



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104592234 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201410829322. 7 *A61P 11/00*(2006. 01)  
 (22) 申请日 2014. 12. 26 *A61P 7/10*(2006. 01)  
 (73) 专利权人 浙江永太科技股份有限公司 *A61P 37/02*(2006. 01)  
 地址 317016 浙江省台州市临海市杜桥镇东 *A61P 31/18*(2006. 01)  
 海第五大道 1 号 *A61P 35/00*(2006. 01)  
*A61P 35/02*(2006. 01)  
 (72) 发明人 邵鸿鸣 何人宝 王莺妹 *A61P 25/06*(2006. 01)  
 (74) 专利代理机构 北京汇思诚业知识产权代理 *A61P 25/16*(2006. 01)  
 有限公司 11444 *A61P 17/06*(2006. 01)  
 代理人 王刚 龚敏 *A61P 25/18*(2006. 01)  
*A61P 25/24*(2006. 01)

(51) Int. Cl.  
*C07D 473/04*(2006. 01)  
*C07D 473/06*(2006. 01)  
*A61K 31/522*(2006. 01)  
*A61P 3/10*(2006. 01)  
*A61P 27/02*(2006. 01)  
*A61P 13/12*(2006. 01)  
*A61P 25/00*(2006. 01)  
*A61P 19/02*(2006. 01)  
*A61P 3/06*(2006. 01)  
*A61P 9/10*(2006. 01)  
*A61P 3/04*(2006. 01)  
*A61P 37/06*(2006. 01)  
*A61P 19/10*(2006. 01)  
*A61P 9/12*(2006. 01)  
*A61P 1/04*(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101048409 A, 2007. 10. 03, 全文.  
 郑和昕等. 利格列汀联合二甲双胍治疗 2 型  
 糖尿病疗效与安全性初步研究. 《中国现代应用  
 药学》. 2014, 第 31 卷 (第 9 期), 1129-1133.

审查员 张雄辉

权利要求书2页 说明书19页

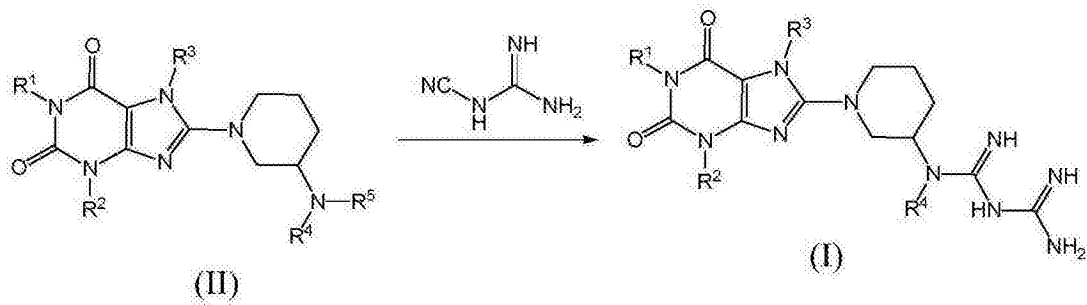
(54) 发明名称

一种作为二肽基肽酶-4 抑制剂的化合物的  
制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种作为二肽基肽酶-4 (DPP-IV)  
 抑制剂的双胍衍生物的制备方法, 所述的双胍衍  
 生物可用于治疗可因抑制 DPP-IV 活性而受益的  
 所有症状或病症, 例如 I 型和 II 型糖尿病、糖尿病  
 并发症及其它相关疾病。

1. 一种制备式 (I) 所示的化合物、其立体异构体, 或者其药学上可接受的盐的方法, 包括使式 (II) 化合物与双氰胺接触的步骤:



其中,

$R^1$ 代表  $C_{1-8}$ 烷基, 所述  $C_{1-8}$ 烷基可被  $R^{11}$ 取代, 并且  $R^{11}$ 代表  $C_{6-10}$ 芳基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、噌啉基或吡啶基;

$R^2$ 代表  $C_{1-8}$ 烷基或  $C_{6-10}$ 芳基;

$R^3$ 代表苄基、 $C_{2-8}$ 烯基、 $C_{2-8}$ 炔基或  $C_{3-8}$ 环烯基甲基, 其中苄基中的苯环可被 1 个或多个卤素或氰基取代;

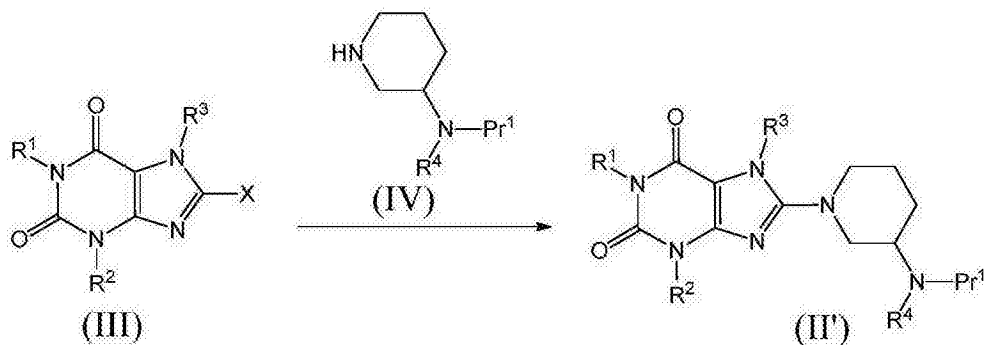
$R^4$ 代表  $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{3-8}$ 元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基或  $C_{5-10}$ 元杂芳基;

$R^5$ 代表氢或者氨基保护基; 并且

当  $R^5$ 代表氨基保护基时, 在与双氰胺接触前还包括将所述的氨基保护基脱除的步骤。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于所述的氨基保护基选自甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、2-联苯基-2-丙氧羰基、对甲苯磺酰基、三氟乙酰基、苄甲氧羰基、烯丙氧羰基、三甲基硅乙氧羰基、邻苯二甲酰基、邻或对硝基苯磺酰基、特戊酰基、苯甲酰基、三苯甲基、2,4-二甲氧基苄基、对甲氧基苄基或苄基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其特征在于还包括使式 (III) 化合物与式 (IV) 化合物接触的步骤:

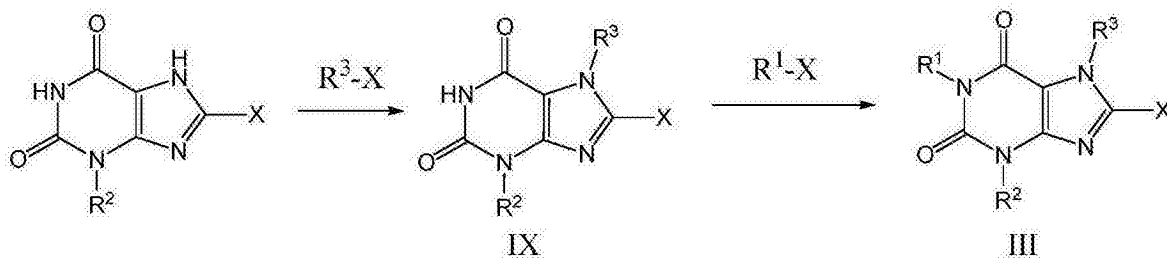


其中  $Pr^1$ 代表氨基保护基;

当需要时为了获得  $R^5$ 代表氢的式 (II) 化合物, 可选地将氨基保护基  $Pr^1$ 脱除,

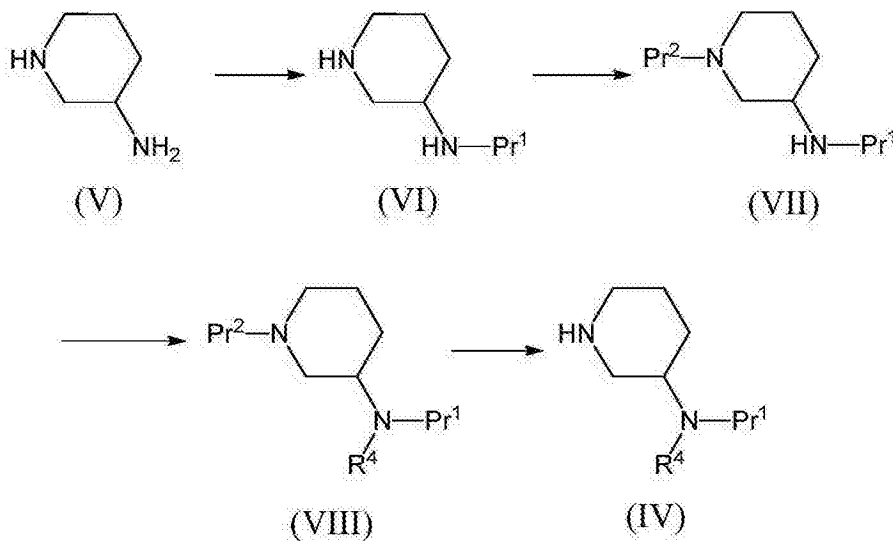
其中  $R^1-R^5$ 如权利要求 1 所定义, 且 X 代表卤素原子。

4. 根据权利要求 3 所述的方法, 其特征在于还包括制备式 (III) 化合物的步骤: 包括使 8-卤代黄嘌呤衍生物与含  $R^3$ 基团的卤代物接触, 然后使所得产物与含  $R^1$ 基团的卤代物接触:



其中 R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>如权利要求 1 所定义,且 X 代表卤素原子。

5. 根据权利要求 3 所述的方法,其特征在于还包括制备式 (IV) 化合物的步骤,其中包括使 3-氨基哌啶(式 (V) 化合物)依次经不同的氨基保护基 Pr<sup>1</sup>、Pr<sup>2</sup>保护,然后与含 R<sup>4</sup>基团的卤代物接触,再选择性脱除 Pr<sup>2</sup>氨基保护基:



其中 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>如权利要求 1 所定义,Pr<sup>1</sup>和 Pr<sup>2</sup>彼此独立的代表相同或不同的氨基保护基。

6. 根据权利要求 5 所述的方法,其特征在于 Pr<sup>1</sup>和 Pr<sup>2</sup>相同或不同,彼此独立的代表甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、2-联苯基-2-丙氧羰基、对甲苯磺酰基、三氟乙酰基、苄甲氧羰基、烯丙氧羰基、三甲基硅乙氧羰基、邻苯二甲酰基、邻或对硝基苯磺酰基、特戊酰基、苯甲酰基、三苯甲基、2,4-二甲氧基苄基、对甲氧基苄基或苄基。

## 一种作为二肽基肽酶-4 抑制剂的化合物的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种作为二肽基肽酶-4 抑制剂的化合物的制备方法,所述化合物可用于治疗可因抑制 DPP-IV 活性而受益的所有症状或病症,例如 I 型和 II 型糖尿病、糖尿病并发症等。

### 背景技术

[0002] 二肽基肽酶-4 (DPP-4) 是一种高特异性丝氨酸蛋白酶,它的天然底物是胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 和葡萄糖促胰岛素多肽 (GIP)。GLP-1 具有多种生理功能,在胰腺可增加葡萄糖依赖的胰岛素分泌、抑制高血糖素的分泌,使胰岛 D 细胞增生;在胃肠道可延缓餐后胃排空,从而延缓肠道葡萄糖吸收。GIP 具有促胰岛素分泌功能。DPP-4 能快速降解体内的 GLP-1 和 GIP,使之失活。健康人体内的 GLP-1 主要由回肠和结肠的 L 细胞分泌,在人体内的基础浓度大约为 5 ~ 10pmol/L,餐后浓度可升高 2 ~ 3 倍。其生物活性半衰期仅有大约 2 分钟。DPP-4 抑制剂通过竞争性结合 DPP-4 活化部位,降低酶的催化活性,从而抑制 GLP-1 和 GIP 的降解。

