

[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 200480031602.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

C07D 207/00 (2006.01)

C07D 401/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 29 日

[11] 公开号 CN 1870990A

[22] 申请日 2004.10.29

[21] 申请号 200480031602.8

[30] 优先权

[32] 2003.11.4 [33] US [31] 60/517,287

[86] 国际申请 PCT/US2004/036252 2004.10.29

[87] 国际公布 WO2005/044195 英 2005.5.19

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.26

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 W·T·阿什顿 董红 徐锦优

[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 梁谋

权利要求书 11 页 说明书 46 页

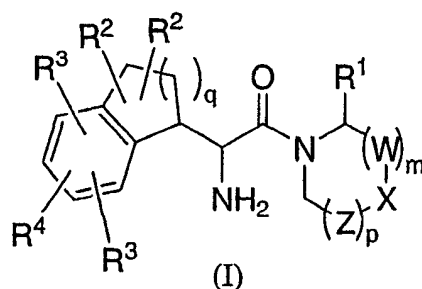
[54] 发明名称

作为糖尿病治疗或预防用二肽基肽酶 IV 抑制剂的稠合苯基丙氨酸衍生物

[57] 摘要

本发明涉及稠合的苯基丙氨酸衍生物，该衍生物是二肽基肽酶 - IV 的抑制剂(“DP - IV 抑制剂”)而且可用于治疗或预防涉及二肽基肽酶 IV 酶的疾病，例如糖尿病、尤其 II 型糖尿病。本发明也涉及包含这些化合物的医药组合物，以及这些化合物和组合物用于预防或治疗此类涉及二肽基肽酶 - IV 酶的疾病用途。

## 1. 式 1 化合物或其医药上可接受盐



式中

每个 n 都独立地是 0、1、或 2；

m 和 p 各自独立地是 0 或 1；

q 是 1 或 2；

X 是 CH<sub>2</sub>、S、SO、SO<sub>2</sub>、CHF、或 CF<sub>2</sub>；

W 和 Z 各自独立地是 CH<sub>2</sub>、CHF、或 CF<sub>2</sub>；

R<sup>1</sup> 是氢或氰基；

每个 R<sup>2</sup> 都独立地选自下列组成的一组：氢、卤素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、和羟基；

每个 R<sup>3</sup> 都独立地选自下列组成的一组：氢、卤素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、和羟基；

R<sup>4</sup> 是氢、卤素、芳基、杂芳基、或杂环基，其中，芳基、杂芳基、和杂环基是无取代的或有 1~5 个 R<sup>5</sup> 取代基取代的；

每个 R<sup>5</sup> 都独立地选自下列组成的一组：

卤素，

氰基，

氧代，

羟基，

C<sub>1-6</sub> 烷基，其中烷基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，

C<sub>1-6</sub> 烷氧基，其中烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，

$(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^6\text{R}^7$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CONR}^6\text{R}^7$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-OCONR}^6\text{R}^7$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{R}^9$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{COR}^8$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{CO}_2\text{R}^9$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-COOC}_{1-6}$  烷基,

$(\text{CH}_2)_n$ -芳基, 其中芳基是无取代的或有 1~5 个独立地选自下列的取代基取代的: 卤素、羟基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧羰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、和  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的,

$(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基, 其中杂芳基是无取代的或有 1~3 个独立地选自下列的取代基取代的: 羟基、卤素、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧羰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、和  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的,

$(\text{CH}_2)_n$ -杂环基, 其中杂环基是无取代的或有 1~3 个独立地选自下列的取代基取代的: 氧代、羟基、卤素、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧羰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、和  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的,

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}_{3-6}$  环烷基, 其中环烷基是无取代的或有 1~3 个独立地选自下列的取代基取代的: 卤素、羟基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、和  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的,

其中,  $\text{R}^5$  中任何一个亚甲基 ( $\text{CH}_2$ ) 碳原子都是无取代的或有 1~2 个独立地选自下列的基团取代的: 卤素、羟基、和无取代的或有 1~5 个卤素取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基;

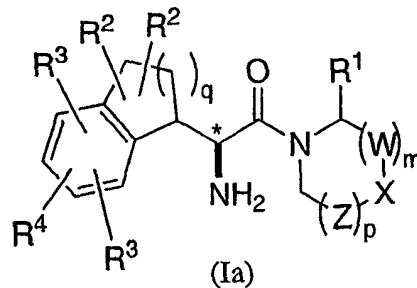
$\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自独立地选自下列组成的一组: 氢、四唑基、噻唑基、 $(\text{CH}_2)_n$ -苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}_{3-6}$  环烷基、和  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 其中烷基是无取代的或有 1~5 个独立地选自卤素和羟基的取代基取代的, 且其中苯基和环烷基是无取代的或有 1~5 个独立地选自卤素、羟基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、和

C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代的,其中烷基和烷氧基是无取代的或有1~5个卤素取代的;或者R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>连同它们所连接的氮原子一起形成一个选自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、和吗啉的杂环式环,其中所述杂环式环是无取代的或有1~3个独立地选自卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、和C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代的,其中烷基和烷氧基是无取代的或有1~5个卤素取代的;和

每一个R<sup>9</sup>都独立地选自下列组成的一组:四唑基、噻唑基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、和C<sub>1-6</sub>烷基,其中烷基是无取代的或有1~5个卤素取代的,且其中苯基和环烷基是无取代的或有1~5个独立地选自卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、和C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代的,其中烷基和烷氧基是无取代的或有1~5个卤素取代的,且其中R<sup>9</sup>中任何一个亚甲基(CH<sub>2</sub>)碳原子都是无取代的或有1~2个独立地选自卤素、羟基、和无取代或有1~5个卤素取代的C<sub>1-4</sub>烷基取代的;和

每个R<sup>8</sup>都是氢或R<sup>9</sup>。

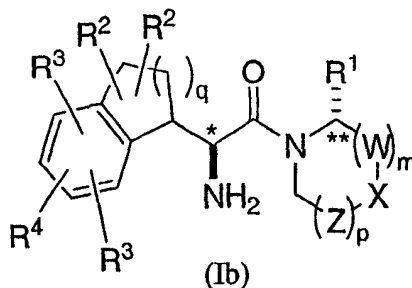
2. 权利要求1的化合物,其中用\*号标记的碳原子有如式Ia中所示的立体化学构型:



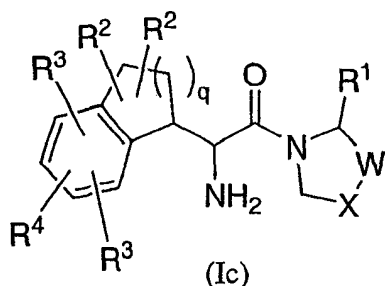
式中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地是氢或氟;和

W、X、Z、m、p、q、R<sup>1</sup>、和R<sup>4</sup>同权利要求1的定义。

3. 权利要求2的化合物,其中用\*\*号标记的碳原子有如式Ib中所示的立体化学构型:



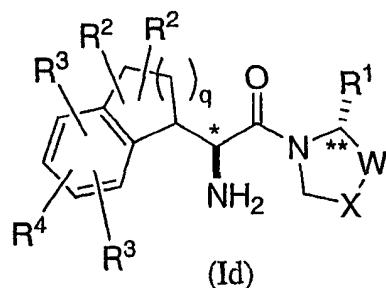
4. 权利要求 1 的化合物，其中  $m$  是 1 且  $p$  是 0，如式 Ic 中所示：



式中  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地是氢或氟，和

$W$ 、 $X$ 、 $q$ 、 $R^1$ 、和  $R^4$  同权利要求 1 所定义。

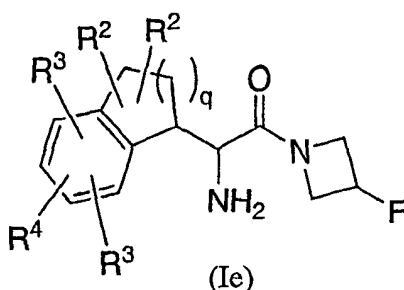
5. 权利要求 4 的化合物，其中用\*号标记的碳原子和用\*\*号标记的碳原子有如式 Id 中所示的立体化学构型：



式中  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地是氢或氟，且  $W$ 、 $X$ 、 $q$ 、 $R^1$ 、和  $R^4$  同权利要求 1 所定义。

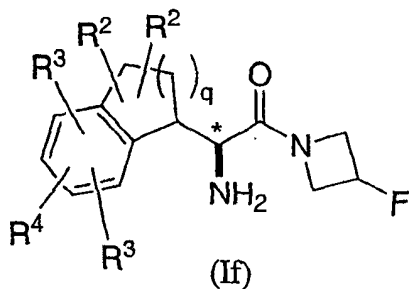
6. 权利要求 5 的化合物，其中  $R^1$  是氢； $W$  是  $CH_2$ ；且  $X$  是  $CH_2$ 、 $CHF$  或  $CF_2$ 。

7. 权利要求 1 的化合物，其中  $R^1$  是氢、且  $m$  和  $p$  是 0，如式 Ie 中所示：



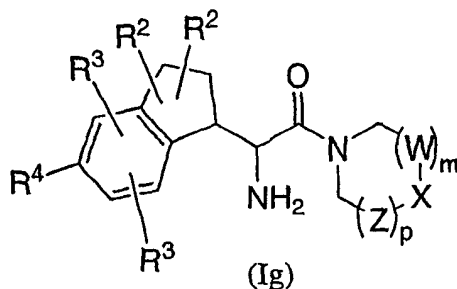
式中  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地是氢或氟，且  $q$  和  $R^4$  同权利要求 1 所定义。

8. 权利要求 7 的化合物，其中用\*标记的碳原子有如式 If 中所示的立体化学构型：



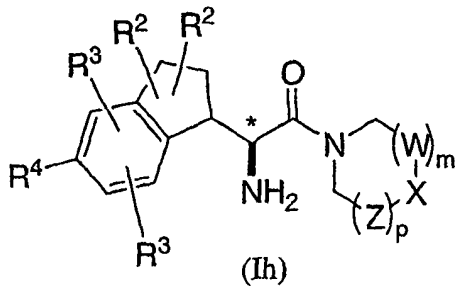
式中  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地是氢或氟，且  $q$  和  $R^4$  同权利要求 1 所定义。

9. 结构式 Ig 的权利要求 1 的化合物，



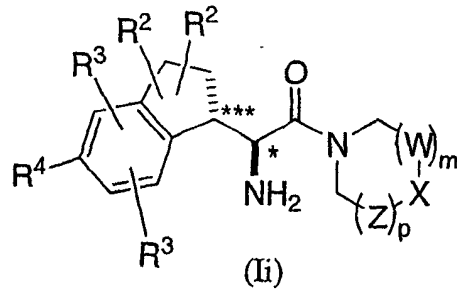
式中  $q$  是 1； $R^2$  和  $R^3$  各自独立地是氢或氟；且  $W$ 、 $X$ 、 $Z$ 、 $m$ 、 $p$ 、和  $R^4$  同权利要求 1 所定义。

10. 权利要求 9 的化合物，其中用 \* 号标记的碳原子有如式 Ih 中所示的立体化学构型：



式中  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地是氢或氟，且  $W$ 、 $X$ 、 $Z$ 、 $m$ 、 $p$ 、和  $R^4$  同权利要求 1 所定义。

11. 权利要求 9 的化合物，其中用 \* 号标记的碳原子和用 \*\*\* 号标记的碳原子有如式 Ii 中所示的立体化学构型：



式中  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地是氢或氟，且  $W$ 、 $X$ 、 $Z$ 、 $m$ 、 $p$ 、和  $R^4$  同权利要求 1 所定义。

12. 权利要求 11 的化合物，其中  $X$  是  $CH_2$ 、 $S$ 、 $CHF$ 、或  $CF_2$ ；

$W$  和  $Z$  各自独立地是  $CH_2$ 、 $CHF$ 、或  $CF_2$ ；

$R^4$  是卤素、苯基、杂芳基、或杂环基，其中苯基、杂芳基、和杂环基是无取代的或有 1~3 个  $R^5$  取代基取代；且

每个  $R^5$  独立地选自下列组成的一组：

卤素，

氟基，

氧代，

羟基，

$C_{1-6}$  烷基，其中烷基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，

$C_{1-6}$  烷氧基，其中烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，

$NR^6R^7$ ，

$CONR^6R^7$ ，

$OCONR^6R^7$ ，

$SO_2NR^6R^7$ ，

$SO_2R^9$ ，

$NR^8SO_2R^9$ ，

$NR^8CONR^6R^7$ ，

$NR^8COR^8$ ，

$NR^8CO_2R^9$ ，

$COOH$ ，

$COOC_{1-6}$  烷基，

芳基，其中芳基是无取代的或有 1~5 个独立地选自卤素、羟基、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$  烷氧羰基、 $C_{1-6}$  烷基、和  $C_{1-6}$  烷氧基的取代基取代的，其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，

杂芳基，其中杂芳基是无取代的或有 1~3 个独立地选自羟基、卤素、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-6</sub>烷氧羰基、C<sub>1-6</sub>烷基、和 C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代的，其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，

杂环基，其中杂环基是无取代的或有 1~3 个独立地选自氧代、羰基、卤素、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-6</sub>烷氧羰基、C<sub>1-6</sub>烷基、和 C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代的，其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，和

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub> 环烷基，其中环烷基是无取代的或有 1~3 个独立地选自卤素、羰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代的，其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的。

13. 权利要求 12 的化合物，其中每个 R<sup>5</sup> 都独立地选自下列组成的一组：

卤素，

氧代，

C<sub>1-6</sub> 烷基，其中烷基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，

C<sub>1-6</sub> 烷氧基，其中烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，和 C<sub>3-6</sub> 环烷基。

14. 权利要求 12 的化合物，其中 R<sup>4</sup> 选自下列组成的一组：

氢，

溴，

4-氟苯基，

2-甲氧基苯基，

1-甲基哌啶-2-酮-5-基，

1-甲基吡啶-2(1H)-酮-5-基，

[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基，

3-(环丙基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基，

[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基，

[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基，

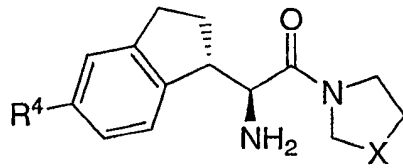
[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基，

2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基，和

1-甲基嘧啶-2-(1H)-酮-5-基。

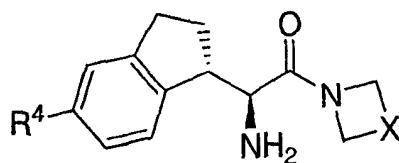
15. 权利要求 14 的化合物，其结构式选自下列组成的一组：





<u>R<sup>4</sup></u>	<u>X</u>
H	(S)-CHF
Br	(S)-CHF
4-F-Ph	(S)-CHF
2-OMe-Ph	(S)-CHF
1- 甲基吡啶 -2(1H)-酮-5-基	(S)-CHF
1- 甲基哌啶 -2-酮-5-基	(S)-CHF
[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -6-基	(S)-CHF
[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基	(S)-CHF
3- 环丙基 [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基	(S)-CHF
Br	CF <sub>2</sub>
2-(三氟甲基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -5-基	(S)-CHF
[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -5-基	(S)-CHF
1- 甲基吡啶 -2(1H)-酮-5-基	CF <sub>2</sub>
2-(三氟甲基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -5-基	CF <sub>2</sub>
[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -5-基	CF <sub>2</sub>
1- 甲基哌啶 -2-酮-5-基	CF <sub>2</sub>
1- 甲基嘧啶 -2(1H)-酮-5-基	(S)-CHF

16. 权利要求 14 的化合物，其结构式选自下列组成的一组：



<u>R<sup>4</sup></u>	<u>X</u>
Br	CHF
4-F-Ph	CHF
1-甲基吡啶-2(1H)-酮-5-基	CHF
[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基	CHF
[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基	CHF
[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基	CHF
2-(三氟甲基)- [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基	CHF
2-甲基-1,4-二氢-异喹啉 3(2H)-酮-7-基	CHF
1-甲基哌啶-2-酮-5-基	CHF
1-甲基嘧啶-2(1H)-酮-5-基	CHF

17. 一种医药组合物，包含权利要求 1 的化合物和医药上可接受载体。

18. 有其需要的哺乳动物中二肽基肽酶-IV 活性的抑制方法，该方法包含对该哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

