

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01818732.3

C07D 207/16 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007年2月7日

[11] 授权公告号 CN 1298703C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

[22] 申请日 2001.11.9 [21] 申请号 01818732.3

[30] 优先权

[32] 2000.11.10 [33] JP [31] 344036/00

[32] 2001.7.16 [33] JP [31] 215766/01

[86] 国际申请 PCT/JP2001/009818 2001.11.9

[87] 国际公布 WO2002/038541 日 2002.5.16

[85] 进入国家阶段日期 2003.5.12

[73] 专利权人 大正制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 福岛浩 平馆彰 高桥正人
龟尾一弥

[56] 参考文献

W00034241A1 2000.6.15

W09515309A1 1995.6.8

CN1236361A 1999.11.24

审查员 田 芳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘元金 孟凡宏

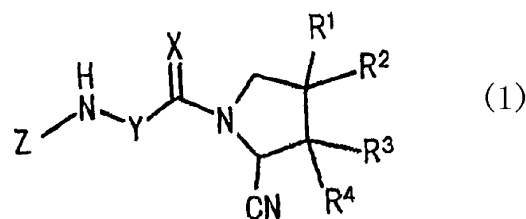
权利要求书 2 页 说明书 63 页

[54] 发明名称

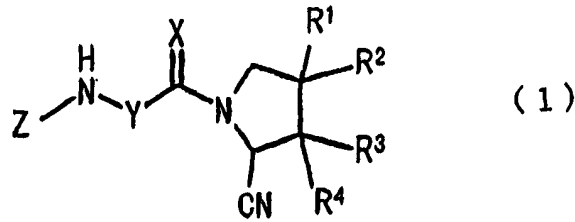
氰基吡咯烷衍生物

[57] 摘要

式(1)表示的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐, 式中, R¹表示卤素原子、羟基或其他基团, R²表示氢原子、卤素原子或其他基团, 或者 R¹和 R²连在一起, 形成酮基、羟基亚氨基或其他基团, R³和 R⁴分别表示氢原子、卤素原子或其他基团, 或者 R³和 R⁴连在一起, 形成酮基、羟基亚氨基或其他基团, X表示氧原子或硫原子, Y表示式 -CR⁵R⁶- (式中, R⁵和 R⁶相同或不同, 表示氢原子、卤素原子或其他基团)、或者式 -CR⁷R⁸-CR⁹R¹⁰- (式中, R⁷、R⁸、R⁹和 R¹⁰相同或不同, 表示氢原子、卤素原子或其他基团, 或者 R⁷和 R⁹与相邻的碳原子连在一起, 形成碳原子数 3~8 的环烷基或其他基团), Z表示氢原子或者碳原子数 1~10 的烷基或其他基团, 或者 Y和 Z与相邻的氮原子连在一起, 形成碳原子数 2~10 的环状氨基或其他基团。



1. 式(1)表示的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐,



式中, R^1 表示氟原子, R^2 表示氢原子或卤素原子,

R^3 和 R^4 分别表示氢原子、卤素原子或羟基,

X 表示氧原子,

Y 是 $-\text{CH}_2-$,

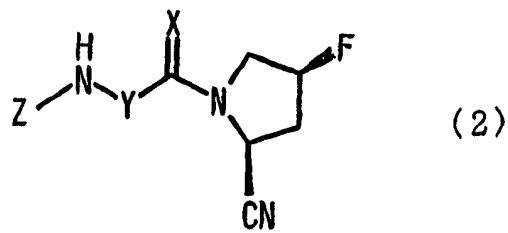
Z 表示任选被至少一个选自羟基、碳原子数 1~5 的羟基烷基、可以被至少一个碳原子数 1~5 的烷氧基取代的苯基、 $-\text{NHR}^{11}$ 、以及 $-\text{OR}^{14}$ 中的基团取代的碳原子数 1~10 的直链、支链或环状烷基, 其中 R^{11} 表示可以被至少一个选自氰基、硝基、卤素原子和氨基羰基的基团取代的吡啶基, R^{14} 表示碳原子数 1~5 的链状烷基或苯甲基,

或者 Y 和 Z 及与其相连的氮原子一起, 形成任选被至少一个选自羟基、碳原子数 1~5 的链状烷基和 $-\text{OR}^{15}$ 中的基团取代的四氢异喹啉基或吡咯烷基, 其中 R^{15} 表示碳原子数 1~5 的链状烷基或氨基羰基甲基。

2. 如权利要求 1 所述的式(1)的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐, 其中 R^2 为氢原子。

3. 如权利要求 1 所述的式(1)的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐, 其中 R^2 、 R^3 和 R^4 为氢原子。

4. 如权利要求 1 所述的式(1)的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐, 其是式(2)表示的化合物:



式中，X表示氧原子，

Y是 $-\text{CH}_2-$ ，和

Z表示任选被至少一个选自羟基、碳原子数1~5的羟基烷基、可以被至少一个碳原子数1~5的烷氧基取代的苯基、 $-\text{NHR}^{11}$ 、以及 $-\text{OR}^{14}$ 中的基团取代的碳原子数1~10的直链、支链或环状烷基，其中 R^{11} 表示可以被至少一个选自氟基、硝基、卤素原子和氨基羰基的基团取代的吡啶基， R^{14} 表示碳原子数1~5的链状烷基或苯甲基，

或者Y和Z及与其相连的氮原子一起，形成任选被至少一个选自羟基、碳原子数1~5的链状烷基和 $-\text{OR}^{15}$ 中的基团取代的四氢异喹啉基或吡咯烷基，其中 R^{15} 表示碳原子数1~5的链状烷基或氨基羰基甲基。

5. 如权利要求1所述的氟基吡咯烷衍生物或其可药用盐，其中Z为任选被至少一个选自羟基和碳原子数1~5的羟基烷基中的基团取代的碳原子数4~10的支链状或环状烷基。

6. 如权利要求4所述的氟基吡咯烷衍生物或其可药用盐，其中Z为任选被至少一个选自羟基和碳原子数1~5的羟基烷基中的基团取代的碳原子数4~10的支链状或环状烷基。

7. 如权利要求1所述的氟基吡咯烷衍生物或其可药用盐，其中Z为叔丁基、(1-羟基)环戊基或(2-羟基-1,1-二甲基)乙基。

8. 如权利要求4所述的氟基吡咯烷衍生物或其可药用盐，其中Z为叔丁基、(1-羟基)环戊基或(2-羟基-1,1-二甲基)乙基。

9. 一种药物制剂，含有权利要求1~8中任意一项所述的氟基吡咯烷衍生物或其可药用盐作为有效成分。

氨基吡咯烷衍生物

技术领域

本发明涉及新型氨基吡咯烷衍生物。

背景技术

二肽基肽酶 IV (DPPIV) 是一种由 N 末端起第 2 位具有脯氨酸或丙氨酸的肽链水解二肽的丝氨酸蛋白酶。DPPIV 分布在肾脏、肝脏等广泛的组织、血浆中, 参与各种生理活性肽的代谢。

最近, 已经明确 DPPIV 在胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的代谢中发挥作用。即, DPPIV 通过水解 GLP-1 的 N 末端 His-Ala 的二肽, 使 GLP-1 失活, 同时其失活体作为 GLP-1 受体的拮抗剂作用。

作为 GLP-1 的生理作用, 已知促进由胰脏分泌胰岛素的作用、延长胃排空时间的作用、抑制摄食的作用。因此, 抑制 DPPIV 可以提高 GLP-1 的作用, 使胰岛素作用亢进, 改善糖代谢, 期待对于治疗 2 型糖尿病有用。

另外, 已知 DPPIV 还参与神经肽---神经肽 Y 的代谢、免疫活性细胞---T 细胞的活化、癌细胞向内皮的粘连、HIV 病毒向淋巴细胞的侵入。因此, 认为抑制 DPPIV 对于治疗免疫疾病等有用。

另外, 在干癣、类风湿性关节炎以及扁平苔癣患者的皮肤的成纤维细胞中, 发现 DPPIV 高水平表达, 并在良性前列腺肥大患者中, 发现 DPPIV 活性高。因此, 期待抑制 DPPIV 对于皮肤病以及良性前列腺肥大也有效。

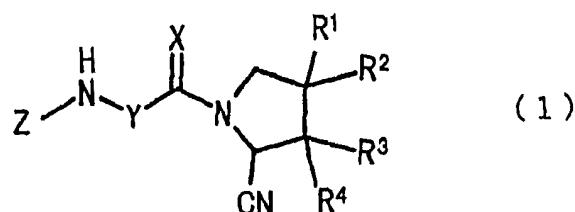
迄今为止, 作为抑制 DPPIV 的化合物, 已知吡咯烷的 2 位被磷取代的化合物 (J. Med. Chem. 37, 3969-3976, 1994)、被硼取代的化合物 (Biochemistry 32, 8723-8731, 1993) 等。另外, 还已知吡咯烷的 2 位被氨基取代的化合物 (Arch. Biochem. biophys. 323, 148-152, 1995; Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 1163-1166, 1996; Biochemistry 38, 11597-11603, 1999) 等, 但是没有属于 2-氨基吡咯烷衍生物且 3 位或 4 位具有取代基的抑制剂的报道。

本发明的目的在于提供一种具有优良 DPPIV 抑制活性的新型氨基吡咯烷衍生物。

发明公开

本发明人为了实现上述目的反复悉心研究，结果发现某种氰基吡咯烷衍生物具有优良的 DPPIV 抑制活性，从而完成了本发明。

也就是说，按照本发明的 1 种方式，本发明提供一种化合物（以下称为“本发明的化合物”或“本发明化合物”），即，式（1）表示的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐，



〔式中， R^1 表示卤素原子、羟基、碳原子数 1~5 的烷氧基或碳原子数 1~5 的烷基， R^2 表示氢原子、卤素原子、羟基、碳原子数 1~5 的烷氧基或碳原子数 1~5 的烷基，或者 R^1 和 R^2 连在一起，形成酮基、羟基亚氨基、碳原子数 1~5 的烷氧基亚氨基或碳原子数 1~5 的亚烷基，

R^3 和 R^4 分别表示氢原子、卤素原子、羟基、碳原子数 1~5 的烷氧基或碳原子数 1~5 的烷基，或者 R^3 和 R^4 连在一起，形成酮基、羟基亚氨基、碳原子数 1~5 的烷氧基亚氨基或碳原子数 1~5 的亚烷基，

X 表示氧原子或硫原子，

Y 表示式 $-CR^5R^6-$ 〔式中， R^5 和 R^6 相同或不同，表示氢原子；卤素原子；可以被选自卤素原子、羟基、碳原子数 1~5 的羟基烷基、羧基、巯基、碳原子数 1~5 的烷硫基、胍基、可以被取代的苯基、咪唑基、吡啶基、 $-NHR^{11}$ （式中， R^{11} 表示氢原子、可以被取代的苯基、可以被取代的吡啶基、叔丁氧基羰基或苯甲氧基羰基）、 $-CONHR^{12}$ （式中， R^{12} 表示氢原子或 $-(CH_2)_m-R^{13}$ （式中， m 表示整数 1~5， R^{13} 表示氢原子、甲氧基羰基、乙氧基羰基或苯甲氧基羰基）〕以及 $-OR^{14}$ （式中， R^{14} 表示碳原子数 1~5 的链状烷基或苯甲基）中的 1 种以上基团取代的碳原子数 1~10 的烷基；或者可以被选自卤素原子、羟基、羧基、氨基、氨基羰基和碳原子数 1~5 的链状烷氧基中的 1 种以上基团取代的碳原子数 2~10 的烯基〕、

或者式 $-CR^7R^8-CR^9R^{10}-$ （式中， R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 相同或不同，表

示氢原子；卤素原子；可以被选自卤素原子、羟基、碳原子数 1~5 的羟基烷基、羧基、巯基、碳原子数 1~5 的烷硫基、胍基、可以被取代的苯基、咪唑基、吡啶基、 $-NHR^{11}$ （式中， R^{11} 表示氢原子、可以被取代的苯基、可以被取代的吡啶基、叔丁氧基羰基或苯甲氧基羰基）、 $-CONHR^{12}$ （式中， R^{12} 表示氢原子或 $-(CH_2)_m-R^{13}$ （式中， m 表示整数 1~5， R^{13} 表示氢原子、甲氧基羰基、乙氧基羰基或苯甲氧基羰基））以及 $-OR^{14}$ （式中， R^{14} 表示碳原子数 1~5 的链状烷基或苯甲基）中的 1 种以上基团取代的碳原子数 1~10 的烷基，或者 R^7 和 R^9 与相邻的碳原子连在一起，形成可以被选自卤素原子、羟基、羧基、氨基、氨基羰基、碳原子数 1~5 的链状烷基和碳原子数 1~5 的链状烷氧基中的 1 种以上基团取代的碳原子数 3~8 的环烷基；可以被选自卤素原子、羟基、羧基、氨基、氨基羰基、碳原子数 1~5 的链状烷基和碳原子数 1~5 的链状烷氧基中的 1 种以上基团取代的碳原子数 4~8 的环烯基；可以被选自卤素原子、羟基、羧基、氨基、氨基羰基、碳原子数 1~5 的链状烷基和碳原子数 1~5 的链状烷氧基中的 1 种以上基团取代的碳原子数 5~10 的二环烷基；或者可以被选自卤素原子、羟基、羧基、氨基、氨基羰基、碳原子数 1~5 的链状烷基和碳原子数 1~5 的链状烷氧基中的 1 种以上基团取代的碳原子数 5~10 的二环烯基），

Z 表示氢原子；或者可以被选自卤素原子、羟基、碳原子数 1~5 的羟基烷基、羧基、巯基、碳原子数 1~5 的烷硫基、胍基、可以被取代的苯基、咪唑基、吡啶基、 $-NHR^{11}$ （式中， R^{11} 表示氢原子、可以被取代的苯基、可以被取代的吡啶基、叔丁氧基羰基或苯甲氧基羰基）、 $-CONHR^{12}$ （式中， R^{12} 表示氢原子或 $-(CH_2)_m-R^{13}$ （式中， m 表示整数 1~5， R^{13} 表示氢原子、甲氧基羰基、乙氧基羰基或苯甲氧基羰基））以及 $-OR^{14}$ （式中， R^{14} 表示碳原子数 1~5 的链状烷基或苯甲基）中的 1 种以上基团取代的碳原子数 1~10 的烷基，

或者 Y 和 Z 与相邻的氮原子连在一起，形成可以被选自卤素原子、羟基、氨基、碳原子数 1~5 的链状烷基和 $-OR^{15}$ （式中， R^{15} 表示碳原子数 1~5 的链状烷基、氨基羰基甲基或苯甲基）中的 1 种以上基团取代的碳原子数 2~10 的环状氨基】。

发明的最佳实施方式

按照本发明的其它方式，本发明提供一种化合物，即，式（1）中

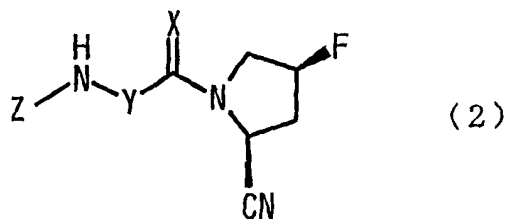
R^1 表示卤素原子、羟基、碳原子数 1~5 的烷氧基或碳原子数 1~5 的烷基, R^2 、 R^3 和 R^4 分别为氢原子、卤素原子、羟基、碳原子数 1~5 的烷氧基或碳原子数 1~5 的烷基的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐。

按照本发明的其它方式, 本发明提供一种化合物, 即, 式 (1) 中 R^1 为氟原子或氯原子的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐。

按照本发明的其它方式, 本发明提供一种化合物, 即, 式 (1) 中 R^1 为氟原子, R^2 为氢原子的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐。

按照本发明的其它方式, 本发明提供一种化合物, 即, 式 (1) 中 R^1 为氟原子, R^2 、 R^3 和 R^4 为氢原子的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐。

按照本发明的其它方式, 本发明提供一种化合物, 即, 式 (2) 表示的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐。



(式中, X、Y 和 Z 与上述相同。)

按照本发明的其它方式, 本发明提供一种化合物, 即, 式 (1) 或式 (2) 中 X 为氧原子的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐。

按照本发明的其它方式, 本发明提供一种化合物, 即, 式 (1) 或式 (2) 中 Y 为 $-CH_2-$ 的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐。

按照本发明的其它方式, 本发明提供一种化合物, 即, 式 (1) 或式 (2) 中 Y 为 $-CH_2-$, Z 为可以被选自羟基和碳原子数 1~5 的羟基烷基中的 1 种以上取代的碳原子数 4~10 的支链状或环状烷基的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐。