[0003] DPP-4 广泛存在于血浆、胃肠道、肾脏、淋巴结和结缔组织等体内组织中,其中肾脏最多。其家族成员包括 DPP-1、DPP-2、DPP-3、DPP-4、DPP-8、DPP-9 和成纤维细胞活化蛋白- $\alpha$  (FAP)。DPP-4 的分子量为 220kD,活性体为二聚体形式,每个亚单位包含两个结构域,控制底物的出入口位于两个结构域之间的一个大小为 30 ~ 45Å 的大型洞穴,其内的袋状结构便是 DPP-4 的活性部位,凡是结构的 N 端第二位上是脯氨酸 (Pro) 或丙氨酸 (Ala) 的多肽都是 DPP-4 发挥活性的主要底物。

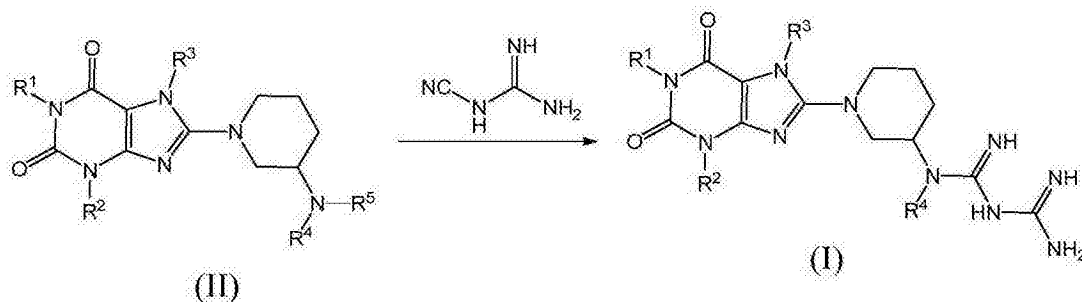
[0004] 由于体内 DPP-4 的迅速降解作用, GLP-1 在体内半衰期很短 (<2min),研究发现当 DPP-4 活性被抑制后 GLP-1 的作用时间便有效延长,从而发挥降低血糖水平作用。DPP-4 抑制剂作用机理便是基于其结构与天然底物相似,含有 Xaa-Pro 类似结构,能够竞争性结合 DPP-4 活性部位,而且亲和力远大于天然底物,因而改变了 DPP-4 的构象,降低催化活性。实验证明 DPP-4 抑制剂可在 24h 内可逆性地抑制大约 90% 的 DPP-4 酶活性。因而 DPP-4 抑制剂能够通过提高体内 GLP-1 浓度,延长其降糖作用时间,并且抑制胰高血糖素分泌,延长 GLP-1 对胰岛素分泌的刺激持续时间。因为 GLP-1 对胰岛素分泌的调节作用呈现严格的血糖浓度依赖性,只有在血糖升高时, GLP-1 才会增加胰岛素分泌,所以 DPP-4 抑制剂不会引起低血糖发生风险。DPP-4 抑制剂独特作用机理和良好的安全性特点,成为了糖尿病新药研究的热点领域。研究发现,一些 DPP-4 抑制剂和二甲双胍联合治疗糖尿病可显著改善血糖水平,并且低血糖、体重增加和其他不良事件风险较低。但仍然缺乏低血糖、体重增加和其他不良事件风险低的单一化合物。

### 发明内容

[0005] 本发明提供一种作为 DPP-IV 抑制剂的双胍衍生物的制备方法,所述的双胍衍生物可用于预防或者治疗与在 DPP-IV 抑制作用中受益的相关疾病,具有低血糖、体重增加和

其他不良事件风险低发生率。具体地,本发明提供制备如下式 (I) 所示的化合物、其立体异构体,或者其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括使式 (II) 化合物与双氰胺接触以获得式 (I):

[0006]



[0007] 其中,

[0008]  $R^1$ 代表  $C_{1-8}$ 烷基,所述  $C_{1-8}$ 烷基可被  $R^{11}$ 或  $R^{12}-CO-$ 取代,并且  $R^{11}$ 代表  $C_{6-10}$ 芳基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、噌啉基或吡啶基, $R^{12}$ 代表二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基或  $C_{6-10}$ 芳基;

[0009]  $R^2$ 代表  $C_{1-8}$ 烷基或  $C_{6-10}$ 芳基;

[0010]  $R^3$ 代表苄基、 $C_{2-8}$ 烯基、 $C_{2-8}$ 炔基或  $C_{3-8}$ 环烯基甲基,其中苄基中的苯环可被1个或多个卤素或氰基取代;

[0011]  $R^4$ 代表  $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{3-8}$ 元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基或  $C_{5-10}$ 元杂芳基;

[0012]  $R^5$ 代表氢或者氨基保护基。

[0013] 其中,所述的氨基保护基是本领域公知的,包括但不限于甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、2-联苯基-2-丙氧羰基(BPoc)、对甲苯磺酰基(Tosyl)、三氟乙酰基、苄氧羰基(Fmoc)、烯丙氧羰基(Alloc)、三甲基硅乙氧羰基(Teoc)、邻苯二甲酰基(Phth)、对甲苯磺酰基(Tos)、三氟乙酰基(Tfa)、邻或对硝基苯磺酰基(Ns)、特戊酰基、苯甲酰基、三苯甲基(Trt)、2,4-二甲氧基苄基(Dmb)、对甲氧基苄基(PMB)、苄基等。

[0014] 当式(II)中  $R^5$ 代表氨基保护基时,在与双氰胺接触前需要事先将所述的氨基保护基脱除。

[0015] 在一个优选实施方案中, $R^1$ 代表二甲氨基羰基甲基、吡咯烷-1-基羰基甲基、苄基羰基甲基、苄基、喹啉基甲基、异喹啉基甲基、喹唑啉基甲基或噌啉基甲基。

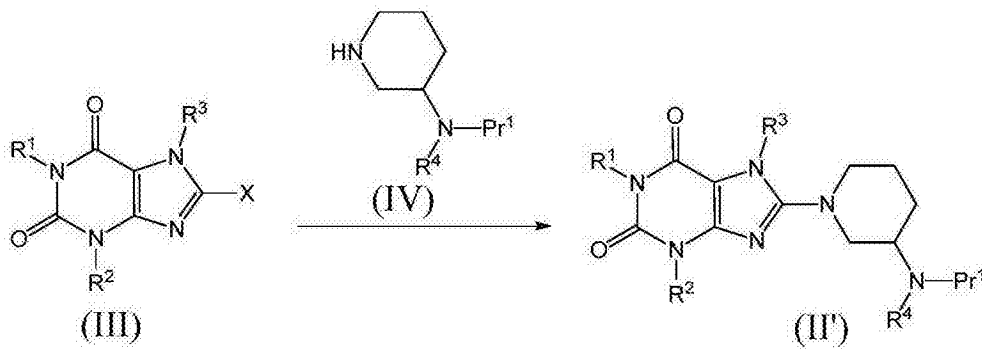
[0016] 在另一个优选实施方案中, $R^2$ 代表甲基、异丙基或苯基。

[0017] 在另一个优选实施方案中, $R^3$ 代表2-甲基-2-丙烯-1-基、2-丁烯-1-基、2,3-二甲基-2-丁烯-1-基、2-丁炔-1-基、1-环戊烯-1-基甲基、1-环己烯-1-基甲基、苄基、2-氰基苄基、2,6-二氰基苄基。

[0018] 在另一个优选实施方案中, $R^4$ 代表正丁基、环己基、苄基、哌啶基或吡啶基。

[0019] 在一个实施方案中,包括使式(III)化合物与式(IV)化合物接触的步骤,以获得  $R^5$ 代表氨基保护基的式(II)化合物:

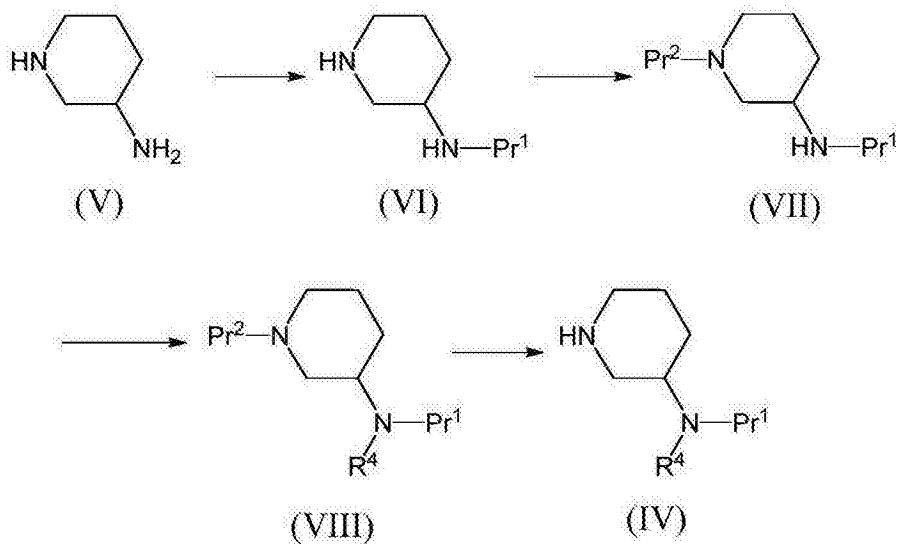
[0020]



[0021] 其中当需要时为了获得  $R^5$  代表氢的式 (II) 化合物, 可选地将氨基保护基  $Pr^1$  脱除。

[0022] 其中式 (IV) 化合物可由 3-氨基哌啶 (式 (V) 化合物) 依次经不同的氨基保护基  $Pr^1$ 、 $Pr^2$  保护, 然后引入  $R^4$  基团, 再选择性脱除  $Pr^2$  保护基而制得:

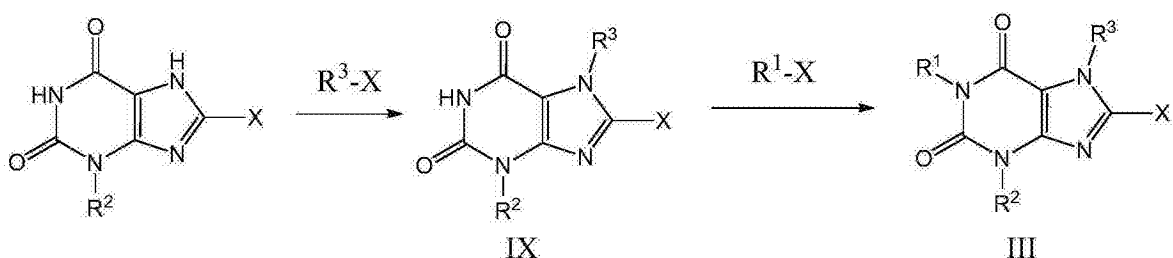
[0023]



