino-2-azabicyclo[2.2.1]
hept-3-yl]carbonyl]-2-pyrrolidinecarbonitrile
dihydrochloride;

(2S)-1-[[(1R,4R,5R,7S)-4-Hydroxy-6-azabicyclo[3.2.1]
oct-7-yl]carbonyl]-2-pyrrolidinecarbonitrile

10 hydrochloride.

25. A method for producing Compound (I) characterized
in deprotecting Compound (IV):



15 [wherein

X¹ and X² each is independently lower alkylene;

X³ is -CH₂, -CHF or -CF₂;

R¹ is substituent;

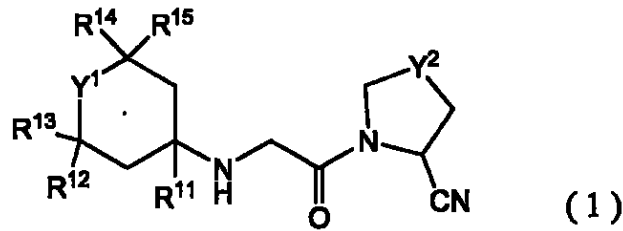
R² and R³ are independently H or lower alkyl;

20 n is 0, 1, 2, 3 or 4;

R^{1'} is R¹ protected not to inhibit this reaction, if
needed;

Pro is protective group of amino group.]

25 26. A compound of the formula (1) or pharmaceutically
acceptable salt thereof.



[wherein

Y^1 is -O-, -S- or $=NR^{16}$;

Y^2 is =CHF or $=CF_2$;

5 R^{11} is lower alkyl or lower alkyl substituted by hydroxy;

R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{15} are independently H, lower alkyl or R^{13} and R^{14} may be connected together to make lower alkylene;

10 R^{16} is lower alkyl, heteroaryl (optionally substituted by substituent (i)) or [straight chain lower alkyl]sulfonyl;

substituent (i) is selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, amino, carboxy, hydroxy, cyano and halogen.]

15

27. The compound of Claim 26, wherein Y^1 is -O-.

28. The compound of Claim 26, wherein Y^1 is -S-.

20 29. The compound of Claim 26, wherein Y^1 is $=NR^{16}$, and R^{16} is heteroaryl.

30. The compound of Claim 29, wherein R^{16} is nitrogen containing heteroaryl.

25

31. The compound of any one of Claims 26 to 30, wherein Y^2 is =CHF.

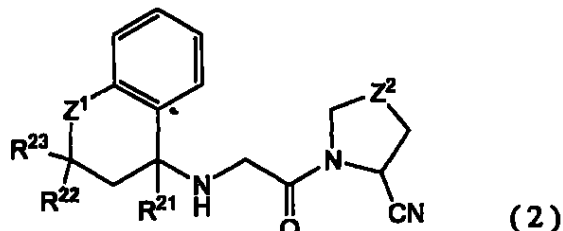
30 32. The compound of any one of Claims 26 to 31, wherein R^{11} is lower alkyl.

33. The compound of any one of Claims 26 to 32, wherein R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{15} are independently H or lower alkyl

35 34. The compound of any one of Claims 26 to 32, wherein

R^{12} and R^{15} are independently H or methyl, and R^{13} and R^{14} may be connected together to make (C1-C4)alkylene.

35. A compound of the formula (2) or pharmaceutically acceptable salt thereof.



[wherein

Z^1 is -O-, -S- or $=NR^{24}$;

Z^2 is $=CH_2$, $=CHF$ or $=CF_2$;

10 R^{21} is H, lower alkyl or lower alkyl substituted by hydroxy;

R^{22} and R^{23} are independently H, lower alkyl;

15 R^{24} is lower alkyl, heteroaryl (optionally substituted by substituent (ii)) or [straight chain lower alkyl]sulfonyl;

benzene ring may be optionally substituted by substituent (ii);

20 substituent (ii) is selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, amino, carboxy, hydroxy, cyano and halogen.]

36. The compound of Claim 35, wherein Z^1 is -O-.

25 37. The compound of Claim 35, wherein Z^1 is $=NR^{24}$, and R^{24} is lower alkyl.

38. The compound of any one of Claims 35 to 37, wherein Z^2 is $=CHF$.

30 39. The compound of any one of Claims 35 to 38, wherein R^{21} is H.

40. The compound of any one of Claims 35 to 38, wherein R^{22} and R^{23} are H.

41. A compound of any one of Claims 1 to 24 and 26 to 40 for use as a medicament.

42. The compound of Claim 41 for use in the treatment and/or prevention of NIDDM in human beings or animals.

43. A medicament comprising a compound of any one of Claims 1 to 24 and 26 to 40 as an active ingredient.

44. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of Claims 1 to 24 and 26 to 40 as an active ingredient, in association with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

45. An inhibitor of DPP-IV consisting of a compound of any one of Claims 1 to 24 and 26 to 40.

46. A method for treatment and/or prevention of NIDDM which comprises administering an effective amount of the compound of any one of Claims 1 to 24 and 26 to 40 to human beings or animals.

47. Use of the compound of any one of Claims 1 to 24 and 26 to 40 for treatment and/or prevention of NIDDM in human beings or animals.

48. A commercial package comprising the pharmaceutical composition containing the compound identified in any one of Claims 1 to 24 and 26 to 40 and a written matter associated therewith, wherein the written matter states that the compound (I) can or should be used for preventing or treating NIDDM.

3521

COMPUESTO DE 2-CIANOPIRROLIDINCARBOXAMIDA**CAMPO TÉCNICO**

5 Esta invención se refiere a un compuesto y su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico que inhiben la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV).

 Mas aun, esta invención se refiere a un medicamento o composición farmacéutica que comprende el compuesto antes mencionado o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico como componente activo, un método para el
10 tratamiento y/o la prevención de NIDDM, el uso del compuesto anterior, y similares

ARTE PREVIO

 Se sabe que la DPP-IV posee varias funciones fisiológicas en el cuerpo vivo, en especial posee la función que inactiva el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) por ruptura del dipéptido terminal (His-Ala) y descompone algunas citocinas. Es decir, el
15 péptido resultante es el antagonista del receptor de GLP-1 y reduce totalmente la actividad de GLP-1

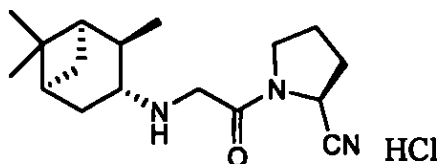
 Este GLP-1 tiene una función muy importante en el metabolismo de los azúcares. Por ejemplo, (1) GLP-1 intensifica la secreción de insulina, (2) expresa genes que son indispensables para la secreción de insulina, (3) estimula la
20 proliferación de células β , (4) suprime la secreción de glucagón, (5) suprime la función relacionada con la secreción y la motilidad de los órganos digestivos (en especial la peristalsis), y (6) suprime el apetito. Es decir, GLP-1 restringe la ingesta de alimentos, pospone el proceso de digestión y absorción y eleva el uso del azúcar en sangre

25 Por lo tanto, el inhibidor de DPP-IV puede mantener la actividad de GLP-1, de manera que se espera, como medicamento, que trate y prevenga varias

enfermedades, en especial la diabetes mellitus no insulino dependiente (NTDDM).

Hasta ahora, se conocen tales inhibidores de DPP-IV. Por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos 6.011.155 y 6.124.305, se describen compuestos derivados de 2-cianopirrolidina que poseen un resto [3.1.1]biciclo como el siguiente

5



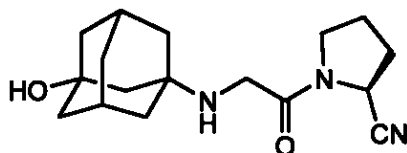
(S)-[1S[1 α ,2 β ,3 α (S),5 α]]1-[(2-6,6-trimetilbicielo[3.1.1]hept-3-il)amino]acetil-2-cianopirrolidina, monoclóridato

-3-x]]

Sin embargo, la estructura de azabicyclo del Compuesto (1) de la presente invención no se describe en este arte previo.

10

En la WO 00/34241, se describen compuestos derivados de 2-cianopirrolidina que tienen la estructura de adamantilo sustituido como la siguiente.



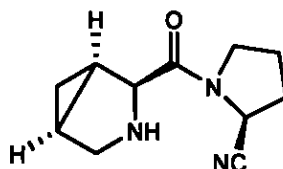
"LAF-237"
Pyrrolidine, 1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyano, (S)

Sin embargo, la estructura de adamantilo es diferente de la estructura de azabicyclo del Compuesto (1) de la presente invención.

15

En la WO 03/57666 se describe el compuesto de azabicyclo como el que sigue.

3

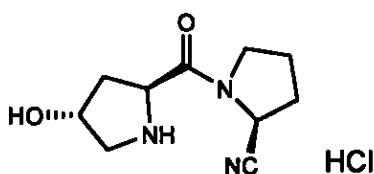


"LAF-237"

(S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-cianopirrolidina

5 Sin embargo, no se describe la estructura de azabicyclo del Compuesto (1) de la presente invención.

El compuesto derivado de hidroxipirrolidina como el que sigue se describe en la WO 02/14271.



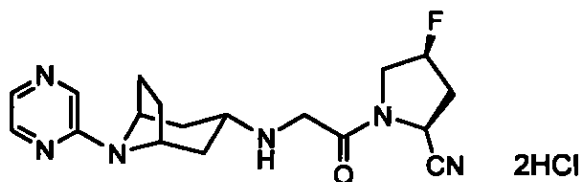
10

En este documento, sin embargo, la estructura de azabicyclo del Compuesto (1) de la presente invención no se describe.

La WO 02/38541 describe un compuesto derivado de 2-cianopirrolidina. Sin embargo, la estructura de azabicyclo del Compuesto (1) de la presente invención no se describe.

15

La WO 03/074500 describe el (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-[[8-(2-pirazinil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino]acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo, di-clorhidrato como Ejemplo 2.

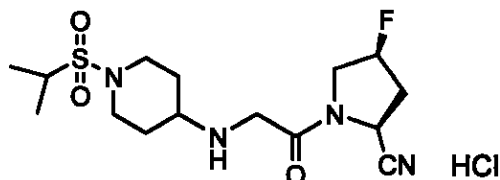


20

Al comparar este compuesto y el Compuesto (1) de la presente invención, la

posición del átomo de nitrógeno en la estructura azabíciclica es diferente, y el anillo
pirrolidínico está conectado a la estructura azabíciclica sólo por medio del grupo
carbonilo en el Compuesto (1) El Compuesto (1) de la presente invención es
diferente de este compuesto en el sentido que el Compuesto (1) está sustituido en la
5 posición 3 de la estructura azabíciclica.

La WO 03/002553 describe compuestos derivados de piperidina tales como
(2S,4S)-4-fluoro-1-(((1-(isopropilsulfonil)-4-piperidinil]amino)-acetil)-2-
pirrolidincarbonitrilo clorhidrato.



10 Sin embargo, los compuestos descritos en el arte previo están sustituidos por
un grupo sulfonilo en el átomo de nitrógeno del anillo piperidínico

El compuesto derivado de pirrolidina que tiene el anillo piperidínico sustituido
por el sustituyente excepto el grupo sulfonilo se describe en la WO 02/30890. Sin
embargo, el anillo pirrolidínico de este compuesto no está sustituido por un átomo de
15 flúor, comparado con el Compuesto (1) del presente compuesto.

En la Patente de los Estados Unidos 6.172 081, se describe un inhibidor de
DPP-IV que tiene una estructura derivada de tetrahydroisoquinolina y pirrolidina. Este
compuesto es, obviamente, diferente del Compuesto (2) que tiene estructura de
tetrahydroquinolina.

20 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la situación anterior, los inventores de esta invención descubrieron que el
compuesto de esta invención (en especial, el compuesto que tiene estructura de
azabíciclo específica) tiene la actividad destacada de inhibir DPP-IV, y los inventores
completaron esta invención.

De acuerdo con lo expresado, esta invención se refiere un inhibidor de DPP-IV. Más particularmente, esta invención se refiere a un inhibidor de DPP-IV útil para tratar o prevenir afecciones mediadas por DPP-IV, más particularmente útiles para tratar o prevenir la tolerancia alterada a la glucosa, la glucosuria, la hiperlipidemia, la acidosis metabólica, la diabetes mellitus (IDDM y NIDDM), neuropatía diabética, nefropatía y enfermedades secundarias en mamíferos causadas por la diabetes mellitus.

Es decir, uno de los objetivos de esta invención es proporcionar un nuevo compuesto y una de sus sales aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de los cuales la actividad de inhibir DPP-IV está mejorada en forma notable frente a los compuestos conocidos.

Otro objetivo de esta invención es proporcionar un medicamento y una composición farmacéutica que contiene el compuesto y/o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico como componente activo

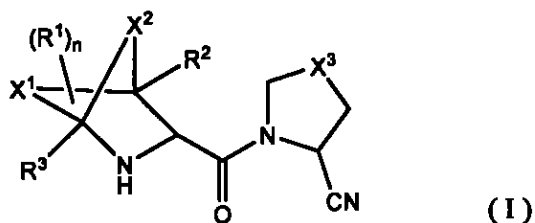
Un objetivo adicional de esta invención es proporcionar un inhibidor de DPP-IV y un método para inhibir DPP-IV que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto y/o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico

Un objetivo adicional de esta invención es proporcionar un uso del compuesto y su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico como medicamentos.

Un objetivo adicional de esta invención es proporcionar el compuesto y su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico que son útiles para la fabricación de medicamentos para tratar o prevenir afecciones mediadas por la inhibición de DPP-IV, más particularmente útiles para tratar o prevenir la tolerancia alterada a la glucosa, glucosuria, hiperlipidemia, la acidosis metabólica, la diabetes mellitus (IDDM y NIDDM), neuropatía diabética, nefropatía y enfermedades secundarias en mamíferos causadas por la diabetes mellitus, en especial NIDDM.

Un objetivo adicional de esta invención es proporcionar el envase comercial que comprende la composición farmacéutica que contiene el nuevo compuesto

La presente invención se refiere al siguiente compuesto de fórmula (1) o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico



[en el cual

X¹ y X² son cada uno en forma independiente alquileo inferior;

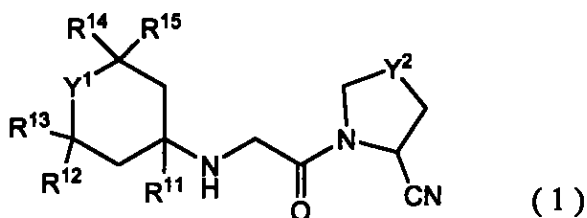
X³ es =CH₂, =CHF o =CF₂,

R¹ es un sustituyente;

R² y R³ son, en forma independiente, H o alquilo inferior;

n es 0, 1, 2, 3 o 4.]

La presente invención se refiere, además, al siguiente compuesto que tiene la fórmula (1) o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico:



[en el cual

Y¹ es -O-, -S- o =NR¹⁴;

Y² es =CHF o =CF₂;

R¹¹ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por hidroxilo,

R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son, en forma independiente, H, alquilo inferior o R¹³ y R¹⁵

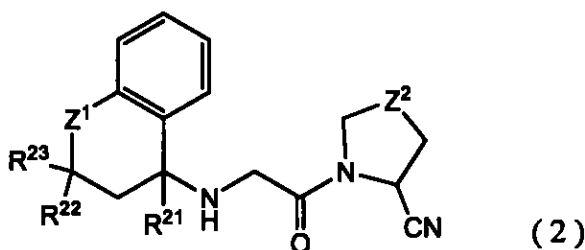
pueden estar conectados para formar un alquileo inferior;

R¹⁶ es alquilo inferior, heteroarilo (sustituido en forma opcional por el

sustituyente (i)) o alquilsulfonilo [inferior de cadena recta];

El sustituyente (i) se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, carboxi, hidroxí, ciano y halógeno.]

Además, la presente invención se refiere al siguiente compuesto que tiene la fórmula (2) o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico:



[en el cual

Z^1 es $-O-$, $-S-$ o $=NR^{24}$;

Z^2 es $=CH_2$, $=CHF$ o $=CF_2$;

R^{21} es H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por hidroxí;

R^{22} y R^{23} son, en forma independiente, H, alquilo inferior,

R^{24} es alquilo inferior, heteroarilo (sustituido en forma opcional por el sustituyente (ii)) o alquilsulfonilo [inferior de cadena recta],

el anillo bencénico puede estar sustituido en forma opcional por el sustituyente (ii);

el sustituyente (ii) se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, carboxi, hidroxí, ciano y halógeno.]

En la descripción anterior y en la que sigue de la presente memoria descriptiva, los ejemplos apropiados de las diferentes definiciones que se incluirán dentro del alcance de la invención se explican en detalle a continuación

El término "inferior" pretende referirse a un grupo que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono, salvo que se indique lo contrario.

Por lo tanto, el "alquilenio inferior" se refiere a un grupo divalente

hidrocarbonado alifático de cadena ramificada tal como metileno, metilmetileno, etilmetileno, isopropilmetileno, isobutilmetileno, ter-butilmetileno, dimetilmetileno, isopropilmetilmetileno, etileno, metiletileno, etiletileno isopropiletileno, isobutiletileno, ter-butiletileno, 1,1-dimetilmetileno, 1,2-dimetilmetileno, propileno, metilpropileno, etilpropileno, isopropilpropileno, y similares. Con preferencia es alquileno (C1-4), con mayor preferencia alquileno (C1-C3), con mayor preferencia alquileno (C1-2), con la mayor preferencia metileno o etileno. Con preferencia, en la definición de X¹ y X², el alquileno inferior es metileno o etileno que puede estar sustituido por alquilo (C1-C4).

El "alquilo inferior" se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, y similares. Con preferencia es alquilo (C1-C4), con mayor preferencia alquilo (C1-C2), con la mayor preferencia metilo.

El "alquenilo (inferior)" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático de cadena recta o ramificada que tiene más de un enlace doble entre dos átomos de carbono, tal como vinilo, 1-metilvinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, pentenilo, hexenilo, y similares. Es, con preferencia, alquenilo (C2-C5), con mayor preferencia alquenilo (C2-C5), con la mayor preferencia 2-propenilo (alilo).

El "arilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático, tal como fenilo, naftilo, indenilo, y similares, y con preferencia es arilo (C6-C10), con mayor preferencia fenilo.

Por lo tanto, el "ariloxi" se refiere un grupo oxi sustituido con el arilo anterior, e incluye feniloxi, naftiloxi, indeniloxi, y similares, y con preferencia es feniloxi.

El "heteroarilo" se refiere un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno y azufre. El "heteroarilo" puede incluir un grupo heteroarilo de 5 miembros tal como

pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazol, o similares, un grupo heteroarilo de 6 miembros tal como piridinilo, pirazililo, pirimidinilo, piridazinilo o similares. Con preferencia es heteroarilo que contiene nitrógeno, con mayor preferencia tiadiazol o piridinilo, con la mayor preferencia piridinilo. El "heteroariloxi" se refiere a un grupo oxi sustituido por dicho grupo heteroarilo.

El "alcanoilo inferior" se refiere a un grupo formilo y carbonil alquilo inferior tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, y similares. Con preferencia es alcanoilo (C7-C4) (incluyendo formilo), con mayor preferencia alcanoilo (C1-C2), con la mayor preferencia acetilo.

El "(alquil inferior)sulfonilo", "arilsulfonilo", "heteroarilsulfonilo" se refiere a un grupo sulfonilo sustituido con el alquilo, arilo, heteroarilo inferior anteriores, respectivamente.

El "alcoxi (inferior)" se refiere a un grupo oxi hidrocarbonado alifático de cadena recta o ramificada, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, pentoxi, hexoxi, y similares. Con preferencia es alcoxi (C1-C4), con mayor preferencia alcoxi (C1-C2).

El "aril(alquil inferior)oxi" se refiere al grupo "alcoxi inferior" mencionado anteriormente sustituido por un grupo arilo, e incluye benciloxi, 1-feniletoxi, 2-feniletoxi, 3-fenilpropoxi, 4-fenilbutoxi, naftilmetoxi, 2-naftiletoxi y similares. Con preferencia es fenil(alquilo inferior)oxi, con mayor preferencia fenil[alquil (C1-C4)]oxi 1, con mayor preferencia fenil[alquil (C1-C2)]oxi, con la mayor preferencia benciloxi.

El "heteroaril(alquil inferior)oxi" se refiere al grupo "alcoxi inferior" mencionado con anterioridad sustituido por un grupo heteroarilo. Con preferencia es heteroaril[alquil (C1-C4)]oxi, con mayor preferencia heteroaril[alquil (C1-C2)]oxi, con mayor preferencia (heteroarilo que contiene nitrógeno) [alquil (C1-C2)]oxi, con la

mayor preferencia piridinilmetiloxi.

El "heterociclilo saturado" se refiere a un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. El "heterociclilo saturado" puede estar sustituido con un sustituyente general tal como alquilo inferior. El "heterociclilo saturado" puede incluir un grupo heterociclilo saturado de 5 miembros tal como pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, tiazolidilo, isotiazolidilo, o similares, y un grupo heterociclilo saturado de 6 miembros tal como piperidilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pentametilen sulfuro, morfolinilo o similares. Con preferencia es heterociclilo saturado que contiene nitrógeno.

El "halógeno" puede incluir un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, con mayor preferencia un átomo de flúor o un átomo de cloro, con la mayor preferencia un átomo de flúor

El "(alquil inferior)amino" se refiere a un grupo amino sustituido por el grupo alquilo inferior anterior, tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, ter-butilamino, pentilamino, hexilamino y similares. Con preferencia es [(alquil C1-C4)]amino, con mayor preferencia [(alquil C1-C2)]amino

El di (alquil inferior) amino" se refiere a un grupo amino sustituido por el mismo grupo alquilo inferior anterior o dos diferentes, tales como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, dipentilamino, dihexilamino, etilmetilamino, metilpropilamino, butilmetilamino, etilpropilamino, butil etil amino y similares, y con preferencia es di[alquil (C1-C4)]amino, con mayor preferencia di[alquil (C1-C2)]amino, con la mayor preferencia dimetilamino.

El "arilamino" se refiere un grupo amino sustituido con el arilo anterior, e incluye fenilamino, naftilamino, indenilamino y similares, y con preferencia es fenilamino.

El "heteroarilamino" se refiere un grupo amino sustituido por dicho grupo heteroarilo.

El "(alquilo inferior)halogenado" se refiere al alquilo inferior anterior sustituido por un átomo de halógeno, tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, trifluorometilo, triclorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroetilo, fluoropropilo, fluorobutilo, fluorohexilo y similares. Con preferencia es [alquilo (C1-C4)] halogenado, con mayor preferencia [alquilo (C1-C2)]halogenado, con mayor preferencia [alquilo (C1-C4)]fluorado, con mayor preferencia [alquilo (C1-C2)]fluorado, con la mayor preferencia trifluorometilo.

El "(alquil inferior)sulfonilamino", "[alquil inferior)]sulfonilamino halogenado", "arilsulfonilamino", "heteroarilsulfonilamino", "di(alquil inferior)aminosulfonilamino" se refiere a un grupo sulfonilamino sustituido con el alquilo inferior anterior, [(alquilo inferior) halogenado, arilo, heteroarilo, di(alquil inferior)amino, respectivamente.

El "(alcanoil inferior)amino" se refiere a un grupo amino sustituido con el alcanollo inferior anterior

El "alquilo inferior sustituido por hidroxí" se refiere al grupo alquilo inferior mencionado con anterioridad sustituido por hidroxí, tal como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxisobutilo, hidroxietilo, hidroxisobutilo, (hidroxí)terbutilo, y similares, y con preferencia es alquilo (C1-C4) sustituido por hidroxí, con mayor preferencia alquilo (C1-C2) sustituido por hidroxí, con la mayor preferencia hidroximetilo.

El "[alquil inferior de cadena recta]sulfonilo" en la definición de R¹⁶ o R²⁴ se ejemplifica con metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo y similares, y con preferencia es metilsulfonilo o etilsulfonilo, con la mayor preferencia metilsulfonilo.

El "sustituyente" en la definición del Compuesto (1) no está limitado pero

significa un sustituyente general. El "sustituyente" puede ejemplificarse por:

(a) R^4O- en el cual R^4 es H, alquilo inferior sustituido en forma opcional con el sustituyente α , alquenilo inferior, arilo sustituido en forma opcional con el sustituyente α , o heteroarilo sustituido en forma opcional con el sustituyente α ;

5 (b) R^5R^6N- en el cual R^5 y R^6 son, cada uno en forma independiente, H, alquilo inferior, alcanoilo inferior, (alquil inferior)sulfonilo, arilsulfonilo sustituido en forma opcional con el sustituyente α , o heteroarilsulfonilo sustituido en forma opcional con el sustituyente α ;

10 (c) $R^7N=$ en el cual R^7 es H, hidroxí, alcoxi inferior, aril(alquil inferior)oxi sustituido en forma opcional con el sustituyente α en el grupo arilo, o heteroaril(alquilo inferior)oxi sustituido en forma opcional con el sustituyente α en el grupo heteroarilo,

(d) heterociclilo saturado,

(e) carboxi;

(f) ácido sulfónico;

15 (g) halógeno, y

(h) oxo.

El sustituyente α anterior tampoco está limitado, pero significa un sustituyente general. El "sustituyente α " puede seleccionarse del grupo formado por alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, ariloxi sustituido en forma opcional con el sustituyente β , heteroariloxi sustituido en forma opcional con el sustituyente β , amino, (alquil inferior)amino, di(alquil inferior)amino, arilamino sustituido en forma opcional con el sustituyente β en el grupo arilo, heteroarilamino sustituido en forma opcional con el sustituyente β en el grupo heteroarilo, (alquil inferior)sulfonilamino, [(alquil inferior) halogenado]sulfonilamino, arilsulfonilamino sustituido en forma opcional con el sustituyente β en el grupo arilo, heteroarilsulfonilamino sustituido en forma opcional con el sustituyente β en el grupo heteroarilo, di(alquil inferior)aminosulfonilamino,

oxo, imino, hidroximino, (alquil inferior)sulfonilo, arilsulfonilo sustituido en forma opcional con el sustituyente β , heteroarilsulfonilo sustituido en forma opcional con el sustituyente β , alcanolio inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi.

5 El sustituyente β anterior tampoco está limitado, pero significa un sustituyente general El "sustituyente β " puede seleccionarse del grupo formado por alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di(alquil inferior)amino, (alcanol inferior)amino, halógeno, ciano, nitro y carboxi.

10 El número de sustituyentes α y β puede ser dos o más si es factible. En el caso que el número de sustituyentes α o β sea plural, pueden ser idénticos o diferentes entre sí. Por ejemplo, el alquilo inferior sustituido en forma opcional con el sustituyente α en la definición de R^4 incluye alquilo inferior sustituido con carbamilo que además puede estar sustituido con un grupo tal como sulfonilo, dos o más hidroxis y alcóxicarbonilo.