19. 有其需要的哺乳动物中糖尿病的治疗方法，该方法包含对该哺乳动物给药活疗有效量的权利要求 1 的化合物。

20. 有其需要的哺乳动物中非胰岛素依赖型 (II 型) 糖尿病的治疗方法，该方法包含对该哺乳动物给药治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

21. 有其需要的哺乳动物中高血糖的治疗方法，该方法包含对该哺乳动物给药治疗有效量的权利要求1的化合物。

22. 有其需要的哺乳动物中肥胖的治疗方法，该方法包含对该哺乳动物给药治疗有效量的权利要求1的化合物。

23. 有其需要的哺乳动物中选自血脂代谢障碍、高脂血、高甘油三酯血、高胆固醇血、低 HDL 和高 LDL 组成的一组的一种或多种脂失调的治疗方法，该方法包含对该哺乳动物给药治疗有效量的权利要求1的化合物。

24. 有其需要的哺乳动物中选自下列组成的一组的一种或多种病症的治疗方法：(1) 高血糖，(2) 低葡萄糖耐性，(3) 胰岛素耐性，(4) 肥胖，(5) 脂失调，(6) 脂血代谢障碍，(7) 高脂血，(8) 高甘油三酯血，(9) 高胆固醇血，(10) 低 HDL 水平，(11) 高 LDL 水平，(12) 动脉粥样硬化及其后遗症，(13) 血管再狭窄，(14) 刺激性肠综合征，(15) 炎性肠疾病，包括节段性回肠炎和溃疡性结肠炎，(16) 其它炎症病症，(17) 胰腺炎，(18) 腹部肥胖，(19) 神经变性病，(20) 视网膜病，(21) 肾病，(22) 神经病，(23) X 综合征，(24) 卵巢雄激素过多症（多囊卵巢综合征），及其它失调，其中胰岛素耐性是一个组成部分，其中该方法包含对该哺乳动物给药治疗有效量的权利要求1的化合物。

25. 权利要求17的医药组合物，进一步包含选自下列组成的一组的一种或多种另外的有效成分：

(a) 第二种二肽基肽酶 IV 抑制剂；

(b) 胰岛素敏化剂，选自下列组成的一组：PPAR  $\gamma$  激动剂，PPAR  $\alpha/\gamma$  双激动剂，PPAR  $\alpha$  激动剂，双胍，和蛋白质酪氨酸磷酸酯酶 1B 抑制剂；

(c) 胰岛素或胰岛素模仿物；

(d) 磺酰脲或其它胰岛素促分泌药；

(e)  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂；

(f) 胰高血糖素受体拮抗药；

(g) GLP-1、GLP-1 模仿物、或 GLP-1 受体激动剂；

(h) GIP、GIP 模仿物、或 GIP 受体激动剂；

(i) PACAP、PACAP 模仿物、或 PACAP 受体激动剂；

(j) 胆固醇降低剂, 例如 (i) HMG-CoA 还原酶抑制剂, (ii) 多价螯合剂, (iii) 烟醇、烟酸或其盐, (iv) PPAR $\alpha$  激动剂, (v) PPAR $\alpha/\gamma$  双激动剂, (vi) 胆固醇吸收抑制剂, (vii) 酰基 CoA: 胆固醇酰基转移酶抑制剂, 和 (viii) 抗氧化剂;

(k) PPAR $\delta$  激动剂;

(l) 抗肥胖化合物;

(m) 回肠胆汀酸运载物抑制剂;

(n) 抗炎药剂;

(o) 抗高血压药剂; 和

(p) 葡糖激酶活化剂。

26. 权利要求 25 的医药组合物, 其中 PPAR $\alpha/\gamma$  双激动剂是 **KRP-297**。

27. 有其需要的哺乳动物中糖尿病的治疗方法, 包含对该哺乳动物给药与 PPAR $\alpha/\gamma$  激动剂 **KRP-297** 组合的, 治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

## 作为糖尿病治疗或预防用二肽基肽酶 IV 抑制剂的稠合苯基丙氨酸衍生物

### 技术领域

本发明涉及新颖稠合苯基丙氨酸衍生物，该衍生物是二肽基肽酶-IV 酶的抑制剂（“DP-IV 抑制剂”）而且可用于治疗或预防涉及二肽基肽酶-IV 酶的疾病，例如糖尿病、尤其 II 型糖尿病。本发明也涉及包含这些化合物的医药组合物，以及这些化合物和组合物用于预防或治疗此类涉及二肽基肽酶-IV 酶的疾病用途。

### 背景技术

糖尿病系指从多种病因衍生的一种疾病过程，其特征在于空腹状态下或在经口葡萄糖耐量试验期间葡萄糖给药之后血浆葡萄糖水平提高或高血糖。持久的或失控的高血糖与增大和过早的发病率及死亡率有关。往往，异常的葡萄糖体内平衡直接地和间接地与脂、脂蛋白和阿朴脂蛋白代谢的改变以及其它代谢疾病和血液动力学疾病有关。因此，II 型糖尿病患者有特别增大的如下风险：大血管和微血管并发症、包括冠状心脏病、中风、周边血管疾病、高血压、肾病、神经病、和视网膜病。因此，葡萄糖体内平衡、脂代谢和高血压的治疗控制在糖尿病的临床管理和治疗方面是至关重要的。

有两种普遍承认的糖尿病形式。在 I 型糖尿病或胰岛素依赖型糖尿病（IDDM）中，患者很少产生或不产生胰岛素，即调节葡萄糖利用的激素。在 II 型糖尿病或非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM）中，患者与非糖尿病患者相比，往往有相同或甚至更高的血浆胰岛素水平；然而这些患者已经发展了对主要胰岛素敏感组织即肌肉、肝脏和脂肪组织中葡萄糖和脂代谢的胰岛素刺激效应的耐性，而且血浆胰岛素水平虽然提高了但还不足以克服显著的胰岛素耐性。

胰岛素耐性主要不是由于胰岛素受体数目减少，而是由于尚不解的后胰岛素受体结合缺损。这种对胰岛素响应的耐性导致肌肉中葡萄糖摄取、氧化和贮存的胰岛素活化不足，以及脂肪组织中脂解作用和肝脏中葡萄糖产生与分泌的胰岛素阻遏不充分。

多年来尚未实质性改变的 II 型糖尿病的可利用治疗已经认识到局限性。虽然身体锻炼和减少经由食物的热量吸收会大幅改善糖尿病病情，但这种疗法的达标率由于根深蒂固的生活方式和食物、尤其饱和脂肪含量高的食物的过量消耗而非常差。通过给药能刺激胰腺  $\beta$ -细胞分泌更多胰岛素的磺酰脲（例如甲苯磺丁脲和格列吡嗪）或氯茴苯酸和/或当磺酰脲或氯茴苯酸变得无效时注射胰岛素来提高血浆胰岛素水平，会导致胰岛素浓度高得足以刺激非常耐胰岛素的组织。然而，胰岛素或胰岛素促分泌药（磺酰脲或氯茴苯酸）的给药会导致危险地低的血浆葡萄糖水平，而且会发生由于甚至更高血浆胰岛素水平而提高胰岛素耐性水平。双缩脲能提高胰岛敏感性，导致高血糖的某种纠正。然而，两种双缩脲—苯乙双脲和二甲双脲—会诱发乳酸分解和恶心/腹泻。二甲双脲有比苯乙双脲更少的副作用，而且往往是为 II 型糖尿病的治疗而开的处方。

Glitazones（即 5-苄基噻唑烷-2,4-二酮）是一类最近描述的、有改善 II 型糖尿病的很多症状的潜力的化合物。这些药剂在若干种 II 型糖尿病动物模型中实质性地提高了肌肉、肝脏和脂肪组织中的胰岛素敏感性，导致高水平血浆葡萄糖的部分或完全纠正而不出现高血糖。目前投放市场的 glitazones 是过氧化物酶体增殖剂活化受体（PPAR）、主要 PPAR- $\gamma$  亚型的激动剂。人们普遍相信 PPAR- $\gamma$  激动作用是引起用 glitazones 观察到的改善胰岛素敏化的原因。为 II 型糖尿病的治疗而正在试验的更新型 PPAR 激动剂是  $\alpha$  亚型、 $\gamma$  亚型或  $\delta$  亚型或这些的组合的激动剂，而且在很多情况下是化学上区别于 glitazones 的（即它们不是噻唑烷二酮）。一些 glitazones 例如曲格列酮已经发生了严重副作用（例如肝毒性）。

该疾病的另外一些治疗方法仍在研究之中。最近已经介绍或仍在发展的生物化学新思路包括用  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂（例如阿卡波糖）和蛋白质酪氨酸磷酸酯酶-1B（PTP-1B）抑制剂的治疗。

属于二肽基肽酶-IV（“DP-IV”或“DPP-IV”）酶的抑制剂的化合物也在作为可用于治疗糖尿病、尤其 II 型糖尿病的药物研究之中。见例如 WO 97/40832、WO 98/19998、美国专利 No.5,939,560、Bioorg.Med.Chem.Lett., 6:1163-1166（1996）；和 Bioorg.Med. Chem. Lett., 6: 2745-2748（1996）。DP-IV 抑制剂在 II 型糖尿病治疗中的有

用性依据的是如下事实：DP-IV 在活体内容易使肽-1 (GLP-1) 和胃抑制肽 (GIP) 等胰高血糖素失活。GLP-1 和 GIP 是肠促胰岛素，而且是当食物消耗时产生的。该肠促胰岛素刺激胰岛素产生。DP-IV 的抑制导致肠促胰岛素的失活减少，这又导致肠促胰岛素在刺激胰腺产生胰岛素方面的有效性提高。因此，DP-IV 抑制导致血清胰岛素水平提高。有利地是，由于肠促胰岛素只在消耗食物时才由身体产生，因而预料 DP-IV 抑制不会在不恰当的时间例如在两餐之间提高胰岛素水平，否则会导致血糖过低（低血糖）。因此，预料 DP-IV 的抑制会增加胰岛素而不增大低血糖——与胰岛素促分泌药相联系的一种危险副作用——的风险。

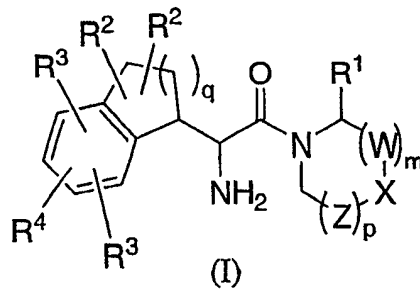
DP-IV 抑制剂也有其它治疗效用，如本文中讨论的。迄今为止，尚未对 DP-IV 抑制剂进行广泛研究，尤其为除糖尿病外的效用而研究。目前如此需要新型化合物，以致能为糖尿病和潜在其它疾病和病症的治疗找到改进的 DP-IV 抑制剂。D.J.Drucker 在 Exp. Opin. Invest. Drugs, 12: 87-100 (2003) 中和 K.Augustyns 等在 Exp. Opin. Ther. Patents, 13: 499-510 (2003) 中讨论了 II 型糖尿病治疗用 DP-IV 抑制剂的治疗潜力。

### 发明内容

本发明涉及新颖的稠合苯基丙氨酸衍生物，该衍生物是二肽基肽酶-IV 酶的抑制剂（“DP-IV 抑制剂”）而且可用于治疗或预防涉及二肽基肽酶-IV 酶的疾病例如糖尿病、尤其 II 型糖尿病。本发明也涉及包含这些化合物的医药组合物，以及这些化合物和组合物用于预防或治疗此类涉及二肽基肽酶-IV 酶的疾病用途。

### 具体实施方式

本发明涉及可用来作为二肽基肽酶-IV 的抑制剂的稠合苯基丙氨酸衍生物。本发明的化合物用结构式 I 描述：



或其医药上可接受盐；式中

每个  $n$  都独立地是 0、1、或 2；

$m$  和  $p$  各自独立地是 0 或 1；

$q$  是 1 或 2；

$X$  是  $\text{CH}_2$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{CHF}$ 、或  $\text{CF}_2$ ；

$W$  和  $Z$  各自独立地是  $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHF}$ 、或  $\text{CF}_2$ ；

$R^1$  是氢或氟基；

每个  $R^2$  都独立地选自下列组成的一组：氢、卤素、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、和羟基；

每个  $R^3$  都独立地选自下列组成的一组：氢、卤素、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、和羟基；

$R^4$  是氢、卤素、芳基、杂芳基、或杂环基，其中，芳基、杂芳基、和杂环基是无取代的或有 1~5 个  $R^5$  取代基取代的；

每个  $R^5$  都独立地选自下列组成的一组：

卤素，

氟基，

氧代，

羟基，

$\text{C}_{1-6}$  烷基，其中烷基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，

$\text{C}_{1-6}$  烷氧基，其中烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，



$(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^6\text{R}^7$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-CONR}^6\text{R}^7$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-OCONR}^6\text{R}^7$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{R}^9$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{COR}^8$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{CO}_2\text{R}^9$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{-COOC}_{1-6}$  烷基,

$(\text{CH}_2)_n$ -芳基, 其中芳基是无取代的或有 1~5 个独立地选自下列的取代基取代的: 卤素、羟基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧羰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、和  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的,

$(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基, 其中杂芳基是无取代的或有 1~3 个独立地选自下列的取代基取代的: 羟基、卤素、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧羰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、和  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的,

$(\text{CH}_2)_n$ -杂环基, 其中杂环基是无取代的或有 1~3 个独立地选自下列的取代基取代的: 氧代、羟基、卤素、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧羰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、和  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的,

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}_{3-6}$  环烷基, 其中环烷基是无取代的或有 1~3 个独立地选自下列的取代基取代的: 卤素、羟基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、和  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的,

其中,  $\text{R}^5$  中任何一个亚甲基 ( $\text{CH}_2$ ) 碳原子都是无取代的或有 1~2 个独立地选自下列的基团取代的: 卤素、羟基、和无取代的或有 1~5 个卤素取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基;

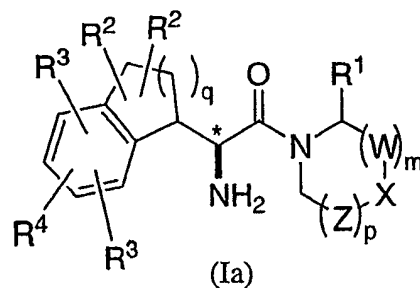
$\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自独立地选自下列组成的一组: 氢、四唑基、噻唑基、 $(\text{CH}_2)_n$ -苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}_{3-6}$  环烷基、和  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 其中烷基是无取代的或有 1~5 个独立地选自卤素和羟基的取代基取代的, 且其中苯基和环烷基是无取代的或有 1~5 个独立地选自卤素、羟基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、和

C<sub>1-6</sub> 烷氧基的取代基取代的, 其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的; 或者 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 连同它们所连接的氮原子一起形成一个选自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、和吗啉的杂环式环, 其中所述杂环式环是无取代的或有 1~3 个独立地选自卤素、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷基、和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基的取代基取代的, 其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的; 和

每一个 R<sup>9</sup> 都独立地选自下列组成的一组: 四唑基、噻唑基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub> 环烷基、和 C<sub>1-6</sub> 烷基, 其中烷基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的, 且其中苯基和环烷基是无取代的或有 1~5 个独立地选自卤素、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷基、和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基的取代基取代的, 其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的, 且其中 R<sup>9</sup> 中任何一个亚甲基 (CH<sub>2</sub>) 碳原子都是无取代的或有 1~2 个独立地选自卤素、羟基、和无取代或有 1~5 个卤素取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基取代的; 和

每个 R<sup>8</sup> 都是氢或 R<sup>9</sup>。

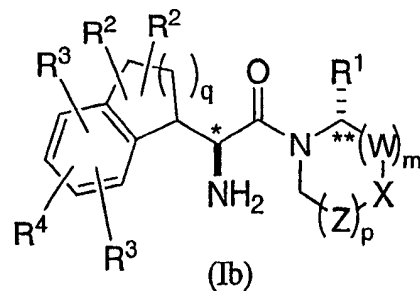
在本发明化合物的一种实施方案中, 用\*号标记的碳原子有如式 Ia 中所示的立体化学构型:



