[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01808674.8

[51] Int. Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 4 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1249056C

[51] Int. Cl. (续)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.4.26 [21] 申请号 01808674.8

[30] 优先权

[32] 2000. 4.26 [33] GB [31] 0010188.1

[86] 国际申请 PCT/GB2001/001875 2001.4.26

[87] 国际公布 WO2001/081337 英 2001.11.1

[85] 进入国家阶段日期 2002.10.25

[71] 专利权人 费林股份公司

地址 荷兰霍夫多普

[72] 发明人 D·M·伊万斯 G·R·W·皮特

审查员 欧 存

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 唐伟杰

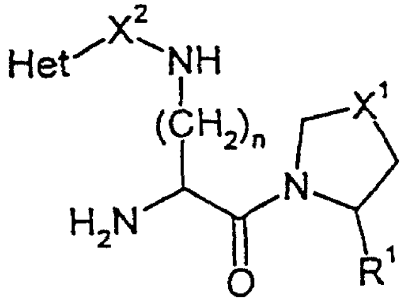
权利要求书 3 页 说明书 39 页

[54] 发明名称

二肽基肽酶 IV 抑制剂

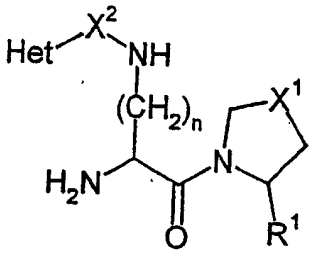
[57] 摘要

通式(1)的化合物是新的，其中 R^1 是 H 或 CN，X^1 是 S、O、SO_2 或 CH_2，X^2 是 CO、CH_2 或共价键，Het 是含氮杂环且 n 为 1－5。本发明的化合物是二肽基肽酶 IV 抑制剂。本发明化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物特别用于治疗 2 型糖尿病。



(1)

1. 选自通式 1 的衍生物、其互变体及其立体异构体的化合物和所述衍生物、互变体和异构体的药学上可接受的盐:



1

其中:

R^1是氢原子或腈基;

X^1选自硫原子、氧原子、磺酰基和亚甲基;

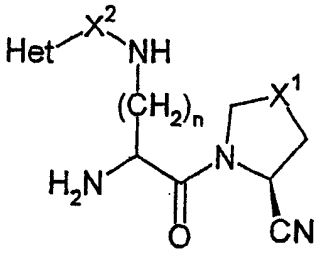
X^2是亚甲基或共价键;

Het 是选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、喹啉基、异喹啉基,噌啉基,2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基和苯并异噁唑基的含氮芳香杂环,它们均可以任意地在一个或多个碳原子上被取代且其中所述的取代基选自 C_1-C_6烷基、羟基、C_1-C_6烷氧基、氨基、C_1-C_6烷氨基、二(C_1-C_6烷基)氨基、氟、氯、溴、三氟甲基、硝基、氰基、羧基和 C_1-C_6烷氧基羰基; 且

n 为 1-5。

2. 权利要求 1 的化合物,其中 R^1是腈基。

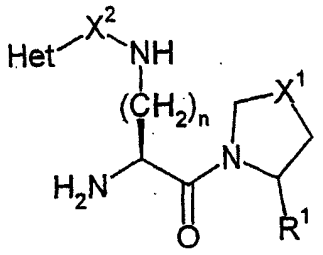
3. 权利要求 2 的化合物,其中所述腈基的立体化学结构如通式 2 所示:



2

。

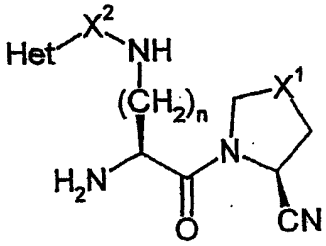
4. 权利要求 1 的化合物，其中与伯胺相邻的中心的立体化学结构是如通式 3 所示的 S 构型：



3

。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 R^1 是腈基且所述腈基的立体化学结构如通式 4 所示：



4

。

6. 权利要求 1 的化合物，其中 X^1 选自硫原子和亚甲基。

7. 权利要求 1 的化合物，其中 n 为 3 或 4。

8. 权利要求 1 的化合物，它选自：

3- [N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]噻唑烷；

(2S)-1-[N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]吡咯烷-2-腈；

(2S)-1-[N^{ω}-(5-三氟甲基-2-吡啶基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈；

3-[N^{ω}-(2-喹啉基甲基)-L-赖氨酸基]噻唑烷；和

3-[N^{ω}-(2-喹啉基甲基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷。

9. 用于人体治疗应用的药物组合物，它包括至少一种上述任意一项权利要求的化合物。

10. 权利要求 1－8 中任意一项的化合物在制备用于治疗 2 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、生长激素缺乏、多囊性卵巢综合征以及自身免疫病和炎症疾病中的至少一种疾病的药物组合物中的用途。

二肽基肽酶IV抑制剂

本发明涉及一系列属于二肽基肽酶IV抑制剂的新化合物、涉及包括这些抑制剂的药物组合物并涉及这类组合物在治疗人体疾病中的用途。

背景技术

本文缩写为DP-IV(且其它处缩写为DAP-IV或DPP-IV)且还已知分类为EC.3.4.14.5的酶即二羰基肽酶IV是一种从以序列H-Xaa-Pro(其中Xaa是任意的氨基酸、不过优选一种亲脂性氨基酸且Pro是脯氨酸)开始的肽类中裂解N-末端二肽的丝氨酸蛋白酶。它也可作为以序列H-Xaa-Ala(其中Ala是丙氨酸)开始的底物肽类被接受。首先将DP-IV鉴定为膜结合蛋白。近来已经鉴定了一种可溶形式。

最初对DP-IV的关注集中在它对激活T淋巴细胞中的作用上。DP-IV与T细胞蛋白CD26相同。提出DP-IV抑制剂能够调节T细胞反应性且由此可以将其开发为新型免疫调节剂。进一步提示CD26是HIV所必需的共同受体且由此DP-IV抑制剂可以用于治疗AIDS。

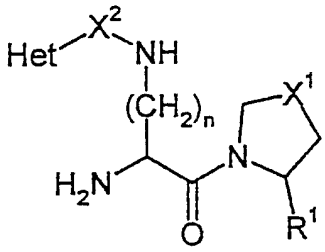
注意到了在免疫系统外部的DP-IV的作用。认为DP-IV在降解包括生长激素释放激素(GHRH)和胰升糖素样肽-1和-2(GLP-1和GLP-2)在内的几种肽激素中具有关键作用。由于已知GLP-1对胰岛素在控制膳食后血糖水平的功能方面具有强化作用，所以显然DP-IV抑制剂也能够用于治疗II型糖尿病和葡萄糖耐量异常。目前至少有两种DP-IV抑制剂正在处于临床试验中以研究这种可能性。

已经公开了几组DP-IV抑制剂。尽管已经从随机筛选程序中发现了一些指导内容，但是本领域中的大部分工作已经定向于研究底物类似物。属于底物类似物的DP-IV抑制剂例如公开在US 5,462,928、US 5,543,396、WO95/15309(与US 5,939,560和EP 0731789同族)、WO98/19998(与US 6,011,155同族)、WO99/46272和WO99/61431中。

最有效的抑制剂是氨基酰基吡咯烷硼酸类，但它们是不稳定的且倾向于环化，而更稳定的吡咯烷和噻唑烷衍生物对所述酶具有较低的亲和力且由此可能在临床情况中需要大剂量。看起来吡咯烷腈类提供了一种良好的折中方案，因为它们对所述酶具有高亲和力且作为游离碱在溶液中具有合理的长半衰期。然而，存在对具有改善特性的 DP-IV 抑制剂的需求。

发明简述

本发明涉及一系列对所述酶具有改善的亲和力的 DP-IV 抑制剂。这些化合物可以用于治疗包括葡萄糖耐量异常和 II 型糖尿病在内的许多人体疾病。因此，本发明进一步涉及所述化合物在制备药物组合物中的用途、涉及这类组合物本身并涉及这类组合物在人体疗法中的用途。本发明的化合物由通式 1 描述。

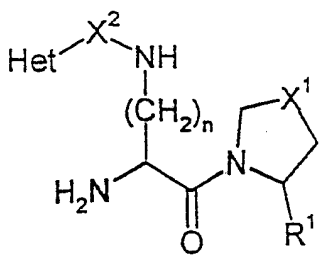


1

在通式 1 中，R^1 是 H 或 CN，X^1 是 S、O、SO_2 或 CH_2，X^2 是羰基、CH_2 或不存在，n 为 1-5，且 Het 是可以任意地被含氮芳香杂环取代。

发明详述

本发明在第一个方面中包括一系列属于酶 DP-IV 抑制剂且用于治疗某些人体疾病的新型化合物。这些化合物由通式 1 描述。



1

在该通式中，R^1代表氢原子或腈基（nitrile group）(-C≡N)。X^1代表硫原子、氧原子、磺酰基(-SO)或亚甲基(-CH_2-)。X^2代表羰基(>C=O)、亚甲基(-CH_2-)或共价键。变量 n 可以是 1－5 之间的任意整数值。Het 代表含氮芳香杂环，这些杂环选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基及其苯并稠合类似物，诸如喹啉基、异喹啉基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基和苯并异噁唑基。这种杂环可以任意地在一个或多个碳原子上被取代。合适的取代基是低级烷基、羟基、低级烷氧基、氨基、低级烷氨基、二(低级烷基)氨基、氟、氯、溴、硝基、三氟甲基、氰基、羧基和低级烷氧基羰基。

在本说明书的上下文中，术语低级烷基本身或作为低级烷氧基的这类组合形式用以包括 1－6 个碳原子的直链、支链和环状饱和烃基。低级烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、异丙基、叔丁基、新戊基、环己基、环戊基甲基、2-(环丙基)乙基、3,3-二甲基环丁基和二环[3.1. 0]己基。

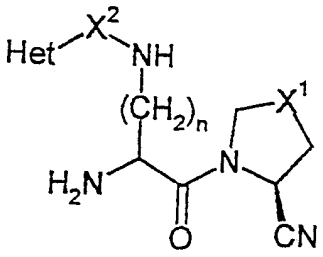
通式 1 的化合物带有至少一个立体（stereogenic）中心且由此可以显示出旋光异构现象。所有包括对映体、非对映异构体和差向异构体的这类异构体包括在本发明范围内。此外，本发明包括作为单一异构体和作为包括外消旋物在内的混合物的这类化合物。包括 Het 基团携带羟基或氨基取代基在内的一般通式 1 的某些化合物可以作为互变体存在。也将这些独立的或作为混合物形式的这些互变体看作属于本发明的范围。

