

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910166852.7

[51] Int. Cl.

C07D 207/16 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 207/27 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 3 月 24 日

[11] 公开号 CN 101676264A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 5/48 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

[22] 申请日 2003.9.15

[21] 申请号 200910166852.7

分案原申请号 03825188.4

[30] 优先权

[32] 2002.9.19 [33] US [31] 10/246831

[32] 2003.9.11 [33] US [31] 10/659860

[71] 申请人 艾博特公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 D·马达 Z·裴 D·皮雷
S·W·德朱里克 P·E·维德曼
H·雍 M·J·费恩斯特拉
H·科佩卡 X·李

权利要求书 15 页 说明书 145 页

K·隆格内克尔 H·L·沈

K·D·斯图尔特

B·G·什切潘基维茨

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

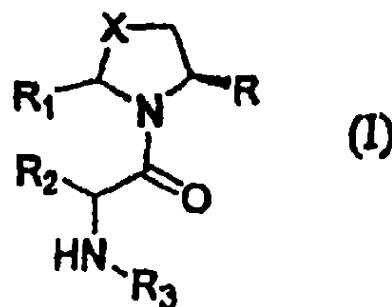
代理人 孔青 李连涛

[54] 发明名称

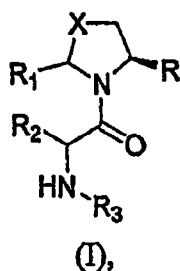
作为二肽酰肽酶-IV (DPP-IV) 抑制剂的药用
组合物

[57] 摘要

本发明涉及抑制二肽酰肽酶 IV (DPP-IV) 的式 I 化合物, 该化合物可用于预防或治疗糖尿病 (尤其是 II 型糖尿病)、高血糖症、X 综合征、高胰岛素血症、肥胖症、动脉粥样硬化以及各种免疫调节性疾病。或者所述化合物的药学上可接受的盐或前体药物, 其中 X、R、R¹、R² 和 R³ 具有说明书中的定义。



1. 一种下式(I)化合物:



或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中

X 选自 CH_2 、 CHF 和 CF_2 ;

R 选自烷基羰基、芳基羰基、氰基、杂环羰基、 $\text{R}_4\text{R}_5\text{NC(O)-}$ 、 $\text{B(OR}_6)_2$ 、(1,2,3)-二氧杂硼杂茂烷和 4,4,5,5-四甲基-(1,2,3)-二氧杂硼杂茂烷;

R_1 选自烷氧基烷基、烷基、烷基羰基、烯基、炔基、丙二烯基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、氰基、卤代烷基、卤代烯基、杂环烷基和羟基烷基;

R_2 和 R_3 独立选自氢、烷氧基烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基、羟基烷基; 或者

R_2 和 R_3 与它们所连接的原子一起构成选自以下的单环杂环或二环杂环: 2-二氢吡啶基、2-吡啶基、3-异喹啉、2-哌嗪、2-哌啶、2-吡咯烷、2-吡咯、2-吡啶、2-喹啉基、2-四氢喹啉基以及 3-四氢异喹啉基, 其中所述杂环可被 0、1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: 烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷基羰氧基、烷基磺酰基、烷硫基、炔基、芳基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基羰基、芳氧基、羧基、羧基烷基、氰基、氰基烷基、甲酰基、卤素、卤代烷基、羟基、羟基烷基、巯基、硝基、苯基、 $\text{R}_A\text{R}_B\text{N-}$ 、 $\text{R}_C\text{R}_D\text{NC(O)-}$ 以及 $\text{R}_C\text{R}_D\text{NS(O)}_2$;

R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立选自氢、烷基以及芳基烷基;

R_A 和 R_B 各自独立选自烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基磺酰

基；或者 R_A 和 R_B 与它们所连接的氮原子一起构成选自以下的环：哌啶、哌嗪和吗啉；

R_C 和 R_D 各自独立选自氢和烷基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R 为氰基。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R 为氰基； R_1 选自烷基、烯基和炔基。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 R 为氰基； R_1 选自烷基、烯基和炔基； R_2 选自烷氧基烷基、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基烷基和杂环烷基。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 R 为氰基； R_1 选自烷基、烯基和炔基； R_2 选自氢、烷基、环烷基和杂环； R_3 为氢。

6. 权利要求 5 的化合物，其选自以下的化合物：

- (1) (2S,5R)-5-乙炔基-1-L-亮氨酸基吡咯烷-2-甲腈；
- (2) (2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈；
- (3) (2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-乙烯基吡咯烷-2-甲腈；
- (4) (2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈；
- (5) (2S,5S)-5-乙基-1-L-亮氨酸基吡咯烷-2-甲腈；
- (6) (2S,5S)-1-((2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-5-乙基吡咯烷-2-甲腈；
- (7) (2S,5S)-1-L-亮氨酸基-5-甲基吡咯烷-2-甲腈；
- (8) (2S,5R)-5-乙炔基-1-L-亮氨酸基吡咯烷-2-甲腈；
- (9) (2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈；
- (10) (2S,5R)-1-((2R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈；
- (11) (2S,5S)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈；

- (12) (2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (13) (2S,5S)-4,4-二氟-5-甲基-1-L-缬氨酰基吡咯烷-2-甲腈;
- (14) (2S,5S)-4,4-二氟-1-L-亮氨酰基-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (15) (2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-5-乙烯基吡咯烷-2-甲腈;
- (16) (2S,5R)-1-((2R)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-乙烯基吡咯烷-2-甲腈;
- (17) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(3-甲基-L-缬氨酰基)吡咯烷-2-甲腈;
- (18) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(3-吡啶-4-基-L-丙氨酰基)吡咯烷-2-甲腈;
- (19) (2S,5R)-1-L-亮氨酰基-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (20) (2S,5R)-1-(3-甲基-L-缬氨酰基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (21) (2S,5S)-1-L-异亮氨酰基-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (22) (2S,5S)-1-(3-环丙基-L-丙氨酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (23) (2S,5S)-5-甲基-1-L-缬氨酰基吡咯烷-2-甲腈;
- (24) (2S,5S)-5-甲基-1-(4-甲基-L-亮氨酰基)吡咯烷-2-甲腈;
- (25) (2S,5S)-1-(3-环己基-L-丙氨酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基、烯基和炔基; R₂ 为氢; R₃ 为环烷基, 其中环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环庚基和环辛基。

8. 权利要求 7 的化合物, 其选自以下的化合物:

- (1) (2S,5R)-1-{N-((1R,2R,4S)-二环(2.2.1)庚-2-基)甘氨酰基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (2) (2S,5R)-1-{N-((1R,4S)-二环(2.2.1)庚-2-基)甘氨酰基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (3) (2S,5R)-1-(N-1-金刚烷基甘氨酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (4) (2S,5R)-1-(N-环己基甘氨酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

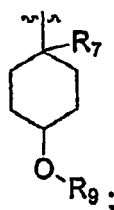
- (5) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-(甲氧基甲基)环戊基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (6) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-((2S)-2-羟基环戊基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (7) (2S,5R)-1-(N-环戊基甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (8) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-(羟基甲基)环戊基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (9) (2S,5R)-1-{N-(1-(羟基甲基)环戊基)甘氨酸基}-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (10) (2S,5R)-1-(N-环戊基甘氨酸基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (11) (2S,5S)-1-(N-环戊基甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (12) (2S,5S)-1-{N-(1-(羟基甲基)环戊基)甘氨酸基}-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (13) (2S,5S)-1-{N-((2R,5S)-六氢-2,5-亚甲基并环戊二烯-3a(1H)-基)甘氨酸基}-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (14) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-(1-羟基-1-甲基乙基)环戊基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (15) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-((2R,5S)-六氢-2,5-亚甲基并环戊二烯-3a(1H)-基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (16) (2S,5R)-1-(N-环戊基甘氨酸基-(N-甲基 1-氨基环戊烷羧基))-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (17) (2S,5R)-1-(N-环丙基甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (18) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-((5R,7S)-3-羟基-1-金刚烷基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (19) (2S,5R)-1-(N-环庚基甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (20) (2S,5R)-1-(N-环丁基甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (21) (2S,5R)-1-(N-环丁基甘氨酸基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (22) (2S,5R)-1-{N-((2S)-2-羟基环戊基)甘氨酸基}-5-丙-1-炔基吡咯烷

-2-甲腈;

(23) (2S,5S)-5-甲基-1-{N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基二环(3.1.1)庚-3-基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;

(24) (2S,5S)-1-{N-((5R,7S)-3-羟基-1-金刚烷基)甘氨酸基}-5-甲基吡咯烷-2-甲腈。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基、烯基和炔基; R₂ 为氢; R₃ 为



R₇ 选自氢和烷基; R₉ 选自氢、芳基和杂环。

10. 权利要求 9 的化合物, 其选自以下的化合物:

(1) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-羟基环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

(2) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(4'-氟-5-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

(3) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

(4) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-羟基-1-甲基环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

(5) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-甲基-4-反式-(吡啶-3-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;

(6) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-氟吡啶-3-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(7) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氟基苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(8) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}

- 环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (9) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(3-吡啶-4-基-4-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (10) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (11) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-甲基-4-反式-(5-氟基-吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (12) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(嘧啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (13) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(5-氟基-吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (14) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(4-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (15) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-1-甲基环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (16) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-(4-羧基-苯氧基)环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (17) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (18) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氟基-2-甲氧基苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (19) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-氯吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (20) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-甲基-4-反式-(吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (21) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-((5-氟吡啶-3-基)氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (22) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-溴吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

- 基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (23) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(吡啶-3-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (24) (2S,5R)-5-丙-1-炔基-1-(N-{4-(4-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (25) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氰基-2-氟苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (26) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(3-氟苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (27) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-氰基苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (28) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-1-甲基-4-{(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (29) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-氟吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (30) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(4'-氟-2-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-4-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (31) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(4'-氟-6-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (32) (2S,5R)-1-(N-{4-(3-氰基-4-反式-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (33) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-溴苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (34) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氰基-3-氟苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (35) (2S,5R)-1-(N-{4-(2-氰基-4-反式-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (36) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-氰基苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}

- 基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲脒;
- (37) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氟苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲脒;
- (38) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-((6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲脒;
- (39) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-(2-氟基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲脒;
- (40) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(4-吡啶-4-基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲脒;
- (41) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-(3-氟基-5-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲脒;
- (42) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-(4-氟苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲脒;
- (43) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-(3-氟苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲脒;
- (44) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-甲基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲脒;
- (45) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(3-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲脒;
- (46) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-((3-溴吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲脒;
- (47) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲脒;
- (48) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-1-甲基环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲脒;
- (49) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-氟基苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲脒;
- (50) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(2-羧基-4-(三氟甲基)苯氧基)环

己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

(51) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-氯苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(52) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-甲基-4-反式-{(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

(53) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-溴苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(54) (2S,5R)-1-(N-(4-反式-羟基环己基)甘氨酸基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;

(55) (2S,5S)-1-(N-(4-反式-羟基环己基)甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基、烯基和炔基; R₂ 为氢; R₃ 为烷基, 其中 R₃ 的烷基任选被一个以下基团取代: 烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基 NR_a、烷基 NR_a、羧基和羟基; R_a 选自氢和烷基。

12. 权利要求 11 的化合物, 其选自以下化合物:

(1) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1,1,3,3-四甲基丁基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

(2) (2S,5R)-1-(N-(叔丁基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(3) (2S,5R)-1-(N-(1,1-二甲基丙基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(4) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(3-(甲基氨基)丙基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;

(5) (2S,5R)-1-(N-(4-叔丁氧基羰基丁基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(6) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

- (7) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(3-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)丙基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (8) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-羧基丁基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (9) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(3-异丙氧基丙基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (10) (2S,5S)-1-(N-异丙基甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (11) (2S,5S)-1-(N-(叔丁基)甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 为氰基; R_1 选自烷基、烯基和炔基; R_2 为氢; R_3 选自芳基和杂环, 其中所述杂环选自氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、环乙亚胺基、二氮杂萘基、1,3-二氧戊环基、二噁烷基、二噻烷基、呋喃基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、吗啉基、噁二唑基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、哌嗪基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、噻二唑基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、噻吩基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、噻喃基、三嗪基、三唑基和三噻烷基。

14. 权利要求 13 的化合物, 其选自以下的化合物:

- (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-四氢-2H-吡喃-4-基甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-四氢呋喃-3-基甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (2S,5S)-1-(N-2,3-二氢-1H-茚-1-基甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈。

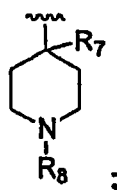
15. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 为氰基; R_1 选自烷基、烯基和炔基; R_2 为氢; R_3 选自芳基烷基和杂环烷基。

16. 权利要求 15 的化合物, 其选自以下的化合物:

- (1) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(2-(4-氟苯基)-1,1-二甲基乙基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;

- (2) (2S,5S)-1-{N-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)甘氨酸基}-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (3) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(四氢呋喃-2-基甲基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (4) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(吡啶-2-基甲基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (5) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(2-吡啶-4-基乙基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (6) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-((1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)甲基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (7) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-碘苄基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈。

17. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基、烯基和炔基; R₂ 为氢; R₃ 为



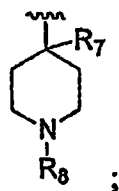
R₇ 选自氢、烷基和烷氧基烷基; R₈ 选自氢、烷基羰基、芳基和杂环。

18. 权利要求 17 的化合物, 其选自以下的化合物:

- (1) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-吡啶-2-基哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (2) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-(3-氰基-吡啶-2-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (3) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-(3-氰基-吡啶-3-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (4) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-甲基-1-(4-羧基-吡啶-2-基)哌啶-4-基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (5) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-甲基-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶

- 4-基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (6) (2S,5R)-1-{N-(1-(5-氯吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (7) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-吡啶-2-基哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (8) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-甲基-1-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (9) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-(5-羧基-吡啶-2-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (10) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-(5-氰基-吡啶-3-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (11) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-叔丁氧基羰基-哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (12) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-5-氰基-吡啶-2-基哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (13) (2S,5R)-1-{N-(1-(3-氰基苯基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (14) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-甲基-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (15) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-哌啶-4-基甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈。

19. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 为氰基; R_1 选自烷基、烯基和炔基; R_2 为氢; R_3 为



R_7 选自氢、烷基和烷氧基烷基; R_8 选自芳基羰基和杂环羰基。

20. 权利要求 19 的化合物, 其选自以下的化合物:

- (1) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-甲基-1-(4-甲氧基羰基苯甲酰基)哌啶-4-基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (2) (2S,5R)-1-{N-(1-(4-氯苯甲酰基)哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (3) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-异烟酰基-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (4) (2S,5R)-1-{N-(1-(4-氯苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (5) (2S,5R)-1-{N-(1-(4-氰基苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (6) (2S,5R)-1-{N-(1-(4-溴苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈。

21. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基、烯基、炔基、丙二烯基和环烷基; R₂ 为氢; R₃ 选自芳基-O-烷基-、芳基-NH-烷基-、杂环-O-烷基-和杂环-NH-烷基-。

22. 权利要求 21 的化合物, 其选自以下的化合物:

- (1) (2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(5-氰基-吡啶-2-基氧基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (2) (2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(喹啉-4-基氨基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (3) (2S,5R)-1-{N-(2-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基)-1,1-二甲基乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (4) (2S,5R)-1-(N-{1,1-二甲基-2-((3-氰基-6-甲基吡啶-2-基)氨基)乙基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (5) (2S,5R)-1-(N-(1,1-二甲基-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (6) (2S,5R)-1-(N-{1,1-二甲基-2-((3-氰基-6-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

- 基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (7) (2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(3-氰基吡啶-2-基氨基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (8) (2S,5R)-1-(N-(1,1-二甲基-2-{(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基}乙基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (9) (2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(5-甲氧基羰基吡啶-2-基氨基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (10) (2S,5R)-1-{N-(2-(2-氰基-5-氟苯氧基)-1,1-二甲基乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (11) (2S,5R)-1-(N-(2-{(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基}乙基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (12) (2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(5-氰基-吡啶-2-基氨基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (13) (2S,5R)-1-(N-(2-(4-羧基-苯氨基)-1,1-二甲基乙基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (14) (2S,5S)-5-甲基-1-{N-(2-(5-氰基-吡啶-2-基氨基)乙基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈。

23. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基、烯基和炔基; R₂ 和 R₃ 与它们所连接的原子一起构成选自以下的单环杂环或二环杂环: 3-异喹啉、2-吡咯烷基、2-喹啉基、2-四氢喹啉基和 3-四氢异喹啉基。

24. 权利要求 23 的化合物, 其选自以下的化合物:

- (1) (2S,5R)-5-乙炔基-1-((3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基)吡咯烷-2-甲腈;
- (2) (2S,5S)-4,4-二氟-5-甲基-1-((5S)-5-甲基-L-脯氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (3) (2S,5S)-5-甲基-1-((3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基)吡咯烷-2-甲

腈;

(4) (2S,5S)-5-甲基-1-L-脯氨酰基吡咯烷-2-甲腈;

(5) (2S,5S)-5-甲基-1-((5S)-5-甲基-L-脯氨酰基)吡咯烷-2-甲腈。

25. 一种治疗糖尿病的方法, 该方法包括给予治疗有效量的式(I)化合物。

26. 一种治疗 II 型糖尿病的方法, 该方法包括给予治疗有效量的式(I)化合物。

27. 一种治疗高血糖症的方法, 该方法包括给予治疗有效量的式(I)化合物。

28. 一种治疗 X 综合征的方法, 该方法包括给予治疗有效量的式(I)化合物。

29. 一种治疗高胰岛素血症的方法, 该方法包括给予治疗有效量的式(I)化合物。

30. 一种治疗肥胖症的方法, 该方法包括给予治疗有效量的式(I)化合物。

作为二肽酰肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂的药用组合物

本申请为分案申请，原申请的申请日为2003年9月15日，申请号为03825188.4 (PCT/US2003/029018)，发明名称为“作为二肽酰肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂的药用组合物”。

发明领域

本发明涉及抑制二肽酰肽酶 IV(DPP-IV)的化合物，它可用于预防或治疗糖尿病(尤其是 II 型糖尿病)、高血糖症、X 综合征、高胰岛素血症、肥胖症、动脉粥样硬化以及各种免疫调节性疾病。

发明背景

二肽酰肽酶 IV(DPP-IV, CD26, EC 3.4.14.5)是可将 *Xaa-Pro* 和 *Xaa-Ala*(较小程度上)从多肽和蛋白质 N-末端特异性裂解的丝氨酸蛋白酶。DPP-IV 是非典型的丝氨酸蛋白酶，在其 C-末端区域发现的催化三联体 Ser-Asp-His 与在典型丝氨酸蛋白酶中发现的顺序相反。DPP-IV 作为 II 型整合膜蛋白在哺乳动物组织广泛表达。DPP-IV 表达在肠、肝、肾近端小管、前列腺、黄体的分化上皮细胞表面以及白细胞亚群(例如淋巴细胞和巨噬细胞)。所述酶的可溶解形式在血清中发现，它的结构和功能与所述酶结合膜的形式一致，但是缺少疏水性跨膜域。

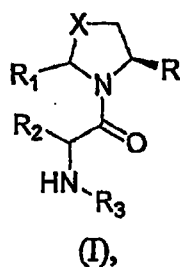
DPP-IV 有许多生理上相关的酶作用物，包括趋化因子(例如 RANTES(调节正常 T 细胞表达和分泌的激活作用)、eotaxin 和巨噬细胞衍生的趋化因子)、神经肽(例如 NPY(神经肽 Y)和 P 物质)、血管活性肽以及肠促胰岛素(例如 GLP-1(高血糖素样肽-1)和 GIP(胃抑制肽/葡萄糖依赖性促胰岛多肽))。GLP-1 是 30 个氨基酸的肽激素，由小肠后段 L 细胞应答吸收营养物而产生。GLP-1 在不同组织结合到它的受体刺激胰岛素基因表达、生物合成以及葡萄糖依赖性胰岛素分泌，抑制高血糖素分泌，增强饱腹感，减缓肠排空，并且促进胰腺 β 细胞生长。根据这种特征，预期基于 GLP-1 的疗法可有利于治疗 II 型

糖尿病和肥胖症。对 II 型糖尿病患者输注 GLP-1 的研究证明可使禁食性和膳食性糖血症正常化。但是, 活性 GLP-1(7-36)酰胺通过 DPP-IV 快速转化为 GLP-1(9-36), GLP-1(9-36)是无活性的或者是受体拮抗剂。GLP-1 在循环中很短的半衰期(1-1.5 min)是其用作治疗药物的最大障碍。为了避免 GLP-1 半衰期短的缺点, DPP-IV 抑制剂 (GLP-1 的主要降解酶)提高了活性循环 GLP-1(7-36)酰胺的浓度。已经证实 DPP-IV 抑制剂可改善 II 型糖尿病的葡萄糖耐受性。

因此, 抑制 DPP-IV 可以提供 II 型糖尿病的治疗性治疗方法。

发明概述

本发明涉及式(I)化合物,



或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中

X 选自 CH_2 、 CHF 和 CF_2 ;

R 选自烷基羰基、芳基羰基、氰基、杂环羰基、 $\text{R}_4\text{R}_5\text{NC(O)-}$ 、 $\text{B(OR}_6)_2$ 、(1,2,3)-二氧杂硼杂茂烷和 4,4,5,5-四甲基-(1,2,3)-二氧杂硼杂茂烷;

R_1 选自烷氧基烷基、烷基、烷基羰基、烯基、炔基、丙二烯基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、氰基、卤代烷基、卤代烯基、杂环烷基和羟基烷基;

R_2 和 R_3 独立选自氢、烷氧基烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环、杂环烷基和羟基烷基; 或者 R_2 和 R_3 与它们所连接的原子一起构成选自以下的单环杂环或二环杂环: 2-二氢吡啶基、2-吡啶基、3-异喹啉、2-哌嗪、2-哌啶、2-吡咯烷、2-吡咯、2-吡啶、2-喹啉基、2-四氢喹啉基以及 3-四氢异喹啉基,

其中所述杂环可被 0、1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代：烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷基羰氧基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、芳基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基羰基、芳氧基、羧基、羧基烷基、氰基、氰基烷基、甲酰基、卤素、卤代烷基、羟基、羟基烷基、巯基、硝基、苯基、 $R_A R_B N-$ 、 $R_C R_D NC(O)-$ 以及 $R_C R_D NS(O)_2-$ ；

R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立选自氢、烷基以及芳基烷基；

R_A 和 R_B 各自独立选自烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基磺酰基；或者 R_A 和 R_B 与它们所连接的氮原子一起构成选自以下的环：吡啶、哌嗪和吗啉；

R_C 和 R_D 各自独立选自氢和烷基。

根据本发明的一个实施方案，本发明提供改善 II 型糖尿病葡萄糖耐受性的方法，该方法包括给予治疗有效量的式(I)化合物。根据本发明的另一个实施方案，本发明提供治疗 2 型糖尿病、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、葡萄糖耐量受损、肥胖症、高胆固醇血症以及高甘油三酯血症的方法，该方法包括给予治疗有效量的式(I)化合物。

本发明另一个实施方案涉及药用组合物，该组合物包括治疗有效量的式(I)化合物以及药学上可接受的载体。

发明详述

定义

在本说明书以及所附权利要求中使用的下列术语具有以下含义：

本文使用的术语“烯基”是指直链或支链烃，其中含 2-10 个碳以及至少一个通过脱去两个氢形成的碳碳双键。烯基的代表性例子包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基和 3-癸烯基。

本文使用的术语“烷氧基”是指此通过氧原子连接到母体分子

部分的本文定义的烷基。烷氧基的代表性例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。

本文使用的术语“烷氧基烷基”是指通过本文定义的烷基连接到母体分子部分的本文定义的烷氧基。烷氧基烷基的代表性例子包括但不限于叔丁氧基甲基、2-乙氧基乙基、2-甲氧基乙基和甲氧基甲基。

本文使用的术语“烷氧基羰基”是指通过本文定义的羰基连接到母体分子的本文定义的烷氧基。烷氧基羰基的代表性例子包括但不限于甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基。

本文使用的术语“烷基”是指 1-10 碳原子的直链或支链烃。烷基的代表性例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。本发明烷基可以任选被 0、1 或 2 个选自以下的取代基取代：烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰氧基、烷基磺酰基、烷硫基、羧基、羧基烷基、氰基、氰基烷基、甲酰基、卤素、羟基、烷氧基羰基 NR_g 、烷基 NR_g ，其中 R_g 选自氢和烷基。

本文使用的术语“烷基羰基”是指通过本文定义的羰基连接到母体分子的本文定义的烷基。烷基羰基的代表性例子包括但不限于乙酰基、1-氧代丙基、2,2-二甲基-1-氧代丙基、1-氧代丁基和 1-氧代戊基。

本文使用的术语“烷基磺酰基”是指通过本文定义的磺酰基连接到母体分子部分的本文定义的烷基。烷基磺酰基的代表性例子包括但不限于甲磺酰基和乙基磺酰基。

本文使用的术语“炔基”是指直链或支链烃，其中含 2-10 个碳原子以及至少一个碳碳三键。炔基的代表性例子包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和 1-丁炔基。

本发明炔基可以被 0、1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代：

烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基羰基、烷基羰基烷基、杂环、杂环烷基、羟基和羟基烷基。

本文使用的术语“丙二烯基”是指直链或支链烃，其中含 3-10 个碳原子以及在三个邻接碳之间通过脱去四个氢形成的两个双键。烯基的代表性例子包括但不限于丙-1,2-二烯基、戊-1,2-二烯基、戊-2,3-二烯基、己-1,2-二烯基等。

本文使用的术语“芳基”是指单环环系或二环-或三环-稠合环系，其中一个或多个稠合环为芳族环。芳基的代表性例子包括但不限于蒽基、甘菊环基、茛基、茛满基、茛基、萘基、苯基和四氢萘基。

本发明芳基可以被 0、1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代：烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷基羰氧基、烷基磺酰基、烷硫基、炔基、羧基、羧基烷基、氰基、氰基烷基、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂环、杂环烷基、羟基、羟基烷基、巯基、硝基、苯基、 $R_E R_F N-$ 、 $R_G R_H NC(O)-$ 和 $R_G R_H NS(O)_2-$ ，其中 R_E 和 R_F 各自独立选自烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基磺酰基， R_G 和 R_H 各自独立选自氢和烷基。

本文使用的术语“芳基烷氧基”是指通过本文定义的烷氧基连接到母体分子部分的本文定义的芳基。芳基烷氧基的代表性例子包括但不限于 2-苯基乙氧基、3-萘-2-基丙氧基和 5-苯基戊氧基。

本文使用的术语“芳基烷基”是指通过本文定义的烷基连接到母体分子部分的本文定义的芳基。芳基烷基的代表性例子包括但不限于苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基和 2-萘-2-基乙基。

本文使用的术语“芳基羰基”是指通过本文定义的羰基连接到母体分子的本文定义的芳基。芳基羰基的代表性例子包括但不限于苯甲酰基和萘甲酰基。

本文使用的术语“羰基”是指 $-C(O)-$ 。

本文使用的术语“羧基”是指 $-CO_2H$ 。

本文使用的术语“氰基”是指 $-CN$ 。

本文使用的术语“氰基烷基”是指通过本文定义的烷基连接到母体分子部分的本文定义的氰基。氰基烷基的代表性例子包括但不限于氰基甲基、2-氰基乙基和3-氰基丙基。

本文使用的术语“环烷基”是指单环、二环或三环环系。单环环系为3-8个碳原子的饱和环烃。单环环系的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。二环环系为桥接的单环环系,其中单环的两个不相邻的碳原子通过1-3个额外碳原子的亚烷基桥连接。二环环系的代表性例子包括但不限于二环(3.1.1)庚烷、二环(2.2.1)庚烷、二环(2.2.2)辛烷、二环(3.2.2)壬烷、二环(3.3.1)壬烷和二环(4.2.1)壬烷。三环环系为这样的二环环系:其中二环环系的两个不相邻的碳原子通过化学键或1-3个碳原子的亚烷基桥连接。三环环系的代表性例子包括但不限于三环(3.3.1.0^{3,7})壬烷和三环(3.3.1.1^{3,7})癸烷(金刚烷)。

本发明环烷基可以被0、1、2或3个选自以下的取代基取代:烷基、烷基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烯基、炔基、芳基、氰基、卤素、羟基、羟基烷基、硝基、 $R_E R_F N-$ 、 $R_G R_H NC(O)-$ 和 $R_G R_H NS(O)_2-$,其中 R_E 和 R_F 各自独立选自烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基磺酰基, R_G 和 R_H 各自独立选自氢和烷基。

本文使用的术语“环烷基烷基”是指通过本文定义的烷基连接到母体分子部分的本文定义环烷基。环烷基烷基的代表性例子包括但不限于环丙基甲基、2-环丁基乙基、环戊基甲基、环己基甲基和4-环庚基丁基。

本文使用的术语“卤代”或“卤素”是指-Cl、-Br、-I或-F。

本文使用的术语“卤代烷基”是指通过本文定义的烷基连接到母体分子部分的至少一个本文定义的卤素。卤代烷基的代表性例子包括但不限于氯甲基、2-氟乙基、三氟甲基、五氟乙基和2-氯-3-氟戊基。

本文使用的术语“卤代烯基”是指通过本文定义的烯基连接到

母体分子部分的至少一个本文定义的卤素。卤代烯基的代表性例子包括但不限于氯乙基、2-氟乙基、三氟丁基和二氯丙基。

本文使用的术语“杂环”是指单环、二环或三环环系。单环环系为任何含独立选自氧、氮和硫的杂原子的 3-或 4-元环；或含 1、2 或 3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子的 5-、6-或 7-元环。5-元环有 0-2 个双键，6-7-元环有 0-3 个双键。单环环系的代表性例子包括但不限于氮杂环丁基、氮杂环庚基、环乙亚胺基、二氮杂萘基、1,3-二氧戊基、二噁基、二噻基、呋喃基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、噻二唑基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、噻吩基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、噻喃基、三嗪基、三唑基和三噻基。二环环系为与本文定义的芳基、本文定义的环境基或另外一个单环环系稠合的任何上述单环环系。二环环系的代表性例子包括但不限于例如苯并咪唑基、苯并二噁基、苯并噻基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、肉碱基、吲唑基、吲哚基、2,3-二氢吲哚基、吲嗪基、萘啶基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基、异吲哚基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、4H-吡啶并(1,2- α)嘧啶-4-酮、吡喃并吡啶基、喹啉基、喹嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基和噻喃并吡啶基。三环环系为与本文定义的芳基、本文定义的环境基或单环环系稠合的任何上述二环环系。三环环系的代表性例子包括但不限于吡啶基、吡唑基、吡啉基、二苯并(b,d)呋喃基、二苯并(b,d)噻吩基、萘并(2,3-b)呋喃、萘并(2,3-b)噻吩基、吩嗪基、吩噻基、吩噁基、噻萘基、噻吨基和咕吨基。

根据本发明,杂环可以被0、1、2或3个独立选自以下的取代基取代:烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷基羰氧基、烷基磺酰基、烷硫基、炔基、芳基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基羰基、芳氧基、羧基、羧基烷基、氰基、氰基烷基、甲酰基、卤素、卤代烷基、羟基、羟基烷基、巯基、硝基、苯基、 $R_E R_F N-$ 、 $R_G R_H NC(O)-$ 和 $R_G R_H NS(O)_2-$,其中 R_E 和 R_F 各自独立选自烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基磺酰基, R_G 和 R_H 各自独立选自氢和烷基。

本文使用的术语“杂环烷基”是指通过本文定义的烷基连接到母体分子部分的本文定义的杂环。杂环烷基的代表性例子包括但不限于吡啶-3-基甲基和2-嘧啶-2-基丙基等。

本文使用的术语“羟基”是指-OH。

本文使用的术语“羟基烷基”是指通过本文定义的烷基连接到母体分子部分的本文定义的羟基。羟基烷基的代表性例子包括但不限于2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丁基等。

