

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/4025

C07D403/12 C07D401/12

C07D207/10 C07D417/12

C07D403/06 C07D401/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02812719.6

[43] 公开日 2004 年 8 月 11 日

[11] 公开号 CN 1520293A

[22] 申请日 2002.6.24 [21] 申请号 02812719.6

[30] 优先权

[32] 2001.6.25 [33] GB [31] 0115517.5

[86] 国际申请 PCT/GB2002/002880 2002.6.24

[87] 国际公布 WO2003/000250 英 2003.1.3

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.25

[71] 申请人 费林股份公司

地址 荷兰霍夫多普

[72] 发明人 G·R·W·皮特 D·M·艾文斯

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

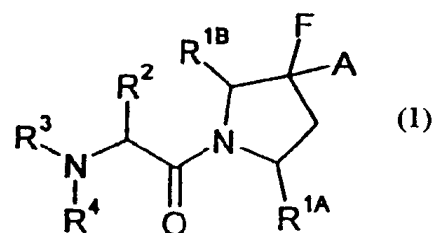
代理人 唐伟杰

权利要求书 7 页 说明书 42 页

[54] 发明名称 作为抗糖尿病药物的 3-氟-吡咯
烷类

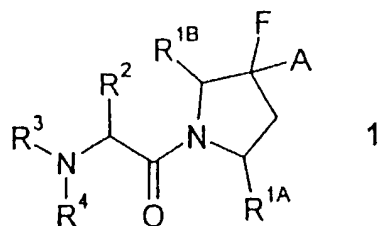
[57] 摘要

根据通式(1)的化合物及其药学可接受盐是新的。这些化合物是二肽基肽酶 IV 的抑制剂或其前体药物,并且用于治疗特别是 II 型糖尿病和受损的葡萄糖耐受性。在通式中, A 是 F 或 H; R^{1A} 和 R^{1B} 之一是 H 或 CN, 而另一个是 H; R² 是 H, 烷基, 芳烷基或 R⁵; R³ 是 H 或取代的氨基烷基和 R⁴ 是 H 或酰基。



ISSN 1008-4274

1. 根据通式 1 的化合物, 或者其药学可接受盐:



其中,

A 是 F 或 H;

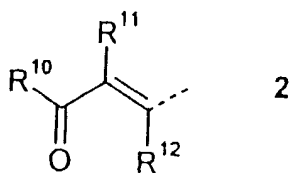
R^{1A} 和 R^{1B} 之一选自 H 和 CN, 而另一个是 H;

R^2 选自 H, C_1-C_8 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苄基和 R^5 ;
和

R^3 选自 H, C_1-C_8 烷基, 金刚烷基, 金刚烷基甲基, 金刚烷基乙基,
和 $\text{Het-NH}(\text{CH}_2)_a$; 或

R^2 和 R^3 一起构成三个或四个亚甲基的链, 这样与它们连接的原子
一起形成吡咯烷或哌啶环, 所述的环可以进一步与苯环样的环稠合;

R^4 选自 H, $R^6\text{OCO}$, $\text{H}_2\text{NCH}(R^7)\text{CO}$, $\text{H}_2\text{NCH}(R^8)\text{CONHCH}(R^9)\text{CO}$, 和根据通
式 2 的基团 ;



R^5 选自 CH_2R^{13} , $\text{CH}_2\text{CH}_2R^{13}$ 和 $\text{C}(R^{14})(R^{15})-\text{X}^1-R^{16}$;

R^6 选自 C_1-C_6 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苄基和
 $R^{17}\text{CO}_2\text{C}(R^{18})(R^{19})$;

R^7 , R^8 和 R^9 各自独立的选自蛋白质的氨基酸的侧链;

R^{10} 选自 C_1-C_8 烷基, 苯基和 $O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$;

R^{11} 选自 H 和 C_1-C_8 烷基;

R^{12} 选自 H, C_1-C_8 烷基和苯基;

R^{13} 选自 $CO-N(R^{20})(R^{21})$, $N(R^{22})-C(=X^2)R^{23}$ 和 $N(R^{22})(R^{24})$;

R^{14} 和 R^{15} 各自独立的选自 H 和甲基, 或者一起是 $-(CH_2)_z-$;

R^{16} 选自 C_1-C_8 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苄基和 $-(CH_2)_b-R^{13}$;

R^{17} 选自 H 和 C_1-C_8 烷基;

R^{18} 和 R^{19} 各自独立的选自 H 和 C_1-C_8 烷基, 或者一起是 $-(CH_2)_y-$;

R^{20} 和 R^{21} 各自独立的选自 H, C_1-C_8 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苯基烷基, Het 和 $-(CH_2)_c$ Het, 或者 R^{20} 和 R^{21} 一起构成四个或五个亚甲基的链, 这样与它们连接的氮原子一起形成吡咯烷或哌啶环, 所述环可以进一步与苯环样的环稠合;

R^{22} 选自 H 和甲基;

R^{23} 选自 R^{25} , $O-R^{25}$ 和 $N(R^{26})(R^{27})$;

R^{24} 选自任选被取代的苯基, Het 和 $-CH_2\text{-Het}$;

R^{25} 选自 C_1-C_8 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苯基烷基, Het 和 $-(CH_2)_c$ Het;

R^{26} 和 R^{27} 各自独立的选自 H, C_1-C_8 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苯基烷基, Het 和 $-(CH_2)_c$ Het, 或者 R^{26} 和 R^{27} 一起构成四个或五个亚甲基的链, 这样与它们连接的氮原子一起形成吡咯烷或哌啶环, 所述环可以进一步与苯环样的环稠合;

Het 是芳香的含氮杂环, 选自吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 咪唑基, 吡唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基和这些化合物的苯并稠合类似物, 所有这些可以任意地在一个或多个碳原子上被取代, 并且其中取代基选自低级烷基, 羟基, 低级烷氧基, 氨基, 低级烷基氨基, 二(低级烷基)氨基, 氟, 氯, 溴, 三氟甲基, 硝基, 氰基, 羧基和低级烷氧羰基;

X^1 选自 $-O-$, $-S-$ 和 $-CH_2-$;

X^2 选自 O 和 S;

a 是 2 或 3;

b 是 1, 2 或 3;

c 是 1 或 2; 和

y 和 z 是 2, 3 或 4。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R^{1A} 和 R^{1B} 两者都是 H。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R^{1A} 是 CN 而 R^{1B} 是 H。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R^{1A} 是 H 而 R^{1B} 是 CN。

5. 根据前面任一项权利要求的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 A 是 F。

6. 根据权利要求 1-4 任一项的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 A 是 H。

7. 根据前面任一项权利要求的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R^4 是 H。

8. 根据前面任一项权利要求的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R^3 是 H。

9. 根据权利要求 1-7 任一项的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R^2 是 H, R^3 选自金刚烷基, 金刚烷基甲基, 金刚烷基乙基, 和

Het-NH(CH₂)_a.

10. 根据权利要求 9 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R³ 是 Het-NH(CH₂)_a.

11. 根据权利要求 10 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 a 是 2 并且 Het 是 5-取代的-2-吡啶基。

12. 根据权利要求 1-7 任一项的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R³ 是 H, R² 选自 C₁-C₈ 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苄基和 R⁵。

13. 根据权利要求 12 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R² 是 C₁-C₈ 烷基。

14. 根据权利要求 12 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R² 是 R⁵。

15. 根据权利要求 14 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R⁵ 选自 CH₂CH₂R¹³ 和 C(R¹⁴)(R¹⁵)-X¹-R¹⁶。

16. 根据权利要求 15 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R⁵ 是 CH₂CH₂R¹³ 而 R¹³ 是 CO-N(R²⁰)(R²¹)。

17. 根据权利要求 15 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R⁵ 是 C(R¹⁴)(R¹⁵)-X¹-R¹⁶, R¹⁴ 和 R¹⁵ 独立的选自 H 和甲基, 并且 R¹⁶ 是 -(CH₂)_b-R¹³。

18. 根据权利要求 17 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R¹⁴

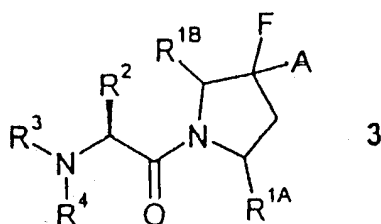
和 R^{15} 都是 H, X^1 是 CH_2 和 b 是 1 或 2.

19. 根据权利要求 18 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R^{13} 选自 $N(R^{22})-C(=X^2)R^{23}$ 和 $N(R^{22})(R^{24})$.

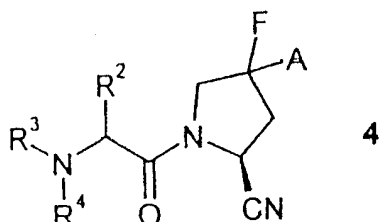
20. 根据权利要求 19 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R^{13} 是 $N(R^{22})-C(=X^2)R^{23}$, R^{22} 是 H 并且 X^2 是 O.

21. 根据权利要求 20 的化合物, 或者其药学可接受盐, 其中 R^{23} 是 Het.

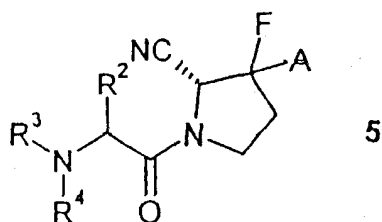
22. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 不是 H 并且绝对立体化学如通式 3 所示.



23. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^{1A} 是 CN, R^{1B} 是 H 并且绝对立体化学如通式 4 所示.



24. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^{1A} 是 H, R^{1B} 是 CN 并且绝对立体化学如通式 5 所示.



25. 用于人治疗用途的含有至少一种根据前面任一项权利要求的化合物，或者其药学可接受盐的药物组合物。

26. 根据权利要求 25 的用于治疗 II 型糖尿病或受损的葡萄糖耐受性的组合物。

27. 根据权利要求 25 的用于治疗生长激素缺乏或者多囊卵巢综合征的组合物。

28. 根据权利要求 25 的用于治疗自身免疫和炎症疾病的组合物。

29. 根据权利要求 1-24 任一项的化合物或者其药学可接受盐用于制备治疗 II 型糖尿病、受损的葡萄糖耐受性、生长激素缺乏、多囊卵巢综合征、自身免疫和炎症的药物组合物的用途。

30. 根据权利要求 1-24 任一项的化合物或者其药学可接受盐用于治疗 II 型糖尿病、受损的葡萄糖耐受性、生长激素缺乏、多囊卵巢综合征、自身免疫和炎症的用途。

31. 治疗 II 型糖尿病、受损的葡萄糖耐受性、生长激素缺乏、多囊卵巢综合征、自身免疫和炎症的方法，包括对需要这样治疗的人施用治疗有效量的根据权利要求 1-24 任一项的化合物或者其药学可接受盐。

32. 根据权利要求 1-21 任一项的化合物的至少一种旋光异构体。

33. 根据权利要求 1-24 任一项的化合物的互变异构体。

作为抗糖尿病药物的 3-氟-吡咯烷类

本发明涉及二肽基肽酶 IV 的抑制剂或者其前体药物的新的化合物。所述化合物用于治疗，特别是，II 型糖尿病和受损的葡萄糖耐受性。

发明背景

酶二肽基肽酶 IV，这里缩写是 DP-IV（还缩写为 DAP-IV 或 DPP-IV）并且已知分类是 EC. 3. 4. 14. 5，是从开头是序列 H-Xaa-Pro（其中 Xaa 是任何氨基酸，但是优选亲脂性氨基酸，Pro 是脯氨酸）的肽裂解 N-末端二肽的丝氨酸蛋白酶。还认可它是开头是序列 H-Xaa-Ala（其中 Ala 是丙氨酸）的底物肽。DP-IV 首先被鉴定是膜结合蛋白质。最近鉴定了一种可溶形式。

最初对 DP-IV 的兴趣集中在它在 T 淋巴细胞激活中的作用。DP-IV 与 T 细胞蛋白质 CD26 相同。提示 DP-IV 的抑制剂能调制 T 细胞响应，因此有可能会被开发为新的免疫调制剂。进一步提出 CD26 对于 HIV 是一种必需的共同受体，因此 DP-IV 抑制剂可以用于治疗 AIDS。

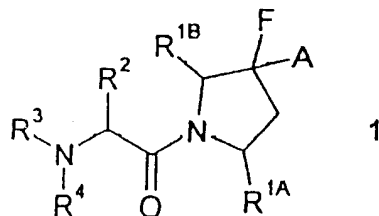
注意到免疫系统之外的 DP-IV 的作用。认识到 DP-IV 在几种肽激素、包括生长激素释放激素 (GHRH) 和高血糖样肽-1 和-2 (GLP-1 和 GLP-2) 的降解中起关键作用。因为已知 GLP-1 对饭后血糖水平控制中胰岛素的作用有加强作用，很清楚 DP-IV 抑制剂还可以有用地用于治疗 II 型糖尿病和受损的葡萄糖耐受性。至少两种 DP-IV 抑制剂最近进行了临床试验以揭示它的可能性。

