[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480024974.8

[51] Int. Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 10 月 11 日

[11] 公开号 CN 1845921A

[51] Int. Cl. (续)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 253/06 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)

[22] 申请日 2004.8.27

[21] 申请号 200480024974.8

[30] 优先权

[32] 2003.8.29 [33] HU [31] P0302788

[86] 国际申请 PCT/HU2004/000088 2004.8.27

[87] 国际公布 WO2005/021536 英 2005.3.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.28

[71] 申请人 塞诺菲 - 安万特股份有限公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 P·奥劳尼 I·巴塔 S·巴托里 E·博龙考伊 P·博维 Z·卡布依 E·舒尚 T·绍博 K·乌尔班 - 绍宝 M·瓦尔高

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

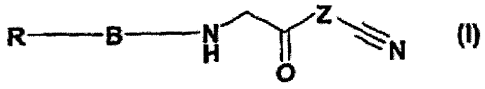
权利要求书 20 页 说明书 36 页

[54] 发明名称

金刚烷和氮杂双环 - 辛烷及壬烷衍生物、其制备方法及其作为 DPP - IV 抑制剂的用途

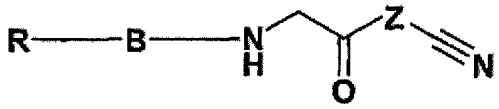
[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的新化合物，所述化合物为强的 DPP - IV 酶抑制剂。



(I)

1. 通式(I)的化合物



(I)

-其中 R 代表:

-含氮单环或双环芳族部分，优选吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基或苯并异噁唑基部分；任选独立被一个或两个下列基团或原子单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、卤素原子、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、甲酰胺基基团、氰基基团；或者

-苯基基团，该基团独立被一个或两个下列基团单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{1-4}亚烷二氧基基团、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、氰基基团、C_{2-5}烷基羰基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、C_{2-8}二烷基氨基基团；或者

-R_{1a}-CH_2-基团，其中 R_{1a} 为氢、C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、呋喃基或对-甲苯磺酰基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基或氰基基团；或者

-$R^{1a}R^2$-CH 基团，其中-R^{1a} 为 C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、苯丙基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基或呋喃基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基、氨基或氰基基团，或苯基羰基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、-烷氧基、-亚烷二氧基、卤素、三卤代甲基、硝基-、

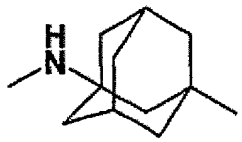
氨基-或氰基基团，且 R^2 代表氢或甲基基团；或者

-R^{1b}-CO 基团，其中

-R^{1b} 为 C_{1-4} 烷基基团，或苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 亚烷二氧基基团、卤素原子、三卤代甲基、硝基或氰基基团，或氨基基团，或杂环基团，优选吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、噻吩基或呋喃基基团；或

-对-甲苯磺酰基基团；

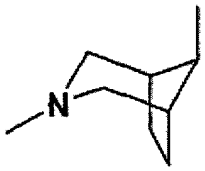
-B 代表式(1)、(2)、(3)、(4)或(5)基团；



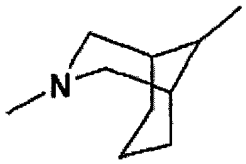
(1)



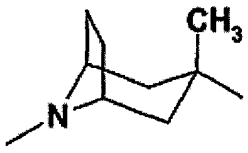
(2)



(3)

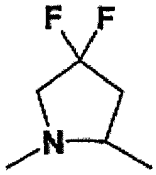


(4)

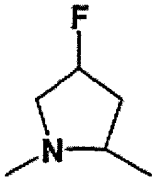


(5)

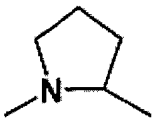
-Z 代表式(A)、(B)、(C)、(D)或(E)基团，



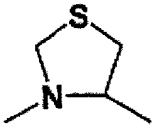
(A)



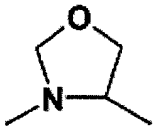
(B)



(C)



(D)



(E)

-以及上述化合物的异构体、盐和溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

2. 权利要求 1 的通式(I)化合物，其中 R 代表:

-含氮单环或双环芳族部分，优选吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、三嗪基、四唑基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基或苯并异噁唑基部分；任选独立被一个或两个下列基团或原子单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、卤素原子、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、甲酰胺基基团、氰基基团；或

-苯基基团，独立被一个或两个下列基团单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{1-4}亚烷二氧基基团、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、氰基基团、C_{2-5}烷基羰基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、C_{2-8}二烷基

氨基基团；或者

-R_{1a}-CH_2-基团，其中 R_{1a} 为氢、C_{1-4} 烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、呋喃基或对-甲苯磺酰基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基或氰基基团；或者

-$R^{1a}R^2$-CH 基团，其中

-R^{1a} 为 C_{1-4} 烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、苯丙基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基或呋喃基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基、氨基或氰基基团，或苯基羰基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4} 烷基、-烷氧基、-亚烷二氧基、卤素、三卤代甲基、硝基-、氨基-或氰基基团，且 R^2 代表氢或甲基基团；或者

-R^{1b}-CO 基团，其中

-R^{1b} 为 C_{1-4} 烷基基团或苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 亚烷二氧基基团、卤素原子、三卤代甲基、硝基或氰基基团或氨基基团，或杂环基团，优选吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、噻吩基或呋喃基基团；

-B 代表式(1)、(2)、(3)、(4)或(5)基团；

-Z 代表式(A)基团；

以及上述化合物的异构体、盐、溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

3. 权利要求 1 的通式(I)化合物，其中 R 代表：

-含氮单环或双环芳族部分，优选吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基或苯

并异噁唑基部分；任选独立被一个或两个下列基团或原子单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、卤素原子、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、甲酰胺基基团、氰基基团；或

-苯基基团，独立被一个或两个下列基团单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{1-4}亚烷二氧基基团、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、氰基基团、C_{2-5}烷基羰基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、C_{2-8}二烷基氨基基团；或者

$-R_{1a}-CH_2-$基团，其中 R_{1a} 为氢、C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、呋喃基或对-甲苯磺酰基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基或氰基基团；或

$-R^{1a}R^2-CH$ 基团，其中

$-R^{1a}$ 为 C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、苯丙基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基或呋喃基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基、氨基或氰基基团，或苯基羰基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、-烷氧基、-亚烷二氧基、卤素、三卤代甲基、硝基-、氨基-或氰基基团，且 R^2 代表氢或甲基基团；或者

$-R^{1b}-CO$ 基团，其中

$-R^{1b}$ 为 C_{1-4}烷基基团，或苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基基团、卤素原子、三卤代甲基、硝基或氰基基团，或氨基基团，或杂环基团，优选吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、噻吩基或呋喃基基团；

-B 代表式(1)、(2)、(3)、(4)或(5)基团；

-Z 代表式(B)基团；

以及上述化合物的异构体、盐、溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

4. 权利要求 1 的通式(I)化合物，其中 R 代表:

-含氮单环或双环芳族部分，优选吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基或苯并异噁唑基部分；任选独立被一个或两个下列基团或原子单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、卤素原子、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、甲酰胺基基团、氰基基团；或

-苯基基团，独立被一个或两个下列基团单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{1-4}亚烷二氧基基团、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、氰基基团、C_{2-5}烷基羰基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、C_{2-8}二烷基氨基基团；或者

-R_{1a}-CH_2-基团，其中 R_{1a} 为氢、C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、呋喃基或对-甲苯磺酰基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基或氰基基团；或者

-$R^{1a}R^2$-CH 基团，其中

-R^{1a} 为 C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、苯丙基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基或呋喃基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基、氨基或氰基基团，或苯基羰基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、-烷氧基、-亚烷二氧基、卤素、三卤代甲基、硝基-、氨基-或氰基基团，且 R^2 代表氢或甲基基团；或者

-R^{1b}-CO 基团，其中

-R^{1b} 为 C_{1-4}烷基基团或苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基部分，

独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基基团、卤素原子、三卤代甲基、硝基或氰基基团，或氨基基团，或杂环基团，优选吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、噻吩基或呋喃基基团；

-B 代表式(1)、(2)、(3)、(4)或(5)基团；

-Z 代表式(C)基团；

以及上述化合物的异构体、盐、溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

5. 权利要求 1 的通式(I)化合物，其中 R 代表：

-含氮单环或双环芳族部分，优选吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、三嗪基、四唑基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基或苯并异噁唑基部分；任选独立被一个或两个下列基团或原子单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、卤素原子、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、甲酰胺基基团、氰基基团；或

-苯基基团，独立被一个或两个下列基团单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{1-4}亚烷二氧基基团、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、氰基基团、C_{2-5}烷基羰基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、C_{2-8}二烷基氨基基团；或者

-R_{1a}-CH_2-基团，其中 R_{1a} 为氢、C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、呋喃基或对-甲苯磺酰基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基或氰基基团；或者

-$R^{1a}R^2$-CH 基团，其中

-R^{1a} 为 C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、苯丙基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基或呋喃基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基、氨基或氰基

基团，或苯基羰基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、-烷氧基、-亚烷二氧基、卤素、三卤代甲基、硝基-、氨基-或氰基基团，且R^2代表氢或甲基基团；或者

$-R^{1b}$-CO基团，其中

$-R^{1b}$为C_{1-4}烷基基团，或苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基基团、卤素原子、三卤代甲基、硝基或氰基基团，或氨基基团，或杂环基团，优选吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、噻吩基或呋喃基基团；

-B代表式(1)、(2)、(3)、(4)或(5)基团；

-Z代表式(D)基团，

以及上述化合物的异构体、盐、溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

6. 权利要求1的通式(I)化合物，其中R代表：

-含氮单环或双环芳族部分，优选吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、三嗪基、四唑基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基或苯并异噁唑基部分；任选独立被一个或两个下列基团或原子单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、卤素原子、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、甲酰胺基基团、氰基基团；或

-苯基基团，独立被一个或两个下列基团单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{1-4}亚烷二氧基基团、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、氰基基团、C_{2-5}烷基羰基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、C_{2-8}二烷基氨基基团；或者

$-R_{1a}$-CH_2-基团，其中R_{1a}为氢、C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、呋喃基或对-甲苯磺酰基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、亚烷二氧基、三

卤代甲基、硝基或氰基基团；或者

-$R^{1a}R^2$-CH 基团，其中

-R^{1a} 为 C_{1-4} 烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、苯丙基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基或呋喃基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基、氨基或氰基基团，或苯基羰基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4} 烷基、-烷氧基、-亚烷二氧基、卤素、三卤代甲基、硝基-、氨基-或氰基基团，且 R^2 代表氢或甲基基团；或者

-R^{1b}-CO 基团，其中

-R^{1b} 为 C_{1-4} 烷基基团，或苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 亚烷二氧基基团、卤素原子、三卤代甲基、硝基或氰基基团，或氨基基团，或杂环基团，优选吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、噻吩基或呋喃基基团；

-B 代表式(1)、(2)、(3)、(4)或(5)基团；

-Z 代表式(E)基团；

以及上述化合物的异构体、盐、溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

7. 权利要求 1 的通式(I)化合物，其中 R 代表：

-含氮单环或双环芳族部分，优选吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、三嗪基、四唑基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基或苯并异噁唑基部分；任选独立被一个或两个下列基团或原子单取代或二取代：C_{1-4} 烷基基团、C_{1-4} 烷氧基基团、C_{2-5} 烷氧基羰基基团、卤素原子、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、甲酰胺基基团、氰基基团；或

-苯基基团，独立被一个或两个下列基团单取代或二取代：C_{1-4} 烷基基团、C_{1-4} 烷氧基基团、C_{1-4} 亚烷二氧基基团、三卤代甲基基团、甲硫基、硝

基基团、氰基基团、C_{2-5}烷基羰基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、C_{2-8}二烷基氨基基团；或

-R_{1a}-CH_2-基团，其中 R_{1a} 为氢、C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、呋喃基或对-甲苯磺酰基基团、独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基或氰基基团；或者

