

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2007 年 10 月 11 日 (11.10.2007)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2007/112669 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 207/16 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
C07D 275/03 (2006.01) C07C 49/345 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2007/001008

(22) 国际申请日: 2007 年 3 月 28 日 (28.03.2007)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200610066400.8
2006 年 4 月 5 日 (05.04.2006) CN

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

(72) 发明人; 及

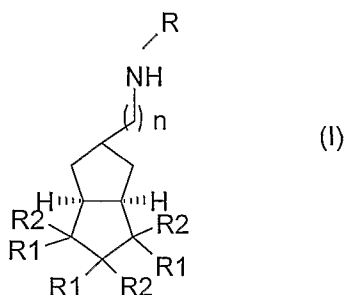
(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 邓炳初(TANG, Peng Cho) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。林志刚(LIN, Zhigang) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。张蕾(ZHANG, Lei) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。王茜(WANG, Qian) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。杨家亮(YANG, Jialiang)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

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

[见续页]

(54) Title: DICYCLOOCTANE DERIVATES, PREPARATION PROCESSES AND MEDICAL USES THEREOF

(54) 发明名称: 双环辛烷类衍生物、其制备方法及其在医药上的用途



(57) Abstract: The present invention relates to new dicyclooctane derivatives represented by general formula (I), preparation processes and pharmaceutical compositions containing them, and to the uses for treatment especially for dipeptidyl peptidase inhibitor(DPPIV), in which each substituent group of general formula (I) is as defined in specification.

(57) 摘要:

本发明涉及一种通式(I)所示的新的双环辛烷类衍生物、其制备方法以及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为二肽基肽酶抑制剂(DPPIV)的用途, 其中通式(I)的各取代基同说明书中的定义相同。



WO 2007/112669 A1



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

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,

SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告。
- 在修改权利要求的期限届满之前进行, 在收到该修改后 将重新公布。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

双环辛烷类衍生物、其制备方法及其在医药上的用途

技术领域

本发明涉及一种新的双环辛烷类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为二肽基肽酶抑制剂(DPPIV)的用途。

背景技术

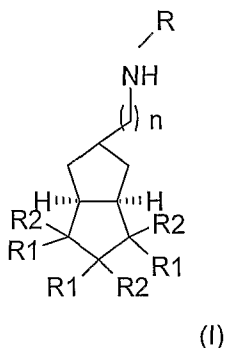
糖尿病是一种多病因的代谢疾病，特点是慢性高血糖，伴随因胰岛素分泌及/或作用缺陷引起的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱。糖尿病是一种非常古老的疾病，是由于人体内胰岛素绝对或相对缺乏而引起的血中葡萄糖浓度升高，进而糖大量从尿中排出，并出现多饮、多尿、多食、消瘦、头晕、乏力等症状。

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

最近，有研究表明 DPPIV 可以阻止胰升糖素样肽(GLP)-1 的分泌，尤其，它可以裂解 GLP-1 中 N-末端的组-丙二肽酶，使其从活性形式的 GLP-1(7-36)NH₂ 降解为无活性的 GLP-1(9-36)NH₂(Endocrinology, 1999, 140: 5356~5363)。由于生理情况下，循环血中完整 GLP-1 的半衰期很短，DPPIV 降解 GLP-1 后的无活性代谢物能与 GLP-1 受体结合拮抗活性 GLP-1 从而缩短了对 GLP-1 的生理反应。而 DPPIV 抑制剂能完全保护内源性甚至外源性的 GLP-1 不被 DPPIV 灭活，极大的提高 GLP-1 的生理活性(5~10 倍)，由于 GLP-1 对胰腺胰岛素的分泌是一个重要的刺激器并能直接影响葡萄糖的分配，DPPIV 抑制剂对非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的治疗起到很好的作用(US6110949)。

发明内容

本发明涉及一种由通式(I)表示的化合物或其盐：



其中：

R 选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、胺酰烷基、酰胺烷基、杂环胺酰烷基或氨基烷基，其中所述杂环为五元杂环或六元杂环，且该杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨基烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素的取代基取代；

R₁ 和 R₂ 各自分别选自氢原子、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-OR₄、-(CH₂CH₂O)_rR₆、-(CH₂)_mC(O)OR₄、-(CH₂)_mC(O)NR₄R₅、-(CH₂)_mOC(O)NR₄R₅、-C(O)R₄、-NR₆C(O)R₅、-NR₄C(O)OR₅、-OC(O)OR₄、-OC(O)NR₄R₅、-NC(O)NR₄R₅ 或 -NR₄R₅，其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯所取代；

其中 R₁ 和 R₂ 可以形成一个 3~8 元环，其中 3~8 元杂环内进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨基烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 -NR₄R₅ 所取代；

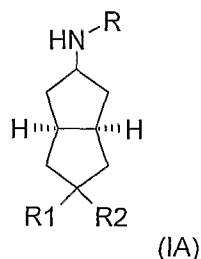
R₄ 和 R₅ 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯所取代；

同时 R₄ 和 R₅ 可以与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基，其中 5~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环上可以进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨基烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 -NR₄R₅ 的取代基所取代；

R₆ 选自氢原子或烷基；

n 是 0~4;
r 是 1~6;
m 是 0~6。

进一步, 本发明包括下述通式(IA)表示的化合物或其盐:



其中:

R 选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、胺酰烷基、酰胺烷基、杂环胺酰烷基或氨烷基, 其中所述杂环为五元杂环或六元杂环, 且该杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素的取代基取代;

R₁ 和 R₂ 各自分别选自氢原子、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-OR₄、-(CH₂CH₂O)_rR₆、-(CH₂)_mC(O)OR₄、-(CH₂)_mC(O)NR₄R₅、-(CH₂)_mOC(O)NR₄R₅、-C(O)R₄、-NR₆C(O)R₅、-NR₄C(O)OR₅、-OC(O)OR₄、-OC(O)NR₄R₅、-NC(O)NR₄R₅ 或 -NR₄R₅, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

其中 R₁ 和 R₂ 可以形成一个 3~8 元环, 其中 3~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环上可以进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 -NR₄R₅ 的取代基所取代;

R₄ 和 R₅ 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

同时 R₄ 和 R₅ 可以与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基, 其中 5~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环上可以进一

步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代；

R_6 选自氢原子或烷基；

r 是 1~6；

m 是 0~6。

优选地，在通式(I)所示的化合物或其盐中：

R 为杂环胺酰烷基，所述杂环为五元杂环或六元杂环，且该杂环被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素的取代基所取代；

R_1 是氢原子或羟基， R_2 是氢原子、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rR_6$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_6C(O)R_5$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NC(O)NR_4R_5$ 或 $-NR_4R_5$ ，其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯的取代基所取代；

R_3 选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R_4 和 R_5 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

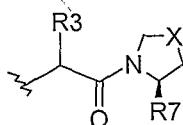
同时 R_4 和 R_5 可以与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基，其中 5~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环上可以进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代；

R_6 选自氢原子或烷基；

r 是 1~6；

m 是 0~6。

优选地，在通式(I)所示的化合物或其盐中，R 为



其中，R₃ 选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

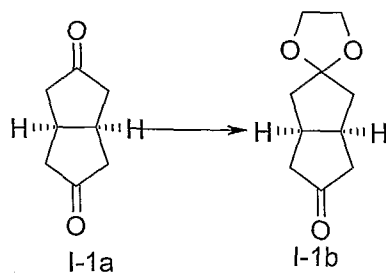
R₇ 选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素；

X 为碳、硫或氧原子；

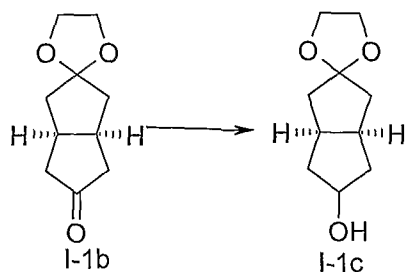
优选地，n 是 0。

本发明的另一方面是涉及通式(I)所示的化合物或其盐，其中通式(I)以药学上可接受的游离态或者酸加成盐的形式存在，所述盐包括选自下列酸的盐：盐酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、乙酸或三氟甲酸，优选为盐酸或三氟甲酸。

本发明涉及通式 (I) 所示化合物的制备方法，包括以下步骤：

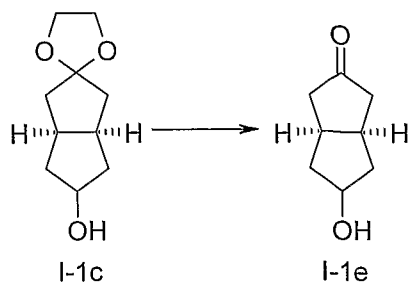


原料双环辛烷二酮化合物(I-1a) 在苯溶剂中与乙二醇及催化量的对甲苯磺酸加热回流得到保护的 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮(I-1b)；

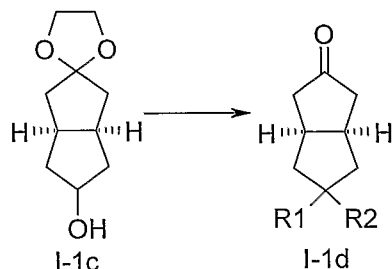


得到的 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮(I-1b)在室温条件下经硼氢化钠

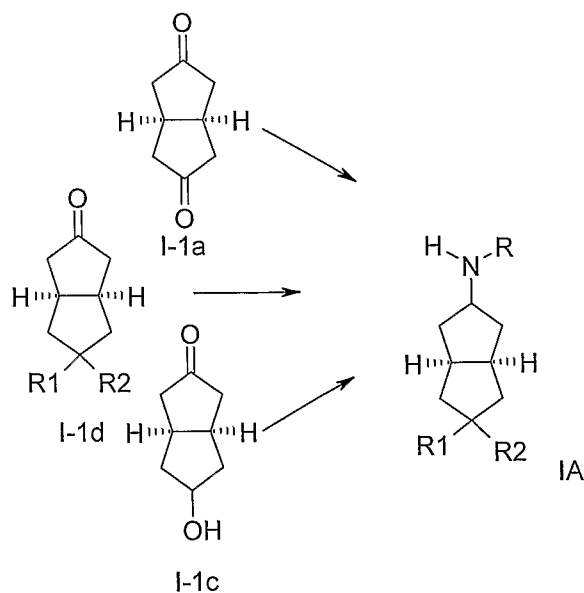
还原生成 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c);



将所述的 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c)在乙酸乙酯及水的混合溶剂中与乙二酸反应脱去保护, 得到 5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮(I-1e);



或者，将所述的 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c)与不同的异氰酸酯与三甲基氯硅烷在室温条件下反应或乙醚溶剂中与不同的格氏试剂反应再经 2N 的盐酸酸化后得到通式(I-1d)的化合物;



将所述的通式(I-1a)化合物或者通式(I-1d)化合物或通式(I-1e)化合物各自分别在甲醇溶液中,与等当量的不同胺,在三乙氧基硼氢化钠及三乙胺存在下室温

反应得到通式(IA)化合物; 其中

R 选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、胺酰烷基、酰胺烷基、杂环胺酰烷基或氨烷基, 其中所述杂环为五元杂环或六元杂环, 且该杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素的取代基所取代;

R_1 和 R_2 各自分别选自氢原子、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rR_6$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_6C(O)R_5$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NC(O)NR_4R_5$ 或 $-NR_4R_5$, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

其中 R_1 和 R_2 可以形成一个 3~8 元环, 其中 3~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环上可以进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代;

R_3 选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、羧酸或羧酸酯所取代;

R_4 和 R_5 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

同时 R_4 和 R_5 可以与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基, 其中 5~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环上可以进一步被一个或多个的烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 所取代;

R_6 选自氢原子或烷基;

r 是 1~6;

m 是 0~6。

优选地,在上述的制备方法中,R为杂环胺酰烷基,所述杂环为五元杂环或六元杂环,且该杂环被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素的取代基所取代;

R_1 是氢原子或羟基, R_2 是氢原子、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rR_6$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_6C(O)R_5$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NC(O)NR_4R_5$ 或 $-NR_4R_5$,其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯的取代基所取代;

R_3 选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基,其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

R_4 和 R_5 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基,其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

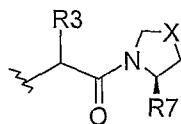
同时 R_4 和 R_5 可以与N原子一起形成一个3~8元的杂环基,其中5~8元杂环内可以进一步含有一个或多个N、O或S原子,并且3~8元杂环上可以进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代;

R_6 选自氢原子或烷基;

r 是1~6;

m 是0~6。

进一步优选地,R为



其中, R_3 选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基,其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷

基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R₇ 选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素；

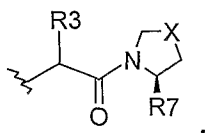
X 为碳、硫或氧原子。

进一步，在上述制备方法中还包括将得到的通式(IA)化合物经纯化后直接在酸的乙醚溶液冰浴反应得到其酸加成盐产物。或者，将得到的通式(IA)化合物与二羧酸二叔丁酯保护 N 经硅胶柱色谱法纯化后再在酸的乙醚溶液中冰浴反应得到其酸加成盐产物。其中，所述的酸选自盐酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、乙酸或三氟甲酸，优选为盐酸或三氟甲酸。

进一步，在上述制备方法中，通式(I-1a)化合物或通式(I-1d)化合物及通式(I-1e)化合物各自分别与等当量的 RNH₂ 在甲醇溶液中，在三乙氧基硼氢化钠及三乙胺存在下室温反应得到通式(IA)化合物，其中

R 选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、胺酰烷基、酰胺烷基、杂环胺酰烷基或氨烷基，其中所述杂环为五元杂环或六元杂环，且该杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素的取代基所取代。

优选地，R 为

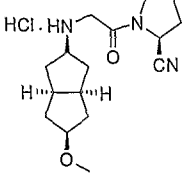
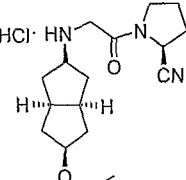
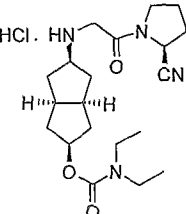
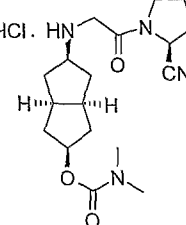
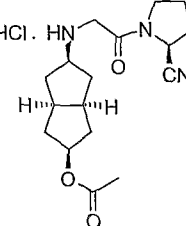
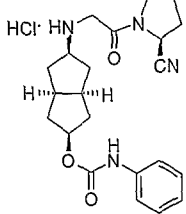


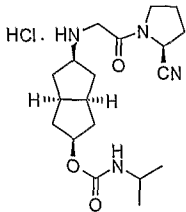
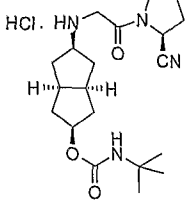
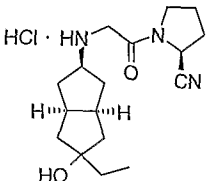
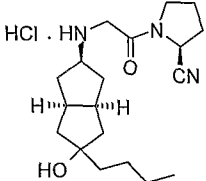
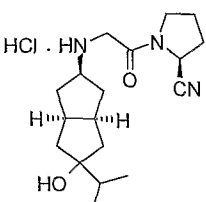
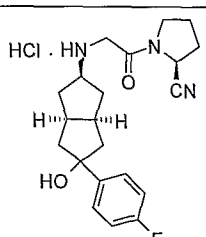
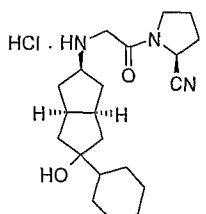
其中，R₃ 选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

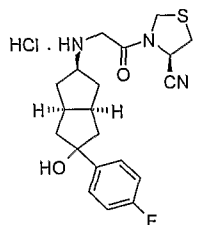
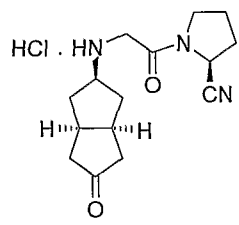
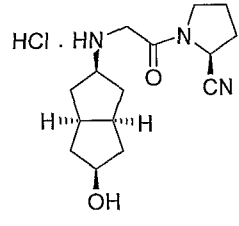
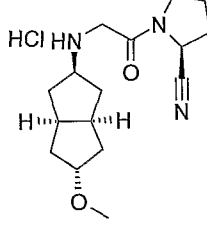
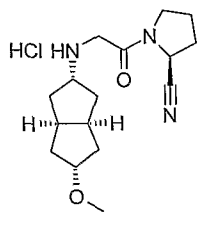
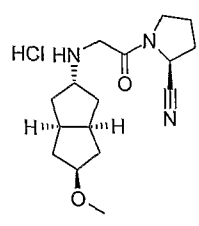
R₇ 选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素；

X 为碳、硫或氧原子。

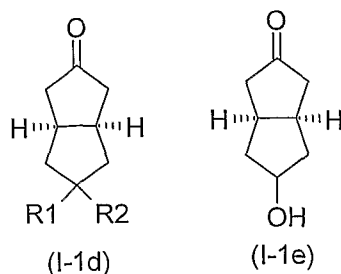
具体地，通式(I)的化合物或其盐包括：

实施例	结构	名称
1		1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐
2		1-[2-(5-乙氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐
3		5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基-二乙基-氨基甲酸酯盐酸盐
4		5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基二甲基-氨基甲酸酯盐酸盐
5		5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基乙酸酯盐酸盐
6		5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基-苯氨基甲酸酯盐酸盐

7		5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基异丙基-氨基甲酸酯盐酸盐
8		5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基叔丁基-氨基甲酸酯盐酸盐
9		1-[2-(5-乙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐
10		1-[2-(5-丁基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐
11		1-[2-(5-异丙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐
12		1-[2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐
13		1-[2-(5-环己基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐

14		3-{2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基}-2-氰基-噻唑烷盐酸盐
15		1-[2-(5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐
16		1-[2-(5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐
17		1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐
18		1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐
19		1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐

进一步, 本发明涉及一种如下列通式(I-1d)或者(I-1e)所示的化合物, 其作为通式(I)化合物合成的中间体:



其中:

R_1 和 R_2 各自分别选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rR_6$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NC(O)NR_4R_5$ 或 $-NR_4R_5$, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯的取代基所取代;

R_4 和 R_5 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

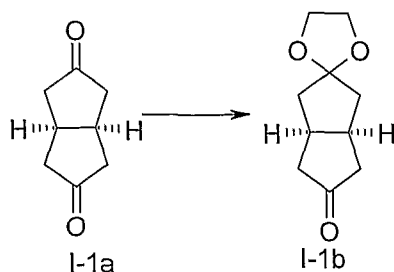
同时 R_4 和 R_5 可以与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基, 其中 5~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环上可以进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代;

R_6 选自氢原子或烷基;

r 是 1~6;

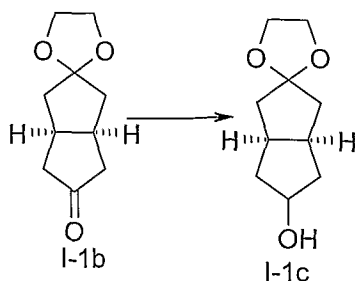
m 是 0~6。

又进一步, 本发明涉及一种制备如上述通式(I-1d)或者通式(I-1e)所示化合物的方法, 包括以下步骤:

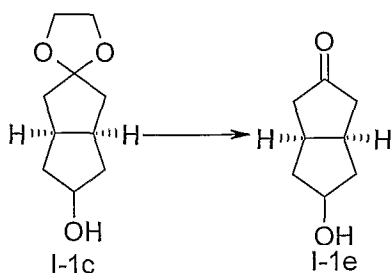


原料双环辛烷二酮化合物(I-1a) 在苯溶剂中与乙二醇及催化量的对甲苯磺

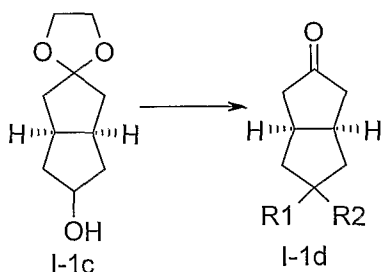
酸加热回流得到保护的 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮(I-1b);



得到的 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮(I-1b)在室温条件下经硼氢化钠还原生成 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c);



将所述的 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c)在乙酸乙酯及水的混合溶剂中与乙二酸反应脱去保护, 得到 5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮(I-1e);

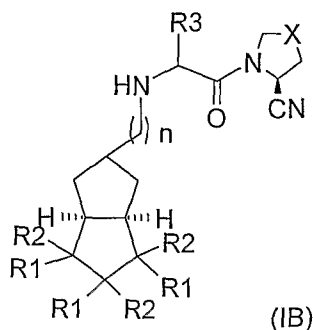


或者将所述的 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c)与不同的异氰酸酯与三甲基氯硅烷在室温条件下反应或乙醚溶剂中与不同的格氏试剂反应再经 2N 的盐酸酸化后得到通式(I-1d)的化合物。

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

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

换言之, 本发明的目的在于提供一种下述通式(II)所提供的新双环辛烷类衍生物以及它们互变异构体、对映体、非对映体、消旋体和药学上可接受的盐, 以及代谢产物和代谢前体或前药。



其中：

X 是碳、硫或氧原子；

R_1 和 R_2 各自分别选自氢原子、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rR_6$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_6C(O)R_5$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NC(O)NR_4R_5$ 或 $-NR_4R_5$ ，其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯的取代基所取代；

其中 R_1 和 R_2 可以形成一个 3~8 元环，其中 3~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环上可以进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代；

R_3 选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基或其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R_4 和 R_5 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

同时 R_4 和 R_5 可以与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基，其中 5~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环上可以进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 所取代；

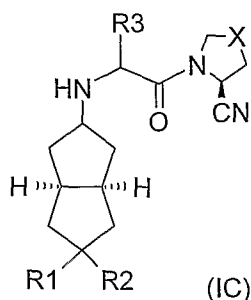
R_6 选自氢原子或烷基；

n 是 0~4;

r 是 1~6;

m 是 0~6。

具体讲, 本发明涉及下述通式(IC)表示的化合物或其盐:



其中:

X 是碳、硫或氧原子;

R_1 和 R_2 各自分别选自氢原子、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rR_6$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_6C(O)R_5$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NC(O)NR_4R_5$ 或 $-NR_4R_5$, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯的取代基所取代;

其中 R_1 和 R_2 可以形成一个 3~8 元环, 其中 3~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环上可以进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代;

R_3 选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

R_4 和 R_5 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

同时 R_4 和 R_5 可以与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基, 其中 5~8 元杂

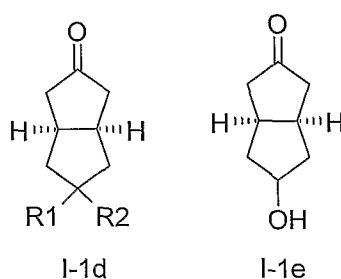
环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环上可以进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代；

R_6 选自氢原子或烷基；

r 是 1~6；

m 是 0~6。

本发明还涉及下列通式(I-1d)及(I-1e)所示的化合物，其作为通式(II)化合物合成的中间体：



其中：

R_1 和 R_2 各自分别选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rR_6$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NC(O)NR_4R_5$ 或 $-NR_4R_5$ ，其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯的取代基所取代；

R_4 和 R_5 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

同时 R_4 和 R_5 可以与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基，其中 5~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环上可以进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代；

R_6 选自氢原子或烷基；

r 是 1~6；

m 是 0~6。

在本发明通式(II)所表述的化合物或其盐中, 优选的是 R_1 是氢原子或羟基, R_2 是氢原子、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rR_6$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_6C(O)R_5$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NC(O)NR_4R_5$ 或 $-NR_4R_5$, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯的取代基所取代。

R_3 选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

R_4 和 R_5 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基。其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

同时 R_4 和 R_5 可以与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基, 其中 5~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环上可以进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代;

R_6 选自氢原子或烷基;

r 是 1~6;

m 是 0~6。

在本发明通式(II)所表述的化合物或其盐中, 优选 X 是碳、硫或氧原子。

在本发明通式(II)所表述的化合物或其盐中, 优选 n 是 0。

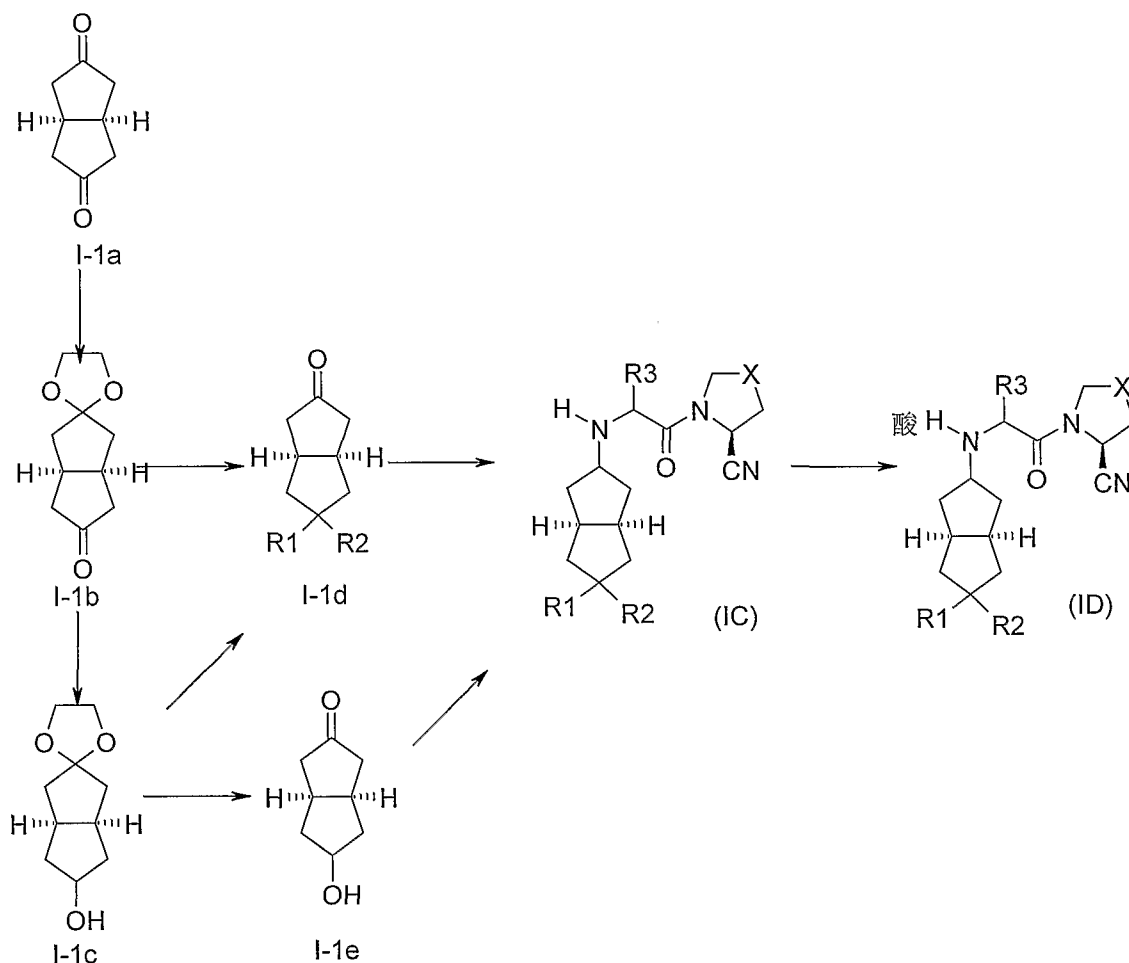
在本发明通式(II)所表述的化合物或其盐的制备方法中, 通式(I-1a)化合物、通式(I-1d)化合物及通式(I-1e)化合物各自分别与不同胺在甲醇溶液中, 三乙氧基硼氢化钠及三乙胺存在下室温反应得到通式(II)化合物。

在本发明通式(II)所表述的化合物或其盐中, 通式(II)以游离态或者以酸加成盐的形式存在, 并提供医药上允许的(非毒性的, 生理允许的)盐; 所述的医药上允许的盐为盐酸盐, 甲磺酸盐, 硫酸盐, 磷酸盐, 柠檬酸盐, 乙酸盐, 三氟甲酸盐。优选为盐酸盐或三氟甲酸盐, 更优选为盐酸盐。

本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

本发明通式(IC)所述的化合物或其盐的制备方法，包括以下步骤：



其中，原料双环辛烷二酮化合物(I-1a)在苯溶剂中与乙二醇及催化量的对甲苯磺酸加热回流得到保护的 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮(I-1b);7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮(I-1b)在室温条件下经硼氢化钠还原生成 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c); 所述的 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c)可以在乙酸乙酯及水的混合溶剂中与乙二酸反应脱去保护得到 5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮(I-1e); 或者，使 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c)与不同的异氰酸酯与三甲基氯硅烷在室温条件下反应或乙醚溶剂中与不同的格氏试剂反应再经 2N 的盐酸酸化后得到通式(I-1d)的化合物; 通式(I-1a)化合物或通式(I-1d)化合物或者通式(I-1e)化合物各自分别与等当量的不同胺在甲醇溶液中，在三乙氧基硼氢化钠及三乙胺存在下室温反应得到通式(IC)化合物;

通式(IC)化合物经纯化后直接在酸的乙醚溶液冰浴反应或先与二碳酸二叔丁酯保护 N 经硅胶柱色谱法纯化后再在酸的乙醚溶液中冰浴反应得到其酸加成盐产物(ID)。

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

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本发明,但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪,测定溶剂为氘代氯仿(CDCl_3)、氘代二甲基亚砜(DMSO-D_6),内标为三甲基硅烷(TMS),化学位移是以 10^{-6} (ppm)作为单位给出。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪。

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

薄层硅胶使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板

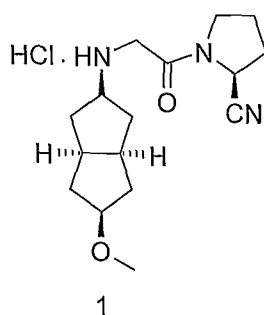
柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

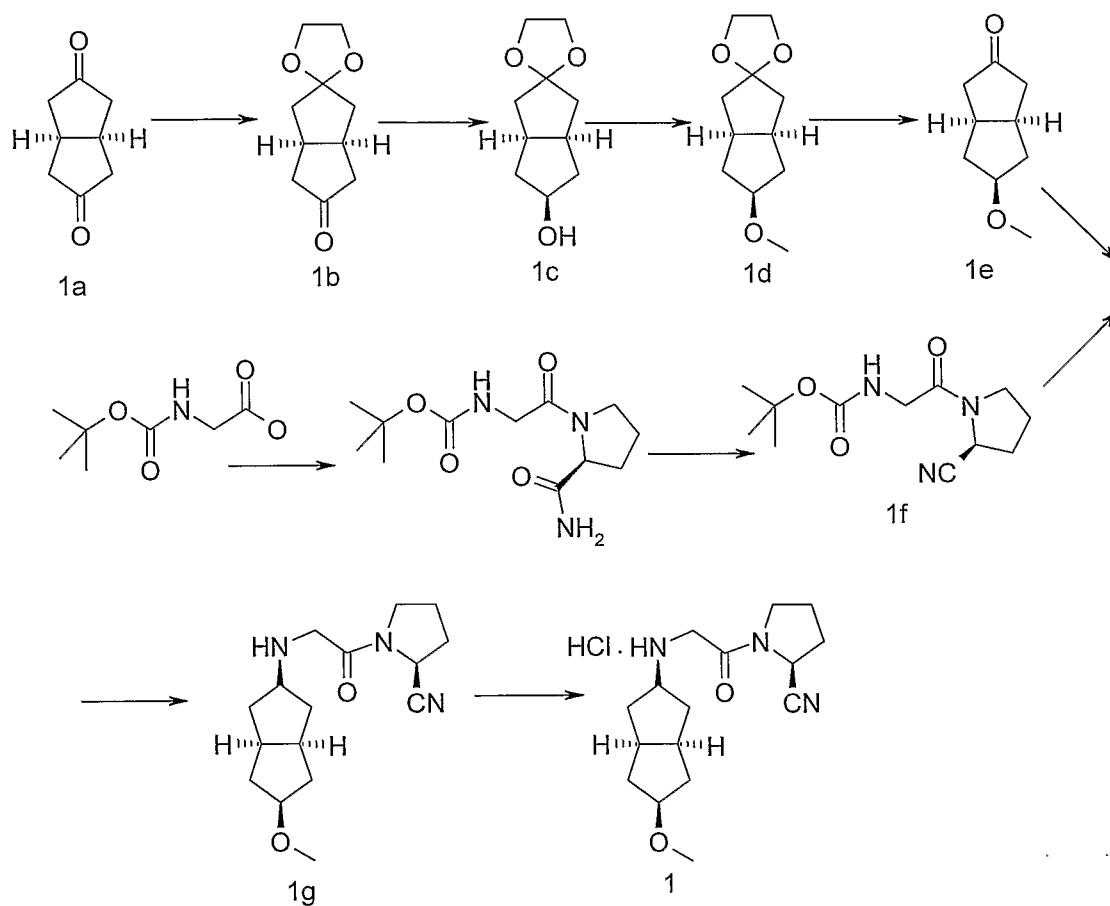
DMSO-D_6 : 氘代二甲基亚砜;

CDCl_3 : 氘代氯仿;

实施例 1

1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 1 的制备





7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮 1b 的制备

在一个装有分水器的 250ml 圆底烧瓶中,将四氢-并环戊二烯-2,5-二酮 **1a**(3 g, 21 mmol)和乙二醇(1.03 ml, 18.5 mmol)搅拌下溶解在苯(150 ml)中, 然后加对甲苯磺酸(50 mg, 0.21 mmol), 加热回流过夜。次日, 冷却至室温, 减压蒸馏除去苯, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮 **1b**(1.8 g, 无色液体), 产率 56%。

MS m/z (ESI): 183.5(M+1)。

3-羟基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 1c 的制备

将 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮 **1b**(1 g, 5.5 mmol)溶解在甲醇(15 ml)中, 冰浴下分批加入硼氢化钠(0.4 g, 11 mmol), 室温反应 1-2 小时后, 用丙酮淬灭反应。乙酸乙酯萃取反应液(50 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(50 ml×1)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得标题产物 3-羟基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **1c**(1.01 g, 无色液体), 产率 99.9%。

MS m/z (ESI): 185.2(M+1)。

3-甲氧基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 1d 的制备

将 3-羟基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **1c** (1 g, 5.4 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 ml) 中, 搅拌下加入氢化钠 (522 mg, 10.9 mmol), 室温反应 1 小时; 再加入碘甲烷 (1.35 ml, 21.7 mmol), 加热回流 3 小时后, 用冰水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取反应液 (30 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 ml×1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 3-甲氧基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **1d** (944 mg, 无色液体), 产率 88%。MS m/z (ESI): 199.6(M+1)。

5-甲氧基-六氢-并环戊二烯-2-酮 1e 的制备

将 3-甲氧基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **1d** (994 mg, 5.02 mmol) 溶解于乙酸乙酯 (30 ml) 和水 (10 ml) 的混合液中, 搅拌下加入乙二酸 (632 mg, 5.02 mmol), 室温反应, 点板跟踪至原料 **1d** 完全消失。乙酸乙酯萃取反应液 (30 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 ml×1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得标题产物 5-甲氧基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **1e** (610 mg, 浅黄色油状物), 产率 79%。MS m/z (ESI): 155.1(M+1)。

[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 1f 的制备

1) [2-(2-氨基甲酰-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯的制备

将 N-叔丁氧基羰基-甘氨酸 (5 g, 28.56 mmol) 和 L-脯氨酸 (3.25 g, 28.50 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (75 ml) 中, 冷却到 0℃, 搅拌下加入 1-羟基苯并三唑 (11.8 g, 87.3 mmol), N-乙基-N'-(二甲氨基丙基)-碳二亚胺 (11.3 g, 59 mmol), 三乙胺 (12.1 ml, 87.3 mmol), 自然升至室温, 搅拌过夜。次日点板至原料完全消失后, 低于 50℃ 蒸去 N,N-二甲基甲酰胺, 用乙酸乙酯萃取反应液 (200 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (50 ml×1) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物用乙酸乙酯重结晶, 得到标题产物 2-(2-氨基甲酰-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f** (7.42 g, 白色粉末), 产率 95.8%。MS m/z (ESI): 272.1(M+1)。

2) [2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f** 的制备 氮气氛围下, 在一个干燥的三口瓶中依次加入吡啶 (286 ml), 2-(2-氨基甲酰-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (13.5 g, 49.8 mmol), 咪唑 (7.11 g, 104.6 mmol), 反应体系冷却到 -35℃, 搅拌下滴加三氯氧磷 (19 ml, 204.2 mmol), 并在该温度下

继续反应 1 小时。随后自然升至室温，反应 0.5 小时后，蒸干吡啶，用乙酸乙酯萃取反应液(200 ml×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(50 ml×1)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得标题产物[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f**(10.7 g, 白色粉末)，产率 84.9%。

MS m/z (ESI): 254.3(M+1)。

1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **1g** 的制备
冰浴下，将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f**(740 mg, 2.92 mmol)溶于二氯甲烷(20 ml)中，加入三氟乙酸(6.71 ml, 87.6 mmol)，反应温度保持 0℃。至反应结束，蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(20 ml)，依次加入三乙胺(0.813 ml, 5.844 mmol)，5-甲氧基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **1e**(310 mg, 1.948 mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(1.65 g, 7.792 mmol)，室温反应过夜。反应液浓缩，加用饱和碳酸钠溶液(20 ml)，然后用二氯甲烷(20 ml×3)萃取反应液，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(10 ml×1)洗涤，二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **1g**(200 mg, 白色粉末)，产率 35.3%。

