

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810215028.1

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 1 日

[11] 公开号 CN 101397300A

[22] 申请日 2008.9.3

[21] 申请号 200810215028.1

[30] 优先权

[32] 2007.9.4 [33] CN [31] 200710017137.8

[71] 申请人 山东轩竹医药科技有限公司

地址 250101 山东省济南市高新开发区天辰大街 2518 号

[72] 发明人 黄振华 赵红宇

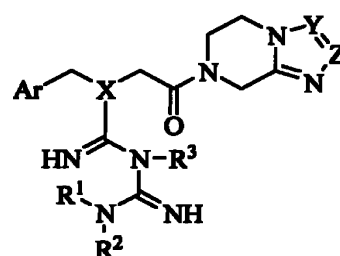
权利要求书 3 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

二肽酶 - IV 抑制剂衍生物

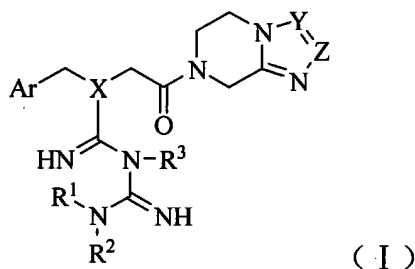
[57] 摘要

本发明属于医药技术领域，具体涉及通式(I)所示的二肽酶 - IV 抑制剂衍生物、其药学上可接受的盐、或其异构体；其中 Ar、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和 R<sup>3</sup>如说明书中所定义；本发明还涉及这些化合物的制备方法，含有这些化合物的药物组合物，以及这些化合物在制备治疗和/或预防糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、高血糖、胰岛素抗性的药物中的应用。



(I)

1、通式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体：



其中：

Ar 代表被 1~5 个  $R^4$  取代或未被取代的苯基，其中， $R^4$  选自：

- (1) 卤素，
- (2) 直链或支链的被 1~5 个卤素原子取代或未被取代的  $C_{1-6}$  烷基，
- (3) 直链或支链的被 1~5 个卤素原子取代或未被取代的  $C_{1-6}$  烷氧基，
- (4) -CN，或
- (5) 羟基；

X 选自 N 或 CH；

Y 和 Z 独立的选自 N 或  $C-R^5$ ，

其中， $R^5$  选自：

- (1) 氢原子，
- (2) -CN，
- (3) 直链或支链的被 1~5 个卤素原子取代或未被取代的  $C_{1-6}$  烷基，或
- (4) 直链或支链的被 1~5 个卤素原子取代或未被取代的  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立的选自氢原子或直链或支链的  $C_{1-6}$  烷基。

2、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体：

其中：Ar 代表被 1~5 个  $R^4$  取代或未被取代的苯基，其中， $R^4$  选自：

- (1) 氟原子，
- (2) 溴原子，
- (3) -CF<sub>3</sub>，或
- (4) -CN；

X 选自 N 或 CH；

Y 和 Z 独立的选自 N 或  $C-R^5$ ，

其中， $R^5$  选自：

- (1) 氢原子，或

(2) 直链或支链的被 1~5 个卤素原子取代或未被取代的  $C_{1-4}$  烷基;

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立的选自氢原子, 甲基, 乙基, 丙基或异丙基。

3、如权利要求 2 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体:

其中, Ar 选自:

- (1) 苯基,
- (2) 2-氟代苯基,
- (3) 3,4-二氟苯基,
- (4) 2,4-二氟苯基,
- (5) 2,5-二氟苯基,
- (6) 2,4,5-三氟苯基,
- (7) 2-氟-4-(三氟甲基)苯基,
- (8) 4-溴-2,5-二氟苯基,
- (9) 2-氰基-4,5-二氟苯基,
- (10) 4-氰基-2,5-二氟苯基, 或
- (11) 5-氰基-2,4-二氟苯基;

X 选自 N;

Y 和 Z 独立的选自 N 或  $C-R^5$ ,

其中,  $R^5$  选自:

- (1) 氢原子,
- (2) 甲基,
- (3) 乙基,
- (4)  $-CF_3$ ,
- (5)  $-CH_2CF_3$ , 或
- (6)  $-CF_2CF_3$ ;

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立的选自氢原子或甲基。

4、如权利要求 3 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体, 所述的化合物为:

7-[2-[N-(2,4,5-三氟苄基)-N-((1,1-二甲胍-3-基)亚胺基甲基)胺基乙酰基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡嗪。

5、如权利要求 1~4 任一权利要求所述的化合物, 其药学上可接受的盐选自柠檬酸、马来酸、富马酸、酒石酸、氢溴酸、盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸。

6、如权利要求 1~4 任一权利要求所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体与一

种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物。

7、如权利要求 6 所述的药物组合物，为药学上可接受的任一剂型。

8、如权利要求 7 所述的药物组合物，为口服制剂。

9、如权利要求 1~4 任一权利要求所述的化合物、其药学上可接受的盐及其异构体，在用于制备治疗、控制或预防糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、高血糖、胰岛素抗性的药物中的应用。