一些集团公开了 DP-IV 的抑制剂。尽管从随机筛选中发现一些，但该领域该项工作大部分针对底物类似物的研究。例如 US5, 462, 928, US5, 543, 396, W095/15309（等价于 US 5, 939, 560 和 EP 0731789），W098/19998（等价于 US6, 011, 155），W099/46272 和 W099/61431 中

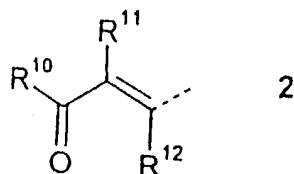
公开了是底物类似物的 DP-IV 的抑制剂。大多数有潜力的抑制剂是氨基酰基吡咯烷硼酸,但是这些是不稳定的并且有环化倾向,同时更稳定的吡咯烷和噻唑烷衍生物对于所述酶具有更低的亲和性,这样临床情形下将需要大剂量。吡咯烷腈类表现出提供好的折中方案,因为它们对于所述酶具有高亲和性并且在溶液中作为游离碱有合理长的半寿期。但是对于具有改进性质的 DP-IV 的抑制剂仍然有着需要。

发明概述

本发明涉及对于所述酶具有改进的亲和性的一系列 DP-IV 的抑制剂和它的前体药物。所述化合物能被用于治疗很多人类疾病,包括受损的葡萄糖耐受性和 II 型糖尿病。因此,本发明进一步涉及所述化合物制备药物组合物的用途,涉及这样的组合物本身,和涉及这样的组合物在对人治疗中的用途。通式 1 描述了本发明的化合物:



在该通式中, A 是 F 或 H; R^{1A} 和 R^{1B} 之一选自 H 和 CN, 而另一个是 H; R^2 选自 H, C_1-C_8 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苄基和 R^5 ; R^3 选自 H, R^6OCO , $H_2NCH(R^7)CO$, $H_2NCH(R^8)CONHCH(R^9)CO$, 和根据通式 2 的基团;

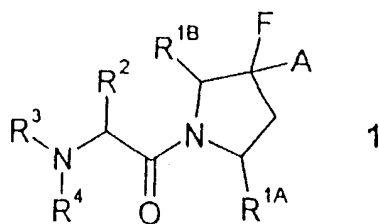


R^4 选自 H, C_1-C_8 烷基, 金刚烷基, 金刚烷基甲基, 金刚烷基乙基,

和 $\text{Het-NH}(\text{CH}_2)_a$; 或者 R^2 和 R^4 一起构成三个或四个亚甲基的链, 这样与它们连接的原子一起形成吡咯烷或哌啶环, 这个环可以进一步与苯环样的环稠合; R^5 选自 CH_2R^{13} , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{13}$ 和 $\text{C}(\text{R}^{14})(\text{R}^{15})-\text{X}^1-\text{R}^{16}$; R^6 选自 C_1-C_6 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苄基和 $\text{R}^{17}\text{CO}_2\text{C}(\text{R}^{18})(\text{R}^{19})$; R^7 , R^8 和 R^9 各自独立的选自蛋白质的氨基酸的侧链; R^{10} 选自 C_1-C_8 烷基, 苯基和 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基})$; R^{11} 选自 H 和 C_1-C_8 烷基; R^{12} 选自 H , C_1-C_8 烷基, 苯基; R^{13} 选自 $\text{CO-N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{21})$, $\text{N}(\text{R}^{22})-\text{C}(=\text{X}^2)\text{R}^{23}$ 和 $\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{24})$; R^{14} 和 R^{15} 各自独立的选自 H 和甲基, 或者一起是 $-(\text{CH}_2)_2-$; R^{16} 选自 C_1-C_8 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苄基和 $-(\text{CH}_2)_b-\text{R}^{13}$; R^{17} 选自 H 和 C_1-C_8 烷基; R^{18} 和 R^{19} 各自独立的选自 H 和 C_1-C_8 烷基, 或者一起是 $-(\text{CH}_2)_y-$; R^{20} 和 R^{21} 各自独立的选自 H , C_1-C_8 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苯基烷基, Het 和 $-(\text{CH}_2)_z$; Het , 或者 R^{20} 和 R^{21} 一起构成四个或五个亚甲基的链, 这样与它们连接的氮原子一起形成吡咯烷或哌啶环, 这个环可以进一步与苯环样的环稠合; R^{22} 选自 H 和甲基; R^{23} 选自 R^{25} , $\text{O}-\text{R}^{25}$ 和 $\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{27})$; R^{24} 选自任选被取代的苯基, Het 和 $-\text{CH}_2-\text{Het}$; R^{25} 选自 C_1-C_8 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苯基烷基, Het 和 $-(\text{CH}_2)_z$; R^{26} 和 R^{27} 各自独立的选自 H , C_1-C_8 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苯基烷基, Het 和 $-(\text{CH}_2)_z$; Het , 或者 R^{26} 和 R^{27} 一起构成四个或五个亚甲基的链, 这样与它们连接的氮原子一起形成吡咯烷或哌啶环, 这个环可以进一步与苯环样的环稠合; Het 是任选被取代的芳香的含氮杂环或者其苯并稠合类似物; X^1 选自 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 和 $-\text{CH}_2-$; X^2 选自 O 和 S ; a 是 2 或 3; b 是 1, 2 或 3; c 是 1 或 2; y 和 z 是 2, 3 或 4。

本发明的详细描述

第一方面, 本发明包括是酶 DP-IV 的抑制剂并且用于治疗某些人类疾病的一系列新的化合物或者其前体药物。通式 1 描述所述化合物。



在通式 1 中, 原子 A 可以是氢 (H) 或氟 (F)。优选是 F。R^{1A} 和 R^{1B} 之一可以是腈基 (CN) 而另一个是 H。或者, R^{1A} 和 R^{1B} 两者都是 H。在本发明的一个优选的实施方案中, R^{1A} 和 R^{1B} 两者都是 H。在本发明的另一个优选的实施方案中, R^{1A} 是 CN 而 R^{1B} 是 H。

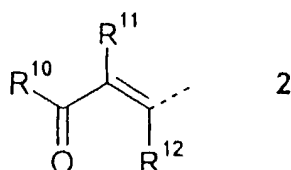
在一个特别优选的实施方案中, A 是 F, 而 R^{1A} 和 R^{1B} 两者都是 H。在另一个特别优选的实施方案中, A 是 F, , R^{1A} 是 CN 而 R^{1B} 是 H。

在本发明的一个实施方案中, R² 是选自 H, C₁-C₈ 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苄基和根据 R⁵ 的基团的基团。苯基或苄基上可有可无的合适的取代基是低级烷基, 低级烷氧基, 选自氟和氯原子的卤原子, 羟基, 选自 NH₂, NH-(低级烷基) 和 N(低级烷基)₂ 的氨基, 腈基, 硝基, COOH, CO₂-(低级烷基), CONH₂, CONH-(低级烷基) 和 CON(低级烷基)₂。苯基残基或苄基可以至多有三个取代基, 它们可以是相同的或不同的。在这个实施方案中, R³ 是选自 H, C₁-C₈ 烷基, 金刚烷基, 金刚烷基甲基, 金刚烷基乙基, 和根据 Het-NH(CH₂)_a 的基团, 其中 a 是 2 或 3。

在本发明的第二个实施方案中, R² 和 R³ 一起构成三个或四个亚甲基的链, 这样与它们连接的原子一起形成吡咯烷或哌啶环。这个环可以进一步与苯环样的环稠合形成二氢吲哚, 异二氢吲哚, 四氢喹啉或四氢异喹啉基团。

对于是 DP-IV 抑制剂的根据本发明的那些化合物, R⁴ 是 H。对于这些是直接的抑制剂的前体药物的根据本发明的那些化合物, R⁴ 选自根据 R⁶OCO 的基团, 根据 H₂NCH(R⁷)CO 的基团, 根据 H₂NCH(R⁸)CONHCH(R⁹)CO

的基团，和根据通式 2 的基团。



这些前体药物对患者施用之后被转化为相应的 DP-IV 的抑制剂。

基团 R^5 选自根据 CH_2R^{13} 的基团，根据 $CH_2CH_2R^{13}$ 的基团，和根据 $C(R^{14})(R^{15})-X^1-R^{16}$ 的基团，其中 X^1 选自 $-O-$ ， $-S-$ ，和 $-CH_2-$ 。

基团 R^6 选自 C_1-C_8 烷基，任选被取代的苯基，任选被取代的苄基和根据 $R^{17}CO_2C(R^{18})(R^{19})$ 的基团。苯基或苄基上合适的取代基是低级烷基，低级烷氧基，选自氟和氯原子的卤原子，羟基，选自 NH_2 ， $NH-$ （低级烷基）和 N （低级烷基）₂ 的氨基，腈基，硝基， $COOH$ ， CO_2- （低级烷基）， $CONH_2$ ， $CONH-$ （低级烷基）和 CON （低级烷基）₂。苯基或苄基可以至多有两个取代基，它们可以是相同的或不同的。

R^7 ， R^8 和 R^9 各自独立的选自蛋白质氨基酸的侧链。下面的表中给出一些这样的氨基酸和它们的侧链。

丙氨酸	$-CH_3$	亮氨酸	$-CH_2CH(CH_3)_2$
精氨酸	$-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$	赖氨酸	$-(CH_2)_4NH_2$
天冬酰胺	$-CH_2CONH_2$	蛋氨酸	$-(CH_2)_2SCH_3$
天冬氨酸	$-CH_2CO_2H$	苯丙氨酸	$-CH_2C_6H_5$
半胱氨酸	$-CH_2SH$	丝氨酸	$-CH_2OH$
甘氨酸	$-H$	苏氨酸	$-CH(CH_3)OH$
谷氨酸	$-(CH_2)_2CO_2H$	色氨酸	$-CH_2C_6H_4N$
谷氨酰胺	$-(CH_2)_2CONH_2$	酪氨酸	$-CH_2C_6H_4OH$
组氨酸	$-CH_2C_3H_3N_2$	缬氨酸	$-CH(CH_3)_2$
异亮氨酸	$-CH(CH_3)CH_2CH_3$		

在通式 2 中，基团 R^{10} 选自 C_1-C_8 烷基，苯基和 $O-(C_1-C_8$ 烷基) 基团，基团 R^{11} 选自 H 和 C_1-C_8 烷基，基团 R^{12} 选自 H ， C_1-C_8 烷基和苯基。

基团 R^{13} 选自根据 $CO-N(R^{20})(R^{21})$ 的基团，根据 $N(R^{22})-C(=X^2)R^{23}$ 的

基团, 其中 X^2 选自 O 和 S, 和根据 $N(R^{22})(R^{24})$ 的基团。

基团 R^{14} 和 R^{15} 独立的选自 H 和甲基, 或者一起是 $-(CH_2)_z-$, 其中 z 是 2, 3 或 4, 这样与它们连接的碳原子一起形成环丙烷, 环丁烷或环戊烷。

基团 R^{16} 选自 C_1-C_8 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苄基和根据 $-(CH_2)_b-R^{13}$ 的基团, 其中 b 是 1, 2 或 3。苯基或苄基上合适的取代基是低级烷基, 低级烷氧基, 选自氟和氯原子的卤原子, 羟基, 选自 NH_2 , $NH-$ (低级烷基) 和 $N(\text{低级烷基})_2$ 的氨基, 腈基, 硝基, $COOH$, CO_2- (低级烷基), $CONH_2$, $CONH-$ (低级烷基) 和 $CON(\text{低级烷基})_2$ 。苯基或苄基可以至多有两个取代基, 它们可以是相同的或不同的。

基团 R^{17} 选自 H 和 C_1-C_8 烷基。基团 R^{18} 和 R^{19} 独立的选自 H 和 C_1-C_8 烷基, 或者一起是 $-(CH_2)_y-$, 其中 y 是 2, 3 或 4, 这样与它们连接的碳原子一起形成环丙烷, 环丁烷或环戊烷。

基团 R^{20} 和 R^{21} 独立的选自 H, C_1-C_8 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苯基烷基, 根据 Het 的基团和根据 $-(CH_2)_c$ Het 的基团, 其中 c 是 1 或 2。苯基或苄基上合适的取代基是低级烷基, 低级烷氧基, 选自氟和氯原子的卤原子, 羟基, 选自 NH_2 , $NH-$ (低级烷基) 和 $N(\text{低级烷基})_2$ 的氨基, 腈基, 硝基, $COOH$, CO_2- (低级烷基), $CONH_2$, $CONH-$ (低级烷基) 和 $CON(\text{低级烷基})_2$ 。苯基或苄基可以至多有两个取代基, 它们可以是相同的或不同的。或者基团 R^{20} 和 R^{21} 一起构成四个或五个亚甲基的链, 这样与它们连接的氮原子一起形成吡咯烷或哌啶环, 这个环可以进一步与苯环样的环稠合, 这样形成二氢吲哚, 异二氢吲哚, 四氢喹啉或四氢异喹啉基团。

