(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102134230 B
(45)授权公告日 2019.06.28

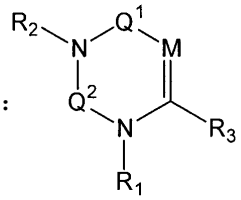
(21)申请号 201110006009.X
(22)申请日 2004.12.15
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 102134230 A
(43)申请公布日 2011.07.27
(30)优先权数据
60/553,571 2004.03.15 US
60/629,524 2004.11.18 US
(62)分案原申请数据
200480042457.3 2004.12.15
(73)专利权人 武田药品工业株式会社
地址 日本大阪
(72)发明人 冯军 S·L·格沃特尼
J·A·斯塔福德 张志远
B·埃尔德 P·伊斯贝斯特
G·帕默尔 J·萨尔斯贝里
L·尤利塞
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 张平元
(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07C 55/10(2006.01)
C07C 63/08(2006.01)
C07C 51/41(2006.01)
A61K 31/513(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 15/08(2006.01)
A61P 15/18(2006.01)
A61P 15/16(2006.01)
A61P 7/06(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
(56)对比文件
WO 0202560 A2,2002.01.10,
JP 2003300977 A,2003.10.21,
审查员 王莉敏
权利要求书4页 说明书66页 附图1页

(54)发明名称

二肽基肽酶抑制剂

(57)摘要

二肽基肽酶抑制剂。本发明提供了用于DPP-IV和其他S9蛋白酶的化合物、药物、药盒和方法，包括式I化合物：

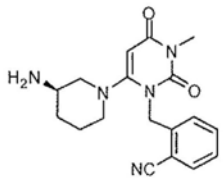
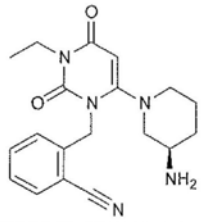
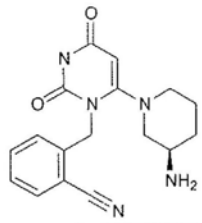
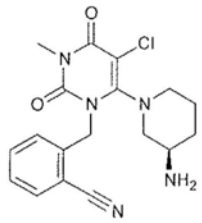
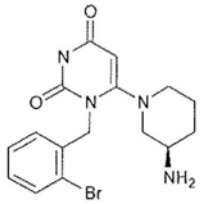


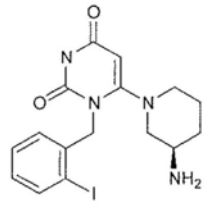
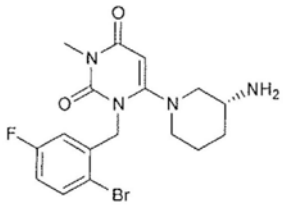
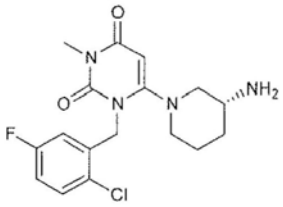
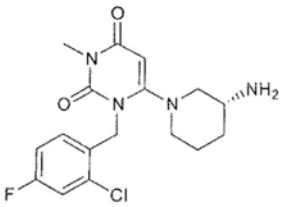
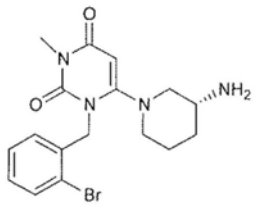
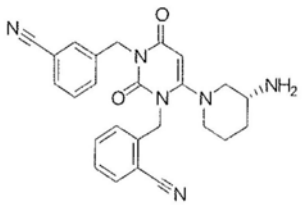
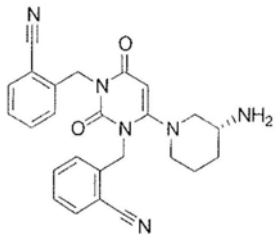
I

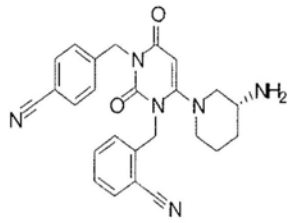
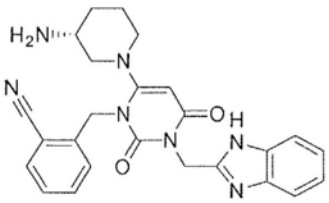
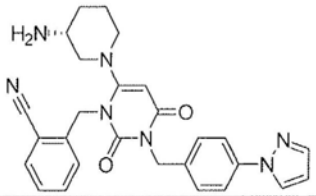
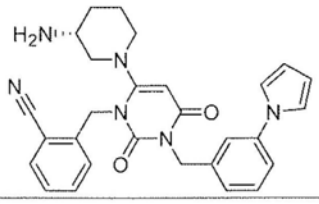
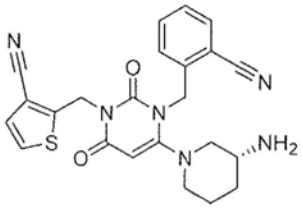
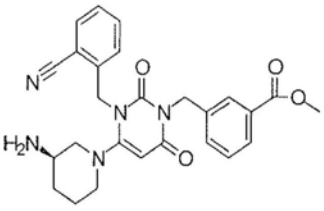
其中M是N或CR_4；Q^1和Q^2各自独立地选自下组：CO、SO、SO_2和C＝NR_9；每一R_1、R_2、R_3、R_4和R_9是如本文所定义的。

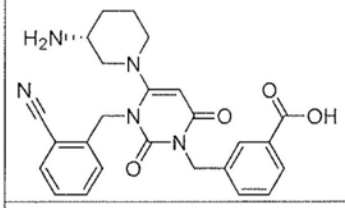
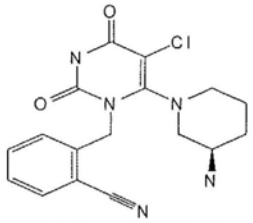
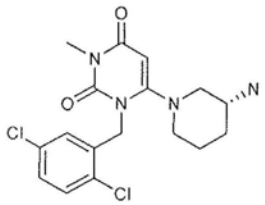
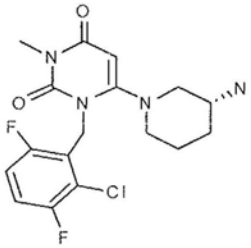
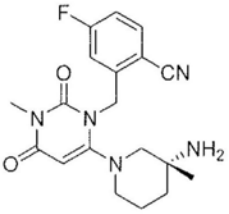
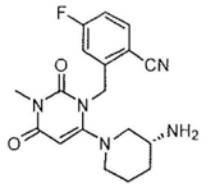
CN 102134230 B

1.选自下列的化合物或其药学上可接受的盐：

结构式	名称
	2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈
	2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-乙基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈 TFA 盐
	2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈
	2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-5-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈
	6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮

结构式	名称
	6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-碘-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮
	6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-5-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮
	6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-5-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮
	6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-4-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮
	6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮
	2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(3-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈
	2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈

结构式	名称
	2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(4-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈
	2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-苄腈
	2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3-(4-吡唑-1-基-苄基)-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈
	2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3-(3-吡咯-1-基-苄基)-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈
	6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-噻吩-3-甲腈
	3-{4-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯

结构式	名称
	3-{4-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苯甲酸
	2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-5-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈
	6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2,5-二-氯-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮
	6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-3,6-二-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮
	(R)-2-((6-(3-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-4-氟苄腈
	2-[6-(3(R)-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苄腈

2.化合物,其为2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈;或其药学上可接受的盐。

3.化合物,其为2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈的苯甲酸盐。

4.化合物,其为2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苄腈;或其药学上可接受的盐。

5.化合物,其为2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苄腈的琥珀酸盐。

二肽基肽酶抑制剂

[0001] 本申请是申请日为2004年12月15日、申请号为2004800424573(PCT/US2004/042209)、发明名称为“二肽基肽酶抑制剂”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及可以用于抑制二肽基肽酶的化合物以及包含这些化合物的组合物和药盒。本发明也涉及抑制二肽基肽酶的方法以及使用根据本发明的化合物的治疗方法。

背景技术

[0003] 二肽基肽酶IV(IUBMB Enzyme Nomenclature EC.3.4.14.5)是一种II型膜蛋白，在文献中已有多种名称，包括DPP4、DP4、DAP-IV、FAPβ、腺苷脱氨基酶复合蛋白2、腺苷脱氨基酶结合蛋白(ADAbp)、二肽基氨基肽酶IV、Xaa-Pro-二肽基-氨基肽酶、Gly-Pro萘基酰胺酶、后脯氨酸二肽基氨基肽酶IV、淋巴细胞抗原CD26、糖蛋白GP110、二肽基肽酶IV、甘氨酰脯氨酸氨基肽酶、甘氨酰脯氨酸氨基肽酶、X-脯氨酰二肽基氨基肽酶、pep X、白细胞抗原CD26、甘氨酰脯氨酰二肽基氨基肽酶、二肽基-肽水解酶、甘氨酰脯氨酰氨基肽酶、二肽基-氨基肽酶IV、DPP IV/CD26、氨基酰基-脯氨酰二肽基氨基肽酶、T细胞触发分子Tp103、X-PDAP。二肽基肽酶IV在本文中被称为“DPP-IV”。

[0004] DPP-IV是一种非经典丝氨酸氨基二肽酶，它从多肽和蛋白质的氨基末端(N-末端)除去Xaa-Pro二肽。有些天然存在的肽也已报道有X-Gly或X-Ser型二肽的DPP-IV依赖性缓慢释放。

[0005] DPP-IV在多种不同组织(肠、肝、肾和胎盘)的上皮与内皮细胞上被组成型表达，也见于体液中。DPP-IV也在循环中的T-淋巴细胞上被表达，已经显示与细胞-表面抗原CD-26是同义的。DPP-IV在大量疾病状态中有牵连，下文对其中一些加以讨论。

[0006] DPP-IV负责体内某些内源性肽(GLP-1(7-36)，高血糖素)的代谢性裂解，并且已经证明有体外对抗多种其他肽(GHRH,NPY,GLP-2,VIP)的蛋白分解活性。

[0007] GLP-1(7-36)是一种29个氨基酸的肽，由前高血糖素在小肠中的翻译后加工衍生而来。GLP-1(7-36)具有多种体内作用，包括胰岛素分泌的刺激、高血糖素分泌的抑制、饱满感的促进和胃排空的延缓。基于它的生理学行为，相信GLP-1(7-36)的作用有益于预防和治疗II型糖尿病，可能还有肥胖。例如，已经发现GLP-1(7-36)在糖尿病患者中的外源性给药(连续输注)对这种患者群是有效的。不幸地，GLP-1(7-36)体内迅速降解，已经显示具有很短的体内半衰期($t_{1/2}$＝1.5分钟)。

[0008] 基于遗传培育DPP-IV剔除小鼠的研究和选择性DPP-IV抑制剂的体内/体外研究，已经显示DPP-IV是体内GLP-1(7-36)的主要降解酶。GLP-1(7-36)被DPP-IV高效降解为GLP-1(9-36)，后者被推测充当GLP-1(7-36)的生理拮抗剂。因此相信体内抑制DPP-IV可用于加强内源性GLP-1(7-36)水平和减弱其拮抗剂GLP-1(9-36)的生成。因而，相信DPP-IV抑制剂是可用于预防、延迟其进展和/或治疗由DPP-IV介导的病症的药物，具体的说是糖尿病，更具体的说是2型糖尿病、糖尿病性脂血异常、葡萄糖耐量减低(IGT)症、禁食血浆葡萄糖减低

(IFG)症、代谢性酸中毒、酮症、食欲调节和肥胖。

[0009] 在致有丝分裂或抗原刺激后,T-细胞中的DPP-IV表达增加(Mattem,T.,et al.,Scand.J.I mmunol.,1991,33,737)。已有报道DPP-IV抑制剂和DPP-IV抗体以剂量-依赖性方式抑制有丝分裂原-刺激的与抗原-刺激的T-细胞增殖(Schon,E.,et al.,Biol.Chem.,1991,372,305)。已经显示T-淋巴细胞的各种其他功能、例如细胞因子产生、IL-2介导的细胞增殖和B-细胞辅助活性都依赖于DPP-IV活性(Schon,E.,et al.,Scand.J.Immunol.,1989,29,127)。基于硼酸脯氨酸的DPP-IV抑制剂(Flentke,G.R.,et al.,Proc.Nat.Acad.Sci.USA,1991,88,1556)尽管不稳定,不过有效抑制抗原-诱导的淋巴细胞增殖和鼠CD4+T-辅助细胞中的IL-2产生。已经显示这类代硼酸(boronic acid)抑制剂在小鼠中具有体内效果,导致由免疫攻击诱导的抗体产生的抑制(Kubota,T.et al.,Clin.Exp.Immun.,1992,89,192)。DPP-IV在调节T淋巴细胞活化中的作用也可以在部分程度上归因于其与跨膜磷酸酶CD45的细胞-表面缔合。DPP-IV抑制剂或无活性位点配体有可能破坏CD45-DPP-IV缔合。已知CD45是T-细胞信号发送器的固有组分。已有报道DPP-IV是HIV-1与HIV-2病毒透入和感染CD4+T-细胞所必需的(Wakselman,M.,Nguyen,C.,Mazaleyrat,J.-P.,Callebaut,C.,Krust,B.,Hovanessian,A.G.,Inhibition of HIV-1 infection of CD 26+but not CD 26-cells by a potent cyclopeptidic inhibitor of theDPP-IV activity of CD 26.Abstract P.44 of the 24.sup.thEuropean Peptide Symposium 1996)。另外,已经显示DPP-IV与T-细胞表面上的腺苷脱氨基酶(ADA)缔合(Kameoka,J.,et al.,Science,193,26 466)。ADA缺陷导致人类严重的联合免疫缺陷疾病(SCID)。这种ADA-CD26相互作用可以提供SCID的病理生理学线索。由此可见,DPP-IV抑制剂可能是有用的免疫抑制剂(或细胞因子释放抑制药),尤其用于治疗:器官移植排斥;自体免疫疾病,例如炎性肠疾病、多发性硬化和类风湿性关节炎;和AIDS。

[0010] 已经显示,肺内皮细胞DPP-IV是肺-转移性大鼠乳腺和前列腺癌细胞的粘连分子(Johnson,R.C.,et al.,J.Cell.Biol.,1993,121,1423)。已知DPP-IV与纤连蛋白结合,并且有些转移性肿瘤细胞在它们的表面上携带大量纤连蛋白。有力的DPP-IV抑制剂可以用作预防例如乳腺和前列腺肿瘤向肺转移的药物。

[0011] 在来自牛皮癣、类风湿性关节炎(RA)和扁平苔癣患者的人皮肤成纤维细胞中也已经发现高水平的DPP-IV表达(Raynaud,F.,et al.,J.Cell.Physiol.,1992,151,378)。因此,DPP-IV抑制剂可以用作治疗皮肤疾病的药物,例如牛皮癣和扁平苔癣。

[0012] 在来自良性前列腺肥大患者的组织匀浆和prostatosome中已经发现高的DPP-IV活性。这些是源自前列腺的细胞器,对增强精液向前运动有重要意义(Vanhoof,G.,et al.,Eur.J.Clin.Chem.Clin.Biochem.,1992,30,333)。DPP-IV抑制剂也可以起到抑制精液运动的作用,因此充当男性避孕剂。相反,DPP-IV抑制剂是新颖的不孕症治疗手段,具体为由多囊性卵巢综合征(PCOS,斯-莱综合征)引起的女性不孕症,这是一种以卵巢被膜增厚和多卵泡囊肿形成为特征的病症。它导致不孕和经闭。

[0013] DPP-IV被认为在各种细胞因子(刺激造血细胞)、生长因子和神经肽的裂解中发挥作用。

[0014] 刺激造血细胞可用于治疗以造血细胞或者它们的体内前体数量减少为特征的障碍。这类病症频繁发生在免疫抑制的患者中,例如是癌症化疗和/或放射疗法的后果。根据

发现，在没有外源性加入的细胞因子或其他生长因子或基质细胞的存在下，二肽基肽酶IV型抑制剂可用于刺激造血细胞的生长和分化。这种发现与造血细胞刺激领域中的法则相抵触：在培养物中加入细胞因子或者产生细胞因子的细胞(基质细胞)是维持和刺激造血细胞的生长和分化所必需的要素(例如参见PCT国际申请No.PCT/US93/017173，作为WO 94/03055公布)。

[0015] 已经显示人血浆中的DPP-IV裂解来自生长激素-释放因子的N-末端Tyr-Ala，导致这种激素的失活。因此，DPP-IV的抑制剂可以用于治疗由生长激素缺乏引起的身材短小(矮小)和促进GH-依赖性组织生长或再生长。

[0016] DPP-IV也能够裂解神经肽，已经显示调控神经活性肽P物质、神经肽Y和CLIP的活性(Mentlein,R.,Dahms,P.,Grandt,D.,Kruger,R.,Proteolytic processing of neuropeptide Y and peptide YY by dipeptidyl peptidase IV,Regul.Pept.,49,133,1993;Wetzel,W.,Wagner,T.,Vogel,D.,Demuth,H.-U.,Balschun,D.,Effects of the CLIP fragment ACTH 20-24 on the duration of REM sleep episodes,Neuropeptides,31,41,1997)。因而，DPP-IV抑制剂也可以是用于神经病症调节或正常化的药物。

[0017] 已经显示有若干化合物可抑制DPP-IV。尽管如此，仍然需要新的DPP-IV抑制剂，它们具有有利的效力、稳定性、选择性、毒性和/或药效学性质。在这一点上，本文提供一类新的DPP-IV抑制剂。

发明内容

[0018] 本发明涉及具有抑制DPP-IV的活性的化合物。值得注意的是这些化合物也可以具有抑制其他S9蛋白酶的活性，因而可以用于对抗这些其他S9蛋白酶以及DPP-IV。本发明也提供包含这些化合物的组合物、制品和药盒。

[0019] 在一种实施方式中，提供了药物组合物，它包含根据本发明的DPP-IV抑制剂作为活性成分。根据本发明的药物组合物可以可选地包含0.001％-100％的一种或多种本发明DPP-IV抑制剂。这些药物组合物可以借助多种途径给药或同时给药，例如包括口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌内、直肠、口腔、鼻内、脂质体、经由吸入、阴道、眼内、经由局部递送(例如导管或斯坦特氏印模)、皮下、脂肪内、关节内或鞘内。组合物也可以在缓释剂型中给药或同时给药。

[0020] 本发明也涉及治疗与DPP-IV有关的疾病状态的药盒和其他制品。

[0021] 在一种实施方式中，提供了药盒，它包含一种包含至少一种本发明DPP-IV抑制剂的组合物与说明书的组合。说明书可以指示接受组合物给药的疾病状态、贮存信息、剂量信息和/或关于如何给予组合物的说明。药盒也可以包含包装材料。包装材料可以包含容纳组合物的容器。药盒也可以可选地包含另外的组分，例如组合物给药用注射器。药盒可以包含单一或多重剂量形式的组合物。

[0022] 在另一种实施方式中，提供了制品，它包含一种包含至少一种本发明DPP-IV抑制剂的组合物与包装材料的组合。包装材料可以包含容纳组合物的容器。容器可以可选地包含标签，指示接受组合物给药的疾病状态、贮存信息、剂量信息和/或关于如何给予组合物的说明。药盒也可以可选地包含另外的组分，例如组合物给药用注射器。药盒可以包含单一或多重剂量形式的组合物。

[0023] 也提供了制备根据本发明的化合物、组合物和药盒的方法。例如，本文提供若干用于合成根据本发明的化合物的合成流程。

[0024] 也提供了使用根据本发明的化合物、组合物、药盒和制品的方法。

[0025] 在一种实施方式中，使用化合物、组合物、药盒和制品来抑制DPP-IV。

[0026] 在另一种实施方式中，使用化合物、组合物、药盒和制品来治疗这样一种疾病状态，DPP-IV具备有助于该疾病状态的病理学和/或症状学的活性。

[0027] 在另一种实施方式中，对受治疗者给予化合物，其中改变、优选减少该受治疗者内的DPP-IV活性。

[0028] 在另一种实施方式中，对受治疗者给予化合物的前体药物，它在体内转化为化合物，在体内抑制DPP-IV。

[0029] 在另一种实施方式中，提供了抑制DPP-IV的方法，包括使DPP-IV与根据本发明的化合物接触。

[0030] 在另一种实施方式中，提供了抑制DPP-IV的方法，包括使根据本发明的化合物存在于受治疗者中，目的是体内抑制DPP-IV。

[0031] 在另一种实施方式中，提供了抑制DPP-IV的方法，包括对受治疗者给予第一化合物，它在体内转化为第二化合物，其中该第二化合物体内抑制DPP-IV。值得注意的是本发明化合物可以是第一或第二化合物。

[0032] 在另一种实施方式中，提供了治疗方法，包括给予根据本发明的化合物。

[0033] 在另一种实施方式中，提供了抑制细胞增殖的方法，包括使细胞与有效量的根据本发明的化合物接触。

[0034] 在另一种实施方式中，提供了抑制患者细胞增殖的方法，包括对该患者给予治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0035] 在另一种实施方式中，提供了治疗患者这样一种病症的方法，它已知受DPP-IV的介导，或者已知用DPP-IV抑制剂治疗，该方法包括对该患者给予治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0036] 在另一种实施方式中，提供了使用根据本发明的化合物制备药物的方法，该药物用于治疗已知受DPP-IV的介导或者已知用DPP-IV抑制剂治疗的疾病状态。

[0037] 在另一种实施方式中，提供了治疗这样一种疾病状态的方法，DPP-IV具备有助于该疾病状态的病理学和/或症状学的活性，该方法包括：使根据本发明的化合物以就该疾病状态而言的治疗有效量存在于受治疗者中。

[0038] 在另一种实施方式中，提供了治疗这样一种疾病状态的方法，DPP-IV具备有助于该疾病状态的病理学和/或症状学的活性，该方法包括：对受治疗者给予第一化合物，它在体内转化为第二化合物，以便该第二化合物以就该疾病状态而言的治疗有效量存在于受治疗者中。值得注意的是本发明化合物可以是第一或第二化合物。

[0039] 在另一种实施方式中，提供了治疗这样一种疾病状态的方法，DPP-IV具备有助于该疾病状态的病理学和/或症状学的活性，该方法包括：对受治疗者给予根据本发明的化合物，以便该化合物以就该疾病状态而言的治疗有效量存在于受治疗者中。

[0040] 在另一种实施方式中，提供了治疗细胞增殖疾病状态的方法，包括将细胞用根据本发明的化合物与抗增殖剂的组合处理，其中在将细胞用该抗增殖剂处理之前、同时和/或

之后将细胞用根据本发明的化合物处理，本文称之为联合疗法。值得注意的是一种成分在另一种之前的治疗被称为顺序疗法，即使也一起给予这些成分。值得注意的是联合疗法意在涵盖在彼此之前或之后给予各成分(顺序疗法)以及同时给予各成分。

[0041] 可以用根据本发明的化合物和组合物给药治疗的疾病的实例包括但不限于由DPP-IV介导的病症，具体为糖尿病，更具体为2型糖尿病、糖尿病性脂血异常、葡萄糖耐量减低(IGT)症、禁食血浆葡萄糖减低(IFG)症、代谢性酸中毒、酮症、食欲调节、肥胖，免疫抑制剂或细胞因子释放调节，自体免疫疾病，例如炎性肠疾病、多发性硬化和类风湿性关节炎，AIDS，癌症(预防转移，例如乳腺和前列腺肿瘤向肺转移)，皮肤病，例如牛皮癣和扁平苔癣，女性不孕症的治疗，骨质疏松，男性避孕和神经病症。

[0042] 关于所有上述实施方式，本发明意在涵盖这些化合物的所有药学上可接受的离子化形式(例如盐)和溶剂化物(例如水合物)，与是否特别指明这样的离子化形式和溶剂化物无关，因为以离子化或溶剂化形式给予药物成分是本领域熟知的。也值得注意的是，除非特指了特定的立体化学，所提及的化合物意在涵盖所有可能的立体异构体(例如对映体或非对映体，依赖于手性中心的数量)，与化合物是否以单个的异构体或异构体的混合物存在无关。进而，除非另有特指，提及的化合物意在涵盖所有可能的共振形式和互变体。关于权利要求，措辞“构成该式的化合物”意在涵盖该化合物和所有药学上可接受的离子化形式与溶剂化物、所有可能的立体异构体和所有可能的共振形式与互变体，特定权利要求具体特指的除外。

[0043] 进一步值得注意的是，也可以给予前体药物，它们发生体内变化，变为根据本发明的化合物。与是否特指前体药物递送无关，各种使用本发明化合物的方法都意在涵盖了体内转化为根据本发明的化合物的前体药物的给药。也值得注意的是，某些本发明化合物可能在抑制DPP-IV之前发生体内变化，因而本身可能是另一种化合物的前体药物。这类另一种化合物的前体药物本身可以独立地具有或者不具有DPP-IV抑制活性。

附图说明

[0044] 图1显示了DPP-IV结构的带状图总览，突出显示蛋白质的二级结构要素。

[0045] 定义

[0046] 除非另有规定，下列用在说明书和权利要求书中的术语应当出于本申请的目的具有下列含义。

[0047] “脂环族”表示包含非芳族环结构的部分。脂环族部分可以是饱和的或部分不饱和的，具有一条、两条或多条双键或叁键。脂环族部分也可以可选地包含杂原子，例如氮、氧和硫。氮原子可以可选地被季铵化或氧化，硫原子可以可选地被氧化。脂环族部分的实例包括但不限于具有C3-C8环的部分，例如环丙基、环己烷、环戊烷、环戊烯、环戊二烯、环己烷、环己烯、环己二烯、环庚烷、环庚烯、环庚二烯、环辛烷、环辛烯和环辛二烯。

[0048] “脂族”表示以组成性碳原子的直链或支链排列为特征的部分，可以是饱和的或部分不饱和的，具有一条、两条或多条双键或叁键。

[0049] 由本身所代表的“烯基”表示直链或支链的、不饱和的、具有碳原子链的脂族原子团，在相邻的碳原子之间具有至少一条双键。通常使用C_X烯基和C_{X-Y}烯基，其中X和Y指示链中碳原子数。例如，C_{2-6}烯基包括具有2至6个碳的链的烯基。