## 二肽酶-IV 抑制剂衍生物

### 1、技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及二肽酶-IV（DPP-IV）抑制剂的化合物、其药学上可接受的盐、其异构体，这些化合物的制备方法，含有这些化合物的药物组合物，以及这些化合物在制备治疗和/或预防糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、高血糖、胰岛素抗性的药物中的应用。

### 2、背景技术

糖尿病是一种由于血糖失控高出正常水平所造成的全身慢性代谢性疾病。基本分为四类，包括：I型(胰岛素依赖型)、II型(非胰岛素依赖型)、其它型和妊娠糖尿病。I型和II型糖尿病属于原发性糖尿病，是最常见的两种形式，由遗传和环境因素相互作用而引起。糖尿病的病因而十分复杂，但归根到底是由于胰岛素绝对或相对缺乏，或胰岛素抵抗引起的。其特点为由于胰岛素的绝对或相对不足和靶细胞对胰岛素的敏感性降低，引起碳水化合物、蛋白质、脂肪、电解质和水的代谢紊乱。

近年来，由于生活水平的提高、饮食结构的改变、日趋紧张的生活节奏以及少动多坐的生活方式等诸多因素，全球糖尿病发病率增长迅速，糖尿病已经成为继肿瘤、心血管病变之后第三大严重威胁人类健康的慢性疾病。目前全球糖尿病患者已超过 1.2 亿人，我国患者人群居世界第二。据统计，中国已确诊的糖尿病患者达 4000 多万，并以每年 100 万的速度递增。其中，I型糖尿病患者占 10%，II型糖尿病患者占 90%。糖尿病成了人们日益关注的公共卫生问题。

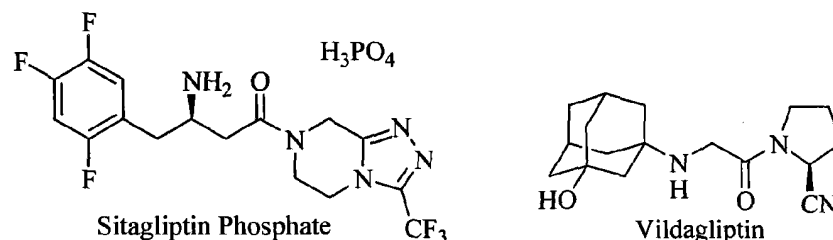
目前 I 型糖尿病治疗药物主要是胰岛素制剂及其代用品；对于 II 型糖尿病的治疗，主要的药物是口服降糖药，大致分为磺脲类、双胍类、中药制剂、其他降糖药及辅助用药。

磺脲类降糖药物是最主要的糖尿病治疗药物，通过刺激  $\beta$ -细胞分泌更多的胰岛素，当它无效时，通过注射胰岛素来增加血浆的胰岛素水平，胰岛素浓度升高可导致刺激高胰岛素抗性组织。双胍类能提高胰岛素的敏感性，使高血糖症有所缓和，但是两种双胍，苯乙双胍和二甲双胍，都可以诱发乳酸中毒和恶心/腹泻。 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂类降糖药物，通过抑制小肠粘膜刷状缘  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性，减少低聚糖分解为单糖后再被吸收，可延缓餐后糖分的吸收，抑制饭后血糖高峰，如阿卡波糖、米格列醇，但有肠道胀气、腹泻及其它副作用。其他类降糖药物，如胰岛素增敏剂、胰岛素拮抗激素抑制剂、糖异生抑制剂、胰岛素样生长因子、ISU 分泌促进剂等。此外，我国在筛选降血糖中药进行了不少研究，天然药用植物中的

蒽类、黄酮类、多糖类、多肽氨基酸、不饱和脂肪酸、生物碱、甾体和硫键化合物等成分均具有一定的降血糖作用。Glitazones 是最近公开的一类有效改善 II 型糖尿病多种症状的化合物，是过氧化酶增值剂活化受体的激动剂。目前上市的此类化合物已经表现出严重的副作用。以上大多数糖尿病治疗药物只能从一定程度上控制血糖，不能从根本上驱除病因及防止并发症。

DPP-IV 的水解底物 GLP-1、GIP 的缺乏将造成 II 型糖尿病。1)GLP-1 是由小肠 L 细胞分泌的一种肽类激素，其表达和活性受到严格的调控，食物消化时可促进 GLP-1 分泌，从而实施其生理功能，主要是 (1)诱导前胰岛素基因的转录，促进胰岛素的生物合成和分泌；(2)促进胰岛  $\beta$ -细胞（分泌胰岛素作用）增殖分化，抑制  $\beta$  细胞凋亡；(3)抑制胰高血糖素（升血糖作用）的分泌；(4)延迟胃排空，抑制食欲，减少食物摄取。这些功能都有利于降低餐后血糖并使血糖维持在恒定水平。2)GIP 是由小肠 K 细胞分泌的一种肠促胰岛素多肽，也称为抑胃多肽，可以抑制胃酸分泌，促进胰岛素分泌，从而起到降低血糖的作用。