基团 R^{22} 选自 H 和甲基。基团 R^{23} 选自根据 R^{25} 的基团, 根据 $O-R^{25}$ 的基团和根据 $N(R^{26})(R^{27})$ 的基团。基团 R^{24} 选自任选被取代的苯基, 根据 Het 的基团和根据 $-CH_2$ Het 的基团。苯基上合适的取代基是低级烷基, 低级烷氧基, 选自氟和氯原子的卤原子, 羟基, 选自 NH_2 , $NH-$ (低级烷基) 和 $N(\text{低级烷基})_2$ 的氨基, 腈基, 硝基, $COOH$, CO_2- (低级烷基), $CONH_2$, $CONH-$ (低级烷基) 和 $CON(\text{低级烷基})_2$ 。苯基可以至多有两个取

代基，它们可以是相同的或不同的。

基团 R^{25} 选自 C_1-C_8 烷基，任选被取代的苯基，任选被取代的苯基烷基，根据 Het 的基团和根据 $-(CH_2)_n$ Het 的基团。苯基或苯基烷基上合适的取代基是低级烷基，低级烷氧基，选自氟和氯原子的卤原子，羟基，选自 NH_2 ， $NH-$ （低级烷基）和 N （低级烷基）₂ 的氨基，腈基，硝基， $COOH$ ， CO_2- （低级烷基）， $CONH_2$ ， $CONH-$ （低级烷基）和 CON （低级烷基）₂。苯基或苯基烷基可以至多有两个取代基，它们可以是相同的或不同的。

基团 R^{26} 和 R^{27} 各自独立的选自 H ， C_1-C_8 烷基，任选被取代的苯基，任选被取代的苯基烷基，根据 Het 的基团和根据 $-(CH_2)_n$ Het 的基团。苯基或苯基烷基上合适的取代基是低级烷基，低级烷氧基，选自氟和氯原子的卤原子，羟基，选自 NH_2 ， $NH-$ （低级烷基）和 N （低级烷基）₂ 的氨基，腈基，硝基， $COOH$ ， CO_2- （低级烷基）， $CONH_2$ ， $CONH-$ （低级烷基）和 CON （低级烷基）₂。苯基或苯基烷基可以至多有两个取代基，它们可以是相同的或不同的。或者 R^{26} 和 R^{27} 一起构成四个或五个亚甲基的链，这样与它们连接的氮原子一起形成吡咯烷或哌啶环，这个环可以进一步与苯环样的环稠合以形成二氢吲哚，异二氢吲哚，四氢喹啉或四氢异喹啉基团。

Het 是芳香的含氮杂环，选自吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，咪唑基，吡唑基，噻唑基，异噻唑基，噁唑基，异噁唑基和这些化合物的苯并稠合类似物，例如喹啉基，异喹啉基，喹喔啉基，苯并咪唑基等，所有这些可以任意地在一个或几个碳原子上被取代，取代基选自低级烷基，羟基，低级烷氧基，氨基，低级烷基氨基，二（低级烷基）氨基，氟，氯，溴，三氟甲基，硝基，氰基，羧基和低级烷氧羰基。

在本申请上下文中，术语“烷基”，不管是其本身还是象“烷氧基”这样的组合，包括直链、支链和环饱和的烃基。 C_1-C_8 烷基的例子包括甲基，乙基，丙基，正辛基，2,2,4-三甲基戊基和双环[2.2.2]辛基。低级烷基是至多 4 个碳原子的烷基，即 C_1-C_4 烷基，例如甲基，乙基，丙基，异丙基，环丙基，丁基，异丁基，叔丁基和环丁基。术语“苯基烷基”包括带有苯基取代基的低级烷基。苯基烷基的例子包括苄基，

苯乙基, α -甲基苄基和 4-苯基丁基。

通式 1 的化合物可以具有一个或多个立体手性中心, 因此能存在光学活性异构形式。所有的异构体, 包括对映异构体, 非对映异构体和差向异构体都包括在本发明范围内。此外, 本发明包括单一异构体化合物和混合物, 包括消旋体。根据通式 1 的一些化合物包括带有携带羟基或氨基取代基的杂芳基基团能以互变异构体存在。这些互变异构体, 或者是分开的或者是混合物, 也认为是在本发明的范围内。

其中 R^4 是 H 的根据通式 1 的化合物具有至少一个碱性官能团。因此它们能与酸生成加成盐。其中 R^4 不是 H 的根据通式 1 的其它化合物也具有一个碱性官能团, 因此能生成加成盐。因为这些加成盐是与药学可接受酸生成的, 它们包括在本发明范围内。合适的酸的例子包括乙酸, 三氟乙酸, 柠檬酸, 富马酸, 苯甲酸, 棕榈酸, 甲磺酸, 盐酸, 硝酸, 硫酸, 磷酸等。

根据通式 1 的一些化合物具有酸性基团, 因此能与碱生成盐。这样的盐的例子包括钠盐, 钾盐和钙盐, 它们是通过酸与相应的金属氢氧化物, 氧化物, 碳酸盐或碳酸氢盐反应形成的。类似地, 通过酸与四烷基氢氧化铵反应可以生成四烷基铵盐。伯胺、仲胺和叔胺例如三乙胺可以与酸形成加成盐。一种特殊的情况是在称作两性离子的同一分子中酸性基团和伯胺之间形成内加成盐。在它们是药学可接受的范围内, 所有的这些盐包括在本发明的范围内。

一般优选的是, R^2 和 R^3 不是都为 H。在其中 R^2 是 H 的本发明的实施方案中, R^3 优选选自金刚烷基, 金刚烷基甲基, 金刚烷基乙基, 和根据 $\text{Het}-(\text{CH}_2)_a$ 的基团。更优选它是根据 $\text{Het}-(\text{CH}_2)_a$ 的基团, 最优选它是其中 a 是 2 并且 Het 是 5-取代的-2-吡啶基的基团。

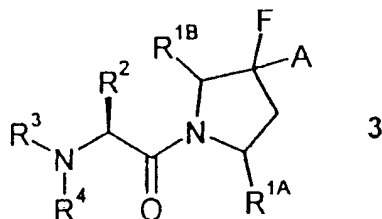
更优选的是其中 R^3 是 H 而 R^2 选自 C_1 - C_8 烷基, 任选被取代的苯基, 任选被取代的苄基和根据 R^5 的基团。

本发明的一个特别优选的实施方案是其中 R^3 是 H 而 R^2 是 C_1 - C_8 烷基的化合物。

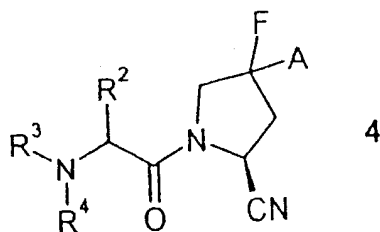
另一个特别优选的实施方案是 R^3 是 H 而 R^2 是根据 R^5 的基团的化合

物。更优选的是其中 R^5 或者是 $CH_2CH_2R^{13}$ 或者是 $C(R^{14})(R^{15})-X^1-R^{16}$ 的那些化合物。 R^5 是 $CH_2CH_2R^{13}$ 的优选的化合物是其中 R^{13} 是 $CO-N(R^{20})(R^{21})$ 的那些。 R^5 是 $C(R^{14})(R^{15})-X^1-R^{16}$ 的优选的化合物是其中 R^{14} 和 R^{15} 是 H 或甲基并且 R^{16} 是 $-(CH_2)_b-R^{13}$ 的那些, 特别是其中 R^{14} 和 R^{15} 都是 H, X^1 是 CH_2 并且 b 是 1 或 2 的那些, 更特别是其中 R^{13} 是 $N(R^{22})-C(=X^2)R^{23}$ 或 $N(R^{22})(R^{24})$ 的那些, 更特别是 R^{13} 是 $N(R^{22})-C(=X^2)R^{23}$, R^{22} 是 H 而 X^2 是 O 的那些, 最特别的是其中 R^{23} 是 Het 的那些。

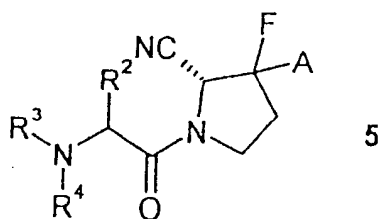
本发明的另一个优选的实施方案是根据通式 1 的化合物, 其中 R^2 不是 H 并且绝对立体化学如通式 3 所示。在传统命名法体系中, 这是 “S” 构型, 除了其中 R^2 是 R^5 , R^5 是 $C(R^{14})(R^{15})-X^1-R^{16}$ 而 X^1 是 S, 在这种情况下它是 “R” 构型。



本发明的另一个优选的实施方案是根据通式 1 的化合物, 其中 R^{1A} 是 CN, R^{1B} 是 H, 并且绝对立体化学如通式 4 所示。在传统命名法体系中, 这是 “S” 构型,

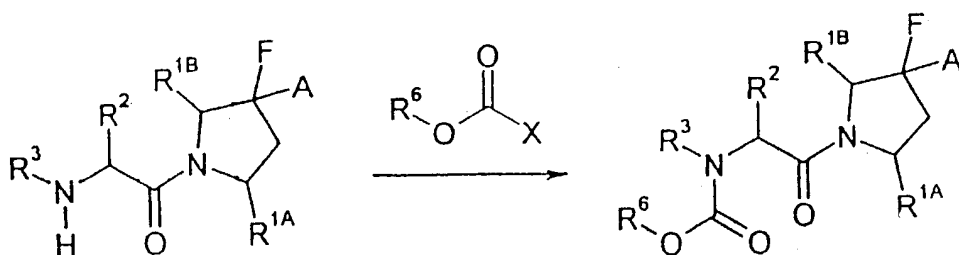


本发明的另一个优选的实施方案是根据通式 1 的化合物, 其中 R^{1A} 是 H, R^{1B} 是 CN, 并且绝对立体化学如通式 5 所示。在传统命名法体系中, 这是 “R” 构型,



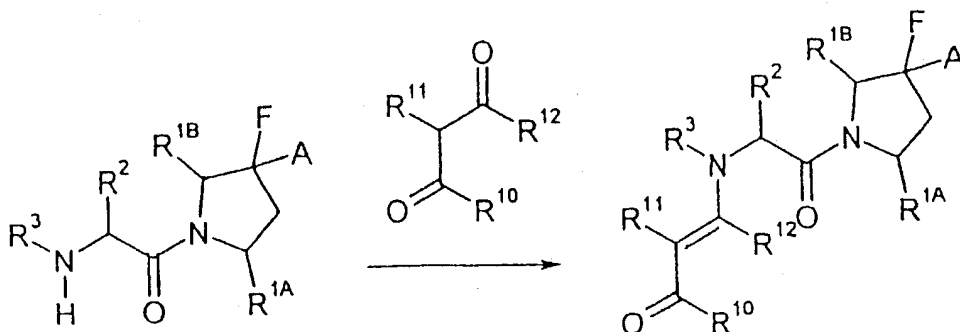
应用常规合成方法能制备通式 1 的化合物。

从其中 R^4 是 H 的相应的化合物一般可得到其中 R^4 不是 H 的化合物。
当 R^4 是 $R^6\text{OCO}-$ 时, 通常通过胺官能团与合适的碳酸衍生物反应来制备期望的化合物。



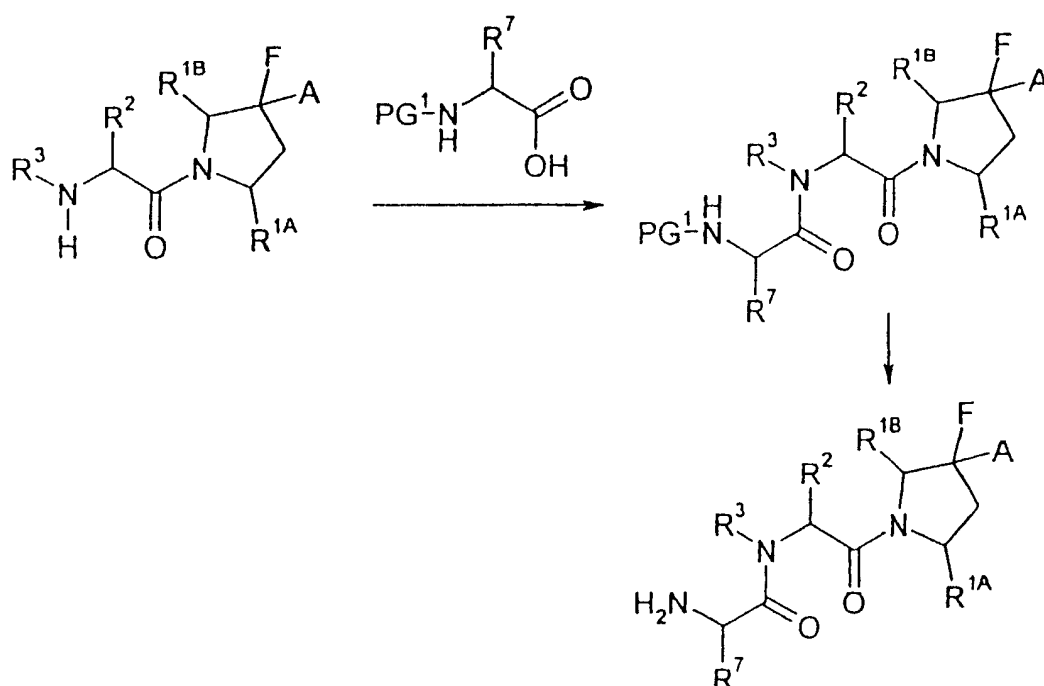
这里 X 是离去基团, 例如氯原子 (Cl) 或者对硝基苯氧基 ($\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O}$).