15 Desde otro punto de vista, se prefiere un grupo hidrofílico como "sustituyente" en la definición del Compuesto (1) El "grupo hidrofílico" se refiere a un grupo polar que tiene una fuerte afinidad por el agua y un grupo general sustituido por dicho grupo polar. El "grupo hidrofílico" puede ejemplificarse mediante hidroxil, amino, carboxil, ácido sulfónico, imino y alcoxi inferior sustituido por un grupo tal como hidroxil o similares.

20 "R¹" en el Compuesto (1) puede estar ubicado en el resto azabíclico directamente o en el grupo alquilo de X¹, X², R² o R³, con preferencia está ubicado directamente en el resto azabíclico. En caso que el número de R¹ sea plural (n es 2, 3 o 4), los R¹s pueden ser idénticos o diferentes entre sí

25 El "heteroarilo" en la definición de R¹⁶ y R²⁴ en el Compuesto (1) y (2) puede estar sustituido por el sustituyente (i) y (ii), respectivamente El número de sustituyentes depende de la clase de heteroarilo y es con preferencia de 1 a 3, con

mayor preferencia 1 o 2, con la mayor preferencia 1. En caso que el número de sustituyentes (i) o (ii) sea plural, pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El Compuesto (I), (1) y (2) pueden contener uno o más centros asimétricos y de este modo pueden existir como enantiómeros o diasterosiómeros. Esta invención incluye tanto mezclas como isómeros individuales Sin embargo, en la posición 2 del resto 2-cianopirrolidina (la posición sustituida con un grupo ciano), se prefiere más el isómero (2S).

Los compuestos de fórmula (I), (1) y (2) pueden existir, además, en formas tautoméricas y esta invención incluye tanto las mezclas como los tautómeros individuales separados.

El Compuesto (I), (1), (2) y sus sales pueden encontrarse en forma de solvato tal como hidrato, que se incluye dentro del alcance de la presente invención

Se incluyen además dentro del alcance de esta invención los derivados radiomarcados del Compuesto (I), (1) y (2) que son apropiados para estudios biológicos.

En el alcance de la presente invención, se incluye el profármaco del Compuesto (I), (1) y (2), profármaco que es capaz de sufrir conversión metabólica al Compuesto (I), (1) y (2) luego de su administración en el cuerpo. Además, en el alcance de la presente invención, se incluyen los metabolitos del Compuesto (I), (1) y (2), metabolitos que son terapéuticamente activos en el tratamiento de la afección médica tratada

Los compuestos de esta invención pueden convertirse en una sal de acuerdo con un método convencional. Las sales apropiadas de los compuestos (I), (1) y (2) son sales no tóxicas aceptables desde el punto de vista farmacéutico e incluyen una sal de ácido orgánico (por ej. acetato, maleato, tartrato, metansulfonato, bencensulfonato, formiato, toluensulfonato, trifluoroacetato o similares), una sal de

ácido inorgánico (por ej., clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato o similares), una sal con un aminoácido (por ej., aspartato, glutamato o similares) o similares

En cada definición del Compuesto (1), con preferencia:

- (1) X^1 y X^2 es, cada uno en forma independiente, alquileo (C1-C4);
- 5 (2) X^1 y X^2 es, cada uno en forma independiente, alquileo (C1-C3);
- (3) X^1 y X^1 es, cada uno en forma independiente, alquileo (C1-C2);
- (4) X^1 es metileno;
- (5) X^1 es etileno,
- (6) X^2 es metileno;
- 10 (7) X^2 es etileno,
- (8) X^3 es $=CH_2$ o $=CHF$;
- (9) X^3 es $=CH_2$,
- (10) R^1 grupo hidrofílico;
- (11) R^1 se selecciona del grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior sustituido en
15 forma opcional con hidroxilo(s), alquilenilo inferior, amino sustituido en forma opcional
con alcanoilo inferior, halógeno, oxo, imino e hidroxilimino;
- (12) R^1 se selecciona del grupo formado por hidroxilo, amino y halógeno;
- (13) R^1 se selecciona del grupo formado por hidroxilo, amino, (alquil inferior)amino y
di(alquil inferior)amino;
- 20 (14) R^1 es hidroxilo;
- (15) R^1 es amino, (alquil inferior)amino o di(alquil inferior)amino;
- (16) R^1 es amino, [alquil (C1-C2)]amino o di[alquil (C1-C2)]amino;
- (17) R^1 es R^4O^- en el cual R^4 es alquilo inferior sustituido, en forma opcional, con el
sustituyente α , arilo sustituido en forma opcional con el sustituyente α , o heteroarilo
25 sustituido en forma opcional con el sustituyente α ; el mencionado sustituyente se
selecciona del grupo formado por hidroxilo, arilamino, heteroarilamino,

arilsulfonilamino, heteroaril-sulfonilamino, oxo, imino, hidroxiimino, alcanoilo inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi;

(18) R^1 es alcoxi inferior sustituido en forma opcional con un sustituyente α , el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por hidroxil, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di(alquil inferior)amino, (alquil inferior)sulfonilamino, [(alquil inferior)halogenado]sulfonilamino, di(alquil inferior)aminosulfonilamino, oxo, imino, hidroxiimino y carboxi,

(19) R^1 se selecciona del grupo formado por alcoxi inferior sustituido en forma opcional con el sustituyente α , el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por aril(alquilo inferior)oxil sustituido en forma opcional con un sustituyente β , heteroarilamino sustituido en forma opcional con un sustituyente β , heteroarilsulfonilamino sustituido en forma opcional con un sustituyente β , oxo y arilsulfonilo sustituido en forma opcional con un sustituyente β , el mencionado sustituyente β se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, amino, (alcanoil inferior)amino, halógeno, ciano, nitro y carboxi,

(20) R^1 es alcoxi inferior sustituido en forma opcional con un sustituyente α , el sustituyente α se selecciona del grupo formado por heteroarilamino sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo heteroarilo, heteroarilsulfonilamino sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo heteroarilo y oxo, el mencionado sustituyente β se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di(alquil inferior)amino, alcanoilo inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi.

(21) R^1 se selecciona del grupo formado por ariloxil sustituido en forma opcional con un sustituyente α , heteroariloxil sustituido en forma opcional con un sustituyente α y heterociclilo saturado; el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di(alquil

inferior)amino, alcanóilo inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi;

(22) R^1 se selecciona del grupo formado por ariloxi sustituido en forma opcional con un sustituyente α , y heteroariloxi sustituido en forma opcional con un sustituyente α ; el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di (alquil inferior)amino, alcanollo inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi,

(23) R^1 es R^5R^6N- en el cual R^5 y R^6 es, cada uno en forma independiente, (alquil inferior)sulfonilo, arilsulfonilo sustituido en forma opcional con un sustituyente α , o heteroarilsulfonilo sustituido en forma opcional con un sustituyente α , el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di(alquil inferior)amino, alcanóilo inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi,

(24) R^1 es $R^7N=$ en el cual R^7 es H, hidroxí, alcoxi inferior o aril(alquil inferior)oxi sustituido en forma opcional con un sustituyente α en el grupo arilo; el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di(alquil inferior)amino, alcanollo inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi;

(25) R^1 se selecciona del grupo formado por alcoxi inferior, amino e imino, el mencionado alcoxi inferior, amino e imino sustituido en forma opcional con un sustituyente α , el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por hidroxí, ariloxi sustituido en forma opcional con un sustituyente β , heteroariloxi sustituido en forma opcional con un sustituyente β , aril(alquil inferior)oxi sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo arilo, arilamino sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo arilo, heteroarilamino sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo heteroarilo, arilsulfonilamino sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo arilo, heteroarilsulfonilamino

sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo heteroarilo, oxo, imino, hidroxilimino, arilsulfonilo sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo arilo, heteroarilsulfonilo sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo heteroarilo, alcanoilo inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi; el mencionado
5 sustituyente β se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di(alquil amino)amino, (alcanoil inferior)amino, halógeno, ciano, nitro y carboxi,

(26) R^1 se selecciona del grupo formado por alcoxi inferior, amino e imino, el mencionado alcoxi inferior, amino e imino sustituido en forma opcional con un
10 sustituyente α ; el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por aril(alquil inferior)oxi, heteroarilamino, heteroarilsulfonilamino, oxo, arilsulfonilo, el mencionado aril(alquil inferior)oxi, heteroarilamino, heteroarilsulfonilamino y arilsulfonilo pueden tener un sustituyente β en el grupo arilo o heteroarilo, dicho sustituyente β se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxil, alcoxi
15 inferior, amino, (alcanoil inferior)amino, halógeno, ciano, nitro y carboxi,

(27) R^2 y R^3 es, cada uno en forma independiente, H o alquilo (C1-C4);

(28) R^2 y R^3 es, cada uno en forma independiente, H o alquilo (C1-C2);

(29) R^2 y R^3 son H;

(30) R^2 es H o alquilo (C1-C4);

20 (31) R^2 es H;

(32) R^2 es alquilo (C1-C2);

(33) R^2 es metilo;

(34) R^3 es H o alquilo (C1-C4);

(35) R^3 es H,

25 (36) R^3 es metilo;

(37) R^3 es isopropilo,

(38) R es 1, 2, 3 o 4;

(39) n es 1 o 2;

(40) n es 1;

(41) n es 2

5 El Compuesto (1) se selecciona, con preferencia, de:

(2S)-1-(((1S,3S,4S,5S,6R)-5,6-dihidroxi-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-carbonil)-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato;

(2S)-1-(((1S,3S,4S,5R)-5-Hidroxi-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-carbonil)-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato,

10 (2S)-1-(((1R,3S,4S,6R)-6-Hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-carbonil) 2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato;

(2S)-1-(((1R,3S,4S,6S)-6-Hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-carbonil)-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato;

15 (2S)-1-(((1R,3S,4S,6R)-6-(2-Hidroxietoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)carbonil)-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato;

(2S)-1-(((1R,3S,4S,6R)-6-Hidroxiimino-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-carbonil)-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato;

N-(((1R,3S,4S,5R)-3-(((2S)-2-Ciano-1-pirrolidinil)carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)acetamida, clorhidrato;

20 (2S)-1-(((1R,3S,5R,6R)-6-Amino-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)carbonil)-2-pirrolidincarbonitrilo, diclorhidrato;

(2S)-1-(((1R,4R,5R,7S)-4-Hidroxi-6-azabicyclo[3.2.1]oct-7-il)carbonil)-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato.

En cada una de las definiciones del compuesto de fórmula (I), con preferencia:

25 (42) Y¹ es -O-,

(43) Y¹ es -S-;

(44) Y^1 es $-NR^{16}$;

(45) Y^1 es $=CHF$;

(46) R^{11} es alquilo (C1-C4);

(47) R^{11} es alquilo (C1-C4) sustituido por hidroxí;

5 (48) R^{11} es hidroximetilo;

(49) R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son, en forma independiente, H o metilo;

(50) R^{12} y R^{13} son, en forma independiente H o metilo, y R^{13} y R^{14} pueden estar conectados para formar alquileo (C1-C4);

10 (51) R^{12} y R^{16} son, en forma independiente H o metilo, y R^{13} y R^{14} pueden estar conectados juntos para formar etileno,

(52) R^{16} es alquilo (C1-C4),

(53) R^{16} es heteroarilo (sustituido en forma opcional por el sustituyente (i));

(54) R^{16} es heteroarilo;

15 (55) R^{16} es heteroarilo que contiene nitrógeno (sustituido en forma opcional por el sustituyente (i));

(56) R^{16} es heteroarilo que contiene nitrógeno,

(57) R^{16} es [alquil (C1-C2)]sulfonilo;

(58) el sustituyente (i) se selecciona del grupo formado por alcoxi inferior, amino e hidroxí;

20 (59) el sustituyente (i) se selecciona del grupo formado por carboxi, ciano y halógeno;

(60) el sustituyente (i) es ciano o halógeno;

(61) el sustituyente (i) es(son) ciano.

En cada una de las definiciones del compuesto de fórmula (2), con preferencia:

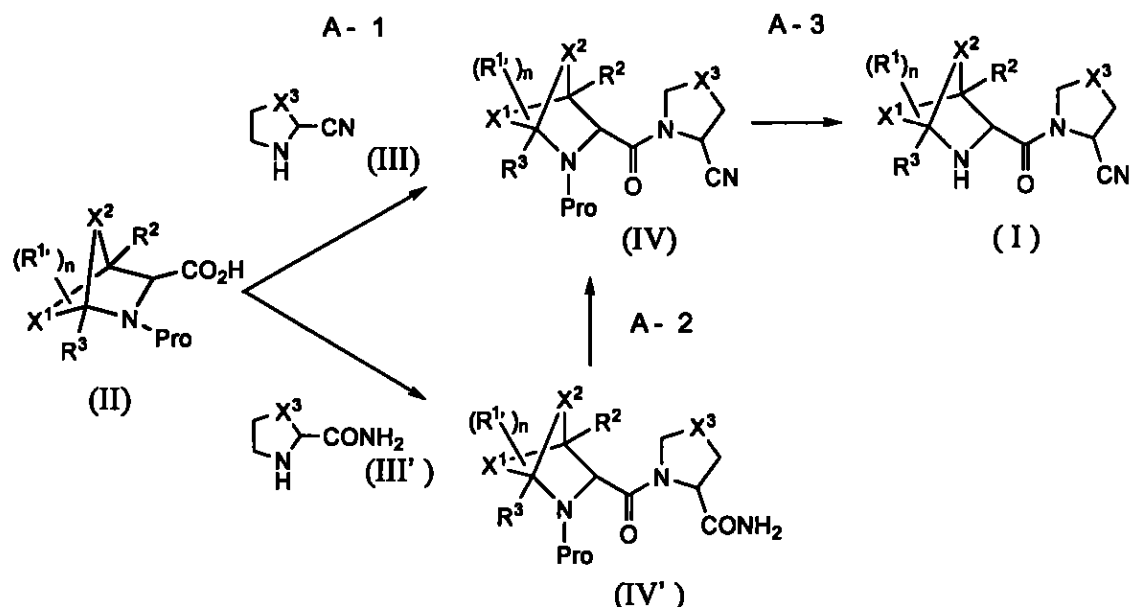
25 (62) Z^1 es $-O-$;

(63) Z^1 es $-S-$,

- (64) Z^1 es $=NR^{14}$,
- (65) Z^2 es $=CH_2$ o $=CHF$;
- (66) Z^2 es $=CHF$;
- (67) R^{21} es H;
- 5 (68) R^{21} es alquilo (C1-C4);
- (69) R^{21} es alquilo (C1-C4) sustituido por hidroxil;
- (70) R^{21} es hidroximetilo,
- (71) R^{22} y R^{23} son, en forma independiente H o metilo;
- (72) R^{22} y R^{23} son H,
- 10 (73) R^{24} es alquilo (C1-C4);
- (74) R^{24} es heteroarilo (sustituido en forma opcional por el sustituyente (i));
- (75) R^{24} es heteroarilo;
- (76) R^{24} es heteroarilo que contiene nitrógeno,
- (77) R^{24} es [alquil (C1-C2)]sulfonilo,
- 15 (78) el sustituyente (ii) se selecciona del grupo formado por alcoxi inferior, amino e hidroxil;
- (79) el sustituyente (ii) se selecciona del grupo formado por carboxil, ciano y halógeno;
- (80) el sustituyente (ii) es ciano o halógeno;
- 20 (81) el sustituyente (ii) es ciano.

El Compuesto (I) de la presente invención puede prepararse de acuerdo con el siguiente Proceso A:

Proceso A



En la fórmula anterior, R^1 a R^2 , X^1 a X^3 y n representan los mismos significados que los definidos con anterioridad. " R^{14} " representa R^1 protegido para no inhibir esta reacción, si es necesario. "Pro" representa un grupo protector del grupo amino.

El Proceso A es el proceso para preparar el compuesto (I).

Proceso A-1

Este proceso se lleva a cabo haciendo reaccionar el Compuesto ácido carboxílico (II) con el compuesto pirrolidínico (III) o (III') en presencia de catalizador en solvente.

El Compuesto (II) puede adquirirse si es comercial, o sintetizarse de acuerdo con los Procesos B a E mencionados más adelante u otros métodos generales obvios para la persona con experiencia en la química orgánica a partir de compuestos comerciales. El Compuesto (III) y (III') pueden adquirirse si es comercial o sintetizarse por métodos generales obvios para la persona con experiencia en la química orgánica a partir de compuestos comerciales, ya que la estructura del Compuesto (III) y (III') es relativamente simple

En este proceso, puede emplearse una reacción general formadora de amidas

tal como la reacción que utiliza agentes condensantes. El agente condensante que puede usarse en este proceso no se limita particularmente en tanto acelere la formación del enlace amida y puede incluir compuestos de carbodiimida tales como dicitclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropil-carbodiimida (DIPCI), carbodiimida soluble en agua (WSCD) tal como la 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida.

En este caso, generalmente se usa un aditivo. El aditivo que puede emplearse en este proceso no se limita particularmente en tanto pueda hacer que principalmente los grupos carboxilo del Compuesto (II) activen o supriman la racemización, y puede incluir 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazol (HOObt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt).

El solvente que puede emplearse en este proceso no se limita particularmente en tanto sea inactivo en esta reacción y puede incluir amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida o alcoholes tales como metanol y etanol.

Este proceso se lleva a cabo, en general, agregando el Compuesto (III) o (III') y base, a la solución del Compuesto (II), agente condensante y aditivo.

La base que puede emplearse en este paso puede incluir aminas orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina (DIEA).

La temperatura en ese momento depende del material de partida, del solvente, o similares, y usualmente es la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción luego del agregado depende del material de partida, del solvente, o similares, y usualmente es desde 1 hora hasta 24 horas.

Luego de la reacción, se desactiva la mezcla con agua, y se extrae con solvente orgánico insoluble en agua tal como acetato de etilo, cloroformo, o similares. Se lava la fase orgánica con un sistema acuoso tal como ácido clorhídrico, NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera o similares. Se seca la fase orgánica lavada sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio, y se evapora al vacío. Se purifica el compuesto

buscado por un método convencional tal como cromatografía en gel de sílice para obtener el Compuesto (IV) o (IV').

Proceso A-2

Luego, el grupo carbamollo del Compuesto (IV') se transforma en grupo ciano
5 para sintetizar el Compuesto (IV), si es necesario.

En este Proceso A-2, pueden adoptarse algunas reacciones de deshidratación generales. Por ejemplo, se hacen reaccionar un anhídrido de ácido tal como el anhídrido trifluoroacético y una amina orgánica con el Compuesto (IV') en solvente.

La amina orgánica que puede emplearse en este proceso puede incluir piridina,
10 trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina

El solvente que puede emplearse en este proceso no se limita particularmente en tanto sea inactivo en esta reacción, y puede incluir un éter tal como dietiléter, tetrahidrofurano y dioxano.

Este Proceso A-2 se lleva a cabo, en general, agregando la amina orgánica y el
15 anhídrido de ácido a la solución del Compuesto (IV'). Cuando se agregaron la amina orgánica y el anhídrido de ácido, la temperatura es con preferencia -10°C a 20°C Sin embargo, luego del agregado, la temperatura puede elevarse hasta la temperatura ambiente El tiempo de reacción luego del agregado depende del material de partida, del solvente, o similares, y usualmente es desde 1 hora hasta 12 horas.

Luego de la reacción, se alcaliniza la mezcla con una base tal como NaHCO_3
20 acuoso saturado, y se concentra al vacío. Se diluye el residuo con H_2O , se extrae la mezcla con un solvente orgánico insoluble en agua tal como acetato de etilo, cloroformo o similares Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio, y se evapora al vacío. Se purifica el compuesto buscado por un
25 método convencional tal como recristalización para obtener el Compuesto (IV)

Proces A-3

Finalmente, en caso que "Pro" sea el grupo protector del grupo amino, el Compuesto (IV) se desprotege para dar el Compuesto (I)

Respecto del grupo protector del Compuesto (IV), los tipos generales y las condiciones de la reacción de ruptura pueden obtenerse en [PROTECTIVE
5 GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS Second Edition] T. W. Green y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, INC. (cuyos contenidos se incorporan aquí a modo de referencia).

Por ejemplo, en el caso que "Pro" sea carbamato, tal como ter-butoxicarbonilo o metoxycarbonilo, la reacción de ruptura se lleva a cabo en condiciones ácidas.

10 El solvente que puede emplearse en este caso no se limita particularmente en tanto sea inactivo en esta reacción y puede incluir un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano o cloroformo

El reactivo para acidificar no se limita particularmente en tanto acelere la reacción de ruptura y puede incluir solución de cloruro de hidrógeno en solvente tal
15 como solución 4N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano

Este proceso se lleva a cabo, en general, agregando el reactivo para acidificar gota a gota a la solución del Compuesto (IV). La temperatura en ese momento depende del material de partida, del solvente o similares, y usualmente es desde -
10°C hasta 30°C, con preferencia temperatura ambiente

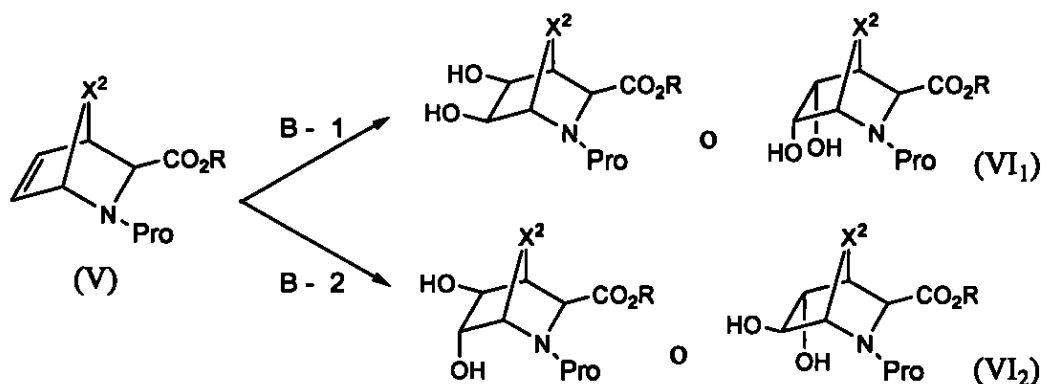
20 El tiempo de reacción luego del agregado del reactivo para acidificar depende del material de partida, del solvente o similares, y usualmente es desde 10 minutos a 2 horas.

Luego de la reacción, se elimina el solvente orgánico, y el Compuesto (II) buscado puede obtenerse a través de un método de purificación convencional tal
25 como cromatografía en capa delgada, cromatografía en columna de gel de sílice o similares. Luego de la reacción del Proceso A-3, el residuo sólo puede lavarse con

un solvente que no disuelva el Compuesto buscado (I) para eliminar el exceso de ácido.

El agregado de dos grupos hidroxilo al resto azabíciclo puede llevarse a cabo según el siguiente Proceso B, siempre que los siguientes esquemas sean ejemplos típicos y puedan aplicarse a la producción del Compuesto (II).

Proceso B



En la fórmula anterior, X^2 y "Pro" representan los mismos significados que los definidos con anterioridad. "R" representa alquilo inferior tal como metilo o etilo.

El Proceso B es el proceso para agregar dos grupos hidroxilo al enlace doble del resto azabíciclo. Siempre que en el resto azabíciclo exista enlace doble, puede aplicarse esta reacción.

El Compuesto (V) puede adquirirse si es comercial, o sintetizarse mediante otros métodos generales obvios para la persona con experiencia en química orgánica a partir de compuestos comerciales.

Proceso B-1

El Proceso B-1 (adición syn) puede llevarse a cabo agregando una solución de tetróxido de osmio (OsO_4) a la solución del Compuesto (V). Este tetróxido de osmio produce la adición syn del lado menos impedido del enlace doble del Compuesto (V), para dar el compuesto dihidroxilado

Como solvente para la solución de tetróxido de osmio, puede emplearse agua. El solvente que puede emplearse para la solución del Compuesto (V) en este proceso no se limita en forma particular en tanto sea inactivo en esta reacción, y puede incluir agua, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, alcoholes tales como metanol y etanol, y un solvente mezcla de los anteriores.

Para reducir la cantidad de tetróxido de osmio costoso, puede agregarse N-óxido de morfolina, N-metilmorfolin-N-óxido o similares a la solución del Compuesto (V).

La temperatura en ese momento depende del material de partida, del solvente, o similares, y usualmente es la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción luego del agregado depende del material de partida, del solvente, o similares, y usualmente es desde 12 horas hasta 50 días.

Luego de la reacción, se agrega un agente de descomposición tal como tiosulfato de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) o sulfito de sodio (Na_2SO_3) para dar el Compuesto dihidroxilado (VI_1) por descomposición del Compuesto (V) y el tetróxido de osmio.

Luego del agregado del agente de descomposición, se elimina por filtración el residuo insoluble. El filtrado obtenido se evapora, luego se agrega agua acidulada tal como ácido sulfúrico. Se extrae la mezcla con un solvente orgánico insoluble en agua tal como acetato de etilo, cloroformo, o similares. y se lava la fase orgánica con agua, salmuera, o similares. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio, y se evapora al vacío. El compuesto buscado se purifica por un método convencional tal como cromatografía en gel de sílice para obtener el Compuesto (VI_1).

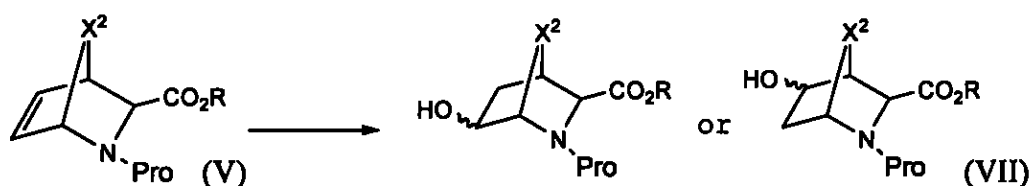
Proceso B-2

En el caso del Proceso B-2 (adición anti), se usan H_2O y ácido (tal como ácido fórmico). Es decir, primero, se sintetiza un epóxido a partir del Compuesto (V) y

H₂O₂, y luego tiene lugar una reacción Sn2 para dar el Compuesto dihidroxilado (VI₂). Por lo tanto, la selectividad de la posición y la estereoselectividad del grupo hidroxilo dependen principalmente de las circunstancias que rodean al enlace doble C-C del Compuesto (V).