DPP-IV 抑制剂是新一代治疗糖尿病的药物。上市的第一个 DPP-IV 的抑制剂是 sitagliptin phosphate（磷酸西他列汀），结构式如下，对 DPP-IV 具有选择性，不抑制 DPP-8 和 DPP-9 的活性，有较好的安全性和可容许性，并且不会引起体重增加、引起水肿和低血糖风险。Vildagliptin（维格列汀）是由诺华开发的口服 DPP-IV 抑制剂，已在欧洲多个国家上市，对 DPP-IV 有较好的活性，但对 DPP-7 的选择性较差，结构式如下。



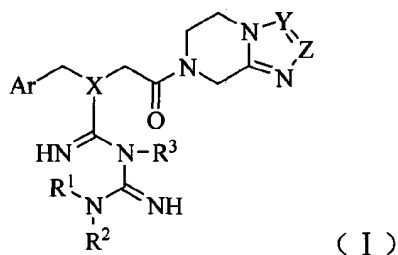
DPP-IV 抑制剂品种有限，不能满足临床需要，急需开发更多的 DPP-IV 的抑制剂的药物来满足临床用药。

### 3、发明内容

为了解决上述问题，进一步改良和优化 DPP-IV 抑制剂，本发明人经过大量的试验研究提供了一类新的 DPP-IV 的抑制剂衍生物。

本发明的技术方案如下：

本发明提供了通式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体：



其中：

Ar 代表被 1~5 个  $R^4$  取代或未被取代的苯基，其中， $R^4$  选自：

- (1) 卤素，
- (2) 直链或支链的被 1~5 个卤素原子取代或未被取代的  $C_{1-6}$  烷基，
- (3) 直链或支链的被 1~5 个卤素原子取代或未被取代的  $C_{1-6}$  烷氧基，
- (4) -CN，或
- (5) 羟基；

X 选自 N 或 CH；

Y 和 Z 独立的选自 N 或  $C-R^5$ ，

其中， $R^5$  选自：

- (1) 氢原子，
- (2) -CN，
- (3) 直链或支链的被 1~5 个卤素原子取代或未被取代的  $C_{1-6}$  烷基，或
- (4) 直链或支链的被 1~5 个卤素原子取代或未被取代的  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立的选自氢原子或直链或支链的  $C_{1-6}$  烷基。

优选的化合物为：

其中：Ar 代表被 1~5 个  $R^4$  取代或未被取代的苯基，其中， $R^4$  选自：

- (1) 氟原子，
- (2) 溴原子，
- (3) -CF<sub>3</sub>，或
- (4) -CN；

X 选自 N 或 CH；

Y 和 Z 独立的选自 N 或  $C-R^5$ ，

其中， $R^5$  选自：

- (1) 氢原子，或
- (2) 直链或支链的被 1~5 个卤素原子取代或未被取代的  $C_{1-4}$  烷基；

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立的选自氢原子、甲基、乙基、丙基或异丙基。

进一步优选的化合物为：

其中，Ar 选自：

- (1) 苯基，
- (2) 2-氟代苯基，
- (3) 3,4-二氟苯基，
- (4) 2,4-二氟苯基，
- (5) 2,5-二氟苯基，
- (6) 2,4,5-三氟苯基，
- (7) 2-氟-4-(三氟甲基)苯基，
- (8) 4-溴-2,5-二氟苯基，
- (9) 2-氰基-4,5-二氟苯基，
- (10) 4-氰基-2,5-二氟苯基，或
- (11) 5-氰基-2,4-二氟苯基；

X 选自 N；

Y 和 Z 独立的选自 N 或  $C-R^5$ ，

其中， $R^5$  选自：

- (1) 氢原子，
- (2) 甲基，
- (3) 乙基，
- (4)  $-CF_3$ ，
- (5)  $-CH_2CF_3$ ，或
- (6)  $-CF_2CF_3$ ；

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立的选自氢原子或甲基。

本发明所述“卤素原子”为氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

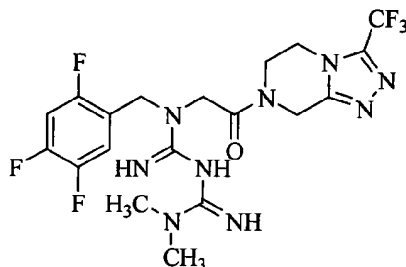
本发明所述“ $C_{1-6}$  烷基”为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、新戊基、己基等。