本文使用的术语“杂环羰基”是指通过本文定义的羰基连接到母体分子部分的本文定义的杂环。杂环羰基的代表性例子包括但不限于吡啶-3-基羰基和2-嘧啶-2-基羰基等。

本文使用的术语“硝基”是指-NO₂。

本发明涉及式(I)化合物,其中 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_A 、 R_B 、 R_C 和 R_D 为本文的定义。

本发明还涉及一种通过抑制酶活性治疗DPP-IV介导性疾病的方法。已知通过酶活性调节的疾病有糖尿病(尤其是II型糖尿病)、高血糖症、X综合征、高胰岛素血症、肥胖症、动脉粥样硬化、各种免疫调节性疾病。因此,本发明的一个实施方案提供可用于治疗以下疾病的式(I)化合物:糖尿病(尤其是II型糖尿病)、高血糖症、X综合征、高胰岛素血症、肥胖症、动脉粥样硬化以及各种免疫调节性疾病。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; X、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基、烯基、炔基和环烷基; X、R₂ 和 R₃ 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基、烯基和炔基; R₂ 选自烷氧基烷基、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基烷基和杂环烷基; X 和 R₃ 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基、烯基和炔基; R₂ 选自烷基、环烷基和杂环; R₃ 为氢; X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自炔基, 其中炔基为乙炔基和丙炔基; R₂ 选自烷基、环烷基和杂环; R₃ 为氢; X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基、烯基和炔基; R₂ 选自烷基、环烷基和杂环; R₃ 为环烷基, 其中环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环庚基和环辛基; X 为式(I)中的定义。

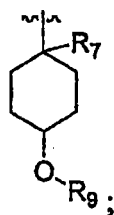
本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 为炔基, 其中炔基为乙炔基或丙炔基; R₂ 为氢; R₃ 为环烷基, 其中环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环庚基和环辛基; X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基、烯基和炔基; R₂ 为氢; R₃ 为环烷基, 其中环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环庚基和环辛基; X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基、烯基和炔基; R₂ 选自烷基、环烷基和杂环; R₃ 为 R₉-O-环己基; R₉ 选自氢、芳基和杂环; X 为式(I)中的定义。

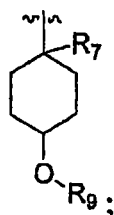
本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R₁

为炔基，其中炔基为乙炔基或丙炔基； R_2 为氢； R_3 为



R_9 选自氢、芳基和杂环；X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物，其中 R 为氰基； R_1 选自烷基、烯基和炔基； R_2 为氢； R_3 为



R_9 选自氢、芳基和杂环；X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物，其中 R 为氰基； R_1 选自烷基、烯基和炔基； R_2 选自烷基、环烷基和杂环； R_3 为烷基；其中 R_3 的烷基被一个以下基团取代：烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基 NH、烷基 NH、羧基和羟基；X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物，其中 R 为氰基； R_1 为炔基，其中炔基为乙炔基或丙炔基； R_2 为氢； R_3 为烷基；其中 R_3 的烷基被一个以下基团取代：烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基 NH、烷基 NH、羧基和羟基；X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物，其中 R 为氰基； R_1 选自烷基、烯基和炔基； R_2 为氢； R_3 为烷基；其中 R_3 的烷基被一个以下基团取代：烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基 NH、烷基 NH、羧基和羟基；X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物，其中 R 为氰基； R_1 选自烷基、烯基和炔基； R_2 选自烷基、环烷基和杂环； R_3 选自芳基和杂环；其中所述杂环选自氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、环乙亚胺基、二氮杂草基、1,3-二氧戊环基、二噁烷基、二噻烷基、呋喃基、

咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、哌嗪基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、噻二唑基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、噻吩基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、噻喃基、三嗪基、三唑基和三噻烷基; X为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中R为氰基; R_1 为炔基, 其中炔基为乙炔基或丙炔基; R_2 为氢; R_3 选自芳基和杂环; 其中所述杂环选自氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、环乙亚胺基、二氮杂萘基、1,3-二氧戊环基、二噁烷基、二噻烷基、呋喃基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、哌嗪基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、噻二唑基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、噻吩基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、噻喃基、三嗪基、三唑基和三噻烷基; X为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中R为氰基; R_1 选自烷基、烯基和炔基; R_2 为氢; R_3 选自芳基和杂环; 其中所述杂环选自氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、环乙亚胺基、二氮杂萘基、1,3-二氧戊环基、二噁烷基、二噻烷基、呋喃基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、哌嗪基、吡喃基、吡嗪基、吡

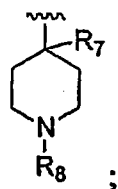
唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、噻二唑基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、噻吩基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、噻喃基、三嗪基、三唑基和三噻烷基；X为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物，其中R为氰基；R₁选自烷基和炔基；R₂为氢；R₃为杂环；其中所述杂环为哌啶；X为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物，其中R为氰基；R₁为烷基、烯基和炔基；R₂选自烷基、环烷基和杂环；R₃选自芳基烷基和杂环烷基；X为式(I)中的定义。

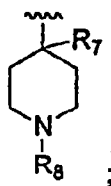
本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物，其中R为氰基；R₁为炔基，其中炔基为乙炔基或丙炔基；R₂为氢；R₃选自芳基烷基和杂环烷基；X为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物，其中R为氰基；R₁选自烷基和炔基；R₂选自烷基、环烷基和杂环；R₃为



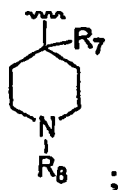
R₇选自氢和烷基；R₈选自氢、烷基羰基、芳基和杂环；X为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物，其中R为氰基；R₁为炔基，其中炔基为乙炔基或丙炔基；R₂为氢；R₃为



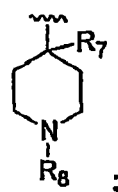
R₇选自氢和烷基；R₈选自氢、烷基羰基、芳基和杂环；X为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R_1 选自烷基和炔基; R_2 为氢; R_3 为



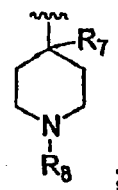
R_7 选自氢和烷基; R_8 选自芳基羰基和杂环羰基-; X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R_1 为炔基, 其中炔基为乙炔基或丙炔基; R_2 为氢; R_3 为



R_7 选自氢和烷基; R_8 选自芳基羰基和杂环羰基-; X 为式(I)中的定义。

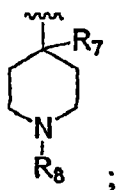
本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R_1 选自烷基、烯基和炔基; R_2 为氢; R_3 为杂环, 其中所述杂环为



R_7 选自氢和烷基; R_8 选自芳基、杂环; X 为式(I)中的定义。 R_8 位的芳基和杂环可以被 0、1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烯基、链烷酰基、链烷酰氧基、链烷酰氧基烷基、链烷酰氧基烯基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烯基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、烷基磺酰基烯基、氨基、氨基烷基、氨基烯基、氨基磺酰基、氨基磺酰基烷基、氨基磺酰基烯基、甲醛基、(甲醛基)烷基、(甲醛基)烯基、甲酰胺基、甲酰胺基烷基、甲酰胺基烯基、羧基、羧基烷基、羧基烯基、氰基、氰基烷基、氰基烯基、卤代、卤代烷基、卤代烯基、羟基、羟基烷基、羟基烯基、硝基、全氟代烷基、全氟代烷氧基、全氟代烷氧基

烷基、全氟代烷氧基烯基烷硫基、烷硫基烷基、烷硫基烯基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基以及未取代或取代的杂环。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R_1 选自烷基和炔基; R_2 为氢; R_3 为杂环, 其中所述杂环为



R_7 选自氢和烷基; R_8 选自芳基羰基和杂环羰基; X 为式(I)中的定义。本发明化合物中 R_8 芳基羰基的芳基可任选被 0、1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烯基、链烷酰基、链烷酰氧基、链烷酰氧基烷基、链烷酰氧基烯基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烯基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、烷基磺酰基烯基、氨基、氨基烷基、氨基烯基、氨基磺酰基、氨基磺酰基烷基、氨基磺酰基烯基、甲醛基、(甲醛基)烷基、(甲醛基)烯基、甲酰胺基、甲酰胺基烷基、甲酰胺基烯基、羧基、羧基烷基、羧基烯基、氰基、氰基烷基、氰基烯基、卤代、卤代烷基、卤代烯基、羟基、羟基烷基、羟基烯基、硝基、全氟代烷基、全氟代烷氧基、全氟代烷氧基烷基、全氟代烷氧基烯基烷硫基、烷硫基烷基、烷硫基烯基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基和未取代或取代的杂环。杂环羰基的杂环可以如同上述芳基羰基的芳基任选被取代。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R_1 选自烷基和炔基; R_2 选自烷基、环烷基和杂环; R_3 选自芳基-O-烷基、芳基-NH-烷基、杂环-O-烷基和杂环-NH-烷基; X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R_1 为炔基, 其中炔基为乙炔基或丙炔基; R_2 为氢; R_3 选自芳基-O-烷基、芳基-NH-烷基、杂环-O-烷基和杂环-NH-烷基; X 为式(I)中的定义。

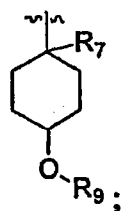
本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R_1

选自烷基和炔基； R_2 和 R_3 与它们所连接的原子一起构成选自以下的单环杂环或二环杂环：3-异喹啉、2-吡咯烷基、2-喹啉基、2-四氢喹啉基和 3-四氢异喹啉基；X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物，其中 R 为氰基； R_1 为炔基，其中炔基为乙炔基或丙炔基； R_2 和 R_3 与它们所连接的原子一起构成选自以下的单环杂环或二环杂环：3-异喹啉、2-吡咯烷基、2-喹啉基、2-四氢喹啉基和 3-四氢异喹啉基；X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物，其中 R 为氰基； R_1 选自烷基、烯基、炔基； R_2 和 R_3 与它们所连接的原子一起构成 3-异喹啉基；X 为式(I)中的定义。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物，其中 R 为氰基； R_1 选自烷基和炔基； R_2 为氢； R_3 为 R_9 -O-环烷基，其中所述 R_9 -O-环烷基为



R_7 选自氢和烷基； R_9 选自氢、芳基、吡啶和嘧啶；X 为式(I)中的定义。 R_9 的芳基或吡啶基可以任选被 0、1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烯基、链烷酰基、链烷酰氧基、链烷酰氧基烷基、链烷酰氧基烯基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烯基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、烷基磺酰基烯基、氨基、氨基烷基、氨基烯基、氨基磺酰基、氨基磺酰基烷基、氨基磺酰基烯基、甲醛基、(甲醛基)烷基、(甲醛基)烯基、甲酰胺基、甲酰胺基烷基、甲酰胺基烯基、羧基、羧基烷基、羧基烯基、氰基、氰基烷基、氰基烯基、卤代、卤代烷基、卤代烯基、羟基、羟基烷基、羟基烯基、硝基、全氟代烷基、全氟代烷氧基、全氟代烷氧基烷基、全氟代烷氧基烯基烷硫基、烷硫基烷基、烷硫基烯基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基和未取

代或取代的杂环。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基、烯基、炔基; R₂ 为氢; R₃ 选自芳基烷基和杂环烷基; X 为式(I)中的定义。R₃ 中芳基烷基的芳基和杂环烷基的杂环任选被 0、1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烯基、链烷酰基、链烷酰氧基、链烷酰氧基烷基、链烷酰氧基烯基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烯基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、烷基磺酰基烯基、氨基、氨基烷基、氨基烯基、氨基磺酰基、氨基磺酰基烷基、氨基磺酰基烯基、甲醛基、(甲醛基)烷基、(甲醛基)烯基、甲酰胺基、甲酰胺基烷基、甲酰胺基烯基、羧基、羧基烷基、羧基烯基、氰基、氰基烷基、氰基烯基、卤代、卤代烷基、卤代烯基、羟基、羟基烷基、羟基烯基、硝基、全氟代烷基、全氟代烷氧基、全氟代烷氧基烷基、全氟代烷氧基烯基烷基烷硫基、烷硫基烷基、烷硫基烯基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基和未取代或取代的杂环。在本发明的一个特别实施方案中, 杂环烷基的杂环为吡啶。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R₁ 选自烷基和炔基; R₂ 为氢; R₃ 选自芳基 NH 烷基-、芳基-O-烷基-、杂环 NH 烷基-和杂环-O-烷基-; X 为式(I)中的定义。R₃ 中芳基 NH 烷基-及芳基-O-烷基-的芳基、杂环 NH 烷基-及杂环-O-烷基-的杂环任选被 0、1、2 或个独立选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烯基、链烷酰基、链烷酰氧基、链烷酰氧基烷基、链烷酰氧基烯基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烯基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、烷基磺酰基烯基、氨基、氨基烷基、氨基烯基、氨基磺酰基、氨基磺酰基烷基、氨基磺酰基烯基、甲醛基、(甲醛基)烷基、(甲醛基)烯基、甲酰胺基、甲酰胺基烷基、甲酰胺基烯基、羧基、羧基烷基、羧基烯基、氰基、氰基烷基、氰基烯基、卤代、卤代烷基、卤代烯基、羟基、羟基烷基、羟基烯基

基、硝基、全氟代烷基、全氟代烷氧基、全氟代烷氧基烷基、全氟代烷氧基烯基烷硫基、烷硫基烷基、烷硫基烯基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基和未取代或取代的杂环。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R_1 选自烷基和炔基; R_2 为氢; R_3 为烷基; X 为式(I)中的定义。在本发明的一个特别实施方案中, R_3 的烷基被 0、1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: 烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烯基、链烷酰基、链烷酰氧基、链烷酰氧基烯基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烯基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烯基、氨基、氨基烯基、氨基磺酰基、氨基磺酰基烯基、甲醛基、(甲醛基)烯基、甲酰胺基、甲酰胺基烯基、羧基、羧基烯基、氰基、氰基烯基、卤代、卤代烯基、羟基、羟基烯基、硝基、全氟代烷基、全氟代烷氧基、全氟代烷氧基烯基烷硫基、烷硫基烯基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基和未取代或取代的杂环。

本发明另一实施方案提供一种式(I)化合物, 其中 R 为氰基; R_1 选自烷基、烯基和炔基; R_2 为氢; R_3 选自二环烷基、环烷基、杂环和三环烷基; X 为式(I)中的定义。本发明 R_3 的二环烷基、环烷基、杂环或三环烷基可以任选被 0、1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: 烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烯基、链烷酰基、链烷酰氧基、链烷酰氧基烯基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烯基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烯基、氨基、氨基烯基、氨基磺酰基、氨基磺酰基烯基、甲醛基、(甲醛基)烯基、甲酰胺基、甲酰胺基烯基、羧基、羧基烯基、氰基、氰基烯基、卤代、卤代烯基、羟基、羟基烯基、硝基、全氟代烷基、全氟代烷氧基、全氟代烷氧基烯基烷硫基、烷硫基烯基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基和未取代或取代的杂环。

本发明具体化合物包括但不限于以下化合物:

- (1) (2S,5R)-5-乙炔基-1-L-亮氨酰基吡咯烷-2-甲腈;

- (2) (2S,5R)-5-乙炔基-1-((3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基)吡咯烷-2-甲腈;
- (3) (2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (4) (2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-乙烯基吡咯烷-2-甲腈;
- (5) (2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (6) (2S,5S)-5-乙基-1-L-亮氨酸基吡咯烷-2-甲腈;
- (7) (2S,5S)-1-((2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-5-乙基吡咯烷-2-甲腈;
- (8) (2S,5R)-1-{N-((1R,2R,4S)-二环(2.2.1)庚-2-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (9) (2S,5S)-1-L-亮氨酸基-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (10) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-吡啶-2-基哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (11) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-(3-氰基-吡啶-2-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (12) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-(3-氰基-吡啶-3-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (13) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-甲基-1-(4-甲氧基羰基苯甲酰基)哌啶-4-基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (14) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-甲基-1-(4-羧基-吡啶-2-基)哌啶-4-基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (15) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-甲基-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (16) (2S,5R)-1-{N-(1-(4-氯苯甲酰基)哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

- (17) (2S,5R)-1-{N-(1-(5-氯吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (18) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-吡啶-2-基哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (19) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-甲基-1-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (20) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-异烟酰基-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (21) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-(5-羧基-吡啶-2-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (22) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-(5-氰基-吡啶-3-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (23) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-反式-(4-羟基环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (24) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-((4'-氟-5-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-2-基)氧基)环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (25) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (26) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-羟基-1-甲基环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (27) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-甲基-4-反式-(吡啶-3-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (28) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-氯吡啶-3-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (29) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氰基苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (30) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

- (31) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(3-吡啶-4-基-4-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲脒;
- (32) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲脒;
- (33) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-甲基-4-反式-(5-氟基-吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲脒;
- (34) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(嘧啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲脒;
- (35) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(5-氟基-吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲脒;
- (36) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(4-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲脒;
- (37) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-1-甲基环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲脒;
- (38) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-(4-羧基-苯氧基)环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲脒;
- (39) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)-4-反式-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲脒;
- (40) (2S,5R)-1-{N-(4-(4-氟基-2-甲氧基苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲脒;
- (41) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-氟吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲脒;
- (42) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-甲基-4-反式-(吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲脒;
- (43) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-((5-氟吡啶-3-基)氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲脒;
- (44) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-溴吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲脒;

- (45) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(吡啶-3-基氧基)环己基)甘氨酸酰基}吡咯烷-2-甲腈;
- (46) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1,1,3,3-四甲基丁基)甘氨酸酰基)吡咯烷-2-甲腈;
- (47) (2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(5-氟基-吡啶-2-基氧基)乙基)甘氨酸酰基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (48) (2S,5R)-1-(N-(叔丁基)甘氨酸酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (49) (2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(喹啉-4-基氨基)乙基)甘氨酸酰基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (50) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(2-(4-氟苯基)-1,1-二甲基乙基)甘氨酸酰基}吡咯烷-2-甲腈;
- (51) (2S,5R)-1-(N-(1,1-二甲基丙基)甘氨酸酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (52) (2S,5R)-1-{N-(2-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基)-1,1-二甲基乙基)甘氨酸酰基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (53) (2S,5R)-1-{N-((1R,4S)-二环(2.2.1)庚-2-基)甘氨酸酰基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (54) (2S,5R)-5-乙炔基-1-((3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基)吡咯烷-2-甲腈;
- (55) (2S,5R)-1-(N-1-金刚烷基甘氨酸酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (56) (2S,5R)-1-(N-环己基甘氨酸酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (57) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-甲氧基甲基)环戊基)甘氨酸酰基}吡咯烷-2-甲腈;
- (58) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-四氢-2H-吡喃-4-基甘氨酸酰基)吡咯烷-2-甲腈;
- (59) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-((2S)-2-羟基环戊基)甘氨酸酰基}吡咯烷-2-甲腈;
- (60) (2S,5R)-1-(N-环戊基甘氨酸酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

- (61) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-(羟基甲基)环戊基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (62) (2S,5R)-5-乙炔基-1-L-亮氨酸基吡咯烷-2-甲腈;
- (63) (2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (64) (2S,5R)-1-((2R)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (65) (2S,5S)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (66) (2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (67) (2S,5R)-5-丙-1-炔基-1-(N-{4-(4-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (68) (2S,5R)-1-{N-(1-(羟基甲基)环戊基)甘氨酸基}-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (69) (2S,5R)-1-(N-环戊基甘氨酸基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (70) (2S,5S)-1-(N-环戊基甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (71) (2S,5S)-4,4-二氟-5-甲基-1-L-缬氨酸基吡咯烷-2-甲腈;
- (72) (2S,5S)-1-{N-(1-(羟基甲基)环戊基)甘氨酸基}-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (73) (2S,5S)-4,4-二氟-1-L-亮氨酸基-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (74) (2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-5-乙烯基吡咯烷-2-甲腈;
- (75) (2S,5R)-1-((2R)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-乙烯基吡咯烷-2-甲腈;
- (76) (2S,5S)-1-{N-((2R,5S)-六氢-2,5-亚甲基并环戊二烯-3a(1H)-基)甘氨酸基}-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (77) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-叔丁氧基羰基-哌啶-4-基)甘氨酸基)

- 吡咯烷-2-甲腈;
- (78) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-5-氰基-吡啶-2-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (79) (2S,5R)-1-{N-(1-(4-氯苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (80) (2S,5R)-1-{N-(1-(3-氰基苯基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (81) (2S,5R)-1-{N-(1-(4-氰基苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (82) N-(1-(3-氯苯基)-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-3-苯基异噁唑-4-甲酰胺;
- (83) (2S,5R)-1-{N-(1-(4-溴苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (84) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-甲基-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (85) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氰基-2-氟苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (86) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(3-氟苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (87) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-氟苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (88) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-甲基-4-{(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (89) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-氯吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (90) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(4'-氟-2-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-4-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (91) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(4'-氟-6-(三氟甲基)-1,1'-联苯

- 基-3-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (92) (2S,5R)-1-(N-{4-(3-氰基-4-反式-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (93) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-溴苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (94) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氰基-3-氟苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (95) (2S,5R)-1-(N-{4-(2-氰基-4-反式-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (96) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-氰基苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (97) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氯苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (98) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-((6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (99) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-(2-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (100) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(4-吡啶-4-基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (101) (2S,5R)-1-(N-{4-(3-氰基-5-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (102) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-(4-氟苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (103) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-(3-氟苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (104) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-甲基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (105) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(3-(三氟甲基)苯氧基)环己基}

- 甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (106) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-((3-溴吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (107) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (108) (2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-1-甲基环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (109) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-氰基苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (110) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-(2-羧基-4-反式-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (111) (2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-氯苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (112) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-甲基-4-反式-{(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (113) (2S,5R)-1-{N-4-反式-(4-溴苯氧基)环己基}甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (114) (2S,5R)-1-(N-{1,1-二甲基-2-((3-氰基-6-甲基吡啶-2-基)氨基)乙基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (115) (2S,5R)-1-(N-(1,1-二甲基-2-{(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}乙基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (116) (2S,5R)-1-(N-{1,1-二甲基-2-((3-氰基-6-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (117) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(四氢呋喃-2-基甲基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (118) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(吡啶-2-基甲基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (119) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(2-吡啶-4-基乙基)甘氨酸基)吡咯烷-2-

甲腈;

(120) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-((1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)甲基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;

(121) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(3-甲基氨基)丙基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;

(122) (2S,5R)-1-(N-(4-叔丁氧基羰基丁基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(123) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

(124) (2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(3-氰基吡啶-2-基氨基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(125) (2S,5R)-1-(N-(1,1-二甲基-2-{(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基}乙基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(126) (2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(5-甲氧基羰基吡啶-2-基氨基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(127) (2S,5R)-1-{N-(2-(2-氰基-5-氟苯氧基)-1,1-二甲基乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(128) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-碘苄基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

(129) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(3-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)丙基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;

(130) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-羧基丁基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

(131) (2S,5R)-1-(N-(2-{(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基}乙基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(132) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(3-异丙氧基丙基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;

(133) (2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(5-氰基-吡啶-2-基氨基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;

(134) (2S,5R)-1-(N-(2-(4-羧基-苯氨基)-1,1-二甲基乙基)甘氨酸基)-5-

- 乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (135) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-(1-羟基-1-甲基乙基)环戊基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (136) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-((2R,5S)-六氢-2,5-亚甲基并环戊二烯-3a(1H)-基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (137) (2S,5R)-1-(N-环戊基甘氨酸基-(N-甲基 1-氨基环戊烷羧基))-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (138) (2S,5R)-1-(N-环丙基甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (139) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-哌啶-4-基甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (140) (2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-((5R,7S)-3-羟基-1-金刚烷基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (141) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-四氢呋喃-3-基甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (142) (2S,5R)-1-(N-环庚基甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (143) (2S,5R)-1-(N-环丁基甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (144) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(3-甲基-L-缬氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (145) (2S,5R)-5-乙炔基-1-(3-吡啶-4-基-L-丙氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (146) (2S,5R)-1-L-亮氨酸基-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (147) (2S,5R)-1-(3-甲基-L-缬氨酸基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (148) (2S,5R)-1-(N-环丁基甘氨酸基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (149) (2S,5R)-1-(N-(4-反式-羟基环己基)甘氨酸基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (150) (2S,5R)-1-{N-((2S)-2-羟基环戊基)甘氨酸基}-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈;
- (151) (2S,5S)-5-甲基-1-{N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基二环(3.1.1)庚-3-基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (152) (2S,5S)-1-{N-((5R,7S)-3-羟基-1-金刚烷基)甘氨酸基}-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;

- (153) (2S,5S)-1-{N-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)甘氨酸基}-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (154) (2S,5S)-4,4-二氟-5-甲基-1-((5S)-5-甲基-L-脯氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (155) (2S,5S)-1-(N-异丙基甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (156) (2S,5S)-1-L-异亮氨酸基-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (157) (2S,5S)-5-甲基-1-{N-(2-(5-氟基-吡啶-2-基氨基)乙基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈;
- (158) (2S,5S)-5-甲基-1-((3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基)吡咯烷-2-甲腈;
- (159) (2S,5S)-1-(3-环丙基-L-丙氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (160) (2S,5S)-5-甲基-1-D-脯氨酸基吡咯烷-2-甲腈;
- (161) (2S,5S)-1-(N-2,3-二氢-1H-茚-1-基甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (162) (2S,5S)-5-甲基-1-L-缬氨酸基吡咯烷-2-甲腈;
- (163) (2S,5S)-5-甲基-1-(4-甲基-L-亮氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (164) (2S,5S)-1-(N-(4-反式-羟基环己基)甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (165) (2S,5S)-1-(N-(叔丁基)甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈;
- (166) (2S,5S)-5-甲基-1-((5S)-5-甲基-L-脯氨酸基)吡咯烷-2-甲腈;
- (167) (2S,5S)-1-(3-环己基-L-丙氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈。

本发明化合物可以为治疗学上可接受的盐。术语“治疗学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐或两性离子，它为可溶于或分散于水或油，适用于治疗疾病而没有过度的毒性、刺激以及过敏反应，具有合理的受益/风险比，可有效用于预定用途。所述盐可以在最终分离及提纯化合物时制备，或者单独使化合物的氨基与合适的酸反应制备。代表性的盐包括醋酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天

门冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、羧乙基磺酸盐、延胡索酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羧萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、草酸盐、马来酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯醋酸盐、三氟醋酸盐、谷氨酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等。本发明化合物氨基还可以用烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、月桂基、肉豆蔻基、十八烷基等)的氯化物、溴化物和碘化物季铵化。本发明包括在式(I)中连接 R_3 的氮的药学上可接受的盐。

碱加成盐可以在最终分离最终分离及提纯本发明化合物时制备,使羧基与合适的碱例如金属离子(例如锂、钠、钾、钙、镁或铝)的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或者有机伯胺、仲胺或叔胺反应。甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄基胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-ephedrine 和 N,N'-二苄基乙烯二胺、乙烯二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪等衍生的季铵盐包括在本发明范围内。

本发明化合物还存在治疗学上可接受的药物。术语“治疗学上可接受的药物”是指适合与患者组织接触而不产生过度毒性、刺激和过敏反应的前体药物或两性离子,它们具有合理受益/风险比,可有效用于预定用途。术语“前体药物”是指在体内快速转化为(例如在血液中水解)式(I)母体化合物的化合物。

本发明化合物可能存在不对称中心。化合物的单独立体异构体可用手性初始原料制备,或者可以如下制备:先制备外消旋混合物,转化为非对映异构体混合物,然后通过分离或重结晶、色谱技术分离,或者在手性色谱柱直接分离对映异构体。特定立体化学结构的

初始原料可以购买获得或者通过下文所述方法制备并通过本领域众所周知的技术拆分。

本发明化合物可能存在几何异构体。本发明包括由于碳碳双键、环烷基或杂环烷基上取代基的排列得到的各种几何异构体、其混合物。碳碳双键上的取代基规定为 Z 或 E 构型，环烷基或杂环烷基上的取代基规定为顺式或反式构型。

本发明化合物的治疗组合物包括有效量的化合物以及一种或多种治疗学上可接受的赋形剂。本文使用的术语“治疗学上可接受的赋形剂”是无毒的固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包囊材料或任何类型的制剂助剂。治疗学上可接受的赋形剂的例子包括糖；纤维素及其衍生物；油剂；二元醇；溶液剂；缓冲剂、着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香味剂等。这些治疗组合物可以胃肠外、脑池内、口服、直肠或腹膜内给药。

本发明化合物口服给药的液体剂型包括乳剂、微乳剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂和酏剂。除本发明化合物外，液体剂型还包含稀释剂和/或增溶剂或乳化剂。除惰性稀释剂外，口服组合物还可包含润湿剂、乳化剂、甜味剂、调味剂和香味剂。

本发明化合物的注射制剂包括无菌注射水性或油性的溶液、悬浮液或乳液，以上任何制剂可以任选用胃肠外可接受的稀释剂、分散剂、润湿剂或悬浮剂配制。这些注射制剂可以通过细菌过滤器过滤或用杀菌剂配制而灭菌，所述灭菌剂溶解或分散在注射介质。

可以使用水溶性差的晶体或无定形材料的液体悬浮液延迟本发明化合物对 DPP-IV 的抑制作用。本发明化合物的吸收速率取决于溶解速率，溶解速率又取决于它们的结晶度。让化合物溶解或悬浮在油中可以延迟胃肠外给药的化合物的吸收。化合物的贮库注射剂型也可以通过将化合物装入生物降解聚合物的微胶囊而制备。依靠化合物与聚合物的比例以及所使用聚合物的性质，可以控制释放速率。将化合物裹入与身体组织相容的脂质体或微乳剂也可以制备贮库注

射剂型。

本发明化合物口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和粒剂。在这样的剂型中，化合物与至少一种治疗学上可接受的惰性赋形剂混合，例如载体、填充剂、膨胀剂、崩解剂、溶液延迟剂、润湿剂、吸收剂或润滑剂。对于胶囊剂、片剂和丸剂，所述赋形剂还可包含缓冲剂。将化合物与合适的无刺激赋形剂混合物可以制备直肠给药的栓剂，所述赋形剂在常温为固体但是在直肠温度为液体。

可以将本发明化合物与前述的一种或多种赋形剂封入微胶囊。可以制备带包衣和外壳的片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和粒剂固体剂型，例如肠包衣和控释制剂。在这些剂型中，化合物可以与至少一种惰性稀释剂混合，并且可以任选包含制片润滑剂和助剂。胶囊剂还可任选包含乳浊剂，在需要的肠道部分延迟释放化合物。

透皮贴剂对控制释放本发明化合物到体内有额外的优点。可以将化合物溶解或分散在合适的介质而制备这样的剂型。还可使用吸收增强剂提高化合物穿透皮肤的通量，通过速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶可以控制吸收速率。

可以给予患者治疗有效量的本发明化合物治疗或预防疾病，给予的剂量和时间是实现所需结果必须的剂量和时间。术语“治疗有效量”是指应用于任何医学治疗时，以合理的受益/风险比抑制 DPP-IV 而有效改善疾病的式(I)化合物的有效量。对于任何特定患者的具体治疗有效剂量取决于多种因素，包括所治疗的疾病和疾病的严重程度；所使用化合物的活性；使用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别以及日常饮食；给药时间、给药途径、排泄率；治疗持续时间；联合使用的药物或同时进行治疗。

以单剂量或多剂量给药抑制 DPP-IV 作用所必需的本发明化合物的总日剂量可以为例如约 0.01 mg/kg 体重/天至约 50 mg/kg 体重/天。在一个更优选的范围内，以单剂量或多剂量给药抑制 DPP-IV 作

用的本发明化合物剂量为约 0.1 mg/kg 体重/天至约 25 mg/kg 体重/天。单次剂量组合物可以包含所述剂量本发明化合物或者其构成日剂量的多剂量本发明化合物。通常,治疗方案包括以单剂量或多剂量给予需要这种治疗的患者约 10 mg 至约 1000 mg 本发明化合物/天。