通式 1 的化合物带有至少一个碱性官能基。它们由此可以与酸形成加成的盐。与药学上可接受的酸形成的那些加成盐包括在本发明范围内。合适的酸的实例包括乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、富马酸、苯甲酸、双羟萘酸、甲磺酸、盐酸、硝酸、硫酸、磷酸等。

通式 1 的某些化合物带有酸性基团且由此能够与碱形成盐。这类盐的实例包括通过使酸与相应金属的氢氧化物、氧化物、碳酸盐或碳

酸氢盐反应而形成的钠盐、钾盐和钙盐。类似地，可以通过使酸与四烷基氢氧化铵反应而形成四烷基铵盐。伯胺、仲胺和诸如三乙胺这样的叔胺可以与酸形成加成的盐。这种特定情况可以是相同分子的酸性基团与伯胺基团之间形成的内加成盐，也称作两性离子。只要它们是药学上可接受的，所有这些盐均包括在本发明范围内。

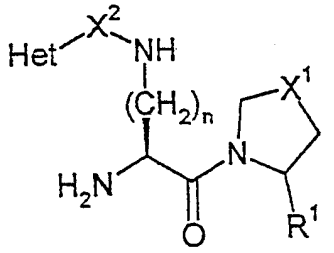
在本发明一个优选的实施方案中，R^1是腈基。在该实施方案中，优选腈基的立体化学结构如通式 2 中所示。



2

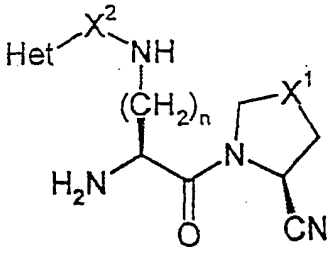
按照标准术语，当X^1是亚甲基时，它是 S 构型，而当X^1是硫、氧或磺酰基时，它是 R 构型。

在另一个优选的实施方案中，与伯胺相邻的中心上的立体化学结构是通式 3 中所示的 S 构型。



3

在该实施方案中，更优选R^1应是腈基且更优选它应带有通式 4 中所描绘的绝对构型。



4

在本发明另一个优选的实施方案中，X^1是硫原子或亚甲基 。

在本发明另一个优选的实施方案中，n 是 3 或 4。

本发明中特别优选的化合物包括：

(2S)-1-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈;

(2S)-1-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸基]吡咯烷-2-腈;

(2S)-1-[(2'S)-2'-氨基-4'-(吡嗪基-2″-羰基氨基)丁酰基]吡咯烷-2-腈;

(4R)-3-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷-4-腈;

1-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷;

3- [N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷;

1-[N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷;

(2S)-1-[N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈;

3-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷;

3-[N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]噻唑烷;

(2S)-1-[N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]吡咯烷-2-腈;

(2S)-1-[N^{ω}-(5-三氟甲基-2-吡啶基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈;

3-[N^{ω}-(2-喹啉基甲基)-L-赖氨酸基]噻唑烷;

3-[N^{ω}-(2-喹啉基甲基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷;

3-[N^{ω}-(2-喹喔啉酰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷;

3-[N^{ω}-(2-喹喔啉酰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷;

(2S)-1-[N^{ω}-(2-喹喔啉酰基-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈;

3-[N^{ω}-(6-甲基吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷;

3-[N^{ω}-(异喹啉-3-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷; 和

3-[N^{ω}-(6-三氟甲基烟酰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷。

本发明在第二个方面中包括一种用于人体治疗应用的药物组合物。该组合物的特征在于它含有至少一种上述化合物作为活性剂。这类组合物用于治疗人体疾病。该组合物通常包括选自药学上可接受的赋形剂和非本发明的那些药物活性剂的一种或多种其它成分。

可以将该组合物制成固体或液体制剂，这取决于所用的给药途径。

固体制剂的实例包括：用于口服给药的丸剂、片剂、胶囊和粉剂；用于直肠或阴道给药的栓剂；用于鼻部或肺部给药的粉剂；和用于经皮或经粘膜(诸如颊)给药的贴剂。液体制剂的实例包括用于静脉内、皮下或肌内注射和口服、鼻部或肺部给药的溶液和混悬剂。特别优选的剂型是用于口服给药的片剂。特别用于急诊和危重护理的另一种优选剂型是用于静脉内注射的无菌溶液。

该组合物包括至少一种上述化合物。该组合物可以含有一种以上的这类化合物，但一般优选它仅应包括一种化合物。所述化合物在该组合物中的用量使得可以以 1－4 个适宜的剂量单位的形式给予活性剂的每日总剂量。例如，该组合物可以是含有化合物用量等于必需的每日总剂量的片剂，将所述的片剂每天服用一次。另一方面，该片剂可以含有一半(或三分之一或四分之一)的每日剂量、每天服用两次(或三次或四次)。还可以给这类片剂刻痕以有利于分次给药，例如使得可以将包括全部每日剂量的片剂分成两半并分两部分给药。优选 1 片或其它单位剂型含有 0.1mg－1g 的活性化合物。更优选它含有 1mg－250mg 的活性化合物。

这种组合物一般包括一种或多种选自认为是药学上可接受的那些赋形剂。合适的赋形剂包括但不限于填充剂、粘合剂、稀释剂、溶剂、防腐剂和调味剂。在本发明的上下文中还将改变所述组合物释放特性的试剂、诸如选择性溶于肠中的聚合物(″肠溶包衣材料″)看作适宜的赋形剂。

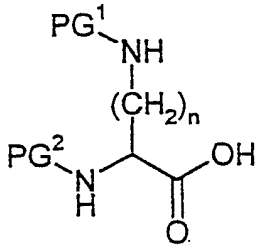
该组合物除包括本发明的化合物外还可以包括第二种药物活性剂。例如，该组合物可以包括抗糖尿病药、生长促进剂、消炎药或抗病毒药。然而，一般优选该组合物仅包括一种活性剂。

本发明在第三个方面中包括上述化合物和组合物在治疗人体疾病中的用途。同样地将该方面看作包括这类疾病的治疗方法。对治疗敏感的疾病是那些DP-IV或CD26的抑制可直接或间接产生临床有益效果的疾病。直接作用包括阻断 T 淋巴细胞的活化。间接作用包括通过防止这些激素降解而强化肽激素的活性。疾病的实例包括但不限于自身

免疫病和诸如肠炎疾病和类风湿性关节炎这样的炎症疾病、导致身材矮小的生长激素缺乏、多囊性卵巢综合征、葡萄糖耐量异常和 2 型糖尿病。特别优选的是所述化合物和组合物在治疗葡萄糖耐量异常和 2 型糖尿病中的用途以及同样地是一种通过给予有效量的如上所述的化合物或组合物治疗这些疾病的方法。

包括给药方案在内的明确的详细治疗方法将由考虑患者一般状况和疾病严重程度的参与的临床医师来确定。就具有被静止期分隔开的疾病活跃的急性期的肠炎疾病而言，临床医师可以在急性期中选择相对高的剂量，而在静止期中选择较低的维持剂量。就诸如 2 型糖尿病和葡萄糖耐量异常这样的慢性病而言，可能需要将相同水平的给药维持延长期限。在这类情况中，每天 1－4 片各自包括 0.1 mg－1g (且优选 1mg－250mg)活性化合物的给药方案可能是典型的。

可以通过本领域中公知的方法来制备本发明的化合物。所选择的途径取决于靶分子中存在的取代基的特定性质。原料通常为α,ω-二氨基酸衍生物 5。



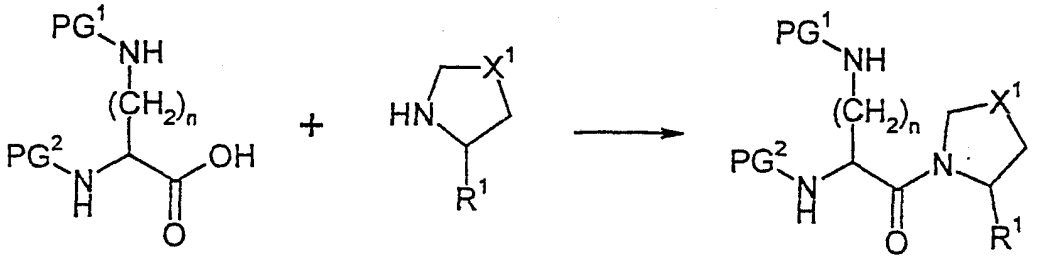
5

PG^1 和 PG^2 是"正交"保护基，这些基团掩盖胺基反应性且可以在有另一保护基存在的情况下各自被选择性地除去。合适的基团在文献中是众所周知的。通式 5 的二氨基酸衍生物是商购产品或描述在文献中，所有的 n 值均在 1－5 的范围且结构为 R 和 S 立体异构体。

就某些合成策略而言，优选用上述二氨基酸的酯、诸如二氨基酸苄酯、二氨基酸甲酯或二氨基酸叔丁酯作为原料。对所述的酯进行选择以便它不被可以裂解 PG^1 和 PG^2 的试剂所水解。

如果以 5 作为原料，那么必须发挥进入靶分子的吡咯烷酰胺衍生物的酸的功能且必须发挥进入所需杂芳基衍生物的ω-胺的功能。实施这两个步骤的顺序并非重要。

反应流程 A

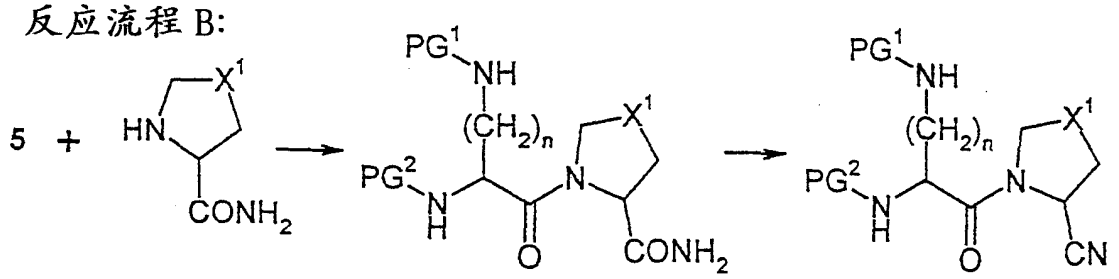


5 6 7

可以使二氨基酸衍生物 5 与吡咯烷衍生物 6 反应而得到酰胺 7。实现这种转化的反应条件在文献中是众所周知的。合适的试剂包括碳化二亚胺类、磷试剂和氯甲酸烷基酯且该反应通常由诸如三乙胺或二甲氨基吡啶这样的叔胺催化。