[0024] 其中  $Pr^1$  和  $Pr^2$  代表氨基保护基。本文所述的氨基保护基是本领域公知的那些, 包括但不限于甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、2-联苯基-2-丙氧羰基 (BPOC)、对甲苯磺酰基 (Tosyl)、三氟乙酰基、苄甲氧羰基 (Fmoc)、烯丙氧羰基 (Alloc)、三甲基硅乙氧羰基 (Teoc)、邻苯二甲酰基 (Pht)、对甲苯磺酰基 (Tos)、三氟乙酰基 (Tfa)、邻或对硝基苯磺酰基 (Ns)、特戊酰基、苯甲酰基、三苯甲基 (Trt)、2,4-二甲氧基苄基 (Dmb)、对甲氧基苄基 (PMB)、苄基等。

[0025] 式 (III) 化合物可由 8-卤代黄嘌呤衍生物依次被含  $R^1$  基团的卤代物和  $R^3$  基团的卤代物取代而制得:

[0026]



[0027] 式中各 X 相同或不同,且代表卤素原子。

[0028] 本发明化合物的盐包括所有的酸加成盐和所有与碱形成的盐。特别地,该盐包括水不溶性盐以及水溶性盐。适于本发明的酸加成盐的无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸等。适于本发明的酸加成盐的有机酸包括,例如且不限于,柠檬酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、酒石酸、甲磺酸等。优选地,本发明的化合物的盐可以是用于式 (II) 化合物或其立体异构体的游离化合物或它们的盐的分离或纯化的盐。因此,与无机酸或有机酸形成的盐可包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲基磺酸盐、扁桃酸盐等。

[0029] 除非特别地指出具体的异构体形式,式 (II) 化合物的所有异构体形式均预期在本发明内,包括所有区域异构体形式和立体异构体形式,例如所有手性形式、对映异构体形式、非对映异构体形式、外消旋形式、互变异构体形式和所有几何异构体形式。很显然,优选药理学上最有效且最无副作用的异构体。

[0030] 应当理解本发明的化合物含有至少一个、两个或多个经不对称取代的碳原子,且可作为纯非对映异构体或非对映异构体混合物以光学活性形式或外消旋形式被分离。

[0031] 本发明涵盖所有可能的立体异构体,尤其是本文提及的非对映异构体和对映异构体,例如以基本上纯形式,以富集形式和 / 或以任何混合比例的形式,包括外消旋形式,以及其盐。

[0032] 一般来说,基本上纯的立体异构体可根据本领域技术人员熟知的合成原理获得,例如通过相应混合物的分离,通过使用立体化学上纯的起始物料和 / 或通过立体选择性合成获得。本领域已知如何制备光学活性形式,如通过外消旋形式的拆分或通过例如从光学活性起始物料合成和 / 或通过使用手性试剂来制备。

[0033] 本发明的对映异构体纯的化合物可通过不对称合成例如通过制备和分离适当的非对映异构体的化合物 / 中间体,和 / 或通过使用手性反应组分 (例如手性试剂、手性催化剂、手性配体、手性合成子、手性砌块等) 制备,其中所述非对映异构体的化合物 / 中间体可通过已知的例如手性色谱分离或从适宜溶剂中分级结晶而分离得到。

[0034] 此外,本领域的技术人员知晓如何从相应的外消旋混合物制备对映异构体纯的化合物,例如通过在手性分离柱上色谱分离相应的外消旋化合物;或通过使用适当的拆分试剂拆分外消旋化合物;例如通过外消旋化合物与光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,随后拆分该盐并从该盐中释放所需的化合物;或通过使用手性助剂衍生该相应的外消旋化合物,随后分离非对映异构体并除去该手性辅助基团;通过外消旋物的动力学拆分 (例如通过酶法拆分);通过在适宜条件下从镜像晶体的聚集物对映选择性结晶;或通过在手性助剂存在下从适宜溶剂中分级结晶制备。

[0035] 所得到的式 (II) 的化合物可分离成其对映异构体和 / 或非对映异构体。例如,顺式 / 反式混合物可分离成它们的顺式或反式异构体,且具有至少一个光学活性碳原子的化合物可拆分成它们的对映异构体。

[0036] 对映异构体优选通过以下方法分离:手性相上的柱分离,或从光学活性溶剂中重结晶,或与光学活性物质尤其是酸和其活化的衍生物或醇反应形成盐或衍生物如酯或酰胺,并分离由此得到的盐或衍生物的非对映异构体混合物,例如基于它们溶解性的差异;同时通过适宜试剂的作用,游离对映体可从纯非对映异构体盐或衍生物中释放。常用的光学

活性酸为例如 D 和 L 型酒石酸或二苯甲酰酒石酸、二 - 邻甲苯基酒石酸、苹果酸、扁桃酸、樟脑磺酸、谷氨酸、天冬氨酸或奎尼酸。光学活性醇可为, 例如, (+) 或 (-) 薄荷醇和酰胺中的光学活性酰基, 例如, 可为 (+) 或 (-) 薄荷基氧基羰基。

[0037] 本领域的技术人员应当理解有机化合物或它们的盐可与溶剂分子一同分离或可与它们接触的溶剂、它们反应所在的溶剂、它们从中分离的溶剂 (例如, 沉淀、结晶、冻干等) 等形成络合物。根据本领域技术人员的认识, 例如当以固体形式获得或分离时, 本发明的一些化合物可含有可变量或固定量的溶剂 (包括水性和 / 或非水性溶剂)。因此, 本发明的化合物的溶剂合物 (包括水合物、有机溶剂合物和混合的水合物 / 有机溶剂合物) 包括在本发明的范围内。本发明化合物的溶剂合物可包括化学计量的溶剂合物或非化学计量的溶剂合物、紧密结合的溶剂合物或弱结合的溶剂合物, 以及同种溶剂合物或异种溶剂合物。优选地, 所用的溶剂为药学可接受的溶剂, 例如水和 / 或低分子量脂肪醇如乙醇等。在一项实施方案中, 本发明化合物的溶剂合物可包括, 例如, 水合物或醇合物, 或混合的水合物 / 醇合物。本发明包括未溶剂化形式和所有的溶剂化形式。同样地, 本发明包括任何溶剂合物、非溶剂合物、水合物、无水物、吸湿性和 / 或非吸湿性的形式。

[0038] 由于本发明的式 (I) 化合物、其立体异构体及其盐具有抑制 DPP-IV 活性和调节血糖水平的能力, 其适于治疗可因抑制 DPP-IV 活性而受益的所有症状或病症。因此, 预期根据本发明的化合物将适于预防或治疗的疾病或症状, 如 I 型与 II 型糖尿病、糖尿病并发症 (譬如视网膜病、肾病或神经病)、新陈代谢酸中毒或酮症、反应性低血糖、胰岛素抗药性、代谢综合症、不同来源的脂肪代谢障碍、关节炎、动脉粥样硬化及相关疾病、肥胖、同种移植植物移植及降血钙素所引起的骨质疏松症。此外, 这些物质也适于预防  $\beta$ - 细胞变性, 譬如胰  $\beta$ - 细胞的细胞凋零或坏死。该物质也适于改善或恢复胰细胞的功能, 以及增加胰  $\beta$ - 细胞的数目与大小。此外, 且基于因胰高血糖素肽如 GLP-1 与 GLP-2 的作用及其与 DPP-IV 抑制的连结, 同样地, 根据本发明的化合物适用于达到另外的镇静或焦虑舒解作用, 且亦有利地影响手术或激素应力回应后的降解代谢状态, 或降低心肌梗塞后的死亡率或发病率。它也适合于治疗与上文所提及的作用有关, 且通过 GLP-1 或 GLP-2 所引入的全部症状。根据本发明的化合物亦可作为利尿剂或抗高血压剂使用, 且适用于预防与治疗急性肾衰竭。此外, 根据本发明的化合物可用于治疗呼吸道炎症性疾病。同样它也适于预防与治疗慢性炎症肠疾病, 如刺激性肠综合症 (IBS)、克隆氏病或溃疡性结肠炎以及胰腺炎。同样地, 其可用于胃肠道的所有伤害种类或损害, 如结肠炎与肠炎。亦预期 DPP-IV 抑制剂且因此根据本发明的化合物, 也可在人类或哺乳动物中用于治疗不孕症或改善生育能力, 特别是当不孕症是与胰岛素抗药性或多囊卵巢综合症有关时。另一方面, 这些物质是适用于影响精子的能动性, 且因此可作为男性避孕药使用。另外该物质也适合治疗与矮小有关的生长激素缺乏, 且也有利地使用于其中可使用生长激素的任何症状。根据本发明的化合物, 基于其对 DPP-IV 的抑制作用, 亦适合治疗各种自身免疫疾病, 譬如风湿性关节炎、多发性硬化、甲状腺症及巴塞杜氏病等。其亦可用于治疗病毒疾病, 以及例如在 HIV 感染中, 刺激血液制造, 在良性前列腺增生、牙龈炎中, 以及治疗神经元缺陷, 与神经变性疾病, 譬如阿尔茨海默氏疾病。所述化合物亦可用于治疗肿瘤, 特别是改变肿瘤侵入以及转移; 这里的实例为其在治疗 T- 细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞淋巴瘤白血病、以细胞基的甲状腺癌、基底细胞癌或乳腺癌中的用途。其他适应症为中风、各种起源的心肌缺血、帕金森氏病及偏头痛。此外, 其他适应症包



括毛囊炎与表皮角化过度、增加的角质细胞增生、牛皮癣、脑脊髓炎、肾小球肾炎、脂肪代谢障碍以及所有不同成因的身心学、抑郁及神经性精神病学疾病。

[0039] 本发明的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐可用作药物, 例如以用于肠内、胃肠外或局部给药的药物组合物的形式。它们可以本领域可用的任何普遍接受的给药方式给药, 例如口服给药, 例如以片剂、包衣片剂、糖衣片剂、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬液的形式, 经直肠给药, 例如以栓剂的形式, 经胃肠外 (包括经静脉) 给药, 例如以注射溶液或输注溶液的形式, 或局部给药, 例如以软膏剂、乳膏剂或油的形式。在可能的给药方式中, 优选口服和静脉递送。

[0040] 本发明的药物组合物通常可含有总量为从约 0.05 至 80 重量%或从约 0.1 至 50 重量%的至少一种本发明的式 (I) 化合物, 任选地和药学上可接受的载体和 / 或赋形剂。

[0041] 除一种或多种赋形剂外, 包含于本发明的剂型或药物组合物中的本发明式 (I) 化合物或其互变异构体或盐的量, 可以为至少 0.1% 至 0.5%, 或至少 0.5% 至 1.5%, 或至少 1% 至 3%。

[0042] 本领域的技术人员基于他 / 她的专业知识熟悉药学可接受的赋形剂, 如稀释剂、载体、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂、载体、助剂、佐剂和 / 或, 其它已知适于制备药物组合物的添加剂。

[0043] 作为药学可接受的赋形剂, 通常已知适于药物组合物的任何赋形剂在考虑之中。其实例包括但不限于, 稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、溶剂、分散剂、乳化剂、增溶剂、凝胶形成剂、软膏剂基质、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、载体、增稠剂、络合剂、缓冲剂、pH 调节剂 (例如, 以得到中性、碱性或酸性制剂)、渗透促进剂、聚合物、包衣剂、推进剂、张力调节剂、表面活性剂、着色剂、调味剂、甜味剂和染料。