[0050] “烷氧基”表示具有进一步的烷基取代基的含氧部分。本发明的烷氧基可以可选地被取代。

[0051] 由本身所代表的“烷基”(alkyl,烷基,烃基)表示直链或支链的、饱和或不饱和的、具有碳原子链的脂族原子团,可选地在碳原子之间具有氧(参见“氧杂烷基”)或氮原子(参见“氨基烷基”)。通常使用C_X烷基和C_{X-Y}烷基,其中X和Y指示链中碳原子数。例如,C_{1-6}烷基包括具有1至6个碳的链的烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基烯丙基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基等)。与另一种原子团一起代表的烷基(例如在芳基烷基、杂芳基烷基中)表示直链或支链的、饱和或不饱和的脂族二价原子团,具有所指示的原子数,或者在指示为没有原子时表示一条键(例如,(C_{6-10})芳基(C_{1-3})烷基包括苄基、苯乙基、1-苯基乙基、3-苯基丙基、2-噻吩基甲基、2-吡啶基甲基等)。

[0052] “亚烷基”(alkylene,亚烷基,烷撑,亚烃基、-RCH·CHR-)除非另有指示,表示直链或支链的、饱和或不饱和的、脂族二价原子团。通常使用C_X亚烷基和C_{X-Y}亚烷基,其中X和Y指示链中碳原子数。例如,C_{1-6}亚烷基包括亚甲基$(-CH_2-)$、亚乙基$(-CH_2CH_2-)$、三亚甲基$(-CH_2CH_2CH_2-)$、四亚甲基$(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$、2-亚丁烯基$(-CH_2CH=CHCH_2-)$、2-甲基四亚甲基$(-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-)$、五亚甲基$(-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-)$等。

[0053] “烷基叉”(alkylidene,烷叉,亚烷基,RCH=)表示直链或支链的、饱和或不饱和的、通过双键与母体分子连接的脂族原子团。通常使用C_X烷基叉和C_{X-Y}烷基叉,其中X和Y指示链中碳原子数。例如,C_{1-6}烷基叉包括甲叉(=CH_2,亚甲基)、乙叉(=$CHCH_3$,亚乙基)、异丙叉(=$C(CH_3)_2$,亚异丙基)、丙叉(=$CHCH_2CH_3$,亚丙基)、烯丙叉(=$CH-CH=CH_2$,亚烯丙基)等。

[0054] 由本身所代表的“炔基”表示直链或支链的、不饱和的、具有碳原子链的脂族原子团,在相邻的碳原子之间具有至少一条叁键。通常使用C_X炔基和C_{X-Y}炔基,其中X和Y指示链中碳原子数。例如,C_{2-6}炔基包括具有2至6个碳的链的炔基。

[0055] “氨基”表示具有两个进一步的取代基的含氮部分,其中氢或碳原子与氮连接。例如,代表性氨基包括$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NHC_{1-3}$-烷基、$-N(C_{1-3}$-烷基$)_2$等。除非另有指示,含有氨基部分的本发明化合物可以包括其被保护的衍生物。适合于氨基部分的保护基团包括乙酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基等。

[0056] “氨基烷基”表示如上所定义的烷基,但是其中一个或多个取代或未取代的氮原子(-N-)位于该烷基的碳原子之间。例如,(C_{2-6})氨基烷基表示包含2至6个碳、并且一个或多个氮原子位于碳原子之间的链。

[0057] “动物”包括人类、非人类哺乳动物(例如狗、猫、兔、牛、马、绵羊、山羊、猪、鹿等)和非哺乳动物(例如鸟等)。

[0058] “芳族”表示这样一种部分,其中组成性原子构成不饱和的环系,环系中的所有原子都是sp^2杂化的,π电子的总数等于4n+2。芳族环可以是这样的,环原子仅为碳原子,或者可以包括碳和非碳原子(参见杂芳基)。

[0059] “芳基”表示单环或多环组件,其中每一环是芳族的,或者在与一个或多个环稠合时构成芳族环组件。如果一个或多个环原子不是碳(例如N、S),该芳基是杂芳基。通常使用C_X芳基和C_{X-Y}芳基,其中X和Y指示环中原子数。

[0060] “二环烷基”表示饱和或部分不饱和的稠合二环或桥连多环组件。

[0061] “二环芳基”表示这样一种二环组件，其中这些环通过单键连接或者是稠合的，并且构成该组件的环至少有一个是芳族的。通常使用C_X二环芳基和C_{X-Y}二环芳基，其中X和Y指示二环组件中直接连接成环的碳原子数。

[0062] 本文所用的“桥连环”表示这样一种环，它与另一种环键合构成具有二环结构的化合物，其中两个环共用的两个环原子不直接键合于彼此。具有桥连环的常见化合物的非排除性实例包括冰片、降冰片烷、7-氧杂二环[2.2.1]庚烷等。二环系统的一个或两个环也可以包含杂原子。

[0063] “氨甲酰基”表示原子团-OC(O)NR_aR_b，其中R_a和R_b各自独立地是两个进一步的取代基，其中氢或碳原子与氮连接。

[0064] “碳环”表示由碳原子组成的环。

[0065] “碳环酮衍生物”表示这样一种碳环衍生物，其中该环含有-CO-部分。

[0066] “羰基”表示原子团-CO-。值得注意的是羰基原子团可以进一步被各种取代基取代，生成不同的羰基，包括酸、酰卤、醛、酰胺、酯和酮。

[0067] “羧基”表示原子团-CO_2-。值得注意的是含有羧基部分的本发明化合物可以包括其被保护的衍生物，也就是说其中氧被保护基团取代。适合于羧基的保护基团包括苄基、叔丁基等。

[0068] “氰基”表示原子团-CN。

[0069] “环烷基”表示非芳族的、饱和或部分不饱和的、单环、稠合二环或桥连多环组件。通常使用C_X环烷基和C_{X-Y}环烷基，其中X和Y指示环组件中的碳原子数。例如，C_{3-10}环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、2,5-环己二烯基、二环[2.2.2]辛基、金刚烷-1-基、十氢萘基、氧代环己基、二氧代环己基、硫代环己基、2-氧代二环[2.2.1]庚-1-基等。

[0070] “亚环烷基”表示二价饱和或部分不饱和的、单环或多环组件。通常使用C_X亚环烷基和C_{X-Y}亚环烷基，其中X和Y指示环组件中的碳原子数。

[0071] “疾病”具体包括动物或其部分的任何不健康状态，包括可能由施用于该动物的医药或兽医疗法所导致或带来的不健康状态，也就是这类疗法的“副作用”。

[0072] 本文所用的“稠合环”表示这样一种环，它与另一种环键合构成具有二环结构的化合物，其中两个环共用的环原子直接键合于彼此。常见稠合环的非排除性实例包括十氢萘、萘、蒽、菲、吲哚、呋喃、苯并呋喃、喹啉等。具有稠合环系的化合物可以是饱和的、部分饱和的、碳环的、杂环的、芳族的、杂芳族的等。

[0073] “卤素”表示氟、氯、溴或碘。

[0074] “卤素-取代的烷基”作为孤立的基团或更大基团的一部分表示被一个或多个“卤素”原子取代的“烷基”，这类术语是如本申请所定义的。卤素-取代的烷基包括卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、全卤代烷基等(例如，卤素-取代的(C_{1-3})烷基包括氯甲基、二氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、全氟乙基、2,2,2-三氟-1,1-二氯乙基等)。

[0075] “杂原子”表示不是碳原子的原子。杂原子的具体实例包括但不限于氮、氧和硫。

[0076] “杂原子部分”包括这样一种部分，其中该部分所连接的原子不是碳。杂原子部分的实例包括-N=、-NR_c-、-$N^+(O^-)$=、-O-、-S-或-S(O)$_2$-，其中R_c是进一步的取代基。

[0077] “杂二环烷基”表示如本申请所定义的二环烷基，其条件是该环内一个或多个原子是杂原子。例如，用在本申请中的杂(C_{9-12})二环烷基包括但不限于3-氮杂-二环[4.1.0]庚-

3-基、2-氮杂-二环[3.1.0]己-2-基、3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基等。

[0078] “亚杂环烷基”表示如本申请所定义的亚环烷基，其条件是一个或多个环成员碳原子被杂原子代替。

[0079] “杂芳基”表示具有五个或六个环原子的环状芳族基团，其中至少一个环原子是杂原子，其余环原子是碳。氮原子可以可选地被季铵化，硫原子可以可选地被氧化。本发明的杂芳基包括但不限于从下列化合物衍生的那些：呋喃、咪唑、异噻唑、异噁唑、噁二唑、噁唑、1,2,3-噁二唑、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯啉、噻唑、1,3,4-噻二唑、三唑和四唑。“杂芳基”也包括但不限于二环或三环的环，其中该杂芳基环与一个或两个独立选自下组的环稠合：芳基环、环烷基环、环烯基环和另一种单环杂芳基或杂环烷基环。这些二环或三环杂芳基包括但不限于从下列化合物衍生的那些：苯并[b]呋喃、苯并[b]噻吩、苯并咪唑、咪唑并[4,5-c]吡啶、喹唑啉、噻吩并[2,3-c]吡啶、噻吩并[3,2-b]吡啶、噻吩并[2,3-b]吡啶、吲嗪、咪唑并[1,2a]吡啶、喹啉、异喹啉、酞嗪、喹喔啉、萘啶、喹嗪、吲哚、异吲哚、吲唑、二氢吲哚、苯并噁唑、苯并吡唑、苯并噻唑、咪唑并[1,5-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]嘧啶、咪唑并[1,2-c]嘧啶、咪唑并[1,5-a]嘧啶、咪唑并[1,5-c]嘧啶、吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3-c]吡啶、吡咯并[3,2-c]吡啶、吡咯并[3,2-b]吡啶、吡咯并[2,3-d]嘧啶、吡咯并[3,2-d]嘧啶、吡咯并[2,3-b]吡嗪、吡唑并[1,5-a]吡啶、吡咯并[1,2-b]哒嗪、吡咯并[1,2-c]嘧啶、吡咯并[1,2-a]嘧啶、吡咯并[1,2-a]吡嗪、三唑并[1,5-a]吡啶、蝶啶、嘌呤、咔唑、吖啶、吩嗪、吩噻嗪、吩噁嗪、1,2-二氢吡咯并[3,2,1-hi]吲哚、吲嗪、吡啶并[1,2-a]吲哚和2(1H)-吡啶酮。二环或三环杂芳基环可以通过该杂芳基本身或者通过它所稠合的芳基、环烷基、环烯基或杂环烷基与母体分子连接。本发明的杂芳基可以是取代或未取代的。

[0080] “杂二环芳基”表示如本申请所定义的二环芳基，其条件是该环内一个或多个原子是杂原子。例如，用在本申请中的杂(C_{4-10})二环芳基包括但不限于2-氨基-4-氧代-3,4-二氢蝶啶-6-基、四氢异喹啉基等。

[0081] “杂环烷基”表示如本申请所定义的环烷基，其条件是构成该环的一个或多个原子是独立选自N、O或S的杂原子。杂环烷基的非排除性实例包括哌啶基、4-吗啉基、4-哌嗪基、吡咯烷基、全氢双吡咯烷基(pyrrolizinyl)、1,4-二氮杂全氢环庚基(epinyl)、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基等。

[0082] “羟基”表示原子团-OH。

[0083] “亚氨基酮衍生物”表示包含-C(NR)-部分的衍生物，其中R包含与氮连接的氢或碳原子。

[0084] “异构体”表示任何这样的化合物，它们具有相同的分子式，但是在原子的键合属性或顺序或者原子的空间排列上各不相同。在原子的空间排列上不同的异构体被称为“立体异构体”。不是彼此镜像的立体异构体被称为“非对映体”，是不可叠加的镜像的立体异构体被称为“对映体”，或者有时称为“旋光异构体”。与四个不相同的取代基键合的碳原子被称为“手性中心”。具有一个手性中性的化合物具有两种手性相反的对映体形式。两种对映体形式的混合物被称为“外消旋混合物”。具有一个以上手性中心的化合物具有2^{n-1}个对映体对，其中n是手性中心数。具有一个以上手性中心的化合物可以存在单独的非对映体或者非对映体的混合物，称为“非对映体混合物”。当存在一个手性中心时，立体异构体可以以该

手性中心的绝对构型为特征。绝对构型表示与手性中心连接的取代基的空间排列。对映体是以它们手性中心的绝对构型为特征的，根据Cahn，Ingold和Prelog的R-与S-顺序规则加以描述。立体化学命名法的约定、测定立体化学的方法和立体异构体的分离是本领域熟知的(例如参见"Advanced Organic Chemistry"，4th edition，March，Jerry，John Wiley & Sons，New York，1992)。

[0085] "硝基"表示原子团-NO_2。

[0086] "氧杂烷基"表示如上所定义的烷基，但是其中一个或多个氧原子(-O-)位于该烷基的碳原子之间。例如，(C_{2-6})氧杂烷基表示包含2至6个碳的链，并且一个或多个氧原子位于碳原子之间。

[0087] "氧代烷基"表示进一步被羰基取代的烷基。羰基可以是醛、酮、酯、酰胺、酸或酰氯。

[0088] "药学上可接受的"意味着可用于制备药物组合物，它一般是安全的、无毒的，在生物学上或其他方面都不是不受欢迎的，包括兽医用途以及人类药用可接受的。

[0089] "药学上可接受的盐"表示本发明抑制剂的盐，它们是如上所定义的药学上可接受的，并且具备所需的药理活性。这类盐包括与无机酸或有机酸所生成的酸加成盐，无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、庚酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、邻-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1，2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对-氯苯磺酸、2-萘磺酸、对-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4，4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等。

[0090] 药学上可接受的盐也包括碱加成盐，在酸性质子能够与无机或有机碱反应时可以生成它们。可接受的无机碱包括氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等。

[0091] "前体药物"表示体内可代谢性转化为根据本发明的抑制剂的化合物。前体药物本身也可以具有或者没有DPP-IV抑制活性。例如，包含羟基的抑制剂可以作为酯给药，它在体内水解转化为羟基化合物。适合于体内转化为羟基化合物的酯包括乙酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富马酸酯、马来酸酯、亚甲基双-b-羟基萘甲酸酯、龙胆酸酯、羟乙磺酸酯、二-对-甲苯甲酰酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、对-甲苯磺酸酯、环己基氨磺酸酯、奎尼酸酯、氨基酸的酯等。与之相似，包含胺基团的抑制剂可以作为酰胺给药，它在体内水解转化为胺化合物。

[0092] "被保护的衍生物"表示其中反应性部位被保护基团阻滞的抑制剂衍生物。被保护的衍生物可用于制备抑制剂或者本身可以有抑制剂活性。适合的保护基团的全面列表可以参见T.W.Greene，Protecting Groups in Organic Synthesis，3rd edition，John Wiley & Sons，Inc.1999。

[0093] "取代或未取代的"意味着给定部分可以仅由通过可用化合价的氢取代基组成(未取代)，或者可以进一步包含通过可用化合价的一个或多个非氢取代基(取代)，它们不由该给定部分的名称所特指。例如，异丙基是被-CH_3取代的亚乙基部分的实例。一般而言，非氢取代基可以是任何取代基，它可以键合于被指定为取代的给定部分的原子。取代基的实例

包括但不限于醛、脂环族、脂族、烷基、亚烷基、烷基叉、酰胺、氨基、氨基烷基、芳族、芳基、二环烷基、二环芳基、氨甲酰基、碳环基、羧基、羰基、环烷基、亚环烷基、酯、卤素、杂二环烷基、亚杂环烷基、杂芳基、杂二环芳基、杂环烷基、氧代基、羟基、亚氨基酮、酮、硝基、氧杂烷基和氧代烷基部分，它们各自可以可选地也是取代或未取代的。

[0094] “亚磺酰基”表示原子团-SO-。值得注意的是亚磺酰基原子团可以进一步被多种取代基取代生成不同的亚磺酰基，包括亚磺酸、亚磺酰胺、亚磺酰基酯和亚砜。

[0095] “磺酰基”表示原子团-SO_2-。值得注意的是磺酰基原子团可以进一步被多种取代基取代生成不同的磺酰基，包括磺酸、磺酰胺、磺酸酯和砜。

[0096] “治疗有效量”表示该量在对动物给药治疗疾病时足以实现这类疾病治疗效果。

[0097] “硫代羰基”表示原子团-CS-。值得注意的是硫代羰基原子团可以进一步被多种取代基取代生成不同的硫代羰基，包括硫代酸、硫代酰胺、硫代酸酯和硫代酮。

[0098] “治疗”表示本发明化合物的任何给药，包括：

[0099] (1)在可能有疾病倾向、但是尚未经历或显示疾病病理学或症状学的动物中防止疾病发生；

[0100] (2)在正在经历或显示疾病病理学或症状学的动物中抑制疾病(也就是阻止病理学和/或症状学的进一步发展)；或者

[0101] (3)在正在经历或显示疾病病理学或症状学的动物中改善疾病(也就是逆转病理学和/或症状学)。

[0102] 关于本文提供的所有定义，值得注意的是这些定义应当被解释为开放性含义，可以包括进一步超出所指定那些的取代基。因此，C_1烷基表明存在一个碳原子，但是不表示该碳原子上的何种取代基。因此，C_1烷基包含甲基(即-CH_3)以及-$R_aR_bR_c$，其中R_a、R_b和R_c可以各自独立地是氢或者任何其他取代基(其中与碳连接的原子是杂原子或氰基)。因此，CF_3、CH_2OH和CH_2CN例如都是C_1烷基。

[0103] 发明的详细说明

[0104] 本发明涉及可以用于抑制二肽基肽酶IV(本文称之为DPP-IV)的化合物、组合物、药盒和制品。

[0105] DPP-IV(EC.3.4.14.5也称为DPP4、DP4、DAP-IV、腺苷脱氨基酶复合蛋白2、腺苷脱氨基酶结合蛋白(ADAbp)或CD26)是一种766残基的、240kDa蛋白质，它是一种高度特异性的膜结合性非经典丝氨酸氨基二肽酶。DPP-IV具有丝氨酸类型的蛋白酶活性机理，从在倒数第二位具有脯氨酸或丙氨酸的肽的氨基-末端上裂解二肽。另外，有些天然存在的肽已报道有X-Gly或X-Ser型二肽的缓慢释放。DPP-IV在多种不同组织(肠、肝、肾和胎盘)的上皮与内皮细胞上被组成型表达，也见于体液中。DPP-IV也在循环中的T-淋巴细胞上被表达，已经显示与细胞-表面抗原CD-26是同义的。在GenBank登记号NM_001935中描述过全长DPP-IV的野生型形式(“Dipeptidyl peptidase IV(CD 26)gene expression in enterocyte-like colon cancer cell lines HT-29 and Caco-2.Cloning of the complete human coding sequence and changes of dipeptidyl peptidase IV mRNA levels during cell differentiation”,Darmoul,D.,Lacasa,M.,Baricault,L.,Marguet,D.,Sapin,C.,Trotot,P.,Barbat,A.and Trugnan,G.,J.Biol.Chem.,267(7),4824-4833,1992)。

[0106] DPP-IV是S9家族丝氨酸蛋白酶的成员，更具体为S9B家族。其他S9家族成员包括但

不限于：

[0107] 亚家族S9A：二肽基-肽酶；寡肽酶B(EC 3.4.21.83)；

[0108] 寡肽酶B；脯氨酰寡肽酶(EC 3.4.21.26)；

[0109] 亚家族S9B：二肽基氨基肽酶A；二肽基氨基肽酶B

[0110] 二肽基-肽酶IV(EC 3.4.14.5)；二肽基-肽酶V

[0111] 成纤维细胞活化蛋白α亚单位；Seprase

[0112] 亚家族S9C：酰基氨基酰基-肽酶(EC 3.4.19.1)

[0113] 值得注意的是，本发明化合物也可以对其他S9家族成员具备抑制活性，因而可以用于对付与这些其他家族成员有关的疾病状态。

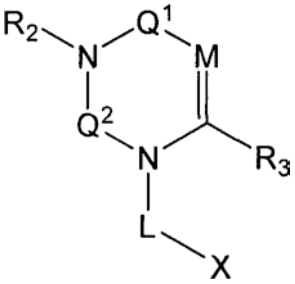
[0114] 1.DPP-IV的晶体结构

[0115] Syrrx，Inc.(San Diego，California)最近解析了DPP-IV的晶体结构。利用对晶体结构的认识指导本文提供的DPP-IV抑制剂的设计。

[0116] 图1阐述DPP-IV结构的带状图总览，突出显示蛋白质的二级结构要素。DPP-IV是一种圆柱形分子，大约高70Å，直径60Å。图中心用“球形和条形”表示法阐述DPP-IV的催化性三联体(Ser642，Asp720和His752)。这种氨基酸三联体位于DPP-IV的肽酶结构域或催化结构域。催化结构域与β-推进结构域共价连接。DPP-IV的催化结构域包括残基1-67和511-778。DPP-IV的催化结构域采取特有的α/β水解酶折叠。这种结构域的核心含有8-链β-片，除了一条以外所有的链都是平行的。α-片显著扭转，在一个侧面与三条α-螺旋相接，在另一种侧面与五条α-螺旋相接。β-链的拓扑学为1，2，-1x，2x和(1x)(J.S.Richardson：The anatomy and taxonomy of protein structure；(1981)Adv.Protein Chem.269，15076-15084.)。大量残基经过认定对活性部位的形状和电荷特征有贡献。对这些残基的认识对本发明DPP-IV抑制剂的设计而言有重要贡献。

[0117] 2.DPP-IV抑制剂

[0118] 在一种实施方式中，本发明的DPP-IV抑制剂包括包含下式的化合物：

[0119] 

[0120] 其中

[0121] M是N或CR_4；

[0122] Q^1和Q^2各自独立地选自下组：CO、CS、SO、SO_2和C＝NR_9；

[0123] R_2是氢或者选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基(C_{1-5})烷基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0124] R_3选自下组：全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂

芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的，和取代或未取代的3、4、5、6或7元环；

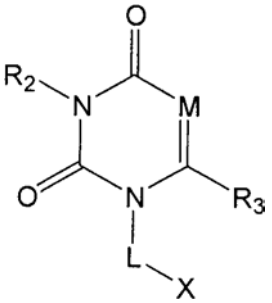
[0125] R_4是氢或者选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、氰基、硫代基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0126] R_9是氢或者选自下组：烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、二环芳基和杂二环芳基，各自是取代或未取代的；

[0127] L是连接基团，在X与L所连接的环之间提供1、2或3个原子的间隔，其中提供该间隔的该连接基团的原子选自由碳、氧、氮和硫组成的组；

[0128] X选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烯基、炔基、羰基、氰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0129] 在另一种实施方式中，本发明的DPP-IV抑制剂包括包含下式的化合物：

[0130] 

[0131] 其中

[0132] M是N或CR_4；

[0133] R_2是氢或者选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基(C_{1-5})烷基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0134] R_3选自下组：全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的，和取代或未取代的3、4、5、6或7元环；

[0135] R_4是氢或者选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、氰基、硫代基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0136] L是连接基团，在X与L所连接的环之间提供1、2或3个原子的间隔，其中提供该间隔的该连接基团的原子选自由碳、氧、氮和硫组成的组；

[0137] X选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烯基、炔基、羰基、氰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0138] 取代基L：

[0139] 在上述实施方式的一种变化中，本发明的DPP-IV抑制剂包含这样的化合物，其中提供该间隔的L的1、2或3个原子由碳原子组成。在另一种变化中，提供该间隔的L的1、2或3个原子选自由至少一个氧或至少一个氮原子组成的连接基团。在另一种变化中，L用一个原子间隔X和环。

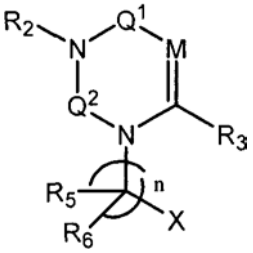
[0140] 在上述实施方式的一种具体变化中，L选自下组：$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、-C(O)-、$-CH_2C(O)-$、-C(O)CH_2-、$-CH_2-C(O)CH_2-$、-C(O)CH_2CH_2-、$-CH_2CH_2C(O)-$、-O-、$-OCH_2-$、$-CH_2O-$、$-CH_2OCH_2-$、$-OCH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2O-$、$-N(CH_3)-$、$-NHCH_2-$、$-CH_2NH-$、$-CH_2NHCH_2-$、$-NHCH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2NH-$、-NH-C(O)-、$-NCH_3-C(O)-$、-C(O)NH-、-C(O)NCH_3-、-NHC(O)CH_2-、-C(O)$NHCH_2-$、-C(O)CH_2NH-、$-CH_2NHC(O)-$、$-CH_2C(O)NH-$、$-NHCH_2C(O)-$、-S-、$-SCH_2-$、$-CH_2S-$、$-SCH_2CH_2-$、$-CH_2SCH_2-$、$-CH_2CH_2S-$、-C(O)S-、-C(O)SCH_2-、$-CH_2C(O)S-$、-C(O)CH_2S-和$-CH_2SC(O)-$，各自是取代或未取代的。

[0141] 在上述实施方式的另一种具体变化中，L选自下组：$-CH_2-$、-C(O)-、$-CH_2C(O)-$、-C(O)CH_2-、$-CH_2-C(O)CH_2-$、-C(O)CH_2CH_2-和$-CH_2CH_2C(O)-$，各自是取代或未取代的。

