(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2008 年12 月11 日 (11.12.2008)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2008/148279 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 209/52 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2007/070927

(22) 国际申请日: 2007 年10 月19 日 (19.10.2007)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200710108915.4
2007 年6 月4 日 (04.06.2007) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **邓炳初 (TANG, Pengcho)** [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 **林志刚 (LIN, Zhigang)** [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 **杨家亮 (YANG, Jialiang)** [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 **赵富强 (ZHAO, Fuqiang)** [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 **王阳 (WANG, Yang)** [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 **王茜 (WANG, Qian)** [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: **北京纪凯知识产权代理有限公司 (JEEKAI & PARTNERS)**; 中国北京市西城区宣武门西大街甲129号金隅大厦602室, Beijing 100031 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

(54) **Title:** CYCLOBUTYL-FUSED PYRROLIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION METHODS AND THEIR MEDICAL USE

(54) **发明名称:** 吡咯烷并四元环类衍生物、其制备方法及其在医药上的用途

(57) **Abstract:** A novel cyclobutyl-fused pyrrolidine derivatives of formula (I) in which the substituents are defined in the description, their preparation methods, their compositions and their use as therapeutical agent, particularly as dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) inhibitor.

(57) **摘要:**

一种通式(I)所示的新的环丁基稠合的吡咯烷衍生物, 其制备方法、药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为二肽基肽酶 IV (DPPIV) 抑制剂的用途, 其中通式(I)的各取代基如说明书所定义。

WO 2008/148279 A1

吡咯烷并四元环类衍生物、其制备方法及其在医药上的用途

技术领域

本发明涉及一种新的吡咯烷并四元环类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为二肽基肽酶抑制剂(DPPIV)的用途。

背景技术

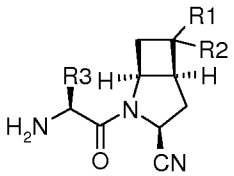
糖尿病是一种多病因的代谢疾病，特点是慢性高血糖，伴随因胰岛素分泌及/或作用缺陷引起的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱。糖尿病是一种非常古老的疾病，是由于人体内胰岛素绝对或相对缺乏而引起的血中葡萄糖浓度升高，进而糖大量从尿中排出，并出现多饮、多尿、多食、消瘦、头晕、乏力等症状。

二肽基肽酶－IV(DPPIV)是一种丝氨酸蛋白酶，它可以在次末端含有一个脯氨酸残基的肽链里裂解 N－末端二肽酶，尽管 DPPIV 对哺乳动物的生理作用还没有得到完全的证实，但其在神经酶代谢，T－细胞激活，癌细胞转移入内皮及 HIV 病毒进入淋巴样细胞过程中都起到重要的作用。(WO98/19998)。

最近，有研究表明DPPIV可以阻止胰升糖素样肽(GLP)-1 的分泌，尤其，它可以裂解GLP-1 中N-末端的组-丙二肽酶，使其从活性形式的GLP-1(7-36)NH_2降解为无活性的GLP-1(9-36)NH_2(Endocrinology，1999，140：5356～5363)。由于生理情况下，循环血中完整GLP-1 的半衰期很短，DPPIV降解GLP-1 后的无活性代谢物能与GLP-1 受体结合拮抗活性GLP-1 从而缩短了对GLP-1 的生理反应。而DPPIV抑制剂能完全保护内源性甚至外源性的GLP-1 不被DPPIV灭活，极大的提高GLP-1 的生理活性(5～10 倍)，由于GLP-1 对胰腺胰岛素的分泌是一个重要的刺激器并能直接影响葡萄糖的分配，DPPIV抑制剂对非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的治疗起到很好的作用(US6110949)。

发明内容

本发明涉及一种由通式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐：



(I)

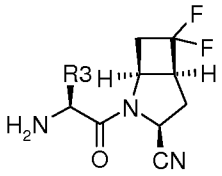
其中：

R_1和R_2各自独立地选自氢、烷氧基、卤素或羟基，或R_1和R_2一起形成羰基;

R_3选自烷基、环烷基、双环烷基、三环烷基、羟基环烷基、羟基双环烷基、

羟基三环烷基、芳基或杂芳基。

进一步，本发明包括下述通式(IA)表示的化合物或其药学上可接受的盐：



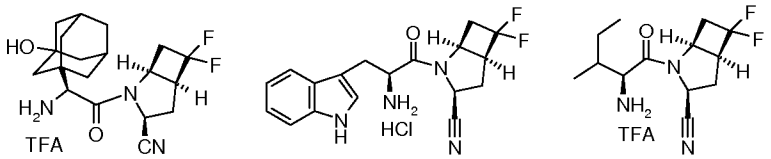
(IA)

其中：

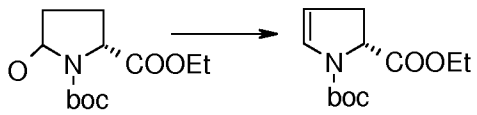
R_3选自烷基、环烷基、双环烷基、三环烷基、羟基环烷基、羟基双环烷基、羟基三环烷基、芳基或杂芳基。

本发明的另一方面是涉及通式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中通式(I)以药学上可接受的游离态或者酸加成盐的形式存在，所述盐为与下列酸形成的盐，所述酸选自：盐酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、乙酸或三氟乙酸，优选为盐酸或三氟乙酸。

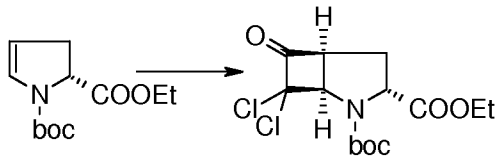
具体地，本发明通式(I)所述的化合物包括以下化合物并不仅限于此：



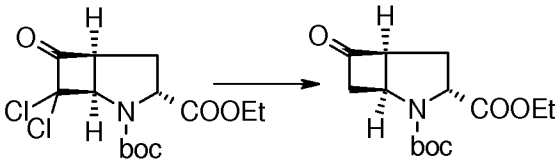
本发明涉及通式(I)所示化合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：



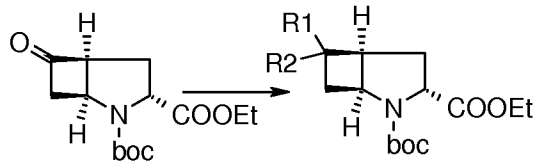
原料(2R)-1-叔丁基 2-乙基 5-羟基吡咯烷-1,2-二羧酸酯在甲苯溶剂中与 2,6-二甲基吡啶和 N,N-二甲氨基吡啶及三氟醋酸酐在室温下反应得到(R)-1-叔丁基 2-乙基 2,3-二氢吡咯-1,2-二羧酸酯；



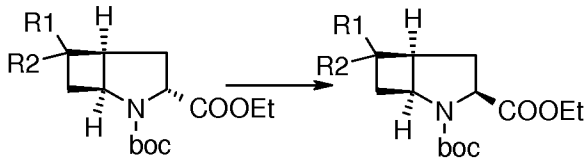
得到(R)-1-叔丁基 2-乙基 2,3-二氢吡咯-1,2-二羧酸酯和三乙胺的环己烷溶液与二氯乙酰氯的环己烷溶液在油浴中反应，得到(1R,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 7,7-二氯-6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯；



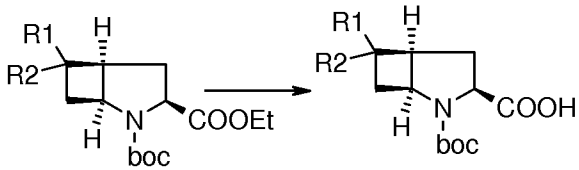
得到(1R,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 7,7-二氯-6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯与氯化铵的甲醇溶液及活化锌粉在室温下反应得到(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯；



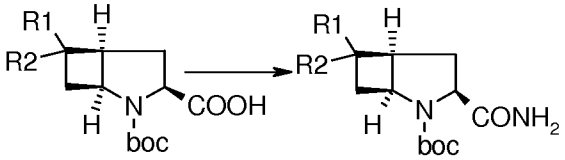
得到(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯在二氯甲烷溶剂中发生卤化反应或还原反应得到羰基被R_1，R_2取代的吡咯烷并四元环化合物；