MS m/z (ESI): 292.7(M+1)。

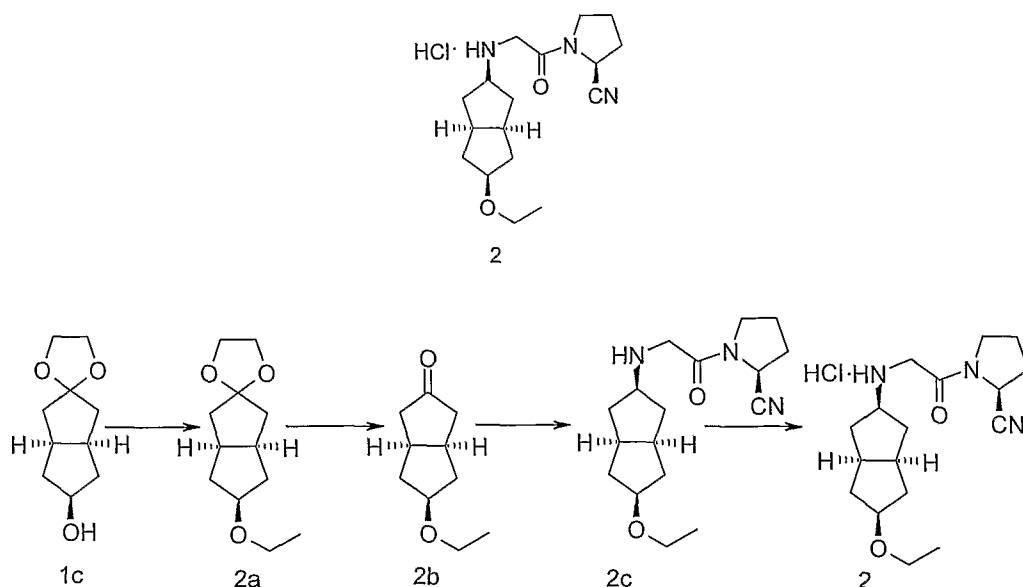
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 4.79(m, 1H), 3.82(m, 2H), 3.67(m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.26(s, 3H), 2.40(m, 2H), 2.36~1.98(m, 6H), 1.85(m, 3H), 1.62(m, 2H), 1.53~1.14(m, 2H)。

1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **1** 制备
将 1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **1g**(200 mg, 0.687 mmol)分散于乙醚(10 ml)中，冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(2 ml)，沉淀物离心，得标题产物 1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **1**(180 mg, 白色粉末)，产率 80%。

MS m/z (ESI): 292.7(M+1)。

实施例 2

1-[2-(5-乙氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **2** 制备



3-乙氧基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 2a 的制备

将 3-羟基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **1c** (1 g, 5.43 mmol) 溶解于四氢呋喃 (20 ml) 中, 搅拌下加入 50% 氢化钠 (521 mg), 反应 1 小时后加入碘乙烷 (0.869 ml, 10.86 mmol), 加热回流 3 小时, 用冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取反应液 (80 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (15 ml×1) 洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得标题产物 3-乙氧基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **2a** (1.150 g, 浅黄色液体), 产率 100%。

MS m/z (ESI): 213.2(M+1)。

5-乙氧基-六氢-并环戊二烯-2-酮 2b 的制备

将 3-乙氧基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **2a** (1.15 g, 5.4 mmol) 溶解于乙酸乙酯 (30 ml) 和水 (10 ml) 的混合液中, 搅拌下加入乙二酸 (1.368 g, 10.85 mmol), 室温反应, 点板至原料 **2a** 完全消失。乙酸乙酯萃取反应液 (50 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (50 ml×1) 洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得标题产物 5-乙氧基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **2b** (871 mg, 白色粉末), 产率 80%。

MS m/z (ESI): 169.3(M+1)。

1-[2-(5-乙氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 2c 的制备

冰浴下, 将 [2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f** (903 mg, 3.57 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 ml) 中, 加入三氟乙酸 (8.2 ml, 107.1 mmol),

反应温度保持 0℃至反应结束，蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(20 ml)，依次加入三乙胺(0.993 ml, 7.143 mmol)，5-乙氧基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **2b**(400 mg, 2.38 mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(2.017 g, 9.52 mmol)，室温反应。反应液浓缩，加饱和碳酸钠溶液(50 ml)，然后用二氯甲烷(50 ml×3)萃取反应液，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(50 ml×1)洗涤，二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，经柱层析分离，得标题产物 1-[2-(5-乙氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **2c**(182 mg, 白色粉末)，产率 30%。

MS m/z (ESI): 306.5(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 4.78(m, 1H), 3.89(m, 2H), 3.65(m, 2H), 3.44(m, 3H), 2.38(m, 2H), 2.32(m, 2H), 2.22(m, 2H), 2.13(m, 2H), 1.89~1.82(m, 2H), 1.58(m, 3H), 1.32~1.26(m, 2H), 1.15(m, 3H)。

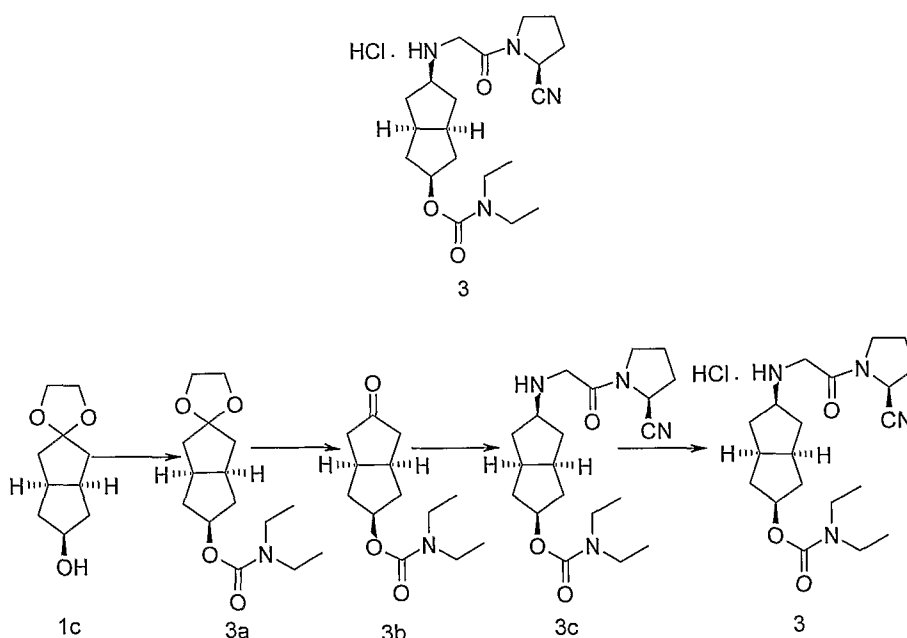
1-[2-(5-乙氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **2** 制备

将 1-[2-(5-乙氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **2c**(182 mg, 0.598 mmol)分散于乙醚(15 ml)中，冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(3 ml)，沉淀物离心，得标题产物 1-[2-(5-乙氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **2**(160 mg, 白色粉末)，产率 80%。

MS m/z (ESI): 306.4(M+1)。

实施例 3

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基-二乙基-氨基甲酸酯盐酸盐 **3** 的制备



5,5-(亚乙基缩醛)-八氢-并环戊二烯-2-基-二乙基-氨基甲酸酯 3a 的制备

氮气氛围下, 将 3-羟基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **1c**(1.3 g, 7.065 mmol) 溶于吡啶(18 ml), 加入 4-二甲氨基吡啶(0.26 g, 2.12 mmol), 搅拌下逐滴滴加二乙氨基甲酰氯(2.68 ml, 21.20 mmol), 反应回流过夜。次日反应完毕蒸去吡啶, 乙酸乙酯萃取反应液(50 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(50 ml×1)洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得标题产物 5,5-(亚乙基缩醛)-八氢-并环戊二烯-2-基-二乙基-氨基甲酸酯 **3a**(1.57 g, 浅黄色油状物), 产率 88%。

MS m/z (ESI): 284.3(M+1)。

5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基-二乙基-氨基甲酸酯 3b 的制备

将 5,5-(亚乙基缩醛)-八氢-并环戊二烯-2-基-二乙基-氨基甲酸酯 **3a**(140 mg, 4.947 mmol) 溶解于乙酸乙酯(60 ml)和水(15 ml)的混合液中, 搅拌下加入乙二酸(623 mg, 4.947 mmol), 室温反应, 点板至原料 **3a** 完全消失。乙酸乙酯萃取反应液(60 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(50 ml×1)洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得标题产物 5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基-二乙基-氨基甲酸酯 **3b**(1.02 g, 白色固体), 产率 86%。

MS m/z (ESI): 240.5(M+1)。

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基-二乙基-氨基甲酸酯 3c 的制备

冰浴下, 将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f**(530 mg, 2.1 mmol) 溶解于二氯甲烷(20 ml)中, 搅拌下加入三氟乙酸(4.8 ml, 63 mmol), 反应温度保持 0℃。至反应结束, 蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(20 ml), 依次加入三乙胺(0.88 ml, 6.3 mmol), 5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基二乙基-氨基甲酸酯 **3b**(500 mg, 2.1 mmol) 及三乙氧基硼氢化钠(1.34 g, 6.3 mmol), 室温反应过夜。反应液浓缩, 加饱和碳酸钠溶液(50 ml), 然后用二氯甲烷(50 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(50 ml×1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得标题产物 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基-二乙基-氨基甲酸酯 **3c**(400 mg, 白色粉末), 产率 50%。

MS m/z (ESI): 377.2(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.07(m, 1H), 4.79(m, 1H), 3.92~3.40(m, 4H), 3.25(m, 4H), 2.39(m, 2H), 2.27(m, 2H), 2.20~2.12(m, 6H), 1.69(m,

1H), 1.57~1.54(m, 2H), 1.50~1.23(m, 2H), 1.11(m, 6H)。

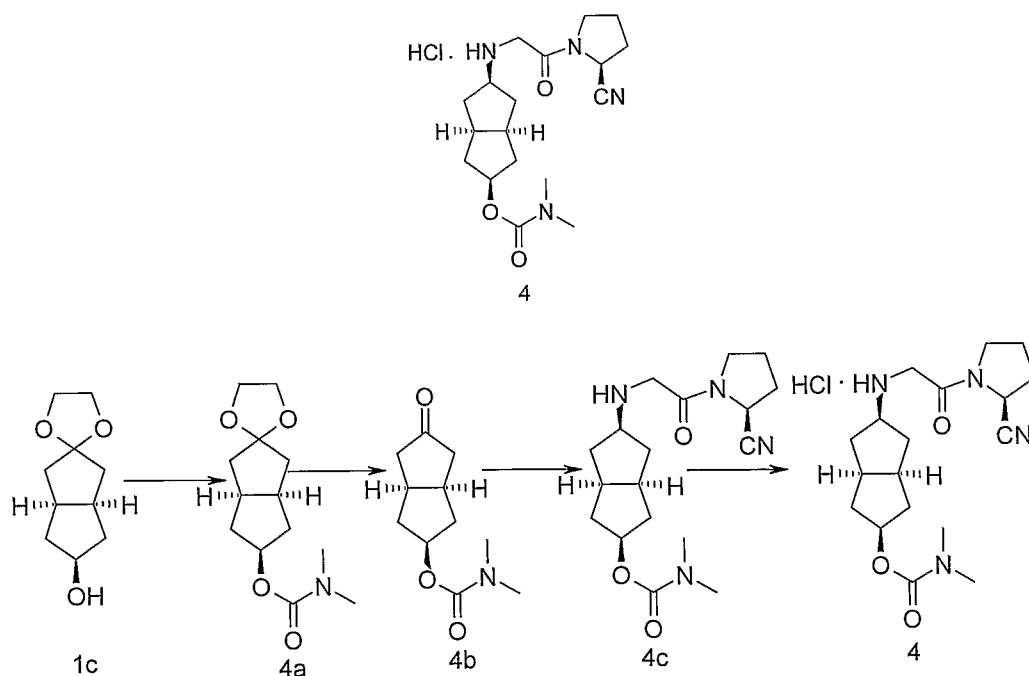
5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基-二乙基-氨基甲酸酯盐酸盐 3 的制备

将 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基-二乙基-氨基甲酸酯 **3c** (200 mg, 0.53 mmol) 分散于乙醚 (15 ml) 中, 冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液 (3 ml), 沉淀物离心, 得标题产物 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基-二乙基-氨基甲酸酯盐酸盐 **3** (180 mg, 白色粉末), 产率 82%。

MS m/z (ESI): 377.3(M+1)。

实施例 4

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基二甲基-氨基甲酸酯盐酸盐 4 的制备



5,5-(亚乙基缩醛)-八氢-并环戊二烯-2-基二甲基-氨基甲酸酯 4a 的制备

氩气氛下, 将 3-羟基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **1c** (1.3 g, 7.065 mmol) 溶于吡啶 (15 ml), 加入 4-二甲氨基吡啶 (0.26 g, 2.120 mmol), 搅拌下逐滴滴加二甲氨基甲酰氯 (1.95 ml, 21.20 mmol), 回流过夜。次日反应完毕蒸去吡啶, 乙酸乙酯萃取反应液 (50 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (15 ml×1) 洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得标题产物 5,5-(亚乙基缩醛)-八氢-并环戊二烯-2-基二甲基-氨基甲酸酯

4a(1.8 g, 浅黄色油状物), 产率 67%。

MS m/z (ESI): 256.0(M+1)。

5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基二甲基-氨基甲酸酯 4b 的制备

将 5,5-(亚乙基缩醛)-八氢-并环戊二烯-2-基二甲基-氨基甲酸酯 4a (830 mg, 3.255 mmol)溶解于乙酸乙酯(60 ml)和水(10 ml)的混合液中, 搅拌下加入乙二酸(410 mg, 3.255 mmol), 室温反应, 点板至原料 4a 完全消失。乙酸乙酯萃取反应液(50 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得标题产物 5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基二甲基-氨基甲酸酯 4b(600 mg, 浅黄色油状物), 产率 87%。

MS m/z (ESI): 212.2(M+1)。

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基二甲基-氨基甲酸酯 4c 的制备

冰浴下, 将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 1f (835 mg, 3.3 mmol)溶于二氯甲烷(20 ml)中, 搅拌下加入三氟乙酸(7.66 ml, 100 mmol), 反应温度保持 0℃。至反应结束, 蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(20 ml), 依次加入三乙胺(0.922 ml, 6.6 mmol), 5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基二甲基-氨基甲酸酯 4b (460 mg, 2.2 mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(1.86 g, 8.8 mmol), 室温反应。反应液浓缩, 加饱和碳酸钠溶液(20 ml), 然后用二氯甲烷(60 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得标题产物 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基二甲基-氨基甲酸酯 4c(400 mg, 白色粉末), 产率 52%。

MS m/z (ESI): 349.4(M+1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.06(m, 1H), 4.79(m, 1H), 4.01~3.37(m, 4H), 2.89(s, 6H), 2.42(m, 2H), 2.36~2.05(m, 9H), 1.62(m, 2H), 1.54~1.26(m, 2H)。

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基二甲基-氨基甲酸酯盐酸盐 4 的制备

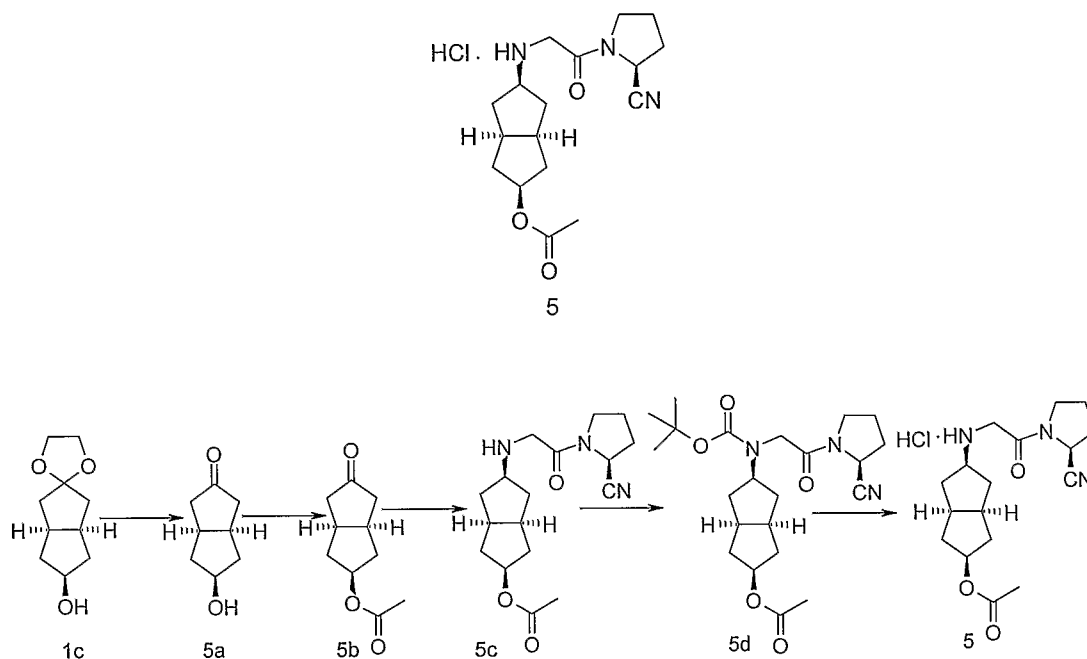
将 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基二甲基-氨基甲酸酯 4c(230 mg, 0.661 mmol)分散于乙醚(15 ml)中, 冰浴搅拌下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(4 ml), 沉淀物浓缩, 得标题产物 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基二甲基-氨基甲酸酯盐酸盐 4(200 mg, 白色

粉末), 产率 78.7%。

MS m/z (ESI): 349.2(M+1)。

实施例 5

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基乙酸酯盐酸盐 5 的制备



5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 5a 的制备

将 3-羟基-7,7-(次乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **1c** (2.0 g, 10.87 mmol) 溶解于乙酸乙酯 (60 ml) 和水 (20 ml) 的混合液中, 然后加入乙二酸 (2.739 g, 21.74 mmol), 室温反应过夜, 点板至原料 **1c** 完全消失。乙酸乙酯萃取反应液 (60 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (15 ml×1) 洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **5a** (1.12 g, 浅黄色油状物), 产率 75%。

MS m/z (ESI): 141.3(M+1)。

5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基乙酸酯 5b 的制备

干燥的三口瓶中, 将 5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **5a** (0.7 mg, 5 mmol) 溶于吡啶 (15 ml) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (0.18 g, 1.5 mmol), 搅拌下逐滴滴加乙酸酐 (0.94 ml, 10 ml), 反应回流过夜。次日反应完毕蒸去吡啶, 乙酸乙酯萃取反应液 (50 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (15 ml×1) 洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产

物 5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基乙酸酯 **5b**(480 mg, 浅黄色液体), 产率 53.4%。
MS m/z (ESI): 183.6(M+1)。