[0142] 在上述实施方式的一种具体变化中，-L-X一起选自下组：$-(CH_2)-$(2-氰基)苯基；$-(CH_2)-$(3-氰基)苯基；$-(CH_2)-$(2-羟基)苯基；$-(CH_2)-$(3-羟基)苯基；$-(CH_2)-$(2-烯基)苯基；$-(CH_2)-$(3-烯基)苯基；$-(CH_2)-$(2-炔基)苯基；$-(CH_2)-$(3-炔基)苯基；$-(CH_2)-$(2-甲氧基)苯基；$-(CH_2)-$(3-甲氧基)苯基；$-(CH_2)-$(2-硝基)苯基；$-(CH_2)-$(3-硝基)苯基；$-(CH_2)-$(2-羧基)苯基；$-(CH_2)-$(3-羧基)苯基；$-(CH_2)-$(2-羧酰氨基)苯基；$-(CH_2)-$(3-羧酰氨基)苯基；$-(CH_2)-$(2-磺酰氨基)苯基；$-(CH_2)-$(3-磺酰氨基)苯基；$-(CH_2)-$(2-四唑基)苯基；$-(CH_2)-$(3-四唑基)苯基；$-(CH_2)-$(2-氨基甲基)苯基；$-(CH_2)-$(3-氨基甲基)苯基；$-(CH_2)-$(2-羟基甲基)苯基；$-(CH_2)-$(3-羟基甲基)苯基；$-(CH_2)-$(2-苯基)苯基；$-(CH_2)-$(3-苯基)苯基；$-(CH_2)-$(2-卤)苯基；$-(CH_2)-$(3-卤)苯基；$-(CH_2)-(2-CONH_2)$苯基；$-(CH_2)-(3-CONH_2)$苯基；$-(CH_2)-$(2-CONH(C_{1-7})烷基)苯基；$-(CH_2)-$(3-CONH(C_{1-7})烷基)苯基；$-(CH_2)-(2-CO_2($C_{1-7}$)烷基)$苯基；$-(CH_2)-(3-CO_2($C_{1-7}$)烷基)$苯基；$-(CH_2)-(2-NH_2)$苯基；$-(CH_2)-(3-NH_2)$苯基；$-(CH_2)-$(2-(C_{3-7})烷基)苯基；$-(CH_2)-$(3-(C_{3-7})烷基)苯基；$-(CH_2)-$(2-(C_{3-7})环烷基)苯基；$-(CH_2)-$(3-(C_{3-7})环烷基)苯基；$-(CH_2)-$(2-芳基)苯基；$-(CH_2)-$(3-芳基)苯基；$-(CH_2)-$(2-杂芳基)苯基；$-(CH_2)-$(3-杂芳基)苯基；$-(CH_2)$-2-溴-5-氟苯基；$-(CH_2)$-2-氯-5-氟苯基；$-(CH_2)$-2-氰基-5-氟苯基；$-(CH_2)$-2,5-二氯苯基；$-(CH_2)$-2,5-二氟苯基；$-(CH_2)$-2,5-二溴苯基；$-(CH_2)$-2-溴-3,5-二氟苯基；$-(CH_2)$-2-氯-3,5-二氟苯基；$-(CH_2)$-2,3,5-三氟苯基；$-(CH_2)$-2,3,5,6-四氟苯基；$-(CH_2)$-2-溴-3,5,6-三氟苯基；$-(CH_2)$-2-氯-3,5,6-三氟苯基；$-(CH_2)$-2-氰基-3,5-二氟苯基；$-(CH_2)$-2-氰基-3,5,6-三氟苯基；$-(CH_2)-$(2-杂环烷基)

苯基;和-(CH2)-(3-杂环烷基)苯基,各自是取代或未取代的。

[0143] 在另一种实施方式中,本发明的DPP-IV抑制剂包括包含下式的化合物:

[0144] 

[0145] 其中

[0146] n是1、2或3;

[0147] M是N或CR_4;

[0148] Q^1和Q^2各自独立地选自下组:CO、CS、SO、SO_2和C=NR_9;

[0149] R_2是氢或者选自下组:(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基(C_{1-5})烷基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基,各自是取代或未取代的;

[0150] R_3选自下组:全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基,各自是取代或未取代的,和取代或未取代的3、4、5、6或7元环;

[0151] R_4是氢或者选自下组:卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、氰基、硫代基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基,各自是取代或未取代的;

[0152] 每一R_5和R_6独立地是氢或者选自下组:取代或未取代的(C_{1-10})烷基、取代或未取代的(C_{1-10})烷氧基、氰基和卤素,或者其中R_5和R_6一起构成一个环;

[0153] R_9是氢或者选自下组:烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、二环芳基和杂二环芳基,各自是取代或未取代的;

[0154] X选自下组:(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烯基、炔基、羰基、氰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基,各自是取代或未取代的。

[0155] 取代基X:

[0156] 关于本发明的具体变化,提供了这样的化合物,其中X是取代或未取代的(C_{3-7})环烷基。按照每一上述变化,本发明提供这样的化合物,其中X是取代或未取代的(C_{3-7})杂环烷基,或者其中X是取代或未取代的芳基。

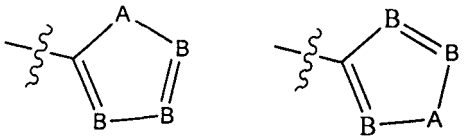
[0157] 进而,按照每一上述变化,本发明提供这样的化合物,其中X是取代或未取代的苯基,或者其中X是取代或未取代的杂芳基。在根据上述变化的另一种变化中,X是这样一种

环，在该环的2或3位具有非氢取代基。

[0158] 按照上述变化，提供了这样的化合物，其中X是这样一种环，在该环的2或3位具有选自下组的非氢取代基：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、氰基、硝基、卤素、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。在上述另一种变化中，X是取代或未取代的卤代苯基或二卤苯基。在另一种变化中，X是取代或未取代的卤代芳基、卤代杂芳基、二卤芳基或二卤杂芳基。

[0159] 按照上述变化，X选自下组：(2-氰基)苯基；(3-氰基)苯基；(2-羟基)苯基；(3-羟基)苯基；(2-烯基)苯基；(3-烯基)苯基；(2-炔基)苯基；(3-炔基)苯基；(2-甲氧基)苯基；(3-甲氧基)苯基；(2-硝基)苯基；(3-硝基)苯基；(2-羧基)苯基；(3-羧基)苯基；-(CH_2)-(2-羧酰氨基)苯基；(3-羧酰氨基)苯基；(2-磺酰氨基)苯基；(3-磺酰氨基)苯基；(2-四唑基)苯基；(3-四唑基)苯基；(2-氨基甲基)苯基；(3-氨基甲基)苯基；(2-羟基甲基)苯基；(3-羟基甲基)苯基；(2-苯基)苯基；(3-苯基)苯基；(2-卤)苯基；(3-卤)苯基；(2-$CONH_2$)苯基；(3-$CONH_2$)苯基；(2-CONH(C_{1-7})烷基)苯基；(3-CONH(C_{1-7})烷基)苯基；(2-CO_2(C_{1-7})烷基)苯基；(3-CO_2(C_{1-7})烷基)苯基；(2-NH_2)苯基；(3-NH_2)苯基；(2-(C_{3-7})烷基)苯基；(3-(C_{3-7})烷基)苯基；(2-(C_{3-7})环烷基)苯基；(3-(C_{3-7})环烷基)苯基；(2-芳基)苯基；(3-芳基)苯基；(2-杂芳基)苯基；(3-杂芳基)苯基；2-溴-5-氟苯基；2-氯-5-氟苯基；2-氰基-5-氟苯基；2,5-二氯苯基；2,5-二氟苯基；2,5-二溴苯基；2-溴-3,5-二氟苯基；2-氯-3,5-二氟苯基；2,3,5-三氟苯基；2,3,5,6-四氟苯基；2-溴-3,5,6-三氟苯基；2-氯-3,5,6-三氟苯基；2-氰基-3,5-二氟苯基；2-氰基-3,5,6-三氟苯基；(2-杂环烷基)苯基；和(3-杂环烷基)苯基，各自是取代或未取代的。

[0160] 关于上述具体的变化，本发明也包括这样的化合物，其中X选自下组：

[0161] 

[0162] 其中

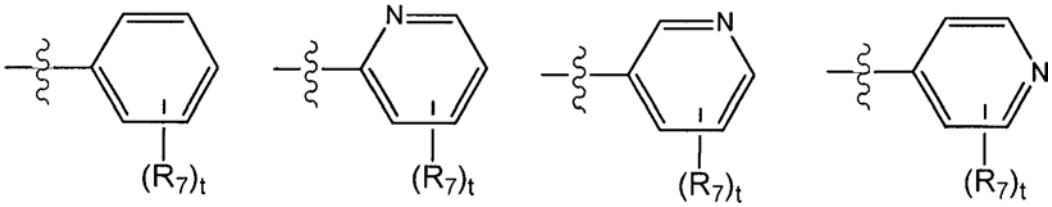
[0163] A是S、O或NR_{24}；

[0164] B是CR_{23}或N；

[0165] R_{23}独立地选自下组：氢、卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、硫代基、氰基、CF_3、硝基、(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{8-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、亚氨基、羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0166] R_{24}独立地选自下组：氢、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{8-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、亚氨基、羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0167] 在上述实施方式和变化的一种变化中，X选自下组：

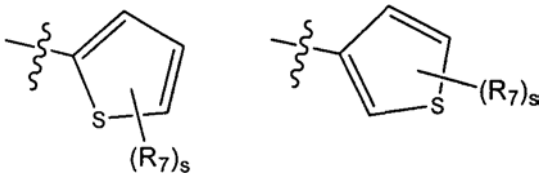
[0168] 

[0169] 其中

[0170] t是0、1、2、3、4或5；

[0171] 每一R_7独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3，(C_{1-10})烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、氰基、硝基、羟基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0172] 在上述化合物的另一种变化中，X选自下组：

[0173] 

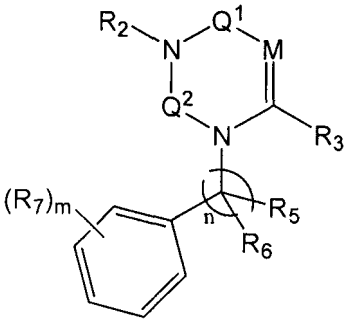
[0174] 其中

[0175] s是0、1、2或3；

[0176] 每一R_7独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3，(C_{1-10})烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、氰基、硝基、羟基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0177] 在上述化合物的一种具体变化中，R_7独立地选自下组：-氰基、-甲氧基、-硝基、-羧基、-磺酰氨基、-四唑基、-氨基甲基、-羟基甲基、-苯基、-卤素、$-CONH_2$，$-CONH(C_{1-7})$烷基、$-CO_2(C_{1-7})$烷基、$-NH_2$、-OH、$-(C_{1-5})$烷基、-烯基、-炔基、(C_{1-5})环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基，各自是取代或未取代的。

[0178] 在另一种实施方式中，本发明的DPP-IV抑制剂包括包含下式的化合物：

[0179] 

[0180] 其中

[0181] m是0、1、2、3、4或5；

[0182] n是1、2或3；

[0183] M是N或CR_4；

[0184] Q^1和Q^2各自独立地选自下组：CO、CS、SO、SO_2和C＝NR_9；

[0185] R_2是氢或者选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基(C_{1-5})烷基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0186] R_3选自下组：全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的，和取代或未取代的3、4、5、6或7元环；

[0187] R_4是氢或者选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、氰基、硫代基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

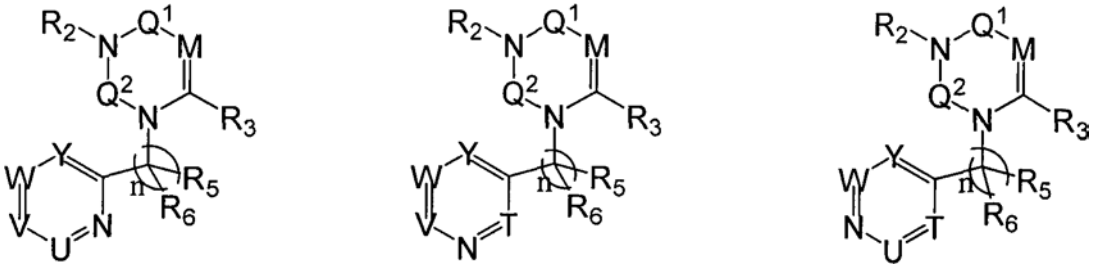
[0188] 每一R_5和R_6独立地是氢或者选自下组：取代或未取代的(C_{1-10})烷基、取代或未取代的(C_{1-10})烷氧基、氰基和卤素，或者其中R_5和R_6一起构成一个环；

[0189] 每一R_7独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3，(C_{1-10})烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、氰基、硝基、羟基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0190] R_9是氢或者选自下组：烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、二环芳基和杂二环芳基，各自是取代或未取代的。

[0191] 在另一种实施方式中，本发明的DPP-IV抑制剂包括包含下式的化合物：

[0192] 选自下组的成员：

[0193] 

[0194] 其中

[0195] n是1、2或3；

[0196] M是N或CR_4；

[0197] 每一T、U、V、W和Y独立地是氮或CR_{16}，其条件是不超过两个T、U、V、W和Y是氮；

[0198] Q^1和Q^2各自独立地选自下组：CO、CS、SO、SO_2和C＝NR_9；

[0199] R_2是氢或者选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基(C_{1-5})烷基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0200] R_3选自下组：全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的，和取代或未取代的3、4、5、6或7元环；

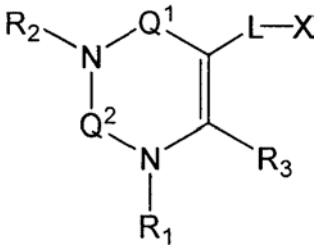
[0201] R_4是氢或者选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、氰基、硫代基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0202] 每一R_5和R_6独立地是氢或者选自下组：取代或未取代的(C_{1-10})烷基、取代或未取代的(C_{1-10})烷氧基、氰基和卤素，或者其中R_5和R_6一起构成一个环；

[0203] R_9是氢或者选自下组：烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、二环芳基和杂二环芳基，各自是取代或未取代的；

[0204] 每一R_{16}独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3，(C_{1-10})烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、氰基、硝基、羟基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0205] 在另一种实施方式中，本发明的DPP-IV抑制剂包括包含下式的化合物：

[0206] 

[0207] 其中

[0208] Q^1和Q^2各自独立地选自下组：CO、CS、SO、SO_2和C＝NR_9；

[0209] R_1是氢或者选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、氰基、硫代基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0210] R_2是氢或者选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基(C_{1-5})烷基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

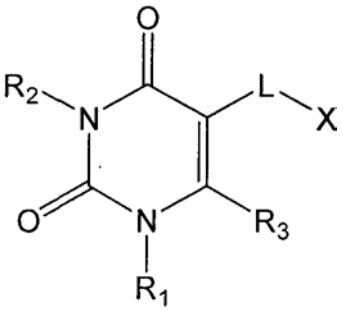
[0211] R_3选自下组：全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的，和取代或未取代的3、4、5、6或7元环；

[0212] R_9是氢或者选自下组：烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、二环芳基和杂二环芳基，各自是取代或未取代的；

[0213] L是连接基团，在X与L所连接的环之间提供1、2或3个原子的间隔，其中提供该间隔的该连接基团的原子选自由碳、氧、氮和硫组成的组；

[0214] X选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烯基、炔基、羰基、氰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0215] 在另一种实施方式中，本发明的DPP-IV抑制剂包括包含下式的化合物：

[0216] 

[0217] 其中

[0218] R_1是氢或者选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、氰基、硫代基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0219] R_2是氢或者选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基(C_{1-5})烷基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0220] R_3选自下组：全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的，和取代或未取代的3、4、5、6或7元环；

[0221] L是连接基团，在X与L所连接的环之间提供1、2或3个原子的间隔，其中提供该间隔的该连接基团的原子选自由碳、氧、氮和硫组成的组；

[0222] X选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烯基、炔基、羰基、氰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0223] 取代基L：

[0224] 在本发明的一种变化中，提供了这样的化合物，其中提供该间隔的L的1、2或3个原子由碳原子组成。在另一种变化中，提供该间隔的L的1、2或3个原子选自由至少一个氧或至

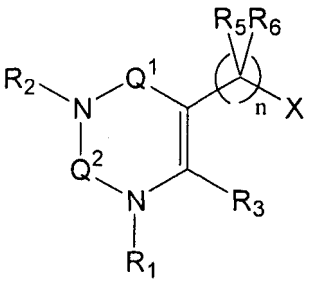
少一个氮原子组成的连接基团。在一种具体的变化中，L用一个原子间隔X和环。

[0225] 关于本发明的具体变化，L选自下组：$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、-C(O)-、$-CH_2C(O)-$、$-C(O)CH_2-$、$-CH_2-C(O)CH_2-$、$-C(O)CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2C(O)-$、$-O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2O-$、$-CH_2OCH_2-$、$-OCH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2O-$、$-N(CH_3)-$、$-NHCH_2-$、$-CH_2NH-$、$-CH_2NHCH_2-$、$-NHCH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2NH-$、-NH-C(O)-、$-NCH_3-C(O)-$、$-C(O)NH-$、$-C(O)NCH_3-$、$-NHC(O)CH_2-$、$-C(O)NHCH_2-$、$-C(O)CH_2NH-$、$-CH_2NHC(O)-$、$-CH_2C(O)NH-$、$-NHCH_2C(O)-$、-S-、$-SCH_2-$、$-CH_2S-$、$-SCH_2CH_2-$、$-CH_2SCH_2-$、$-CH_2CH_2S-$、$-C(O)S-$、$-C(O)SCH_2-$、$-CH_2C(O)S-$、$-C(O)CH_2S-$和$-CH_2SC(O)-$，各自是取代或未取代的。

[0226] 关于上述化合物的另一种变化，L选自下组：$-CH_2-$、-C(O)-、$-CH_2C(O)-$、$-C(O)CH_2-$、$-CH_2-C(O)CH_2-$、$-C(O)CH_2CH_2-$和$-CH_2CH_2C(O)-$，各自是取代或未取代的。

[0227] 在上述化合物的另一种变化中，-L-X一起选自下组：$-(CH_2)-$(2-氰基)苯基；$-(CH_2)-$(3-氰基)苯基；$-(CH_2)-$(2-羟基)苯基；$-(CH_2)-$(3-羟基)苯基；$-(CH_2)-$(2-烯基)苯基；$-(CH_2)-$(3-烯基)苯基；$-(CH_2)-$(2-炔基)苯基；$-(CH_2)-$(3-炔基)苯基；$-(CH_2)-$(2-甲氧基)苯基；$-(CH_2)-$(3-甲氧基)苯基；$-(CH_2)-$(2-硝基)苯基；$-(CH_2)-$(3-硝基)苯基；$-(CH_2)-$(2-羧基)苯基；$-(CH_2)-$(3-羧基)苯基；$-(CH_2)-$(2-羧酰氨基)苯基；$-(CH_2)-$(3-羧酰氨基)苯基；$-(CH_2)-$(2-磺酰氨基)苯基；$-(CH_2)-$(3-磺酰氨基)苯基；$-(CH_2)-$(2-四唑基)苯基；$-(CH_2)-$(3-四唑基)苯基；$-(CH_2)-$(2-氨基甲基)苯基；$-(CH_2)-$(3-氨基甲基)苯基；$-(CH_2)-$(2-羟基甲基)苯基；$-(CH_2)-$(3-羟基甲基)苯基；$-(CH_2)-$(2-苯基)苯基；$-(CH_2)-$(3-苯基)苯基；$-(CH_2)-$(2-卤)苯基；$-(CH_2)-$(3-卤)苯基；$-(CH_2)-(2-CONH_2)$苯基；$-(CH_2)-(3-CONH_2)$苯基；$-(CH_2)-$(2-$CONH(C_{1-7})$烷基)苯基；$-(CH_2)-$(3-$CONH(C_{1-7})$烷基)苯基；$-(CH_2)-$(2-$CO_2(C_{1-7})$烷基)苯基；$-(CH_2)-$(3-$CO_2(C_{1-7})$烷基)苯基；$-(CH_2)-(2-NH_2)$苯基；$-(CH_2)-(3-NH_2)$苯基；$-(CH_2)-$(2-(C_{3-7})烷基)苯基；$-(CH_2)-$(3-(C_{3-7})烷基)苯基；$-(CH_2)-$(2-(C_{3-7})环烷基)苯基；$-(CH_2)-$(3-(C_{3-7})环烷基)苯基；$-(CH_2)-$(2-芳基)苯基；$-(CH_2)-$(3-芳基)苯基；$-(CH_2)-$(2-杂芳基)苯基；$-(CH_2)-$(3-杂芳基)苯基；$-(CH_2)$-2-溴-5-氟苯基；$-(CH_2)$-2-氯-5-氟苯基；$-(CH_2)$-2-氰基-5-氟苯基；$-(CH_2)$-2,5-二氯苯基；$-(CH_2)$-2,5-二氟苯基；$-(CH_2)$-2,5-二溴苯基；$-(CH_2)$-2-溴-3,5-二氟苯基；$-(CH_2)$-2-氯-3,5-二氟苯基；$-(CH_2)$-2,3,5-三氟苯基；$-(CH_2)$-2,3,5,6-四氟苯基；$-(CH_2)$-2-溴-3,5,6-三氟苯基；$-(CH_2)$-2-氯-3,5,6-三氟苯基；$-(CH_2)$-2-氰基-3,5-二氟苯基；$-(CH_2)$-2-氰基-3,5,6-三氟苯基；$-(CH_2)-$(2-杂环烷基)苯基；和$-(CH_2)-$(3-杂环烷基)苯基，各自是取代或未取代的。

[0228] 在另一种实施方式中，本发明的DPP-IV抑制剂包括包含下式的化合物：

[0229] 

[0230] 其中

[0231] n是1、2或3；

[0232] Q^1和Q^2各自独立地选自下组：CO、CS、SO、SO_2和C＝NR_9；

[0233] R_1是氢或者选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、氰基、硫代基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0234] R_2是氢或者选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基(C_{1-5})烷基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0235] R_3选自下组：全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的，和取代或未取代的3、4、5、6或7元环；

[0236] 每一R_5和R_6独立地是氢或者选自下组：取代或未取代的(C_{1-10})烷基、取代或未取代的(C_{1-10})烷氧基、氰基和卤素，或者其中R_5和R_6一起构成一个环；

[0237] R_9是氢或者选自下组：烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、二环芳基和杂二环芳基，各自是取代或未取代的；

[0238] X选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烯基、炔基、羰基、氰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0239] 取代基X：

[0240] 按照上述变化，本发明提供这样的化合物，其中X是取代或未取代的(C_{3-7})环烷基。在上述化合物的另一种具体变化中，X是取代或未取代的(C_{3-7})杂环烷基，其中X是取代或未取代的芳基，或者其中X是取代或未取代的苯基。在另一种具体变化中，X是取代或未取代的杂芳基。

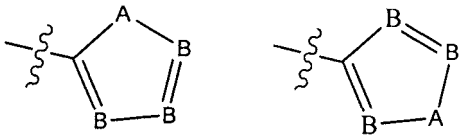
[0241] 在上述化合物的一种具体变化中，X是这样一种环，在该环的2或3位具有非氢取代基。在上述化合物的一种变化中，X是这样一种环，在该环的2或3位具有选自下组的非氢取代基：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、氰基、硝基、卤素、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0242] 在另一种具体的变化中，X是取代或未取代的卤代苯基或二卤苯基。在另一种具体的变化中，提供了这样的化合物，其中X是取代或未取代的卤代芳基、卤代杂芳基、二卤芳基或二卤杂芳基。

[0243] 关于具体的变化，本发明提供这样的化合物，其中X选自下组：(2-氰基)苯基；(3-氰基)苯基；(2-羟基)苯基；(3-羟基)苯基；(2-烯基)苯基；(3-烯基)苯基；(2-炔基)苯基；(3-炔基)苯基；(2-甲氧基)苯基；(3-甲氧基)苯基；(2-硝基)苯基；(3-硝基)苯基；(2-羧基)

苯基；(3-羧基)苯基；-(CH_2)-(2-羧酰氨基)苯基；(3-羧酰氨基)苯基；(2-磺酰氨基)苯基；(3-磺酰氨基)苯基；(2-四唑基)苯基；(3-四唑基)苯基；(2-氨基甲基)苯基；(3-氨基甲基)苯基；(2-羟基甲基)苯基；(3-羟基甲基)苯基；(2-苯基)苯基；(3-苯基)苯基；(2-卤)苯基；(3-卤)苯基；(2-$CONH_2$)苯基；(3-$CONH_2$)苯基；(2-CONH(C_{1-7})烷基)苯基；(3-CONH(C_{1-7})烷基)苯基；(2-CO_2(C_{1-7})烷基)苯基；(3-CO_2(C_{1-7})烷基)苯基；(2-NH_2)苯基；(3-NH_2)苯基；(2-(C_{3-7})烷基)苯基；(3-(C_{3-7})烷基)苯基；(2-(C_{3-7})环烷基)苯基；(3-(C_{3-7})环烷基)苯基；(2-芳基)苯基；(3-芳基)苯基；(2-杂芳基)苯基；(3-杂芳基)苯基；2-溴-5-氟苯基；2-氯-5-氟苯基；2-氰基-5-氟苯基；2,5-二氯苯基；2,5-二氟苯基；2,5-二溴苯基；2-溴-3,5-二氟苯基；2-氯-3,5-二氟苯基；2,3,5-三氟苯基；2,3,5,6-四氟苯基；2-溴-3,5,6-三氟苯基；2-氯-3,5,6-三氟苯基；2-氰基-3,5-二氟苯基；2-氰基-3,5,6-三氟苯基；(2-杂环烷基)苯基；和(3-杂环烷基)苯基，各自是取代或未取代的。

[0244] 在上述化合物的一种变化中，X选自下组：

[0245] 

[0246] 其中

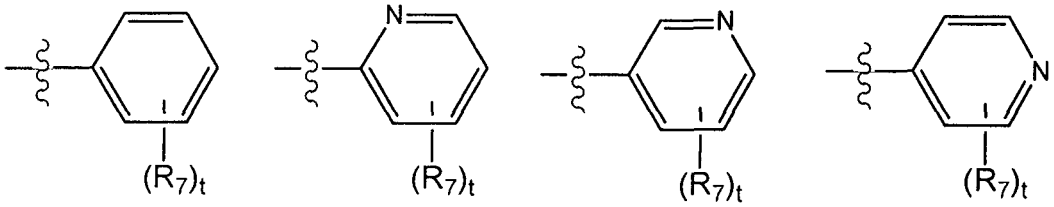
[0247] A是S、O或NR_{24}；

[0248] B是CR_{23}或N；

[0249] R_{23}独立地选自下组：氢、卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、硫代基、氰基、CF_3、硝基、(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{8-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、亚氨基、羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0250] R_{24}独立地选自下组：氢、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{8-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、亚氨基、羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0251] 在上述化合物的另一种具体变化中，X选自下组：

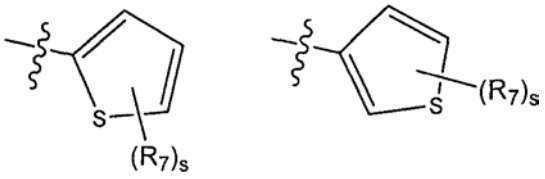
[0252] 

[0253] 其中

[0254] t是0、1、2、3、4或5；

[0255] 每一R_7独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3，(C_{1-10})烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、氰基、硝基、羟基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0256] 在另一种变化中，X选自下组：

[0257] 