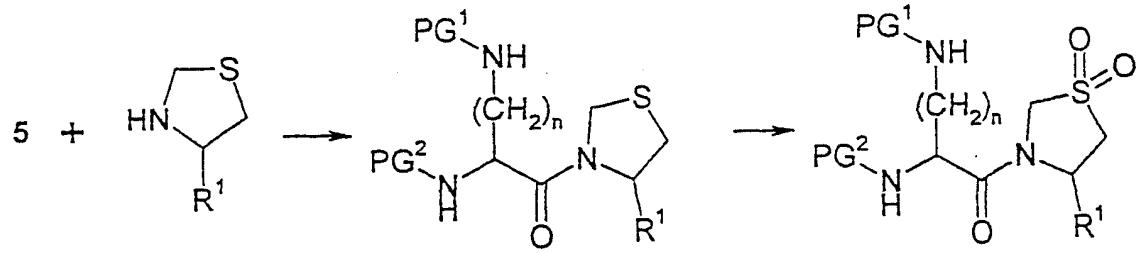
反应流程 A 中所述的反应可用于 R^1 和 X^1 的所有组合。然而，就 R^1 是腈基或 X^1 是磺酰基的情况而言，有利的是如反应流程 B 和 C 中所述改变策略。

反应流程 B:



6^B 7^B 8^B

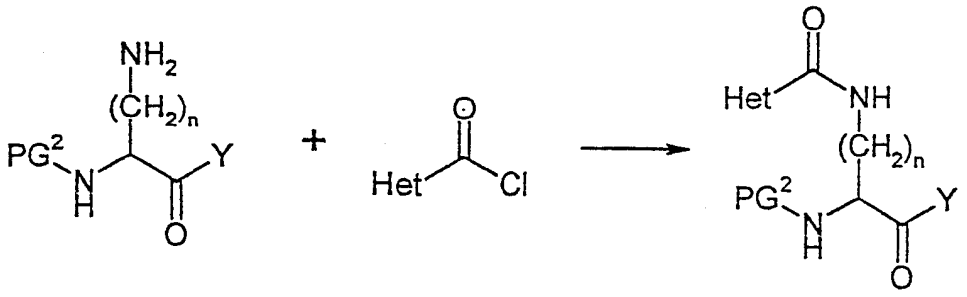
反应流程 C:



6^C 7^C 9^C

在反应流程 B 中，引入 R^1 基团成为伯酰胺且随后通过诸如三氯乙酸酐这样的脱水剂的作用将其转化成腈。在反应流程 C 中，引入 X^1 基团成为硫醚且随后通过诸如高碘酸钠这样的氧化剂的作用将其转化成砜。

反应流程 D:

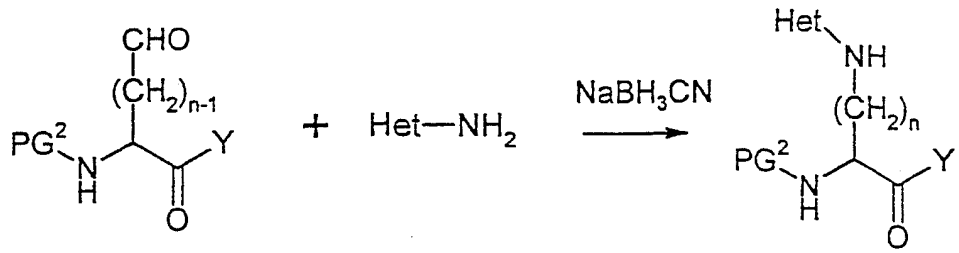


5D 10 11

在反应流程 D 中，化合物 5D 是除去ω-保护基后的二氨基酸衍生物 5。Y 可以代表 OH，但更通常的是代表吡咯烷环或酯的 O-烷基。使游离胺基与杂芳基羰基氯反应而产生酰胺 11，使其与本发明化合物的官能基连接，其中 X^2 是羰基。易于由相应的属于众所周知的化合物的羧酸来制备杂芳基羰基氯。反应流程 D 的反应一般适用于 Het 基团的所有变化形式，条件是 Het 上的某些取代基可能需要保护。这类基团和适宜的保护一般对本领域技术人员而言是显而易见的。

当 X^2 是共价键时，仍然能够通过与杂芳基氯或杂芳基氟的直接反应而由胺 5D 获得靶官能基。在某些情况中，杂芳基氯或杂芳基氟可能易受影响或可能不足以反应，并且然后使用诸如还原氨基化这样的另一种途径是必不可少的。在反应流程 E 中解释了该反应过程。

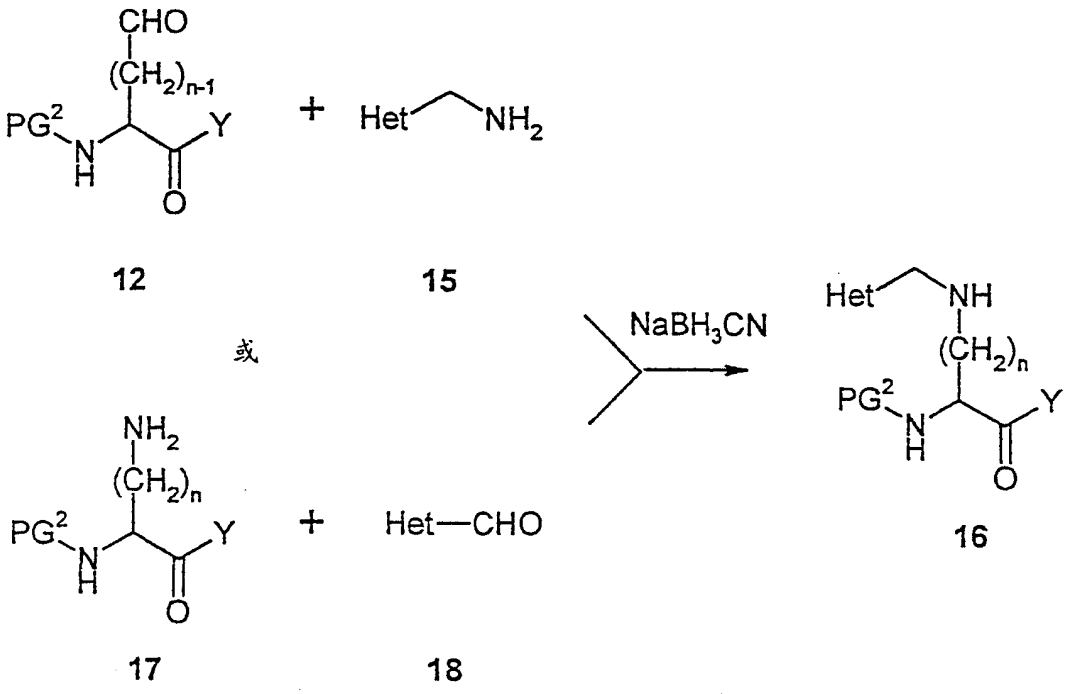
反应流程 E:



12 13 14

还原氨基化也是 X^2 为亚甲基时选择的方法。在这种情况中，存在如反应流程 F 中所解释的两种选择。

反应流程 F:



当已经处理了所有基团时，除去最终的保护基并且使用标准技术分离和纯化产物。

在下面的非限制性实施例中进一步解释这些一般方法。

实施例

缩写

使用下列缩写。

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

h: 小时

HPLC: 高效液相层析

min: 分钟

pet. ether: 在60-80℃下沸腾的石油醚级分

PyBOP®: (苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷并磷鎓六氟磷酸盐

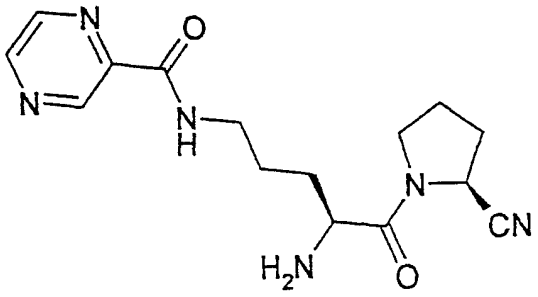
PyBroP®: 溴三吡咯烷并磷鎓六氟磷酸盐

TFA: 三氟乙酸

实施例 1

(2S)-1-[N$^{\omega}$-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈三氟乙

酸盐



A. N-(2-硝基苯次磺酰基（2-Nitrobenzenesulphenyl））-L-脯氨酸

将 L-脯氨酸(25g, 217mmol)溶于 2M NaOH (110mL, 220mmol)和二噁烷(120mL)。在加入 2M NaOH (110mL, 220mmol)的同时缓慢加入 2-硝基苯次磺酰基氯(42g, 222mmol)溶于二噁烷(60mL)所得到的溶液。在室温下 2 小时后，将该反应混合物倾入水(500mL)并过滤出固体。用 2M HCl 将滤液的 pH 调节至 pH 为 3 并将该溶液用乙酸乙酯(3 x 500mL)提取。将合并的有机提取物用水(4 x 200mL)和盐水(1 x 200mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发至得到橙色固体，鉴定其为 N-(2-硝基苯次磺酰基)-L-脯氨酸(58.1g, 217mmol, 100%)。

B. N-(2-硝基苯次磺酰基)-L-脯氨酸琥珀酰亚胺酯

将 N-(2-硝基苯次磺酰基)-L-脯氨酸(57.9g, 216mmol)溶于 CH_2Cl_2/DMF(9：1, 500mL)。加入 N-羟基琥珀酰亚胺(37.3g, 324mmol)和水溶性碳化二亚胺(51.8g, 260mmol)。在室温下 18 小时后，在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯(1000mL)。将该溶液用水(4 x 200mL)和盐水(1 x 200mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发而得到黄色固体，鉴定其为 N-(2-硝基苯次磺酰基)-L-脯氨酸琥珀酰亚胺酯(78. 9g, 216mmol, 100%)。