按照本发明的其它方式, 本发明提供一种化合物, 即, 式 (1) 或式 (2) 中 Y 为 $-CH_2-$, Z 为叔丁基、(1-羟甲基)环戊基或(2-羟基-1, 1-二甲基)乙基的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐。

按照本发明的其它方式, 本发明提供一种化合物, 即, 式 (1) 或式 (2) 中 Y 为 $-CR^5R^6-$ (式中, R^5 为氢), Z 为氢原子的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐。

按照本发明的其它方式，本发明提供一种化合物，即，式(1)或式(2)中Y为 $-CR^5R^6-$ （式中， R^5 为氢， R^6 为碳原子数3~6的支链状或环状烷基），Z为氮原子的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐。

按照本发明的其它方式，本发明提供一种化合物，即，式(1)或式(2)中Y为 $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-$ 、 $-\text{CH}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]-$ 或 $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]-$ ，Z为氮原子的氰基吡咯烷衍生物或其可药用盐。

按照本发明的其它方式，本发明提供一种药物，含有上述本发明化合物或其可药用盐作为有效成分。

按照本发明的其它方式，本发明提供用于预防或治疗通过抑制二肽基肽酶IV能够得以改善的疾病或状态的上述药物。

按照本发明的其它方式，本发明提供通过抑制上述二肽基肽酶IV能够得以改善的疾病或状态为糖尿病的上述药物。

按照本发明的其它方式，本发明提供通过抑制上述二肽基肽酶IV能够得以改善的疾病或状态为免疫疾病的上述药物。

本发明中，链状是指直链状或支链状。

卤素原子表示氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

碳原子数1~5的烷氧基是指直链状、支链状或环状的烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、环丙基甲氧基、戊氧基、异戊氧基等。

碳原子数1~5的烷基是指直链状、支链状或环状的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、环丙基甲基、戊基、异戊基、环戊基、环丁基甲基、1-乙基丙基等。

碳原子数1~5的烷氧基亚氨基是指被直链状、支链状或环状的烷氧基取代的亚氨基，例如甲氧基亚氨基、乙氧基亚氨基、丙氧基亚氨基、异丙氧基亚氨基、丁氧基亚氨基、异丁氧基亚氨基、叔丁氧基亚氨基、环丙基甲氧基亚氨基、戊氧基亚氨基、异戊氧基亚氨基等。

碳原子数1~5的亚烷基是指直链状、支链状或环状的亚烷基，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚丁基、亚异丁基、环丙基亚甲基、亚戊基等。

可以被取代的碳原子数1~10的烷基是指取代或未取代的直链状、支链状或环状的碳原子数1~10的烷基，除甲基、乙基、丙基、

异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、碳原子数 3~10 的环烷基（例如环丙基、环丁基、环戊基、环丁基甲基、环己基、环庚基、环辛基等）、碳原子数 4~8 的环烯基（例如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等）、可以被取代的碳原子数 5~10 的二环烷基（例如二环戊基、二环己基、二环庚基、二环辛基、二环壬基、二环癸基等）、可以被取代的碳原子数 5~10 的二环烯基（例如二环戊烯基、二环己烯基、二环庚烯基、二环辛烯基、二环壬烯基、二环癸烯基等）、桥环式烃基（例如金刚烷基、冰片基、降冰片基、蒎烷基、⁷萘基、萘烷基、蒾基等）等烷基以外，还可以例举这些烷基的氢原子被选自卤素原子、羟基、碳原子数 1~5 的羟基烷基、羧基、巯基、碳原子数 1~5 的烷硫基、胍基、可以被取代的苯基、咪唑基、吡啶基、 $-NHR^{11}$ （式中， R^{11} 表示氢原子、可以被取代的苯基、可以被取代的吡啶基、叔丁氧基羰基或苯甲氧基羰基）、 $-CONHR^{12}$ （式中， R^{12} 表示氢原子或 $-(CH_2)_m-$ （式中， m 表示整数 1~5， R^{13} 表示氢原子、甲氧基羰基、乙氧基羰基或苯甲氧基羰基））以及 $-OR^{14}$ （式中， R^{14} 表示碳原子数 1~5 的直链状或支链状烷基或苯甲基）中的 1 种以上基团取代的烷基。

可以被取代的苯基中被取代的苯基，可以例举被选自羟基和直链状或支链状碳原子数 1~5 的烷氧基中的 1 种以上基团取代的苯基（例如 4-羟基苯基、3,4-二甲氧基苯基等）。

可以被取代的吡啶基（例如吡啶-2-基等）中被取代的吡啶基，可以例举被选自氰基、硝基、卤素原子和氨基羰基中的 1 种以上基团取代的吡啶基（例如 5-氰基吡啶-2-基、5-硝基吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氨基羰基吡啶-2-基等）。

碳原子数 1~5 的羟基烷基，可以例举羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、1-羟丙基、2-羟丙基、3-羟丙基、1-（羟甲基）乙基、1-羟基-1-甲基乙基、4-羟丁基、5-羟戊基等。

碳原子数 1~5 的烷硫基，可以例举甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、叔丁硫基、戊硫基等。

可以被取代的碳原子数 2~10 的烯基是指取代或未取代的直链状、支链状或环状的碳原子数 2~10 的烯基，除乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛

烯基、环戊烯基、环己烯基等烯基以外，还可以例举这些烯基的氢原子被选自卤素原子、羟基、羧基、氨基、氨基羰基以及直链状或支链状碳原子数 1~5 的烷氧基中的 1 种以上基团取代的烯基。

可以被取代的碳原子数 3~8 的环烷基是指取代或未取代的环烷基，除环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等环烷基以外，还可以例举这些环烷基的氢原子被选自卤素原子、羟基、羧基、氨基、氨基羰基、直链状或支链状碳原子数 1~5 的烷基以及直链状或支链状碳原子数 1~5 的烷氧基中的 1 种以上基团取代的环烷基。

可以被取代的碳原子数 4~8 的环烯基是指取代或未取代的环烯基，除环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等环烯基以外，还可以例举这些环烯基的氢原子被选自卤素原子、羟基、羧基、氨基、氨基羰基、直链状或支链状碳原子数 1~5 的烷基以及直链状或支链状碳原子数 1~5 的烷氧基中的 1 种以上基团取代的环烯基。

可以被取代的碳原子数 5~10 的二环烷基是指取代或未取代的二环烷基，除二环戊基、二环己基、二环庚基、二环辛基、二环壬基、二环癸基等二环烷基以外，还可以例举这些二环烷基的氢原子被选自卤素原子、羟基、羧基、氨基、氨基羰基、直链状或支链状碳原子数 1~5 的烷基以及直链状或支链状碳原子数 1~5 的烷氧基中的 1 种以上基团取代的二环烷基。

可以被取代的碳原子数 5~10 的二环烯基是指取代或未取代的二环烯基，除二环戊烯基、二环己烯基、二环庚烯基、二环辛烯基、二环壬烯基、二环癸烯基等二环烯基以外，还可以例举这些二环烯基的氢原子被选自卤素原子、羟基、羧基、氨基、氨基羰基、直链状或支链状碳原子数 1~5 的烷基以及直链状或支链状碳原子数 1~5 的烷氧基中的 1 种以上基团取代的二环烯基。

可以被取代的碳原子数 2~10 的环状氨基是指在环内具有 1 个以上氮原子，且可以存在 1 个以上氧原子、硫原子的取代或未取代的环状氨基，除氮丙啶基 (aziridyl)、氮杂环丁烷基 (azetidyl)、吡咯烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、吗啉基、氮杂二环庚基、氮杂二环辛基等环状氨基以外，还可以例举在这些环状氨基上稠合苯环或吡啶环得到的环状氨基或环状氨基 (包括环状氨基上稠合的苯环或吡啶环) 的氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基、直链状或

支链状碳原子数 1~5 的烷基以及 $-OR^{15}$ (式中, R^{15} 表示直链状或支链状碳原子数 1~5 的烷基、氨基羰基甲基或苯甲基) 中的 1 种以上基团取代的环状氨基。

另外, 作为可药用盐, 例如与硫酸、盐酸、氢溴酸、磷酸等无机酸形成的盐, 与醋酸、草酸、乳酸、酒石酸、富马酸、马来酸、三氟醋酸、甲磺酸等有机酸形成的盐。

以下是本发明化合物的优选方式。

从抑制 DPPIV 的活性方面来看, R^1 优选为卤素原子, 更优选为氟原子。 R^2 优选为氢原子或卤素原子, 更优选为氢原子。

在式 (1) 或式 (2) 中, Y 为 $-\text{CH}_2-$ 时, Z 优选为可以被选自羟基、碳原子数 1~5 的烷氧基、碳原子数 1~5 的羟基烷基、可以被取代的苯基以及 $-\text{NHR}^{11}$ (式中, R^{11} 为可以被取代的吡啶基) 中的 1 种以上取代的碳原子数 1~10 的烷基。这时, Z 优选为可以被选自羟基、碳原子数 1~5 的羟基烷基以及碳原子数 1~5 的烷氧基中的 1 种以上取代的碳原子数 4~10 的支链状或环状烷基, 更优选为可以被选自羟基和碳原子数 1~5 的羟基烷基中的 1 种以上取代的碳原子数 4~10 的支链状烷基、碳原子数 4~10 的环烷基或者金刚烷基, 进一步优选叔丁基、1-(羟甲基)环戊基或(2-羟基-1,1-二甲基)乙基。

式 (1) 或式 (2) 中, Y 为式 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ (式中, R^5 为氢, R^6 为可以被取代的碳原子数 1~10 的烷基或式 $-\text{CR}^7\text{R}^8-\text{CR}^9\text{R}^{10}-$ (式中, R^8 和 R^{10} 为氢, R^7 和 R^9 与相邻的碳原子连在一起, 形成碳原子数 3~8 的环烷基)) 时, Z 优选 H 或 CH_3 。

这时, 优选 Y 为式 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ (式中, R^5 为氢, R^6 为可以被选自羟基和 $-\text{OR}^{14}$ (式中, R^{14} 表示碳原子数 1~5 的直链状或支链状的烷基或苯甲基) 中的 1 种以上取代的碳原子数 3~6 的支链状或环状烷基) 时, Z 为氢原子, 更优选 Y 为式 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ (式中, R^5 为氢, R^6 为碳原子数 3~6 的支链状或环状烷基) 时, Z 为氢原子, 更优选 Y 为 $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-$ 、 $-\text{CH}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]-$ 或 $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]-$ 时, Z 为氢原子。

在式 (1) 或式 (2) 中, 作为 Y 和 Z 与相邻的氮原子连在一起形成可以被取代的碳原子数 2~10 的环状氨基时的优选例子, 例如吡咯烷基、哌啶基或者在这些基团上稠合苯环得到的环状氨基, 作为优选

的取代基，例如羟基和 $-OR^{15}$ （式中， R^{15} 如上述定义）。

本发明化合物可以抑制二肽基肽酶 IV，从而可以使胰岛素作用亢进，改善糖代谢，此外也有助于抑制神经肽 Y 的代谢、抑制 T 细胞的活化、抑制癌细胞向内皮的粘连、防止 HIV 病毒侵入淋巴细胞。

因此，本发明提供用于预防或治疗通过抑制二肽基肽酶 IV 能够得以改善的疾病或状态，例如糖尿病（特别是 2 型）、免疫疾病、关节炎、肥胖、骨质疏松、耐糖性损伤的状态、良性前列腺肥大、皮肤病等的上述药物。

作为用于免疫疾病的药物，可以例举组织移植中的免疫抑制剂；用于例如炎症性肠病、多发性硬化、类风湿性关节炎（RA）等各种自身免疫疾病的细胞因子释放抑制剂；通过防止 HIV 侵入 T-细胞对于预防和治疗 AIDS 有用的药物；防止转移，特别是防止乳腺癌和前列腺癌向肺转移的药物等。

本发明的药物可以全身或局部给药，可以口服给药或者直肠内、皮下、肌肉内、静脉内、经皮等非口服给药。

为了将本发明的化合物用作药物，可以采用固体组合物、液体组合物和其它组合物中的任意一种形态，可以根据需要选择最适的形态。本发明的药物可以通过在本发明化合物中配合药学上允许的载体制备。具体而言，可以添加常用的赋形剂、增量剂、粘合剂、崩解剂、包衣剂、糖衣剂、pH 调节剂、溶解剂、或者水性或非水性溶剂等，按照常用的制剂技术，制成片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂、散剂、溶液剂、乳剂、悬浊剂、注射剂等。作为赋形剂、增量剂，例如乳糖、硬脂酸镁、淀粉、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、橄榄油、芝麻油、可可脂、乙二醇等以及其它常用的物质。

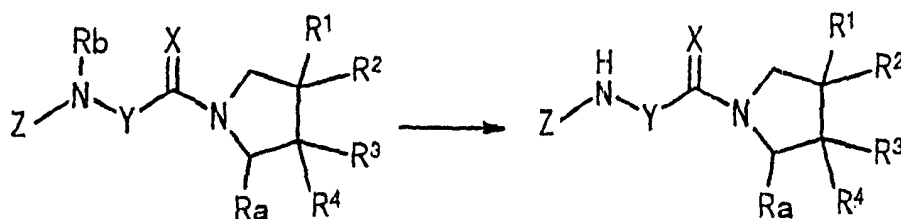
另外，也可以使本发明化合物与 α 、 β 或 γ - 环糊精或者甲基化环糊精等形成包合物制成制剂。

本发明化合物的给药量根据疾病、症状、体重、年龄、性别、给药途径等有所不同，对于成人，口服给药的场合，优选为约 1 ~ 约 1000mg/kg 体重/日，更优选约 10 ~ 约 200mg/kg 体重/日，可以将其 1 日 1 次或分数次给药。

式 (1) 的化合物可以按照下述一般性制备方法进行制备。

〔一般性制备方法〕

〔反应式 1〕



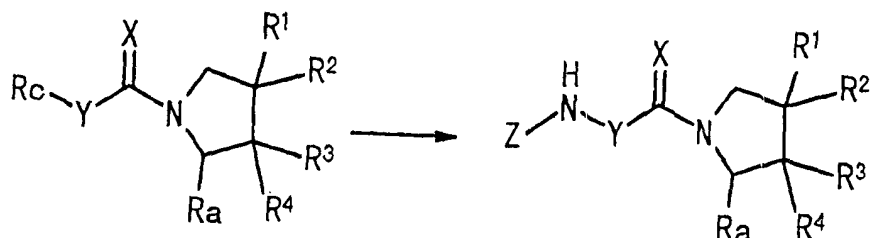
(式中, X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴与上述相同。Ra 表示氰基、氨基羰基或烷氧基羰基, Rb 表示氨基的保护基。)

关于该脱保护, 可以采用 PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WU TS 著中记载的方法。

例如 Rb 为叔丁氧基羰基、三苯甲基、邻硝基苯亚磺酰基等能够用酸脱保护的基团的化合物, 可以使用盐酸、硫酸、三氟醋酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等酸, 进行脱保护。这时, 脱保护可以用有机溶剂或水将酸稀释或溶解后进行, 反应可以在 -50~50℃ 下进行。作为有机溶剂, 例如乙醇、甲醇、四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷等。另外, 例如 Rb 为苯甲氧基羰基等能够通过加氢分解反应脱保护的基团的化合物, 可以通过使用钨等金属催化剂的加氢分解反应进行脱保护。作为溶剂, 可以使用乙醇、甲醇、四氢呋喃、乙酸乙酯等不参与反应的溶剂。反应可以在 0~100℃ 下进行。另外, 该反应可以使用氢气, 也可以通过以甲酸-甲酸铵为例的试剂组合进行。另外, 例如 Rb 为能够通过碱脱保护的苄氧基羰基等保护基的化合物, 可以使用二乙胺、吡啶、氨、氢氧化钠、碳酸钾等碱进行脱保护。这些碱可以单独使用, 或者稀释、溶解或悬浮于溶剂中使用。这时, 作为溶剂, 可以使用水、乙醇、甲醇、四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷等。反应可以在 0~100℃ 下进行。另外, 例如 Rb 为烯丙氧基羰基等能够通过金属催化剂脱保护的基团的化合物, 可以通过使用四(三苯基膦)钨等作为催化剂或试剂进行脱保护。这时, 可以在二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃等不参与

反应的溶剂中进行。反应可以在 0~100℃ 下进行。

[反应式 2]