式中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 各自独立地是氢或氟; 和

W、X、Z、m、p、q、R<sup>1</sup>、和 R<sup>4</sup> 同以上定义。

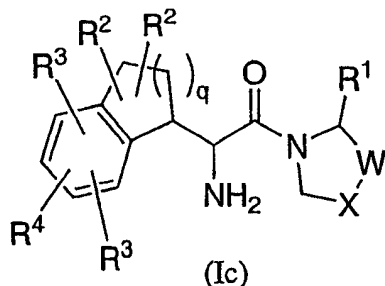
在本发明化合物的一类这种实施方案中, 与 R<sup>1</sup> 连接、用\*\*号标记的碳原子有如式 Ib 中所示的立体化学构型:



式中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 各自独立地是氢或氟; 和

W、X、Z、m、p、q、R<sup>1</sup>、和 R<sup>4</sup>同以上定义。

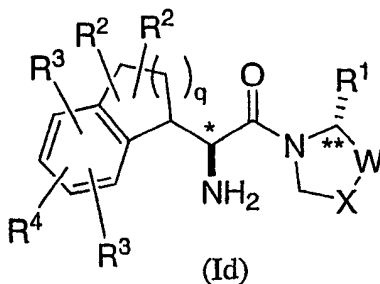
在本发明化合物第二种实施方案中，m 是 1 且 p 是 0，如式 Ic 中所示：



式中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 各自独立地是氢或氟，和

W、X、q、R<sup>1</sup>、和 R<sup>4</sup>同以上定义。

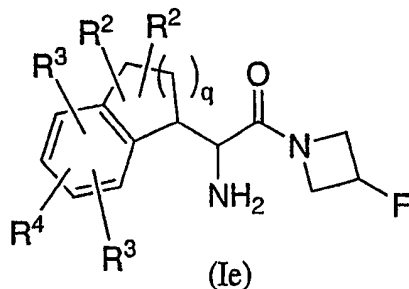
一类这种实施方案涵盖其用\*号标记的碳原子和用\*\*号标记的碳原子有如式 Id 中所示的立体化学构型的化合物：



式中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 各自独立地是氢或氟，且 W、X、q、R<sup>1</sup>、和 R<sup>4</sup>同以上定义。

在这一类本发明化合物的一小类中，R<sup>1</sup> 是氢；W 是 CH<sub>2</sub>；且 X 是 CH<sub>2</sub>、CHF 或 CF<sub>2</sub>。

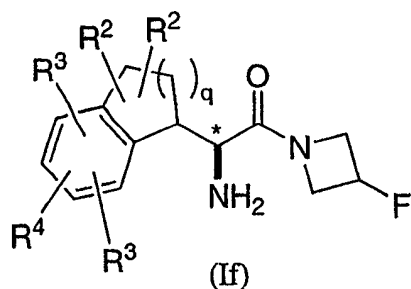
在本发明化合物的第三种实施方案中，R<sup>1</sup> 是氢、X 是 CHF、且 m 和 p 是 0，如式 Ie 中所示：



式中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 各自独立地是氢或氟，且 q 和 R<sup>4</sup>同以上定义。

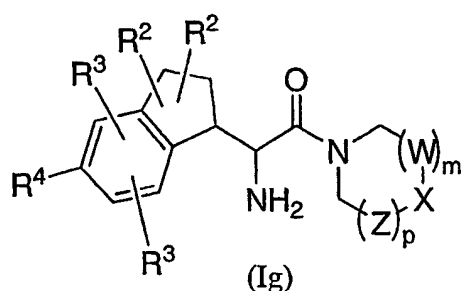
一类这种实施方案涵盖其用\*标记的碳原子有如式 If 中所示的立

体化学构型的化合物:



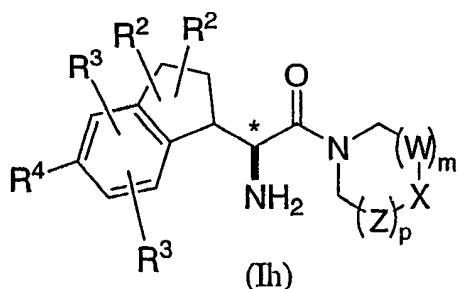
式中  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地是氢或氟, 且  $q$  和  $R^4$  同以上定义。

本发明的第四种实施方案涵盖结构式 Ig 的化合物:



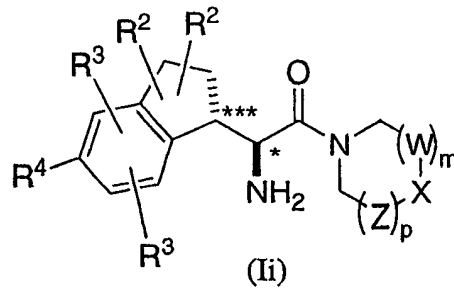
式中  $q$  是 1;  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地是氢或氟; 且  $W$ 、 $X$ 、 $Z$ 、 $m$ 、 $p$ 、和  $R^4$  同以上定义。

这第四种实施方案的一类涵盖其用\*号标记的碳原子有如式 Ih 中所示的立体化学构型的化合物:



式中  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地是氢或氟, 且  $W$ 、 $X$ 、 $Z$ 、 $m$ 、 $p$ 、和  $R^4$  同以上定义。

这第四种实施方案的另一类涵盖其用\*号标记的碳原子和用\*\*\*号标记的碳原子有如式 Ii 中所示的立体化学构型的化合物:



式中  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地是氢或氟，且  $W$ 、 $X$ 、 $Z$ 、 $m$ 、 $p$ 、和  $R^4$  同以上定义。

在第四种实施方案的这一类的一个亚类中， $X$  是  $CH_2$ 、 $S$ 、 $CHF$ 、或  $CF_2$ ；

$W$  和  $Z$  各自独立地是  $CH_2$ 、 $CHF$ 、或  $CF_2$ ；

$R^4$  是卤素、苯基、杂芳基、或杂环基，其中苯基、杂芳基、和杂环基是无取代的或有 1~3 个  $R^5$  取代基取代；且

每个  $R^5$  独立地选自下列组成的一组：

卤素，

氰基，

氧代，

羟基，

$C_{1-6}$  烷基，其中烷基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，

$C_{1-6}$  烷氧基，其中烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，

$NR^6R^7$ ，

$CONR^6R^7$ ，

$OCONR^6R^7$ ，

$SO_2NR^6R^7$ ，

$SO_2R^9$ ，

$NR^8SO_2R^9$ ，

$NR^8CONR^6R^7$ ，

$NR^8COR^8$ ，

$NR^8CO_2R^9$ ，

$COOH$ ，

$COOC_{1-6}$  烷基，

芳基，其中芳基是无取代的或有 1~5 个独立地选自卤素、羟基、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$  烷氧羰基、 $C_{1-6}$  烷基、和  $C_{1-6}$  烷氧基的取代基取代的，其

中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，

杂芳基，其中杂芳基是无取代的或有 1~3 个独立地选自羟基、卤素、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-6</sub>烷氧羰基、C<sub>1-6</sub>烷基、和 C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代的，其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，

杂环基，其中杂环基是无取代的或有 1~3 个独立地选自氧代、羟基、卤素、CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-6</sub>烷氧羰基、C<sub>1-6</sub>烷基、和 C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代的，其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，和

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基，其中环烷基是无取代的或有 1~3 个独立地选自卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代的，其中烷基和烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的。

在这个亚类的一个亚类中，每个 R<sup>5</sup> 都独立地选自下列组成的一组：

卤素，

氧代，

C<sub>1-6</sub>烷基，其中烷基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，

C<sub>1-6</sub>烷氧基，其中烷氧基是无取代的或有 1~5 个卤素取代的，和 C<sub>3-6</sub>环烷基。

在这个亚类的一个进一步亚类中，R<sup>4</sup>选自下列组成的一组：

溴，

4-氟苯基，

2-甲氧基苯基，

1-甲基哌啶-2-酮-5-基，

1-甲基吡啶-2(1H)-酮-5-基，

[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基，

3-(环丙基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基，

[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基，

[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基，

[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基，

2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基，和

1-甲基嘧啶-2-(1H)-酮-5-基。

如本文中所使用，下列定义是适用的。

“烷基”以及其它有前缀“烷”的基团例如烷氧基和烷酰基，系

指可以是线型的或支化的及其组合的碳链,除非该碳链另有定义。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基等。在所规定的碳原子数目允许的情况下例如  $C_{3-10}$ , 烷基这一术语也包括环烷基, 和兼备环烷基结构的线型和支化烷基链的组合。当没有规定碳原子数目时, 意图是  $C_{1-6}$ 。

“环烷基”是烷基的一个子集, 而且系指一种有规定碳原子数目的饱和碳环式环。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。环烷基一般地是单环的, 除非另有说明。环烷基是饱和的, 除非另有定义。

“烷氧基”这一术语系指所规定碳原子数目的直链或支化链烷氧化物(例如  $C_{1-10}$  烷氧基)或这一范围内任何数目者[即甲氧基( $MeO-$ )、乙氧基、异丙氧基等]。

“烷硫基”这一术语系指所规定碳原子数目的直链或支化链烷硫化物(例如  $C_{1-10}$  烷硫基)或这一范围内任何数目者[即甲硫基( $MeS-$ )、乙硫基、异丙硫基等]。

“烷胺基”这一术语系指所规定碳原子数目的直链或支化链烷胺(例如  $C_{1-6}$  烷胺)或这一范围内任何数目者[即甲胺基、乙胺基、异丙胺基、叔丁胺基等]。

“烷磺酰基”这一术语系指所规定碳原子数目的直链或支化链烷基磺(例如  $C_{1-6}$  烷磺酰基)或这一范围内任何数目者[即甲磺酰基( $MeSO_2-$ )、乙磺酰基、异丙磺酰基等]。

“烷氧羰基”这一术语系指所规定碳原子数目的本发明羧酸衍生物的直链或支化链酯(例如  $C_{1-6}$  烷氧羰基)或这一范围内任何数目者[即甲氧羰基( $MeOCO-$ )、乙氧羰基、或丁氧羰基]。

“芳基”系指含有碳环原子的单环或多环芳香族环系。较好的芳基是单环的或双环的 6~10 员芳香族环系。苯基和萘基是较好的芳基。最好的芳基是苯基。

“杂环”和“杂环基”系指含有至少一个选自 O、S 和 N 的杂原子、还包括硫的氧化形式即 SO 和  $SO_2$  的饱和或不饱和非芳香族环或环系。杂环的实例包括四氢呋喃(THF)、二氢呋喃、1,4-二噁烷、吗啉、1,4-二噻烷、哌嗪、哌啶、1,3-二氧戊环、咪唑烷、咪唑啉、吡咯啉、吡咯烷、四氢吡喃、二氢吡喃、氧硫杂戊环、二硫戊环、1,3-二噁烷、

1,3-二噻烷、氧硫杂环己烷、噻吗啉等。

“杂芳基”系指含有至少一个选自 O、S 和 N 的环杂原子的芳香族或部分芳香族杂环。杂芳基也包括与其它种类的环例如芳基、环烷基和不是芳香族的杂环稠合的杂芳基。杂芳基的实例包括吡咯基、异噁唑基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、2-氧代-(1H)-吡啶基(2-羟基吡啶基)、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、哒嗪基、吲唑基、异吲哚基、二氢苯并噻吩基、中氮茛基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、1,5-二氮杂萘基、咔唑、苯并间二氧杂环戊烯基、喹喔啉基、嘌呤基、呋咱基、异苈基、呋喃基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、吲哚基、异喹啉基、二苯并呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、1,2,4-三唑并[1,5-a]吡啶基、2-氧代-1,3-苯并噁唑基、4-氧代-3H-喹唑啉基、3-氧代-[1,2,4]-三唑并[4,3-a]-2H-吡啶基、5-氧代-[1,2,4]-4H-噁二唑基、2-氧代-[1,3,4]-3H-噁二唑基、2-氧代-1,3-二氢-2H-咪唑基、3-氧代-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑基等。对于杂环基和杂芳基来说，包括含有 3~15 个原子，形成 1~3 个环的环和环系。

“卤素”系指氟、氯、溴和碘。氟和氯一般是较好的。当卤素取代于烷基或烷氧基上时氟是最好的(例如  $\text{CF}_3\text{O}$  和  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ )。

本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心，因而会作为外消旋物、外消旋混合物、单一对映体、非对映体混合物、和单一非对映体存在。具体地说，本发明的化合物在式 Ia、If 和 Ih 中用\*号标记的碳原子上、在式 Ib 和 Id 中用\*号和\*\*号标记的碳原子上，和在式 Ii 中用\*号和\*\*\*号标记的碳原子上有不对称中心。因该分子上各种取代基的性质而异，可以存在另外的不对称中心。每一个这样的不对称中心都会独立地产生 2 种光学异构体，而且意图是将混合物中和作为纯粹的或部分精制的化合物的所有可能光学异构体和非对映体都纳入本发明的范围内。本发明意在包含这些化合物的所有此类异构体形式。

本文中所述化合物中一些含有烯烃双键，而且除非另有说明，否则要同时包括 E 和 Z 几何异构体。

本文中所述化合物中一些可以作为互变异构体存在，它们有伴随



一个或多个双键移位的不同氢连接点。例如，酮及其烯醇形式是酮-烯醇互变异构体。本发明化合物涵盖单个互变异构体以及其混合物。

式 I 显示此类化合物的结构而无较好的立体化学。式 Ia 显示了用来制备这些化合物的  $\alpha$ -氨基酸的氨基所连接的碳原子上较好的立体化学。式 Ib 显示用来制备这些化合物  $\alpha$ -氨基酸的氨基所连接的碳原子上和  $R^1$  取代基所连接的致立构碳原子上的较好立体化学。式 Ii 显示用来制备这些化合物的  $\alpha$ -氨基酸的氨基所连接的碳原子上和用\*\*\*号标记的稠合-2,3-二氢茛菪基片断的致立构碳原子上的较好立体化学。

这些非对映体的独立合成或其色谱法分离可以像业内已知的那样用本文中公开的方法论的适当改进来实现。其绝对立体化学可以由必要时以含有已知绝对构型的不对称中心的试剂衍生的结晶产物或结晶中间体的 X 射线晶体学来确定。

希望时这些化合物的外消旋混合物可以分离，从而分离出单一的对映体。该分离可以用业内众所周知的方法进行，例如化合物的外消旋混合物与对映体纯化合物偶合形成非对映体混合物，随后用标准方法例如分级结晶或色谱法分离出单一非对映体。该偶合反应通常用对映体纯的酸或碱生成盐。然后，可以通过使加成的手性残基裂解来使非对映体衍生物转化成纯粹对映体。该化合物的外消旋混合物也可以通过利用手性固定相的色谱方法直接分离，该方法是业内众所周知的。

替而代之，化合物的任何对映体都可以通过由业内众所周知的方法使用光学纯起始原料或试剂的立体选择性合成来得到。

要理解的是，如本文中所使用的，对结构式 I 化合物的提及意味着也包括医药上可接受盐、以及当其用来作为游离化合物或其医药上可接受盐的前体或用于其它合成操作时不是医药上可接受的盐。

本发明的化合物可以以医药上可接受盐的形式给药。“医药上可接受盐”这一术语系指从医药上可接受的无毒碱或酸包括无机碱或有机碱和无机酸或有机酸制备的盐。在“医药上可接受盐”这一术语内遇到的碱性化合物的盐系指一般通过使该游离碱与一种适用有机酸或无机酸反应制备的本发明化合物的无毒盐。本发明的碱性化合物的代表性盐包括但不限于下列：乙酸盐，苯磺酸盐，苯甲酸盐，碳酸氢盐，硫酸氢盐，酒石酸氢盐，硼酸盐，溴化物，酒石酸昔奈福林(camsylate)，

碳酸盐, 氯化物, 克拉维酸钾, 柠檬酸盐, 二盐酸盐, 乙二胺四乙酸盐, edisylate, 丙酸酯十二烷基硫酸盐, 乙磺酸盐, 富马酸盐, 葡庚糖酸盐, 葡糖酸盐, 谷氨酸盐, 乙醇酰阿散酸盐, 己基间苯二酚盐, 哈胺青霉素 (hydrabamine), 氢溴酸盐, 盐酸盐, 羧基萘甲酸盐, 碘化物, 异硫羧酸盐, 乳酸盐, 乳糖酸盐, 月桂酸盐, 苹果酸盐, 马来酸盐, 扁桃酸盐, 甲磺酸盐, 甲基溴化物, 甲基硝酸盐, 甲基硫酸盐, 粘酸盐, 萘磺酸盐 (napsylate), 硝酸盐, N-甲基葡糖胺铵盐, 油酸盐, 草酸盐, 羧嗪 (巴马嗪), 棕榈酸盐, 泛酸盐, 磷酸盐/二聚磷酸盐, 聚半乳糖酸盐, 水杨酸盐, 硬脂酸盐, 硫酸盐, 碱式乙酸盐, 琥珀酸盐, 单宁酸盐, 酒石酸盐, 8-氯茶碱, 甲苯磺酸盐, triethiodide 和戊酸盐。进而, 在本发明的化合物带有酸盐片断时, 其适用的医药上可接受盐包括但不限于从无机碱包括铝、铵、钙、铜、高铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌等衍生的盐。特别好的是铵、钙、镁、钾和钠盐。从医药上可接受有机无毒碱衍生的盐包括伯胺、仲胺、叔胺、环状胺、和碱性离子交换树脂例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇, 2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、组氨酸、哈胺青霉素 (hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、丁三醇胺等的盐。