-$R^{1a}R^2$-CH 基团，其中

-R^{1a} 为 C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、苯丙基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基或呋喃基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基、氨基或氰基基团，或苯基羰基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、-烷氧基、-亚烷二氧基、卤素、三卤代甲基、硝基-、氨基-或氰基基团，且 R^2 代表氢或甲基基团；或者

-R^{1b}-CO 基团，其中-R^{1b} 为 C_{1-4}烷基基团，或苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基基团、卤素原子、三卤代甲基、硝基或氰基基团，或氨基基团，或杂环基团，优选吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、噻吩基或呋喃基基团；

-B 代表式(1)基团；

-Z 代表式(A)、(B)、(C)、(D)或(E)基团；

以及上述化合物的异构体、盐、溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

8. 权利要求 1 的通式(I)化合物，其中 R 代表：

-含氮单环或双环芳族部分，优选吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、三嗪基、四唑基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑

基或苯并异噁唑基部分；任选独立被一个或两个下列基团或原子单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、卤素原子、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、甲酰胺基基团、氰基基团；或

-苯基基团，独立被一个或两个下列基团单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{1-4}亚烷二氧基基团、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、氰基基团、C_{2-5}烷基羰基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、C_{2-8}二烷基氨基基团；或者

$-R_{1a}-CH_2-$基团，其中 R_{1a} 为氢、C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、呋喃基或对-甲苯磺酰基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基或氰基基团；或者

$-R^{1a}R^2-CH$ 基团，其中

$-R^{1a}$ 为 C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、苯丙基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基或呋喃基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基、氨基或氰基基团，或苯基羰基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、-烷氧基、-亚烷二氧基、卤素、三卤代甲基、硝基-、氨基-或氰基基团，且 R^2 代表氢或甲基基团；或者

$-R^{1b}-CO$ 基团，其中

$-R^{1b}$ 为 C_{1-4}烷基基团，或苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基基团、卤素原子、三卤代甲基、硝基或氰基基团，或氨基基团，或杂环基团，优选吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、噻吩基或呋喃基基团；

-B 代表式(2)基团；

-Z 代表式(A)、(B)、(C)、(D)或(E)基团；

以及上述化合物的异构体、盐、溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

9. 权利要求 1 的通式(I)化合物，其中 R 代表:

-含氮单环或双环芳族部分，优选吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、三嗪基、四唑基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基或苯并异噁唑基部分；任选独立被一个或两个下列基团或原子单取代或二取代: C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、卤素原子、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、甲酰胺基基团、氰基基团；或

-苯基基团，独立被一个或两个下列基团单取代或二取代: C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{1-4}亚烷二氧基基团、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、氰基基团、C_{2-5}烷基羰基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、C_{2-8}二烷基氨基基团；或者

-R_{1a}-CH_2-基团，其中 R_{1a} 为氢、C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、呋喃基或对-甲苯磺酰基基团，独立被一个或多个下列基团取代: 卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基或氰基基团；或

-$R^{1a}R^2$-CH 基团，其中

-R^{1a} 为 C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、苯丙基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基或呋喃基基团，独立被一个或多个下列基团取代: 卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基、氨基或氰基基团，或苯基羰基部分，独立被一个或多个下列基团取代: C_{1-4}烷基、-烷氧基、-亚烷二氧基、卤素、三卤代甲基、硝基-、氨基-或氰基基团，且 R^2 代表氢或甲基基团；或者

-R^{1b}-CO 基团，其中

-R^{1b} 为 C_{1-4}烷基基团，或苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基部分，

独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基基团、卤素原子、三卤代甲基、硝基或氰基基团，或氨基基团，或杂环基团，优选吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、噻吩基或呋喃基基团；

-B 代表式(3)基团；

-Z 代表式(A)、(B)、(C)、(D)或(E)基团；

以及上述化合物的异构体、盐、溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

10. 权利要求 1 的通式(I)化合物，其中 R 代表：

-含氮单环或双环芳族部分，优选吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、三嗪基、四唑基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基或苯并异噁唑基部分；任选独立被一个或两个下列基团或原子单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、卤素原子、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、甲酰胺基基团、氰基基团；或

-苯基基团，独立被一个或两个下列基团单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{1-4}亚烷二氧基基团、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、氰基基团、C_{2-5}烷基羰基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、C_{2-8}二烷基氨基基团；或者

-R_{1a}-CH_2-基团，其中 R_{1a} 为氢、C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、呋喃基或者对-甲苯磺酰基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基或氰基基团；或者

-$R^{1a}R^2$-CH 基团，其中

-R^{1a} 为 C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、苯丙基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基或呋喃基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基、氨基或者氰

基基团，或苯基羰基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、-烷氧基、-亚烷二氧基、卤素、三卤代甲基、硝基-、氨基-或氰基基团，且R^2代表氢或甲基基团；或者

-R^{1b}-CO基团，其中-R^{1b}为C_{1-4}烷基基团，或苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基基团、卤素原子、三卤代甲基、硝基或氰基基团，或氨基基团；或杂环基团，优选吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、噻吩基或呋喃基基团；

-B代表式(4)基团；

-Z代表式(A)、(B)、(C)、(D)或(E)基团；

以及上述化合物的异构体、盐、溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

11. 权利要求1的通式(I)化合物，其中R代表：

-含氮单环或双环芳族部分，优选吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、三嗪基、四唑基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基或苯并异噁唑基部分；任选独立被一个或两个下列基团或原子单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、卤素原子、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、甲酰胺基基团、氰基基团；或

-苯基基团，独立被一个或两个下列基团单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{1-4}亚烷二氧基基团、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、氰基基团、C_{2-5}烷基羰基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、C_{2-8}二烷基氨基基团；或者

-R_{1a}-CH_2-基团，其中R_{1a}为氢、C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、呋喃基或对-甲苯磺酰基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基或氰基基团；或者

$-R^{1a}R^{2}$-CH 基团，其中

$-R^{1a}$ 为 C_{1-4} 烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、苯丙基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基或呋喃基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基、氨基或氰基基团，或苯基羰基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4} 烷基、-烷氧基、-亚烷二氧基、卤素、三卤代甲基、硝基-、氨基-或氰基基团，且 R^{2} 代表氢或甲基基团；或者

$-R^{1b}$-CO 基团，其中

$-R^{1b}$ 为 C_{1-4} 烷基基团，或苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 亚烷二氧基基团、卤素原子、三卤代甲基、硝基或氰基基团，或氨基基团，或杂环基团，优选吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、噻吩基或呋喃基基团；

-B 代表式(5)基团；

-Z 代表式(A)、(B)、(C)、(D)或(E)基团；

以及上述化合物的异构体、盐、溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

12. 权利要求 1 的通式(I)化合物，其中 R 如权利要求 1 所定义，

B 代表式(1)、(2)、(4)或(5)基团；

Z 代表式(A)、(B)或(D)基团；

以及上述化合物的异构体、盐、溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

13. 权利要求 1 的通式(I)化合物，其中 R 如权利要求 1 所定义，

B 代表式(1)基团；

Z 代表式(A)、(B)或(D)基团；

以及上述化合物的异构体、盐、溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

14. 权利要求 1 的通式(I)化合物，其中 R 如权利要求 1 所定义，

B 代表式(2)或(4)基团；

Z 代表式(A)基团；

以及上述化合物的异构体、盐、溶剂化物，以及它们的盐的溶剂化物。

15. 权利要求 1 的通式(I)的下列化合物:

(2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-(嘧啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(3-硝基苄基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈;

N-(3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-1-金刚烷基)-4-甲氧基苯甲酰胺;

(2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)外-氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)内-氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-甲基-8-嘧啶-2-基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)外-氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈;

(2S,4S)-4-氟-1-{N-[3-(嘧啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(4R)-3-{N-[3-(嘧啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}-1,3-噻唑烷-4-甲腈;

(4S)-3-{N-[3-(嘧啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}-1,3-噁唑烷-4-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-(1,2,4-三嗪-3-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-(吡嗪-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-1-(N-{3-[(4-氰基苯基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈;

6-[(3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-1-金刚烷基)氨基]烟酰腈;

(2S)-4,4-二氟-1-{N-(3-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1-金刚烷基)氨基

乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S,4S)-4-氟-1-{N-[3-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-(1,3-噻唑-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-1-(N-{3-[(1-乙基-1H-吡唑-5-基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-(喹啉-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S,4S)-4-氟-1-{N-[3-(喹啉-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S,4S)-4-氟-1-{N-[3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(4R)-3-{N-[3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}-1,3-噻唑烷-4-甲腈;

(2S)-1-(N-{3-[(4-氰基苄基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-{[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-1-金刚烷基)氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(3-氟苄基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(3,4,5-三甲氧基苄基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(哒嗪-3-基甲基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(1,3-噻唑-2-基甲基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈;

4-氯-N-(3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-1-金刚烷基)苯甲酰胺;

N-(3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基]-1-金刚烷基}-3-氟苯甲酰胺;

(2E)-N-(3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-1-金刚烷基)-3-苯基丙烯酰胺;

N-3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-1-金刚烷基)噻吩-2-甲酰胺;

(2S)-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)内-氨基-乙酰基]吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈;

6-(9-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-3-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基)哒嗪-3-甲腈;

(2S)-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈;

以及它们的盐、溶剂化物以及它们的盐的溶剂化物。

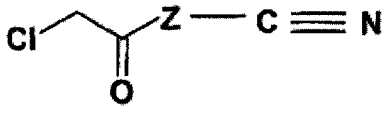
16. 药物组合物，其特征在于该药物组合物包含以游离形式或盐形式存在的通式(I)化合物或它们的异构体或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂或稀释剂，在式(I)中，R、B 和 Z 如权利要求 1 所定义。

17. 制备通式(I)化合物的方法，在式(I)中，R、B 和 Z 如权利要求 1 定义，其特征在于使通式(II)化合物:

$$R——B——NH_2$$

(II)

-其中 R 和 B 如上文定义，与通式(III)化合物反应：



(III)

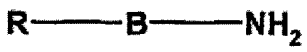
-其中 Z 如上文定义，然后将得到的通式(I)化合物或它的盐自反应混合物中分离。

18. 制备通式(I)化合物的方法，在式(I)中，R 和 Z 如权利要求 1 定义，且 B 意指式(1)基团，其特征在于，所使用的通式(II)化合物，其中 R 如权利要求 1 定义且 B 意指式(1)基团，是采用 3-羟基-1-氨基-金刚烷作为原料，根据本申请说明书第 11 页所述的反应流程制备的。

19. 通式(I)化合物在制备用于抑制 DPP-IV 酶活性并且由此用于治疗与 DPP-IV 酶相关的疾病的药物组合物中的用途，在式(I)中，R、B 和 Z 如权利要求 1 所定义。

20. 抑制 DPP-IV 酶并且由此治疗与 DPP-IV 酶相关的疾病的方法，其特征在于施用治疗有效量的游离形式或盐形式的权利要求 1 所述的通式(I)化合物。

21. 通式(II)化合物及其盐：



(II)

其中 R 和 B 如权利要求 1 定义。

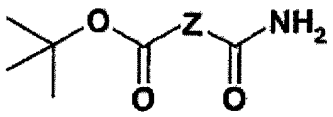
22. 通式(V)化合物：



(V)

其中 R 和 B 如权利要求 1 所定义，且 Y 指乙酰基叔丁氧基羰基基团。

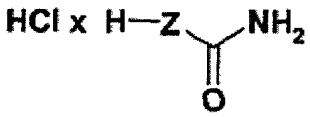
23. 通式(VII)化合物：



(VII)

其中 Z 代表式(A)、(B)、(D)或(E)基团。

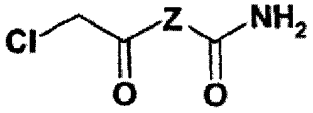
24. 通式(VIII)化合物:



(VIII)