5 Cuando se introduce un grupo hidroxilo, el Compuesto (VII) puede producirse siguiendo el Proceso C.

Proceso C



10 En la fórmula anterior, X², R y "Pro" representan los mismos significados que los definidos con anterioridad.

El Proceso C es el proceso para adicionar un grupo hidroxilo al enlace doble del resto azabíciclo. Siempre que se encuentre el enlace doble en el resto azabíciclo, puede aplicarse esta reacción

15 El Proceso C puede llevarse a cabo en general agregando una solución de complejo borano-tetrahidrofurano (BH₃-THF) a la solución del Compuesto (V) bajo atmósfera de N₂, y luego solución acuosa alcalina de H₂O₂. En este proceso C, la selectividad de posición y la estereoselectividad del grupo hidroxilo dependen principalmente de las circunstancias que rodean al enlace doble C-C del Compuesto (V).

20 Como solvente para la solución del Compuesto (V), puede emplearse con preferencia tetrahidrofurano. La base para alcalinizar la solución de H₂O₂ puede incluir hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

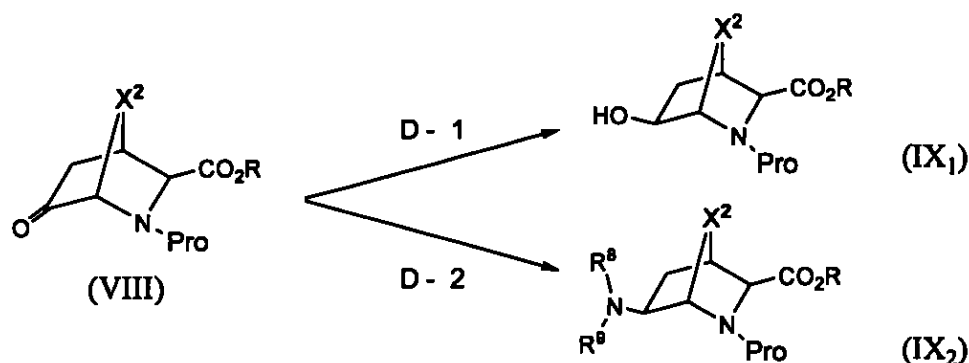
Cuando se agregó el complejo borano-tetrahidrofurano o H_2O_2 , la temperatura de cada uno depende del material de partida, del solvente, o similares, y usualmente es de $-10^{\circ}C$ hasta $10^{\circ}C$.

El tiempo de reacción de cada uno luego del agregado del complejo borano-tetrahidrofurano o H_2O_2 , depende del material de partida, del solvente, o similares, y usualmente es desde 5 minutos a 5 horas.

Luego de la reacción, se agrega una solución acuosa tal como salmuera a la mezcla, y se extrae la mezcla con un solvente orgánico insoluble en agua tal como acetato de etilo, cloroformo, o similares. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, o similares. Las fases orgánicas lavadas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio, y se evapora al vacío. Se purifica el compuesto buscado a través de un método convencional tal como cromatografía en gel de sílice para obtener el Compuesto (VII)

Cuando se introduce un R^1 , se usa el Compuesto (VIII) como material de partida como en el siguiente Proceso D.

Proceso D



En la fórmula anterior, X^2 , R y "Pro" representan el mismo significado que se definió con anterioridad. R^8 y R^9 son, cada uno en forma independiente, H o alquilo inferior.

El Proceso D es el proceso para la conversión del grupo oxo del resto azabicyclo

en R¹. Siempre que se encuentre el grupo oxo en el resto azabíciclo, puede aplicarse esta reacción.

El Compuesto (VIII) puede adquirirse si es comercial, o sintetizarse otros métodos generales obvios para la persona con experiencia en la química orgánica a partir de compuestos comerciales

Proceso D-1

El Proceso D-1 puede llevarse a cabo agregando un agente de hidrogenación a la solución del Compuesto (VIII).

En este proceso, se usa un agente de hidrogenación suave tal como NaBH₄, ya que los agentes de hidrogenación enérgicos pueden tener efectos negativos sobre el grupo éster del Compuesto (VIII).

Proceso D-2

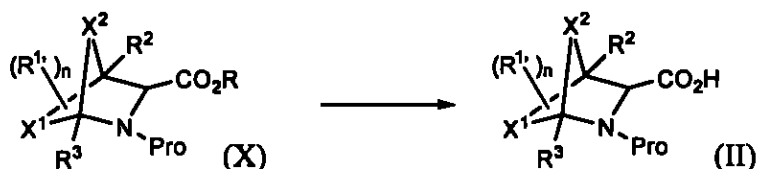
El Proceso D-2 puede llevarse a cabo agregando amoníaco o aminas [HNR⁸R⁹] a la solución del Compuesto (VIII), y luego agregando un agente de hidrogenación. Para esta hidrogenación, puede emplearse el método anterior usado en el Proceso D-1.

Cuando se sintetiza el Compuesto (I) que tiene tres o cuatro R¹, se usa otro compuesto de partida o puede aplicarse la combinación de los Procesos anteriores B a D.

En caso que R¹ sea amino o (alquil inferior)amino, R¹ debe protegerse desde el principio

Luego de introducir R¹, se elimina el grupo protector de grupos carboxilos para dar el Compuesto (II).

Proceso E



En la fórmula anterior, R^1 a R^3 , R , R^1 , X^1 , X^2 , n y "Pro" representan los mismos significados que los definidos con anterioridad.

El Compuesto (X) puede sintetizarse aplicando los Procesos B a D anteriores u otros métodos generales obvios para la persona con experiencia en química orgánica a partir de compuestos comerciales.

El Proceso E es el proceso para desproteger el grupo éster del Compuesto (X) para dar el Compuesto (II). En este proceso, pueden emplearse métodos generales de ruptura del grupo éster. Por ejemplo, el Compuesto (X) se disuelve en solvente, y se agrega base a la solución.

El solvente que puede emplearse para la solución del Compuesto (X) en este proceso no está limitado particularmente en tanto sea inactivo en esta reacción y puede incluir agua, alcoholes tales como metanol y etanol, y un solvente mezcla de los anteriores.

La base que puede emplearse en este proceso puede ser hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidrógeno carbonatos de metales alcalinos como hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato de sodio e hidrógeno carbonato de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, carbonatos de metales alcalino-térreos tales como carbonato de magnesio y carbonato de calcio.

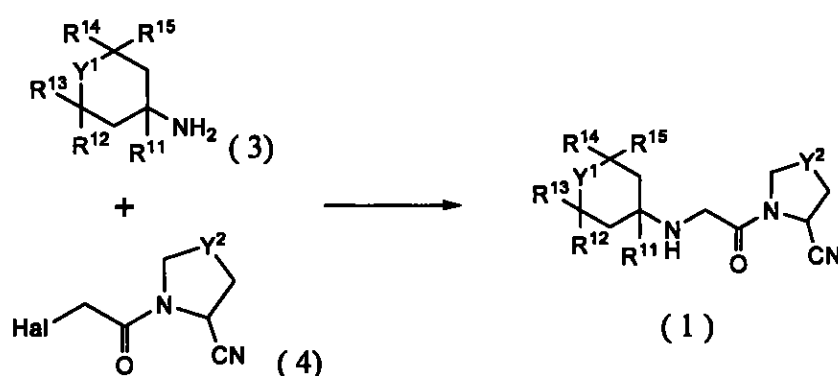
La temperatura en ese momento depende del material de partida, del solvente, o similares, y usualmente es desde temperatura ambiente hasta la condición de reflujo, con preferencia temperatura ambiente. El tiempo de reacción luego del

agregado depende del material de partida, del solvente, o similares, y usualmente es desde 1 hora hasta 24 horas.

El compuesto de fórmula (1) de la presente invención puede prepararse de acuerdo con el siguiente Proceso F.

5

Proceso F



10 En la fórmula anterior, R¹¹ a R¹⁵, Y¹ e Y² representan los mismos significados que los definidos con anterioridad. "Hal" representa un átomo de halógeno, en especial átomo de cloro o bromo.

El Proceso F es el proceso para preparar el Compuesto (1) por condensación de los Compuestos (3) y (4).

15 Los Compuestos (3) y (4) pueden adquirirse si son comerciales, o sintetizarse de acuerdo con métodos generales obvios para la persona con experiencia en la química orgánica a partir de compuestos comerciales o siguiendo el Proceso G y H, respectivamente.

20 Este proceso se lleva a cabo, en general, agregando Compuesto (4) a la solución o mezcla del Compuesto (3) y base. La temperatura en ese momento depende del material de partida, del solvente, o similares, y usualmente es de -10°C a 10°C, con preferencia el agregado se lleva a cabo con enfriamiento mediante baño

de hielo. Luego del agregado, la temperatura puede elevarse hasta la temperatura ambiente.

El solvente que puede emplearse en el Proceso F no se limita particularmente en tanto sea inactivo en esta reacción y disuelva los sustratos moderadamente, y puede incluir con preferencia éteres tales como diisopropil éter, tetrahidrofurano y dioxano; alcoholes tales como metanol y etanol.

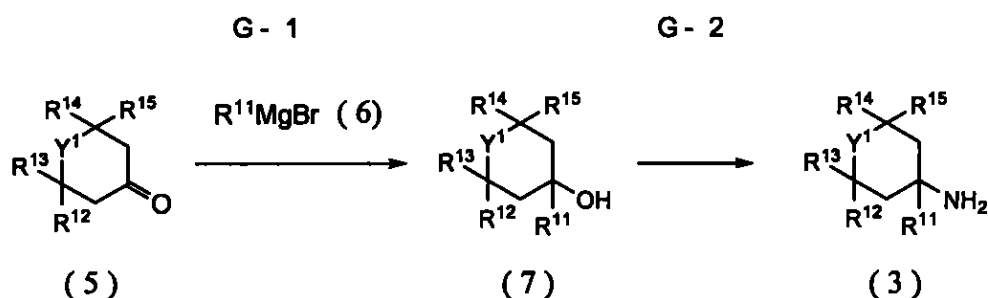
La base que puede emplearse en este proceso para alcalinizar no se limita particularmente en tanto acelere esta reacción, y puede incluir carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, hidrógeno carbonatos de metales alcalinos tales como hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato de sodio e hidrógeno carbonato de potasio.

El tiempo de reacción luego del agregado depende del material de partida, del solvente, o similares, y usualmente es desde 12 horas a 2 días. Para acelerar esta reacción, puede agregarse una cantidad catalítica de NaI.

Luego de la reacción, se reparte la mezcla entre agua y un solvente orgánico insoluble en agua tal como acetato de etilo, cloroformo, o similares, y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con agua, ácido clorhídrico, solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, salmuera o similares, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio, y se evapora al vacío. Se purifica el compuesto buscado por un método convencional tal como cromatografía en columna de gel de sílice, o similares.

El Compuesto (3), que es el compuesto de partida del Proceso F, puede sintetizarse siguiendo el Proceso G

Proceso G

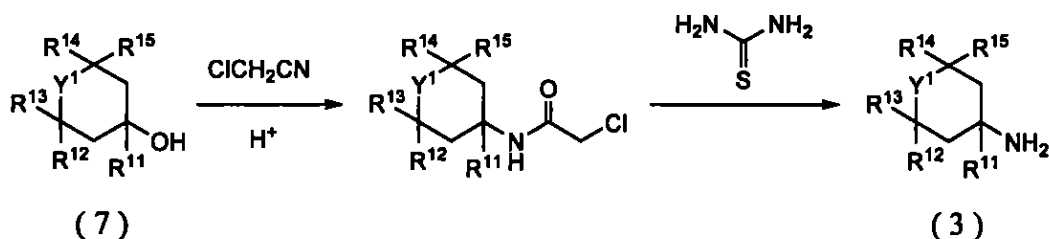


En la fórmula anterior, R^{11} a R^{15} , Y^1 e Y^2 representan los mismos significados que los definidos con anterioridad.

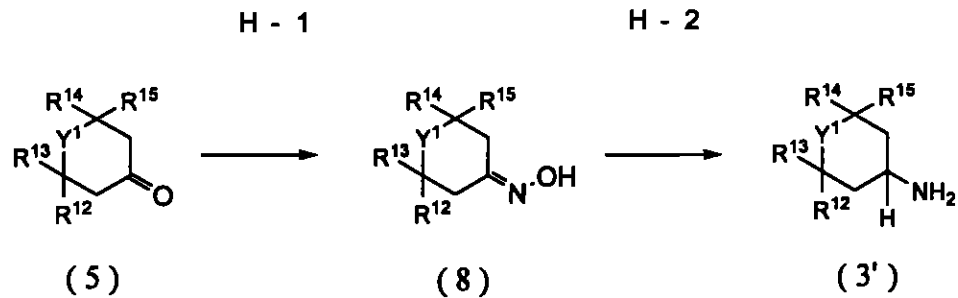
Los Compuestos (5) y (6) pueden adquirirse si son comerciales, o sintetizarse de acuerdo con métodos generales obvios para la persona con experiencia en química orgánica a partir de compuestos comerciales.

El Proceso G-1 puede llevarse a cabo aplicando el método convencional de la reacción de Grignard. Por ejemplo, se agrega la solución del Compuesto (6) gota a gota a la solución del Compuesto (5).

Luego, el grupo hidroxilo del Compuesto (7) se transforma en grupo amino por reacción de transformación de intercambio convencional de grupos funcionales. Por ejemplo, puede aplicarse la siguiente reacción.



Además del Proceso G, el compuesto (3') en el cual R^{13} es H puede obtenerse por el Proceso H.



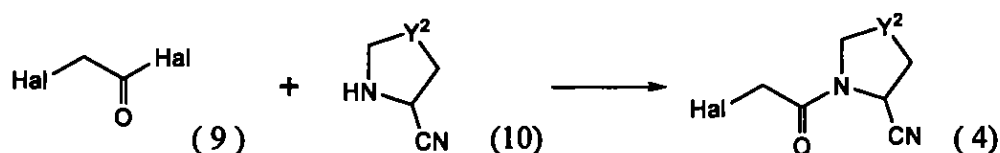
El Compuesto (8) puede obtenerse por reacción general de oximación. Luego, se reduce este compuesto con grupo oxima (8) Las condiciones de reducción no se limitan; por ejemplo, el compuesto con grupo oxima (8) se reduce bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de catalizador a temperatura ambiente.

El solvente que puede emplearse no está limitado en particular, y puede incluir con preferencia metanol y etanol; y la mezcla de agua y alcohol. Como catalizador, puede usarse un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}(\text{OH})_2$.

El tiempo de reacción luego del agregado depende del material de partida, del solvente, o similares, y usualmente es desde 30 minutos hasta 6 horas

Luego de la reacción, se elimina el catalizador por filtración, y el filtrado se concentra para dar el Compuesto (3').

El compuesto (4), que es el compuesto de partida del Proceso F, puede sintetizarse por el siguiente Proceso I.

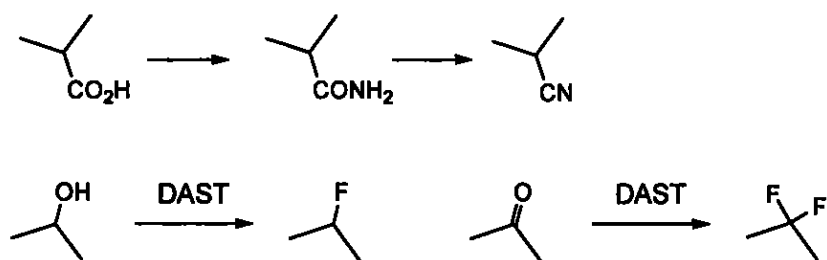
Proceso I

En la Fórmula anterior, Y^2 y Hal representan los mismos significados que los definidos con anterioridad.

El Proceso I es el proceso para preparar el Compuesto (4). Este proceso se lleva a cabo haciendo reaccionar el Compuesto (9) y el Compuesto (10) en presencia de base para formar un enlace amida en solvente. Es aplicable para este proceso I un método de reacción convencional para formar enlaces amida.

Los Compuestos (9) y (10) pueden adquirirse si son comerciales o sintetizarse por un método obvio para la persona con experiencia en química orgánica, a partir de compuestos comerciales, pues los Compuestos (9) y (10) como compuestos de partida tienen una estructura comparativamente simple.

En el Proceso I, pueden ser aplicables reacciones de transformación por intercambio de grupos. Tales reacciones pueden ejemplificarse como sigue.



En la fórmula anterior, DAST es trifluoruro de dietilaminoazufre, que es un agente de fluoración. En relación a la fluoración, puede tomarse como referencia L Demange et al, Tetrahedron Letters, 39, páginas 1169-1172 (1998) (cuyos contenidos se incorporan a la presente a modo de referencia).

Por aplicación de los Procesos F a I anteriores, también puede sintetizarse el

Compuesto (2)

En los procesos anteriores, todos los materiales de partida y los compuestos productos pueden ser sales. Los compuestos de los procesos anteriores pueden convertirse en sales de acuerdo con un método convencional.

5 En los compuestos anteriores, que poseen un grupo reactivo, se puede proteger el grupo a su debido tiempo y desprotegerse a su debido tiempo. En estas reacciones (pasos de protección y desprotección), en relación con el tipo de grupo protector y las condiciones de la reacción, puede tomarse como referencia [PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SÍNTESIS, Second Edition], T.W Green y
10 P G.Wuts, John Wiley & Sons, INC (cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia).

Las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente se incorporan a modo de referencia

Con fines terapéuticos, el Compuesto (I), (1) y (2) o una sal aceptable para
15 uso farmacéutico de los mismos de la presente invención, pueden utilizarse en forma de preparación farmacéutica que contenga uno de dichos compuestos como componente activo, en mezcla con un vehículo aceptable para uso farmacéutico tal como un excipiente orgánico o inorgánico sólido o líquido adecuado para administración oral, parenteral o externa. Las preparaciones farmacéuticas pueden
20 ser cápsulas, comprimidos, grageas, gránulos, productos inhalatorios, supositorios, solución, loción, suspensión, emulsión, unguento, gel, crema o similares Si se desea, se pueden incluir en estas preparaciones sustancias auxiliares, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, buffers y otros aditivos de uso común.

25 Aunque la dosificación de una cantidad efectiva para uso terapéutico del Compuesto (I), (1) y (2) depende de la edad y estado de cada paciente individual,

una dosis única promedio de aproximadamente 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg del Compuesto (I), (1) y (2) puede ser efectiva para tratar las enfermedades mencionadas anteriormente. En general, pueden administrarse cantidades entre 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal por día

Esta solicitud se basa en la Solicitud de Patente Australiana No. 2003906010, presentada el 31 de octubre de 2003 y la No. 2004900961, presentada el 25 de febrero de 2004, cuyos contenidos se incorporan a la presente a modo de referencias

Aunque la presente invención se ha descrito en su totalidad por medio de ejemplos, debe entenderse que serán evidentes diversos cambios y modificaciones para aquellos con experiencia en el arte. Por ende, a menos que tales cambios y modificaciones se aparten del alcance de la presente invención definida de aquí en adelante, deben considerarse incluidos en la misma

MODO ÓPTIMO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

Los siguientes Ejemplos se suministran sólo con la finalidad de ilustrar la presente invención en mayor detalle.

Ejemplo 1-1

Etil (1S,3S,4S,5S,6R)-5,6-dihidroxi-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabícclo[2.2 2]octan-3-carboxilato

A una solución de etil (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabícclo[2.2 2]oct-5-en-3-carboxilato (9 g) y N-óxido de morfolina en acetona/agua = 6/1 (90 ml), se agregó solución al 4% de tertróxido de osmio en agua (2 ml) enfriando sobre un baño de hielo. Se entibió la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 4 días

A la mezcla resultante, se agregaron $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y Florisil. Luego se eliminó

el sólido por filtración a través de un taco de celite y se lavó con acetona. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. Se acidificó el residuo con H₂SO₄ 6N (pH 2) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo - 2/1 a 1/1) para dar el compuesto buscado como un aceite incoloro (4,2 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,52-7,11 (5H, m), 4,12-3,89 (4H, m), 3,85 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,48-3,38 (1H, m), 3,06-2,98 (1H, m), 2,98-2,86 (1H, m), 2,64-2,51 (1H, m), 2,12-2,01 (1H, m), 1,98-1,58 (3H, m), 1,46-1,30 (4H, m), 1,12 (3H, t, J = 7,2 Hz) MASA (ES+) m/z . 320,46 (M+1).

Ejemplo 1-2

Etil (1S,3S,4S,5S,6R)-5,6-dihidroxi-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxilato

El Etil (1S,3S,4S,5S,6R)-5,6-dihidroxi-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabicyclo [2.2.2]octan-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 1-1 (4,2 g) se disolvió en metanol (10 ml), y se agregó Pd(OH)₂-C al 10% (500 mg) a la solución. Se hidrogenó la mezcla bajo H₂ (4,0 atm) a temperatura ambiente durante 2 horas.

Se filtró el catalizador a través de un taco de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados se concentraron al vacío para dar el compuesto buscado como un aceite incoloro (2,9 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 4,36-4,14 (2H, m), 4,14-3,97 (2H, m), 3,67-3,57 (1H, m), 2,98-2,86 (1H, m), 2,86-2,21 (3H, m), 2,20-2,10 (1H, m), 2,00-1,70 (2H, m), 1,65-1,49 (1H, m), 1,37-1,20 (4H, m). MASA (ES+) m/z 216,30 (M+1).

Ejemplo 1-3

Ácido (1S,3S,4S,5S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-5,6-dihidroxi-2-azabicyclo-[2.2.2]octan-3-carboxílico

El Etil (1S,3S,4S,5S,6R)-5,6-dihidroxi-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 1-2 (4,2 g) se disolvió en metanol (8 ml), y se agregó NaOH 1N (17 ml) a la solución a temperatura ambiente. Se agitó la solución a esa temperatura durante 2 horas y se eliminó el solvente orgánico (metanol) al vacío.

5 A esta solución acuosa remanente, se agregaron 530 mg de NaOH y luego una solución de di-ter-butil dicarbonato en dioxano (8 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 16 horas y luego se acidificó con HCl 1N (pH 2). Se recolectó el precipitado resultante con papel de filtro y se lavó el precipitado con cloroformo para dar el compuesto buscado como un polvo blanco

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 4,07-3,92 (1H, m), 3,92-2,12 (2H, m), 3,72-2,55 (1H, m), 2,12-1,49 (4H, m), 1,46-1,25 (9H, m), 1,24-1,01 (1H, m).

MASA (ES-) m/z : 286,29 (M-1).

Ejemplo 1-4

15 ter-Butil (1S,3S,4S,5S,6R)-3-[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-5,6-dihidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-carboxilato

A una solución de ácido (1S,3S,4S,5S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-5,6-dihidroxi-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 1-3 (500 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (415 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (493 mg) en dimetilformamida (10 ml), se agregaron diisopropiletilamina y clorhidrato de (2S)-2-pirrolidincarbonitrilo enfriando sobre un baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción a esa temperatura durante 3 horas

20 Se desactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con HCl 1N, NaHCO_3 acuoso saturado y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 20/1) para dar el compuesto buscado como un aceite incoloro (122 mg).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 4,93-4,82 (1H, m), 4,29-3,88 (4H, m), 3,80-3,49 (2H, m), 3,27-3,15 (1H, m), 3,00-2,80 (1H, m), 2,40-1,53 (8H, m), 1,53-1,29 (10H, m) MASA (ES+) m/z : 366,43 (M+1).

Ejemplo 1-5

5 clorhidrato de (2S)-1-[[[(1S,3S,4S,5S,6R)-5,6-dihidroxi-2-azabicyclo-[2,2,2]oct-3-il]carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo

A una solución de ter-Butil (1S,3S,4S,5S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-5,6-dihidroxi-2-azabicyclo(2,2,2]octan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 1-4 (122 mg) en cloroformo (1 ml) , se agregó HCl 4N en dioxano (3 ml) a
10 temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos y se eliminó el solvente orgánico al vacío. Se trituró el residuo con acetato de etilo para dar el compuesto buscado como un polvo blanco (100 mg)

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 10,38-9,96 (1H, m), 8,47-7,98 (1H, m), 4,95-4,65 (1H, m), 4,58-3,1 (8H, m), 2,43-0,97 (9H, m). MS (ES+) m/z : 266,42 (M+1).

15 Ejemplo 2-1

(2Z)-[[[(1R)-1-feniletil]imino]acetato de etilo

Se agregó a la (1S)-1-feniletanamina (77,4 ml), una solución de etil glicosilato en tolueno (45-50%, 123 μl) a temperatura ambiente. Luego de 1 hora, se evaporó la mezcla al vacío. El residuo (120 g) se usó en el paso siguiente sin purificación
20 adicional

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,62 (3H, d, J=6,7 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,61 (1H, d, J = 0,7, 6,7 Hz), 7,21-7,40 (5H, m), 7,23 (1H, d, J = 0,7 Hz).

Ejemplo 2-2

25 Etil (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-feniletil]-2-azabicyclo-[2,2,2]oct-5-eno-3-carboxilato

A una suspensión de (2Z)-[[[(1R)-1-feniletil]imino]acetato de etilo obtenido en el

Ejemplo 2-1 (205 g) y Tamices Moleculares 4A (30 g) en CH_2Cl_2 (2l), se agregaron ácido trifluoroacético (76,9 ml) y dietil eterato- trifluoruro de boro (127 ml) gota a gota a -70°C bajo atmósfera de N_2 . Luego de 15 minutos, se agregó ciclohexadieno (100 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente.

A la mezcla de reacción enfriada mediante el uso de un baño de hielo, se agregaron NaHCO_3 y agua. Luego de 20 minutos, se separó y se evaporó la fase orgánica. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (1,5l) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se extrajo la fase orgánica separada con HCl 3N. Se alcalinizó la fase acuosa con NaHCO_3 acuoso saturado, y luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó con MgSO_4 y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano - 1/30) para proporcionar el compuesto buscado (220 g) como un aceite.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,95-1,15 (1H, m), 1,12 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,22-1,35 (1H, m), 1,30 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,52-1,65 (1H, m), 1,96-2,10 (1H, m), 2,68-2,76 (1H, m), 2,89 (1H, br-s), 3,43 (1H, q, $J = 6,6$ Hz), 3,62 1H, br-s), 3,97 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,26 (1H, ddd, $J = 1,1, 5,2, 7,9$ Hz), 6,39 (1H, ddd, $J = 1,4, 6,6, 7,9$ Hz), 7,14-7,29 (3H, m), 7,41 (2H, br-d, $J = 7,2$ Hz)

MASA (ES+) m/e : 286 (M+1).

Ejemplo 2-3

Etil (1S,3S,4S,5R)-5-hidroxi-2-[(1R)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxilato

A una solución de etil (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-feniletil]-2-azabicyclo-[2,2,2]oct-5-eno-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 2-2 (5,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml), se agregó complejo de borano-tetrahidrofurano (1,0M en tetrahidrofurano, 17,5 ml)

enfriando sobre un baño de hielo bajo atmósfera de N_2 . Luego de 10 minutos, el baño se eliminó y se agitó la mezcla hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. A esta mezcla, se agregaron solución acuosa 3N de NaOH (8 ml) y H_2O_2 al 30% (8 ml) enfriando sobre un baño de hielo.