生物学数据

分离大鼠 DPP-IV

按照 *Arch. BioChem. Biophys.* 1995, 323, 148-154 介绍的方法从大鼠肾脏将 DPP-IV 纯化至均一性(电泳)。将大鼠肾脏(120 g)在 4 体积积水中均化,将均浆以 1000 g 离心 15 min。用 1M HCl 将上清液 pH 调节至 3.9,使酶通过自溶作用在 37°C 溶解 18 h。在离心后,将收集的上清液 pH 用 1M Trizma 碱调节至 7.2,用 90%饱和度的 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (662 g 固体硫酸铵/L 溶液)析出所述酶。溶解的沉淀用 Sephadex G-200 (1 m x 5 cm)色谱处理,用含 NaCl(终浓度 0.1 M)的 10 mM Tris-HCl 缓冲液(pH 7.5)平衡,从底部展开。收集具有酶活性的部分,用 DE-52 (16 x 2.5 cm)色谱处理,用 10 mM Tris-HCl(pH 7.5)平衡,用在 10 mM Tris-HCl 中制备的 250-mL 线性 0-0.4M NaCl 梯度洗脱。然后将 DPP-IV 用苯基琼脂糖凝胶柱(12 x 2 cm)色谱(用 25%饱和 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (144 g 硫酸铵/L 0.05 M Tris-HCl, pH 7.5)平衡)从其它刷状缘肽酶拆分。使用在 0.05M Tris HCl 缓冲液制备的 200-mL 线性梯度 25-0% $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 洗脱所述酶的统一形式。

人 DPP-IV

Caco-2 细胞从 American Type Culture Collection (P.O. Box 3605, Manassas, VA)获得,在补充 10%胎牛血清和抗生素/抗霉菌素的低葡萄糖 DMEM 培养基中于 37°C、5%CO₂ 下培养、维持。在准备制备萃取液中,将细胞以一定密度接种使得在 7 天内融合。将细胞再培养 14 天,以允许最大的 DPPIV 表达。在收获当天,将细胞用

Dulbecco's PBS 洗涤一次, 在含 50 mM Tris HCl、0.5% Nonidet P40 和 0.3 ug/ml pH 8.0 抑肽酶的 10 mM NaCl 中溶解。在 4℃ 以 35,000 g 离心 30 min 使萃取液澄清。

测定 DPP-IV 抑制常数

通过检测替代底物 Gly-Pro-7- 酰氨基 - 甲基香豆素 (Gly-Pro-AMC, 目录号 G-2761, Sigma, St. Louis, MO) 的水解速率确定 DPP-IV 活性。在室温下, 在黑色 96 孔聚丙烯或聚乙烯板进行所述分析, 每孔总体积 100 μ L。将化合物用 DMSO 适当稀释, 然后用水稀释 10 倍。将 10 μ L 5 种浓度的式(I)化合物(抑制剂)或 10% DMSO/水分别加入装有分析缓冲液稀释的 80 μ L DPP-IV 的孔中, 所述缓冲液含 25 mM HEPES (pH 7.5)、150mM NaCl 和 0.12 mg/mL BSA。在室温下 10 min 后, 加入 10 μ L 280、700、1750 或 3500 μ M Gly-Pro-AMC 的水溶液引发反应。DPP-IV 活性使得生成荧光产物酰氨基-甲基香豆素(AMC), 使用适当的板阅读器, 通过在 350 nm 激发, 每 112 秒检测 460 nm 的荧光发射(持续 37 min)持续监测 AMC 的形成。用标准曲线将 460 nm 的荧光转化为毫微摩尔 AMC, 计算形成 AMC 的初始速率。对于各个浓度的式(I)化合物(抑制剂)或 DMSO 对照, 初始速率用于通过非线性回归分析(GraphPad Software Prism 3.0)拟合 Michaelis-Menten 直角双曲线。绘制表观 K_m/V_{max} 比率对抑制剂浓度的曲线, 通过线性回归为负 x-截距计算竞争性 K_i 。用表观 V_{max} 的倒数对抑制剂浓度曲线的 x-截距类似地计算非竞争性 K_i (Cornish-Bowden, A. 1995. Fundamentals of Enzyme Kinetics. 修订版。Portland Press, Ltd., London, U.K.)。

发现本发明化合物抑制 DPP-IV 诱导性荧光, 抑制常数范围为约 0.014 μ M 至约 7 μ M。在优选范围内, 本发明化合物抑制 DPP-IV 诱导性荧光的抑制常数范围为约 0.014 μ M 至约 1 μ M; 更优选范围中, 本发明化合物抑制 DPP-IV 诱导性荧光的抑制常数范围为约 0.014 μ M

至约 0.5 μ M。

作为 DPP-IV 作用的抑制剂, 本发明化合物可用于治疗 DPP-IV 介导性疾病。DPP-IV 介导性疾病包括糖尿病、II 型糖尿病、高血糖症、X 综合征、高胰岛素血症和肥胖症。因此, 本发明化合物可用于治疗糖尿病、II 型糖尿病、高血糖症、X 综合征、高胰岛素血症和肥胖症。

二肽酰基酶 IV (DPP-IV, EC 3.4.14.5; CD26) 是脯氨酸后裂解的丝氨酸蛋白酶, 与其它 α - β 羟化酶(例如脯氨酰基寡肽)具有显著的同源性。发现 DPP-IV 遍布全身, 既在血浆循环, 又作为 II 型膜蛋白在不同的组织(包括肾、肝和肠)产生。DPP-IV 在裂解具有易接近的氨基末端 Xaa-Pro-或 Xaa-Ala-二肽序列的特定底物中具有重要作用, 导致它们失活或改变其生物活性。重要的 DPP-IV 底物包括生长激素释放性激素、高血糖素样肽或(GLP)-1 和 2、胃抑制性多肽(GIP)和某些趋化因子如 RANTES(调节活化作用、标准 T 细胞表达和分泌)、基质细胞性因子、eotaxin 和巨噬细胞衍生的趋化因子(Mentlein, R. *Regulatory Peptides*, 1999, 85, 9-24)。

在经口摄取营养物质后, DPP-IV 底物高血糖素样肽(GLP)-1 从小肠后段和结肠的 L 细胞释放。活性 GLP-1 (7-36)酰基是提高葡萄糖刺激胰岛素分泌作用的肠促胰岛素(Drucker, D.J. *Diabetes*, 1998, 47, 159-169)。GLP-1(7-36)酰基的其它活性包括刺激胰岛素基因表达、对胰腺 β 细胞的营养作用、抑制高血糖素分泌、促进饱腹感、抑制食物摄取、以及减缓胃排空(Drucker, D.J. *Diabetes*, 1998, 47, 159-169)。GLP-1 (7-36)酰基的上述作用有助于葡萄糖内环境平衡和使葡萄糖耐量受损患者的血糖浓度正常化。在这点上, 已经证实 GLP-1(7-36)酰胺减少胰岛素依赖性和非胰岛素依赖性糖尿病患者的饭后糖血症和禁食性糖血症(Nauck 等, *Hormone Metab. Res.* 2002, 29, 411-416; Gutniak 等, *J. Internal Medicine*, 2001, 250, 81-87; Rauchman 等, *Diabetologia* 1997, 40, 205-11; Ahren, B. *BioEssays*

1998, 20, 642-51)。基于 GLP-1 的疗法具有用于治疗 2 型糖尿病的潜力。但是, 活性 GLP-1(7-36)酰胺被 DPP-IV 裂解 GLP-1(7-36)酰胺中氨基末端 His-Ala-二肽而快速转化为 GLP-1 (9-36)酰胺(Mentlein 等, *Eur. J. BioChem.* 1993, 214, 829-835)。所得 GLP-1 (9-36)酰胺无活性, 是 GLP-1 受体拮抗剂(Knudson 等, *Eur. J. Pharmacol.* 1996, 318, 429-35)。GLP-1(7-36)酰胺在循环中的短暂半衰期(1-1.5 min)使其不能用作治疗药物, 因此开发了替代策略, 以增强 GLP-1 的抗致糖尿病活性。一种策略是通过抑制 DPP-IV 活性提高 GLP-1 的循环半衰期(Deacon 等, *Diabetes.* 1995, 44 1126-31)。体内抑制 DPP-IV 提高 GLP-1(7-36)酰胺循环浓度, 同时伴随提高其促胰岛作用(Deacon 等, *Diabetes.* 1998, 47, 764-9)。已经证实 DPP-IV 抑制剂改善非胰岛素依赖性糖尿病的葡萄糖耐受性(Ahren, B.等, *Diabetes Care* 2002, 25, 869-875)。因此, 本发明化合物(包括但不限于实施例指出的化合物)可以用于治疗葡萄糖耐量受损引起或伴随的疾病, 包括预防或治疗糖尿病, 尤其是非胰岛素依赖性糖尿病、高血糖症、高胰岛素血症和代谢综合征(Johannsson 等, *J. Endocrinol. Invest.* 1999, 22 (5 Suppl), 41-6)。

在代谢综合征(X 综合征)和未曾治疗的生长激素缺乏间存在惊人的相似。腹部/内脏肥胖症和胰岛素抵抗具有两种症状(Reaven, GM, *Physiol. Rev.* 1995, 75, 473-86; Johannsson 等, *Metabolism.* 1995, 44, 1126-29)。生长激素对于伴随腹部/内脏肥胖症的部分干扰有有利的影响, 包括减少腹部/内脏肥胖、改善胰岛素敏感性和脂蛋白代谢以及降低血液舒张压(Barreto-Filho 等, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87 (5), 2018-23; Colao 等, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87 (3), 1088-93; Gotherstrom 等, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86 (10), 4657-65; Johannsson 等, *J. Endocrinol. Invest.* 1999, 22(5 Suppl), 41-6; Johannsson 等, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82 (3), 727-34)。

对于治疗糖尿病或 X 综合征, 本发明化合物可以单独使用, 或者与任何已有的抗糖尿病药联合使用。可与本发明化合物联合使用的药物包括但不限于胰岛素、胰岛素类似物(例如美卡舍明等)、胰岛素促分泌剂(例如那格列奈等)、双胍(例如甲福明等)、磺酰脲类(例如氯磺丙脲、格列吡嗪、格列本脲等)、胰岛素敏化剂(例如 PPAR γ 激动剂, 例如曲格列酮、吡格列酮、罗格列酮等)、 α -糖苷酶抑制剂(例如阿卡糖、伏格列波糖、米格列醇等)、醛糖还原酶抑制剂(例如唑泊司他等)、metiglinide(例如瑞格列奈等)、糖原磷酸化酶抑制剂、GLP-1 或拟态 GLP-1(例如 exendin-4)、或本领域熟练技术人员已知的其它这样的抗糖尿病药。本发明化合物单独或联合其它药物治疗糖尿病的能力可以根据 Zander, M.; Mustafa, T.; Toft-Nielsen, M.-B.; Madsbad, S.; Holst, J. J., *Diabetes Care* 2001, 24, 720-725 介绍的方法或本文介绍的方法证实。

已经确认 DPP-IV 介导的蛋白水解是生长激素释放激素(GHRH)降解和失活的主要途径(Kubiak 等, *Drug Metab. Dispos.* 1989, 17, 393-7)。由于在体内具有更长的稳定性, i.v.给予耐受 DPP-IV 裂解的 GHRH-衍生物后, 所述 GHRH-衍生物更有效地提高血清生长激素浓度。预测 DPP-IV 抑制作用能够提高 GHRH 浓度, 由此提高血清生长激素浓度。因此, 本发明化合物(包括但不限于实施例指出的化合物)可用于治疗缺乏生长激素性疾病, 包括代谢疾病(向心性肥胖、血脂异常)、骨质疏松症和衰老性虚弱。

糖尿病性血脂异常特征在于复合脂蛋白缺陷, 包括中度高血清浓度的胆固醇和甘油三酯、小 LDL 颗粒以及低浓度 HDL 胆固醇。在用 GLP-1 治疗后, 伴随非依赖性糖尿病的血脂异常随同糖尿病的改变而改善(Junti-Berggren 等, *Diabetes Care.* 1996, 19, 1200-6)。预测 DPP-IV 抑制作用提高 GLP-1(7-36)酰胺循环浓度, 由此将有效治疗糖尿病性血脂异常以及伴随的并发症。因此, 本发明化合物(包括但不限于实施例指出的化合物)可用于治疗高胆固醇血症、高甘油

三酯血症以及伴随的心血管疾病。

有报道指出, 胃肠外注射给予健康人、肥胖者、非胰岛素依赖性糖尿病患者 GLP-1(7-36)酰胺可促进饱腹感以及抑制食物摄取 (Flint 等, *J. Clin. Invest.* 1998, 101, 515-520; Naslund 等, *Am. J. Clin. Nutr.* 1998, 68, 525-530; Gutzwiller 等, *Am. J. Physiol.* 1999, 276, R1541-R1544。预测 DPP-IV 抑制作用提高 GLP-1(7-36)酰胺循环浓度, 由此提高肥胖症和非胰岛素依赖性糖尿病患者饱腹感。因此, 本发明化合物(包括但不限于实施例指出的化合物)可用于治疗肥胖症。

对于治疗肥胖症, 本发明化合物可以单独使用, 或者与任何已有的抗肥胖药联合使用, 参见 Flint, A.; Raben, A.; Astrup, A.; Holst, J. J., *J. Clin. Invest.* 1998, 101, 515-520 或 Toft-Nielsen, M.-B.; Madsbad, S.; Holst, J. J., *Diabetes Care* 1999, 22, 1137-1143。可与本发明化合物联合使用的药物包括但不限于脂肪酸吸收抑制剂(例如奥利司他等)、单胺再吸收抑制剂(例如西布曲明等)、食欲抑制剂(例如右芬氟拉明、溴隐定等)、拟交感神经药(例如芬特明、苯甲曲秦、氯苯咪唑啉等)、拟甲状腺素药(thyromimetic)或本领域熟练技术人员已知的其它这样的抗肥胖药。

DPP-IV 在一部分休眠 T 细胞低密度表达, 但是在 T 细胞激活后显著上调。DPP-IV 对 T 细胞以及在免疫系统可能具有重要的功能。已经证实 CD26 酶活性的合成抑制剂抑制某些体外及体内免疫反应。体外重组溶解性 DPP-IV 增强外周血液淋巴细胞对溶解性破伤风毒素抗原刺激的增殖反应。另外, 所述增强作用必须 DPP-IV 酶活性 (Tanaka 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 3082-86; Tanaka 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 4583)。溶解性 DPP-IV 通过其二肽酰肽酶 IV 活性上调协同刺激分子 CD86 在单核细胞的表达, 这说明溶解性 DPP-IV 增强 T 细胞免疫反应, 以通过对抗原呈递细胞的直接作用恢复抗原 (Ohnuma 等, *J. Immunol.* 2001, 167 (12),

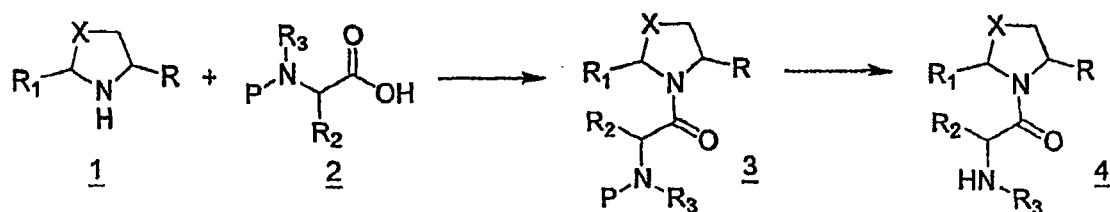
6745-55)。所以,预测 DPP-IV 抑制作用将抑制某些免疫反应,由此具有治疗免疫调节性疾病的作用。因此,本发明化合物(包括但不限于实施例指出的化合物)可用于治疗类风湿关节炎、多发性硬化、硬皮病(scleroderma)、慢性炎性肠病或综合征以及移植术的同种移植排斥反应。

趋化因子受体(尤其是 CCR5 和 CXCR4)作为 HIV-1 进入 CD4+ 细胞的协同因子,它们的相应配体可以抑制 HIV 进入以及此后的复制。CXC 趋化因子基质细胞衍生因子-1(SDF-1)是休眠 T-淋巴细胞和单核细胞的趋化因子。SDF-1 存在两种剪接变体 SDF-1 α 和 SDF-1 β , 区别在于 SDF-1 β 的四个额外 C 末端残基。从 SDF-1 α 和 SDF-1 β 截断 N-末端 Lys-Pro-残基导致它们失去体外趋药性以及抗病毒活性(Ohtsuki 等, *FEBS Lett.* 1998, 431, 236-40; Shioda 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998 95(11), 6331-6; Proost 等, *FEBS Lett.* 1998, 432, 73-6)。DPP-IV 使 CXCR4 的配体 SDF-1 α 失活, CXCR4 是 T 细胞趋药性受体以及 T 细胞嗜性 HIV-1 菌株的主要协同受体。预测 DPP-IV 抑制作用将提高全长 SDF-1 浓度,由此抑制 HIV-1 进入 CXCR4+ 细胞。因此,本发明化合物(包括但不限于实施例指出的化合物)可用于治疗 HIV 感染(AIDS)。

合成方法

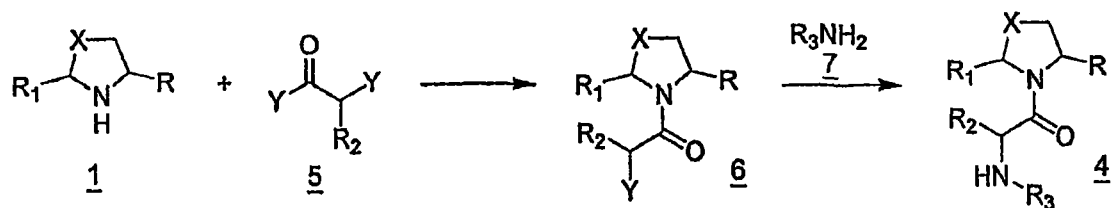
结合以下合成流程能够更好地理解本发明化合物和方法,同时它们示例说明可以制备本发明化合物的方法。初始原料可以从商业途径获得,或者通过本领域普通技术人员已知的经充分证实的文献方法制备。以下示例说明合成式(I)化合物的方法,除非另有说明,否则基团 R、R₁、R₂ 和 R₃ 的定义同上。

流程 1



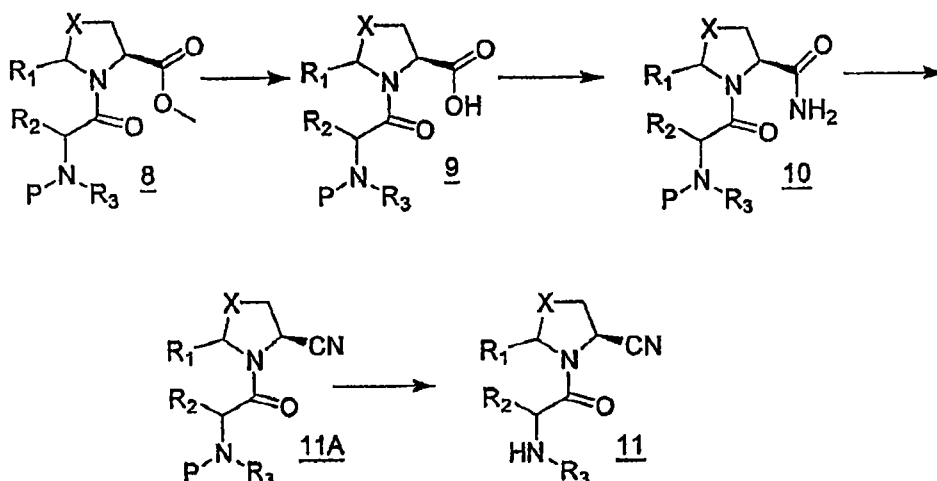
如流程 1 所示, 式 1 化合物可以直接购买, 或者通过本领域熟练技术人员公知的方法修饰市售的初始原料而制备, 式 1 化合物可与式 2 化合物(其中 P 为氮保护基团, 例如(但不限于)叔丁氧基羰基、苄氧基羰基和乙酰基等)反应得到式 3 化合物, 反应中使用试剂例如(但不限于)1-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)或 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)和 4-二甲基氨基吡啶(DMAP), 并且加入碱例如(但不限于)N-甲基吗啉或二异丙基乙胺, 溶剂为例如(但不限于)二氯甲烷。式 3 化合物可以与脱去氮保护基团的试剂(本领域熟练技术人员已知的或在 Greene, T.W. 和 Wuts, G.M. “Protective groups in Organic Synthesis”, 第三版, John Wiley & Sons, 1999 中介绍的)反应得到为式(I)化合物的式 4 化合物。

流程 2



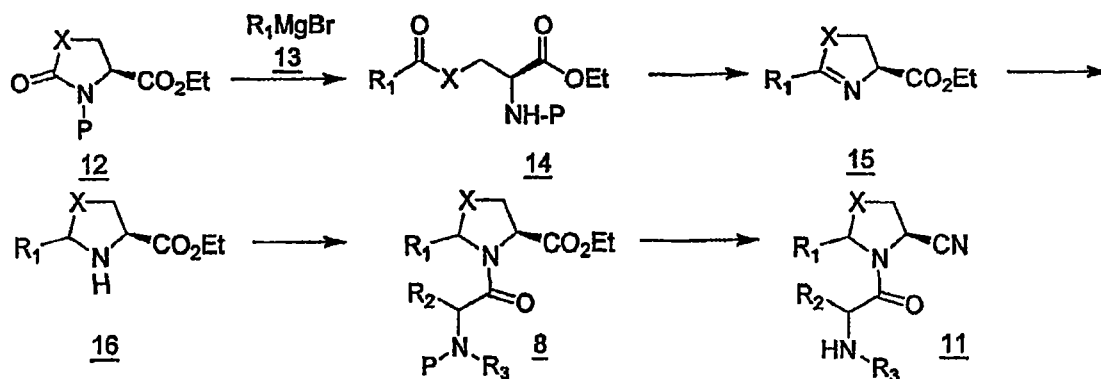
或者, 为式(I)化合物的式 4 化合物也可以按照流程 2 合成。式 1 化合物可以与式 5 化合物(Y 为溴或氯)反应得到式 6 化合物, 反应中使用碱例如(但不限于)三乙胺或二异丙基乙胺, 溶剂为例如(但不限于) THF。式 6 化合物可以与式 7 胺在溶剂例如(但不限于)乙腈中反应得到式 4 化合物。

流程 3

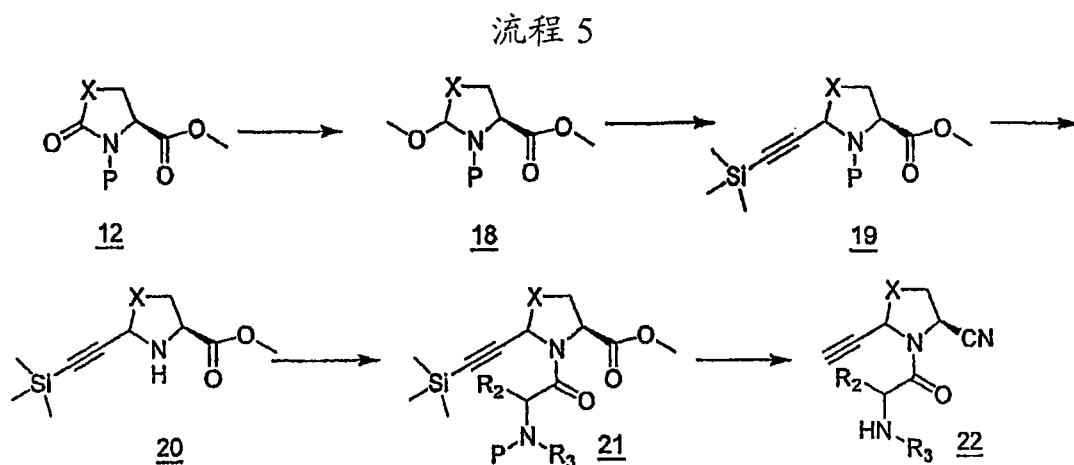


如流程 3 所示, 将为式(I)化合物的式 8 化合物(R 为烷氧基羰基)通过本领域熟练技术人员已知的技术修饰得到为式(I)化合物的式 11 化合物(R 为氰基)。式 8 化合物可以与可有效水解烷氧基羰基的试剂(例如(但不限于)氢氧化锂或氢氧化钠反应得到式 9 化合物, 反应使用水性醇溶剂例如(但不限于)甲醇或乙醇水溶液。式 9 化合物可以与氯甲酸异丁酯、碱(例如 N-甲基吗啉)在 THF 中于 15°C 反应 20 min, 然后加入氨的二噁烷溶液得到式 10 化合物。然后, 式 10 化合物可以与三氯氧化磷、吡啶和咪唑在 -35°C 反应, 或者与三氟醋酸酐在 THF 和 DMF(1:1)的混合物中于 0°C 反应得到式 11A 化合物。式 11A 化合物的氮保护基团可以用本领域熟练技术人员已知的条件脱去得到式 11 化合物。

流程 4

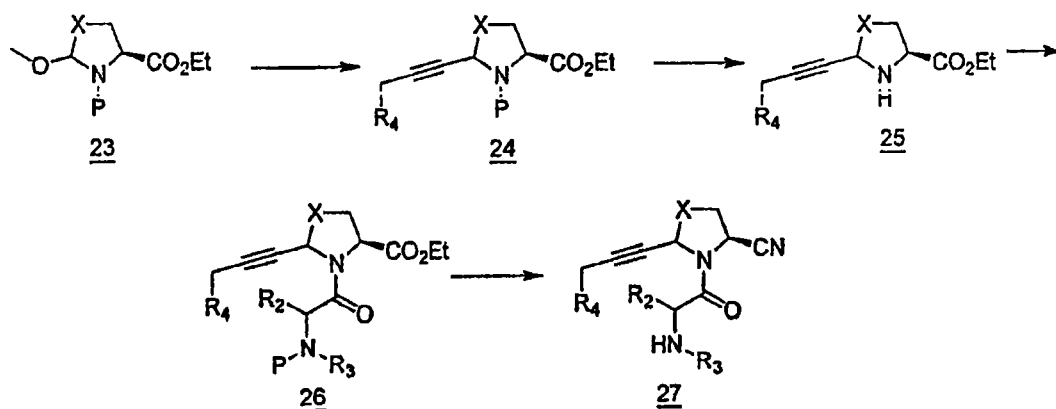


如流程 4 所示, 在 -20°C 至 -40°C , 式 12 化合物(P 为前述氮保护基团)可以与有机金属试剂例如(但不限于) 13 在溶剂例如(但不限于) THF 中反应得到式 14 化合物。通过本领域熟练技术人员已知的方法, 可以脱去式 14 化合物的胺保护基团而转化为式 15 化合物。式 15 化合物可以通过 50-60 psi 氢气和碳载钯在溶剂例如(但不限于)乙醇、甲醇或乙酸乙酯中氢解还原, 或者用氢化物源例如硼氢化钠还原得到式 16 化合物。式 16 化合物可以根据流程 1 或流程 2 概述的反应条件反应得到式 8 化合物。式 8 化合物可以根据流程 3 概述的反应条件反应得到为式(I)化合物的式 11 化合物。



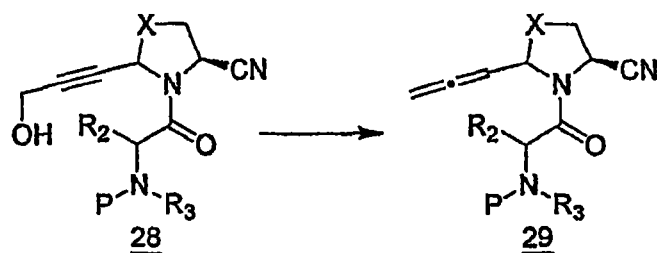
如流程 5 所示, 在 -78°C , 式 12 化合物可以用还原剂(例如三乙基硼氢化锂)在 THF 溶液中将羰基官能团选择性还原为醇, 然后将醇用对甲苯磺酸在甲醇中处理转化为甲基醚, 得到式 18 化合物。式 18 化合物可以与双三甲基甲硅烷基乙炔、氯化锡(IV)和 AlCl_3 在溶剂例如(但不限于)二氯甲烷中反应得到式 19 化合物。用本领域熟练技术人员已知的条件, 在如流程 1 所述条件下脱去胺保护基团, 式 19 化合物可以转化为式 20 化合物。式 20 化合物可以根据流程 1 或流程 2 概述的条件反应得到式 21 化合物, 将其根据概述流程 3 的条件进一步反应得到为式(I)化合物的式 22 化合物。

流程 6



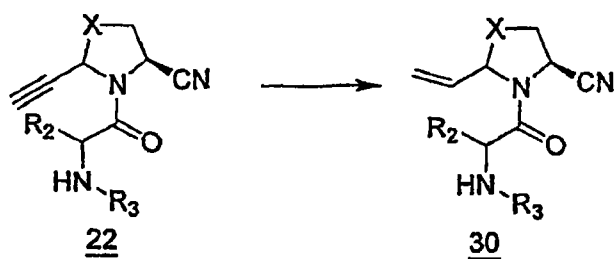
如流程 6 所示, 式 23 化合物可以与其它乙炔化合物在流程 5 所述条件下反应得到式 24 化合物, 其中 R₄ 选自烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基羰基、烷基羰基烷基、杂环和杂环烷基。可以将式 24 化合物在本领域熟练技术人员已知的脱去氮保护基团条件下处理, 或者按照流程 1 或流程 2 的介绍反应得到式 25 化合物。可以将式 25 化合物置于流程 1 和 2 介绍的条件下得到式 26 化合物。可以将式 26 化合物置于流程 3 介绍的条件下使乙基酯转化为相应的腈, 得到为式(I)化合物的式 27 化合物。

流程 7



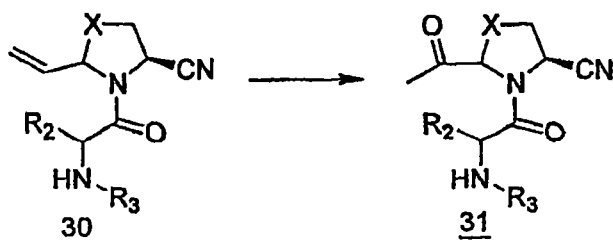
如流程 7 所示, 式 28 化合物可以转化为式 29 化合物(它为式(I)化合物)。28 的醇官能团可以与偶氮二甲酸二乙酯和三苯基膦的 THF 溶液反应, 然后与邻硝基苯磺酰肼反应得到式 29 化合物。可以在本领域熟练技术人员已知的条件下脱去化合物式 29 的保护基团。

流程 8



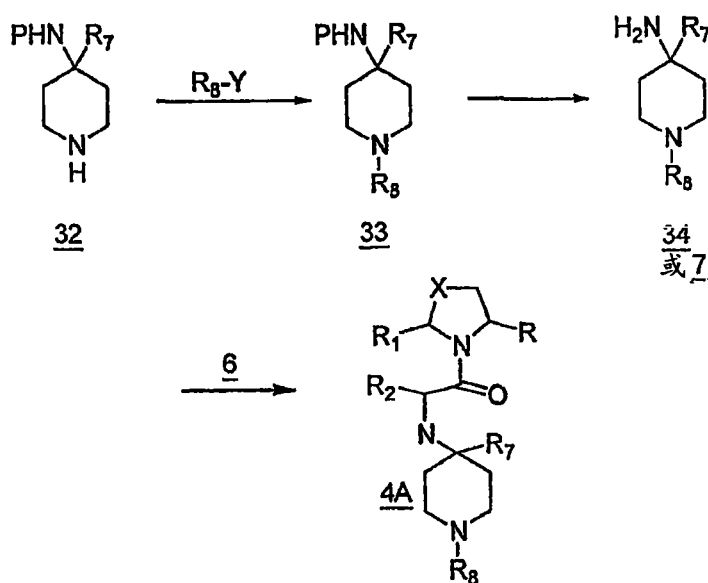
如流程 8 所示, 在氢气氛、催化剂例如(但不限于)钯硫酸钡(喹啉中毒)存在下, 式 22 化合物可以在溶剂例如(但不限于)甲醇或乙酸乙酯中转化为式 30 化合物(它为式(I)化合物)。