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基乙酸酯 **5c** 的制备

冰浴下, 将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f**(1.01 g, 4.0 mmol)溶于二氯甲烷(20 ml)及三氟乙酸(9.2 ml, 120 mmol)中, 反应温度保持 0℃。至反应结束, 蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(20 ml), 依次加入三乙胺(1.12 ml, 8.0 mmol), 5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基乙酸酯 **5b** (486 mg, 2.67 mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(1.97 g, 9.34 mmol), 室温反应。反应液浓缩, 加饱和碳酸钠溶液(20 ml), 然后用二氯甲烷(80 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物乙酸 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基乙酸酯 **5c**(950 mg, 浅黄色液体), 粗产品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 320.3(M+1)。

5-{叔丁氧基羰基-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]氨基}-八氢-并环戊二烯-2-基乙酸酯 **5d** 的制备

将 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基乙酸酯 **5c**(粗品 950 mg)溶于二氯甲烷(30 ml)中, 冰水浴冷却下, 依次加入碳酸钾(1.38 g, 10 mmol), 二碳酸二叔丁酯(1.08 g, 5 mmol), 点板跟踪至原料 **5c** 消失, 加水淬灭反应。用二氯甲烷(80 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 5-{叔丁氧基羰基-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]氨基}-八氢-并环戊二烯-2-基乙酸酯 **5d**(350 mg, 白色粉末), 产率 36%。

MS m/z (ESI): 320.4(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 5.16(m, 1H), 4.79(m, 1H), 3.98~3.37(m, 4H), 2.45(m, 2H), 2.36~1.94(m, 12H), 1.61(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.54~1.24(m, 2H)。

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基乙酸酯盐酸盐 **5** 的制备

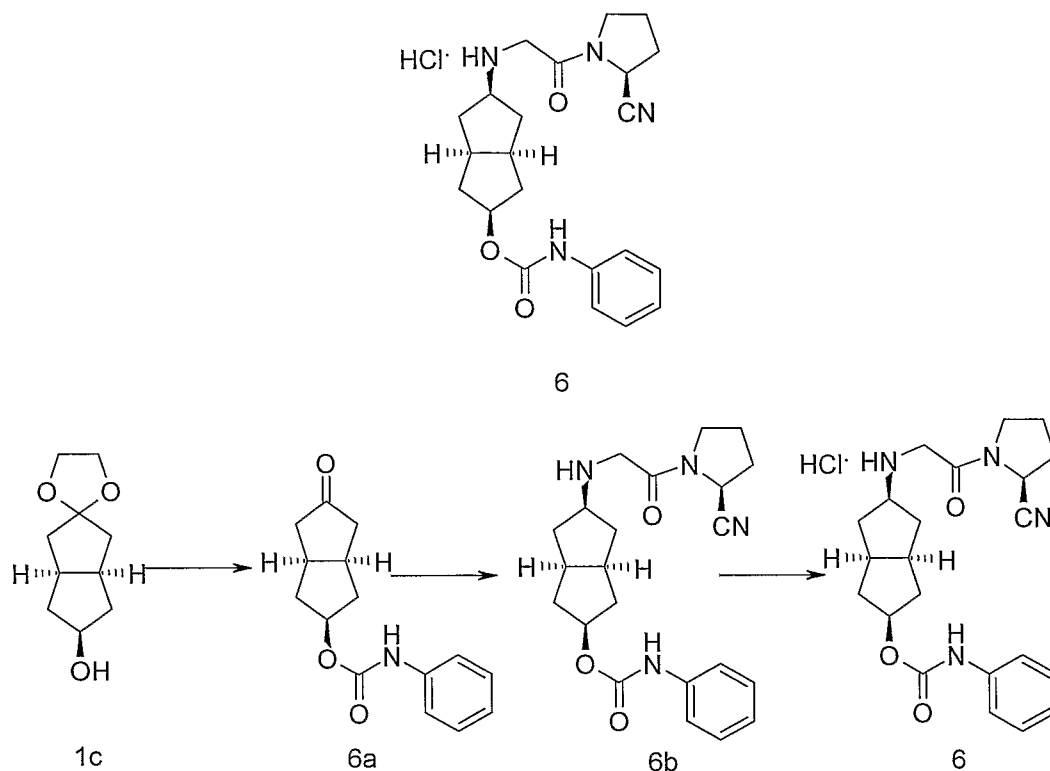
冰浴下将 5-{叔丁氧基羰基-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]氨基}-八氢-并环戊二烯-2-基乙酸酯 **5d**(350 mg, 0.835 mmol) 分散于乙醚(20 ml)中, 冰浴下

加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(4 ml), 维持反应体系于冰浴中。点板跟踪至原料 **5d** 消失, 经制备色谱分离得到标题产物 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基-苯氨基甲酸酯盐酸盐 **5**(140 mg, 白色粉末), 产率 47%。

MS m/z (ESI): 320.3(M+1)。

实施例 6

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基-苯氨基甲酸酯盐酸盐 **6** 的制备



5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基苯基-氨基甲酸酯 **6a** 的制备

冰浴下, 将三光气(2.97 g, 0.1mol)溶于甲苯(20 ml)中, 搅拌下逐滴滴加苯胺(2.73 ml, 0.3 mol)的甲苯溶液(10 ml), 室温搅拌 0.5 小时后, 于 50℃ 反应 2 小时, 然后升温回流 2 小时, 冷却至室温。过滤除去不溶物。

将 3-羟基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **1c** (1.0 g, 5.4 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(20 ml)中, 冰浴冷却下, 加入上述合成的异氰酸酯和三甲基氯硅烷(70 μ l, 0.55 mmol), 自然升至室温, 反应过夜后, 用水淬灭, 二氯甲烷萃取反应液(30 ml $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(30 ml $\times$ 1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。

向浓缩物中加入乙酸乙酯(20 ml), 2N 盐酸(5ml), 于 35℃ 反应 1 小时。乙酸乙酯萃取反应液(30 ml $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(30 ml $\times$ 1)洗涤, 乙酸

乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基苯基-氨基甲酸酯 **6a** (1.0 g, 白色粉末)，产率 75%。

MS m/z (ESI): 260.4(M+1)。

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基苯基-氨基甲酸酯 **6b** 的制备

冰浴下，将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f** (750 mg, 2.96 mmol)溶于二氯甲烷(20 ml)中，搅拌下加入三氟乙酸(6.8 ml, 90 mmol)，反应温度保持 0℃。至反应结束，蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(20 ml)，依次加入三乙胺(1.03 ml, 7.1 mmol)，5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基苯基-氨基甲酸酯 **6a** (640 mg, 2.47 mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(2.1 g, 9.9 mmol)，室温反应。反应液浓缩，加饱和碳酸钠溶液(20 ml)，然后用二氯甲烷(80 ml×3)萃取反应液，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤，二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基苯基-氨基甲酸酯 **6b** (300 mg, 白色粉末)，产率 30.6%。

MS m/z (ESI): 397.6(M+1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.55(m, 1H), 7.27(m, 3H), 7.01(m, 1H), 5.32(m, 1H), 4.72(m, 1H), 4.32~3.93(m, 2H), 3.65(m, 2H), 2.55(m, 2H), 2.40~1.95(m, 7H), 1.94~1.60(m, 6H)。

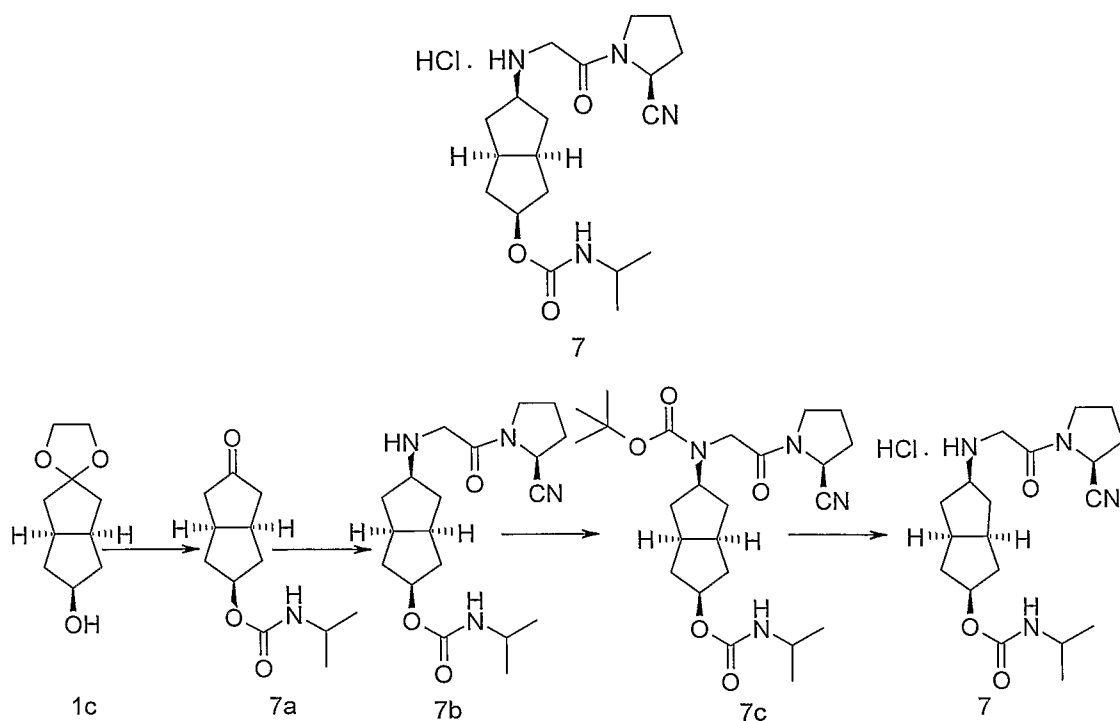
5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基苯基-氨基甲酸酯盐酸盐 **6** 的制备

将 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基苯基-氨基甲酸酯 **6b** (300 mg, 0.758 mmol)分散于乙醚(15 ml)中，冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(2 ml)，沉淀物离心，得标题产物 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基苯基-氨基甲酸酯盐酸盐 **6** (200 mg, 白色粉末)，产率 61%。

MS m/z (ESI): 397.3(M+1)。

实施例 7

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基异丙基-氨基甲酸酯盐酸盐 **7** 的制备



5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基异丙基-氨基甲酸酯 7a 的制备

将三光气(2.97 g, 10 mmol)溶于甲苯(20 ml)中, 冰浴冷却下, 逐滴滴加异丙胺(2.6 ml, 30 mmol)的甲苯溶液(10 ml), 室温搅拌 0.5 小时后, 于 50℃ 反应 2 小时, 然后升温回流 2 小时, 冷却至室温。过滤除去不溶物。

将 3-羟基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **1c** (1.0 g, 5.4 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(20 ml)中, 冰浴冷却下, 加入上述合成的异氰酸酯和三甲基氯硅烷(70 μ l, 0.55 mmol), 自然升至室温, 反应过夜后, 用水淬灭, 二氯甲烷萃取反应液(80 ml $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml $\times$ 1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。

向浓缩物中加入乙酸乙酯(20 ml), 2N 盐酸(5 ml), 于 35℃ 反应 1 小时。乙酸乙酯萃取反应液(80 ml $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml $\times$ 1)洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基异丙基-氨基甲酸酯 **7a**(1.01 mg, 白色固体), 产率 81.8%。

MS m/z (ESI): 226.2(M+1)。

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-八氢-并环戊二烯-2-基异丙基-氨基甲酸酯 7b 的制备

冰浴下, 将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f** (843 mg, 3.33 mmol)溶于二氯甲烷(30 ml)中, 加入三氟乙酸(7.66 ml, 100 mmol), 反

应温度保持 0℃。至反应结束，蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(20 ml)，依次加入三乙胺(1.3 ml, 9.6 mmol)，5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基异丙基-氨基甲酸酯 **7a**(500 mg, 2.22 mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(2.2 g, 10 mmol)，室温反应。反应液减压浓缩，加饱和碳酸钠溶液(20 ml)，然后用二氯甲烷(60 ml×3)萃取反应液，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤，二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基异丙基-氨基甲酸酯 **7b**(1.9g, 浅黄色油状物)，粗产品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 363.5(M+1)。

[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-(5-异丙基-氨基甲酰氧-八氢-并环戊二烯-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 **7c** 的制备

将 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基异丙基-氨基甲酸酯 **7b** (1.9 g, 2.22 mmol)溶于二氯甲烷(30 ml)中，冰浴冷却下，依次加入碳酸钾(1.53 g, 11.1 mmol)，二碳酸二叔丁酯(1.21 g, 5.35 mmol)，室温反应至原料 **7b** 消失，加水淬灭反应。用二氯甲烷(60 ml×3)萃取反应液，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤，二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-(5-异丙基-氨基甲酰氧-八氢-并环戊二烯-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 **7c**(630 mg, 白色粉末)，产率 61.2%。

MS m/z (ESI): 463.3(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 5.15(m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.01(m, 2H), 3.81(m, 2H), 3.65(m, 2H), 2.45(m, 2H), 2.38~2.00(m, 6H), 1.98~1.60(m, 6H), 1.46(s, 9H), 1.18(m, 6H)。

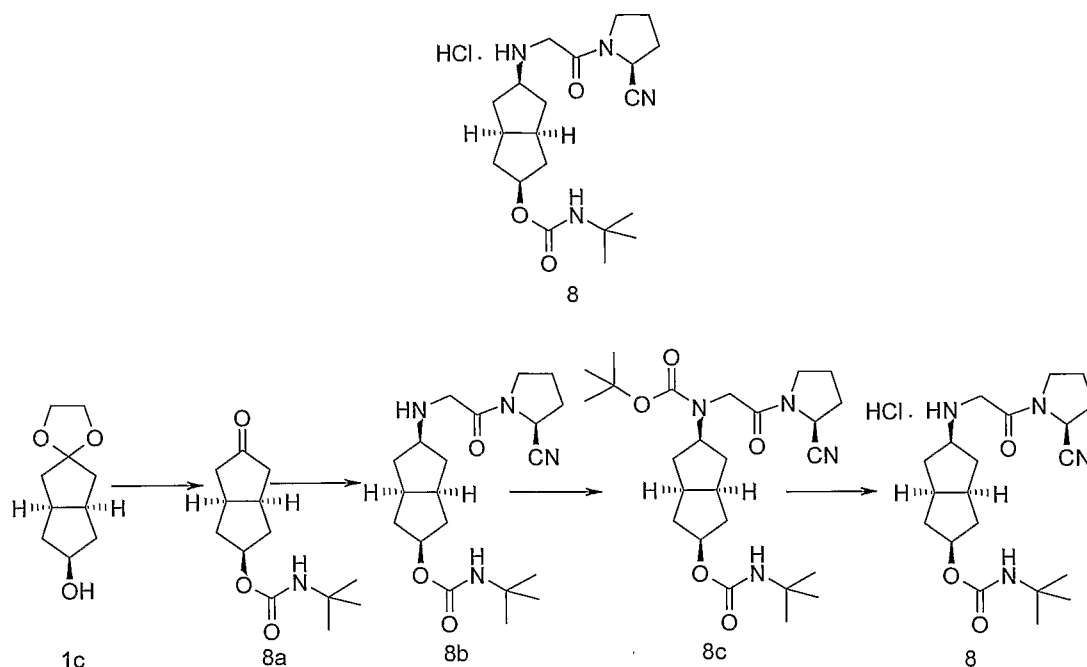
5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基异丙基-氨基甲酸酯盐酸盐 **7** 的制备

将干燥的三口瓶中，加入二氯甲烷(30 ml)，冰浴下加入[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-(5-异丙基-氨基甲酰氧-八氢-并环戊二烯-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 **7c**(360 mg, 0.779 mmol) 分散于乙醚(15 ml)中，冰浴下 0.5N 的盐酸乙醚溶液(3 ml)，维持反应体系于冰浴中。待原料 **7c** 消失，减压蒸去溶剂。经制备色谱分离，得标题产物 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基异丙基-氨基甲酸酯盐酸盐 **7**(150 mg, 白色粉末)，产率 66%。

MS m/z (ESI): 363.1(M+1)。

实施例 8

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基叔丁基-氨基甲酸酯盐酸盐 8 的制备



5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基叔丁基-氨基甲酸酯 8a 的制备

将三光气(2.97 g, 10 mmol)溶于甲苯(20 ml)中, 冰浴冷却下, 逐滴滴加叔丁胺(3.16 ml, 30 mmol)的甲苯溶液(10 ml), 室温搅拌 0.5 小时后, 于 50℃ 反应 2 小时, 然后升温回流 2 小时, 冷却至室温。过滤除去不溶物。

将 3-羟基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **1c** (1.0 g, 5.4 mmol)溶于 1, 2-二氯乙烷(20 ml)中, 冰浴冷却下, 加入上述合成的异氰酸酯和三甲基氯硅烷(70 μ l, 0.55 mmol), 自然升至室温, 反应过夜后, 用水淬灭, 二氯甲烷萃取反应液(80 ml $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml $\times$ 1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。

向浓缩物中加入乙酸乙酯(10 ml), 2N 盐酸(5 ml), 于 35℃ 反应 1 小时。乙酸乙酯萃取反应液(60 ml $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml $\times$ 1)洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基叔丁基-氨基甲酸酯 **8a**(1.03 g, 白色粉末), 产率 79.4%。

MS m/z (ESI): 240.2(M+1)。

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基叔丁基-氨基甲酸酯 8b 的制备

冰浴下, 将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f** (794

mg, 3.318 mmol)溶于二氯甲烷(30 ml)中, 加入三氟乙酸(7.2 ml, 94.18 mmol), 反应温度保持 0℃。至反应结束, 蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(20 ml), 依次加入三乙胺(0.87 ml, 6.276 mmol), 5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基叔丁基-氨基甲酸酯 **8a** (500 mg, 2.092 mmol)及三乙氧基硼氢化钠(1.744 g, 8.368 mmol), 室温反应。反应液减压浓缩, 加饱和碳酸钠溶液(20 ml), 然后用二氯甲烷(80 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题产物 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基叔丁基-氨基甲酸酯 **8b**(1.5 g, 浅黄色油状物), 粗产品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 377.3(M+1)。

[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-(5-叔丁基-氨基甲酰氧-八氢-并环戊二烯-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 **8c** 的制备

将 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基叔丁基-氨基甲酸酯 **8b** (1.5 g, 2.09 mmol)溶于二氯甲烷(30 ml)中, 冰浴冷却下, 依次加入碳酸钾(1.44 g, 10.46 mmol), 二碳酸二叔丁酯(1.14 g, 5.23 mmol), 室温反应至原料 **8b** 消失, 加水淬灭反应。用二氯甲烷(60 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-(5-叔丁基-氨基甲酰氧-八氢-并环戊二烯-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 **8c**(280 mg, 白色粉末), 产率 28.1%。