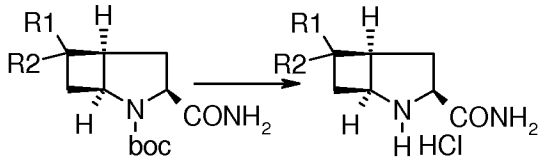
向二异丙胺的四氢呋喃溶液中滴加正丁基锂的四氢呋喃溶液，完全后将此反应液滴加到R_1，R_2取代的化合物中，进而反应得到酯基翻转的吡咯烷并四元环化合物；



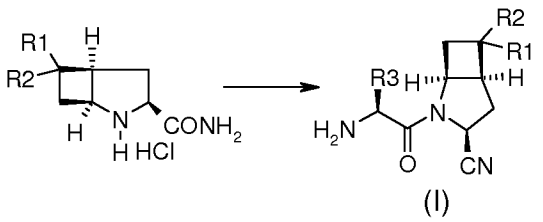
得到酯基翻转的吡咯烷并四元环化合物在乙醇溶剂中与氢氧化锂在冰浴下反应再经 1N 盐酸酸化水解处理得到羧酸吡咯烷并四元环化合物；



得到的羧酸吡咯烷并四元环化合物在乙腈溶剂中与吡啶、碳酸氢铵和二碳酸二叔丁酯在室温下反应过夜得到酰胺吡咯烷并四元环化合物；



得到的酰胺吡咯烷并四元环化合物在乙醚溶剂中与盐酸的乙醚溶液反应脱掉氨基保护基得到氨基吡咯烷并四元环化合物的盐酸盐；



(I)

得到的氨基吡咯烷并四元环化合物盐酸盐在乙腈溶剂中与三乙胺、R3-CH(NHBOC)-COOH 及 1-羟基苯并三唑和 1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亚胺存在下在室温下反应，再将酰胺脱水成氰基，除去保护基得到通式(I)所示的化合物；

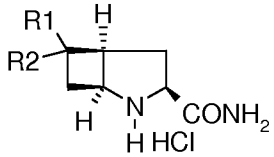
其中：

R_1和R_2各自分别选自氢、烷氧基、卤素或羟基，同时R_1和R_2可以一起形成羰基；

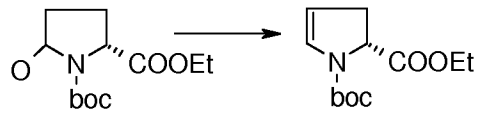
R_3选自烷基、环烷基、双环烷基、三环烷基、羟基环烷基、羟基双环烷基、羟基三环烷基、芳基或杂芳基。

进一步，在上述制备方法中还包括将得到的通式(I)化合物经纯化后直接在酸的二氯甲烷溶液冰浴反应得到其酸加成盐产物。其中所述的酸为盐酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、乙酸或三氟乙酸。优选为盐酸或三氟乙酸。

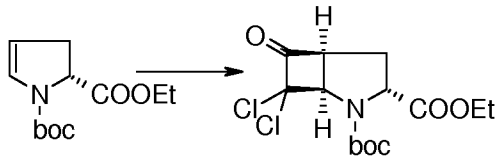
进一步，本发明涉及一种结构式如如下通式所示的化合物，其作为通式(I)化合物合成的中间体：（应该是通式）



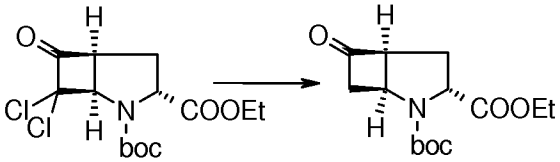
又进一步，本发明涉及上述通式中间体化合物的制备方法，包括以下步骤：



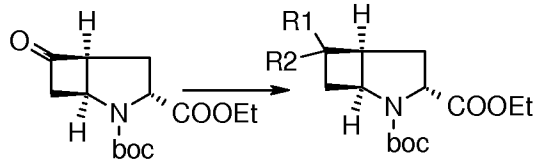
原料(2R)-1-叔丁基 2-乙基 5-羟基吡咯烷-1,2-二羧酸酯在甲苯溶剂中与 2,6-二甲基吡啶和 N,N-二甲氨基吡啶及三氟醋酸酐在室温下反应得到(R)-1-叔丁基 2-乙基 2,3-二氢吡咯-1,2-二羧酸酯；



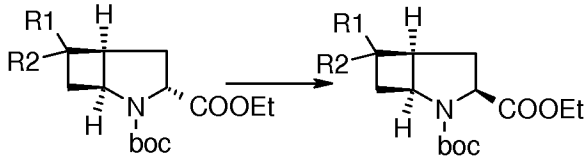
得到的(R)-1-叔丁基 2-乙基 2,3-二氢吡咯-1,2-二羧酸酯和三乙胺的环己烷溶液与二氯乙酰氯的环己烷溶液在油浴中反应，得到(1R,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 7,7-二氯-6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯；



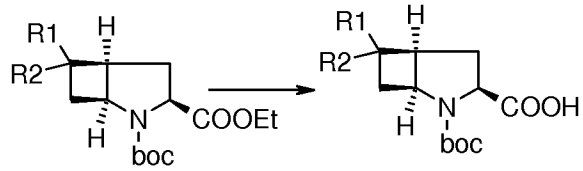
得到的(1R,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 7,7-二氯-6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯与氯化铵的甲醇溶液及活化锌粉在室温下反应得到(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯；



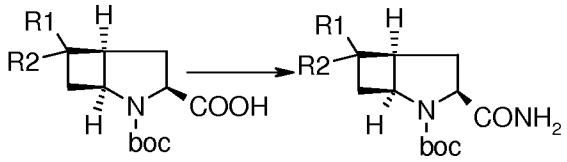
得到的(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯在二氯甲烷溶剂中发生卤化反应或还原反应得到羰基被R_1，R_2取代的吡咯烷并四元环化合物；



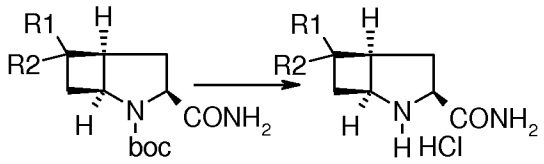
向二异丙胺的四氢呋喃溶液中滴加正丁基锂的四氢呋喃溶液，然后将此反应液滴加到R_1，R_2取代的吡咯烷并四元环化合物中，进一步反应得到酯基翻转的吡咯烷并四元环化合物；



得到的酯基翻转的吡咯烷并四元环化合物在乙醇溶剂中与氢氧化锂在冰浴下反应再经 1N 盐酸酸化水解处理得到羧酸吡咯烷并四元环化合物；



得到的羧酸吡咯烷并四元环化合物在乙腈溶剂中与吡啶、碳酸氢铵和二碳酸二叔丁酯在室温下反应过夜得到酰胺吡咯烷并四元环化合物；



进一步，本发明涉及一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的通式(I)所述的化合物或其盐和药学上可接受的载体。

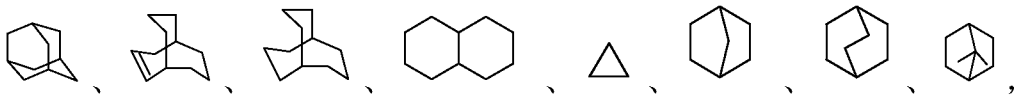
进一步，本发明还涉及通式(I)所述的化合物或其盐在制备二肽基肽酶(DPPIV)抑制剂药物中的用途。

发明内容

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义:

“烷基”是指独立的基团或作为其它基团的一部分，包括具有 1～20 个碳原子的直链或支链烷基，优选具有 1～10 个碳原子的直链或支链烷基，更优选具有 1～8 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4，4-二甲基戊基、辛基、2，2，4-三甲基-戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基及各种支链异构体等，这些基团可以进一步被 1～4 个取代基所取代，取代基选自卤素、例如氟、溴、氯或碘或三氟甲基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基(芳基)或二芳基、芳基烷基、芳基烷氧基、烯基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、氨基、羟基、羟基烷基、酰基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、芳氧烷基、硫代烷基、硫代芳基烷基、芳氧芳基、芳基氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、巯基、卤代烷基、三卤代烷基。