通过胺官能团与 1,3-二羰基化合物例如 1,3-二酮或 β -酮酯反应, 能制备其中 R^4 是根据通式 2 的基团的化合物。



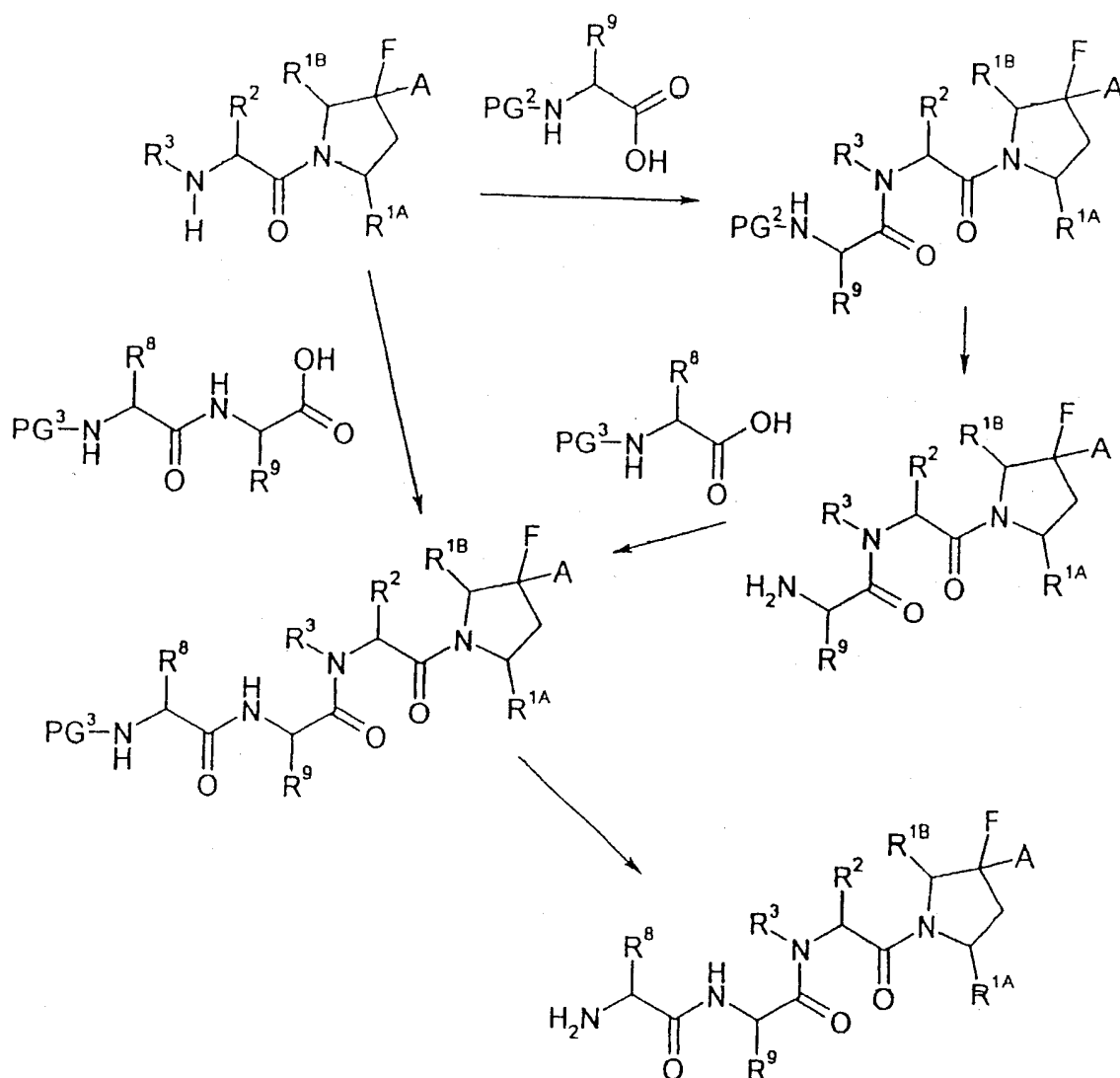
通过肽合成的常规方法能制备其中 R^4 是氨基酰基 $\text{H}_2\text{NCH}(R^7)\text{CO}-$ 的

化合物。



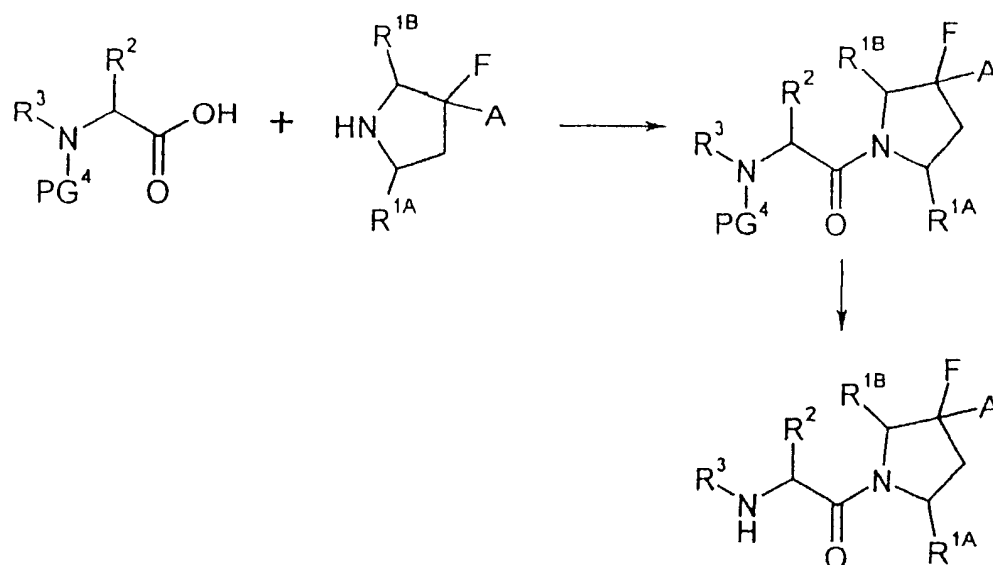
在第一步中，在偶联剂存在下，胺与保护的氨基酸反应。 PG^1 是保护基团，例如叔丁氧羰基（BOC），苄基氧基羰基（Z）或9-芴基甲氧羰基（Fmoc）。这样的基团的使用是本领域公知的。其中 R^7 具有反应官能团，例如胺或羧酸，该基团也被保护。在第二步骤中，保护基团被去除。

通过肽合成的常规方法也能制备其中 R^4 是基团 $H_2NCH(R^8)CONHCH(R^9)CO^-$ 的化合物。



在这里， PG^2 和 PG^3 是保护基团。侧链 R^8 和 R^9 如果需要也可以是保护基团。以一步一步的方法或者直接通过二肽片段的偶联可以组装目标化合物。

获得其中 R^4 是H的本发明的化合物的最直接的途径是通过偶联适当官能化的保护的氨基酸和吡咯烷衍生物。



在某些情况下，例如当要制备大量不同的化合物时，制备能作为通用中间体的化合物更方便。例如当要求其中 R^2 是 $CH_2CH_2CON(R^{20})(R^{21})$ 的大量化合物时，通过与不同的胺反应方便地制备 R^2 是 $CH_2CH_2CO_2H$ 的通用中间体和衍生物。

吡咯烷衍生物是已知的或者能通过公开的合成途径的简单修饰来制备。实施例中详细地描述了这些制备。

第二方面，本发明包括用于人类治疗用途的药物组合物。组合物特征在于其含有至少一种上述化合物作为活性物质。这样的一种组合物在对人类疾病的治疗中是有用的。组合物一般含有一种或多种选自药学可接受赋形剂和除本发明之外的药物活性物质的另外的成分。

根据想要的给药途径，组合物可以制成固体或液体剂型。固体剂型的例子包括用于口服的丸剂、片剂、胶囊和粉末剂、用于直肠或阴道给药的栓剂、用于鼻或肺给药的粉末剂、用于经皮或跨粘膜（例如颊）给药的贴剂。液体剂型的例子包括用于静脉内、皮下或肌肉内注射和口服、鼻或肺给药的溶液或混悬剂。特别优选的是口服给药的片剂。特别用于急诊和特护的另一种优选是静脉内注射灭菌溶液。

组合物含有至少一种根据前面描述的化合物。组合物可以含有一种以上这样的化合物，但是一般优选它应该只含有一种。组合物中使

用的化合物的量是这样的量，使得活性物质总的日剂量能以一至四方倍的剂量单位施用。例如，组合物可以是含有等于需要的总的日剂量的化合物的量的片剂，所述片剂每日服用一次。或者，片剂可以含有日剂量的一半（或者三分之一或四分之一），每天服药两次（或三次或四次）。可以将这样的片剂划分以有利于分开给药，这样，例如，含有全日剂量的片剂可以被分成两半分两次给药。优选地，片剂或者其它单位剂量形式含有 0.1 毫克和 1 克之间的活性化合物。更优选地，含有 1 毫克至 250 毫克。

组合物一般包括一种或多种赋形剂，选自被识别是药学可接受的那些。合适的赋形剂包括但不限于膨胀剂、粘合剂、稀释剂、溶剂、防腐剂和矫味剂。改变组合物释放性质的试剂，例如在肠中选择性溶解的聚合物（“肠包衣”）也认为在本发明上下文中是合适的赋形剂。

除了本发明的化合物之外，组合物可以含有第二药物活性物质。例如，组合物可以含有抗糖尿病药物、生长促进剂、抗炎药物或者抗病毒药物。但是，一般优选组合物只含有一种活性物质。

第三方面，本发明包括上述化合物和组合物治疗人类疾病的用途。该方面同样被认为包括这样的疾病的治疗方法。容许治疗的疾病是其中 DP-IV 或 CD26 的抑制直接或间接导致临床利益的那些。直接作用包括阻断 T 淋巴细胞激活作用。间接作用包括通过防止这些激素的降解的肽激素活性的提高。疾病的例子包括但不限于自身免疫疾病和炎症疾病，例如肠炎和类风湿性关节炎，导致身材矮小的生长激素缺乏，多囊卵巢综合征，受损的葡萄糖耐受和 II 型糖尿病。特别优选的是使用化合物和组合物治疗受损的葡萄糖耐受和 II 型糖尿病，还有通过施用有效量的如前所述化合物或组合物治疗这些疾病的方法。

临床医生考虑到患者一般状况和疾病的严重程度，确定治疗的精确的详情，包括给药方案。对于一些疾病，例如有静止期分开的活跃病症的急性期的肠炎，医生可以选择在急性期用相对高剂量，在静止期使用较低保持剂量。对于慢性病，例如 II 型糖尿病和受损的葡萄糖耐受，在延长期需要将剂量保持在相同的水平。在这样的情况下，每

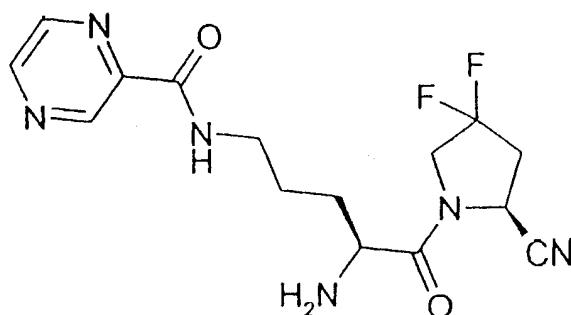
天 1-4 片的给药方案, 每片含有 0.1 毫克至 1 克 (优选 1 毫克至 250 毫克) 的活性化合物应该是典型的。

用下面的非限制性实施例进一步详细描述本发明。

实施例

实施例 1

(2S)-4,4-二氟-1-[N^o-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酸(ornithinyl)]-吡咯烷-2-甲脒三氟乙酸盐



1A. (2S)-N-(叔丁氧羰基)-4-吡咯烷酮-2-甲酸甲酯

N-(叔丁氧羰基)-L-4-反式-羟基脯氨酸甲酯 (2.5 克, 10.2 毫摩尔) 溶解于 CH₂Cl₂ (70 毫升)。加入 Dess-Martin 高碘烷 (5.0 克, 12.1 毫摩尔) 并且在室温下将混合物搅拌 3 小时。真空去除溶剂, 残余物溶解于乙酸乙酯 (300 毫升)。溶液用饱和 NaHCO₃、水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并且真空蒸发, 得到无色油状物。通过急骤层析纯化残余物 (洗脱剂: 10% 乙酸乙酯, 90% 石油醚 60-80), 得到无色油状物, 经鉴定是 (2S)-N-(叔丁氧羰基)-4-吡咯烷酮-2-甲酸甲酯 (2.4 克, 9.7 毫摩尔, 95%)。