C. N-(2-硝基苯次磺酰基)-L-脯氨酰胺

将 N-(2-硝基苯次磺酰基)-L-脯氨酸琥珀酰亚胺酯(78.5g, 215mmol)溶于二噁烷(500mL)。加入氨水(35%, 100mL)。在室温下搅拌2小时后，将该反应混合物倾入水(700mL)。过滤出沉淀、用水(200mL)洗涤、用 P_2O_5 干燥并使其从乙酸乙酯/pet. ether 中重结晶而得到黄色固体，鉴定其为 N-(2-硝基苯次磺酰基)-L-脯氨酰胺(49.6g, 185mmol, 86%)。

D. (2S)-N-(2-硝基苯次磺酰基)吡咯烷-2-腈

将 N-(2-硝基苯次磺酰基)-L-脯氨酰胺(49g, 183mmol) 溶于干 THF (300mL)。将该溶液冷却至0℃，加入三乙胺(36.7g, 367mmol)，随后缓慢加入三氟乙酸酐(77g, 367mmol)。用三乙胺将 pH 调节至 pH 为 9。30 分钟后将该反应混合物用乙酸乙酯 (500mL)稀释、用水(1 x 200mL)和盐水(1 x 200mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发而得到一种橙色油状物，将其通过急骤层析法纯化(洗脱剂：80% pet ether, 20%乙酸乙酯)而得到黄色固体，鉴定其为(2S)-N-(2-硝基苯次磺酰基)吡咯烷-2-腈(38.9g, 150mmol, 82%)。

E. (2S)-吡咯烷-2-腈盐酸盐

将(2S)-N-(2-硝基苯次磺酰基)吡咯烷-2-腈(38.5g, 149mmol)溶于乙醚(200mL)。缓慢加入 4M HCl/二噁烷(150mL, 600mmol)。在室温下 2 小时后，将该反应混合物倾入乙醚 (1000mL)。过滤出固体、用乙醚(500mL)洗涤并使其从甲醇/乙醚中重结晶而得到白色固体，鉴定其为(2S)-吡咯烷-2-腈盐酸盐 (18.9g, 142.5mmol, 96%)。

F. (2S)-1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈

将 N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸(2. 5g, 7. 4mmol)溶于 CH_2Cl_2(50mL)。将该溶液冷却至0℃，加入(2S)-吡咯烷-2-腈盐酸盐(1.2g, 9.1mmol)和 PyBOP®(4.3g, 8.23mmol)并用三乙胺将

pH 调节至 pH 为 9。在 0℃ - 室温下 18 小时后，在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯(200mL)。将该溶液用 0.3M $KHSO_4$ (2 x 50mL)、饱和 $NaHCO_3$ (2 x 50mL)、水(2 x 50mL)和盐水(1 x 50mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发而得到黄色油状物。将其通过急骤层析法纯化(洗脱剂：80%乙酸乙酯，20% pet. ether)而得到一种无色油状物，鉴定其为(2S)-1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈(2.98g，7.16mmol，97%)。

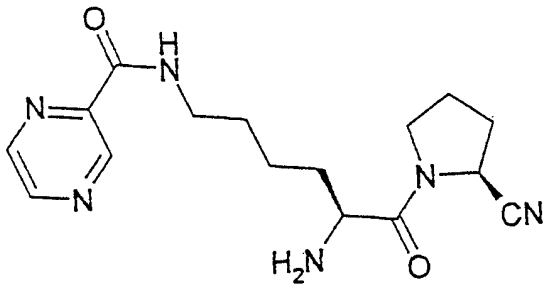
G. (2S)-1-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈三氟乙酸盐

将(2S)-1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈(2.8g，6.7mmol)溶于三氟乙酸(5mL)。在室温下 1 小时后，在真空中除去溶剂。通过制备型 HPLC (Vydac C18，5 - 50% 0.1% TFA/乙腈 - 0.1% TFA/水、40 分钟内、以 3mL/分钟的流速)纯化残余物。将含有产物的级分冻干而得到一种无色油状物，鉴定其为(2S)-1-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈三氟乙酸盐(1.5g，3.48mmol，52%)。

$[M+H]^{+}$ = 317. 3

实施例 2

(2S)-1-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸基]吡咯烷-2-腈三氟乙酸盐



A. (N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-赖氨酸基)-L-脯氨酰胺

将 N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲基氧基羰基)-L-赖氨酸(5g, 10.7mmol)溶于 CH_2Cl_2(100mL)。将该溶液冷却至 0℃，加入 L-脯氨酰胺(1.78g, 11.7mmol)和 PyBOP®(6.7g, 12.8mmol) 并用三乙胺将 pH 调节至 pH 为 9 。在 0℃ - 室温下 18 小时后，在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯(200mL)。将该溶液用 0.3M $KHSO_4$ (2 x 50mL)、饱和 $NaHCO_3$ (2 x 50mL)、水(2 x 50mL)和盐水(1 x 50mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：2%甲醇，98%氯仿)而得到一种无色油状物，鉴定其为(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-赖氨酸基)-L-脯氨酰胺(4.05g, 7.2mmol, 67%)。

B. (2S)-1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-赖氨酸基)-吡咯烷-2-腈

将(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-赖氨酸基)-L-脯氨酰胺(3.95g, 7.02mmol)溶于干 THF (100mL)。将该溶液冷却至 0℃，加入三乙胺(1.4g, 14mmol)，随后缓慢加入三氟乙酸酐(2.97g, 14.1mmol)。用三乙胺将 pH 调节至 pH 为 9 。30 分钟后将该反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释、用水(1 x 50mL)和盐水(1 x 50mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发而得到一种橙色油状物。通过急骤层析法纯化该残余物(洗脱剂：60% pet ether, 40%乙酸乙酯)而得到一种无色油状物，鉴定其为(2S)-1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-赖氨酸基)吡咯烷-2-腈(3.3g, 6.11 mmol, 87%)。

C. (2S)-1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸基)吡咯烷-2-腈

将(2S)-1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-赖氨酸基)吡咯烷-2-腈(3.1g, 5.7mmol)溶于 THF (80mL)。加入二乙胺(20mL)。在室温下 2 小时后，在真空中除去溶剂。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：90%氯仿、7%甲醇、3% 三乙胺)而得到一种无色油状物，鉴定其为(2S)-1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸基)吡咯烷-2-

腈(1.63g, 5.03mmol, 89%)。

D. (2S)-1-(N$^{\alpha}$-(叔丁氧基羰基)-N$^{\omega}$-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸基)-吡咯烷-2-腈

将(2S)-1-(N$^{\alpha}$-(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸基)吡咯烷-2-腈(100mg, 0.31 mmol)溶于CH_2Cl_2/DMF(9 : 1, 20mL)。在0℃下向该溶液中加入1-羟基苯并三唑水合物(84mg, 0.62mmol)、水溶性碳化二亚胺(76mg, 0.38mmol)、2-吡嗪甲酸(43mg, 0.35mmol)和三乙胺(65mg, 0.65mmol)。在0℃-室温下18小时后,在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯(70mL)。将该溶液用0.3M $KHSO_4$ (2 x 20mL)、饱和$NaHCO_3$ (2 x 20mL)、水(2 x 20mL)和盐水(1 x 20mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发而得到一种黄色油状物。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂: 2%甲醇, 98%氯仿)而得到一种无色油状物, 鉴定其为(2S)-1-(N$^{\alpha}$-(叔丁氧基羰基)-N$^{\omega}$-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸基)-吡咯烷-2-腈(124mg, 0.29mmol, 93%)。

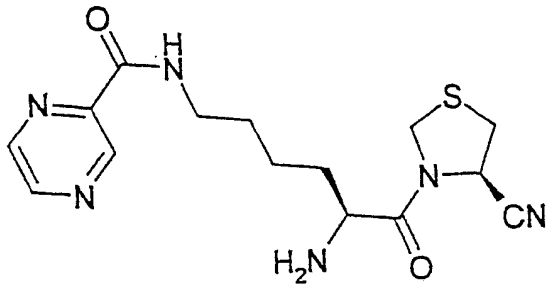
E. (2S)-1-[N$^{\omega}$-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸基]吡咯烷-2-腈三氟乙酸盐

将(2S)-1-(N$^{\alpha}$-(叔丁氧基羰基)-N$^{\omega}$-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸基)-吡咯烷-2-腈(110mg, 0.26mmol)溶于三氟乙酸(5mL)。通过制备型HPLC纯化残余物(Vydac C18, 5-50% 0.1% TFA/乙腈-0.1% TFA/水、40分钟内、以3mL/分钟的流速)。将含有产物的级分冻干至得到一种无色油状物,鉴定其为(2S)-1-[N$^{\omega}$-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸基]吡咯烷-2-腈三氟乙酸盐(66mg)。

$[M+H]^+$ = 331.1

实施例3

(4R)-3-[N$^{\omega}$-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷-4-腈三氟乙酸盐



A. (4R)-3-(叔丁氧基羰基)噻唑烷-4-甲酰胺

将(4R)-3-(叔丁氧基羰基)噻唑烷-4-羧酸(12.5g, 54.1mmol)溶于 CH_2Cl_2/DMF(9 : 1, 150mL)。在 0℃下向该溶液中加入 1-羟基苯并三唑水合物(14.6g, 108mmol)和水溶性碳化二亚胺(13.0g, 65mmol)。在 0℃下 1 小时后加入氨水(35%, 50mL)。在 0℃ - 室温下 18 小时后, 在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯 (500mL)。将该溶液用 0.3M $KHSO_4$(2 x 100mL)、饱和 $NaHCO_3$(2 x 100mL)、水(2 x 100mL)和盐水(1 x 100mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发而得到一种黄色油状物。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂: 2%甲醇, 98%氯仿)而得到一种无色油状物, 鉴定其为(4R)-3-(叔丁氧基羰基)噻唑烷-4-甲酰胺(8.9g, 38.4mmol, 71%)。

B. (4R)-噻唑烷-4-甲酰胺盐酸盐

将(4S)-3-(叔丁氧基羰基)噻唑烷-4-甲酰胺(8.6g, 37.1mmol)溶于 4M HCl/二噁烷 (50mL)。在室温下 1 小时后在真空中蒸发溶剂而得到一种白色固体, 鉴定其为(4R)-噻唑烷-4-甲酰胺盐酸盐(6.2g, 36.8mmol, 99%)。