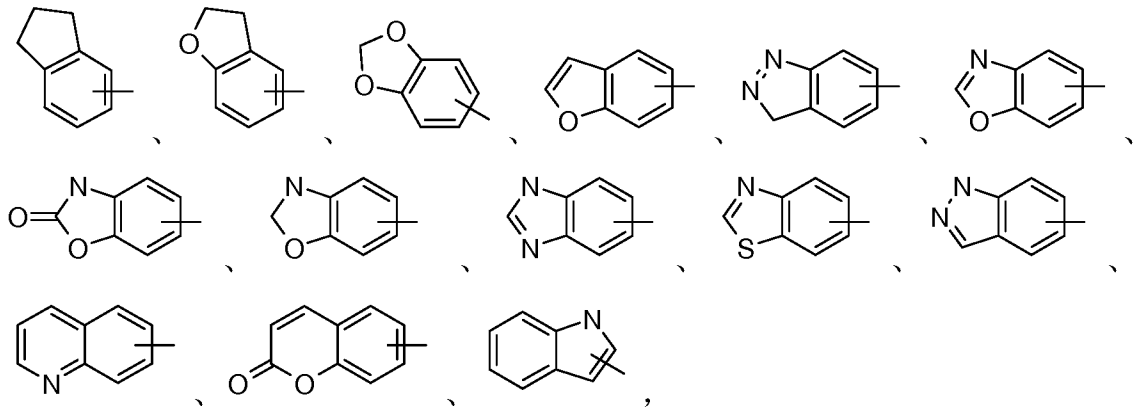
“环烷基”是指独立的基团或作为其它基团的一部分，这些基团是指具有饱和或部分不饱和(具有 1 或 2 个双键)的环状碳氢基团，所述基团具有 1～3 个环，包括单环烷基、双环烷基、三环烷基，所述基团具有 3～20 个碳原子，优选具有 3～10 个碳原子的环烷基，这些环可以与 1 或 2 个芳香环成绸和环，如芳基，所述基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚烷、环辛烷、环壬烷基、环癸烷基、环十一烷基、环十二烷基、金刚烷，



所述基团可任意的被 1～4 个取代基取代，例如卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳氧基、芳基烷基、环烷基、羟基烷基、烷基氨基、氧代、酰基、芳基酰基氨基、氨基、硝基或氰基。

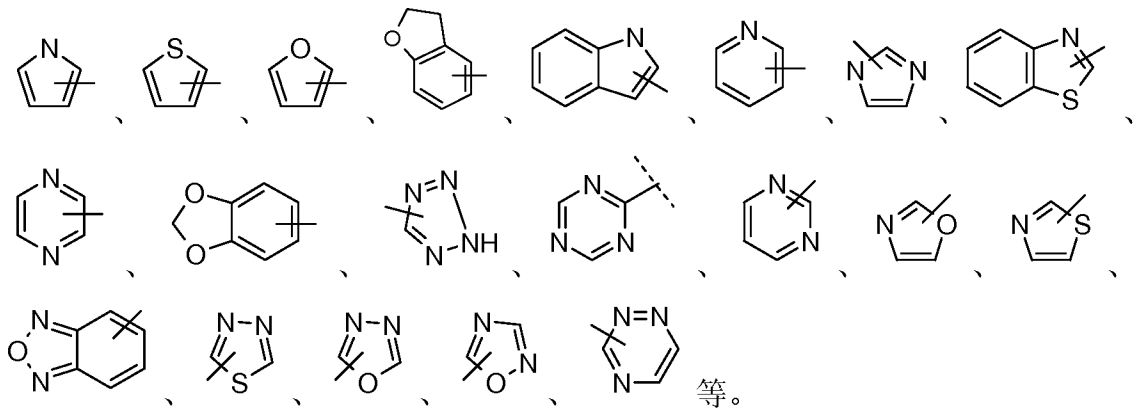
“卤素”是指独立的基团或作为其它基团的一部分，指氯、溴、氟、碘和三氟甲基，优选氯或氟。

“芳基”是指独立的基团或作为其它基团的一部分，是指单环、双环芳香基团，所述基团具有 6～10 个碳原子(例如苯基、萘基包括 1-萘基、2-萘基)，也可以任意的包括 1～3 个另外的环与碳环或杂环绸和(例如芳基、环烷基、杂芳基或环杂烷基环，如：



也可任意的被 1，2，或 3 个基团取代，这些取代基选自氢原子、卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、环烷基烷基、环杂烷基、环杂烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基烷氧基、氮杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基杂芳基、杂芳氧基、羟基、硝基、氰基、氨基、包括 1 或 2 个取代基的氨基(取代基可选自烷基、芳基或其它在此定义中提到的芳基化合物)，烷基酰基、芳基酰基、烷基氨基酰基、芳基氨基酰基、烷氧基酰基、氨基酰基、烷基酰氧基、芳基酰氧基、烷基酰基氨基、芳基酰基氨基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基氨基或芳基磺酰基氨基酰基和/或此处提到的任何一个烷基取代基。

“杂芳基”是指独立的基团或作为其它基团的一部分，是指 5-或 6-元芳香环，所述基团具有 1，2，3 或 4 个杂原子，如氮、氧或硫，这些环可与芳基、环烷基、杂芳基或环杂烷基环绸和(例如：吲哚基)以及可能的 N-氧化物。杂芳基可包括任意的 1 到 4 个取代基，例如上述烷基定义中的任何取代基。杂芳基包括以下结构：

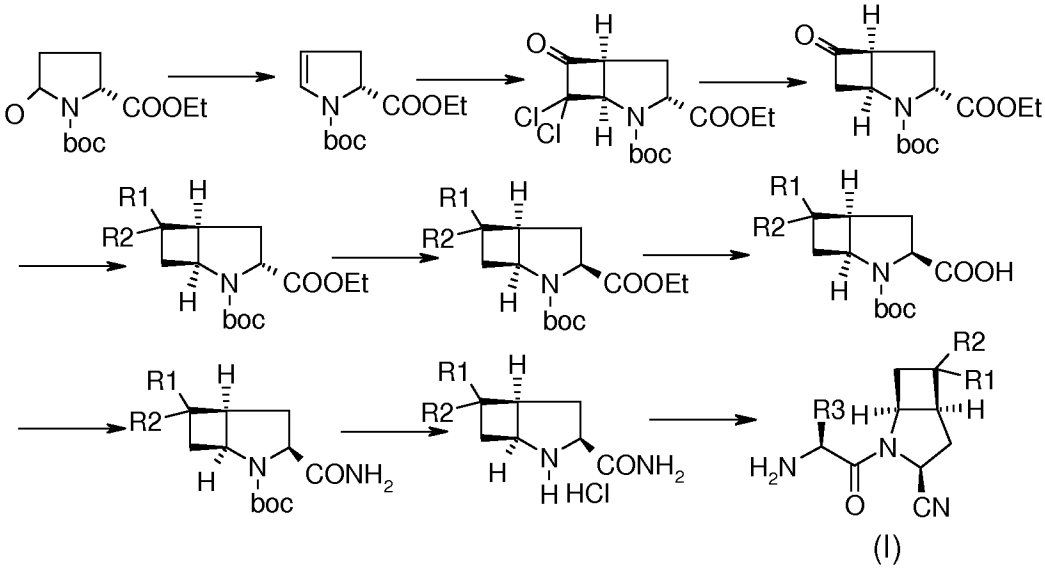


等。

本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

本发明通式(I)所述的化合物或其盐的制备方法，包括以下步骤：



(I)

其中，原料(2R)-1-叔丁基 2-乙基 5-羟基吡咯烷-1,2-二羧酸酯在甲苯溶剂中与2,6-二甲基吡啶和N,N-二甲氨基吡啶及三氟醋酸酐在室温下反应得到(R)-1-叔丁基 2-乙基 2,3-二氢吡咯-1,2-二羧酸酯；(R)-1-叔丁基 2-乙基 2,3-二氢吡咯-1,2-二羧酸酯和三乙胺的环己烷溶液与二氯乙酰氯的环己烷溶液在油浴 38℃下反应，得到(1R,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 7,7-二氯-6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯；所述的(1R,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 7,7-二氯-6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯与氯化铵的甲醇溶液及活化锌粉在室温下反应得到(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯；(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯在二氯甲烷溶剂中发生卤化反应或还原反应得到羰基被R_1，R_2取代的吡咯烷并四元环化合物；在-78℃下，在二异丙胺的四氢呋喃溶液中滴加正丁基锂的四氢呋喃溶液，反应 30 分钟后将此反应液滴加到R_1，R_2取代的吡咯烷并四元环化合物中，在-78℃下反应得到酯基翻转的吡咯烷并四元环化合物；酯基翻转的吡咯烷并四元环化合物在乙醇溶剂中与氢氧化锂在冰浴下反应再经 1N盐酸酸化水解处理得到羧酸吡咯烷并四元环化合物；羧酸吡咯烷并四元环化合物在乙腈溶剂中与吡啶、碳酸氢铵和二碳酸二叔丁酯在室温下反应过夜得到酰胺吡咯烷并四元环化合物；酰胺吡咯烷并四元环化合物在乙醚溶剂中与盐酸的乙醚溶液反应脱掉氨基保护基得到氨基吡咯烷并四元环化合物的盐酸盐；所述的氨基吡咯烷并四元环化合物盐酸盐在乙腈溶剂中与三乙胺、R_3-CH(NHBOC)-COOH及 1-羟基苯并三唑和 1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亚胺存在下在室温下反应，再将酰胺脱水成氰基，除去保护基得到通式(I)所示的化合物；