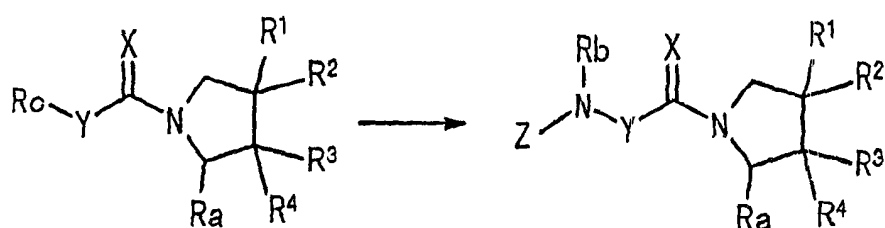
(式中, X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、Ra 与上述相同。R_c 表示卤素原子、磺酰氧基等离去基团、或者可以转变为离去基团的基团。)

例如 R_c 为氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基等离去基团的化合物, 可以使用乙胺、异丙胺、叔丁胺、苯甲胺、取代苯甲胺、苯乙胺、取代苯乙胺、2-(取代吡啶基氨基)乙胺等伯胺类 (Z-NH₂) 进行取代反应。这时, 可以过剩地使用这些胺类, 或者也可以另外添加碱。作为添加的碱的实例, 例如三乙胺、二异丙基乙胺等胺类或者碳酸钾等无机碱。另外, 根据情况为了促进反应, 可以添加碘化钠等。作为反应溶剂, 例如 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿等不参与反应的溶剂。反应可以在 0~100℃ 下进行。

另外, 作为 R_c 可以转变为离去基团的基团, 例如羟基, 这时可以在进行氯化、溴化、碘化、甲磺酰化、对甲苯磺酰化等之后进行上述反应。作为氯化反应的实例, 例如使用四氯化碳和三苯基膦的方法、使用亚硫酸氯或氧氯化磷的方法、使用甲苯磺酰氯等形成离去基团后用氯化锂等置换的方法等。这些反应可以使用四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺等不参与反应的溶剂。这些反应可以在 -50~100℃ 下进行。作为溴化反应的实例, 例如使用四溴化碳和三苯基膦的方法。该反应可以使用四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺等不参与反应的溶剂, 在 -50~50℃ 下进行。作为碘化反应的实例, 例如使用碘、三苯基膦和咪唑的方法。该反应可以使用四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲

基甲酰胺等不参与反应的溶剂。这些反应可以在 $-50 \sim 100^\circ\text{C}$ 下进行。甲磺酰化、对甲苯磺酰化可以分别使用甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯等进行。这时，也可以添加适当的碱。作为添加的碱的实例，例如三乙胺、二异丙基乙胺等胺类或者碳酸钾等无机碱。作为反应溶剂，例如 N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷等不参与反应的溶剂，反应可以在 $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ 下进行。

[反应式 3]

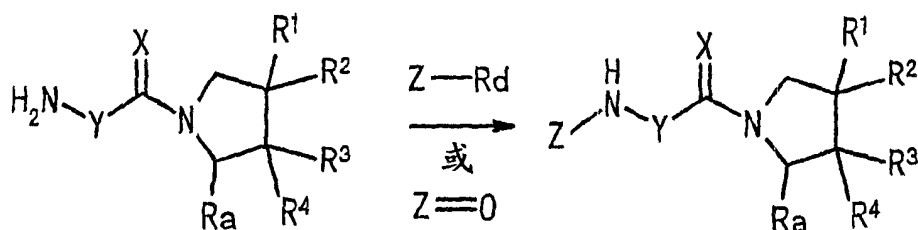


(式中, X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Ra、Rb、Rc 与上述相同。)

例如 Rc 为氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基等离去基团的化合物, 可以使用 $Z-NH-Rb$ (式中, Z、Rb 与上述相同) 表示的化合物进行取代反应。这时, 作为碱, 可以使用氢氧化钠、叔丁醇钾、正丁基锂、二异丙基氨基化锂等。作为溶剂, 可以使用 N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环等。反应可以在 $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ 下进行。

另外, 作为 Rc 可以转变为离去基团的基团, 例如羟基, 这时可以在进行反应式 2 中说明的氯化、溴化、碘化、甲磺酰化、对甲苯磺酰化等之后进行上述反应。

[反应式 4]

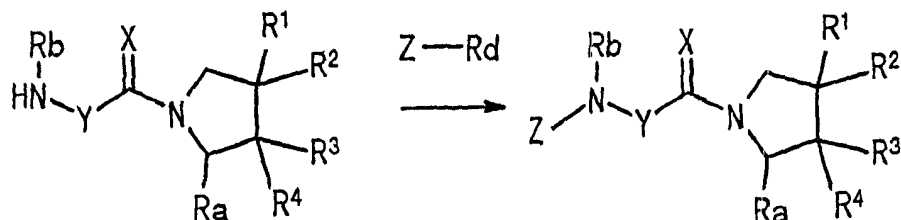


(式中, X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、Ra 与上述相同。Rd 表示卤素原子、磺酰氧基等离去基团。)

使用 Z-Rd 的场合, 可以使 Z-Rd 对原料的氨基作用, 得到目的产物。例如 Rd 为氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基等时, 可以在适当的碱存在下与原料的氨基进行反应。作为添加的碱的实例, 例如三乙胺、二异丙基乙胺等胺类或者碳酸钾等无机碱。作为反应溶剂, 例如 N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环等。反应可以在 0~100℃ 下进行。

另外, 使用 Z=O (醛体或酮体) 的场合, 可以在采用适当还原法的条件下与原料的伯氨基进行反应。作为采用的还原法, 例如使用硼氢化钠、氰基硼氢化钠等还原剂或者钨等的加氢。作为使用的溶剂, 可以使用乙醇、甲醇、四氢呋喃、二氧六环、水等不参与反应的溶剂。反应可以在 -20~100℃ 下进行。

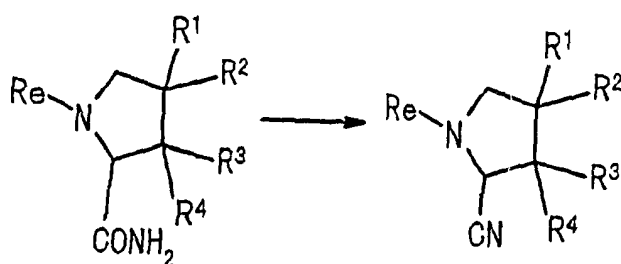
[反应式 5]



(式中, X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、Ra、Rb、Rd 与上述相同。)

可以使 Z-Rd 对原料的被保护的氨基作用, 得到目的产物。这时添加适当的碱进行反应, 作为碱的实例, 例如氢氧化钠、叔丁醇钾、正丁基锂、二异丙基氨基化锂等。作为反应溶剂, 例如 N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环等。反应可以在 -50~50℃ 下进行。

〔反应式 6〕



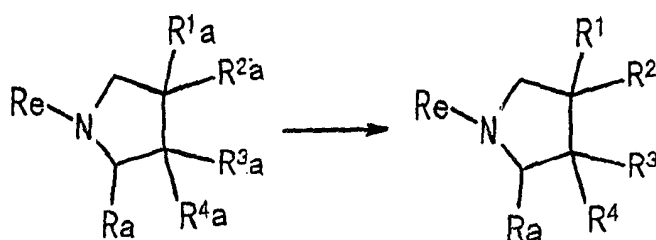
(式中, Re 表示 $-C(=X)-Y-NH-Z$ 、或 $-C(=X)-Y-N(Rb)-Z$ 、或 $-C(=X)-Y-Rc$ 、或 Rb。另外, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、Y、Z、Rb 和 Rc 与上述相同。)

可以通过一般的脱水反应使氨基羰基转变成氰基进行制备。作为其实例, 例如使用三氟醋酸酐的方法。作为使用的溶剂, 例如二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷、四氢呋喃、二氧六环、N, N-二甲基甲酰胺等不参与反应的溶剂。这时, 根据情况可以加入三乙胺、二异丙基乙胺、碳酸氢钠、碳酸钾等碱。反应可以在 $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ 下进行。

另外, 作为其它实例, 例如使用氧氯化磷的方法。这时, 作为溶剂, 可以单独使用二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷、四氢呋喃、二氧六环、吡啶等, 或者将 2 种以上混合使用。另外, 该反应也可以添加咪唑等。该反应可以在 $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ 下进行。

另外, 作为其它实例, 例如使用氰尿酸氯和 N, N-二甲基甲酰胺的方法。这时, 作为溶剂, 可以单独使用二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷、四氢呋喃、二氧六环、吡啶等, 或者将 2 种以上混合使用。该反应可以在 $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ 下进行。

〔反应式 7〕



(式中, R^e 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 与上述相同。 R^1a 、 R^2a 、 R^3a 、 R^4a 分别为与 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 相同的基团, 或者分别可以转变为 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 的基团。)

作为吡咯烷环的修饰的实例, 可以例举取代基的变换。例如 R^1a 至 R^4a 中的 1 个为羟基的场合, 可以通过卤化得到氟代体、氯代体、溴代体等。详细地说, 例如作为氟化的方法, 可以例举使用三氟化二乙氨基硫或三氟化二甲基硫等的方法。这些反应通过使用四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷、甲苯等不参与反应的溶剂, 在 -78°C 至室温下开始反应, 在室温至 50°C 下继续反应实现。另外, 作为其它氟化的实例, 可以例举将羟基转变成离去基团后转变成氟基的方法。转变成离去基团, 可以按照与反应式 2 说明的方法同样的方法进行。转变成离去基团后转变成氟基的方法, 可以例举使氟化四丁基铵或氟化铯等反应的方法。这些反应可以使用四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、 N, N -二甲基甲酰胺、水等不参与反应的溶剂, 在 $-50 \sim 100^\circ\text{C}$ 下进行。

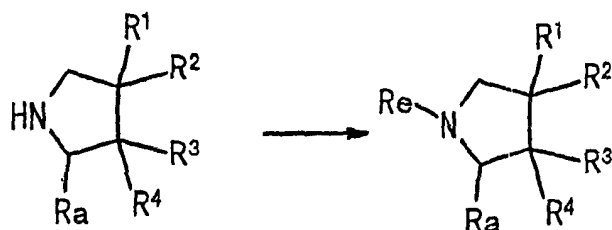
另外, 例如作为氟化的方法, 可以例举使用四氯化碳和三苯基膦的方法、使用亚硫酸氯或氧氯化磷的方法、使用甲苯磺酰氯等形成离去基团后用氯化锂等置换的方法等。这些反应可以使用四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、 N, N -二甲基甲酰胺等不参与反应的溶剂。这些反应可以在 $-50 \sim 100^\circ\text{C}$ 下进行。

另外, 作为其它实例, 可以例举使羟基的立体构型反转的方法。作为其实例, 例如光延氏 (Mitsunobu) 反应。该反应是使偶氮二甲酸二乙酯、三苯基膦以及醋酸等羧酸与羟基反应, 得到立体反转的酯体, 将其水解, 得到反转的羟基。该反应可以使用四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、 N, N -二甲基甲酰胺等不参与反应的溶剂。这些反应可以在 $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ 下进行。

例如 R^1 和 R^2 、或者 R^3 和 R^4 连在一起形成酮基的化合物可以使用 R^1a 至 R^4a 中的 1 个为羟基的化合物, 通过氧化反应合成。作为氧化的实例, 可以例举使用氯铬酸吡啶鎓盐、重铬酸吡啶鎓盐等铬酸氧化剂的方法、或者使用二甲基亚砷和草酰氯等活化剂的 DMSO 氧化等反应。例如在使用氯铬酸吡啶鎓盐的反应中, 可以使用二氯甲烷、氯仿、 N, N -二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环等不参与反应的溶剂, 在 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ 下进

行反应。

〔反应式 8〕



(式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Re 、 Ra 与上述相同。)

可以使用 1-H-吡咯烷衍生物或其盐, 通过缩合反应制备酰胺体、硫代酰胺体或氨基甲酸酯体。例如酰胺化反应可以使用酰氯或酰溴等酰卤, 在二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷、四氢呋喃、二氧六环、甲苯、乙酸乙酯等不参与反应的溶剂中进行。这时, 可以使用碱进行, 作为碱的实例, 例如三乙胺、二异丙基乙胺等胺类, 2-乙基己酸钠、2-乙基己酸钾等有机酸盐, 碳酸钾等无机碱。这些反应可以在 $-50 \sim 100^\circ\text{C}$ 下进行。另外, 作为酰胺化反应的其它实例, 例如可以使用 1-苯并三唑基酯或琥珀酰亚胺基酯等活性酯进行。作为反应溶剂, 例如二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷、 N, N -二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环、甲苯、乙酸乙酯等。反应可以在 $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ 下进行。

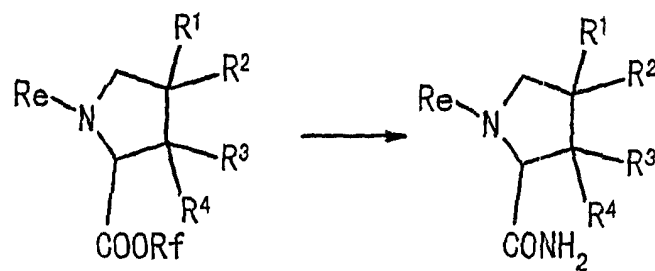
另外, 例如可以使用羧酸和脱水缩合剂进行酰胺化。脱水缩合剂例如 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺·盐酸盐、二环己基碳化二亚胺、叠氮二苯基磷酰、羰基二咪唑等, 根据需要可以使用 1-羟基苯并三唑、羟基琥珀酰亚胺等活化剂。作为反应溶剂, 例如二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷、 N, N -二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环、甲苯、乙酸乙酯等。这时, 可以使用碱进行, 作为碱的实例, 例如三乙胺、二异丙基乙胺等胺类, 2-乙基己酸钠、2-乙基己酸钾等有机酸盐, 碳酸钾等无机碱。这些反应可以在 $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ 下进行。

另外, 例如可以使用由羧酸和氯甲酸酯等得到的混合酸酐进行酰胺化。作为这些反应的溶剂, 例如四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、

氯仿、N, N-二甲基甲酰胺、甲苯、乙酸乙酯等不参与反应的溶剂。这时, 可以使用碱进行, 作为碱的实例, 例如三乙胺、二异丙基乙胺等胺类, 2-乙基己酸钠、2-乙基己酸钾等有机酸盐, 碳酸钾等无机碱。这些反应可以在 $-50 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 下进行。

另外, 氨基的保护可以使用二羧酸二叔丁酯、苯甲氧基羰基氯、苄基甲氧基羰基氯等, 在适当的碱存在下进行。作为碱的实例, 例如三乙胺、二异丙基乙胺等胺类或者碳酸钾等无机碱。作为这些反应的溶剂, 例如四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、N, N-二甲基甲酰胺、甲苯、乙酸乙酯、水等不参与反应的溶剂。这些反应可以在 $-50 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 下进行。

[反应式 9]



(式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Re 与上述相同。Rf 表示氢原子或低级烷基、苯甲基、烯丙基等。)

是将羧基或其盐或者其酯转变成氨基羰基的方法。在以 COORf 为羧基或其盐的化合物作为原料时, 可以在一般的酰胺化条件下使用氨进行合成。作为酰胺化的实例, 可以例举使用亚硫酰氯、氧氯化磷、草酰氯等使羧基或其盐转变成酰氯后, 与氨缩合的方法。作为这些反应的溶剂, 例如四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷、N, N-二甲基甲酰胺、甲苯、乙酸乙酯等不参与反应的溶剂。这些反应可以在 $-50 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 下进行。

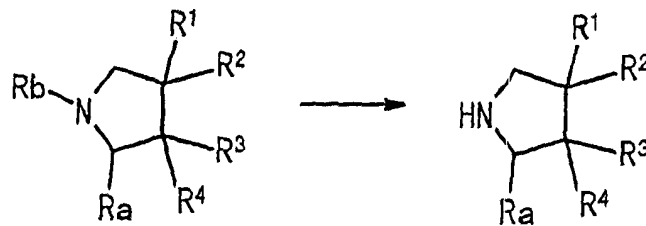
另外, 作为其它实例, 可以例举使用脱水缩合剂和氨的酰胺化。例如使用 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐、二环己基碳化二亚胺、叠氮二苯基磷酰、羰基二咪唑等缩合剂的反应, 根据需要可以加入 1-羟基苯并三唑、羟基琥珀酰亚胺等活化剂。作为这

些反应的溶剂，例如四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷、N, N-二甲基甲酰胺、甲苯、乙酸乙酯、乙腈等不参与反应的溶剂。这些反应可以在 $-50\sim 50^{\circ}\text{C}$ 下进行。

另外，例如可以使用由羧酸和氯甲酸酯等得到的混合酸酐和氨进行酰胺化。作为这些反应的溶剂，例如四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷、N, N-二甲基甲酰胺、甲苯、乙酸乙酯等不参与反应的溶剂。这些反应可以在 $-50\sim 50^{\circ}\text{C}$ 下进行。