C. (4R)-3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-赖氨酸基]-噻唑烷-4-甲酰胺

将 N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲基氧基羰基)-L-赖氨酸(5g, 10.7mmol)溶于 CH_2Cl_2(100mL)。将该溶液冷却至 0℃, 加入(4R)-噻唑烷-4-甲酰胺盐酸盐(1.78g, 11.7mmol)和 PyBOP®(6.7g, 12.8mmol)

并用三乙胺将pH调节至pH为9。在0℃－室温下18小时后，在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯(200mL)。将该溶液用 0.3M $KHSO_4$(2 x 50mL)、饱和 $NaHCO_3$(2 x 50mL)、水(2 x 50mL)和盐水(1 x 50mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发而得到一种黄色油状物。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：2%甲醇，98%氯仿)而得到一种无色油状物，将其鉴定为(4R)-3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷-4-甲酰胺(2.81 g，4.8mmol，44%)。

D. (4R)-3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-赖氨酸基]-噻唑烷-4-腈

将(4R)-3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷-4-甲酰胺(2.7g，4.7mmol)溶于干 THF (100mL)。将该溶液冷却至0℃，加入三乙胺(1.0g， 10mmol)，随后缓慢加入三氟乙酸酐(2.0g，9.5mmol)。用三乙胺将pH调节至pH为9。30分钟后将该反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释、用水(1 x 50mL)和盐水(1 x 50mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：60% pet ether，40%乙酸乙酯)而得到一种无色油状物，鉴定其为(4R)-3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷-4-腈(2.14g，3.81 mmol，82%)。

E. (4R)-3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷-4-腈

将(4R)-3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷-4-腈(1.9g，3.4mmol)溶于 THF (40mL)。加入二乙胺(10mL)。在室温下2小时后在真空中除去溶剂。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：90%氯仿、7%甲醇、3% 三乙胺)而得到一种无色油状物，将其鉴定为(4R)-3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸基]-噻唑烷-4-腈(863mg，2.5mmol， 75%)。

F. (4R)-3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸

基]噻唑烷-4-腈

将(4R)-3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷-4-腈(100mg, 0.29mmol)溶于CH_2Cl_2(20mL)。在0℃下向该溶液中加入2-吡嗪甲酸(43mg, 0.35mmol)和PyBOP®(170mg, 0.33mmol)并用三乙胺将pH调节至pH为9。在0℃-室温下18小时后，在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯(70mL)。将该溶液用0.3M $KHSO_4$ (2 x 20mL)、饱和$NaHCO_3$ (2 x 20mL)、水(2 x 20mL)和盐水(1 x 20mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：2%甲醇，98%氯仿)而得到一种无色油状物，鉴定其为(4R)-3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷-4-腈(112mg, 0.25mmol, 86%)。

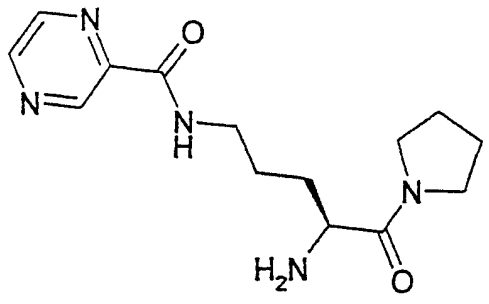
G. (4R)-3-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷-4-腈三氟乙酸盐

将(4R)-3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷-4-腈(110mg, 0.26mmol)溶于三氟乙酸(5mL)。在室温下1小时后，在真空中除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物(Vydac C18, 5-50% 0.1% TFA/乙腈-0.1% TFA/水、40分钟、以3mL/分钟的流速)。将含有产物的级分冻干至得到一种无色油状物，鉴定其为(4R)-3-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷-4-腈三氟乙酸盐(57mg)。

$[M+H]^{+}$ = 349.1

实施例4

1-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷三氟乙酸盐



A. 1-[N^{ω}-(苄氧基羰基)-N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷

将 N^{ω}-(苄氧基羰基)-N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨酸(5.49g, 15mmol)溶于 CH_2Cl_2/DMF(9 : 1, 100mL)。在0℃下向该溶液中加入1-羟基苯并三唑水合物(3.37g, 22mmol)、水溶性碳化二亚胺(3.46g, 18mmol)、吡咯烷(1.28g, 18mmol)和三乙胺(200mg, 20mmol)。在 0℃ - 室温下 18 小时后，在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯(200mL)。将该溶液用 0.3M $KHSO_4$(2 x 50mL)、饱和 $NaHCO_3$(2 x 50mL)、水(2 x 50mL)和盐水(1 x 50mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：90% 乙酸乙酯，10% pet. ether)而得到一种无色油状物，鉴定其为 1-[N^{ω}-(苄氧基羰基)-N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷 (5.15g, 12.3mmol, 82%)。

B. 1-[N^{ω}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷

将 1-[N^{ω}-(叔丁氧基羰基)-N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷(2.15g, 5.13mmol)溶于甲醇(80mL)。将该溶液用 10% Pd/C (400mg)氢化。2 小时后过滤出催化剂并用甲醇(50mL)洗涤。将合并的滤液在真空中蒸发而得到纯白色固体，鉴定其为 1-[N^{ω}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷(1.35g, 4.74mmol, 94%)。

C. 1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷

将 1-[N^{ω}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷(100mg, 0.35mmol)溶于 CH_2Cl_2(20mL)。在 0℃下向该溶液中加入 PyBroP®(195mg, 0.4mmol)、2-吡嗪甲酸(50mg, 0.4mmol)和三乙胺(100mg, 1.0mmol)。在0℃ - 室温下18小时后，在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯(70mL)。将该溶液用 0.3M $KHSO_4$(2 x 20mL)、饱和 $NaHCO_3$(2 x 20mL)、水(2 x 20mL)和盐水(1 x 20mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：3%甲醇，97%氯仿)而得到一种粘性白色固体，鉴定其为 1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(吡嗪基-2-羰

基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷(90mg, 0.25mmol, 66%)。

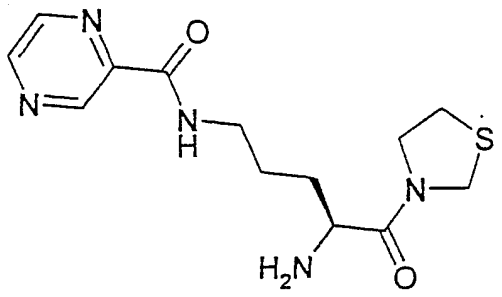
D. 1-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷三氟乙酸盐

将 1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷(90mg, 0.23mmol)溶于 4M HCl/二噁烷 (15mL)。在室温下 45 分钟后在真空中除去溶剂。通过制备型 HPLC 纯化残余物 (Vydac C18, 5 - 50% 0.1% TFA/乙腈 - 0.1% TFA/水、40 分钟内、以 3mL/分钟的流速)。将含有产物的级分冻干至得到一种无色油状物, 鉴定其为 1-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷三氟乙酸盐 (51 mg)。

$[M+H]^{+}$ = 292. 1

实施例 5

3- [N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷三氟乙酸盐



A. 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷

将 N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-鸟氨酸(2.73g, 6mmol)溶于 CH_2Cl_2/DMF(9 : 1, 100mL)。在 0℃下向该溶液中加入 1-羟基苯并三唑水合物(1.53g, 10mmol)、水溶性碳化二亚胺(1.34g, 7mmol)、噻唑烷(1.28g, 18mmol)和三乙胺(80mg, 8mmol)。在 0℃ - 室温下 18 小时后, 在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯(100mL)。将该溶液用 0.3M $KHSO_4$(2 x 25mL)、饱和 $NaHCO_3$(2 x 25mL)、水(2 x 25mL)和盐水(1 x 25mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发。

通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：75% 乙酸乙酯，25% pet. ether)而得到一种白色固体，鉴定其为 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷(2.55g，4.85mmol，81%)。

B. 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷

将 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(9-芴基甲氧基羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷(1.15g，2.13mmol)溶于乙腈(20mL)。加入二乙胺(5mL)。在室温下 90 分钟后在真空中除去溶剂并通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：90%氯仿、7%甲醇、3%三乙胺)而得到一种淡黄色油状物，鉴定其为 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷(530mg，1.67mmol，78%)。

C. 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷

将 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷(80mg，0.27mmol)溶于 CH_2Cl_2(20mL)。在 0℃下向该溶液中加入 PyBroP®(146mg，0.3mmol)、2-吡嗪羧酸(37mg，0.3mmol)和三乙胺(90mg，0.9mmol)。在 0-室温下 18 小时后在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯(70mL)。将该溶液用 0.3M $KHSO_4$(2 x 20mL)、饱和 $NaHCO_3$(2 x 20mL)、水(2 x 20mL)和盐水(1 x 20mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：3%甲醇，97%氯仿)而得到一种粘性白色固体，将其鉴定为 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷(45mg，0.11mmol，41%)。

D. 3-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷三氟乙酸盐

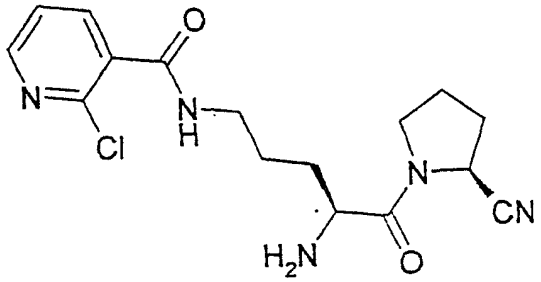
将 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷 (45mg，0.11mmol)溶于 4M HCl/二噁烷 (10mL)。室温下 45 分钟后在真空中除去溶剂。通过制备型 HPLC 纯化残余物 (Vydac C18，5-50% 0.1% TFA/乙腈-0.1% TFA/水、40 分钟内、以 3mL/分钟的流

速)。将含有产物的级分冻干至得到一种无色油状物，鉴定其为3-[N^{ω}-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷三氟乙酸盐(14mg)。

$[M+H]^{+}$ = 310.0

实施例 6

(2S)-1-[N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈三氟乙酸盐



A. (2S)-1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨基)吡咯烷-2-腈

通过实施例 2 中对赖氨酸衍生物所述的方法来制备(2S)-1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨基)吡咯烷-2-腈 。