流程 9



如流程 9 所示, 在氧气氛、氯化钯催化剂存在下, 式 30 化合物可以在溶剂例如(但不限于) THF 或二噁烷中转化为式 31 化合物(为式(I)化合物)。

流程 10

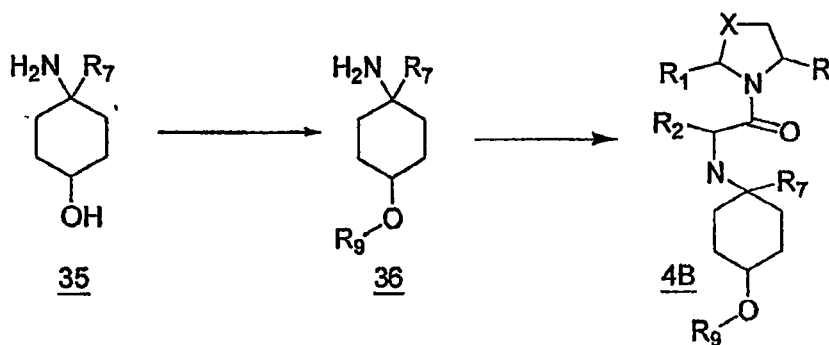


本发明化合物可以包含为氨基-哌啶环的 R_3 基团(式 34, 它属于式 7 化合物的范围)。这样的环可以用通式 6 化合物按照流程 2 的条件处理得到通式 4 化合物, 其中 R_3 为哌啶环。流程 10 介绍了式 34(或 7)化合物(其中 R_3 为取代的哌啶环)的合成方法。式 32 的氨基-哌啶环(其中 P 为氨基保护基团例如(但不限于)叔丁氧基羰基)可以用式 R_8 -Y 的卤素取代杂环或芳基卤(其中 R_8 为杂环或芳基, Y 为卤素)在碱例如二异丙基乙胺存在下处理得到式 33 化合物, 反应使用的溶剂为例如二噁烷, 用常规加热源或在微波条件下的微波源在 50°C - 200°C 加热。 R_8 -Y 的例子包括但不限于 2-氯吡啶、2-氯嘧啶和氯苯。或者, 式 32 化合物和式 R_8 -Y 的卤素取代杂环或芳基卤可以用把催化剂例如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 以及适当的配体例如 XANTHPOS 在碱(例如碳酸铯)存在下偶合, 溶剂使用例如二噁烷, 在约 100°C 加热。然后可以用本领域熟练技术人员已知的条件脱去保护基团得到式 7 化合物, 它可以用式 6 化合物按照流程 2 处理得到式 4 化合物, 其中 R_3 为哌啶环。

或者,式 32 化合物可以与式 $R_8C(O)Cl$ 酰氯(其中 R_8 的定义同上)在碱例如三乙胺存在下反应得到式 33 化合物(其中 $R_8C(O)$ -连接哌啶氮的酰基),溶剂使用例如二氯甲烷或四氢呋喃。或者,可以用偶合剂例如(但不限于)碳二亚胺或脲鎓盐以及添加剂例如 HOBt 或

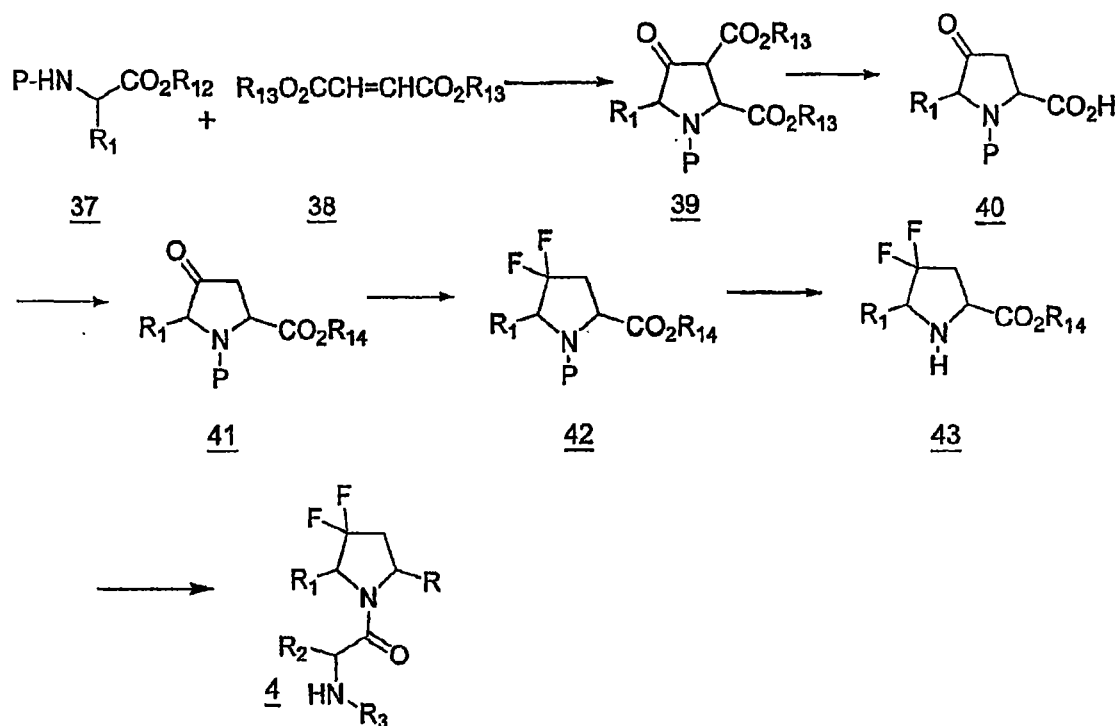
DMAP 使式 $R_8C(O)OH$ 酸与所述哌啶偶合。可以脱去保护基团得到式 34 哌啶, 可将式 34 哌啶用式 6 化合物按照流程 2 处理得到式 4 化合物, 其中 R_3 为哌啶。

流程 11



本发明化合物还可以包含为环己环的 R_3 基团, 所述环己环被乙酰基团(R_9O-)取代(如式 36)。将式 35 化合物用芳基卤或卤素取代的芳族杂环(例如氯吡啶或氯嘧啶)处理合成式 36 环己醚。合适的式 35 4-氨基环己醇用碱例如氢氧化钠在溶剂(例如二甲基甲酰胺)于约 $0^{\circ}C$ 处理, 然后加入芳基卤或卤素取代的芳族杂环。反应混合物可以加热至约 $60^{\circ}C$ 直至反应完全。本领域熟练技术人员可以对杂环或芳环上官能团作进一步的衍生得到式 36 化合物。这样的转化可能需要在胺部分进行适当的保护及脱保护反应。然后, 式 36 化合物可以用式 6 化合物按照流程 2 处理得到式 4 化合物, 其中 R_3 为取代的环己环。

流程 12



本发明化合物可以包含单或二氟吡咯烷(如流程 12 的式 43 化合物, 它也属于流程 1 所示式 1 化合物范围)。式 37 氨基酸(其中 P 为氮保护基团, R_{12} 为烷基)可以用式 38 延胡索酸酯在碱例如氢氧化钠存在下, 在溶剂(例如甲苯)中于室温处理得到式 39 吡咯烷。可以将式 39 化合物置于已知用于裂解酯基团的条件得到 β -酮二羧酸, 可将其置于已知的 β -酮基羧酸的脱羧酸条件得到单甲酸(式 40 化合物)。将式 40 化合物的羧酸用本领域熟练技术人员已知的条件酯化得到式 41 化合物。将式 41 化合物用 N,N -二乙基氨基三氟化硫(DAST)在二氯甲烷中于 -78°C 处理得到式 42 化合物的氟化吡咯烷。脱去保护基团得到式 43 化合物的吡咯烷。式 43 化合物(属于式 1 化合物范围)可以按照流程 1 或 2 的条件处理得到包含二氟吡咯烷的式 4 化合物。

参考以下实施例可以更好理解本发明化合物和方法, 实施例用于举例说明, 而不是对本发明范围的限制。此外, 本文所有的引用文献通过引用结合到本文。

本发明化合物由 ACD/ChemSketch 5.01 版(Advanced Chemistry

Development, Inc., Toronto, ON, Canada)命名或者给出的命名符合 ACD 命名规则。

实验部分

实施例 1

(2S,5R)-5-乙炔基-1-L-亮氨酸基吡咯烷-2-甲腈

实施例 1A

(2S)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸二甲酯

用注射器在 15 min 内向(S)-(+)-2-吡咯烷酮-5-甲酸甲酯(4.80 g, 33.5 mmol)的四氢呋喃(90 mL)冷(-78℃)溶液滴加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂溶液(1 M 己烷溶液, 40.0 mL, 40.0 mmol); 然后用注射器在 5 min 内滴加氯甲酸甲酯(2.90 mL, 36.9 mmol)。在-78℃搅拌所得浆状物 1 h, 然后反应物用 1 M HCl(50 mL)猝灭。让混合物降至室温, 减压浓缩, 残余物在乙酸乙酯(200 mL)和 1M HCl(200 mL)间分配。水层用乙酸乙酯(2 X 200 mL)萃取, 合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩得到标题化合物。MS (DCI/NH₃) m/e 202 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.70 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.74-2.30(m, 3H), 2.15-2.05(m, 1H)。

实施例 1B

(2S)-5-甲氧基吡咯烷-1,2-二甲酸二甲酯

用注射器在 10 min 内向(2S)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸二甲酯(5.80 g, 28.8 mmol)的四氢呋喃(100 mL)冷溶液(-78℃)滴加三乙基硼氢化锂溶液(1 M THF 溶液, 35 mL, 35 mmol)。在-78℃搅拌所得溶液 30 min, 小心加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)猝灭, 让其升至 0℃, 小心滴加 30%过氧化氢(6 mL)。在室温搅拌混合物 30 min, 减压缩小体积, 用乙酸乙酯(300 mL)和盐水(200 mL)稀释。分离出乳白色水层, 用乙酸乙酯(2 X 300 mL)进一步萃取。干燥(硫酸钠)合并的有机

层，过滤，然后浓缩至浅黄色油状物。将黄色油状物溶于含对甲苯磺酸水合物(487 mg, 2.6 mmol)的甲醇(50 mL)，在室温搅拌 16 h。反应物用碳酸氢钠水溶液(40 mL)稀释，减压除去挥发性溶剂，残余物在乙酸乙酯(200 mL)和盐水(200 mL)间分配。水层用乙酸乙酯(200 mL)进一步萃取，合并的有机层用硫酸钠干燥，过滤，然后浓缩至油状物，将其用 Biotage 40M 色谱提纯(60%己烷/40%乙酸乙酯)得到标题化合物的非对映异构体混合物。(酰胺键旋转异构体混合物) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 5.37 (d, 1H), 5.33 (dd, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.18 (dd, 1H), 4.44-4.31(m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.34 (s, 3H)。

实施例 1C 和 1D

(2S,5R)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡咯烷-1,2-二甲酸二甲酯和 (2S,5S)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡咯烷-1,2-二甲酸二甲酯

用注射器在 15 min 内向(2S)-5-甲氧基吡咯烷-1,2-二甲酸二甲酯(3.30 g, 15.20 mmol)和双三甲基甲硅烷基乙炔(5.20 g, 30.4 mmol, 2.0 eq)的二氯甲烷(45 mL)冷(-45°C)溶液滴加氯化锡(IV)溶液(1 M 二氯甲烷溶液, 20.0 mL, 20.0 mmol, 1.3 eq)。深黄色溶液中一次性加入固体三氯化铝(2.77 g, 20.8 mmol, 1.4 eq)。让所得混合物升至室温，在室温搅拌 48 h。在冰冷却下将反应混合物小心倾入碳酸氢钠水溶液(100 mL)中。形成白色沉淀，加入 1M HCl(约 50 mL)直到固体溶解。此混合物用乙酸乙酯(2 X 200 mL)萃取。过滤合并的有机层，干燥(硫酸钠)，过滤，然后浓缩。残余物用 Biotage 40 M 快速色谱提纯(用 70%己烷/30%乙酸乙酯洗脱)得到(2S,5S)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡咯烷-1,2-二甲酸二甲酯(反式化合物 R_f 0.3, 70%己烷/30%乙酸乙酯)和(2S,5R)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡咯烷-1,2-二甲酸二甲酯(顺式化合物 R_f 0.2, 70%己烷/30%乙酸乙酯)。实施例 1D 的数据: MS (DCI/ NH_3) m/e 284 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 化合物以旋转异构体混合物

形式存在。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.60 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 4H), 0.0 (s, 18H)。实施例的 1C 数据: MS (DCI/NH₃) m/e 284 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.55- 4.40 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.59 (s, 6H), 2.15-1.89 (m, 4H), 0.00 (s, 9H)。

实施例 1E

(5R)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-L-脯氨酸甲酯

将(2S,5R)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡咯烷-1,2-二甲酸二甲酯(5.43 g, 19.16 mmol)和碘代三甲基硅烷(3 mL, 28.74 mmol)的氯仿(100 mL)溶液加热至 65°C 3 h, 然后冷却至室温, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(35%乙酸乙酯/65%己烷)得到标题化合物。MS (DCI/NH₃) m/e 226 (M+H)⁺。

实施例 1F

N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5R)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-L-脯氨酸甲酯

在室温下, (5R)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-L-脯氨酸甲酯(1.6 g, 7.48 mmol)、二甲基氨基吡啶(913 mg, 7.48 mmol)、N-甲基吗啉(1.23 mL, 11.22 mmol)和 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸单水合物(2.24 g, 8.98 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.72 g, 8.98 mmol)。在室温搅拌所得混合物 16 h, 在乙酸乙酯(200 mL)和 1M HCl(200 mL)间分配。水层用乙酸乙酯(200 mL)进一步萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩。残余物用 Biotage 40 M 柱色谱提纯(40%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (DCI/NH₃) m/e 439 (M+H)⁺。

实施例 1G

N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5R)-5-乙炔基-L-脯氨酸

在室温下, N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5R)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-L-脯氨酸甲酯(1.24 g, 2.83 mmol)的二噁烷(12 mL)溶液中加入 2 M 氢氧化锂溶液(3 mL, 6.0 mmol)。将所得混合物在室温搅拌 6 h。将反应物用 1M HCl 溶液(50mL)稀释, 水溶液混合物用乙酸乙酯(3 X 50 mL)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩得到标题化合物。

实施例 1H

N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5R)-5-乙炔基-L-脯氨酸

N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5R)-5-乙炔基-L-脯氨酸(2.83 mmol)和 N-甲基吗啉(0.39 mL, 3.50 mmol)的 THF (15 mL)冷(0°C)溶液中加入氯甲酸异丁酯(0.42 mL, 3.25 mmol)。将所得混浊白色混合物在 0°C 搅拌 30 min, 然后加入氨溶液(0.5 M 二噁烷溶液, 10.0 mL, 5.0 mmol)。让溶液升至室温, 搅拌 16 h。反应混合物中加入 1M HCl(100 mL)稀释, 用乙酸乙酯(3 X 100 mL)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩得到标题化合物。

实施例 1I

N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5R)-5-乙炔基-L-吡咯烷-2-甲腈

N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5R)-5-乙炔基-L-脯氨酸(1.07 g, 3.05 mmol)和咪唑(208 mg, 3.05 mmol)的吡啶(15 mL)冷溶液(-40 °C)中用注射器加入 POCl₃ (0.57 mL, 6.10 mmol)。搅拌所得混合物, 温度保持在-20°C 以下 1 h, 然后加入 1M HCl(100 mL)。水溶液混合物用乙酸乙酯(3 X 100 mL)萃取, 合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用色谱法提纯(30% 乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (DCI/NH₃) m/e 334 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 5.15

(t, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.53 (ddd, 1H), 2.50 (d, 1H), 2.50-2.28 (m, 4H), 1.75-1.57 (m, 3H)。

实施例 1

(2S,5R)-5-乙炔基-1-L-亮氨酸基吡咯烷-2-甲脒盐酸盐

N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5R)-5-乙炔基-L-吡咯烷-2-甲脒 (250 mg) 的乙醚 (1 mL) 溶液中加入 4 M HCl 的二噁烷溶液 (2 mL)。将所得混合物在室温搅拌 5 h, 减压除去溶剂。白色固体用乙醚研磨得到标题化合物。MS(DCI/NH₃) m/e 234 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄): δ ppm 5.11 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.42 (dd, 1H), 3.19 (d, 1H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.49-2.24 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.08 (d, 3H), 1.04 (d, 3H)。

实施例 2

(2S,5R)-5-乙炔基-1-((3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基)吡咯烷-2-甲脒盐酸盐

按照实施例 1 的相同方法, 在实施例 1F 步骤用 (3S)-2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸替代 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸单水合物制备实施例 2。MS (DCI/NH₃) m/e 280 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄): δ ppm 7.33-7.26 (m, 4H), 5.18 (m, 1H), 4.80 (dd, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.57-2.23 (m, 4H)。

实施例 3

(2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲脒

实施例 3A

(5R)-1-{(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环戊基乙酰基}-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-L-脯氨酸甲酯

在室温、氮气氛下, 搅拌下的 (5R)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔

基)-L-脯氨酸甲酯(1.2 g, 5.32 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液中加入4-二甲基氨基吡啶(0.65 g, 5.32 mmol)、4-甲基吗啉(0.9 mL, 7.98 mmol)、1-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.22 g, 6.39 mmol)和(2S)-((叔丁氧基羰基)氨基)(环戊基)醋酸二环己胺盐(1.55 g, 6.39 mmol)。在室温搅拌反应混合物 16 h, 用乙酸乙酯稀释, 用 1M HCl 洗涤。水层用乙酸乙酯(2X)进一步萃取, 合并的乙酸乙酯层用硫酸钠干燥, 蒸发。残余物用快速色谱法提纯(30%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (CI) m/e 451 (M+H)⁺。

实施例 3B

(5R)-1-{(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环戊基乙酰基}-5-乙炔基-L-脯氨酸

在室温下, 向搅拌下的(5R)-1-{(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环戊基乙酰基}-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-L-脯氨酸甲酯(1.65 g, 3.66 mmol)的 MeOH (10 mL)和 H₂O(10 mL)溶液加入 LiOH·H₂O (0.23 g, 5.49 mmol)。在室温搅拌反应混合物 16 h, 减压浓缩。将残余物溶于水, 用乙醚(2X)萃取。滴加 4% KHSO₄ 将水层酸化至 pH ~4。澄清溶液用乙酸乙酯(3X)萃取, 合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (CI) m/e 365 (M+H)⁺。

实施例 3C

(5R)-1-{(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环戊基乙酰基}-5-乙炔基-L-脯氨酸

在-15℃、氮气氛下, 在 2 min 内向搅拌下的(5R)-1-{(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环戊基乙酰基}-5-乙炔基-L-脯氨酸(1.28 g, 3.38 mmol)的 THF (25 mL)溶液加入 4-甲基吗啉(0.44 mL, 4.05 mmol)和氯甲酸异丁酯(0.5 mL, 3.72 mmol)。将反应混合物在-15℃、氮气氛下搅拌 30 min, 加入 0.5 M NH₃ 的二噁烷溶液(34 mL, 16.90 mmol)。

反应混合物用水稀释，加入 4% KHSO₄ 将 pH 调节至 4，用乙酸乙酯 (3X) 萃取。合并的萃取液用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤，蒸发。残余物用快速柱色谱法提纯 (5% MeOH/CH₂Cl₂) 得到标题化合物。MS (CI) m/e 364 (M+H)⁺。

实施例 3D

(5R)-1-{(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环戊基乙酰基}-5-乙炔基-L-吡咯烷-2-甲腈

将三氟醋酸酐 (0.086 mL, 0.605 mmol) 滴加到搅拌下的 (5R)-1-{(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环戊基乙酰基}-5-乙炔基-L-脯氨酸 (200 mg, 0.55 mmol) 的无水二噁烷 (7 mL) 和无水吡啶 (0.089 mL, 1.1 mmol) 冰冷溶液，加入的速率使得温度保持低于 5°C。让反应混合物升至室温，搅拌 16 h。将冰加入残余物，过滤收集固体产物，用水洗涤。快速色谱法提纯 (30% 乙酸乙酯/己烷) 得到标题化合物。MS (CI) m/e 346 (M+H)⁺。

实施例 3E

(2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈 盐酸盐

将 (5R)-1-{(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环戊基乙酰基}-5-乙炔基-L-吡咯烷-2-甲腈 (0.03 mg, 0.087 mmol) 和 4M HCl 的二噁烷溶液 (0.15 mL, 0.6 mmol) 在室温搅拌 2 h，减压蒸发。将乙醚加入残余物，滤出形成的沉淀。将固体用乙醚 (3x15 mL) 洗涤。真空干燥沉淀得到标题化合物。MS (CI) m/z 246 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄): δ ppm 5.05(m, 1H), 4.8 (t, 1H), 4.3 (d, 1H) 3.19 (d, 1H), 2.4-2.68(m, 3H), 2.2-2.28(m, 2H), 1.4-1.9(m, 8H)。

实施例 4

(2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

盐酸盐

实施例 4A

(1S)-2-((2S,5R)-2-氰基-5-乙炔基吡咯烷-1-基)-1-环戊基-2-氧代乙基
氨基甲酸叔丁酯

在室温、氢气氛(60 psi)下, 将(5R)-1-{(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环戊基乙酰基}-5-乙炔基-L-吡咯烷-2-甲腈(60 mg)在喹啉(66 uL)和乙酸乙酯(6 mL)的混合物中搅拌 7 min, 该反应使用 5%Pd/BaSO₄ (24 mg)。过滤混合物, 减压浓缩滤液。用快速色谱法提纯(20%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (CI) m/e 348 (M+H)⁺。

实施例 4

(2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

盐酸盐

按照实施例 3E 的方法, 用(1S)-2-((2S,5R)-2-氰基-5-乙炔基吡咯烷-1-基)-1-环戊基-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯替代(5R)-1-{(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环戊基乙酰基}-5-乙炔基-L-吡咯烷-2-甲腈制备实施例 4。MS (CI) m/e 248 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄): δ ppm 5.98-6.09(m, 1H), 5.3-5.39(m, 2H), 4.7-4.8(m, 1H), 4.1 (d, 1H), 2.38-2.49(m, 2H), 2.18-2.33(m, 2H), 1.96-2.02(m, 2H), 1.58-1.83(m, 6H), 1.3-1.47(m, 2H)。

实施例 5

(2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

盐酸盐

按照实施例 1 F-J 的方法, 在实施例 1F 步骤用 N-(叔丁氧基羰基)-(2S)-氨基(环己基)乙酸替代 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸单水合

物制备实施例 5。MS (CI) m/e 260 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOH- d_4): δ ppm 5.58 (m, 1H), 5.0 (t, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.2 (d, 1H), 2.3-2.42(m, 3H), 1.8-1.84(m, 2H), 1.12-1.4(m, 10H)。

实施例 6

(2S,5S)-5-乙基-1-L-亮氨酸基吡咯烷-2-甲腈

实施例 6A

(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代庚酸乙酯

将 N-Boc (S)-焦谷氨酸乙酯(2.33 g, 9.06 mmol, 按照以下文献介绍的方法制备: (a) St-Denis, Y., Augelli-Szafran, C.E.; Bachand, B.; Berryman, K.A.; DiMaio, J.; Doherty, A.M.; Edmunds, J.J.; Leblond, L.; Levesque, S.; Narasimhan, L.S.; Penvose-Yi, J.R.; Rubin, J.R.; Tarazi, M.; Winocour, P.D.; Siddiqui, M. A. *Biorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 3193-3198. (b) Jain, R. *Org. Prep. Procd. Intl.* 2001, 33, 405-409.)溶于 THF(6 mL), 将混合物冷却至-40℃。用注射器缓慢加入乙基溴化镁溶液(1.0 M THF 溶液, 10.84 mL, 10.84 mmol), 将混合物搅拌冷却 2 h。然后将反应烧瓶放入冰箱(约-20℃) 16 h, 让反应物升至室温, 加入 NH₄Cl 水溶液和 1N HCl。混合物用乙酸乙酯(3X)萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 快速色谱法提纯(30%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 288 ($M+H$)⁺, 310 ($M+Na$)⁺。

实施例 6B

(2S)-5-乙基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸乙酯

在室温下, 将(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代庚酸乙酯和三氟醋酸(3 mL)在二氯甲烷(3 mL)中搅拌 3 h。减压浓缩混合物得到标题化合物。MS (ESI) m/z 170 ($M+H$)⁺。

实施例 6C

(5S)-5-乙基-L-脯氨酸乙酯

将(2S)-5-乙基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸乙酯溶于乙醇(32 mL), 在氢气氛(60 psi)下与 0.30 g 10% Pd/C 搅拌 16 h。过滤除去催化剂, 减压浓缩滤液得到标题化合物。MS (CI) m/z 172 ($M+H$)⁺。

实施例 6D

N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5S)-5-乙基-L-脯氨酸乙酯

将(5S)-5-乙基-L-脯氨酸乙酯(2.5 mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(1.00 g, 3.13 mmol)和 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸水合物(0.779 g, 3.12 mmol)在 4mL 二甲基甲酰胺中混合。加入三乙胺(约 1.1 mL)直到 pH 达到约 6 (湿 pH 试纸)。在搅拌 16 h 后, 减压浓缩混合物, 残余物在 1N HCl 和乙酸乙酯间分配。有机层用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(30%-50%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 385 ($M+H$)⁺。

实施例 6E

N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5S)-5-乙基-L-脯氨酸

将 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5S)-5-乙基-L-脯氨酸乙酯(0.965 g, 2.5 mmol)溶于 3 mL 乙醇。所得溶液在室温用 1.2M LiOH 溶液(3.8 mL, 4.52 mmol)处理。在 4 h 后, 减压除去挥发分, 加入 1 N HCl。混合物用乙酸乙酯(3X)萃取, 合并的有机物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (ESI) m/z 357 ($M+H$)⁺。

实施例 6F

N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5S)-5-乙基-L-脯氨酸

将 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5S)-5-乙基-L-脯氨酸与三乙

胺(0.426 mL, 3.25 mmol)在 THF(4 mL)中混合, 冷却至 0℃, 然后加入氯甲酸乙酯(0.287 mL, 3.0 mmol)。在 20 min 后, 加入 0.5 M 氨的二噁烷溶液(6 mL)。在 4 h 后, 浓缩混合物, 残余物在 1N HCl 和乙酸乙酯间分配。有机萃取液用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(80%-100%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 356 (M+H)⁺。

实施例 6G

N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5S)-5-乙基-L-吡咯烷-2-甲脒

将 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5S)-5-乙基-L-脯氨酸(0.392 g, 1.10 mmol)和咪唑(0.082 g, 1.21 mmol)在吡啶(4mL)中混合, 冷却至-35℃, 然后加入 POCl₃(0.206 mL, 2.20 mmol)。在 1 h 后, 加入 NH₄Cl 水溶液, 减压浓缩混合物。将 1N HCl 加入残余物, 混合物用乙酸乙酯(3X)萃取。合并的有机萃取液用 1N HCl 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物。MS (ESI) m/z 338 (M+H)⁺。ROESY 光谱的 NOE 证实 2-氨基与 5-乙基间为顺式关系。

实施例 6

(2S,5S)-5-乙基-1-L-亮氨酸基吡咯烷-2-甲脒三氟乙酸盐

在室温将 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸基-(5S)-5-乙基-L-吡咯烷-2-甲脒(299 mg)与 2 mL 二氯甲烷和 2 mL 三氟醋酸混合。在 3 h 后, 减压除去挥发分得到为三氟乙酸盐的标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.76 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 4.27 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.04 (s, 1H), 2.26-2.38 (m, 2H), 1.87-2.05(m, 4H), 1.66(m, 3H), 1.31(m, 1H), 0.96-1.02(m, 9H); MS (ESI) m/z 238 (M+H)⁺。

实施例 7

(2S,5S)-1-((2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-5-乙基吡咯烷-2-甲腈 三氟乙酸盐

按照实施例 6 的方法, 在步骤 6D 将 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸水合物用 N-Boc-1-环己基甘氨酸替代制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 5.09 和 4.16(m, 1H), 4.83 (t, 1H J = 8.2 Hz), 4.00 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 2.48(m, 1H), 2.30(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.85(m, 4H), 1.71(m, 3H), 1.17-1.33(m, 5H), 1.02 和 0.95 (t, 3H, J = 7.5 Hz); ¹³C NMR (MeOH-d₄, 100 MHz) δ 119.7 和 119.9 ppm, CN 基团; MS (ESI) m/z 264 (M+H)⁺。

实施例 8

(2S,5R)-1-{N-((1R,2R,4S)-二环(2.2.1)庚-2-基)甘氨酰基}-5-乙炔基 吡咯烷-2-甲腈

实施例 8A

(5R)-1-(氯乙酰基)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-L-脯氨酸甲酯

在 0℃, 搅拌下的(5R)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-L-脯氨酸甲酯(2.76 g, 12.2 mmol)和三乙胺(2.13 mL, 15.3 mmol)的无水四氢呋喃 (50 mL)溶液中逐量加入氯乙酰氯(0.97 mL, 12.2 mmol)的无水四氢呋喃(10 mL)溶液。在室温搅拌 2 h 后, 过滤混合物。固体滤饼用 THF 洗涤, 合并滤液和洗涤液, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物溶于甲苯, 减压浓缩至干得到标题化合物。MS (CI) m/z 302 (M+1)⁺。

实施例 8B

(5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基-L-脯氨酸

在室温下, 搅拌下的(5R)-1-(氯乙酰基)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-L-脯氨酸甲酯(3.69 g, 12.2 mmol)的 MeOH(24 mL)和 H₂O (24

mL) 溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.8 g, 18 mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜，减压浓缩。将残余物溶于水，用乙醚(2X)萃取。滴加 4% KHSO_4 使水层酸化至 pH ~3。溶液用乙酸乙酯(3X)萃取。合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到标题化合物。MS (CI) m/z 216($M+1$)⁺。

实施例 8C

(5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基-L-脯氨酰氨

在-15℃、氮气氛下，搅拌下的(5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基-L-脯氨酸(1.89 g, 8.76 mmol)的 THF (50 mL)溶液中加入 4-甲基吗啉(1.16 mL, 10.52 mmol)，然后在 3 min 内加入氯甲酸异丁酯(1.25 mL, 9.64 mmol)。形成白色沉淀，将反应混合物在-15℃、氮气氛下搅拌 30 min，加入 NH_3 的二噁烷溶液(0.5 M, 88 mL, 43.8 mmol)。将反应混合物在-15℃搅拌 30 min，升至室温，在该温度搅拌 16 h。将反应混合物用 4% KHSO_4 稀释至~pH 4，用乙酸乙酯(3X)萃取。合并萃取液，用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。用快速色谱法提纯(60-75%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (CI) m/z 215 ($M+1$)⁺。

实施例 8D

(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

在-35℃、氮气氛下，搅拌下的(5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基-L-脯氨酰氨(0.16 g, 0.745 mmol)和咪唑(0.05 g, 0.745 mmol)的无水吡啶(4mL)溶液中滴加 POCl_3 (0.15 mL, 1.49 mmol)。将反应混合物在-35℃至-15℃之间搅拌 1 h，蒸发。残余物用二氯甲烷稀释，用 H_2O (2X)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，减压浓缩。快速色谱法提纯(10%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (CI) m/z 197 ($M+1$)⁺。

实施例 8**(2S,5R)-1-{N-((1R,2R,4S)-二环(2.2.1)庚-2-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈**

在室温下，搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.152 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中加入外型-2-氨基降冰片烷(aminonorborane) (0.036 mL, 0.305 mmol)和催化量四丁基碘化铵。在室温搅拌反应混合物 18 h，减压浓缩，快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (CI) m/z 271 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOH- d_4): δ ppm 4.7-4.8(m, 2H), 3.61-3.8(m, 2H), 3.2-3.3(m, 1H), 3.02-3.11 (1H, s), 2.62-2.72(m, 1H), 2.37-2.44(m, 3H), 2.2-2.3 (br s, 2H), 1.0-1.7(m, 8H)。