由 COORf 为酯的化合物转变成氨基羰基可以直接使氨作用进行，也可以在一度转变成羧酸或其盐后按照上述方法转变成氨基羰基。作为由酯转变成羧酸或其盐的方法，可以采用 PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WU TS 著中记载的方法。直接用氨转变的反应可以使用氨气或氨水，在水、甲醇、乙醇、四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、氯仿、N, N-二甲基甲酰胺、甲苯等溶剂中或无溶剂的条件下，在 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内进行。另外，根据情况，为了防止氨的挥发，也可以在密闭系统内进行。

[反应式 10]



(式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R_a 、 R_b 与上述相同。)

可以按照例如反应式 1 说明的方法将氨基的保护基 Rb 脱保护。得到的胺可以作为碱或者适当酸的盐取出。适当的酸是指例如盐酸、硫酸、三氟醋酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、醋酸等。

以下，结合参考例、实施例、试验例说明本发明，但是本发明并不受这些实施例的限定。

参考例 1

(2S, 4S) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 氟吡咯烷 - 2 - 甲酸的合成

参考 Tetrahedron Letter 39(10), 1169-1172 (1998), 由 (2S, 4R) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 羟基吡咯烷 - 2 - 甲酸甲酯 (6.8g) 经 2 步得到实施例 1 - (1) 的原料---标题化合物 (4.5g)。

参考例 2

(2S, 4R) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 氟吡咯烷 - 2 - 甲酸的合成

参考 Tetrahedron Letter 39(10), 1169-1172 (1998), 由 (2S, 4S) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 羟基吡咯烷 - 2 - 甲酸甲酯 (500mg) 经 2 步得到实施例 3 - (1) 的原料---标题化合物 (370mg)。

参考例 3

(2S, 4R) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 羟基吡咯烷的合成

将 (2S, 4R) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 羟基吡咯烷 - 2 - 甲酸 (2.31g) 和 1 - 羟基苯并三唑 1 水合物 (1.51g) 悬浊于二氧六环 (50mL) 中, 在冰冷条件下加入 1 - (3, 3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐 (2.11g) 和 25% 氨水 (0.68mL), 缓慢升温至室温, 搅拌过夜。在减压条件下浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法 (展开溶剂: 氯仿: 甲醇 = 100: 3 ~ 100: 7) 精制得到的残渣, 得到无色粉末状的标题化合物 (2.19g)。

实施例 1

(2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氨基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 氟吡咯烷的合成

将参考例 1 得到的 (2S, 4S) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 氟吡咯烷 - 2 - 甲酸 (4.5g) 溶解于乙腈 (50mL) 中, 在冰冷条件下加入 1 - 羟基苯并三唑 1 水合物 (3.6g)、1 - (3, 3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐 (4.5g), 缓慢升温, 在室温下搅拌过夜。

使反应溶液再次冰冷后，加入 25% 氨水 (5mL)，在冰冷条件下搅拌 30 分钟，在室温下搅拌 30 分钟。在反应液中加入乙腈 (50mL) 后，过滤除去不溶物。在减压条件下浓缩滤液，用硅胶柱色谱法 (展开溶剂：己烷：乙酸乙酯 = 4:1 ~ 1:5) 精制。在得到的残渣中加入己烷，得到无色粉末状的标题化合物 (4.2g)。

MS (ESI pos.) m/z : 255 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 231 ($[M-H]^-$)。

(2) (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

将 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 氟吡咯烷 (4.2g) 悬浊于 4M 盐酸 - 二氧六环 (45mL) 中，在室温下搅拌 2 小时后，在减压条件下浓缩反应液。在残渣中加入甲苯 (50mL)，再次进行减压浓缩，反复进行 3 次，得到无色粉末状的标题化合物 (3.1g)。该中间体不进行精制，直接用于以下的反应。

(3) (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷的合成

将 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐 (2.4g)、(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酸 (5.1g) 溶解于四氢呋喃 (40mL)、N, N - 二甲基甲酰胺 (10mL) 中，在冰冷条件下加入 1 - 羟基苯并三唑 1 水合物 (2.6g)、1 - (3, 3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐 (3.3g)、二异丙基乙胺 (2.5mL)，缓慢升温，在室温下搅拌过夜。减压条件下浓缩溶液，在得到的残渣中加入水，过滤收集生成的粉末。将其用硅胶柱色谱法 (展开溶剂：己烷：乙酸乙酯 = 4:1 ~ 1:4) 精制，得到淡黄色无定形的标题化合物 (6.9g)。

MS (ESI pos.) m/z : 490 ($[M+Na]^+$)。

(4) (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷的合成

将 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷 (6.9g) 溶解于四氢呋喃 (70mL) 中，在冰冷条件下加入三氟醋酸酐 (4.0mL)，在冰冷条件下搅拌 1.5 小时。减压条件下浓缩反应液，用硅胶柱色谱法 (展开溶剂：己烷：乙酸乙酯 = 8:1 ~ 3:2) 精制残渣，得到淡黄色无定形的

标题化合物 (6.2g)。

MS (ESI pos.) m/z : 472 ($[M+Na]^+$)。

(5) (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

将 (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷 (6.2g) 溶解于 1, 2 - 二氯乙烷 (90mL) 中, 在冰冷条件下加入二乙基胺 (10mL), 在冰冷条件下搅拌 30 分钟, 在室温下搅拌 5 小时。减压条件下浓缩溶液, 将残渣溶解于乙醚 (100mL)、四氢呋喃 (50mL)、氯仿 (50mL) 中, 在冰冷条件下加入 4M 盐酸 - 二氧六环 (4.0mL)。过滤收集生成的盐, 用乙醚洗涤。用硅胶柱色谱法 (展开溶剂: 氯仿: 甲醇: 25% 氨水 = 40: 1: 0.1 ~ 25: 1: 0.1) 精制得到的粉末。将得到的残渣溶解于氯仿中, 在冰冷条件下加入 4M 盐酸 - 二氧六环 (4.0mL), 过滤收集生成的盐, 用氯仿洗涤。在减压条件下干燥, 得到无色粉末状的标题化合物 (2.9g)。

MS (ESI pos.) m/z : 228 ($[M+H]^+$), 250 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 262 ($[M+Cl]^-$)。

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.59 (3H, br s), 5.54 (1H, br d, $J=52.1$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 4.07-3.77 (3H, m), 2.55-2.34 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.17 (1H, m), 0.94 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz)。

实施例 2

(2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷氢溴酸盐的合成

将实施例 1 得到的 (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.5g) 溶解于乙醇 (1mL) 中, 将其加入到冰冷的 48% 氢溴酸 (0.26mL) 的乙醇 (2mL) 溶液中。再加入乙醇 (2mL) 和戊烷 (3mL), 搅拌, 过滤收集析出的晶体。将得到的晶体溶解于甲醇 (1.75mL) 中, 加入到冰冷的 2 - 丙醇 (14mL) 中, 向其中加入戊烷 (3.5mL), 搅拌。过滤收集析出的晶体, 得到无色粉末状的标题化合物 (0.28g)。

Anal. calcd for $C_{11}H_{18}FN_3O \cdot HBr$: C, 42.87; H, 6.21; N, 13.63; Br, 25.93; F, 6.16. Found: C, 42.98; H, 6.26; N, 13.54; Br, 25.85; F, 6.15.

实施例 3

(2S, 4R) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4R) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (1) 同样的方法, 由参考例 2 得到的 (2S, 4R) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 氟吡咯烷 - 2 - 甲酸 (370mg), 得到无色树胶状的标题化合物 (270mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 255 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 231 ($[M-H]^-$).

(2) (2S, 4R) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷的合成

将 (2S, 4R) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 氟吡咯烷 (260mg) 悬浊于 4M 盐酸 - 二氧六环 (3mL) 中, 在室温下搅拌 2 小时后, 在减压条件下浓缩反应液。在残渣中加入氯仿 (10mL), 再次在减压条件下进行浓缩, 反复进行 3 次。将这里得到的残渣、(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酸 (400mg) 溶解于 N, N - 二甲基甲酰胺 (5mL) 中, 在冰冷条件下加入 1 - 羟基苯并三唑 1 水合物 (210mg)、1 - (3, 3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐 (260mg)、二异丙基乙胺 (0.20mL), 缓慢升温, 在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。依次用 0.1M 盐酸水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤除去干燥剂, 在减压条件下浓缩。用硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1 ~ 1:4) 精制残渣, 得到无色无定形的标题化合物 (450mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 490 ($[M+Na]^+$).

(3) (2S, 4R) - 2 - 氟基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (4) 同样的方法, 由 (2S, 4R) - 2 - (氨基羰基

基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷 (440mg), 得到淡黄色无定形的标题化合物 (330mg)。

MS(ESI pos.)m/z:472([M+Na]⁺)。

(4) (2S, 4R) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 1 (5) 同样的方法, 由 (2S, 4R) - 2 - 氟基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷 (320mg), 得到无色粉末状的标题化合物 (60mg)。

MS(ESI pos.)m/z:228([M+H]⁺), 250([M+Na]⁺), (ESI neg.)m/z:262([M+Cl]⁻)。

实施例 4

(2S, 4S) - 2 - 氟基 - 1 - [2 - [(5 - 硝基吡啶 - 2 - 基) - 氨基] 乙基氨基] 乙酰基 - 4 - 氟吡咯烷马来酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - 溴乙酰基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

将实施例 1 (2) 得到的 (2S, 4S) - 2 - 氨基羰基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐 (650mg) 悬浊于四氢呋喃 (10mL) 中, 在冰冷条件下加入 2 - 乙基己酸钾 (1.6g), 搅拌 1 小时。在冰冷条件下加入溴乙酰溴 (0.37mL), 在冰冷条件下搅拌 30 分钟, 在室温下搅拌 1 小时。在反应液中加入氯仿 - 甲醇 (10:1, 50mL), 在室温下搅拌 15 分钟。过滤除去析出的盐, 在减压条件下浓缩滤液。用硅胶柱色谱法 (展开溶剂: 氯仿: 甲醇 = 40:1 ~ 25:1) 精制残渣, 得到无色无定形的标题化合物 (570mg)。

MS(ESI pos.)m/z:275([M+Na]⁺), 277([M+Na]⁺)。

(2) (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

将 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - 溴乙酰基 - 4 - 氟吡咯烷 (560mg) 溶解于四氢呋喃 (6mL) 中, 在冰冷条件下加入三氟醋酸酐 (0.62mL), 在冰冷条件下搅拌 1 小时。在减压条件下浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法 (展开溶剂: 氯仿: 甲醇 = 50:1 ~ 30:1) 精制残渣, 得

到无色固体状的标题化合物 (540mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 257 ($[M+Na]^+$), 259 ($[M+Na]^+$)。

(3) (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 1 - [2 - [(5 - 硝基吡啶 - 2 - 基) 氨基] 乙基氨基] 乙酰基 - 4 - 氟吡咯烷马来酸盐的合成

将 2 - (2 - 氨基乙基氨基) - 5 - 硝基吡啶 (580mg) 溶解于四氢呋喃 (10mL) 中, 在冰冷条件下加入 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (250mg) 的四氢呋喃 (2.5mL) 溶液, 缓慢升温, 在室温下搅拌过夜。在减压条件下浓缩溶液, 用硅胶柱色谱法 (展开溶剂: 氯仿: 甲醇 = 50:1 ~ 25:1) 精制得到的残渣。将得到的残渣溶解于乙醇 (1mL) 中, 加入马来酸 (52mg) 的乙醇 (1mL) 溶液。在反应液中加入乙醚, 弃去上清液, 用乙醚洗涤沉淀物。在减压条件下干燥残渣, 得到黄色粉末状的标题化合物 (160mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 337 ($[M+H]^+$), 359 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 335 ($[M-H]^-$)。

实施例 5

(2S, 4S) - 2 - 氟基 - 1 - [2 - [(5 - 氟基吡啶 - 2 - 基) 氨基] 乙基氨基] 乙酰基 - 4 - 氟吡咯烷马来酸盐的合成

按照与实施例 4 (3) 同样的方法, 由 2 - (2 - 氨基乙基氨基) - 5 - 氟基吡啶 (520mg) 和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (250mg), 得到无色粉末状的标题化合物 (70mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 317 ($[M+H]^+$), 339 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 315 ($[M-H]^-$)。

实施例 6

(2S, 4R) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 甲氧基吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4R) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 甲氧基吡咯烷 - 2 - 甲酸甲酯的合成

将 (2S, 4R) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 羟基吡咯烷 - 2 - 甲酸甲酯 (400mg)、碘代甲烷 (0.12mL) 溶解于 N, N - 二甲基甲酰胺 (4mL)、二氯甲烷 (1mL) 中, 在冰冷条件下加入 65% 氯化钠油性 (60mg),

缓慢升温至室温，搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取。依次用5%硫代硫酸钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机相，用无水硫酸钠干燥后，过滤除去干燥剂，在减压条件下浓缩。用硅胶柱色谱法（展开溶剂：己烷：乙酸乙酯 = 8:1 ~ 4:1）精制残渣，得到无色油状的标题化合物（330mg）。

MS (ESI pos.) m/z : 282 ($[M+Na]^+$)。

(2) (2S, 4R) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 甲氧基吡咯烷 - 2 - 甲酸的合成

将(2S, 4R) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 甲氧基吡咯烷 - 2 - 甲酸甲酯(330mg)溶解于乙腈(3mL)中，在冰冷条件下加入1M氢氧化锂水溶液(1.5mL)，在冰冷条件下搅拌30分钟，在室温下搅拌2小时。再加入1M氢氧化锂水溶液(0.8mL)，在室温下搅拌1小时。将反应液倒入饱和氯化钠水溶液中，加入1M盐酸水溶液(4mL)，将溶液调节为酸性后，用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相，用无水硫酸钠干燥后，过滤除去干燥剂，在减压条件下浓缩，得到无色树脂状的标题化合物。该中间体不进行精制，直接用于以下的反应。

(3) (2S, 4R) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 甲氧基吡咯烷的合成

按照与实施例1(1)同样的方法，由(2S, 4R) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 甲氧基吡咯烷 - 2 - 甲酸(330mg)，得到无色树脂状的标题化合物(260mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 267 ($[M+Na]^+$)、(ESI neg.) m/z : 243 ($[M-H]^-$)。

(4) (2S, 4R) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 甲氧基吡咯烷的合成

按照与实施例3(2)同样的方法，由(2S, 4R) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 甲氧基吡咯烷(250mg)，得到无色无定形的标题化合物(400mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 502 ($[M+Na]^+$)。

(5) (2S, 4R) - 2 - 氰基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 甲氧基吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (4) 同样的方法, 由 (2S, 4R) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 甲氧基吡咯烷 (390mg), 得到淡黄色无定形的标题化合物 (260mg)。

MS (ESI pos.) m/z: 484 ([M+Na]⁺)。

(6) (2S, 4R) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氰基 - 4 - 甲氧基吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 1 (5) 同样的方法, 由 (2S, 4R) - 2 - 氰基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 甲氧基吡咯烷 (250mg), 得到无色粉末状的标题化合物 (70mg)。

MS (ESI pos.) m/z: 240 ([M+H]⁺), 262 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 274 ([M+Cl]⁻)。

实施例 7

(2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氰基 - 4 - 甲氧基吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 甲氧基吡咯烷 - 2 - 甲酸甲酯的合成

按照与实施例 6 (1) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 羟基吡咯烷 - 2 - 甲酸甲酯 (400mg), 得到无色油状的标题化合物 (360mg)。

MS (ESI pos.) m/z: 282 ([M+Na]⁺)。

(2) (2S, 4S) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 甲氧基吡咯烷 - 2 - 甲酸的合成

按照与实施例 6 (2) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 甲氧基吡咯烷 - 2 - 甲酸甲酯 (350mg), 得到无色固体状的标题化合物 (310mg)。该中间体不进行精制, 直接用于以下的反应。

(3) (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 甲氧基吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (1) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 1 - (叔丁氧

基羰基)-4-甲氧基吡咯烷-2-甲酸(310mg),得到无色树胶状的标题化合物(290mg)。

MS(ESI pos.)m/z:267([M+Na]⁺), (ESI neg.)m/z:243([M-H]⁻)。

(4) (2S, 4S)-2-(氨基羰基)-1-[(2S, 3S)-2-(苄基甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基]-4-甲氧基吡咯烷的合成

按照与实施例3(2)同样的方法,由(2S, 4S)-2-(氨基羰基)-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲氧基吡咯烷(280mg),得到无色无定形的标题化合物(450mg)。