其中 Z 代表式(A)、(B)、(D)或(E)基团。

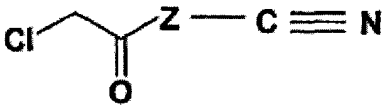
25. 通式(IX)化合物:



(IX)

其中 Z 代表式(A)、(B)、(D)或(E)基团。

26. 通式(III)化合物:



(III)

其中Z代表式(A)、(B)、(D)或(E)基团。

金刚烷和氮杂双环-辛烷及壬烷衍生物、其制备方法及其作为 DPP-IV 抑制剂的用途

本发明涉及具有二肽基肽酶 IV 酶抑制活性的通式(I)的新化合物以及它们的盐、溶剂化物和异构体，本发明还涉及含有它们的药物组合物、通式(I)的化合物的治疗用途、通式(I)化合物的制备方法以及通式(II)、(IV)、(V)、(VII)、(VIII)和(IX)的新的中间体。

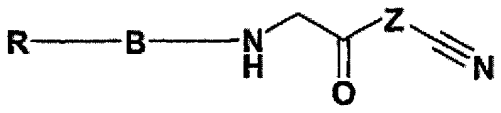
酶，即二肽基肽酶 IV(DPP-IV)，与淋巴细胞表面糖蛋白 CD26 相同，为分子量 110k 道尔顿的多肽，是在哺乳动物的组织和器官中形成的。在其它器官，如肝脏、胰岛、肾皮质、肺部以及前列腺的某些组织和小肠中也发现了该酶。在体液(如在血浆、血清和尿液)中也可以观察到显著的 DPP-IV 活性。DPP-IV 为丝氨酸蛋白酶类酶，具有自肽 N-末端裂解二肽的独特的特异性，而末端前的二肽为脯氨酰丙氨酸或羟基脯氨酸。

DPP-IV 酶负责分解体内的胰高血糖素样肽，包括肽-1(GLP-1)和肽-2(GLP-2)。酶 GLP-1 强烈刺激胰腺产生胰岛素，因此对葡萄糖动态平衡具有直接的有利作用，因此 DPP-IV 抑制剂适于治疗非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)以及治疗或预防其它与 DPP-IV 酶活性相关的疾病，包括但不限于糖尿病、肥胖症、高血脂、皮肤或粘膜疾病、银屑病、肠疼痛(intestinal distress)、便秘、自身免疫性疾病如脑脊髓炎、补体介导的紊乱如血管球性肾炎、脂肪代谢障碍和组织损伤、心身失调、抑郁和神经精神疾病如焦虑、抑郁、失眠、精神分裂症、癫痫症、痉挛和慢性疼痛、HIV 感染、过敏症、炎症、关节炎、移植排斥反应、高血压、充血性心力衰竭、肿瘤和压力引起的流产。文献中已报道了大量的 DPP-IV 抑制剂，但它们均具有许多方面的缺陷，如活性、毒性、物理-化学性质、稳定性和和作用时间。

本发明的目的是制备新的安全有效的并且具有优异的物理化学和生物性质的 DPP-IV 抑制剂。

申请人发现通式(I)化合物及其异构体、盐和溶剂化物，以及它们的盐

的溶剂化物在活性、稳定性和毒性方面具有显著的优势。所述式(I)如下:



(I)

-其中 R 代表:

-含氮单环或双环芳族部分，优选吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基(pirazolyl)、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、四嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基或苯并异噁唑基部分；任选独立被一个或两个下列基团单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、卤素原子、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、甲酰胺基基团、氰基基团；或者

-苯基基团，独立被一个或两个下列基团单取代或二取代：C_{1-4}烷基基团、C_{1-4}烷氧基基团、C_{1-4}亚烷二氧基基团、三卤代甲基基团、甲硫基、硝基基团、氰基基团、C_{2-5}烷基羰基基团、C_{2-5}烷氧基羰基基团、C_{2-8}二烷基氨基基团；或者

-R_{1a}-CH_2-基团，R_{1a}为氢、C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、呋喃基或对-甲苯磺酰基基团，独立被一个或多个下列基团取代：卤素原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基或氰基基团；或者

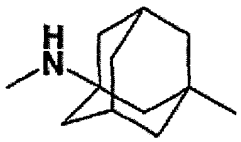
-$R^{1a}R^2$-CH 基团，其中-R^{1a}为 C_{1-4}烷基基团、苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、苯丙基、萘基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基或呋喃基基团，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基、三卤代甲基、硝基、氨基或氰基基团，或苯基羰基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、-烷氧基、-亚烷二氧基、卤素、三卤代甲基、硝基-、氨基-或氰基基团，且R^2代表氢或甲基基团；或者

-R^{1b}-CO 基团，其中

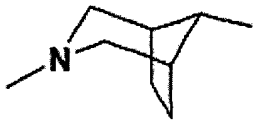
-R^{1b}为 C_{1-4}烷基基团，或苯基、苄基、苯基乙基、苯基乙烯基、萘基地、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基部分，独立被一个或多个下列基团取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}亚烷二氧基、卤素、三卤代甲基、硝基或氰基基团，或氨基基团，或杂环基团，优选吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、噻吩基或呋喃基基团；或

-对-甲苯磺酰基基团；

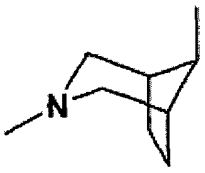
-B 代表式(1)、(2)、(3)、(4)或(5)基团；



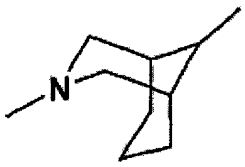
(1)



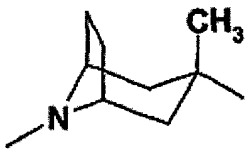
(2)



(3)

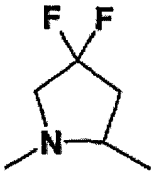


(4)

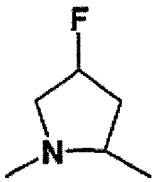


(5)

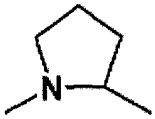
-Z 代表式(A)、(B)、(C)、(D)或(E)基团，



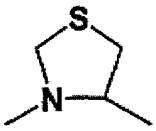
(A)



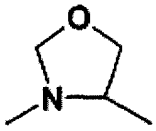
(B)



(C)



(D)



(E)

根据本领域接受的术语，如果 Z 代表式(A)、(B)、(C)或(E)，那么 5-元五环的氮原子相邻的碳原子的构型优选为 S 构型，而当 Z 代表式(D)时，则优选为 R 构型。

在本说明书中，术语“C_{1-4}烷基”意指具有 1-4 碳原子的直链或支链烷基基团，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲-丁基或异丁基。

术语“C_{1-4}烷氧基”意指具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷氧基基团，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基或异丁氧基。

术语“C_{2-5}烷氧基羰基”意指具有 2-5 个碳原子的直链或支链烷氧基羰基基团，如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、异丁氧基羰基。

术语“卤素”意指氟、氯、溴或碘。

术语“C_{1-4}亚烷二氧基”意指具有 1-4 个碳原子的直链或支链亚烷二

氧基基团，如亚甲二氧基、亚乙二氧基、亚丙二氧基、亚丁二氧基。

术语“C_{2-5}烷基羰基”意指具有 2-5 个碳原子的直链或支链烷基羰基基团，如甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、异丙基羰基或丁基羰基、仲丁基羰基或异丁基羰基。

一大组通式(I)化合物为如下定义的化合物，其中 R 如上文定义，B 代表式(1)、(2)、(4)或(5)基团，且 Z 代表式(A)、(B)或(D)基团。

这一大组化合物有例如:

(2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-(嘧啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(3-硝基苄基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈;

N-(3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-1-金刚烷基)-4-甲氧基苯甲酰胺;

(2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)外-氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)内-氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-甲基-8-嘧啶-2-基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)外-氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈;

(2S,4S)-4-氟-1-{N-[3-(嘧啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(4R)-3-{N-[3-(嘧啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}-1,3-噻唑烷-4-甲腈;

(4S)-3-{N-[3-(嘧啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}-1,3-噁唑烷-4-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-(1,2,4-三嗪-3-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-(吡嗪-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-1-(N-{3-[(4-氰基苯基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈;

6-[(3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-1-金刚烷基)氨基]烟酰腈;

(2S)-4,4-二氟-1-{N-(3-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1-金刚烷基)氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S,4S)-4-氟-1-{N-[3-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-(1,3-噻唑-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-1-(N-{3-[(1-乙基-1H-吡唑-5-基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-(喹啉-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S,4S)-4-氟-1-{N-[3-(喹啉-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(2S,4S)-4-氟-1-{N-[3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈;

(4R)-3-{N-[3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}-1,3-噻唑烷-4-甲腈;

(2S)-1-(N-{3-[(4-氰基苄基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-{[4-(三氟代甲基)苄基]氨基}-1-金刚烷基)氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(3-氟苄基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯

烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(3,4,5-三甲氧基苄基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(哒嗪-3-基甲基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(1,3-噻唑-2-基甲基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈;

4-氯-N-(3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-1-金刚烷基)苯甲酰胺;

N-(3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基]-1-金刚烷基}-3-氟苯甲酰胺;

(2E)-N-(3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-1-金刚烷基)-3-苯基丙烯酰胺;

N-3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-1-金刚烷基)噻吩-2-甲酰胺;

(2S)-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)内-氨基-乙酰基]吡咯烷-2-甲腈;

(2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈;

6-(9-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-3-氮杂双环[3.3.1]壬-3-基)哒嗪-3-甲腈;

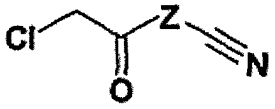
(2S)-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈。

本发明通式(I)化合物，其中 R、B 和 Z 如上文定义，可以通过将通式(II)的环状伯胺



(II)

用通式(III)的氯代乙酰基衍生物烷化制备



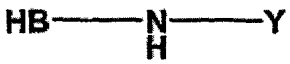
(III)

-其中 Z 如上文定义，并且，如果需要，将得到的化合物转化为它们的盐或溶剂化物(流程 1)。

在烷化反应中，采用相当量或稍微过量的通式(II)的环状伯胺，产生的氯化氢可以用各种酸结合剂结合，优选采用碱，如三乙胺、碳酸钾、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或清除剂树脂、聚合物结合的 2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基-全氢-1,3,2-二氮杂磷杂苯(diazaphosphorine) (PBEMP)、聚合物结合的二乙胺(PS-DIEA)等。

所述反应通常在 25-75℃温度下、在乙腈、醇、四氢呋喃或二噁烷中进行。

通式(II)的伯胺-如果 B 部分代表式(2)、(3)、(4)或(5)-可以通过两步反应法(流程 2)制备。在第一步中，使含有酰胺侧链的起始原料环状仲胺－通式(IV)化合物，



(IV)

其中 Y 代表乙酰基或叔-丁氧基羰基基团，与含有基团 R 的化合物反应形成通式(V)化合物。



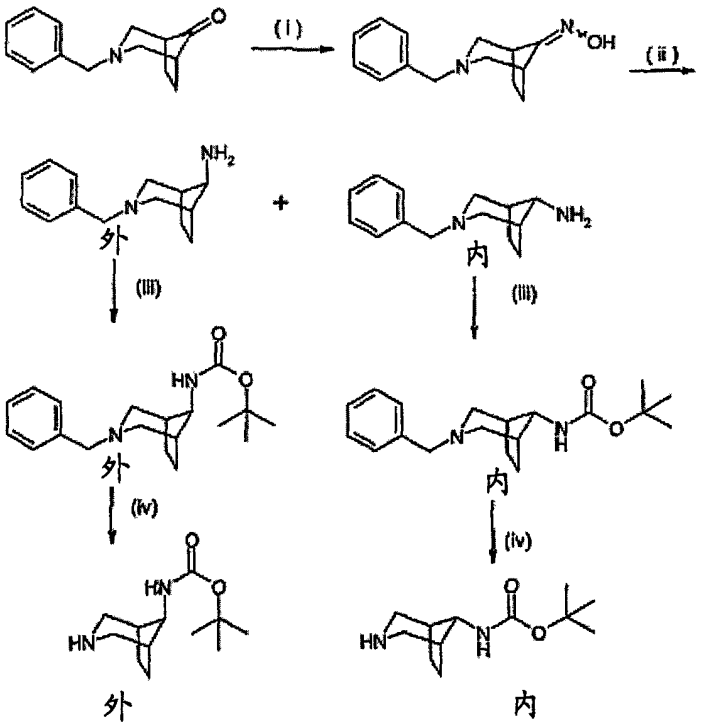
(V)