实施例 28**(2S,5S)-1-L-亮氨酸基-5-甲基吡咯烷-2-甲腈**

除了在实施例 6A 相应步骤用甲基溴化镁替代乙基溴化镁外，按照实施例 6 的方法制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 4.79 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz), 4.40(m, 1H), 4.30 (dd, 1H, $J = 4.1$, 9.4 Hz), 2.37-2.50(m, 2H), 2.08(m, 1H), 1.75-1.92(m, 3H), 1.66(m, 1H), 1.36 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 1.05 (d, 3H, $J = 4.3$ Hz), 1.04 (d, 3H, $J = 4.3$ Hz); ¹³C NMR (100MHz, MeOH- d_4) δ 119.9, CN 基团; MS (ESI) m/z 224 ($M+H$)⁺。

实施例 29**(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-吡啶-2-基哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈****实施例 29A****4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基胺**

将搅拌下的(4-甲基-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯(0.15 g, 0.61

mmol, 实施例 30B)和 2-氟吡啶(0.3mL, 3.5mmol)溶液在微波条件下加热至 175°C 1 h。减压浓缩反应混合物, 用色谱法提纯(硅胶, 用 20%-35%乙酸乙酯/己烷洗脱)得到(4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基)-氨基甲酸苄基酯。MS (CI) m/z 326 (M+1)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.06 (dd 1H), 7.52(m, 1H), 7.37-7.26(m, 5H), 6.80 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.78(m, 2H), 3.25-3.16(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.64-1.55(m, 2H), 1.35 (s, 3H)。

在室温、氮气氛下, 搅拌下的(4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基)-氨基甲酸苄基酯(0.06 g, 0.185 mmol)的异丙醇(1.8 mL)溶液中加入甲酸铵(0.047 g, 0.75mmol)和 5 mg 10% Pd/C。将反应混合物在微波条件下于 150°C加热 30 min, 冷却, 通过 Celite 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (CI) m/z 192(M+1)。

实施例 29B

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-吡啶-2-基哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.039 g, 0.2 mmol, 实施例 8D)的乙腈(3 mL)溶液中加入 4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,3')联吡啶基-4-基胺(0.076 g, 0.4 mmol)。将反应混合物在 66°C搅拌 48 h, 减压浓缩, 用色谱法提纯(硅胶, 用 2%-5% 甲醇:二氯甲烷洗脱)。将产物与 4M HCl 的二噁烷溶液(2mL)混合, 在 0.5 h 后, 减压除去溶剂。残余物通过与乙醚研磨固化得到标题化合物的 HCl 盐。MS (CI) m/z 352(M+1)⁺; ¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.10 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 4.93(m, 1H), 4.77(m, 1H), 4.39-4.15(m, 3H), 3.59-3.46(m, 4H), 3.24(m, 1H), 2.47-2.23(m, 4H), 2.13-2.10(m, 4H), 1.61(m, 3H)。

实施例 30

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-(3-氰基-吡啶-2-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 30A

4-苄氧基羰基氨基-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

在 23℃, 4-甲基-哌啶-1, 4-二甲酸单-叔丁酯(5 g, 20.6 mmol) 的甲苯(40 mL)溶液中加入三乙胺(4.3 mL, 31 mmol)和叠氮磷酸二苯酯(6.1 mL, 28.0 mmol)。将所得混合物在 23℃搅拌 45 min, 然后加入苄基醇(11.1 mL, 103 mmol)。将反应混合物加热至 80℃16 h。让反应混合物冷却至室温, 减压除去过量溶剂。粗制残余物用色谱法提纯(硅胶, 用 10%乙酸乙酯/90%己烷-30%乙酸乙酯/70%己烷洗脱)得到标题化合物(5.6 g)。MS (CI) m/z 249 (M-99)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38-7.31 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (s, 3H)。

实施例 30B

(4-甲基-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯

将实施例 30A (4.7 g, 13.4 mmol)与 4 M HCl 的二噁烷溶液(20 mL) 的混合物在 23℃搅拌 12 h。减压除去二噁烷, 粗制固体用乙醚研磨几次。将所得白色固体真空烘箱干燥过夜得到标题化合物的盐酸盐(2.75 g)。MS (CI) m/z 249 (M+1)⁺; ¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.37-7.29 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 3.19-3.07 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 4H), 1.37 (s, 3H)。

实施例 30C**(5'-氰基-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基)-氨基甲酸苄基酯**

将(4-甲基-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯盐酸盐(198 mg, 0.697mmol)、2-氯-5-氰基吡啶(90 mg, 0.65 mmol)和二异丙基乙胺(400 μ L)的二噁烷(2 mL)溶液在封闭管中于微波条件下加热至 170 $^{\circ}$ C 20 min。冷却反应混合物，浓缩，然后用色谱法提纯(硅胶，用 10% 己烷/乙酸乙酯-60%乙酸乙酯/己烷洗脱)得到白色泡沫状标题化合物(167 mg)。MS (CI) m/z 380 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.19-2.07(m, 2H), 1.49-1.43(m, 2H), 1.27 (s, 3H)。

实施例 30D**4-氨基-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-5'-甲腈**

将(5'-氰基-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基)-氨基甲酸苄基酯(93 mg)和三甲基甲硅烷基碘(62 μ L)的乙腈(1.5 mL)溶液加热至 45 $^{\circ}$ C 20 min。冷却反应混合物，减压浓缩。将粗制反应混合物用色谱法提纯(硅胶，用 2%MeOH/CH₂Cl₂/0.1%NH₄OH 至 6%MeOH/CH₂Cl₂/0.1%NH₄OH 梯度洗脱)得到黄色泡沫状标题化合物(43 mg)。MS (CI) m/z 217($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.86-3.78(m, 2H), 3.59-3.55(m, 2H), 1.48-1.38(m, 4H), 1.08 (s, 3H)。

实施例 30**(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-(3-氰基-吡啶-2-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈**

将实施例 30D (60 mg, 0.31 mmol)和(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙

炔基吡咯烷-2-甲腈(105 mg, 0.49 mmol, 实施例 8D)的乙腈(2 mL)混合物在 23℃搅拌 72 h。减压浓缩反应混合物, 粗制残余物用色谱法提纯(硅胶, 用 96%二氯甲烷/4%甲醇/0.1%氢氧化铵洗脱)得到白色泡沫状标题化合物。MS (CI) m/z 377 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 6H), 2.53 (s, 1H), 2.43-2.34 (m, 2H), 1.69-1.50 (m, 4H), 1.19 (s, 3H)。

实施例 31

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-(3-氰基-吡啶-3-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 31A

4-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,3')联吡啶基-5'-甲腈

将 Pd₂(dba)₃ (0.040 g, 0.044 mmol)、XANTHPOS (0.070 g, 0.122 mmol)、二噁烷(5mL)和 Cs₂CO₃(1.10g, 3.15 mmol)加入干燥的 Schlenk 烧瓶, 将烧瓶在室温用氮气净化几次。然后依次加入哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯(0.50g, 2.34 mmol)、5-溴-3-氰基吡啶(0.52g, 0.285 mmol), 再次用氮气净化。在 100℃加热反应混合物 48 h。然后将反应物冷却至室温, 溶于乙酸乙酯(20 mL), 用盐水(2x)和水(2x)洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压浓缩得到粗产物。残余物用硅胶快速色谱法提纯(用 5%-35%乙酸乙酯/己烷洗脱)。MS (CI) m/z 303 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.47 (d, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.01 (t, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

在室温下, 向搅拌下的(5'-氰基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,3')联吡啶基-4-基)-氨基甲酸叔丁酯(0.45 g, 1.49 mmol)的二噁烷(3.0 mL)溶液中加入 4M HCl 的二噁烷溶液(8mL)。在室温搅拌反应混合物 30 min。减压浓缩反应混合物, 残余物用乙醚处理。过滤获得固体, 得到标

题化合物。MS (CI) m/z 203($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.68 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 4.15-4.10(m, 2H), 3.51-3.40(m, 1H), 3.12 (t, 2H), 2.20-2.15(m, 2H), 1.82-1.69(m, 2H)。

实施例 31B

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-(3-氰基-吡啶-3-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下,向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.050 g, 0.26 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1.5 mL)、二噁烷(0.15 mL)、二甲基甲酰胺(0.5 mL)和水(0.5 mL)溶液中加入 4-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,3')联吡啶基-5'-甲腈盐酸盐(0.028 g, 0.125 mmol)和二异丙基乙胺(0.145mL, 0.41mmol)。在室温搅拌反应混合物 48 h, 减压浓缩, 二氧化硅快速色谱法提纯(用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱)。将产物与 4M HCl 的二噁烷溶液(4mL)混合, 在 0.5 h 后, 减压除去溶剂, 残余物通过与乙醚研磨固化得到标题化合物的盐酸盐。MS (CI) m/z 363 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.48 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.66(m, 1H), 4.81-4.72(m, 1H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.80-3.60 (q, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.97-2.88(m, 2H), 2.80-2.71(m, 2H), 2.46-2.26(m, 5H), 2.04(m, 2H), 1.54-1.44(m, 2H)。

实施例 32

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-甲基-1-(4-甲氧基羰基苯甲酰基)哌啶-4-基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

实施例 32A

4-(4-苄氧基羰基氨基-4-甲基-哌啶-1-羰基)苯甲酸甲酯

在室温下,向搅拌下的(4-甲基-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯盐酸盐(0.15 g, 0.53 mmol, 实施例 30B)的二氯甲烷(3 mL)溶液加入 4-氯

羰基苯甲酸甲酯(0.125 g, 0.62 mmol)和三乙胺(0.17 mL, 1.2 mmol)。在室温搅拌反应混合物 3 h, 加入氯化铵水溶液, 混合物用二氯甲烷(2x)萃取。合并的有机层用 10%KHSO₄、饱和 NaHCO₃、盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压浓缩得到标题化合物。MS (CI) m/z 411 (M+1)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.33 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.63 (m, 1H-NH), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.78-1.42 (m, 2H), 1.41 (s, 3H)。

实施例 32B

4-(4-氨基-4-甲基-哌啶-1-羰基)-苯甲酸甲酯

在室温下, 向搅拌下的实施例 32A (0.2g, 0.49 mmol)的乙腈(4.0 mL)溶液加入碘代三甲基硅烷(0.11 mL, 0.75 mmol)。将反应混合物在 50°C 搅拌 30 min, 然后减压浓缩。固体残余物用丙酮和乙醚洗涤, 过滤得到标题化合物。MS (CI) m/z 277 (M+1)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.04 (d, 2H), 7.90 (bs, 2H NH₂-DMSO 溶剂), 7.50 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.35-3.20(m, 4H), 1.79-1.58(m, 4H), 1.35 (s, 3H)。

实施例 32

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-甲基-1-(4-甲氧基羰基苯甲酰基)哌啶-4-基)

甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.152 mmol, 实施例 8D)的乙腈(3 mL)溶液加入实施例 32B (0.125 g, 0.31 mmol)和二异丙基乙胺(0.06mL, 0.31mmol)。在室温搅拌反应混合物 48 h, 减压浓缩, 用高压液相色谱提纯(乙腈和水, 用醋酸铵缓冲)得到标题化合物。MS (CI) m/z 437 (M+1)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 4.75(m, 1H),

4.59(m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.17-3.91(m, 6H), 2.55 (bs, 1H), 2.32-2.46(m, 5H), 1.40-1.82(m, 4H), 1.19(m, 3H)。

实施例 33

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-甲基-1-(4-羧基-吡啶-2-基)哌啶-4-基)甘氨酸酰基}吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 40 的相同方法,用 2-氟异烟酸替代 6-氟烟酸制备实施例 33。MS (CI) m/z 396 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.17 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (d, d 1H), 4.84 (m, 2H), 4.34-4.15(m, 4H), 3.41-3.35(m, 2H), 3.20(m, 1H), 2.52-2.24(m, 5H), 2.07-2.00(m, 4H), 1.59 (s, 3H)。

实施例 34

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-甲基-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基}甘氨酸酰基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 34A

4-甲基-5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基胺

在室温下,向搅拌下的(4-甲基-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯盐酸盐(0.15 g, 0.53 mmol, 实施例 30B)的二噁烷(1.0 mL)溶液中加入 2-氯-5-三氟甲基-吡啶(0.11 g, 0.6 mmol)和二异丙基乙胺(0.21 mL, 1.2 mmol)。将反应混合物在微波中于 150℃搅拌 180 min,减压浓缩,快速色谱法提纯(30%乙酸乙酯/己烷)得到(4-甲基-5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基)-氨基甲酸苄基酯。MS (CI) m/z 394 (M+1)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.38 (d, 1H), 7.61 (d, d 1H), 7.40-7.30(m, 5H), 6.66 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.71-4.67(m, 1H), 3.93(m, 2H), 3.36(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.42 (s, 3H)。

在室温下,向搅拌下的(4-甲基-5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氢

-2H-(1,2')联吡啶基-4-基)-氨基甲酸苄基酯(0.37 g, 0.95 mmol)的乙腈(4.0 mL)溶液加入碘代三甲基硅烷(0.2 mL, 0.125 mmol)。将反应混合物在 50°C 搅拌 30 min, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(2% 甲醇/二氯甲烷)得到标题化合物。MS (CI) m/z 260($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.31 (d, 1H), 7.67 (d, d 1H), 6.87 (d, 1H), 4.83 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 4H), 1.22 (s, 3H)。

实施例 34

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-甲基-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.064 g, 0.325 mmol, 实施例 8D)的乙腈(3 mL)溶液加入 4-甲基-5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基胺(0.110 g, 0.31 mmol)和二异丙基乙胺(0.15 mL, 0.86 mmol)。在室温搅拌反应混合物 48 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(1.5% 甲醇:二氯甲烷)。将产物与 4M HCl 的二噁烷溶液(2 mL)混合, 在 0.5 h 后, 减压除去溶剂, 残余物通过与乙醚研磨固化得到标题化合物的盐酸盐。MS(CI) m/z 420 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.38 (d, 1H), 7.60 (dd 1H), 6.63 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.74-3.61 (m, 5H), 3.45 (m, 1H), 2.51 (bs, 1H), 2.31-2.51 (m, 4H), 1.55-1.71 (m, 4H), 1.18 (m, 3H)。

实施例 35

(2S,5R)-1-{N-(1-(4-氯苯甲酰基)哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

实施例 35A

(1-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

在 0°C, 搅拌下的哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯(1 g, 5 mmol)和三

乙胺(1.05 ml, 7.5 mmol)的 THF (30 mL)溶液中缓慢加入 4-氯-苯甲酰氯(0.77 ml, 6 mmol)。将反应混合物从 0℃搅拌至室温 2 h。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 339 (M+H)⁺。

实施例 35B

(4-氨基-哌啶-1-基)-(4-氯-苯基)-甲酮

搅拌下的(1-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯(46 g, 0.23 mmol)的二氯甲烷(0.5 mL)溶液中加入三氟醋酸(0.5 ml)。在室温搅拌反应混合物 1/2 h。减压浓缩反应混合物得到标题化合物。MS (DCI) m/z 239 (M+H)⁺。

实施例 35C

(2S,5R)-1-{N-(1-(4-氯苯甲酰基)哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-丙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.023 g, 0.118 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液中加入(4-氨基-哌啶-1-基)-(4-氯-苯基)甲酮(56 mg, 0.235 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS(ESI) m/z 399 (M+H)⁺。

实施例 36

(2S,5R)-1-{N-(1-(5-氯吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

实施例 36A

5'-氯-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基胺

在室温下, 向搅拌下的(4-甲基-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯(0.5 g, 2.02 mmol, 实施例 30B)的二噁烷(5.0 mL)溶液中加入 2,5-二氯-吡啶(0.4 g, 2.79 mmol)和二异丙基乙胺(0.2 mL, 1.1 mmol)。将反应

混合物在 80℃ 搅拌 48 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(10%-40%乙酸乙酯/己烷)得到(5'-氯-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基)-氨基甲酸苄基酯。MS (CI) m/z 360 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.36-7.27(m, 5H), 7.26(m, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.82(m, 2H), 3.21(m, 2H), 2.15(m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)。

在室温下, 向搅拌下的(5'-氯-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基)-氨基甲酸苄基酯(0.060 g, 0.17 mmol)的乙腈(1.0 mL)溶液加入碘代三甲基硅烷(0.04 mL, 0.25 mmol)。将反应混合物在 50℃ 搅拌 30 min, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇/二氯甲烷)得到标题化合物。MS (CI) m/z 226 ($M+1$)⁺。

实施例 36

(2S,5R)-1-{N-(1-(5-氯吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.013 g, 0.066 mmol, 实施例 8D)的乙腈(0.75 mL)和二噁烷(0.75 mL)溶液加入 5'-氯-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基胺(0.028 g, 0.125 mmol)。将反应混合物在 70℃ 搅拌 48 h, 减压浓缩, 用高压液相色谱提纯(乙腈和水, 含 0.02%TFA)。残余物通过与乙醚研磨固化得到标题化合物的 TFA 盐。MS(CI) m/z 386($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.10(m, 1H), 7.56 (d, d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.93(m, 1H), 4.81(m, 2H), 4.34-4.12 (m, 4H), 3.35(m, 1H), 3.23 (d, 1H), 3.15-3.06(m, 2H), 2.46-2.31(m, 4H), 1.88-1.99(m, 4H), 1.55(m, 3H)。

实施例 37

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-吡啶-2-基哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲

腈实施例 37A3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基胺

将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.040 g, 0.044 mmol)、XANTHPOS (0.070 g, 0.122 mmol)、二噁烷(5mL)和 CS_2CO_3 (1.10g, 3.15 mmol)加入干燥的 Schlenk 烧瓶, 将烧瓶在室温用氮气净化几次。然后依次加入哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯(0.50g, 2.34 mmol)、2-溴吡啶(0.452g, 0.285 mmol), 再次用氮气净化。在 100℃加热反应混合物 48 h。然后将反应物冷却至室温, 溶于乙酸乙酯(20 mL), 用盐水(2x)、水(2x)洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压浓缩。残余物用快速色谱法提纯(5%-35%乙酸乙酯/己烷)。MS (CI) m/z 278($M+1$)⁺; ^1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.03 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 4.84(m, 1H), 4.16(m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.04-2.95(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.52-1.47(m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

在室温下, 向搅拌下的(3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基)-氨基甲酸叔丁酯(0.45 g, 1.49 mmol)的二噁烷(3.0mL)溶液加入 4M HCl 的二噁烷溶液(8mL)。在室温搅拌反应混合物 30 min。减压浓缩反应混合物, 残余物用乙醚处理。过滤收集标题化合物。MS (CI) m/z 203($M+1$)⁺。

实施例 37(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-吡啶-2-基哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.027 g, 0.14 mmol, 实施例 8D)的乙腈(0.5 mL)、二噁烷(0.5 mL)和水(0.7 mL)溶液中加入 3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-4-基胺(0.028 g, 0.125 mmol)和二异丙基乙胺(0.072mL, 0.41mmol)。在室温搅拌反应混合物 48 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(5%甲醇/二氯

甲烷)。将产物与 4M HCl 的二噁烷溶液(2mL)混合, 在 0.5 h 后, 减压除去挥发分, 残余物通过与乙醚研磨固化得到标题化合物的盐酸盐。MS (CI) m/z 338 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.09 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 4.88(m, 1H), 4.45-4.19(m, 5H), 3.61-3.35(m, 2H), 3.21(m, 1H), 2.47-2.33(m, 6H), 1.86-1.82(m, 2H), 1.37-1.15(m, 2H)。

实施例 38

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-甲基-1-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 38A

4-甲基-1-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-哌啶-4-基胺

在室温下, 向搅拌下的(4-甲基-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯盐酸盐(0.15 g, 0.53 mmol, 实施例 30B)的二噁烷(1.0 mL)溶液中加入 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶(0.1 g, 0.55 mmol)和二异丙基乙胺(0.2 mL, 1.1 mmol)。将反应混合物在微波中于 150℃搅拌 30 min, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(30%乙酸乙酯/己烷)得到(4-甲基-1-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯。MS (CI) m/z 395 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (d, 1H), 7.37-7.32(m, 5H), 6.72 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.67 (bs, 1H), 4.22(m, 2H), 3.49(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.68-1.60(m, 2H), 1.35 (s, 3H)。

在室温下, 向搅拌下的(4-甲基-1-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基)-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯(0.060 g, 0.17 mmol)的乙腈(1.0 mL)溶液加入碘代三甲基硅烷(0.04 mL, 0.25 mmol)。将反应混合物在 50℃搅拌 30 min, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇/二氯甲烷)得到标题化合物。MS (CI) m/z 261($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.61 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.83(m, 2H), 4.50(m, 2H), 3.51(m, 2H), 1.90-1.74(m, 4H), 1.51 (s, 3H)。

实施例 38**(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-甲基-1-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈**

在室温下，向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.04 g, 0.205 mmol, 实施例 8D)的乙腈(3 mL)溶液中加入实施例 38A (0.140 g, 0.54 mmol)和二异丙基乙胺(0.10 mL, 0.58 mmol)。在室温搅拌反应混合物 48 h，减压浓缩，快速色谱法提纯(3%甲醇：二氯甲烷，含 0.03%氨)。将产物与 4M HCl 的二噁烷溶液(2 mL)混合，在 0.5 h 后，减压除去溶剂，残余物通过与乙醚研磨固化得到标题化合物的盐酸盐。MS (CI) m/z 421 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.61 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.21 (q, 2H), 3.12-3.23 (m, 6H), 2.28-2.45 (m, 4H), 1.80-2.03 (m, 4H), 1.6 (m, 3H)。

实施例 39**(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-异烟酰基-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈****实施例 39A****(4-氨基-4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-4-基-甲酮**

在室温下，向搅拌下的(4-甲基-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯盐酸盐(0.15 g, 0.53 mmol, 实施例 30B)的二氯甲烷(3 mL)溶液中加入异烟酰氯(0.4 g, 2.79 mmol)和三乙胺(0.17 mL, 1.2 mmol)。在室温搅拌反应混合物 3 h，加入氯化铵水溶液，混合物用二氯甲烷(2x)萃取。合并的有机层用 10% KHSO₄、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥，减压浓缩得到(4-甲基-1-(吡啶-4-羰基)-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯。MS (CI) m/z 354 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.69 (d, 2H), 7.40-7.31 (m, 7H), 5.06 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.62 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 1.77-1.45 (m, 2H), 1.42 (s, 3H)。

在室温下,向搅拌下的(4-甲基-1-(吡啶-4-羰基)-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯(0.085g, 0.24 mmol)的乙腈(2.0 mL)溶液加入碘代三甲基硅烷(0.06 mL, 0.36 mmol)。将反应混合物在 50℃搅拌 30 min,减压浓缩。固体残余物用丙酮洗涤,过滤得到标题化合物。MS (CI) m/z 220($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.89 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 4.04(m, 2H, NH₂), 3.42-3.25(m, 4H), 1.77-1.45(m, 4H), 1.42 (s, 3H)。

实施例 39

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-异烟酰基-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下,向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.152 mmol, 实施例 8D)的乙腈(3mL)溶液中加入(4-氨基-4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-4-基-甲酮(0.110 g, 0.31 mmol)和二异丙基乙胺(0.06mL, 0.31mmol)。在室温搅拌反应混合物 48 h,减压浓缩,用高压液相色谱提纯(乙腈和水,用醋酸铵缓冲)。将产物与 4M HCl 的二噁烷溶液混合(2 mL),在 0.5 h 后,减压除去溶剂,残余物通过与乙醚研磨固化得到标题化合物的盐酸盐。MS (CI) m/z 380($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.69 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.78(m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.2-3.75 (m, 6H), 2.62 (bs, 1H), 2.31-2.58(m, 4H), 1.41-1.78 (m, 4H), 1.17 (m, 3H)。

实施例 40

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-(5-羧基-吡啶-2-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 40A

6-氟-烟酸叔丁酯

向搅拌回流下的 6-氟-烟酸(0.092 g, 6.52 mmol)的苯和 2-甲基-

丙-2-醇 (2:1, 15:7 mL)溶液滴加 1,1-二叔丁氧基-N,N-二甲基甲胺(8.2 mL, 29.6 mmol)。将反应混合物回流 3 h, 冷却至室温, 在 NaHCO_3 水溶液和二氯甲烷间分配。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(15%-30%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (CI) m/z 197 ($M+1$)⁺; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.82 (d, 1H), 8.38 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 1.64 (s, 9H)。

实施例 40B

4-氨基-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-5'-甲酸叔丁酯

在室温下, 向搅拌下的(4-甲基-吡啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯(0.31 g, 1.28 mmol, 实施例 30B)的二噁烷(5.0 mL)溶液中加入 6-氟-烟酸叔丁酯(0.21 g, 1.07 mmol)。将反应混合物在 80°C 搅拌 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(10%-30%乙酸乙酯/己烷)得到 4-苄氧基羰基氨基-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-5'-甲酸叔丁酯。MS (CI) m/z 426 ($M+1$)⁺; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.74 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.42 (s, 3H)。

在室温、氮气氛下, 向搅拌下的 4-苄氧基羰基氨基-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-5'-甲酸叔丁酯(0.29 g, 0.68 mmol)的异丙醇、甲醇和乙酸乙酯(1:1:1, 5.0 mL)溶液中加入甲酸铵(0.25 g, 1.07 mmol)和 10% Pd/C (25 mg)。将反应混合物在 80°C 搅拌 30 min, 冷却, 通过 Celite 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (CI) m/z 292 ($M+1$)⁺; ^1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.61 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.23 (s, 3H)。

实施例 40

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-(5-羧基-吡啶-2-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下,向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.058 g, 0.30 mmol, 实施例 8D)的二噁烷(3.0 mL)和水(1.0mL)溶液中加入 4-氨基-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,2')联吡啶基-5'-甲酸叔丁酯(0.170 g, 0.58 mmol)。在室温搅拌反应混合物 48 h,减压浓缩,快速色谱法提纯(5%甲醇/二氯甲烷)。将产物与 TFA/二氯甲烷(1:1, 6mL)混合,在 2 h 后,减压除去挥发分。残余物通过与乙醚研磨固化得到标题化合物的 TFA 盐。MS (CI) m/z 396($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.68 (d, 1H), 8.15 (d, d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.84(m, 2H), 4.47 (d, 2H), 4.32-4.14 (q, 2H), 3.31-3.25(m, 2H), 3.20 (d, 1H), 2.51-2.23 (m, 5H), 2.06-1.93(m, 4H), 1.59 (m, 3H)。

实施例 41

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-(5-氰基-吡啶-3-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 41 A

4-氨基-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,3')联吡啶基-5'-甲腈

将 Pd(AcO)₂ (0.008 g, 0.036 mmol)、BINAP (0.032 g, 0.052mmol)、甲苯(3mL)和 Cs₂CO₃(0.280g, 0.85 mmol)加入干燥的 Schlenk 烧瓶,烧瓶用氮气在室温净化几次。依次加入(4-甲基-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯(0.280g, 0.85 mmol, 实施例 30B)、5-溴-3-氰基吡啶(0.280g, 0.85 mmol),将反应容器再次用氮气净化。在 100℃加热反应混合物 72 h。然后将反应物冷却至室温,溶于乙酸乙酯(20 mL),用盐水(2x)、水(2x)洗涤,用硫酸镁干燥,减压浓缩得到粗产物。残余物用快速色谱法提纯(10%-35%乙酸乙酯/己烷)。MS (CI) m/z 351 ($M+1$)⁺。

在室温、氮气氛下，向搅拌下的(5'-氰基-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,3')联吡啶基-4-基)-氨基甲酸苄基酯(0.051 g, 0.15 mmol)的异丙醇(3.0 mL)溶液加入甲酸铵(0.050 g, 0.8 mmol)和 10% Pd/C (15 mg)。将反应混合物在 90℃搅拌 18 h，冷却，通过 Celite 过滤，减压浓缩得到标题化合物。MS (CI) m/z 292 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.48 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.65(m, 1H), 3.49-3.36(m, 2H), 3.32-3.36(m, 2H), 1.73-1.61(m, 4H), 1.20 (s, 3H)。

实施例 41B

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-甲基-1-(5-氰基-吡啶-3-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下，向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.013 g, 0.066 mmol, 实施例 8D)的乙腈(0.8 mL)溶液中加入 4-氨基-4-甲基-3,4,5,6-四氢-2H-(1,3')联吡啶基-5'-甲腈(0.028 g, 0.13 mmol)。将反应混合物在 70℃搅拌 48 h，减压浓缩，快速色谱法提纯(2-4%甲醇:二氯甲烷)。将产物与 4M HCl 的二噁烷溶液(2mL)混合，在 0.5 h 后，减压除去挥发分，残余物通过与乙醚研磨固化得到标题化合物的 HCl 盐。MS (CI) m/z 377 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.48 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.66(m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.77-5.0(m, 2H), 3.78-3.45(m, 4H), 3.34(m, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.51 (bs, 1H), 2.05-2.41(m, 4H), 1.70-1.77(m, 4H), 1.19(m, 3H)。

实施例 42

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-反式-(4-羟基环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下，向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.030 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液中加入反-4-氨基环己醇(35 mg, 0.31mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h，减压

浓缩，用快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 276 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.73(m, 1H), 4.60(m, 1H), 3.62(m, 2H), 3.60(m, 1H), 2.52 (d, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.98(m, 4H), 1.25(m, 4H)。

实施例 43

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(4'-氟-5-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 43A

4-反式-(2-溴-4-三氟甲基-苯氧基)-环己胺

在 0℃，搅拌下的反-4-氨基环己醇(115 mg, 1 mmol)的 DMF (3 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(120 mg, 3 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 1/2 h，然后加入 3-溴-4-氟-1-三氟甲基苯(0.17 ml, 1.2 mmol)。将其加热至 60℃2 h，在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层，过滤，减压浓缩得到标题化合物。MS(DCI) m/z 338 ($M+H$)⁺。

实施例 43B

(4-反式-(2-溴-4-三氟甲基-苯氧基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

用注射器向 4-(2-溴-4-三氟甲基-苯氧基)-环己胺(1 mmol)和 NEt₃ (0.42 ml, 3 mmol)的二氯甲烷(5 mL)冷溶液(0℃)加入(Boc)₂O(261 mg, 1.2 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液。将反应混合物从 0℃搅拌至室温 2 h。将其用二氯甲烷稀释，用水(2 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层，过滤，减压浓缩，快速色谱法提纯(30%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 438 ($M+H$)⁺。

实施例 43C

(4-反式-(4'-氟-5-三氟甲基-联苯基-2-基氧基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

(4-(2-溴-4-三氟甲基-苯氧基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(219 mg, 0.5 mmol)的异丙醇(5 mL)冷溶液中加入 4-氟苯基硼酸(84 mg, 0.6 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0.05 mmol)和 K₂CO₃ (207 mg, 1.5mmol)。将反应混合物加热至 85℃ 3 h。用乙酸乙酯稀释, 用水(2次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(30% 乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 454 (M+H)⁺。

实施例 43D

4-反式-(4'-氟-5-三氟甲基-联苯基-2-基氧基)-环己胺

(4-(4'-氟-5-三氟甲基-联苯基-2-基氧基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(139 mg, 0.31 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液中加入 4N HCl/二噁烷(3 ml)。在室温搅拌反应混合物 3 h, 减压浓缩得到标题化合物。MS (ESI) m/z 354 (M+H)⁺。

实施例 43

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(4'-氟-5-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液中加入 4-(4'-氟-5-三氟甲基-联苯基-2-基氧基)-环己胺(0.31 mmol)和 NEt₃(0.063 ml, 0.45 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3% 甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS(ESI) m/z 514 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO) δ 7.58(m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.25(m, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.85(m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.14(m, 1H), 2.29-2.45(m, 3H); 2.15(m, 6H), 1.60(m, 4H)。

实施例 44

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 44A

4-反式-(三氟甲氧基-苯氧基)-环己胺

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(230 mg, 2mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(240 mg, 6 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 1/2 h, 然后加入 1-氟-4-(三氟甲氧基)苯(432 mg, 2.4 mmol)。将其加热至 60℃2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 276 (M+H)⁺。