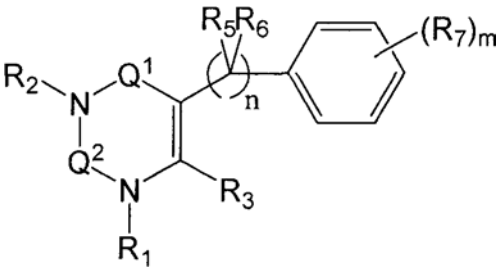
[0258] 其中

[0259] s是0、1、2或3；

[0260] 每一R_7独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3，(C_{1-10})烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、氰基、硝基、羟基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0261] 在上述化合物的一种具体变化中，R_7独立地选自下组：-氰基、-甲氧基、-硝基、-羧基、-磺酰氨基、-四唑基、-氨基甲基、-羟基甲基、-苯基、-卤素、$-CONH_2$，$-CONH(C_{1-7})$烷基、$-CO_2(C_{1-7})$烷基、$-NH_2$、-OH、$-(C_{1-5})$烷基、-烯基、-炔基、(C_{1-5})环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基，各自是取代或未取代的。

[0262] 在另一种实施方式中，本发明的DPP-IV抑制剂包括包含下式的化合物：

[0263] 

[0264] 其中

[0265] m是0、1、2、3、4或5；

[0266] n是1、2或3；

[0267] Q^1和Q^2各自独立地选自下组：CO、CS、SO、SO_2和$C=NR_9$；

[0268] R_1是氢或者选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、氰基、硫代基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0269] R_2是氢或者选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基(C_{1-5})烷基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0270] R_3选自下组：全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的，和取代或未取代的3、4、5、6或7元环；

[0271] 每一R_5和R_6独立地是氢或者选自下组：取代或未取代的(C_{1-10})烷基、取代或未取代的(C_{1-10})烷氧基、氰基和卤素，或者其中R_5和R_6一起构成一个环；

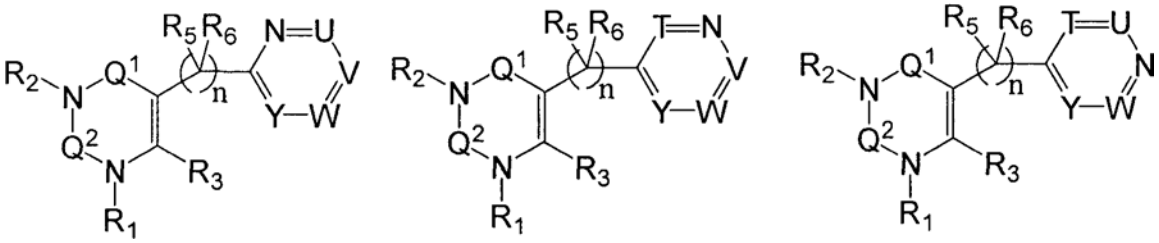
[0272] 每一R_7独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3，(C_{1-10})烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、氰基、硝基、羟基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0273] R_9是氢或者选自下组：烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、二环芳基和杂二环芳基，各自是取代或未取代的。

[0274] 在另一种实施方式中，本发明的DPP-IV抑制剂包括包含下式的化合物：

[0275] 选自下组的成员：

[0276]



[0277] 其中

[0278] n是1、2或3；

[0279] Q^1和Q^2各自独立地选自下组：CO、CS、SO、SO_2和C＝NR_9；

[0280] 每一T、U、V、W和Y独立地是氮或CR_{16}，其条件是不超过两个T、U、V、W和Y是氮；

[0281] R_1是氢或者选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、氰基、硫代基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0282] R_2是氢或者选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基(C_{1-5})烷基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0283] R_3选自下组：全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的，和取代或未取代的3、4、5、6或7元环；

[0284] 每一R_5和R_6独立地是氢或者选自下组：取代或未取代的(C_{1-10})烷基、取代或未取代的(C_{1-10})烷氧基、氰基和卤素，或者其中R_5和R_6一起构成一个环；

[0285] R_9是氢或者选自下组：烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、二环芳基和杂二环芳基，各自是取代或未取代的；

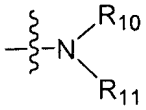
[0286] 每一R_{16}独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3，(C_{1-10})烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基

烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、氰基、硝基、羟基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0287] 取代基R_3：

[0288] 关于每一上述实施方式和变化，本发明提供这样的化合物，其中R_3选自下组：氨基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基和杂芳基，各自是取代或未取代的，和取代或未取代的3、4、5、6或7元环。

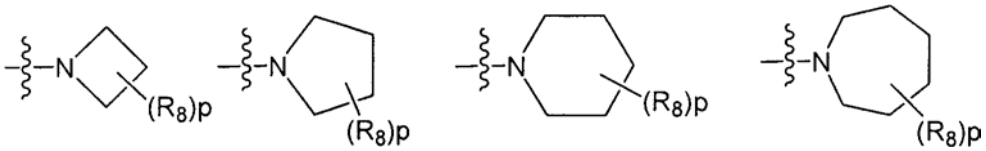
[0289] 进而，按照每一上述实施方式和变化，本发明也提供这样的化合物，其中R_3包含下式

[0290] 

[0291] 其中R_{10}和R_{11}各自独立地选自下组：氢、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代，或者R_{10}和R_{11}一起构成4、5、6或7元环，各自是取代或未取代的。

[0292] 按照每一上述实施方式和变化的另一种变化，R_3是取代或未取代的3、4、5、6或7元环，其中R_3是取代或未取代的3、4、5、6或7元环烷基，或者其中R_3是取代或未取代的4、5、6或7元杂环烷基。在上述的另一种变化中，R_3是取代或未取代的芳基，或者其中R_3是取代或未取代的杂芳基。

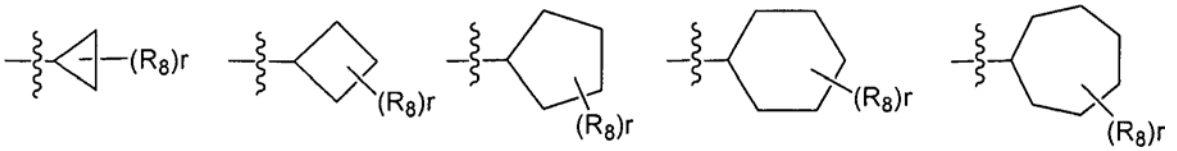
[0293] 在上述实施方式和变化的一种具体变化中，R_3选自下组：

[0294] 

[0295] 其中p是0-12，每一R_8独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3、氰基、硝基、羟基、烷基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0296] 在上述实施方式和变化的另一种具体变化中，R_3选自下组：

[0297]



[0298] 其中r是0-13，每一R_8独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3、氰基、硝基、羟基、烷基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0299] 按照每一上述实施方式和变化，本发明的DPP-IV抑制剂可以包含这样的化合物，其中R_3是取代或未取代的杂芳基，选自下组：呋喃、噻吩、吡咯、吡唑、三唑、异噁唑、噁唑、

噻唑、异噻唑、噁二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、咪唑、苯并咪唑、吲哚、异吲哚、喹啉、异喹啉、噌啉、喹唑啉、萘啶、吡啶并吡啶、喹喔啉、酞嗪和苯并噻唑，各自是取代或未取代的。

[0300] 进而，按照上述实施方式和变化，R_3可以选自下组：(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基和杂(C_{4-12})二环芳基，各自是取代或未取代的。在另一种变化中，R_3是取代或未取代的(C_{3-7})环烷基环，可选地在环中包含O、N(O)、N、S、SO、SO_2或羰基。

[0301] 按照每一上述实施方式和变化，R_3可以是被取代的，以便R_3包含选自下组的取代基：伯胺、仲胺或叔胺，包含氮环原子的杂环烷基，和包含氮环原子的杂芳基。

[0302] 在本发明的具体变化中，R_3包含碱性氮原子，它能够相互作用于蛋白质活性部位残基的羧酸侧链。在一种变化中，R_3的碱性氮与R_3所连接的环原子被1-5个原子间隔。在另一种变化中，碱性氮原子构成伯胺、仲胺或叔胺的一部分。在另一种变化中，碱性氮原子是杂环烷基或杂芳基的氮环原子。

[0303] 在每一本发明实施方式的一种变化中，R_3包括碱性氮，它能够相互作用于DP-4活性部位残基的羧酸侧链，从而有助于化合物与DP-4的结合亲和性。基于申请人所获得的共晶结构，在碱性氮取代基与羧酸之间所观察到的相互作用似乎是经由氢键形成或盐桥的形成。

[0304] 在这种提供所需羧酸侧链相互作用的变化中的R_3碱性氮通常不直接连接于R_3所连接的环原子。在这一点上，碱性氮可以被视为全体R_3部分的取代基。例如，在其中R_3是3-氨基-哌啶-1-基的情况下，碱性氮是3-氨基，不是哌啶环的氮。因而，R_3可以被视为取代的哌啶环，进一步包含胺作为碱性氮取代基。在具体的变化中，R_3的碱性氮可选地与R_3所连接的环原子被1-5个原子间隔。

[0305] R_3的碱性氮原子部分可以可选地选自下组：伯胺、仲胺或叔胺，包含氮环原子的杂环烷基，包含氮环原子的杂芳基，以及其他其中氮能充当路易斯碱的含氮部分。除了含有碱性氮的部分以外，也可以设想其他路易斯碱、例如具有碱性孤电子对的氧能够相互作用于DP-4活性部位残基的羧酸侧链。

[0306] 在某些实施方式中，R_3据说进一步被一个或多个R_8取代基取代。值得注意的是至少一个R_8取代基可以包含能够提供与羧酸侧链相互作用的碱性氮原子。在这一点上，R_8可以可选地包含选自下组的部分：伯胺、仲胺或叔胺，包含氮环原子的杂环烷基，包含氮环原子的杂芳基，以及其他其中氮能充当路易斯碱的含氮部分。

[0307] 按照这种变化，具有碱性氮的部分的具体实例包括但不限于-NH_2、-NH(C_{1-5}烷基)、-N(C_{1-5}烷基)$_2$、哌嗪、咪唑和吡啶。另外包含碱性氮的具体R_3基团包括但不限于3-氨基-哌啶-1-基、3-氨基甲基-吡咯烷-1-基、3-氨基氮杂环丁烷-1-基、3-氨基-3-甲基哌啶-1-基、3-氨基环戊-1-基、3-氨基甲基环戊-1-基、3-氨基甲基环己-1-基、3-氨基六氢氮杂䓬-1-基、3-氨基-环己-1-基、哌嗪-1-基、高哌嗪-1-基、3-氨基-吡咯烷-1-基、R-3-氨基哌啶-1-基、R-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基、3-氨基-环己-1-基、3-氨基-环戊-1-基和3-氨基-吡咯烷-1-基，各自可选地进一步被取代。

[0308] 关于具体的变化，至少一个R_8包含碱性氮原子，它能够相互作用于蛋白质活性部位残基的羧酸侧链。在另一种具体的变化中，碱性氮原子构成伯胺、仲胺或叔胺的一部分。

在上述化合物的另一种变化中，碱性氮原子是包含氮环原子的杂环烷基或包含氮环原子的杂芳基的氮环原子。

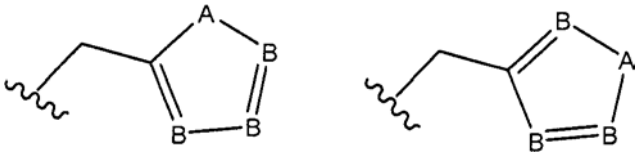
[0309] 在每一本发明实施方式的一种变化中，至少一个R_8是伯胺、仲胺或叔胺。在另一种变化中，至少一个R_8是取代或未取代的包含氮环原子的杂环烷基或者取代或未取代的包含氮环原子的杂芳基。在另一种具体的变化中，至少一个R_8选自下组：$-NH_2$、$-NH(C_{1-5}$烷基)、$-N(C_{1-5}$烷基)$_2$、哌嗪、咪唑和吡啶。

[0310] 按照每一上述实施方式和变化，R_3选自下组：3-氨基-哌啶-1-基、3-氨基甲基-吡咯烷-1-基、3-氨基氮杂环丁烷-1-基、3-氨基-3-甲基哌啶-1-基、3-氨基环戊-1-基、3-氨基甲基环戊-1-基、3-氨基甲基环己-1-基、3-氨基六氢氮杂䓬-1-基、3-氨基-环己-1-基、哌嗪-1-基、高哌嗪-1-基、3-氨基-吡咯烷-1-基、R-3-氨基哌啶-1-基、R-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基、3-氨基-环己-1-基、3-氨基-环戊-1-基和3-氨基-吡咯烷-1-基，各自是取代或未取代的。

[0311] 在一种具体的变化中，至少一个Q^1和Q^2是CO。在上述化合物的另一种变化中，Q^1和Q^2是CO。

[0312] 取代基M：

[0313] 在另一种具体的变化中，本发明提供这样的化合物，其中M是氮。在另一种具体的变化中，M是CR_4，其中R_4选自下组：

[0314] 

[0315] 其中

[0316] A是S、O或NR_{24}；

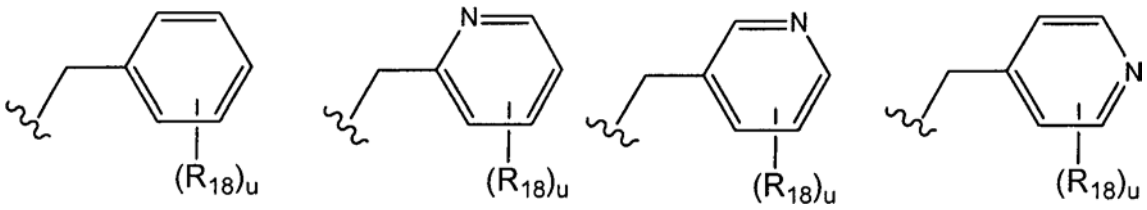
[0317] B是CR_{23}或N；

[0318] R_{23}独立地选自下组：氢、卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、硫代基、氰基、CF_3、硝基、(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{8-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、亚氨基、羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0319] R_{24}独立地选自下组：氢、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{8-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、亚氨基、羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0320] 在另一种具体的变化中，本发明提供这样的化合物，其中M是CR_4，其中R_4选自下组：

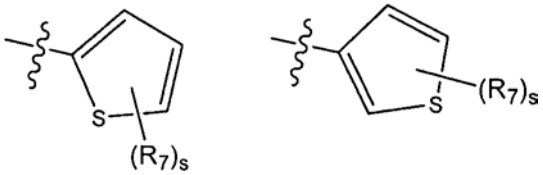
[0321]



[0322] 其中u是0、1、2、3、4或5；每一R_{18}独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3，(C_{1-10})烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、氰基、硝基、羟基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0323] 在另一种变化中，提供了这样的化合物，其中M是CR_4，其中R_4选自下组：

[0324]



[0325] 其中s是0、1、2或3；每一R_7独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3，(C_{1-10})烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、氰基、硝基、羟基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0326] 取代基R_5和R_6：

[0327] 在本发明的具体变化中，提供了这样的化合物，其中R_5和R_6是氢。在另一种变化中，R_5和R_6一起构成一个环。在另一种变化中，至少一个R_5和R_6是卤化物，例如氟。

[0328] 在本发明的另一种变化中，提供了这样的化合物，其中至少一个R_5和R_6是取代或未取代的-(C_{1-8})亚烷基R_{13}，其中R_{13}选自下组：(C_{3-12})环烷基、杂(C_{4-12})环烷基、(C_{6-12})芳基、杂(C_{5-12})芳基、(C_{9-12})二环烷基、杂(C_{9-12})二环烷基、(C_{9-12})二环芳基和杂(C_{4-12})二环芳基，各自是取代或未取代的。

[0329] 在上述化合物的另一种具体变化中，R_5和R_6是氢，m是1或2，每一R_7独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3、氰基、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0330] 关于本发明的具体变化，提供了这样的化合物，其中两个R_7一起构成取代或未取代的稠合或桥连的环。

[0331] 在另一种具体的变化中，提供了这样的化合物，其中n是1、2或3；R_5和R_6是氢。在另一种变化中，n是1或2；R_3选自下组：氨基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基和取代或未取代的4、5、6或7元环；R_5和R_6是氢。

[0332] 在上述化合物的一种具体变化中，R_5和R_6是氢，R_7是2-氰基。在上述化合物的另一种变化中，n是1。在上述化合物的另一种具体变化中，n是1、2或3；R_5和R_6是氢；R_3选自下组：(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基和杂(C_{4-12})二环芳基，各自是取代或未取代的。

[0333] 按照上述化合物的具体变化，n是1、2或3；R_5和R_6是氢；每一R_7独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、烯基、炔基、CF_3、氰基、硝基、羟基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0334] 取代基R_7：

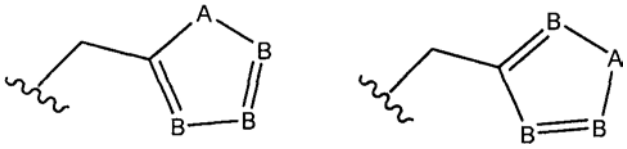
[0335] 在上述的具体变化中，提供了这样的化合物，其中两个R_7一起构成取代或未取代的稠合环。在另一种具体的变化中，两个R_7一起构成取代或未取代的桥连环。

[0336] 按照上述化合物的具体变化，两个T、U、V、W和Y一起通过可用的化合价被取代，构成取代或未取代的环，与由T、U、V、W和Y所构成的环稠合或桥连。

[0337] 取代基R_2：

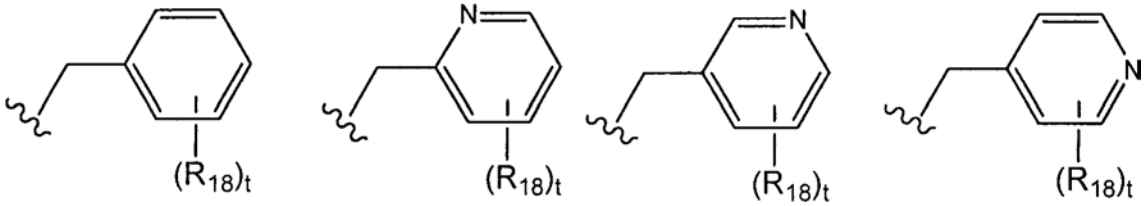
[0338] 按照每一上述实施方式和变化，本发明提供这样的化合物，其中R_2是取代或未取代的(C_{1-10})烷基。在另一种变化中，R_2是取代或未取代的(C_{1-4})烷基。在另一种变化中，R_2是-Y-Z，其中Y是连接基团，在Z与Y所连接的环之间提供1、2或3个原子的间隔，其中提供该间隔的该连接基团的原子选自由碳、氧、氮和硫组成的组；Z是氢或者选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烯基、炔基、羰基、氰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0339] 在另一种变化中，R_2选自下组：

[0340] 

[0341] 其中A是S、O或NR_{24}；B是CR_{23}或N；R_{23}独立地选自下组：氢、卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、硫代基、氰基、CF_3、硝基、(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{8-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、亚氨基、羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；R_{24}独立地选自下组：氢、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{8-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、亚氨基、羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0342] 在另一种变化中，R_2选自下组：

[0343] 

[0344] 其中t是0、1、2、3、4或5；每一R_{18}独立地选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3，(C_{1-10})烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰

基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、氰基、硝基、羟基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的。

[0345] 根据本发明的DPP-IV抑制剂的具体实例包括但不限于：

[0346] 2-(6-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄腈；

[0347] 2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄腈；

[0348] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0349] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-乙基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0350] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0351] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-5-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0352] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0353] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-碘-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0354] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-5-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0355] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-5-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0356] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-4-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0357] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0358] 2-{6-[氮杂环庚烷-3(±)-基氨基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(14)；

[0359] 2-{6-[3(±)-氨基-氮杂环庚烷-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0360] 2-[6-(2-氨基-乙基氨基)-3-乙基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-苄腈；

[0361] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-(3-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0362] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0363] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-(4-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0364] 2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-苄腈；

[0365] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3-(4-吡唑-1-基-苄基)-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0366] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3-(3-吡咯-1-基-苄基)-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0367] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-噻吩-3-腈；

[0368] 3-{4-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-

1-基甲基}-苯甲酸甲基酯；

[0369] 3-{4-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苯甲酸；

[0370] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1,3-双-(2-溴-5-氟-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0371] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-5-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0372] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2,5-二-氯-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0373] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-3,6-二-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0374] (R)-2-((6-(3-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-4-氟苄腈；和

[0375] 2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苄腈。

[0376] 根据本发明的DPP-IV抑制剂的具体实例进一步包括：

[0377] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0378] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-乙基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0379] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0380] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-5-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0381] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0382] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-碘-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0383] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-5-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0384] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-5-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0385] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-4-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0386] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0387] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(3-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0388] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0389] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(4-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0390] 2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-苄腈

[0391] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3-(4-吡唑-1-基-苄基)-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0392] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3-(3-吡咯-1-基-苄基)-3,4-二氢-

2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0393] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-噻吩-3-腈；

[0394] 3-{4-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯；

[0395] 3-{4-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苯甲酸；

[0396] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1,3-双-(2-溴-5-氟-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮；和

[0397] 2-[6-(3(R)-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苄腈。

[0398] 在另一种实施方式中，本发明提供药学上可接受的盐形式的化合物。

[0399] 在另一种实施方式中，本发明提供以立体异构体混合物存在的化合物。在另一种实施方式中，本发明提供作为单一立体异构体的化合物。

[0400] 在另一种实施方式中，本发明提供药物组合物，包含该化合物作为活性成分。在另一种变化中，本发明提供药物组合物，其中该组合物是适合于口服给药的固体制剂。在另一种具体的变化中，本发明提供药物组合物，其中该组合物是片剂。在另一种具体的变化中，本发明提供药物组合物，其中该组合物是适合于口服给药的液体制剂。在另一种具体的变化中，本发明提供药物组合物，其中该组合物是适合于肠胃外给药的液体制剂。

[0401] 在另一种具体的变化中，本发明提供包含本发明化合物的药物组合物，其中该组合物适合于借助选自下组的途径给药：口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌内、直肠、口腔、鼻内、脂质体、经由吸入、阴道、眼内、经由局部递送(例如导管或斯坦特氏印模)、皮下、脂肪内、关节内或鞘内。

[0402] 在另一种实施方式中，本发明提供包含本发明化合物和说明书的药盒，该说明书包含一种或多种形式的选自下组的信息：表明接受化合物给药的疾病状态、化合物的贮存信息、剂量信息和关于如何给予化合物的说明。在另一种实施方式中，本发明提供包含多剂量形式的化合物的药盒。

[0403] 在另一种实施方式中，本发明提供包含本发明化合物和包装材料的制品。在另一种变化中，包装材料包含容纳组合物的容器。在另一种变化中，本发明提供制品，其中容器包含指示一种或多种下组成员的标签：接受化合物给药的疾病状态、贮存信息、剂量信息和/或关于如何给予组合物的说明。

[0404] 在另一种变化中，本发明提供制品，其中该制品包含多剂量形式的化合物。

[0405] 在另一种实施方式中，本发明提供抑制DPP-IV的方法，包括使DPP-IV与根据本发明的化合物接触。

[0406] 在另一种实施方式中，本发明提供抑制DPP-IV的方法，包括使得根据本发明的化合物存在于受治疗者中，目的是体内抑制DPP-IV。

[0407] 在另一种实施方式中，本发明提供抑制DPP-IV的方法，包括对受治疗者给予第一化合物，它在体内转化为第二化合物，其中该第二化合物体内抑制DPP-IV，该第二化合物是本发明化合物。

[0408] 在另一种实施方式中，本发明提供治疗方法，包括对受治疗者给予根据本发明的

化合物。

[0409] 在另一种实施方式中，本发明提供治疗这样一种疾病状态的方法，DPP-IV具备有助于该疾病状态的病理学和/或症状学，该方法包括导致本发明化合物以就该疾病状态而言的治疗有效量存在于受治疗者中。

[0410] 在另一种实施方式中，本发明提供在需要的患者中治疗癌症的方法，包括对所述患者给予治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0411] 在另一种实施方式中，本发明提供治疗疾病的方法，其中该疾病是I型或II型糖尿病。

[0412] 在另一种实施方式中，本发明提供在需要的患者中治疗自体免疫障碍的方法，例如但不限于类风湿性关节炎、牛皮癣和多发性硬化，包含对所述患者给予治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0413] 在另一种实施方式中，本发明提供治疗癌症的方法，其中所治疗的癌症是结肠直肠、前列腺、乳腺、甲状腺、皮肤、肺或头颈癌症。

[0414] 在另一种实施方式中，本发明提供在需要的患者中治疗以不充分的淋巴细胞或造血细胞活化或集中为特征的病症的方法，包括对所述患者给予治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0415] 在另一种实施方式中，本发明提供在需要的患者中治疗HIV感染的方法，包括对所述患者给予治疗有效量的根据本发明的化合物。

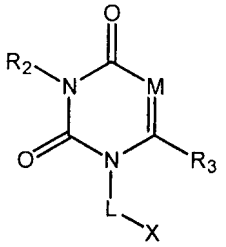
[0416] 在另一种实施方式中，本发明提供在需要的患者中治疗以不充分的淋巴细胞或造血细胞活化或集中为特征的病症的方法，其中该病症是化疗或放射疗法的副作用。

[0417] 在另一种实施方式中，本发明提供在需要的患者中治疗以不充分的淋巴细胞或造血细胞活化或集中为特征的病症的方法，其中该病症是肾衰竭的后果。

[0418] 在另一种实施方式中，本发明提供在需要的患者中治疗以不充分的淋巴细胞或造血细胞活化或集中为特征的病症的方法，其中该病症是骨髓障碍的后果。

[0419] 在另一种实施方式中，本发明提供在需要的患者中治疗以免疫缺陷症状为特征的病症，包含对所述患者给予治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0420] 在另一种实施方式中，本发明提供生产下式嘧啶-二酮的方法：

[0421] 

[0422] 其中

[0423] M是N或CR_4；

[0424] R_2是氢或者选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基(C_{1-5})烷基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0425] R_3选自下组：全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的，和取代或未取代的3、4、5、6或7元环；

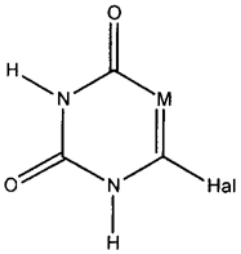
[0426] R_4是氢或者选自下组：卤素、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、氰基、硫代基、(C_{1-10})烷基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0427] L是连接基团，在X与L所连接的环之间提供1、2或3个原子的间隔，其中提供该间隔的该连接基团的原子选自由碳、氧、氮和硫组成的组；

[0428] X选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烯基、炔基、羰基、氰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0429] 该方法包含下列步骤：