[0044] 通常, 适宜的载体材料不仅为无机载体材料, 还为有机载体材料。因此, 例如乳糖、淀粉 (如玉米淀粉) 或其衍生物、滑石、二氧化硅、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸或其盐可用作片剂、包衣片剂、糖衣片剂和硬明胶胶囊的载体材料。用于软明胶胶囊的适宜的载体材料为, 例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇。用于溶液和糖浆剂生产的适宜的载体材料为, 例如水、多元醇、蔗糖、转化糖等。用于注射或输注溶液的适宜的载体材料为, 例如水、醇、多元醇、甘油和植物油。用于栓剂的适宜的载体材料为, 例如中性油或硬化油、蜡、脂肪以及半液体或液体多元醇或聚乙二醇。用于局部制剂的适宜的载体材料为甘油酯、半合成和合成的甘油酯、氢化油、液体蜡、液体石蜡、液体脂肪醇、甾醇、聚乙二醇和纤维素衍生物。

[0045] 使用适合所需药物组合物、配方或制剂以及所需给药方式的类型的赋形剂、载体和 / 或稀释剂。

[0046] 本发明的药物组合物可通过将一种或多种式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐与适宜的赋形剂例如已知的惰性稀释剂、载体、崩解剂、佐剂、表面活性剂、粘合剂和 / 或润滑剂混合而得到。所述片剂还可由数层构成。本发明的组合物还可含有其它活性物质。

[0047] 因此, 本发明的组合物可通过本身已知的和本领域技术人员熟悉的方法制备, 例如通过将所述的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐任选地和一种或多种常规的固体或液体载体和 / 或稀释剂, 掺入至常规制剂例如普通片剂或包衣片剂、胶囊、粉末剂、混悬剂或栓剂中制备。所述载体的实例包括但不限于玉米淀粉、乳糖、葡萄糖、微晶纤维素、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、酒石酸、水、水 / 乙醇、水 / 甘油、水 / 山梨醇、水 / 聚乙二醇、

聚乙二醇、鲸蜡硬脂醇、羧甲基纤维素或脂肪物质如硬脂或其适宜的混合物。

[0048] 本发明化合物的适宜的稀释剂的实例可包括纤维素粉、磷酸氢钙、赤藓糖醇、低取代的羟基丙基纤维素、甘露糖醇、预胶化淀粉或木糖醇。

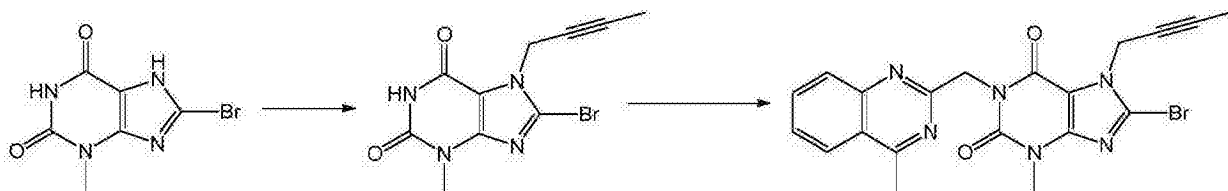
[0049] 取决于所给予的化合物、所治疗或预防的疾病的性质和严重性、患者的年龄和个体状况和给药方式和频率,本发明化合物的剂量可在宽范围内变化,并且当然符合各具体病例中个体的需求。通常,本发明化合物的量考虑 DPP-IV 抑制剂常用的数量级。当以静脉途径给药时,本发明化合物通常所需的剂量可为 0.001mg 至 10mg,或 0.01mg 至 10mg,或 0.1mg 至 10mg,如 0.25mg 至 5mg,而当以口服途径给药时,可为 0.005mg 至 100mg,或 0.05mg 至 100mg,或 0.5mg 至 100mg,如 2.5mg 至 50mg 或 0.5mg 至 10mg,优选 2.5mg 至 10mg 或 1mg 至 5mg,各种情况中一天 1 至 4 次给药。取决于所述剂量,以若干剂量单位给予日剂量可能是便利的。

## 具体实施例

### [0050] 式 (III) 化合物的制备

[0051] 1. 8-溴-7-(2-丁炔-1-基)-3-甲基-1-((4-甲基喹啉-2-基)甲基)-3,7-黄嘌呤(化合物 III-1)的制备

[0052]



### [0053] (1) 3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-3,7-黄嘌呤的制备

[0054] 将 3-甲基-8-溴-黄嘌呤与 N-乙基二异丙基胺 (DIPEA) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液混合,加入 1-溴-2-丁炔,并于室温下搅拌过夜。为进行处理,将反应混合物倒入水中。将所析出的沉淀物抽滤,以水洗涤,并干燥,得 3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-黄嘌呤(分子式:  $C_{10}H_9BrN_4O_2$ )。

[0055] 质谱 (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 298 [M+H]^+$

[0056] 元素分析: C, 40.43; H, 3.05; Br, 26.89; N, 18.86; O, 10.77

### [0057] (2) 8-溴-7-(2-丁炔-1-基)-3-甲基-1-((4-甲基喹啉-2-基)甲基)-3,7-黄嘌呤的制备

[0058] 将 2-(2-溴乙基)-4-甲基喹啉添加至 3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-氯-黄嘌呤与碳酸钾的 N,N-二甲基甲酰胺混合溶液中。将反应混合物于室温下搅拌 8 小时。水溶液处理后,使粗产物经过硅胶柱层析纯化,以二氯甲烷/甲醇洗脱,得 8-溴-7-(2-丁炔-1-基)-3-甲基-1-((4-甲基喹啉-2-基)甲基)-3,7-黄嘌呤(分子式:  $C_{20}H_{17}BrN_6O_2$ )。

[0059] 质谱 (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 454 [M+H]^+$

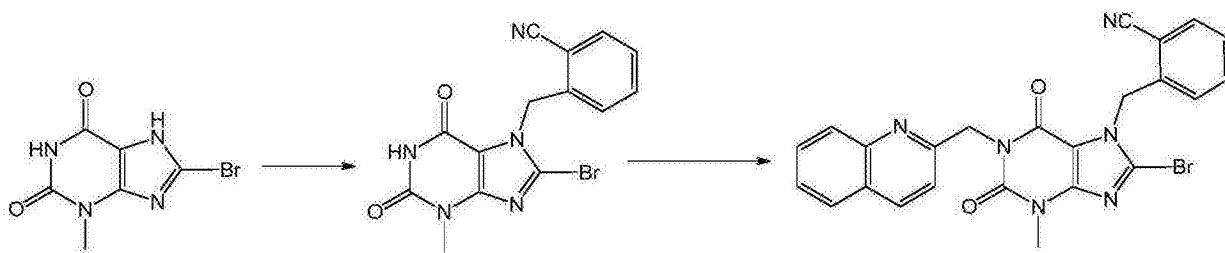
[0060] 元素分析: C, 52.99; H, 3.78; Br, 17.63; N, 18.54; O, 7.06

[0061] <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 8.12 (1H), 7.84 (1H), 7.82 (1H), 7.58 (1H), 4.42 (4H), 3.41 (3H), 2.94 (3H), 1.80 (3H)。

[0062] 2. 8-溴-7-(2-氰基苄基)-3-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)-3,7-黄嘌呤(化合物

III-2) 的制备

[0063]



[0064] (1) 8-溴-7-(2-氰基苄基)-1,3-二甲基-3,7-黄嘌呤的制备

[0065] 将 3-甲基-8-溴-黄嘌呤与 N-乙基二异丙基胺 (DIPEA) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液混合, 加入 2-氰基苄基溴, 并于室温下搅拌过夜。为进行处理, 将反应混合物倒入水中。将所析出的沉淀物抽滤, 以水洗涤, 并干燥, 得 3-甲基-7-(2-氰基苄基)-8-溴-黄嘌呤 (分子式:  $C_{14}H_{10}BrN_5O_2$ )。

[0066] 质谱 (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 36 [M+H]^+$ ;

[0067] 元素分析: C, 46.69 ; H, 2.80 ; Br, 22.19 ; N, 19.44 ; O, 8.88。

[0068] (2) 8-溴-7-(2-氰基苄基)-3-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)-3,7-黄嘌呤的制备

[0069] 将 2-(2-溴乙基)-喹啉添加至 3-甲基-7-(2-氰基苄基)-8-溴-黄嘌呤与碳酸钾的 N,N-二甲基甲酰胺混合溶液中。将反应混合物于室温下搅拌 8 小时。水溶液处理后, 使粗产物经过硅胶柱层析纯化, 以二氯甲烷/甲醇洗脱, 得 1-(喹啉-2-基甲基)-3-甲基-7-(2-氰基苄基)-8-溴-3,7-黄嘌呤 (分子式:  $C_{24}H_{17}BrN_6O_2$ )。

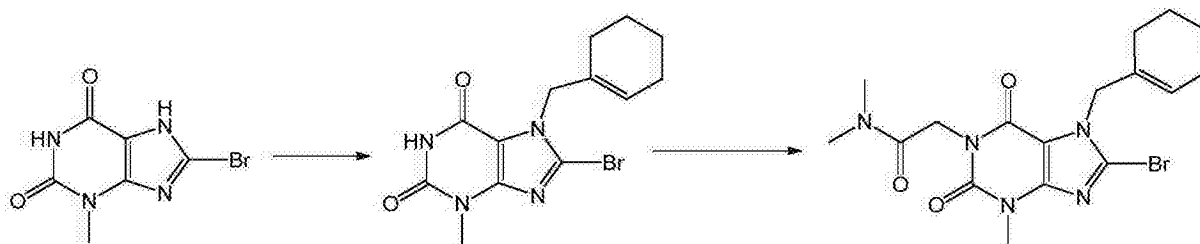
[0070] 质谱 (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 502 [M+H]^+$ ;

[0071] 元素分析: C, 57.50 ; H, 3.42 ; Br, 15.94 ; N, 16.76 ; O, 6.38。

[0072] <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : 8.07 (1H), 8.01 (1H), 7.79 (1H), 7.64 (1H), 7.48-7.55 (4H), 7.32 (2H), 5.47 (2H), 4.76 (2H), 3.40 (3H)

[0073] 3-8-溴-7-(1-环己烯基甲基)-3-甲基-1-(二甲氨基羰基甲基)-3,7-黄嘌呤 (化合物 III-3) 的制备

[0074]



[0075] (1) 3-甲基-7-(1-环己烯基甲基)-8-溴-黄嘌呤的制备

[0076] 将 3-甲基-8-溴-黄嘌呤与 N-乙基二异丙基胺 (DIPEA) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液混合, 加入 1-环己烯基甲基溴, 并于室温下搅拌过夜。为进行处理, 将反应混合物倒入水中。将所析出的沉淀物抽滤, 以水洗涤, 并干燥, 得 3-甲基-7-(1-环己烯基甲基)-8-溴-黄嘌呤 (分子式:  $C_{13}H_{15}BrN_4O_2$ )。

[0077] 质谱 (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 340 [M+H]^+$ ;