实施例 44

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液中加入 4-(三氟甲氧基-苯氧基)-环己胺(84 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 436 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.19 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 4.32(m, 2H), 4.18(m, 1H), 3.21(m, 1H), 2.44 (d, 3H), 2.27(m, 6H); 1.67(m, 2H); 1.55(m, 2H), 1.37(m, 2H)。

实施例 45

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-羟基-1-甲基环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲 腈

实施例 45A

4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己烷甲酸乙酯

4-羟基-环己烷甲酸乙酯(10.32 g, 59.92 mmol)的二甲基甲酰胺(50 mL)溶液中依次加入咪唑(8.16 g, 119.8 mmol)、叔丁基二甲基硅烷基氯(9.94 g, 65.9 mmol)。将所得混合物在室温搅拌 16 h。加入乙醚(150 mL)，混合物用 1M HCl(150 mL)洗涤。水层用乙醚(150 mL)萃取。合并的有机层用 1M HCl(100 mL)和饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，浓缩得到澄清油状物。MS (CI) m/z 287 (M+1)⁺

实施例 45B

4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己烷甲酸

实施例 45A (6.6 g, 23.0 mmol)的四氢呋喃(31 mL)和甲醇(20 mL)溶液中加入氢氧化锂单水合物(1.93 g, 46.1 mmol)。将所得混合物在 60°C 加热 2 h。停止加热，在室温搅拌反应混合物过夜。真空除去溶剂，溶液用 1M HCl 中和。加入乙酸乙酯(200 mL)，分离各层。水层用乙酸乙酯(2 X 200 mL)进一步萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到标题化合物(4.5 g)。MS (CI) m/z 259 (M+1)⁺

实施例 45C

4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1-甲基-环己烷甲酸

在 10 min 内向二异丙基胺(3.44 mL, 24.5 mmol)的四氢呋喃(49 mL)冷溶液(-78°C)滴加正丁基锂(2.5 M 己烷溶液, 9.81 mL, 24.5 mmol)。撤去冰浴，让反应混合物升至 0°C，然后再次冷却至 -78°C。然后加入实施例 45B(3.3 g, 12.3 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液。撤去冰浴，将反应混合物在 50°C 加热 2 h。然后将反应混合物冷却至 -78

℃, 加入甲基碘(0.84 mL, 13.5 mmol), 搅拌 2 h。撤去冷却浴, 在室温搅拌反应混合物 1 h。然后将反应溶液倾入乙醚(200 mL)和 1M HCl (200 mL)中。分离各层, 水层用乙醚(2 X 200 mL)进一步萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗制黄色油状物。粗制油状物用快速色谱法提纯(15%乙酸乙酯/84%己烷/1%甲醇)得到浅黄色油状标题化合物(2.37 g)。MS (CI) m/z 273 ($M+1$)⁺。

实施例 45D

(4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1-甲基-环己基)-氨基甲酸苄基酯

用注射器向实施例 45C (832 mg, 3.05 mmol)和三乙胺(596 μ L, 4.27 mmol)的甲苯(15 mL)溶液中加入叠氮磷酸二苄酯(791 μ L, 3.66 mmol)。将所得浅琥珀色溶液在 23℃搅拌 1 h, 然后加入苄基醇(1.6 mL, 15.25 mmol)。将溶液在 75℃加热 24 h。冷却反应混合物, 真空除去溶剂。粗制油状物用快速色谱法提纯(线性梯度: 95%己烷/5%乙酸乙酯-30%乙酸乙酯/70%己烷)得到标题化合物(995 mg)的不可分的非对映异构体混合物。MS (CI) m/z 378($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ ppm 7.37-7.28(m, 10H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.80-3.70(m, 2H), 3.62-3.50(m, 2H), 2.05 (d, 2H), 1.79-1.75(m, 2H), 1.64-1.20(m, 8H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s, 12 H)。

实施例 45E

(4-羟基-1-甲基-环己基)-氨基甲酸苄基酯

实施例 45D (341 mg, 0.91 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中加入四丁基氟化铵(1 M THF 溶液, 2.0 mL, 2 mmol)。在室温搅拌所得褐色溶液 24 h, 然后真空浓缩, 在乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL)间分配。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗制油状物。粗制油状物用快速色谱法提纯(线性梯度: 80%己烷/20%乙酸乙酯-80%乙酸乙

酯/20%己烷)得到标题化合物(185 mg)的不可分的非对映异构体混合物。MS (CI) m/z 264($M+1$)⁺。

实施例 45F

4-氨基-4-甲基-环己醇

将实施例 45E (169 mg, 0.64 mmol)、甲酸铵(105 mg, 1.67 mmol)、10% 碳载钨(7 mg)和异丙醇(5 mL)的混合物在 80℃加热 1 h。冷却反应混合物, 通过 Celite 垫过滤。过滤垫用乙酸乙酯(50 mL)洗涤, 真空浓缩滤液得到标题化合物的不可分的非对映异构体混合物。MS (CI) m/z 130($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.77-3.71(m, 2H), 3.65-3.61(m, 2H), 1.87-1.61(m, 4H), 1.63-1.33(m, 10H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。

实施例 45

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-羟基-1-甲基环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲脞

将实施例 45F (66 mg, 0.51 mmol)和实施例 8D (50 mg, 0.26 mmol)的乙脞(1 mL)混合物在 23℃搅拌 48 h。浓缩反应混合物, 粗产物用快速色谱法提纯(步进梯度: 3%甲醇/97%二氯甲烷至 5%甲醇/95%二氯甲烷)得到游离碱标题化合物(33 mg)的不可分的非对映异构体混合物。如下制备盐酸盐: 将游离碱溶于乙醚, 加入适量 1M HCl 的乙醚溶液, 真空除去溶剂。MS (CI) m/z 290 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 3.94-3.83(m, 8H), 3.80-3.70(m, 2H), 3.64-3.59(m, 2H), 3.16 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.50-2.28(m, 8H), 1.95-1.45(m, 14 H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

实施例 46

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-甲基-4-反式-(吡啶-3-基氧基)环己基)甘氨酸酰基}吡咯烷-2-甲腈

实施例 46A

1-甲基-4-反式-(吡啶-3-基氧基)-环己胺

在 0℃, 氢化钠(46 mg, 2.0 mmol)的二甲基甲酰胺(5 mL)混合物中加入实施例 45F (116 mg, 0.9 mmol)。将所得混合物在 23℃搅拌 30 min, 然后加入 3-氟吡啶(73 μ L, 0.85 mmol)。将混合物在 80℃加热 1 h, 然后冷却。将反应混合物倾入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)中。将溶液用乙酸乙酯(3 X 50 mL)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗产物用快速色谱法提纯(步进梯度: 2%甲醇/97.9%二氯甲烷/0.1%氢氧化铵至 6%甲醇/93.9%二氯甲烷/0.1%氢氧化铵)得到标题化合物(119 mg)。MS (CI) m/z 207($M+1$)⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.31 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 4.41-4.36(m, 1H), 2.05-1.90(m, 2H), 1.76-1.70(m, 2H), 1.50-1.38(m, 4H), 1.20 (s, 3H)。

实施例 46

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-甲基-4-反式-(吡啶-3-基氧基)环己基)甘氨酸酰基}吡咯烷-2-甲腈

将实施例 46A (105 mg, 0.51 mmol)和实施例 8D (50 mg, 0.26 mmol)的乙腈(0.75mL)混合物在 23℃搅拌 48 h。浓缩反应混合物, 粗产物用快速色谱法提纯(线性梯度: 2%甲醇/97.9%二氯甲烷/0.1%氢氧化铵-6%甲醇/93.9%二氯甲烷/0.1%氢氧化铵)得到标题化合物(43 mg) 的游离碱。如下制备盐酸盐: 将游离碱溶于乙醚, 加入适量 1M HCl 的乙醚溶液, 然后真空除去溶剂。MS (CI) m/z 367 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.67 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.80-4.72(m, 1H), 4.25 (AB

四重峰, 2H), 3.24 (d, 1H), 2.50-2.15 (m, 6H), 2.10-1.75(m, 6H), 1.52 (s, 3H)。

实施例 47

(2S,5R)-1-N-{4-反式-((5-氯吡啶-3-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

实施例 47A

4-反式-(5-氯-吡啶-3-基氧基)环己胺

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(230 mg, 2 mmol)的 DMF (5 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(240 mg, 6 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 1/2 h, 然后加入 3-氯-5-氟-吡啶(0.21 ml, 2.4 mmol)。将其加热至 60℃2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 227 (M+H)⁺。

实施例 47

(2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-氯吡啶-3-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液加入 4-(5-氯-吡啶-3-基氧基)环己胺(70 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 387 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17(m, 2H), 7.19(m, 1 H), 4.74(m, 1H), 4.59(m, 1H), 4.24(m, 1H), 3.63(m, 2H), 2.61(m, 1H), 2.53 (d, 1H), 2.40(m, 4H), 2.15(m, 2H), 2.04(m, 2H), 1.54(m, 2H), 1.33(m, 2H)。

实施例 48

(2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氟苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡

咯烷-2-甲腈

实施例 48A

4-(4-反式-氨基环己基氧基)-苯甲腈

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(115mg, 1mmol)的 DMF (6 mL) 溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(120 mg, 3 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 0.5 h, 然后加入 4-氟苯甲腈(151 mg, 1.25 mmol)。将其加热至 60℃2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 217 (M+H)⁺。

实施例 48

(2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氟苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡

咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液中加入 4-(4-氨基环己基氧基)-苯甲腈(66 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 377 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO) δ 7.74 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 4.95(m, 1H), 4.84(m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.44(m, 2H), 3.16(m, 1H), 2.28(m, 2H), 2.17(m, 6H), 2.14 (d, 1H), 1.53(m, 4H)。

实施例 49

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 49A

4-反式-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-环己胺

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(345mg, 3mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(360 mg, 6 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 0.5 h, 然后加入 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(652 mg, 3.6 mmol)。将其加热至 60℃2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 261 (M+H)⁺。

实施例 49

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-丙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液加入 4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-环己胺(80 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 421 (M+H)⁺, ¹H NMR (DMSO) δ 8.58 (m, 1H), 8.06(m, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.97(m, 1H), 4.86(m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.19(m, 2H), 2.15-2.40(m, 9H), 1.55(m, 4H)。

实施例 50

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(3-吡啶-4-基-4-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 50A

4-反式-(3-溴-4-三氟甲基-苯氧基)-环己胺

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(115 mg, 1 mmol)的 DMF (3 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(120 mg, 3mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 1/2 h, 然后加入 2-溴-4-氟-1-(三氟甲基)苯(0.17 ml, 1.2 mmol)。将其加热至 60℃2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 338 (M+H)⁺。

实施例 50B

(4-反式-(3-溴-4-三氟甲基-苯氧基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

用注射器向 4-(3-溴-4-三氟甲基-苯氧基)-环己胺(1 mmol)和 NEt₃ (0.42 ml, 3 mmol)的二氯甲烷(5 mL)冷溶液(0℃)加入(Boc)₂O(261 mg, 1.2 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液。将反应混合物从 0℃搅拌至室温 2 h。用二氯甲烷稀释, 用水(2 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(30%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 438 (M+H)⁺。

实施例 50C

(4-反式-(3-吡啶-4-基-4-三氟甲基-苯氧基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

(4-(2-溴-4-三氟甲基-苯氧基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(219 mg, 0.5 mmol)的异丙醇(3 mL)溶液中加入 4-吡啶基硼酸(74 mg, 0.6mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0.05 mmol)和 K₂CO₃ (207 mg, 1.5 mmol)。将反应混合物加热至 85℃3 h。其用乙酸乙酯稀释, 用水(2 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩, 快速色谱

法提纯(30%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 437 ($M+H$)⁺。

实施例 50D

4-反式-(3-吡啶-4-基-4-三氟甲基-苯氧基)-环己胺

(4-(3-吡啶-4-基-4-三氟甲基-苯氧基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(135 mg, 0.31 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液中加入 4N HCl/二噁烷(3 ml)。在室温搅拌反应混合物 3 h。减压浓缩得到标题化合物。MS (ESI) m/z 337 ($M+H$)⁺。

实施例 50

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(3-吡啶-4-基-4-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下,向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1mL)溶液中加入 4-(3-吡啶-4-基-4-三氟甲基-苯氧基)-环己胺(0.31 mmol)和 NEt₃(0.063 ml, 0.45mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS(ESI) m/z 497 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.94 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.31(m, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.94(m, 1H), 4.85(m, 1H), 3.18-3.25(m, 4H), 2.20-2.50(m, 9H), 1.65(m, 4H)。

实施例 51

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

实施例 51 A

4-反式-(吡啶-2-基氧基)-环己胺

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(230mg, 2mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(240 mg, 6 mmol)。将反应混合

物在 0℃搅拌 0.5 h, 然后加入 2-溴-吡啶(0.23 ml, 2.4 mmol)。将其加热至 60℃ 2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 193 ($M+H$)⁺。

实施例 51

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液中加入 4-(吡啶-2-基氧基)-环己胺(60 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 353 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13(m, 1H), 7.54(m, 1H), 6.82(m, 1H), 6.87(d, 1H), 5.00(m, 1H), 4.74(m, 1H), 4.63(m, 1H), 3.63(m, 2H), 2.29-2.60(m, 4H), 2.19(m, 2H), 2.00(m, 2H), 1.72(m, 2H), 1.26-1.56(m, 4H)。

实施例 52

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-甲基-4-反式-(5-氟基-吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

实施例 52A

6-(4-氨基-4-反式-甲基-环己基氧基)-3-氟基吡啶

按照实施例 46A 的相同方法, 用 2-氯-5-氟基吡啶替代 3-氟吡啶制备实施例 52A。MS (CI) m/z 232 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.45(t, 1H), 7.75(dd, 1H), 6.75(d, 1H), 5.25-5.16(m, 1H), 2.10-1.40(m, 8H), 1.21(s, 3H)。

实施例 52

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-甲基-4-反式-(5-氰基-吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 46 的相同方法, 用实施例 52A 替代实施例 46A 制备实施例 52。MS (CI) m/z 392 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.52 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.20-5.10(m, 1H), 4.90-4.80(m, 1H), 4.20 (AB 四重峰, 2H), 3.24 (d, 1H), 2.50-2.20(m, 6H), 2.15-1.70 (m, 6H), 1.50 (s, 3H)。

实施例 53

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(嘧啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

实施例 53A

4-反式-(嘧啶-2-基氧基)-环己胺

在 0℃, 向搅拌下的反-4-氨基环己醇(230mg, 2mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(240 mg, 6 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 0.5 h, 然后加入 2-氯-嘧啶(275 mg, 2.4 mmol)。加热至 60℃2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 194 ($M+H$)⁺。

实施例 53

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(嘧啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液加入 4-(嘧啶-2-基氧基)-环己胺(60 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS

(ESI) m/z 353 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO) δ 8.58 (d, 2H), 7.09(m, 1H), 4.91(m, 1H), 4.75(m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.52(m, 2H), 2.20-2.38 (m, 3H); 1.91-2.13(m, 6H), 1.45(m, 2H), 1.20(m, 2H)。

实施例 54

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(5-氰基-吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

实施例 54A

6-(4-反式-氨基环己基氧基)-3-氰基吡啶

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(15mg, 1mmol)的 DMF (6 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(120 mg, 3 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 0.5 h, 然后加入 2-氯-5-氰基吡啶(151 mg, 1.25 mmol)。加热至 60℃2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 然后减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 218 ($M+H$)⁺。

实施例 54

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(5-氰基-吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液中加入 6-(4-氨基环己基氧基)-3-氰基吡啶(66 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS(ESI) m/z 377 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 8.69(m, 1H), 8.15(m, 1H), 6.96(m, 1H), 4.99(m, 1H), 4.86(m, 1H), 4.35(m, 1H), 3.88(m, 1H), 3.19(m, 2H), 2.29(m, 2H), 2.25 (d, 1H), 2.18(m, 6H), 1.54(m, 4H)。

实施例 55

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-(4-反式-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 55A

4-反式-(4-三氟甲基-苯氧基)-环己胺

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(230mg, 2mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(244 mg, 6 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 1/2 h, 然后加入 4-氟三氟甲苯(0.32ml, 2.5mmol)。加热至 60℃2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 260 (M+H)⁺。

实施例 55

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-(4-反式-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液中加入 4-(4-三氟甲基-苯氧基)-环己胺(79 mg, 0.31mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 用快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 420 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO) δ 7.62 (d, 2 H); 7.15 (d, 2H), 4.96(m, 1H), 4.86(m, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.90(m, 1H), 3.18(m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.29(m, 2H), 2.19 (d, 1H), 2.15(m, 6H), 1.50(m, 4H)。

实施例 56

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-1-甲基环己基}甘氨酸酰基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 46 的相同方法, 用 3,5-二氟吡啶替代 3-氟吡啶制备

实施例 56。MS (ESI) m/z 385 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13(m, 1H); 8.08 (d, 1H); 6.94(m, 1H); 4.75(m, 1H); 4.64(m, 1H); 4.30(m, 1H); 3.58(m, 2H); 2.40(m, 4H); 1.65-2.04(m, 7H); 1.45(m, 2H); 1.14 (s, 3H)。

实施例 57

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-(4-羧基-苯氧基)环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 57A

4-(4-反式-氨基环己基氧基)-苯甲酸叔丁酯

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(345mg, 3 mmol)的 DMF (9 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(360 mg, 9 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 1/2 h, 然后加入 4-氟苯甲酸叔丁酯(706 mg, 3.6 mmol)。加热至 60℃2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 292 ($M+H$)⁺。

实施例 57B

(2S,5R)-反式-4-{4-(2-(2-氰基-5-乙炔基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基)-环己氧基}-苯甲酸叔丁酯

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液加入 4-(4-氨基环己基氧基)-苯甲酸叔丁酯(89 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇/97%二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 452 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.91 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.74(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.28(m, 1H), 3.64(m, 2H), 2.32-2.59(m, 6H), 2.17(m, 2H), 2.04(m, 2H), 1.24-1.54(m, 4H)。

实施例 57

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-(4-羧基-苯氧基)环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 57B (40 mg, 0.088 mmol)的二氯甲烷(0.5 mL)溶液中加入 4N HCl/二噁烷(1 ml)。在室温搅拌反应混合物 3 h。减压浓缩得到标题化合物。MS (ESI) m/z 396 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (MeOD) δ 7.95 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 4.45(m, 1H), 4.24(m, 2H), 3.18(m, 2H), 2.20-2.45(m, 6H); 1.50-1.74(m, 4H)。

实施例 58

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)-4-反式-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 58A

4-反式-(2-溴-4-三氟甲基-苯氧基)-环己胺

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(115 mg, 1 mmol)的 DMF (3 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(120 mg, 3 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 0.5 h, 然后加入 3-溴-4-氟-1-三氟甲基苯(0.17ml, 1.2 mmol)。加热至 60℃2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 338 ($M+H$)⁺。

实施例 58B

(4-反式-(2-溴-4-三氟甲基-苯氧基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

用注射器向 4-(2-溴-4-三氟甲基-苯氧基)-环己胺(1 mmol)和 NEt₃ (0.42 ml, 3 mmol)的二氯甲烷(5 mL)冷溶液(0℃)中加入(Boc)₂O (261 mg, 1.2 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液。将反应混合物从 0℃搅拌至室温 2 h。用二氯甲烷稀释, 用水(2 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(30%乙酸乙酯/己烷)得到

标题化合物。MS (ESI) m/z 438 (M+H)⁺。

实施例 58C

{4-反式-(3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-4-三氟甲基-苯氧基)-环己基}-氨基 甲酸叔丁酯

(4-(2-溴-4-三氟甲基-苯氧基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(220 mg, 0.5 mmol)的吡啶(5 mL)冷溶液中加入 2-吡咯烷酮(0.08 mL, 1 mmol)、Cu 粉末(64 mg, 1 mmol)和碳酸钾(414 mg, 3 mmol)。将反应混合物加热至 85℃ 16 h。用乙酸乙酯稀释,用水(2次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层,过滤,减压浓缩,快速色谱法提纯(50%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS(ESI) m/z 444 (M+H)⁺。

实施例 58D

1-(2-(4-反式-氨基-环己基氧基)-5-三氟甲基-苯基)-吡咯烷-2-酮

{4-(3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-4-三氟甲基-苯氧基)-环己基}-氨基甲酸叔丁酯(80 mg, 0.18 mmol)的 CH₂Cl₂ (1 mL)溶液中加入 4N HCl/二噁烷(2 mL)。在室温搅拌反应混合物 3 h。减压浓缩得到标题化合物。MS(ESI) m/z 344 (M+H)⁺。

实施例 58

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基) 苯氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下,向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.024 g, 0.12 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中加入 1-(2-(4-氨基-环己基氧基)-5-三氟甲基-苯基)-吡咯烷-2-酮(0.18 mmol)和 NEt₃ (0.050 mL, 0.36 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h,减压浓缩,快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 504 (M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.62(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.30(d, 1H), 4.85(m, 1H), 4.35(m, 1H), 3.78(m, 2H), 3.23(m, 1H), 3.14(m,

1H), 2.53(m, 2H), 2.44(m, 2H), 2.20-2.33(m, 7H), 1.62(m, 4H)。

实施例 59

(2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氟基-2-甲氧基苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

实施例 59A

4-(4-反式-氨基-环己基氧基)-3-甲氧基-苯甲腈

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(115 mg, 1 mmol)的 DMF (5 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(120 mg, 3mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 1/2 h, 然后加入 4-氟-3-甲氧基-苯甲腈(182 mg, 1.2 mmol)。加热至 60℃2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 247 (M+H)⁺。

实施例 59

(2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氟基-2-甲氧基苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液中加入 4-(4-氨基-环己基氧基)-3-甲氧基-苯甲腈(75 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS(ESI) m/z 407 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO) δ 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.95(m, 1H), 4.84(m, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.90(m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.44(m, 2H), 3.16(m, 1H), 2.28(m, 2H), 2.16 (d, 1H), 2.13(m, 6H), 1.53(m, 4H)。

实施例 60

(2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-氯吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

实施例 60A

4-反式-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-环己胺

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(230mg, 2mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(240 mg, 6 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 0.5 h, 然后加入 2,5-二氯-吡啶(356 mg, 2.4 mmol)。加热至 60℃2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS(DCI) m/z 227 (M+H)⁺。

实施例 60

(2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-氯吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液中加入 4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-环己胺(70 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 387 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.07 (d, 1H), 7.49(m, 1H); 6.63 (d, 1H), 4.93(m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.62(m, 1H), 3.63(m, 2H); 2.31-2.59(m, 6H); 2.15(m, 2H), 1.71 (m, 2H); 1.30-1.54(m, 4H)。

实施例 61

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-甲基-4-反式-(吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸酰基}吡咯烷-2-甲腈

实施例 61A

1-甲基-4-反式-(吡啶-2-基氧基)-环己胺

按照实施例 46A 的相同方法, 用 2-氯吡啶替代 3-氟吡啶制备实施例 61A。MS (CI) m/z 207 ($M+1$)⁺。

实施例 61

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-甲基-4-反式-(吡啶-2-基氧基)环己基)甘氨酸酰基}吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 46 的相同方法, 用实施例 61A 替代实施例 46A 制备实施例 61。MS (CI) m/z 367 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.38-8.30 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 5.10-4.98 (m, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.23 (AB 四重峰, 2H), 3.24 (d, 1H), 2.50-2.20 (m, 6H), 2.15-1.70 (m, 6H), 1.53 (s, 3H)。

实施例 62

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-((5-氟吡啶-3-基)氧基)环己基}甘氨酸酰基)吡咯烷-2-甲腈

实施例 62A

4-反式-(5-氟-吡啶-3-基氧基)环己胺

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(460 mg, 4 mmol)的 DMF (5 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(480 mg, 12 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 0.5 h, 然后加入 3,5-二氟-吡啶(560 mg, 4.8 mmol)。加热至 60℃2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 211 ($M+H$)⁺。

实施例 62

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-((5-氟吡啶-3-基)氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下,向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液中加入 4-(5-氟-吡啶-3-基氧基)环己胺(65 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 371 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.52 (s, 2H), 8.14 (d, 1H), 4.65(m, 1H), 4.34(m, 1H), 4.17(m, 1H), 3.35(m, 2H), 3.21(m, 1H), 2.61-2.30(m, 9H), 1.60-1.80(m, 4H)。

实施例 63

(2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-溴吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

实施例 63A

4-反式-(5-溴-吡啶-2-基氧基)-环己胺

在 0℃, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(345mg, 3mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(360 mg, 9 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 1/2 h, 然后加入 5-溴-2-氯-吡啶(700 mg, 3.6 mmol)。加热至 60℃ 2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS(DCI) m/z 271 ($M+H$)⁺。

实施例 63

(2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-溴吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温下,向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液加入 4-(5-溴-

吡啶-2-基氧基)-环己胺(84 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 430 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.19 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.37-2.47 (d, 3H), 2.20-2.36 (m, 6H), 1.60 (m, 4H)。

实施例 64

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(吡啶-3-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

实施例 64A

4-反式-(吡啶-3-基氧基)环己胺

在 0°C, 搅拌下的反-4-氨基环己醇(230 mg, 2 mmol)的 DMF (5 mL)溶液中加入含 60%NaH 的矿物油(240 mg, 6 mmol)。将反应混合物在 0°C 搅拌 1/2 h, 然后加入 3-氟-吡啶(0.21 ml, 2.4 mmol)。加热至 60°C 2 h, 在室温搅拌 12 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水 (3 次)和盐水洗涤。干燥(硫酸钠)有机层, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 193 ($M+H$)⁺。

实施例 64

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(吡啶-3-基氧基)环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1mL)溶液中加入 4-(吡啶-3-基氧基)环己胺(59 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 353 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.25 (m, 1H),

3.63 (m, 2H), 2.29-2.64 (m, 4H), 2.16 (m, 2H); 2.03 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.32 (m, 2H)。

实施例 65

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1,1,3,3-四甲基丁基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温、氮气氛围下，向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.04 g, 0.20 mmol, 实施例 8D)的乙腈(3 mL)溶液中加入 1,1,3,3-四甲基丁基胺(0.066 g, 0.406 mmol)。搅拌反应混合物两天，然后减压浓缩。残余物用快速色谱法提纯(2%MeOH/CH₂Cl₂)得到标题化合物。MS (DCI) m/z 290 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5-2.02(10H, m), 2.07-2.21 (2H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 3.03-3.5 (6Hs), 3.76(1H, d), 3.78-4.53 (2H, m), 4.53-4.55(1H, t), 5.06(1H, m), 5.1(1H, m)。

实施例 66

(2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(5-氰基-吡啶-2-基氧基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

实施例 66A

6-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-3-氰基吡啶

2-氨基-2-甲基-1-丙醇(0.5ml, 5.60 mmol)的 DMF (20 mL)溶液中加入 NaH 60% (0.67g, 16.80 mmol), 然后加入 6-氯-3-氰基吡啶(2.03g, 11.22 mmol)。将混合物加热至 70°C 2 h, 然后在室温搅拌过夜。将反应混合物溶于 H₂O, 用 EtOAc 萃取。有机相用水(3X)洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩得到浅黄色固体标题化合物。MS (DCI) m/z 235 (M+H)⁺。

实施例 66**(2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(5-氰基-吡啶-2-基氧基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈**

在室温、氮气氛围下，向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.05 g, 0.25 mmol, 实施例 8D)的乙腈(3 mL)溶液中加入 6-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-3-氰基吡啶(0.1 g, 0.508 mmol)。将反应混合物搅拌过夜，然后减压浓缩。残余物用快速色谱法提纯(2% MeOH/CH₂Cl₂)得到所需白色固体化合物。MS (DCI) m/z 352 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.01-2.04 (2H, m), 2.05 (2H, s), 2.07 (2H, s), 3.03 (1H, m), 3.04 (6H, s), 3.5-4.57 (2H, m), 4.57-4.58 (1H, m), 4.58-5.59(1H, m), 7.0-7.08 (3H, m)。

实施例 67**(2S,5R)-1-(N-(叔丁基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈**

在室温、氮气氛围下，向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.04 g, 0.203 mmol, 实施例 8D)的乙腈(3mL)溶液中加入叔丁胺(0.043 ml, 0.406 mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜。减压浓缩反应混合物。残余物用快速色谱法提纯(3% MeOH/CH₂Cl₂)得到所需淡黄色油状化合物。MS(DCI) m/z 234 (M+H)⁺。

将游离碱和 1 M HCl/乙醚在室温搅拌 2 h，然后减压浓缩。残余物用乙醚研磨得到所需白色粉末状盐酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) (主要旋转异构体) δ 5.20 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2, 13 (m, 1H), 1.33 (s, 1H)。

实施例 68**(2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(喹啉-4-基氨基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈**

按照实施例 155 的相同方法, 将 6-氯-3-氰基吡啶用 4-氯喹啉替代制备实施例 68。MS (DCI/NH₃) m/z 376 (M+H)⁺。

实施例 69

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(2-(4-氟苯基)-1,1-二甲基乙基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

在室温、氮气氛围下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.05 g, 0.25 mmol, 实施例 8D)的乙腈(3 mL)溶液中加入 1-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙基胺(0.09 g, 0.508 mmol)。搅拌反应混合物两天, 然后减压浓缩。残余物用快速色谱法提纯(1-2% MeOH/CH₂Cl₂)得到所需白色粉末状化合物。MS (DCI) m/z 328 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.01-2.04 (2H, m), 2.05 (2H, s), 2.07 (2H, s), 3.03 (1H, m), 3.04 (6H, s), 3.5-4.57 (2H, m), 4.57-4.58(1H, m), 4.58-5.59(1H, m), 7.0-7.03 (4H, m)。

实施例 70

(2S,5R)-1-(N-(1,1-二甲基丙基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温、氮气氛围下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.152 mmol, 实施例 8D)的乙腈(3 mL)溶液中加入叔戊基胺(0.027 g, 0.228 mmol)。搅拌反应混合物两天, 然后减压浓缩。残余物用快速色谱法提纯(5%MeOH/CH₂Cl₂)得到标题化合物。MS(DCI) m/z 248 (M+H)⁺。

实施例 71

(2S,5R)-1-{N-(2-(1,3-苯并噻唑-2-基氨基)-1,1-二甲基乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 155 的相同方法, 将 6-氯-3-氰基吡啶用 2-氯苯并噻唑替代制备实施例 71。MS (DCI/NH₃) m/z 382 (M+H)⁺。

实施例 74

(2S,5R)-1-(N-1-金刚烷基甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温、氮气氛围下，向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.20 mmol)的乙腈(3 mL)溶液中加入 1-金刚烷胺(0.06 g, 0.408 mmol)。搅拌反应混合物两天，然后减压浓缩。残余物用快速色谱法提纯(2% MeOH/CH₂Cl₂)得到标题化合物。MS (DCI) m/z 312 (M+H)⁺。

实施例 75

(2S,5R)-1-(N-环己基甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温、氮气氛围下，向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.035 g, 0.178 mmol, 实施例 8D)的乙腈(3 mL)溶液中加入环己胺(0.041 ml, 0.356 mmol)，在室温搅拌反应混合物过夜，然后减压浓缩。残余物用快速色谱法提纯(2-3% MeOH/CH₂Cl₂)得到所需淡黄色油状化合物。MS (DCI) m/z 260 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.5-2(10H, m), 2.13-2.31 (2H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 3.76(1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55(1H, t), 4.9(1H, m), 5.05(1H, m)。

实施例 76

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-(甲氧基甲基)环戊基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

实施例 76A

(1-羟基甲基-环戊基)-氨基甲酸苄基酯

在室温下，向搅拌下的 1-氨基-1-环戊烷甲醇(1.15 g, 10 mmol)和 NaHCO₃ (0.84 g, 10mmol)的丙酮(14 mL)/水(14ml)溶液中加入 N-(苄氧基羰氧基)琥珀酰亚胺(2.5 g, 10 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h，减压浓缩，快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题