在本发明化合物中有羧酸 (-COOH) 或醇基存在的情况下, 也可以采用羧酸衍生物的医药上可接受酯例如甲酯、乙酯、或新戊酰氧甲酯, 或醇的酰基衍生物例如乙酸酯或马来酸酯。所包括的是业内已知的用于改进溶解度或水解特征以作为缓释或药物前体配方使用的那些酯和酰基。

本发明中也包括结构式 I 化合物的溶剂合物, 尤其水合物。

本发明的例示是使用实施例中和本文中公开的化合物。

该化合物可用于抑制需要此类抑制的患者例如哺乳动物中二肽基肽酶-IV 酶的方法, 包含给药有效量的该化合物。本发明涉及本文中公开的化合物作为二肽基肽酶-IV 酶活性抑制剂的用途。

除灵长类例如人类外, 各种各样的其它哺乳动物也可以按照本发明的方法治疗。例如, 可以治疗包括但不限于下列的哺乳动物: 牛、

绵羊、山羊、马、狗、猫、豚鼠、大鼠或其它牛科、绵羊科、马科、犬属、猫科、啮齿动物或鼠类物种。然而，该方法也可以在其它物种例如鸟类物种（如鸡）中实施。

本发明进一步涉及用于抑制人和动物中二肽基肽酶-IV 酶活性的药剂的制造方法，包含将本发明化合物与医药上可接受载体或稀释剂合并。

用本发明方法治疗的对象一般是希望抑制其二肽基肽酶-IV 酶活性的雄性或雌性哺乳动物、较好人类。“治疗有效量”这一术语系指能诱发研究者、兽医、医学博士或其它临床医生所考察的组织、系统、动物或人体的生物学或医学反应的该化合物数量。

本文中使用的“组合物”这一术语涵盖以规定数量包含规定组分的产品，以及直接地或间接地从规定数量的规定组分的组合得到的任何产品。与医药组合物有关的此类术语意在涵盖一种包含有效成分和构成载体的惰性成分的产品，以及直接地或间接地从这些成分中任何两种或更多种的组合、复合或聚集、或从这些成分中一种或更多种的离解、或从这些成分中一种或更多种的其它类型反应或相互作用得到的任何产品。因此，本发明的医药组合物涵盖通过掺和本发明化合物和医药上可接受载体制成的任何组合物。所谓“医药上可接受”系指该载体、稀释剂或赋形剂必须是与该配方的其它组分兼容的而且是对其受药者无害的。

一种化合物的“给药”和/或“服用”这些术语应当理解为系指向需要治疗的个体提供本发明化合物或本发明化合物的药物前体。

按照本发明的化合物作为二肽基肽酶-IV 酶活性的抑制剂的效用可以由业内已知的方法论证实。抑制常数测定如下。采用一种连续荧光计试验，以 Gly-Pro-AMC 为底物，该底物由 DP-IV 裂解而释放出荧光的 AMC 离去基团。描述这个反应的动力学参数如下： $K_m=50 \mu M$ ； $K_{cat}=75s^{-1}$ ； $K_{cat}/K_m=1.5 \times 10^6 M^{-1}s^{-1}$ 。典型的反应含有大约 50pM 酶、50  $\mu M$  Gly-Pro-AMC、和缓冲剂（100mM HEPES，pH7.5，0.1mg/ml BSA），总反应体积为 100  $\mu l$ 。AMC 的释放是在一台 96 孔平皿荧光计中使用 360nm 的激发波长和 460nm 的发射波长连续监测的。在这些条件下，在 25℃ 在 30 分钟后产生大约 0.8  $\mu M$  AMC。这些研究中使用的酶是用杆状病毒表达系统（Bac-To-Bac, Gibco BRL）产生的可溶（不

包括横跨膜区域结构和胞质伸展蛋白)人蛋白。实测 Gly-Pro-AMC 和 GLP-1 的水解动力学常数是天然酶的文献值一致的。为了测定化合物的离解常数,将抑制剂的 DMSO 溶液添加到含有酶和底物的反应物中(最终 DMSO 浓度是 1%)。所有实验都是使用以上所述的标准反应条件在室温下进行的。为了测定离解常数( $K_i$ ),通过非线性回归,使反应速率拟合于竞争性抑制的 Michaelis-Menton 方程。该离解常数的重现误差典型地小于 2 倍。

具体地说,以下实施例的化合物在以上所述试验中有抑制二肽基肽酶-IV 酶的活性,一般地说, $IC_{50}$  小于  $1\ \mu\text{M}$ 。这样的结果表明该化合物作为二肽基肽酶-IV 酶活性的抑制剂使用的固有活性。

二肽基肽酶-IV 酶(DP-IV)是一种与范围广范的生物学功能有牵连的细胞表面蛋白。它有广阔的组织分布(肠、肾、肝、胰、胎盘、胸腺、脾、上皮细胞、血管内皮细胞、淋巴和骨髓细胞、血清)、和独特的组织和细胞型表达水平。DP-IV 是与 T 细胞活化标记 CD26,而且它在体外会使许多免疫调节、内分泌、和神经学的肽裂解。这表明这种肽酶在人或其它物种的各种各样疾病过程中的潜在作用。

因此,本发明化合物可用于下列疾病、失调和病症的预防或治疗。

**II 型糖尿病和相关失调:**十分肯定的是,在活体中,DP-IV 能使肠促胰岛素 GLP-1 和 GIP 迅速失活。用 DP-IV<sup>(-/-)</sup> 不足的小鼠的研究和初步临床试验表明,DP-IV 抑制提高了 GLP-1 和 GIP 的稳态浓度,导致改善的葡萄糖耐性。由于与 GLP-1 和 GIP 类似,因而有可能 DP-IV 也使参与葡萄糖调节的其它胰高血糖素家族肽生活(例如 PACAP)。DP-IV 引起的这些肽的失活也可能在葡萄糖体内平衡中发挥一定作用。因此,本发明的 DP-IV 抑制剂可用于治疗 II 型糖尿病和用于治疗与预防许多往往伴随 II 型糖尿病的病症,包括 X 综合征(也称为代谢综合征)、反应性低血糖、和糖尿病性血脂代谢障碍。以下讨论的肥胖是往往与 II 型糖尿病一起发现的、可以对用本发明化合物的治疗作出反应的另一种病症。

下列疾病、失调和病症是与 II 型糖尿病相关的,因而可以通过用本发明化合物的治疗加以治疗、控制或在一些情况下预防:(1)高血糖,(2)低葡萄糖耐性,(3)胰岛素耐性,(4)肥胖,(5)脂失调,(6)脂血代谢障碍感, (7)高血脂, (8)高甘油三脂血, (9)

高胆固醇血, (10) 低 HDL 水平, (11) 高 LDL 水平, (12) 动脉粥样硬化及其后遗症, (13) 血管再狭窄, (14) 刺激性肠综合征, (15) 炎性肠疾病, 包括节段性回肠炎和溃疡肠炎, (16) 其它炎症病症, (17) 胰腺炎, (18) 腹部肥胖, (19) 神经变性病, (20) 视网膜病, (21) 肾病, (22) 神经病, (23) X 综合征, (24) 卵巢雄激素过多症 (多囊卵巢综合征), 及其它失调, 其中胰岛素耐性是一个组成部分。在也称为代谢综合征的 X 综合征中, 肥胖据认为会促进胰岛素耐性、糖尿病、脂血代谢障碍、高血压、和增大心血管风险。因此, DP-IV 抑制剂也可能用来治疗与这种病症相联系的高血压。

**肥胖:** DP-IV 抑制剂可用于治疗肥胖。这一点依据的是所观察到的对食物摄入的抑制效应和胃中 GLP-1 和 GLP-2 排空。人体中 GLP-1 的外原给药显著减少食物摄入量和减慢胃中排空 (Am.J.Physiol., 277:R910-R916(1999))。在大鼠和小鼠中 GLP-1 的 ICV 给药对食物摄入也有显著影响 (Nature Medicine, 2: 1254-1258 (1996))。这种进食抑制在 GLP-1R<sup>(+)</sup> 小鼠中没有观察到, 表明这些效应是经由大脑 GLP-1 受体传递的。与 GLP-1 类似, 有可能 DP-IV 也会调节 GLP-2。GLP-2 的 ICV 给药也抑制食物摄入, 类似于用 GLP-1 观察到的效应 (Nature Medicine, 6: 802-807 (2000))。此外, 用 DP-IV 不足的小鼠的研究表明, 这些动物是耐食物诱发的肥胖和相关病理学 (例如高胰岛素血) 的。

**生长激素缺乏:** DP-IV 抑制可能可用于治疗生长激素缺乏, 所依据的假设是: 生长激素释放因子 (GRF) --一种能刺激垂体前叶释放出生长激素的肽--在活体内被 DP-IV 酶裂解 (WO 00/56297)。下列资料提供了 GRF 是一种内原底物的证据: (1) GRF 在体外被高效率裂解, 产生无活性产物 GRF[3-44] (BBA 1122: 147-153 (1992)); (2) GRF 在血浆中迅速降解成 GRF[3-44]; DP-IV 抑制剂 diprotin A 能防止这种情况发生; 和 (3) 在人 GRF 转基因猪的血浆中找到了 GRF[3-44] (J. Clin. Invest., 83: 1533-1540 (1989))。因此, DP-IV 抑制剂也许可用于与已为生长激素促分泌药考虑的同指示谱。

**肠损伤:** 研究结果指出, 胰高血糖素类肽-2 (GLP-2) --DP-IV 的一种可能的内原底物—可显示出对肠上表的营养效应 (Regulatory Peptides,90:27-32(2000)), 这表明 DP-IV 抑制剂用于治疗肠损伤的潜力。GLP-2 给药导致啮齿动物小肠质量增加, 并使结肠炎和肠炎的啮齿动物模型中的肠损伤减弱。

**免疫抑制:** DP-IV 抑制可以用于调节免疫反应, 所依据的研究涉及 T 细胞活化中和化学增活剂处理中的 DP-IV 酶, 和 DP-IV 抑制剂在疾病活体模型中的疗效。已有人显示 DP-IV 等同于 CD26, 即活化免疫细胞的细胞表面标记物。CD26 的表达是由免疫细胞的分化和活化状态调节的。普遍认可的是, CD26 在 T 细胞活化的离体模型中充当一种共刺激分子。许多化学增活剂 (chemokine) 在次末级位置含有脯氨酸, 很可能是为了防止它们被非专性氨基肽酶降解。已经有人显示这些当中许多能在体外用 DP-IV 处理。在若干种情况 (RANTES, LD78- $\beta$ , MDC, eotaxin, SDF- $\alpha$ ) 下, 裂解导致趋化性和信号化试验中活性改变。在一些情况 (RANTES) 下, 受体选择性显然也发生改变。许多化学增活剂的多种 N-末端切余形式是用离体细胞培养系统鉴定的, 包括预测的 DP-IV 水解产物。

已有人显示 DP-IV 抑制剂在移植和关节炎的动物模型中是有效的免疫抑制剂。已经有人显示 Prodiptine (Pro-Pro-二苯基膦酸) --DP-IV 的一种不可逆抑制剂—在第 7 天~第 14 天的大鼠中使心脏同种异体移植存活率提高 1 倍 (Transplantation, 63: 1495-1500 (1997))。已经有人用胶原和烷基二胺诱发的大鼠关节炎进行 DP-IV 抑制剂试验, 并显示出这种模型中后爪肿胀的统计上显著减轻 [Int.J.Immunopharmacology,19:15-24(1997) 和 Immunopharmacology, 40: 21-26 (1998)]。在许多自免疫疾病包括类风湿性关节炎、多发性硬化、格雷夫斯病、和桥本氏淋巴瘤性甲状腺肿中 DP-IV 是上调的 (Immunology Today, 20: 367-375 (1999))。

**HIV 感染:** DP-IV 抑制可以用于治疗或预防 HIV 感染或艾滋病, 因为能抑制 HIV 细胞侵入的许多化学增活剂是 DP-IV 的潜在底物 (Immunology Today,20: 367-375 (1999))。在 SDF- $\alpha$  的情况下,

裂解降低了抗病毒活性 (PNAS, 95: 6331-6 (1998))。因此, SDF- $\alpha$  通过 DP-IV 抑制的稳定作用可望降低 HIV 感染性。

**血细胞生成:** DP-IV 抑制可以用于治疗或预防血细胞生成, 因为 DP-IV 可能参与血细胞生成。一种 DP-IV 抑制剂 Val-Boro-Pro 在环磷酰胺诱发的中性白细胞减少症小鼠模型中刺激了血细胞生成 (WO 99/56753)。

**神经元失调:** DP-IV 抑制可以用于治疗或预防各种神经元的或精神病学的失调, 因为 DP-IV 在体外能使各种各样的神经元过程所涉及的许多肽裂解。因此, DP-IV 抑制剂可能有治疗神经元失调方面的治疗效益。已经有人显示恩多吗啡-2、 $\beta$ -卡索吗啉、和物质 P 都是 DP-IV 的离体底物。在所有情况下, 离体裂解都是高效率的,  $K_{cat}/K_m$  为约  $10^6 M^{-1} s^{-1}$  或更大。在大鼠的电击跳跃痛感缺失试验模型中, DP-IV 抑制剂显示出与外原恩多吗啡-2 的存在无关的显著效应 (Brain Research, 815: 278-286 (1999))。DP-IV 抑制剂的神经保护和神经再生效应也有如下证据: 该抑制剂能保护运动神经元免于兴奋毒性细胞死亡, 当与 MPTP 同时给药时能保护多巴胺能神经元的纹状体神经分布、和当以 MPTP 治疗后的治疗方式给药时能促进纹状体神经分布密度的恢复 [见 Yong-Q. Wu 等, "Neuroprotective Effects of Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase-IV In vitro and Invivo", Int. Conf. On Dipeptidyl Aminopeptidases: Basic Science and Clinical Applications, September 26-29, 2002 (Berlin, Germany)]。

### 焦虑

天生 DP-IV 不足的大鼠有抗焦虑表现型 (WO 02/34243; Karl 等, Physiol.Behav., 2003)。DP-IV 不足的小鼠, 使用 porsolt 和亮/暗模型时, 也有抗焦虑表现型。因此, DP-IV 抑制剂可以证明可用于治疗焦虑和相关的失调。

### 记忆和认知

如 During 等 (Nature Med., 9: 1173-1179 (2003)) 所证实的,

在学习模型（被动规避，Morris 水迷宫）和神经元损伤模型（红藻氨酸盐诱发的神经元 apoptosis）中，GLP-1 激动剂是有效的。该结果表明 GLP-1 在学习和神经保护方面的生理学作用。预料 DP-IV 抑制剂对 GLP-1 的稳定作用显示出类似效果。

**肿瘤发病和转移：**DP-IV 抑制也许可用于治疗或预防肿瘤发病和转移，因为在正常细胞转化成恶性表现型期间已经观到包括 DP-IV 在内的若干种外源肽酶的表达增加或减少（J.Exp.Med., 190: 301-305 (1999)）。这些蛋白质的上调或下调显然是组织或细胞型专一的。例如，关于 T 细胞淋巴瘤、T 细胞急性淋巴母细胞白血病、细胞衍生的甲状腺癌、基细胞癌、和乳腺癌，已经观察到 CD26/DP-IV 表达增加。因此，DP-IV 抑制剂可能有治疗此类癌症的效用。

**良性前列腺肥大：**DP-IV 抑制也许可用于治疗良性前列腺肥大（BPH），因为在 BPH 患者的前列腺组织中注意到 DP-IV 活性增加（Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.,30:333-338(1992)）。