MS m/z (ESI): 477.1(M+1)。

5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基叔丁基-氨基甲酸酯盐酸盐 **8** 的制备

将干燥的三口瓶中, 加入二氯甲烷(30 ml), 冰浴下加入[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-(5-叔丁基-氨基甲酰氧-八氢-并环戊二烯-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 **8c**(210 mg, 0.441 mmol) 分散于乙醚(15 ml)中, 冰浴下 0.5N 的盐酸乙醚溶液(3 ml), 维持反应体系于冰浴中。待原料 **8c** 消失, 减压蒸去溶剂。经制备色谱分离, 得标题产物 5-[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-八氢-并环戊二烯-2-基叔丁基-氨基甲酸酯盐酸盐 **8**(100 mg, 白色粉末), 产率 55%。

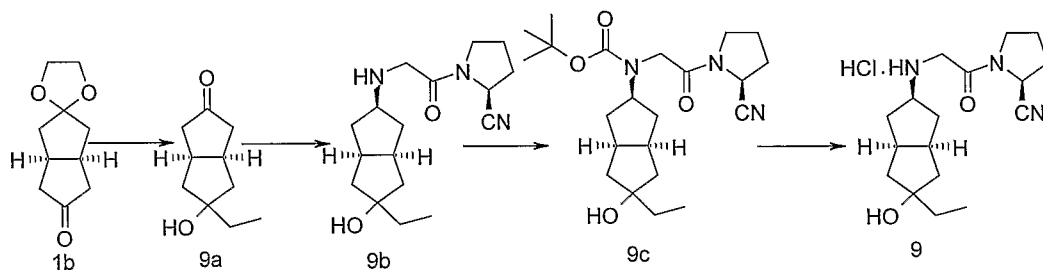
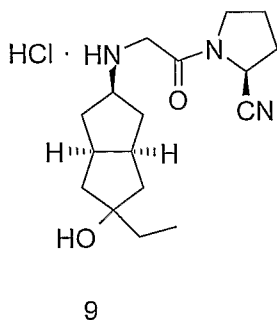
MS m/z (ESI): 377.5(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.11(m, 1H), 4.76(m, 1H), 3.64(m, 2H), 2.44(m, 2H), 2.33~2.09(m, 8H), 2.06(m, 2H), 1.74~1.64(m, 5H), 1.47(s, 9H), 1.33(m, 9H)。

实施例 9

1-[2-(5-乙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 9 的制备

-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 9 的制备



5-乙基-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 9a 的制备

将镁(243 mg, 10 mmol)加到乙醚(20 ml)中, 微加热, 随后加入催化量的碘, 逐滴滴加溴乙烷(0.75 ml, 10 mmol), 在此过程中保持反应体系呈微沸状态, 滴加完毕, 反应 1 小时。然后逐滴滴加 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮 **1b** (0.8 g, 4.4 mmol)的乙醚溶液(5 ml), 滴加完毕反应 2 小时。向反应体系中加入 2N 的盐酸(10 ml)淬灭反应, 再搅拌 2 小时。用乙酸乙酯萃取反应液(30 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(30 ml×1)洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 5-乙基-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **9a**(420 mg, 浅黄色油状物), 产率 57%。

MS m/z (ESI): 169.2(M+1)。

1-[2-(5-乙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **9b** 制备

冰浴下, 将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f** (949 mg, 3.75 mmol)溶于二氯甲烷(30 ml)中, 加入三氟乙酸(8.62 ml, 112.5 mmol), 反应温度保持 0℃。至反应结束, 蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(20 ml), 依次加入三乙胺(1.04 ml, 7.5 mmol), 5-乙基-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **9a** (420 mg, 2.5 mmol), 最后加三乙酰氧基硼氢化钠(2.385 g, 11.25 mmol), 室温反应。反应液减压浓缩, 加饱和碳酸钠溶液(20 ml), 然后用二氯甲

烷(80 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 1-[2-(5-乙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **9b**(700 mg, 浅黄色油状物), 粗产品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 306.4(M+1)。

[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-(5-乙基-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 **9c** 的制备

将 1-[2-(5-乙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **9b**(700 mg, 2.5 mmol)溶于二氯甲烷(30 ml)中, 冰浴冷却下, 依次加入碳酸钾(1.09 g, 6.25 mmol), 二碳酸二叔丁酯(1.38 g, 12.5 mmol), 室温反应至原料 **9b** 消失, 加水淬灭反应。用二氯甲烷(80 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-(5-乙基-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 **9c**(355 mg, 白色粉末), 产率 35%。

MS m/z (ESI): 406.2(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 4.78(m, 1H), 3.94~3.89(m, 3H), 2.48(m, 2H), 2.34~2.08(m, 6H), 1.75(m, 2H), 1.68~1.39(m, 17H), 0.93(m, 3H)。

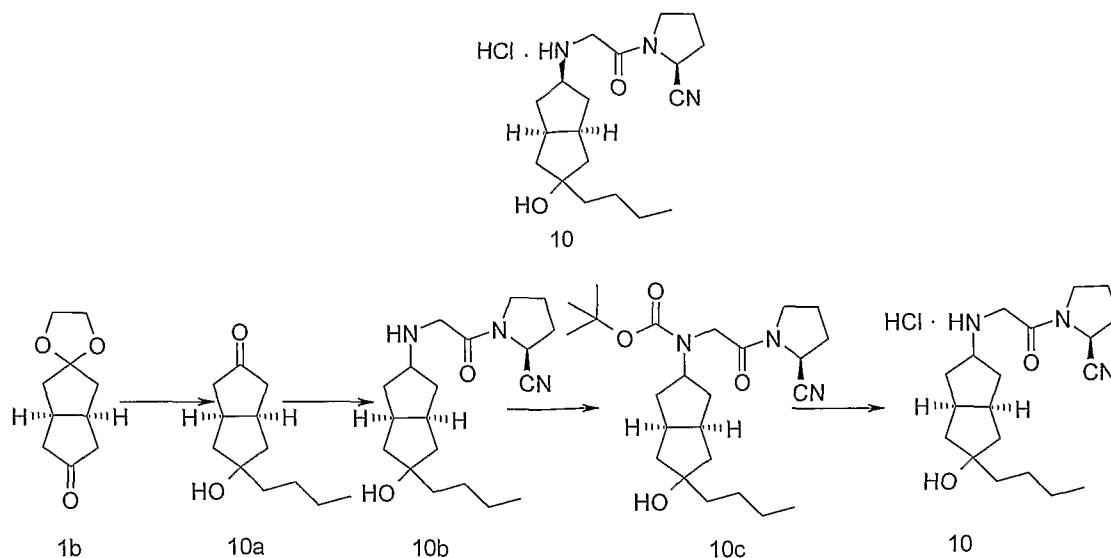
1-[2-(5-乙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **9** 的制备

将干燥的三口瓶中, 加入二氯甲烷(10 ml), 冰浴下加入[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-(5-乙基-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 **9c** (200 mg, 0.4938 mmol) 分散于乙醚(15 ml)中, 冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(3 ml), 维持反应体系于冰浴中。待原料 **9c** 消失, 减压蒸去溶剂。经制备色谱分离, 得标题产物 1-[2-(5-乙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **9**(100 mg, 白色粉末), 产率 59.5%。

MS m/z (ESI): 306.5(M+1)。

实施例 10

1-[2-(5-丁基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **10** 的制备



5-丁基-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **10a** 的制备

干燥的三口瓶中，将丁基氯化镁(2N 的四氢呋喃溶液，4.8ml)溶于四氢呋喃(15ml)中，冰浴下逐滴滴加 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮 **1b** (1.46 g, 8 mmol)的四氢呋喃溶液(10 ml)，滴加完毕反应 2 小时。向反应体系中加入 2N 的盐酸(2 ml)淬灭反应，再搅拌 2 小时。用乙酸乙酯萃取反应液(80 ml×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤，乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 5-丁基-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **10a**(620 mg，浅黄色液体)，产率 35%。

MS m/z (ESI): 197.2(M+1)。

1-[2-(5-丁基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **10b** 制备

冰浴下，将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f** (1.20 g, 4.7 mmol)溶于二氯甲烷(20 ml)中，加入三氟乙酸(10.8 ml, 141 mmol)，反应温度保持 0℃。至反应结束，蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(20 ml)，依次加入三乙胺(1.32 ml, 9.5 mmol)，5-丁基-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **10a** (620 mg, 3.16 mmol)，最后加三乙氧基硼氢化钠(3.0 g, 14.2 mmol)，室温反应。反应液减压浓缩，加饱和碳酸钠溶液(20 ml)，然后用二氯甲烷(80 ml×3)萃取反应液，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤，二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 1-[2-(5-丁基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **10b**(1.0g，浅黄色液体)，粗产品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 334.5(M+1)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 4.61(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.34(m, 3H),

2.90(m, 1H), 2.32(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.98(m, 4H), 1.70(m, 2H), 1.43(m, 2H), 1.31(m, 4H), 1.17(m, 4H), 0.76(m, 3H)。

[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-(5-丁基-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 **10c** 的制备

将 1-[2-(5-丁基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **10b** (900 mg, 2.7 mmol)溶于二氯甲烷(20 ml)中, 冰浴冷却下, 依次加入碳酸钾(1.38 g, 10 mmol), 二碳酸二叔丁酯(1.08 g, 5 mmol), 室温反应至原料 **10b** 消失, 加水淬灭反应。用二氯甲烷(80 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-(5-丁基-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 **10c**(350 mg, 白色粉末), 产率 30%。

MS m/z (ESI): 434.3(M+1)。

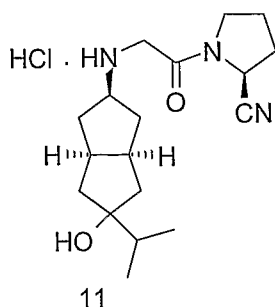
1-[2-(5-丁基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **10** 的制备

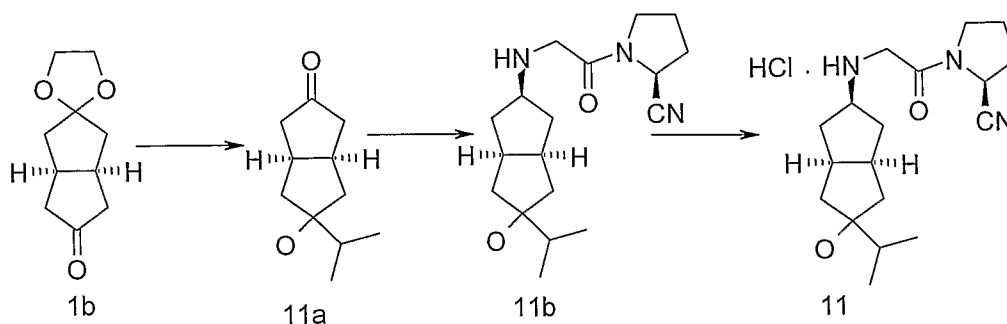
将干燥的三口瓶中, 加入二氯甲烷(10 ml), 冰浴下加入[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-(5-丁基-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 **10c** (200 mg, 0.462 mmol) 分散于乙醚(15 ml)中, 冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(3 ml), 维持反应体系于冰浴中。待原料 **10c** 消失, 减压蒸去溶剂。经制备色谱分离, 得标题产物 1-[2-(5-丁基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **10**(75 mg, 白色粉末), 产率 44%。

MS m/z (ESI): 334.2(M+1)。

实施例 11

1-[2-(5-异丙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **11** 的制备





5-异丙基-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **11a** 的制备

将镁(4.92 g, 40 mmol)加到乙醚(10 ml)中, 微加热, 随后加入催化量的碘, 逐滴滴加 2-溴-丙烷(40 ml, 40 mmol), 在此过程中保持反应体系呈微沸状态, 滴加完毕, 反应 1 小时。然后逐滴滴加 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮 **1b** (1.82 g, 10 mmol) 的乙醚溶液(10 ml), 滴加完毕反应 2 小时。向反应体系中加入 2N 的盐酸(2 ml)淬灭反应, 再搅拌 2 小时。用乙酸乙酯萃取反应液(80 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 5-异丙基-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **11a**(270 mg, 浅黄色液体), 产率 15%。

MS m/z (ESI): 282.2(M+1)。

1-[2-(5-异丙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **11b** 的制备

冰浴下, 将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f** (562 mg, 2.22 mmol)溶于二氯甲烷(20 ml)中, 加入三氟乙酸(5.12 ml, 66.8 mmol), 反应温度保持 0℃。至反应结束, 蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(20 ml), 依次加入三乙胺(0.62 ml, 4.44 mmol), 5-异丙基-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **11a** (270 mg, 1.48 mmol), 最后加三乙酰氧基硼氢化钠(1.41 g, 6.66 mmol), 室温反应。反应液减压浓缩, 加饱和碳酸钠(20 ml), 然后用二氯甲烷(80 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 1-[2-(5-异丙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **11b**(90 mg, 白色固体), 产率 20%。

MS m/z (ESI): 320.4(M+1)。

1-[2-(5-异丙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **11** 的制备

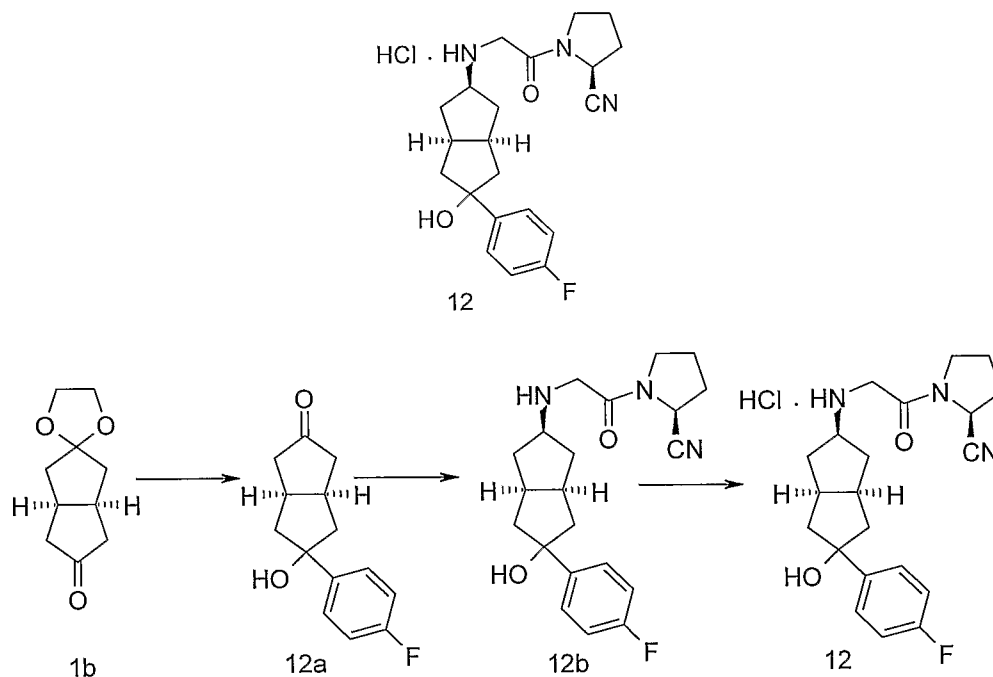
将 1-[2-(5-异丙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷

11a (90 mg, 0.282 mmol)分散于乙醚(10 ml)中, 冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(2 ml), 沉淀物离心, 得标题产物 1-[2-(5-异丙基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **11**(80 mg, 浅黄色粉末), 产率 80%。

MS m/z (ESI): 320.5(M+1)。

实施例 12

1-{2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基}-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **12** 的制备



5-(4-氟-苯基)-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **12a** 的制备

将镁(486 mg, 20 mmol)加到乙醚(20 ml)中, 微加热, 随后加入催化量的碘, 逐滴滴加 1-溴-4-氟-苯(2.4 ml, 22 mmol), 在此过程中保持反应体系呈微沸状态, 滴加完毕, 反应 1 小时。然后逐滴滴加 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮 **1b** (1.19 g, 6.54 mmol)的乙醚溶液(10 ml), 滴加完毕反应 2 小时。向反应体系中加入 2N 的盐酸(2 ml)淬灭反应, 再搅拌 2 小时。用乙酸乙酯萃取反应液(80 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。加入二氯甲烷(30ml), 水(10ml), 草酸(1.18g, 9.35ml), 搅拌过夜。用乙酸乙酯萃取反应液(80 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 5-(4-氟-苯基)-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **12a**(900 mg, 白色固体), 产率 60%。

MS m/z (ESI): 235.3(M+1)。

1-{2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基}-2-氰基-吡咯烷
12b 的制备

冰浴下, 将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f** (680 mg, 2.69 mmol)溶于二氯甲烷(30 ml)中, 加入三氟乙酸(6.18 ml, 80.7 mmol), 反应温度保持 0℃。至反应结束, 蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(20 ml), 依次加入三乙胺(0.747 ml, 5.37 mmol), 5-(4-氟-苯基)-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **12a** (420 mg, 1.79 mmol), 最后加三乙酰氧基硼氢化钠(1.71 g, 8.06 mmol), 室温反应。反应液减压浓缩, 加饱和碳酸钠(20 ml), 然后用二氯甲烷(80 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 1-{2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基}-2-氰基-吡咯烷 **12b**(110 mg, 白色固体), 产率 16.6%。

MS m/z (ESI): 372.3(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.44(m, 2H), 6.97(m, 2H), 4.75(m, 1H), 3.64~3.22(m, 5H), 2.86(m, 2H), 2.40(m, 2H), 2.36~2.04(m, 8H), 1.82(m, 2H)。

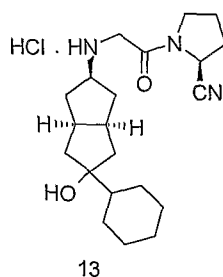
1-{2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基}-2-氰基-吡咯烷
 盐酸盐 **12** 的制备

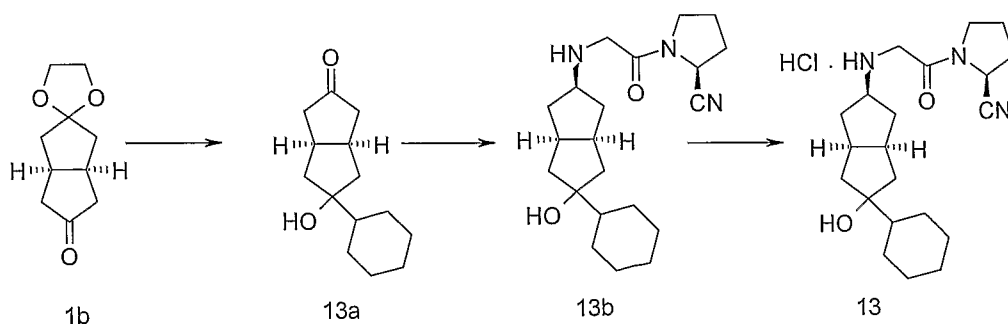
将 1-{2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基}-2-氰基-吡咯烷 **12b** (110 mg, 0.296 mmol)分散于乙醚(10 ml)中, 冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(2 ml), 沉淀物离心, 得标题产物 1-{2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基}-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **12**(100 mg, 白色固体), 产率 83%。