B. (2S)-1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨基)-吡咯烷-2-腈

将(2S)-1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨基)吡咯烷-2-腈 (80mg, 0.26mmol)溶于 CH_2Cl_2(20mL)。向该溶液中加入 2-氯吡啶-3-羰基氯(55mg, 0.32mmol)并用三乙胺将 pH 调节至 pH 为 9。在室温下 18 小时后在真空中除去溶剂且将残余物溶于乙酸乙酯(70mL)。将该溶液用 0.3M $KHSO_4$(2 x 20mL)、饱和 $NaHCO_3$(2 x 20mL)、水(2 x 20mL)和盐水(1 x 20mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂: 95% 乙酸乙酯, 5% pet. ether)而得到一种无色油状物，鉴定其为(2S)-1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨基)-吡咯烷-2-腈(60mg, 0.14mmol, 53%)。

C. (2S)-1-[N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈

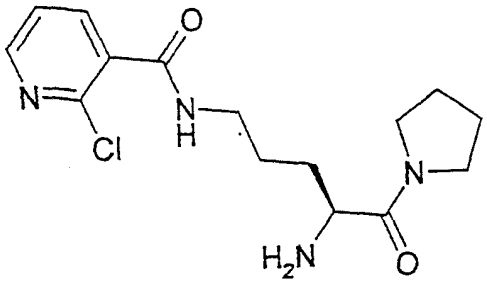
三氟乙酸盐

将(2S)-1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨基]吡咯烷-2-腈(60mg, 0.14mmol)溶于三氟乙酸(5mL)。在室温下1小时后在真空中除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物 (Vydac C18, 5-50% 0.1% TFA/乙腈-0.1% TFA/水、40分钟内、以3mL/分钟的流速)。将含有产物的级分冻干至得到一种白色固体，鉴定其为(2S)-1-[N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈三氟乙酸盐(52mg)。

$[M+H]^{+}$ = 350.1

实施例7

1-[N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷盐酸盐



A. 1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酰基(ornithyl))-吡咯烷

将1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨酰基)-吡咯烷(20mg, 0.069mmol)溶于CH_2Cl_2(5mL)。向该溶液中加入2-氯吡啶-3-羰基氯(14mg, 0.076mmol)并用三乙胺将pH调节至pH为9。在室温下1小时后在真空中除去溶剂且将残余物溶于乙酸乙酯(70mL)。将该溶液用0.3M $KHSO_4$(2 x 20mL)、饱和$NaHCO_3$(2 x 20mL)、水(2 x 20mL)和盐水(1 x 20mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：10%甲醇，90%二氯甲烷)而得到一种无色油状物，鉴定其为1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酰

基)吡咯烷(19mg, 0.045mmol, 63%)。

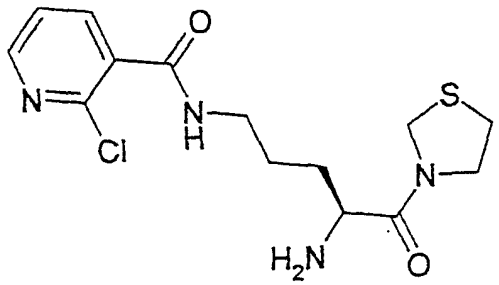
B. 1-[N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷盐酸盐

将 1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷(19mg, 0.045 mmol)溶于 4M HCl/二噁烷 (10mL)。室温下 45 分钟后在真空中除去溶剂而得到一种白色固体, 鉴定其为 1-[N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷盐酸盐(15mg)。

$[M+H]^{+}$ = 325. 1

实施例 8

3-[N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷盐酸盐



A. 3-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酰基)-噻唑烷

将 3-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-L-鸟氨酰基)噻唑烷(136mg, 0.45mmol)溶于 CH_2Cl_2(10mL)。向该溶液中加入 2-氯吡啶-3-羰基氯(88mg, 0.5mmol)并用三乙胺将 pH 调节至 pH 为 9。在室温下 1 小时后在真空中除去溶剂且将残余物溶于乙酸乙酯(70mL)。将该溶液用 0.3M $KHSO_4$(2 x 20mL)、饱和 $NaHCO_3$(2 x 20mL)、水(2 x 20mL)和盐水(1 x 20mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂: 1. 5%甲醇, 98. 5%二氯甲烷)而得到一种无色油状物, 鉴定其为 3-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酰基)噻唑烷(30mg, 0.068mmol, 15%)。

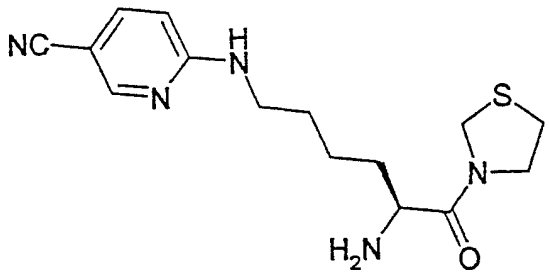
B. 3-[N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷盐酸盐

将 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷(30mg, 0.068mmol)溶于 4M HCl/二噁烷 (10mL)。室温下 45 分钟后在真空中除去溶剂而得到一种白色固体，鉴定其为 1-[N^{ω}-(2-氯吡啶基-3-羰基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷盐酸盐(25mg)。

$[M+H]^{+}$ = 342. 1

实施例 9

3-[N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]噻唑烷盐酸盐



A. 3-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)赖氨酸基)噻唑烷

按照在实施例 5 中对相应鸟氨酸衍生物所述的方法分两步制备 3-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)赖氨酸基)噻唑烷。

B. 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]噻唑烷

将 3-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)赖氨酸基)噻唑烷(52mg, 0.165mmol)溶于 DMF (10mL)。加入 6-氯烟酰腈(22.8mg, 0.165mmol)和碳酸钾(45.8mg, 0.3mmol)。将该反应混合物在 70℃下搅拌 18 小时并在真空中除去溶剂。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：97%氯仿，3%甲醇)而得到一种无色油状物，将其鉴定为 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(5-氰基

-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]噻唑烷(30mg, 0.067mmol, 43%)。

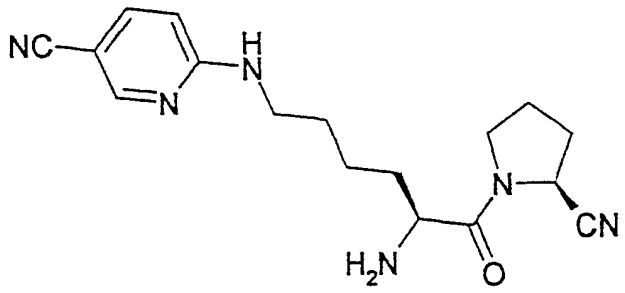
C. 3-[N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]噻唑烷盐酸盐

将 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]噻唑烷(30mg, 0.067mmol)溶于 4M HCl/二噁烷 (20mL)。室温下 1 小时后在真空中除去溶剂而得到一种白色固体, 将其鉴定为 3-[N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]噻唑烷盐酸盐(24mg, 0.067mmol, 100%)。

$[M+H]^{+}$ = 348. 2

实施例 10

(2S)-1-[N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]吡咯烷-2-腈三氟乙酸盐



A. (2S)-1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]吡咯烷-2-腈

将(2S)-1-(N^{α}-(叔丁氧基羰基)赖氨酸基)吡咯烷-2-腈(150mg, 0.46mmol)溶于 DMF (10mL)。加入 6-氯烟酰腈(70mg, 0.51mmol)和碳酸钾(130mg, 0.94mmol)。将该反应混合物在 70℃下搅拌 18 小时并在真空中除去溶剂。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂: 97%氯仿, 3%甲醇)而得到一种无色油状物, 鉴定其为(2S)-1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]吡咯烷-2-腈(71mg, 0.17mmol, 37%)。

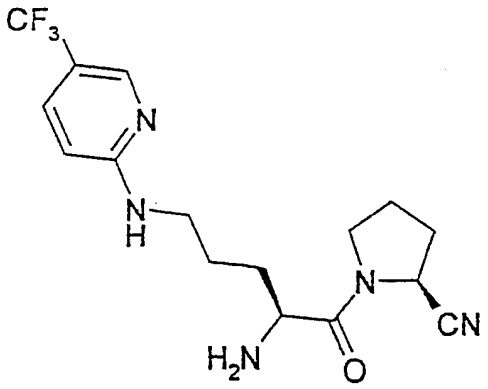
B. (2S)-1-[N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]吡咯烷-2-腈三氟乙酸盐

将(2S)-1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]吡咯烷-2-腈(71mg, 0.17mmol)溶于 4M HCl/二噁烷 (20mL)。室温下 1 小时后在真空中除去溶剂而得到一种白色固体，鉴定其为(2S)-1-[N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)-L-赖氨酸基]吡咯烷-2-腈盐酸盐(62mg, 0.17mmol, 100%)。

$[M+H]^{+}$ = 327. 1

实施例 11

(2S)-1-[N^{ω}-(5-三氟甲基-2-吡啶基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈三氟乙酸盐



A. (2S)-1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(5-三氟甲基-2-吡啶基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈

将(2S)-1-[N^{ω}-(5-氰基-2-吡啶基)鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈(140mg, 0.45mmol)溶于 DMF (10mL)。加入 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(90mg, 0.49mmol)和碳酸钾(130mg, 0.92mmol)。将该反应混合物在 70℃下搅拌 18 小时并在真空中除去溶剂。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂：97%氯仿，3%甲醇)而得到一种无色油状物，鉴定其为(2S)-1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(5-三氟甲基-2-吡啶基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈(58mg, 0.13mmol, 28%)。

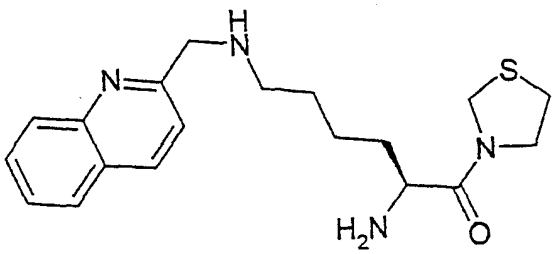
B. (2S)-1-[N^{ω}-(5-三氟甲基-2-吡啶基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈三氟乙酸盐