**精子游动性/男性避孕：**DI-IV 抑制剂也许可用于改变精子游动性和用于男性避孕，因为在精液中，前列腺体—前列腺衍生的、对精子游动重要的细胞器—有非常高水平的 DP-IV 活性（Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30:333-338(1992)）。

**龈类：**DP-IV 抑制也许可用于治疗龈炎，因为在龈缝液中和在一些与牙周病严重性相关的研究中发现了 DP-IV 活性（Arch. Oral Biol., 37:167-173(1992)）。

**骨质疏松症：**DP-IV 抑制也许可用于治疗或预防骨质疏松症，因为 GIP 受体存在于成骨细胞中。

本发明的化合物有治疗或预防下列一种或多种病症或疾病的效用：（1）高血糖，（2）低葡萄糖耐性，（3）胰岛素耐性，（4）肥胖，（5）脂失调，（6）血脂代谢障碍，（7）高血脂，（8）高甘油三脂血，（9）高胆固醇血，（10）低 HDL 水平，（11）高 LDL 水平，



(12) 动脉粥样硬化及其后遗症, (13) 血管再狭窄, (14) 刺激性肠综合征, (15) 炎性肠疾病, 包括节段性回肠炎和溃疡性结肠炎, (16) 其它炎症病症, (17) 胰腺炎, (18) 腹部肥胖, (19) 神经变性病, (20) 视网膜病, (21) 肾病, (22) 神经病, (23) X 综合征, (24) 卵巢雄激素过多症 (多囊性卵巢综合征), (25) II 型糖尿病, (26) 生长激素不足, (27) 中性白细胞减少症, (28) 神经元失调, (29) 肿瘤转移, (30) 良性前列腺肥大, (32) 龈炎, (33) 高血压, (34) 骨质疏松症, 及其它可以通过 DP-IV 抑制来治疗或预防的病症。

本发明化合物可进一步与其它药剂组合而用于上述疾病、失调和病症的预防或治疗的方法。

本发明的化合物可以与一种或多种其它药物组合用于治疗、预防、抑制或改善式 I 化合物或其它药物可能有效用的疾病或病症, 其中这些药物一起的组合比其中任意一种药物单独更安全或更有效。这样的其它药物可以经由其常用途径、以其常用数量、与式 I 化合物同时或顺序给药。当式 I 化合物与一种或多种其它药物同时使用时, 较好是含有这样的其它药物和式 I 化合物、呈单元剂型的医药组合物。然而, 该组合治疗也可以包括其中式 I 化合物和一种或多种其它药物按不同的叠加时间表给药的治疗。也期待的是, 当与一种或多种其它有效成分组合使用时, 本发明化合物和其它有效成分可以以低于每一种单独使用时的剂量使用。因此, 本发明的医药组合物包括那些除式 I 化合物外还含有一种或多种其它有效成分者。

可以与式 I 化合物组合给药, 且要么分别给药要么以相同医药组合物给药的其它有效成分的实例包括但不限于:

(a) 其它二肽基肽酶 IV (DP-IV) 抑制剂;

(b) 胰岛素敏化剂, 包括 (i) PPAR  $\gamma$  激动剂例如 glitazones (如曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮、MCC-555、罗西格列酮、巴拉格列酮等) 及其它 PPAR 配体, 包括 PPAR  $\alpha/\gamma$  双激动剂例如 KRP-297 和 muraglitazar, 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, 例如二甲双胍和苯乙双胍, 和 (iii) 蛋白质酪氨酸磷酸酯酶-1B (PTP-1B) 抑制剂;

(c) 胰岛素或胰岛素模仿物;

(d) 磺酰脲及其它胰岛素促分泌药例如甲苯磺酰脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲、和氯茴苯酸，例如纳格列奈和瑞格列奈；

(e)  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂（例如阿卡波糖和米格列醇）；

(f) 胰高血糖素受体拮抗药，例如 WO 98/04528、WO 99/01423、WO 00/39088、和 WO 00/69810；

(g) GLP-1、GLP-1 模仿物例如 Exendin 4 和 liraglutide, 和 GLP-1 受体激动剂，例如 WO 00/42026 和 WO 00/59887 中公开的那些；

(h) GIP 和 GIP 模仿物，例如 WO 00/58360 中公开的那些，和 GIP 受体激动剂；

(i) PACAP、PACAP 模仿物、和 PACAP 受体激动剂，例如 WO 01/23420 中公开的那些；

(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、西立伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、伊伐他汀、和罗舒伐他汀、及其它他汀），(ii) 多价螯合剂（考来烯胺、考来替泊、和交联葡聚糖的二烷胺基烷基衍生物），(iii) 烟醇、烟酸或其盐，(iv) PPAR $\alpha$  激动剂例如非诺贝酸衍生物（吉非贝剂、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特），(v) PPAR $\alpha/\gamma$  双激动剂例如 KRP-297，(vi) 胆固醇吸收抑制剂例如  $\beta$ -谷甾醇和 ezetimibe，(vii) 酰基 CoA: 胆固醇酰基转移酶抑制剂例如 avasimibe, 和 (viii) 抗氧化剂例如普罗布考；

(k) PPAR $\delta$  激动剂，例如 WO 97/28149 中公开的那些；

(l) 抗肥胖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 Y1 或 Y5 拮抗剂、CB1 受体逆激动剂和拮抗剂、 $\beta$ 3 肾上腺素能受体激动剂、黑素皮质激素受体激动剂尤其黑素皮质激素-4 受体激动剂、ghrelin 拮抗剂、和黑素富集激素（MCH）受体拮抗剂；

(m) 回肠胆汁酸运载物抑制剂；

(n) 意在用于炎性病症的药剂，例如阿司匹林、非甾类抗炎药、糖皮质激素、磺胺吡啶、选择性环氧酶 2 抑制剂；

(o) 抗高血压药剂例如 ACE 抑制剂（依那普利、赖诺普利、卡托普利、喹那普利、坦多拉普利）、A-II 受体阻塞剂（氯沙坦、坎德沙坦、伊贝沙坦、缬沙坦、替米沙坦、依普沙坦）、 $\beta$  阻塞剂和钙通

道阻塞剂；和

(p) 葡糖激酶活化剂 (GKAs)。

可以与结构式 I 化合物组合的二肽基肽酶-IV 抑制剂包括下列文献中公开的那些：WO 03/004498 (2003 年 1 月 16 日)；WO 03/004496 (2003 年 1 月 16 日)；EP 1 258 476 (2002 年 11 月 20 日)；WO 02/083128 (2002 年 10 月 24 日)；WO 02/062764 (2002 年 8 月 15 日)；WO 03/000250 (2003 年 1 月 3 日)；WO 03/002530 (2003 年 1 月 9 日)；WO 03/002531 (2003 年 1 月 9 日)；WO 03/02553 (2003 年 1 月 9 日)；WO 03/002593 (2003 年 1 月 9 日)；WO 03/000180 (2003 年 1 月 3 日)；和 WO 03/000181 (2003 年 1 月 3 日)。专用的 DP-IV 抑制剂化合物包括异亮氨酸噻唑烷；NVP-DPP728；P32/98；和 LAF 237。

可以与结构式 I 化合物组合的抗肥胖化合物包括芬氟拉明、右芬氟拉明、芬特明、西布曲明、奥利司他、神经肽 Y1 和 Y5 拮抗剂、类大麻碱 CB1 受体拮抗剂或逆激动剂、黑素皮质激素受体激动剂、尤其黑素皮质激素-4 受体激动剂、ghrelin 拮抗剂、和黑素富集激素 (MCH) 受体拮抗剂。关于可以与结构式 I 化合物组合的抗肥胖化合物的综述，见 S.Chaki 等，“抑制剂摄入的最新进展：肥胖症治疗的潜在治疗策略”，*Expert Opin. Ther. Patents*,11:1677-1692 (2001) 和 D.Spanswick 与 K.Lee，“新出现的抗肥胖药物”，*Expert Opin. Emerging Drugs*,8: 217-237 (2003)。

可以与结构式 I 化合物组合的神经肽 Y5 拮抗剂包括美国专利 No. 6,335,345 (2002 年 1 月 1 日) 和 WO 01/14376 (2001 年 3 月 1 日) 中公开的那些；和名为 GW 59884A、GW 569180A、LY 366377、和 CGP-71683A 的专用化合物。

可以与式 I 化合物组合的类大麻素 CB1 受体拮抗剂包括下列文献中公开的那些：PCT 公报 WO 03/007887；美国专利 No. 5,624,941 例如 rimonabant；PCT 公报 WO 02/076949 例如 SLV-319；美国专利 No. 6,028,084；PCT 公报 WO 98/41519；PCT 公报 WO 00/10968；PCT 公报 WO 99/02499；美国专利 No.5,532,237；和美国专利 No.5, 292, 736。

可以与结构式 I 化合物组合的黑素皮质激素受体激动剂包括下列文献中公开的那些：WO 03/009847 (2003 年 2 月 6 日)；WO 02/068388 (2002 年 9 月 6 日)；WO 99/64002 (1999 年 12 月 16 日)；WO 00/74679

(2000年12月14日); WO 01/70708 (2001年9月27日); 和 WO 01/70337 (2001年9月27日) 以及 J.D.Speake 等, “黑素皮质激素-4受体激动剂开发的最新进展”, Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638 (2002) 中公开的那些。

J.Grimmsby 等, “葡糖激酶的变构活化剂: 在糖尿病治疗中的潜在作用”, Science, 301: 370-373 (2003) 讨论了葡糖激酶 (GKAs) 的安全和有效活化剂对糖尿病治疗的潜在效用。

当本发明化合物与一种或多种其它药物同时使用时, 除本发明化合物外还含有此类其它药物的医药组合物是较好的。因此, 本发明的医药组合物包括那些除本发明化合物外也含有一种或多种其它有效成分者。

本发明化合物与第二有效成分的重量比可以改变, 而且将取决于每种组分的有效剂量。一般来说, 将使用各自的有效剂量。因此, 例如, 当本发明的化合物与另一种药剂组合时, 本发明化合物与另一种药剂的重量比范围一般将是约 1000:1~约 1:1000、较好约 200:1~约 1:200。本发明化合物与其它有效成分的组合一般也将上述范围内, 但在每种情况下, 都应当使用每种有效成分的有效剂量。

在这样的组合中, 本发明化合物和其它有效成分可以分别给药, 也可以配合给药。此外, 一种药剂的给药可以在另一种(些)药剂的给药之前、同时、或之后。

本发明化合物可以经口、非经肠(例如肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射、或埋入)、吸入喷雾、经鼻、经阴道、经直肠、经舌下、或经局部给药途径给药, 而且可以单独或一起配制成适合于每一种给药途径的、含有惯常无毒医药上可接受载体、辅药和赋形剂的剂量单元配方。除治疗温血动物例如小鼠、大鼠、马、牛、绵羊、狗、猫、猴等外, 本发明化合物对于在人体中使用是有效的。

本发明化合物给药用医药组合物可以方便地以剂量单元形式提供, 而且可以用医药行业内众所周知的任何一种方法制备。所有方法都包括使该有效成分与构成一种或多种辅助成分的载体配合的步骤。一般来说, 该医药组合物的制备是均匀地或充分地使该有效成分与液体载体或微细固体载体或两者配合, 然后必要时使该产物成形为所希望的配方。在该医药组合物中, 有效的目的化合物是以足以对疾病过

程或病情产生所希望的效果的数量包括的。本文中使用的“组合物”意在涵盖一种以规定数量包含规定成分的产品，以及直接地或间接地从规定数量的规定成分的组合得到的任何产品。

含有有效成分的医药组合物可以呈适合于经口使用的形式，例如制成片剂、糖锭剂、含锭剂、水性或油性悬浮液剂、可分散散剂或颗粒剂、乳状液剂、硬的或软的胶囊剂、或者糖浆剂或酏剂。意在经口使用的组合物可以按照医药组合物制造业内已知的任何方法制备，这样的组合物可以含有一种或多种选自下列组成的一组的药剂：增甜剂、矫味矫臭剂、着色剂和防腐剂，以提供医药上优质和可口的制剂。片剂含有与适合于片剂制造的无毒医药上可接受赋形剂掺和的有效成分。这些赋形剂可以是，例如，惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如玉米淀粉，或藻酸；粘结剂，例如，淀粉，明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，例如，硬脂酸镁，硬脂酸或滑石。该片剂可以是无包衣的，也可以用已知技术包衣，以延缓在胃肠道中的崩解和吸收，从而提供在一段更长时间内的持久作用。例如，可以采用延时材料如一硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可以用美国专利 4,256,108、4,166,452、和 4,265,874 中描述的技术包衣，形成控制释放的渗透治疗片剂。

经口使用的配方也可以制成硬明胶胶囊，其中，有效成分是与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的，或者软明胶胶囊，其中，有效成分是与水或油介质例如花生油、液体石蜡、或橄榄油混合的。

水性悬浮液剂含有与适合于水性悬浮液剂制造的赋形剂掺和的活性材料。这样的赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂可以是天然存在的磷脂例如卵磷脂，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物例如硬脂酸聚氧乙烯酯，或环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物例如十七烯氧基鲸蜡醇，或环氧乙烷与从脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物例如—油酸聚氧乙烯山梨糖醇酯，或环氧乙烷与从脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物例如—油酸聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯。水性悬浮液剂也可以含有一种或多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种矫

味矫臭剂，和一种或多种增甜剂例如蔗糖或糖精。

油性悬浮液剂可以配制如下：将有效成分悬浮在植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中，或矿物油例如液体石蜡中。该油性悬浮液剂可以含有增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加增甜剂例如以上列举的那些，和矫味矫臭剂，以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过添加抗氧化剂例如抗坏血酸来防腐。

适合于通过加水来制备水性悬浮液剂的可分散剂剂和颗粒剂提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂掺和的有效成分。适用的分散剂或润湿剂和悬浮剂的实例是以上已经提到的那些。另外的赋形剂例如增甜剂、矫味矫臭剂和着色剂也可以存在。

本发明的医药组合物也可以呈水包油型乳状液剂形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡，或这些的混合物。适用的乳化剂可以是天然存在的胶例如阿拉伯胶或西黄蓍胶，天然存在的磷脂例如大豆卵磷脂，和从脂肪酸与己糖醇酐衍生的酯或部分酯例如—油酸脱水山梨糖醇酯，和所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物例如—油酸聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯。该乳状液剂也可以含有增甜剂和矫味矫臭剂。

糖浆剂和酏剂可以用增甜剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖配制。这样的配方也可以含有粘滑剂、防腐剂、矫味矫臭剂、和着色剂。

该医药组合物可以呈无菌可注射水性或油性悬浮液剂的形式。这种悬浮液剂可以按照已知的技术、使用以上已经提到的那些适用分散剂、润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂也可以是无毒非经肠可接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或悬浮液剂，例如1,3-丁二醇中的溶液剂。可以采用的可接受载体和溶剂包括水、生理食盐水和等渗氯化钠溶液。此外，惯常地采用无菌固定油作为溶剂悬浮介质。为此，可以采用任何一种温和的固定油，包括合成的甘油一酯或二酯。此外，脂肪酸例如油酸找到了在注射剂制备中的用途。

本发明化合物也可以以经直肠给药用栓剂形式给药。这些组合物可以制备如下：将该药物与在常温下是固体但在直肠温度下是液体，因而会在直肠中熔融而释放出该药物的适用非刺激性赋形剂混合。这样的材料是可可脂和聚乙二醇。

对于局部用途，采用的是含有本发明化合物的霜剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂或悬浮液剂等。（为了本申请之目的，局部施用应包括口腔洗涤和漱口）。

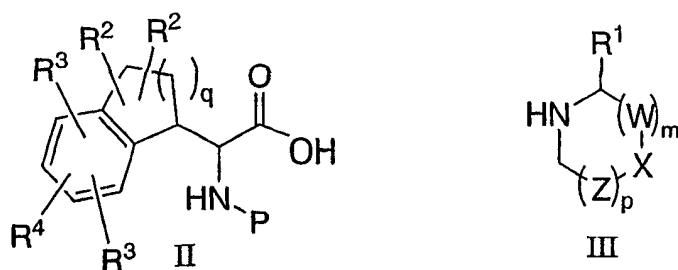
本发明的医药组合物和方法可以进一步包含本文中说明的、通常用于治疗以上提到的病理学病症的其它治疗活性化合物。