其中：

R_1和R_2各自分别选自氢、烷氧基、卤素、羟基，或者R_1和R_2可以一起形成羰基；

R_3选自烷基、环烷基、双环烷基、三环烷基、羟基环烷基、羟基双环烷基、

羟基三环烷基、芳基或杂芳基。

本发明涉及一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的化合物或其盐和药学载体，或者本发明通式化合物或其盐在制备二肽基肽酶抑制剂药物中的用途。换言之，本发明还提供含有药物有效剂量的上述化合物的组合物，以及所述的化合物在制备二肽基肽酶抑制剂中的用途。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代甲醇(CD_3OD)、氘代氯仿($CDCl_3$)，内标为三甲基硅烷(TMS)，化学位移是以 10^{-6}(ppm)作为单位给出。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪（生产商: Therm, 型号：Finnigan LCQ advantage MAX。

激酶平均抑制率及IC_{50}值的测定用NovoStar酶标仪(德国BMG公司)

薄层硅胶使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板

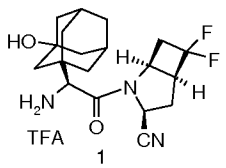
柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

CD_3OD：氘代甲醇；

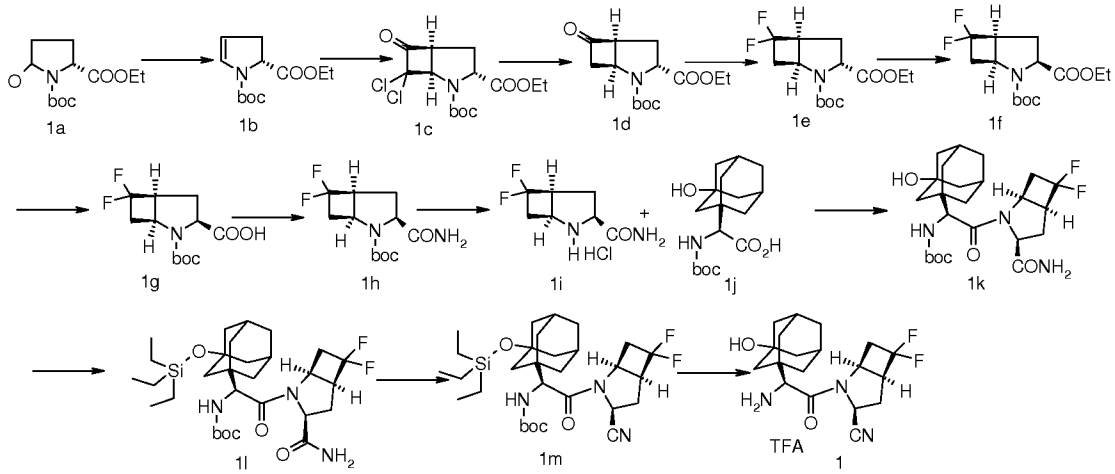
$CDCl_3$：氘代氯仿；

实施例 1

(1S,2(2S),3S,5S)-2-[2-氨基-2-(3-羟基-金刚烷-1-基)-乙酰基]-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-3-氰基 三氟乙酸盐



1



(R)-1-叔丁基 2-乙基 2,3-二氢吡咯-1,2-二羧酸酯 1b 的制备

在干燥的三口烧瓶中加入(2R)-1-叔丁基 2-乙基 5-羟基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 1a(17 g，65.6 mmol)，搅拌下溶解于 30 ml 甲苯中，冷却到-60℃，加入 2,6-二甲基吡啶(45.8 ml，0.394 mmol)和 N,N-二甲氨基吡啶(0.159 g，1.31 mmol)，在此温度下滴加三氟醋酸酐(11.86 ml，85.3 mmol)，15 分钟滴完，缓慢升至室温。反应 2 小时。薄层色谱跟踪反应，原料消失，加入饱和氯化钠(50 ml)溶液淬灭反应，再加入冰醋酸(23.6 mg，0.394 mmol)水溶液，乙酸乙酯(50 ml×4)萃取。合并有机相，用无水硫酸镁干燥。用硅胶柱色谱法纯化所得到的残余物，得到标题产品(R)-1-叔丁基 2-乙基 2,3-二氢吡咯-1,2-二羧酸酯 1b(11.6 g，白色固体)，产率 73.4％。

MS m/z (ESI)：242.2(M+1)。

(1R,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 7,7-二氯-6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯 1c 的制备

氮气氛下，在干燥的三口烧瓶中加入(R)-1-叔丁基 2-乙基 2,3-二氢吡咯-1,2-二羧酸酯 1b(2 g，8.3 mmol)，加入 100 ml 三乙胺(2.32 ml，16.6 mmol)的环已烷溶液。油浴 38℃下滴加二氯乙酰氯(1.15 ml，11.95 mmol)的环已烷溶液(60 ml)，2 小时滴完。反应 20 分钟后冷却至室温，薄层色谱跟踪反应，原料消失，抽滤，浓缩滤液。用柱硅胶色谱法纯化所得到的残余物，得到标题产品(1R,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 7,7-二氯-6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯 1c(2.53 g，淡黄色油状物)，产率 87％。

MS m/z (ESI)：351.3(M-1)。

(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯 1d 的制备

氩气氛下，在干燥的三口烧瓶中加入(1R,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 7,7-二氯-6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯 1c(2.53 g，7.19 mmol)，搅拌下溶解于 120 ml 氯化铵(5.096 g，78.3 mmol)的甲醇饱和溶液中，加入活化的锌粉，室温下剧烈搅拌。抽滤，用甲醇(50 ml)洗涤锌粉。蒸干溶剂，加入乙酸乙酯(100 ml)，依次用

乙酸，水(50 ml)和饱和氯化钠(50 ml)洗涤，无水硫酸镁干燥。抽滤，滤液减压浓缩。用硅胶柱色谱法纯化所得到的残余物，得到标题产品(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯 1d(1.68 g，黄色油状物)，产率 82.6％。

MS m/z (ESI)：284.2(M+1)。

(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯 1e 的制备

冰浴下，将二乙氨基三氟硫(0.781 ml，5.918 mmol)搅拌下溶解于二氯甲烷(20 ml)中，滴加到(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯 1d(0.67 g，2.367 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液中。滴完升至室温，保持温度在20℃，反应过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液(50 ml)，用二氯甲烷萃取(50 ml×4)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(50 ml)洗涤。二氯甲烷相用无水硫酸镁干燥，抽滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得标题产品(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯 1e(0.38 g，白色固体)，产率 53％。

MS m/z (ESI)：305.9(M+1)。

(1S,3S,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯 1f 的制备

将二异丙胺(1.25 ml，8.85 mmol)搅拌下溶解于四氢呋喃(10 ml)中。在-78℃下滴加正丁基锂(1.18 ml，2.95 mmol)。在-78℃反应 30 分钟，滴加(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯 1e(0.6 g，1.967 mmol)。在-78℃下反应 1 小时后，滴加 1N 氯化铵溶液(5 ml)淬灭反应。自然升至室温，反应 30 分钟。用乙酸乙酯(50 ml×4)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(50 ml)洗涤，乙酸乙酯相用无水硫酸镁干燥。抽滤，减压浓缩滤液。用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，所得残余物为标题产品(1S,3S,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯 1f(0.323 g，白色固体)，产率 54％。

MS m/z (ESI)：328.3(M+1)。

(1S,3S,5S)-2-(叔丁氧基羰基)-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-3-羧酸 1g 的制备