本发明所述“ $C_{1-6}$  烷氧基”为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。

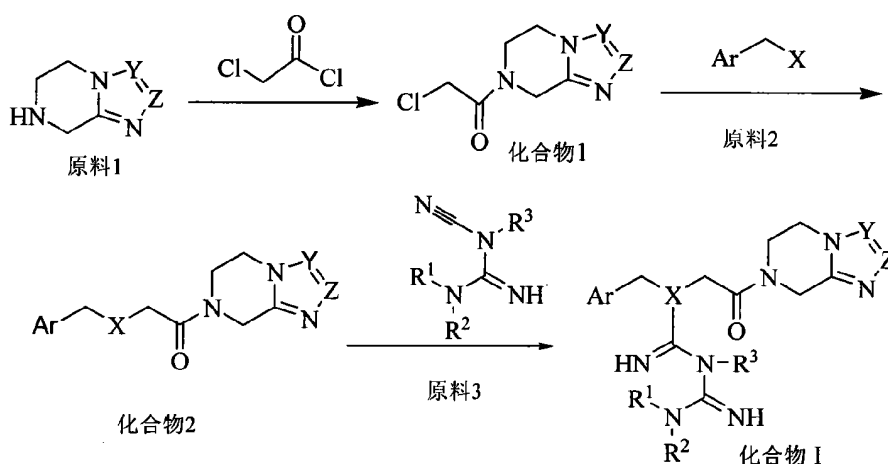
更进一步优选的化合物如下：



化学名称：7-[2-[N-(2,4,5-三氟苄基)-N-((1,1-二甲胍-3-基)亚胺基甲基)胺基乙酰基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡嗪，简称化合物 1，结构式如下：



本发明还提供了上述化合物的制备方法，反应方程式如下，但不仅限于下列方法：



反应步骤：

### 步骤 1 化合物 1 的制备

于干燥的反应瓶中，加入原料 1，DMF（二甲基甲酰胺），稍加热搅拌溶解后，降温，缓慢滴加氯乙酰氯的二氯甲烷液，滴毕，保温反应，然后升至室温，搅拌后反应液中加入水，于冰水浴下用碳酸氢钠溶液缓慢调 pH，分出有机层，水层再用二氯甲烷萃取，合并有机层，分别用水、饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得化合物 1。

### 步骤 2 化合物 2 的制备

将化合物 1 加入干燥的反应瓶中，加入二氯甲烷、三乙胺，加热搅拌至回流，于氮气保护下滴入原料 2，回流反应，反应毕，反应液水洗，无水硫酸镁干燥。减压浓缩，残余物用硅胶柱纯化（洗脱剂梯度从 10% 乙酸乙酯和 90% 的石油醚到 90% 乙酸乙酯和 10% 的石油醚），得化合物 2。

### 步骤 3 化合物 I 的制备

在反应瓶中加入 HCl-乙醇，原料 3，于室温搅拌反应，减压蒸除溶剂后再加入乙醇溶解，然后缓慢分批加入化合物 2，回流搅拌过夜，反应液以饱和的碳酸氢钠溶液调 pH，析出固体

过滤，依次用水、乙酸乙酯洗涤，得粗品，用乙醇重结晶，即得化合物 I。

以上反应方程式中的 Ar、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 代表的基团如前文所定义。

本发明化合物药学上可接受的盐是指由药学上可接受的酸式盐，包括有机酸盐和无机酸盐。有机酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、富马酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、双羟萘酸、泛酸、琥珀酸、酒石酸、对甲苯磺酸等，特别优选柠檬酸、马来酸、富马酸、酒石酸。无机酸包括氢溴酸、盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸等，特别优选氢溴酸、盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸。

本发明化合物含有一个或多个不对称中心，因而可作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体。本发明化合物有不对称中心，这类不对称中心各自会独立的产生两个光学异构体，本发明的范围包括所有可能的光学异构体和非对映异构体混合物和纯的或部分纯的化合物。本发明包括这些化合物的所有异构体形式。本发明所述的部分化合物含有烯烃双键，除非特别说明，本发明均包括顺式或反式几何异构体。本发明所述的部分化合物可以以互变异构体形式存在，其通过一个或多个双键位移而具有不同的氢的连接点。例如，酮和它的烯醇形式是酮-烯醇互变异构体。各互变异构体及其混合物都包括在本发明的化合物中。

本发明的化合物可与一种或多种其它药物联合，比单一药物更安全或者更有效。可将这些其它药物与式 (I) 化合物同时或相继通过一种途径并以其常用量给药。同时给药时，优选为含所述其它药物和式 (I) 化合物的单位剂量形式的药用组合物。可与式 (I) 化合物联合用药及或分别给药或在同一药用组合物中给药的其它活性成分包括，但不限于：

(a) 其它二肽酶 IV 抑制剂；

(b) 胰岛素敏化物包括 (i) PPAR $\gamma$  激动剂例如 glitazones (例如曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮、MCC-555、罗西格列酮等) 和其它 PPAR 配体，包括 PPAR $\alpha/\gamma$  双效激动剂，例如 KRP-297，和 PPAR $\alpha$  激动剂例如非诺贝酸衍生物 (吉非贝齐、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特)，(ii) 双胍类，例如二甲双胍和苯乙双胍，和 (iii) 蛋白络氨酸磷酸酯酶-1B (PTP-1B) 抑制剂；