[0430] (i)使式A化合物

[0431] 

A

[0432] 其中Hal是卤素；

[0433] 与式B化合物

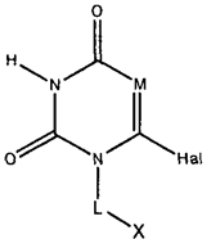
[0434] X-L-LG B

[0435] 其中LG是离去基团；

[0436] L是连接基团，在X与L所连接的环之间提供1、2或3个原子的间隔，其中提供该间隔的该连接基团的原子选自由碳、氧、氮和硫组成的组；

[0437] X选自下组：(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、烯基、炔基、羰基、氰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的；

[0438] 在足以生成式C化合物的条件下接触

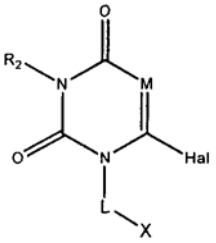
[0439]  C

[0440] (ii)使式C化合物与式D化合物

[0441] R_2-LG′ D

[0442] 其中LG′是离去基团;

[0443] 在足以生成式E化合物的条件下接触

[0444]  E

[0445] 其中R_2选自下组:(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基(C_{1-5})烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基(C_{1-5})烷基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基,各自是取代或未取代的;

[0446] (iii)使式E化合物与式R_3-H化合物在足以生成嘧啶-二酮的条件下接触。

[0447] 在一种变化中,嘧啶-二酮产物进一步转化为酸加成盐。在具体的变化中,酸加成盐选自下组:乙酸盐、柠檬酸盐、盐酸盐、L-乳酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、对-甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、萘-2-磺酸盐、丙酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、R-扁桃酸盐和L-酒石酸盐。

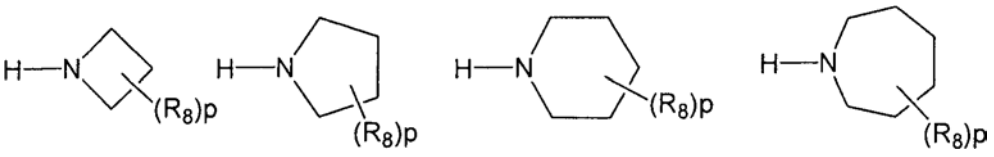
[0448] 在每一上述实施方式和变化的另一种变化中,式A化合物中的Hal选自由Br、Cl和F组成的组。

[0449] 在每一上述实施方式和变化的另一种变化中,离去基团LG选自由Br、Cl和I组成的组。

[0450] 在每一上述实施方式和变化的进一步变化中,步骤(ii)进一步包含加入一种碱。在具体的变化中,该碱是碳酸钾。

[0451] 在每一上述实施方式和变化的另一种变化中,在进行步骤(iii)之前进一步纯化产物E。在具体的变化中,借助溶剂洗涤和/或色谱进行产物E的纯化。

[0452] 在每一上述实施方式和变化的另一种变化中,R_3-H是仲胺或胺的盐酸盐。在具体的变化中,R_3-H选自下组:

[0453] 

[0454] 其中p是0-12,每一R_8独立地选自下组:卤素、全卤(C_{1-10})烷基、CF_3、氰基、硝基、羟

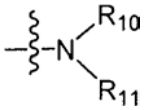
基、烷基、芳基、杂芳基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、氨基、硫代基、烷氧基、羰基、亚氨基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代的，或者单-或二-盐酸盐。

[0455] 在每一上述实施方式和变化的另一种变化中，步骤(iii)进一步包含纯化产物：将产物用一种或多种有机溶剂或溶剂混合物洗涤和/或进行柱色谱。

[0456] 在每一上述实施方式和变化的进一步变化中，L选自下组：$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、-C(O)-、$-CH_2C(O)-$、$-C(O)CH_2-$、$-CH_2-C(O)CH_2-$、$-C(O)CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2C(O)-$、-O-、$-OCH_2-$、$-CH_2O-$、$-CH_2OCH_2-$、$-OCH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2O-$、$-N(CH_3)-$、$-NHCH_2-$、$-CH_2NH-$、$-CH_2NHCH_2-$、$-NHCH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2NH-$、$-NH-C(O)-$、$-NCH_3-C(O)-$、$-C(O)NH-$、$-C(O)NCH_3-$、$-NHC(O)CH_2-$、$-C(O)NHCH_2-$、$-C(O)CH_2NH-$、$-CH_2NHC(O)-$、$-CH_2C(O)NH-$、$-NHCH_2C(O)-$、-S-、$-SCH_2-$、$-CH_2S-$、$-SCH_2CH_2-$、$-CH_2SCH_2-$、$-CH_2CH_2S-$、$-C(O)S-$、$-C(O)SCH_2-$、$-CH_2C(O)S-$、$-C(O)CH_2S-$和$-CH_2SC(O)-$，各自是取代或未取代的。在具体的变化中，L选自下组：$-CH_2-$、$-C(O)-$、$-CH_2C(O)-$、$-C(O)CH_2-$、$-CH_2-C(O)CH_2-$、$-C(O)CH_2CH_2-$和$-CH_2CH_2C(O)-$，各自是取代或未取代的。

[0457] 在每一上述实施方式和变化的另一种变化中，-L-X一起选自下组：$-(CH_2)-$(2-氰基)苯基；$-(CH_2)-$(3-氰基)苯基；$-(CH_2)-$(2-羟基)苯基；$-(CH_2)-$(3-羟基)苯基；$-(CH_2)-$(2-烯基)苯基；$-(CH_2)-$(3-烯基)苯基；$-(CH_2)-$(2-炔基)苯基；$-(CH_2)-$(3-炔基)苯基；$-(CH_2)-$(2-甲氧基)苯基；$-(CH_2)-$(3-甲氧基)苯基；$-(CH_2)-$(2-硝基)苯基；$-(CH_2)-$(3-硝基)苯基；$-(CH_2)-$(2-羧基)苯基；$-(CH_2)-$(3-羧基)苯基；$-(CH_2)-$(2-羧酰氨基)苯基；$-(CH_2)-$(3-羧酰氨基)苯基；$-(CH_2)-$(2-磺酰氨基)苯基；$-(CH_2)-$(3-磺酰氨基)苯基；$-(CH_2)-$(2-四唑基)苯基；$-(CH_2)-$(3-四唑基)苯基；$-(CH_2)-$(2-氨基甲基)苯基；$-(CH_2)-$(3-氨基甲基)苯基；$-(CH_2)-$(2-羟基甲基)苯基；$-(CH_2)-$(3-羟基甲基)苯基；$-(CH_2)-$(2-苯基)苯基；$-(CH_2)-$(3-苯基)苯基；$-(CH_2)-$(2-卤)苯基；$-(CH_2)-$(3-卤)苯基；$-(CH_2)-(2-CONH_2)$苯基；$-(CH_2)-(3-CONH_2)$苯基；$-(CH_2)-(2-CONH(C_{1-7})$烷基)苯基；$-(CH_2)-(3-CONH(C_{1-7})$烷基)苯基；$-(CH_2)-(2-CO_2(C_{1-7})$烷基)苯基；$-(CH_2)-(3-CO_2(C_{1-7})$烷基)苯基；$-(CH_2)-(2-NH_2)$苯基；$-(CH_2)-(3-NH_2)$苯基；$-(CH_2)-(2-(C_{3-7})$烷基)苯基；$-(CH_2)-(3-(C_{3-7})$烷基)苯基；$-(CH_2)-(2-(C_{3-7})$环烷基)苯基；$-(CH_2)-(3-(C_{3-7})$环烷基)苯基；$-(CH_2)-$(2-芳基)苯基；$-(CH_2)-$(3-芳基)苯基；$-(CH_2)-$(2-杂芳基)苯基；$-(CH_2)-$(3-杂芳基)苯基；$-(CH_2)-$2-溴-5-氟苯基；$-(CH_2)-$2-氯-5-氟苯基；$-(CH_2)-$2-氰基-5-氟苯基；$-(CH_2)-$2,5-二氯苯基；$-(CH_2)-$2,5-二氟苯基；$-(CH_2)-$2,5-二溴苯基；$-(CH_2)-$2-溴-3,5-二氟苯基；$-(CH_2)-$2-氯-3,5-二氟苯基；$-(CH_2)-$2,3,5-三氟苯基；$-(CH_2)-$2,3,5,6-四氟苯基；$-(CH_2)-$2-溴-3,5,6-三氟苯基；$-(CH_2)-$2-氯-3,5,6-三氟苯基；$-(CH_2)-$2-氰基-3,5-二氟苯基；$-(CH_2)-$2-氰基-3,5,6-三氟苯基；$-(CH_2)-$(2-杂环烷基)苯基；和$-(CH_2)-$(3-杂环烷基)苯基，各自是取代或未取代的。

[0458] 在每一上述实施方式和变化的进一步变化中，M是CH，R_3包含下式

[0459] 

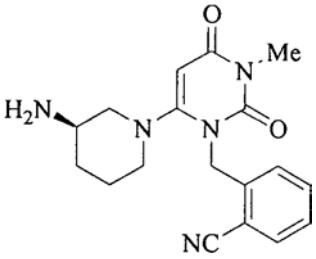
[0460] 其中R_{10}和R_{11}各自独立地选自下组：氢、全卤(C_{1-10})烷基、氨基、(C_{1-10})烷基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、杂芳基(C_{1-5})烷基、(C_{9-12})二环芳基、杂(C_{4-12})二环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧

基、羰基、磺酰基和亚磺酰基，各自是取代或未取代，或者R_{10}和R_{11}一起构成4、5、6或7元环，各自是取代或未取代的。

[0461] 在进一步的变化中，M是CH和R_3选自下组：3-氨基-哌啶-1-基、3-氨基甲基-吡咯烷-1-基、2-氨基氮杂环丁烷-1-基、3-氨基-3-甲基哌啶-1-基、3-氨基环戊-1-基、3-氨基甲基环戊-1-基、3-氨基甲基环己-1-基、3-氨基六氢氮杂䓬-1-基、3-氨基-环己-1-基、哌嗪-1-基、高哌嗪-1-基、3-氨基-吡咯烷-1-基、R-3-氨基哌啶-1-基、R-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基、3-氨基-环己-1-基、3-氨基-环戊-1-基、和3-氨基-吡咯烷-1-基，各自是取代或未取代的。

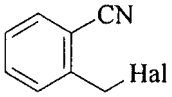
[0462] 在进一步的变化中，M是CH，R_2是取代或未取代的(C_{1-10})烷基。

[0463] 在另一种其实施方式中，本发明提供生产下式嘧啶-二酮的方法

[0464] 

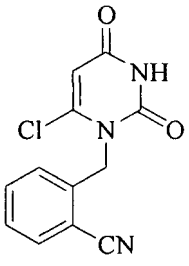
[0465] 包含：

[0466] (i)将6-氯-1H-嘧啶-2,4-二酮与下式芳基卤

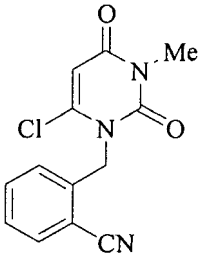
[0467] 

[0468] 其中Hal是Br、Cl或I，

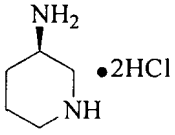
[0469] 在足以生成下式化合物的条件下混合

[0470] ；

[0471] (ii)将上述产物用甲基卤在足以生成下式化合物的条件下烷基化

[0472] ；和

[0473] (iii)缩合上述产物与下式化合物

[0474] 。

[0475] 在上述实施方式的一种变化中，生产嘧啶-二酮的方法进一步包含酸加成盐的生成。在一种具体的变化中，酸加成盐是苯甲酸盐。

[0476] 在每一上述实施方式和变化的另一种变化中，嘧啶-二酮选自下组：

[0477] 2-(6-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄腈；

[0478] 2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄腈；

[0479] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0480] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-乙基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0481] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0482] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-5-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0483] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0484] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-碘-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0485] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-5-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0486] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-5-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0487] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-4-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0488] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0489] 2-{6-[氮杂环庚烷-3(±)-基氨基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(14)；

[0490] 2-{6-[3(±)-氨基-氮杂环庚烷-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0491] 2-[6-(2-氨基-乙基氨基)-3-乙基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-苄腈；

[0492] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-(3-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0493] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0494] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-(4-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0495] 2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-苄腈；

[0496] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3-(4-吡唑-1-基-苄基)-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0497] 2-{6-[3-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3-(3-吡咯-1-基-苄基)-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0498] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-噻吩-3-腈；

[0499] 3-{4-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-

1-基甲基}-苯甲酸甲基酯；

[0500] 3-{4-[3-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苯甲酸；

[0501] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-5-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0502] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2,5-二-氯-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0503] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-3,6-二-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0504] (R)-2-((6-(3-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-4-氟苄腈；和

[0505] 6-[3-氨基-哌啶-1-基]-1,3-双-(2-溴-5-氟-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮。

[0506] 权利要求133的方法，其中嘧啶-二酮选自下组：

[0507] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0508] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-乙基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0509] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0510] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-5-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0511] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0512] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-碘-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0513] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-5-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0514] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-5-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0515] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-4-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0516] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮；

[0517] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(3-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0518] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0519] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(4-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0520] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3-(4-吡唑-1-基-苄基)-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0521] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3-(3-吡咯-1-基-苄基)-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈；

[0522] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-噻吩-3-腈；

[0523] 3-{4-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧

啶-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯；

[0524] 3-{4-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苯甲酸；和

[0525] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1,3-双-(2-溴-5-氟-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮。

[0526] 在每一上述实施方式和变化的另一种变化中，嘧啶-二酮以立体异构体的混合物存在。在另一种变化中，嘧啶-二酮包含单一的立体异构体。

[0527] 值得注意的是，关于本文所描述或要求保护的所有实施方式和任何进一步的实施方式、变化或单独的化合物，所有这类实施方式、变化和/或单独的化合物都意在涵盖所有药学上可接受的盐形式，无论单一立体异构体还是立体异构体混合物，另有具体说明除外。与之相似，当在本文所描述或要求保护的任何实施方式、变化和/或单独的化合物中存在一个或多个潜在的手性中心时，两种可能的手性中心都意在涵盖在内，另有具体指定除外。

[0528] A.DPP-IV抑制剂的盐、水合物和前体药物

[0529] 应当认识到，本发明化合物可以以盐、水合物和前体药物的形式存在和可选地给药，它们在体内转化为本发明化合物。例如，在本发明的范围内，按照本领域熟知的工艺，将本发明化合物转化为从各种有机与无机酸与碱衍生的药学上可接受的盐形式，并且以盐形式使用它们。

[0530] 当本发明化合物具备游离碱形式时，使化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机或有机酸反应，可以制备化合物的药学上可接受的酸加成盐，例如氢卤酸盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐；其他无机酸和它们对应的盐，例如硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；和烷基与一芳基磺酸盐，例如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐；和其他有机酸和它们对应的盐，例如乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐和抗坏血酸盐。本发明的进一步酸加成盐包括但不限于：己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、富马酸盐、半乳糖二酸盐(galacterate)(来自粘酸)、半乳糖醛酸盐、葡庚酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐和邻苯二甲酸盐。应当认识到，游离碱形式通常将在物理性质上多少不同于它们各自的盐形式，例如在极性溶剂中的溶解度，但是出于本发明的目的，盐等价于它们各自的游离碱形式。

[0531] 当本发明化合物具备游离酸形式时，使化合物的游离酸形式与药学上可接受的无机或有机碱反应可以制备药学上可接受的碱加成盐。这类碱的实例有碱金属氢氧化物，包括钾、钠和锂的氢氧化物；碱土金属氢氧化物，例如钡和钙的氢氧化物；碱金属醇化物，例如乙醇钾和丙醇钠；和各种有机碱，例如氢氧化铵、哌啶、二乙醇胺和N-甲基葡糖胺。也包括本发明化合物的铝盐。进一步的本发明碱盐包括但不限于：铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠和锌的盐。有机碱盐包括但不限于下列碱的盐：伯胺、仲胺和叔胺，取代的胺，包括天然存在的取代的胺，环状胺和碱性离子交换树脂，例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆

碱、N,N'-二苄基乙二胺(苯乍生)、二环己胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、壳糖胺、组胺、海巴胺(hydrabamine)、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三(羟甲基)甲胺(氨丁三醇)。应当认识到,游离酸形式通常将在物理性质上多少不同于它们各自的盐形式,例如在极性溶剂中的溶解度,但是出于本发明的目的,盐等价于它们各自的游离酸形式。

[0532] 包含碱性含氮基团的本发明化合物可以被下列试剂季铵化,例如(C_{1-4})烷基卤,例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基的氯化物、溴化物和碘化物;二(C_{1-4})烷基硫酸盐,例如二甲基、二乙基和二戊基硫酸盐;(C_{10-18})烷基卤,例如癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物;和芳基(C_{1-4})烷基卤,例如苄基氯和苯乙基溴。这类盐允许制备水溶性和油溶性本发明化合物。

[0533] 借助本领域普通技术人员已知的方法可以制备根据本发明的化合物的N-氧化物。例如,N-氧化物可以这样制备,在适合的惰性有机溶剂中(例如卤化烃,例如二氯甲烷),在大约0℃下,将化合物的未氧化形式用氧化剂处理(例如三氟乙酸、过马来酸、过苯甲酸、过乙酸、间-氯过苯甲酸等)。作为替代选择,可以从适当原料的N-氧化物制备化合物的N-氧化物。

[0534] 修饰本发明化合物的取代基,可以制备根据本发明的化合物的前体药物衍生物,它们然后在体内转化为不同的取代基。在很多情形中值得注意的是,前体药物本身也落入根据本发明的化合物的范围之内。例如,使化合物与氨甲酰化剂(例如1,1-酰氧基烷基氯甲酸酯、对-硝基苯基碳酸酯等)或酰化剂反应,可以制备前体药物。在Saulnier et al.(1994),Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,Vol.4,p.1985中描述有制备前体药物的方法的进一步实例。

[0535] 也可以制备本发明化合物的被保护衍生物。可用于产生保护基团和除去它们的技术的实例可以参见T.W.Greene,Protecting Groups in Organic Synthesis,3rd edition,John Wiley & Sons,Inc.1999。

[0536] 也可以适宜地制备或者在本发明方法期间生成本发明化合物的溶剂化物(例如水合物)。本发明化合物的水合物适宜这样制备,使用有机溶剂,例如二噁英、四氢呋喃或甲醇,从水/有机溶剂混合物中重结晶。

[0537] 本文所用的"药学上可接受的盐"意在涵盖任何以盐形式使用的根据本发明的化合物,尤其是与化合物的游离形式或化合物的不同盐形式相比,这些盐赋予化合物以提高了的药动学性质。药学上可接受的盐形式也可以首先赋予化合物以以前不具备的所需药动学性质,进而可以积极影响化合物关于其在体内治疗活性的药效学。可以受到有利影响的药动学性质的实例有化合物跨越细胞膜转运的方式,这继而可以直接和积极影响化合物的吸收、分布、生物转化和排泄。尽管药物组合物的给药途径也很重要,并且各种解剖学、生理学和病理学因素都能决定性地影响生物利用度,不过化合物的溶解度通常依赖于所采用的其特定盐形式的特性。本领域技术人员将领会到,化合物的水溶液将提供最迅速的化合物吸收,进入受治疗者的体内,而脂质溶液和悬液以及固体剂型将导致不太迅速的化合物吸收。

[0538] 3.DPP-IV抑制剂的使用适应症

[0539] 据信DPP-IV有助于若干不同疾病的病理学和/或症状学，因此在受治疗者中通过抑制作用减少DPP-IV活性可以用于治疗性对付这些疾病状态。各种可以用本发明DPP-IV抑制剂治疗的疾病的实例是如本文所述的。值得注意的是随着DPP-IV在各种途径中所发挥的生物学作用获得更充分的认识，以后也有可能认定本文没有公开过的其他疾病。

[0540] 一组可以使用本发明DPP-IV抑制剂治疗的适应症是牵涉糖尿病和肥胖的预防和治疗的那些，具体为2型糖尿病、糖尿病性脂血异常、葡萄糖耐量减低(IGT)症、禁食血浆葡萄糖减低(IFG)症、代谢性酸中毒、酮症、食欲调节和肥胖。

[0541] 本发明的DPP-IV抑制剂也可以用作免疫抑制剂(或细胞因子释放抑制药)，尤其治疗：器官移植排斥；自体免疫疾病，例如炎性肠疾病、多发性硬化和类风湿性关节炎；和AIDS。

[0542] 本发明的DPP-IV抑制剂也可以用于治疗各种癌症，包括乳腺癌、肺癌和前列腺癌。

[0543] 本发明的DPP-IV抑制剂也可以用于治疗皮肤病，例如牛皮癣、类风湿性关节炎(RA)和扁平苔癣。

[0544] 本发明的DPP-IV抑制剂也可以用于治疗不孕症和经闭。

[0545] 本发明的DPP-IV抑制剂也可以用于调控各种细胞因子(刺激造血细胞)、生长因子和神经肽的裂解。例如，这类病症频繁发生在免疫抑制的患者中，例如作为癌症化疗和/或放射疗法的后果。

[0546] 本发明的DPP-IV抑制剂也可以用于防止或减少N-末端Tyr-Ala从生长激素-释放因子上裂解。因此，这些抑制剂可以用于治疗由生长因子缺乏引起的身材短小(矮小)和促进GH-依赖性组织生长或再生长。

[0547] 本发明的DPP-IV抑制剂也可以用于对付与神经肽裂解有关的疾病状态，因而可以用于神经病症的调节或正常化。

[0548] 就肿瘤学适应症而言，本发明的DPP-IV抑制剂可以与其他成分联合用于抑制不需要的和失控的细胞增殖。其他可以与本发明DPP-IV抑制剂联合使用的抗细胞增殖剂的实例包括但不限于类视黄酸及其衍生物、2-甲氧基雌二醇、ANGIOSTATIN™蛋白、ENDOSTATIN™蛋白、苏拉明、角鲨胺、金属蛋白酶-I的组织抑制剂、金属蛋白酶-2的组织抑制剂、纤溶酶原活化物抑制剂-1、纤溶酶原活化物抑制剂-2、软骨来源的抑制剂、紫杉醇、血小板因子4、硫酸鱼精蛋白(鲑精蛋白)、硫酸化甲壳质衍生物(从王后蟹外壳制备)、硫酸化多糖肽聚糖复合物(sp-pg)、星形孢菌素、基质代谢调控剂，例如包括脯氨酸类似物(1-氮杂环丁烷-2-羧酸(LACA))、顺式羟脯氨酸、d,1-3,4-脱氢脯氨酸、硫脯氨酸、β-氨基丙腈富马酸盐、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3H)-噁唑酮、甲氨蝶呤、米托蒽醌、肝素、干扰素、2-巨球蛋白-血清、chimp-3、凝乳抑素、β-环糊精十四硫酸盐、eponemycin；烟曲霉素、硫羟苹果酸金钠、d-青霉胺(CDPT)、β-1-抗胶原酶-血清、α2-纤维蛋白溶酶、比山群(bisantrene)、氯苯扎利二钠、n-2-羧基苯基-4-氯邻氨基苯甲酸二钠或“CCA”、沙利度胺；血管生成抑制性类固醇、羧基氨基咪唑；金属蛋白酶抑制剂，例如BB94。其他可以使用的抗血管生成剂包括抗体，优选对抗这些血管生成性生长因子的单克隆抗体：bFGF、aFGF、FGF-5、VEGF同工型、VEGF-C、HGF/SF和Ang-1/Ang-2。Ferrara N.and Alitalo,K.“Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors”(1999)Nature Medicine 5:1359-1364。

[0549] 4.包含DPP-IV抑制剂的组合物

[0550] 有多种组合物和给药方法都可以应用于本发明的DPP-IV抑制剂。这类组合物除了本发明的DPP-IV抑制剂以外还可以包括常规的药物赋形剂和其他常规的无药学活性成分。另外，组合物除了本发明的DPP-IV抑制剂以外还可以包括活性成分。这些另外的活性成分可以包括另外的根据本发明的化合物和/或一种或多种其他药学活性成分。

[0551] 组合物可以是气体、液体、半液体或固体形式，按照适合于所用给药途径的方式配制。就口服给药而言，通常使用胶囊剂和片剂。就肠胃外给药而言，通常使用冻干粉剂的再生，如本文所述制备。

[0552] 包含本发明DPP-IV抑制剂的组合物可以按下列方式给药或同时给药：口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌内、直肠、口腔、鼻内、脂质体、经由吸入、阴道、眼内、经由局部递送(例如导管或斯坦特氏印模)、皮下、脂肪内、关节内或鞘内。根据本发明的化合物和/或组合物也可以在缓释剂型中给药或同时给药。

[0553] DPP-IV抑制剂和包含它们的组合物可以在任何常规剂型中给药或同时给药。在本发明背景中的同时给药意在表示一种以上治疗剂的给药，其中一种包括DPP-IV抑制剂，在协同治疗的过程中达到提高了的临床结果。这类同时给药也可以是同等扩张的，也就是发生在时间重叠期间。

[0554] 用于肠胃外、真皮内、皮下或局部应用的溶液或悬液可以可选地包括一种或多种下列组分：无菌稀释剂，例如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂；抗微生物剂，例如苄醇和对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂，例如抗坏血酸和亚硫酸氢钠；螯合剂，例如乙二胺四乙酸(EDTA)；缓冲剂，例如乙酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐；张性调节剂，例如氯化钠或葡萄糖；和调节组合物酸度或碱度的成分，例如碱或酸化剂或缓冲剂，象碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、盐酸和有机酸，象乙酸和柠檬酸。肠胃外制剂可以可选地封装在安瓿、一次性注射器或者单剂或多剂小瓶中，由玻璃、塑料或其他适合的材料制成。

[0555] 当根据本发明的DPP-IV抑制剂表现不充分的溶解度时，可以采用使化合物增溶的方法。这类方法是本领域技术人员已知的，包括但不限于使用助溶剂，例如二甲基亚砜(DMSO)，使用表面活性剂，例如TWEEN，或者溶解在碳酸氢钠水溶液中。在配制有效的药物组合物时也可以使用化合物的衍生物，例如化合物的前体药物。

[0556] 在向组合物混合或加入根据本发明的DPP-IV抑制剂后，可能形成溶液、悬液、乳剂等。所得组合物的形式将依赖于多种因素，包括给药方式和化合物在所选择的载体或赋形剂中的溶解度。改善所治疗疾病所需的有效浓度可以凭经验确定。