如果 R 为芳基或杂芳基基团、芳基或杂芳基卤化物，优选采用芳基溴化物或杂芳基溴化物或芳基氯化物或杂芳基氯化物进行芳化反应。芳化反应通常于 70-140℃，在极性、质子或非质子溶剂中，在醇(乙醇、正丁醇、

正戊醇)中，或不采用溶剂在微波炉中，采用过量的胺或 DBU 作为酸结合剂进行。芳化反应也可以在非质子或极性溶剂中，于 25-110℃，优选在甲苯或二甲氧基乙烷中，采用醇化钠作为酸结合剂并采用复合钯作为催化剂进行(J. Org. Chem. 2000, 65, 1158)。

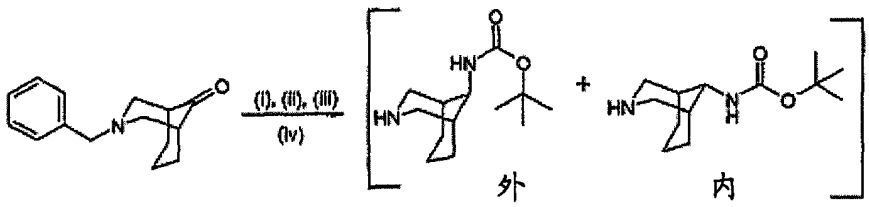
当 R 代表 $R^{1a}R^{2}$-CH-或 R^{1b}-CO 基团时，使通式(IV)化合物-其中 Y 为乙酰基或叔-丁氧基羰基基团-与通式 $R^{1a}R^{2}$-CHX 或 R^{1b}-COX-衍生物反应，其中 X 为离去基团(优选氯原子或溴原子)-通过于 0℃左右，采用无机碱或有机碱，优选三乙胺作为酸结合剂进行反应。

根据类似于文献中所述的方法，通式(IV)化合物，可以以几个步骤制备。如果(B)部分代表式(2)或(3)基团，起始原料为 3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-酮(N-苄基莰非啶-8-酮; J. Med. Chem. 1994, 37, 2831)。由此，所需化合物可以通过四步制备。在第二个步骤中得到的同分异构产物可以通过柱层析分离，得到外和内产物，该产物可以进一步以相同的方法反应。



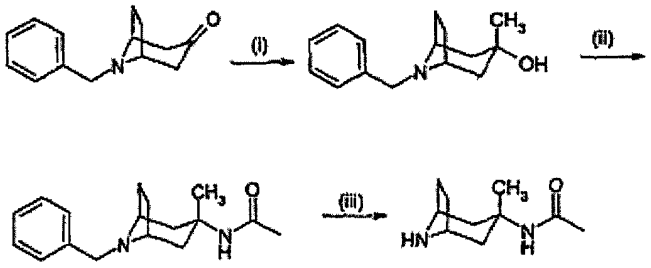
(i)$NH_2OH \times HCl$; (ii)Na/正戊醇; (iii)Boc_2O; (iv)H_2/Pd-C;

如果(B)部分代表式(4)基团，那么起始原料为 3-苄基-3-氮杂双环[3.3.1]壬-9-酮(J. Med. Chem. 1994, 37, 2831)。根据上述反应顺序，无法成功地在任何阶段分离外/内产物，在合成的后期，得到的产物通常包含两种异构体:



(i)$NH_2OH \times HCl$; (ii)Na/正戊醇; (iii)Boc_2O; (iv)H_2/Pd-C;

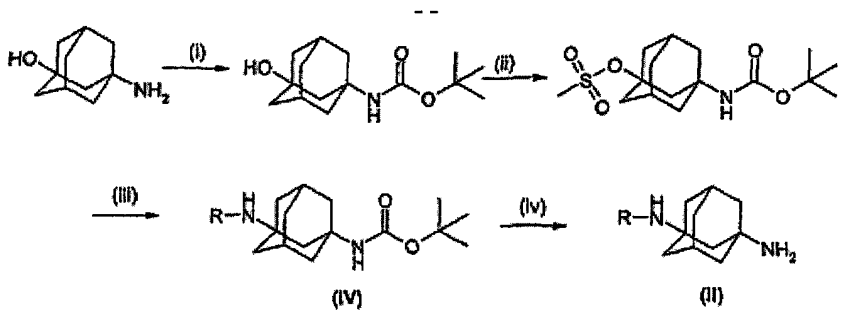
如果(B)部分代表式(5)基团，那么起始原料为 8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-酮(J. C. S. Perkin I. 1997, 1307)。自此，在区域选择性 Grignard 反应中，形成 8-苄基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-外-醇，由此，根据类似于文献中所述的方法，在 Ritter 反应(Tetrahedron Lett. 1996, 37, 1297)中，得到了外-乙酰胺衍生物，随后脱苄基化，得到所需化合物：



(i) MeMgBr; (ii) MeCN, cc.H_2SO_4; (iii) H_2/Pd-C;

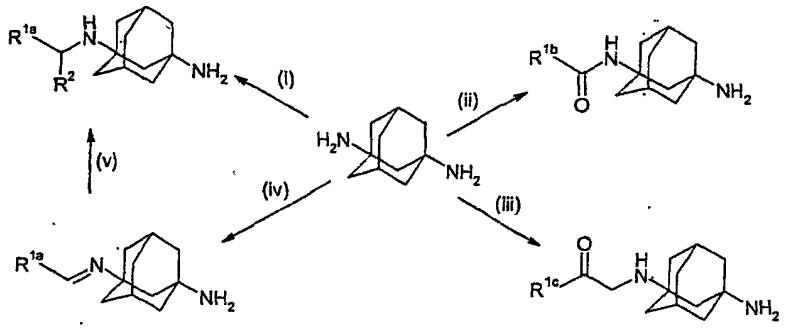
如果(B)部分代表式(2)、(3)、(4)或(5)基团，可以于酸性条件下，从得到的通式(V)化合物中裂除 Y 保护基团，得到通式(II)化合物。优选采用三氟乙酸的二氯甲烷溶液，于温度 0-30℃下进行氢化反应，或者采用盐酸水溶液或醇制氯化氢溶液，于 25-78℃下进行氢化反应。

如果(B)部分代表式(1)基团，那么通式(II)化合物可以通过两种不同的起始原料制备。一个是 3-羟基-1-氨基金刚烷(Pharm. Chem. J. (Engl. Trans.) 1990, 24, 35)，将该化合物的氨基基团进行保护，制备叔-丁氧基羰基衍生物，然后用甲磺酰氯处理羟基基团，得到甲磺酰氧基衍生物。利用该离去基团的优异的可离去性，使所述化合物与 2-氨基杂环反应-优选在非质子溶剂溶剂中或者不需要溶剂，于 100-140℃下进行反应，得到通式(IV)化合物，随后于 0-30℃，用三氟乙酸在二氯甲烷中处理，得到通式(II)化合物：



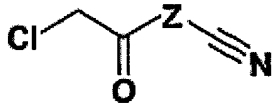
(i) Boc_2O; (ii) MsCl; (iii) R-NH_2; (iv) TFA

另一起始原料为 1,3-二氨基金刚烷(Ber. 1941，74, 1769)，将其酰化、烷化或形成 Schiff 碱并还原后，得到通式(II)化合物：



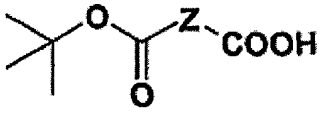
(i) $R^{1a}R^2OTs$; (ii) $R^{1b}COCl$; (iii) $RCOCH_2Br$; (iv) $R^{1a}CHO$; (v) $NaBH_4$;

通式(III)的氯代乙酰基化合物-其中 Z 代表式(A)、(B)、(C)、(D)或(E)基团-可以以四步合成法制备(流程 3)。



(III)

起始化合物为其中氮原子被叔丁氧基羰基基团保护的含氮五环羧酸，即通式(VI)的化合物

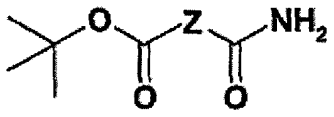


(VI)

其中 Z 如上文定义。(2S)-1-(叔-丁氧基羰基)脯氨酸(Z=(C)部分)和(4R)-3-(叔-丁氧基羰基)-1,3-噻唑烷-4-甲酸(Z=(D)部分)可以购得，

(2S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4,4-二氟脯氨酸(Z=(A)部分)、(2S,4S)-1-(叔-丁氧基羰基)-4-氟脯氨酸(Z=(B)部分)和(45)-3-(叔-丁氧基羰基)-1,3-噁唑烷-4-甲酸(Z=(E)部分)可以制备(Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1169 和 Tetrahedron 1994, 50, 13493)。

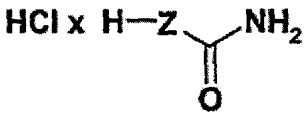
在第一个步骤中，采用新戊酰氯或乙氧基羰基氯化物制备混合酐，然后与氨水溶液反应形成通式(VII)的氨基甲酰基衍生物



(VII)

-其中 Z 如上文定义。该反应优选于 15℃、在卤化溶剂($CHCl_3$、CH_2Cl_2)中进行。

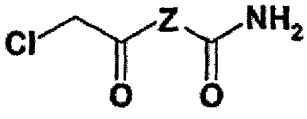
在第二步骤中，用醇制氯化氢溶液裂除叔-丁氧基羰基。水解可以于 0-25℃进行，得到通式(VIII)的甲酰胺的盐酸盐



(VIII)