(c) 胰岛素或胰岛素模拟物；

(d) 磺酰脲类和其它胰岛素促分泌剂，例如甲苯磺丁脲和格列吡嗪、美格列奈和相关药物；

(e)  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂 (例如 acarbose)；

(f) 高血糖素受体拮抗剂；

(g) GLP-1、GLP-1 模拟物和 GLP-1 受体激动剂；

(h) GLP 和 GLP 模拟物和 GLP 受体激动剂;

(i) PACAP、PACAP 模拟物和 PACAP 受体 3 激动剂;

(j) 胆固醇降低剂, 例如 (i) HMG-CoA 还原酶抑制剂 (洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿妥伐他汀、*rivastatin*、伊伐他汀、罗苏伐他汀和其它他汀类药物), (ii) 螯合物 (考来烯胺、考来替泊和交联右旋糖酐的二烷基氨基烷基衍生物), (iii) 烟醇、烟酸或其它盐, (iv) PPAR $\alpha$  激动剂, 例如非诺贝酸衍生物 (吉非贝齐、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特), (v) PPAR $\alpha/\gamma$  双效激动剂, 例如 KRP-297, (vi) 胆固醇吸收抑制剂, 例如  $\beta$ -谷甾醇和依泽替米贝, (vii) 乙酰基 CoA, 胆固醇酰基转移酶抑制剂, 例如阿伐麦布, 和 (viii) 抗氧化剂, 例如普罗布考;

(k) PPAR $\delta$  激动剂;

(l) 抗肥胖症化合物, 例如芬氟拉明、右芬氟拉明、芬特明、西布曲明、奥利司他、神经肽 Y5 抑制剂和  $\beta 3$  肾上腺素能受体激动剂;

(m) 回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂; 和

(n) 用于炎症的药物, 例如阿司匹林、非类固醇消炎药、糖皮质激素、硫氮磺吡啶和环氧酶 2 选择抑制剂。

上述联合包括本发明的化合物不仅与一种其它活性化合物而且与两种或多种其它活性化合物的联合。非限定性实例包括具有式 (I) 的化合物与两种或多种选自双胍类、磺酰脲类、HMG-CoA 还原酶抑制剂、PPAR 激动剂、PTP-1B 抑制剂、其它 DPP-IV 抑制剂和抗肥胖症化合物的活性化合物的联合。

本发明化合物与第二种活性成分的重量比可以变化, 其取决于各种成分的有效剂量。一般来说, 将采用各自的有效剂量。因此例如当本发明的化合物与其它药物联合用药时, 本发明化合物与其它药物的重量比一般在约 1000: 1 到约 1: 1000 之间, 优选为约 200: 1 到约 1: 200 之间。本发明化合物与其它活性成分的联合用药一般也会在上述范围内, 但在每一种情况下, 应使用各活性成分的有效剂量。

本发明进一步要求保护包括上面所述的任一化合物、其药学上可接受的盐或其异构体, 与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物, 为临床上或药学上可接受的任一剂型, 优选为口服制剂或注射剂。其中含有生理有效量的通式 (I) 所示的化合物 1mg~1g, 可以为 1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、50mg、75mg、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.75g、0.8g、0.9g、1g 等所述的活性成分。可按每日 1~4 次的安排, 优选每日 1~2 次给予所述化合物。

本发明任一化合物、其药学上可接受的盐或其异构体, 可以口服或肠胃外给药等方式施

用于需要这种治疗的患者。

用于肠胃外给药时，可制成注射剂。注射剂系指药物制成的供注入体内的溶液、乳液或混悬液及供临用前配制或稀释成溶液或混悬液的粉末或浓溶液的无菌制剂，注射剂可分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。注射液系指药物制成的供注射入体内用的无菌溶液型注射液、乳液型注射液或混悬型注射液，可用于肌肉注射、静脉注射、静脉滴注等；其规格有1ml、2ml、5ml、10ml、20ml、50ml、100ml、200ml、250ml、500ml等，其中供静脉滴注用的大体积（一般不小于100ml）注射液也称静脉输液。注射用无菌粉末系指药物制成的供临用前用适宜的无菌溶液配制成澄清溶液或均匀混悬液的无菌粉末或无菌块状物，可用适宜的注射用溶剂配制后注射，也可用静脉输液配制后静脉滴注；无菌粉末用溶媒结晶法、喷雾干燥法或冷冻干燥法等制得。注射用浓溶液系指药物制成的供临用前稀释供静脉滴注用的无菌浓溶液。

制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，可选用水性溶剂或非水性溶剂。最常用的水性溶剂为注射用水，也可用0.9%氯化钠溶液或其他适宜的水溶液；常用的非水性溶剂为植物油，主要为供注射用大豆油，其他还有乙醇、丙二醇、聚乙二醇等的水溶液。配制注射剂时，可以不加入附加剂，也可根据药物的性质加入适宜的附加剂，如渗透压调节剂、pH值调节剂、增溶剂、填充剂、抗氧剂、抑菌剂、乳化剂、助悬剂等。常用的渗透压调节剂包括氯化钠、葡萄糖、氯化钾、氯化镁、氯化钙、山梨醇等，优选氯化钠或葡萄糖；常用的pH值调节剂包括醋酸-醋酸钠、乳酸、枸橼酸-枸橼酸钠、碳酸氢钠-碳酸钠等；常用的增溶剂包括聚山梨酯80、丙二醇、卵磷脂、聚氧乙烯蓖麻油等；常用的填充剂包括乳糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖酐等；常用的抗氧剂有亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠等；常用抑菌剂为苯酚、甲酚、三氯叔丁醇等。注射剂常用容器有玻璃安瓿、玻璃瓶、塑料安瓿、塑料瓶等。