5 Luego de 20 minutos, se agregó NaCl a la mezcla, y luego se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/2) para proporcionar la mezcla diasteromérica (4,05 g) de el compuesto buscado como un aceite. No se intentó purificación adicional.

10 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,16-2,05 (6H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,35-2,40 (1H, m), 3,10 (1H, br-s), 3,17 (1H, br-s), 3,56 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,89 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,05-4,16 (1H, m), 7,12-7,32 (3H, m), 7,34-7,44 (2H, m).

MASA (ES+) m/e : 304 (M+1).

15 *Ejemplo 2-4*

Etil (1S,3S,4S,5R)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.2]-octan-3-carboxilato

A una solución de etil (1S,3S,4S,SR)-5-hidroxi-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 2-3 (22 g) en etanol (300 ml), se agregó catalizador de Pearlman (4 g). Se agitó la mezcla durante 3 horas bajo atmósfera de H_2 a 4 atm.

20 Se eliminó el catalizador por filtración y se lavó con etanol. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/ $CHCl_3$ - 1/20 a 1.5) para proporcionar la mezcla diasteromérica de el compuesto buscado (8,9 g) como un aceite amarillo pálido. No se intentó purificación adicional.

25 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,35-1,45 (2H, m), 1,57-

2,04 (3H, m), 2,06-2,11 (1H, m), 2,32-2,44 (1H, m), 2,99 (1H, br-s), 3,67 (1H, t, J = 2,3 Hz), 4,16-4,32 (3H, m).

MASA (ES+) m/e : 200 (M+1).

Ejemplo 2-5

5 Ácido (1S,3S,4S,5R)-2-(ter-Butoxicarbonil)-5-hidroxi-2-azabicyclo-[2.2.2]octan-3-carboxílico

A una solución de etil (1S,3S,4S,5R)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]-octan-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 2-4 (8,9 g) en dioxano (130 ml), se agregó solución acuosa 1N de NaOH (134 ml) a temperatura ambiente. Luego de 30
10 minutos, se agregó di-ter-butil dicarbonato (9,75 g) a la mezcla enfriando sobre un baño de hielo. Luego de 10 minutos, el baño se eliminó y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente.

Se concentró la mezcla al vacío. Se acidificó el residuo con HCl acuoso 1N y se extrajo con CHCl_3 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El
15 residuo se recrystalizó a partir de 2-propanol para proporcionar el compuesto buscado (6,76 g) como un cristal blanco.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15-1,40 (2H, m), 1,33 (6H, s), 1,37 (3H, s), 1,48-1,62 (1H, m), 1,68-2,10 (4H, m), 3,80-4,00 (3H, m), 4,09 (1H, br-s), 12,55 (1H, br-s) MASA (ES-) m/e : 270 (M-1).

20 Ejemplo 2-6

Ter-Butil (1S,3S,4S,5R)-3-[(2S)-2-aminocarbonil-1-pirrolidinil]-carbonil)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-carboxilato

A una solución de ácido (1S,3S,4S,5R)-2-(ter-butoxicarbonil)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 2-5 (4,05 g), (2S)-2-pirrolidincaboxamida (1,77 g) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,689), se
25 agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,15 g) y N,N-

diisopropiletilamina (5,2 ml) enfriando sobre un baño de hielo. Luego de 5 minutos, el baño de hielo se eliminó y se agitó la mezcla hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente.

Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo = 1/5) para proporcionar el compuesto buscado (8,7 g) como un sólido blanco.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,20-2,65 (11H, m), 1,35-1,47 (9H, m), 3,46-3,80 (2H, m), 4,02-4,36 (4H, m), 4,67-4,76 (1H, m), 5,32 (1X9/10H, br-s), 5,53 (1X1/10H, br-s).

MASA (ES+) m/e : 368 (M+1).

Ejemplo 2-7

Ter-Butil (1S,3S,4S,5R)-3-[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxilato

A una solución de ter-butil (1S,3S,4S,5R)-3-[[(2S)-2-aminocarbonil-1-pirrolidinil]carbonil]-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 2-6 (8,7 g) en tetrahidrofurano (90 ml), se agregaron piridina (9,58 ml) y anhídrido trifluoroacético (10 ml) enfriando sobre un baño de hielo bajo atmósfera de N_2 . Luego de 10 minutos, el baño de hielo se eliminó y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente.

Se alcalinizó la mezcla con NaHCO_3 acuoso saturado, luego se concentró al vacío. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con CHCl_3 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El residuo (9,7 g) se trituro con acetato de etilo y se recristalizó a partir de 2-propanol para proporcionar el compuesto buscado (4,15 g) como un cristal blanco.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20-1,40 (11H, m), 1,42-1,60 (1H, m), 1,74-2,30 (6H, m), 3,48-3,66 (2H, m), 3,84-4,08 (2H, m), 4,24 (1H, br-s), 4,76-4,90 (2H,

m) MASA (ES+) m/e : 350 (M+1).

Ejemplo 2-8

(2S)-1-[[[(1S,3S,4S,5R)-5-Hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

5 A una solución de ter-butil (1S,3S,4S,5R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-5-hidroxi-2-azabicyclo[2 2.2]octan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 2-7 (2,0 g) en dioxano (10 ml), se agregó HCl 4N en dioxano (1,43 ml) a temperatura ambiente.

Luego de 1 hora, se filtró el precipitado y se lavó con dioxano. El sólido se
recristalizó a partir de etanol-agua para proporcionar el compuesto buscado (0,338)
10 como un cristal blanco.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,10-1,26 (1H, m), 1,40 (1H, br-d, J = 14,5 Hz), 1,53-1,68 (1H, m), 1,76-2,20 (6H, m), 2,24-2,44 (2H, m) 3,43 (1H, br-s), 3,46-3,60 (1H, m) 3,63-3,75 (1H, m), 4,04-4,15 (1H, m), 4,19 (1H, br-s), 4,06 (1H, dd, J = 5,9, 7,9 Hz), 5,23 (1H, d, J = 3,9 Hz). MASA (ES+) m/e : 250 (M+1)

15 Ejemplo 3

(2S)-1-[[[(1S,3S,4R,6S)-6-Hidroxi-1,4-dimetil-2-azabicyclo[2 2.2]oct-3-il]carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo

Se usa etil (1S,3S,4R)-1,4-dimetil-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabicyclo-[2 2.2]oct-5-en-3-carboxilato como compuesto inicial, el compuesto buscado puede obtenerse
20 mediante el uso de un método similar descrito en el Ejemplo 2-3 a 2-8.

Ejemplo 4

(2S)-1-[[[(1R,3S,4R,6S)-6-Hidroxi-1-isopropil-4-metil-2-azabicyclo-[2 2 2]oct-3-il]carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo

Se usa etil (1S,3S,4R)-1-isopropil-4-metil-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-carboxilato como compuesto inicial, el compuesto
25 buscado puede obtenerse mediante el uso de un método similar descrito en el

Ejemplo 2-3 a 2-8

Ejemplo 5-1

Etil (1S,3S,4R)-2-[(5R)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título a partir de (2E)-{[(1R)-1-feniletil]-imino}acetato de etilo obtenido en el Ejemplo 2-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-2.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,41 (3H, d, J=6,6 Hz), 2,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,20 (1H, s), 2,90 (1H, m), 3,03 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,81 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,30 (1H, s), 6,26 (1H, m), 6,42 (1H, m), 7,12-7,34 (5H, m).

Ejemplo 5-2

Etil (1S,3S,4S,6R,7S)-6-hidroxi-7-yodo-2-[(1R)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxilato

A una solución de etil (1S,3S,4R)-2-[(5R)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 5-1 (2,44 g) en dimetil sulfóxido (12 ml) y agua (1,5 ml), se agregó N-yodosuccinimida (2,06 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Se diluyó la mezcla resultante con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con solución de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre NaSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (2:1) para dar el compuesto buscado (1,99 g) como un sólido.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,09 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,41 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,91 (1H, m), 2,01 (1H, d, J = 10,2 Hz), 2,15 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,29 (1H, m), 3,51 (1H, s), 3,71 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,80 (1H, m), 3,92 (1H, q, J = 7,2 Hz), 4,18 (1H, m), 7,16-7,31 (5H, m).

MSA (m/z) . 416 (M+1).

Ejemplo 5-3

Etil (1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabíciclo[2.2.1]-heptan-3-carboxilato

A una solución de etil (1S,3S,4S,6R,7S)-6-hidroxi-7-yodo-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 5-2 (1,44 g) en tolueno (20 ml), se agregó hidruro de tributilestaño (1,11 g) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (228 mg). Se agitó la mezcla a 100°C durante 30 minutos

Se diluyó la mezcla resultante con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre NaSO₄ y se evaporó al vacío. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto buscado (951 mg)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,01 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,95-1,1 (1H, m), 1,28 (3H, d, 3=6,6 Hz), 1,42-1,57 (2H, m), 1,66 (1H, m), 2,44 (1H, m), 3,10 (1H, s), 3,20 (1H, m), 3,63 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,74 (1H, m), 3,84 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,63 (3H, d, J = 3,9 Hz), 7,13-7,27 (3H, m), 7,30-7,36 (2H, m). MASA (ES+) (m/z) . 290 (M+1).

Ejemplo 5-4

Etil (1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabíciclo-[2.2.1]heptan-3-carboxilato

Se obtuvo el compuesto del título a partir de etil (1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 5-3 de un modo similar al del Ejemplo 2-4.

Ejemplo 5-5

2-ter-Butil 3-etil (1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato

A una solución de etil (1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabíciclo-[2.2.1]heptan-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 5-4 (606 mg) en etanol (10 ml), se agregó di-ter-butil dicarbonato (857 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó la mezcla resultante al vacío, y el residuo se cromatografió sobre

gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto buscado (602 mg) como un sólido

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) (pico mayor del isómero rotacional) δ 1,29 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,2-1,4 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,58-1,64 (1H, m), 1,78-1,88 (1H, m), 1,96 (1H, m), 2,20 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 2,76 (1H, m), 4,04-4,28 (5H, m). MASA (ES+) (m/z) : 286 (M+1).

Ejemplo 5-6

Ácido (1R,3S,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-6-hidroxi-2-azabicyclo-[2.2.1]-heptan-3-carboxílico

A una solución de 2-ter-Butil 3-etil (1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2, 3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 5-5 (249 mg) en dioxano (4,5 ml) y agua (1,5 ml), se agregó hidróxido de litio monohidrato (110 mg). Se agitó la mezcla a 43°C durante 12 horas y luego 60°C durante 3 horas. Se evaporó la mezcla resultante al vacío. Se agregó ácido clorhídrico 1N (2,7 ml) al residuo, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre NaSO_4 , y se evaporó al vacío. Se trituró el residuo con éter para dar el compuesto buscado (164 mg) como un sólido.

^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,09-1,20 (1H, m), 1,32, 1,39 (9H, s), 1,45-1,55 (1H, m), 1,66 (1H, d, $J = 11$ Hz), 1,72-1,66 (1H, m), 2,58-2,66 (1H, m), 3,74-3,62 (1H, m), 3,85-3,96 (2H, m), 4,96-5,03 (1H, m). MASA (ES-) m/z : 256,2 (M-1).

Ejemplo 5-7

Ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ácido (1R,3S,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 5-6 (90 mg) en N,N-dimetilformamida (1,6 ml), se agregó (2S)-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato (55,7

mg), 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (57,2 g) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (65 mg). Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se evaporó la mezcla resultante al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto buscado (85,4 mg) como un sólido

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,23-1,34 (1H, m), 1,34, 1,46 (9H, s), 1,64 (1H, d, $J = 9$ Hz), 1,62, 1,97 (1H, d, $J = 3$ Hz), 1,84-1,94 (1H, m), 2,03-2,36 (5H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 3,46-3,69 (2H, m), 4,08-4,23 (2H, m), 4,23-4,35 (1H, m), 4,76-4,90 (1H, m).

MASA m/z 336.

Ejemplo 5-8

(2S)-1-[[[(1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]hept-3-il]-carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

Se obtuvo el compuesto del título a partir de ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 5-7 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1 17 (1H, m), 1,62 (1H, ddd. $J = 1,8, 6,9, 13,8$ Hz), 1,79 (1H, m), 1,88-2,33 (5H, m), 3,03 (1H, br-s), 3,53-3,71 (3H, m), 3,97 (1H, m), 4,31 (1H, m), 4,82 (1H, dd, $J = 5,1, 8,1$ Hz), 5,46 (1H, d, $J = 4,2$ Hz). MASA (ES+) m/z : 236 ($M+1$).

Ejemplo 6

(2S)-1-[[[(1R,3S,4S)-7-Hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]hept-3-il]carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo

Se usa etil (1R,3S,4R)-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabíciclo[2.2.1]hept-7-hidroxi-3-carboxilato como compuesto inicial, que puede sintetizarse a partir de etil (1R,3S,4R)-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabíciclo[2.2.1]hept-7-oxi-3-carboxilato por reacción

reductiva, el compuesto buscado puede obtenerse mediante el uso de un método similar descrito en el Ejemplo 2-4 a 2-8.

Ejemplo 7-1

4-Metiltetrahidro-2H-piran-4-ol

5 A una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ona en dietil éter (10 ml), se agregó bromuro de metilmagnesio 0,92M en tetrahidrofurano (6,5 ml) gota a gota enfriando sobre un baño de hielo. Se entibió la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas.

Se desactivó la mezcla de reacción mediante el agregado de NH_4Cl acuoso saturado, y luego se agregó NaCl . Se extrajo la solución resultante con cloroformo, la fase orgánica combinada se lavó con NaCl acuoso saturado, y se secó sobre MgSO_4 . Luego de la eliminación del solvente, el compuesto buscado se obtuvo como un aceite incoloro (595 mg).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (3H,s), 1,81-1,46 (4H, m), 3,87-3,61 (4H, m).

15 MASA (ES+) m/a ; 117,09 (M+1).

Ejemplo 7-2

2-Cloro-N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il) acetamida

A una solución de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ol obtenido en el Ejemplo 7-1 en cloroacetonitrilo (0,65 ml), se agregó una mezcla de ácido acético y ácido sulfúrico concentrado (1/1, 1,6 ml) gota a gota enfriando sobre un baño de hielo. Se entibió la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas.

Se desactivó la mezcla de reacción mediante el agregado de NaOH 3N. Se extrajo la solución resultante con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo con cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo =

1/2) para dar el compuesto buscado como un polvo blanco (630 mg).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,46 (3H, s), 1,83-1,67 (2H, m), 2,14-2,00 (2H, m), 3,67-3,55 (2H, m), 3,91-3,61 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,03 (1H, br-s).

MASA (ES+) m/z . 192,16 (M+1).

5 *Ejemplo 7-3*

(4-Metiltetrahydro-2H-piran-4-il)amina, clorhidrato

A una solución de 2-cloro-N-{4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida obtenida en el Ejemplo 7-2 (630 mg) en etanol/ácido acético (5/1, 6 ml), se agregó tiourea (275 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas

Se enfrió la mezcla resultante hasta alcanzar la temperatura ambiente, y el precipitado se eliminó por filtración. Luego de la eliminación del solvente, se trituro el residuo con etanol para dar el compuesto buscado como un polvo blanco (200 mg).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 1,35 (3H, s), 1,66-1,53 (2H, m), 1,06-1,70 (2H, m), 3,59-3,43 (2H, m), 3,83-3,67 (2H, m), 8,25 (3H, br-s).

MASA (ES+) m/z . 116,96 (M+1).

10 *Ejemplo 7-4*

Metil (2S,4R)-4-hidroxi-2-pirrolidincarboxilato, clorhidrato

Se disolvió hidroxiprolina (155 g) en "Hydrogen Chloride, Metanol Reagent 10" (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd., 900 ml), y esta mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la mezcla resultante hasta alcanzar la temperatura ambiente, y se eliminaron los solventes al vacío para dar el compuesto buscado como polvo blanco (215 g).

^1H -RMN (en DMSO-d_6) : δ 2,30-1,99 (2H, m), 3,14-2,97 (1H, m), 3,45-3,25 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,57-4,35 (2H, m), 9,23 (1H, br-s), 10,32 (1H, br-s).

25 *Ejemplo 7-5*

1-ter-Butil 2-metil-(2S,4R)-4-hidroxi-1,2-pirrolidindicarboxilato

A una solución de metil (2S,4R)-4-hidroxi-2-pirrolidindicarboxilato, clorhidrato obtenido en el Ejemplo 7-4 (2159) en agua/dioxano (800/500 ml) enfriando sobre un baño de hielo, se agregó una solución de di-ter-butil dicarbonato (271 g) en dioxano (150 ml) y NaOH 6N (400 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se desactivó mediante el agregado de HCl 1N.

Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con hexano para dar el compuesto buscado como un polvo blanco (200 g).

¹H-RMN (en CDCl₃) : δ 1,51-1,32 (9H, m), 2,39-1,82 (2H, m), 3,79-3,38 (5H, m), 4,58-4,31 (2H, m)

Ejemplo 7-6**1-ter-Butil 2-metil (2S,4S)-4-fluoro-1,2-pirrolidindicarboxilato**

Se disolvieron 1-ter-Butil 2-metil (2S,4R)-4-hidroxi-1,2-pirrolidindicarboxilato obtenido en el Ejemplo 7-5 (130 g) y fluoruro de cesio (105 g) en dioxano (600 ml), y esta mezcla se enfrió sobre un baño de hielo. A la mezcla, se agregó una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (100 g) en dioxano (20 ml) gota a gota durante 30 minutos. Se entibió la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas

A la mezcla resultante se agregó NaHCO₃ (400 g). La reacción se desactivó con NaHCO₃ acuoso saturado, y luego se agregó H₂O (1000 ml) y CaCl₂ (302 g) en H₂O (300 ml). Se filtró la suspensión resultante y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío para dar el compuesto buscado como un aceite

amarillo (127,5 g). No se intentó purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$ (en CDCl_3) δ 1,55-1,35 (9H, m), 2,62-2,16 (2H, m), 3,94-3,49 (5H, m), 4,60-4,36 (1H, m), 5,20 (1H, br-d, $J = 52,8$ Hz).

Ejemplo 7-7

5 Ácido (2S,4S)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoro-2-pirrolidincarboxílico

El producto bruto de 1-ter-Butil 2-metil (2S,4S)-4-fluoro-1,2-pirrolidindicarboxilato obtenido en el Ejemplo 7-6 (127,5 g) se disolvió en metanol (400 ml) y luego se agregó NaOH 1N (800 ml) a temperatura ambiente.

10 Luego de agitar durante 1,5 horas, la mezcla resultante se lavó con dietil éter, se acidificó con HCl 1N (1000 ml), y luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituroó con acetato de etilo para dar el compuesto buscado como un polvo blanco (64 g).

15 $^1\text{H-RMN}$ (en CDCl_3) : δ 1,62-1,31 (9H, m), 2,94-2,09 (2H, m), 4,01-3,44 (2H, m), 4,66-4,37 (1H, m), 5,22 (1H, br-d, $J = 51,9$ Hz).

Ejemplo 7-8

Ter-Butil (2S,4S)-2-aminocarbonil-4-fluoro-1-pirrolidincarboxilato

20 A una mezcla de ácido (2S,4S)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoro-2-pirrolidincarboxílico obtenido en el Ejemplo 7-7 (66 g) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (45 g) en acetonitrilo (1500 ml) enfriando sobre un baño de hielo, se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (829).

25 Luego de agitar la mezcla durante 45 minutos, se agregó NH_3 acuoso saturado al 28% (43 ml) a esa temperatura. La mezcla resultante se entibió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado al vacío. Luego de la dilución con acetato de etilo, la mezcla de reacción se lavó con HCl 1N, NaHCO_3 acuoso saturado y NaCl acuoso saturado, se

secó sobre MgSO_4 , y se filtró. Luego de la eliminación del solvente, se obtuvo el compuesto buscado como un polvo blanco (46 g).

$^1\text{N-RMN}$ (en CDCl_3) : δ 1,58-1,36 (4H, m), 2,99-2,02 (2H, m), 3,99-3,43 (2H, m), 4,57-4,23 (1H, m), 5,23 (1H, br-d, $J = 51,6$ Hz), 5,69-5,40 (1H, m), 6,79-6,05 (1H, m).

5 MASA (ES+) m/z : 233,10 (M+1).

Ejemplo 7-9

(2S,4S)-4-Fluoro-2-pirrolidincarboxamida, clorhidrato

Se disolvió ter-Butil (2S,4S)-2-aminocarbonil-4-fluoro-1-pirrolidincarboxilato obtenido en el Ejemplo 7-8 (46 g) en HCl 4H en dioxano (200 ml) y la mezcla
10 resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego de la eliminación del solvente, el residuo resultante se trituro con acetato de etilo para dar el compuesto buscado como un polvo blanco (34 g)

$^1\text{H-RMN}$ (en DMSO-d_6) : δ 2,84-2,00 (2H, m), 4,10-3,09 (2H, m), 4,44-4,15 (1H, m), 5,39 (1H, br-d, $J = 52,5$ Hz), 7,73 (1H, br-s), 8,09 (1H, br-s), 8,76 (1H, br-s), 10,62
15 (1H, br-s). MASA (ES+) m/z : 132,94 (M+1).

Ejemplo 7-10

(2S,4S)-1-Cloroacetil-4-fluoro-2-pirrolidincarboxamida

A una mezcla de (2S,4S)-4-fluoro-2-pirrolidincarboxamida, clorhidrato obtenido en el Ejemplo 7-9 (33 g) y 2-etilhexanoato de sodio (70 g) en tetrahidrofurano (500
20 ml) enfriando sobre un baño de hielo, se agregó cloruro de cloroacetilo. Luego de agitar durante 2 horas, el residuo resultante se vertió luego sobre un embudo de buchner/papel de filtro y se lavó con acetato de etilo. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se trituro con dietil éter para dar el compuesto buscado como un polvo blanco (34 g)

25 $^1\text{H-RMN}$ (en CDCl_3) : δ 2,58-2,03 (1H, m), 3,05-2,58 (1H, m), 4,17-3,68 (4H, m), 4,85-4,54 (1H, m), 5,36 (1H, br-d, $J = 52,5$ Hz), 5,88-5,49 (1H, m), 6,63-6,19 (1H, m).

*Ejemplo 7-11***(2S,4S)-1-Cloroacetil-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo**

A una solución de (2S,4S)-1-cloroacetil-4-fluoro-2-pirrolidincarboxamida obtenida en el Ejemplo 7-10 (34 g) en tetrahidrofurano (800 ml), se agregó anhídrido trifluoroacético (28 ml) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 15 minutos, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se trituro con acetato de etilo para dar el compuesto buscado como un polvo blanco (22 g)

¹H-RMN (en CDCl₃) : δ 2,52-2,22 (1H, m) , 2,87-2,59 (1H, m) , 4,33-3,75 (4H, m), 5,12-4,87 (1H, m), 5,41 (1H, br-d, J = 50,7 Hz)

Ejemplo 7-12

(2S,4S)-4-Fluoro-1-[[[4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino]acetil]-2-pirrolidincarbonitrilo.

A una mezcla de (4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amina, clorhidrato obtenido en el Ejemplo 7-3 (90 mg) y K₂CO₃ (100 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) enfriada sobre un baño de hielo, se agregaron (2S,4S)-1-cloroacetil-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo obtenido en el Ejemplo 7-11 (100 mg) y una cantidad catalítica de NaI. Se entibió la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 23 horas.

La reacción se desactivó vertiendo H₂O. Se saturó la fase acuosa con NaCl y luego se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se eliminó al vacío. Se purificó el residuo con cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol - 9/1). Luego de la eliminación del solvente al vacío, se trituro el residuo con 2-propanol para dar el compuesto buscado como un polvo blanco (75 mg)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,04 (3H, s), 1,58-1,30 (4H, m), 1,89-1,58 (1H, br-s), 2,70-2,22 (2H, m), 3,55-3,13 (4H, m), 4,10-3,55 (4H, m), 5,05-4,89 (1H, m),

5,66-5,33 (1H, m). MASA (ES+) m/z : 270,36 (M+1).

Ejemplo 8-1

4-Metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-ol

Se obtuvo el compuesto del título a partir de tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona de un modo similar al del Ejemplo 7-1.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,23 (3H, s), 1,93-1,50 (4H, m), 3,22-2,30 (4H, m).

Ejemplo 8-2

2-Cloro-N-(4-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-il) acetamida

Se obtuvo el compuesto del título a partir de 4-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-ol obtenido en el Ejemplo 8-1 de un modo similar al del Ejemplo 7-2.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,41 (3H, s), 1,91-1,70 (2H, m), 2,47-2,32 (2H, m), 2,61-2,47 (2H, m), 2,84-2,64 (2H, m), 3,99 (2H, s), 6,27 (1H, br-s).

MASA (ES+) m/z : 206,26 (M+1)

Ejemplo 8-3

(4-Metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, clorhidrato

Se obtuvo el compuesto del título a partir de 2-cloro-N-(4-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-il) acetamida obtenida en el Ejemplo 8-2 de un modo similar al del Ejemplo 7-3.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,26 (3H, s), 2,01-1,81 (4H, m), 2,77-2,59 (4H, m), 8,24 (3H, br-s). MASA (ES+) m/z : 132,02 (M+1)

Ejemplo 8-4

(2S,4S)-4-fluoro-1-[(4-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]-acetil}-2-pirrolidincarbonitrilo

Se obtuvo el compuesto del título a partir de (2S,4S)-1-cloroacetil-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo obtenido en el Ejemplo 7-11 y (4-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-

il)amina, clorhidrato obtenido en el Ejemplo 6-3 de un modo similar al del Ejemplo 7-12

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0,97 (3H, s) 1,90-1,45 (5H, m), 2,68-2,23 (4H, m), 2,94-2,70 (2H, m), 4,13-3,12 (4H, m), 5,15-4,86 (1H, m), 1,75-5,26 (1H, m).

5 MASA (ES+) m/z . 286,34 (M+1).

Ejemplo 9-1

2,6-Dimetiltetrahydro-4H-piran-4-ona

Se disolvió 2,6-Dimetil-4H-piran-4-ona (4 g) en etanol (20 ml) y se agregó Pd/C al 10% (400 mg). Se hidrogenó la mezcla bajo H_2 (1 atm) a temperatura ambiente
10 durante 25 horas.

Se filtró el catalizador a través de un taco de celite y se lavó con etanol. Se concentró el filtrado al vacío, y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo - 4/1) para dar el compuesto buscado como un aceite incoloro (2,08 g).