[0078] 元素分析: C, 46.03 ; H, 4.46 ; Br, 23.56 ; N, 16.52 ; O, 9.43。

[0079] (2)-8-溴-7-(1-环己烯基甲基)-3-甲基-1-(二甲氨基羰基甲基)-3,7-黄嘌呤的制备

[0080] 将N,N-二甲基-2-溴代乙酰胺添加至3-甲基-7-(1-环己烯基甲基)-8-氯-黄嘌呤与碳酸钾的N,N-二甲基甲酰胺混合溶液中。将反应混合物于室温下搅拌8小时。水溶液处理后,使粗产物经过硅胶柱层析纯化,以二氯甲烷/甲醇洗脱,得1-(二甲氨基羰基甲基)-3-甲基-7-(1-环己烯基甲基)-8-溴-3,7-黄嘌呤(分子式: $C_{17}H_{22}BrN_5O_3$ )。

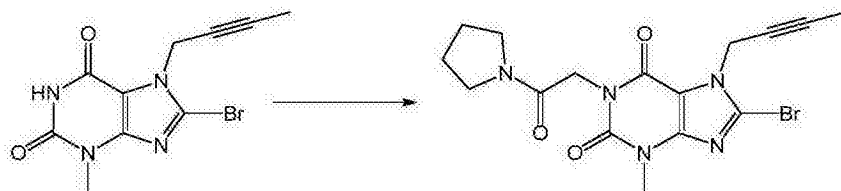
[0081] 质谱( $ESI^+$ ): $m/z = 425[M+H]^+$ ;

[0082] 元素分析:C, 48.12 ;H, 5.23 ;Br, 18.83 ;N, 16.51 ;O, 11.31。

[0083]  $^1H-NMR(d_6-DMSO)$ : 5.40(1H), 4.41(2H), 4.29(2H), 3.42(3H), 2.99(6H), 1.95-1.99(4H), 1.75(2H), 1.61(2H)。

[0084] 4.1-(吡咯烷-1-基羰基甲基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-3,7-黄嘌呤(化合物 III-4)的制备

[0085]



[0086] 将1-(2-溴代乙酰基)吡咯烷添加至3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-氯-黄嘌呤与碳酸钾的N,N-二甲基甲酰胺混合溶液中。将反应混合物于室温下搅拌6小时。水溶液处理后,使粗产物经过硅胶柱层析纯化,以二氯甲烷/甲醇洗脱,得1-(吡咯烷-1-基羰基甲基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-3,7-黄嘌呤(分子式: $C_{16}H_{18}BrN_5O_3$ )。

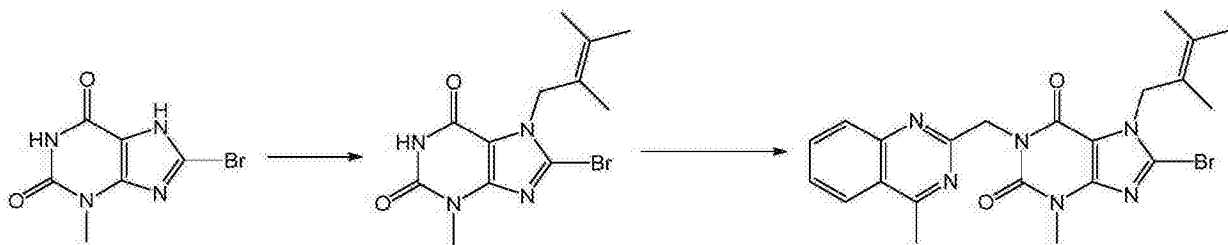
[0087] 质谱( $ESI^+$ ): $m/z = 409[M+H]^+$ ;

[0088] 元素分析:C, 47.07 ;H, 4.44 ;Br, 19.57 ;N, 17.15 ;O, 11.76。

[0089]  $^1H-NMR(d_6-DMSO)$ : 4.42(2H), 4.29(2H), 3.42(3H), 3.10(4H), 1.84(4H), 1.80(3H)。

[0090] 5.8-溴-7-(2-丁炔-1-基)-3-甲基-1-((4-甲基喹唑啉-2-基)甲基)-3,7-黄嘌呤(化合物 III-5)的制备

[0091]



[0092] (1)3-甲基-7-(2,3-甲基-2-丁烯-1-基)-8-溴-3,7-黄嘌呤的制备

[0093] 将3-甲基-8-溴-黄嘌呤与N-乙基二异丙基胺(DIPEA)的N,N-二甲基甲酰胺溶液混合,加入1-溴-2,3-甲基-2-丁烯,并于室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中,过滤析出的沉淀物,以水洗涤,并干燥,得3-甲基-7-(2,3-甲基-2-丁烯-1-基)-8-溴-黄嘌呤(分子式: $C_{12}H_{15}BrN_4O_2$ )。

[0094] 质谱 (ESI<sup>+</sup>) :m/z = 328 [M+H]<sup>+</sup>;

[0095] 元素分析 :C, 44.05 ;H, 4.62 ;Br, 24.42 ;N, 17.12 ;O, 9.78。

[0096] (2)-8-溴-7-(2,3-甲基-2-丁烯-1-基)-3-甲基-1-((4-甲基喹啉-2-基)甲基)-3,7-黄嘌呤的制备

[0097] 将 2-(2-溴乙基)-4-甲基喹啉添加至 3-甲基-7-(2,3-甲基-2-丁烯-1-基)-8-氯-黄嘌呤与碳酸钾的 N,N-二甲基甲酰胺混合溶液中。将反应混合物于室温下搅拌 8 小时。水溶液处理后,使粗产物经过硅胶柱层析纯化,以二氯甲烷/甲醇洗脱,得 8-溴-7-(2,3-甲基-2-丁烯-1-基)-3-甲基-1-((4-甲基喹啉-2-基)甲基)-3,7-黄嘌呤(分子式:C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>)。

[0098] 质谱 (ESI<sup>+</sup>) :m/z = 484 [M+H]<sup>+</sup>;

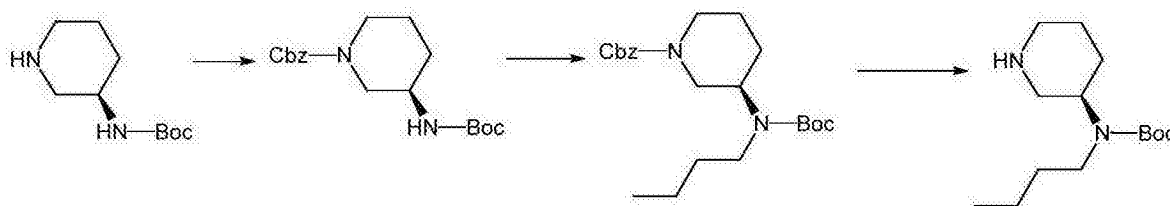
[0099] 元素分析 :C, 54.67 ;H, 4.80 ;Br, 16.53 ;N, 17.39 ;O, 6.62。

[0100] <sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO) :8.14 (1H), 7.85 (1H), 7.82 (1H), 7.57 (1H), 4.43 (2H), 4.39 (2H), 3.42 (3H), 2.95 (3H), 1.78 (9H)。

[0101] 式 (IV) 化合物的制备

[0102] 1. N-正丁基-N-((R)-哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 IV-1)的制备

[0103]



[0104] (1) (R)-3-(叔丁氧羰基氨基)哌啶-1-羧酸苄酯的制备

[0105] 在 0-5°C 下先后用三乙胺和氯甲酸苄酯处理 (R)-3-(叔丁氧羰基氨基)哌啶的 THF 溶液,并在该温度下搅拌 24 小时。然后将反应混合物真空蒸发至大约 1/4 体积,并在乙酸乙酯和 1M 盐酸溶液之间分配。分出有机相,按顺序用另外部分的 1M 盐酸溶液、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水溶液洗涤。然后将有机相部分用无水硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发得到 (R)-3-(叔丁氧羰基氨基)哌啶-1-羧酸苄酯(分子式:C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)。

[0106] 质谱 (ESI<sup>+</sup>) :m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>;

[0107] 元素分析 :C, 64.65 ;H, 7.84 ;N, 8.38 ;O, 19.14。

[0108] (2) (R)-3-(叔丁氧羰基(正丁基)氨基)哌啶-1-羧酸苄酯的制备

[0109] 将 (R)-3-(叔丁氧羰基氨基)哌啶-1-羧酸苄酯在 0-5°C 下溶于 DMF,并用氢化钠的 60% 悬浮液处理。将反应混合物升温至室温 10min,然后再次冷却,并加入溴丁烷。2 小时后,升温至室温,加入额外量的溴丁烷,并将反应混合物搅拌 16 小时。然后将反应混合物真空蒸发至 ~1/4 体积,并在乙酸乙酯和水之间分配。然后将有机相部分用盐水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发得到残余物,将其用乙酸乙酯/己烷进行硅胶层析以获得 N-正丁基化产物(分子式:C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)。

[0110] 质谱 (ESI<sup>+</sup>) :m/z = 391 [M+H]<sup>+</sup>;

[0111] 元素分析 :C, 67.66 ;H, 8.78 ;N, 7.17 ;O, 16.39。

[0112] (3) N-正丁基-N-((R)-哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0113] 将 N-正丁基化产物溶于乙醇中,用 10% 钯碳处理,并在 60-70psi 氢气下氢化 6 小

时。然后将粗反应混合物用硅藻土过滤,真空蒸发,并再次溶于乙醇,将其通过尼龙注射器式过滤器过滤以除去残留催化剂。将混合物蒸发以获得标题化合物(分子式: $C_{14}H_{28}N_2O_2$ )。

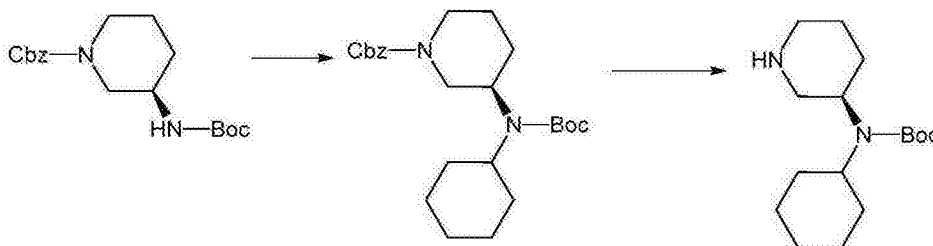
[0114] 质谱 (ESI<sup>+</sup>): $m/z = 257[M+H]^+$ ;

[0115] 元素分析 :C, 65.59 ;H, 11.01 ;N, 10.93 ;O, 12.48。

[0116] <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) :3.61(1H), 3.09(1H), 2.95(2H), 2.85(1H), 2.75(2H), 2.0(1H), 1.86(1H), 1.61(1H), 1.51(3H), 1.45(1H), 1.42(9H), 1.30(2H), 0.89(3H)。

[0117] 2. (R)-N-环己基-N-(哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 IV-2)的制备

[0118]



[0119] 将(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)哌啶-1-羧酸苄酯溶于DMF中,并用氢氧化钠的60%悬浮液处理。将反应混合物升温至室温15分钟,然后再次冷却,并加入溴代环己烷。2小时后,升温至室温,加入额外量的溴代环己烷,并将反应混合物搅拌16小时。然后将反应混合物真空蒸发至~1/4体积,并在乙酸乙酯和水之间分配。然后将有机相部分用盐水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发得到残余物,将其用乙酸乙酯/己烷进行硅胶层析以获得N-环己烷基化的中间体。将N-环己烷基化的中间体溶于乙醇中,用10%钯碳处理,并在60-70psi氢气下氢化6小时。然后将粗反应混合物用硅藻土过滤,真空蒸发,并再次溶于乙醇,过滤以除去残留催化剂。将混合物蒸发以获得标题化合物(分子式: $C_{16}H_{30}N_2O_2$ )。