-其中 Z 如上文定义。

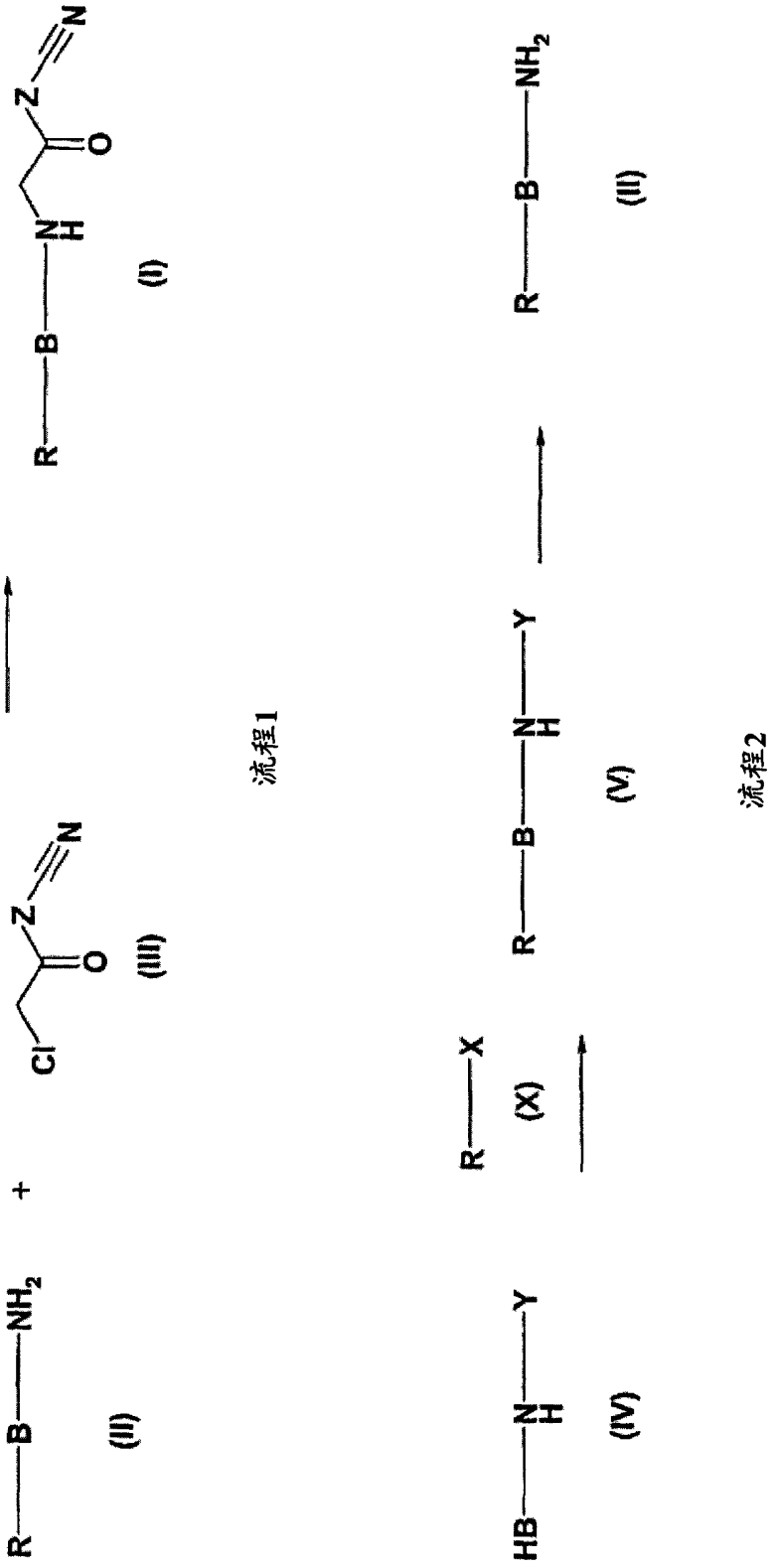
在第三步骤中，优选于 0℃、在卤化溶剂($CHCl_3$、CH_2Cl_2)中，将得到的通式(VIII)的五环饱和甲酰胺用氯代乙酰氯酰化，得到通式(IX)的氯代乙酰基甲酰胺衍生物



(IX)

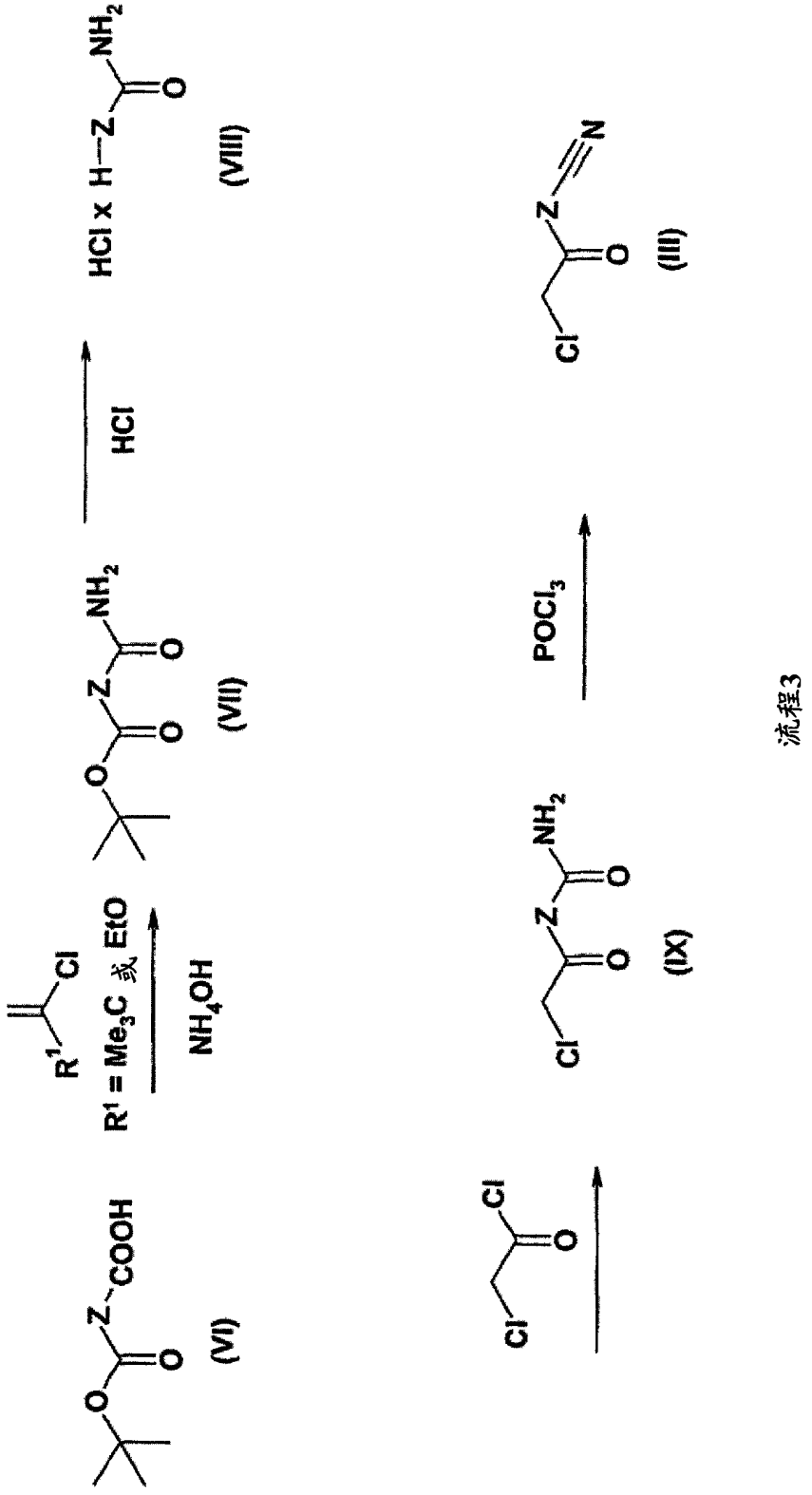
-其中 Z 如上文定义。

在第四个步骤中，将其中 Z 如上文定义的通式(IX)的氯代乙酰基甲酰胺衍生物脱水，得到通式(III)的氯代乙酰基氰基衍生物。脱水通常于回流温度下，采用磷酰氯在二氯甲烷中进行，或者于低于 0℃下，在 DMF 存在下用草酰氯中进行。



流程1

流程2



生物研究

通式(I)化合物对 DPP-IV 酶的抑制活性可以通过下列方法测定:

测定条件:

DPP-IV 源: 得自 CaCo/Tc-7 细胞的可溶性粗提取物

含量: 0.8-1μg/测定

底物: H-Gly-Pro-AMC (Bachem)

反应: 于 37℃, 与样品一起预温育 1 小时。

于 37℃, 反应时间 30 分钟。

终止溶液: 1M 乙酸钠缓冲液(pH=4.2)

反应混合物: 10μl 酶溶液

10μl 测试化合物或测定缓冲液

55μl 测定缓冲液

25μl 底物

300μl 终止溶液

测定: 荧光光谱采用 Tecan 读板仪进行测定

(激发: 360nm 发射: 465nm)

DPP-IV 酶和 H-Gly-Pro-AMC 底物的反应可以通过于 37℃在 100 mM Tris-HCl (pH=7.5, 测定缓冲液)中检测 AMC(7-氨基-4-甲基香豆素)的释放进行。AMC 的标准曲线至 31.25μM 浓度时仍为线性, 因此可以采用形成的 AMC 的相对荧光单位(RFU)。采用 360nm 激发、465nm 发射的过滤器(整合时间为 30μs, 增进为 25, 闪光数为 50), 通过 Tecan 荧光光度计和读板仪进行监测。在这些条件下, 酶反应至少保持线性 30 分钟, 在高至 2.5pg 蛋白质时(高至 700RFU), 酶依赖性仍为线性。采用 1-0.8μg 提取的蛋白质, 对 H-Gly-Pro-AMC 的 Km 为 50uM。高于 500μM 底物浓度时, 会引起荧光测定问题(内部过滤作用), 这可以通过稀释样品来解决。

通过于 37℃、预温育 60 分钟, 该测定可以最有效地检测活性抑制剂。测定可以通过将 0.8-1μg 蛋白质提取物的 10μl 酶溶液(采用测定缓冲液: 100mM Tris-HCl, pH=7.5)加至含有 10μl 测试化合物和 55μl 测定缓冲液(如果为对照的话, 则为 65μl 测定缓冲液)的孔中进行。预温育后, 通过加入 25μl 1mM H-Gly-Pro-AMC 底物溶液(250μM 终浓度)开始反应。最终测试体积为 100μl, 测试溶液含有 1% DMSO, 源自测试化合物溶液。反应时间

为 37℃下 30 分钟，通过加入 300μl 1M 乙酸钠缓冲液(pH=4.2)终止反应。形成的 AMC 荧光(RFU)通过 Tecan 荧光光度计和读板仪(整合时间为 30μs，增进为 25，闪光数为 50)测定，采用于 360 激发、于 465nm 发射的过滤器。抑制%可以采用对照的 RFU 和空白的 RFU 进行计算。

IC_{50} 值为衡量本发明的通式(I)化合物对酶抑制效果的特征值。通式(I)化合物具有较低的 IC_{50} 值，通常小于 100nM。例如，终产物(2S)-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈(实施例 40)显示的 IC_{50} 值为 30nM，终产物(4S)-3-{N-[3-(嘧啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}-1,3-噁唑烷-4-甲腈(实施例 9)显示的 IC_{50} 值为 21nM，终产物(2S)-1-(N-{3-[(4-氰基苄基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈(实施例 27)显示的 IC_{50} 值为 16nM。它们的作用时间以及它们的活性适合用于治疗。通式(I)化合物以及它们的溶剂化物、异构体、盐和它们的盐的溶剂化物可以通过已知的常规方法，通过将它们与一种或多种药学上可接受的载体材料或稀释剂混合配制为口服或胃肠外给药的药物组合物，并且可以以单位剂量形式给药。适当的单位剂量形式包含口服形式，如片剂、硬或软明胶胶囊、散剂、颗粒剂和口服溶液或悬浮液，或通过舌下、口腔、气管内、眼内、鼻内形式给药，或通过吸入、局部、经皮、皮下、肌内或静脉内、直肠形式和植入形式给药。对于局部给药，本发明化合物可以以霜剂、凝胶、药膏、洗剂形式使用。

例如，单位剂量形式的本发明化合物，如果为片剂，可以包含下列成分:

通式(I)化合物	50.0mg
甘露醇	223.75mg
交联羧甲基纤维素钠	6.0mg
玉米淀粉	30.0mg
羟丙基甲基纤维素	2.25mg
硬脂酸镁	3.0mg

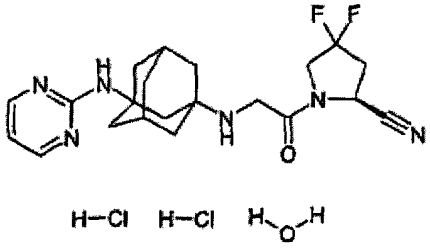
通式(I)化合物的日剂量取决于很多因素，如患者疾病的性质及严重程度、给药方式以及具体化合物本身。

下列实施例用于说明通式(I)化合物的制备方法，但不用于限制本发明的范围。

实施例 1.