MS(ESI pos.)m/z:502([M+Na]⁺)。

(5) (2S, 4S)-2-氰基-1-[(2S, 3S)-2-(苄基甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基]-4-甲氧基吡咯烷的合成

按照与实施例1(4)同样的方法,由(2S, 4S)-2-(氨基羰基)-1-[(2S, 3S)-2-(苄基甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基]-4-甲氧基吡咯烷(440mg),得到淡黄色无定形的标题化合物(330mg)。

MS(ESI pos.)m/z:484([M+Na]⁺)。

(6) (2S, 4S)-1-[(2S, 3S)-2-氨基-3-甲基戊酰基]-2-氰基-4-甲氧基吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例1(5)同样的方法,由(2S, 4S)-2-氰基-1-[(2S, 3S)-2-(苄基甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基]-4-甲氧基吡咯烷(320mg),得到无色粉末状的标题化合物(150mg)。

MS(ESI pos.)m/z:240([M+H]⁺), 262([M+Na]⁺), (ESI neg.)m/z:274([M+Cl]⁻)。

实施例8

(2S, 4R)-1-[(2S, 3S)-2-氨基-3-甲基戊酰基]-2-氰基-4-羟基吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4R)-2-(氨基羰基)-1-[(2S, 3S)-2-(苄基甲氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基]-4-羟基吡咯烷的合成

按照与实施例3(2)同样的方法,由(2S, 4R)-1-(叔丁氧基羰基)-2-(氨基羰基)-4-羟基吡咯烷(0.96g),得到无色无

定形的标题化合物 (1.30g)。

MS (ESI pos.) m/z : 488 ($[M+Na]^+$)。

(2) (2S, 4R) - 2 - 氰基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 羟基吡咯烷的合成

将 (2S, 4R) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 羟基吡咯烷 (1.06g) 溶解于四氢呋喃 (30mL) 中, 在用冰冷却的同时, 加入三氟醋酸酐 (0.72mL)。在相同温度下, 搅拌 1 小时后, 在减压条件下浓缩反应液。在得到的残渣中加入甲醇 (10mL), 在减压条件下浓缩, 该操作重复进行 2 次后, 加入甲醇 (10mL), 搅拌过夜。在减压条件下浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法 (展开溶剂: 己烷: 乙酸乙酯 = 1: 3) 精制得到的残渣, 得到无色无定形的标题化合物 (0.69g)。

MS (ESI pos.) m/z : 470 ($[M+Na]^+$)。

(3) (2S, 4R) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氰基 - 4 - 羟基吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 1 (5) 同样的方法, 由 (2S, 4R) - 2 - 氰基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 羟基吡咯烷 (151mg), 得到无色粉末状的标题化合物 (41mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 248 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 260 ($[M+Cl]^-$)。

实施例 9

(2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氰基 - 4 - 羟基吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 4 - 乙酰氧基 - 2 - 氰基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] 吡咯烷的合成

将实施例 8 (2) 得到的 (2S, 4R) - 2 - 氰基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 羟基吡咯烷 (200mg) 和三苯基膦 (258mg) 溶解于四氢呋喃 (5mL) 中, 在用冰冷却的同时, 加入醋酸 (0.05mL) 和偶氮二甲酸二乙酯 (40% 甲苯溶液, 0.47mL), 升温至室温, 搅拌过夜。在减压条件下浓缩反应液, 用硅

胶柱色谱法(展开溶剂:己烷:乙酸乙酯=3:2~1:1)精制得到的残渣,得到无色无定形的标题化合物(135mg)。

MS(ESI pos.) m/z :512($[M+Na]^+$)。

(2) (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氰基 - 4 - 羟基吡咯烷盐酸盐的合成

将(2S, 4S) - 4 - 乙酰氧基 - 2 - 氰基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基]吡咯烷(115mg)溶解于甲醇(1.6mL)中,在室温下加入二乙基胺(0.4mL),在相同温度下搅拌9小时。按照与实施例1(5)同样的方法进行精制,得到无色无定形的标题化合物(28mg)。

MS(ESI pos.) m/z :226($[M+H]^+$), 248($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :260($[M+Cl]^-$)。

实施例 10

(2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氯 - 2 - 氰基吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 4 - 氯 - 2 - 氰基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基]吡咯烷的合成

将实施例8(2)得到的(2S, 4R) - 2 - 氰基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 羟基吡咯烷(200mg)溶解于二氯甲烷(2mL)和四氯化碳(2mL)中,加入三苯基膦(234mg),在室温下搅拌过夜。在反应液中加入乙醇(0.5mL),在室温下搅拌4小时,在减压条件下浓缩反应液。用硅胶柱色谱法(展开溶剂:己烷:乙酸乙酯=1:1~2:3)精制得到的残渣,得到无色无定形的标题化合物(126mg)。

MS(ESI pos.) m/z :488($[M+Na]^+$)。

(2) (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氯 - 2 - 氰基吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例1(5)同样的方法,由(2S, 4S) - 4 - 氯 - 2 - 氰基 - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基]吡咯烷(100mg),得到无色粉末状的标题化合物(32mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 266 ($[M+Na]^+$).

实施例 11

(2S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氨基 - 4 - 氧代吡咯烷三氟醋酸盐的合成

(1) (2S, 4R) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 羟基吡咯烷的合成

按照与实施例 3 (2) 同样的方法, 由参考例 3 得到的 (2S, 4R) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 羟基吡咯烷 (276mg) 以及 (2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酸 (290mg), 得到无色无定形的标题化合物 (260mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 366 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 342 ($[M-H]^-$).

(2) (2S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氧代吡咯烷的合成

将 (2S, 4R) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 羟基吡咯烷 (250mg) 溶解于二氯甲烷 (10mL) 中, 加入分子筛 - 4A (1.5g)、氯铬酸吡啶鎓盐 (235mg)、醋酸 (0.07mL), 在室温下搅拌 2 小时。将反应液直接用硅胶柱色谱法 (展开溶剂: 己烷: 乙酸乙酯 = 1:1 ~ 1:3) 精制, 得到褐色无定形的标题化合物 (180mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 364 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 340 ($[M-H]^-$).

(3) (2S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氨基 - 4 - 氧代吡咯烷的合成

将 (2S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氧代吡咯烷 (168mg) 溶解于四氢呋喃 (10mL) 中, 用冰冷却。加入三氟醋酸酐 (0.21mL) 和二异丙基乙胺 (0.51mL), 在冰冷条件下搅拌 1 小时。用乙酸乙酯 (100mL) 稀释反应液, 依次用水、10% 硫酸氢钾水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥有机相。过滤除去干燥剂, 在减压条件下蒸馏除去溶剂, 得到褐色无定形的标题化合物

(174mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 346 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 322 ($[M-H]^-$)。

(4) (2S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氧代吡咯烷三氟醋酸盐的合成

将 (2S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氧代吡咯烷 (91mg) 溶解于冷却的三氟醋酸 (0.5mL) 中, 在室温下搅拌 20 分钟。在减压条件下蒸馏除去溶剂, 在残渣中加入二异丙基醚 (10mL), 除去上清液。在残渣中再加入二异丙基醚 (10mL), 过滤收集不溶物, 得到褐色固体状的标题化合物 (76mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 246 ($[M+Na]^+$)。

实施例 12

(2S, 3S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 3 - 羟基吡咯烷的合成

(1) (2S, 3S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 3 - 羟基吡咯烷的合成

按照与参考例 3 同样的方法, 由 (2S, 3S) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 3 - 羟基吡咯烷 - 2 - 甲酸 (3.47g), 得到无色固体状的标题化合物 (3.19g)。

MS (ESI pos.) m/z : 253 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 229 ($[M-H]^-$)。

(2) (2S, 3S) - 2 - (氨基羰基) - 3 - 羟基吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 1 (2) 同样的方法, 由 (2S, 3S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 3 - 羟基吡咯烷 (1.11g), 得到标题化合物。该中间体不进行精制, 直接用于以下的反应。

(3) (2S, 3S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 3 - 羟基吡咯烷的合成

将 (2S, 3S) - 2 - (苄基甲氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酸 (1.87g) 悬浊于二氯甲烷 (20mL) 中, 加入亚硫酸氯 (3.81mL), 加热回流 20

分钟，在减压条件下蒸馏除去溶剂。在残渣中加入甲苯（20mL），在减压条件下蒸馏除去溶剂。该操作再重复进行1次，得到酰氯的粗产物。将上述（2）得到的（2S, 3S）-2-（氨基羰基）-3-羟基吡咯烷盐酸盐溶解于N, N-二甲基甲酰胺（20mL）中，加入二异丙基乙胺（1.00mL），用冰冷却。在该溶液中滴加以上得到的酰氯的N, N-二甲基甲酰胺（10mL）溶液，保持用冰冷却的状态搅拌20分钟。用乙酸乙酯（100mL）稀释反应液，依次用饱和氯化钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥有机相。过滤除去干燥剂，在减压条件下蒸馏除去溶剂，用硅胶柱色谱法（展开溶剂：氯仿：甲醇 = 100:2 ~ 100:5）精制得到的残渣，得到无色无定形的标题化合物（1.08g）。

MS (ESI pos.) m/z: 488 ([M+Na]⁺)。

（4）（2S, 3S）-2-氟基-1-〔（2S, 3S）-2-（苄基甲氧基羰基氨基）-3-甲基戊酰基〕-3-羟基吡咯烷的合成

按照与实施例8（2）同样的方法，由（2S, 3S）-2-（氨基羰基）-1-〔（2S, 3S）-2-（苄基甲氧基羰基氨基）-3-甲基戊酰基〕-3-羟基吡咯烷（920mg），得到无色无定形的标题化合物（795mg）。

MS (ESI pos.) m/z: 470 ([M+Na]⁺)。

（5）（2S, 3S）-1-〔（2S, 3S）-2-氨基-3-甲基戊酰基〕-2-氟基-3-羟基吡咯烷的合成

将（2S, 3S）-2-氟基-1-〔（2S, 3S）-2-（苄基甲氧基羰基氨基）-3-甲基戊酰基〕-3-羟基吡咯烷（415mg）溶解于甲醇（1.8mL）中，加入二乙基胺（0.4mL），在室温下搅拌4小时。在减压条件下浓缩溶液，用硅胶柱色谱法（展开溶剂：氯仿：甲醇：25%氨水 = 40:1:0.1 ~ 25:1:0.1）精制残渣，得到无色油状的标题化合物（185mg）。

MS (ESI pos.) m/z: 248 ([M+Na]⁺)。

实施例 13

(2S, 3R) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 3 - 氟吡咯烷三氟醋酸盐的合成

(1) (2S, 3S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 3 - 羟基吡咯烷的合成

将实施例 12 (5) 得到的 (2S, 3S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 3 - 羟基吡咯烷 (170mg) 溶解于二氯甲烷 (5mL) 中, 在冰冷条件下加入二甲酸二叔丁酯 (198mg) 和二异丙基乙胺 (0.158mL), 在 5℃ 下放置 2 天。在减压条件下浓缩溶液, 用硅胶柱色谱法 (展开溶剂: 己烷: 乙酸乙酯 = 1:1) 精制残渣, 得到无色无定形的标题化合物 (173mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 348 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 324 ($[M-H]^-$)。

(2) (2S, 3R) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 3 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 54 同样的方法, 由 (2S, 3S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 3 - 羟基吡咯烷 (168mg), 得到无色无定形的标题化合物 (65mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 350 ($[M+Na]^+$)。

(3) (2S, 3R) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 3 - 氟吡咯烷三氟醋酸盐的合成

按照与实施例 11 (4) 同样的方法, 由 (2S, 3R) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 3 - 氟吡咯烷 (62mg), 得到黄色粉末状的标题化合物 (32mg)。

MS (ESI pos.) m/z : 250 ($[M+Na]^+$)。

实施例 14

(2S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4, 4 - 二氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4, 4 - 二氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (1) 同样的方法, 由 (2S) - 1 - (叔丁氧基羰基)

- 4, 4-二氟吡咯烷-2-甲酸 (3.2g), 得到无色粉末状的标题化合物 (2.8g)。

MS (ESI pos.) m/z : 273 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 249 ($[M-H]^-$)。

(2) (2S)-2-(氨基羰基)-4, 4-二氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 1 (2) 同样的方法, 由 (2S)-2-(氨基羰基)-1-(叔丁氧基羰基)-4, 4-二氟吡咯烷 (5.4g), 得到无色粉末状的标题化合物 (3.9g)。

MS (ESI neg.) m/z : 149 ($[M-H]^-$), 185 ($[M+Cl]^-$)。

(3) (2S)-2-(氨基羰基)-1-[(2S, 3S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基]-4, 4-二氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (3) 同样的方法, 由 (2S)-2-(氨基羰基)-4, 4-二氟吡咯烷盐酸盐 (0.56g)、(2S, 3S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基戊酸 (0.70g), 得到无色无定形的标题化合物 (1.0g)。

MS (ESI pos.) m/z : 386 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 362 ($[M-H]^-$)。

(4) (2S)-1-[(2S, 3S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基]-2-氰基-4, 4-二氟吡咯烷的合成

将 (2S)-2-(氨基羰基)-1-[(2S, 3S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基戊酰基]-4, 4-二氟吡咯烷 (0.90g) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (2.5mL) 中, 加入氰尿酸氯 (0.28g), 在室温下搅拌 1 小时。将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤除去干燥剂, 在减压条件下浓缩, 用硅胶柱色谱法 (展开溶剂: 己烷: 乙酸乙酯 = 20:1 ~ 4:1) 精制残渣, 得到无色无定形的标题化合物 (0.76g)。

MS (ESI pos.) m/z : 368 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 344 ($[M-H]^-$)。

(5) (2S)-1-[(2S, 3S)-2-氨基-3-甲基戊酰基]-2-氰基-4, 4-二氟吡咯烷盐酸盐的合成

在 (2S)-1-[(2S, 3S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲

基戊酰基]-2-氟基-4,4-二氟吡咯烷(0.56g)中加入2M盐酸水溶液(12mL),在室温下搅拌过夜。再向溶液中加入2M盐酸水溶液(6mL),在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯洗涤水溶液,在水相中加入1M氢氧化钠水溶液(35mL)和过量的氯化钠,搅拌后,倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相,用无水硫酸钠干燥有机相后,过滤除去干燥剂,在减压条件下浓缩,得到(2S)-1-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊酰基]-2-氟基-4,4-二氟吡咯烷。将其溶解于乙醚(20mL)中,在冰冷条件下加入4M盐酸(乙酸乙酯溶液,0.50mL)。过滤收集析出的不溶物,得到无色粉末状的标题化合物(0.37g)。

MS(ESI pos.)m/z:246([M+H]⁺),268([M+Na]⁺), (ESI neg.)m/z:244([M-H]⁻),280([M+Cl]⁻)。

实施例 15

(2S,4S)-1-[(2S)-2-氨基-3-甲基丁酰基]-2-氟基-4-氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S,4S)-2-(氨基羰基)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基]-4-氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1(3)同样的方法,由(2S,4S)-2-(氨基羰基)-4-氟吡咯烷盐酸盐(2.33g)和(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸(3.00g),得到无色无定形的标题化合物(4.22g)。MS(ESI pos.)m/z:354([M+Na]⁺), (ESI neg.)m/z:330([M-H]⁻)。

(2) (2S,4S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基]-2-氟基-4-氟吡咯烷的合成

将(2S,4S)-2-(氨基羰基)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基]-4-氟吡咯烷(4.03g)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(16mL)中,加入氰尿酸(1.35g),在室温下搅拌1小时。将反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相,用无水硫酸钠干燥后,过滤除去干燥剂,在减压条件下浓缩,得到无色固体状的标题化合物(3.49g)。

MS(ESI pos.)m/z:336([M+Na]⁺), (ESI neg.)m/z:312([M-H]⁻)。

(3) (2S, 4S) - 1 - [(2S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

将 (2S, 4S) - 1 - [(2S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (1.70g) 溶解于甲醇 (11mL) 中, 用冰冷却。加入 4M 盐酸水溶液 (11mL), 升温至室温, 搅拌过夜。减压浓缩甲醇, 用乙酸乙酯洗涤得到的水溶液。在水相中加入 4M 氢氧化钠水溶液 (12mL) 和氯化钠, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥得到的有机相后, 过滤除去干燥剂, 在减压条件下浓缩, 得到无色固体状的 (2S, 4S) - 1 - [(2S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.80g)。将其一部分 (0.60g) 溶解于甲醇中, 在冰冷条件下加入到 4M 盐酸 (乙酸乙酯溶液, 0.77mL) 的二异丙基醚 (22mL) 溶液中。在室温下搅拌溶液 1 小时, 过滤收集析出的不溶物, 得到无色粉末状的标题化合物 (0.75g)。