化合物。MS (DCI) m/z 250 ($M+H$)⁺。

实施例 76B

(1-甲氧基甲基-环戊基)-氨基甲酸苄基酯

用注射器向(1-羟基甲基-环戊基)-氨基甲酸苄基酯(250 mg, 1 mmol)和 48% HBF₄ 水溶液(0.13 ml, 1 mmol)/二氯甲烷(4 mL)的冷溶液(0℃)加入 TMSCHN₂ (2N 己烷溶液, 2 mL, 4 mmol)。在 0℃ 搅拌所得混合物 1/2 h, 然后加入水(10 mL)。将水溶液混合物用 CH₂Cl₂ (2 X 50 mL)萃取, 合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用色谱法提纯(30% 乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (DCI) m/e 264 ($M+H$)⁺。

实施例 76C

1-甲氧基甲基-环戊胺

(1-甲氧基甲基-环戊基)-氨基甲酸苄基酯(150 mg, 0.57 mmol)的 MeOH (5 mL)溶液中加入 HCO₂NH₄ (216 mg, 3.42 mmol), 然后加入 Pd/C (10%, 6 mg, 0.057 mmol)。将所得混合物加热至 70℃ 2 h。过滤反应混合物, 浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/e 130 ($M+H$)⁺。

实施例 76

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-(甲氧基甲基)环戊基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.018 g, 0.09 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液中加入 1-甲氧基甲基-环戊胺(17 mg, 0.13 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3% 甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 290 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 4.84 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.43 (d, 1H), 2.30-2.48 (m, 4H), 1.72-1.96 (m, 8H)。

实施例 77

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-四氢-2H-吡喃-4-基甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 46 的相同方法,用四氢-吡喃-4-基胺替代实施例 46A 制备实施例 77。MS (CI) m/z 262($M+1$)⁺。

实施例 78

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-((2S)-2-羟基环戊基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

在室温下,向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.040 g, 0.20 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1 mL)溶液中加入反-2-氨基环戊醇盐酸盐(56 mg, 0.41 mmol)和三乙胺(0.14 mL, 1.02 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h,减压浓缩,快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 262 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (MeOH) 4.79 (m, 1H), 4.17-4.40 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.48 (m, 4H); 2.00-2.30 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.66 (2H, m)。

实施例 79

(2S,5R)-1-(N-环戊基甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温、氮气氛围下,向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.04 g, 0.203 mmol, 实施例 8D)的乙腈(3 mL)溶液中加入环戊胺(0.04 mL, 0.406 mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜,然后减压浓缩。残余物用快速色谱法提纯(3% MeOH/CH₂Cl₂)得到所需淡黄色油状化合物。MS (DCI) m/z 246 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.5-2 (8H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 3.78(1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55(1H, t), 5.01(1H, m), 5.05(1H, m)。

实施例 80

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-(羟基甲基)环戊基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲

腈

在室温下,向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.030 g, 0.15 mmol, 实施例 8D)的乙腈(1mL)溶液中加入 1-氨基-1-环戊烷甲醇(35 mg, 0.31 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h,减压浓缩,快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 276 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO) δ 4.99(m, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.28(m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.51(m, 2H), 2.27(m, 2H), 2.14(m, 1H), 1.75(m, 6H), 1.55 (m, 2H)。

实施例 84

(2S,5S)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

实施例 84A

5-甲基-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-乙酯

按照实施例 6,用甲基溴化镁替代乙基溴化镁制备(5S)-5-甲基-L-脯氨酸乙酯的三氟醋酸盐。将(5S)-5-甲基-L-脯氨酸乙酯三氟醋酸盐(18.08 mmol)、三乙胺(36.16 mmol)和 DMAP(0.906 mmol)在 40 mL 二氯甲烷中混合,然后冷却至 0℃。加入 Boc₂O (19.89 mmol),将混合物搅拌过夜。然后将混合物用二氯甲烷稀释,依次用 1N HCl、饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤。有机层用硫酸钠干燥,然后浓缩。粗产物用色谱法提纯(硅胶, 50%, 然后 75-80% EtOAc/己烷)得到所需标题化合物。MS (CI) m/z +258 ($M+H$)⁺。(α)_D²⁰=-35.9 (c 1.45, MeOH)。

实施例 84B

(2S,5S)-5-甲基-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯

实施例 84A(3.69 g, 14.34 mmol)的 15 mL EtOH 溶液用 14.3 mL 1.7N LiOH 溶液在室温处理。在 4 h 后,浓缩混合物,用 1N HCl 酸化,然后用 EtOAc(3X)萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥,然后浓缩得到粗制酸。MS (ESI) m/z 228 ($M-H$)⁻。

实施例 84C

(2S,5S)-2-氨基甲酰基-5-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

将实施例 84B (2.055g, 8.96 mmol)和 Et_3N (2.24 mL, 1.8 eq.)在 15 mL THF 中混合, 然后冷却至 0°C 。加入氯甲酸异丁酯(1.51 mL, 1.3 eq.)。在搅拌 35 min 后, 加入 0.5 M NH_3 的二噁烷溶液(35.8 mL, 2 eq.)。在 0°C 搅拌 3 h 后, 将混合物升至室温, 搅拌过夜。蒸发挥发分, 加入 1N HCl。混合物用 EtOAc(3X)萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 然后浓缩。粗产物用色谱法提纯(硅胶, 50%, 然后 75-80% EtOAc/己烷)得到所需酰胺。MS (ESI) m/z 229 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 84D

(2S,5S)-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐

将实施例 84C (2.03 g, 8.89 mmol)的 4 mL 二氯甲烷溶液用 6 mL TFA 在室温处理。在搅拌 5 h 后, 加入甲苯共沸除去所有挥发分得到粗制胺。MS (CI) m/z 129 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 84E

((1S)-2-((2S,5S)-2-氨基甲酰基-5-甲基-吡咯烷-1-基)-1-环戊基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯

将实施例 84D (296 mg, 0.66 mmol)、L-叔丁氧基羰基氨基-环戊基-乙酸二环己胺盐(308 mg, 0.726 mmol)和 TBTU (275 mg, 0.858 mmol)在 2.5 mL DMF 中混合。然后加入 0.275 mL NEt_3 (1.98 mmol)。再次加入约 0.1 mL NEt_3 直到混合物 pH 达到 6-7 (湿 pH 试纸)。搅拌混合物 10 h, 然后用反相 HPLC 提纯得到所需酰胺(195 mg, 84%)。 (ESI) m/z 354 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 84E

((1S)-2-((2S,5S)-2-氨基-5-甲基-吡咯烷-1-基)-1-环戊基-2-氧代-乙基)- 氨基甲酸叔丁酯

按照实施例 6G 的类似方法, 将以上酰胺脱水得到所需腈。MS (ESI) m/z 336 ($M+H$)⁺。

实施例 84

(2S,5S)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 6 的类似方法脱去 Boc 基团得到标题化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 1.37 (d, $J=6.75$ Hz, 3 H) 1.43 (m, 2 H) 1.6-1.8 (m, 6 H) 1.90(m, 1 H) 2.13 (ddd, $J=12.12, 7.36, 4.76$ Hz, 1 H) 2.39 (m, 4 H) 4.11 (d, $J=8.29$ Hz, 1 H) 4.40(m, 1 H) 4.78 (t, $J=8.44$ Hz, 1 H) ppm。MS (ESI) m/z 236 ($M+H$)⁺。

实施例 85

(2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈

实施例 85A

(2S,5R)-5-丙炔基-吡咯烷-1,2-二甲酸二甲酯

用滴液漏斗, 在 30 min 内向(2S)-5-甲氧基吡咯烷-1,2-二甲酸二甲酯(10 g, 46.08 mmol, 实施例 1B)和三甲基甲硅烷基丙炔(14.24 ml, 92.16 mmol, 2.0 eq)的二氯甲烷(180 mL)冷(-45℃)溶液中滴加氯化锡(IV)溶液(1 M 二氯甲烷溶液, 60.0 mL, 60.0 mmol, 1.3 eq)。深黄色溶液中一次性加入固体三氯化铝(8.58 g, 64.52 mmol, 1.4 eq)。让所得混合物升至室温, 在室温搅拌 48 h。将反应混合物用饱和 NH_4OH 水溶液(100 mL)在冰冷却下小心猝灭。形成白色沉淀, 过滤除去。浓缩后获得粗产物。残余物用 Biotage 40 M 快速色谱提纯(用 70%己烷/30%乙酸乙酯洗脱)得到标题化合物。MS(DCI/ NH_3) m/e 226 ($M+H$)⁺。

实施例 85B

(5R)-5-丙炔基-L-脯氨酸甲酯

将(2S,5R)-5-丙炔基-吡咯烷-1,2-二甲酸二甲酯(4.25 g, 18.90 mmol)和碘代三甲基硅烷(3.23 mL, 22.7 mmol, 实施例 85A)的氯仿(60 mL)溶液加热至 65°C 3 h, 冷却至室温, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(35%乙酸乙酯/65%己烷)得到标题化合物。MS(DCI/NH₃) m/e 168 (M+H)⁺。

实施例 85C

N-(叔丁氧基羰基)-环戊基-L-甘氨酸基-(5R)-5-丙炔基-L-脯氨酸甲酯

在室温下, 向(5R)-5-丙炔基-L-脯氨酸甲酯(334 mg, 2mmol)、二甲基氨基吡啶(244 mg, 2 mmol)、N-甲基吗啉(0.33 mL, 3 mmol)和 Boc-环戊基-L-甘氨酸.二环己胺(1.02 g, 2.4 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(383 g, 2.4 mmol)。在室温搅拌所得混合物 16 h, 在乙酸乙酯(100 mL)和 1M HCl(20mL)间分配。水层用乙酸乙酯(100 mL)进一步萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩。残余物用色谱法提纯(70%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物(67%)。MS (ESI) m/e 393 (M+H)⁺。

实施例 85D

N-(叔丁氧基羰基)-环戊基-L-甘氨酸基-(5R)-5-丙炔基-L-脯氨酸

在室温下, 向 N-(叔丁氧基羰基)-环戊基-L-甘氨酸基-(5R)-5-丙炔基-L-脯氨酸甲酯(1.34 g, 3.42 mmol)的 THF(10 mL)/水(5 mL)溶液中加入氢氧化锂(358 mg, 7.52mmol)。将所得混合物在室温搅拌 6 h。将反应物用 1M HCl 溶液稀释, 水溶液混合物用乙酸乙酯(3 X 10 mL)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩得到标题化合物。MS (ESI) m/e 379 (M+H)⁺。

实施例 85E**N-(叔丁氧基羰基)-环戊基-L-甘氨酸基-(5R)-5-丙炔基-L-脯氨酸**

N-(叔丁氧基羰基)-环戊基-L-甘氨酸基-(5R)-5-丙炔基-L-脯氨酸(3.42 mmol)和 N-甲基吗啉(0.44 mL, 3.94 mmol)的 THF (15 mL)冷(0 °C)溶液中加入氯甲酸异丁酯(0.56 mL, 4.26 mmol)。在 0 °C 搅拌所得浑浊白色混合物 30 min。然后加入氨溶液(0.5 M 二噁烷溶液, 19.7 mL, 9.84 mmol)。让溶液升至室温, 搅拌 16 h。反应混合物中加入 1 M HCl(50 mL)稀释, 用乙酸乙酯(3 X 100 mL)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 然后浓缩得到粗制化合物。残余物用色谱法提纯(95%CH₂Cl₂/MeOH)得到标题化合物。MS (ESI) m/e 378 (M+H)⁺。

实施例 85F**N-(叔丁氧基羰基)-环戊基-L-甘氨酸基-(5R)-5-丙炔基-L-吡咯烷-2-甲腈**

用注射器向 N-(叔丁氧基羰基)-环戊基-L-甘氨酸基-(5R)-5-丙炔基-L-脯氨酸(280 mg, 0.743 mmol)和咪唑(51 mg, 0.743 mmol)的吡啶(6 mL)冷溶液(-35 °C)中加入 POCl₃ (0.14 mL, 1.49 mmol)。搅拌所得混合物, 温度保持在-20 °C 以下 1 h, 然后加入 1M HCl(10 mL)。水溶液混合物用乙酸乙酯(3 X 50 mL)萃取, 合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 色谱法提纯(30%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/e 348 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.15 (t, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.53 (ddd, 1H), 2.50 (d, 1H), 2.50-2.28(m, 4H), 1.75-1.57(m, 3H)。

实施例 85**(2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环戊基乙酰基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈**

N-(叔丁氧基羰基)-环戊基-L-甘氨酸基-(5R)-5-丙炔基-L-吡咯烷-2-甲腈(490 mg)的乙醚(1 mL)溶液中加入 4M HCl 的二噁烷溶液

(8mL)。将所得混合物在室温搅拌 2 h, 减压除去溶剂。白色固体用乙醚研磨得到标题化合物。MS (ESI) m/e 260 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO) δ ppm 5.16(m, 1H), 4.73(m, 1H), 4.04(m, 1H), 3.42(m, 1H), 2.03-2.47(m, 4H), 1.85 (d, 3H), 1.39-1.70(8H, m)。

实施例 86

(2S,5R)-5-丙-1-炔基-1-(N-{4-(4-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-丙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.030 g, 0.15 mmol, 实施例 88D)的乙腈(1 mL)溶液中加入 4-(4-三氟甲基-苯氧基)-环己胺(79 mg, 0.31 mmol, 实施例 55A)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇:二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 434 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO) δ ppm 7.63 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.86(m, 1H), 4.20-4.41(m, 2H), 3.94(m, 1H), 2.09-2.43(m, 8H), 1.88 (d, 3H), 1.41-1.65(m, 4H)。

实施例 87

(2S,5R)-1-{N-(1-(羟基甲基)环戊基)甘氨酸基}-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 向搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-丙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.03 g, 0.14 mmol, 实施例 88D)的乙腈(1 mL)溶液中加入 1-氨基-1-环戊烷甲醇(35 mg, 0.28 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇/97%二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 290 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (DMSO) δ ppm 4.86(m, 1H), 4.16(m, 1H), 3.52(m, 2H), 3.44(m, 2H), 2.06-2.39(m, 4H), 1.96(m, 2H), 1.86 (d, 3H), 1.75(m, 6H), 1.56(m, 2H)。

实施例 88

(2S,5R)-1-(N-环戊基甘氨酸基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈

实施例 88A

(5R)-1-(氯乙酰基)-5-丙炔基-L-脯氨酸甲酯

在 0℃, 向搅拌下的(5R)-5-丙炔基)-L-脯氨酸甲酯(1.5 g, 8.98 mmol, 实施例 85B)和三乙胺(1.87 mL, 13.47 mmol)的无水四氢呋喃(20 mL)溶液逐量加入氯乙酰氯(0.86 mL, 10.78 mmol)。在室温搅拌 2 h 后, 过滤混合物。固体滤饼用 THF 洗涤, 合并滤液和洗涤液, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物溶于甲苯, 减压浓缩至干得到标题化合物。MS (DCI) m/z 244 ($M+H$)⁺。

实施例 88B

(5R)-1-(氯乙酰基)-5-丙炔基-L-脯氨酸

在室温下, 向搅拌下的 (5R)-1-(氯乙酰基)-5-丙炔基)-L-脯氨酸甲酯(1.26 g, 5.19 mmol)的 THF (12 mL)和 H₂O(6 mL)溶液加入 LiOH·H₂O (326 mg, 7.78 mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜, 减压浓缩。滴加 1M HCl 将反应混合物酸化至 pH~3。溶液用乙酸乙酯(3X)萃取。合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物。MS (DCI) m/z 230 ($M+H$)⁺。

实施例 88C

(5R)-1-(氯乙酰基)-5-丙炔基-L-脯氨酸酰氯

在-15℃、氮气氛下, 搅拌下的(5R)-1-(氯乙酰基)-5-丙炔基-L-脯氨酸(1.10 g, 4.8 mmol)的二氯甲烷(24 mL)溶液中加入 4-甲基吗啉(0.64 mL, 5.76 mmol), 然后在 10 min 内加入氯甲酸异丁酯(0.81 mL, 6.24 mmol)。形成白色沉淀。将反应混合物在-15℃、氮气氛下搅拌 30 min, 加入 NH₃ 的二噁烷溶液(0.5 M, 29 mL, 14.4 mmol)。将反应混合物在-15℃搅拌 30 min, 升至室温, 在该温度搅拌 16 h。将反

应混合物用 1M HCl 稀释至~pH 4, 用乙酸乙酯(3X)萃取。合并萃取液, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。用快速色谱法提纯(60-75%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (DCI) m/z 229 (M+H)⁺。

实施例 88D

(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-丙炔基吡咯烷-2-甲腈

在-35℃、氮气氛围下, 搅拌下的(5R)-1-(氯乙酰基)-5-丙炔基-L-脯氨酸(0.28 g, 1.23 mmol)和咪唑(0.084 g, 1.23 mmol)的无水吡啶(6 mL)溶液中滴加 POCl₃ (0.23 mL, 2.46 mmol)。将反应混合物在-35℃ 至-15℃间搅拌 1 h, 蒸发。残余物用二氯甲烷稀释, 用 H₂O (2X)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 减压浓缩。快速色谱法提纯(10%乙酸乙酯/己烷)得到标题化合物。MS (DCI) m/z 211 (M+H)⁺。

实施例 88

(2S,5R)-1-(N-环戊基甘氨酸基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温下, 搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-丙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.018 g, 0.086 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中加入环戊胺(0.017 mL, 0.17 mmol)。在室温搅拌反应混合物 18 h, 减压浓缩, 快速色谱法提纯(3%甲醇/97%二氯甲烷)得到标题化合物。MS (ESI) m/z 260 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO) δ ppm 4.89(m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.07-4.13(m, 2H), 3.52(m, 1H), 2.05-2.42(m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.87 (d, 3H), 1.70(m, 4H), 1.52(m, 2H)。

实施例 91

(2S,5S)-1-(N-环戊基甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

实施例 91A

(2S,5S)-1-(2-氯-乙酰基)-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺

将(2S,5S)-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(2.0 g, 8.2 mmol,

实施例 84D)和三乙胺(1.9 mL, 24.6 mmol)溶于二氯甲烷(6mL), 将混合物冷却至 0℃。用注射器缓慢加入氯乙酰氯(0.39 mL, 9.0 mmol)。在 2 h 后, 加入饱和 NaHCO₃, 混合物用 EtOAc(3X)萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 浓缩, 快速色谱法提纯(10% MeOH/EtOAc)得到标题化合物。MS (DCI) m/z 205 (M+H)⁺。

实施例 91B

(2S,5S)-1-(2-氯-乙酰基)-5-甲基-吡咯烷-2-甲腈

将(2S,5S)-1-(2-氯-乙酰基)-5-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺(0.25 g, 1.2 mmol)和咪唑(85 mg, 1.25 mmol)在吡啶(5 mL)中混合。将混合物冷却至-35℃, 缓慢加入 POCl₃ (0.18 mL, 1.8 mmol)。将混合物在-35℃搅拌 1 h。加入饱和氯化铵(20mL), 混合物用 EtOAc(3x)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将油状物用快速色谱法提纯(己烷:EtOAc, 2:1)得到标题化合物。MS (DCI) m/z 187 (M+H)⁺。

实施例 91

(2S,5S)-1-(N-环戊基甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

将(2S,5S)-1-(2-氯-乙酰基)-5-甲基-吡咯烷-2-甲腈(50 mg, 0.30 mmol)和环戊胺(0.059 mL, 0.6 mmol)溶于乙腈(2 mL), 搅拌过夜。产物用反相 HPLC 提纯(用 0%-70%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液洗脱)。¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.36 (d, J=6.44 Hz, 3 H), 1.68(m, 5 H), 1.85(m, 3 H), 2.16(m, 3 H), 2.38(m, 3 H), 3.60(m, 1 H), 4.20(m, 1 H), 4.77(m, 1 H)。MS (ESI) m/z 236 (M+H)⁺。

实施例 92

(2S,5S)-4,4-二氟-5-甲基-1-L-缬氨酸基吡咯烷-2-甲腈

按照用于(2S,5S)-4,4-二氟-1-L-亮氨酸基-5-甲基吡咯烷-2-甲腈的 5 个相同步骤(实施例 95H-实施例 95L), 此化合物用 51 mg (0.23

mmol) (S)-N-叔丁氧基羰基缬氨酸和 50 mg (0.23 mmol) (2,5-顺式)4,4-二氟-5-甲基-吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐(实施例 95 g)制备得到无色泡沫状标题化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) (旋转异构体的混合物, 仅主要旋转异构体) δ ppm 0.99(m, 6 H) 1.37(m, 3 H) 2.11(m, 1 H) 2.96(m, 1 H) 3.09(m, 1 H) 4.09 (bs, 1 H) 4.65(m, 1 H) 5.06 (t, J=8.6 Hz, 1 H) 8.31 (bs, 3 H) MS(ESI) m/z = 246 (M+H)⁺。

实施例 94

(2S,5S)-1-{N-(1-(羟基甲基)环戊基)甘氨酸基}-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

使用实施例 91 的条件, 用 1-氨基-1-环戊烷甲醇替代环戊胺制备标题化合物。¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.38 (d, J=6.44 Hz, 3 H), 1.80(m, 8 H), 2.32(m, 2 H), 3.29(m, 4 H), 3.62 (s, 2 H), 3.96(m, 1 H), 4.20(m, 1 H), 4.77(m, 1 H)。MS (ESI) m/z 266 (M+H)⁺。

实施例 95

(2S,5S)-4,4-二氟-1-L-亮氨酸基-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

实施例 95A

延胡索酸二苄基酯

13.92 g (120 mmol)延胡索酸中加入 250 mL 甲苯和 41.8 mL (240 mmol) N,N-二乙基异丙基胺。搅拌混合物直到只剩下少量固体, 然后加入 28.5 mL (240 mmol)苄基溴。在 80℃搅拌反应物 5 h, 然后将其冷却, 用水(1 x 50 mL)、1M HCl_(aq) (2 x 50mL)、饱和 NaHCO_{3(aq)} 和盐水(1 x 50 mL)萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩为固体。将固体用 75 mL 己烷重结晶得到无色晶体标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.24 (s, 4 H) 6.86 (s, 2 H) 7.38 (m, 10 H)。

实施例 95B

(R)-N-叔丁氧基羰基丙氨酸苄基酯

11.19 g (59.1 mmol) (R)-N-叔丁氧基羰基丙氨酸的 70 mL N,N-

二甲基甲酰胺溶液中加入 6.7 g (48.5 mmol) K_2CO_3 , 6.9 mL (58.0 mmol) 苄基溴。将反应物在 80°C 搅拌 40 min, 然后倾入 350 mL H_2O 中。水溶液混合物用乙醚(3 x 50mL)萃取, 然后合并的乙醚层再用 H_2O (2 x 50 mL)和盐水(1 x 50 mL)萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后真空浓缩得到无色油状标题化合物。MS (ESI) $m/z = 280 (M+H)^+$, 297 $(M+NH_4)^+$, 302 $(M+Na)^+$: 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.25 (d, $J=7.5$ Hz, 3 H) 1.37 (s, 9 H) 4.06(m, 1 H) 5.07 (d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 5.15 (d, $J=12.5$ Hz, 1 H) 7.34(m, 6 H)。

实施例 95C

5-甲基-4-氧代-吡咯烷-1,2,3-三甲酸 2,3-二苄基酯 1-叔丁酯

5.59 g (20.0 mmol) (R)-N-叔丁氧基羰基丙氨酸苄基酯和 5.92 g (20.0 mmol)延胡索酸二苄基酯的 60 mL 甲苯溶液中加入 1.60 g (40 mmol)含 60% NaH 的矿物油。将反应物在室温、氮气氛下搅拌 24 h, 然后用 300mL 乙醚稀释。溶液用 1M $HCl_{(aq)}$ (1 x 50 mL)、饱和 $NaHCO_{3(aq)}$ (3 x 50 mL)和盐水(1 x 50 mL)萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩得到油状标题化合物。

实施例 95D

5-甲基-4-氧代-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯

600 mg 10% Pd-C/25 mL 2-丙醇悬浮液中加入 8.9 g 粗制的 5-甲基-4-氧代-吡咯烷-1,2,3-三甲酸 2,3-二苄基酯 1-叔丁酯的 100 mL 2-丙醇溶液。将反应物在 60 psi 氢气氛下振荡 1.5 h, 然后过滤, 浓缩为油状物。将其溶于 20 mL 2M $NaOH_{(aq)}$, 用乙醚(3 x 15 mL)萃取以除去前面步骤引入的矿物油。将乙醚层放置在一边, 水层用冰浴冷却, 然后用 10 mL 6M $HCl_{(aq)}$ 酸化。悬浮液用乙醚(3 x 15 mL)萃取, 乙醚层用盐水(1 x 15 mL)萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩为油状物。

实施例 95E

5-甲基-4-氧代-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯

3.0 g 粗制的 5-甲基-4-氧代-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯的 25 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中加入 1.2 g (8.7 mmol) K_2CO_3 和 1.2 mL (19.3 mmol) 甲基碘。在 80℃ 搅拌混合物 20 min, 冷却至室温, 然后用 125 mL 0.2M $HCl_{(aq)}$ 稀释。用乙醚(3 x 20mL)萃取, 合并的乙醚层用水(1 x 20 mL)和盐水(1 x 20 mL)萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩为油状物。产物用硅胶色谱法提纯, 用 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱得到 2,5-顺式异构体。洗脱的 2,5-反式-异构体比所需顺式异构体略快。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.30 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.40(m, 9 H) 2.59(dd, $J=19.2, 3.2$ Hz, 1 H) 3.12(dd, $J=18.3, 11.2$ Hz, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 3.92 (q, $J=6.8$ Hz, 1 H) 4.63(dd, $J=10.7, 3.6$ Hz, 1 H), 测得的 NOE 在 H-2 和 H-5 之间, 没有看到相应的反式异构体; MS (ESI) $m/z = 256 (M-H)^+$ 。

实施例 95F

(2,5-顺式) 4,4-二氟-5-甲基-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯

在 -78℃, 710 mg (2.76 mmol) (2,5-顺式)-5-甲基-4-氧代-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯的 10 mL 二氯甲烷溶液中加入 800 μ L (6.05 mmol) 三氟化二乙基氨基硫(DAST)。将反应物置于氮气氛下, 升至室温, 搅拌 18 h。反应混合物中缓慢加入 20 mL 冰冷的饱和 $NaHCO_{3(aq)}$ 猝灭过量 DAST。将两相混合物剧烈搅拌 10 min, 分离各层。水层用 CH_2Cl_2 (1 x 10 mL)萃取, 合并的有机层再次用盐水(1 x 10 mL)萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩为油状物。产物通过硅胶色谱法(75 mL 硅胶)提纯, 用 10% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 然后在收集初馏物后, 步进至 20% 乙酸乙酯/己烷, 得到标题化合物。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35 (dd, $J=6.78, 3.05$ Hz, 3 H) 1.49 (s, 9 H) 2.37 (m, 1 H) 2.65 (m, 1 H) 3.76 (m, 3 H) 4.09 (bs, 1 H) 4.36 (bs,

1H); MS(ESI) $m/z = 280 (M+H)^+$, $297 (M+NH_4)^+$, $302 (M+Na)^+$.

实施例 95G

(2,5-顺式) 4,4-二氟-5-甲基-吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐

363 mg (1.30 mmol) 2,5 顺式-二氟-5-甲基-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯中加入 3 mL 4M HCl 的二噁烷溶液。将溶液在室温搅拌 2 h, 然后真空浓缩得到白色固体标题化合物。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34(dd, $J=7.0, 1.5$ Hz, 3 H) 2.72 (m, 1 H) 2.91 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.93 (m, 1 H) 4.76 (t, $J=9.3$ Hz, 1 H) 10.49 (bs, 2 H); MS (ESI) $m/z = 180 (M+H)^+$.

实施例 95H

1-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基)-(2,5-顺式)-4,4-二氟-5-甲基-吡咯烷-2-甲酸甲酯

58 mg (0.23 mmol) N-(叔丁氧基羰基)-S-亮氨酸和 100 mg (二甲基氨基-((1,2,3)三唑并(4,5-b)吡啶-3-基氧基)-亚甲基)-二甲基-六氟磷酸铵(HATU)中加入 1mL N,N-二甲基甲酰胺, 然后加入 90 μ L (0.52 mmol) N,N-二异丙基乙胺。搅拌混合物 1 min, 然后加入另一个装有 50 mg (0.23 mmol) (2,5-顺式) 4,4-二氟-5-甲基-吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐的烧瓶中。在 2 h 后, 反应物用 5 mL H_2O 稀释, 用乙醚(3 x 5 mL)萃取。合并的乙醚层再次用 1M $HCl_{(aq)}$ 、饱和 $NaHCO_{3(aq)}$ 和盐水(1 x 5 mL)萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩为油状物。产物用硅胶色谱法提纯(用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱)得到无色泡沫状标题化合物。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.88(m, 6 H) 1.31(m, 3 H) 1.36 (s, 9 H) 1.55(m, 3 H) 2.50(m, 1 H) 2.82(m, 1 H) 3.64(m, 3 H) 4.18(m, 1 H) 4.44 (t, $J=9.0$ Hz, 1 H) 4.71(m, 1 H) 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H); MS (ESI) $m/z = 393 (M+H)^+$, $410 (M+NH_4)^+$, $415 (M+Na)^+$.

实施例 95I**1-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基)-(2,5-顺式)-4,4-二氟-5-甲基-吡咯烷-2-甲酸**

69 mg (0.18 mmol) 1-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基)-(2,5-顺式)-4,4-二氟-5-甲基-吡咯烷-2-甲酸甲酯的 2 mL 乙醇溶液中加入 0.4 mL (0.8 mmol) 2M KOH_(aq.)。在室温搅拌反应物 1.5 h, 然后真空浓缩。将残余物溶于 5 mL H₂O, 用 2mL 1M HCl_(aq.)酸化, 然后将悬浮液用乙醚(3 x 5 mL)萃取。合并的乙醚层再次用盐水(1 x 5 mL)萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩得到无色泡沫状标题化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.88(m, 6 H) 1.31(m, 3 H) 1.37(m, 9 H) 1.57(m, 3 H) 2.48(m, 1 H) 2.81(m, 1 H) 4.18(m, 1 H) 4.33 (t, J=9.2 Hz, 1 H) 4.72(m, 1 H) 7.30 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 12.80 (bs, 1H); MS (ESI) m/z = 377 (M-H)⁺。

实施例 95J**(1-(S)((2,5-顺式)-5-氨基甲酰基-3,3-二氟-2-甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯**

60 mg (0.159 mmol) 1-((S)-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-戊酰基)-(2,5-顺式)-4,4-二氟-5-甲基-吡咯烷-2-甲酸的 1mL 四氢呋喃溶液中加入 24 μL (0.22 mmol) N-甲基吗啉, 然后加入 24 μL (0.19 mmol) 氯甲酸异丁酯。在室温搅拌混合物 1.5 h, 然后加入 0.3 mL 15M NH₄OH。在 3.5 h 后, 真空浓缩反应物。将残余物溶于 10 mL 乙酸乙酯, 用 H₂O(1 x 3 mL)、1M HCl (1 x 3 mL)、饱和 NaHCO_{3(aq.)} (1 x 3 mL)和盐水(1 x 3 mL)萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到无色泡沫状标题化合物。TLC(75%乙酸乙酯/己烷)用茚三酮染色。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.88(m, 6 H) 1.30(m, 3 H) 1.36 (s, 9 H) 1.55(m, 3 H) 2.31 (m, 1 H) 2.64(m, 1 H) 4.13(m, 1 H) 4.37 (t, J=9.0 Hz, 1 H) 4.64 (m, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.27(d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.38

(s, 1 H); MS (ESI) $m/z = 378 (M+H)^+$, $395 (M+NH_4)^+$, $400 (M+Na)^+$.