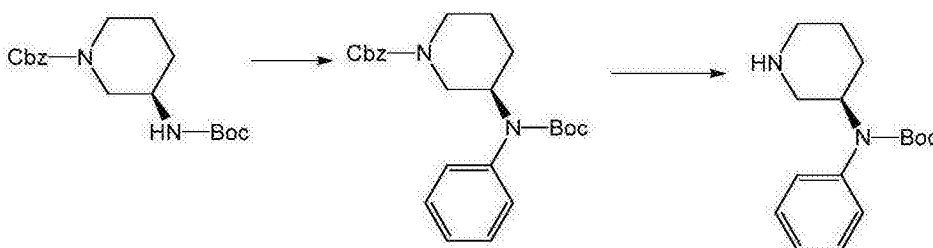
[0120] 质谱 (ESI<sup>+</sup>): $m/z = 283[M+H]^+$ ;

[0121] 元素分析 :C, 68.04 ;H, 10.71 ;N, 9.92 ;O, 11.33。

[0122] <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) :3.61(1H), 3.55(1H), 3.09(1H), 2.85(1H), 2.74(2H), 2.0(1H), 1.86(1H), 1.72(2H), 1.61(1H), 1.51(2H), 1.48(2H), 1.45(2H), 1.43(9H), 1.16(4H)。

[0123] 3. (R)-N-苯基-N-(哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 IV-3)的制备

[0124]



[0125] 将(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)哌啶-1-羧酸苄酯在0-5℃下溶于DMF,用氢氧化钠的60%悬浮液处理。将反应混合物升温至室温30分钟,然后再次冷却,并加入三氟甲磺酸苯酯。3小时后,升温至室温,加入额外量的三氟甲磺酸苯酯,并将反应混合物搅拌18小时。然后将反应混合物真空蒸发至~1/4体积,并在乙酸乙酯和水之间分配。然后将有机相部分用盐水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发得到残余物,将其用乙酸乙酯/己烷进行硅胶层析以获得N-苯基化的中间体。将N-苯基化的中间体溶于乙醇中,用10%

钯碳处理,并在 60-70psi 氢气下氢化 6 小时。然后将粗反应混合物用硅藻土过滤,真空蒸发,并再次溶于乙醇,过滤以除去残留催化剂。将混合物蒸发以获得标题化合物(分子式: $C_{16}H_{24}N_2O_2$ )。

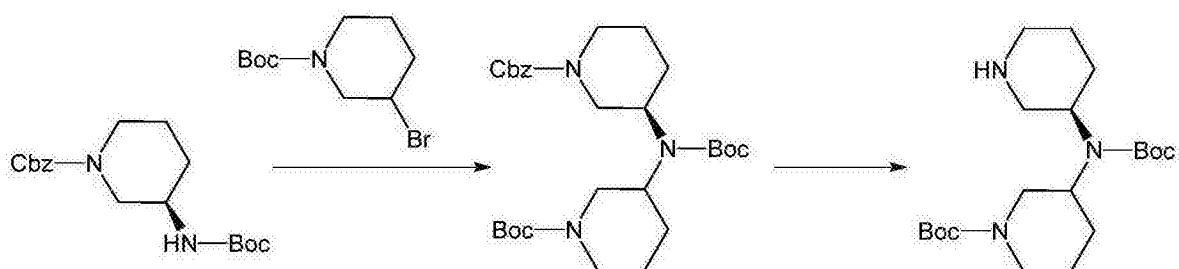
[0126] 质谱 (ESI<sup>+</sup>): $m/z = 277 [M+H]^+$ ;

[0127] 元素分析 :C, 69.53 ;H, 8.75 ;N, 10.14 ;O, 11.58。

[0128] <sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO) :7.72 (2H), 7.32 (2H), 6.99 (1H), 3.60 (1H), 3.28 (1H), 3.03 (1H), 2.75 (2H), 2.03 (1H), 2.01 (1H), 1.77 (1H), 1.46-1.50 (2H), 1.42 (9H)。

[0129] 4.3-(叔丁氧羰基((3R)-哌啶-3-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物 IV-4)的制备

[0130]



[0131] 将 (R)-3-(叔丁氧羰基氨基)哌啶-1-羧酸苄酯在 0-5°C 下溶于 DMF,用氢氧化钠的 60% 悬浮液处理。将反应混合物升温至室温 10min,然后再次冷却,并加入 3-溴哌啶-1-羧酸叔丁酯。2 小时后,升温至室温,加入额外量的 3-溴哌啶-1-羧酸叔丁酯,并将反应混合物搅拌 16 小时。然后将反应混合物真空蒸发至 ~ 1/4 体积,并在乙酸乙酯和水之间分配。然后将有机相部分用盐水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发得到残余物。

[0132] 将残余物溶于乙醇中,用 10% 钯碳处理,并在 60-70psi 氢气下氢化 6.5 小时。然后将粗反应混合物用硅藻土过滤,真空蒸发,并再次溶于乙醇,过滤以除去残留催化剂。将混合物蒸发,用乙酸乙酯/己烷进行硅胶层析以获得标题化合物(分子式: $C_{20}H_{37}N_3O_4$ )。

[0133] 质谱 (ESI<sup>+</sup>): $m/z = 384 [M+H]^+$ ;

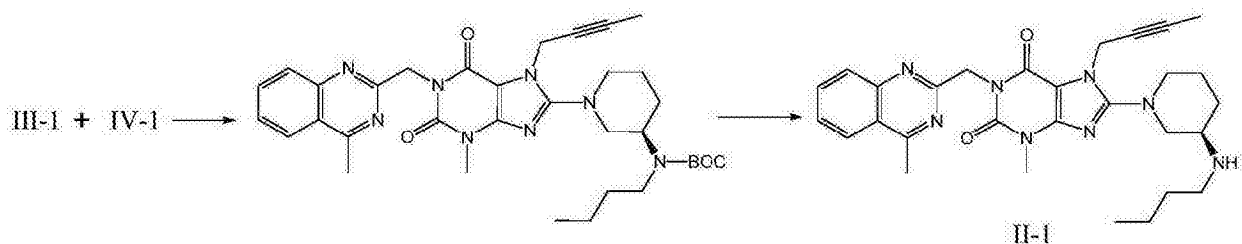
[0134] 元素分析 :C, 62.63 ;H, 9.72 ;N, 10.96 ;O, 16.69。

[0135] <sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO) :3.75 (2H), 3.61 (1H), 3.54 (2H), 3.49 (1H), 3.08 (1H), 2.86 (1H), 2.74 (2H), 2.12 (1H), 1.87 (2H), 1.70 (2H), 1.61 (2H), 1.49 (2H), 1.42 (18H)。

[0136] 式 (II) 化合物的制备

[0137] 1.1-((4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-正丁氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物 II-1)

[0138]



[0139] 将 (R)-3-叔丁氧羰基(正丁基)氨基哌啶(化合物 IV-1)添加至 1-((4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-氯-黄嘌呤(化合物 III-1)

与碳酸钠的二甲亚砷混合溶液中。将反应混合物于 60℃ 下搅拌 18 小时。为进行处理, 将其与水混合, 并抽滤所形成的沉淀物。使固体沉淀物溶于二氯甲烷中, 与三氟醋酸混合, 并于室温下搅拌半小时。为进行处理, 将反应混合物以二氯甲烷稀释, 并以饱和碳酸钾溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 蒸干, 并经过硅胶柱层析, 以二氯甲烷 / 甲醇 (1:0 至 4:1) 洗脱, 得 (R)-8-(3-正丁基氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔-1-基)-3-甲基-1-((4-甲基喹啉-2-基)甲基)-3,7-黄嘌呤 (分子式:  $C_{29}H_{36}N_8O_2$ )。

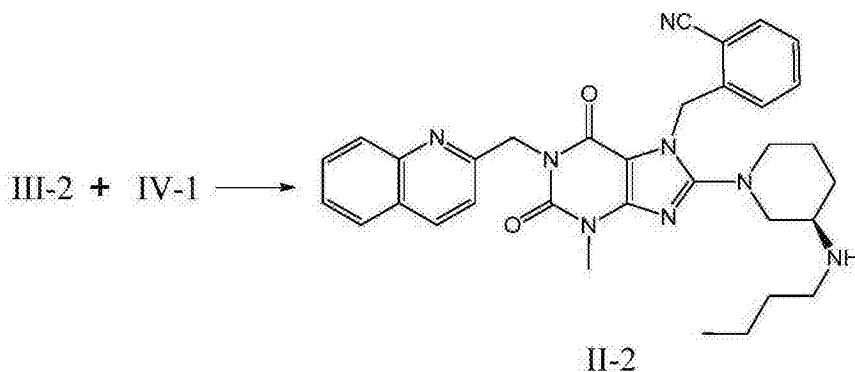
[0140] 质谱 (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 529 [M+H]^+$

[0141] 元素分析: C, 65.89; H, 6.86; N, 21.20; O, 6.05;

[0142] <sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO): 8.12 (1H), 7.84 (2H), 7.59 (1H), 4.43 (4H), 3.49 (1H), 3.38 (3H), 3.33 (1H), 3.22-3.28 (3H), 2.95 (3H), 2.65 (1H), 2.53 (2H), 1.80 (3H), 1.70 (1H), 1.30-1.58 (7H), 0.89 (3H)。

[0143] 2.1-(喹啉-2-基甲基)-3-甲基-7-(2-氰基苄基)-8-((R)-3-正丁基氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤 (化合物 II-2) 的制备

[0144]



[0145] 将 (R)-3-叔丁氧羰基 (正丁基) 氨基哌啶 (化合物 IV-1) 添加至 1-((喹啉-2-基)甲基)-3-甲基-7-(2-氰基苄基)-8-氯-黄嘌呤 (化合物 III-2) 与碳酸钠的二甲亚砷混合溶液中。将反应混合物于 60℃ 下搅拌 18 小时。为进行处理, 将其与水混合, 并抽滤所形成的沉淀物。使固体沉淀物溶于二氯甲烷中, 与三氟醋酸混合, 并于室温下搅拌半小时。为进行处理, 将反应混合物以二氯甲烷稀释, 并以饱和碳酸钾溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 蒸干, 并经过硅胶柱层析, 以二氯甲烷 / 甲醇 (1:0 至 4:1) 洗脱, 得 (R)-8-(3-正丁基氨基哌啶-1-基)-7-(2-氰基苄基)-3-甲基-1-((喹啉-2-基)甲基)-3,7-黄嘌呤 (分子式:  $C_{33}H_{36}N_8O_2$ )。

[0146] 质谱 (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 577 [M+H]^+$ ;