冰浴下将(1S,3S,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯 1f(0.323 g，1.059 mmol)溶解于乙醇中，滴加 1N 氢氧化锂(6.35 ml，6.35 mmol)，薄层色谱跟踪反应原料消失，蒸掉乙醇，加入乙酸乙酯(50 ml)，用 1N 盐酸调 PH 至 3，用乙酸乙酯(50 ml×4)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠(50 ml)溶液洗涤，乙酸乙酯相用无水硫酸镁干燥。抽滤，减压浓缩滤液。所得残余物为标题粗产品 1g(白色固体)，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI)：276.7(M+1)。

(1S,3S,5S)-叔丁基 3-氨基甲酰-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2-羧酸酯 1h 的制备

氮气氛下，将(1S,3S,5S)-2-(叔丁氧基羰基)-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-3-羧酸 1g(0.293 g，1.057 mmol)搅拌下溶解于乙腈(10 ml)中，冰浴下加入吡啶(0.111 ml，1.375 mmol)，碳酸氢铵(0.108 g，1.375 mmol)和二碳酸二叔丁酯(0.345 g，1.586 mmol)，室温反应过夜。薄层色谱跟踪反应结束，蒸干溶剂，加入乙酸乙酯(50 ml)，用饱和氯化钠溶液洗涤，乙酸乙酯相用无水硫酸镁干燥。抽滤，减压浓缩滤液。用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，所得残余物为标题产品(1S,3S,5S)-叔丁基 3-氨基甲酰-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2-羧酸酯 1h(0.151 g，白色固体)，产率 51.36％。

MS m/z (ESI)：277.6(M+1)。

(1S,3S,5S)-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-3-酰氨盐酸盐 1i 的制备

将(1S,3S,5S)-叔丁基 3-氨基甲酰-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2-羧酸酯 1h(0.141 g，0.546 mmol)溶解于乙醚(10 ml)中，加入 1N 盐酸的乙醚溶液，室温搅拌，析出固体，薄层色谱跟踪反应原料消失，减压蒸干溶剂，得到标题产品(1S,3S,5S)-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-3-酰氨盐酸盐 1i(白色固体)。直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI)：177.2(M+1)。

(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2-基)-1-(3-羟基-金刚烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 1k 的制备

将(1S,3S,5S)-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-3-酰氨盐酸盐 1i(196 mg, 0.923 mmol)和三乙胺(450 ul, 3.23 mmol)搅拌下溶解于 20 ml 乙腈中，冰水浴下搅拌 10 分钟，加入 10 ml(S)-叔丁氧羰基氨基-(3-羟基-金刚烷-1-基)-乙酸 1j(0.3 g, 0.923 mmol)的乙腈溶液、1-羟基苯并三唑(0.44 g, 3.23 mmol)和 1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亚胺(0.44 g, 2.3 mmol)，室温下反应 36 小时，薄层色谱跟踪反应，原料消失，减压蒸干溶剂，将残渣溶解于 20 ml 水中，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，依次用饱和氯化钠溶液和水洗涤，无水硫酸镁干燥，抽滤，减压浓缩滤液，得到残余物用硅胶柱色谱法纯化，得到标题产品(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2-基)-1-(3-羟基-金刚烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 1k(0.22 g，白色固体)，收率 50％。

MS m/z (ESI)：484.2(M+1)。

(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(3-氨基甲酰-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2-基)-2-氧代-1-(3-三乙基硅氧基-金刚烷-1-基)-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 1l 的制备

将(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2-基)-1-(3-羟基-金刚烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 1k(0.17 g, 0.35 mmol)搅拌下溶解于 5 ml 二氯甲烷中，在-78℃下，加入二异丙基乙胺(0.2 ml, 1.23 mmol)和三乙基硅三氟甲磺酸酯(0.24 ml, 1.056 mmol)，在-78℃下反应 1 小时后，在 0℃反应 2 小时，加入 200 mg 硅胶，0.5 ml 甲醇，0.2 ml 水，室温搅拌过夜。薄层色谱跟踪反应，原料消失，减压浓缩反应液，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化，得到标题产品(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(3-氨基甲酰-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2-基)-2-氧代-1-(3-三乙基硅氧基-金刚烷-1-基)-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 1l(0.15 g，白色固体)，收率 71％。

MS m/z (ESI)：598.2(M+1)。

(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(3-氰基-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2-基)-2-氧代-1-(3-三乙基硅氧基-金刚烷-1-基)-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 1m 的制备

将(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(3-氨基甲酸-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2-基)-2-氧代-1-(3-三乙基硅氧基-金刚烷-1-基)-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 1l(0.22 g, 0.368 mmol)搅拌下溶解于 6 ml 吡啶中，冷却至-30℃，加入咪唑(52.6 g, 0.77 mmol)，再滴加三氯氧磷(0.14 ml, 1.5 mmol)。滴毕，在-30℃反应 1 小时。减压浓缩反应，除净溶剂，加入饱和碳酸氢钠溶液，用二氯甲烷萃取，合并有机相，依次用饱和氯化钠溶液和水洗涤，无水硫酸镁干燥，抽滤，减压浓缩滤液，得到标题产物的粗产品(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(3-氰基-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2-基)-2-氧代-1-(3-三乙基硅氧基-金刚烷-1-基)-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 1m(0.25 g，白色固体)。

MS m/z (ESI)：597.4(M+1)。

(1S,2(2S),3S,5S)-2-[2-氨基-2-(3-羟基-金刚烷-1-基)-乙酰基]-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-3-氰基 三氟乙酸盐 1 的制备

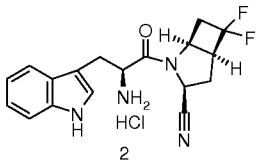
将(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(3-氰基-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2-基)-2-氧代-1-(3-三乙基硅氧基-金刚烷-1-基)-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 1m(0.18 g, 0.31 mmol)搅拌下溶解于 5 ml 二氯甲烷中，加入 0.2 ml 水，冰浴下，加入 0.71 ml 三氟乙酸，在冰浴冷却下反应 2 小时。减压浓缩反应液，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化，得到产物制成三氟乙酸盐，得到标题产品(1S,2(2S),3S,5S)-2-[2-氨基-2-(3-羟基-金刚烷-1-基)-乙酰基]-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-3-氰基 三氟乙酸盐 1(87 mg，白色固体)，收率 76.65％。

MS m/z (ESI)：366.6(M+1)。

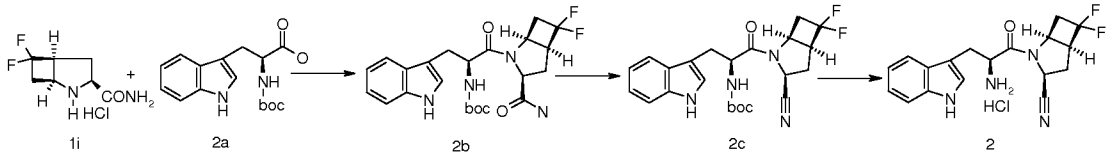
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz)δ3.785(s, 1H), 3.72-3.58(m, 1H), 3.1-3.0(m, 1H), 2.8-2.64(m, 1H), 2.48-2.3(m, 2H), 2.2-2.06(s, 2H), 1.6-1.28(m, 12H)。

实施例 2

(1S,2(2S),3S,5S)-2-[2-氨基-3-(1H-吲哚-3-基)-丙酰]-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-3-氰基 盐酸盐



2



1i 2a 2b 2c 2

(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(3-氨甲酰基-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-2-基)-1-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 2b 的制备

将(1S,3S,5S)-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-3-酰氨盐酸盐 1i(212.5 mg, 1 mmol)搅拌下溶解于 10 ml 乙腈中，加入三乙胺(0.488 ml, 3.5 mmol)，冰浴下搅拌 10 分钟，加入(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(1H-吲哚-3-基)-丙酸 2a(0.304 g, 1 mmol)、1-羟基苯并三唑(0.472 个 3.5 mmol)和 1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亚胺(0.479g, 2.5 mmol)。在室温下反应过夜，薄层色谱跟踪反应原料消失，减压蒸干溶剂，加入乙酸乙酯，用饱和氯化钠溶液和水洗涤，无水硫酸镁干燥，抽滤，减压浓缩滤液，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到标题产品(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(3-氨甲酰基-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-2-基)-1-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 2b(0.39 g，白色固体)，收率 84.4%。