MS m/z (ESI): 372.4(M+1)。

实施例 13

1-[2-(5-环己基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸
 盐 **13** 的制备





5-环己基-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **13a** 的制备

将镁(486 mg, 20 mmol)加到乙醚(10 ml)中, 微加热, 随后加入催化量的碘, 逐滴滴加 1-氯-环己烷(2.48 ml, 21 mmol), 在此过程中保持反应体系呈微沸状态, 滴加完毕, 反应 1 小时。然后逐滴滴加 7, 7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮 **1b** (0.546 g, 3 mmol)的乙醚溶液(10 ml), 滴加完毕反应 2 小时。向反应体系中加入 2N 的盐酸(2 ml)淬灭反应, 再搅拌 2 小时。用乙酸乙酯萃取反应液(80 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。加入乙酸乙酯(10ml), 水(5ml), 草酸(189mg, 1.5mmol), 于 40℃ 反应 6 小时。用乙酸乙酯萃取反应液(80 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 5-环己基-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **13a**(110 mg, 浅黄色固体), 产率 54%。

MS m/z (ESI): 223.1(M+1)。

1-[2-(5-环己基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **13b** 的制备

冰浴下, 将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **1f** (479 mg, 1.89 mmol)溶于二氯甲烷(20 ml)中, 加入三氟乙酸(4.34 ml, 56.7 mmol), 反应温度保持 0℃。至反应结束, 蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(20 ml), 依次加入三乙胺(0.66 ml, 4.74 mmol), 5-环己基-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **13a** (350 mg, 1.58 mmol), 最后加三乙酰氧基硼氢化钠(0.51 g, 7.11 mmol), 室温反应。反应液减压浓缩, 加饱和碳酸钠溶液(20 ml), 然后用二氯甲烷(80 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 1-[2-(5-环己基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **13b**(90 mg, 白色固体), 产率 16.0%。

MS m/z (ESI): 360.3(M+1)。

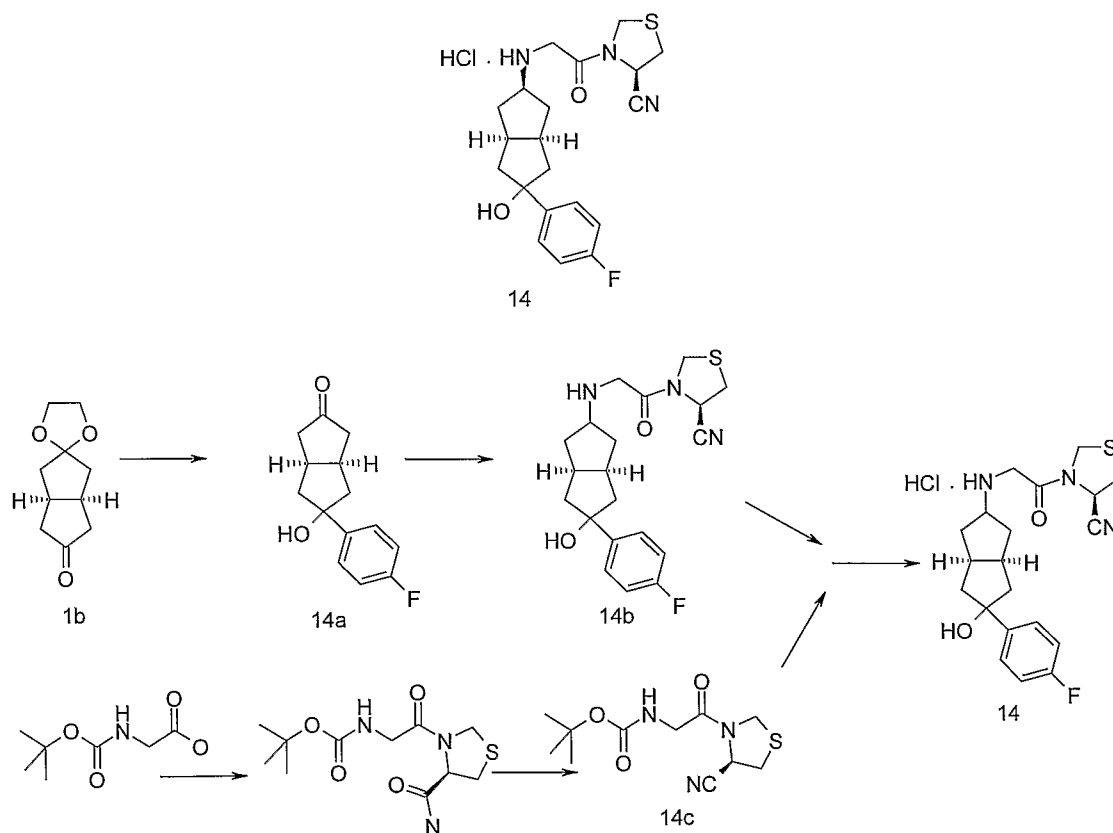
1-[2-(5-环己基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸
盐 **13** 的制备

将 1-[2-(5-环己基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **13b** (90 mg, 0.28 mmol) 分散于乙醚(10 ml)中, 冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液 (2 ml), 旋干, 得标题产物 1-[2-(5-环己基-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **13** (80 mg, 白色固体), 产率 80%。

MS m/z (ESI): 360.2(M+1)。

实施例 14

3-{2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基}-2-氰基-噻唑烷
盐酸盐 **14** 的制备



5-(4-氟-苯基)-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **14a** 的制备

将镁(486 mg, 20 mmol)加到乙醚(20 ml)中, 微加热, 随后加入催化量的碘, 逐滴滴加 1-溴-4-氟-苯(2.1 ml, 22 mmol), 在此过程中保持反应体系呈微沸状态, 滴加完毕, 反应 1 小时。然后逐滴滴加 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮 **1b** (1.19 g, 6.54 mmol) 的乙醚溶液(10 ml), 滴加完毕反应 2 小时。向反应体系中加入 2N 的盐酸(2 ml)淬灭反应, 再搅拌 2 小时。用乙酸乙酯萃取反应液(80 ml×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠

干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得标题产物 5-(4-氟-苯基)-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **14a**(900 mg, 浅黄色固体), 产率 60%。
MS m/z (ESI): 235.3(M+1)。

[2-(4-氨基甲酰基-噻唑烷-3-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **14b** 的制备

将 N-叔丁氧基羰基-甘氨酸(0.75 g, 4.31 mmol)和 R-噻唑烷-4-羧酸酰胺(1.05 g, 4.31 mmol)溶于乙腈(75 ml)中, 冷却到 0°C, 搅拌下加入 1-羟基苯并三唑(1.74 g, 12.93 mmol), N-乙基-N'-(二甲氨基丙基)-碳二亚胺(1.65 g, 8.62 mmol), 三乙胺(1.8 ml, 12.93 mmol), 自然升至室温, 搅拌 3 小时。点板至原料完全消失后, 蒸除多余的乙腈, 用乙酸乙酯萃取反应液(100 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(25 ml×1)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 2-(4-氨基甲酰基-噻唑烷-3-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **14b**(1.15 g, 白色粉末), 产率 92.7%。

MS m/z (ESI): 290.1(M+1)。

[2-(4-氰基-噻唑烷-3-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **14c** 的制备

氮气氛围下, 在一个干燥的三口瓶中依次加入吡啶(20 ml), 2-(4-氨基甲酰基-噻唑烷-3-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯(1.15 g, 3.98 mmol), 咪唑(0.57 g, 8.36 mmol), 反应体系冷却到-35°C, 搅拌下滴加三氯氧磷(1.52 ml, 16.32 mmol), 并在该温度下继续反应 1 小时。随后自然升至室温, 蒸除多余的吡啶, 用乙酸乙酯萃取反应液(100 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(25 ml×1)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得标题产物[2-(4-氰基-噻唑烷-3-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **14c**(0.811 g, 白色粉末), 产率 75%。

MS m/z (ESI): 272.3(M+1)。

3-{2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基}-2-氰基-噻唑烷 **14d** 的制备

冰浴下, 将[2-(4-氰基-噻唑烷-3-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 **14c** (698 mg, 2.58 mmol)溶于二氯甲烷(20 ml)中, 加入三氟乙酸(5.93 ml, 77.4 mmol), 反应温度保持 0°C。至反应结束, 蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(15 ml), 依次加入三乙胺(1.04 ml, 7.5 mmol), 5-(4-氟-苯基)-5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **14a**(600 mg, 2.5 mmol)及三乙氧基硼氢化钠(2.38 g, 11.25 mmol), 室温反应。反应液减压浓缩, 加饱和碳酸钠溶液(20 ml), 然后用二氯甲烷(80 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 二氯甲

烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 3-{2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基}-2-氰基-噻唑烷 **14d**(80 mg, 浅黄色固体), 产率 19.6%。

MS m/z (ESI): 390.3(M+1)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.35(m, 2H), 6.89(m, 2H), 4.62(m, 1H), 4.39(m, 2H), 3.83(m, 1H), 3.39(m, 1H), 3.18(m, 3H), 3.10(m, 1H), 2.62(m, 2H), 2.06(m, 2H), 2.00~1.72(m, 5H)。

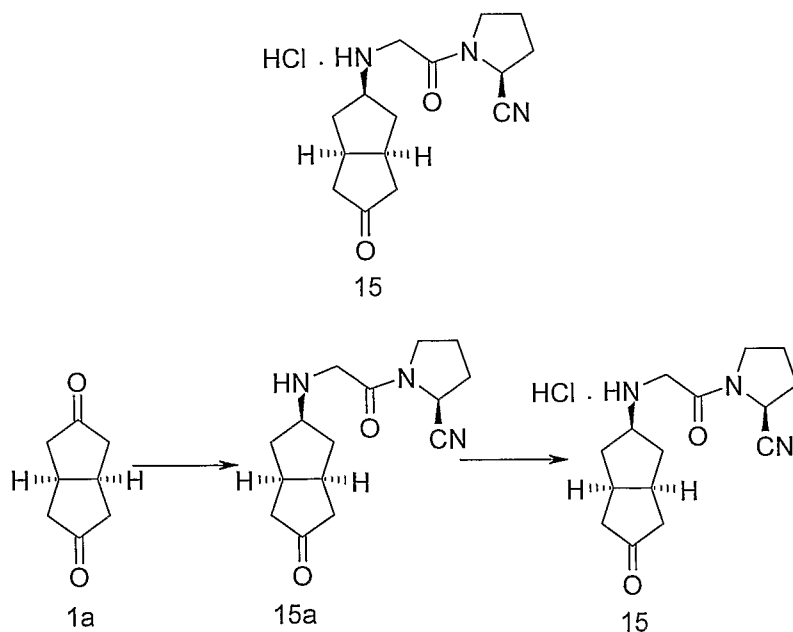
3-{2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基}-2-氰基-噻唑烷 盐酸盐 **14** 的制备

将 3-{2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基}-2-氰基-噻唑烷 **14b**(80 mg, 0.206 mmol)分散于乙醚(10 ml)中, 冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(2 ml), 旋干, 得标题产物 3-{2-[5-(4-氟-苯基)-5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基]-乙酰基}-2-氰基-噻唑烷盐酸盐 **14**(80 mg, 白色固体), 产率 91%。

MS m/z (ESI): 390.2(M+1)。

实施例 15

1-[2-(5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 盐酸盐 **15** 制备



1-[2-(5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **15a** 的制备

冰浴下, 将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯(1.83 g, 7.246 mmol)溶于二氯甲烷(40 ml)中, 加入三氟乙酸(16.65 ml, 217.4 mmol), 反应温度保持 0℃。至反应结束, 蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加

入甲醇(40 ml), 依次加入三乙胺(3.024 ml, 21.74 mmol), 四氢-并环戊二烯-2, 5-二酮 **1a**(1 g, 7.246 mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(6.142 g, 28.98 mmol), 室温下反应过夜。反应液减压浓缩, 加饱和碳酸钠溶液(10 ml), 然后用二氯甲烷(80 ml×3)萃取反应液, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 1-[2-(5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **15a**(100 mg, 白色固体), 产率 5%。

MS m/z (ESI): 276.6(M+1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.69(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.36(m, 1H), 3.16(m, 1H), 2.66(m, 2H), 2.44(m, 3H), 2.24~1.98(m, 8H), 1.25(m, 3H)。

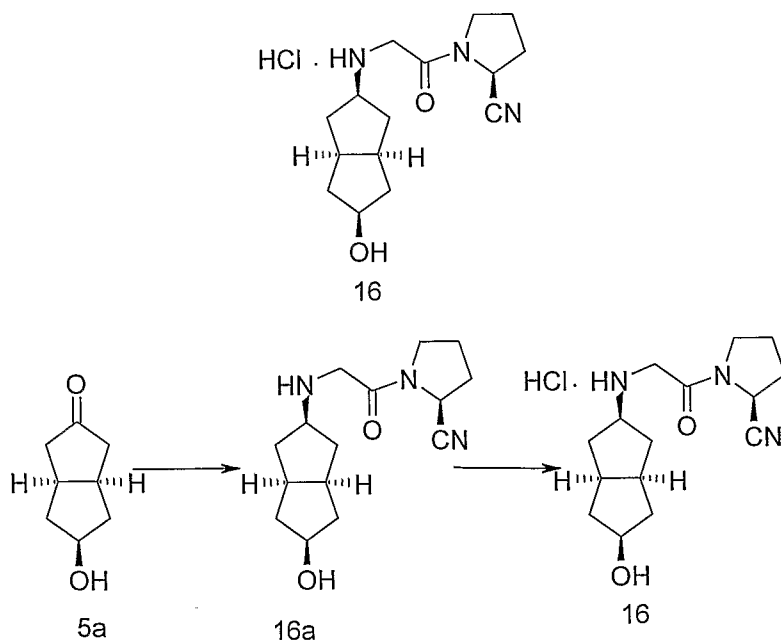
1-[2-(5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 盐酸盐 **15** 制备

将 1-[2-(5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **15a**(100 mg, 0.364 mmol)分散于乙醚(10 ml)中, 冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(2 ml), 沉淀物离心, 得标题产物 1-[2-(5-氧代-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 盐酸盐 **15**(80 mg, 白色固体), 产率 70.1%。

MS m/z (ESI): 276.2(M+1)。

实施例 16

1-[2-(5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 盐酸盐 **16** 制备



1-[2-(5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **16a** 的制备

冰浴下, 将[2-(2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯(903 mg,

3.571 mmol)溶于二氯甲烷(40 ml)中,加入三氟乙酸(8.2 ml, 107.14 mmol),反应温度保持 0℃。至反应结束,蒸去二氯甲烷和三氟乙酸。向上述蒸馏残渣中加入甲醇(50 ml),依次加入三乙胺(1.49 ml, 10.714 mmol), 5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **5a**(0.5 g, 3.571 mmol),最后加三乙酰氧基硼氢化钠(3.02 g, 14.285 mmol),室温下反应过夜。反应液减压浓缩饱和碳酸钠溶液(20 ml),然后用乙酸乙酯(80 ml×3)萃取反应液,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(15 ml×1)洗涤,乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用硅胶柱色谱法纯化所得残余物,得到标题产物 1-[2-(5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **16a**(200 mg, 白色固体),产率 20.4%。

MS m/z (ESI): 278.5(M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 4.49(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.36(m, 2H), 3.20(m, 1H), 3.07(s, 1H), 2.99(m, 1H), 2.77(m, 2H), 1.98(m, 5H), 1.79(m, 2H), 1.31(m, 3H), 1.05(m, 2H)。

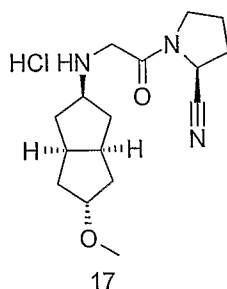
1-[2-(5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 盐酸盐 **16** 制备

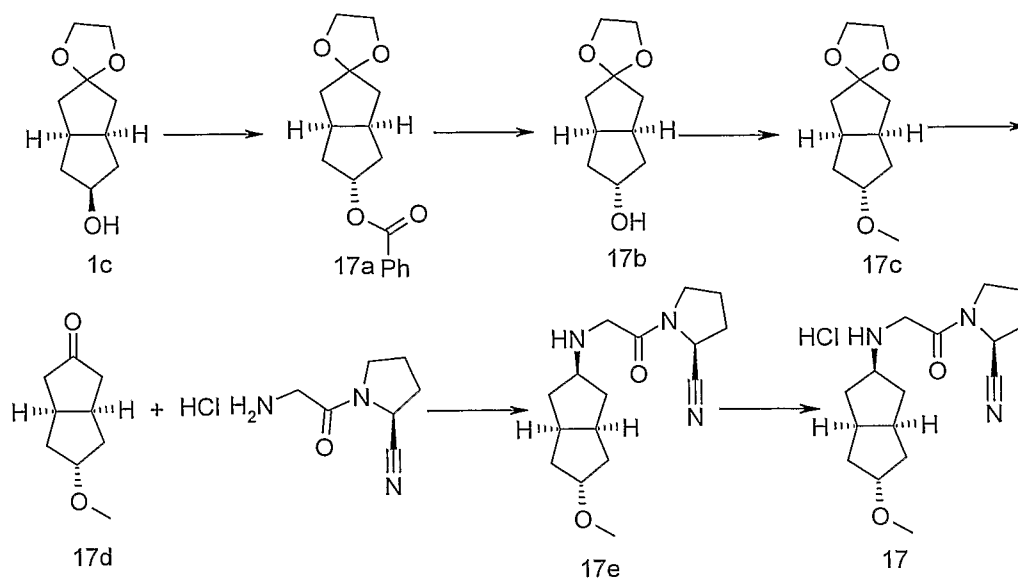
将 1-[2-(5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **16a** (192 mg, 0.686 mmol)分散于乙醚(10 ml)中,冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(3 ml),沉淀物离心,得标题产物 1-[2-(5-羟基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 盐酸盐 **16**(80 mg, 白色固体),产率 40%。

MS m/z (ESI): 278.2(M+1)。

实施例 17

1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **17** 的制备





7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-苯甲酸酯 **17a** 的制备

将 3-羟基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **1c** (3.68 g, 20 mmol) 与三苯基膦 (5.786 g, 22 mmol) 的乙醚 (50 ml) 溶液滴加到苯甲酸 (2.68 g, 22 mmol) 与偶氮二羧酸乙酯 (3.828 g, 22 mmol) 的乙醚 (4 ml) 溶液中。室温搅拌 14 小时后，蒸干溶剂，用硅胶柱色谱法得到标题产品 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-苯甲酸酯 **17a** (2.9g, 油状物) 产率 50%。

3-羟基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **17b** 的制备

将 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-苯甲酸酯 **17a** (2.9 g, 10.0 mmol)，氢氧化钾 (3.2 g, 57.0 mmol) 溶解于甲醇 (73 ml) 和水 (37 ml) 的混合溶剂中。在 40℃ 下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯 (50 ml × 4) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩滤液，蒸干得到标题产品 3-羟基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **17b** (1.7 g, 油状物)，产率 93%。

