

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

97148068

A61K 31/519 (2006.01)

※ 申請日期：

97.12.10

※IPC 分類：

C07D 487/04

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 3/10

(2006.01)

甲基取代哌啶衍生物

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商大日本住友製藥股份有限公司

DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

多田 正世

TADA, MASAYO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中央區道修町2丁目6番8號

6-8, DOSHOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA
JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 中平 博之

NAKAHIRA, HIROYUKI

2. 西尾 幸博

NISHIO, YUKIHIRO

3. 木村 英憲

KIMURA, HIDENORI

國 籍：(中文/英文)

1. 日本 JAPAN

2. 日本 JAPAN

3. 日本 JAPAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本；2007年12月28日；特願2007-338735

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於2-({6-[(3R)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈(以下，視需要有時簡稱為化合物A)或其藥學上所容許之鹽(以下，視需要有時將化合物A或其藥學上所容許之鹽簡稱為本發明化合物)。本發明化合物可用作醫藥，更詳細而言，可有效地用作二肽基肽酶IV(DPP-IV)抑制劑。本發明進而係關於一種含有本發明化合物作為有效成分之糖尿病治療劑。

【先前技術】

目前已報告有各種DPP-IV抑制劑，例如專利文獻1及2中報告有具有吡咯并[3,2-d]嘧啶環之化合物可有效地用作DPP-IV抑制劑的情況。然而，該等文獻中並未具體記載本發明之化合物。

[專利文獻1]國際公開第2006/068163號手冊

[專利文獻2]國際公開第2007/071738號手冊

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之課題在於提供一種具有優異之DPP-IV抑制活性的新穎化合物。

[解決問題之技術手段]

本發明者等人為實現上述課題而進行潛心研究，結果發現：本發明化合物具有優異之DPP-IV抑制作用。進而發

現：由下述試驗例表明，結構類似之化合物具有依存於時間的代謝反應抑制之增強、即 Mechanism-based-inhibition(MBI，機制性抑制)，相對於此，本發明化合物可避免MBI，從而完成本發明。

即，本發明係關於如下內容：

[1] 2-({6-[(3R)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈或其藥學上所容許之鹽；

[2] 2-({6-[(3R)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈；

[3]一種二肽基肽酶IV抑制劑，其含有如[1]之化合物或其藥學上所容許之鹽、或者如[2]之化合物作為有效成分；以及

[4]一種糖尿病治療劑，其含有如[1]之化合物或其藥學上所容許之鹽、或者如[2]之化合物作為有效成分。

[發明之效果]

本發明化合物具有優異之DPP-IV抑制活性。例如國際公開第2006/068163號手冊所揭示，具有DPP-IV抑制活性之化合物，藉由作用於血中GLP-1(Glucagon-Like Peptide-1，胰高血糖素樣肽-1)，而具有促進依存於血糖值之胰島素分泌、改善胰腺功能、改善餐後高血糖、改善葡萄糖失耐、改善胰島素抵抗性等效果，從而可用作第2型糖尿病(非胰島素依存型糖尿病)之治療藥(R. A. Pederson等人，

Diabetes Vol.47，第 1253-1258 頁，1998)。

另一方面，將對代謝酶之不可逆抑制作用稱為 Mechanism-based-inhibition(MBI)。其特徵為停止投予藥物後亦暫時持續抑制。已知其機制為：由代謝酶所生成之代謝物與此代謝酶形成穩定之複合物，或者與此代謝酶進行共價鍵結。

將具有 MBI 之作用的藥劑及藉由與其相關之酶進行代謝之藥劑併用，可提昇後一藥劑之血藥濃度，而導致藥物相互作用。因此，具有 MBI 之作用的藥劑成為使用受限等不易使用之藥劑。例如報告有：克拉黴素(clarithromycin)之代謝物具有 MBI 之作用，將其與特非那定(terfenadine)併用之情形時，特非那定之血藥濃度會上升，而引發心率不齊。

在開發治療效果較高、另外安全性較高之藥劑方面，避免 MBI 係十分重要之課題。例如於日本厚生勞動省醫藥局審查管理課長通知之醫藥審發第 813 號「關於藥物相互作用之研究方法」中之 Q & A 之 Q5 中，針對「於細胞色素 P450 之抑制機制為不可逆之情形時，…是否必須進行臨床試驗」之疑問，而記載有「…若擔心在臨床上產生有害之相互作用，則原則上期望停止開發。但是，於預測開發藥品所具有之有用性勝於其危險性之情形時，…可進行臨床試驗。」。又，FDA 之網站上，於「Guidance for Industry」之項目 III(<http://www.fda.gov/cber/gdlns/metabol.htm#iii>)中，記載有「In contrast, when positive findings arise in in

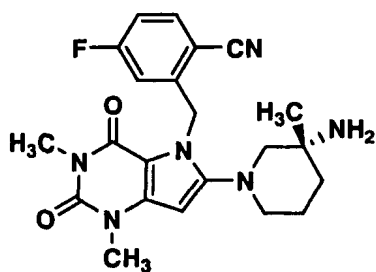
vitro metabolic and/or drug-drug interaction studies, clinical studies are recommended...(相比之下，若陽性結果在體外代謝及/或藥物相互作用研究中有所上升，則建議進行臨床研究。)」。