MS m/z (ESI)：463.6(M+1)。

(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(3-氰基-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-2-基)-1-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 2c 的制备

将(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(3-氨甲酰基-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-2-基)-1-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 2b(0.39 g, 0.844 mmol)和咪唑(0.121 g, 1.77 mmol)搅拌下溶解于 5 ml 吡啶中，冷却至-35℃，滴加三氯氧磷(0.323 ml, 3.46 mmol)。滴毕，在-35℃反应 1 小时后自然升至室温。减压浓缩反应，加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸镁干燥，抽滤，减压浓缩滤液，得到标题产物的粗产品(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(3-氰基-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-2-基)-1-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 2c(0.366 g，白色固体)，收率 98%。

MS m/z (ESI)：445.3(M+1)。

(1S,2(2S),3S,5S)-2-[2-氨基-3-(1H-吲哚-3-基)-丙酰]-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-3-氰基盐酸盐 2 的制备

将(1S,2(2S),3S,5S)-[2-(3-氰基-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-2-基)-1-(1H-吲哚

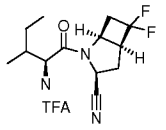
-3-基甲基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸 叔丁酯 2c(0.366 g, 0.824 mmol)搅拌下溶解于 6 ml 二氯甲烷中，冰浴下，加入 1.89 ml 三氟乙酸，在 0℃下反应 2 小时。减压浓缩反应液，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化，得到产物制成盐酸盐，得到标题产品(1S,2(2S),3S,5S)-2-[2-氨基-3-(1H-吲哚-3-基)-丙酰]-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-3-氰基 盐酸盐 2(0.1 g，白色固体)，收率 50%。

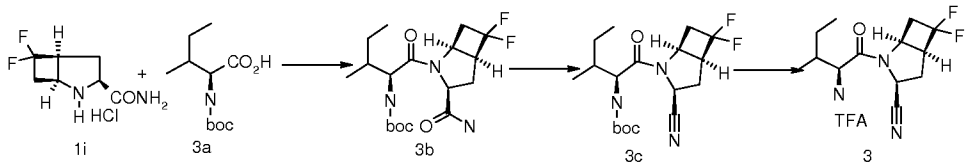
MS m/z (ESI)：345.1(M+1)。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz)δ7.466(d, 1H), 7.254(d, 1H), 7.046-6.971(m, 3H), 5.14(t, 1H), 4.38-4.23(m, 2H), 3.5-3.38(m, 1H), 3.354-3.301(m, 2H), 2.92-2.68(m, 1H), 2.253-2.226(m, 2H)。

实施例 3

(1S,2(2S),3S,5S)-2-(2-氨基-3-甲基-戊酰基)-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-3-氰基三氟乙酸盐





(1S,2(2S),3S,5S)-[1-(3-氨基甲酰-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-2-羰基)-2-乙基-丁基]-氨基甲酸 叔丁酯 3b 的制备

将(1S,3S,5S)-6,6-二氟-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-3-酰氨盐酸盐 1i(98 mg, 0.46 mmol)搅拌下溶解于 5 ml 乙腈中，加入三乙胺(0.224 ml, 1.61 mmol)，冰浴下搅拌 10 分钟，加入(S)-2-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-戊酸 3a(0.106 g, 0.46 mmol)、1-羟基苯并三唑(0.217 g, 1.61 mmol)和 1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亚胺(0.22 g, 1.15 mmol)。在室温下反应过夜，薄层色谱跟踪反应原料消失，减压蒸干溶剂，加入乙酸乙酯，用饱和氯化钠溶液和水洗涤，无水硫酸镁干燥，抽滤，减压浓缩滤液，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到标题产品(1S,2(2S),3S,5S)-[1-(3-氨基甲酰-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-2-羰基)-2-乙基-丁基]-氨基甲酸 叔丁酯 3b(0.24 g，白色固体)。

MS m/z (ESI)：390.4(M+1)。

(1S,2(2S),3S,5S)-[1-(3-氰基-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-2-羰基)-2-乙基-丁基]-氨基甲酸 叔丁酯 3c 的制备

将(1S,2(2S),3S,5S)-[1-(3-氨基甲酰-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-2-羰基)-2-乙基-丁基]-氨基甲酸 叔丁酯 3b(0.15 g, 0.386 mmol)搅拌下溶解于 2 ml 吡啶中，加入

咪唑(0.055 g, 0.81 mmol)冷却至-35℃，滴加三氯氧磷(0.147 ml, 1.58 mmol)。滴毕，在-35℃反应 1 小时后自然升至室温。减压浓缩反应液，加入水，用二氯甲烷萃取，合并有机相，依次用饱和氯化钠溶液和水洗涤，无水硫酸镁干燥，抽滤，减压浓缩滤液，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化，得到标题产品(1S,2(2S),3S,5S)-[1-(3-氰基-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-2-羰基)-2-乙基-丁基]-氨基甲酸 叔丁酯 3c(0.13 g，白色固体)，收率 90.9％。

MS m/z (ESI)：372.3(M+1)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz)δ5.153(m, 1H), 4.940(d, 1H), 4.82(brs, 1H), 4.059-4.015(m, 1H), 3.74-3.6(m, 1H), 3.18-3.0(m, 1H), 2.85-2.68(m, 1H), 2.68-2.55(m, 1H), 2.4-2.3(m, 1H), 1.45-1.28(m, 9H), 0.9-0.7(m, 6H)。

(1S,2(2S),3S,5S)-2-(2-氨基-3-甲基-戊酰基)-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-3-氰基三氟乙酸盐 3 的制备

将(1S,2(2S),3S,5S)-[1-(3-氰基-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-2-羰基)-2-乙基-丁基]-氨基甲酸 叔丁酯 3c(0.13 g, 0.35 mmol)搅拌下溶解于 6 ml 二氯甲烷中，冰浴下，加入 1.07 ml 三氟乙酸，在 0℃下反应 2 小时。减压浓缩反应液，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化，得到产物制成三氟乙酸盐，得到标题产品(1S,2(2S),3S,5S)-2-(2-氨基-3-甲基-戊酰基)-6,6-二氟-2-氮-双环[3.2.0]庚烷-3-氰基三氟乙酸盐 3(0.04 g，白色固体)，收率 30％。

MS m/z (ESI)：272.7(M+1)。

测试例：

DPPIV 抑制剂测试报告

实验目的：

人源 DPPIV （EC 3.14.21.5；Depeptidyl peptidase IV；T cell activated antigen CD26；ADA binding protein）中文名称为二肽酶四，具有二肽氨肽酶活性，能在很多多肽的 N 端切掉前两个氨基酸，从而改变或者使其丧失生物活性。基因敲除，动物及人体实验表明，有效且特异性的降低体内 DPPIV 的活性可以提高血液中 Insulin 含量，降低血糖含量，有效改善糖尿病的症状。近年来研究发现，人体内有一些和 DPPIV 活性和/或者结构类似的蛋白（DASH）,包括 DPP8、DPP9、QPP、FAP 等。临床前实验表明抑制这些 DASH 成元的活性将导致毒性甚至致死。因此，筛选具有高选择性的，高效的 DPPIV 的抑制剂对于糖尿病的治疗具有重要价值。

实验方法：

应用昆虫表达系统，表达得到 DPPIV、DPP8、DPP9，QPP 和 FAP 的重组蛋

白。采用荧光底物检测此 5 种酶的活性。观察化合物对酶的活性抑制，以评价化合物的抑制效果。

实验结果：

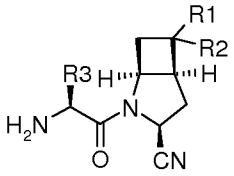
表一：实施例 1 对五种酶的IC_{50}

实施例编号	IC_{50} (M)				
	DPPIV	DPP8	DPP9	QPP	FAP
1	0.15	4.33	10.92	49.76	32.07

结论:实施例 1 对 DPPIV 活性有明显抑制作用，对 QPP 有明显的选择性，对 DPP8、DPP9 和 FAP 有不同程度的选择性。

权利要求书：

1. 一种如下述通式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐：



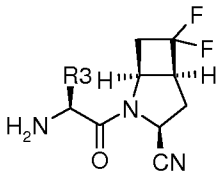
(I)