用于口服时，可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。片剂系指药物与适宜的辅料混匀压制而成的圆片状或异形片状的固体制剂，以口服普通片为主，另有含片、舌下片、口腔贴片、咀嚼片、分散片、可溶片、泡腾片、缓释片、控释片与肠溶片等。胶囊剂系指药物或加有辅料充填于空心胶囊或密封于软质囊材中的固体制剂，依据其溶解与释放特性，可分为硬胶囊（通称为胶囊）、软胶囊（胶丸）、缓释胶囊、控释胶囊和肠溶胶囊等。丸剂系指药物与适宜的辅料均匀混合，以适当方法制成的球状或类球状固体制剂，包括滴丸、糖丸、小丸等。颗粒剂系指药物与适宜的辅料制成具有一定粒度的干燥颗粒状制剂，可分为可溶颗粒（通称为颗粒）、混悬颗粒、泡腾颗粒、肠溶颗粒、缓释颗粒和控释颗粒等。口服溶液剂系指药物溶解于适宜溶剂中制成供口服的澄清液体制剂。口服混悬剂系指难溶性固体药物，分散在液体介

质中，制成供口服的混悬液体制剂，也包括干混悬剂或浓混悬液。糖浆剂系指含有药物的浓蔗糖水溶液。

制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。常用填充剂包括淀粉、糖粉、磷酸钙、硫酸钙二水物、糊精、微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、甘露醇等；常用粘合剂包括羧甲基纤维素钠、PVP-K30、羟丙基纤维素、淀粉浆、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲纤维素、胶化淀粉等；常用崩解剂包括干淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素等；常用润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶等。

二肽酶-IV (DPP-IV) 是一种涉及多种生物学功能的细胞表面蛋白。它具有广泛的组织分布（肠、肾、肝、胰脏、胎盘、胸腺、脾、上皮细胞、血管内皮、淋巴和髓细胞、血清）和清晰的组织以及细胞类型表达水平。DPP-IV 被确定为 T 型细胞激活标志物 CD26，它能在体外裂解大量免疫调节的、内分泌的和神经病学的肽。这表明这种肽酶在人体或其它动物的各种疾病过程中存在潜作用。

因此，所述化合物可用于下列疾病、病症和症状的预防和治疗的方法中：

1、II 型糖尿病和相关疾病，现已完全确认 GLP-1 和 GIP 可被 DPP-IV 在体内快速灭活。对 DPP-IV<sup>(-/ -)</sup> 有缺陷的小鼠的研究表明：DPP-IV 抑制作用能增加 GLP-1 和 GIP 的稳定态浓度，从而提高了葡萄糖耐受性。与 GLP-1 和 GIP 类似，其它涉及到葡萄糖调节的胰高血糖素系列肽也可被 DPP-IV（例如 PACAP）灭活。这些肽被 DPP-IV 灭活也可在葡萄糖体内平衡方面发挥作用。因此本发明的 DPP-IV 抑制剂可用于治疗 II 型糖尿病和治疗和预防伴随 II 型糖尿病的大量病症，包括代谢综合征 X、反应性低血糖和糖尿病性异常脂血症。

2、下列疾病、病症和症状与 II 型糖尿病有关，因此可以通过采用本发明化合物的治疗方法来治疗、控制或在某些情况下预防：（1）高血糖症，（2）低葡萄糖耐受性，（3）抗胰岛素性，（4）肥胖症，（5）脂质疾病，（6）异常脂血症，（7）高脂血症，（8）高甘油三酯血症，（9）高胆固醇血症，（10）低 HDL 水平，（11）高 HDL 水平，（12）动脉粥样硬化及其后遗症，（13）血管再狭窄，（14）肠易激惹综合症，（15）肠炎，包括克罗恩病和溃疡性结肠炎，（16）其它炎症，（17）胰腺炎，（18）腹部肥胖症，（19）神经性病变，（20）视网膜病，（21）肾病，（22）神经病，（23）X 综合症，（24）卵巢的雄激素过多症（多囊性卵巢综合症）及其它具抗胰岛素性的疾病；以及生长素缺乏症，肠损伤，免疫抑制作用，HIV 感染，血细胞生成，神经元疾病，脑瘤侵入和转移，良性前列腺肥大，精液能动性，龈炎，骨质疏松症等。

药理实验证明，DPP-IV 抑制剂可以显著抑制 DPP-IV 活性，保护 GLP-1 活性，促进胰岛素分泌，降低餐后胰高血糖素，降低血糖，提高耐糖量；且具有保护 GIP 活性的作用，可提