1B. (2S)-N-(叔丁氧羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸甲酯

(2S)-N-(叔丁氧羰基)-4-吡咯烷酮-2-甲酸甲酯 (2.3 克, 9.3 毫

摩尔)溶解于 CH_2Cl_2 (70 毫升)。0℃下向该溶液加入(二乙基氨基)硫三氯化物(4.5 克, 27.9 毫摩尔), 并且在 0℃至室温下将混合物搅拌 18 小时。将反应混合物小心倒入饱和 NaHCO_3 (100 毫升), 并且将混合物搅拌 15 分钟后用 CH_2Cl_2 萃取。有机萃取物用水和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并且真空蒸发, 得到橙色油状物。通过急骤层析纯化残余物(洗脱剂: 10% 乙酸乙酯, 90% 石油醚 60-80), 得到无色油状物, 经鉴定是(2S)-N-(叔丁氧羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸甲酯(2.4 克, 8.9 毫摩尔, 96%)。

1C. (2S)-N-(叔丁氧羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸

(2S)-N-(叔丁氧羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸甲酯(2.2 克, 8.3 毫摩尔)溶解于 THF (100 毫升)。加入氢氧化锂(1M, 10.6 毫升, 10.6 毫摩尔)。混合物在室温下搅拌 3 小时之后用乙酸乙酯(150 毫升)稀释, 用 1M HCl, 水和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并且真空蒸发, 得到橙色油状物。通过急骤层析纯化残余物(洗脱剂: 95% 氯仿, 4% 甲醇, 1% 乙酸), 得到橙色油状物, 经鉴定是(2S)-N-(叔丁氧羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸(2.1 克, 8.3 毫摩尔, 100%)。

1D. (2S)-N-(叔丁氧羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺

(2S)-N-(叔丁氧羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸(1.0 克, 4.0 毫摩尔)溶解于 CH_2Cl_2 /DMF(9: 1, 50 毫升)。0℃下向该溶液加入 1-羟基苯并三唑水合物(1.1 克, 8.1 毫摩尔)和水溶性碳化二亚胺(960 毫克, 4.8 毫摩尔)。0℃下将混合物搅拌 1 小时之后加入氨水(35%, 5 毫升)。在 0℃至室温下将混合物搅拌 18 小时后真空去除溶剂, 并且将残余物溶解于乙酸乙酯(200 毫升)。溶液用 0.3M KHSO_4 , 饱和 NaHCO_3 , 水和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并且真空蒸发, 得到黄色油状物。通过急骤层析纯化残余物(洗脱剂: 85% 乙酸乙酯, 15% 石油醚 60-80), 得到无色油状物, 经鉴定是(2S)-N-(叔丁氧羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺(945 毫克, 3.8 毫摩尔, 95%)。

1E. (2S)-1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(吡嗪基-2-羧基)-L-鸟氨酸]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺

(2S)-N-(叔丁氧羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺(130毫克,0.54毫摩尔)溶解于4M HCl/二噁烷(30毫升)。室温下将溶液搅拌1小时之后真空去除溶剂,残余物溶解于CH₂Cl₂/DMF(9:1,20毫升)。0℃下向该溶液加入N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(吡嗪基-2-羧基)-L-鸟氨酸(180毫克,0.53毫摩尔),1-羟基苯并三唑水合物(90毫克,0.67毫摩尔)和水溶性碳化二亚胺(136毫克,0.65毫摩尔)。0℃下将混合物搅拌15分钟之后用N-甲基吗啉将pH调节至pH8。在0℃至室温下将混合物搅拌18小时后真空去除溶剂,并且将残余物溶解于乙酸乙酯(70毫升)。溶液用0.3M KHSO₄,饱和NaHCO₃,水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且真空蒸发,得到黄色油状物。通过急骤层析纯化残余物(洗脱剂:92%氯仿,8%甲醇),得到白色固体,经鉴定是(2S)-1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(吡嗪基-2-羧基)-L-鸟氨酸]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺(195毫克,0.41毫摩尔,77%)。

1F. (2S)-1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(吡嗪基-2-羧基)-L-鸟氨酸]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈

(2S)-1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(吡嗪基-2-羧基)-L-鸟氨酸]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺(175毫克,0.37毫摩尔)溶解于无水THF(30毫升)。将该溶液冷却到0℃后加入三乙胺(75毫克,0.75毫摩尔),接着加入三氟乙酸酐(190毫克,0.9毫摩尔)。将混合物搅拌5分钟之后用三乙胺将pH调节至pH9。将混合物再搅拌30分钟之后用乙酸乙酯稀释(150毫升),用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且真空蒸发,得到黄色油状物。通过急骤层析纯化残余物(洗脱剂:70%乙酸乙酯,30%石油醚60-80),得到白色固体,经鉴定是(2S)-1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(吡嗪基-2-羧基)-L-鸟氨酸]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈(148毫克,0.33毫摩尔,88%)。

1G. (2S)-4,4-二氟-1-[N^ω-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酰]-吡咯烷-2-甲脒三氟乙酸盐

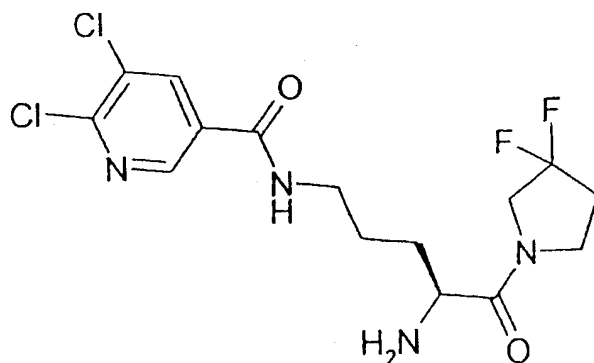
(2S)-1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酰]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲脒 (135 毫克, 0.3 毫摩尔) 溶解于三氟乙酸 (10 毫升)。室温下将混合物搅拌 1 小时之后真空去除溶剂, 得到无色油状物, 经鉴定是 (2S)-4,4-二氟-1-[N^ω-(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酰]-吡咯烷-2-甲脒三氟乙酸盐 (140 毫克, 0.3 毫摩尔, 100%)。

$$[M+H]^+ = 353.1$$

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.74-1.82 (2H,m), 1.90-2.02 (2H,m), 2.82-2.89 (2H,m), 3.30-3.32 (1H,m), 3.51 (2H,t,J=6.7Hz), 4.12 (2H,t,J=11.9Hz), 4.25-4.29 (1H,m), 4.88 (2H,s), 5.09-5.14 (1H,m), 8.67-8.68 (1H,m), 8.7 (1H,d,J=2.5Hz), 9.23 (1H,d,J=1.4Hz) ppm.

实施例 2

1-[N^ω-(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酰]-3,3-二氟吡咯烷盐酸盐



2A. 1-(叔丁氧羰基)-3-吡咯烷酮

(3R)-N-(叔丁氧羰基)-3-羟基脯氨酸甲酯 (980 毫克, 5.3 毫摩尔) 溶解于 CH₂Cl₂ (40 毫升)。加入 Dess-Martin 高碘烷 (2.5 克, 5.8 毫摩尔)。在室温下将混合物搅拌 3 小时后真空去除溶剂, 残余物溶解于乙酸乙酯 (300 毫升)。溶液用饱和 NaHCO₃, 水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并且真空蒸发, 得到无色油状物。通过急骤层析纯化残余物

(洗脱剂: 20% 乙酸乙酯, 80% 石油醚 60-80), 得到无色油状物, 经鉴定是 1-(叔丁氧羰基)-3-吡咯烷酮(842 毫克, 4.6 毫摩尔, 87%)。

2B. 1-(叔丁氧羰基)-3,3-二氟吡咯烷

1-(叔丁氧羰基)-3-吡咯烷酮(810 毫克, 4.4 毫摩尔)溶解于 CH_2Cl_2 (30 毫升)。0℃下向该溶液加入(二乙基氨基)硫三氟化物(2.2 克, 13.7 毫摩尔), 并且在 0℃至室温下将混合物搅拌 18 小时之后将反应混合物小心倒入饱和 NaHCO_3 (100 毫升)。将混合物搅拌 15 分钟后用 CH_2Cl_2 萃取。有机萃取物用水和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并且真空蒸发, 得到橙色油状物。通过急骤层析纯化残余物(洗脱剂: 10% 乙酸乙酯, 90% 石油醚 60-80), 得到无色油状物, 经鉴定是 1-(叔丁氧羰基)-3,3-二氟吡咯烷(580 毫克, 2.8 毫摩尔, 64%)。

2C. 3,3-二氟吡咯烷盐酸盐

1-(叔丁氧羰基)-3,3-二氟吡咯烷(540 毫克, 2.6 毫摩尔)溶解于 4M HCl /二噁烷(30 毫升)。室温下将溶液搅拌 1 小时之后真空去除溶剂, 得到白色固体, 经鉴定是 3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(370 毫克, 2.6 毫摩尔, 100%)。

2D. N^a -(叔丁氧羰基)- N^w -(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酸叔丁酯

N^a -(叔丁氧羰基)-L-鸟氨酸叔丁酯盐酸盐(650 毫克, 2.0 毫摩尔)溶解于 CH_2Cl_2 /DMF(9: 1, 40 毫升)。0℃下向该溶液加入 5,6-二氯烟酸(383 毫克, 2.0 毫摩尔), 1-羟基苯并三唑水合物(459 毫克, 3.0 毫摩尔)和水溶性碳化二亚胺(461 毫克, 2.4 毫摩尔)。0℃下将混合物搅拌 15 分钟之后用 N-甲基吗啉将 pH 调节至 pH8。在 0℃至室温下将混合物搅拌 18 小时后真空去除溶剂, 并且将残余物溶解于乙酸乙酯(100 毫升)。溶液用 0.3M KHSO_4 , 饱和 NaHCO_3 , 水和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并且真空蒸发, 得到黄色油状物。通过急骤层析纯化残余物(洗脱剂: 50% 乙酸乙酯, 50% 石油醚 60-80), 得到白色固体,

经鉴定是 N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酸叔丁酯 (660 毫克, 1.42 毫摩尔, 71%)。

2E. N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酸

N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酸叔丁酯 (650 毫克, 1.40 毫摩尔) 溶解于三氟乙酸/二氯甲烷 (1: 1, 20 毫升)。将混合物在室温下搅拌 2 小时之后真空去除溶剂。残余物溶解于二噁烷 (20 毫升) 和碳酸氢钾水溶液 (1M, 10 毫升), 并且加入二碳酸二叔丁酯 (327 毫克, 1.5 毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌 18 小时之后真空去除二噁烷。残余物用水稀释, 用乙醚洗涤, 用 1M HCl 酸化至 pH2, 并且用氯仿萃取。有机萃取物用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且真空蒸发, 得到无色油状物, 经鉴定是 N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酸 (530 毫克, 1.34 毫摩尔, 96%)。

2F. 1-[N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酸]-3,3-二氟吡咯烷

N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酸 (98 毫克, 0.24 毫摩尔) 溶解于 CH_2Cl_2 (20 毫升)。0℃ 下向该溶液加入 3,3-二氟吡咯烷盐酸盐 (36 毫克, 0.25 毫摩尔), PyBOP (139 毫克, 0.27 毫摩尔) 和三乙胺 (60 毫克, 0.6 毫摩尔)。在 0℃ 至室温下将混合物搅拌 18 小时后真空去除溶剂, 并且将残余物溶解于乙酸乙酯 (70 毫升)。溶液用 0.3M KHSO_4 , 饱和 NaHCO_3 , 水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且真空蒸发, 得到橙色油状物。通过急骤层析纯化残余物 (洗脱剂: 60% 乙酸乙酯, 40% 石油醚 60-80), 得到无色油状物, 经鉴定是 1-[N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酸]-3,3-二氟吡咯烷 (79 毫克, 0.16 毫摩尔, 68%)。

2G. 1-[N^{ω} -(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酸]-3,3-二氟吡咯烷盐酸盐
1-[N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酸]-3,3-二氟

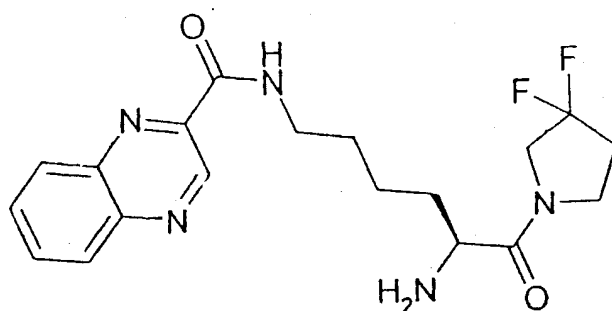
吡咯烷 (68 毫克, 0.14 毫摩尔) 溶解于 4M HCl /二噁烷(20 毫升)。室温下将溶液搅拌 1 小时之后真空去除溶剂, 得到无色油状物, 经鉴定是 1-[N^ω-(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酸]-3,3-二氟吡咯烷盐酸盐 (49 毫克, 0.117 毫摩尔, 83%)。

$$[M+H]^+ = 395.1$$

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.28-1.34 (2H,m), 1.72-1.76 (2H,m), 1.85-1.92 (2H,m), 2.25-2.71 (2H,m), 3.30-3.41 (2H,m), 3.87-4.30 (6H,m), 8.36-8.39 (1H,m), 8.73-8.79 (1H,m) ppm.

