



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105362272 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 02

(21) 申请号 201510929272. 4

(22) 申请日 2015. 12. 14

(71) 申请人 上海壹志医药科技有限公司

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园
区郭守敬路 351 号 2 号楼 A649-03 室

(72) 发明人 不公告发明人

(51) Int. Cl.

A61K 31/4745(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

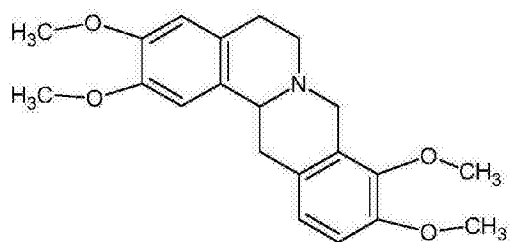
权利要求书1页 说明书2页

(54) 发明名称

罗通定的药物用途

(57) 摘要

本发明涉及罗通定或其药物学上可接受的溶剂化物及其作为治疗剂特别是作为二肽基肽酶-IV抑制剂的用途。



1. 化合物罗通定在制备二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制剂药物中的应用。

罗通定的药物用途

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体而言,本发明涉及化合物罗通定用作二肽基肽酶 IV(DPP-IV) 抑制剂的药物用途。

背景技术

[0002] 二肽基肽酶 IV(IUBMB 酶命名法 EC. 3. 4. 14. 5) 是一种 II 型膜蛋白,在文献中以多种名称提及,包括 DPP4、DP4、DAP-IV、FAP β、腺苷脱氨酶复合蛋白 2、腺苷脱氨酶结合蛋白(ADAbp)、二肽基氨基肽酶 IV、Xaa-Pro- 二肽基 - 氨基肽酶、Gly-Pro 羧基酰胺酶、后脯氨酸(postproline) 二肽基氨基肽酶 IV、淋巴细胞抗原 CD26、糖蛋白 GP110、二肽基肽酶 IV、甘氨酸脯氨酸氨基肽酶、甘氨酸脯氨酸氨基肽酶、X- 脯氨酸二肽基氨基肽酶、pep X、白细胞抗原 CD26、甘氨酸脯氨酸二肽基氨基肽酶、二肽基 - 肽水解酶、甘氨酸脯氨酸氨基肽酶、二肽基 - 氨基肽酶 IV、DPP IV/CD26、氨基酰基 - 脯氨酸二肽基氨基肽酶、T 细胞触发分子 Tp103、X-PDAP。二肽基肽酶 IV 在本文中称为“DPP-IV”。

[0003] DPP-IV 是一种非经典丝氨酸氨基肽酶,其从多肽和蛋白质的氨基末端(N- 末端)除去 Xaa-Pro 二肽。有些天然存在的肽也已报道有 X-Gly 或 X-Ser 型二肽的 DPP-IV 依赖性缓慢释放。

[0004] 本发明涉及能抑制二肽基肽酶-IV(Dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV) 活性的化合物和 / 或药学上可接受的溶剂化物,这类化合物可用于治疗糖尿病,如 2 型糖尿病、高血糖、代谢综合症、高胰岛素血症、肥胖、心血管疾病和异常如动脉粥样硬化、脑血管疾病,中枢神经系统疾病或异常包括精神分裂症、焦虑症、双向抑郁症、抑郁症、失眠症、认知障碍,胃肠疾病和异常,癌症,炎症和炎性疾病,呼吸系统疾病和异常,骨骼肌异常,骨质疏松、更年期症状或异常,牙周疾病如牙龈炎,和各种免疫调节疾病。

[0005] DPP-IV 属于丝氨酸肽酶家族,与其共同属于该家族的还有 DPP2、DPP8、DPP9、FAP 和 POP 等。动物模型实验结果显示,抑制 DPP8/9 会引起例如贫血、秃头症、血小板减少及脾肿大等毒性反应 [Lankas GR, Leiting B, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type2diabetes:potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases8and9. Diabetes, 2005, 54:2988-2994]。因此,针对 DPP-IV 单一靶点的选择性抑制剂的设计和开发具有重要意义 [Bhumika DP, ManJunath DG. Recent approaches to medicinal chemistry and therapeutic potential of dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 74:574-605],这也是新型选择性 DPP-IV 抑制剂研发的难点和关键点。

[0006] 因此,本领域仍然需要结构新颖、活性强的选择性 DPP-IV 抑制剂以满足临床治疗的需求。

发明内容

[0007] 二肽基肽酶 IV(Dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV, CD26, EC 3. 4. 14. 5) 是一类

能特异性水解多肽或蛋白质 N 末端 Xaa-Pro 或 Xaa-Ala 二肽的丝氨酸蛋白酶。DPP-IV 是非典型丝氨酸蛋白酶,其 C 末端区域的 Ser-Asp-His 催化三联体与典型丝氨酸蛋白酶不同,为逆序排列。DPP-IV 为 II 型膜整合蛋白,广泛分布于哺乳动物各组织。DPP-IV 在肠、肝脏、肾近端小管、前列腺、黄体的分化上皮细胞表面和白细胞亚型如淋巴细胞和巨噬细胞表达。血清中存在 DPP-IV 的可溶性蛋白形式,其结构和功能与膜结合蛋白形式相同但缺少疏水跨膜结构域。

[0008] 抑制 DPP-IV 可成为 2 型糖尿病和肥胖的具有吸引力的疗法。尽管 DPP-IV 抑制剂能有效改善 2 型糖尿病患者的糖耐量,但许多抑制剂的半衰期较短,或毒性较大。因此,需要开发在药物活性、稳定性、选择性、毒性、药动学或药代特性至少一个方面更具优势的 DPP-IV 抑制剂用于 2 型糖尿病治疗。因此,本发明提供了一类新型 DPP-IV 抑制剂。

具体实施方式

[0009] 以下的试验例是用于说明本发明的。

[0010] 本发明所用的化合物罗通定为商务采购所得。

[0011] 生物学评价

[0012] 试验例 1

[0013] 本发明化合物对 DPP-IV 酶抑制活性测试:

[0014] 仪器:

[0015] 酶标仪, Envision (PerkinElmer, USA).

[0016] 材料:

[0017] 人源 DPP-IV, 为利用杆状病毒表达系统在昆虫细胞中表达得到。

[0018] 底物, Ala-Pro-AMC。

[0019] 过程:

[0020] DPP-IV 可特异性水解底物 Ala-Pro-AMC 生成产物 AMC, AMC 经 355nm 的紫外光激发产生 460nm 的发射光,动态测量单位时间内 460nm 波长处荧光值线性变化,计算得到 DPP4 活性。实验采用 MERK-0431 作为对照化合物。

[0021] 样品用 DMSO 溶解,低温保存,DMSO 在最终体系中的浓度控制在不影响检测活性的范围之内。

[0022] 化合物 MERK-0431 对 DPP-IV 的抑制作用是 IC₅₀[nM] 为 17.57。

[0023] 化合物罗通定在浓度为 20 μg/mL 时对 DPP-IV 的抑制作用是 14.11%。

[0024] 结论:本发明中的化合物罗通定对 DPP-IV 酶具有一定的抑制作用。

[0025] 本发明可用其他的不违背本发明的精神或主要特征的具体形式来概述。因此,无论从哪一点来看,本发明的上述实施方案都只能认为是对本发明的说明而不能限制本发明。