在需要抑制二肽基肽酶 IV 酶活性的病症的治疗或预防中，适当剂量水平一般是约 0.01~500mg/kg 患者体重/日，这些可以以单一剂量或多剂量给药。较好，该剂量水平是约 0.1~约 250mg/kg/日；更好约 0.5~约 100mg/kg/日。适用剂量水平可以是约 0.01~250mg/kg/日、约 0.05~100mg/kg/日、或约 0.1~50mg/kg/日。在这一范围内，该剂量可以是 0.05~0.5、0.5~5 或 5~50mg/kg/日。对于经口给药，该组合物较好以含有 1.0~1000mg 有效成分的片剂形式提供，尤其含有 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0 和 1000.0mg 有效成分的片剂，以进行要治疗的患者的症状/剂量判断。该化合物可以按照 1~4 次/日、较好 1 或 2 次/日的方案给药。

当治疗或预防糖尿病和/或高血糖或高甘油三酯血或本发明化合物被指出的其它适用病症时，一般在本发明化合物以约 0.1mg~约 100mg/kg 动物体重的日剂量、较好指定为单一日剂量或 2~6 次/日的分剂量或以缓释形式给药的时候得到令人满意的结果。对多数大型哺乳动物来说，总日剂量是约 1.0mg~约 1000mg、较好约 1mg~约 50mg。在 70kg 成年人的情况下，总日剂量一般是约 7mg~约 350mg。这种剂量方案可以调整，以提供最佳治疗反应。

然而，要理解的是，任何特定患者的具体剂量水平和给药频率都可以改变而且将取决于各种各样因素，包括所采用的特定化合物的活性、该化合物的代谢稳定性、年龄、体重、总体健康、性别、食谱、给药方式和时间、排出速率、药物组合、特定病症的严重性、和宿主正在进行治疗。

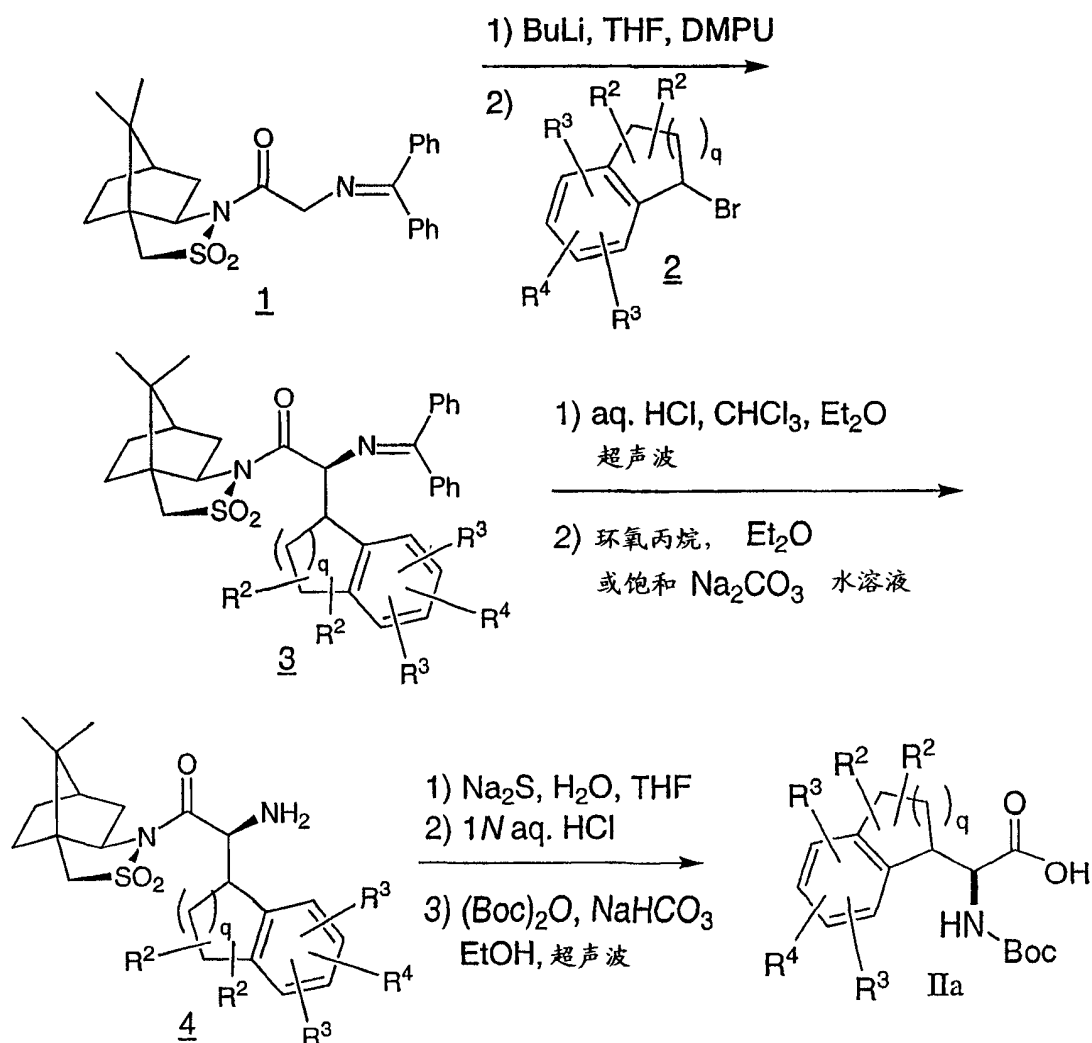
本发明化合物可以从  $\alpha$ -氨基酸中间体例如式 II 的那些和有取代杂环中间体例如式 III 的那些，利用标准肽偶合条件制备、随后脱保护，



式中  $m$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $W$ 、 $X$ 、 $Z$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  同以上定义， $P$  是适用的氮保护基例如叔丁氧羰基 (BOC)、苄氧羰基 (Cbz) 或 9-芴基甲氧羰基 (Fmoc)。

这些中间体的制备用以下流程描述。

### 流程 1

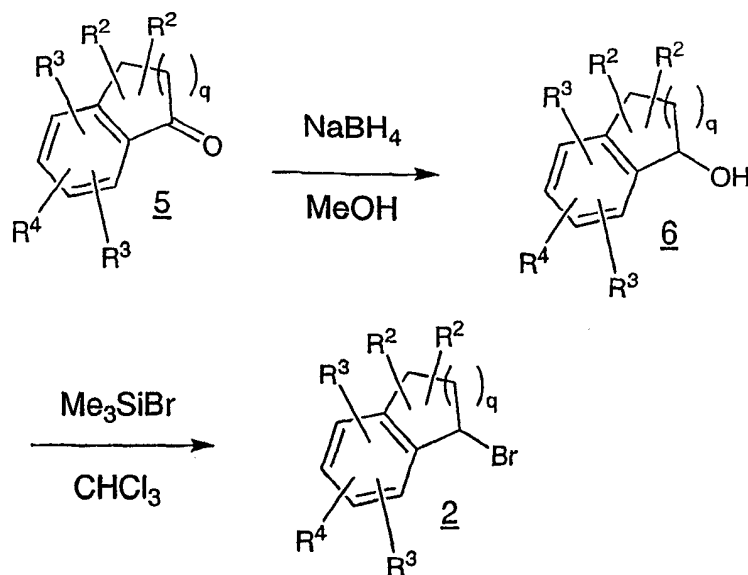




式 II 化合物是商业上可得的, 文献上已知的、或可以用业内技术人员熟悉的各种各样方法方便地制备的。一种常用方法涉及甘氨酸烯醇化物等效物用适当卤化物烷基化。流程 1 说明一种方便的、制备对映体纯氨基酸 IIa 的方法。磺内酰胺甘氨酸盐 1 (H.Josien 等, *J. Med. Chem.*, **37**, 1586 (1994)) 是, 例如, 通过在低温在一种溶剂系统例如 THF/DMPU 中用正丁基锂按照文献程序(H.Josien 等, *J. Med. Chem.*, **37**, 1586 (1994); W.Oppolzer 等, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 2363 (1994)) 处理脱质子的。所得到的烯醇锂盐用溴化物 2 烷基化, 提供作为非对映体混合物的 3, 后者可以用色谱法或用结晶法分离。该胺的水解可以实现如下: 方便地在氯仿和醚中使用超声波以氯化氢处理, 随后在搅拌下在醚中用环氧丙烷或用饱和碳酸钠水溶液处理, 给出胺 4。该磺内酰胺用水/THF 中的硫化钠或用文献上已知的其它方法脱除。诸如作为其 BOC 衍生物的胺的保护可以用二聚碳酸二叔丁酯进行, 给出酸 IIa (P=BOC)。受保护  $\alpha$ -氨基酸中间体 II 的替代路线可参阅下列论文和综述:

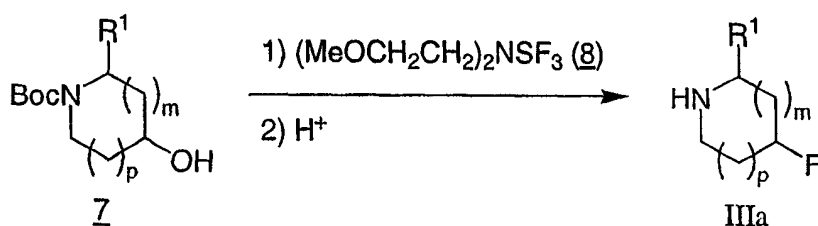
G. Li *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 3057 (1994); F.-D. Lung *et al.*, *Synth. Commun.*, **25**, 57 (1995); S. Liao *et al.*, *Tetrahedron*, **53**, 16645 (1997); R. M. Williams, *Advances in Asymmetric Synthesis*, **1**, 45 (1995); V. J. Hruby and X. Qian, *Methods in Molecular Biology*, **35** ("Peptide Synthesis Protocols"), 249 (1994); R. O. Duthaler, *Tetrahedron*, **50**, 1539 (1994); A. Haemers *et al.*, *Pharmazie*, **44**, 97 (1989); K. Maruoka and T. Ooi, *Chem. Rev.*, **103**, 3013 (2003); Taggi, A. E. *et al.*, **36**, 10 (2003); M. G. Natchu and X. Tian, *Organic Synthesis: Theory and Applications*, **5**, 89 (2001); T. Abellan *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2689 (2000).

## 流程 2

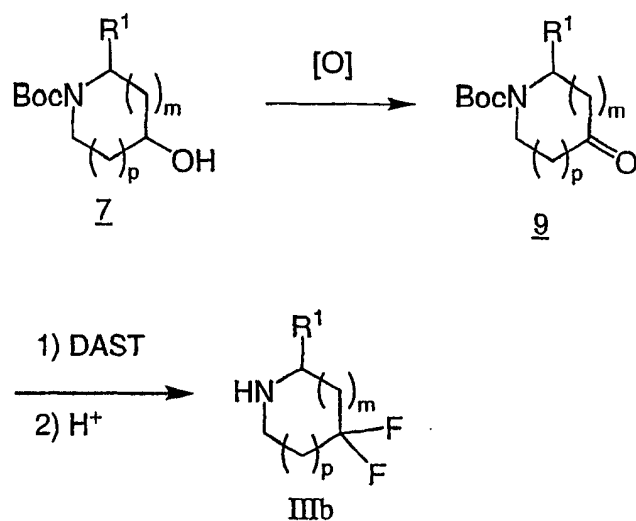


溴衍生物 **2** 是商业上可得的，文献上已知的，或可以方便地用业内技术人员熟悉的各种各样方法制备的。酮衍生物 **5**，例如，通过在一种溶剂如甲醇中用硼氢化钠处理而还原成醇 **6**。向所希望的溴化物 **2** 的转化可通过用一种溴化剂例如三甲基甲硅烷基溴、方便地在氯仿中，在常温下处理实现。

## 流程 3

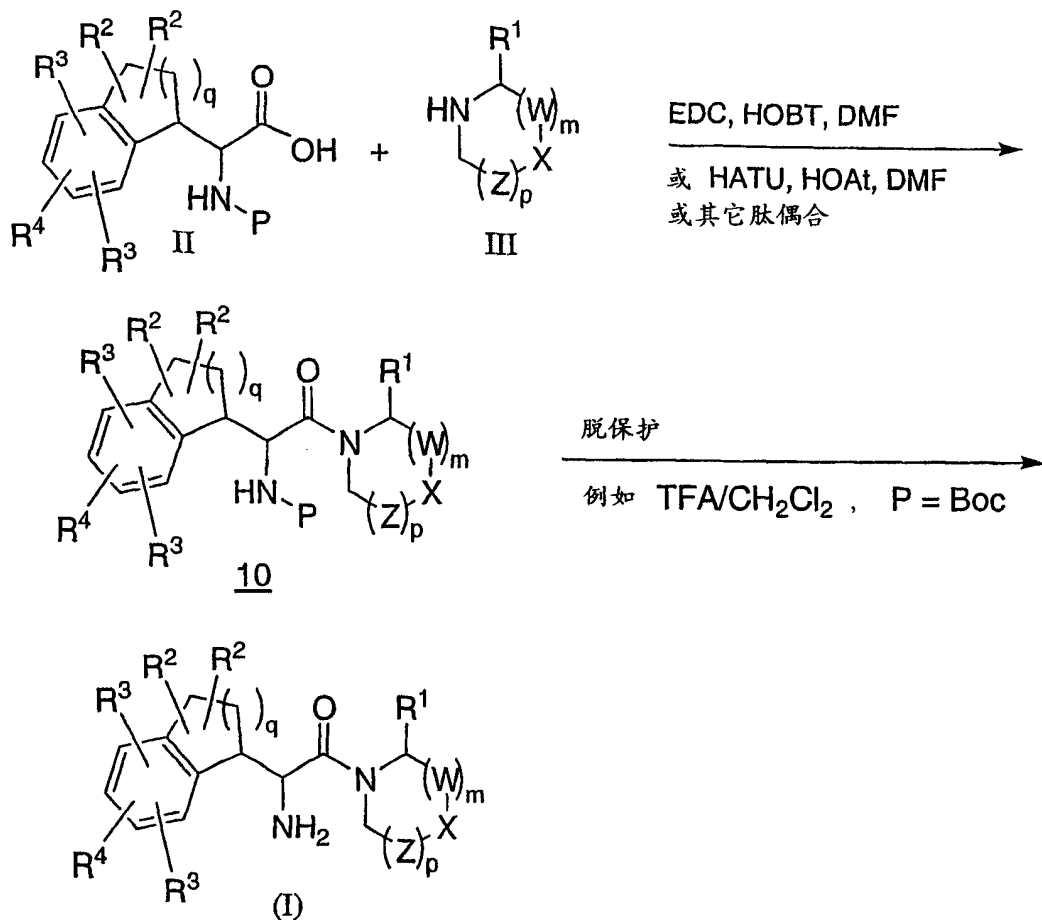


式 III 化合物是商业上可得的，文献上已知的，或可以用业内技术人员熟悉的各种各样方法制备的。流程 3 中显示中间体 IIIa 的一种方便的制备方法，其中 X 是 CHF 且 W 和 Z 是 CH<sub>2</sub>。本身是文献上已知的，也可以方便地用业内技术人员熟悉的各种各样方法制备的适当受保护醇 **7** 用一种氟化剂例如三氟化(二乙胺基)硫(DAST)或三氟化[二(2-甲氧基乙基)氨基]硫(**8**)处理，在脱保护之后提供氟中间体 IIIa。

流程 4

流程 4 中显示中间体 IIIb 的一种制备方法, 其中 X 是 CF<sub>2</sub> 且 W 和 Z 是 CH<sub>2</sub>。一种有适当保护的醇 **7** 用业内技术人员已知的各种各样方法氧化成对应的酮 **9**。酮 **9** 用一种氟化剂例如 DAST 处理, 在脱保护之后提供氟中间体 IIIb。