15 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) . δ 1,33 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,22 (1H, dd, $J = 11,4$, 14,4 Hz), 2,36 (1H, dd, $J = 2,7$, 14,4 Hz). 3,74 (1H, ddq, $J = 2,7$, 6,0, 11,4 Hz).

Ejemplo 9-2

2,4,6-Trimetiltetrahydro-2H-piran-4-ol

Se obtuvo el compuesto del título a partir de 2,6-dimetiltetrahydro-4H-piran-4-ona obtenida en el Ejemplo 9-1 de un modo similar al del Ejemplo 7-1
20

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,73-1,10 (14H, m), 4,01-3,36 (2H, m).

Ejemplo 9-3

2-Cloro-N-(2,4,6-trimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida

Se obtuvo el compuesto del título a partir de 2,4,6-trimetiltetrahydro-2H-piran-4-ol obtenido en el Ejemplo 9-2 de un modo similar al del Ejemplo 7-2
25

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,29-1,10 (8H, m), 1,41 (3H, s), 2,26-2,06 (2H,

m), 3,71-3,51 (2H, m), 3,99 (2H, s), 6,35 (1 H, br-s)

MASA (ES+) m/z : 220,20 (M+1)

Ejemplo 9-4

(2,4,6-Trimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amina

5 A una solución de 2-cloro-N-(2,4,6-trimetiltetrahydro-2H-piran-4-il) acetamida obtenida en el Ejemplo 9-3 (1,85 g) en etanol/ácido acético (5/1, 15 ml), se agregó tiourea (705 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas.

10 Se enfrió la mezcla resultante hasta alcanzar la temperatura ambiente, y el precipitado se eliminó por filtración. Luego de la eliminación del solvente, se neutralizó el sólido residual con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se secó con MgSO₄. Luego de la eliminación del solvente, el compuesto buscado se obtuvo como un aceite incoloro (910 mg).

15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,61-0,99 (15H, m), 3,05-3,43 (2H, m).

MASA (ES+) m/z , 144,09 (M+1).

Ejemplo 9-5

(2S,4S)-4-Fluoro-1-(((2,4,6-trimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo

20 A una mezcla de (2,4,6-Trimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amina obtenida en el Ejemplo 9-4 (900 mg) y K₂CO₃ (1,2 g) en tetrahydrofurano (10 ml) enfriada sobre un baño de hielo, se agregaron (2S,4S)-1- (cloroacetil -4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo obtenido en el Ejemplo 7-11 (700 mg) y una cantidad catalítica de NaI. Se entibió la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 65
25 horas.

Se desactivó la mezcla de reacción vertiendo H₂O. Se saturó la fase acuosa

con NaCl y luego se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el solvente se eliminó al vacío. Se purificó el residuo con cromatografía sobre gel de sílice (etilacetato /metanol = 9/1). Luego de la eliminación del solvente al vacío, se trituró el residuo a través de dietil éter para dar

5 el compuesto buscado como un polvo blanco (465 mg).

^1H -RMN(300 MHz, CDCl_3) : δ 1,28-1,00 (11H, m) 1,79-1,45 (3H, m), 2,54-2,17 (1H, m), 2,88-2,59 (1H,a), 4,12-3,20 (6H, m), 5,14-4,90 (1H, m), 5,60-5,21 (1H, m).

MASA (ES+) m/z : 298,31 (M+1)

Ejemplo 10-1

10 1-Bencil-4-metil-4-piperidinol

Bajo atmósfera de nitrógeno, se diluyó bromuro de metilmagnesio (solución 3,0M en dietil éter, 10,8 ml) con tetrahidrofurano (110 ml) enfriando sobre un baño de hielo. A la solución, se agregó gota a gota una solución de 1-bencil-4-piperidinona (5,6 g) en tetrahidrofurano (40 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora

15 Se desactivó la mezcla de reacción mediante el agregado ácido clorhídrico 1N. La fase acuosa se neutralizó con hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 50/1) para dar

20 el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (3,34 g)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,21 (1H, br-s), 1,24 (3H, s), 1,54-1,73 (4H, m), 2,33-2,41 (2H, m), 2,53-2,60 (2H, m), 3,52 (2H, s), 7,22-7,33 (5H, m).

MASA (ES+) m/z : 206 (M+1)

Ejemplo 10-2

25 N-(1-Bencil-4-metil-4-piperidinil)acetamida

A una solución de 1-bencil-4-metil-4-piperidinol obtenido en el Ejemplo 10-1

(3,34 g) en acetonitrilo (19 ml), se agregó gota a gota ácido sulfúrico concentrado (16 ml) enfriando sobre un baño de hielo. Se entibió la mezcla hasta 20°C y se agitó durante 15 horas. Luego de enfriar, se desactivó la mezcla de reacción mediante el agregado de solución 3N de hidróxido de potasio, y la solución resultante (pH 9) se
5 extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El sólido residual se trituro con éter para dar el compuesto del título como un polvo blanco (3,55 g).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) . δ 1,39 (3H, s), 1,61-1,71 (2H, m), 1,95 (3H, s),
1,98-2,06 (2H, m), 2,18-2,27 (2H, m), 2,52-2,60 (2H, m), 3,49 (2H, s), 5,10 (1H, br-s),
10 7,22-7,33 (5H, m).

MASA (ES+) m/z . 247 (M+1).

Ejemplo 10-3

1-Bencil-4-metil-4-piperidinamina

Una mezcla de N-(1-bencil-4-metil-4-piperidinil)acetamida obtenida en el
15 Ejemplo 10-2 (3,45 g) y HCl conc. (41 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 72 horas. Luego de enfriar, se desactivó la mezcla mediante el agregado solución 3N de hidróxido de potasio, y la solución resultante (pH 11) se extrajo con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite marrón pálido (2,86 g).

20 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) . δ 1,11 (3H, s), 1,41-1,49 (2H, m), 1,56-1,65 (2H, m), 2,35-2,51 (4H, m), 3,5,2 (2H, s), 7,22-7,34 (5H, m).

MASA (ES+) m/z : 205 (M+1).

Ejemplo 10-4

ter-Butil (1-bencil-4-metil-4-piperidinil)carbamato

25 A una solución de 1-bencil-4-metil-4-piperidinamina obtenida en el Ejemplo 10-3 (3,73 g) en 1,4-dioxano (65 ml), se agregaron solución 1N de hidróxido de sodio

(18,3 ml) y di-ter-butil dicarbonato (3,92 g). Se agitó la mezcla a 20°C durante 12 horas.

Se evaporó la mezcla resultante al vacío, y el residuo se repartió entre agua y cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (1.1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3,68 g).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,33 (3H, 3), 1,44 (9H, s), 1,56-1,66 (2H, m), 1,88-1,99 (2H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 3,50 (2H, s), 4,32 (1H, br-s), 7,22-7,34 (5H, m)

MASA (ES+) m/z :305 (M+1).

Ejemplo 10-5

Ter-butil (4-metil-4-piperidinil)carbamato

Se disolvió ter-Butil (1-bencil-4-metil-4-piperidinil)carbamato obtenido en el Ejemplo 10-4 (1,01 g) en metanol (20 ml), y se agregó Pd(OH)₂ al 20% sobre carbón (300 mg). Se agitó la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno (4 atm) a 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de un taco de Celite, y se concentró. El sólido residual se trituró con hexano para dar el compuesto del título como cristales blancos (425 mg) .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,35 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,48-1,57 (2H, m), 1,66 (1H, br-s), 1,85-1,98 (2H, m), 2,78-2,85 (4H, m), 4,38 (1H, br-s)

MASA (ES+) m/z :215 (M+1)

Ejemplo 10-6

Ter-Butil [4-metil-1-(2-pirazinil)-4-piperidinil]carbamato

A una mezcla de ter-Butil (4-metil-4-piperidinil)carbamato obtenido en el Ejemplo 10-5 (415 mg) y carbonato de potasio (321 mg) en N,N-dimetilformamida (4,5 ml), se agregó cloropirazina (665 mg). La mezcla se calentó a 100°C con

agitación durante 24 horas. La mezcla resultante se repartió entre hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (2:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (566 mg).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,40 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,66 (2H, ddd, $J = 14, 10, 4$ Hz), 2,11 (2H, br-d, $J = 14$ Hz), 3,33 (2H, ddd, $J = 14, 10, 3$ Hz), 3,87 (2H, ddd, $J = 14, 4, 4$ Hz), 4,43 (1H, br-s), 7,82 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,05 (1H, dd, $J = 2,6, 1,5$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

MASA (ES+) m/z : 293 (M+1)..

Ejemplo 10-7

4-Metil-1-(2-pirazinil)-4-piperidinamina

A una solución de *ter*-Butil (4-metil-1-(2-pirazinil)-4-piperidinil]carbamato obtenido en el Ejemplo 10-6 (508 mg) en diclorometano (1 ml), se agregó ácido trifluoroacético (5 ml), y se agitó la mezcla durante 30 minutos a 20°C. Se evaporó la mezcla resultante al vacío. El residuo se neutralizó con hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con cloroformo tres veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (281 mg).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,21 (3H, s), 1,36 (2H, br-s), 1,47-1,57 (2H, m), 1,65 (2H, ddd, $J = 13,2, 8,4, 4,4$ Hz), 3,54-3,73 (4H, m), 7,80 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,05 (1H, dd, $J = 2,6, 1,5$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

MASA (ES+) m/z : 193 (M+1)

Ejemplo 10-8

(2S,4S)-4-Fluoro-1-([4-metil-1-(2-pirazinil)-4-piperidinil]amino)-acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo

A una mezcla de 4-metil-1-(2-pirazinil)-4-piperidinamina obtenida en el Ejemplo 10-7 (90 mg) y carbonato de potasio (78 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml), se agregaron una solución de (2S,4S)-1-cloroacetil-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo obtenido en el Ejemplo 7-11 (89 mg) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y una cantidad catalítica de yoduro de sodio. La mezcla se calentó a 40°C con agitación durante 2 horas

La mezcla resultante se repartió entre hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol=5/1). Luego de la eliminación del solvente, se trituró el sólido residual con etanol para dar el compuesto del título como cristales blancos (58 mg).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,06 (3H, s), 1,39-1,52 (2H, m), 1,53-1,65 (2H, m), 1,73-1,92 (1H, m), 2,27-2,61 (2H, m), 3,22-3,61 (4H, m), 3,61-4,06 (4H, m), 4,94-5,00 (1H, m), 5,32-5,61 (1H, m), 7,77 (1H, d, J=2,6 Hz), 8,03-8,06 (1H, m), 8,29-8,32 (1H, m).

MASA (ES+) m/z : 347 (M+1).

Punto de fusión : 166-167°C.

Ejemplo 11

(2S,4S)-4-Fluoro-1-([{(1R,5S)-3-metil-8-(2-pirazinil)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-il]amino}acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de [(1R,5S)-3-metil-8-(2-pirazinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il] amina de un modo similar al del Ejemplo 10-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0,80 (3H, s), 1,57-1,75 (4H, m), 1,76-1,87 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 2,32-2,61 (2H, m), 3,19-3,40 (2H, m), 3,45-4,03 (2H, m), 4,50 (2H, br-s), 4,96-5,01 (1H, m), 5,34-5,61 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,05

(1H, dd, J = 2,6, 1,5 Hz), 8,11 (1H, d, J = 1,5 Hz). MASA (ES+) m/z : 373 (M+1).

Ejemplo 12-1

Ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil}-6-
[(metilsulfonil)oxi]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil}-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]-heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 5-7 de un modo similar al del Ejemplo 29-1 que se describe más adelante.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,35 y 1,47 (9H, s), 1,4-1,5 (1H, m), 1,70-1,93 (2H, m), 2,05-2,55 (5H, m), 2,79 (1H, m), 3,03 y 3,05 (3H, m), 3,52-3,68 (2H, m), 4,18-4,27 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,88 (1H, m). MASA (ES+) m/z : 414 (M+1)

Ejemplo 12-2

Ter-butil (1R,3S,4R,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil}-6-(1-pirrolidinil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil}-6-[(metilsulfonil)-oxi]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 12-1 (153 mg) en dimetilformamida (2,0 ml), se agregó pirrolidina (79 mg). Se agitó la mezcla a 80°C durante 1 hora. Se evaporó la mezcla resultante al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo y metanol (19/1) para dar el compuesto buscado (91 mg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,36 y 1,46 (9H, s), 2,06-2,45 (6H, m), 2,40-2,65 (4H, m), 3,54-3,80 (3H, m), 4,20 (1H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,83 (1H, m).

MASA (ES+) m/z 389 (M+1).

Ejemplo 12-3

(2S)-1-[(1R,3S,4S,6S)-6-(1-Pirrolidinil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]carbonil}-2-pirrolidincarbonitrilo, diclorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4R,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil}-6-(1-pirrolidinil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 12-2 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,60 (1H, m), 1,70-2,36 (7H, m), 2,64 (1H, m), 2,77-3,14 (3H, m), 3,30-3,70 (6H, m), 3,77 (1H, m), 3,94 (1H, m), 4,14 (1H, s), 4,38 (1H, s), 4,81 (1H, dd, J = 5, 8 Hz).

MASA (ES+) m/z : 289 (M+1).

Ejemplo 13-1

Metil (1S,3S,4S,6R,7R)-7-fluoro-6-hidroxi-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxilato

A una solución de metil (1S,3S,4S,6R,7S)-6-hidroxi-7-yodo-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxilato (100 mg) en acetonitrilo (8 ml), se agregó fluoruro de tetrabutilamonio, hidrato (102 mg). Se agitó la mezcla a 80°C durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla resultante con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto buscado (59,5 mg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,39 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,63 (1H, m), 1,52 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,76 (1H, m), 3,26 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,55 (1H, s), 3,72 (1H, q, J = 6,6 Hz), 4,10 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 50 Hz), 7,17-7,35 (5H, m). MASA (ES+) m/z ; 294 (M+1).

Ejemplo 13-2

Metil (1S,3S,4S,6R,7R)-7-fluoro-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]-heptan-3-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de metil (1S,3S,4S,6R,7R)-7-fluoro-6-hidroxi-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxilato obtenido en el

Ejemplo 13-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-4.

Ejemplo 13-3

2-ter-Butil 3-metil (1S,3S,4S,6R,7R)-7-fluoro-6-hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato

5 El compuesto del título se preparó a partir de metil (1S,3S,4S,6R,7R)-7-fluoro-6-hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 13-2 de un modo similar al del Ejemplo 5-5.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,39 y 1,47 (9H, s), 1,77 (1H, m), 1,94 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,92 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,08-4,31 (3H, m), 4,95 (1H, d, J = 50 Hz).

10 MASA m/z : 312 (M+Na).

Ejemplo 13-4

Ácido (1S,3S,4S,6R,7R)-2-(ter-butoxicarbonil)-7-fluoro-6-hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-ter-Butil 3-metil (1S,3S,4S,6R,7R)-7-fluoro-6-hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 13-3 de un modo similar al del Ejemplo 5-6

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,32 y 1,39 (9H, s), 1,62 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,76 (1H, m), 3,88-4,05 (3H, m), 4,8,4-5,08 (2H, m).

MASA (ES+) m/z : 276 (M+1).

20 **Ejemplo 13-5**

ter-Butil (1S,3S,4S,6R)-3-[[2-(2-ciano-1-pirrolidinil)]carbonil]-7-fluoro-6-hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

25 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (1S,3S,4S,6R,7R)-2-(ter-butoxicarbonil)-7-fluoro-6-hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 13-4 de un modo similar al del Ejemplo 5-7

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,34 y 1,45 (9H, s), 1,65-2,49 (6H, m), 2,88 (1H,

m), 3,58 (1H, m), 4,16-4,45 (2H, m), 4,77-5,07 (1H, m).

MASA (ES+) m/z : 354 (M+1)

Ejemplo 13-6

(2S)-1-[[[(1S,3S,4S,6R,7R)-7-Fluoro-6-hidroxi-2-azabícclo[2.2.1]-hept-3-il]carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1S,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-7-fluoro-6-hidroxi-2-azabícclo [2 2 1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 13-5 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,77 (2H, m), 1,90-2,33 (4H, m), 3,22 (1H, br-s), 3,50-3,66 (3H, m), 4,13 (1H, m), 4,41 (1H, m), 4,82 (1H, dd, J = 5, 8 Hz), 5,16 (1H, d, J = 50 Hz), 5,50 (1H, br-s).

MASA (ES+) m/z : 254 (M+1).

Ejemplo 14-1

2-ter-butil 3-metil (1R,3R,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabícclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato

A 2-ter-Butil 3-metil (1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabícclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato (3,04 g), se agregó solución 1N de metóxido de sodio en metanol (34 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante 4 horas. A la mezcla resultante se agregó solución de cloruro de amonio y se evaporó al vacío. Se agregó agua al residuo, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de hexano-dietil éter para dar el compuesto buscado (1,09 g) como un sólido.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,39 y 1,47 (9H, s), 1,42-2,01 (4H, m), 2,68 (1H, s), 3,59 y 3,69 (1H, s), 3,73 (3H, s), 3,96-4,17 (2H, m).

MASA (ES+) m/z : 272 (M+1)

Ejemplo 14-2

ácido (1R,3R,4S,6R)-2-(ter-Butoxicarbonil)-6-hidroxi-2-azabicyclo-[2.2.1]heptan-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 2-ter-butil 3-metil (1R,3R,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 14-1 de un modo similar al del Ejemplo 5-6

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) . δ 1,30 (1H, m) , 1,31 y 1,40 (9H, s), 1,53 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,84 (1H, m), 2,55 (1H, m), 3,44 (1H, m), 3,69 (1H, m) , 3,80 y 3,87 (1H, br-s) , 5,05 (1H, m)

MASA (ES-) m/z . 256 (M-1)

Ejemplo 14-3

ter-butil (1R,3R,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil}-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (1R,3R,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 14-2 de un modo similar al del Ejemplo 5-7.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,40 y 1,43 (9H, s), 1,40-2,78 (6H, m), 2,96 (1H, m), 3,55-4,21 (6H, m). MASA (ES+) m/z : 336 (M+1)

Ejemplo 14-4

(2S)-1-[(1R,3R,4S,6R)-6-Hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]carbonil}-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3R,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]-carbonil}-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 14-3 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32-1,55 (4H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 1,90-2,28 (2H, m), 2,82 (1H, m), 3,70-3,87 (4H, m), 4,14-4,25 (2H, m), 5,42 (1H, br-s) MASA

(ES+) m/z : 236 (M+1).

Ejemplo 15-1

Ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 5-7 de un modo similar al del Ejemplo 35-1 que se describe más adelante.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,32 y 1,34 (9H, s), 1,44 (1H, s), 1,66 (1H, m), 1,88 (1H, m), 2,05-2,38 (5H, m), 2,72 (1H, m), 3,55-3,67 (2H, m), 3,91 (1H, m), 4,03-4,38 (6H, m), 4,84 (1H, m). MASA (ES+) m/z : 422 (M+1).

Ejemplo 15-2

Ácido [((1R,3S,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)oxi] acético

A una solución de ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 15-1 (249 mg) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml), se agregó hidróxido de litio monohidrato (302 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó la mezcla resultante al vacío. Se agregó ácido clorhídrico 1N (1,2 ml) al residuo, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó al vacío para dar el compuesto buscado (261 mg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,34 y 1,46 (9H, s), 1,45 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,87 (1H, m), 2,05-2,38 (5H, m), 2,75 (1H, m), 3,45-3,70 (2H, m), 3,96 (1H, m), 4,05-4,40 (4H, m), 4,85 (1H, m).

MASA (ES-) m/z : 392 (M-1)

Ejemplo 15-3

ter-Butil (1R,3R,4S,6R)-6-(2-amino-2-oxoetoxi)-3-[[2S]-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ácido [[(1R,3S,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-3-[[2S]-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2,2,1]hept-6-il]oxi] acético obtenido en el Ejemplo 51-2 (260 mg) en dimetilformamida (3,0 ml), se agregó hidróxido de amonio al 28% (0,08 ml), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (117 mg) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (165 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas.

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5N, solución de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo y metanol (19:1) para dar el compuesto buscado (174 mg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,34 y 1,46 (9H, s), 1,42 (1H, m), 1,62-1,84 (2H, m), 2,07-2,38 (5H, m), 2,74 (1H, m), 3,55-3,68 (2H, m), 3,93-4,04 (3H, m), 4,24 (1H, br-s), 4,85 (1H, m), 5,48 (1H, br-s), 6,42 (1H, br-s). MASA (ES+) m/z : 393 (M+1).

Ejemplo 15-4

2-[[[(1R,3S,4S,6R)-3-[[2S]-2-Ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2,2,1]hept-6-il]oxi]acetamida, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-butil (1R,3S,4S,6R)-6-(2-amino-2-oxoetoxi)-3-[[2S]-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 15-3 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,35-1,57 (1H, m), 1,56 (1H, m), 1,58-2,35 (6H, m), 3,06 (1H, s), 3,64 (1H, m), 3,82-3,90 (3H, m), 4,01 (1H, s), 4,33 (1H, m), 4,83 (1H, m). MASA (ES+) m/z : 293 (M+1).

Ejemplo 16-1

ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-6-aliloxi-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el
 5 Ejemplo 5-7 (510 mg) en tetrahidrofurano (5,0 ml), se agregaron 1,4-bis(difenilfosfin)butano (64,8 mg), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (39,3 mg) y alil etil carbonato (0,4 ml) Se agitó la mezcla a 65°C durante 4 horas. Se evaporó la mezcla resultante al vacío y el residuo se cromatografió sobre
 10 gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto buscado (408 mg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,35 y 1,46 (9H, s), 1,40 (1H, m), 1,62 (1H, m), 1,82 (1H, m), 2,05-2,37 (5H, m), 2,71 (1H, m), 3,52-3,67 (2H, m), 3,89-4,36 (5H, m), 4,84 (1H, m), 5,16 (1H, m), 5,27 (1H, m), 5,91 (1H, m) MASA: (ES+) m/z : 376 (M+1).

Ejemplo 16-2

(2S)-1-[[[(1R,3S,4S,6R)-6-Aliloxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-6-aliloxi-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]-heptan-2-carboxilato obtenido
 20 en el Ejemplo 16-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,43 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,84 (2H, s), 1,90-2,35 (4H, m), 3,06 (1H, br-s), 3,63 (2H, m), 3,83 (1H, m), 3,87-4,08 (3H, m), 4,33 (1H, d, J = 2 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 5, 8 Hz), 5,12-5,31 (2H, m), 5,89 (1H, m)

MASA (ES+) m/z ; 276 (M+1).

Ejemplo 17-1

ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-oxopropoxi)-

2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ter-butil (1R,3S,4S,6R)-6-aliloxi-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 16-1 (277 mg) en dimetilformamida (5,0 ml) y agua (0,45 ml), se agregaron cloruro de paladio (2) (105 mg) y cloruro de cobre (1) (292 mg). Se agitó la mezcla vigorosamente en condición aeróbica a temperatura ambiente durante 3 horas.

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5N, solución de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto buscado (117 mg)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,35 y 1,47 (9H, s), 1,42 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,86 (1H, m), 2,05-2,37 (5H, m), 2,14 y 2,17 (3H, s), 2,74 (1H, m), 3,52-3,67 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,07-4,31 (4H, m), 4,84 (1H, m).

Ejemplo 17-2

(2S)-1-[(1R,3S,4S,6R)-6-(2-Oxopropoxi)-2-azabicyclo[2,2,1]hept-3-il]carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-oxopropoxi)-2-azabicyclo-[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 17-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,47 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,85 (2H, m), 1,95-2,33 (4H, m), 2,04 (3H, s), 3,06 (1H, m), 3,63 (2H, m), 3,83 (1H, m), 3,97 (1H, s), 4,22 (2H, s), 4,32 (1H, m), 4,83 (1H, dd, J = 5,8 Hz). MASA (ES+) m/z . 292 (M+1)

Ejemplo 18-1

ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-{2-

[(metilsulfonil)amino]-2-oxoetoxi]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ácido [((1R,3S,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)oxi] acético obtenido en el Ejemplo 15-2 (195 mg) en dimetilformamida (2,5 ml), se agregó 1,1'-carbonildimidazol (165 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Luego de 30 minutos, se agregaron metansulfonamida (66 mg) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (106 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo y metanol (9.1) para dar el compuesto buscado (171 mg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,35 y 1,48 (9H, s), 1,42 (1H, m), 1,55-1,85 (2H, m), 2,05-2,40 (5H, m), 2,77 (1H, m), 3,34 y 3,36 (3H, s), 3,50-3,68 (2H, m), 3,99 (1H, m), 4,05-4,38 (4H, m), 4,84 (1H, m).

MASA (ES-) m/z : 469 (M-1)

Ejemplo 18-2

2-[(1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-Ciano-1-pirrolidinil]-carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)oxi]-N-(metilsulfonil)acetamida, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-[(metilsulfonil)amino]-2-oxoetoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 18-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,52 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,78-2,32 (6H, m), 3,06 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,91 (1H, m), 3,95-4,19 (3H, m), 4,33 (1H, m), 4,83 (1H, m). MASA: (ES+) m/z : 371 (M+1)

Ejemplo 19-1

ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-
 {[(dimetilamino)sulfonil]amino}-2-oxoetoxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ácido [((1R,3S,4S,6R)-2-(ter-
 butoxicarbonil)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabíciclo[2.2.1]hept-6-
 5 il)oxi]acético obtenido en el Ejemplo 15-2 de un modo similar al del Ejemplo 18-1.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,34 y 1,47 (9H, s), 1,42 (1H, m), 1,60-1,82 (2H, m), 2,05-2,40 (5H, m), 2,77 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,50-3,68 (2H, m), 3,92-4,38 (5H, m), 4,83 (1H, m), 8,53 (1H, br-s).

MASA (ES-) m/z : 498 (M-1)

10 *Ejemplo 19-2*

2-[[[(1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-Ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-
 azabíciclo[2.2.1]hept-6-il)oxi]-N-[(dimetilamino)sulfonil]acetamida, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-
 ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-[[[(dimetilamino)sulfonil]-amino]-2-oxo]etoxi)-2-
 15 azabíciclo [2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 19-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,49 (1H, m), 1,66 (1H, m), 1,76-2,32 (6H, m), 2,82 (6H, s), 3,04 (1H, m), 3,62 (2H, m), 3,72-4,40 (5H, m), 4,83 (1H, m).

MASA: (ES+) m/z : 400 (M+1).

20 *Ejemplo 20-1*

Ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-oxo-2-
 {[(trifluotometil) sulfonil]amino}etoxi)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ácido [((1R,3S,4S,6R)-2-(ter-
 butoxicarbonil)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabíciclo[2.2.1]hept-6-il)oxi]
 25 acético obtenido en el Ejemplo 15-2 de un modo similar al del Ejemplo 18-1.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,31 y 1,46 (9H, s), 1,42 (1H, m), 1,66 (1H, m),

1,80 (1H, m), 2,0-2,40 (5H, m), 2,77 (1H, m), 3,52 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,80-4,40 (5H, m), 4,81 (1H, m).