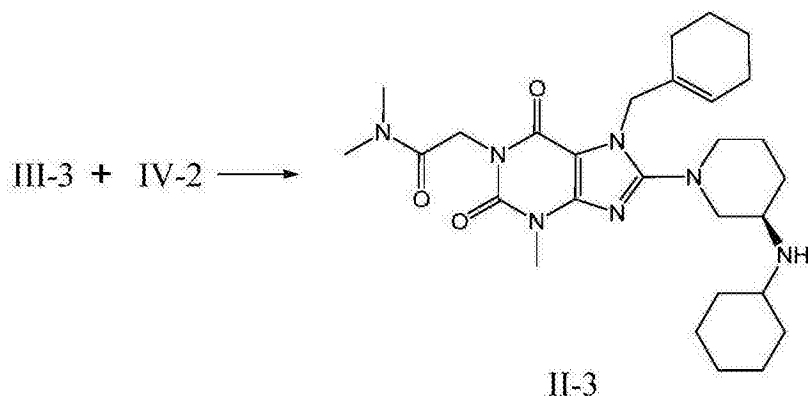
[0147] 元素分析: C, 68.73; H, 6.29; N, 19.43; O, 5.55;

[0148] <sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO): 8.07 (1H), 8.02 (1H), 7.76 (1H), 7.61 (1H), 7.48-7.59 (4H), 7.32 (2H), 5.46 (2H), 4.75 (2H), 3.38 (1H), 3.35 (3H), 3.32 (1H), 3.27 (3H), 2.63 (1H), 2.53 (2H), 1.70 (1H), 1.50 (1H), 1.42 (2H), 1.35 (4H), 0.89 (3H)。

[0149] 3.1-(二甲基氨基羰基甲基)-3-甲基-7-(环己烯-1-基甲基)-8-((R)-3-环己基氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤 (化合物 II-3) 的制备

[0150]





[0151] 将(R)-3-叔丁氧羰基(环己基)氨基哌啶(化合物 IV-2)添加至1-(二甲基氨基羰基甲基)-3-甲基-7-(环己烯-1-基甲基)-8-氯-黄嘌呤(化合物 III-3)与碳酸钠的二甲亚砷混合溶液中。将反应混合物于 55℃ 下搅拌 18 小时。为进行处理,将其与水混合,并抽滤所形成的沉淀物。使固体沉淀物溶于二氯甲烷中,与三氟醋酸混合,并于室温下搅拌半小时。为进行处理,将反应混合物以二氯甲烷稀释,并以饱和碳酸钾溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,蒸干,并经过硅胶柱层析,以二氯甲烷/甲醇(1:0 至 4:1)洗脱,得(R)-1-(二甲基氨基羰基甲基)-3-甲基-7-(环己烯-1-基甲基)-8-(3-正丁基氨基哌啶-1-基)-3,7-黄嘌呤(分子式: $C_{28}H_{43}N_7O_3$ )。

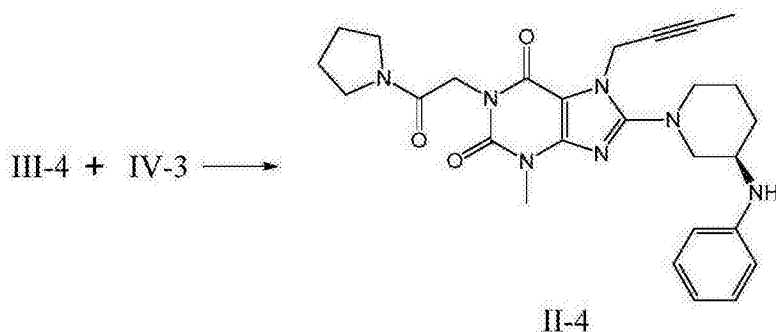
[0152] 质谱( $ESI^+$ ): $m/z = 526 [M+H]^+$ ;

[0153] 元素分析:C, 63.97 ;H, 8.25 ;N, 18.65 ;O, 9.13 ;

[0154]  $^1H-NMR$ ( $d_6-DMSO$ ): 5.41 (1H), 4.40 (2H), 4.28 (2H), 3.48 (1H), 3.41 (3H), 3.34 (1H), 3.27 (2H), 3.21 (1H), 2.98 (6H), 2.63 (1H), 2.55 (1H), 1.99 (2H), 1.92 (2H), 1.74 (2H), 1.71 (1H), 1.61 (4H), 1.57 (1H), 1.47 (4H), 1.35 (2H), 1.21 (2H), 1.10 (2H)。

[0155] 4.1-(吡咯烷-1-基羰基甲基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-苯基氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物 II-4)的制备

[0156]



[0157] 将(R)-3-叔丁氧羰基(苯基)氨基哌啶(化合物 IV-3)添加至1-(吡咯烷-1-基羰基甲基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-氯-黄嘌呤(化合物 III-1)与碳酸钠的二甲亚砷混合溶液中。将反应混合物于 60℃ 下搅拌 20 小时。为进行处理,将其与水混合,并抽滤所形成的沉淀物。使固体沉淀物溶于二氯甲烷中,与三氟醋酸混合,并于室温下搅拌半小时。为进行处理,将反应混合物以二氯甲烷稀释,并以饱和碳酸钾溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,蒸干,并经过硅胶柱层析,以二氯甲烷/甲醇(1:0 至 4:1)洗脱,得1-(吡咯烷-1-基羰基甲基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-苯基氨基-哌啶-1-基)-黄

嘌呤 (分子式:  $C_{27}H_{33}N_7O_3$ )。

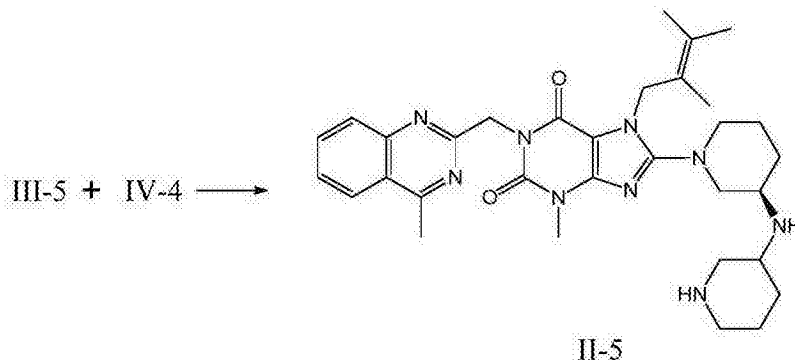
[0158] 质谱 (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 504[M+H]^+$ ;

[0159] 元素分析: C, 64.39; H, 6.61; N, 19.47; O, 9.53。

[0160] <sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO): 7.08 (2H), 6.83 (2H), 6.67 (1H), 5.15 (1H), 4.42 (2H), 4.28 (2H), 3.58 (1H), 3.42 (3H), 3.34 (1H), 3.28 (2H), 3.09 (4H), 2.63 (1H), 1.83 (4H), 1.81 (1H), 1.78 (3H), 1.55 (2H), 1.46 (1H)。

[0161] 5.1-(4-喹唑啉-2-基甲基)-3-甲基-7-(2,3-二甲基丁-2-烯-1-基)-8-((R)-3-(哌啶-3-基氨基)哌啶-1-基)-黄嘌呤 (化合物 II-5) 的制备

[0162]



[0163] 将 (R)-3-叔丁氧羰基 (正丁基) 氨基哌啶 (化合物 IV-1) 添加至 1-((4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基)-3-甲基-7-(2,3-二甲基丁-2-烯-1-基)-8-氯-黄嘌呤 (化合物 III-1) 与碳酸钠的二甲亚砷混合溶液中。将反应混合物于 55°C 下搅拌 20 小时。为进行处理, 将其与水混合, 并抽滤所形成的沉淀物。使固体沉淀物溶于二氯甲烷中, 与三氟醋酸混合, 并于室温下搅拌半小时。为进行处理, 将反应混合物以二氯甲烷稀释, 并以饱和碳酸钾溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 蒸干, 并经过硅胶柱层析, 以二氯甲烷/甲醇 (1:0 至 4:1) 洗脱, 得 1-(4-喹唑啉-2-基甲基)-3-甲基-7-(2,3-二甲基丁-2-烯-1-基)-8-((R)-3-(哌啶-3-基氨基)哌啶-1-基)-黄嘌呤 (分子式:  $C_{32}H_{43}N_9O_2$ )。

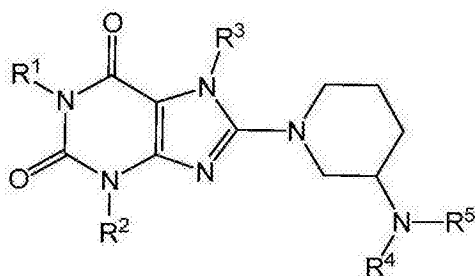
[0164] 质谱 (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 586[M+H]^+$ ;

[0165] 元素分析: C, 65.62; H, 7.40; N, 21.52; O, 5.46;

[0166] <sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO): 8.11 (1H), 7.85 (2H), 7.59 (1H), 4.43 (2H), 4.39 (2H), 3.49 (1H), 3.39 (3H), 3.31 (1H), 3.27 (2H), 3.22 (1H), 2.94 (3H), 2.87 (1H), 2.76 (2H), 2.71 (1H), 2.63 (2H), 2.02 (1H), 1.79 (9H), 1.71 (2H), 1.58 (4H), 1.48 (2H)。

[0167] 以类似方法还可制备得到以下化合物:

[0168]



[0169] 表 1

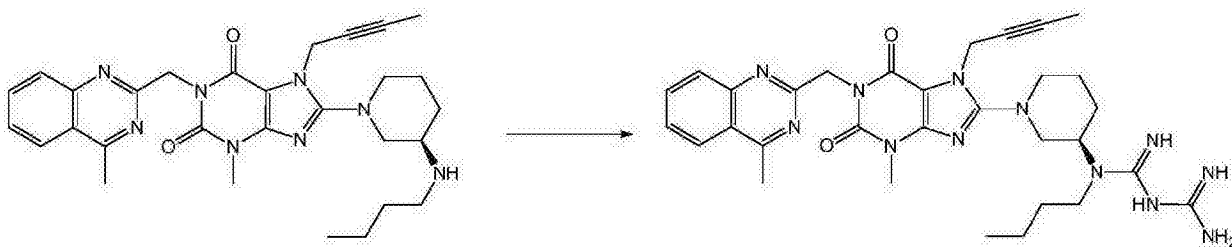
[0170]

| 编号    | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | MS(ESI)<br>m/z        |
|-------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|-----------------------|
| II-6  | 苄基             | 甲基             | 1-环戊烯-1-基甲基      | 正丁基            | H              | 491[M+1] <sup>+</sup> |
| II-7  | 喹啉-4-基甲基       | 甲基             | 2-丁烯-1-基         | 正丁基            | H              | 516[M+1] <sup>+</sup> |
| II-8  | 异喹啉-1-基甲基      | 甲基             | 2,3-二甲基-2-丁烯-1-基 | 环己基            | H              | 570[M+1] <sup>+</sup> |
| II-9  | 喹啉-2-基甲基       | 甲基             | 2-甲基-2-丙烯-1-基    | 环己基            | H              | 542[M+1] <sup>+</sup> |
| II-10 | 二甲氨基羰基甲基       | 甲基             | 2-丁炔-1-基         | 苯基             | H              | 478[M+1] <sup>+</sup> |
| II-11 | 二甲氨基羰基甲基       | 异丙基            | 2-丁炔-1-基         | 苯基             | H              | 506[M+1] <sup>+</sup> |
| II-12 | 吡咯烷-1-基羰基甲基    | 异丙基            | 苄基               | 哌啶-3-基         | H              | 577[M+1] <sup>+</sup> |
| II-13 | 苯基羰基甲基         | 苯基             | 2-氰基苄基           | 哌啶-3-基         | H              | 643[M+1] <sup>+</sup> |