实施例 3

3,3-二氟-1-[N^ω-(2-喹喔啉酰(quinoxaloyl))-L-赖氨酸]-吡咯烷盐酸盐



3A. N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酸甲酯

N^α-(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸甲酯乙酸盐 (640 毫克, 2.0 毫摩尔) 溶解于 CH₂Cl₂ (40 毫升)。0℃下向该溶液加入 2-喹喔啉酰氯 (385 毫克, 2.0 毫摩尔) 和三乙胺 (60 毫克, 0.6 毫摩尔)。在 0℃至室温下将混合物搅拌 18 小时后真空去除溶剂, 并且将残余物溶解于乙酸乙酯 (100 毫升)。溶液用 0.3M KHSO₄, 饱和 NaHCO₃, 水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并且真空蒸发, 得到黄色油状物。通过急骤层析纯化残余物 (洗脱剂: 65% 乙酸乙酯, 35% 石油醚 60-80), 得到白色固体, 经鉴定是 N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酸甲酯 (580 毫克, 1.4 毫摩尔, 70%)。

3B. N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酸

N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酸甲酯 (570 毫克, 1.37 毫摩尔) 溶解于 THF (50 毫升)。加入氢氧化锂水溶液 (1M, 2 毫升, 2.0 毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌 3 小时之后反应混合物用乙酸乙酯 (150 毫升) 稀释, 用 1M HCl, 水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且真空蒸发, 得到白色固体, 经鉴定是 N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酸 (440 毫克, 1.1 毫摩尔, 80%)。

3C. 1-[N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰 (Lysiny)]-3,3-二氟吡咯烷

N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酸 (95 毫克, 0.24 毫摩尔) 溶解于 CH_2Cl_2 (20 毫升)。0℃ 下向该溶液加入 3,3-二氟吡咯烷盐酸盐 (34 毫克, 0.24 毫摩尔), PyBOP (145 毫克, 0.28 毫摩尔) 和三乙胺 (60 毫克, 0.6 毫摩尔)。在 0℃ 至室温下将混合物搅拌 18 小时后真空去除溶剂, 并且将残余物溶解于乙酸乙酯 (70 毫升)。溶液用 0.3M $KHSO_4$, 饱和 $NaHCO_3$, 水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且真空蒸发, 得到橙色油状物。通过急骤层析纯化残余物 (洗脱剂: 60% 乙酸乙酯, 40% 石油醚 60-80), 得到无色油状物, 经鉴定是 1-[N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-3,3-二氟吡咯烷 (87 毫克, 0.18 毫摩尔, 75%)。

3D. 3,3-二氟-1-[N^{ω} -(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-吡咯烷盐酸盐

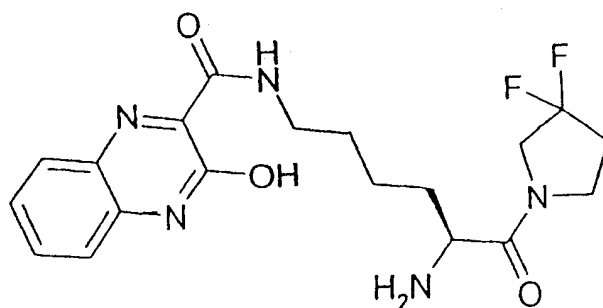
1-[N^{α} -(叔丁氧羰基)- N^{ω} -(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-3,3-二氟吡咯烷 (87 毫克, 0.18 毫摩尔) 溶解于 4M HCl / 二噁烷 (20 毫升)。室温下将溶液搅拌 1 小时之后真空去除溶剂, 得到无色油状物, 经鉴定是 3,3-二氟-1-[N^{ω} -(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-吡咯烷盐酸盐 (75 毫克, 0.18 毫摩尔, 100%)。

$[M+H]^+ = 392.3$

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.51-1.59 (2H,m), 1.70-1.78 (2H,m), 1.81-1.90 (2H,m), 2.37-2.58 (2H,m), 3.51-3.59 (2H,m), 3.62-4.32 (8H,m), 7.88-7.91 (2H,m), 8.10-8.21 (2H,m), 9.41 (1H,s) ppm.

实施例 4

3, 3-二氟-1-[N^α -(3-羟基-2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-吡咯烷盐酸盐



4A. 1-[N^α -(叔丁氧羰基)- N^ω -(9-苄基甲氧羰基)-L-赖氨酰]-3, 3-二氟吡咯烷

N^α -(叔丁氧羰基)- N^ω -(9-苄基甲氧羰基)-L-赖氨酸 (1.14 克, 2.4 毫摩尔) 溶解于 CH_2Cl_2 /DMF (9: 1, 100 毫升)。0℃下向该溶液加入 1-羟基苯并三唑水合物 (394 毫克, 2.9 毫摩尔), 水溶性碳化二亚胺 (680 毫克, 3.4 毫摩尔), 3, 3-二氟吡咯烷盐酸盐 (380 毫克, 2.43 毫摩尔) 和三乙胺 (400 毫克, 4 毫摩尔)。在 0℃至室温下将混合物搅拌 18 小时后真空去除溶剂, 并且将残余物溶解于乙酸乙酯 (200 毫升)。溶液用 0.3M KHSO_4 , 饱和 NaHCO_3 , 水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且真空蒸发, 通过急骤层析纯化残余物 (洗脱剂: 65% 乙酸乙酯, 35% 石油醚 60-80), 得到白色固体, 经鉴定是 1-[N^α -(叔丁氧羰基)- N^ω -(9-苄基甲氧羰基)-L-赖氨酰]-3, 3-二氟吡咯烷 (1.0 克, 1.8 毫摩尔, 75%)。

4B. 1-[N^α-(叔丁氧羰基)-L-赖氨酰]-3,3-二氟吡咯烷

1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(9-苄基甲氧羰基)-L-赖氨酰]-3,3-二氟吡咯烷 (1.01 克, 1.8 毫摩尔) 溶解于 THF (20 毫升)。加入二乙胺 (5 毫升)。将混合物在室温下搅拌 3 小时之后真空蒸发, 通过急骤层析纯化残余物 (洗脱剂: 90% 氯仿, 7% 甲醇, 3% 三乙胺), 得到浅黄色油状物, 经鉴定是 1-[N^α-(叔丁氧羰基)-L-赖氨酰]-3,3-二氟吡咯烷 (598 毫克, 1.78 毫摩尔, 99%)。

4C. 1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(3-羟基-2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-3,3-二氟吡咯烷

1-[N^α-(叔丁氧羰基)-L-赖氨酰]-3,3-二氟吡咯烷 (147 毫克, 0.44 毫摩尔) 溶解于 CH₂Cl₂ (20 毫升)。0℃ 下向该溶液加入 3-羟基-2-喹喔啉甲酸 (83 毫克, 0.44 毫摩尔), PyBOP (274 毫克, 0.53 毫摩尔) 和三乙胺 (100 毫克, 1.0 毫摩尔)。在 0℃ 至室温下将混合物搅拌 18 小时后真空去除溶剂, 并且将残余物溶解于乙酸乙酯 (70 毫升)。溶液用 0.3M KHSO₄, 饱和 NaHCO₃, 水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并且真空蒸发, 得到橙色油状物。通过甲醇, 得到黄色胶粘固体, 经鉴定是 1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(3-羟基-2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-3,3-二氟吡咯烷 (106 毫克, 0.21 毫摩尔, 47%)。

4D. 3,3-二氟-1-[N^ω-(3-羟基-2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-吡咯烷盐酸盐

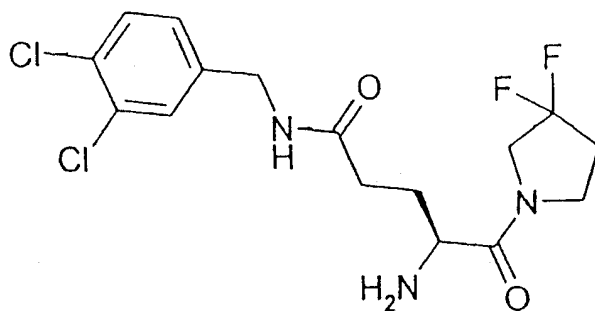
1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(3-羟基-2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-3,3-二氟吡咯烷 (106 毫克, 0.3 毫摩尔) 溶解于 4M HCl / 二噁烷 (20 毫升)。室温下将混合物搅拌 1 小时之后真空去除溶剂, 得到无色油状物, 经鉴定是 3,3-二氟-1-[N^ω-(3-羟基-2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-吡咯烷盐酸盐 (66 毫克, 0.15 毫摩尔, 50%)。

$[M+H]^+ = 408.1$

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.85-1.87 (6H,m), 2.3-2.7 (2H,br m), 3.29-3.31 (6H,m), 3.4-3.7 (5H,br m), 7.35-7.5 (2H,m), 7.6-7.8 (1H,m), 7.9-8.0 (1H,m) ppm.

实施例 5

1-[N^o-(3,4-二氯苄基)-谷氨酰胺酰(glutaminy)]-3,3-二氟吡咯烷盐酸盐



5A. 1-[N-(叔丁氧羰基)-O^o-甲基谷氨酰(glutamyl)]-3,3-二氟吡咯烷

N-(叔丁氧羰基)-O^o-甲基谷氨酸(462 毫克, 1.04 毫摩尔)溶解于 CH_2Cl_2 /DMF(9: 1, 20 毫升)。0℃下向该溶液加入 1-羟基苯并三唑水合物(192 毫克, 1.25 毫摩尔), 水溶性碳化二亚胺(277 毫克, 1.46 毫摩尔), 3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(150 毫克, 1.04 毫摩尔)和三乙胺(200 毫克, 2.0 毫摩尔)。在 0℃至室温下将混合物搅拌 18 小时后真空去除溶剂, 并且将残余物溶解于乙酸乙酯(70 毫升)。溶液用 0.3M KHSO_4 , 饱和 NaHCO_3 , 水和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并且真空蒸发, 通过急骤层析纯化残余物(洗脱剂: 40% 乙酸乙酯, 60% 石油醚 60-80), 得到无色油状物, 经鉴定是 1-[N-(叔丁氧羰基)-O^o-甲基谷氨酰]-3,3-二氟吡咯烷(362 毫克, 1.03 毫摩尔, 99%)。

5B. 1-[N-(叔丁氧羰基)-谷氨酰]-3,3-二氟吡咯烷

1-[N-(叔丁氧羰基)-O^o-甲基谷氨酰]-3,3-二氟吡咯烷(362 毫克, 1.03 毫摩尔)溶解于二噁烷(5 毫升)。加入氢氧化锂(1M, 2.5 毫升,

2.5 毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌 1 小时之后真空蒸发, 并且将残余物溶解于乙酸乙酯(70 毫升)。溶液用 1M KHSO₄, 水和盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄) 并且真空蒸发, 得到无色油状物, 经鉴定是 1-[N-(叔丁氧羰基)-谷氨酰]-3, 3-二氟吡咯烷(200 毫克, 0.66 毫摩尔, 58%)。

5C. 1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(3, 4-二氯苄基)-谷氨酰胺酰]-3, 3-二氟吡咯烷

1-[N-(叔丁氧羰基)-谷氨酰]-3, 3-二氟吡咯烷(100 毫克, 0.30 毫摩尔)溶解于 CH₂Cl₂/DMF(9: 1, 20 毫升)。0℃下向该溶液加入 1-羟基苯并三唑水合物(53 毫克, 0.36 毫摩尔), 水溶性碳化二亚胺(80 毫克, 0.42 毫摩尔), 3, 4-二氯苄基胺(53 毫克, 0.4 毫摩尔)和三乙胺(61 毫克, 0.6 毫摩尔)。在 0℃至室温下将混合物搅拌 18 小时后真空去除溶剂, 并且将残余物溶解于乙酸乙酯(200 毫升)。溶液用 0.3M KHSO₄, 饱和 NaHCO₃, 水和盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄) 并且真空蒸发, 通过急骤层析纯化残余物(洗脱剂: 75% 乙酸乙酯, 25% 石油醚 60-80), 得到白色固体, 经鉴定是 1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(3, 4-二氯苄基)-谷氨酰胺酰]-3, 3-二氟吡咯烷(144 毫克, 0.29 毫摩尔, 100%)。