MASA (ES-) m/z 523 (M-1)

Ejemplo 20-2

5 2-(((1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-2-azabicyclo[2,2,1]hept-6-il)oxi)-N-((trifluorometil)sulfonyl)acetamida, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-6-(2-oxo-2-(((trifluorometil)sulfonyl)amino)etoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 20-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,45 (1H, m), 1,66 (1H, m), 1,83 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,05-2,32 (2H, m), 3,03 (1H, m), 3,63 (2H, m), 3,70-4,16 (4H, m), 4,31 (1H, m), 4,83 (1H, m) MASA⁺ (ES+) m/z : 425 (M+1)

Ejemplo 21-1

15 ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-6-(((2R)-2,3-dihidroxipropil]oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-6-alloxi-3-(((2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 16-1 (323 mg) en t-butil alcohol (4,3 ml) y agua (4,3 ml), se agregó AD-mix-α (1,2 g). Se agitó la mezcla a 0°C durante 4 horas. Se agregó sulfito de sodio (1,0 g) a la mezcla resultante.

La mezcla se evaporó luego al vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5N, solución de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con cloroformos y metanol (19:1) para dar el compuesto buscado (234 mg)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,34 y 1,46 (9H, s), 1,65 (1H, m), 1,77 (1H, m), 2,05-2,37 (6H, m), 2,53 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,50-3,77 (6H, m), 3,79-3,98 (2H, m), 4,17-4,37 (2H, m), 4,84 (1H, m).

MASA (ES+) m/z 410 (M+1)

5 Ejemplo 21-2

(2S)-1-(((1R,3S,4S,6R)-6-(((2R)-2,3-dihidroxipropil)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-il)carbonil)-2-pirrolidinocarbonitrilo, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-ciano-1-pirrolidinil)carbonil)-6-(((2R)-2,3-dihidroxipropil)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 21-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,43 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,70-2,32 (6H, m), 3,03 (1H, m), 3,20-3,96 (9H, m), 4,34 (1H, m), 4,83 (1H, m).

MASA (ES+) m/z 310 (M+1).

Ejemplo 22-1

15 ter-Butil (1R,3S,4S)-3-(((2S)-2-ciano-1-pirrolidinil)carbonil)-6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-ciano-1-pirrolidinil)carbonil)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 5-7 (353 mg) en diclorometano (10 ml), se agregaron hidrógeno carbonato de sodio (177 mg) y periodinano de Dess-Martin (692 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

Se evaporó la mezcla resultante al vacío. Al residuo, se agregaron solución de tiosulfato de sodio y solución de hidrógeno carbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó al vacío. Se trituró el residuo con acetato de etilo para dar el compuesto buscado (284 mg) como un sólido.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,36 y 1,45 (9H, s), 1,83 (1H, m), 1,95-2,40 (5H, m), 2,45-2,57 (1H, m), 3,07 (1H, m), 3,55-3,79 (2H, m), 4,28 y 4,39 (1H, s), 4,52 (1H, m), 4,82-4,95 (1H, m).

MASA (ES+) m/z 334 (M+1)

5 *Ejemplo 22-2*

(2S)-1-[[[(1R,3S,4S)-6-Oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-butil (1R,3S,4S)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 22-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8

^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1,44 (1H, m), 1,80-2,38 (5H, m), 3,05 (1H, m), 3,35-4,0 (3H, m), 4,45 (1H, m), 4,64 (1H, m), 4,79-4,91 (2H, m).

MASA (ES+) m/z 234 (M+1)

Ejemplo 23-1

15 ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-[[[(2S)-2,3-dihidroxipropil]oxi]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-butil (1R,3S,4S,6R)-6-aliloxi-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 16-1 de un modo similar al del Ejemplo 21-1.

20 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,34 y 1,46 (9H, s) 1,65 (1H, m) , 1,77 (1H, m), 2,05-2,37 (6H, m), 2,53 (1H, m) , 2,73 (1H, m), 3,50-3,77 (6H, m), 3,79-3,98 (2H, m), 4,17-4,38 (2H, m), 4,84 (1H, m).

MASA (ES+) m/z : 410 (M+1)

Ejemplo 23-2

25 (2S)-1-[[[(1R,3S,4S,6R)-6-[[[(2S)-2,3-Dihidroxipropil]oxi]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-[[[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 23-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,43 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,70-2,32 (6H, m),
3,04 (1H, m), 3,20-3,96 (9H, m), 4,34 (1H, m), 4,83 (1H, m)

MASA (ES+) m/z : 310 (M+1)

Ejemplo 24-1

ter-Butil (1R,3S,4S,6S)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ter-Butil (1R,3S,4S)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-oxo-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 22-1 (80 mg) en metanol (e ml), se agregó borohidruro de sodio (10 mg). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se agregó solución de ácido cítrico. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó al vacío. Se trituró el residuo con éter para dar el compuesto buscado (82 mg) como un sólido.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,38 y 1,46 (9H, s), 1,63 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,05-2,41 (5H, m), 2,74 (1H, m), 3,55-3,75 (2H, m), 4,15-4,48 (3H, m), 4,90 (1H, m). MASA (ES+) m/z : 336 (M+1).

Ejemplo 24-2

(2S)-1-[[[(1R,3S,4S,6S)-6-Hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]hept-3-il]carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-butil (1R,3S,4S,6S)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 24-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 (1H, m), 1,85-2,35 (7H, m), 2,98 (3H, br-

s), 3,46 (1H, m), 3,70 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,26 (1H, m), 4,48 (1H, m), 4,86 (1H, m), 5,75 (1H, d, J = 4 Hz).

MASA (ES+) m/z 236 (M+1)

Ejemplo 25-1

5 ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-oxoetoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-[[(2S)-2,3-dihidroxipropil]oxi]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 23-1 (250 mg) en metanol (5 ml) y agua (5 ml), se
10 agregó periodato de sodio (522 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el compuesto buscado (238 mg). Este compuesto se usó inmediatamente sin purificación.

Ejemplo 25-2

15 ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-hidroxietoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-oxoetoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 25-1
20 (238 mg) en metanol (6 ml), se agregó borohidruro de sodio (26,2 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla resultante, se agregó solución de ácido cítrico. La mezcla se evaporó al vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el compuesto buscado (220 mg).

25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,35 y 1,46 (9H, s), 1,66 (1H, m), 1,76 (1H, m), 2,05-2,37 (6H, m), 2,72 (1H, m), 3,52-3,67 (4H, s), 3,71 (2H, m), 3,93 (1H, m), 4,17-

4,38 (2H, m), 4,85 (1H, m)

MASA (ES+) m/z : 380 (M+1).

Ejemplo 25-3

(2S)-1-[[[(1R,3S,4S,6R)-6-(2-Hidroxietoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]carbonil]-2-
5 pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-hidroxietoxi)-2-azabicyclo-[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 25-2 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,42 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,70-2,32 (6H, m),
10 3,04 (1H, m), 3,30-3,75 (5H, m), 3,82 (1H, m), 3,93 (1H, s), 4,33 (1H, m), 4,83 (1H, m).

MASA (ES+) m/z : 280 (M+1).

Ejemplo 26-1

ter-Butil (1R,3S,4S,6E)-6-[(benciloxi)imino]-3-[[[(2S)-2-ciano-1-
15 pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 22-1 de un modo similar al del Ejemplo 28-1 que se describe más adelante.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,37 y 1,43 (9H, s), 1,68 (1H, m), 1,88 (1H, m),
20 2,04-2,36 (5H, m), 2,65 (1H, m), 2,94 (1H, m), 3,57-3,75 (4H, m), 4,41 (1H, m), 4,65-4,95 (2H, m), 5,10 (2H, m), 7,20-7,39 (5H, m).

MASA (ES+) m/z : 439 (M+1).

Ejemplo 26-2

(2S)-1-[[[(1R,3S,4S,6E)-6-[(Benciloxi)imino]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]carbonil]-
25 2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6E)-6-[(benciloxi)imino]-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 26-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,90-2,55 (8H, m), 3,31 (1H, m), 3,66 (2H, t, J = 7 Hz), 4,41 (1H, s), 4,55 (1H, m), 4,94 (1H, m), 5,04-5,17 (2H, m), 7,26-7,40 (5H, m). MASA (ES+) m/z : 339 (M+1).

Ejemplo 27-1

ter-butil (1R,3S,4S,6R)-6-[2-([5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-sulfonil)amino)-2-oxoetoxi]-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ácido [[[1R,3S,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il]oxi]acético obtenido en el Ejemplo 15-2 de un modo similar al del Ejemplo 18-1

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,26 y 1,36 (9H, s), 1,22 (1H, m), 1,50-1,67 (2H, m), 1,84 (1H, m), 1,95-2,30 (4H, m), 2,20 y 2,23 (3H, s), 2,77 (1H, m), 3,17 (1H, d, J = 5 Hz), 3,37-3,75 (5H, m), 4,09 (1H, m), 4,24 (1H, m), 4,36 (1H, t, J = 5 Hz), 4,88 (1H, m).

MASA (ES-) m/z : 596 (M-1).

Ejemplo 27-2

N-([5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil)-2-[[[(1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il]oxi]-acetamida, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-6-[2-([5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil)amino)-2-oxoetoxi]-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 27-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,47 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,75-2,29 (6H, m),

2,25 (3H, s), 3,03 (1H, m), 3,62 (2H, m), 3,84-4,13 (4H, m), 4,33 (1H, m), 4,82 (1H, m). MASA (ES+) m/z . 498 (M+1).

Ejemplo 28-1

ter-Butil (1R,3S,4S)-3-[[2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxiimino-3-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ter-Butil (1R,3S,4S)-3-[[2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 22-1 (296 mg) en etanol (5 ml) y agua (1 ml), se agregaron clorhidrato de hidroxilamina (123 mg) y acetato de sodio (153 mg). Se agitó la mezcla a 80°C durante 20 minutos

Se evaporó la mezcla resultante al vacío. Al residuo, se agregó agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo y metanol (19:1) para dar el compuesto buscado (106 mg) como un sólido.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,36 y 1,45 (9H, s), 1,71 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,05-2,38 (5H, m), 2,66 (1H, m), 2,97 (1H, m), 3,55-3,74 (2H, m), 4,44 (1H, m), 4,67 y 4,77 (1H, s), 4,90 (1H, m), 7,02 (1H, br-s).

MASA (ES+) m/z : 349 (M+1).

Ejemplo 28-2

(2S)-1-[[2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxiimino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxilato, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S)-3-[[2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxiimino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 28-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,87-2,43 (8H, m), 3,28 (1H, m), 3,66 (2H, t, J = 7 Hz), 4,35 (1H, s), 4,53 (1H, m), 4,83 (1H, m).

MASA (ES+) m/z : 249 (M+1)

Ejemplo 29-1

2-ter-butil 3-metil (1R,3S,4S,6R)-6-[(metilsulfonil)oxi]-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2,3-dicarboxilato

5 A una solución de 2-ter-butil 3-metil (1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato (185 mg) en piridina (2 ml), se agregó cloruro de metansulfonilo (117 mg) . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó la mezcla resultante al vacío. Al residuo, se agregó agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada
10 con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto buscado (237 mg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,39 y 1,48 (9H, s), 1,58-1,98 (3H, m), 2,83 (1H, m), 3,04 y 3,06 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,12 (1H, m), 4,45 (1H, brs), 4,84 (1H, m) MASA
15 (ES+) m/z : 350 (M+1)

Ejemplo 29-2

2-ter-butil 3-metil (1R,3S,4S,6R)-6-azido-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato

 A una solución de 2-ter-butil 3-metil (1R,3S,4S,6R)-6-[(metilsulfonil)oxi]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 29-1 (232 mg) en
20 dimetilformamida (2,0 ml) y agua (0,4 ml), se agregó azida de sodio (108 mg). Se agitó la mezcla a 80°C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla resultante con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice
25 eluyendo con hexano y acetato de etilo (4:1) para dar el compuesto buscado (175 mg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,40 y 1,49 (9H, s), 1,40-1,71 (3H, m), 1,87-2,02 (2H, m), 2,72 (1H, m), 3,63-3,77 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,10-4,33 (1H, m). MASA (ES+) m/z : 297 (M+1)

Ejemplo 29-3

5 2-ter-Butil 3-metil (1R,3S,4R,6R)-6-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato

A una solución de 2-ter-Butil 3-metil (1R,3S,4S,6R)-6-azido-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 29-2 (170 mg) en metanol (4 ml), se agregó paladio sobre carbón al 10% (30 mg). Se agitó la mezcla
10 bajo 1 atm de hidrógeno durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. Se evaporaron el filtrado y los lavados al vacío para dar el compuesto buscado (155 mg)

Ejemplo 29-4

15 2-ter-butil 3-metil (1R,3S,4R,6R)-6-acetilamino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato

A una solución de 2-ter-butil 3-metil (1R,3S,4R,6R)-6-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 29-3 (155 mg) en metanol (10 ml), se agregó anhídrido acético (30 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó la mezcla resultante al vacío y se
20 cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo y metanol (19:1) para dar el compuesto buscado (153 mg).

¹R-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,39 y 1,51 (9H, s), 1,30-1,55 (2H, m), 1,95 y 1,97 (3H, s), 2,04-2,20 (2H, m), 2,71 (1H, m), 3,67-3,80 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,98-4,28 (2H, m).

25 MASA (ES+) m/z : 313 (M+1).

Ejemplo 29-5

Ácido (1R,3S,4R,6R)-6-acetilamino-2-(ter-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de ter-butil 3-metil (1R,3S,4R,6R)-6-acetilamino-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 29-4 de un modo similar al del Ejemplo 5-6

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 y 1,41 (9H, s), 1,33-1,50 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,78 (3H, s), 1,92 (1H, m), 2,59 (1H, m), 3,57 (1H, s), 3,70-3,98 (2H, m), 7,74 (1H, m) MASA (ES-) m/z : 297 (M-1).

Ejemplo 29-6

ter-Butil (1R,3R,4R,6R)-6-acetilamino-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (1R,3S,4R,6R)-6-acetilamino-2-(ter-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 29-5 de un modo similar al del Ejemplo 5-7.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,35 y 1,49 (9H, s), 1,4-1,6 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,0-2,42 (6H, m), 2,60 (1H, m), 3,55-3,82 (3H, m), 4,00-4,25 (2H, m), 4,83 (1H, m), 5,25 (1H, m).

MASA (ES+) m/z : 377 (M+1).

Ejemplo 29-7

N-((1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-Ciano-1-pirrolidinil]-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)acetamida, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3R,4R,6R)-6-acetilamino-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 29-6 de un modo similar al del Ejemplo 2-8

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32-1,65 (2H, m), 1,67-2,32 (6H, m), 1,83 (3H, s), 2,96 (1H, m), 3,58-3,70 (2H, m), 3,83 (1H, m), 4,07 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,80

(1H, dd, J = 5,1, 8,1 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8 Hz), 8,53 (1H, m). MASA (ES+) m/z : 277 (M+1)

Ejemplo 30-1

3-Bencil 2-ter-butil (1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato

A una solución de ácido (1R,3S,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 5-6 (1,0 g) en diclorometano (8 ml), se agregaron alcohol bencílico (504 mg), dicitclohexilcarbodiimida (962 mg) y 4-(dimetilamino)piridina (12 mg) . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas

La mezcla resultante se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano. Se evaporaron el filtrado y los lavados al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto buscado (597 mg),

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,32 y 1,46 (9H, s), 1,60-2,03 (3H, m), 2,77 (1H, m), 4,07-4,22 (3H, m), 5,06-5,28 (2H, m), 7,25-7,37 (5H, m) MASA m/z : 370 (M+Na).

Ejemplo 30-2

3-Bencil 2-ter-butil (1R,3S,4S,6R)-6-[[[(1E)-3-etoxi-3-oxo-1-propen-1-il]oxi]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato

A una solución de 3-bencil 2-ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 30-1 (593 mg) en diclorometano (10 ml), se agregaron etil propiolato (670 mg) y 4-metilmorfolina (190 mg) Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó la mezcla resultante al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (4:1) para dar el compuesto buscado (760 mg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (3H, m), 1,34 y 1,50 (9H, s), 1,42 (1H, m), 1,63-1,78 (2H, m), 1,97 (1H, m), 2,82 (1H, m), 4,07-4,43 (5H, m), 5,07-5,37 (3H, m), 7,28-7,42 (5H, m), 7,48, (1H, m).

Ejemplo 30-3

5 Ácido (1R,3S,4S,6R)-2-(ter-Butoxicarbonil)-6-(3-etoxi-3-oxopropoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico

A una solución de 3-bencil 2-ter-Butil {1R,3S,4S,6R}-6-[[[(1E)-3-etoxi-3-oxo-1-propen-1-il]oxi]-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 30-2 (316 mg) en etanol (8 ml), se agregó paladio sobre carbón al 10% (60 mg). Se agitó
10 la mezcla bajo 4 atm de hidrógeno durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. Se evaporaron el filtrado y los lavados al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo y metanol (19:1) para dar el compuesto buscado (210 mg).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,3-1,55 (1H, m), 1,59
15 (1H, m), 1,73 (1H, m), 2,06 (1H, m), 2,54 (2H, t, J = 6 Hz), 2,84 (1H, m), 3,61-3,81 (3H, m), 4,09-4,18 (3H, m), 4,35 (1H, m).

Ejemplo 30-4

ter-butil (1R,3R,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(3-etoxi-3-oxopropoxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato

20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (1R,3S,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-6-(3-etoxi-3-oxopropoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 30-3 de un modo similar al del Ejemplo 5-7

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (3H, m), 1,34 y 1,47 (9H, s), 1,44 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,76 (1H, m), 2,05-2,38 (5H, m), 2,54 (2H, m), 2,68 (1H, m), 3,50-3,93
25 (5H, m), 4,09-4,38 (4H, m), 4,85 (1H, m).

Ejemplo 30-5

Etil 3-(((1R,3R,4S,6R)-3-(((2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-2-azabicyclo
[2.2.1]hept-6-il)oxi]propionato, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3R,4S,6R)-3-(((2S)-2-
ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-6-(3-etoxi-3-oxopropoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-
5 carboxilato obtenido en el Ejemplo 30-4 de un modo similar al del Ejemplo 2-8

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,18 (1H, t, J = 7 Hz) , 1,37 (1H, m), 1,62 (1H,
m), 1,73 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,90-2,32 (4H, m), 2,53 (2H, m), 3,03 (1H, m), 3,54-
3,75 (4H, m), 3,81 (1H, m), 3,92 (1H, br-s), 4,07 (2H, q, J = 7 Hz), 4,33 (1H- m), 4,83
(1H, dd, J = 5, 8 Hz).

10 MASA (ES+) m/z : 336 (M+1)

Ejemplo 31

Etil (((1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-2-
azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)oxi]acetato, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-
15 ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-6-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-
carboxilato obtenido en el Ejemplo 15-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,22 (1H, t, J = 7 Hz), 1,48 (1H, m), 1,68 (1H,
m), 1,81 (1H, m), 1,93-2,32 (5H, m), 3,05 (1H, br-s), 3,53-3,71 (2H, m), 3,90 (1H, m),
4-02 (1H, br-s), 4,07-4,20 (4H, m), 4,33 (1H, m), 4,82 (1H, dd, J = 5, 8 Hz). MASA
20 (ES+) m/z : 322 (M+1).

Ejemplo 32-1

ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-6-(((2E)-2-
(hidroxiimino)etil]oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-ciano-1-
25 pirrolidinil]carbonil)-6-(2-oxoetoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en
el Ejemplo 25-1 (163 mg) en etanol (6 mg) y agua (1 ml), se agregaron clorhidrato de

hidroxilamina (36 mg) y acetato de sodio (46 mg) Se agitó la mezcla a reflujo durante 20 minutos. A la mezcla resultante, se agregó salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto buscado (131 mg).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,35 y 1,47 (9H, s), 1,3-1,5 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,50 (1H, m), 2,05-2,37 (5H, m), 2,72 (1H, m), 3,49-3,67 (2H, m), 3,93 (1H, m), 4,07-4,26 (3H, m), 4,85 (1H, m), 6,85 y 7,46 (1H, m). MASA (ES+) m/z : 393 (M+1).

Ejemplo 32-2

(2S)-1-(((1R,3S,4S,6R)-6-(((2E)-2-(Hidroxiimino)etil)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)carbonil)-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-ciano-1-pirrolidinil)carbonil)-6-(((2E)-2-(hidroxiimino)etil)-oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 32-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8

^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1,4-2,32 (8H, m), 3,06 (7H, m), 3,5-4,4 (5H, m), 4,93 (1H, m), 6,78 y 7,36 (1H, m) MASA (ES+) m/z . 293 (M+1).

Ejemplo 33-1

2-ter-butil 3-metil (1R,3S,4R,6R)-6-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-azabicyclo[2,2.1]heptan-2,3-dicarboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de 2-ter-Butil 3-metil (1R,3S,4R,6R)-6-amino-2-azabicyclo(2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 29-3 de un modo similar al del Ejemplo 29-4.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,39 y 1,50 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,30-1,55 (2H, m), 1,93 (1H, m), 2,06 (1H, m), 2,77 (1H, m), 3,7-3,83 (1H, m), 3,72 y 3,73 (3H, s), 4,03-4,40 (2H, m)

MASA (ES+) m/z : 371 (M+1).

Ejemplo 33-2

Ácido (1R,3S,4R,6R)-2-(ter-Butoxicarbonil)-6-[(ter-butoxicarbonil)-amino]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 2-ter-Butil 3-metil (1R,3S,4R,6R)-6-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 33-1 de un modo similar al del Ejemplo 5-6.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,32 y 1,42 (9H, s), 1,39 (9H, s), 1,2-1,54 (2H, m), 1,62 (1H, m), 1,87 (1H, m), 2,53 (1H, m), 3,45-3,58 (2H, m), 3,77-3,96 (1H, m), 6,89 (1H, m). MASA (ES-) m/z : 355 (M-1).

Ejemplo 33-3

ter-Butil (1R,3R,4R,6R)-6-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil}-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (1R,3S,4R,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-6-[(ter-butoxicarbonil)amino]-2-azabicyclo[2.2.1]-heptan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 33-2 de un modo similar al del Ejemplo 5-7.

¹H-RMN (300 M HZ CDCl₃) : δ 1,35 y 1,48 (9H, a), 1,45 (9H, s), 1,33-1,53 (2H, m), 1,97-2,37 (6H, m), 2,58 (1H, m), 3,56-3,88 (4H, m), 4,09 (1H, m), 4,34 (1H, m), 4,83 (1H, m). MASA (ES+) m/z : 435 (M+1).

Ejemplo 33-4

(2S)-1-[(1R,3S,4R,6R)-6-Amino-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)-carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, diclorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3R,4R,6R)-6-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 33-3 de un modo similar al del Ejemplo 2-8

^3H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,53 (1H, m), 1,67-2,32 (7H, m), 3,06 (1H, m), 3,45-3,71 (2H, m), 3,89 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,26 (1H, m), 4,80 (1H, dd, J = 5, 6 Hz). MASA (ES+) m/z : 235 (M+1)

Ejemplo 34-1

5 2-ter-Butil 3-metil (1R,3S,4S,6R)-6-[[4-metilfenil)sulfonil]amino}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato

A una solución de 2-ter-butil 3-metil (1R,3S,4R,6R)-6-amino-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 29-3 (321 mg) en piridina (4 ml), se agregó cloruro de p-toluensulfonilo (249 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó la mezcla resultante al vacío, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto buscado (440 mg).

10 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,37 y 1,47 (9H, s), 1,30-1,55 (2H, m), 1,84-1,99 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,61-2,74 (1H, m), 3,26-3,68 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,06-4,50 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 7,75-7,85 (2H, m). MASA (ES+) m/z 425 (M+1).

Ejemplo 34-2

Ácido (1R,3S,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-6-[[4-metilfenil)-sulfonil]amino}-2-azabicyclo [2:2,1] heptan-3-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-ter-Butil 3-metil (1R,3S,4S,6R)-6-[[4-metilfenil)sulfonil]amino}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 34-1 de un modo similar al del Ejemplo 5-6.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,23-1,92 (4H, m), 1,51 (9H, s), 2,45, (3H, s) , 2,94 (1H, m), 3,35 (1H, m) , 3,67 (1H, m), 4,15 (1H m), 4,68 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 7-77 (2H, d, J = 8 Hz).

25 MASA (ES-) m/z . 409 (M-1)

Ejemplo 34-3

ter-Butil (1R,3R,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-[[[(4-metilfenil)sulfonil] amino}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (1R,3S,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-6-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino)-2-azabicyclo[2.2.1]-heptan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 34-2 de un modo similar al del Ejemplo 5-7.

¹H-RMN(300 MHz, CDCl₃): δ 1,35-1,48 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,91 (1H, m), 2,05-2,28 (5H, m), 2,44 (3H, s), 2,55 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,42-3,73 (3H, m), 4,11 (1H, m), 4,65 (1H, m), 4,80 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8 Hz). MASA (ES-) m/z : 487 (M-1).

Ejemplo 34-4

N-((1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-Ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2,2,1]hept-6-il)-4-metilbencensulfonamida, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-butil (1R,3R,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-Ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-[[[(4-metilfenil)sulfonil]-amino}-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 34-3 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,37-1,50 (2H, m), 1,70-2,30 (6H, m), 2,41 (3H, s), 2,88 (1H, m), 3,57 (2H, m), 3,67-3,81 (2H, m), 3,98 (1H, s), 4,77 (1H, dd, J = 5, 8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7 Hz) . MASA (ES+) m/z : 389 (M+1).

Ejemplo 35-1

ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-6-(2-ter-butoxi-2-oxoetoxi)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una solución de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 5-7 (322 mg) en diclorometano (6 ml), se agregaron dímero de acetato de

rodio (4,24 mg) y ter-butil diazoacetato (0,27 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó la mezcla resultante al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto buscado (236 mg)

5 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,43 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,64 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,05-2,38 (5H, m), 2,72 (1H, m), 3,55-3,67 (2H, m), 3,85-4,05 (3H, m), 4,19 (1H, m), 4,32 (1H, m), 4,84 (1H, m). MASA (ES+) m/z : 450 (M+1)

Ejemplo 35-2

10 Ácido $[[[(1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2\text{-Ciano-1-pirrolidinil}]carbonil}-2\text{-azabicyclo}[2.2.1]\text{hept-6-il)oxi}] \text{acético, clorhidrato}$

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-6-(2-ter-butoxi-2-oxoetoxi)-3-[(2S)-2-Ciano-1-pirrolidinil]carbonil}-2-azabicyclo[2 2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 35-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

15 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 1,30-2,35 (8H, m), 3,05 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,78-6,11 (4H, m), 4,32 (1H, m), 4,83 (1H, m).