【實施方式】

以下，更詳細地說明本發明。

化合物A係下式所表示之化合物：

[化1]



作為「藥學上所容許之鹽」，例如可列舉：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、或硝酸鹽等無機酸鹽，或者乙酸鹽、丙酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、或抗壞血酸鹽等有機酸鹽等。

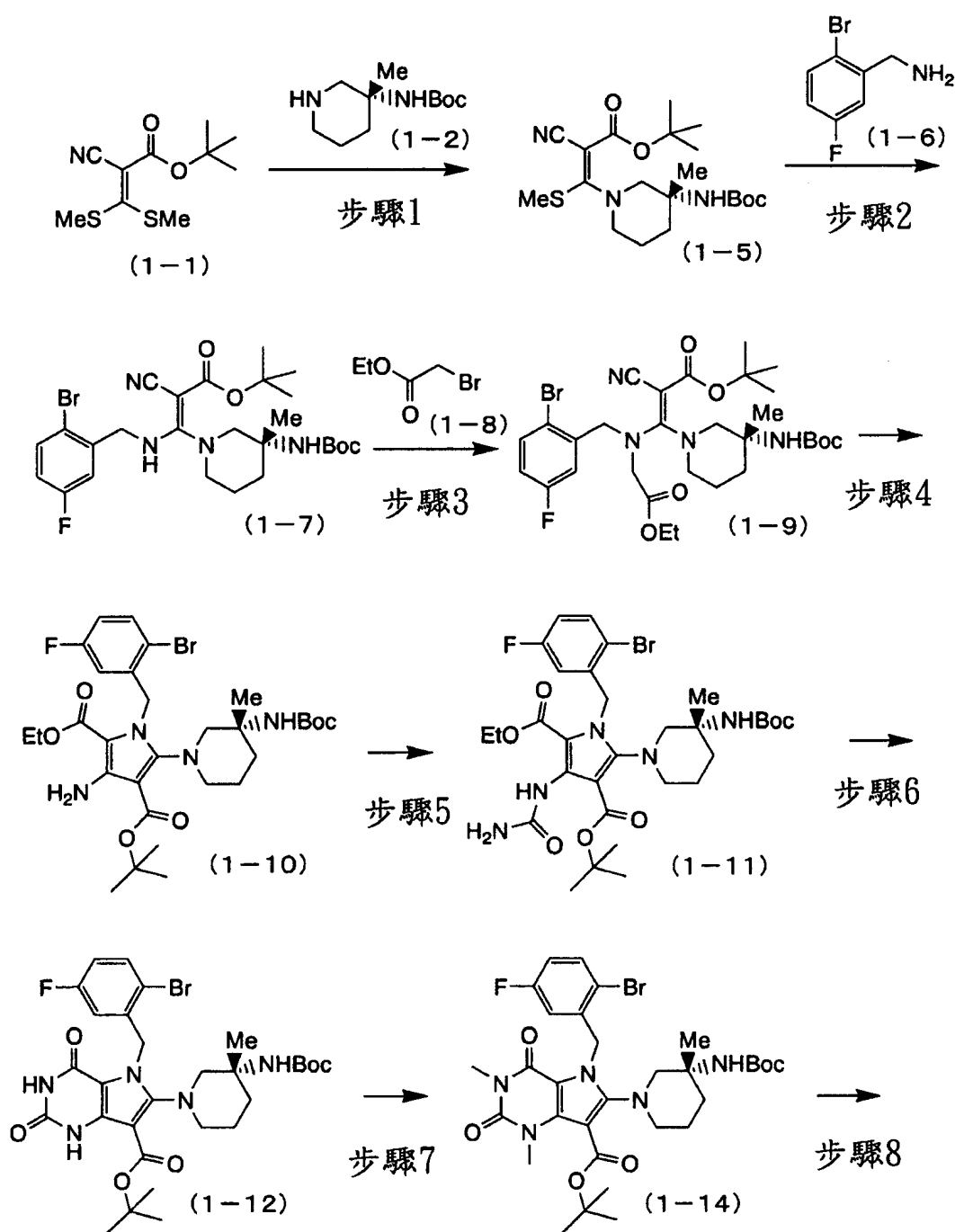
又，本發明亦包括本發明化合物之水合物或乙醇溶劑合物等溶劑合物。進而，本發明亦包括本發明化合物之全部互變異構物、所存在之全部立體異構物、及全部態樣之晶形者。