MS m/z (ESI): 185.5(M+1)。

3-甲氧基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **17c** 的制备

将 3-羟基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **17b** (0.86 g, 4.67 mmol) 溶解于四氢呋喃 (50 ml) 中，加入氢化钠 (0.45 g, 9.34 mmol)，室温下搅拌 1 小时后，加入碘甲烷 (1.162 ml, 18.69 mmol)，回流搅拌 2 小时，冷却，加入水 (10 ml) 淬灭反应。用乙酸乙酯 (50 ml × 4) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩滤液，蒸干得到标题产品 3-甲氧基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **17c**，直接用于下一步反应。

5-甲氧基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **17d** 的制备

将 3-甲氧基-7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷 **17c** (0.92 g, 4.67 mmol) 溶解于乙酸乙酯 (50 ml) 和水 (25 ml) 的混合液中，搅拌下加入乙二酸 (1.134 g, 9 mmol)，室

温下搅拌过夜。加入水(50 ml), 用乙酸乙酯萃取反应液(50 ml×3), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 蒸干溶剂得到标题产物 5-甲氧基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **17d**(0.65 g, 油状物), 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 157.3(M+1)。

1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **17e** 的制备

将 5-甲氧基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **17d**(308 mg, 2 mmol)溶解于四氢呋喃(50 ml)中, 加入 1-(2-氨基乙酰基)-2-氰基-吡咯烷盐酸盐(630 mg, 3.32 mmol), 反应 0.5 小时后加入 5g 硫酸钠, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.4 g, 6.6 mmol)。室温反应 3 小时后, 加入饱和碳酸钠溶液(20 ml), 用乙酸乙酯(50 ml×5)萃取, 用二氯甲烷(50 ml×10)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(50 ml)洗涤, 用无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化得到标题产品 1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **17e**(250 mg, 油状物), 产率 43%。

MS m/z (ESI): 320.3(M+1)。

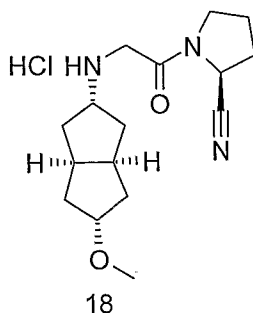
1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **17** 的制备

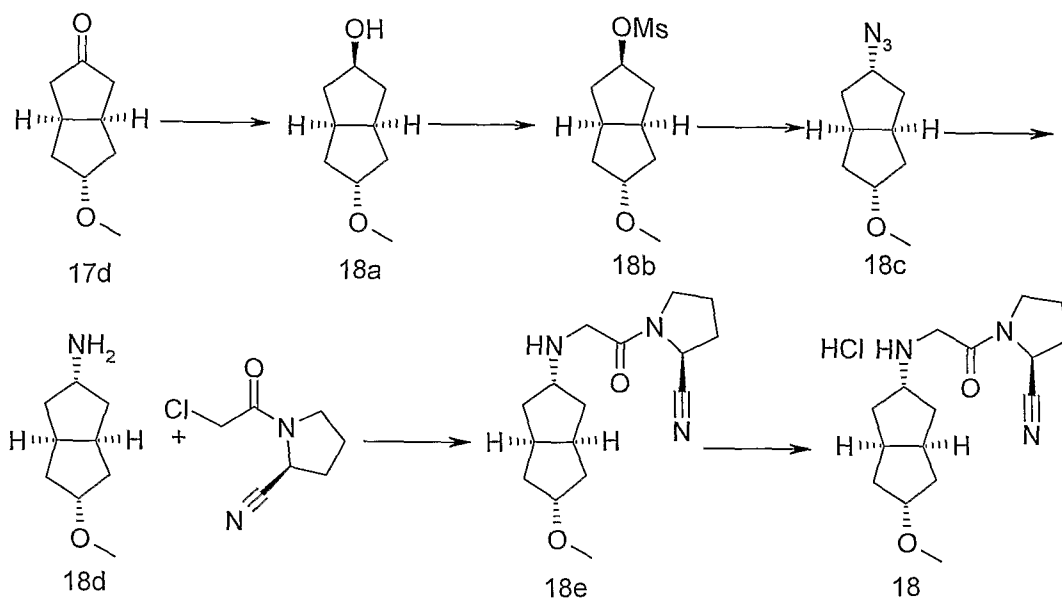
将 1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **17e** (250 mg, 0.313 mmol)分散于乙醚(10 ml)中, 冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(2 ml), 沉淀物离心, 得标题产物 1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **17**(250 mg, 白色粉末), 产率 76.3%。

MS m/z (ESI): 292.6(M+1)。

实施例 18

1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **18** 的制备





5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-醇 **18a** 的制备

将 5-甲氧基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **17d** (2.5 g, 7.12 mmol) 溶解于甲醇(50 ml)中, 冰浴下加入硼氢化钠(0.537 g, 14.2 mmol), 搅拌 30 分钟后加入水(10 ml)及少量丙酮(2 ml)淬灭反应, 减压蒸溶剂甲醇, 用乙酸乙酯(50 ml $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 蒸干得到标题产物 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-醇 **18a**(1.46 g, 油状物), 直接用于下一步反应。

5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-甲磺酰基 **18b** 的制备

将 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-醇 **18a**(1.47 g, 7.0 mmol) 溶解于二氯甲烷(50 ml)中, 加入三乙胺(1.95 ml, 14.0 mmol), 冰浴下加入甲磺酰氯(0.7 ml, 9.1 mmol), 搅拌过夜。加入水(50 ml), 用二氯甲烷(50 ml $\times$ 4)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-甲磺酰基 **18b**(1.13 g, 油状物), 产率 69.0%。

5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基叠氮基 **18c** 的制备

在氩气氛下, 将 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-甲磺酰基 **18b**(1.13 g, 4.82 mmol), 叠氮化钠(0.313 g, 4.82 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(50 ml)中, 在 65 $^{\circ}$ C 下搅拌过夜, 冷却, 蒸干溶剂, 加入水(50 ml), 用乙酸乙酯(50 ml $\times$ 4)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基叠氮基 **18c**(500 mg, 油状物), 产率 57%。

5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基 **18d** 的制备

将 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基叠氮基 **18c**(0.15 g, 0.83 mmol)溶解于甲醇(15 ml)中, 加入钯碳(0.05g)和氯仿(0.1 ml)。在 0.3MPa 氢气下氢化, 室温反应 3 小时, 过滤。用甲醇(10 ml×5)洗涤钯碳, 蒸干滤液, 得到产物 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基 **18d**(0.16g), 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 156.5(M+1)。

1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **18e** 的制备

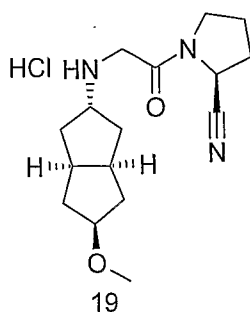
将 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基 **18d**(0.16 g, 0.83 mmol), 1-(2-氯-乙酰基)-2-氰基-吡咯烷 (143 mg, 0.83 mmol)[J. Med. Chem. 2002 45(12), 2362-2365], 碳酸钾(0.230 g, 1.66 mmol)和催化量碘化钾溶解于乙腈(100 ml)中, 室温下搅拌过夜, 加入水(20 ml), 加入 1N 氢氧化钠溶液调节 PH 大于 10, 用乙酸乙酯(50 ml×8)萃取, 并保持水相 PH 大于 10, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(50 ml)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物 1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **18e**(0.142 g, 油状物), 直接用于下一步反应。

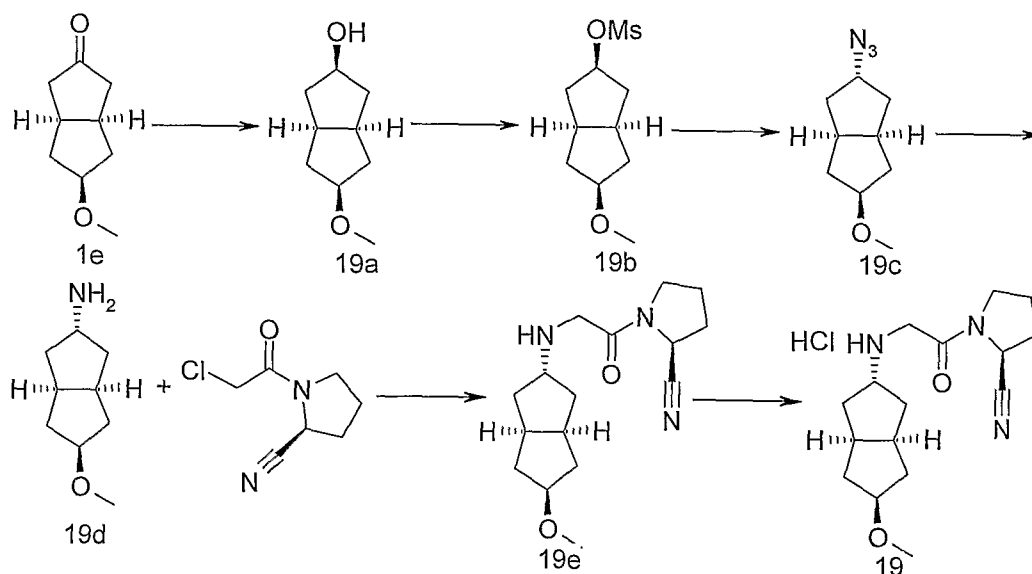
MS m/z (ESI): 292.6(M+1)。

1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **18** 制备

将 1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **18e** (142 mg, 0.487 mmol)分散于乙醚(10 ml)中, 冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(2 ml), 沉淀物离心, 得标题产物 1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **18**(142 mg, 白色粉末), 产率 89%。

实施例 19

1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **19** 的制备



5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-醇 **19a** 的制备

将 5-甲氧基-六氢-并环戊二烯-2-酮 **1e** (2.5 g, 7.12 mmol) 溶解于甲醇 (50 ml) 中, 冰浴下加入硼氢化钠 (0.537 g, 14.2 mmol), 搅拌 30 分钟后加入水 (10 ml) 及少量丙酮 (2 ml) 淬灭反应, 减压蒸溶剂甲醇, 用乙酸乙酯 (50 ml $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 蒸干得到标题产物 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-醇 **19a** (1.46 g, 油状物), 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 157.3 (M+1)。

5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-甲磺酸酯 **19b** 的制备

将 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-醇 **19a** (1.46 g, 7.12 mmol) 溶解于二氯甲烷 (50 ml) 中, 加入三乙胺 (1.98 ml, 14.2 mmol), 冰浴下加入甲磺酰氯 (0.66 ml, 8.54 mmol), 搅拌过夜。加入水 (50 ml), 用二氯甲烷 (50 ml $\times$ 4) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-甲磺酸酯 **19b** (1.47 g, 油状物), 产率 88.1%。

5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基叠氮基 **19c** 的制备

在氩气氛下, 将 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-甲磺酸酯 **19b** (1.47 g, 6.27 mmol), 叠氮化钠 (0.408 g, 6.27 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 ml) 中, 在 65°C 下搅拌过夜, 冷却, 蒸干溶剂, 加入水 (50 ml), 用乙酸乙酯 (50 ml $\times$ 4) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基叠氮基 **19c** (540 mg, 油状物), 产率 48%。

5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨 **19d** 的制备

将 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基叠氮基 **19c**(0.52 g, 2.87 mmol)溶解于甲醇(20 ml)中, 加入钯碳(0.25g)。在 0.3MPa 氢气下氢化, 室温反应 3 小时, 过滤。用甲醇(10 ml×5)洗涤钯碳, 蒸干滤液, 得到产物 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨 **19d**(0.42g), 产率 92.2%。

MS m/z (ESI): 156.5(M+1)。

1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **19e** 的制备
将 5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨 **19d**(0.42 g, 1.3 mmol), 1-(2-氯-乙酰基)-2-氰基-吡咯烷(334 mg, 1.9 mmol) [J. Med. Chem. 2002 45(12), 2362-2365], 碳酸钾(0.719 g, 5.2 mmol)和碘化钾(100 mg, 0.6 mmol)溶解于二氯甲烷(20 ml)中, 室温下搅拌过夜, 加入水(20 ml), 加入 1N 氢氧化钠溶液调节 PH 大于 10, 用乙酸乙酯(50 ml×8)萃取, 并保持水相 PH 大于 10, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(50 ml)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物 1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **19e**(0.2 g, 油状物), 产率 35%。

MS m/z (ESI): 292.6(M+1)。

1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **19** 的制备

将 1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷 **19e** (200 mg, 0.687 mmol)分散于乙醚(10 ml)中, 冰浴下加入 0.5N 的盐酸乙醚溶液(2 ml), 沉淀物离心, 得标题产物 1-[2-(5-甲氧基-八氢-并环戊二烯-2-基氨基)-乙酰基]-2-氰基-吡咯烷盐酸盐 **19**(180 mg, 白色粉末), 产率 80%。

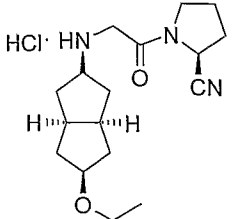
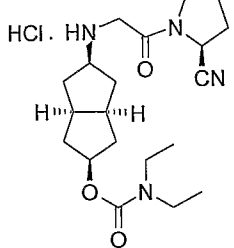
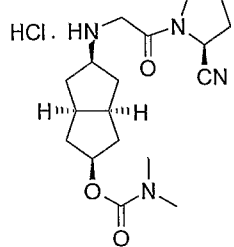
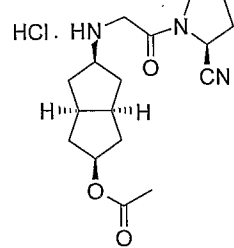
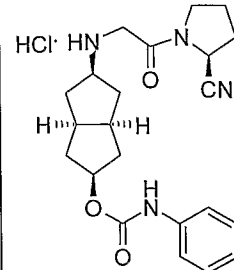
测试例:

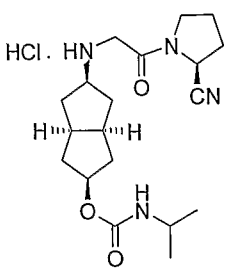
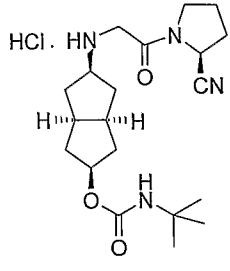
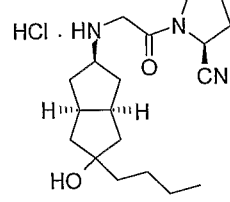
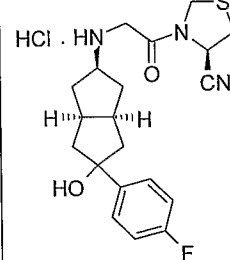
DPP IV 抑制活性的测定

针对靶点 DPP IV, 检测方式为化学发光法(Luminescent assay), 使用 Promega 公司的 DPP IV-Glo™ Protease Assay Kit (cat. G8350)以及 Calbiochem 公司的 Dipeptidylpeptidase IV, Human Placenta (cat. 317630)。按照试剂盒的使用手册对实验中的各试剂的用量, 相应的 DPPIV 酶用量, 以及化学发光的检测方法进行了考察。

本发明分 2 次平行实验对待测样品的 IC₅₀ 进行考察, 测得化合物的 DPP IV 的抑制率见表 1。

表 1 DPPIV 抑制化合物筛选结果

实施例	结构	IC ₅₀ (μ M)
2		0.1269
3		0.0405
4		0.0613
5		0.0322
6		0.1211

7		0.2036
8		0.3257
10		0.0183
14		>2

DPPIV 抑制剂降血糖作用的初步评价

观察实施例 15 及实施例 16 对正常 ICR 小鼠糖耐量的影响, 初步评价其在体内的降血糖作用。

受试药物:

配制方法: 准确称取药物, 加入双蒸水溶解, 充分混匀, 配成 0.5mg/ml 的混悬液, 然后稀释成 0.15、0.05、及 0.015mg/ml 的透明溶液。

给药剂量: 口服给药: 0.3、1、3、10mg/kg, 容积 20ml/kg。

阳性对照:

名 称: LAF-237

配制方法: 准确称取药物, 加入双蒸水溶解, 充分混匀, 配成 0.5mg/ml 的混悬液, 然后稀释成 0.15、0.05、及 0.015mg/ml 的无色透明溶

液，口服给药，剂量 0.3、1、3、10mg/kg，容积 20mg/kg。

血清葡萄糖测定方法：

采用葡萄糖试剂盒测定血清中的葡萄糖含量，取 250 μ l 酶工作液，加入 5 μ l 血清，同时设立空白管（加入 5 μ l 双蒸水）及标准管（加入 5 μ l 葡萄糖标液），混匀，37°C 水浴 20 分钟，以空白管调零，OD505nm 处比色测定。

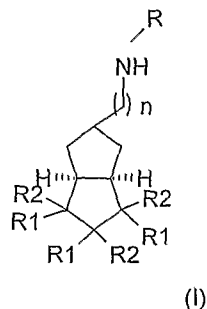
$$\text{血清葡萄糖含量 BG (mmol/l)} = \text{OD}_{\text{样品管}} / \text{OD}_{\text{标准管}} \times 5.55$$

结论：

实施例 15 和实施例 16 在体内均具有较好的 DPPIV 抑制剂活性，其中实施例 16 的活性略强于 LAF-237。

权 利 要 求

1. 一种由通式(I)表示的化合物或其盐:



其中:

R 选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、胺酰烷基、酰胺烷基、杂环胺酰烷基或氨烷基, 其中所述杂环为五元杂环或六元杂环, 且该杂环进一步被一个或多个选自下列的取代基取代: 烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素取代;

R_1 和 R_2 各自分别选自氢原子、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rR_6$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_6C(O)R_5$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NC(O)NR_4R_5$ 或 $-NR_4R_5$, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

其中 R_1 和 R_2 可以形成一个 3~8 元环, 其中 3~8 元杂环内进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代;

R_4 和 R_5 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

同时 R_4 和 R_5 与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基, 其中 5~8 元杂环内进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸

酯、卤素或-NR₄R₅的取代基所取代；

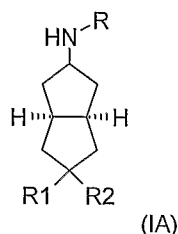
R₆选自氢原子或烷基；

n 是 0~4；

r 是 1~6；

m 是 0~6。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中包括下述通式(IA)表示的化合物或其盐：



其中：

R 选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、胺酰烷基、酰胺烷基、杂环胺酰烷基或氨基烷基，其中所述杂环为五元杂环或六元杂环，且该杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨基烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素的取代基所取代；

R₁ 和 R₂ 各自分别选自氢原子、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-OR₄、-(CH₂CH₂O)_rR₆、-(CH₂)_mC(O)OR₄、-(CH₂)_mC(O)NR₄R₅、-(CH₂)_mOC(O)NR₄R₅、-C(O)R₄、-NR₆C(O)R₅、-NR₄C(O)OR₅、-OC(O)OR₄、-OC(O)NR₄R₅、-NC(O)NR₄R₅ 或-NR₄R₅，其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

其中 R₁ 和 R₂ 形成一个 3~8 元环，其中 3~8 元杂环内进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨基烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或-NR₄R₅ 的取代基所取代；