MS (ESI pos.) m/z: 214 ([M+H]⁺), 236 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 248 ([M+Cl]⁻)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 8.57 (3H, br s), 5.55 (1H, br d, J=51.8Hz), 5.06 (1H, d, J=9.2Hz), 4.08-3.90 (2H, m), 3.83 (1H, d, J=7.3Hz), 2.55-2.34 (2H, m), 2.12 (1H, m), 1.01 (3H, d, J=6.7Hz), 0.98 (3H, d, J=6.7Hz)。

实施例 16

(2S, 4S) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - 氨基 - 3 - 甲氧基丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲氧基丁酰基] - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐 (1.18g) 和 (2S, 3R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲氧基丁酸 (1.63g), 得到无色无定形的标题化合物 (2.28g)。

MS (ESI pos.) m/z: 370 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 346 ([M-H]⁻)。

(2) (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲氧基丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 15 (2) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基)

基) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲氧基丁酰基] - 4 - 氟吡咯烷(2.17g), 得到无色固体状的标题化合物(1.96g)。
MS (ESI pos.) m/z: 352 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 328 ([M-H]⁻)。

(3) (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - 氨基 - 3 - 甲氧基丁酰基] - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 15 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲氧基丁酰基] - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (1.82g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.61g)。
MS (ESI pos.) m/z: 230 ([M+H]⁺), 252 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 264 ([M+Cl]⁻)。

实施例 17

(2S, 4S) - 1 - [(2S) - 2 - 氨基 - 3, 3 - 二甲基丁酰基] - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3, 3 - 二甲基丁酰基] - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐 (2.00g) 和 (2S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3, 3 - 二甲基丁酸 (2.74g), 得到无色无定形的标题化合物 (4.14g)。

MS (ESI pos.) m/z: 368 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 344 ([M-H]⁻)。

(2) (2S, 4S) - 1 - [(2S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3, 3 - 二甲基丁酰基] - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 15 (2) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3, 3 - 二甲基丁酰基] - 4 - 氟吡咯烷 (4.10g), 得到无色固体状的标题化合物 (2.90g)。
MS (ESI pos.) m/z: 350 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 326 ([M-H]⁻)。

(3) (2S, 4S) - 1 - [(2S) - 2 - 氨基 - 3, 3 - 二甲基丁酰基] - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 15 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 1 - [(2S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3, 3 - 二甲基丁酰基] - 2 - 氰基 - 4 -

氟吡咯烷 (3.71g), 得到 (2S, 4S) - 1 - [(2S) - 2 - 氨基 - 3, 3 - 二甲基丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (2.25g), 由其一部分 (0.80g) 得到标题化合物 (0.92g)。

MS (ESI pos.) m/z : 250 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 262 ($[M+Cl]^-$).

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.54 (3H, br s), 5.55 (1H, br d, $J=51.5$ Hz), 5.07 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 4.15-3.93 (2H, m), 3.79 (1H, s), 2.55-2.32 (2H, m), 1.05 (9H, s)。

实施例 18

(2S, 4S) - 1 - [(2S) - 2 - 氨基 - 3, 3 - 二甲基丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷氢溴酸盐 · 1 水合物的合成

将实施例 17 得到的 (2S, 4S) - 1 - [(2S) - 2 - 氨基 - 3, 3 - 二甲基丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.25g) 溶解于甲醇 (6mL) 中, 加入到 48% 氢溴酸 (0.14mL) 和二异丙基醚 (9mL) 的冰冷混合液中。再加入二异丙基醚 (5mL), 搅拌, 过滤收集析出的晶体。将得到的晶体溶解于甲醇 (1.5mL) 中, 加入到冰冷的醋酸异丙酯 (17mL) 中, 搅拌。过滤收集析出的晶体, 得到无色粉末状的标题化合物 (0.20g)。

Anal. calcd for $C_{11}H_{18}FN_3O \cdot HBr \cdot H_2O$: C, 40.50; H, 6.49; N, 12.88; Br, 24.49; F, 5.82. Found: C, 40.57; H, 6.44; N, 13.02; Br, 24.52; F, 5.83.

实施例 19

(2S, 4S) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐 (0.67g) 和 (2S, 3R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酸 0.5 水合物 (0.96g), 得到无色无定形的标题化合物 (1.30g)。

MS (ESI pos.) m/z : 368 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 344 ($[M-H]^-$).

(2) (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 15 (2) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷 (1.23g), 得到无色无定形的标题化合物 (1.15g)。
MS (ESI pos.) m/z: 350 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 326 ([M-H]⁻)。

(3) (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 15 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (1.08g), 得到标题化合物 (0.29g)。
MS (ESI pos.) m/z: 228 ([M+H]⁺), 250 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 262 ([M+Cl]⁻)。

实施例 20

(2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐 (0.51g) 和 (2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酸 (0.69g), 得到无色无定形的标题化合物 (0.99g)。

MS (ESI pos.) m/z: 368 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 344 ([M-H]⁻)。

(2) (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 15 (2) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷 (0.84g), 得到无色无定形的标题化合物 (0.83g)。
MS (ESI pos.) m/z: 350 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 326 ([M-H]⁻)。

(3) (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基]

- 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 15 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.35g), 得到与实施例 1 得到的化合物相同的标题化合物 (0.14g)。

实施例 21

(2S, 4S) - 1 - (叔丁基氨基) 乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

将叔丁胺 (0.47g) 溶解于四氢呋喃 (10mL) 中, 在冰冷条件下加入 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.30g) 的四氢呋喃 (3mL) 溶液, 缓慢升温, 在室温下搅拌过夜。在减压条件下浓缩溶液, 在得到的残渣中加入碳酸氢钠水溶液, 用氯仿萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤除去干燥剂, 在减压条件下浓缩。将得到的残渣悬浊于乙醚中, 过滤收集不溶物, 得到无色粉末状的 (2S, 4S) - 1 - (叔丁基氨基) 乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.26g)。将其一部分 (0.25g) 加入到冰冷的 4M 盐酸 (乙酸乙酯溶液, 0.3mL) 的乙醚溶液中, 在室温下搅拌 1 小时。过滤收集不溶物, 得到无色粉末状的标题化合物 (0.28g)。

MS (ESI pos.) m/z: 228 ([M+H]⁺), 250 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 226 ([M-H]⁻), 262 ([M+Cl]⁻)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 9.10 (2H, br s), 5.56 (1H, br d, J=52.9Hz), 5.09-5.06 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=24.4, 12.5Hz), 4.12 (1H, d, J=16.5Hz), 3.88 (1H, d, J=16.5Hz), 3.86 (1H, ddd, J=39.9, 12.5, 3.3Hz), 2.54-2.40 (2H, m), 1.33 (9H, s)。

实施例 22

(2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟 - 1 - (异丙基氨基) 乙酰基吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 21 同样的方法, 由异丙胺 (0.65g) 和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.50g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.16g)。

MS (ESI pos.) m/z: 214 ([M+H]⁺), 236 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 212 ([M-H]⁻), 248 ([M+Cl]⁻)。

实施例 23

(2S, 4S) - 2 - 氰基 - 1 - (环丙基氨基) 乙酰基 - 4 - 氟吡咯烷
盐酸盐的合成

按照与实施例 21 同样的方法, 由环丙胺 (0.86g) 和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.71g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.28g)。

MS (ESI pos.) m/z: 212 ([M+H]⁺), 234 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 246 ([M+CL]⁻)。

实施例 24

(2S, 4S) - 2 - 氰基 - 1 - (环丁基氨基) 乙酰基 - 4 - 氟吡咯烷
盐酸盐的合成

按照与实施例 21 同样的方法, 由环丁胺 (1.07g) 和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.71g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.31g)。

MS (ESI pos.) m/z: 226 ([M+H]⁺), 248 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 260 ([M+CL]⁻)。

实施例 25

(2S, 4S) - 2 - 氰基 - 1 - (环戊基氨基) 乙酰基 - 4 - 氟吡咯烷
盐酸盐的合成

按照与实施例 21 同样的方法, 由环戊胺 (1.28g) 和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.71g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.58g)。

MS (ESI pos.) m/z: 240 ([M+H]⁺), 262 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 274 ([M+CL]⁻)。

实施例 26

(2S, 4S) - 2 - 氰基 - 4 - 氟 - 1 - [(1-羟甲基)环戊基氨基]
乙酰基吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 21 同样的方法, 由 (1-羟甲基)环戊胺 (0.59g) 和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.60g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.51g)。

MS (ESI pos.) m/z : 292 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 268 ($[M-H]^-$), 304 ($[M+CL]^-$).

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 8.99 (2H, br s), 5.68 (1H, br s), 5.55 (1H, br d, $J=52.4$ Hz), 5.08-5.05 (1H, m), 4.17 (1H, br d, $J=16.5$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J=23.1, 12.2$ Hz), 3.98 (1H, br d, $J=16.5$ Hz), 3.82 (1H, ddd, $J=39.3, 12.2, 3.1$ Hz), 3.51&3.48 (2H, ABq, $J=12.5$ Hz), 2.56-2.36 (2H, m), 1.86-1.68 (6H, m), 1.59-1.48 (2H, m)。

实施例 27

(2S, 4S) - 2 - 氰基 - 4 - 氟 - 1 - (3 - 异丙氧基丙基氨基) 乙酰基吡咯烷盐酸盐的合成

将 3 - 异丙氧基丙胺 (1.1g) 溶解于四氢呋喃 (15mL) 中, 在冰冷条件下加入 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.45g) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液, 缓慢升温, 在室温下搅拌过夜。在减压条件下浓缩溶液, 溶解于氯仿中, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤除去干燥剂, 在减压条件下浓缩。用硅胶柱色谱法 (展开溶剂: 氯仿: 甲醇 = 50:1 ~ 25:1) 精制残渣。将得到的残渣溶解于乙醚 (5mL) 中, 在冰冷条件下加入到 4M 盐酸 (乙酸乙酯溶液, 0.33mL) 的乙醚 (40mL) 溶液中。过滤收集析出的不溶物, 用乙醚洗涤, 得到无色粉末状的标题化合物 (0.32g)。

MS (ESI pos.) m/z : 272 ($[M+H]^+$), 294 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 270 ($[M-H]^-$), 306 ($[M+CL]^-$).

实施例 28

(2S, 4S) - 2 - 氰基 - 1 - (环辛基氨基) 乙酰基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 27 同样的方法, 由环辛胺 (1.1g) 和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.45g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.29g)。

MS (ESI pos.) m/z : 282 ($[M+H]^+$), 304 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 280 ($[M-H]^-$), 316 ($[M+CL]^-$).

实施例 29

(2S, 4S) - 2 - 氟基 - 1 - [2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 乙基氨基] 乙酰基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 27 同样的方法, 由 2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 乙胺 (0.5g) 和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.25g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.24g)。

MS (ESI pos.) m/z: 336 ([M+H]⁺), 358 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 334 ([M-H]⁻), 370 ([M+CL]⁻)。

实施例 30

(2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟 - 1 - [(1 - 甲氧基甲基 - 1 - 甲基) 乙基氨基] 乙酰基吡咯烷盐酸盐的合成

将 (1 - 甲氧基甲基 - 1 - 甲基) 乙胺盐酸盐 (0.74g) 溶解于四氢呋喃 (7.5mL) 和乙醇 (2.5mL) 的混合溶剂中, 在冰冷条件下加入二异丙基胺 (0.92mL) 中和后, 接着加入 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.62g)。在冰冷条件下, 搅拌 1 小时后, 恢复到室温, 搅拌 2 天。按照与实施例 21 同样的方法进行后处理, 得到无色粉末状的标题化合物 (0.07g)。

MS (ESI pos.) m/z: 258 ([M+H]⁺), 280 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 292 ([M+CL]⁻)。

实施例 31

(2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟 - 1 - [(2 - 羟基 - 1, 1 - 二甲基) 乙基氨基] 乙酰基吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 21 同样的方法, 由 2 - 氨基 - 2 - 甲基 - 1 - 丙醇 (0.71g) 和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.54g), 得到淡粉色粉末状的标题化合物 (0.62g)。

MS (ESI pos.) m/z: 244 ([M+H]⁺), 266 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 242 ([M-H]⁻), 278 ([M+CL]⁻)。

实施例 32

(2S, 4S) - 1 - (2 - 金刚烷基氨基) 乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 27 同样的方法, 由 2 - 金刚烷胺 (0.4g) 和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.25g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.23g)。

MS (ESI pos.) m/z: 306 ([M+H]⁺), 328 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 304 ([M-H]⁻), 340 ([M+Cl]⁻)。

实施例 33

(2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟 - 1 - (1 - 羟基 - 3 - 金刚烷基氨基) 乙酰基吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 27 同样的方法, 由 3 - 氨基 - 1 - 金刚烷醇 (0.70g) 和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.47g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.42g)。

MS (ESI pos.) m/z: 322 ([M+H]⁺), 344 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 320 ([M-H]⁻), 356 ([M+Cl]⁻)。

实施例 34

(2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟 - 1 - (1 - 羟基 - 4 - 金刚烷基氨基) 乙酰基吡咯烷盐酸盐的合成

将 4 - 氨基 - 1 - 金刚烷醇 (0.5g) 溶解于四氢呋喃 (10mL)、乙醇 (5mL) 中, 在冰冷条件下加入 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.45g), 缓慢升温, 在室温下搅拌过夜。将溶液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤除去干燥剂, 在减压条件下浓缩。用硅胶柱色谱法 (展开溶剂: 氯仿: 甲醇: 25% 氨水溶液 = 40:1:0.1 ~ 10:1:0.1) 精制残渣。将得到的残渣溶解于乙酸乙酯 (5mL) 中, 在冰冷条件下加入 4M 盐酸 (乙酸乙酯溶液, 0.30mL)。过滤收集析出的不溶物, 用乙酸乙酯洗涤, 得到无色粉末状的标题化合物 (0.27g)。

MS (ESI pos.) m/z : 322 ($[M+H]^+$), 344 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 356 ($[M+Cl]^-$).

实施例 35

(2S, 4S) - 2 - 氰基 - 4 - 氟 - 1 - (1 - 甲氧基 - 3 - 金刚烷基氨基) 乙酰基吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 34 同样的方法, 由 1 - 甲氧基 - 3 - 金刚烷胺 (0.17g) 和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.17g), 得到 (2S, 4S) - 2 - 氰基 - 4 - 氟 - 1 - (1 - 甲氧基 - 3 - 金刚烷基氨基) 乙酰基吡咯烷 (0.23g)。将其一部分 (0.22g) 溶解于乙酸乙酯 (4mL) 中, 加入 4M 盐酸 (乙酸乙酯溶液, 0.20mL)。再向溶液中加入乙醚 (8mL), 过滤收集析出的不溶物, 得到无色粉末状的标题化合物 (0.10g)。

MS (ESI pos.) m/z : 336 ($[M+H]^+$), 358 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 370 ($[M+Cl]^-$).

实施例 36

(2S, 4S) - 1 - (1 - 金刚烷基氨基) 乙酰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 35 同样的方法, 由 1 - 金刚烷胺 (0.45g) 和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.235g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.15g)。

MS (ESI pos.) m/z : 306 ($[M+H]^+$), 328 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 340 ($[M+Cl]^-$).

实施例 37

(2S, 4S) - 1 - [2 - [(5 - 氯吡啶 - 2 - 基) 氨基] 乙基氨基] 乙酰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷二盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 1 - [N - (叔丁氧基羰基) - 2 - [(5 - 氯吡啶 - 2 - 基) 氨基] 乙基氨基] 乙酰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

将 2 - (2 - 氨基乙基氨基) - 5 - 氯吡啶 (1.54g) 溶解于乙醇 (15mL) 中, 在冰冷条件下加入 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.71g) 的四氢呋喃 (15mL) 溶液, 在冰冷条件下搅

拌 10 分钟，在室温下搅拌 30 分钟。再次将溶液用冰冷却，加入二碳酸二叔丁酯（1.96g）的四氢呋喃（10mL）溶液和二异丙基乙胺（0.52mL），升温，在室温下搅拌 1 小时。减压条件下蒸馏除去溶剂，用硅胶柱色谱法（展开溶剂：己烷：乙酸乙酯 = 2:1 ~ 只有乙酸乙酯）精制残渣，得到无色无定形的标题化合物（1.07g）。

MS (ESI pos.) m/z : 448 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 424 ($[M-H]^-$).