(2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-(嘧啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈二盐酸盐一水合物

在通式(I)中，R 代表嘧啶-2-基基团，B 代表式(1)基团，Z 代表式(A)基团。



a.)[3-(嘧啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基甲酸叔丁酯

在通式(V)中，R 和 B 如上文定义，Y 代表叔-丁氧基羰基基团。

(i) (3-羟基-1-金刚烷基)氨基甲酸叔丁酯

将 2.51g (15mmol)3-羟基-1-氨基金刚烷(Pharm. Chem. J. (Engl. Trans.) 1990, 24, 35)溶于 15ml 二噁烷、15ml 水和 15ml 1N 氢氧化钠溶液的混合物中，然后于冷却并搅拌下加入 4.91g (22.5mmol)二碳酸二叔丁基酯。于室温下搅拌混合物 16 小时，蒸发溶液，残留物溶于 50ml 乙酸乙酯和 50ml 水的混合物。随后萃取并分离各相，有机相经硫酸钠干燥。蒸发后，白色晶体残留物用正己烷处理，得到 2.61g (65%)产物。M.p.: 131-132℃。^{1}H-NMR.: (DMSO-d_6): 1.36 (s, 9H), 1.41 (s, 2H), 1.48 (d, 4H), 1.70 (d, 6H), 2.10 (bs, 2H), 4.43 (s, 1H), 6.41 (s, 1H)。

(ii)3-[(叔-丁氧基羰基)氨基]-1-金刚烷基甲磺酸酯

将 5.6g (21mmol) (3-羟基-1-金刚烷基)氨基甲酸叔丁酯溶于 80ml 二氯甲烷中，加入 4.4ml (31.5mmol)三乙胺。冷却混合物至 0℃，滴加入 1.82ml (23.5mmol)甲磺酰氯。于该温度搅拌反应混合物 45 分钟，然后依次用水和饱和的碳酸氢钠溶液洗涤。有机相经硫酸钠干燥、蒸发，残留物经柱层析纯化(正己烷-乙酸乙酯-氯仿 2:1:1)并自正己烷结晶，得到 2.9g (40%)产物: Mp.: 100-102℃。^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.37 (s, 9H), 1.48 (s, 2H), 1.77 (q,

4H), 2.05 (t, 4H), 2.17 (d, 2H), 3.10 (s, 3H), 6.66 (s, 1H)。

(iii)[3-(嘧啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基甲酸叔丁酯

于 140℃，将 1.04g (3mmol)3-[(叔-丁氧基羰基)氨基]-1-金刚烷基甲磺酸酯和 1.0g (10.5mmol)2-氨基嘧啶混合物熔融。搅拌 15 分钟后，冷却熔融物并经柱层析纯化(正己烷-乙酸乙酯-氯仿 2:1:1)。产物为白色晶体物质，0.7g (68%)。Mp.: 163-165℃。^{1}H-NMR(DMSO-d_6): 1.36 (s, 9H), 1.52 (s, 2H), 1.71 (d, 2H), 1.86 (d, 4H), 2.07 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.49 (t, 3H), 6.58 (s, 1H), 8.22 (d, 2H)。

b.)N-嘧啶-2-基金刚烷-1,3-二胺二盐酸盐

在通式(II)中，R 和 B 如上文定义。

将 700mg (2mmol)[3-(嘧啶-2-基氨基)-1-金刚烷基]氨基甲酸叔丁酯溶于 25ml 20%乙醇制氯化氢溶液中。于室温下搅拌混合物 24 小时，蒸发至干; 残留物用丙酮处理，得到白色晶体物质: 453mg (68%)。M.p.: 301-304℃。^{1}H-NMR(DMSO-d_6): 1.56 (q, 2H), 1.78 (s, 4H), 2.00 (q, 4H), 2.24 (s, 4H), 6.78 (t, 1H), 8.21 (br, 3H), 7.85 (br, 1H), 8. 46 (d, 2H)。

c.) (2S)-2-(氨基羰基)-4,4-二氟代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

在通式(VII)中，Z 代表式(A)基团

将 5.7g (22.7mmol) (2S)-1(叔-丁氧基羰基)-4,4-二氟脯氨酸 (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1169)溶于 57ml 二氯甲烷，并向溶液中加入 3.8ml (27.2mmol)三乙胺。于-15℃，向得到的混合物中加入 3ml (25mmol)新戊酰氯，于该温度下，搅拌反应混合物 1 小时，然后滴加入 7ml 25%的氨水，并再持续搅拌 1 小时。将反应混合物用水、1N 氢氧化钠和水洗涤，经硫酸钠干燥并蒸发。产物自乙醚结晶得到 3.94g (69%)目标化合物。M.p.: 136-138℃。^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1.48 (s, 9H); 2.3-2.9 (m, 3-CH_2), 3.69 (br, 次要的)+3.86 (m, 主要的(5-CH_2), 4.53 (br, 2-CH), 6,0 (br, 主要的)+6.81 (br, 次要的(NH_2)。

d) (2S)-4,4-二氟代脯氨酸酰胺盐酸盐

在通式(VIII)中，Z 代表式(A)基团。

将 3.93g (15.7mmol) (2S)-2(氨基羰基)-4,4-二氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯溶于 75ml 25％乙醇制氯化氢溶液并于室温下搅拌 4 小时。向得到的悬浮液中加入 150ml 乙醚，滤出白色晶体物质，得到 2.55g (87％)目标化合物。M.p.: 232-233℃。^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2.43-2.51 (m, 次要的)+2.81-3.05 (m, 主要的) (3-CH_2), 3.71 (t, 2H, 5-CH_2), 4.46 (t, 1H, 2-CH), 7.81 (s, 1H,) 8.12(s, 1H) (NH_2), 10.12 (br, 2H, NH_2^+)。

e) (2S)-1-(氯代乙酰基)-4,4-二氟代脯氨酸酰胺;

在通式(IX)中，Z 代表式(A)基团

将 2.54g (13.6mmol) (2S)-4,4-二氟脯氨酸酰胺盐酸盐悬浮于 25ml 二氯甲烷中，加入 4.1ml (29.3mmol)三乙胺，并于-10℃以下，向混合物中滴加入 1.2ml (15mmol)氯代乙酰氯的 20ml 二氯甲烷溶液。搅拌 1 小时后，将悬浮液倾至 450ml 乙酸乙酯中，滤除沉淀出的三乙胺盐酸盐。蒸发滤液并层析纯化，洗脱液为氯仿-甲醇 4:1 的混合物。得到 3.0g (97%)无色油状物，经几天的放置后结晶。M.p.: 118-121℃。^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2.34-2.52(m, 1H)+2.66-2.83 (m, 1H) (3-CH_2), 4.07-4.29(m, 2H, 5-CH_2), 4.40 (qv, 2H, CH_2Cl), 4.71(m, 1H, 2-CH), 7.17 (br, 1H)+7.42 (d, 1H) (NH_2)。

f.) (2S)-1-(氯代乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈;

在通式(III)中，Z 代表式(A)基团。

将 10.4g (40mmol) (2S)-1-(氯代乙酰基)-4,4-二氟脯氨酸酰胺溶于 230ml 二氯甲烷，并向溶液中加入 13ml (140mmol)磷酰氯。回流下加热混合物 24 小时。在加热过程中溶液变为黄色，沉淀出少量深色树脂。将溶液转入大容器中，加入 50g 碳酸钾并搅拌 1 小时。滤除固体盐；蒸发滤液，得到黄色油状物，自正己烷结晶。粗品用 70ml 乙醚处理，得到 6.0g (56%)白色晶体物质。M.p.: 86-87℃。^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2.76-2.98(m, 2H, 3-CH_2), 3.92-4.26(m, 2H, 5-CH_2), 4.46 (q, 2H,CH_2Cl), 5.11(m, 1H, 2-CH)。

g.) (2S)-4,4-二氟-1-{N-[3-(嘧啶-2-基氨基-1-金刚烷基)]氨基乙酰基}吡咯烷-2-甲腈二盐酸盐一水合物

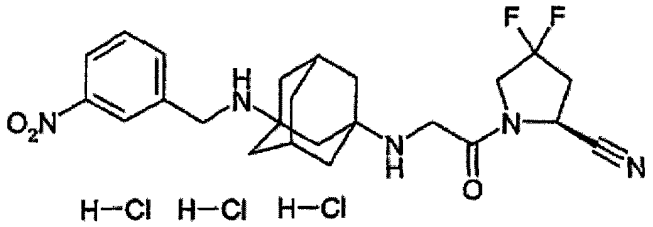
将 424mg (1.3mmol)N-嘧啶-2-基金刚烷-1,3-二胺二盐酸盐悬浮于 10ml 二氯甲烷中并用 10ml 饱和的碳酸钠溶液萃取。有机相经硫酸钠干燥并蒸

发。残留物溶于 10ml 乙腈，向溶液中加入 229mg (1.1mmol) (2S)-1-(氯代乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈和 0.42ml (3mmol)三乙胺。于室温下搅拌混合物 40 小时、蒸发。残留物溶于 30ml 二氯甲烷，用水洗涤，经硫酸钠干燥并蒸发。微黄色残留物经柱层析纯化(氯仿-甲醇 6:1)，得到油状产物，用醚制盐酸处理得到二盐酸盐：160mg (29%)，m.p.：209-212℃。^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：1.50 (d, 1H), 1.60 (d, 1H), 1.88(m, 6H), 2.11(m, 2H), 2.31 (s, 4H), 2.84-2.93(m, 2H), 4.00(m, 1H), 4.01-4.17(m, 2H), 4.32(m, 1H), 5.18 (dd,1H), 6.72 (t, 1H), 7.61 (b, 1H), 8.40 (d, 2H), 9.10 (s, 2H)。

实施例 2.

(2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(3-硝基苄基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈三盐酸盐

在通式(I)中，R 代表 3-硝基苄基基团，B 代表式(1)基团，Z 代表式(A)基团。



a.)N(3-硝基苄基)金刚烷-1,3-二胺

在通式(II)中，R 和 B 如上文定义。

将 287mg (1.2mmol)1,3-二氨基-金刚烷二盐酸盐(Chem. Ber. 1941, 1769)悬浮于 30ml 二氯甲烷中并用 30ml 饱和的碳酸钠溶液萃取。有机相经硫酸钠干燥，并蒸发。残留物溶于 30ml 甲苯，向溶液中加入 90mg (0.6mmol) 3-硝基苯甲醛和 10mg 对-甲苯磺酸一水合物。回流混合物 2 小时，然后蒸发，残留物溶于 30ml 甲醇，向溶液中加入 114mg (3mmol)硼氢化钠。于室温下搅拌 16 小时后，蒸发溶液，残留物溶于二氯甲烷并用水洗涤。有机相经硫酸钠干燥、蒸发并经柱层析纯化(氯仿-甲醇-25%氨水溶液 9:1:0.05)。得到浓的油状产物，放置后结晶：93mg (26%)。^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：1.40 (m, 10H), 1.46 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.23(s, 1H)。

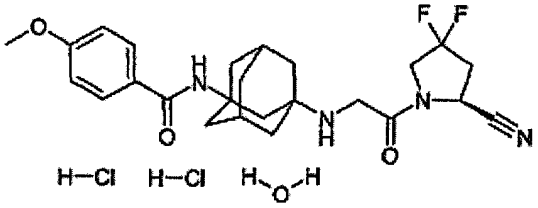
b.) (2S)-4,4-二氟-1-(N-{3-[(3-硝基苄基)氨基]-1-金刚烷基}氨基乙酰基)吡咯烷-2-甲腈三盐酸盐

将90mg (0.3mmol)N-(3-硝基苄基)金刚烷-1,3-二胺和50mg (0.24mmol) (2S)-1-(氯代乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈溶于乙腈，向溶液中加入300mg (0.75mmol)聚合物结合的 2-叔-丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基-全氢-1,3,2-二氮杂磷杂苯(PBEMP)。于 70℃，搅拌混合物 4 小时，然后于室温下搅拌 20 小时。滤除清除剂树脂，蒸发滤液，残留物经柱层析纯化(氯仿-甲醇 6:1)。用醚制盐酸盐酸化形成的油状物，得到目标化合物: 41mg (29%), m.p.: 226-229℃。^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.57 (s, 2H), 1.95 (d, 8H), 2.45 (d, 4H), 2.91 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.33(m, 4H), 5.21(m, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.15 (t, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.58 (s, 1H),9.41 (b,2H), 9.77 (b, 2H)。

实施例 3.