MASA (ES+) m/z 294 (M+1).

Ejemplo 36-1

ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-Ciano-1-pirrolidinil]carbonil}-6-[2-oxo-2-(2-piridinilamino)etoxi]-2-azabicyclo[2 2 1]heptan-2-carboxilato

20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido $[[[(1R,3S,4S,6R)-2\text{-(ter-butoxicarbonil)-3-}[(2S)-2\text{-ciano-1-pirrolidinil}]carbonil}-2\text{-azabicyclo}[2 2.1]\text{hept-6-il)oxi}] \text{acético}$ obtenido en el Ejemplo 15-2 de un modo similar al del Ejemplo 15-3

25 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,35 y 1,47 (9H, s), 1,47 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,86 (1H, m), 2,08-2,38 (5H, m), 2,77 (1H, m), 3,53-3,69 (2H, m), 3,99-4,42 (5H, m), 4,85 (1H, m), 7,07 (1H, m), 7,73 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 8,29 (1H, m), 8,75 (1H, br-s)

MASA (ES+) m/z 470 (M+1)

Ejemplo 36-2

2-(((1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-Ciano-1-pirrolidinil)carbonil))-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)oxi]-N-2-piridinilacetamida, diclorhidrato

5 El compuesto del título se preparó a partir de ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-(((2S)-2-ciano-1-pirrolidinil)carbonil))-6-[2-oxo-2-(2-piridinilamino)-etoxi]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 36-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8

10 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,4-2,32 (8H, m), 3,08 (1H, m), 3,56-4,10 (4H, m), 4,20-4,37 (3H, m), 4,83 (1H, dd, $J = 5, 8$ Hz), 7,26 (1H, m), 7,96 (1H, m), 8,07 (1H, m), 8,37 (1H, m). MASA (ES+) m/z 370 (M+1).

Ejemplo 37-1

Etil (1S,4R,5S,7S,8S)-8-bromo-4-hidroxi-6-((1R)-1-feniletíl)-6-azabicyclo[3.2.1]octan-7-carboxilato

15 El compuesto del título se preparó a partir de etil (1S,3S,4R)-2-((1R)-1-feniletíl)-2-azabicyclo-[2,2,2]oct-5-eno-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 2-2 de un modo similar al del Ejemplo 5-2.

20 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,41 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,42-1,55 (2H, m), 2,12-2,41 (2H, m), 2,46 (1H, d, $J = 11$ Hz), 2,77 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,80 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4,96-4,06 (2H, m), 4,17 (2H, m), 7,20-7,35 (3H, m), 7,49 (2H, d, $J = 7$ Hz).

MASA (ES+) m/z : 382, 384 (M+1)

Ejemplo 37-2

25 Etil (1R,4R,5R,7S)-4-hidroxi-6-((1R)-1-feniletíl)-6-azabicyclo[3.2.1]-octan-7-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de etil (1S,4R,5S,7S,8S)-8-bromo-4-

hidroxi-6-[(1R)-1-feniletil]-6-azabicyclo[3.2.1]octan-7-carboxilato obtenido en el Ejemplo 37-1 de un modo similar al del Ejemplo 5-3.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,22-1,49 (3H, m), 1,38 (3H, d, J = 7 Hz), 1,64 (1H, m), 1,99 (1H, d, J = 11 Hz), 2,30 (1H, m), 2,61 (1H, m),
 5 3,13 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,84 (1H, d, J = 5 Hz), 3,97 (1H, q, J = 7 Hz), 4,13 (2H, m), 7,17-1,33 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 7 Hz) MASA (ES+) m/z . 304 (M+1)

Ejemplo 37-3

Etil (1R,4R,5R,7S)-4-hidroxi-6-azabicyclo[3 2.1]-octan-7-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de etil (1R,4R,5R,7S)-4-hidroxi-6-
 10 [(1R)-1-feniletil]-6-azabicyclo[3.2 1]octan-7-carboxilato obtenido en el Ejemplo 37-2 de un modo similar al del Ejemplo 2-4

Ejemplo 37-4

6-ter-Butil 7-etil (1R,4R,5R,7S)-4-hidroxi-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6,7-dicarboxilato

15 El compuesto del título se preparó a partir de etil (1R,4R,5R,7S)-4-hidroxi-6-azabicyclo[3 2.1]octan-7-carboxilato obtenido en el Ejemplo 37-3 de un modo similar al del Ejemplo 5-5

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (3H, m), 1,23-1,50 (2H, m), 1,41 y 1,47 (9H, s), 1,66 (1H, m), 1,80 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,64 (1H, m), 4,03-4,37
 20 (5H, m). MASA (ES+) m/z 300 (M+1)

Ejemplo 37-5

Ácido (1R,4R,5R,7S)-6-(ter-Butoxicarbonil)-4-hidroxi-6-azabicyclo-[3.2.1]octan-7-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 6-ter-Butil 7-etil (1R,4R,5R,7S)-4-
 25 hidroxi-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6,7-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 37-4 de un modo similar al del Ejemplo 5-6.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,16 (1H, m), 1,43 y 1,47 (9H, s), 1,54-1,75 (3H, m), 1,78-1,95 (2H, m), 2,09 (1H, m), 2,4-2,7 (2H, m), 3,95-4,15 (3H, m).

MASA (ES-) m/z : 270 (M-1).

Ejemplo 37-6

5 ter-Butil (1R,4R,5R,7S)-7-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-4-hidroxi-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (1R,4R,5R,7S)-6-(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxi-6-azabicyclo[3.2.1]octan-7-carboxílico obtenido en el Ejemplo 37-5 de un modo similar al del Ejemplo 5-7.

10 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,44 y 1,46 (9H, s), 1,50-2,53 (12H, m), 3,35-3,88 (2H, m), 4,01-4,29 (3H, m), 2,73 (1H, m), 4,67-4,83 (1H, m)

MASA (ES+) m/z : 350 (M+1).

Ejemplo 37-7

15 (2S)-1-[[[(1R,4R,5R,7S)-4-hidroxi-6-azabicyclo[3.2.1]oct-7-il]-carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-butil (1R,4R,5R,7S)-7-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-4-hidroxi-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-carboxilato obtenido en el Ejemplo 37-6 de un modo similar al del Ejemplo 2-8

20 ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,38-2,35 (10H, m), 2,66 (1H, m), 3,3-3,5 (1H, m), 3,84-3,95 (2H, m), 4,01 (1H, m), 4,52 (1H, s), 4,82 (1H, m).

MASA: (ES+) m/z : 250 (M+1).

Ejemplo 38-1

ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-piridiniloxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

25 A una solución de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el

Ejemplo 5-7 (209 mg) en dimetilformamida (2,5 ml), se agregaron 2-fluoropiridina (109 mg) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 25 mg). Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto buscado (162 mg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,37, 1,46 y 1,49 (9H, s), 1,55 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,96 (1H, m), 2,08-2,42 (5H, m), 2,68-2,83 (1H, m), 3,45-3,83 (2H, m), 4,24-4,34 (1H, m), 4,45-4,53 (1H, m), 4,73-5,05 (1H, m), 5,13 (1H, m), 6,76 (1H, m), 6,86 (1H, m), 7,57 (1H, s), 8,17 (1H, m) MASA (ES+) m/z . 413 (M+1)

Ejemplo 38-2

(2S)-1-[[[(1R,3S,4S,6R)-6-(2-piridiniloxi)-2-azabíciclo[2.2.1]hept-3-il)carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, diclorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(2-piridiniloxi)-2-azabíciclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 38-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) · δ 1,42-1,61 (1H, m), 1,85-2,35 (7H, m), 3,05-3,17 (1H, m), 3,40-3,88 (2H, m), 4,03 (1H, m), 4,35-4,52 (1H, m), 4,94-4,99 (1H, m), 5,14-5,28 (1H, m), 6,84 (1H, s), 7,04 (1H, m), 7,74 (1H, m), 8,19 (1H, m)

MASA (ES+) m/2 : 313 (M+1)

Ejemplo 39-1

ter-butil (1R,3S,4S,6R)-6-[(5-ciano-2-piridinil)oxi]-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabíciclo[2.2.1]-heptan-2-carboxilato

obtenido en el Ejemplo 5-7 de un modo similar al del Ejemplo 38-1.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,36, 1,46 y 1,49 (9H, s), 1,52 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,07-2,44 (5H, m), 2,70-2,84 (1H, m), 3,53-3,84 (2H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 4,42-4,53 (1H, m), 4,72-4,97 (1H, m), 5,28 (1H, m), 6,78 (1H, m), 7,78 (1H, m), 8,47 (1H, m).

MASA (ES+) m/z 438 (M+1).

Ejemplo 39-2

6-(((1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-Ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il)oxi]nicotinonitrilo, diclorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-6-[(5-ciano-2-piridinil)oxi]-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil)-2-azabicyclo(2,2,1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 39-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,45-1,67 (1H, m), 1,85-2,35 (7H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 3,35-3,80 (2H, m), 4,08 (1H, m), 4,35-4,52 (1H, m), 4,84-4,98 (1H, m), 5,20-5,35 (1H, m), 7,04 (1H, m), 8,21 (1H, m), 8,74 (1H, m) MASA (ES+) m/z 338 (M+1)

Ejemplo 40-1

2-ter-Butil 3-metil (1R,3S,4S,6R)-6-[(fenoxicarbonotioil)oxi]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato

A una solución de 2-ter-Butil-metil(1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato (4,5 g) en piridina (10 ml), se agregó O-fenil clorotiocarbonato (3,15 g). Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó la mezcla resultante al vacío. Al residuo, se agregó agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, solución de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó al vacío. El residuo se

cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo (2:1) para dar el compuesto buscado (5,22 g).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,41 y 1,47 (9H, s), 1,58-1,92 (3H, m), 2,24 (1H, m), 2,86 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,17 (1H, m), 4,58 (1H, m), 5,34 (1H, m), 7,09 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,43 (2H, m).

MASA (ES+) m/z : 408 (M+1).

Ejemplo 40-2

2-ter-butil 3-metil (1S,3S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de 2-ter-Butil 3-metil (1R,3S,4S,6R)-6-[(fenoxicarbonotioil)oxi]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 40-1 de un modo similar al del Ejemplo 5-3

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 1,39 y 1,46 (9H, s), 1,23-1,72 (5H, m), 1,65 (1H, m), 2,77 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,17-4,40 (2H, m).

MASA (ES+) m/z : 256 (M+1).

Ejemplo 40-3

Ácido (1S,3S,4R)-2-(ter-Butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 2-ter-butil 3-metil (1S,3S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxilato obtenido en el Ejemplo 40-2 de un modo similar al del Ejemplo 5-6.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6) : δ 1,26-1,65 (6H, m), 1,32 y 1,38 (9H, s), 2,68 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,15 (1H, m) MASA (ES-) m/z : 240 (M-1).

Ejemplo 40-4

ter-Butil (1S,3S,4R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (1S,3S,4R)-2-(ter-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 40-3

de un modo similar al del Ejemplo 5-7.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,35 y 1,45 (9H, s), 1,36-1,55 (3H, m), 1,62-1,75 (2H, m), 1,91 (1H, m), 2,05-2,37 (4H, m), 2,68-2,70 (1H, m), 3,50-3,69 (2H, m), 4,1-4,4 (2H, m), 4,88 (1H, m).

5 MASA (ES+) m/z : 320 (M+1).

Ejemplo 40-5

(2S)-1-[(1S,3S,4R)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-3-il-carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

10 El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1S,3S,4R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 40-4 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,15-1,38 (1H, m), 1,52-2,35 (9H, m), 3,05 (1H, br-s), 3,64-3,71 (2H, m), 3,95 (1H, m), 4,37 (1H, m), 4,84 (1H, m). MASA (ES+) m/z : 220 (M+1).

15 Ejemplo 41-1

ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(4-nitrofenoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

20 El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]-heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 5-7 de un modo similar al del Ejemplo 38-1.

¹N-RMN (300 MHz, CDCl₃) . δ 1,48 y 1,1,52 (9H, s), 1,55 (1H, m), 1,74-1,93 (2H, m), 2,08-2,50 (5H, m), 2,75 (1H, m), 3,44-3,88 (2H, m), 4,31-4,52 (1H, m), 4,68-4,81 (2H, m), 7,03-7,11 (2H, m), 8,16-8,24 (2H, m). MASA (ES+) m/z : 457 (M+1)

Ejemplo 41-2

25 (2S)-1-[(1R,3S,4S,6R)-6-(4-Nitrofenoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il)carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-(4-nitrofenoxi)-2-azabicyclo-[2 2 1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 41-1 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) . δ 1,66 (1H, m), 1,84-2,33 (7H, m), 3,13 (1H, m),
 3,48 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,04 (1H, m), 4,50 (1H, m), 4,77 (1H, m), 4,91 (1H, m),
 7,26 (2H, m), 8,26 (2H, m)

MASA (ES+) m/z · 357 (M+1).

Ejemplo 42-1

Metil (2Z)-[[[(5R)-1-feniletíl]amino]acetato

A una solución de metil éster del ácido 2-hidroxi-2-metoxiacético (151 g) en tolueno (300 ml), se agregó (R)-(+)-1-feniletilamina (150 g) gota a gota. Luego se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para obtener el compuesto buscado como un aceite amarillo. El compuesto buscado se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,63 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,67 (3H, s), 4,61 (1H, dq, J = 6,6, 0,7 Hz), 7,22-7,36 (5H, m), 7,75 (1H, d, J = 0,7 Hz)

Ejemplo 42-2

Metil (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabicyclo[2 2 1]hept-5-en-3-carboxilato

A una solución de metil (2Z)-[[[(1R)-1-feniletíl]imino]acetato obtenido en el Ejemplo 42-1 (238 g) en 2,2,2-trifluoroetanol, se agregó ácido trifluorometil acético (95,9 ml) a -10°C. Luego se agitó la mezcla a la misma temperatura. Luego de 1 hora, se agregó ciclopentadieno gota a gota a -10°C durante 30 minutos.

Se agitó la mezcla a la misma temperatura y luego se concentró la solución. Se diluyó el residuo con ácido clorhídrico 3N (1200 ml) y se lavó con éter. La fase de

éter se extrajo con ácido clorhídrico 3N (300 ml). Se alcalinizó la fase acuosa combinada con hidróxido de amonio al 28% (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (X 2, 1200 ml + 200 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró para obtener un aceite en bruto.

El aceite en bruto se colocó en un refrigerador hasta la mañana siguiente. El sólido que se cristalizó del aceite se lavó con hexano pre-enfriado para obtener cristal amarillo (96,4 g). Se evaporó el líquido madre y se colocó en un refrigerador 2 días. El sólido que se cristalizó a partir del líquido se lavó de un modo similar para obtener cristal amarillo (12,4 g). El líquido madre (aproximadamente 180 g) se purificó por cromatografía en columna corta sobre gel de sílice eluyendo con 10% de acetato de etilo/hexano para dar un aceite incoloro, que se cristalizó en un refrigerador y se lavó de un modo similar (x 2) para obtener cristal incoloro (24,0 g, 18,3 g).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,35-1,47 (1H, m), 1,42 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,06-2,13 (1H, m), 2,18-2,23 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 3,04 (1H, q, $J = 6,6$ Hz), 3,35 (3H, s), 4,31 (1H, s), 6,21-6,30 (1H, m), 6,37-6,45 (1H, m), 7,11-7,32 (5H, m).

MASA m/z . 258,25

Ejemplo 42-3

Metil (1S,3S,4S,6R,7S)-6-acetiloxi-7-yodo-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxilato

A una solución de metil (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 42-2 (1,09) en ácido acético (9 ml), se agregó en porciones 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína (782 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró bajo presión reducida. Se diluyó la mezcla resultante con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con solución de hidrógeno carbonato de sodio, solución de tiosulfato

de sodio, solución de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío para dar el compuesto buscado como un sólido (1,74 g)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (3H, d, $J = 6$ Hz), 2,05 (3H, s), 2,02-2,15 (2H, m), 2,66-2,72 (1H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,67 (1H, s), 3,72 (1H, q, $J = 6$ Hz), 3,83 (1H, s), 4,88-4,95 (1H, m), 7,20-7,31 (5H, m). MASA (ES+) m/z : 444-0 (M+1).

Ejemplo 42-4

Metil (1R,3S,4S,6R)-6-acetiloxi-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabicyclo-[2 2 1]heptan-3-carboxilato

Una solución de metil (1S,3S,4S,6R,7S)-6-acetiloxi-7-yodo-2-[(1R)-1-feniletíl]-2-azabicyclo[2 2 1]heptan-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 42-3 (1,73 g) en metanol (20 ml) que contenía $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20% (173 mg) y trietilamina (0,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas bajo presión de 1 atm con hidrógeno.

La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró. Se diluyó el residuo con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con solución de hidrógeno carbonato de sodio, solución de tiosulfato de sodio, solución de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío para dar el compuesto buscado como un aceite marrón (1,26).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,23-1,32 (1H, m), 1,40 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,45-1,56 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,00-2,08 (1H, m), 2,60 (1H, br-s), 3,35 (1H, d, $J = 2$ Hz), 3,43 (1H, s), 3,49 (3H, s), 3,71 (1H, q, $J = 6$ Hz), 4,84 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,19-7,38 (5H, m).

MASA (ES+) m/z 318,2 (M+1)

Ejemplo 42-5

Metil (1R,3S,4S,6R)-6-acetiloxi-2-azabicyclo[2.2 1]heptan-3-carboxilato

Una solución de metil (1R,3S,4S,6R)-6-acetiloxi-2-[(1R)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 42-4 (1,25 g) en metanol (20 ml) que contenía $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20% (250 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas bajo presión de 4 atm con hidrógeno.

5 La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró. El residuo se disolvió con ácido clorhídrico 1N y se lavó con dietiléter. Se alcalinizó la fase acuosa con hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió con metanol (20 ml) que contenía $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20% (160 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo presión 4 atm con hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para dar el compuesto buscado como un aceite (750 mg).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,38-1,47 (1H, m), 1,68-1,85 (4H, m), 2,01 (3H, m), 2,69 (1H, br-s), 3,43 (1H, s), 3,75 (3H, s), 3,74-3,78 (1H, m), 4,62-4,68 (1H, m).
15 MASA (ES+) m/z : 214,2 (M+1).

Ejemplo 42-6

Ácido (1R,3S,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-6-hidroxi-2-azabicyclo-[2.2.1]heptan-3-carboxílico

A una solución de metil (1R,3S,4S,6R)-6-acetiloxi-2-azabicyclo-[2.2.1]heptan-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 42-5 (744 mg) en dioxano (8 ml), se agregó hidróxido de sodio 1N (12,2 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. A esta mezcla, se agregó di-ter-butil dicarbonato (777 mg) en dioxano (2 ml). Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas.

Se evaporó la mezcla resultante al vacío. Al residuo, se agregó ácido clorhídrico 1N, y se extrajo la mezcla con cloroformo (60 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. Se trituró el residuo con

diisopropiléter para dar el compuesto buscado como un sólido blanco (615 mg).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1,09-1,20 (1H, m), 1,32 y 1,39 (9H, 3), 1,45-1,55 (1H, m), 1,66 (1H, d, J = 11 Hz), 1,72-1,86 (1H, m), 2,58-2,66 (1H, m), 3,74-3,82 (1H, m), 3,85-3,96 (2H, m), 4,96-5,03 (1H, m). MASA (ES-) m/z : 256,2 (M-1)

5 *Ejemplo 42-7*

ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-aminocarbonil-1-pirrolidinil]-carbonil]-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una suspensión de ácido (1R,3S,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 42-6 (45 g) en
10 cloroformo (450 ml), se agregaron (2S)-2-pirrolidin-carboxamida (21 g), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (29,5 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (36,9 g) y diisopropiletilamina (45,3 g) en baño de agua. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. El precipitado se recolectó por filtración al vacío y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto buscado como un sólido
15 (51,5 g)

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91-1,04 (1H, m), 1,24 y 1,35 (9H, s), 1,40-1,54 (1H, m), 1,58-1,69 (1H, m), 1,69-2,05 (5H, m), 2,69-2,79 (1H, m), 3,45-3,59 (2H, m), 3,70-3,88 (2H, m), 4,13-4,25 (2H, m), 4,79-4,86 (1H, m), 6,79-6,89 (1H, m), 7,20 (1H, br-s).

20 MASA m/z : 354.

Ejemplo 42-8

ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

A una mezcla de ter-butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-aminocarbonil-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el
25 Ejemplo 42-7 (53,4 g) y piridina (71,7 g) en tetrahidrofurano (550 ml), se agregó

anhídrido trifluoroacético (95,2 g) gota a gota a 0°C bajo nitrógeno

Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se ajustó con solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (aproximadamente 500 ml) hasta un pH 8 y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y cloroformo. Se separó la fase orgánica, se lavó con 0,5 mol/L de ácido clorhídrico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó al vacío. El residuo se lavó con isopropiléter, y una mezcla de hexano y acetato de etilo (2:1) para dar el compuesto buscado como un sólido (43,5 g).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,23-1,34 (1H, m), 1,34 y 1,46 (9H, s), 1,64 (1H, d, J = 9 Hz), 1,82 y 1,97 (1H, d, J = 3 Hz), 1,04-1,94 (1H, m), 2,03-2,36 (5H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 3,46-3,69 (2H, m), 4,08-4,23 (2H, m), 4,23-4,35 (1H, m), 4,76-4,90 (1H, m)

MASA m/z : 336

Ejemplo 42-9

(2S)-1-[[[(1R,3S,4S,6R)-6-Hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

Al ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato sólido obtenido en el Ejemplo 42-8 (796 mg), se agregó una mezcla de ácido clorhídrico 4N en dioxano (1,87 ml) y agua (0,13 ml) Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se evaporó la mezcla resultante al vacío y el sólido residual se lavó con isopropil alcohol. El sólido se recrystalizó de etanol-agua para dar el compuesto buscado como un cristal blanco (367 mg).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1,32 (1H, m), 1,62 (1H, ddd, J=1,8, 6,9, 13,8 Hz), 1,79 (1H, m), 1,88-2,33 (5H, m), 3,03 (1H, br-s), 3,53-3,71 (3H, m), 3,97 (1H, m),

4,31 (1H, m), 4,82 (1H, dd, J = 5,1, 8,1 Hz), 5,46 (1H, d, J = 4,2 Hz). MASA (ES+) m/z 236 (M+1).

Ejemplo 43-1

1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina

5 1-Metil-2,3-dihidro-4 (1H)-quinolinona oxima (360 mg) se disolvió en metanol (25 ml) y se agregó Pd(OH)₂ al 20% sobre carbón (100 mg). Se agitó la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol. Se concentró el filtrado al vacío para dar el compuesto buscado como un aceite incoloro (330 mg)

10 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,57 (2H, br-s), 1,87 (1H, m), 2,07 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,22 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,98 (1H, t, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8, 0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8 Hz).

Ejemplo 43-2

(2S,4S)-1-Fluoro-1-[[[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinil)amino]-acetil]-2-pirrolidincarbonitrilo

15

A una solución de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinamina obtenida en el Ejemplo 43-1 (329 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), se agregaron (2S,4S)-1-cloroacetil-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo obtenido en el Ejemplo 7-11 (193 mg) y una cantidad catalítica de NaI. Se agitó la mezcla de reacción durante 22 horas.

20 La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (10 ml) y se lavó con tetrahidrofurano. La fase orgánica combinada se concentró al vacío. Se purificó el residuo con cromatografía sobre gel de sílice (SiO₂ : 25 g, acetato de etilo luego metanol/CHCl₃ = 10/0-20/1) para dar el compuesto buscado como un amorfo marrón pálido (137 mg).

25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 2,15-2,43 (1H, m), 2,66 (1H, m), 2,91 (3H,s), 3,16 (1H, m), 3,31-4,06 (1H, m), 4,86-5,50 (2H, m), 6,55-6,66 (2H, m), 7,05-7,22 (2H,

m). MASA (ES+) m/z : 317,2 (M+1)

Ejemplo 44-1

3,4-Dihidro-2H-cromen-4-ilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-cromanona oxima de un modo similar al del Ejemplo 43-1.

¹N-RMN (300 MHz, CDC₁₃) δ 1,86 (1H, m), 2,16 (1H, m), 4,05 (1H, m), 4,18-4,33 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 8 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8 Hz).

Ejemplo 44-2

(2S,4S)-1-[(3,4-Dihidro-2H-cromen-4-ilamino)acetil]4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilamina obtenida en el Ejemplo 44-1 de un modo similar al del Ejemplo 43-2

¹H-RMN (300 MHz, CDC₁₃) : δ 1,83-2,07 (2H, m), 2,32 (1H, m), 2,70 (1H, m), 3,40-3,95 (5H, m), 4,16-4,40 (2H, m), 4,97 (1H, d, J = 8 Hz), 5,25-5,52 (1H, m), 6,82 (1H, d, J = 8 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8, 8 Hz),

MASA (ES+) m/z : 304,2 (M+1),

Ejemplo 45-1

ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[(2S,4S)-2-aminocarbonil-4-fluoro-1-pirrolidinil]carbonil)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (1R,3S,4S,6R)-2-(ter-butoxicarbonil)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 5-6 de un modo similar al del Ejemplo 5-7.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,34-1,15 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,61-1,72 (1H, m), 1,82-1,91 (1H, m), 1,98-3,04 (4H, m), 3,66-4,46 (6H, m), 5,11-5,34 (1H, m), 5,62-

5,77 (1H, m), 6,69-6,7 (12H, br-s).

Ejemplo 45-2

ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[{(2S,4S)-2-ciano-4-fluoro-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato

5 A una solución de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[{(2S,4S)-2-aminocarbonil-4-fluoro-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 45-1 (689 mg) en tetrahidrofurano (6,9 ml), se agregó anhídrido trifluoroacético (0,66 ml) a temperatura ambiente.

10 Luego de agitar durante 15 minutos, se agregó NaOH 1N (14 ml). Luego de agitar durante 10 minutos, se extrajo la solución resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con NaCl acuoso saturado y se secó sobre MgSO₄. Luego de la eliminación del solvente, se obtuvo el compuesto buscado como un polvo blanco (475 mg) No se intentó purificación adicional.

15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20-1,99 (13H, m), 2,16-2,46 (2H, m), 2,51-2,83 (2H, m), 3,80-4,37 (5H, m), 4,98-5,10 (1H, m), 5,33-5,58 (1H, m) MASA (ES+) m/z ; 354,46 (M+1)

Ejemplo 45-3

(2S,4S)-4-Fluoro-1-[[{(1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo, clorhidrato

20 El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (1R,3S,4S,6R)-3-[[{(2S,4S)-2-ciano-4-fluoro-1-pirrolidinil]carbonil]-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 45-2 de un modo similar al del Ejemplo 2-S.