将(2S)-1-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(5-三氟甲基-2-吡啶基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈(58mg, 13mmol)溶于 4M HCl/二噁烷 (20mL)。室温下 1 小时后在真空中除去溶剂而得到一种白色固体, 鉴定其为(2S)-1-[N^{ω}-(5-三氟甲基-2-吡啶基)-L-鸟氨酸基]吡咯烷-2-腈盐酸盐(51mg, 0.13mmol, 100%)。

$[M+H]^{+}$ = 356. 2

实施例 12

3-[N^{ω}-(2-喹啉基甲基)-L-赖氨酸基]噻唑烷盐酸盐



A. 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-喹啉基甲基)-L-赖氨酸基]噻唑烷

将 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)赖氨酸基]噻唑烷(100mg, 0.32mmol)溶于甲醇(10mL)。加入 2-喹啉甲醛(61 mg, 0.39mmol)。1 小时后加入乙酰氧基硼氢化钠(138mg, 0.65mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时并在真空中除去溶剂。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂: 93%氯仿, 7%甲醇)而得到一种无色油状物, 鉴定其为 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-喹啉基甲基)-L-赖氨酸基]噻唑烷(38mg, 0.083mmol, 26%)。

B. 3-[N^{ω}-(2-喹啉基甲基) -L-赖氨酸基]噻唑烷盐酸盐

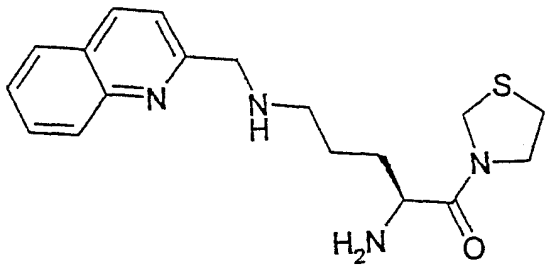
将 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-喹啉基甲基)-L-赖氨酸基]噻唑烷(38mg, 0.083mmol)溶于 4M HCl/二噁烷 (20mL)。在室温下 1 小时后在真空中除去溶剂而得到一种白色固体, 将其鉴定为 3-[N^{ω}-(2-喹

啉基甲基)-L-赖氨酸基]噻唑烷盐酸盐(31mg, 0.078mmol, 94%)。

[M+H] $^{+}$ = 358.2

实施例 13

3-[N^{ω}-(2-喹啉基甲基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷盐酸盐



A. 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-喹啉基甲基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷

将 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)鸟氨酸基]噻唑烷(98mg, 0.33mmol)溶于甲醇(10mL)。加入 2-喹啉甲醛(52 mg, 0.33mmol)。1 小时后加入乙酰氧基硼氢化钠(119mg, 0.56mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时并在真空中除去溶剂。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂: 93%氯仿, 7%甲醇)而得到一种无色油状物, 鉴定其为 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-喹啉基甲基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷(45mg, 0.10mmol, 36%)。

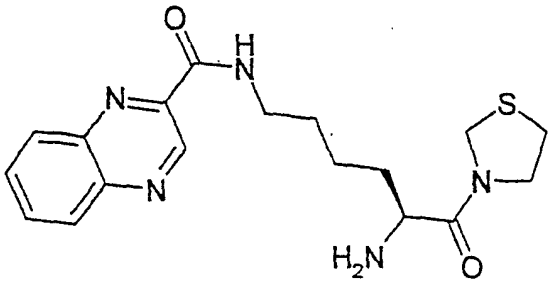
B. 3-[N^{ω}-(2-喹啉基甲基) -L-鸟氨酸基]噻唑烷盐酸盐

将 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-喹啉基甲基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷(45mg, 0.1mmol)溶于 4M HCl/二噁烷 (20mL)。在室温下 1 小时后在真空中除去溶剂而得到一种白色固体, 将其鉴定为 3-[N^{ω}-(2-喹啉基甲基)-L-鸟氨酸基]噻唑烷盐酸盐(38mg, 0.098mmol, 98%)。

[M+H] $^{+}$ = 345.2

实施例 14

3-[N^{ω}-(2-喹喔啉酰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷盐酸盐



A. 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-喹喔啉酰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷

将 3-[N-(叔丁氧基羰基)赖氨酸基]噻唑烷(128mg, 0.4mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (10mL)。加入 2-喹喔啉酰基氯(85mg, 0.44mmol)和碳酸钾(45.8mg, 0.3mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时并在真空中除去溶剂。通过急骤层析法纯化残余物(洗脱剂: 99. 5%氯仿, 0.5%甲醇)而得到一种无色油状物,将其鉴定为 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-喹喔啉酰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷(140mg, 0.296mmol, 74%)。

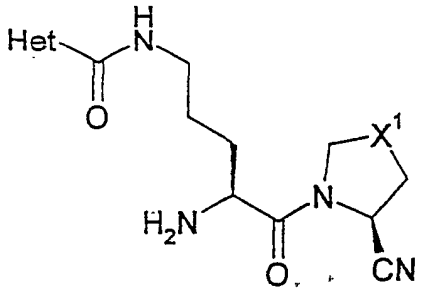
B. 3-[N^{ω}-(2-喹喔啉酰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷盐酸盐

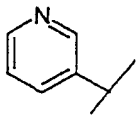
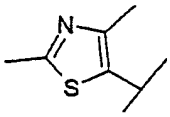
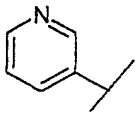
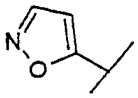
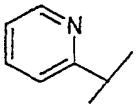
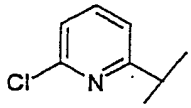
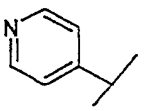
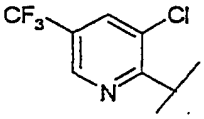
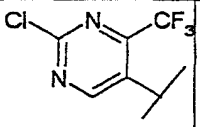
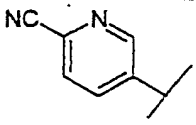
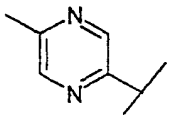
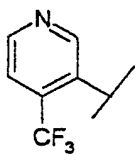
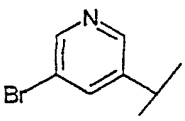
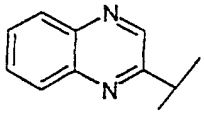
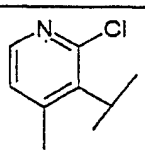
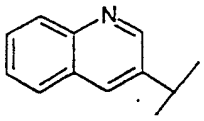
将 3-[N^{α}-(叔丁氧基羰基)-N^{ω}-(2-喹喔啉酰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷(140mg, 0.296mmol)溶于 4M HCl/二噁烷(20mL)。在室温下 1 小时后在真空中除去溶剂而得到一种白色固体,鉴定其为 3-[N^{ω}-(2-喹喔啉酰基)-L-赖氨酸基]噻唑烷盐酸盐(128mg, 0.296mmol, 100%)。

$[M+H]^{+}$ = 374. 2

通过与上述方法类似的方法制备下表中列出的实施例。

表 1 - 实施例 15-36



实施例	Het	X^1	实施例	Het	X^1
15		CH_2	26		CH_2
16		S	27		CH_2
17		CH_2	28		CH_2
18		CH_2	29		CH_2
19		CH_2	30		CH_2
20		CH_2	31		CH_2
21		CH_2	32		CH_2
22		CH_2	33		CH_2

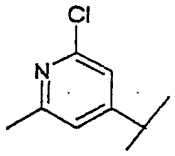
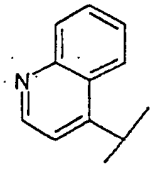
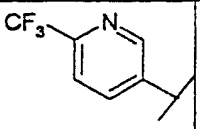
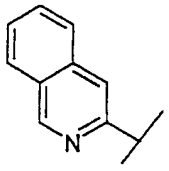
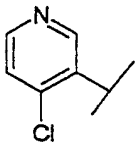
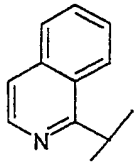
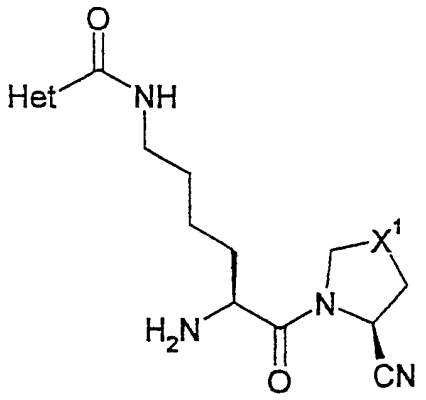
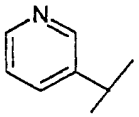
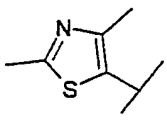
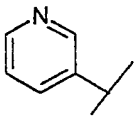
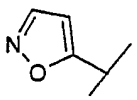
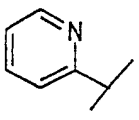
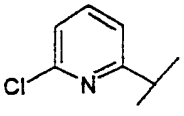
实施例	Het	X^1	实施例	Het	X^1
23		CH_2	34		CH_2
24		CH_2	35		CH_2
25		CH_2	36		CH_2