R₄ 和 R₅ 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

同时 R_4 和 R_5 与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基, 其中 5~8 元杂环内进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代;

R_6 选自氢原子或烷基;

r 是 1~6;

m 是 0~6。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中

R 为杂环胺酰烷基, 所述杂环为五元杂环或六元杂环, 且该杂环被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素的取代基所取代;

R_1 是氢原子或羟基, R_2 是氢原子、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rR_6$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_6C(O)R_5$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NC(O)NR_4R_5$ 或 $-NR_4R_5$, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯的取代基所取代;

R_4 和 R_5 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

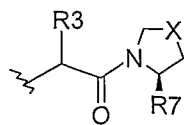
同时 R_4 和 R_5 与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基, 其中 5~8 元杂环内进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代;

R_6 选自氢原子或烷基;

r 是 1~6;

m 是 0~6。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中 R 为



其中, R_3 选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

R_7 选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素;

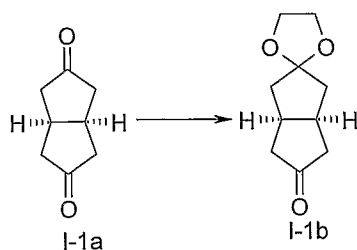
X 为碳、硫或氧原子。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中 n 是 0。

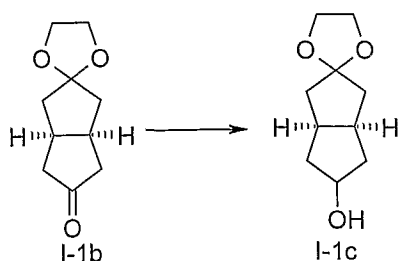
6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中通式(I)以药学上可接受的游离态或者酸加成盐的形式存在, 所述盐包括选自下列酸的盐: 盐酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、乙酸或三氟甲酸。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物或其盐, 其中所述的酸为盐酸或三氟甲酸。

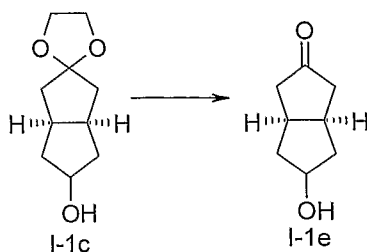
8. 一种权利要求 1 所述的通式 (I) 化合物的制备方法, 包括:



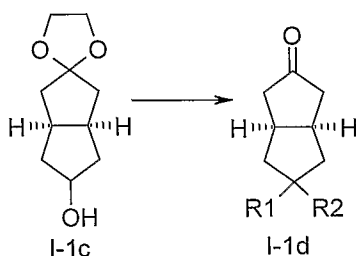
原料双环辛烷二酮化合物(I-1a) 在苯溶剂中与乙二醇及催化量的对甲苯磺酸加热回流得到经保护的 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮(I-1b);



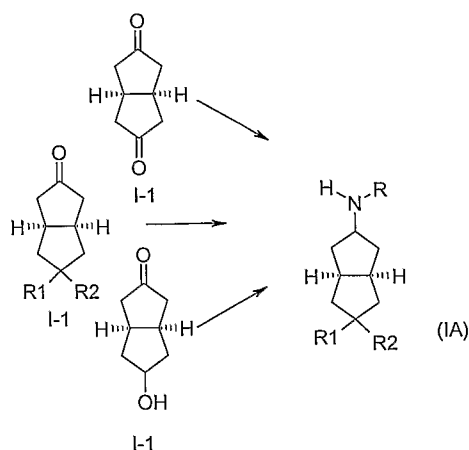
得到的 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮(I-1b)在室温条件下经硼氢化钠还原生成 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c);



将所述的 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c)在乙酸乙酯及水的混合溶剂中与乙二酸反应脱去保护, 得到 5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮(I-1e);



或者将所述的 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c)与不同的异氰酸酯与三甲基氯硅烷在室温条件下反应或在乙醚溶剂中与不同的格氏试剂反应再经 2N 的盐酸酸化后得到通式(I-1d)的化合物;



将所述的通式(I-1a)化合物或者通式(I-1d)化合物或通式(I-1e)化合物各自分别在甲醇溶液中与等当量的不同胺, 在三乙氧基硼氢化钠及三乙胺存在下室温反应得到通式(IA)化合物; 其中

R 选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、胺酰烷基、酰胺烷基、杂环胺酰烷基或氨基烷基, 其中所述杂环为五元杂环或六元杂环, 且该杂环进一步被

一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素的取代基所取代；

R_1 和 R_2 各自分别选自氢原子、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rR_6$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_6C(O)R_5$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NC(O)NR_4R_5$ 或 $-NR_4R_5$ ，其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

其中 R_1 和 R_2 可以形成一个 3~8 元环，其中 3~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 所取代；

R_4 和 R_5 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

同时 R_4 和 R_5 可以与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基，其中 5~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 的取代基所取代；

R_6 选自氢原子或烷基；

r 是 1~6；

m 是 0~6。

9. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其中

R 为杂环胺酰烷基，所述杂环为五元杂环或六元杂环，且该杂环被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素的取代基所取代；

R_1 是氢原子或羟基， R_2 是氢原子、羟基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rR_6$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$ 、

$-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$ 、 $-\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{NC}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 或 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ ，其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯的取代基所取代；

R_4 和 R_5 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基可以进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

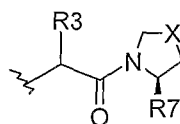
同时 R_4 和 R_5 可以与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基，其中 5~8 元杂环内可以进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 的取代基所取代；

R_6 选自氢原子或烷基；

r 是 1~6；

m 是 0~6。

10. 根据权利要求 8 所述的方法，其中 R 为



其中， R_3 选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R_7 选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素；

X 为碳、硫或氧原子。

11. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其中还包括将得到的通式(IA)化合物经纯化后直接在酸的乙醚溶液冰浴反应得到其酸加成盐产物。

12. 根据权利要求 8 所述的制备方法, 其中还包括将得到的通式(IA)化合物与二碳酸二叔丁酯保护 N 经硅胶柱色谱法纯化后再在酸的乙醚溶液中冰浴反应得到其酸加成盐产物。

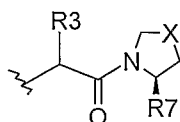
13. 根据权利要求 11 或 12 所述的制备方法, 其中所述的酸为盐酸、甲磺酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、乙酸或三氟甲酸。

14. 根据权利要求 11 或 12 所述的制备方法, 其中所述的酸为盐酸或三氟甲酸。

15. 根据权利要求 8 所述的制备方法, 其中通式(I-1a)化合物或通式(I-1d)化合物及通式(I-1e)化合物各自分别与等当量的 RNH_2 在甲醇溶液中, 在三乙氧基硼氢化钠及三乙胺存在下室温反应得到通式(IA)化合物, 其中

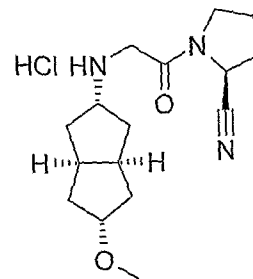
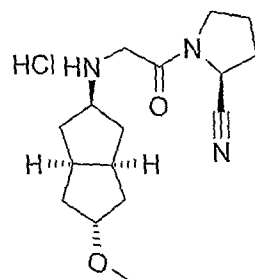
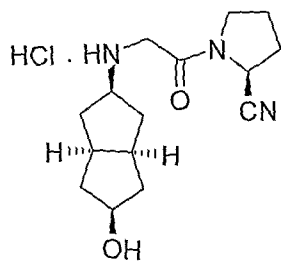
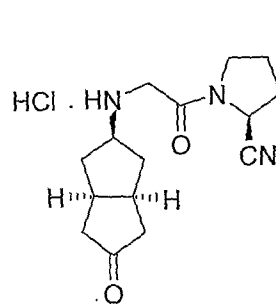
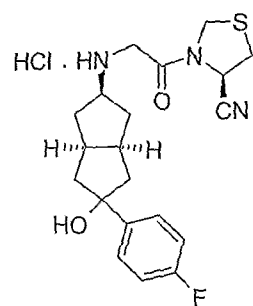
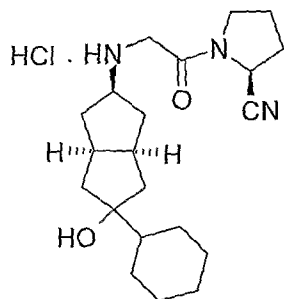
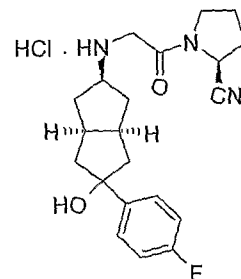
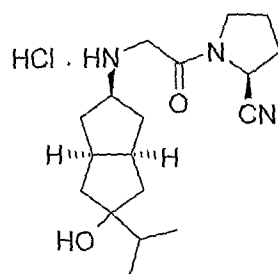
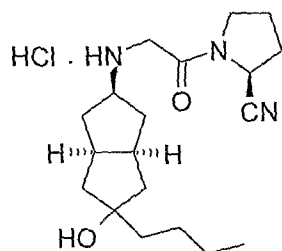
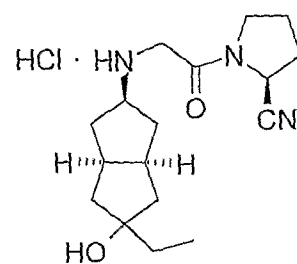
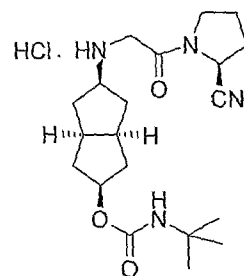
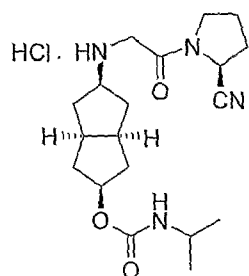
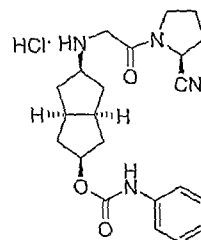
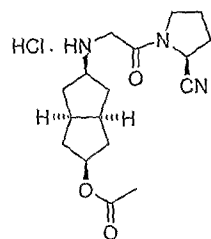
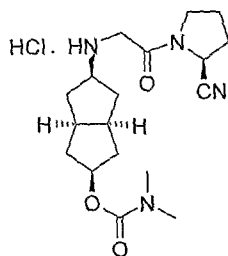
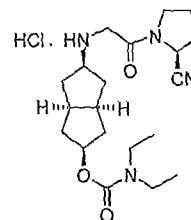
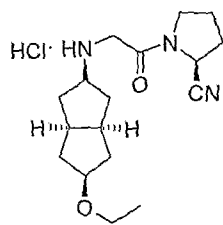
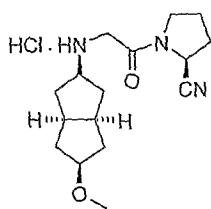
R 选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、胺酰烷基、酰胺烷基、杂环胺酰烷基或氨基, 其中所述杂环为五元杂环或六元杂环, 且该杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素的取代基取代。

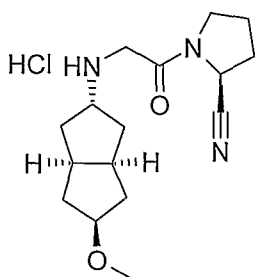
16. 根据权利要求 15 所述的制备方法, 其中 R 为



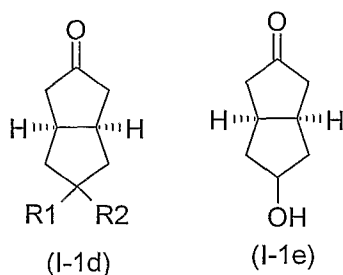
其中, R_3 选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代; R_7 选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯或卤素;
X 为碳、硫或氧原子。

17. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中包括:





18. 一种如下列通式(I-1d)或者(I-1e)所示的化合物, 其作为权利要求 1 通式(I)化合物合成的中间体:



其中:

R₁ 和 R₂ 各自分别选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-OR₄、-(CH₂CH₂O)_rR₆、-(CH₂)_mC(O)OR₄、-(CH₂)_mC(O)NR₄R₅、-(CH₂)_mOC(O)NR₄R₅、-C(O)R₄、-NR₄C(O)R₅、-NR₄C(O)OR₅、-OC(O)OR₄、-OC(O)NR₄R₅、-NC(O)NR₄R₅ 或-NR₄R₅, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯的取代基所取代;

R₄ 和 R₅ 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

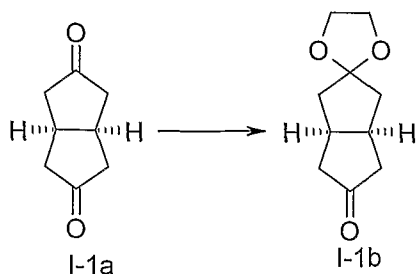
同时 R₄ 和 R₅ 与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基, 其中 5~8 元杂环内进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或-NR₄R₅ 的取代基所取代;

R₆ 选自氢原子或烷基;

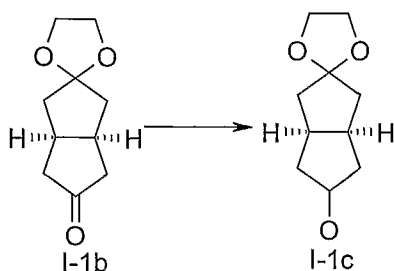
r 是 1~6;

m 是 0~6。

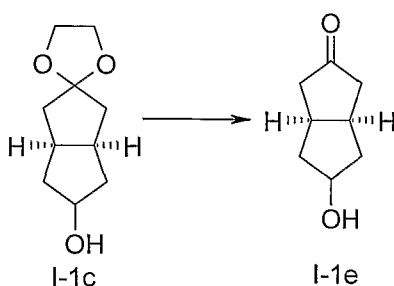
19. 一种制备如权利要求 18 所述的通式(I-1d)或者通式(I-1e)化合物的方法, 包括以下步骤:



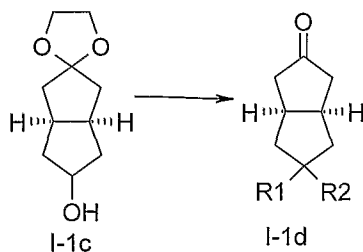
原料双环辛烷二酮化合物(I-1a) 在苯溶剂中与乙二醇及催化量的对甲苯磺酸加热回流得到经保护的 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮(I-1b);



得到的 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷-3-酮(I-1b)在室温条件下经硼氢化钠还原生成 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c);



将所述的 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c)在乙酸乙酯及水的混合溶剂中与乙二酸反应脱去保护, 得到 5-羟基-六氢-并环戊二烯-2-酮(I-1e);



或者将所述的 3-羟基 7,7-(亚乙基缩醛)二环[3.3.0]辛烷(I-1c)与不同的异氰酸酯与三甲基氯硅烷在室温条件下反应或乙醚溶剂中与不同的格氏试剂反应再经

2N 的盐酸酸化后得到通式(I-1d)的化合物, 其中

R_1 和 R_2 各自分别选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-(CH_2CH_2O)_rR_6$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_6C(O)R_5$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)OR_4$ 、 $-OC(O)NR_4R_5$ 、 $-NC(O)NR_4R_5$ 或 $-NR_4R_5$, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、烷氧基、芳氧基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯的取代基所取代;

R_4 和 R_5 分别选自氢原子、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、胺烷基、羟烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、三氟甲基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

同时 R_4 和 R_5 与 N 原子一起形成一个 3~8 元的杂环基, 其中 5~8 元杂环内进一步含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环进一步被一个或多个选自烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷氨基、酰胺基、胺酰基、氰基、烷氧基、芳氧基、氨烷基、羟烷基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、卤素或 $-NR_4R_5$ 所取代;

R_6 选自氢原子或烷基;

r 是 1~6;

m 是 0~6。

20. 一种药物组合物, 其含有治疗有效剂量的根据权利要求 1-7、17 中任一项所述的化合物或其盐和药学上可接受的载体。

21. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐在制备二肽基肽酶(DPPIV)抑制剂药物中的用途。

22. 根据权利要求 20 所述的药物组合物在制备二肽基肽酶(DPPIV)抑制剂药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/001008

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁸ C07C, C07D, A61K, A61P

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

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

WPI, EPODOC, PAJ, CPRS, CNKI: bicyclooctane, cyclopentadienyl, ethylamine, diabetes, DPPIV

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Sundby, Eirik, et al. "2,2-Dimethyl-1,3-propanediol as protective group promotes microbial hydroxylation of cis-bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione", Biotechnology Letters (1998), 20(4), 337-340, compound 7	18
A	CN1639159A (ARANYL P) 13.Jul 2005 (13.07.2005) the whole document	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25.May 2007(25.05.2007)

Date of mailing of the international search report

30.AUG 2007 (30.08.2007)

Name and mailing address of the ISA/CN

The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088

Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Lvqing

Telephone No. (86-10)62085607

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/001008

Continuation of: CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D207/16(2006.01)i

C07D275/03(2006.01)i

A61K31/426(2006.01)i

A61P3/10(2006.01)i

C07C49/345(2006.01)n

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2007/001008

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1639159A	13.07.2005	WO03074500A2	12.09.2003
		AU2003209514A1	16.09.2003
		HU0200849A1	30.08.2004
		EP1487807A2	22.12.2004
		KR20040091102A	27.10.2004
		BRPI0307960A	15.02.2005
		NO20044221A	06.12.2004
		US2005130981A1	16.06.2005
		TW200303860A	16.09.2003
		ZA200406467A	31.08.2005
		JP2005529078T	29.09.2005
		INKOLNP200401079E	27.01.2006

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2007/001008

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC⁸ C07C, C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, PAJ, CPRS, CNKI: 双环辛烷, 并环戊二烯, 乙基氨基, 糖尿病, DPPIV

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	Sundby, Eirik,等 “ 2,2-Dimethyl-1,3-propanediol as protective group promotes microbial hydroxylation of cis-bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione”, Biotechnology Letters (1998), 20(4), 337-340, 化合物 7	18
A	CN1639159A (赛诺菲-安万特公司) 13.7 月 2005 (13.07.2005) 全文	1-22

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

25.5 月 2007 (25.05.2007)

国际检索报告邮寄日期

30.8 月 2007 (30.08.2007)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

吕青

电话号码: (86-10) 62085607

续: 主题的分类:

C07D207/16(2006.01)i

C07D275/03(2006.01)i

A61K31/426(2006.01)i

A61P3/10(2006.01)i

C07C49/345(2006.01)n

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2007/001008

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1639159A	13.07.2005	WO03074500A2	12.09.2003
		AU2003209514A1	16.09.2003
		HU0200849A1	30.08.2004
		EP1487807A2	22.12.2004
		KR20040091102A	27.10.2004
		BRPI0307960A	15.02.2005
		NO20044221A	06.12.2004
		US2005130981A1	16.06.2005
		TW200303860A	16.09.2003
		ZA200406467A	31.08.2005
		JP2005529078T	29.09.2005
		INKOLNP200401079E	27.01.2006