## 流程 5

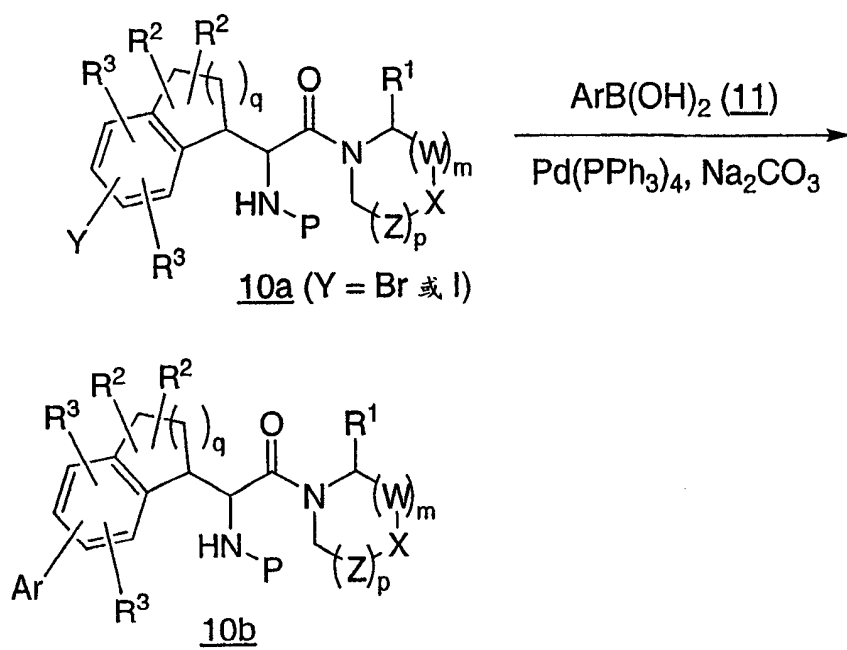


中间体 II 和 III 在标准肽偶合条件下，例如使用 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺和 1-羟基苯并三唑 (EDC/HOBT) 或六氟磷酸 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲和 1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HATU/HOAT)，在一种溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或二氯甲烷中，在常温下偶合 3~48 小时，提供流程 5 中所示的中间体 10。在一些情况下，中间体 III 可以是一种盐例如盐酸盐或三氟乙酸盐，而在这些情况下方便的是向该偶合反应中添加一种碱，一般为 N,N-二异丙基乙胺。然后，在 Boc 的情况下，保护基是在二噁烷或甲醇中用诸如三氟乙酸或无水氯化氢脱除的，给出所希望的胺 I。该产物必要时用重结晶、研制、制备薄层色谱法、闪急硅胶色谱法例如用一台 Biotage<sup>®</sup> 装置或 HPLC 精制，除去所不希望的副产物。用 HPLC 精制的化合物可以分离成相应的盐。中间体的精制是以相同方式达到的。

在一些情况下，如流程 5 中所述那样制备的中间体 10 或产物 I 可以诸如通过取代基 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 或 R<sup>4</sup> 的运作进一步改性。这些运作可以包

括但不限于还原、氧化、烷基化、酰基化、和水解，这些是业内技术人员通常知道的。

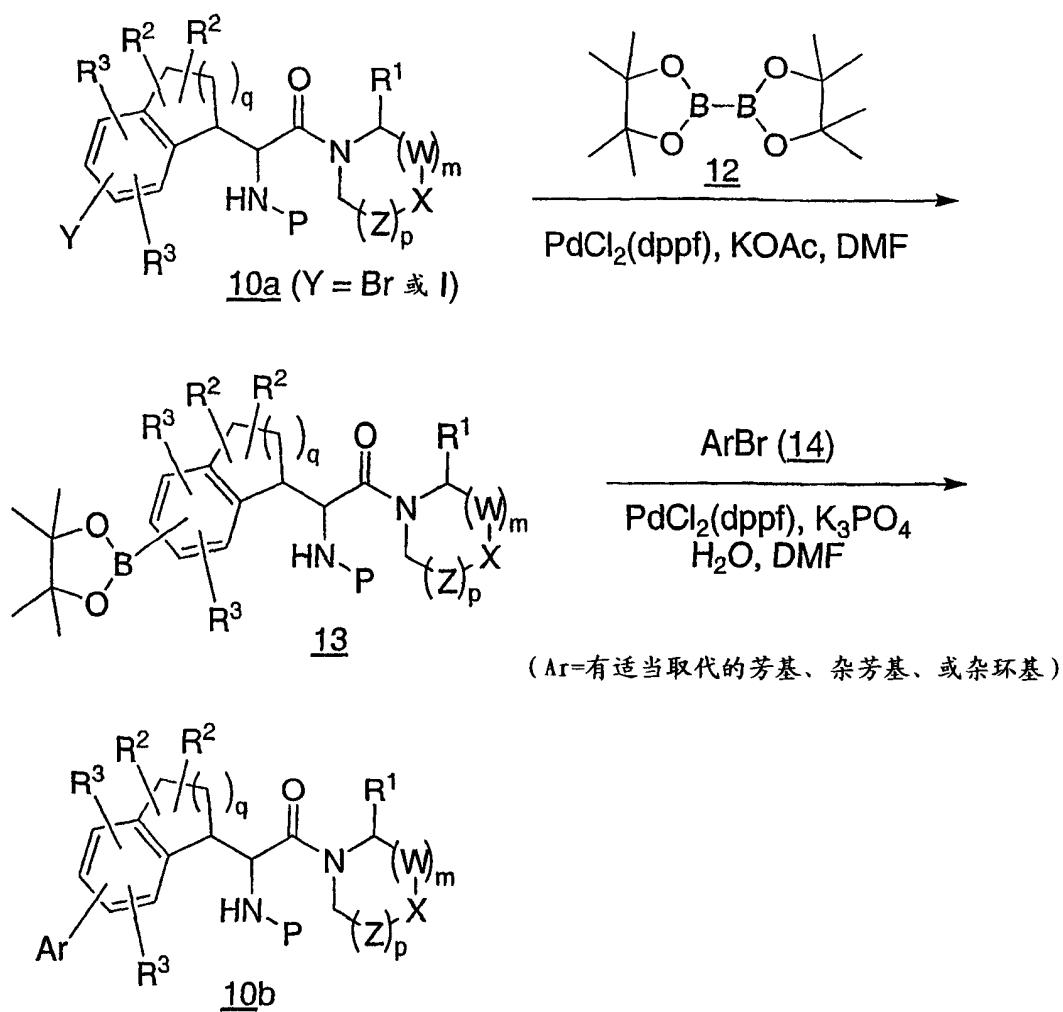
### 流程 6



(Ar=有适当取代的芳基、杂芳基、或杂环基)

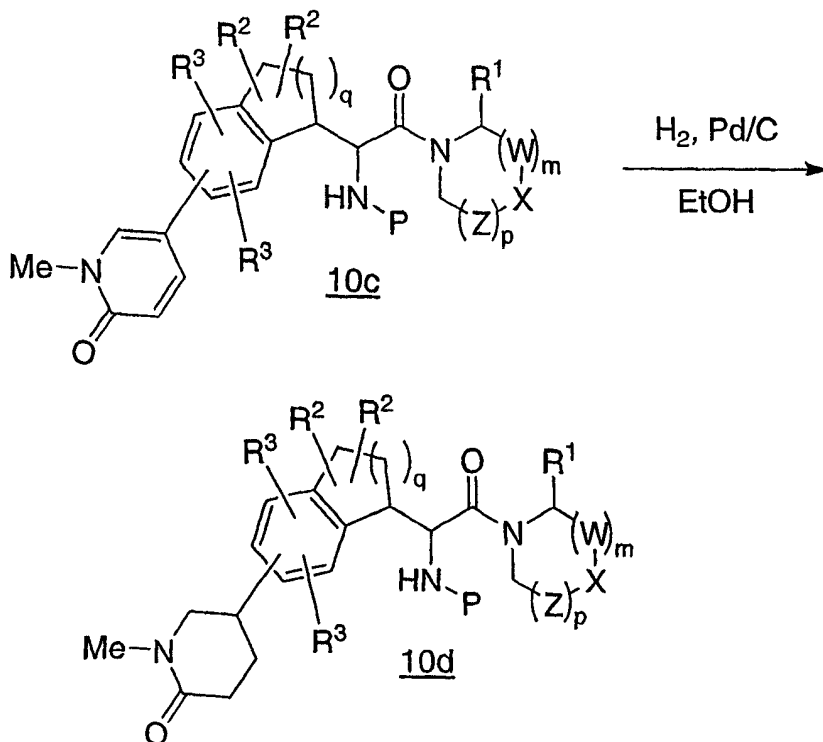
流程 6 中说明了一个这样的实例。其  $R^4$  是卤素例如溴和碘的中间体是在钯催化剂的存在下，在 Suzuki 条件下偶合到硼酸 11 上的，提供中间体 10b。此中间体像流程 5 中所述那样转化成产物 I。

## 流程 7



流程 7 中说明了另一个这样的实例。使中间体  $10a$  转化成对应的硼酸酯  $13$ 。硼酸酯  $13$  可以在钯催化剂的存在下与适当的卤化物例如  $ArBr14$  发生铃木 (Suzuki) 偶合, 提供双芳基衍生物  $10b$ 。后者像流程 6 中所述那样转化成产物 I。

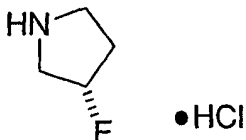
## 流程 8



流程 8 说明了一个其  $R^4$  取代基发生进一步反应的实例。其  $R^4$  是 1-甲基-6-氧代哌啶-3-基的中间体 10c 的加氢提供了饱和的衍生物 10d。中间体 10d 可以像流程 5 中说明的那样转化成产物 I。

在一些情况下，进行上述反应流程的顺序可以改变，以便利该反应或避免所不希望的反应产物。以下实施例是如此提供的，以致可更充分地理解本发明。这些实施例只是说明性的，而不应理解为以任何方式限制本发明。

## 中间体 1

(3S) -3-氟吡咯烷盐酸盐步骤 A (3R) -3-羟基吡咯烷-1-羧酸苄酯

向一个配备机械搅拌器、热电偶、加料漏斗、和氮气扩散器的 22L 三口圆底烧瓶中加入 425g (4.88mol) (3R) -3-羟基吡咯烷、8L 二氯甲烷，和 1L (7.17mol) 三乙胺。该溶液用冰浴冷却到 5~10℃，然后用

约 1.5h 的时间滴加 1000g (5.86mol) 氯甲酸苄酯, 并使反应温度保持在 20℃ 以下。反应混合物在冰浴中搅拌另 1 小时, 然后撤去冰浴, 让反应混合物回升到常温过夜。将混合物倾入一个含有大约 15L 饱和碳酸氢钠水溶液的大型萃取器中。水相用 2 份各 2L 二氯甲烷萃取。合并的有机相用硫酸镁干燥、浓缩, 给出一种橙色油状物。该粗材料收集于二氯甲烷中、加入一支用 50% 乙酸乙酯/己烷预装填的 5kg 硅胶柱中, 用 8L 50%、16L 75%、然后 100% 乙酸乙酯/己烷顺序洗脱, 提供静置时析出结晶的黄色油状标题化合物。

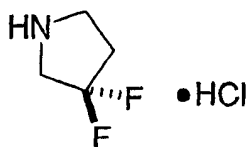
### 步骤 B (3S) -3-氟吡咯烷-1-羧酸苄酯

向一个配备机械搅拌器、热电偶、加料漏斗, 和氮气扩散器的 5L 三口圆底烧瓶中加入 375mL (2.84mol) 三氟化(二乙胺基)硫和 400mL 二氯甲烷。使该溶液冷却到 -78℃。经由加料漏斗用 2h 时间向其中添加 304g (1.37mol) (3R) -3-羟基吡咯烷-1-羧酸苄酯在 400mL 二氯甲烷中的溶液, 使反应温度保持在 -70℃ 以下。让反应混合物搅拌并慢慢回升到常温过夜。将反应混合物分批、小心地添加到一个含有冰、水和饱和碳酸氢钠水溶液的大型萃取器中。该混合物用 8L 乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤、用硫酸镁干燥、浓缩, 给出一种棕色油状物。用闪急色谱法(硅胶、用 10~30% 乙酸乙酯/己烷梯度淋洗)精制给出棕色油状标题化合物。

### 步骤 C (3S) -3-氟吡咯烷盐酸盐

将 (3S) -3-氟吡咯烷-1-羧酸苄酯 (249g, 1.11mmol) 溶解于 2.3L 乙醇中, 然后添加 115mL 水、随后添加 30g 10% Pd/C。该混合物在 40psi 氢气中摇荡约 24h。再添加 10g、然后 5g 催化剂。该混合物在 40psi 氢气压力下搅拌直至反应完全。将该混合物过滤、滤饼用乙醇洗涤。合并的滤液和洗涤液用 185mL 浓盐酸处理并浓缩成一种无色油状物。残渣与甲苯共沸、然后加 2L 二乙醚。添加异丙醇直至该油状物析出结晶。让该混合物在常温下老化 72h。将晶体收集、用二乙醚洗涤、真空干燥, 给出标题化合物。 $[\alpha]_D^{25} = +8.64$  (C=4, 甲醇)。



中间体 23,3-二氟吡咯烷盐酸盐步骤 A 3-氧代吡咯烷-1-羧酸苄酯

向一个配备机械搅拌器、热电偶、冷凝器、和氮气扩散器的 12L 三口圆底烧瓶中加入 351g (1.61mol) (3R)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸苄酯 (中间体 1, 步骤 A)、6L 二氯甲烷、500g 粉末状分子筛、和 400g (3.41mol) N-甲基吗啉-N-氧化物。所得到的悬浮液在常温下搅拌、向其中添加 12.9g (0.0367mol) 过钨酸四丙铵。反应温度用冷水浴保持在 30℃ 或 30℃ 以下。混合物在常温下搅拌 2h。将该混合物倾倒入 5Kg 硅胶的塞子上, 用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷淋洗, 给出橙色油状标题化合物。

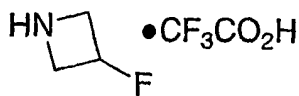
步骤 B 3,3-二氟吡咯烷-1-羧酸苄酯

向一个配备机械搅拌器、热电偶、加料漏斗、和氮气扩散器的 12L 三口圆底烧瓶中加入 292g (1.33mol) 3-氧代吡咯烷-1-羧酸苄酯和 3L 二氯甲烷。用约 3h 的时间向在常温下搅拌的溶液中滴加 530mL (4.0mol) 三氟化(二乙胺基)硫, 用冷水浴保持内温低于 25℃。该混合物在常温下搅拌过夜。将该混合物倾倒入一个含有冰和固体碳酸氢钠的大型萃取器中。然后添加 8L 乙酸乙酯, 用碳酸氢钠使该混合物变成碱性。有机层用硫酸镁干燥、浓缩成 309g 棕色油状物。用闪急色谱法精制 (硅胶, 10~20% 乙酸乙酯/己烷梯度淋洗) 给出标题化合物。

步骤 C 3,3-二氟吡咯烷盐酸盐

基本上遵照中间体 1 步骤 C 中所述的程序, 使一份 242g (1.00mol) 3,3-二氟吡咯烷-1-羧酸苄酯转化成标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3.7 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 2.55 (m, 2H).

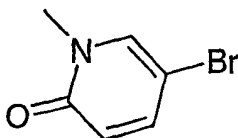
中间体 33-氟氮杂环丁烷三氟乙酸盐步骤 A 1-二苯甲基-3-氟氮杂环丁烷

向一个 250mL 圆底烧瓶中加入 3.0g (12.5mmol) 1-二苯甲基-3-氟氮杂环丁烷和 80mL 二氯甲烷。向在-78℃搅拌的溶液中，经由加料漏斗，用约 3h 时间添加 4.6mL (25mmol) 三氟化[二(2-甲氧基乙基)氨基]硫。让反应混合物慢慢回升到常温过夜。将反应混合物分批（小心）添加到一个含有水和饱和碳酸氢钠水溶液的大型萃取器中。该混合物用 80mL 二氯甲烷萃取 3 次。合并的有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水、和饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥、和真空浓缩。使用 Biotage® 系统（己烷→80%乙酸乙酯/己烷梯度淋洗）的闪急色谱法精制，得到所希望的产物。LC/MS 242.1 (M+1)。

步骤 B 3-氟氮杂环丁烷三氟乙酸盐

将 1-二苯甲基-3-氟氮杂环丁烷 (1.7g, 7.04mmol) 溶解于 60mL 乙醇和 500mg 20%氢氧化钡（以干重计）/炭中。该混合物在 40psi 氢气下摇荡约 12h。该混合物经由 Celite 垫过滤、滤饼用 100mL 甲醇洗涤。合并的洗涤液用 10mL 三氟乙酸处理、浓缩，给出两种油状物，其中密度更大的是所希望的氟氮杂环丁烷盐。该混合物没有进一步精制。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.45-4.30 (dm, J = 56.7 Hz, 1 H), 4.46-4.38 (m, 2 H), 4.24-2.17 (m, 2 H).