N-(3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-1-金刚烷基)-4-甲氧基苯甲酰胺二盐酸盐一水合物

在通式(I)中，R 代表 4-甲氧基苄基基团，B 代表式(1)基团，Z 代表式(A)基团。



a.)N-(3-氨基-1-金刚烷基)-4-甲氧基苯甲酰胺

在通式(II)中，R 和 B 如上文定义。

自 487mg (2mmol)1,3-二氨基-金刚烷二盐酸盐，如实施例 2/a.)所述制备游离碱。溶于 20ml 二氯甲烷，向溶液中加入 253mg (2.1mmol)聚合物结合的二乙胺(PS-DIEA)，并于 0℃，向混合物中滴加入 119mg (0.7mmol)对-茴香酰氯的 20ml 二氯甲烷溶液。搅拌 24 小时后，滤除固体物质并蒸发滤液。残留物纯化经柱层析(氯仿-甲醇-25%氨水溶液 9:1:0.1): 132mg (63%) ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.41 (m, 6H), 1.89 (d, 6H), 2.11 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.96 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.76 (d, 2H)。

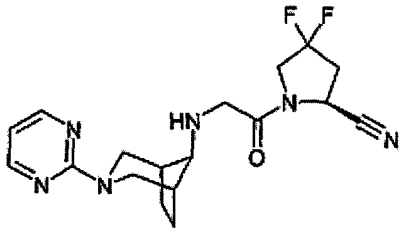
b.)N-(3-{[2-(2-氰基-(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]氨基}-1-金刚烷基)-4-甲氧基苯甲酰胺二盐酸盐一水合物

如实施例 2/b.)所述，使 132mg (0.45mmol)N-(3-氨基-1-金刚烷基)-4-甲氧基苯甲酰胺与 87mg (0.42mmol) (2S)-1-(氯代乙酰基)-4,4-二氟-吡咯烷-2-甲腈在 340mg (1.32mmol)PS-DIEA 存在下在 25ml 乙腈中反应。经处理及层析纯化(氯仿－甲醇-25%氨水溶液 9:1:0.1)并经醚制盐酸盐酸化后，得到目标化合物: 90mg (46%)。M.p.: 160-161℃。^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.60 (dd, 2H), 1. 85(m, 6H), 2.14 (m, 2H), 2.30(m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.87(m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.17(m, 2H), 4.26(m, 1H), 4.47(m, 1H), 5.21(m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 9.41 (b,2H), 9.02 (b, 2H)。

实施例 4.

(2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)外-氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈

在通式(I)中，R 代表嘧啶-2-基基团，B 代表式(3)基团，Z 代表式(A)基团。



a.) (3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-外-氨基甲酸叔丁酯

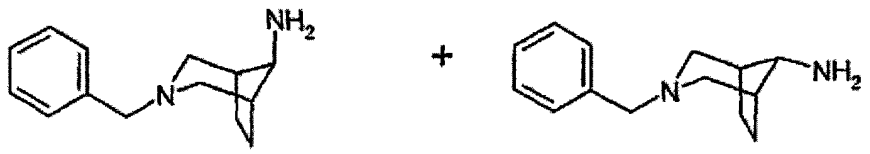
在通式(V)中，R 和 B 如上文定义，Y 代表叔-丁氧基羰基基团。

(i)3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-酮肟

于 100℃油浴上，将 19g (88mmol)3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-酮(J. Med. Chem. 1994, 37, 2831)、200ml 乙醇、8.78g (126.4mmol)羟胺盐酸盐和 13ml 吡啶的混合物加热并搅拌，然后蒸发混合物。向残留物中加入 65ml 2.5N 氢氧化钠溶液，得到的溶液用 3 × 120ml 乙酸乙酯萃取。提取物经硫酸钠干燥并蒸发。得到的油经柱层析纯化(正己烷-乙酸乙酯，自 9:1-1:1)，得到 11.05g (54%)白色晶体物质。M.p.: 92-95℃。(MH^+)=231。

(ii)3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-外-胺和 3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛

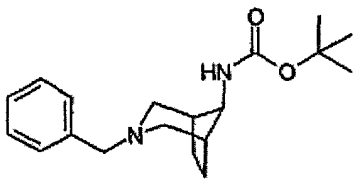
-8-内-胺



外 内

于室温下，将 11.05g (48mmol)3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-酮肟溶于 300ml 正戊醇。在氮气流和强烈搅拌下，向沸腾溶液中分小份加入 12g (52mmol)金属钠。在加入结束后，将反应混合物于回流下再加热半小时。冷却的混合物倾至 250ml 冷水中，分离各相；有机相用 100ml 冷水洗涤并用 3 × 100ml 2N 盐酸萃取。小心地于冷却下，将酸性溶液用固体氢氧化钾碱化(pH=13)，并将混合物用二氯甲烷萃取。萃取物经硫酸钠干燥并蒸发。残留物经柱层析纯化(二氯甲烷-甲醇，自 95:5-4:1)，分别得到 4.52g (44%)外-异构体(m.p. 61-63℃)和 1.07g (10%)的内-异构体(m.p. 70-72℃)。(MH^+)=217。

(iii) (3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-外-氨基甲酸叔丁酯



将 4.50g (21mmol)的 3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-外-胺溶于 10ml 二氯甲烷并于冷却下，向溶液中加入 5.71g (26mmol)二碳酸二-叔丁酯的 10ml 二氯甲烷溶液。于室温下搅拌混合物 2 小时，蒸发并自正己烷结晶，得到：5.47g (83%)。M.p.： 118-119℃。^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.40 (s, 9H), 1.58-1.67(m, 4H), 2.00 (s, 2H), 2.28 (dd, 2H), 2.45 (d, 2H), 3.37 (d, 1H), 3.46 (d, 2H), 6, 83 (s, 1H), 7.19-7. 30(m, 5H)。(MH^+)=317。

(iv)3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基-外-氨基甲酸叔丁酯

将 5.4g (17mmol) (3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-外-氨基甲酸叔丁酯溶于 50ml 甲醇，向溶液中加入 1.8g 10%披钯炭，于较小气压下(3-5 atm)，氢化混合物。滤除催化剂，蒸发滤液，残留物自乙醚和正己烷的混合物中结晶，得到 3.85g (96%)产物。M.p.： 93-94℃。(MH^+)=227。

(v) (3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-外-氨基甲酸叔丁酯

于室温下，将 2.32g (10mmol)3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基-外-氨基甲酸叔丁酯、1.15g (10mmol)2-氯代嘧啶、1.8ml (12mmol)DBU 和 20ml 乙腈的混合物搅拌 24 小时。蒸发反应混合物，向残留物中加入 20ml 水，用 3×10ml 二氯甲烷萃取。萃取物经硫酸钠干燥、蒸发。残留物经硅胶层析纯化，洗脱液为二氯甲烷，得到 1.91g (61%)白色晶体产物。M.p.: 145-146℃。(MH^+)=305。

b.)3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-外-胺

在通式(II)中，R 和 B 如上文定义。

向 2.1g (6.9mmol) (3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-外-氨基甲酸叔丁酯的 35ml 二氯甲烷溶液中加入 16.1ml 三氟乙酸。于室温下搅拌反应混合物，然后蒸发。冷却下，用饱和的碳酸钠溶液将 pH 调节至 pH=9；混合物用二氯甲烷萃取。有机相经硫酸钠干燥，并蒸发。残留物悬浮于正己烷，冷却后，滤出固体物质，干燥，得到 0.63g (45%)白色晶体。M.p.: 105-107℃。(MH^+)=205。

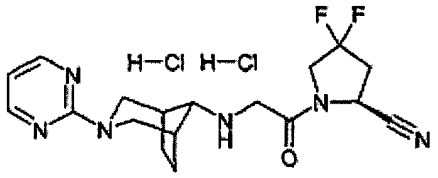
c.) (2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)外-氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈

使204mg (1.0mmol) 3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-外-胺和208mg (1mmol) (2S)-1-(氯代乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈和0.25ml (1.8mmol)三乙胺在乙腈中如实施例 1/g)反应。经柱层析纯化(二氯甲烷-甲醇 9:1)，并用正己烷处理后，得到白色晶体产物: 200mg (53%)。M.p.: 50-52℃。^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.44 (td, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.42 (br, 1H), 2.81(m 3H), 3.31(m, 2H), 3.47(m, 2H), 3.98(m, 3H), 4.18(m, 1H), 5.08 (dd, 1H), 6.56 (t, 1H), 8.32 (d, 2H)。(MH^+)=377。

实施例 5.

(2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-内-氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈二盐酸盐

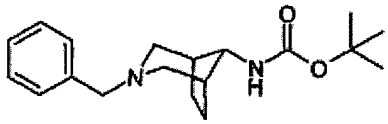
在通式(I)中，R 代表嘧啶-2-基基团，B 代表式(2)基团，Z 代表式(A)基团。



a.) (3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-内-氨基甲酸叔丁酯

在通式(V)中，R 和 B 如上文定义，Y 代表叔-丁氧基羰基基团。

(i) (3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-内-氨基甲酸叔丁酯



根据步骤 2/a./(iii)，自步骤 2/a./(ii)取得的 1.0g (4.6mmol)3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-内-胺与二碳酸二叔丁酯，得到 1.02g (70%)目标产物。M.p.: 127-129℃。^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.37 (s, 9H), 1.53-1.57(m, 2H), 1.70(m, 2H), 2.03 (s, 2H), 2.07 (d, 2H), 2.58 (dd, 2H), 3.24 (d, 1H), 3.44 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.12-7. 32(m, 5H)。(MH^+)=317

(ii)3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基-内-氨基甲酸叔丁酯

根据步骤 4/a./(iv)所述方法，将 1.0g (3.2mmol) (3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-内-氨基甲酸叔丁酯进行脱苄化反应，得到 0.71g (98%)目标产物。(MH^+)=227。

(iii) (3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-内-氨基甲酸叔丁酯

根据步骤 4/a./(v)所述方法，自 0.7g (3.1mmol)3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基-内-氨基甲酸叔丁酯与 2-氯代嘧啶，得到 0.87g (92%)为油状的目标产物。(MH^+)=305。

b.)3-(嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-内-胺

在通式(II)中，R 和 B 如上文定义。

根据步骤 4/b.)所述方法，将 0.87g (2.9mmol) (3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-内-氨基甲酸叔丁酯水解后得到 0.49g (83%)目标产物。(MH^+)=205。

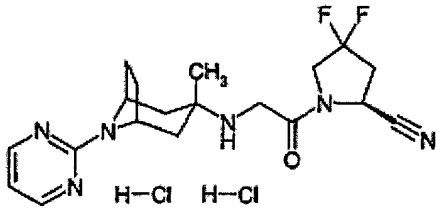
c.) (2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-嘧啶-2-基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)内-氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈二盐酸盐

根据步骤 4/c.)所述方法，自 204mg (1.0mmol)3-(嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-内-胺和 208mg (1mmol) (2S)-1-(氯代-乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈得到目标产物，为盐酸盐形式。收率：152mg (34%)，m.p.>300℃。^{1}H-NMR (DMSO-d_6)： 1.44 (d, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.86-3.00 (m 4H), 4.09-4.21 (m, 4H), 4.38-4.48 (m, 3H), 5.21 (dd, 1H), 6.71 (t, 1H), 8.39 (d, 2H), 9.11 (d, 2H)。(MH^+)=377。

实施例 6.