[0557] 可选地在单元剂型中提供根据本发明的组合物供人和动物给药，例如片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、吸入干粉、颗粒剂、无菌肠胃外溶液或悬液，和口服溶液或悬液，和油-水乳剂，其中含有适量的化合物，具体为其药学上可接受的盐，优选钠盐。药学上的治疗活性化合物及其衍生物通常在单元剂型或多元剂型中配制和给药。本文所用的单元剂型表示物理上离散的单元，适合于人和动物受治疗者，单独包装，正如本领域已知的。每一单元剂量含有预定量的治疗活性化合物，足以产生所需的治疗效果，以及所需的药物载体、赋形剂或稀释剂。单元剂型的实例包括安瓿、注射剂和单独包装的片剂或胶囊剂。单元剂型可以逐份或多份给药。多元剂型是大量相同的单元剂型，包装在单一的容器中，以隔离的单元剂型给药。多元剂型的实例包括小瓶、片剂或胶囊剂瓶或者品脱或加仑瓶。因此，多元剂型是没有隔离包装的多份单元剂量。

[0558] 除了一种或多种根据本发明的DPP-IV抑制剂以外，组合物还可以包含：稀释剂，例如乳糖、蔗糖、磷酸二钙或羧甲基纤维素；润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸钙和滑石；和粘合剂，例如淀粉、天然树胶(例如阿拉伯胶、明胶)、葡萄糖、糖蜜、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素及其衍生物、聚维酮、交联聚维酮和本领域技术人员已知的其他这类粘合剂。液体药学上可给药的组合物例如可以这样制备，将如上所定义的活性化合物和可选的药物助剂溶解、分散或以其他方式混合在载体中，例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、二醇、乙醇等，形成溶液或悬液。如果需要的话，所要给药的药物组合物也可以含有微量辅助物质，例如湿润剂、乳化剂、增溶剂、pH缓冲剂等，例如乙酸盐、柠檬酸钠、环糊精衍生物、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、三乙醇胺油酸盐和其他这类成分。制备这类剂型的实际方法是本领域已知的，或者将为本领域技术人员所显而易见；例如参见Remington's Pharmaceutical Sciences，Mack Publishing Company，Easton，Pa.，15th Edition，1975。无论如何，所要给药的组合物或制剂将含有足量本发明的DPP-IV抑制剂，以减少体内DPP-IV活性，由此治疗受治疗者的疾病状态。

[0559] 剂型或组合物可以可选地包含一种或多种根据本发明的DPP-IV抑制剂，含量为0.005％至100％(重量/重量)，余量包含另外的物质，例如本文所述那些。就口服给药而言，药学上可接受的组合物可以可选地包含任何一种或多种常用赋形剂，例如药物级的甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、纤维素衍生物、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁、糖精钠、滑石。这类组合物包括溶液、悬液、片剂、胶囊剂、粉剂、吸入干粉和缓释制剂，例如但是不限于植入剂和微囊包封的递送系统，和生物可降解的、生物可相容的聚合物，例如胶原、乙烯乙酸乙烯基酯、聚酐、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸和其他。制备这些制剂的方法是本领域技术人员已知的。组合物可以可选地含有0.01％-100％(重量/重量)的一种或多种DPP-IV抑制剂，可选为0.1-95％，可选为1-95％。

[0560] 可以用载体制备DPP-IV抑制剂的盐，优选钠盐，以保护化合物不被机体迅速消除，例如定时释放制剂或包衣。制剂可以进一步包括其他活性化合物，以获得所需的性质组合。

[0561] A.口服给药制剂

[0562] 口服药物剂型可以是固体、凝胶或液体。固体剂型的实例包括但不限于片剂、胶囊剂、颗粒剂和散装粉剂。口服片剂的更具体实例包括经过压制的可咀嚼锭剂和片剂，它们可以是包有肠衣、糖衣或膜衣的。胶囊剂的实例包括硬或软明胶胶囊剂。颗粒剂和粉剂可以是非泡腾或泡腾形式。各自可以合并有本领域技术人员已知的其他成分。

[0563] 在某些实施方式中，根据本发明的DPP-IV抑制剂呈现固体剂型，优选胶囊剂或片剂。片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可以可选地含有一种或多种下列成分或者相似属性的化合物：粘合剂；稀释剂；崩解剂；润滑剂；助流剂；甜味剂；和矫味剂。

[0564] 可以使用的粘合剂的实例包括但不限于微晶纤维素、黄蓍胶、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、蔗糖和淀粉糊。

[0565] 可以使用的润滑剂的实例包括但不限于滑石、淀粉、镁或钙的硬脂酸盐、石松子和硬脂酸。

[0566] 可以使用的稀释剂的实例包括但不限于乳糖、蔗糖、淀粉、高岭土、盐、甘露糖醇和磷酸二钙。

[0567] 可以使用的助流剂的实例包括但不限于胶体二氧化硅。

[0568] 可以使用的崩解剂的实例包括但不限于交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠、藻酸、玉米淀粉、马铃薯淀粉、膨润土、甲基纤维素、琼脂和羧甲基纤维素。

[0569] 可以使用的着色剂的实例包括但不限于任何经过批准验证的水溶性FD与C染剂、其混合物;和悬浮在水合氧化铝上的水不溶性FD与C染剂。

[0570] 可以使用的甜味剂的实例包括但不限于蔗糖、乳糖、甘露糖醇和人工甜味剂,例如环磺酸钠和糖精,和任意数量的喷雾干燥矫味剂。

[0571] 可以使用的矫味剂的实例包括但不限于从植物提取的天然矫味剂,例如果实,和产生快感的化合物的合成掺合物,例如但不限于薄荷和水杨酸甲酯。

[0572] 可以使用的湿润剂的实例包括但不限于丙二醇一硬脂酸酯、脱水山梨醇一油酸酯、二甘醇一月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。

[0573] 可以使用的止吐包衣的实例包括但不限于脂肪酸、脂肪、蜡、虫胶、含氨虫胶和乙酸纤维素邻苯二甲酸盐。

[0574] 可以使用的膜衣的实例包括但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和乙酸纤维素邻苯二甲酸盐。

[0575] 如果需要口服给药,可以可选地在组合物中提供化合物的盐,以保护其不受胃的酸性环境影响。例如,可以在肠衣中配制组合物,以维持其在胃中的完整性,在肠中释放活性化合物。也可以将组合物与抗酸剂或其他这类成分联合配制。

[0576] 当剂量单元形式是胶囊时,它可以可选地另外包含液体载体,例如脂肪油。另外,剂量单元形式可以可选地另外包含各种其他改变剂量单元的物理形状的材料,例如糖衣和其他肠溶成分。

[0577] 根据本发明的化合物也可以被配制成酏剂、悬液、糖浆剂、纸囊剂、撒布剂、口香糖等的组分。糖浆剂除了活性化合物以外还可以可选地包含蔗糖作为甜味剂和某些防腐剂、染剂、着色剂和矫味剂。

[0578] 本发明的DPP-IV抑制剂也可以与其他不削弱所需作用的活性成分混合,或者与补充所需作用的成分混合,例如抗酸剂、H2阻滞剂和利尿剂。例如,如果化合物用于治疗哮喘或高血压,它可以分别与其他支气管扩张剂和抗高血压剂一起使用。

[0579] 可以包括在包含本发明DPP-IV抑制剂的片剂中的、药学上可接受的载体的实例包括但不限于粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、矫味剂和湿润剂。肠衣片由于肠衣的存在,抵抗胃酸的作用,在中性或碱性肠中溶解或崩解。糖衣片可以是压制片,其上施加不同层药学上可接受的物质。膜衣片可以是压制片,其上包有聚合物或其他适合的包衣。多重压制片可以是由一个以上压制周期制成的压制片,采用前面提到的药学上可接受的物质。在片剂中也可以使用着色剂。在片剂中可以使用矫味剂和甜味剂,尤其可用于咀嚼片和锭剂的形成。

[0580] 可以使用的液体口服剂型的实例包括但不限于水溶液、乳剂、悬液、从非泡腾颗粒再生的溶液和/或悬液和从泡腾颗粒再生的泡腾制剂。

[0581] 可以使用的水溶液的实例包括但不限于酏剂和糖浆剂。本文所用的酏剂表示澄清的、甜味的、水醇制剂。可以用在酏剂中的药学上可接受的载体的实例包括但不限于溶剂。可以使用的溶剂的具体实例包括甘油、山梨糖醇、乙醇和糖浆。本文所用的糖浆剂表示浓的糖水溶液,例如蔗糖。糖浆剂可以可选地进一步包含防腐剂。

[0582] 乳剂表示两相系统，其中一种液体以小球形式分散在另一种液体中。乳剂可以可选地是水包油或油包水型乳剂。可以用在乳剂中的药学上可接受的载体的实例包括但不限于非水性液体、乳化剂和防腐剂。

[0583] 可以用在非泡腾颗粒中再生为液体口服剂型的、药学上可接受的物质的实例包括稀释剂、甜味剂和湿润剂。

[0584] 可以用在泡腾颗粒中再生为液体口服剂型的、药学上可接受的物质的实例包括有机酸和二氧化碳源。

[0585] 在所有上述剂型中可以可选地使用着色剂和矫味剂。

[0586] 可以使用的防腐剂的具体实例包括甘油、甲基与丙基对羟基苯甲酸酯、苯甲酸、苯甲酸钠和醇。

[0587] 可以用在乳剂中的非水性液体的具体实例包括矿物油和棉籽油。

[0588] 可以使用的乳化剂的具体实例包括明胶、阿拉伯胶、黄蓍胶、膨润土和表面活性剂，例如聚氧乙烯脱水山梨醇一油酸酯。

[0589] 可以使用的悬浮剂的具体实例包括羧甲基纤维素钠、果胶、黄蓍胶、改性硅酸镁铝(Veegum)和阿拉伯胶。稀释剂包括乳糖和蔗糖。甜味剂包括蔗糖、糖浆、甘油和人工甜味剂，例如环磺酸钠和糖精。

[0590] 可以使用的湿润剂的具体实例包括丙二醇一硬脂酸酯、脱水山梨醇一油酸酯、二甘醇一月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。

[0591] 可以使用的有机酸的具体实例包括柠檬酸和酒石酸。

[0592] 可以用在泡腾组合物中的二氧化碳源包括碳酸氢钠和碳酸钠。着色剂包括任何经过批准验证的水溶性FD与C染剂及其混合物。

[0593] 可以使用的矫味剂的具体实例包括从植物提取的天然矫味剂，例如果实，和产生快感的化合物的合成掺合物。

[0594] 就固体剂型而言，优选地在明胶胶囊中包封在例如碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液或悬液。在美国专利No.4,328,245、4,409,239和4,410,545中公开过这类溶液及其制备和包封。就液体剂型而言，可以将在例如聚乙二醇中的溶液用足量药学上可接受的液体载体、例如水稀释，以便给药。

[0595] 作为替代选择，可以这样制备液体或半固体口服制剂，将活性化合物或盐溶解或分散在植物油、二醇、甘油三酯、丙二醇酯(例如碳酸丙烯酯)和其他这类载体中，再将这些溶液或悬液包封在硬或软明胶胶囊外壳中。其他有用的制剂包括美国专利No.Re 28,819和4,358,603所述那些。

[0596] B.注射剂、溶液和乳剂

[0597] 本发明也涉及被设计借助肠胃外给药给予本发明DPP-IV抑制剂的组合物，一般以注射为特征，皮下、肌内或静脉内。注射剂可以被制成任何常规形式，例如液体溶液或悬液、适合于在注射之前溶解或悬浮在液体中的固体形式或者乳剂。

[0598] 可以用于根据本发明的注射剂的赋形剂的实例包括但不限于水、盐水、葡萄糖、甘油或乙醇。可注射组合物也可以可选地包含微量无毒性辅助物质，例如湿润或乳化剂、pH缓冲剂、稳定剂、溶解增强剂和其他这类成分，例如乙酸钠、脱水山梨醇一月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯和环糊精。本文也针对缓释或持续释放系统的植入，以便维持恒定的剂量水平(例如

参见美国专利No.3,710,795)。在这类肠胃外组合物中含有活性化合物的百分比高度依赖于其特定属性,以及化合物的活性和受治疗者的需要。

[0599] 制剂的肠胃外给药包括静脉内、皮下和肌内给药。肠胃外给药制剂包括注射用无菌溶液;无菌干燥的可溶性产物,例如本文所述的冻干粉剂,在临使用前与溶剂合并,包括皮下片剂;注射用无菌悬液;无菌干燥的不溶性产物,在临使用前与载体合并;和无菌乳剂。溶液可以是水性或非水性的。

[0600] 在静脉内给药时,适合的载体的实例包括但不限于生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS),和含有增稠与增溶剂的溶液,例如葡萄糖、聚乙二醇和聚丙二醇及其混合物。

[0601] 可以可选用在肠胃外制剂中的药学上可接受的载体的实例包括但不限于水性载体、非水性载体、抗微生物剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮与分散剂、乳化剂、螯合剂和其他药学上可接受的物质。

[0602] 可以可选使用的水性载体的实例包括氯化钠注射液、林格氏注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖与乳酸化林格氏注射液。

[0603] 可以可选使用的非水性肠胃外载体的实例包括植物来源的固定油、棉籽油、玉米油、芝麻油和花生油。

[0604] 可以向肠胃外制剂加入抑制细菌或抑制真菌浓度的抗微生物剂,特别是当制剂被包装在多元剂量容器中时,因而被设计成贮存和多次等量取用。可以使用的抗微生物剂的实例包括酚或甲酚、汞制剂、苄醇、氯丁醇、甲基与丙基对-羟基苯甲酸酯、硫汞撒、苯扎氯铵和苄索氯铵。

[0605] 可以使用的等渗剂的实例包括氯化钠和葡萄糖。可以使用的缓冲剂的实例包括磷酸盐和柠檬酸盐。可以使用的抗氧化剂的实例包括亚硫酸氢钠。可以使用的局部麻醉剂的实例包括盐酸普鲁卡因。可以使用的悬浮与分散剂的实例包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。可以使用的乳化剂的实例包括聚山梨醇酯80(TWEEN80)。金属离子的螯合剂包括EDTA。

[0606] 药物载体也可以可选地包括乙醇、聚乙二醇和丙二醇作为水混溶性载体,和氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸供pH调节。

[0607] 可以调节肠胃外制剂中的DPP-IV抑制剂浓度,以便注射给予足以产生所需药理效果的药学有效量。所使用的DPP-IV抑制剂的精确浓度和/或剂量将最终依赖于患者或动物的年龄、体重和条件,正如本领域已知的。

[0608] 单元剂量肠胃外制剂可以被包装在安瓿、小瓶或带针头注射器中。所有肠胃外给药制剂都应当是无菌的,正如本领域所知晓和实践的。

[0609] 注射剂可以被设计成局部和全身给药。通常配制治疗上的有效剂量,以含有浓度为至少约0.1%w/w直至约90%w/w或以上、优选超过1%w/w的DPP-IV抑制剂至所治疗的组织。DPP-IV抑制剂可以给药一次,或者可以分为大量更小的剂量,按一定时间间隔给药。可以理解,精确的剂量和疗程将是肠胃外给予组合物的位置、载体和其他变量的函数,利用已知的试验方案或者借助体内或体外试验数据的推断可以凭经验确定。值得注意的是,浓度和剂量值也可以因所治疗的个体的年龄而异。进一步可以理解,就任何特定的受治疗者而言,根据个体的需要和给予制剂或监控制剂给药的人员的专业判断,可能需要随着时间调整具体的剂量制度。因此,本文所述浓度范围意在是示范性的,不意在限制所要求保护的制

剂的范围或实施。

[0610] DPP-IV抑制剂可以可选地以微粉化或其他适合的形式被悬浮，或者可以被衍生化生成更高溶解性的活性产物或前体药物。所得混合物的形式依赖于大量因素，包括给药的方式和化合物在所选择的载体或赋形剂中的溶解度。有效的浓度足以改善疾病状态的症状，可以凭经验确定。

[0611] C.冻干粉剂

[0612] 本发明的DPP-IV抑制剂也可以被制成冻干粉剂，它们可以被重制为溶液、乳剂和其他混合物供给药。冻干粉剂也可以被配制成固体或凝胶。

[0613] 无菌的冻干粉剂可以这样制备，将化合物溶于磷酸钠缓冲溶液，其中含有葡萄糖或其他适合的赋形剂。随后在本领域技术人员已知的标准条件下将溶液无菌过滤，继之以冷冻干燥，得到所需的制剂。简而言之，冻干粉剂可以可选地这样制备，将葡萄糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他适合的成分约1-20％、优选约5至15％溶于适合的缓冲液，例如柠檬酸盐、钠或钾的磷酸盐或本领域技术人员已知的其他这类缓冲液，通常在约中性pH下。然后，向所得混合物加入DPP-IV抑制剂，优选在室温以上，更优选在约30-35℃，搅拌直至溶解。加入更多的缓冲液至所需浓度，稀释所得混合物。将所得混合物无菌过滤或处理，以除去颗粒和确保无菌，分配至小瓶中供冷冻干燥。每一小瓶可以含有单一剂量或多重剂量的DPP-IV抑制剂。

[0614] D.局部给药

[0615] 本发明的DPP-IV抑制剂也可以作为局部混合物给药。局部混合物可以用于局部和全身给药。所得混合物可以是溶液、悬液、乳剂等，被配制成霜剂、凝胶、软膏、乳剂、溶液、酏剂、洗剂、悬液、酊剂、糊剂、泡沫、气雾剂、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带、皮肤贴剂或者任何其他适合于局部给药的制剂。

[0616] DPP-IV抑制剂可以被配制成气雾剂供局部应用，例如借助吸入作用(参见美国专利No.4,044,126、4,414,209和4,364,923，它们描述了用于递送类固醇的气雾剂，可用于治疗炎性疾病，具体为哮喘)。这些对呼吸道给药的制剂可以是喷雾器用气雾剂或溶液的形式，或者是吹入剂用微细粉末，单独或者联合有惰性载体，例如乳糖。在这种情况下，制剂的颗粒通常将具有小于50微米的直径，优选小于10微米。

[0617] DPP-IV抑制剂也可以被配制成局部或外部应用，例如外用于皮肤和粘膜，例如眼睛，剂型为凝胶、霜剂和洗剂，应用于眼部分或者脑池内或脊柱内应用。外部给药针对透皮递送以及对眼部或粘膜给药或者吸入疗法。也可以给予DPP-IV抑制剂单独或者与其他药学上可接受的赋形剂的组合的鼻用溶液。

[0618] E.其他给药途径制剂

[0619] 依赖于所治疗的疾病状态，也可以使用其他给药途径，例如外部应用、透皮贴剂和直肠给药。例如，直肠给药的药物剂型是直肠栓剂、胶囊剂和片剂，产生全身效果。直肠栓剂在本文中用于表示插入直肠的固体，它在体温下熔化或软化，释放一种或多种药理或治疗活性成分。用在直肠栓剂中的药学上可接受的物质是基质或载体和升高熔点的成分。基质的实例包括可可脂(可可油)、甘油-明胶、碳蜡(聚乙二醇)和脂肪酸甘油单-、二-与三-酯的适当混合物。可以使用各种基质的组合。升高栓剂熔点的成分包括鲸蜡和蜡。直肠栓剂可以借助压制法或模制法加以制备。直肠栓剂的典型重量为2至3gm。使用相同的药学上可接受

的物质，借助与口服给药制剂相同的方法，可以制备直肠给药用片剂和胶囊剂。

[0620] F.制剂实施例

[0621] 下面是口服、静脉内和片剂制剂的具体实例，它们可以可选地用于本发明的化合物。值得注意的是，这些制剂可能因所使用的特定化合物和制剂所应用的适应症而异。

[0622] 口服制剂

[0623]	本发明化合物	10-100mg
[0624]	柠檬酸一水合物	105mg
[0625]	氢氧化钠	18mg
[0626]	矫味剂	
[0627]	水	适量至100mL
[0628]	静脉内制剂	
[0629]	本发明化合物	0.1-10mg
[0630]	葡萄糖一水合物	适量至等渗
[0631]	柠檬酸一水合物	1.05mg
[0632]	氢氧化钠	0.18mg
[0633]	注射用水	适量至1.0mL
[0634]	片剂	
[0635]	本发明化合物	1％
[0636]	微晶纤维素	73％
[0637]	硬脂酸	25％
[0638]	胶体二氧化硅	1％.

[0639] 5.包含DPP-IV抑制剂的药盒

[0640] 本发明也涉及治疗与DPP-IV有关的疾病的药盒和其他制品。值得注意的是疾病意在涵盖所有这样的病症:DPP-IV具备有助于该病症的病理学和/或症状学的活性。

[0641] 在一种实施方式中，提供了药盒，它包含一种包含至少一种本发明DPP-IV抑制剂的组合物与说明书的组合。说明书可以指示接受组合物给药的疾病状态、贮存信息、剂量信息和/或关于如何给予组合物的说明。药盒也可以包含包装材料。包装材料可以包含容纳组合物的容器。药盒也可以可选地包含另外的组分，例如组合物给药用注射器。药盒可以包含单一或多重剂量形式的组合物。

[0642] 在另一种实施方式中，提供了制品，它包含一种包含至少一种本发明DPP-IV抑制剂的组合物与包装材料的组合。包装材料可以包含容纳组合物的容器。容器可以可选地包含标签，指示接受组合物给药的疾病状态、贮存信息、剂量信息和/或关于如何给予组合物的说明。药盒也可以可选地包含另外的组分，例如组合物给药用注射器。药盒可以包含单一或多重剂量形式的组合物。

[0643] 值得注意的是，用在根据本发明的药盒和制品中的包装材料可以构成多个分开的容器，例如分开的瓶子或分开的箔包。容器可以是本领域已知的任意常规形状或形式，由药学上可接受的材料制成，例如纸或纸板盒、玻璃或塑料瓶或罐、可再密封的袋子(例如容纳“重新填充”的药片供置于不同的容器内)，或者泡眼包装，按照治疗安排从包装中压出单独的剂量。所采用的容器将依赖于所涉及的精确剂型，例如常规的纸板盒一般将不用于容纳

液体悬液。在单一的包装中一起使用一种以上容器作为单一剂型销售也是可行的。例如，可以在瓶子中含有药片，继而在盒子内含有瓶子。通常，药盒包括独立组分给药的指导。药盒形式特别有利于优选地在不同的剂型中给予独立的组分(例如口服、外用、透皮和肠胃外)、按不同的剂量间隔给药或者需要由主治医师滴定组合中的单独组分。

[0644] 这样一种药盒的实例是所谓的泡眼包装。泡眼包装在包装工业中是熟知的，广泛用于药物单元剂型的包装，例如片剂、胶囊剂等。泡眼包装一般由相对坚硬的材料薄片组成，其上覆盖有一层箔，优选为透明的塑料材料。在包装过程期间，在塑料箔中形成凹陷。凹陷的大小和形状与所要包装的药片或胶囊一致。下一步，将药片或胶囊置于凹陷内，在与形成凹陷相反的方向将相对坚硬的材料薄片用塑料箔密封。结果，将药片或胶囊密封在塑料箔与薄片之间的凹陷内。优选地，薄片的强度是使药片或胶囊可以这样从泡眼包装中取出，手工向凹陷施加压力，位于凹陷处的薄片形成开口。然后可以经由所述开口取出药片或胶囊。

[0645] 药盒的另一种具体实施方式是分配器，被设计成按照它们的预期使用顺序每次分配一份每日剂量。优选地，分配器带有辅助提示，以便进一步有利于顺应给药方案。这样一种辅助提示的一个实例是机械计数器，它指示已被分配的每日剂量数。这样一种辅助提示的另一个实例是电池驱动的微型芯片存储器，与液晶读数器连接，或者是声音提醒信号，例如读出已经服用的最后一次每日剂量的日期和/或在即将服用下一次剂量时提醒用户。

实施例

[0646] 1.DPP-IV抑制剂的制备

[0647] 可以开发各种方法来合成根据本发明的化合物。在实施例中提供合成这些化合物的代表性方法。不过值得注意的是，本发明化合物也可以借助由他人设计的其他合成途径加以合成。

[0648] 将容易认识到，某些根据本发明的化合物具有与其他原子连接的原子，它们赋予化合物以特定的立体化学(例如手性中心)。可以认识到，根据本发明的化合物的合成可能导致不同立体异构体(对映体、非对映体)混合物的产生。除非指定特定的立体化学，对化合物的引用意在涵盖所有不同的可能的立体异构体。

[0649] 各种制备不同立体异构体混合物的方法是本领域已知的。例如，可以使化合物的外消旋混合物与旋光活性拆分剂反应，生成一对非对映异构化合物。然后可以分离非对映体，目的是回收光学纯的对映体。可离解的复合物也可以用于拆分对映体(例如结晶性非对映异构盐)。非对映体通常具有充分突出的物理性质(例如熔点、沸点、溶解度、反应性等)，利用这些差异使得可以容易地分离它们。例如，非对映体通常可以借助色谱法或者借助基于溶解度差异的分离/拆分技术加以分离。可以用于从外消旋混合物拆分化合物立体异构体的技术的更详细说明可以参见Jean Jacques Andre Collet,Samuel H.Wilen,Enantiomers,Racemates and Resolutions,John Wiley & Sons,Inc.(1981)。

[0650] 使化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机或有机酸反应，根据本发明的化合物也可以被制成药学上可接受的酸加成盐。作为替代选择，使化合物的游离酸形式与药学上可接受的无机或有机碱反应，根据本发明的化合物也可以被制成药学上可接受的碱加成盐。适合于制备化合物的药学上可接受的盐的无机与有机酸与碱是如本申请定义一节所述

的。作为替代选择，使用原料或中间体的盐可以制备化合物的盐形式。

[0651] 从相应的碱加成盐或酸加成盐可以制备化合物的游离酸或游离碱形式。例如，用适合的碱处理(例如氢氧化铵溶液、氢氧化钠等)，酸加成盐形式的化合物可以转化为对应的游离碱。用适合的酸处理(例如盐酸等)，碱加成盐形式的化合物可以转化为对应的游离酸。

[0652] 借助本领域普通技术人员已知的方法可以制备根据本发明的化合物的N-氧化物。例如，N-氧化物可以这样制备，在适合的惰性有机溶剂中(例如卤化烃，例如二氯甲烷)，在大约0℃下，将化合物的未氧化形式用氧化剂处理(例如三氟乙酸、过马来酸、过苯甲酸、过乙酸、间-氯过苯甲酸等)。作为替代选择，可以从适当原料的N-氧化物制备化合物的N-氧化物。