[0171] 式 (I) 化合物的制备

[0172] 1. 制备 1-((4-甲基-喹啉-2-基)甲基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-(N1-正丁基双胍基)-哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物 I-1)

[0173]



[0174] 将双氰胺溶于异丙醇中,加入 (R)-8-(3-正丁基氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔-1-基)-3-甲基-1-((4-甲基喹啉-2-基)甲基)-3,7-黄嘌呤(化合物 II-1),用 36% HCl 调节 pH 5~6,控制温度在 80~100℃ 反应 6 小时,反应完成后静置冷却,析出大量白色晶体,抽滤,洗涤,干燥后用无水乙醇重结晶,得标题化合物(分子式:C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>12</sub>O<sub>2</sub>)。

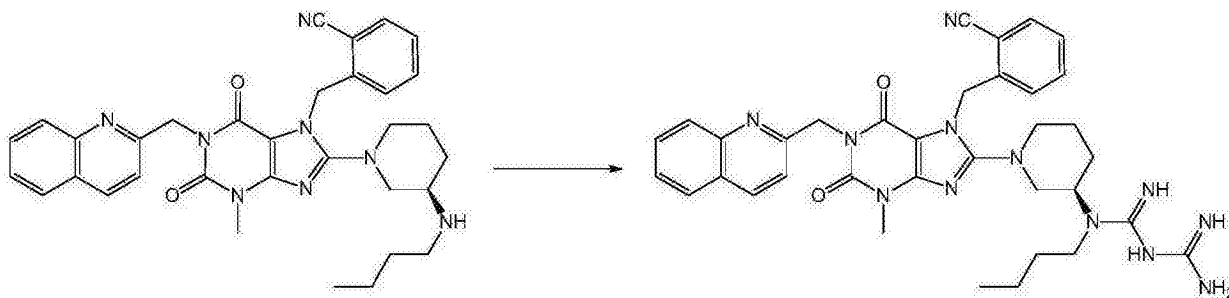
[0175] 质谱 (ESI<sup>+</sup>):m/z = 613[M+H]<sup>+</sup>;

[0176] 元素分析 :C, 60.77 ;H, 6.58 ;N, 27.43 ;O, 5.22 ;

[0177] <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) :8.12 (1H), 7.85 (2H, br), 7.80 (2H), 7.59 (1H), 6.63 (2H, br), 4.43 (4H), 3.59 (1H), 3.38 (3H), 3.34 (1H), 3.30 (2H), 3.28 (2H), 2.95 (3H), 2.65 (1H), 2.0 (1H, br), 1.80 (3H), 1.70 (1H), 1.30-1.58 (7H), 0.89 (3H)。

[0178] 2.1-((4-甲基-喹啉-2-基)甲基)-3-甲基-7-(2-氰基苄基)-8-((R)-3-(N1-正丁基双胍基)-哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物 I-2)的制备

[0179]



[0180] 将双氰胺溶于异丙醇中,加入(R)-8-(3-正丁基氨基哌啶-1-基)-7-(2-丁炔-1-基)-3-甲基-1-((4-甲基喹唑啉-2-基)甲基)-3,7-黄嘌呤(化合物II-1),用36% HCl 调节 pH 5~6,控制温度在 80~100℃ 反应 6 小时,反应完成后静置冷却,析出大量白色晶体,抽滤,洗涤,干燥后用无水乙醇重结晶,得标题化合物(分子式: $C_{35}H_{40}N_{12}O_2$ )。

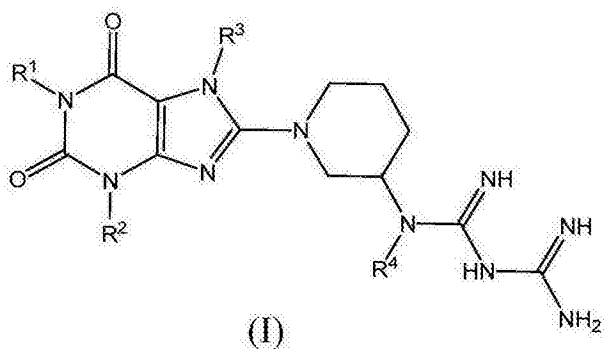
[0181] 质谱 (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 661 [M+H]^+$

[0182] 元素分析 :C, 63.62 ;H, 6.10 ;N, 25.44 ;O, 4.84。

[0183] <sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO) :8.06 (1H), 8.01 (1H), 7.83 (2H), 7.75 (1H), 7.63 (1H), 7.52 (3H), 7.46 (1H), 7.30 (2H), 6.62 (2H), 5.47 (2H), 4.76 (2H), 3.61 (1H), 3.39 (3H), 3.34 (1H), 3.30 (2H), 3.25 (2H), 2.63 (1H), 2.15 (1H), 1.83 (1H), 1.48-1.58 (5H), 1.30 (2H), 0.89 (3H)。

[0184] 以类似方法制备以下化合物

[0185]



[0186] 表 2

[0187]

| 编号   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | MS(ESI)<br>m/z        |
|------|----------------|----------------|------------------|----------------|-----------------------|
| I-3  | 二甲氨基羰基甲基       | 甲基             | 1-环己烯-1-基甲基      | 环己烷基           | 610[M+1] <sup>+</sup> |
| I-4  | 吡咯烷-1-基羰基甲基    | 甲基             | 2-丁炔-1-基         | 苯基             | 588[M+1] <sup>+</sup> |
| I-5  | 喹啉-2-基甲基       | 甲基             | 2,3-二甲基丁-2-烯-1-基 | 哌啶-3-基         | 555[M+1] <sup>+</sup> |
| I-6  | 苄基             | 甲基             | 1-环戊烯-1-基甲基      | 正丁基            | 575[M+1] <sup>+</sup> |
| I-7  | 喹啉-4-基甲基       | 甲基             | 2-丁烯-1-基         | 正丁基            | 600[M+1] <sup>+</sup> |
| I-8  | 异喹啉-1-基甲基      | 甲基             | 2,3-二甲基-2-丁烯-1-基 | 环己基            | 654[M+1] <sup>+</sup> |
| I-9  | 喹啉-2-基甲基       | 甲基             | 2-甲基-2-丙烯-1-基    | 环己基            | 626[M+1] <sup>+</sup> |
| I-10 | 二甲氨基羰基甲基       | 甲基             | 2-丁炔-1-基         | 苯基             | 562[M+1] <sup>+</sup> |
| I-11 | 二甲氨基羰基甲基       | 异丙基            | 2-丁炔-1-基         | 苯基             | 590[M+1] <sup>+</sup> |
| I-12 | 吡咯烷-1-基羰基甲基    | 异丙基            | 苄基               | 哌啶-3-基         | 661[M+1] <sup>+</sup> |
| I-13 | 苯基羰基甲基         | 苯基             | 2-氰基苄基           | 哌啶-3-基         | 727[M+1] <sup>+</sup> |

[0188] 生物学实施例

[0189] 1、DPP-IV 检测

[0190] 使用人类结肠癌细胞系 Caco-2 的萃取物作为 DPP-IV 来源。为诱发 DPP-IV 表达，细胞的分化按文献 (Reiher 等, “肠细胞系 Caco-2 的增加表达”, 在 Proc. Natl. Acad. Sci. 第 90 卷, 第 5757-5761 页 (1993)) 中所述进行。细胞萃取物是于 4°C 下, 通过在 35,000g 下离心 30 分钟 (以去除细胞碎屑), 将其溶解于缓冲剂 (10 μm Tns HCl, 0.15M NaCl, 0.04t. i. u. 抑酶肽, 0.5% Nonidet-P40, pH8.0) 中而得到。

[0191] 将 50 微升最后浓度为 100 μm 的酰氨基-4-三氟甲基香豆素 (AFC) 基质溶液放置在黑色微滴定板中。将 20 微升检测缓冲液 (最后浓度为 50 μm Tns-HCl, pH 7.8, 50 μm NaCl, 1% DMSO) 以吸移管吸取。反应是通过添加 30 微升已溶解的 Caco-2 蛋白质 (每孔最后浓度为 0.14 微克蛋白质) 开始。通常将要被研究的待测物质, 预先稀释在 20 微升检测缓冲液而再添加, 其中检测缓冲液的体积相应减少。反应是在室温下进行, 培养 60 分钟。然后, 在 Victor14Multilabel 计数器中测量荧光, 激发波长为 405 毫微米, 而发射波长为 535 毫微米。空白试验读数 (相当于 0% 活性) 是在没有任何 Caco-2 蛋白质 (体积由检测缓冲液置换) 的混合物中获得, 对照值 (相当于 100% 活性) 是在未添加物质的混合物中获得。于讨论中的待测物质的药效, 以 IC<sub>50</sub> 值代表, 是由剂量 / 活性曲线计算, 其在各情况中包含 11 个测量点。

[0192] 本发明的实施例化合物 I-1 ~ 13 (双胍衍生物) 的 IC<sub>50</sub> 值 ≤ 10nM, 并且其 IC<sub>50</sub> 值显著低于相应的氨基衍生物, 例如低于大约 1/5 ~ 1/10。详细结果见下表 2。

[0193] 表 2: 本发明化合物对 DPP-IV 的抑制作用

[0194]

| 化合物编号 | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------------|
|       |                       |

|          |      |
|----------|------|
| 化合物 I-1  | 0.5  |
| 化合物 I-2  | 0.3  |
| 化合物 I-3  | 0.06 |
| 化合物 I-4  | 0.2  |
| 化合物 I-5  | 0.05 |
| 化合物 I-6  | 0.01 |
| 化合物 I-7  | 0.08 |
| 化合物 I-8  | 0.5  |
| 化合物 I-9  | 0.09 |
| 化合物 I-10 | 0.3  |
| 化合物 I-11 | 0.2  |
| 化合物 I-12 | 0.15 |
| 化合物 I-13 | 0.10 |

[0195] 2. 本发明化合物对四氧嘧啶糖尿病小鼠血糖的影响

[0196] 选健康小鼠 60 只, 随机分出 10 只作为正常对照组 (生理盐水 0.5ml/ 只), 其余 50 只小鼠禁食不禁水 24 小时, 各鼠均腹腔注射四氧嘧啶 180mg/kg, 其后 72 小时眼眶采血测定血糖, 血糖浓度高于 11.1mmol/L 者为糖尿病模型小鼠。将 50 只糖尿病模型小鼠随机分为 5 组: 实验性糖尿病空白组 (生理盐水 0.5ml/ 只), 利格列汀组 (5mg/kg), 本发明化合物的高剂量组 (5mg/kg)、中剂量组 (1mg/kg)、低剂量组 (0.2mg/kg)。每天上午 8:00 ~ 9:00 灌胃给药, 连续 30d。禁食 12h 从后小鼠眼眶后静脉丛取血测血糖值。

[0197] 结果显示, 本发明的实施例化合物 I-1 ~ 13 (双胍衍生物) 均不同程度表现出比相应的氨基衍生物更强烈的降血糖作用和显著延长的作用时间, 而且不易出现低血糖。例如, 实施例 I-1 ~ 13 的化合物的低剂量组均表现出具有比利格列汀组更强且更持久的降血糖能力, 具有显著性差异 ( $p < 0.05$ )。