其中：

R_1和R_2各自独立地选自氢、烷氧基、卤素或羟基，或者R_1和R_2一起代表羰基；

R_3为选自烷基、环烷基、双环烷基、三环烷基、羟基环烷基、羟基双环烷基、羟基三环烷基、芳基或杂芳基的基团。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中包括下述通式(IA)表示的化合物或其药学上可接受的盐：



(IA)

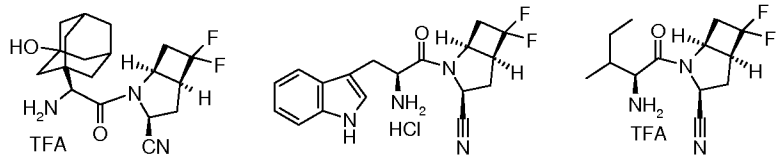
其中：

R_3为选自烷基、环烷基、双环烷基、三环烷基、羟基环烷基、羟基双环烷基、羟基三环烷基、芳基或杂芳基的基团。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述盐为选自下列酸的盐：盐酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、乙酸或三氟乙酸。

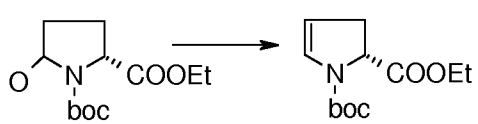
4. 根据权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述酸为盐酸或三氟乙酸。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中包括以下化合物：

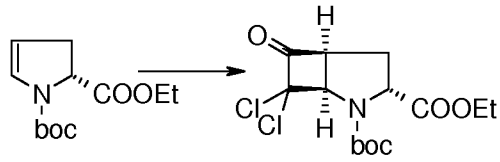


。

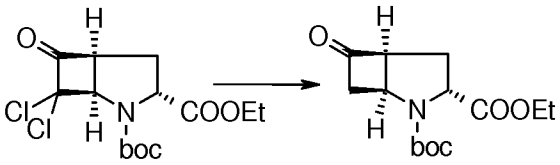
6. 一种如权利要求 1 所述的通式 (I)化合物的制备方法，包括：



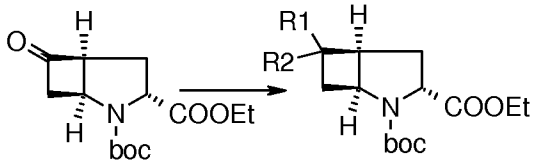
原料(2R)-1-叔丁基 2-乙基 5-羟基吡咯烷-1,2-二羧酸酯在甲苯溶剂中与2,6-二甲基吡啶和 N,N-二甲氨基吡啶及三氟醋酸酐在室温下反应得到(R)-1-叔丁基 2-乙基 2,3-二氢吡咯-1,2-二羧酸酯；



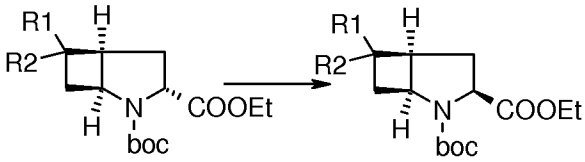
得到的(R)-1-叔丁基 2-乙基 2,3-二氢吡咯-1,2-二羧酸酯和三乙胺的环己烷溶液与二氯乙酰氯的环己烷溶液在油浴中反应，得到(1R,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 7,7-二氯-6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯；



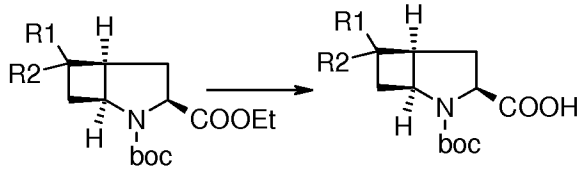
得到的(1R,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 7,7-二氯-6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯与氯化铵的甲醇溶液及活化锌粉在室温下反应得到(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯；



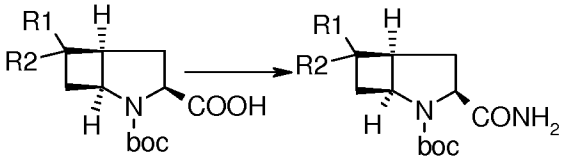
得到的(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯在二氯甲烷溶剂中发生卤化反应或还原反应得到羰基被R_1，R_2取代的吡咯烷并四元环化合物；



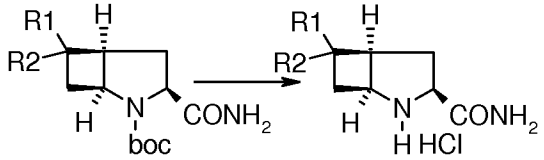
向二异丙胺的四氢呋喃溶液中滴加正丁基锂的四氢呋喃溶液，然后将此反应液滴加到R_1，R_2取代的吡咯烷并四元环化合物中，进一步反应得到酯基翻转的吡咯烷并四元环化合物；



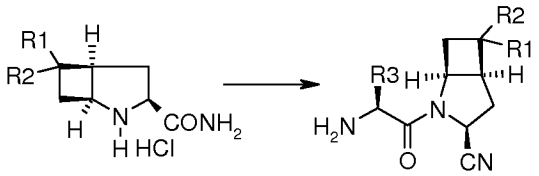
得到的酯基翻转的吡咯烷并四元环化合物在乙醇溶剂中与氢氧化锂在冰浴下反应再经 1N 盐酸酸化水解处理得到羧酸吡咯烷并四元环化合物；



得到的羧酸吡咯烷并四元环化合物在乙腈溶剂中与吡啶、碳酸氢铵和二碳酸二叔丁酯在室温下反应过夜得到酰胺吡咯烷并四元环化合物；



得到的酰胺吡咯烷并四元环化合物在乙醚溶剂中与盐酸的乙醚溶液反应脱掉氨基保护基得到氨基吡咯烷并四元环化合物的盐酸盐；



(I)

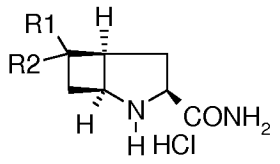
得到的氨基吡咯烷并四元环化合物盐酸盐在乙腈溶剂中与三乙胺、R_3-CH(NHBOC)-COOH及 1-羟基苯并三唑和 1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亚胺存在下在室温下反应，再将酰胺脱水成氰基，除去保护基得到通式(I)所示的化合物。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法，其中还包括将得到的通式(I)化合物经纯化后直接在酸的二氯甲烷溶液冰浴反应得到其酸加成盐产物。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法，其中所述的酸选自盐酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、乙酸或三氟乙酸。

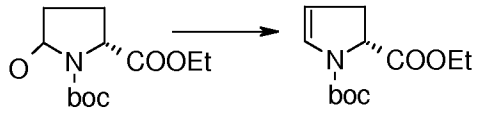
9. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其中所述的酸为盐酸或三氟乙酸。

10. 一种结构式如下面通式所示的化合物，其作为权利要求所述通式(I)化合物合成的中间体：

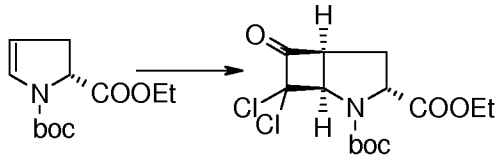


。

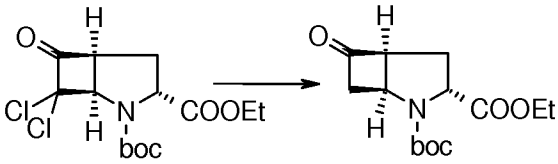
11. 一种根据权利要求 10 所示的化合物的制备方法，包括：



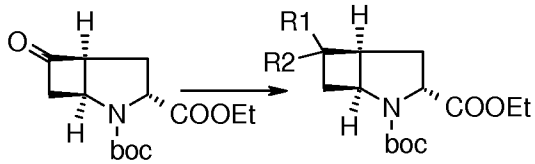
原料(2R)-1-叔丁基 2-乙基 5-羟基吡咯烷-1,2-二羧酸酯在甲苯溶剂中与2,6-二甲基吡啶和 N,N-二甲氨基吡啶及三氟醋酸酐在室温下反应得到(R)-1-叔丁基 2-乙基 2,3-二氢吡咯-1,2-二羧酸酯；