5D. 1-[N^ω-(3, 4-二氯苄基)-谷氨酰胺酰]-3, 3-二氟吡咯烷盐酸盐

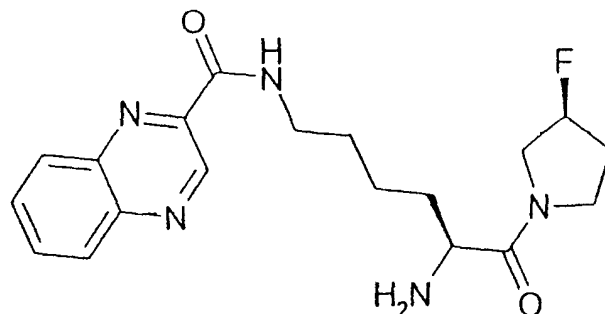
1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(3, 4-二氯苄基)-谷氨酰胺酰]-3, 3-二氟吡咯烷(144 毫克, 0.29 毫摩尔)溶解于 4M HCl/二噁烷(20 毫升)。室温下将混合物搅拌 1 小时之后真空去除溶剂, 得到白色固体, 经鉴定是 1-[N^ω-(3, 4-二氯苄基)-谷氨酰胺酰]-3, 3-二氟吡咯烷盐酸盐(120 毫克, 0.28 毫摩尔, 100%)。

[M+H]⁺ = 394.0, 395.7

¹H NMR (CD₃OD): δ 2.00-2.20 (2H,m), 2.30-2.50 (4H,m), 3.25-3.35 (3H,m), 3.60-4.20 (4H,m), 4.20-4.40 (3H,m), 7.20-7.30 (1H,m), 7.40-7.50 (2H,m) ppm

实施例 6

(3S)-3-氟-1-[N^ω-(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-吡咯烷盐酸盐



6A. (3S)-1-[N-(叔丁氧羰基)-3-氟吡咯烷

(3R)-N-(叔丁氧羰基)-3-羟基吡咯烷 (1.0 克, 5.34 毫摩尔) 溶解于 CH₂Cl₂ (30 毫升)。-78℃ 下向该溶液加入 (二乙基氨基) 硫三氟化物 (860 克, 5.34 毫摩尔)。在 -78℃ 至室温下将混合物搅拌 18 小时后小心将反应混合物倒入饱和 NaHCO₃ (100 毫升) 中, 并且搅拌 15 分钟, 用 CH₂Cl₂ 萃取。有机萃取物用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并且真空蒸发, 得到橙色油状物。通过急骤层析纯化残余物 (洗脱剂: 28% 乙酸乙酯, 72% 石油醚 60-80), 得到无色油状物, 经鉴定是 (3S)-1-[N-(叔丁氧羰基)-3-氟吡咯烷 (507 毫克, 2.67 毫摩尔, 50%))。

6B. (3S)-3-氟吡咯烷盐酸盐

(3S)-1-(叔丁氧羰基)-3-氟吡咯烷 (5.7 毫克, 2.68 毫摩尔) 溶解于 4M HCl / 二噁烷 (30 毫升)。室温下将混合物搅拌 1 小时之后真空去除溶剂, 得到灰白色固体, 经鉴定是 (3S)-3-氟吡咯烷盐酸盐 (320 毫克, 2.6 毫摩尔, 95%)。

6C. (3S)-1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-3-氟吡咯烷

N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酸 (50 毫克, 0.124

毫摩尔) 溶解于 CH_2Cl_2 (20 毫升)。0℃ 下向该溶液加入 (3S)-3-氟吡咯烷盐酸盐 (17 毫克, 0.136 毫摩尔), 1-羟基苯并三唑水合物 (20 毫克, 0.149 毫摩尔), 水溶性碳化二亚胺 (35 毫克, 0.17 毫摩尔) 和三乙胺 (30 毫克, 0.3 毫摩尔)。在 0℃ 至室温下将混合物搅拌 18 小时后真空去除溶剂, 并且将残余物溶解于乙酸乙酯 (70 毫升)。溶液用 0.3M KHSO_4 , 饱和 NaHCO_3 , 水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且真空蒸发, 通过急骤层析纯化残余物 (洗脱剂: 60% 乙酸乙酯, 40% 石油醚 60-80), 得到无色油状物, 经鉴定是 (3S)-1-[N^α -(叔丁氧羰基)- N^ω -(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-3-氟吡咯烷 (50 毫克, 0.107 毫摩尔, 86%)。

6D. (3S)-3-氟-1-[N^ω -(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-吡咯烷盐酸盐

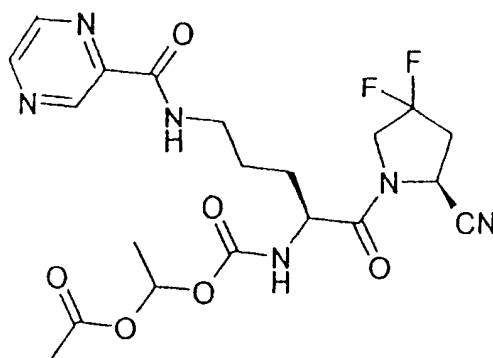
(3S)-1-[N^α -(叔丁氧羰基)- N^ω -(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-3-氟吡咯烷 (50 毫克, 0.105 毫摩尔) 溶解于 4M HCl / 二噁烷 (10 毫升)。室温下将混合物搅拌 1 小时之后真空去除溶剂, 得到灰白色固体, 经鉴定是 (3S)-3-氟-1-[N^ω -(2-喹喔啉酰)-L-赖氨酰]-吡咯烷盐酸盐 (43 毫克, 0.105 毫摩尔, 100%)。

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 374.0$

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.53-1.57 (2H,m), 1.72-1.75 (2H,m), 1.92-1.94 (2H,m), 2.21-2.31 (1H,m), 3.43-4.01 (8H,m), 4.16-4.18 (1H,m), 5.19-5.39 (1H,m), 7.96-7.97 (2H,m), 8.16-8.21 (2H,m), 9.41(1H,s) ppm.

实施例 7

(2S)-1-[N^α -(1'-乙酰氧基乙氧羰基)- N^ω -(吡嗪基-2-羰基)-L-鸟氨酰]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈



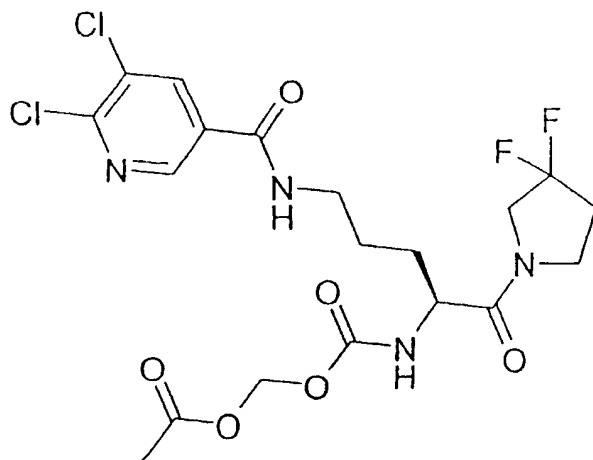
室温下，将二氯甲烷（25 毫升）中的 (2S)-1-[N^ω-(吡嗪基-2-羧基)-L-鸟氨酸]-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈三氟乙酸盐（40 毫克，0.086 毫摩尔），α-乙酰氧基乙基对-硝基苯基碳酸酯（28 毫克，0.11 毫摩尔；根据 Alexander 等，J. Med. Chem. 31, 318, 1988 制备）和三乙胺（20 毫克，0.2 毫摩尔）的溶液搅拌 18 小时之后真空蒸发。残余物溶解于乙酸乙酯（70 毫升）。溶液用饱和 NaHCO₃，水和盐水洗涤，干燥（Na₂SO₄）并且蒸发，通过急骤层析纯化残余物（洗脱剂：98% 氯仿，2% 甲醇），得到白色固体，经鉴定是 (2S)-1-[N^α-(1'-乙酰氧基乙氧羰基)-N^ω-(吡嗪基-2-羧基)-L-鸟氨酸]吡咯烷-2-甲腈（26 毫克，0.053 毫摩尔，62%）。

$$[M+H]^+ = 483.1$$

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.41-1.46 (3H,m), 1.72-1.83 (4H,m), 2.01-2.05 (3H,m), 2.68-2.74 (2H,m), 3.49-3.58 (2H,m), 4.03-4.11 (2H,m), 4.41-4.43 (1H,m), 4.94-4.98 (1H,m), 5.56 (1H,d,J = 8.6Hz), 6.73-6.76 (1H,m), 7.90-7.93 (1H,m), 8.51-8.52 (1H,m), 8.75 (1H,d,J = 2.4Hz), 9.37 (1H,d,J = 1.4Hz) ppm.

实施例 8

1-[N^α-(乙酰氧基甲氧羰基)-N^ω-(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酸]-3,3-二氟吡咯烷



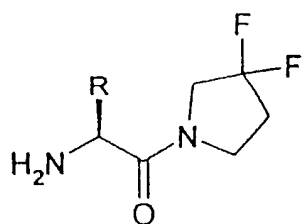
1-[N^α-(叔丁氧羰基)-N^ω-(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酰]-3,3-二氟吡咯烷 (88 毫克, 0.18 毫摩尔) 溶解于 4M HCl / 二噁烷 (20 毫升)。室温下, 将混合物搅拌 1 小时之后真空去除溶剂。残余物溶解于二氯甲烷 (25 毫升), 加入乙酰氧基甲基对-硝基苯基碳酸酯 (60 毫克, 0.24 毫摩尔; 根据 Alexander 等, J. Med. Chem. 31, 318, 1988 制备) 和三乙胺 (60 毫克, 0.6 毫摩尔), 混合物在室温下搅拌 18 小时。真空蒸发溶液, 残余物溶解于乙酸乙酯 (70 毫升)。溶液用饱和 NaHCO₃, 水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并且蒸发, 通过急骤层析纯化残余物 (洗脱剂: 80% 乙酸乙酯, 20% 石油醚 60-80), 得到白色固体, 经鉴定是 1-[N^α-乙酰氧基甲氧羰基-N^ω-(5,6-二氯烟酰)-L-鸟氨酰]-3,3-二氟吡咯烷 (64 毫克, 0.126 毫摩尔, 71%)。

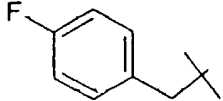
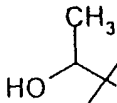
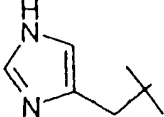
$$[M+H]^+ = 512.8$$

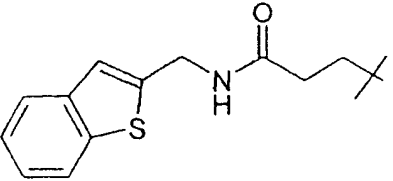
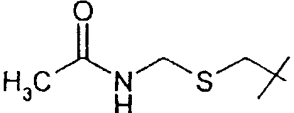
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.66-1.78 (4H,m), 2.01 (3H,s), 2.36-2.67 (2H,m), 3.49-3.53 (2H,m), 3.63-3.87 (4H,m), 4.25-4.70 (1H,m), 5.62-5.65 (1H,m), 5.72-5.76 (1H,m), 5.97-6.01 (1H,m), 6.85-7.09 (1H,m), 8.26 (1H,d,J = 2Hz), 8.61 (1H,d,J = 2.2Hz) ppm.