[0653] 在适合的惰性有机溶剂中(例如乙腈、乙醇、二噁烷水溶液等)，在0至80℃下，用还原剂处理(例如硫、二氧化硫、三苯膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化物等)，可以从化合物的N-氧化物制备未氧化形式的化合物。

[0654] 借助本领域普通技术人员已知的方法可以制备化合物的前体药物衍生物(例如，关于进一步的细节，参见Saulnier et al.(1994)，Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters，Vol.4，p.1985)。例如，使非衍生化的化合物与适合的氨甲酰化剂反应(例如1，1-酰氧基烷基氯甲酸酯、对-硝基苯基碳酸酯等)，可以制备适当的前体药物。

[0655] 借助本领域普通技术人员已知的方法可以制备化合物的被保护衍生物。可用于产生保护基团和除去它们的技术的详细说明可以参见T.W.Greene，Protecting Groups in Organic Synthesis，3rd edition，John Wiley & Sons，Inc.1999。

[0656] 可以适宜地制备或者在本发明过程期间生成根据本发明的化合物的溶剂化物(例如水合物)。本发明化合物的水合物可以适宜这样制备，使用有机溶剂，例如二噁英、四氢呋喃或甲醇，从水/有机溶剂混合物中重结晶。

[0657] 根据本发明的化合物也可以这样被制成它们单独的立体异构体，使化合物的外消旋混合物与旋光活性拆分剂反应，生成一对非对映异构化合物，分离非对映体，回收光学纯的对映体。尽管对映体的拆分可以使用化合物的共价非对映衍生物进行，不过可离解的复合物是优选的(例如结晶性非对映异构盐)。非对映体具有突出的物理性质(例如熔点、沸点、溶解度、反应性等)，利用这些差异可以容易地分离。借助色谱法或者借助基于溶解度差异的分离/拆分技术可以分离非对映体。然后借助任何将不导致外消旋化的实用手段回收光学纯的对映体，以及拆分剂。可用于从它们的外消旋混合物拆分化合物的立体异构体的技术的更详细说明可以参见Jean Jacques Andre Collet，Samuel H.Wilen，Enantiomers，Racemates and Resolutions，John Wiley & Sons，Inc.(1981)。

[0658] 正如本文所使用的，用在这些方法、流程和实施例中的符号和约定与同期科技文献所用那些是一致的，例如the Journal of the American Chemical Society或the Journal of Biological Chemistry。一般使用标准的单字母或三字母缩写来称呼氨基酸残基，它们被假定为L-构型，另有注解除外。除非另有注解，所有原料都是从供应商获得的，无需进一步纯化即可使用。具体而言，下列缩写可以用在实施例和说明书全文中：

[0659] g(克)； mg(毫克)；

[0660] L(升)； mL(毫升)；

[0661] μL(微升)；psi(磅每平方英寸)；

[0662] M(摩尔的)；mM(毫摩尔)；

[0663] i.v.(静脉内)；Hz(赫兹)；

[0664] MHz(兆赫兹)；mol(摩尔)；

[0665] mmol(毫摩尔)；RT(环境温度)；

[0666] min(分钟)；h(小时)；

[0667] mp(熔点)；TLC(薄层色谱)；

[0668] Tr(保留时间)；RP(反相)；

[0669] MeOH(甲醇)；i-PrOH(异丙醇)；

[0670] TEA(三乙胺)；TFA(三氟乙酸)；

[0671] TFAA(三氟乙酸酐)；THF(四氢呋喃)；

[0672] DMSO(二甲基亚砜)；EtOAc(乙酸乙酯)；

[0673] DME(1,2-二甲氧基乙烷)；DCM(二氯甲烷)；

[0674] DCE(二氯乙烷)；DMF(N,N-二甲基甲酰胺)；

[0675] DMPU(N,N'-二甲基丙烯脲)；CDI(1,1-羰基二咪唑)；

[0676] IBCF(氯甲酸异丁酯)；HOAc(乙酸)；

[0677] HOSu(N-羟基琥珀酰亚氨基)；HOBT(1-羟基苯并三唑)；

[0678] Et_2O(二乙醚)；EDCI(乙基碳二亚氨基盐酸盐)；

[0679] BOC(叔丁氧羰基)；FMOC(9-芴基甲氧羰基)；

[0680] DCC(二环己基碳二亚氨基)；CBZ(苄氧羰基)；

[0681] Ac(乙酰基)；atm(大气压)；

[0682] TMSE(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)；TMS(三甲基甲硅烷基)；

[0683] TIPS(三异丙基甲硅烷基)；TBS(叔丁基二甲基甲硅烷基)；

[0684] DMAP(4-二甲氨基吡啶)；Me(甲基)；

[0685] OMe(甲氧基)；Et(乙基)；

[0686] Et(乙基)；tBu(叔丁基)；

[0687] HPLC(高效液相色谱)；

[0688] BOP(双(2-氧代-3-噁唑烷基)氯化次膦)；

[0689] TBAF(四正丁基氟化铵)；mCPBA(间-氯过苯甲酸)。

[0690] 所有对醚或Et_2O的称谓均表示二乙醚;盐水表示饱和NaCl水溶液。除非另有指示，所有温度均以℃(摄氏度)表示。所有反应均在惰性气氛、RT下进行，另有注解除外。

[0691] 在Bruker Avance 400上记录^1H NMR光谱。化学漂移以百万分之份数(ppm)表示。偶合常数为赫兹(Hz)单位。分裂模式描述表观多样性，被命名为s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)。

[0692] 在Waters ZQ LC/MS单一四极系统上获得低分辨率质谱(MS)，其上装有电子喷射电离(ESI)源、UV检测器(220和254nm)和蒸发光散射检测器(ELSD)。在0.25mm E.Merck硅胶平板(60F-254)上进行薄层色谱，用UV光、5％磷钼酸、茚三酮或对-茴香醛的乙醇溶液可视化。在硅胶(230-400目，Merck)上进行快速柱色谱。

[0693] 2.本发明DPP-IV抑制剂的合成流程

[0694] 根据本发明的DPP-IV抑制剂可以按照多种反应流程加以合成。本文在实施例中提供一些说明性流程。本领域技术人员容易设计其他反应流程。

[0695] 在下述反应中，可能有必要保护反应性官能团，例如羟基、氨基、亚氨基、硫代基或羧基，这些是终产物所需要的，以避免所不希望的它们参与的反应。按照标准实践可以使用常规保护基团，例如参见T.W.Greene and P.G.M.Wuts in″Protective Groups in Organic Chemistry″John Wiley and Sons，1991。

[0696] 通过改变Q^1与Q^2、R_1、R_2和R_3基团，可以合成根据本发明的多种不同的DPP-IV抑制剂。

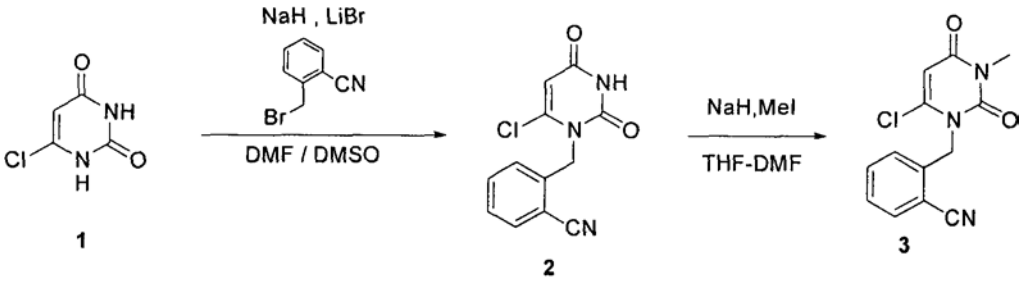
[0697] 在每一上述反应流程中，可以从本文别处教导的各种取代基中选择各种取代基。

[0698] 基于上述反应流程的根据本发明的特定化合物的合成说明如本文所述。

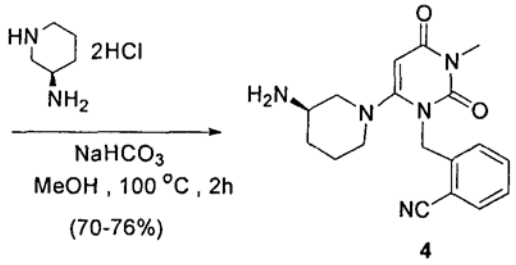
[0699] 3.DPP-IV抑制剂的实施例

[0700] 下列实施例进一步例证但不限制本发明，它们描述根据本发明的特定化合物的合成。

[0701] 实验方法



[0702]



[0703] 2-(6-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄腈(2).在0℃氮下，向6-氯尿嘧啶(20g，122mmol)在DMF-DMSO混合物(6∶1，600mL)中的溶液分批加入氢化钠(60％，5.5g，137mmol)。0.5h后，向混合物加入溴化锂(8g，96mmol)，在0℃下搅拌15min。滴加α-溴-邻-苯乙腈(25.1g，128mmol)的DMF(30mL)溶液，在该温度下搅拌1h，然后在RT下搅拌过夜。可以理解，胺的烷基化作用可以在本领域已知的标准条件下进行，包括使用一种碱，例如NaH、LiH等，在有机溶剂或溶剂混合物中。溶剂可以包括DMSO、THF、DMF等或其混合物。另外，可以使用添加剂，包括LiBr、LiI、NaI等。将混合物在真空中蒸发和与水共蒸发，以除去大多数DMF，然后倒入冰水(1L)中。过滤收集沉淀。将粗产物悬浮在热的AcOEt-$CHCl_3$中，声波处理5min，在0℃下放置1h，然后过滤，得到标题化合物的白色固体(19g)，收率54％。也将为本领域技术人员所理解的是，利用本领域已知的各种方法可以完成纯化，包括用水/有机溶剂或溶剂混合物洗涤、重结晶和/或柱色谱。有机溶剂和溶剂混合物的非限制性实例可以包括乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、THF等。^{1}H-NMR(400MHz，DMSO)：δ11.82(s，1H)，7.87(d，1H，J＝7.6Hz)，7.71(t，1H，J＝7.6Hz)，7.51(t，1H，J＝7.6Hz)，7.37(d，1H，J＝8Hz)，6.06(s，1H)，

5.31(s,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{12}H_9ClN_3O_2$,262.0;实测值262.0。

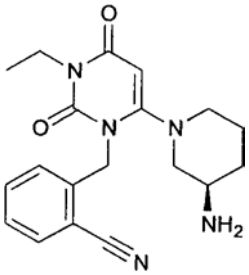
[0704] 2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄腈(3).在氮下,向冷(0℃)的苄基化6-氯尿嘧啶2(10g,38mmol)的DMF-THF(1∶1,300mL)溶液分批加入NaH(60%,1.6g,39.9mmol),继之以加入LiBr(2g)。将混合物在r.t.下搅拌20min。加入碘代甲烷(5.4mL,76mmol)后,将烧瓶密封,在该温度下搅拌10min,在r.t.下搅拌2h,在35℃下搅拌过夜,然后在真空中浓缩。将被理解的是,胺的烷基化作用可以在本领域已知的标准条件下进行,包括使用一种碱,例如NaH、LiH等,在有机溶剂或溶剂混合物中。溶剂可以包括DMSO、THF、DMF等或其混合物。另外,可以使用添加剂,包括LiBr、LiI、NaI等。例如,可以在丙酮中使用甲基碘和K_2CO_3进行烷基化。反应可以在约15-45℃下进行,优选约20-43℃,更优选约35-41℃,直至反应完全。将残余物溶于$CHCl_3$,用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,然后在真空中浓缩。使粗产物从THF-己烷中结晶,得到7.6g(72%)标题化合物3。也将为本领域技术人员所理解的是,可以在多种有机溶剂或溶剂混合物中纯化苄腈。例如,加入二氯甲烷与庚烷的混合物可以纯化苄腈。可选地,可以在有机溶剂或溶剂混合物中进一步纯化苄腈,例如二氯甲烷、氯仿、乙腈、THF、乙酸乙酯、乙酸异丙酯等。优选地,将产物纯化,用乙酸乙酯洗涤。^1H NMR(400MHz,DMSO):δ7.87(d,1H,J=7.6Hz),7.70(t,1H,J=7.6Hz),7.51(t,1H,J=7.6Hz),7.40(d,1H,J=8Hz),6.21(s,1H),5.38(s,2H),3.28(s,3H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{13}H_{11}ClN_3O_2$,276.1;实测值276.1。

[0705] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(4).在100℃下,将2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2-H-嘧啶-1-基甲基)-苄腈(330mg,1.08mmol)、(R)-3-氨基-哌啶二盐酸盐(246mg,1.4mmol)和碳酸氢钠(500mg,5.4mmol)与200mg活化分子筛(4A)在无水MeOH(5mL)中搅拌2h。将反应通过C盐过滤,在真空中浓缩,然后用$CHCl_3$稀释,用水洗涤。水相用$CHCl_3$萃取,合并有机相,用水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤。向溶液加入TFA(1mL),然后在真空中浓缩。将残余物溶于少量MeOH,加入Et_2O以迫使沉淀。将混合物在RT下放置过夜。将为本领域技术人员所理解的是,与胺或胺盐酸盐缩合可以这样进行,在溶剂或溶剂混合物中,使用一种碱,例如碳酸钾、碳酸氢钠等或其混合物。溶剂可以包含极性和非极性溶剂或其混合物。例如,溶剂可以包含异丙醇与水的混合物。进而,可以将反应加热至约30-100℃,优选约35-55℃,更优选约45-50℃,直至反应完全。滗析溶剂,固体用Et_2O洗涤两次,得到270mg产物,为灰白色粉末。也将被理解的是,用有机溶剂或溶剂混合物洗涤,可以进一步纯化产物。溶剂或溶剂混合物的非限制性实例包括乙酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯甲烷、庚烷等。进而,产物可以可选地经过柱色谱纯化。

[0706] 如果需要的话可以分离苄腈产物的游离碱,但是优选地,产物可以进一步转化为对应的酸加成盐,例如苯甲酸盐。优选地,将苄腈产物用苯甲酸处理,生成2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-苄腈苯甲酸盐(4)。借助酸加成盐的常规方法可以进行苯甲酸盐的制备和分离。

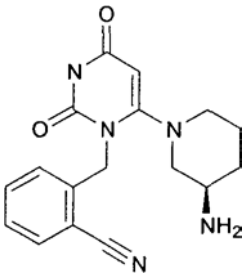
[0707] 在每一上述步骤中,如果从反应混合物得到中间体的相对纯的化合物,并且反应混合物的副产物或杂质不干扰随后的反应步骤,可以避免中间体化合物的分离和/或纯化步骤。若可行的话,可以消除一个或多个分离步骤,以提供更短的加工时间,消除进一步的加工也可以提供更高的总体反应收率。

[0708] 化合物5

[0709] 

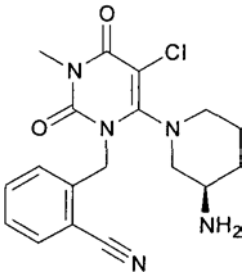
[0710] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-乙基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈TFA盐(5).除了使用乙基溴代替碘代甲烷以外,利用实施例3和4的制备所述工艺,从实施例2制备标题化合物5。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10:1):δ7.66(d,J=7.8Hz,1H),7.59(td,J=7.8,1.4Hz,1H),7.40(t,J=7.6Hz,1H),7.26(d,J=7.6Hz,1H),5.41(s,1H),5.13-5.23(ABq,2H,J=41.6,15.2Hz),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.37(m,2H),2.87-2.98(m,2H),2.70(m,1H),2.12(m,1H),1.88(m,1H),1.67(m,2H),1.15(t,J=6.9Hz,3H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{19}H_{24}N_5O_2$,354.2;实测值,354.2。

[0711] 化合物6

[0712] 

[0713] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(6).借助化合物4的制备所用工艺,从化合物2制备标题化合物6。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10:1):δ7.65(d,J=7.5Hz,1H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.39(t,J=7.5Hz,1H),7.27(d,J=7.8Hz,1H),5.32(s,1H),5.13-5.13(ABq,2H,J=30.0,15.0Hz),3.39(m,2H),2.95(m,2H),2.69(m,1H),2.12(m,1H),1.85(m,1H),1.64(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{17}H_{20}N_5O_2$,326.2;实测值,326.2。

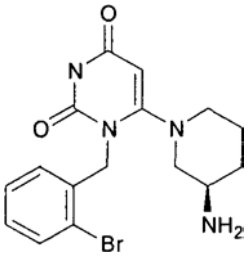
[0714] 化合物7

[0715] 

[0716] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-5-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(7).在100℃下,将化合物4(40mg,0.1mmol)的$CHCl_3$(2mL)溶液用$SOCl_2$(200μL)处理30min,浓缩,然后经过LC-MS纯化,得到标题化合物7。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD10:1):δ7.73(d,J=7.6Hz,1H),7.64(t,J=7.6Hz,1H),7.45(t,J=7.6Hz,1H),7.14(d,J=8.1Hz,1H),5.32-5.42(m,2H),3.43(s,3H),3.33-3.40(m,2H),3.17(m,2H),2.87(s,1H),2.08(m,1H),1.70(m,1H),1.32-1.43(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{18}H_{21}ClN_5O_2$,374.1;实测

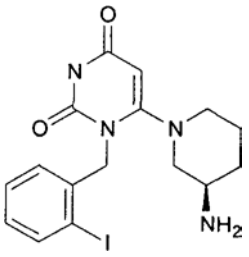
值,374.1。

[0717] 化合物8

[0718] 

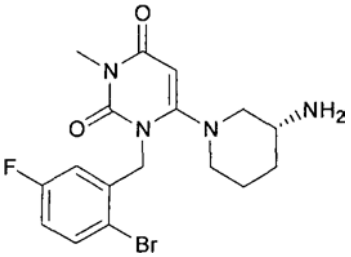
[0719] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮(8).标题化合物分两步制备。除了使用2-溴苄基溴代替α-溴-邻-苯乙腈以外,利用化合物2的制备工艺完成第一步。然后借助化合物4的制备所用方法将粗产物转化为标题化合物。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10∶1):δ7.52(d,J=8.1Hz,1H),7.24(t,J=7.8Hz,1H),7.10(t,J=7.8Hz,1H),6.89(d,J=7.579Hz,1H),5.27(s,1H),4.92-5.04(ABq,J=34.1,15.0Hz,2H),3.27(bd,J=10.4Hz,1H),3.09-3.18(m,1H),2.89(m,1H),2.70(t,J=10.9Hz,1H),2.48(t,J=12.0Hz,1H),2.03(m,1H),1.60-1.71(m,1H),1.42-1.53(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{16}H_{20}BrN_4O_2$,379.1;实测值,379.1。

[0720] 化合物9

[0721] 

[0722] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-碘-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮(9).除了使用2-碘苄基氯作为苄基化试剂以外,借助化合物8的制备所述工艺制备标题化合物。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10∶1):δ7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.21(t,J=7.3Hz,1H),6.89(t,J=7.2Hz,1H),6.79(d,J=7.3Hz,1H),5.26(s,1H),4.79 4.92(ABq,J=34.1,6.7.0Hz,2H),3.27(m,1H),3.13(s,1H),2.85(d,J=11.6Hz,1H),2.70(m,1H),2.41(m,1H),2.02(m,1H),1.60(m,1H),1.45(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{16}H_{20}IN_4O_2$,427.1;实测值,427.1。

[0723] 化合物10

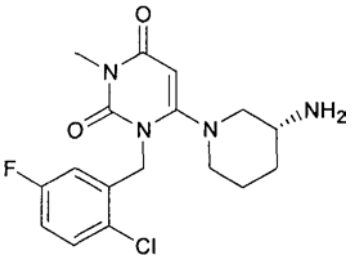
[0724] 

[0725] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-5-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮(10).在0℃氮下,向6-氯尿嘧啶(220mg,1.5mmol)在无水DMF-DMSO混合物(6∶1,5mL)中的溶液分批加入氢化钠(60%,61mg,1.8mmol)。0.5h后,加入溴化锂(83mg,1mmol),将混合物在0℃下搅拌15min。滴加2-溴-5-氟-苄基溴(497mg,1.8mmol)的DMF(30mL)溶液,在该温度下搅

拌1h,然后在RT下搅拌过夜。在真空中将混合物蒸发和与水共蒸发,以除去大多数DMF,然后倒入冰水中。过滤收集沉淀,然后悬浮在冷的MeOH中,过滤。浓缩溶液,得到粗的一苄基化产物。

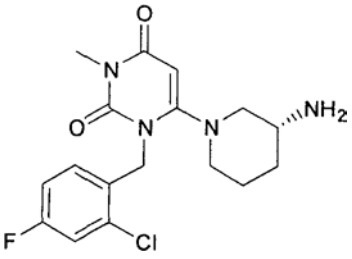
[0726] 利用化合物3的制备所述工艺继之以化合物4的制备所用工艺,将粗产物用NaH和MeI处理,得到标题化合物。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10∶1)δ7.46(dd,J=8.7,5.2Hz,1H),6.82(td,J=8.3,2.9Hz,1H),6.59(dd,J=9.1,3.0Hz,1H),5.28(s,1H),4.99-5.06(ABq,J=41.7,16.7Hz,2H),3.28(m,1H),3.23(s,3H),3.13-3.21(m,1H),2.86(bd,J=12.6Hz,1H),2.71(t,J=10.5Hz,1H),2.47(t,J=11.0Hz,1H),2.00-2.08(m,1H),1.65-1.74(m,1H),1.42-1.53(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{17}H_{21}BrFN_4O_2$,411.1;实测值,411.1。

[0727] 化合物11

[0728] 

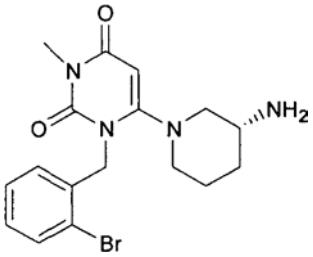
[0729] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-5-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮(11).除了使用2-氯-5-氟-苄基溴代替2-溴-5-氟-苄基溴以外,利用与化合物10的制备相同的工艺从化合物1制备标题化合物。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10∶1):δ7.34-7.40(dd,J=8.5,5.1Hz,1H),6.97(t d,J=8.3,2.9Hz,1H),6.72(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),5.41(s,1H),5.11-5.19(ABq,J=41.7,16.7Hz,2H),3.37(s,1H),3.32(s,3H),3.23-3.30(m,1H),2.96(d,J=12.1Hz,1H),2.81(t,J=10.2Hz,1H),2.59(t,J=11.1Hz,1H),2.13(d,J=10.4Hz,1H),1.76-1.86(m,1H),1.52-1.63(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{17}H_{21}ClFN_4O_2$,367.1;实测值367.1。

[0730] 化合物12

[0731] 

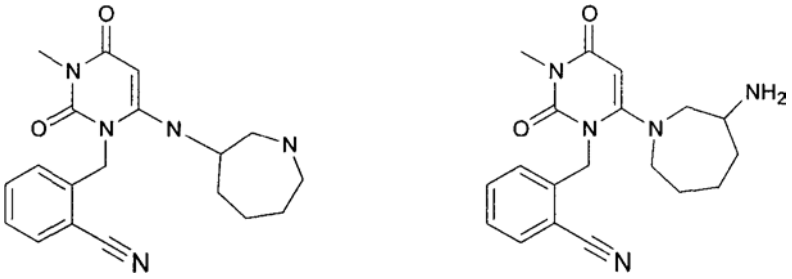
[0732] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-4-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮(12).除了使用2-氯-4-氟-苄基溴代替2-溴-5-氟-苄基溴以外,利用与化合物10的制备相同的工艺从化合物1制备标题化合物。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10∶1)δ7.15(dd,J=8.211,2.400Hz,1H),6.95-7.06(m,2H),5.40(s,1H),5.09-5.18(ABq,J=37.7,15.9Hz,2H),3.33-3.39(m,1H),3.30(s,3H),3.23-3.29(m,1H),2.98(bd,J=12.9Hz,1H),2.79(t,J=10.4Hz,1H),2.55-2.66(t,J=11.2Hz,1H),2.13(m,1H),1.78-1.88(m,1H),1.55-1.65(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{17}H_{21}ClFN_4O_2$,367.1;实测值367.1。

[0733] 化合物13

[0734] 

[0735] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-溴-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮(13).除了使用2-溴苄基溴代替2-溴-5-氟-苄基溴以外,利用与化合物10的制备相同的工艺从化合物1制备标题化合物。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10∶1):δ7.45(d,J=7.8Hz,1H),7.16(t,J=7.5Hz,1H),7.03(t,J=7.2Hz,1H),6.80(d,J=7.3Hz,1H),5.28(s,1H),4.93-5.05(ABq,2H,J=36.4,16.4Hz),3.22(m,1H),3.19(m,3H),3.09(m,1H),2.84(d,J=12.6Hz,1H),2.63(t,J=10.5Hz,1H),2.42(t,J=10.9Hz,1H),1.97(d,J=11.1Hz,1H),1.58-1.69(m,1H),1.38-1.48(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{17}H_{22}BrN_4O_2$,393.1;实测值,393.1。

[0736] 化合物14 化合物15

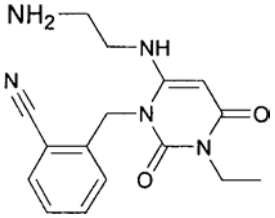
[0737] 

[0738] 2-{6-[氮杂环庚烷-3(±)-基氨基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(14)和2-{6-[3(±)-氨基-氮杂环庚烷-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(15).利用化合物4的制备工艺,从化合物3(70mg,0.27mmol)和氮杂环庚烷-3-基胺(70mg,0.61mmol)制备标题化合物14和15。两种化合物都经过LC-MS纯化。

[0739] 14:^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10∶1)δ7.77(d,J=7.8Hz,1H),7.66(t,J=7.6Hz,1H),7.47(t,J=8.0Hz,1H),7.36(d,J=8.1Hz,1H),5.54(s,1H),5.49(s,1H),5.27-5.36(ABq,J=26.0,16.4Hz,2H),3.50(m,2H),3.37(s,2H),3.26(s,3H),3.12(m,1H),3.04(m,1H),2.07(m,1H),1.86(m,1H),1.60-1.71(m,3H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{19}H_{24}N_5O_2$,354.2;实测值,354.2。