25 ¹N-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17-1,41 (1H, m), 1,55-1,70 (1H, m), 1,72-1,85 (1H, m), 1,87-2,65 (4H, m), 2,99-3,18 (1H, m), 3,52-3,70 (1H, m), 3,70-3,86 (1H, m), 3,86-4,07 (2H, m), 4,21 (1H, br-s), 5,00-5,19 (1H, m), 5,40-5,73 (1H, m), 7,67-8,05 (1H, m), 10,16-10,61 (1H, m).

Ejemplo 46-1**Etil (3S)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxilato**

Una solución de etil (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-carboxilato (1.1 g) en etanol (20 ml) se hidrogenó bajo atmósfera de H₂ (4 atm) durante 2 horas. Luego de la eliminación del catalizador por filtración, el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto buscado como un aceite incoloro (700 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,20 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,47-2,04 (7H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,73-4,08 (2H, m), 4,23 (2H, q, J = 7,5 Hz)

MASA m/z : 184,25.

Ejemplo 46-2**Ácido (3S)-2-(ter-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2,2-2]octan-3-carboxílico**

Se disolvió etil (3S)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxilato obtenido en el Ejemplo 46-1 (0,79) en dioxano (10 ml) y NaOH 1N (7,7 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de la eliminación del solvente orgánico al vacío, el residuo acuoso se lavó con dietiléter (10 ml) para eliminar las impurezas, y la fase acuosa se diluyó con dioxano (10 ml). A la mezcla se agregó di-ter-butil dicarbonato (840 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente.

La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1N, y se eliminó el solvente orgánico al vacío. El residuo acuoso se acidificó con HCl 1N. Se recolectó el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua para dar el compuesto buscado como un polvo blanco (200 mg)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 1,55-2,31 (10H, m), 3,98-4,27 (2H, m).

MASA m/z : 256,36

Ejemplo 46-3

ter-butil (3S)-3-[(2S)-2-aminocarbonil-1-pirrolidinil]carbonil}-2-

azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (3S)-2-(ter-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 46-2 de un modo similar al del Ejemplo 5-7

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,40 (9H, s), 1,55-2,31 (12H, m), 3,46-3,77 (2H, m), 4,00-4,37 (2H, m), 4,68-4,75 (1H, m), 5,21-5,50 (1H, m).

MASA m/z : 352,41.

Ejemplo 46-4

10 ter-Butil (3S)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo [2.2.2]octan-2-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (3S)-3-[(2S)-2-aminocarbonil-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 45-2 de un modo similar al del Ejemplo 5-7.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,38 (9H, s), 1,50-2,35 (13H, m), 3,52-3,78 (2H, m), 4,03-4,30 (2H, m), 4,85-4,93 (1H, m) MASA m/z : 334,40.

Ejemplo 46-5

(2S)-1-[(3S)-2-Azabicyclo[2 2 2]oct-3-ilcarbonil]-2-pirrolidin-carbonitrilo, clorhidrato

20 El compuesto del título se preparó a partir de ter-Butil (3S)-3-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo 46-4 de un modo similar al del Ejemplo 2-8.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) 1,33-2,35 (13H, m), 3,40-3,46 (1H, m), 3,52-3,71 (2H, m), 4,20-4,27 (1H, m), 4,82-4,90 (1H, m), 8,03 (1H, br-s), 9,90 (1H, br-s).

MASA (ES^+) m/z : 234,30 ($\text{M}+1$).

25 A fin de ilustrar la utilidad del compuesto (I) objetivo, (1) y (2) el ensayo farmacológico se lleva a cabo como se muestra en lo que sigue.

Ensayo de inhibición de plasma humano DPP-IV:

(i) Material y método:

El efecto del ensayo de los compuestos sobre la actividad DPP-IV en plasma humano se valuó con una versión modificada del ensayo descrito por Hughes et al (Biochemistry, 38, páginas 11597-11603 (1999)).

Brevemente, se mezclaron 20µl de plasma humano con 20 µl de MgCl₂ 80mM en buffer de ensayo (HEPES 25mM, NaCl 140mM, BSA 1% grado-RIA, pH 7,8) y se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos. Luego la reacción se inició por la adición de tanto 20 µl del compuesto de ensayo y 20 µl del sustrato 0,2mM (H-glicin-prolina AMC; AMC es 7-amino-4-metilcumarina), se disolvieron en el buffer de ensayo

Luego de 20 minutos de incubación a temperatura ambiente (en la oscuridad), se midió la fluorescencia (excitación 300nm, emisión 460 nm). Una curva fluorescencia-concentración de AMC libre se obtuvo usando solución de AMC en buffer de ensayo con concentración adecuada. Las actividades de plasma DPP-IV con o sin el compuesto de prueba se expresaron como la cantidad de producto por minuto por mililitro. La potencia de los compuestos de ensayo como inhibidor DPP-IV se expresaron como IC₅₀.

(ii) Resultados.

Se obtuvieron los siguientes valores de IC₅₀

Tabla 1

Compuesto	Valor IC ₅₀ para plasma humano DPP-IV (nM)
Ejemplo 2-8	8,5
Ejemplo 5-8	8,7
Ejemplo 7-12	15
Ejemplo 10-8	13
Ejemplo 25-3	4,5
Ejemplo 45-3	4,7
LAF 237	24

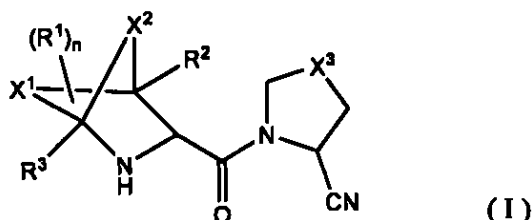
Parace, del ensyo de inhibición mencionado arriba, que el compuesto (I), (1) y (2) o sales farmaceuticamente aceptables de ellos de la presente invención tienen actividad inhibidora de DPP-IV

Por lo tanto, el compuesto (I), (1) y (2) o sales aceptables farmaceuticamente de ellos son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por DPP-IV, mas particularmente útiles para el tratamiento o prevención de la tolerancia alterada de glucosuria, hiperlipidemia, acidosis metabólico, diabetes mellitus (IDDM y NIDDM) neupatia diabética, nefropatia y enfermedades secundarias en mamíferos ocasionado por diabétis mellitus.

Además, el compuesto (I), (1) y (2) o sus sales farmaceuticamente aceptables son útiles para tratar o prevenir enfermedades autoinmunes, artritis, rechazo de órganos transplantados, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), hipertensión, aterosclerosis, enfermedades de vesícula, cancer, enfermedad intestinal y enanismo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico.



, **caracterizado** porque

X^1 y X^2 son cada uno en forma independiente alquileo inferior;

X^3 es $=CH_2$, $=CHF$ o $=CF_2$,

R^1 es un sustituyente;

R^2 y R^3 son, en forma independiente, H o alquilo inferior;

n es 0, 1, 2, 3 o 4]

- 2 El compuesto de la reivindicación 1, **caracterizado** porque R^1 se selecciona del grupo formado por.

(a) R^4O^- en el cual R^4 es H, alquilo inferior sustituido en forma opcional con un sustituyente α , alquenilo inferior, arilo sustituido en forma opcional con un sustituyente α , o heteroarilo sustituido en forma opcional con un sustituyente α ;

(b) $R^5R^6N^-$ en el cual R^5 y R^6 son, cada uno en forma independiente, H, alquilo inferior, alcanóilo inferior, (alquil inferior)sulfonilo, arilsulfonilo sustituido en forma opcional con un sustituyente α , o heteroarilsulfonilo sustituido en forma opcional con un sustituyente α ;

(c) $R^7N=$ en el cual R^7 es H, hidroxilo, alcoxi inferior, aril(alquil inferior)oxi sustituido en forma opcional con un sustituyente α en el grupo arilo, o heteroaril(alquil inferior)oxi sustituido en forma opcional con un sustituyente α en el grupo heteroarilo,

(d) heterociclilo saturado;

(e) carboxi;

(f) ácido sulfónico;

(g) halógeno; y

5 (h) oxo

3. El compuesto de la reivindicación 2, caracterizado porque el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por:

alquilo inferior,

hidroxi,

10 alcoxi inferior,

ariloxi sustituido en forma opcional con un sustituyente β ,

heteroariloxi sustituido en forma opcional con un sustituyente β ,

amino,

(alquil inferior)amino,

15 di(alquil inferior) amino,

arilamino sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo arilo,

heteroarilamino sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo heteroarilo,

(alquil inferior)sulfonilamino,

20 [(alquil inferior)halogenado]sulfonilamino,

arilsulfonilamino sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo arilo,

heteroarilsulfonilamino sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo heteroarilo,

25 di(alquil inferior)aminosulfonilamino,

oxo,

imino,

hidroxiimino,

(alquil inferior)sulfonilo,

arilsulfonilo sustituido en forma opcional con un sustituyente β ,

5 heteroarilsulfonilo sustituido en forma opcional con un sustituyente β ,

alcanoilo inferior,

halógeno,

ciano,

nitro y

10 carboxi;

el mencionado sustituyente β se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di(alquil inferior)amino, (alcanoil inferior)amino, halógeno, ciano, nitro y carboxi.

15 4. El compuesto de la reivindicación 3, caracterizado porque R^1 se selecciona del grupo formado por hidroxi, alcoxi inferior sustituido en forma opcional con hidroxi(s), alqueniolo inferior, amino sustituido en forma opcional con un sustituyente alcanolio inferior, halógeno, oxo, imino e hidroxiimino

5. El compuesto de la reivindicación 4, caracterizado porque R^1 se selecciona del grupo formado por hidroxi, amino y halógeno.

20 6 El compuesto de la reivindicación 5, caracterizado porque R^1 es hidroxi.

7 El compuesto de la reivindicación 3, caracterizado porque R^1 es R^4O^- en el cual R^4 es alquilo inferior sustituido en forma opcional con un sustituyente α , arilo sustituido en forma opcional con un sustituyente α , o heteroarilo sustituido en forma opcional con un sustituyente α ;

25 el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por hidroxi, arilamino, heteroarilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, oxo, imino,

hidroxiimino, alcanolio inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi

8. El compuesto de la reivindicación 3, **caracterizado** porque R¹ es alcoxi inferior sustituido en forma opcional con un sustituyente α ;

el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por hidroxí,
5 alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di(alquil inferior)amino, (alquil inferior)sulfonilamino, [(alquil inferior) halogenado]sulfonilamino, di(alquil inferior)aminosulfonilamino, oxo, imino, hidroxiimino y carboxi.

9. El compuesto de la reivindicación 3, **caracterizado** porque R¹ es alcoxi inferior sustituido en forma opcional con un sustituyente α ;

10 el sustituyente α se selecciona del grupo formado por heteroarilamino sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo heteroarilo, heteroarilsulfonilamino sustituido en forma opcional con un sustituyente β en el grupo heteroarilo y oxo;

el mencionado sustituyente β se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di(alquil inferior)amino, alcanolio inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi

10. El compuesto de la reivindicación 3, **caracterizado** porque R¹ se selecciona del grupo formado por ariloxi sustituido en forma opcional con un sustituyente α , heteroariloxi sustituido en forma opcional con un sustituyente α y heterociclilo saturado;

el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di(alquil inferior)amino, alcanolio inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi.

11 El compuesto de la reivindicación 10, **caracterizado** porque R¹ se selecciona del grupo formado por ariloxi sustituido en forma opcional con un sustituyente α , y heteroariloxi sustituido en forma opcional con un sustituyente α ;

el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di(alquil inferior)amino, alcanoilo inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi.

12. El compuesto de la reivindicación 3, caracterizado porque R^1 es R^5R^6N - en el cual R^5 y R^6 es, cada uno en forma independiente, (alquil inferior)sulfonilo, arilsulfonilo opcionalmente sustituido con un sustituyente α , o heteroarilsulfonilo sustituido en forma opcional con un sustituyente α ;

el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di (alquil inferior) amino, alcanoilo inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi

13. El compuesto de la reivindicación 3, caracterizado porque R^1 es R^7N = en el cual R^7 es H, hidroxilo, alcoxi inferior, aril(alquil inferior)oxi sustituido en forma opcional con un sustituyente α en el grupo arilo;

el mencionado sustituyente α se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, (alquil inferior)amino, di (alquil inferior) amino, alcanoilo inferior, halógeno, ciano, nitro y carboxi

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque X^1 y X^2 es, cada uno en forma independiente, alquileo (C1-C4).

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque X^1 y X^2 es, cada uno en forma independiente, alquileo (C1-C2)

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque X^3 es $=CH_2$ o $=CHF$

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque X^3 es $=CH_2$.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque R^2 y R^3 es, cada uno en forma independiente, H o alquilo (C1-C4).

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, **caracterizado** porque R^2 y R^3 es, cada uno en forma independiente, H o alquilo (C1-C2).

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, **caracterizado** porque R^2 y R^3 son H

5 21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, **caracterizado** porque n es 1, 2, 3 o 4

22 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, **caracterizado** porque n es 1 o 2.

10 23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, **caracterizado** porque n es 1 .

24. Un compuesto **caracterizado** por estar seleccionado de:

(2S)-1-[[[(1S,3S,4S,5S,6R)-5,6-dihidroxi-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo clorhidrato;

15 (2S)-1-[[[(1S,3S,4S,5R)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo clorhidrato;

(2S)-1-[[[(1R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo clorhidrato;

(2S)-1-[[[(1R,3S,4S,6S)-6-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo clorhidrato;

20 (2S)-1-[[[(1R,3S,4S,6R)-6-(2-hidroxietoxi)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo clorhidrato;

(2S)-1-[[[(1R,3S,4S,6R)-6-hidroxiimino-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-carbonil]-2-pirrolidincarbonitrilo clorhidrato;

25 N-((1R,3S,4S,5R)-3-[[[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]carbonil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-il])acetamida clorhidrato;

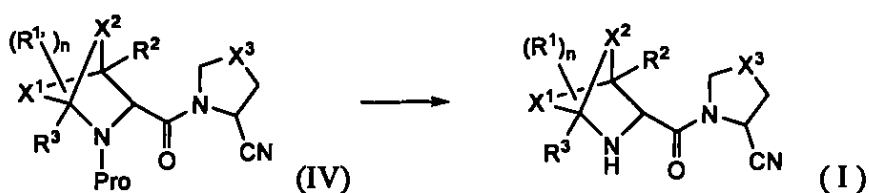
(2S)-1-[[[(1R,3S,5R,6R)-6-amino-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-il]-carbonil]-2-

pirrolidincarbonitrilo diclorhidrato;

(2S)-1-([(1R,4R,5R,7S)-4-hidroxi-6-azabicyclo[3.2.1]oct-7-il]-carbonil)-2-

pirrolidincarbonitrilo clorhidrato.

25. Un método para producir el compuesto (I) **caracterizado** por... desproteger el compuesto (IV):



[en el cual

X^1 y X^2 son, cada uno en forma independiente, alquileo inferior,

X^3 es $=CH_2$, $=CHF$ o $=CF_2$;

R^1 es un sustituyente,

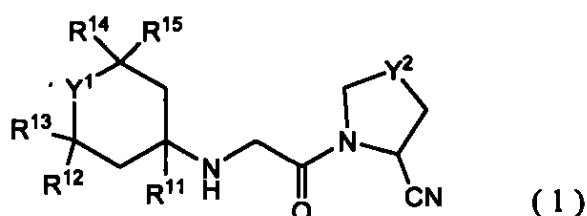
R^2 y R^3 son, en forma independiente, H o alquilo inferior;

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

R^1 es R^1 protegido para no inhibir esta reacción, si es necesario;

Pro es el grupo protector del grupo amino.]

26. Un compuesto de fórmula (1) o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico.



caracterizado porque

Y^1 es -O-, -S- o $=NR^{16}$,

Y^2 es =CHF o $=CF_2$;

R^{11} es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por hidroxil;

5 R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son, en forma independiente, H, alquilo inferior o R^{13} y R^{14} pueden estar conectados para formar un alquileo inferior;

R^{16} es alquilo inferior, heteroarilo (sustituido en forma opcional por el sustituyente (i)) o [alquil inferior de cadena recta]sulfonilo;

10 el sustituyente (i) se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, carboxil, hidroxil, ciano y halógeno.] —

27. El compuesto de la reivindicación 26, **caracterizado** porque Y^1 es -O-.

28. El compuesto de la reivindicación 26, **caracterizado** porque Y^1 es -S-.

29. El compuesto de la reivindicación 26, **caracterizado** porque Y^1 es $-NR^{16}$, y R^{16} es heteroarilo.

15 30. El compuesto de la reivindicación 29, **caracterizado** porque R^{16} es heteroarilo que contiene nitrógeno.

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 30, **caracterizado** porque Y^2 es =CHF

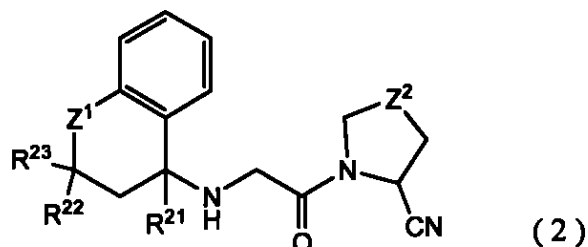
20 32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 31, **caracterizado** porque R^{11} es alquilo inferior.

33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 32, **caracterizado** porque R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son, en forma independiente, H o alquilo inferior.

25 34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 32, **caracterizado** porque R^{12} y R^{15} son, en forma independiente, H o metilo, y R^{13} y R^{14} pueden conectarse para formar un alquileo (C1-C4).

35. Un compuesto de fórmula (2) o su sal aceptable desde el punto de vista

farmacéutico



5 **caracterizado** porque

Z^1 es -O-, -S- o $=NR^{24}$;

Z^2 es $=CH_2$, $=CHF$ o $=CF_2$,

R^{21} es H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por hidroxilo;

R^{22} y R^{23} son, en forma independiente, H, alquilo inferior,

10 R^{24} es alquilo inferior, heteroarilo (sustituido en forma opcional por el sustituyente (ii)) o [alquil inferior de cadena recta]sulfonilo;

el anillo bencénico puede estar sustituido en forma opcional por el sustituyente (ii);

el sustituyente (ii) se selecciona del grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, carboxi, hidroxilo, ciano y halógeno.]

15 36 El compuesto de la reivindicación 35, **caracterizado** porque Z^1 es -O-.

37. El compuesto de la reivindicación 35, **caracterizado** porque Z^1 es $=NR^{24}$, y R^{24} es alquilo inferior.

38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, **caracterizado** porque Z^2 es $=CHF$.

20 39 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 38, **caracterizado** porque R^{21} es H.

40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 38, **caracterizado** porque R^{22} y R^{23} son H.

41 Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y 26 a 40 caracterizado porque se usa como medicamento

42. El compuesto de la reivindicación 41 caracterizado porque se usa en el tratamiento y/o la prevención de NIDDM en humanos o en animales.

5 43. Un medicamento caracterizado porque comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y 26 a 40 como componente activo.

44 Una composición farmacéutica caracterizado porque comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y 26 a 40 como componente activo, en asociación con un vehículo o excipiente aceptable desde el punto de vista
10 farmacéutico

45. Un inhibidor de DPP-IV, caracterizado porque consiste en un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y 26 a 40.

46. Un método para el tratamiento y/o la prevención de NIDDM caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de cualquiera de
15 las reivindicaciones 1 a 24 y 26 a 40 a seres humanos o animales

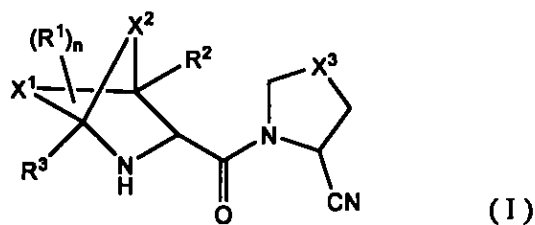
47. El uso del Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y 26 a 40 para el tratamiento y/o la prevención de NIDDM en seres humanos o animales.

48 Un envase comercial caracterizado porque comprende la composición farmacéutica que contiene el compuesto identificado en cualquiera de las
20 Reivindicaciones 1 a 24 y 26 a 40 y un instructivo escrito asociado con ésta, en el cual el instructivo escrito indica que el Compuesto (I) puede o debe usarse para prevenir o tratar la NIDDM.

RESUMEN

COMPUESTO DE 2-CIANOPIRROLIDINCARBOXAMIDA

Un compuesto de fórmula (I) o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico.



[en el cual

X^1 y X^2 son cada uno en forma independiente alquileo inferior,

X^3 es $=CH_2$, $=CHF$ o $=CF_2$;

R^1 es un sustituyente;

R^2 y R^3 son cada uno, en forma independiente, H o alquilo inferior;

n es 0, 1, 2, 3 o 4.]

que tiene actividad inhibidora de la actividad de DPP-IV. Por lo tanto son útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por DPP-IV, tales como NIDDM.

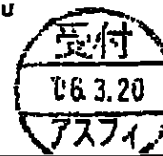
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

to:

UEKI, Kyuichi
Fujita-Toyobo Building 9th Floor
1-16, Dojima 2-chome, Kita-ku
Osaka-shi, Osaka 5300003
Japan

Date of mailing (day/month/year)

06 March 2006 (06.03.2006)

Applicant's or agent's file reference

F04-017PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/JP2004/016469

International filing date (day/month/year)

29 October 2004 (29.10.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
4-7, Doshomachi 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418514
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 1038411
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes,
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.10

Authorized officer

Hatsune OKUBO-WEND (Fax 338 701)

Telephone No. (41-22) 338 8999

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

**NOTIFICACION DEL REGISTRO DE
UN CAMBIO**

(PCT regla 92 bis.1 e instrucciones
Administrativas, Sección 422)

Para

UEKI, Kyuichi
Fujita-Toyobo Building 9th Floor
1-16, Dojima 2-chome, Kita-ku
Osaka-shi, Osaka 5300003
JAPON

Fecha de correo (día/mes/año)
6 de Marzo de 2006 (06 03 2006)

Referencia del solicitante o del agente

F04-017PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Número de la solicitud internacional
PCT/JP2004/016469

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
29 de Octubre de 2004 (29 10 2004)

1. La Indicación siguiente apareció en el registro concerniente a:

☒ El solicitante ☐ El inventor ☐ El agente ☐ El representante común

Nombre y Dirección

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO , LTD
4-7, Doshomachi 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418514
JAPON

Estado de Nacionalidad
JP

Estado de Residencia
JP

Número telefónico

Número de Fax

Número de Teleimpresor

2. La oficina Internacional notifica con este formato al solicitante que el siguiente cambio ha sido registrado en:

☒ La persona ☐ El nombre ☐ La dirección ☐ La nacionalidad ☐ La residencia

Nombre y Dirección

ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 1038411
JAPON

Estado de Nacionalidad
JP

Estado de Residencia
JP

Número de Teléfono

Número de Fax

Número de Teleimpresor

3. Observaciones adicionales, en caso de ser necesario:

4. Una copia de esta notificación se ha enviado a:

☒ La oficina receptora ☒ Las concernientes oficinas designadas
☐ La autoridad de búsqueda internacional ☐ Las concernientes oficinas elegidas
☐ La autoridad del examen preliminar internacional ☐ otro

La Oficina Internacional WIPO
34, Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Fax No (41-22) 338 70 10

Funcionario Autorizado

Hatsune OKUBO-WEND (Fax 338 7010)
Telefono No (41-22) 338 9999

279
276

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To

UEKI, Kyulchi
Fujita-Toyobo Building 9th Floor
1-16, Dojima 2-chome, Kita-ku
Osaka-shi, Osaka 5300003
Japan

Date of mailing (day/month/year)

06 March 2006 (06.03.2006)

Applicant's or agent's file reference

F04-017PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/JP2004/016469

International filing date (day/month/year)

29 October 2004 (29.10.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

1)SHIMA, Ichiro 4)KUROSAKI, Toshio
2)KURODA, Akio 5)SAWADA, Yuki
3)OHKAWA, Takahiko
c/o FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., Ltd.
4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 5418514
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

1)SHIMA, Ichiro 4)KUROSAKI, Toshio
2)KURODA, Akio 5)SAWADA, Yuki
3)OHKAWA, Takahiko
c/o ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 1038411
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.10

Authorized officer

Hatsune OKUBO-WEND (Fax 338 7011)

Telephone No. (41-22) 338 8999

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE
UN CAMBIO(PCT regla 92 bis.1 e instrucciones
Administrativas, Sección 422)

Para

UEKI, Kyuichi
Fujita-Toyobo Building 9th Floor
1-16, Dojima 2-chome, Kita-ku
Osaka-shi, Osaka 5300003
JAPONFecha de correo (día/mes/año)
6 de Marzo de 2006 (06 03 2006)

Referencia del solicitante o del agente

F04-017PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Número de la solicitud internacional
PCT/JP2004/016469Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
29 de Octubre de 2004 (29 10 2004)

1. La indicación siguiente apareció en el registro concerniente a:

☒ El solicitante ☒ El inventor ☐ El agente ☐ El representante común

Nombre y Dirección

1) SHIMA, Ichiro, 4) KUROSAKI, Toshio
2) KURODA, Akio, 5) SAWADA, Yuki
3) OHKAWA, Takehiko
c/o FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO, LTD
4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 5418514
JAPONEstado de Nacionalidad
JPEstado de Residencia
JP

Número telefónico

Número de Fax

Número de Teleimpresor

2. La oficina Internacional notifica con este formato al solicitante que el siguiente cambio ha
sido registrado en:☐ La persona ☐ El nombre ☒ La dirección ☐ La nacionalidad ☐ La residencia

Nombre y Dirección

1) SHIMA, Ichiro; 4) KUROSAKI, Toshio
2) KURODA, Akio; 5) SAWADA, Yuki
3) OHKAWA, Takehiko
c/o ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 1038411
JAPONEstado de Nacionalidad
JPEstado de Residencia
JP

Número de Teléfono

Número de Fax

Número de Teleimpresor

3. Observaciones adicionales, en caso de ser necesario:

4. Una copia de esta notificación se ha enviado a:

☒ La oficina receptora ☒ Las concernientes oficinas designadas
☐ La autoridad de búsqueda internacional ☐ Las concernientes oficinas elegidas
☐ La autoridad del examen preliminar internacional ☐ otroLa Oficina Internacional WIPO
34, Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Fax No (41-22) 338 70 10

Funcionario Autorizado
Hatsune OKUBO-WEND (Fax 338 7010)
Telefono No (41-22) 338 9999



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

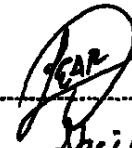
Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se presenta la solicitud.✓	()	()
-Descripción de la invención.✓	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes X	()	()
-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 se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha.


Abril 26 de 2006.