表 2-实施例 37-58



实施例	Het	X^1	实施例	Het	X^1
37		CH_2	48		CH_2
38		S	49		CH_2
39		CH_2	50		CH_2

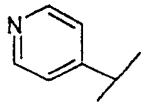
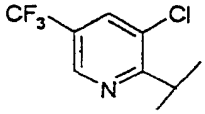
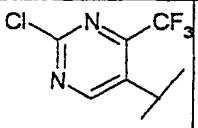
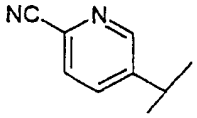
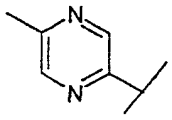
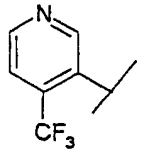
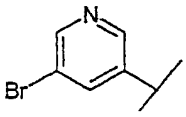
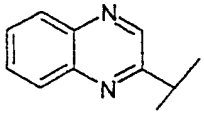
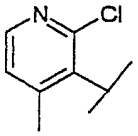
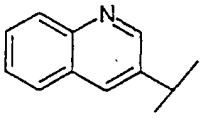
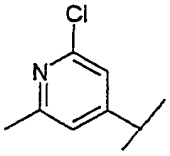
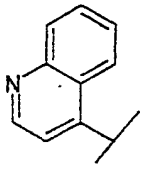
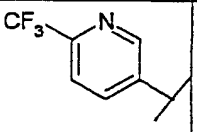
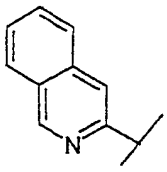
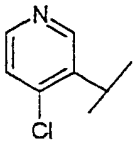
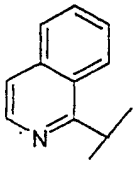
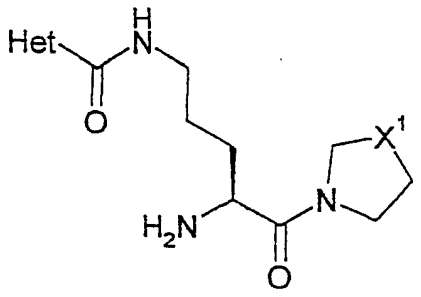
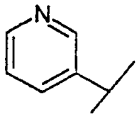
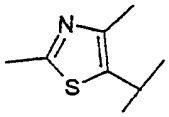
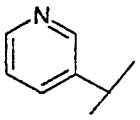
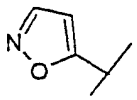
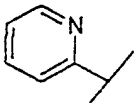
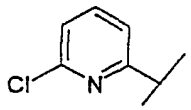
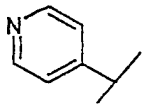
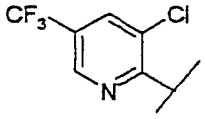
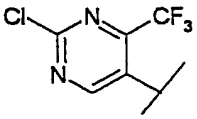
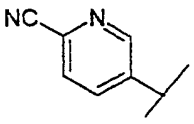
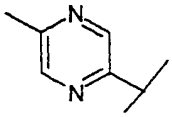
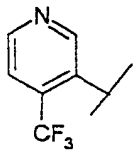
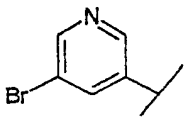
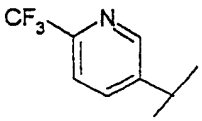
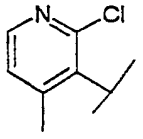
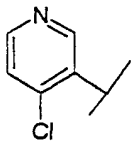
实施例	Het	X^1	实施例	Het	X^1
40		CH_2	51		CH_2
41		CH_2	52		CH_2
42		CH_2	53		CH_2
43		CH_2	54		CH_2
44		CH_2	55		CH_2
45		CH_2	56		CH_2
46		CH_2	57		CH_2
47		CH_2	58		CH_2

表 3-实施例 59-91



实施例	Het	X^1	实施例	Het	X^1
59		S	**76**		S
60		CH_2	**77**		S
61		S	**78**		S
62		S	**79**		S
63		S	**80**		S
64		S	**81**		S
65		S	**82**		S
66		S	**83**		S

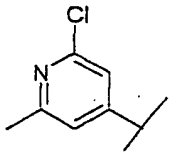
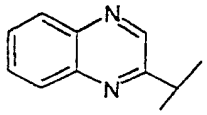
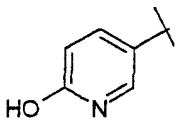
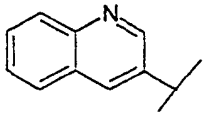
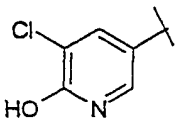
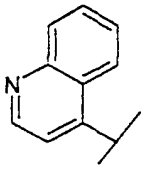
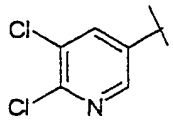
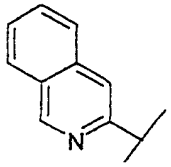
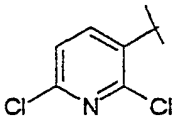
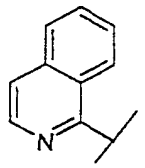
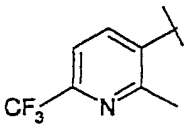
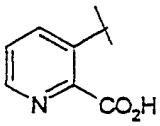
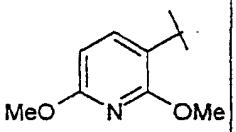
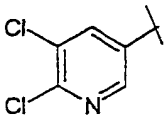
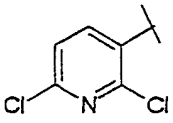
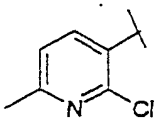
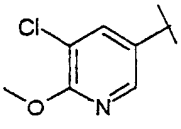
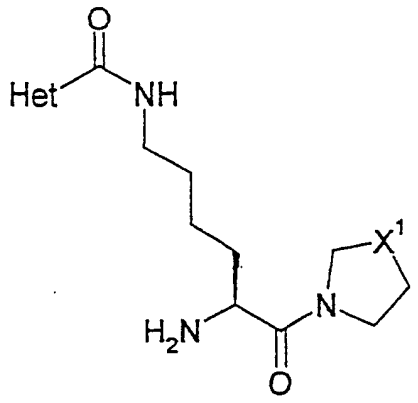
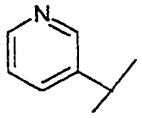
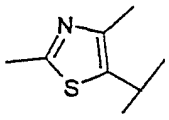
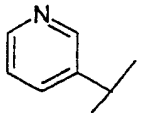
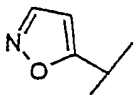
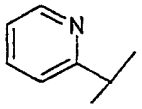
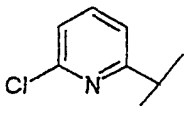
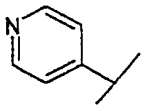
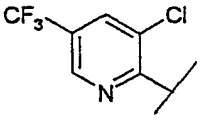
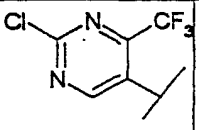
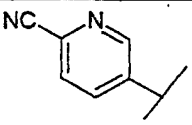
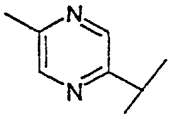
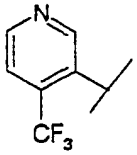
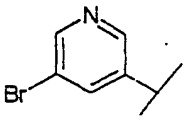
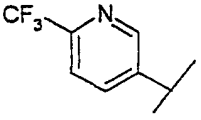
实施例	Het	X^1	实施例	Het	X^1
67		S	84		S
68		S	85		S
69		S	86		S
70		S	87		S
71		S	88		S
72		S	89		S
73		S	90		CH_2
74		CH_2	91		CH_2
75		S			

表 4-实施例 92-115



实施例	Het	X^1	实施例	Het	X^1
92		S	**104**		S
93		CH_2	**105**		S
94		S	**106**		S
95		S	**107**		S
96		S	**108**		S
97		S	**109**		S
98		S	**110**		S

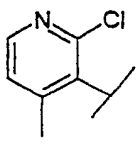
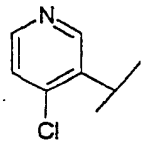
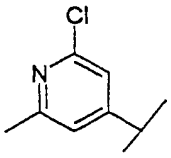
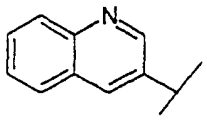
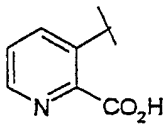
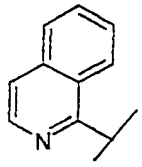
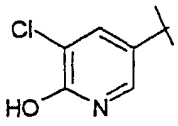
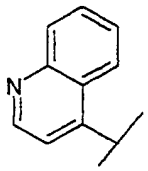
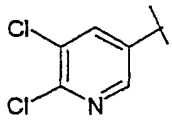
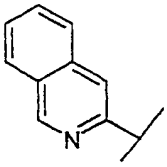
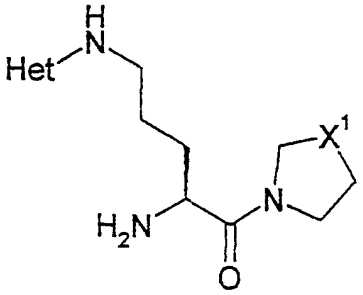
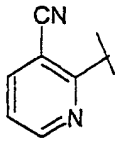
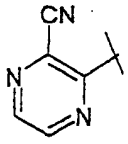
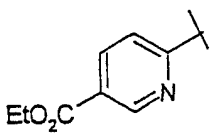
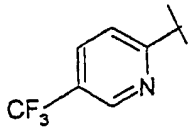
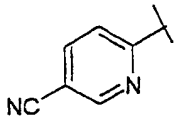
实施例	Het	X^1	实施例	Het	X^1
99		S	111		S
100		S	112		S
101		S	113		S
102		S	114		S
103		S	115		S

表 5-实施例 116-120



实施例	Het	X^1	实施例	Het	X^1
116		S	119		S

实施例	Het	X^1	实施例	Het	X^1
117		S	120		S
118		S			

实施例 121

体外活性的测定

按照 WO95/15309 中所述的方法检测作为 DP-IV 抑制剂的化合物。上述实施例中所述的全部化合物均为具有小于 300nM K_i 值的 DP-IV 竞争性抑制剂。

实施例 122

体内活性的测定

使用标准口服葡萄糖耐量试验在 Zucker 肥胖型大鼠中证实了所选择化合物的抗糖尿病作用。给对照组大鼠通过口服饲喂给予葡萄糖溶液并测定血糖水平。这些大鼠表现出显著的血糖过高。以不同浓度将本发明的化合物溶于葡萄糖溶液，使得可以在用葡萄糖攻击的同时给予大鼠不同剂量的所述化合物。在接受 0.1 - 100 mg/kg 的 DP-IV 抑制剂的动物中，血糖过高的移动以剂量依赖性方式减少。

实施例 123

药物制剂

由下列组分制备含有 100mg 实施例 1 化合物作为活性剂的片剂：

实施例 1 的化合物	200.0g
玉米淀粉	71.0g
羟丙基纤维素	18.0g
羧甲基纤维素钙	13.0g
硬脂酸镁	3.0g
乳糖	195.0g
总计	500.0g

将所述物质混合且然后压制成2000片250mg的片剂，它们各自含有100mg的实施例1的化合物。

上述实施例证明本发明的化合物在体外是DP-IV的抑制剂且在体内是有效的抗血糖过高药物。因此，预计它们可用作治疗葡萄糖耐量异常、II型糖尿病和这种酶的抑制使得基础病理学情况或症状得到改善的其它疾病的治疗剂。

本发明进一步在下列权利要求中定义。