实施例 95K

(1-(S)-((2,5-顺式)-5-氰基-3,3-二氟-2-甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯

58 mg (0.15 mmol) (1-(S)-((2,5-顺式)-5-氨基甲酰基-3,3-二氟-2-甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯中加入 1 mL 吡啶, 然后加入 11 mg (0.16 mmol) 咪唑。在咪唑溶解后, 反应物用冰浴冷却, 加入 30 mL (0.32 mmol) 三氯氧化磷。将反应物搅拌 2 h, 然后真空浓缩。将残余物溶于 10 mL 乙酸乙酯, 用 1M $HCl_{(aq.)}$ (2 x 5 mL)、饱和 $NaHCO_3$ (1 x 5 mL) 和盐水 (1 x 5 mL) 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩为泡沫状物。产物用硅胶色谱法提纯(用 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱)得到无色泡沫状标题化合物。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) (旋转异构体的混合物, 仅主要旋转异构体) δ ppm 0.90 (m, 6 H) 1.28 (m, 1 H) 1.40 (m, 12 H) 1.61 (m, 2 H) 2.99 (m, 2 H) 4.16 (m, 1 H) 4.77 (m, 1 H) 4.92 (m, 1 H) 7.43 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); MS (ESI) $m/z = 360 (M+H)^+$, $377 (M+NH_4)^+$, $382 (M+Na)^+$.

实施例 95

(2S,5S)-4,4-二氟-1-L-亮氨酰基-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

34 mg (0.095 mmol) (1-(S)-((2,5-顺式)-5-氰基-3,3-二氟-2-甲基-吡咯烷-1-羰基)-3-甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯中加入 0.5 mL 三氟乙酸。让溶液在室温静置 10 min, 然后真空浓缩得到无色泡沫状标题化合物。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) (旋转异构体的混合物, 仅主要旋转异构体) δ ppm 0.95 (m, 6 H) 1.35 (m, 3 H) 1.72 (m, 2 H) 3.07 (m, 2 H) 4.28 (m, 2 H) 4.76 (m, 1 H) 5.03 (t, $J=8.65$ Hz, 1 H) 8.31 (s, 3H); MS (ESI) $m/z = 260 (M+H)^+$.

实施例 96

(2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-5-乙烯基吡咯烷-2-甲腈

实施例 96A

(2S,5R)-1-((2S)-2-叔丁氧基羰基氨基-2-环己基-乙酰基)-5-三甲基硅烷基乙炔基-吡咯烷-2-甲酸甲酯

在室温、氮气氛下，搅拌下的(5R)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-L-脯氨酸甲酯(2 g, 8.87 mmol, 实施例 1E)的二氯甲烷(50 mL)溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶(1.08 g, 8.87 mmol)、4-甲基吗啉(1.46mL, 13.31 mmol)、1-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.04 g, 10.65 mmol)和 Boc-Gly(环己基).OH (2.7 g, 10.65 mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，用 1M HCl 洗涤。水层用乙酸乙酯(2X)进一步萃取。合并的乙酸乙酯层用硫酸钠干燥，蒸发。快速色谱法提纯(30%EtOAc/己烷)得到所需白色粉末状化合物。MS (DCI) m/z 465 (M+H)⁺。

实施例 96B

(2S,5R)-1-((2S)-2-叔丁氧基羰基氨基-2-环己基-乙酰基)-5-乙炔基-吡咯烷-2-甲酸

在室温下，搅拌下的 96A (4.3 g, 9.25 mmol)的 MeOH (30mL)和 H₂O(30 mL)溶液中加入 LiOH·H₂O (0.58 g, 13.88 mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜，然后蒸发。残余物中加入水，混合物用 Et₂O(2X)萃取。滴加 4%KHSO₄将水层酸化至 pH~4。澄清溶液用 EtOAc(3X)萃取。合并的 EtOAc 层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，蒸发得到所需白色固体化合物。MS (DCI) m/z 379 (M+H)⁺。

实施例 96C

((2S)-2-((2S,5R)-2-氨基甲酰基-5-乙炔基-吡咯烷-1-基)-1-环己基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯

在-15℃、氮气氛下，搅拌下的实施例 96B 化合物(3.07 g, 8.11 mmol)的 THF (60 mL)溶液中加入 4-甲基吗啉(1.07mL, 9.73mmol)，然后在 2 min 内加入氯甲酸异丁酯(1.2 mL, 8.92 mmol)。形成白色沉淀。将反应混合物在-15℃、氮气氛下搅拌 30 min，加入 NH₃ 的二噁烷溶液(81.10 mL, 40.55 mmol)。将反应混合物用 4%KHSO₄ 猝灭至 ~pH 4，用 EtOAc(3X)萃取。合并有机萃取液，用盐水洗涤，干燥 (Na₂SO₄)，蒸发。用快速色谱法提纯(5%MeOH/CH₂Cl₂)得到所需化合物。MS (DCI) m/z 378 (M+H)⁺。

实施例 96D

((2S)-2-((2S,5R)-2-氰基-5-乙炔基-吡咯烷-1-基)-1-环己基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯

在-35℃、氮气氛下，搅拌下的实施例 96E(1 g, 2.46 mmol)和咪唑(0.18g, 2.64 mmol)的无水吡啶溶液中滴加 POCl₃。将反应混合物在-35 至-20℃间搅拌 2 h，然后让其升至室温。浓缩反应混合物，加入 CH₂Cl₂，过滤除去白色固体，浓缩滤液。纯化(30%EtOAc/己烷)白色固体得到所需泡沫状化合物。MS (DCI) m/z 360 (M+H)⁺。

实施例 96E

((2S)-2-((2S,5R)-2-氰基-5-乙烯基-吡咯烷-1-基)-1-环己基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯

将((2S)-2-((2S,5R)-2-氰基-5-乙炔基-吡咯烷-1-基)-1-环己基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(0.2g, 0.53 mmol)和喹啉(0.22 ml)的 EtOAc (20 ml)溶液中用 5%Pd/BaSO₄(80 mg)催化剂在氢(20 psi)气氛下搅拌。将混合物在室温搅拌 7 min。将混合物用 EtOAc 稀释，用

1.0 M HCl 洗涤。有机层用硫酸钠干燥，浓缩。用快速色谱法(3% MeOH-CH₂Cl₂) 提纯得到所需油状化合物。MS (DCI) m/z 379 (M+H)⁺。

实施例 96

(2S,5R)-1-((2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基)-5-乙烯基吡咯烷-2-甲腈

将((2S)-2-((2S,5R)-2-氨基-5-乙烯基-吡咯烷-1-基)-1-环己基-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(0.03 mg, 0.087 mmol)和 4M HCl 的二噁烷溶液(0.15 mL, 0.6 mmol)的反应混合物在室温搅拌 2 h, 减压蒸发。残余物用乙醚研磨得到白色粉状标题化合物。MS(DCI) m/z 362 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOH) δ 1.4-1.9 (10H, m), 2.2-2.28 (2H, m), 2.4-2.68 (3H, m), 3.19 (1H, d), 4.3 (1H, d), 4.8 (1H, t), 5.05 (1H, m), 5.9-6.04 (2H, m)。

实施例 98

(2S,5S)-1-{N-((2R,5S)-六氢-2,5-亚甲基并环戊二烯-3a (1H)-基)甘氨酸酰基}-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

使用实施例 91 的条件, 用 1-金刚烷胺替代环戊胺制备标题化合物。¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.36 (d, J=6.44 Hz, 3 H) 1.67 (m, 4 H) 1.98 (m, 8 H) 2.43 (m, 5 H) 3.88 (m, 1 H) 4.21 (m, 2 H) 4.78 (t, J=7.80 Hz, 1 H)。MS (ESI) m/z 288 (M+H)⁺。

实施例 99

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-叔丁氧基羰基-哌啶-4-基)甘氨酸酰基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 42 的相同方法, 用 4-氨基-哌啶-1-甲酸叔丁酯替代反-4-氨基环己醇制备实施例 99。MS (ESI) m/z 361 (M+H)⁺。

实施例 100

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-(5-氰基-吡啶-2-基)哌啶-4-基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 31 的相同方法, 用 2-氯-5-氰基吡啶替代 5-溴-3-氰基吡啶制备实施例 100。MS (CI) m/z 363 (M+1)⁺。

实施例 101

(2S,5R)-1-{N-(1-(4-氯苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 32 的相同方法, 用 4-氯苯甲酰氯替代 4-氯羰基-苯甲酸甲酯制备标题化合物。MS (CI) m/z 413 (M+1)⁺。

实施例 102

(2S,5R)-1-{N-(1-(3-氰基苯基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 30 和 31 的相同方法, 用 3-溴苯甲腈替代 5-溴 3-氰基吡啶以及用(4-甲基-哌啶-4-基)氨基甲酸苄基酯替代哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。MS (CI) m/z 376 (M+1)⁺。

实施例 103

(2S,5R)-1-{N-(1-(4-氰基苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 39 的相同方法, 将异烟酰氯用 4-氰基苯甲酰氯替代制备标题化合物。MS (CI) m/z 404 (M+1)⁺。

实施例 105

(2S,5R)-1-{N-(1-(4-溴苯甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 39 的相同方法, 将异烟酰氯用 4-溴苯甲酰氯替代制

备标题化合物。MS (CI) m/z 458 ($M+1$)⁺。

实施例 106

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-甲基-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 29 的相同方法, 将 2-氟吡啶用 2-氯-4-(三氟甲基)吡啶替代制备标题化合物。MS (CI) m/z 420 ($M+1$)⁺。

实施例 107

(2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氰基-2-氟苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法, 用 3,4-二氟苯甲腈替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS (ESI) m/z 395 ($M+H$)⁺。

实施例 108

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-反式-(3-氟苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 46 的相同方法, 用 1,3-二氟苯替代 3-氟吡啶制备标题化合物。MS (ESI) m/z 384 ($M+H$)⁺。

实施例 109

(2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-氰基苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法, 用 3-氟苯甲腈替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS (ESI) m/z 377 ($M+H$)⁺。

实施例 111

(2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-氯吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法, 用 2,5-二氯吡啶替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS (ESI) m/z 387 (M+H)⁺。

实施例 112

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(4'-氟-2-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-4-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 43 的相同方法, 用 1-溴-4-氟-2-三氟甲基苯替代 3-溴-4-氟-1-三氟甲基苯制备标题化合物。MS (ESI) m/z 514 (M+H)⁺。

实施例 113

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(4'-氟-6-(三氟甲基)-1,1'-联苯基-3-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 43 的相同方法, 用 2-溴-4-氟-1-三氟甲基苯替代 3-溴-4-氟-1-三氟甲基苯制备标题化合物。MS (ESI) m/z 514 (M+H)⁺。

实施例 114

(2S,5R)-1-(N-{4-(3-氟基-4-反式-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法, 用 5-氟-2-三氟甲基-苯甲腈替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS (ESI) m/z 445 (M+H)⁺。

实施例 115

(2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-溴苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法, 用 1-溴-3-氟-苯替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS (ESI) m/z 431 (M+H)⁺。

实施例 116

(2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氰基-3-氟苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法,用 2,4-二氟苯甲腈替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS (ESI) m/z 395 (M+H)⁺。

实施例 117

(2S,5R)-1-(N-{4-(2-氰基-4-反式-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法,用 2-氟-5-三氟甲基-苯甲腈替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS (ESI) m/z 445 (M+H)⁺。

实施例 118

(2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-氰基苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 46 的相同方法,用 3-氟苯甲腈替代 3-氟吡啶制备标题化合物。MS (ESI) m/z 391 (M+H)⁺。

实施例 119

(2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-氟苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法,用 1-氟-4-氟-苯替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS(ESI) m/z 386 (M+H)⁺。

实施例 120

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法,用 2-氟-6-甲基-4-三氟甲基-吡啶替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS (ESI) m/z 435 (M+H)⁺。

实施例 121

(2S,5R)-1-(N-{4-反式-(2-氟基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法, 用 2-氟-6-三氟甲基-苯甲腈替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS(ESI) m/z 445 (M+H)⁺。

实施例 122

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(4-吡啶-4-基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 43 的相同方法, 用 4-吡啶基硼酸替代 4-氟苯基硼酸以及用 2-溴-5-氟-三氟甲基苯替代 3-溴-4-氟-1-三氟甲基苯制备标题化合物。MS (ESI) m/z 497 (M+H)⁺。

实施例 123

(2S,5R)-1-(N-{4-反式-(3-氟基-5-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法, 用 3-氟-5-三氟甲基-苯甲腈替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS (ESI) m/z 445 (M+H)⁺。

实施例 124

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-(4-氟苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 46 的相同方法, 用 1,4-二氟苯替代 3-氟吡啶制备标题化合物。MS (ESI) m/z 384 (M+H)⁺。

实施例 125

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(4-(3-氟苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 46 的相同方法, 用 1,3-二氟苯替代 3-氟吡啶制备标

题化合物。MS (ESI) m/z 384 (M+H)⁺。

实施例 127

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(3-(三氟甲基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法，用 1-氟-3-三氟甲基-苯替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS (ESI) m/z 420 (M+H)⁺。

实施例 128

(2S,5R)-1-(N-{4-反式-((3-溴吡啶-2-基)氧基)环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法，用 3-溴-2-氯-吡啶替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS (ESI) m/z 432 (M+H)⁺。

实施例 129

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-反式-{(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法，用 2-氯-4-三氟甲基-吡啶替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS (ESI) m/z 421 (M+H)⁺。

实施例 130

(2S,5R)-1-(N-{4-反式-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-1-甲基环己基}甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 46 的相同方法，用 2,5-二氯吡啶替代 3-氟吡啶制备标题化合物。MS (ESI) m/z 401 (M+H)⁺。

实施例 131

(2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-氟苯氧基)-1-甲基环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 46 的相同方法,用 3-氟苯甲腈替代 3-氟吡啶制备标题化合物。MS (ESI) m/z 391 (M+H)⁺。

实施例 132

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-{4-反式-(4-(三氟甲基)-5-(羧基)苯氧基)环己基}甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法,用 2-氟-5-三氟甲基-苯甲酸替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS(ESI) m/z 464 (M+H)⁺。

实施例 133

(2S,5R)-1-{N-(4-反式-(3-氟苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法,用 1-氟-3-氟-苯替代 4-氟苯甲腈制备标题化合物。MS (ESI) m/z 386 (M+H)⁺。

实施例 134

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(1-甲基-4-反式-{(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基}环己基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 46 的相同方法,用 2-氟-5-三氟甲基吡啶替代 3-氟吡啶制备标题化合物。标题化合物是连接醚的碳的非对映异构体混合物。MS (CI) m/z 435(M+1)⁺。

实施例 135

(2S,5R)-1-{N-(4-反式-(4-溴苯氧基)环己基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 48 的相同方法,用 1-溴-4-氟苯替代 4-氟苯甲腈制

备标题化合物。MS (ESI) m/z 431 ($M+H$)⁺。

实施例 136

(2S,5R)-1-(N-{1,1-二甲基-2-((3-氰基-6-甲基吡啶-2-基)氨基)乙基}甘 氨酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 155 的相同方法，将 6-氯-3-氰基吡啶用 2-氯-3-氰基-6-甲基吡啶替代制备标题化合物。MS(DCI/NH₃) m/z 365 ($M+H$)⁺。

实施例 137

(2S,5R)-1-(N-(1,1-二甲基-2-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)甘 氨酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 66 的相同方法，用 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶替代 6-氯-3-氰基吡啶制备标题化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 394 ($M+H$)⁺。

实施例 138

(2S,5R)-1-(N-1,1-二甲基-2-((3-氰基-6-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基)甘 氨酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 66 的相同方法，用 2-氯-3-氰基-6-甲基吡啶替代 6-氯-3-氰基吡啶制备标题化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 366 ($M+H$)⁺。

实施例 139

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(四氢呋喃-2-基甲基)甘氨酰基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 42 的相同方法，用 C-(四氢-呋喃-2-基)-甲胺替代反-4-氨基环己醇制备标题化合物。MS (ESI) m/z 262 ($M+H$)⁺。

实施例 140

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(吡啶-2-基甲基)甘氨酰基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 42 的相同方法，用 C-吡啶-2-基-甲胺替代反-4-氨基环己醇制备标题化合物。MS (CI) m/z 435($M+1$)⁺。

实施例 141

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(2-吡啶-4-基乙基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 42 的相同方法, 用 2-吡啶-4-基-乙胺替代反-4-氨基环己醇制备标题化合物。MS (CI) m/z 283(M+1)⁺。

实施例 142

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-((1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)甲基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 42 的相同方法, 用 4-氨基甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯替代反-4-氨基环己醇制备标题化合物。MS (ESI) m/z 375 (M+H)⁺。

实施例 143

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(3-(甲基氨基)丙基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

将实施例 151 用 4 M HCl 的二噁烷溶液处理制备标题化合物。MS (ESI) m/z 249 (M+H)⁺。

实施例 144

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-叔丁氧基羰基丁基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 42 的相同方法, 用 4-氨基-丁酸叔丁酯替代反-4-氨基环己醇制备标题化合物。MS (ESI) m/z 320 (M+H)⁺。

实施例 145

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 160 的方法, 用新戊醇胺替代环丙胺制备标题化合物。MS (DCI/NH₃), m/z = 264 (M+H)⁺。

实施例 146

(2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(4-氰基吡啶-2-基氨基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 155 的相同方法, 将 6-氯-3-氰基吡啶用 2-氯-4-氰基吡啶替代制备标题化合物。MS(DCI/NH₃) m/z 351 (M+H)⁺。

实施例 147

(2S,5R)-1-(N-(1,1-二甲基-2-{4-(三氟甲基)嘧啶-2-基}氨基}乙基)甘氨酸酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 155 的相同方法, 将 6-氯-3-氰基吡啶用 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶替代制备标题化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 395 (M+H)⁺。

实施例 148

(2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(5-甲氧基羰基吡啶-2-基氨基)乙基)甘氨酸酰基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 155 的相同方法, 将 6-氯-3-氰基吡啶用 6-氯烟酸甲酯替代制备标题化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 424 (M+H)⁺。

实施例 149

(2S,5R)-1-{N-(2-(2-氰基-5-氟苯氧基)-1,1-二甲基乙基)甘氨酸酰基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 66 的相同方法, 用 2,4-二氟苯甲腈替代 6-氯-3-氰基吡啶制备标题化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 369 (M+H)⁺。

实施例 150

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-碘苄基)甘氨酸酰基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 42 的相同方法, 用 4-碘-苄基胺替代反-4-氨基环己醇制备标题化合物。MS (ESI) m/z 394 (M+H)⁺。

实施例 151

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(3-(甲基氨基)-3-叔丁氧基羰基丙基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 42 的相同方法, 用(3-氨基-丙基)甲基氨基甲酸叔丁酯替代反-4-氨基环己醇制备标题化合物。MS (ESI) m/z 349 (M+H)⁺。

实施例 152

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(4-羧基丁基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

将实施例 144 用 4 M HCl 的二噁烷溶液处理制备标题化合物。MS (ESI) m/z 263 (M+H)⁺。

实施例 153

(2S,5R)-1-(N-(2-{(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基}乙基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 42 的相同方法, 用 N1-(3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙烷-1,2-二胺替代反-4-氨基环己醇制备实施例 153。MS (ESI) m/z 400 (M+H)⁺。

实施例 154

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-(3-异丙氧基丙基)甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 42 的相同方法, 用 3-异丙氧基丙基胺替代反-4-氨基环己醇制备标题化合物。MS(ESI) m/z 278 (M+H)⁺。

实施例 155

(2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(5-氰基吡啶-2-基氨基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

实施例 155A

6-(2-氨基-2-甲基-丙基氨基)-3-氰基吡啶

将 1,2-二氨基-2-甲基丙烷(3.14ml, 30mmol)和 6-氯-3-氰基吡啶(2.77g, 20 mmol)混合物加热至 120℃ 2 天。过滤反应混合物, 将无

机盐用 EtOAc 冲洗。减压浓缩滤液得到浅黄色固体标题化合物。MS (DCI) 191 (M+H)⁺。

实施例 155

(2S,5R)-1-{N-(1,1-二甲基-2-(5-氰基吡啶-2-基氨基)乙基)甘氨酸基}-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温、氮气氛围下，搅拌下的(2S,5R)-1-(氯乙酰基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈(0.05g, 0.255 mmol, 实施例 8D)的乙腈(3mL)溶液中加入 6-(2-氨基-2-甲基-丙基氨基)-3-氰基吡啶(0.1g, 0.51 mmol)。将反应混合物搅拌过夜，然后减压浓缩。残余物用快速色谱法提纯(2%MeOH/CH₂Cl₂)得到所需白色固体化合物。MS (DCI) m/z 351 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.03-2.5 (2H, m), 2.55 (2H, s), 2.1 (2H, s), 3.5 (1H, m), 3.82 (6H, s), 3.9-4.6 (2H, m), 4.7-4.82 (1H, m), 4.88-5.5(1H, m), 7.3-7.5 (3H, m)。

实施例 156

(2S,5R)-1-(N-(2-(4-羧基苯氨基)-1,1-二甲基乙基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

实施例 156A

(2S,5R)-1-(N-(2-(4-叔丁氧基羰基)-苯氨基-1,1-二甲基乙基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 155 的相同方法，用 4-氟苯甲酸叔丁酯替代 6-氯-3-氰基吡啶制备标题化合物。MS (DCI/NH₃) m/z 424 (M+H)⁺。

实施例 156

(2S,5R)-1-(N-(2-(4-羧基苯氨基)-1,1-二甲基乙基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

将上述苯甲酸叔丁酯与 4 M HCl/二噁烷溶液的混合物在 23℃搅

拌 2 h。真空除去二噁烷，粗制固体用乙醚研磨几次。将所得白色固体真空烘箱干燥过夜得到标题化合物的盐酸盐。MS (DCI/NH₃) m/e 368 (M+H)⁺。

实施例 157

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-(1-(1-羟基-1-甲基乙基)环戊基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 42 的相同方法，用 2-(1-氨基-环戊基)-丙-2-醇替代反-4-氨基环己醇制备标题化合物。MS (ESI) m/z 304 (M+H)⁺。

实施例 158

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-((2R,5S)-六氢-2,5-亚甲基并环戊二烯-3a(1H)-基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 42 的相同方法，用 3-降金刚烷胺替代反-4-氨基环己醇制备标题化合物。MS (ESI) m/z 334 (M+H)⁺。

实施例 159

(2S,5R)-1-(N-(1-甲氧基羰基环戊基)甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 42 的相同方法，用 1-氨基-环戊烷甲酸甲酯替代反-4-氨基环己醇制备标题化合物。MS (ESI) m/z 304 (M+H)⁺。

实施例 160

(2S,5R)-1-(N-环丙基甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

在室温、氮气氛围下，搅拌下的实施例 8D (0.045 g, 0.228 mmol) 的乙腈(2 mL)溶液中加入环丙胺(0.032 ml, 0.457 mmol)。将反应混合物搅拌过夜，然后减压浓缩。残余物用快速色谱法提纯(3% MeOH/CH₂Cl₂)得到所需淡黄色油状化合物。MS m/z 218 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5-2 (4H, m), 2.11-2.21 (2H, m),

2.45-2.48 (2H, m), 3.78 (1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55(1H, t), 5.01(1H, m), 5.05(1H, m)。

实施例 161

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(N-哌啶-4-基甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

将实施例 99 用 4 M HCl 的二噁烷溶液处理制备标题化合物。
MS (ESI) m/z 261 (M+H)⁺。

实施例 162

(2S,5R)-5-乙炔基-1-{N-((5R,7S)-3-羟基-1-金刚烷基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

在室温、氮气氛围下，搅拌下的实施例 8D (0.06 g, 0.305 mmol) 的乙腈(3 mL)溶液中加入 3-氨基-1-金刚烷醇(0.1 g, 0.61 mmol)。搅拌反应混合物两天，然后减压浓缩。残余物用快速色谱法提纯(5-7% MeOH/CH₂Cl₂)得到所需淡黄色油状化合物。MS (DCI) m/z 328 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5-2 (14H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 3.78 (1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55(1H, t), 5.01 (1H, m), 5.05(1H, m)。

实施例 163

(2S,5R)-5-乙炔基-1-((3R)-N-四氢呋喃-3-基甘氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

在室温、氮气氛围下，搅拌下的实施例 8D(0.03 g, 0.153 mmol) 和碳酸钾(0.2g, 1.53 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中加入 R(+)-3-氨基四氢呋喃甲苯-4-磺酸酯(0.08 g, 0.32 mmol)。将反应混合物搅拌过夜，然后减压浓缩。残余物用快速色谱法提纯(2% MeOH/CH₂Cl₂)得到所需淡黄色油状化合物。MS (DCI) m/z 248 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5-2 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 3.78(1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55(1H, t), 5.01(1H, m), 5.05(1H, m), 5.43-5.9 (4H, m)。

实施例 164

(2S,5R)-1-(N-环庚基甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 160 的方法, 将环丙胺用环庚胺替代制备标题化合物。MS (DCI) m/z 274 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5-2 (12H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 3.78 (1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55 (1H, t), 5.01 (1H, m), 5.05 (1H, m)。

实施例 165

(2S,5R)-1-(N-环丁基甘氨酸基)-5-乙炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 160 的方法, 将环丙胺用环丁胺替代制备标题化合物。MS (DCI) m/z 232 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5-2 (6H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 3.78 (1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55 (1H, t), 5.01 (1H, m), 5.05 (1H, m)。

实施例 166

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(3-甲基-L-缬氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 1 F-J 的方法, 在实施例 1F 步骤用 N-(叔丁氧基羰基)-L-叔丁基甘氨酸替代 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸单水合物制备标题化合物。MS(DCI/NH₃) m/z 233 ($M+H$)⁺。

实施例 167

(2S,5R)-5-乙炔基-1-(3-吡啶-4-基-L-丙氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 1 的相同方法, 用(2S)-叔丁氧基羰基氨基-3-吡啶-4-基-丙酸替代 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸单水合物制备标题化合物。MS (CI) m/z 269($M+1$)⁺。

实施例 168

(2S,5R)-1-L-亮氨酸基-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 85 的相同方法, 用 t-Boc-L-亮氨酸替代 Boc-环戊基

-L-甘氨酸.二环己胺制备标题化合物。MS (ESI) m/z 248 (M+H)⁺。

实施例 169

(2S,5R)-1-(3-甲基-L-缬氨酰基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 85 的相同方法, 用 Boc-L-叔亮氨酸替代 Boc-环戊基-L-甘氨酸.二环己胺制备标题化合物。MS (ESI) m/z 248 (M+H)⁺。

实施例 170

(2S,5R)-1-(N-环丁基甘氨酰基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 88 的相同方法, 用环丁胺替代环戊胺制备标题化合物。MS (ESI) m/z 246 (M+H)⁺。

实施例 171

(2S,5R)-1-(N-(4-反式-羟基环己基)甘氨酰基)-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 88 的相同方法, 用反-4-氨基环己醇替代环戊胺制备标题化合物。MS(ESI) m/z 290 (M+H)⁺。

实施例 172

(2S,5R)-1-{N-((2S)-2-羟基环戊基)甘氨酰基}-5-丙-1-炔基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 88 的相同方法, 用 2-氨基-环戊醇替代环戊胺制备标题化合物。MS (ESI) m/z 276 (M+H)⁺。

实施例 173

(2S,5S)-5-甲基-1-{N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基二环(3.1.1)庚-3-基)甘氨酰基}吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 91 的方法, 用(+)-异松莨胺(isopinocampheylamine)替代环戊胺制备标题化合物。MS (DCI) m/z 304 (M+H)⁺。

实施例 174

(2S,5S)-1-{N-((5R,7S)-3-羟基-1-金刚烷基)甘氨酸基}-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 91 的方法, 用 3-氨基-1-金刚烷醇替代环戊胺制备标题化合物。MS (DCI) m/z 318 (M+H)⁺。

实施例 175

(2S,5S)-1-{N-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)甘氨酸基}-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 91 的方法, 用高藜芦基胺替代环戊胺制备标题化合物。MS (DCI) m/z 332 (M+H)⁺。

实施例 176

(2S,5S)-4,4-二氟-5-甲基-1-((5S)-5-甲基-L-脯氨酸基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 6 和 95 的方法, 用(2R,5S)-5-甲基-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯替代 N-(叔丁氧基羰基)-S-亮氨酸制备标题化合物。MS (ESI) = 258 (M+H)⁺。

实施例 177

(2S,5S)-1-(N-异丙基甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 91 的方法, 用异丙胺替代环戊胺制备标题化合物。MS (DCI) m/z 210 (M+H)⁺。

实施例 178

(2S,5S)-1-L-异亮氨酸基-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 91、28 和 6 的方法, 用 N-(叔丁氧基羰基)-L-异亮氨酸替代 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸水合物制备标题化合物。MS (DCI) m/z 224 (M+H)⁺。

实施例 179

(2S,5S)-5-甲基-1-{N-(2-(5-氰基-吡啶-2-基氨基)乙基)甘氨酸基}吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 91 的方法以及 Villhauer, E.B.; Brinkman, J.A.; Naderi, G.B.; Burkey, B.F.; Dunning, B.E.; Prasad, K.; Mangold, B.L.; Russell, M.E.; Hughes, T.E. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 2774-2789 介绍的方法制备标题化合物。MS (DCI) m/z 313 (M+H)⁺。

实施例 180

(2S,5S)-5-甲基-1-((3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 28 的方法, 用 Boc-L-Tic-OH 替代 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸水合物制备标题化合物。MS (ESI) m/z 270 (M+H)⁺。

实施例 181

(2S,5S)-1-(3-环丙基-L-丙氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 28 的方法, 用 β -环丙基-L-丙氨酸 Boc 替代 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸水合物制备标题化合物。MS (DCI) m/z 208 (M+H)⁺。

实施例 182

(2S,5S)-5-甲基-1-L-脯氨酸基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 28 的方法, 用 Boc-L-脯氨酸替代 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸水合物制备标题化合物。MS (DCI) m/z 322 (M+H)⁺。

实施例 183

(2S,5S)-1-(N-2,3-二氢-1H-茛-1-基甘氨酸基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 91 的方法, 用 1-氨基茛满替代环戊胺制备标题化合物。MS (DCI) m/z 284 (M+H)⁺。

实施例 184

(2S,5S)-5-甲基-1-L-缬氨酰基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 28 的方法, 用 N-(叔丁氧基羰基)-L-缬氨酸替代 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸水合物制备标题化合物。MS (DCI) m/z 211 (M+H)⁺。

实施例 185

(2S,5S)-5-甲基-1-(4-甲基-L-亮氨酰基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 28 的方法, 用 N-(叔丁氧基羰基)-L-叔丁基-丙氨酸替代 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸水合物制备标题化合物。MS (DCI) m/z 238 (M+H)⁺。

实施例 186

(2S,5S)-1-(N-(4-反式-羟基环己基)甘氨酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 91 的方法, 用反-4-氨基环己醇替代环戊胺制备标题化合物。MS (DCI) m/z 266 (M+H)⁺。

实施例 187

(2S,5S)-1-(N-(叔丁基)甘氨酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 91 的方法, 用叔丁胺替代环戊胺制备标题化合物。MS (DCI) m/z 224 (M+H)⁺。

实施例 188

(2S,5S)-5-甲基-1-((5S)-5-甲基-L-脯氨酰基)吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 28、6 和 176 的方法制备标题化合物。MS (DCI) m/z 222 (M+H)⁺。

实施例 189

(2S,5S)-1-(3-环己基-L-丙氨酰基)-5-甲基吡咯烷-2-甲腈

按照实施例 28 的方法, 用 N-(叔丁氧基羰基)-L-环己基丙氨酸替代 N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸水合物制备标题化合物。MS (DCI) m/z 264 (M+H)⁺。

对于本领域熟练技术人员显而易见的是本发明不限于上述说明性实施例, 本发明还包括未脱离本发明实质的其它具体形式。因此, 应当理解是无论从哪方面来看, 所述实施例都是示例性, 而非限制性的, 所以, 当与所附权利要求对比(而不是与前述实施例对比), 所有的变化属于权利要求的等价含义或范围时, 则这样的变化包括在本发明中。