(2) (2S, 4S) - 1 - [2 - [(5-氯吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基-2-氟基-4-氟吡咯烷二盐酸盐的合成

将 (2S, 4S) - 1 - [N - (叔丁氧基羰基) - 2 - [(5-氯吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基-2-氟基-4-氟吡咯烷（1.02g）溶解于 1, 4-二氧六环（2.5mL）中，在冰冷条件下加入 4M 盐酸（1, 4-二氧六环溶液，7.5mL），在冰冷条件下搅拌 1 小时。在反应液中加入甲苯（30mL），过滤收集不溶物。将得到的粉末溶解于甲醇（2mL）中，加入到甲苯（50mL）中，在室温下搅拌。过滤收集析出的不溶物，得到无色粉末状的标题化合物（0.75g）。

MS (ESI pos.) m/z : 326 ($[M+H]^+$), 348 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 324 ($[M-H]^-$), 360 ($[M+Cl]^-$).

实施例 38

(2S, 4S) - 2 - 氟基-4-氟-1 - [2 - [(吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基吡咯烷二盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 1 - [N - (叔丁氧基羰基) - 2 - [(吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基-2-氟基-4-氟吡咯烷的合成

按照与实施例 37 (1) 同样的方法，由 2 - (2-氨基乙基氨基)吡啶（0.82g）和 (2S, 4S) - 1 - 溴乙酰基-2-氟基-4-氟吡咯烷（0.71g），得到无色无定形的标题化合物（0.60g）。

MS (ESI pos.) m/z : 414 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 390 ($[M-H]^-$).

(2) (2S, 4S) - 2 - 氟基-4-氟-1 - [2 - [(吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基吡咯烷二盐酸盐的合成

按照与实施例 37 (2) 同样的方法，由 (2S, 4S) - 1 - [N - (叔

丁氧基羰基)-2-[(吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基-2-氰基-4-氟吡咯烷(0.54g),得到无色粉末状的标题化合物(0.27g)。
MS(ESI pos.)m/z:292([M+H]⁺), 314([M+Na]⁺), (ESI neg.)m/z:290([M-H]⁻), 326([M+CL]⁻)。

实施例 39

(2S, 4S)-1-[2-[(5-氨基羰基吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基-2-氰基-4-氟吡咯烷二盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S)-1-[N-(叔丁氧基羰基)-2-[(5-氨基羰基吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基-2-氰基-4-氟吡咯烷的合成

按照与实施例 37 (1) 同样的方法, 由 2-(2-氨基乙基氨基)-5-氨基羰基吡啶(1.08g)和(2S, 4S)-1-溴乙酰基-2-氰基-4-氟吡咯烷(0.71g), 得到无色无定形的标题化合物(0.36g)。

MS(ESI pos.)m/z:457([M+Na]⁺), (ESI neg.)m/z:433([M-H]⁻)。

(2) (2S, 4S)-1-[2-[(5-氨基羰基吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基-2-氰基-4-氟吡咯烷二盐酸盐的合成

按照与实施例 37 (2) 同样的方法, 由(2S, 4S)-1-[N-(叔丁氧基羰基)-2-[(5-氨基羰基吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基-2-氰基-4-氟吡咯烷(0.32g), 得到淡粉色粉末状的标题化合物(0.26g)。

MS(ESI pos.)m/z:335([M+H]⁺), 357([M+Na]⁺), (ESI neg.)m/z:333([M-H]⁻), 369([M+CL]⁻)。

实施例 40

(2S, 4S)-1-[[(2S)-2-氨基-2-环己基]乙酰基]-2-氰基-4-氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S)-2-(氨基羰基)-1-[[(2S)-2-苄基甲氧基羰基氨基-2-环己基]乙酰基]-4-氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (3) 同样的方法, 由(2S, 4S)-2-(氨基羰基

基)-4-氟吡咯烷盐酸盐(0.30g)和[(2S)-2-苄基甲氧基羰基氨基-2-环己基]乙酸(0.71g),得到无色无定形的标题化合物(0.88g)。

MS(ESI pos.)m/z:516([M+Na]⁺)。

(2) (2S, 4S)-2-氟基-1-[[(2S)-2-苄基甲氧基羰基氨基-2-环己基]乙酰基]-4-氟吡咯烷的合成

按照与实施例1(4)同样的方法,由(2S, 4S)-2-(氨基羰基)-1-[[(2S)-2-苄基甲氧基羰基氨基-2-环己基]乙酰基]-4-氟吡咯烷(0.86g),得到无色无定形的标题化合物(0.76g)。

MS(ESI pos.)m/z:498([M+Na]⁺)。

(3) (2S, 4S)-1-[[(2S)-2-氨基-2-环己基]乙酰基]-2-氟基-4-氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例1(5)同样的方法,由(2S, 4S)-2-氟基-1-[[(2S)-2-苄基甲氧基羰基氨基-2-环己基]乙酰基]-4-氟吡咯烷(0.73g),得到无色粉末状的标题化合物(0.27g)。

MS(ESI pos.)m/z:254([M+H]⁺), 276([M+Na]⁺), (ESI neg.)m/z:252([M-H]⁻), 288([M+Cl]⁻)。

实施例 41

(2S, 4S)-1-[(2S)-2-氨基-4-[[5-(苯甲氧基羰基)戊基氨基]羰基]丁酰基]-2-氟基-4-氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例40同样的方法,由(2S, 4S)-2-(氨基羰基)-4-氟吡咯烷盐酸盐(0.30g)和[(2S)-2-苄基甲氧基羰基氨基-4-[(5-苯甲氧基羰基戊基)氨基羰基]丁酸(1.07g),得到无色无定形的标题化合物(0.16g)。

MS(ESI pos.)m/z:447([M+H]⁺), 469([M+Na]⁺), (ESI neg.)m/z:445([M-H]⁻), 481([M+Cl]⁻)。

实施例 42

(2S, 4S) - 1 - [[(2S) - 2 - 氨基 - 6 - 苯甲氧基羰基氨基] 己酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [[(2S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 6 - 苯甲氧基羰基氨基] 己酰基] - 4 - 氟吡咯烷的合成

将 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐 (0.30g) 和 (2S) - 2 - 叔丁氧基羰基氨基 - 6 - [苯甲氧基羰基氨基] 己酸羧基琥珀酰亚胺酯 (0.71g) 溶解于二甲基甲酰胺 (5mL) 中, 加入二异丙基胺 (0.26mL), 室温下搅拌过夜。按照与实施例 1 (3) 同样的方法进行后处理, 得到无色无定形的标题化合物 (0.69g)。

MS (ESI pos.) m/z: 517 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 493 ([M-H]⁻)。

(2) (2S, 4S) - 1 - [[(2S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 6 - 苯甲氧基羰基氨基] 己酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (4) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [[(2S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 6 - 苯甲氧基羰基氨基] 己酰基] - 4 - 氟吡咯烷 (0.65g), 得到无色无定形的标题化合物 (0.36g)。

MS (ESI pos.) m/z: 499 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 475 ([M-H]⁻)。

(3) (2S, 4S) - 1 - [[(2S) - 2 - 氨基 - 6 - 苯甲氧基羰基氨基] 己酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

将 (2S, 4S) - 1 - [[(2S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 6 - 苯甲氧基羰基氨基] 己酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.34g) 溶解于 1, 4 - 二氧六环 (2.0mL) 中, 加入 4M 盐酸 (1, 4 - 二氧六环溶液, 2.0mL), 在室温下搅拌 2.5 小时。在减压条件下浓缩溶液, 在得到的残渣中加入 2 - 丙醇 (3.0mL) 和甲醇 (1.0mL), 溶解, 加入异丙醚 (10mL)。将溶液在室温下搅拌 0.5 小时, 过滤收集析出的不溶物, 得到无色粉末状的标题化合物 (0.27g)。

MS (ESI pos.) m/z: 377 ([M+H]⁺), 399 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 375 ([M-H]⁻), 411 ([M+Cl]⁻)。

实施例 43

(2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟 - 1 - [[(2S, 3S) - 3 - 甲基 - 2 - 甲基氨基] 戊酰基] 吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - [N - (叔丁氧基羰基) - N - 甲基] 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐 (0.67g) 和 (2S, 3S) - 2 - [N - (叔丁氧基羰基) - N - 甲基] 氨基 - 3 - 甲基戊酸 (0.98g), 得到无色无定形的标题化合物 (1.35g)。

MS (ESI pos.) m/z: 382 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 358 ([M-H]⁻)。

(2) (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - [N - (叔丁氧基羰基) - N - 甲基] 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 15 (2) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - [N - (叔丁氧基羰基) - N - 甲基] 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 4 - 氟吡咯烷 (1.32g), 得到无色无定形的标题化合物 (0.89g)。

MS (ESI pos.) m/z: 364 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 340 ([M-H]⁻)。

(3) (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟 - 1 - [[(2S, 3S) - 3 - 甲基 - 2 - 甲基氨基] 戊酰基] 吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 15 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3S) - 2 - [N - (叔丁氧基羰基) - N - 甲基] 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.10g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.053g)。

MS (ESI pos.) m/z: 242 ([M+H]⁺), 264 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 276 ([M+Cl]⁻)。

实施例 44

(2S, 4S) - 1 - [[(2S, 3R) - 2 - 氨基 - 3 - (叔丁氧基)] 丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯

烷的合成

按照与实施例 15 (2) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 氟吡咯烷 (10.0g), 得到无色粉末状的标题化合物 (9.23g)。

MS (ESI pos.) m/z: 237 ([M+Na]⁺)。

(2) (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 15 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (8.99g), 得到淡粉色粉末状的标题化合物 (5.76g)。

MS (ESI pos.) m/z: 115 ([M+H]⁺), (EI pos.) m/z: 114 ([M]⁺)。

(3) (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 1 - [[(2S, 3R) - 2 - 苄基甲氧基羰基氨基 - 3 - (叔丁氧基)] 丁酰基] - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐 (0.30g) 和 [(2S, 3R) - 2 - 苄基甲氧基羰基氨基 - 3 - (叔丁氧基)] 丁酸 (0.80g), 得到无色无定形的标题化合物 (0.87g)。

MS (ESI pos.) m/z: 516 ([M+Na]⁺)。

(4) (2S, 4S) - 1 - [[(2S, 3R) - 2 - 氨基 - 3 - (叔丁氧基)] 丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 1 (5) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 1 - [[(2S, 3R) - 2 - 苄基甲氧基羰基氨基 - 3 - (叔丁氧基)] 丁酰基] - 4 - 氟吡咯烷 (0.71g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.28g)。

MS (ESI pos.) m/z: 272 ([M+H]⁺), 294 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 306 ([M+Cl]⁻)。

实施例 45

(2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟 - 1 - [[(3S) - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基] 吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 1 - [(3S) - 2 - (叔丁氧基羰基) - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 -

氟吡咯烷盐酸盐 (0.69g) 和 (3S)-2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸 (0.41g), 得到淡褐色粉末状的标题化合物 (0.83g)。

MS (ESI pos.) m/z : 396 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 372 ($[M-H]^-$)。

(2) (2S, 4S)-2-氰基-4-氟-1-[[(3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基]羰基]吡咯烷盐酸盐的合成

将 (2S, 4S)-1-[(3S)-2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基]羰基-2-氰基-4-氟吡咯烷 (0.30g) 悬浊于乙醇 (6mL) 中, 用冰冷却。加入 6M 盐酸水溶液 (3mL), 缓慢升温至室温, 搅拌过夜。再加入甲醇 (6mL) 和 6M 盐酸水溶液 (3mL), 在室温下搅拌 1 天。减压浓缩溶剂, 用乙醚洗涤得到的残渣后, 溶解于甲醇 (2mL) 中, 滴加到乙酸乙酯 (10mL) 中。在该溶液中加入乙醚 (10mL), 过滤收集析出的不溶物, 用乙酸乙酯-乙醚 (1:1) 洗涤, 得到淡褐色粉末状的标题化合物 (0.19g)。

MS (ESI pos.) m/z : 274 ($[M+H]^+$), 296 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 272 ($[M-H]^-$), 308 ($[M+Cl]^-$)。

实施例 46

(2S, 4S)-2-氰基-4-氟-1-[[(3S)-7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基]羰基]吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S)-1-[(3S)-2-(叔丁氧基羰基)-7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基]羰基-2-氰基-4-氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S)-2-氰基-4-氟吡咯烷盐酸盐 (1.54g) 和 (3S)-2-(叔丁氧基羰基)-7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸 (3.00g), 得到无色无定形的标题化合物 (2.81g)。

MS (ESI pos.) m/z : 412 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 388 ($[M-H]^-$)。

(2) (2S, 4S)-2-氰基-4-氟-1-[[(3S)-7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基]羰基]吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 45 (2) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 1 - [(3S) - 2 - (叔丁氧基羰基) - 7 - 羟基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.30g), 得到淡褐色粉末状的标题化合物 (0.12g)。

MS (ESI pos.) m/z: 290 ($[M+H]^+$), 312 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 288 ($[M-H]^-$), 324 ($[M+Cl]^-$)。

实施例 47

(2S, 4S) - 2 - 氰基 - 4 - 氟 - 1 - [[(3S) - 7 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基] 吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 1 - [(3S) - 2 - (叔丁氧基羰基) - 7 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

将 (2S, 4S) - 1 - [(3S) - 2 - (叔丁氧基羰基) - 7 - 羟基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.63g) 溶解于 N, N - 二甲基甲酰胺 (5mL) 中, 加入碘代甲烷 (0.15mL) 和碳酸钾 (0.25g), 在室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。依次用 0.5M 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤除去干燥剂, 在减压条件下浓缩。用二异丙醚洗涤残渣, 得到淡黄色粉末状的标题化合物 (0.42g)。

MS (ESI pos.) m/z: 426 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 402 ($[M-H]^-$)。

(2) (2S, 4S) - 2 - 氰基 - 4 - 氟 - 1 - [[(3S) - 7 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基] 吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 45 (2) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 1 - [(3S) - 2 - (叔丁氧基羰基) - 7 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.30g), 得到淡褐色粉末状的标题化合物 (0.12g)。

MS (ESI pos.) m/z: 304 ($[M+H]^+$), 326 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 338 ($[M+Cl]^-$)。

实施例 48

(2S, 4S) - 1 - [(3S) - 7 - 氨基羰基甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 1 - [(3S) - 2 - (叔丁氧基羰基) - 7 - 氨基羰基甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 47 (1) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 1 - [(3S) - 2 - (叔丁氧基羰基) - 7 - 羟基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.60g) 和溴乙酰胺 (0.32g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.55g)。

MS (ESI pos.) m/z: 469 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 445 ([M-H]⁻)。

(2) (2S, 4S) - 1 - [(3S) - 7 - 氨基羰基甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

将 (2S, 4S) - 1 - [(3S) - 2 - (叔丁氧基羰基) - 7 - 氨基羰基甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.30g) 悬浊于乙酸乙酯 (12mL) 中, 在冰冷条件下加入 4M 盐酸 (乙酸乙酯溶液, 12mL), 在冰冷条件下搅拌 15 分钟, 在室温下搅拌 1 小时。加入乙酸乙酯 (12mL), 过滤收集析出的不溶物, 用乙酸乙酯洗涤, 得到淡黄色粉末。将得到的粉末悬浊于乙醇 (5mL) 中, 在室温下搅拌 1 小时后, 过滤收集, 用乙醇洗涤, 得到无色粉末状的标题化合物 (0.21g)。

MS (ESI pos.) m/z: 347 ([M+H]⁺), 369 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 345 ([M-H]⁻), 381 ([M+Cl]⁻)。

实施例 49

(2S, 4S) - 2 - 氰基 - 1 - [(3S) - 6, 7 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (3S) - 2 - (叔丁氧基羰基) - 6, 7 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 甲酸的合成

将 (3S) - 6, 7 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 甲酸对甲苯磺酸盐 (0.50g) 悬浊于四氢呋喃 (6mL) 中, 在室温下加入饱

和碳酸氢钠水溶液 (3mL), 在室温下搅拌直到不再发泡。用冰浴将溶液冷却, 加入二碳酸二叔丁酯 (0.31mL) 后, 缓慢升温, 在室温下搅拌过夜。加入 1M 盐酸水溶液 (5mL) 和过量的氯化钠, 用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤除去干燥剂, 在减压条件下浓缩。用己烷-二异丙醚洗涤残渣, 得到淡黄色粉末状的标题化合物 (0.38g)。

MS (ESI pos.) m/z : 360 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 336 ($[M-H]^-$)。

(2) (2S, 4S) - 1 - [(3S) - 2 - (叔丁氧基羰基) - 6, 7 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐 (0.15g) 和 (3S) - 2 - (叔丁氧基羰基) - 6, 7 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 甲酸 (0.34g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.34g)。

MS (ESI pos.) m/z : 456 ($[M+Na]^+$)。

(3) (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 1 - [(3S) - 6, 7 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 45 (2) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 1 - [(3S) - 2 - (叔丁氧基羰基) - 6, 7 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 基] 羰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.30g), 得到淡黄色粉末状的标题化合物 (0.20g)。