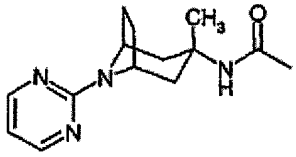
(2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-甲基-8-嘧啶-2-基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)外-氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈二盐酸盐

在通式(I)中，R 代表嘧啶-2-基基团，B 代表式(5)基团，Z 代表式(A)基团。

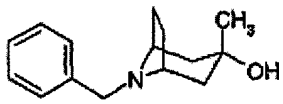


a.)N-(3-甲基-8-嘧啶-2-基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3 外-基)乙酰胺;

在通式(V)中，R 和 B 如上文定义，Y 代表乙酰基基团。



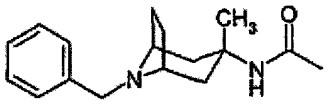
(i)8-苄基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-外-醇



于-20℃、氮气氛下，用注射器向 16.00g (74mmol)8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-酮(J. C. S. Perkin1. 1997, 1307)的 270ml 无水四氢呋喃溶液中，滴加入 38ml (330mmol)甲基镁溴化物。于-20℃，搅拌反应混合物 30 分钟，然后温热至室温并继续搅拌 16 小时。向混合物中加入 900ml 饱和氯化铵溶液和 300ml 乙醚。混合并分离后，水相用 3 × 100ml 二氯甲烷萃取，将二氯甲烷相用 100ml 饱和氯化钠洗涤。合并的有机相经硫酸钠干燥，并蒸

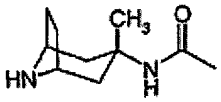
发。残留物经硅胶层析(氯仿)。产物为 5.95g (35%)油状物质。(MH^+)=232。

(ii)N-(8-苄基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-外-基)乙酰胺;



将 3.0g (13mmol)8-苄基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-外-醇溶于 15ml 乙腈。于冷却及搅拌下，向溶液中小心滴加入 12.2ml 浓硫酸(t<30℃)，并于室温下将混合物搅拌 16 小时。反应混合物倾至 100g 冰上。用 50%氢氧化钾将溶液 pH 调节至 pH=10。用二氯甲烷萃取混合物；萃取物用浓氯化钠溶液洗涤，经硫酸钠干燥并蒸发。残留物自正己烷和乙醚的混合物中结晶，得到 2.11g (59%)白色晶体物质。M.p.: 151-155℃。(MH^+)=273。

(iii)N-(3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-外-基)乙酰胺



如步骤 4/a./(iv)所述方法，将 2.10g (7.7mmol)N-(8-苄基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-外-基)乙酰胺氢化。脱苄基化后，得到 1.20g (86%)目标产物。M.p.: 63-65℃。(MH^+)=183。

(iv)N-(3-甲基-8-嘧啶-2-基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-外-基)乙酰胺

于回流条件下在正戊醇中，将 1.20g (6.6mmol) (3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-外-基)乙酰胺、0.76g (6.6mmol)2-氯代嘧啶和 1.18ml (7.9mmol)DBU 加热 8 小时。以步骤 4/a./(v)所述方法处理反应混合物，得到 0.89g (52%)白色晶体物质。M.p.: 175-176℃。(MH^+)=261。

b.)3-甲基-8-嘧啶-2-基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-外-胺

在通式(II)中，R 和 B 如上文定义。

在 35ml 2N 盐酸中，将 0.89g (3.4mmol)N-(3-甲基-8-嘧啶-2-基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-外-基)乙酰胺回流 16 小时。冷却反应混合物后，用 20%氢氧化钠溶液碱化(pH=11)并用 20ml 二氯甲烷萃取。萃取物经硫酸钠干燥并蒸发。残留物悬浮于乙醚，过滤；蒸发母液，得到 130mg (18%)产物，为淡黄色油状物。(MH^+)=219。

c.) (2S)-4,4-二氟-1-[N-(3-甲基-8-嘧啶-2-基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)

外-氨基乙酰基]吡咯烷-2-甲腈二盐酸盐

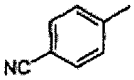
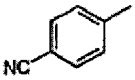
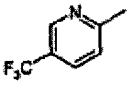
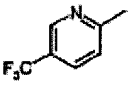
根据步骤 4/c.)所述方法，自 110mg (0.5mmol)3-甲基-8-嘧啶-2-基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基-外-胺和 104mg (0.5mmol) (2S)-1-(氯代乙酰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲腈，分离得到 59mg (30%)白色晶体产物。M.p.: 169-172℃。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.81 (s, 3H), 1.62-1.73(m, 5H), 1.80 (m, 2H), 2.18 (d, 2H), 2.79- (m, 2H), 3.37-3.45 (m, 2H), 4.04 (ddd, 1H), 4.30 (ddd, 1H), 4.55 (m, 2H), 5.09 (dd, 1H), 6.57 (t, 1H), 8.32 (d, 2H)。(MH^+)=391。

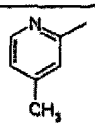
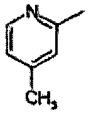
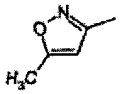
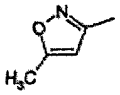
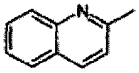
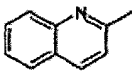
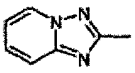
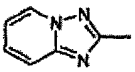
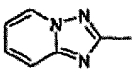
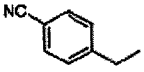
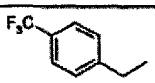
根据实施例 1-6 所述方法，制备下列表 1 中的通式(I)化合物。

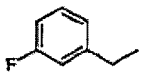
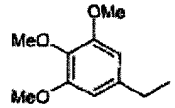
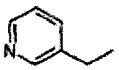
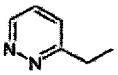
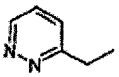
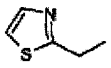
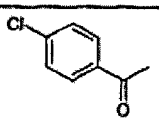
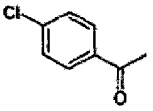
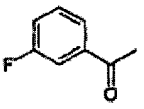
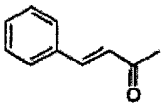
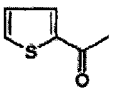
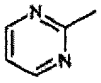
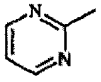


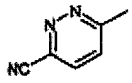
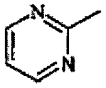
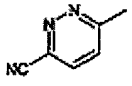
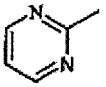
(I)

表 1

实施例	R	B	Z	熔点，组成
7		(1)	(B)	151-154℃
8		(1)	(D)	75-78℃
9		(1)	(E)	205-207℃ (三盐酸盐)
10		(1)	(A)	208℃ (三盐酸盐)
11		(1)	(A)	227-228℃ (二盐酸盐)
12		(1)	(A)	205-208℃ (三盐酸盐)
13		(1)	(A)	220-221℃ (三盐酸盐)
14		(1)	(A)	220℃ (三盐酸盐)
15		(1)	(B)	218℃ (三盐酸盐)

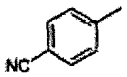
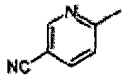
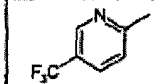
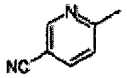
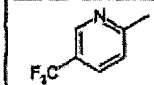
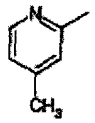
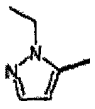
16		(1)	(A)	233-235 °C (dihydrochloride)
17		(1)	(C)	90-92°C (三盐酸盐)
18		(1)	(A)	248-249 °C (三盐酸盐)
19		(1)	(A)	209-212°C (三盐酸盐)
20		(1)	(A)	198-199°C (x 2,5 HCl)
21		(1)	(D)	192-195°C (三盐酸盐)
22		(1)	(A)	241-244°C (三盐酸盐)
23		(1)	(B)	153-154°C (三水合物)
24		(1)	(A)	222-224°C (三盐酸盐)
25		(1)	(B)	86-88°C (一水合物)
26		(1)	(D)	224-227°C (三盐酸盐)
27		(1)	(A)	226-231°C (三盐酸盐)
28		(1)	(A)	226-227°C (三盐酸盐)

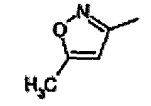
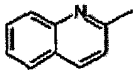
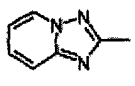
29		(1)	(A)	224-228°C (三盐酸盐)
30		(1)	(A)	221-224°C (三盐酸盐)
31		(1)	(A)	237-238°C (三盐酸盐+1,5H_2O)
32		(1)	(A)	242-243°C (pentahydrochloride)
33		(1)	(D)	241-242°C (trihydrochloride-dihydrate)
34		(1)	(A)	225-228°C (五盐酸盐)
35		(1)	(A)	178-180°C (盐酸盐 + 水合物)
36		(1)	(D)	185°C (盐酸盐 + 二水合物)
37		(1)	(A)	212-214°C (盐酸盐 + 二水合物)
38		(1)	(A)	191-193°C (二盐酸盐 + 水合物)
39		(1)	(A)	215-216°C (盐酸盐 + 水合物)
40		(2)	(C)	149-152°C (二盐酸盐)
41		(3)	(C)	154-155°C (盐酸盐)

42		(3)	(A)	157-160°C (盐酸盐)
43		(4)	(A)	168-170°C (二盐酸盐)
44		(4)	(A)	169-171°C (二盐酸盐)
45		(4)	(C)	153-155°C (盐酸盐)

根据实施例 I/a.)所述方法，制备如表 2 所示的通式(V)化合物，其中 B 为式(1)基团。

表 2

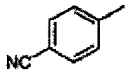
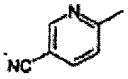
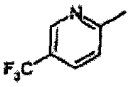
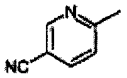
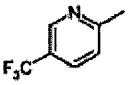
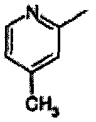
实施例	R	熔点
2.1.		191-193°C
2.2.		169-171°C
2.3.		184-186°C
2.4.		169-171°C
2.5.		191-192°C
2.6.		149-152°C
2.7.		154-155°C
2.8.		175-177°C
2.9.		173-175°C
2.10.		115-118 °C

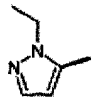
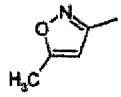
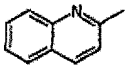
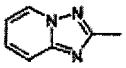
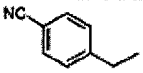
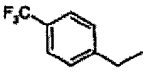
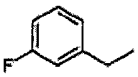
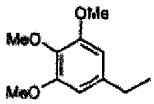
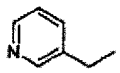
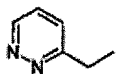
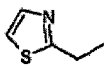
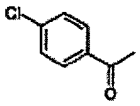
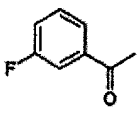
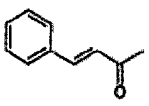
2.11.		182-183°C
2.12.		173-175°C
2.13.		184-186°C

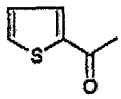
根据实施例 1/b.)、2/a.)和 3/a.)所述方法，制备表 3 中所示的通式(II)

化合物-其中 B 为式(1)基团。

表 3

实施例	R	特征数据(M.p.或 ^{1}H-NMR[DMSO-d_6]测定的芳族质子峰)
3.1.		8.20 (d, 1H), 8.51 (d, 1H)
3.2.		7.54 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H)
3.3.		6.72 (d, 2H), 7.31 (d, 2H)
3.4.		6.53 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H)
3.5.		114-115°C
3.6.		149-152°C
3.7.		154-155°C
3.8.		115-117°C
3.9.		6.52 (d, 1H), 6.95 (d, 1H)

3.10.		1.15 (t, 3H), 3.87 (q, 2H), 5.52 (d, 1H), 7.09 (d, 1H)
3.11.		2.19 (s, 3H), 5.71 (s, 1H)
3.12.		135-137°C
3.13.		6.84 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.56 (d, 1H)
3.14.		108-112°C
3.15.		7.59 (dd, 4H)
3.16.		7.26 (m, 1H), 7.49 (t, 2H), 7.63 (d, 2H)
3.17.		3.66 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 7.11 (s, 2H)
3.18.		7.30 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.39 (d, 2H), 8.50 (s, 1H)
3.19.		7.60 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 9.06 (d, 1H)
3.20.		7.50 (d, 1H), 7.65 (d, 1H)
3.21.		7.46 (dd, 2H), 7.77 (dd, 2H)
3.22.		7.32 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.60 (m, 2H)
3.23.		6.60 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.50 (m, 2H)

3.24.		7.10 (t, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H)

。