高 GIP 的浓度, 增强其促胰岛素分泌的效果; DPP-IV 抑制剂还可以改善糖脂代谢, 防止体重增加。

本发明还提供了二肽酶-IV 抑制剂衍生物在制备用于治疗 and/或预防下列一种或多种疾病的药物中的用途: 糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病 (II 型糖尿病)、高血糖、肥胖症、异常脂血症、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低 HDL 和高 LDL 水平、低葡萄糖耐受性、胰岛素抗性、脂质病症、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化及其后遗症, 血管再狭窄、肠易激综合征, 肠炎疾病、其它炎症、胰腺炎、腹部肥胖症、神经性病变、视网膜病、肾病、神经病、X 综合征、卵巢雄激素过多症 (多囊性卵巢综合征) 及其它具有胰岛素抗性的疾病, 所述方法包括给哺乳动物施用通式 (I) 所述的化合物。

本发明二肽酶-IV 抑制剂衍生物与最接近的现有技术相比, 具有以下优点:

(1) 本发明二肽酶-IV 抑制剂衍生物可以较好的促进胰岛素的分泌, 且不会引起低血糖和体重增加等副作用;

(2) 本发明二肽酶-IV 抑制剂衍生物在体内具有良好的安全性和耐受性, 不良反应的发生率更加降低;

(3) 本发明化合物兼具 DPP-IV 抑制剂和双胍类的优点, 具有双重功效;

(4) 本发明化合物制备工艺简单, 药品纯度高、收率高、质量稳定, 易于进行大规模工业生产。

以下通过体外药理实验进一步阐述本发明化合物的有益效果, 但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

**实验例** 本发明化合物的体外药理活性

**供试品:** 化合物 1, 自制, 其化学名称和结构式如前文所述;

**对照品:** 磷酸西他列汀、维格列汀: 自制, 其化学名称和结构式如前文所述。

**实验方法:** 准确称取供试品及对照品, 加入 DMSO 溶解, 充分混匀, 配成 100mM。然后用 DMSO 将上述母液逐级稀释至 10mM、1mM、100 $\mu$ M、10 $\mu$ M。取上述溶液 4 $\mu$ l, 加入 396 $\mu$ l 的缓冲液, 充分混匀, 配成 100 $\mu$ M、10 $\mu$ M、1 $\mu$ M、100nM。

1、荧光法检测对 DPP-IV 的抑制作用:

取 5 $\mu$ l 正常小鼠血清, 加入 1 $\mu$ l 不同浓度的待测化合物及 24 $\mu$ l MgCl<sub>2</sub> 缓冲液, 混匀后室温中预孵育 5 分钟, 然后加入 10 $\mu$ l 100 $\mu$ M 反应底物以及 20 $\mu$ l 缓冲液, 避光混匀后进行荧光测定 (激发波 380nm/发射波 460nm), 每隔 3 分钟测定 1 次, 第 20 分钟时加入 25%乙酸 40 $\mu$ l 终止反应, 室温避光放置 5 分钟后, 再次进行荧光测定。

2、荧光法检测化合物对 DPP-7 的抑制作用:

以 0.1mg/ml 的 BSA 和 100mM 的二甲胍酸盐的缓冲液 (pH 5.5) 为反应液, 5 $\mu$ M 的 Nle-Pro-AMC 为底物与 1 $\mu$ l 化合物在 37 $^{\circ}$ C 反应 15 分钟 (激发光和发射光波长分别为 360nm 和 460nm)。

### 3、荧光法检测化合物对 DPP-8 的抑制作用:

以 0.1mg/ml 的 BSA 和 50mM 的磷酸钠缓冲液 (pH8.0) 为反应液, 100 $\mu$ M 的 Ala-Pro-7-amino-4-trifluormethylcoumarin 为底物与 1 $\mu$ l 化合物在 37 $^{\circ}$ C 反应 15 分钟 (激发光和发射光波长分别为 400nm 和 505nm)。

### 4、荧光法检测化合物对 DPP-9 的抑制作用:

以 0.1mg/ml 的 BSA 和 100mM 的 Tris/HCl 缓冲液 (pH7.4) 为反应液, 100 $\mu$ M 的 Gly-Pro-AMC 为底物与 1 $\mu$ l 化合物在 37 $^{\circ}$ C 反应 30 分钟 (激发光和发射光波长分别为 360nm 和 460nm)。

### 实验结果和结论:

表 1 本发明化合物对 DPP-IV 的活性及选择性

样品	IC <sub>50</sub> (nM)			
	DPP-IV	DPP-7	DPP-8	DPP-9
化合物 1	9	>1000	>1000	>1000
空白对照	>1000	>1000	>1000	>1000
磷酸西他列汀	14	>1000	>1000	>1000
维格列汀	5	780	>1000	>1000