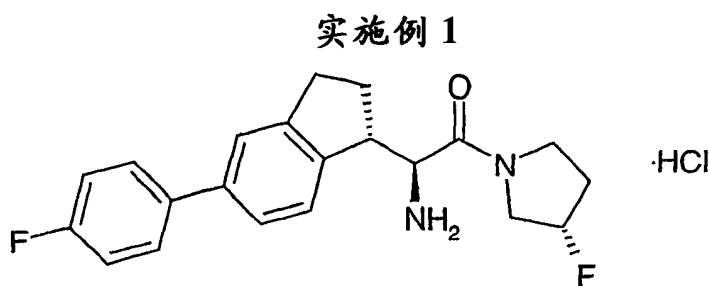
中间体 43-溴-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶步骤 A 3-溴-6-氧代-1,6-二氢吡啶

5g 3-溴-6-甲氧基吡啶和 61g 吡啶盐酸盐的混合物在 150℃加热 30 分钟。将混合物倾入饱和碳酸氢钠水溶液中，用 3 份 3:1 氯仿/异丙醇溶液萃取。合并的有机相浓缩，给出标题化合物，不进一步精制就使用。

### 步骤 B 3-溴-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶

向 4.38g 步骤 A 的产物在 DMF 中的溶液中添加 81g 碳酸铯和 30mL 甲基碘。该混合物在常温下搅拌过夜，用乙酸乙酯稀释，用 2 份饱和碳酸氢钠水溶液和食盐水依次萃取、用硫酸钠干燥、浓缩。用 HPLC 精制（硅胶，60%乙酸乙酯/己烷）给出标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz), 7.38 (dd, 1H,  $J = 2.7, 9.8$  Hz), 6.52 (d, 1H,  $J = 9.8$  Hz), 3.55 (s, 3H).



{ (1S) -1- [ (1S) -5- (4-氟苯基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基 ] -2- [ (3S) -3-氟吡咯烷-1-基 ] -2-氧代乙基 } 胺盐酸盐

### 步骤 A 5-溴茛满-1-醇

向水浴中 40g (184mmol) 5-溴-1-茛满酮在 500mL 甲醇中的悬浮液中分批添加 16.2g 硼氢化钠，使反应温度保持在 40℃以下。撤去水浴，反应混合物在常温下搅拌 2h，然后添加 100mL 水使反应停止。真空下脱除甲醇，将残渣分配于水和乙酸乙酯之间。水相用 2 份乙酸乙酯萃取。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤、用硫酸钠干燥、浓缩，给出一种黄色固体，后者进一步精制就使用。质谱

(MS):  $m/z$  195, 197 ( $M+1-H_2O$ ), 116 ( $M+1-H_2O-HBr$ ).

### 步骤 B 1,5-二溴茛满

向一个氮气吹扫的烧瓶中添加 100mg (0.469mmol) 步骤 A 的 5-

溴茛满-1-醇和 3mL 无水氯仿，随后添加 0.096mL (0.704mmol) 溴三甲基甲硅烷。该反应混合物在常温下搅拌过夜、浓缩。残渣在乙酸乙酯与水之间分配。有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤、用硫酸钠干燥、浓缩，给出一种棕色油状物，后者不进一步精制就使用。

(MS):  $m/z$  195, 197 (M+1-HBr), 116 (M+1-2HBr).

步骤 C {(1S)-1-[(1S)-5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-2-[(3aS,6R,7aR)-(8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3a,6-亚甲基-2,1-苯并异噻唑-1(4H)-基)-2-氧代乙基]}(二苯基亚甲基)胺

向一个干燥、氮气吹扫的烧瓶中添加 20.2g (46.3mmol) [2-[(3aS,6R,7aR)-(8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3a,6-亚甲基-2,1-苯并异噻唑-1(4H)-基)]-2-氧代乙基](二苯基亚甲基)胺[按照 H.Josien 等, J.Med.Chem., 37, 1586-1601 (1994) 的程序制备]在 200mL THF 中的溶液。将混合物冷却到 -78℃，添加 43mL 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮 (DMPU)。5 分钟后，用 10 分钟时间滴加正丁基锂溶液 (32mL, 1.6N, 在己烷中)。让该混合物回升到 -20℃，搅拌 20 分钟，然后冷却到 -40℃。迅速添加 26g 1,5-二溴茛满在 200mL THF 中的溶液。该混合物在 -15℃ 搅拌 1h，在常温下搅拌 1.5h 然后通过添加 15 滴乙酸和饱和氯化铵水溶液使反应停止。混合物浓缩。该残渣在乙酸乙酯/醚和饱和氯化铵水溶液之间分配。有机相用 3 份饱和氯化铵水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，浓缩，给出一种油和固体。残渣在冷冻机中贮存若干天。该油/固体混合物用 3 份乙酸乙酯、醚、和石油醚依次洗涤、真空干燥，给出白色固体状标题化合物。质谱 (MS):  $m/z$  633 (M+1)。

步骤 D {(1S)-1-[(1S)-5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-2-[(3aS,6R,7aR)-(8,8-二甲基-2,2-二氧化四氢-3a,6-亚甲基-2,1-苯并异噻唑-1(4H)-基)-2-氧代乙基]}胺

8.35g (13.2mmol) 步骤 C 的产物在 39.6mL 0.5N 盐酸水溶液, 28mL 氯仿, 和 20mL 醚中的混合物超声处理 3h, 然后浓缩。所得到的白色固体用 2 份醚洗涤、干燥, 给出作为其盐酸盐的标题化合物。此化合物在乙酸乙酯/醚和饱和碳酸钠水溶液之间分配。有机相同饱和碳酸钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 给出白色固体状标题化合物。质

谱 (MS) :  $m/z$  467, 469 (M+1)。

步骤 E (2S)-氨基[(1S)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基]乙酸·盐酸盐

632mg 硫化钠九水合物在 8mL 水中的溶液添加到 800mg 步骤 D 的化合物在 8mL THF 中在 0℃ 搅拌的溶液中。3.5h 后, 该混合物用水稀释, 用 3 份氯仿萃取。水相通过添加 2N 盐酸酸化、浓缩, 给出白色固体状标题化合物。质谱 (MS) :  $m/z$  270, 272 (M+1)。

步骤 F (2S)-[(1S)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-(叔丁氧羰基)氨基]乙酸

1020mg 步骤 E 的化合物, 624mg 碳酸氢钠、和 464mg 二聚碳酸二叔丁酯在 20mL 绝对乙醇中的混合物用超声波处理过夜, 然后经由 Celite 过滤。滤液浓缩。用闪急色谱法 (硅胶, 用 97:3:0.3、95:5:0.5、90:10:1 二氯甲烷:甲醇:乙酸淋洗) 精制给出标题化合物。质谱 (MS) :  $m/z$  392, 394 (M+Na)。

步骤 G {(1S)-1-[(1S)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}氨基甲酸叔丁酯

51mg 步骤 F 的化合物, 21mg (3S)-3-氟吡咯烷·盐酸盐、60mg 六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铍 (HATU)、23mg 1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAt)、和 0.07mL N,N-二异丙基乙胺在 1mL 二氯甲烷中的混合物在常温下搅拌 1h, 然后浓缩。闪急色谱法精制 (硅胶, 0-10% 乙酸乙酯/己烷梯度淋洗、然后 50% 乙酸乙酯/己烷淋洗) 给出黄色半固体状标题化合物。

步骤 H {(1S)-1-[(1S)-5-(4-氟苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2-[(2S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}氨基甲酸叔丁酯

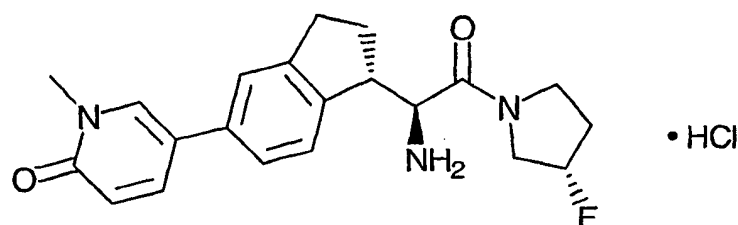
向 25mg 步骤 G 的产物、9.2mg PdCl<sub>2</sub> (dppf) 和 24mg 4-氟苯基硼酸在 2mL 1:1 乙醇/甲苯中的混合物中添加 0.14mL 2M 碳酸钠水溶液。反应混合物在 90℃ 浴中回流过夜, 然后在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机相用食盐水洗涤、用硫酸钠干燥、浓缩。用 HPLC

精制 (YMC Pro-C18 柱, 梯度淋洗, 20-100% 乙腈/水和 0.1% TFA) 给出标题化合物。质谱 (MS):  $m/z$  479 (M+23), 357 (M+1-BOC)。

步骤 I { (1S) -1-[ (1S) -5- (4-氟苯基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基]-2-[ (3S) -3-氟吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基} 胺盐酸盐

24.5mg 步骤 H 的化合物在 1mL 4N 氯化氢/二噁烷中的溶液在常温下搅拌 1h, 然后浓缩。所得到的固体用醚洗涤、真空干燥, 给出标题化合物。质谱 (MS):  $m/z$  357 (M+1)。

### 实施例 2



5-((1S)-1-((1S)-1-氨基-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-1-甲基吡啶-2-(1H)-酮盐酸盐

步骤 A { (1S) -2-[ (3S) -3-氟吡咯烷-1-基]-2-氧代-1-[ (1S) -5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂戊环-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙基} 氨基甲酸叔丁酯

向一个氮气吹扫的烧瓶中添加 500mg 实施例 1 步骤 G 的{(1S)-1-[ (1S) -5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-2-[ (3S) -3-氟吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}氨基甲酸叔丁酯、441mg 二(频哪醇)二硼、185mg PdCl<sub>2</sub> (dppf)、和 336mg 乙酸钾、随后添加 10mL DMSO。混合物在 90℃ 加热 2.5h, 冷却到常温, 并在水和 1:1 乙酸乙酯/醚之间分配。有机相用 2 份食盐水洗涤、用硫酸钠干燥、浓缩。闪急色谱法精制 (硅胶, 5~50% 梯度, 50%, 然后 50~80% 梯度乙酸乙酯/己烷淋洗) 给出标题化合物。

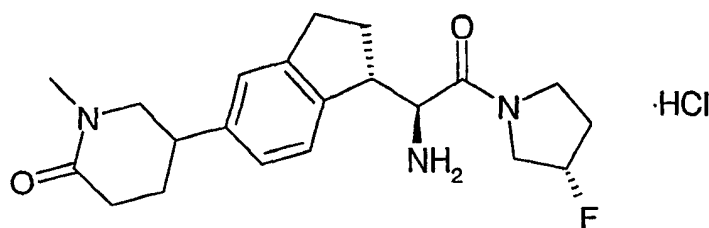
步骤 B { (1S)-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-1-[(1S)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2-氧代乙基}氨基甲酸叔丁酯

步骤 A 的产物 (0.043mmol)、33mg 3-溴-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶 (中间体 4)、14mg PdCl<sub>2</sub> (dppf)、和 0.22mg 碳酸钠在 0.75mL DMSO 中的混合物在 80℃ 加热过夜。让该混合物通过一个硅胶塞、用乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩。残渣用 HPLC 精制 (YMC Pro-C18 柱, 梯度淋洗 20~70% 乙腈/水+0.1% TFA) 给出标题化合物。质谱 (MS): m/z 470 (M+1)。

步骤 C 5-((1S)-1-[(1S)-1-氨基-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1-甲基吡啶-2-(1H)-酮盐酸盐

步骤 B 的产物在 1mL 4M 氯化氢/二噁烷中在常温下搅拌 1.5h、浓缩。残渣用一滴甲醇、然后醚处理。所生成的固体收集、用醚洗涤、干燥, 给出固体状标题化合物。质谱 (MS) 370 (M+1)。

实施例 3



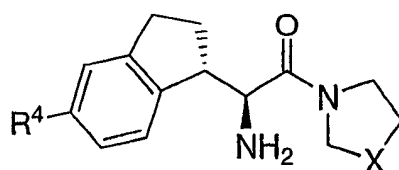
5-((1S)-1-[(1S)-1-氨基-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1-甲基哌啶-2-酮盐酸盐

144mg 实施例 2 步骤 B 的{(1S)-2-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]-1-[(1S)-5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2-氧代乙基}氨基甲酸叔丁酯和 10% Pd/C 在 3mL 乙醇中的混合物在 50psi 的氢气处理过夜, 然后过滤, 浓缩。HPLC 精制 (Chiralpak AD 柱, 30% 庚烷/异丙醇) 给出作为 2 种非对映体的 BOC 保护产物。每种非对映体各自单独地用 1mL 4M 氯化氢/二噁烷处理 1.5h, 给出标题化合物的 2 种非对映体。质谱 (MS): 374 (M+1)。

基本上遵循实施例 1~3 所述的程序, 制备了表 1 和 2 中所列的实

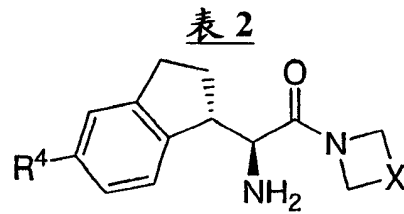
实施例 4~27。

表 1



实施例	R <sup>4</sup>	X	MS (M+1)
4	H	(S)-CHF	263
5	Br	(S)-CHF	341, 343
6	2-OMe-Ph	(S)-CHF	369
7	[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶 -6-基	(S)-CHF	380
8	[1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基	(S)-CHF	380
9	3- 环丙基 [1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡啶 -6-基	(S)-CHF	420
10	Br	CF <sub>2</sub>	359, 361
11	2- (三氟甲基) - [1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -5-基	(S)-CHF	449
12	[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -5-基	(S)-CHF	381
13	1- 甲基吡啶 -2(1H)-酮-5-基	CF <sub>2</sub>	388
14	2- (三氟甲基) - [1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -5-基	CF <sub>2</sub>	467
15	[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡嗪 -5-基	CF <sub>2</sub>	399
16	1- 甲基哌啶 -2-酮-5-基	CF <sub>2</sub>	392
17	1- 甲基嘧啶 -2(1H)-酮-5-基	(S)-CHF	371





实施例	R <sup>4</sup>	X	MS (M+1)
18	Br	CHF	327, 329
19	4-F-Ph	CHF	343
20	1- 甲基吡啶 -2(1H)-酮- 5-基	CHF	456
21	[1,2,4] 三唑并 [4,3- a] 吡啶 -6-基	CHF	366
22	[1,2,4] 三唑并 [1,5- a] 吡啶 -6-基	CHF	366
23	[1,2,4] 三唑并 [1,5- a] 吡嗪 -5-基	CHF	367
24	2-(三氟甲基) - [1,2,4] 三唑并 [1,5- a] 吡嗪 -5-基	CHF	435
25	2- 甲基 -1,4- 二氢- 异喹啉 -3(2H)-酮-7-基	CHF	408
26	1- 甲基哌啶 -2-酮-5- 基	CHF	360
27	1- 甲基嘧啶 -2(1H)- 酮-5-基	CHF	357

### 医药组合物实施例

作为经口医药组合物的一个特定实施方案，一种 100mg 效价片剂的组成为：100mg 本发明的任何一种化合物，268mg 微晶纤维素、20mg

交联羧甲基纤维素钠 (croscarmellose sodium)、和 4mg 硬脂酸镁。先将有效成分、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素 (croscarmellose) 掺和。然后, 该混合物用硬脂酸镁润滑、压成片剂。

虽然本发明已参照其某些具体实施方案进行描述和说明, 但业内技术人员会知道, 程序和实验方案的各种适应、改变、修饰、替代、删除、或增加, 只要不背离本发明的精神和范围就可以进行。例如, 除本文中以上列举的特定剂量外的有效剂量, 由于所治疗的哺乳动物因以上所指出的本发明化合物的任何一种指征的反应差异的结果, 也许是可适用的。所观察到的特定药理学反应可能按照并因所选择的特定活性化合物或是否存在医药载体、以及所采用的配方类型和给药方式而异, 而且这样一些预料的结果差异或差别是按照本发明的目的和实施所期待的。因此, 意图是, 本发明是由随后的权利要求书的范围定义的, 而且这样的权利要求要合理地广泛解读。