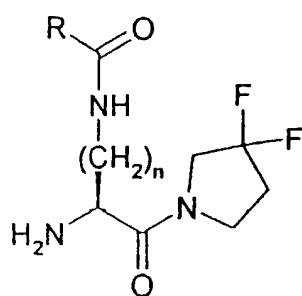
利用相似方法制备下面的化合物。

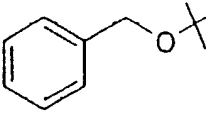
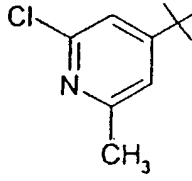
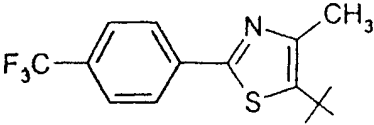
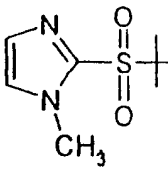
实施例 9-22

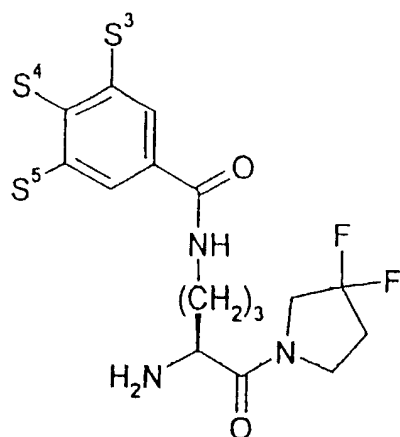


实施例序号	R
9	异丙基
10	正丁基
11	仲丁基
12	叔丁基
13	环己基
14	苄基
15	
16	$\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2$
17	HOCH_2
18	
19	
20	HO_2CCH_2

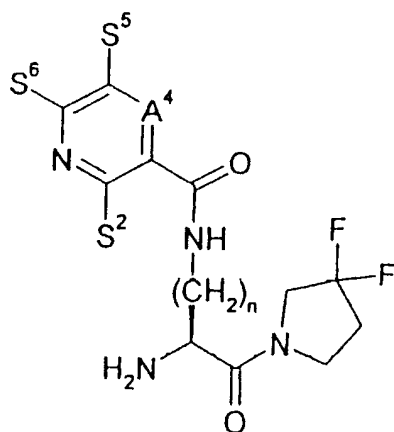
实施例序号	R
21	
22	

实施例 23-29

实施例序号	n	R
23	3	
24	4	
25	4	NH ₂
26	3	
27	4	
28	3	
29	3	

实施例30-36

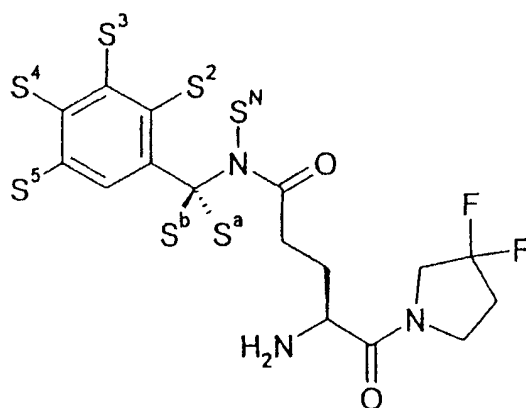
实施例序号	S ³	S ⁴	S ⁵
31	CN	H	H
32	NO ₂	H	H
33	Cl	H	Cl
34	H	Cl	H
35	Cl	H	H
36	CH ₃	H	H

实施例37-61

实施例序号	n	S ²	A ⁴	S ⁵	S ⁶
37	3	H	CH	H	Cl
38	3	H	CH	H	CH ₃
39	3	H	CH	H	CF ₃
40	3	Cl	CH	H	Cl
41	3	Cl	CH	H	CH ₃

实施例序号	n	S ²	A ⁴	S ⁵	S ⁶
42	3	CH ₃	CH	H	CF ₃
43	3	H	N	-CH=CH-CH=CH-	
44	3	H	N	H	CH ₃
45	3	H	CH	-CH=CH-CH=CH-	
46	3	H	CH	Br	H
47	3	H	CH	H	SH
48	3	H	CH	H	CN
49	3	OH	N	-CH=CH-CH=CH-	
50	3	Cl	CH	H	H
51	4	CO ₂ H	CH	H	H
52	4	H	CH	Cl	OH
53	4	H	C(Cl)	-C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	
54	4	H	CH	Cl	Cl
55	4	H	CH	-CH=CH-CH=CH-	
56	4	H	CH	Br	H
57	4	H	CH	CH ₃	H
58	4	H	CH	H	SH
59	4	H	CH	H	CN
60	4	H	CH	H	CF ₃
61	4	H	N	H	CH ₃

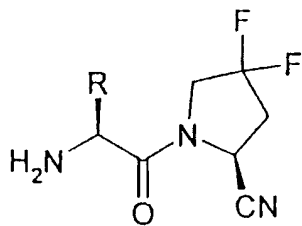
实施例 62-84



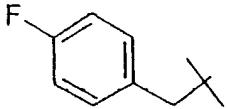
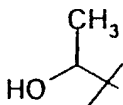
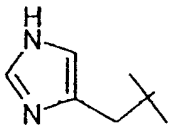
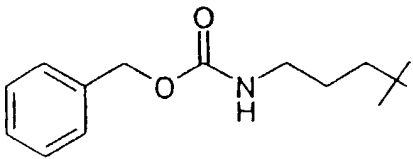
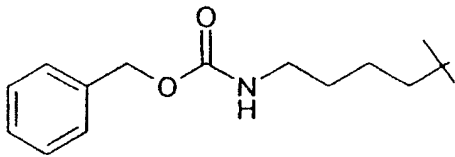
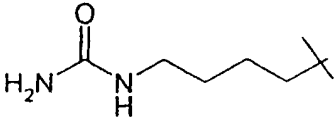
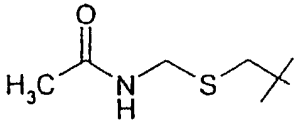
实施例序号	S ^a	S ^b	S ^N	S ²	S ³	S ⁴	S ⁵
62	H	H	H	Cl	H	H	H

实施例序号	S ^a	S ^b	S ^N	S ²	S ³	S ⁴	S ⁵
63	H	H	H	H	F	H	H
64	H	H	H	H	CF ₃	H	H
65	H	H	H	H	H	F	H
66	H	H	H	H	H	Cl	H
67	H	H	H	H	CF ₃	H	CF ₃
68	H	H	H	H	Br	H	H
69	H	H	H	H	I	H	H
70	H	H	H	H	NO ₂	H	H
71	H	H	H	H	H	NO ₂	H
72	H	H	H	H	Cl	H	H
73	H	H	H	H	Cl	F	H
74	H	H	H	H	H	CH ₃ SO ₂	H
75	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	H
76	H	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	H
77	H	H	H	CH ₃ SO ₂ NHCO	H	H	H
78	H	H	H	H	H ₂ NCO	H	H
79	H	H	H	-CH=CH-CH=CH-		H	H
80	CH ₃	H	H	H	H	H	H
81	H	CH ₃	H	H	H	H	H
82	H	H	H	H	Cl	H	Cl
83	H	H	H	H	CH ₃ CO	H	H
84	H	H	H	H	CH ₃	H	H

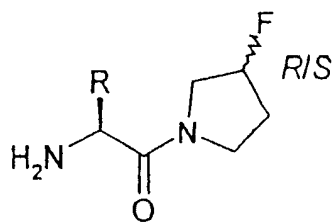
实施例 85-100



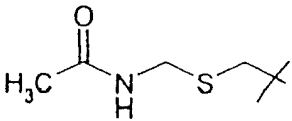
实施例序号	R
85	异丙基
86	正丁基
87	仲丁基

实施例序号	R
88	叔丁基
89	环己基
90	苄基
91	
92	$\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2$
93	HOCH_2
94	
95	
96	HO_2CCH_2
97	
98	
99	
100	

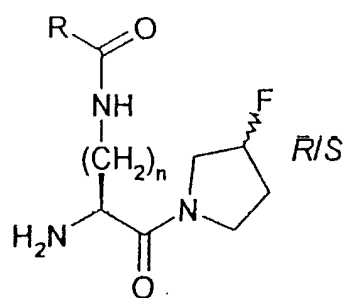
实施例 101-126

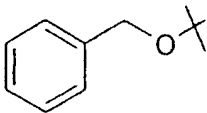
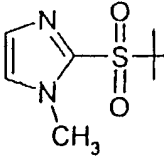


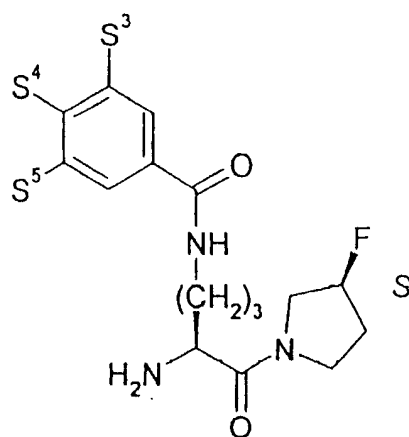
实施例序号	R/S	R
101	R	异丙基
102	S	
103	R	正丁基
104	S	
105	R	仲丁基
106	S	
107	R	叔丁基
108	S	
109	R	环己基
110	S	
111	R	苄基
112	S	
113	R	
114	S	
115	R	CH ₃ S(CH ₂) ₂
116	S	
117	R	HOCH ₂
118	S	
119	R	
120	S	
121	R	
122	S	
123	R	HO ₂ CCCH ₂
124	S	

实施例序号	<i>R/S</i>	R
125	<i>R</i>	
126	<i>S</i>	

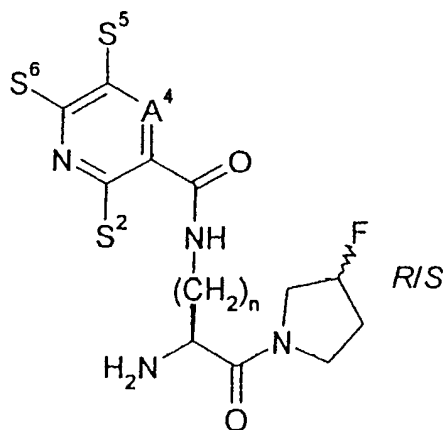
实施例127-134



实施例序号	<i>R/S</i>	n	R
127	<i>R</i>	3	
128	<i>R</i>	4	
129	<i>S</i>	3	
130	<i>S</i>	4	
131	<i>R</i>	4	NH ₂
132	<i>S</i>		
133	<i>R</i>	3	
134	<i>S</i>		

实施例 135-139

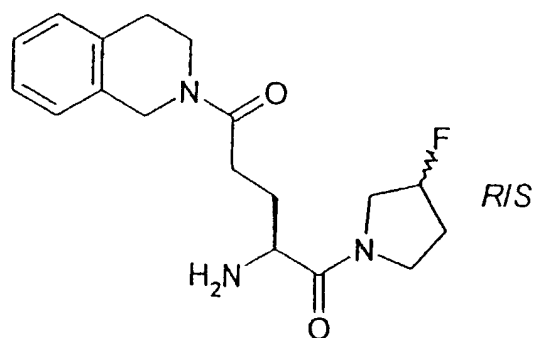
实施例序号	S ³	S ⁴	S ⁵
135	CN	H	H
136	NO ₂	H	H
137	Cl	H	Cl
138	H	Cl	H
139	Cl	H	H

实施例 140-164

实施例序号	R/S	n	S ²	A ⁴	S ⁵	S ⁶
140	S	3	H	CH	H	Cl
141	S	3	OH	CH	H	CH ₃
142	S	3	H	CH	H	OH
143	S	3	H	CH	H	CH ₃
144	S	3	H	CH	Cl	OH
145	S	3	H	C(Cl)	-C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	

实施例序号	<i>R/S</i>	<i>n</i>	<i>S</i> ²	<i>A</i> ⁴	<i>S</i> ⁵	<i>S</i> ⁶
146	<i>S</i>	3	H	CH	Cl	Cl
147	<i>R</i>	3	H	CH	Cl	Cl
148	<i>S</i>	3	Cl	CH	H	Cl
149	<i>S</i>	3	Cl	CH	H	CH ₃
150	<i>S</i>	3	H	N	-CH=CH-CH=CH-	
151	<i>S</i>	3	H	N	H	CH ₃
152	<i>S</i>	3	OH	N	-CH=CH-CH=CH-	
153	<i>S</i>	3	Cl	CH	H	H
154	<i>S</i>	4	CO ₂ H	CH	H	H
155	<i>S</i>	4	H	CH	Cl	OH
156	<i>S</i>	4	H	C(Cl)	-C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	
157	<i>S</i>	4	H	CH	Cl	Cl
158	<i>S</i>	4	H	CH	-CH=CH-CH=CH-	
159	<i>S</i>	4	H	CH	Br	H
160	<i>S</i>	4	H	CH	Cl	OH
161	<i>S</i>	4	OH	CH	-CH=CH-CH=CH-	
162	<i>S</i>	4	H	CH	CH ₃	H
163	<i>S</i>	4	H	CH	H	SH
164	<i>R</i>	4	H	N	-CH=CH-CH=CH-	

实施例 165-166



实施例序号	<i>R/S</i>
165	<i>R</i>
166	<i>S</i>

实施例 167

活性的测定

根据 W095/15309 所述的方法，化合物被分析是 DP-IV 的抑制剂。除了实施例 7 和 8 之外，上面实施例中描述的所有的化合物都是 DP-IV 的竞争抑制剂， K_i 值小于 300 nM。实施例 7 和 8 这两个化合物是前体药物，浓度达到 5 μ M 时不表现出明显的 DP-IV 的抑制作用。

实施例 168

体内活性的测定

应用标准口服葡萄糖耐受试验，对 Zucker 肥胖大鼠来证明选择的化合物的抗糖尿病作用。通过管饲法口服给与对照大鼠葡萄糖溶液，并且测定血浆葡萄糖水平。这些大鼠证实有明显的高血糖。根据本发明的化合物以各种浓度溶解于葡萄糖溶液，使得在给予不同剂量的化合物的同时进行葡萄糖攻击。接受 0.1 和 100 mg/kg 之间的 DP-IV 抑制剂的动物，高血糖移动 (hyperglycaemic excursion) 以剂量依赖方式降低。

实施例 169

药物制剂

从下面制备含有 100 毫克实施例 1 的化合物作为活性物质的片剂：

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

将原料混合并且压制，得到 2000 片 250mg 的片剂，每一片含有

100mg 实施例 1 的化合物。

上面证明，根据本发明的化合物是 DP-IV 的抑制剂或其前体药物，因此预期可用作治疗受损的葡萄糖耐受性、II 型糖尿病以及因这种酶的抑制可导致基本的病理或症状改善的其它疾病的治疗药物。

下面的权利要求书进一步定义了本发明。