MS (ESI pos.) m/z : 334 ($[M+H]^+$), 356 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 368 ($[M+Cl]^-$)。

实施例 50

(2S, 4S) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - 氨基 - 3 - 苯甲氧基] 丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 1 - [(2S, 3R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 苯甲氧基] 丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (3) 同样的方法, 由 (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐 (0.30g) 和 [(2S, 3R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基)

-3-苯甲氧基]丁酸(0.62g),得到淡褐色无定形的标题化合物(0.81g)。

MS(ESI pos.)m/z:406([M+H]⁺),428([M+Na]⁺),(ESI neg.)m/z:404([M-H]⁻)。

(2) (2S, 4S) - 1 - [[(2S, 3R) - 2 - 氨基 - 3 - 苯甲氧基] 丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例48(2)同样的方法,由(2S, 4S) - 1 - [[(2S, 3R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 苯甲氧基] 丁酰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷(0.49g),得到褐色粉末状的标题化合物(0.34g)。

MS(ESI pos.)m/z:306([M+H]⁺),328([M+Na]⁺),(ESI neg.)m/z:340([M+Cl]⁻)。

实施例 51

(2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟 - 1 - [[(2S) - 吡咯烷 - 2 - 基] 羰基] 吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S) - 1 - (叔丁氧基羰基) 吡咯烷 - 2 - 基] 羰基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例1(3)同样的方法,由(2S, 4S) - 2 - 氨基羰基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐(0.50g)和(2S) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 2 - 吡咯烷甲酸(0.64g),得到无色无定形的标题化合物(0.88g)。

MS(ESI pos.)m/z:352([M+Na]⁺),(ESI neg.)m/z:328([M-H]⁻)。

(2) (2S, 4S) - 1 - [(2S) - 1 - (叔丁氧基羰基) 吡咯烷 - 2 - 基] 羰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例11(3)同样的方法,由(2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - [(2S) - 1 - (叔丁氧基羰基) 吡咯烷 - 2 - 基] 羰基 - 4 - 氟吡咯烷(0.80g),得到无色固体状的标题化合物(0.65g)。

MS(ESI pos.)m/z:334([M+Na]⁺)。

(3) (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟 - 1 - [[(2S) - 吡咯烷 - 2 - 基] 羰基] 吡咯烷盐酸盐的合成

将(2S, 4S) - 1 - [(2S) - 1 - (叔丁氧基羰基) 吡咯烷 - 2 - 基] 羰基 - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷(0.66g)悬浊于乙醚(10mL)中,加入4M盐酸(二氧六环溶液,15mL),在室温下搅拌3.5小时。蒸馏

除去溶剂后，在残渣中加入二异丙醚（15mL），搅拌。过滤收集析出的不溶物，得到淡橙色固体状的标题化合物（0.53g）。

MS (ESI pos.) m/z : 212 ($[M+H]^+$), 234 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 246 ($[M+Cl]^-$)。

实施例 52

(2S, 4S) - 1 - [(顺 - 2 - 氨基 - 环戊烷 - 1 - 基) 羰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

(1) (2S, 4S) - 1 - [(顺 - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 环戊烷 - 1 - 基) 羰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷的合成

按照与实施例 1 (3) 同样的方法，由 (2S, 4S) - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐 (0.30g) 和顺 - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 环戊烷 - 1 - 甲酸 (0.50g) 得到粗产物，将得到的粗产物用硅胶柱色谱法（展开溶剂：己烷：乙酸乙酯 = 4:1 ~ 3:2）分级，得到标题化合物的 2 种非对映异构体，即，无色粉末状的低极性成分 (0.25g)、无色粉末状的高极性成分 (0.27g)。

低极性成分：硅胶 TLC, $R_f = 0.17$ (展开溶剂：己烷：乙酸乙酯 = 1:1)，

MS (ESI pos.) m/z : 348 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 324 ($[M-H]^-$)。

高极性成分：硅胶 TLC, $R_f = 0.10$ (展开溶剂：己烷：乙酸乙酯 = 1:1)，

MS (ESI pos.) m/z : 348 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 324 ($[M-H]^-$)。

(2) (2S, 4S) - 1 - [(顺 - 2 - 氨基 - 环戊烷 - 1 - 基) 羰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 48 (2) 同样的方法，由实施例 51 (1) 得到的低极性的 (2S, 4S) - 1 - [(顺 - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 环戊烷 - 1 - 基) 羰基] - 2 - 氟基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.10g)，得到无色粉末状的标题化合物 (0.060g)。

MS (ESI pos.) m/z : 226 ($[M+H]^+$), 248 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 260 ($[M+Cl]^-$)。

实施例 53

(2S, 4S) - 1 - [(顺 - 2 - 氨基 - 环戊烷 - 1 - 基) 羰基] - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷盐酸盐的合成

按照与实施例 48 (2) 同样的方法, 由实施例 51 (1) 得到的高极性的 (2S, 4S) - 1 - [(顺 - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 环戊烷 - 1 - 基) 羰基] - 2 - 氰基 - 4 - 氟吡咯烷 (0.10g), 得到无色粉末状的标题化合物 (0.067g)。

MS (ESI pos.) m/z: 226 ([M+H]⁺), 248 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 260 ([M+Cl]⁻)。

实施例 54

(2S, 4S) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 氟吡咯烷的合成

将参考例 3 得到的 (2S, 4R) - 2 - (氨基羰基) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 4 - 羟基吡咯烷 (2.0g) 悬浊于二氯甲烷 (20mL) 中, 在用干冰 - 丙酮浴冷却的条件下 (-78℃), 滴加三氟化二乙氨基硫 (2.3mL)。缓慢升温至室温, 搅拌 6 小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤除去干燥剂, 在减压条件下浓缩。用硅胶柱色谱法 (展开溶剂: 己烷: 乙酸乙酯 = 4:1 ~ 1:5) 精制残渣, 得到无色固体状的标题化合物 (300mg)。

MS (ESI pos.) m/z: 255 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z: 231 ([M-H]⁻)。

上述实施例化合物的高分辨质量分析结果如下表所示。

实施例序号	离子化方法	检测离子	检测离子的组成式	计算值	测定值
1	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₉ F N ₃ O	228.1512	228.1508
3	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₉ F N ₃ O	228.1512	228.1518
4	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₄ H ₁₈ F N ₆ O ₃	337.1424	337.1440
5	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₈ F N ₆ O	317.1526	317.1536
6	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₂	240.1712	240.1723
7	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₂	241.1712	240.1712
8	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₂	226.1556	226.1570
9	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₂	226.1556	226.1565
10	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₉ Cl N ₃ O	244.1217	244.1231
11	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₈ N ₃ O ₂	224.1399	224.1381
12	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₂	226.1556	226.1545
13	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₉ F N ₃ O	228.1512	228.1525
14	EI	[M] ⁺	C ₁₁ H ₁₇ F ₂ N ₃ O	245.1340	245.1353
15	EI	[M] ⁺	C ₁₀ H ₁₆ F N ₃ O	213.1277	213.1284
16	EI	[M] ⁺	C ₁₀ H ₁₆ F N ₃ O ₂	229.1227	229.1232
17	EI	[M] ⁺	C ₁₁ H ₁₈ F N ₃ O	227.1434	227.1455
19	EI	[M] ⁺	C ₁₁ H ₁₈ F N ₃ O	227.1434	227.1438
21	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₉ F N ₃ O	228.1512	228.1521
22	EI	[M] ⁺	C ₁₀ H ₁₆ F N ₃ O	213.1277	213.1297
23	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₅ F N ₃ O	212.1199	212.1208
24	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₇ F N ₃ O	226.1356	226.1352
25	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₁₉ F N ₃ O	240.1512	240.1499
26	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₃ H ₂₁ F N ₃ O ₂	270.1618	270.1621
27	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₈ H ₂₃ F N ₃ O ₂	272.1774	272.1785
28	EI	[M] ⁺	C ₁₅ H ₂₄ F N ₃ O	281.1903	281.1911
29	EI	[M] ⁺	C ₁₇ H ₂₂ F N ₃ O ₃	335.1645	335.1670
30	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₂₁ F N ₃ O ₂	258.1618	258.1603
31	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₉ F N ₃ O ₂	244.1461	244.1449

32	EI	[M] ⁺	C ₁₇ H ₂₄ F N ₃ O	305.1903	305.1913
33	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₅ F N ₃ O ₂	322.1931	322.1913
34	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₅ F N ₃ O ₂	322.1931	322.1949
35	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₈ H ₂₇ F N ₃ O ₂	336.2087	336.2101
36	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₅ F N ₃ O	306.1982	306.1973
37	EI	[M] ⁺	C ₁₄ H ₁₇ Cl F N ₅ O	325.1106	325.1112
38	EI	[M] ⁺	C ₁₄ H ₁₈ F N ₅ O	291.1495	291.1503
39	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₂₀ F N ₆ O ₂	335.1632	335.1638
40	EI	[M] ⁺	C ₁₃ H ₂₀ F N ₃ O	253.1590	253.1605
41	EI	[M] ⁺	C ₂₃ H ₃₁ F N ₄ O ₄	446.2329	446.2328
42	EI	[M] ⁺	C ₁₉ H ₂₅ F N ₄ O ₃	376.1911	376.1930
43	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₂₁ F N ₃ O	242.1669	242.1686
44	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₃ H ₂₃ F N ₃ O ₂	272.1774	272.1793
45	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₇ F N ₃ O	274.1356	274.1339
46	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₇ F N ₃ O ₂	290.1305	290.1304
47	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₆ H ₁₉ F N ₃ O ₂	304.1461	304.1456
48	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₀ F N ₄ O ₃	347.1519	347.1527
49	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₁ F N ₃ O ₃	334.1567	334.1566
50	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₆ H ₂₁ F N ₃ O ₂	306.1618	306.1615
51	EI	[M] ⁺	C ₁₀ H ₁₄ F N ₃ O	211.1121	211.1129
52	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₇ F N ₃ O	226.1356	226.1355
53	ESI	[M+H] ⁺	C ₁₁ H ₁₇ F N ₃ O	226.1356	226.1359

试验例 1 [二肽基肽酶 IV 活性抑制实验]

二肽基肽酶 IV (DPPIV) 活性抑制实验按照 Diabetes, 47, 764-769, 1998 记载的方法进行。含有二肽基肽酶 IV 的血浆由健康正常志愿者采集血液, 通过离心分离制备。酶反应使用 96 孔平底板, 在含有 25mM HEPES、140mM NaCl、1% BSA、pH7.8 的缓冲液中进行。将 100 μ M Gly-Pro-4-甲基香豆基 (coumaryl)-7-酰胺 (肽研究所制) 溶液 25 μ l、133mM 氯化镁溶液 7.5 μ l、被测化合物 5 μ l 混合, 接着加入用上述缓冲液稀释到 1/100 倍的血浆 12.5 μ l。在室温下反应 2 小时后, 添加 25% 醋酸水溶液 50 μ l, 停止反应。使用荧光板读数器 (1420 ARVOTM Multilabel Counter, Wallac 公司制) 测定在 390nm 激发时 460nm 处的荧光强度, 确定游离的 7-氨基-4-甲基香豆素量。以添加溶剂, 且反应时间为 0 分钟时的荧光强度作为空白值, 由各测定值减去空白值得到的值为特异性荧光强度。由得到的特异性荧光强度按

照下式求出二肽基肽酶 IV 活性抑制率 (%)。被测化合物在配制 1000 倍高浓度的二甲基亚砷溶液，并用上述缓冲液稀释后使用。由各种浓度的抑制率计算出显示 50% 抑制的化合物浓度 (IC₅₀ 值)。

$$\text{抑制率}(\%) = A \div B \times 100$$

(A = 添加溶剂的荧光强度 - 添加被测化合物的荧光强度)

(B = 添加溶剂的荧光强度)

作为比较药物，使用专利 (W095/15309) 记载的 1 - [(2S, 3S) - 2 - 氨基 - 3 - 甲基戊酰基] - 2 - (S) - 氰基吡咯烷三氟醋酸盐 (化合物 A)，以及专利 (W098/19998 或 US6011155) 记载的 1 - [2 - [(5 - 氰基吡啶 - 2 - 基) 氨基] 乙基氨基] 乙酰基 - 2 - (S) - 氰基吡咯烷 2 盐酸盐 (化合物 B)。

结果如表 1 所示。认为本发明化合物特别是通过在吡咯烷环上引入氟，增强了活性，确认具有优良的 DPPIV 抑制活性。

表 1

DPPIV 抑制活性 (IC₅₀ 值, nM)

化合物 A	1.5
实施例 1 的化合物	0.6
实施例 15 的化合物	0.7
实施例 17 的化合物	0.6
化合物 B	5.5
实施例 5 的化合物	1.1
实施例 21 的化合物	2.9
实施例 26 的化合物	3.3

试验例 2 [对大鼠口服给药时的血药浓度测定试验]

使用在试验开始前一天断食的 Wistar 系大鼠 (雄性, 8 周龄)，以 1mg/kg (1ml/kg) 口服给予实施例 1 的化合物和化合物 A 的水溶液 (分别用蒸馏水溶解，配制成 1mg/ml 水溶液)。

给予被测物后，分别于 5 分钟、10 分钟、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时由颈静脉采血 0.2ml，将离心分离后的血浆作为试样。

采用液相色谱串联质谱法 (LC/MS/MS) 测定实施例 1 的化合物以

及化合物 A 的各血浆中浓度。即，在血浆 50 μ l 中加入乙腈 200 μ l，搅拌，离心后，将其上清液注入到液相色谱仪中。柱使用 CAPCEL PAK C18 UG120 5 μ m（长度 150mm，直径 2mm）的柱。洗脱液使用 10mM 醋酸铵水溶液 - 90% 乙腈水溶液 (1:9) 混合液。关于 MS/MS 条件，使用 Sciex API3000 LC/MS/MS System (Perkin Elmer Sciex)，离子化法采用 ESI，作为监测法，用阳离子、SRM（先驱离子和子离子）测定。实施例 1 的化合物分别以 m/z 228.0 和 m/z 86.0 为指标，化合物 A 分别以 m/z 210.1 和 m/z 86.0 为指标。

口服给药后各采血时刻的平均血浆中浓度如表 2 所示。

实施例 1 的化合物其血浆中浓度比化合物 A 的血浆中浓度高，确认通过在吡咯烷环上引入氟，提高了血浆中浓度。

表 2 各药物给药后的血浆中浓度

	药物的血浆中浓度：单位 (ng/ml)					
	5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟	1 小时	2 小时
实施例 1 的化合物	157	372	348	195	24	5
化合物 A	122	146	113	28	6	2

(值为 2 例的平均值)

试验例 3 [Zucker fatty 大鼠的口服糖耐量试验 (OGTT) 中二肽基肽酶 IV 抑制物质的作用]

Zucker fatty 大鼠的 OGTT 参考 Diabetologia, 42, 1324-1331, 1999 记载的方法进行。10 周龄的雄性 Zucker fatty 大鼠 (日本 Charles River 社) 在断食 16 小时后用于试验。水的摄取在使用之前为自由摄取，以后直到试验结束时为断水。试验开始前用肝素处理后的采血管 (Drummond Scientific 公司制) 由眼底静脉采血。被测化合物溶解于日本药典注射用水 (光制药社制)，以 2ml/kg 体重的容量口服给药。对照组给予相同容量的日本药典注射用水。将 1g/kg 体重的糖溶解于日本药典注射用水，在给予被测化合物和注射用水 30 分钟后，以 2ml/kg 体重的容量口服给予。给予糖 15 分钟、30 分钟和 60 分钟后，由眼底静脉采血。血液试样立即与肝素 (清水制药社制) 混

合后，以 3000rpm 在 4℃ 下离心分离 15 分钟，回收血浆，立即冷冻。

用 Glucose CII test Wako (和光纯药工业社制) 测定冷冻试样的血糖值 (mg/dl)，由给予糖至 60 分钟后各采血时刻的血糖值计算出曲线下面积 (min · mg/dl)。(其中，作为 0 分钟的血糖值，以试验开始前采血得到的试样的血糖值代替。)

结果如表 3 所示。实施例 1 的化合物优先地抑制血糖值的上升。

($p < 0.05$)

表 3

	平均值 ± S. E. (min · mg/dl)
水给予组	15545 ± 765
实施例 1 化合物给药组	13248 ± 619

工业实用性

按照本发明可以提供具有优良的二肽基肽酶 IV (DPPIV) 抑制活性的化合物，本发明化合物作为糖尿病、免疫疾病等的预防或治疗药有用。