由表 1 可见, 与磷酸西他列汀及维格列汀相比, 本发明化合物 1 对 DPP-IV 的活性较磷酸西他列汀略好, 对 DPP-IV 的选择性较维格列汀优秀, 因此, 化合物 1 既安全又有效。

### 4、具体实施方式

以下通过实施例形式的具体实施方式, 对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。以下实施例中各剂型的辅料可以用药理学上可接受的辅料替换, 或者减少、增加。

#### 实施例 1 7-[2-[N-(2,4,5-三氟苄基)-N-((1,1-二甲胍-3-基)亚胺基甲基)胺基乙酰基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡嗪的制备

##### 步骤 1 7-(2-氯-乙酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡嗪的制备

于干燥的反应瓶中, 加入 9.6g (50mmol) 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (其制备方法参见 J.Med.Chem.2005,48,141-151), DMF 100ml, 稍加热搅拌溶解后, 降至-5~0 $^{\circ}$ C, 缓慢滴加 6.8g (60mmol) 氯乙酰氯的二氯甲烷液 100ml, 滴毕, 保温反应 5h。

然后升至室温,搅拌 0.5h。反应液中加入 100ml 水,于冰水浴下用 5%的碳酸氢钠溶液缓慢调 pH9。分出有机层,水层再用二氯甲烷 50ml×2 萃取。合并有机层,分别用水、饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得黄色粘稠油状物 11.5g,收率: 85.4%。

## 步骤 2 7-[2-(2,4,5-三氟苯胺基)-乙酰基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡嗪的制备

将 10.7g (40mmol) 的 7-(2-氯-乙酰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡嗪加入干燥的反应瓶中,加入二氯甲烷 100ml,三乙胺 8ml,加热搅拌至回流。于氮气保护下滴入 6.8g (42mmol) 2,4,5-三氟基苄胺,回流反应 12h,反应毕,反应液水洗,无水硫酸镁干燥。减压浓缩,残余物用硅胶柱纯化(洗脱剂梯度从 10%乙酸乙酯和 90%的石油醚到 90%乙酸乙酯和 10%的石油醚)。得淡黄色固体 10.8g,收率: 68.6%。

## 步骤 3 7-[2-[N-(2,4,5-三氟苄基)-N-((1,1-二甲胍-3-基)亚胺基甲基)胺基乙酰基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡嗪的制备

在反应瓶中加入 10%的 HCl-乙醇 50ml,氰基二甲胍 5.6g (50mmol),于室温搅拌 2h,减压蒸除溶剂后再加入乙醇 100ml 溶解,然后缓慢分批加入 7-[2-(2,4,5-三氟苯胺基)-乙酰基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡嗪 17.7g (45mmol),回流搅拌过夜。反应液以饱和的碳酸氢钠溶液调 pH9~10,析出固体过滤,依次用水、乙酸乙酯洗涤,得粗品,用乙醇重结晶得产物 10.4g,收率: 45.8%。

分子式:  $C_{19}H_{21}F_6N_9O$  分子量: 505.42 质谱 (m/e): 506(M+1)

元素分析: C, 45.33%; H, 4.42%; F, 22.27%; N, 24.74%

(计算: C, 45.15%; H, 4.19%; F, 22.55%; N, 24.94%)

氢谱 (DMSO, 600MHz):

δ1.82~2.02(s, 3H) δ2.55(s, 6H) δ3.60(d, 2H) δ3.77 (t, 2H) δ3.91 (s, 2H) δ4.11 (s, 1H)

δ4.23 (s,1H) δ4.89 (s, 1H) δ4.95 (s, 1H) δ7.49 (t,1H) δ7.53 (m, 1H)

## 实施例 2 本发明化合物片剂的制备

### 1、处方:

化合物 1	100g
微晶纤维素	200g
羟丙基纤维素	60g
微粉硅胶	3g
硬脂酸镁	3g
共制备	1000 片

2、制备工艺: 将原料粉碎过 100 目筛,其余辅料分别过 100 目筛,备用;按照处方量称取原料和辅料;将化合物 1、微晶纤维素和羟丙基纤维素混合均匀,加入混合制粒机中,加



入适量的水，搅拌制粒；湿粒在低于 60℃的条件下烘干；干燥好的颗粒加入微粉硅胶、硬脂酸镁整粒；取样，半成品化验；按照化验确定的片重压片；成品全检，包装入库。

### **实施例 3 本发明化合物胶囊的制备**

#### **1、处方：**

化合物 1	50g
微晶纤维素	80g
淀粉	40g
微粉硅胶	1.7g
硬脂酸镁	1.7g
共制备	1000 粒

2、制备工艺：将原料粉碎过 100 目筛，其余辅料分别过 100 目筛，备用；按照处方量称取原料和辅料；将化合物 1、微晶纤维素和淀粉混合均匀，加入混合制粒机中，加入适量的水，搅拌制粒；湿粒在低于 60℃的条件下烘干；干燥好的颗粒加入微粉硅胶、硬脂酸镁整粒；取样，半成品化验；按照化验确定装量；装胶囊，成品全检，包装入库。