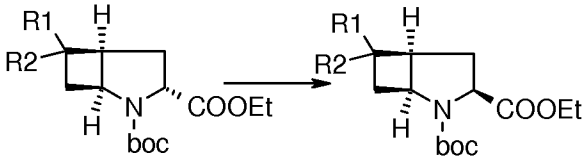
得到的(R)-1-叔丁基 2-乙基 2,3-二氢吡咯-1,2-二羧酸酯和三乙胺的环己烷溶液与二氯乙酰氯的环己烷溶液在油浴中反应，得到(1R,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 7,7-二氯-6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯；



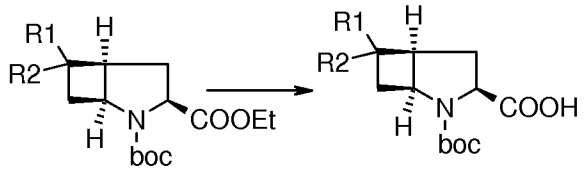
得到的(1R,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 7,7-二氯-6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯与氯化铵的甲醇溶液及活化锌粉在室温下反应得到(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯；



得到的(1S,3R,5S)-2-叔丁基 3-乙基 6-氧代-2-氮-二环[3.2.0]庚烷-2,3-二羧酸酯在二氯甲烷溶剂中发生卤化反应或还原反应得到羰基被R_1，R_2取代的吡咯烷并四元环化合物；

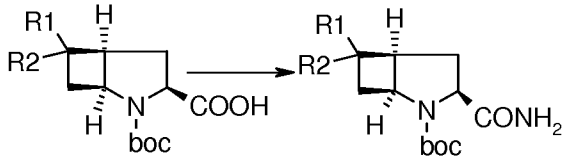


向二异丙胺的四氢呋喃溶液中滴加正丁基锂的四氢呋喃溶液，然后将此反应液滴加到R_1，R_2取代的吡咯烷并四元环化合物中，进一步反应得到酯基翻转的吡咯烷并四元环化合物；

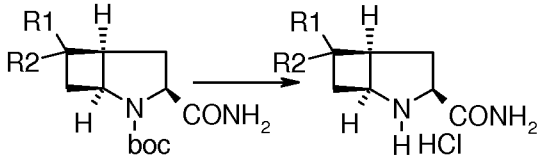


得到的酯基翻转的吡咯烷并四元环化合物在乙醇溶剂中与氢氧化锂在冰浴下

反应再经 1N 盐酸酸化水解处理得到羧酸吡咯烷并四元环化合物；



得到的羧酸吡咯烷并四元环化合物在乙腈溶剂中与吡啶、碳酸氢铵和二碳酸二叔丁酯在室温下反应过夜得到酰胺吡咯烷并四元环化合物；



。

12. 一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的根据权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

13. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备二肽基肽酶(DPPIV)抑制剂药物中的用途。

14. 根据权利要求 12 所述的药物组合物在制备二肽基肽酶(DPPIV)抑制剂药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2007/070927

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT (Cprs), CNKI Full-Text database(CN), Chinese Medicine Abstract(CN), WPI, EPODOC, PAJ, EMBASE, CA, STN:
Pyrrol+, azabicycl+, DPPIV, dipeptidyl peptidase IV etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1427826 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 02 Jul. 2003 (02.07.2003) see the whole document, particularly claims 8-11, description pages 35-38 example 1, pages 47-51 scheme 3, pages 87-90 example 60.	1-5, 10, 12-14
Y		6-9, 11
Y	Ambrosio, Joao Carlos L. et al. Reductive decarboxylation of bicyclic prolinic systems. A new approach to the enantioselective synthesis of the Geissman-Waiss lactone. X-ray structure determination of a key lactone intermediate. Journal of the Brazilian Chemical Society, 2003, 14(1): 28-29, 32-33. ISSN: 0103-5053.	6-9, 11
A	CN 1703399 A (ABBOTT LAB [US]) 30 Nov. 2005 (30.11.2005) see the whole document.	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 Feb. 2008 (27.02.2008)	**27 Mar. 2008 (27.03.2008)**
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer XIAO, Ying Telephone No. (86-10)62411195

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2007/070927

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1427826A	02.07.2003	WO0168603A2	20.09.2001
		AU4546601A	24.09.2001
		US2002019411A1	14.02.2002
		US6395767B2	28.05.2002
		EP1261586A2	04.12.2002
		NO20024295A	06.11.2002
		CZ20022974A3	11.12.2002
		KR20030036140A	09.05.2003
		JP2003531118T	21.10.2003
		BRPI0109115A	30.12.2003
		HU0302792A2	29.12.2003
		MXPA02008837A	01.04.2003
		ZA200206816A	25.02.2004
		NZ520821A	26.11.2004
		AU2001245466B2	12.05.2005
		INMUMNP200201154E	04.03.2005
		EP1559710A2	03.08.2005
		CN1698601A	23.11.2005
		MX228753B	28.06.2005
		CN1213028C	03.08.2005
		KR20060026125A	22.03.2006
		RU2286986C2	10.11.2006
		TW258468B1	21.07.2006
CN1703399A	30.11.2005	WO2004026822A2	01.04.2004
		AU2003282800A1	08.04.2004
		EP1560811A2	10.08.2005
		BRPI0314582A	09.08.2005
		INMUMNP200500210E	30.09.2005
		TW200417545A	16.09.2004
		JP2006503057T	26.01.2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2007/070927

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		ZA200502218A	30.11.2005
		KR20050043981A	11.05.2005
		NZ538567A	27.04.2007
		EP1560811B1	01.08.2007
		DE60315336E	13.09.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2007/070927

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D209/52 (2006.01) i

A61K31/403 (2006.01) i

A61P 3/10 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2007/070927

A. 主题的分类

见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNPAT (Cprs), CNKI 全文数据库, 中国药学文摘, WPI, EPODOC, PAJ, MEDLINE, CA, STN: 吡咯, pyrrol+, azabicycl+, 氮杂双环, DPPIV, dipeptidyl peptidase IV, 二肽基肽酶等

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1427826 A (布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司) 02. 7 月 2003 (02.07.2003) 见全文，尤其是权利要求 8－11，说明书第 35－38 页的实施例 1，第 47－51 页的流程 3，第 87－90 页的实施例 60。	1-5, 10, 12-14
Y		6-9, 11
Y	Ambrosio, Joao Carlos L.等. Reductive decarboxylation of bicyclic prolinic systems. A new approach to the enantioselective synthesis of the Geissman-Waiss lactone. X-ray structure determination of a key lactone intermediate. Journal of the Brazilian Chemical Society, 2003, 14(1): 28-29, 32-33. ISSN: 0103-5053.	6-9, 11
A	CN 1703399 A (艾博特公司) 30. 11 月 2005 (30.11.2005) 见全文。	1-14

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
27. 02 月 2008 (27.02.2008)	**27.3 月 2008 (27.03.2008)**
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号： (86-10)62019451	受权官员 肖瑛 电话号码：(86-10) **62411195**

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2007/070927

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1427826A	02.07.2003	WO0168603A2	20.09.2001
		AU4546601A	24.09.2001
		US2002019411A1	14.02.2002
		US6395767B2	28.05.2002
		EP1261586A2	04.12.2002
		NO20024295A	06.11.2002
		CZ20022974A3	11.12.2002
		KR20030036140A	09.05.2003
		JP2003531118T	21.10.2003
		BRPI0109115A	30.12.2003
		HU0302792A2	29.12.2003
		MXPA02008837A	01.04.2003
		ZA200206816A	25.02.2004
		NZ520821A	26.11.2004
		AU2001245466B2	12.05.2005
		INMUMNP200201154E	04.03.2005
		EP1559710A2	03.08.2005
		CN1698601A	23.11.2005
		MX228753B	28.06.2005
		CN1213028C	03.08.2005
		KR20060026125A	22.03.2006
		RU2286986C2	10.11.2006
		TW258468B1	21.07.2006
CN1703399A	30.11.2005	WO2004026822A2	01.04.2004
		AU2003282800A1	08.04.2004
		EP1560811A2	10.08.2005
		BRPI0314582A	09.08.2005
		INMUMNP200500210E	30.09.2005
		TW200417545A	16.09.2004
		JP2006503057T	26.01.2006
		ZA200502218A	30.11.2005
		KR20050043981A	11.05.2005
		NZ538567A	27.04.2007
		EP1560811B1	01.08.2007
		DE60315336E	13.09.2007

A. 主题的分类

C07D209/52 (2006.01) i
A61K31/403 (2006.01) i
A61P 3/10 (2006.01) i