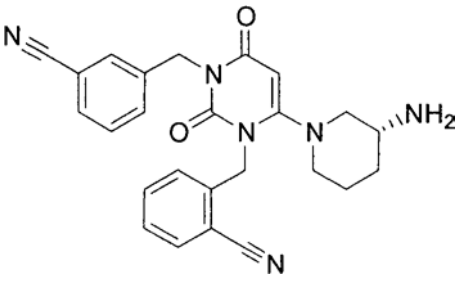
[0740] 15:^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10∶1)δ7.77(d,J=8.1Hz,1H),7.63(t,J=7.6Hz,1H),7.46(t,J=8.0Hz,1H),7.19(d,J=7.6Hz,1H),5.48(s,1H),5.44-5.52(ABq,J=61.9,18.4Hz,2H),3.80(s,1H),3.58-3.50(m,1H),3.39-3.39(m,1H),3.26(s,3H),3.13(m,1H),2.89(t,J=12.4Hz,1H),2.04(m,1H),1.93(m,1H),1.86(m,2H),1.59-1.70(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{19}H_{24}N_5O_2$,354.2;实测值,354.2。

[0741] 化合物16

[0742] 

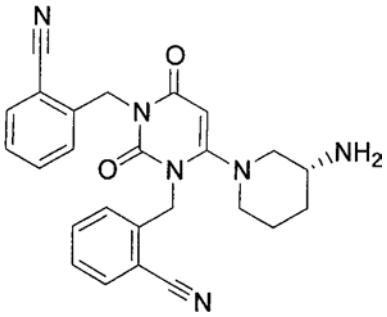
[0743] 2-[6-(2-氨基-乙基氨基)-3-乙基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-苄腈(16).将化合物2(150mg,0.57mmol)的THF-DMSO(6∶1,4mL)溶液用60％NaH(26mg,0.65mmol)处理,继之以加入乙基溴(300uL)。在密封的试管中,在120℃下将～20％粗产物的无水MeOH(3mL)溶液用$NaHCO_3$和乙烷-1,2-二胺(200μL)处理2h,经过LC-MS纯化,得到标题化合物16。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD10∶1)δ7.70(d,J＝7.8Hz,1H),7.58(t,J＝7.7Hz,1H),7.40(t,J＝7.4Hz,1H),7.12(d,J＝8.1Hz,1H),5.37(s,2H),3.95(q,J＝6.8Hz,2H),3.45(t,J＝5.9Hz,2H),3.11(t,J＝6.1Hz,2H),1.19(t,J＝6.8Hz,3H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{16}H_{20}N_5O_2$,314.2;实测值314.2。

[0744] 化合物17

[0745] 

[0746] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(3-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(17).在0℃下,将化合物2(65mg,0.25mmol)的DME-DMF(2∶1,2.5mL)溶液用60％NaH(15mg,0.38mmol)处理20min,然后加入LiBr(25mg)。10min后,加入间-氰基-苄基溴(55mg,0.28mmol),将混合物在RT下搅拌5h,浓缩。将粗残余物溶于MeOH(3mL)。加入(R)-3-氨基-哌啶二盐酸盐(52mg,0.3mmol)和碳酸氢钠(100mg)。在密封的试管中将混合物在120℃下加热2h,然后过滤,浓缩。LC-MS纯化得到标题化合物17,收率84％。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10∶1)δ7.67(d,J＝7.8Hz,1H),7.52-7.62(m,4H),7.35-7.46(m,2H),7.27(d,J＝7.8Hz,1H),5.43(s,1H),5.15-5.31(ABq,J＝40.9,13.7Hz,2H),5.04(s,2H),3.40(s,1H),3.40(m 1H),3.03(m,1H),2.91(m,1H),2.76(s,1H),2.13(s,1H),1.92(m,1H),1.63-1.74(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{25}H_{25}N_6O_2$,441.2;实测值441.2。

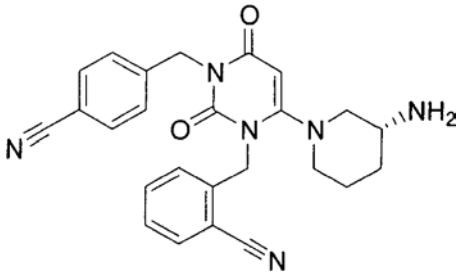
[0747] 化合物18

[0748] 

[0749] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(18).除了使用α-溴-邻-甲苯甲腈代替间-氰基-苄基溴以外,借助化合

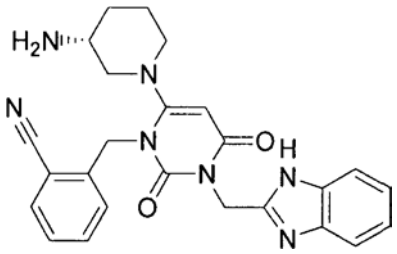
物17的制备所用方法制备标题化合物18。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10∶1)δ7.64(d,J＝6.8Hz,1H),7.60(d,J＝7.8Hz,1H),7.55(t,J＝7.8Hz,2H),7.44(t,J＝7.6Hz,1H),7.38(t,J＝7.5Hz,1H),7.31(t,J＝7.6Hz,1H),7.27(d,J＝7.8Hz,1H),7.12(d,J＝7.8Hz,1H),5.45(s,1H),5.15-5.32(m,4H),3.36-3.47(m,2H),2.98(m,2H),2.10(m,1H),1.91(m,1H),1.68(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{25}H_{25}N_6O_2$,441.2;实测值441.2。

[0750] 化合物19

[0751] 

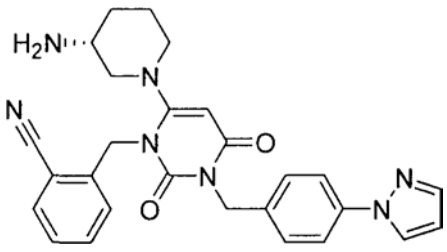
[0752] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(4-氰基-苄基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(19).除了使用对-氰基-苄基溴代替间-氰基-苄基溴以外,借助化合物17的制备所用方法制备标题化合物19。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10∶1)δ7.70(d,J＝7.8Hz,1H),7.56-7.63(m,3H),7.46(m,3H),7.29(d,J＝7.8Hz,1H),5.47(s,1H),5.16-5.36(ABq,J＝51.1,14.7Hz,2H),5.11(s,2H),3.36-3.47(m,2H),2.90-3.07(m,2H),2.79(s,1H),2.15(s,1H),1.95(s,1H),1.73(s,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{25}H_{25}N_6O_2$,441.2;实测值441.2。

[0753] 化合物20

[0754] 

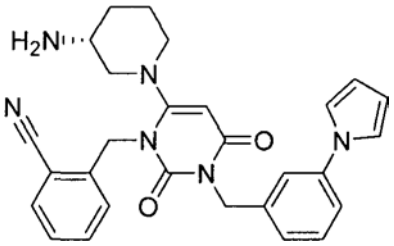
[0755] 2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-苄腈(20).除了使用2-氯甲基苯并咪唑代替间-氰基-苄基溴以外,借助化合物17的制备所用方法制备标题化合物20。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10∶1)δ7.67(d,J＝3.0Hz,1H),7.65-7.56(m,2H),7.47(d,J＝3.3Hz,2H),7.46(d,J＝3.3Hz,1H),7.37-7.40(m,2H),5.52(s,3H),5.23(s,2H),3.51(d,J＝9.6Hz,1H),3.36(m,1H),2.87-2.92(m,2H),2.64-2.72(m,1H),2.09(m,1H),1.76(m,1H),1.52-1.64(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{25}H_{26}N_7O_2$,456.2;实测值456.2。

[0756] 化合物21

[0757] 

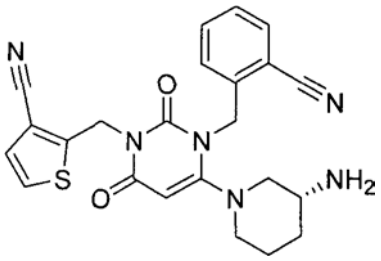
[0758] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3-(4-吡唑-1-基-苄基)-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(21).除了使用1-(4-溴甲基-苯基)-1H-吡唑代替间-氰基-苄基溴以外,借助化合物17的制备所用方法制备标题化合物21。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10:1)δ7.90(d,J=2.5Hz,1H),7.71(d,J=1.8Hz,1H),7.65(d,J=7.6Hz,1H),7.51-7.58(m,3H),7.43-7.37(m,3H),7.22(d,J=7.8Hz,1H),6.47(t,J=2.1Hz,1H),5.43(s,1H),5.14-5.30(ABq,J=41.2,16.4Hz,2H),5.05(s,2H),3.32-3.40(m,2H),2.96(m,1H),2.89(m,1H),2.70(m,1H),2.10(m,1H),1.88(m,1H),1.66(s,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{27}H_{28}N_7O_2$,482.2;实测值482.2。

[0759] 化合物22

[0760] 

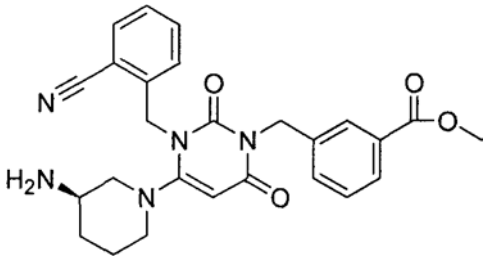
[0761] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-2,4-二氧代-3-(3-吡咯-1-基-苄基)-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(22).除了使用1-(3-溴甲基-苯基)-1H-吡咯代替间-氰基-苄基溴以外,借助化合物17的制备所用方法制备标题化合物22。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10:1)δ7.59(d,J=7.3Hz,1H),7.48(t,J=7.7Hz,1H),7.24-7.36(m,4H),7.21(t,J=7.6Hz,2H),7.02(t,J=2.1Hz,2H),6.32(t,J=2.0Hz,2H),5.42(s,1H),5.11-5.20(ABq,J=44.7,15.9Hz,2H),5.06(s,2H),3.36(m,2H),2.98(m,1H),2.89(m,1H),2.70(m,1H),2.10(m,1H),1.88(m,1H),1.73-1.58(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{28}H_{29}N_6O_2$,481.2;实测值481.2。

[0762] 化合物23

[0763] 

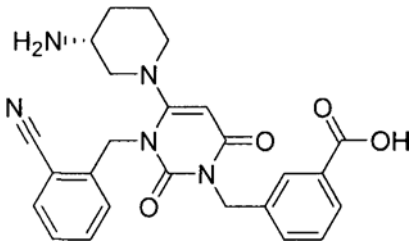
[0764] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-噻吩-3-腈(23).除了使用2-溴甲基-噻吩-3-腈代替间-氰基-苄基溴以外,借助化合物17的制备所用方法制备标题化合物23。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10:1)δ7.65(d,J=7.6Hz,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.40(t,J=7.7Hz,1H),7.29(d,J=7.8Hz,1H),7.25(dd,J=5.3,1.3Hz,1H),7.11(dd,J=5.3,1.0Hz,1H),5.45(s,1H),5.35(s,2H),5.15-5.33(ABq,J=45.0,15.5Hz,2H),3.38(bd,J=10.1Hz,2H),2.98(m,2H),2.72(s,1H),2.12(d,J=7.3Hz,1H),1.83-1.93(m,1H),1.61-1.72(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{23}H_{23}N_6O_4$,447.1;实测值447.1。

[0765] 化合物24

[0766] 

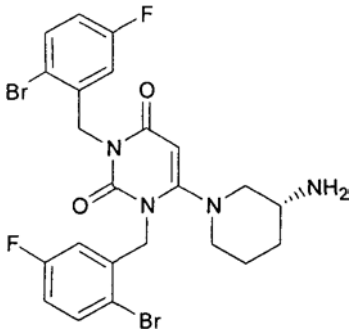
[0767] 3-{4-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(24).除了使用3-溴甲基-苯甲酸甲基酯代替间-氰基-苄基溴以外,借助化合物17的制备所用方法制备标题化合物24。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10:1)δ7.99(s,1H),7.91(d,J=7.8Hz,1H),7.65(d,J=7.6Hz,1H),7.56(d,J=7.9Hz,1H),7.52(d,J=7.6Hz,1H),7.39(t,J=7.6Hz,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),7.23(d,J=8.1Hz,1H),5.44(s,1H),5.12-5.31(ABq,J=43.7,15.9Hz,2H),5.08(s,2H),3.90(s,3H),3.31-3.39(m,2H),2.98(d,J=11.9Hz,1H),2.87(m,1H),2.71(m,1H),2.11(m,1H),1.89(m,1H),1.73-1.59(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{26}H_{28}N_5O_4$,474.2;实测值474.2。

[0768] 化合物25

[0769] 

[0770] 3-{4-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-(2-氰基-苄基)-2,6-二氧代-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苯甲酸(25).将化合物24的粗混合物(~50mg)用LiOH的THF-水(10:1)溶液处理,得到标题化合物25。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10:1)δ7.90(s,1H),7.86(d,J=7.6Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.50(t,J=8.2Hz,1H),7.45(d,J=7.3Hz,1H),7.26-7.36(m,2H),7.17(d,J=8.1Hz,1H),5.39(s,1H),5.10-5.25(ABq,J=36.9,15.5Hz,2H),5.03(s,2H),3.31(m,2H),2.95(m,1H),2.81(m,1H),2.64(m,1H),2.07(m,1H),1.82(m,1H),1.51-1.68(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{25}H_{26}N_5O_4$,460.2;实测值460.2。

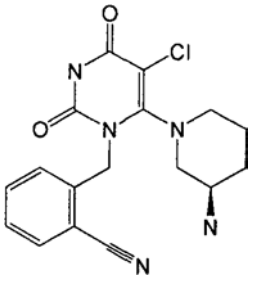
[0771] 化合物26

[0772] 

[0773] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1,3-双-(2-溴-5-氟-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮(26).除了使用2-溴-5-氟-苄基溴代替α-溴-邻-苯乙腈以外,利用2的制备工艺,继之以在化合物4的制备所述条件下用3-(R)-氨基-哌啶处理,从1的二苄基化作用制备标题化合物。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10:1)δ7.42(dd,J=8.6,5.3Hz,2H),7.11-7.08(dd,J=9.1,2.2Hz,

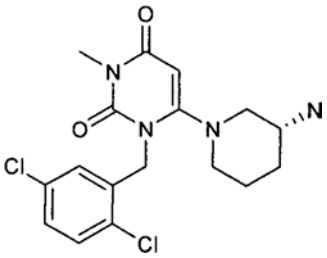
1H),7.06(dd,J=9.3,2.8Hz,1H),6.78-6.84(m,2H),5.71(s,1H),5.29(s,4H),4.22(d,J=11.1Hz,1H),3.82(d,J=13.4Hz,1H),3.07-3.24(m,3H),2.06(m,1H),1.75-1.83(m,1H),1.63-1.72(m,1H),1.50-1.59(m,1H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{23}H_{23}Br_2F_2N_3O_2$,583.01;实测值583.01。

[0774] 化合物27

[0775] 

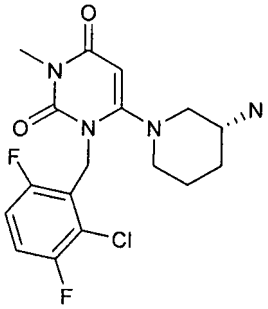
[0776] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-5-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(27).在r.t.下,将化合物4(100mg)的THF(2mL)溶液用4M HCl的二噁烷溶液(1mL)处理1h,浓缩,然后经过LC-MS纯化,得到标题化合物。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-D6):δppm 12.0(s,1H),7.88(d,J=7.6Hz,1H),7.68(t,J=7.7Hz,1H),7.49(t,J=7.7Hz,1H),7.36(d,J=7.8Hz,1H),5.09-5.21(m,2H),3.17(m,2H),2.96(t,J=11.1Hz,1H),2.86(d,J=10.6Hz,1H),2.65(m,1H),1.90(d,J=11.6Hz,1H),1.57(d,J=13.1Hz,1H),1.19-1.31(m,1H),1.03-1.15(m,1H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{17}H_{19}ClN_5O_2$,360.1;实测值,360.1。

[0777] 化合物28

[0778] 

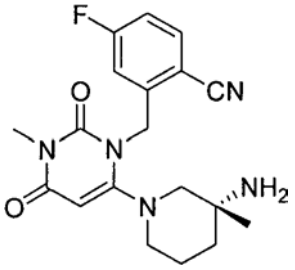
[0779] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2,5-二-氯-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮(28).除了使用2,5-二氯-苄基溴代替2-溴-5-氟-苄基溴以外,利用与化合物10的制备相同的工艺,从化合物1制备标题化合物。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10:1):δppm 7.50(d,J=8.6Hz,1H),7.39(dd,J=8.3,2.526Hz,1H),7.22(d,J=2.5Hz,1H),5.41(s,1H),5.01-4.93(ABq,J=41.9,16.2Hz,2H),3.25(m,2H),3.10(s,3H),2.85(m,1H),2.76(m,1H),2.67(m,1H),1.91(m,1H),1.75(m,1H),1.45(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{17}H_{21}Cl_2N_4O_2$,383.1;实测值383.1。

[0780] 化合物29

[0781] 

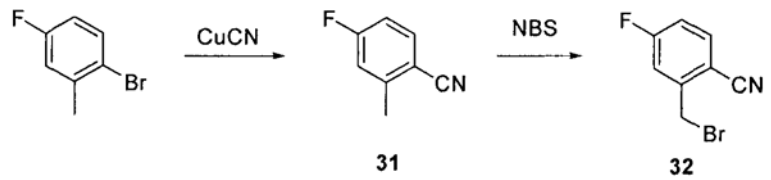
[0782] 6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-1-(2-氯-3,6-二-氟-苄基)-3-甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮(29).除了使用2-氯-3,6-二氟-苄基溴代替2-溴-5-氟-苄基溴以外,利用与化合物10的制备相同的工艺,从化合物1制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-CD_3OD 10:1)δppm 6.98-7.06(m,2H),6.90(m,2H),5.31(s,1H),5.01-5.20(ABq,J=24.2,14.4Hz,2H),3.28-3.37(m,2H)3.13(s,3H),3.01-2.94(m,1H),2.6-2.9(m,2H),2.10(m,1H),1.92(m,2H),1.73(s,1H),1.6-1.75(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{17}H_{20}ClF_2N_4O_2$,385.1;实测值385.1。

[0783] 化合物30

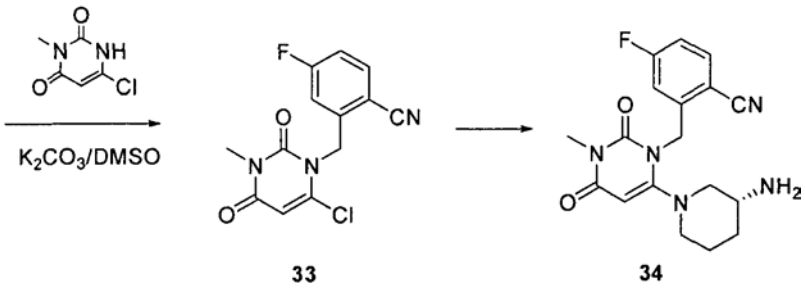
[0784] 

[0785] (R)-2-((6-(3-氨基-3-甲基哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-4-氟苄腈(30).在密封的试管中,将2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-4-氟-苄腈(300mg,1.0mmol)、(R)-3-氨基-3-甲基-哌啶二盐酸盐(266mg,1.4mmol)和碳酸氢钠(500mg,5.4mmol)在EtOH(3mL)中、在100℃下搅拌2hr。HPLC纯化后得到最终的化合物,为TFA盐。^{1}H-NMR(400MHz,CD3OD):δ.7.78-7.83(m,1H),7.14-7.26(m,2H),5.47(s,1H),5.12-5.36(ABq,2H,J=105.2,15.6Hz),3.21(s,1H),2.72-3.15(m,4H),1.75-1.95(m,4H),1.39(s,3H).MS(ES)[m+H]计算值C19H22FN5O2,372.41;实测值,372.41。

[0786] 化合物34



31 32

[0787] 

33 34

[0788] 4-氟-2-甲基苄腈(31).将2-溴-5-氟甲苯(3.5g,18.5mmol)与CuCN(2g,22mmol)在DMF(100mL)中的混合物回流24小时。将反应用水稀释,用己烷萃取。有机层经$MgSO_4$干燥,除去溶剂,得到产物31(收率60%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.60(dd,J=5.6,8.8Hz,1H),6.93-7.06(m,2H),2.55(s,3H).

[0789] 2-溴甲基-4-氟苄腈(32).将4-氟-2-甲基苄腈(2g,14.8mmol)、NBS(2.64g,15mmol)与AIBN(100mg)在CCl_4中的混合物在氮下回流2小时。将反应冷却至室温。过滤除去固体。浓缩有机溶液,得到粗产物,为油,无需进一步纯化即可用于下一步。^{1}H-NMR(400MHz,

$CDCl_3$):δ7.68(dd,J＝5.2,8.4Hz,1H),7.28(dd,J＝2.4,8.8Hz,1H),7.12(m,1H),4.6(s,2H).

[0790] 2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-4-氟-苄腈(33).将粗的3-甲基-6-氯尿嘧啶(0.6g,3.8mmol)、2-溴甲基-4-氟苄腈(0.86g,4mmol)与K_2CO_3(0.5g,4mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在60℃下搅拌2小时。将反应用水稀释,用EtOAc萃取。有机层经$MgSO_4$干燥,除去溶剂。残余物经过柱色谱纯化。得到0.66g产物(收率60%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.73(dd,J＝7.2,8.4Hz,1H),7.26(d,J-4.0Hz,1H),7.11-7.17(m,1H),6.94(dd,J＝2.0,9.0Hz,1H),6.034(s,2H),3.39(s,3H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{13}H_9ClFN_3O_2$,293.68;实测值293.68。

[0791] 2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苄腈(34).在密封的试管中,将2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-4-氟-苄腈(300mg,1.0mmol)、(R)-3-氨基-哌啶二盐酸盐(266mg,1.5mmol)和碳酸氢钠(500mg,5.4mmol)在EtOH(3mL)中、在100℃下搅拌2hr。HPLC纯化后得到最终的化合物,为TFA盐。^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD):δ.7.77-7.84(m,1H),7.16-7.27(m,2H),5.46(s,1H),5.17-5.34(ABq,2H,J＝35.2,15.6Hz),3.33-3.47(m,2H),3.22(s,3H),2.98-3.08(m,1H),2.67-2.92(m,2H),2.07-2.17(m,1H),1.82-1.92(m,1H),1.51-1.79(m,2H).MS(ES)[m+H]计算值$C_{18}H_{20}FN_5O_2$,357.38;实测值,357.38。

[0792] 4.体外测定法的实施例

[0793] 借助本领域普通技术人员已知的方法可以容易地测定DPP-IV抑制剂的蛋白酶抑制活性,因为适合于测量蛋白酶活性和供试化合物的抑制作用的体外测定法是已知的。可以用于测量蛋白酶抑制活性和选择性的测定法实例如下所述。

[0794] DPP-IV测定法

[0795] 在二甲基亚砜(DMSO)中制备不同浓度(最终浓度≤10mM)的供试化合物溶液,然后稀释在测定缓冲液中,其中包含:20mM Tris,pH 7.4、20mM KCl和0.1mg/mL BSA。向稀释液加入人DPP-IV(最终浓度0.1nM),在环境温度下预温育10分钟,然后用A-P-7-羧酰氨基-4-三氟甲基香豆素(AP-AFC;最终浓度10μM)引发反应。反应混合物的总体积为10-100μL,这依赖于所使用的测定格式(384或96孔平板)。动态监测反应(激发λ＝400nm;发射λ＝505nm)达5-10分钟,或者10分钟后测量终点。利用标准数学模型,从酶过程曲线计算抑制常数(IC_{50})。

[0796] FAPα测定法

[0797] 在二甲基亚砜(DMSO)中制备不同浓度(最终浓度≤10mM)的供试化合物溶液,然后稀释在测定缓冲液中,其中包含:20mM Tris,pH 7.4;20mM KCl和0.1mg/mL BSA。向稀释液加入人FAPα(最终浓度2nM),在环境温度下预温育10分钟,然后用A-P-7-羧酰氨基-4-三氟甲基香豆素(AP-AFC;最终浓度40μM)引发反应。反应混合物的总体积为10-100μL,这依赖于所使用的测定格式(384或96孔平板)。动态监测反应(激发λ＝400nm;发射λ＝505nm)达5-10分钟,或者10分钟后测量终点。利用标准数学模型,从酶过程曲线计算抑制常数(IC_{50})。

[0798] PREP测定法

[0799] 在二甲基亚砜(DMSO)中制备不同浓度(最终浓度≤10mM)的供试化合物溶液,然后稀释在测定缓冲液中,其中包含:20mM磷酸钠,pH7.4、0.5mM EDTA、0.5mM DTT和0.1mg/mL BSA。向稀释液加入PREP(EC3.4.21.26,来自脑膜脓毒性金黄杆菌,最终浓度0.2nM)。将PREP

和化合物在环境温度下预温育10分钟，然后用Z-G-P-AMC(最终浓度10μM)引发反应。反应混合物的总体积为10-100μL，这依赖于所使用的测定格式(384或96孔平板)。动态监测反应(激发λ＝375nm;发射λ＝460nm)达10分钟，或者10分钟后测量终点。利用标准数学模型，从酶过程曲线计算抑制常数(IC_{50})。

[0800] 类胰蛋白酶测定法

[0801] 在二甲基亚砜(DMSO)中制备不同浓度(最终浓度≤10mM)的供试化合物溶液，然后稀释在测定缓冲液中，其中包含:100mM Hepes，pH7.4、0.01％Brij35和10％甘油。向稀释液加入类胰蛋白酶(rhLungβ，最终浓度0.1nM)，与化合物在环境温度下预温育10分钟。用25μM Z-lys-SBzl和400μM DTNB引发酶反应。反应混合物的总体积为100μL，在Costar A/2 96孔平板中进行。比色监测反应(λ＝405nm)达10分钟。利用标准数学模型，从酶过程曲线计算抑制常数(IC_{50})。

[0802] 按照上述测定法测试本发明化合物的蛋白酶抑制作用，观察到表现出选择性DPP-IV抑制活性。例如，发现本发明化合物在比产生FAPα蛋白酶活性同等抑制作用所需的那些浓度低至少50倍的浓度下抑制DPP-IV活性。本发明化合物对DPP-IV的表观抑制常数(K_i)在约10^{-9}M至约10^{-5}M的范围内。

[0803] 将为本领域技术人员所显而易见的是，对本发明的化合物、组合物、药盒和方法可以进行各种修改和变化，而不背离发明的精神或范围。因而，本发明涵盖本发明的修改和变化，只要它们落入权利要求和等价方式的范围内。



图1