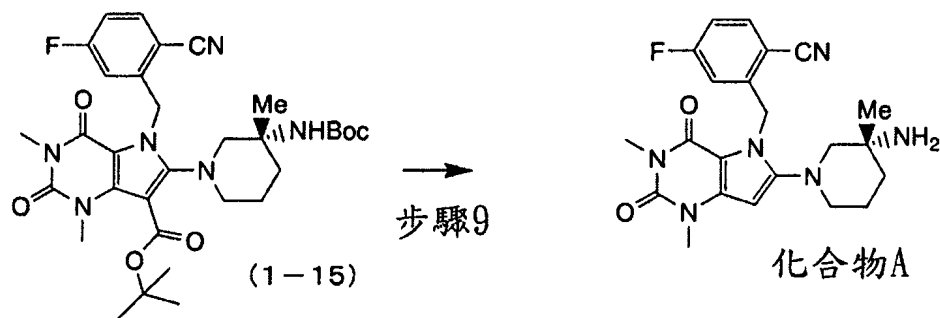
以下，舉例說明本發明化合物之製造方法，本發明當然不限定於此。再者，於本說明書中，為了記載之簡化，有時亦使用如下符號。Me：甲基，Et：乙基，^tBu：第三丁

基，Boc：第三丁氧基羰基

本發明化合物可藉由組合眾所周知之合成方法由眾所周知之化合物來合成。例如，可依據國際公開第2006/068163號手冊中所記載之方法來合成。將其一例示於如下：

[化2]





1) 步驟 1

化合物(1-5)可藉由在惰性溶劑中使化合物(1-1)與化合物(1-2)進行反應來製造。作為惰性溶劑，例如可列舉：甲苯、苯、或者二甲苯等芳香族烴系溶劑等。作為反應溫度，通常可在約30℃~約100℃之範圍內進行選擇。

2) 步驟 2

化合物(1-7)可藉由在有機鹼存在下，在惰性溶劑中使化合物(1-5)與化合物(1-6)進行反應來製造。作為惰性溶劑，可列舉：乙腈或者丙腈等腈系溶劑等。作為有機鹼，可列舉：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯、或者1,4-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等。作為反應溫度，通常可在約30℃~約80℃之範圍內進行選擇，亦可在回流下進行反應。

3) 步驟 3

化合物(1-9)可藉由在惰性溶劑中，在鹼存在下，使化合物(1-7)與化合物(1-8)進行反應來製造。作為鹼，例如可列舉碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸氫鉀、或碳酸氫鈉等碳酸鹼金屬鹽等，較好的是可列舉碳酸鉀等。作為惰性溶劑，可列舉非質子性溶劑(N,N-二甲基甲醯胺或二甲基亞砜等)、醚系溶劑(乙醚、四氫呋喃或1,4-二噁烷等)、酮(丙

酮等)、或該等之混合溶劑等,較好的是可列舉N,N-二甲基甲醯胺等。作為反應溫度,通常可在約10℃~約60℃之範圍內進行選擇。

4)步驟4

化合物(1-10)可藉由在惰性溶劑中,使化合物(1-9)與鹼進行反應來製造。作為鹼,可列舉:醯胺鋰或醯胺鈉等鹼金屬醯胺、或者氫化鈉或氫化鉀等氫化鹼金屬等。作為惰性溶劑,可列舉:甲苯、苯、或二甲苯等芳香族烴系溶劑,己烷或庚烷等烴系溶劑,第三丁醇,乙腈,N,N-二甲基甲醯胺,醚系溶劑(乙醚、四氫呋喃、或1,4-二噁烷等),或者該等之混合溶劑等。關於條件,作為鹼較好的是醯胺鋰。作為溶劑,較好的是第三丁醇與乙腈之混合溶劑,或第三丁醇、乙腈、庚烷、及甲苯之混合溶劑。作為反應溫度,通常可在約10℃~約100℃之範圍內進行選擇。

5)步驟5

化合物(1-11)可藉由在惰性溶劑中,使化合物(1-10)與氰酸鉀進行反應來製造。作為惰性溶劑,可列舉水,乙酸、或丙酸等有機酸,或者甲苯、苯、或二甲苯等芳香族烴系溶劑等,通常於水、乙酸及甲苯之混合溶劑中實施該反應。作為反應溫度,通常可在約20℃~約80℃之範圍內進行選擇。

6)步驟6

化合物(1-12)可藉由在惰性溶劑中,使化合物(1-11)與無機鹼進行反應來製造。作為無機鹼,可列舉:碳酸鉀、碳

酸銨、或碳酸鈉等。作為惰性溶劑，可列舉非質子性溶劑(N,N-二甲基甲醯胺或二甲基亞砷等)等，較好的是使用N,N-二甲基甲醯胺。作為反應溫度，通常可在約20℃~約80℃之範圍內進行選擇。

7) 步驟 7

化合物(1-14)可藉由在惰性溶劑中，使化合物(1-12)與碘甲烷進行反應來製造。作為惰性溶劑，可列舉非質子性溶劑(N,N-二甲基甲醯胺或二甲基亞砷等)等，較好的是使用N,N-二甲基甲醯胺。作為反應溫度，通常可在約20℃~約50℃之範圍內進行選擇。又，亦可向步驟6中之反應溶液中添加碘甲烷而使其反應。

8) 步驟 8

化合物(1-15)可藉由在惰性溶劑中，在氰化鋅及Pd觸媒存在下，且在膦存在或者不存在下，使化合物(1-14)氰基化來製造。作為惰性溶劑，可列舉：N-甲基-2-吡咯烷酮或者N,N-二甲基甲醯胺等。作為Pd觸媒，可列舉：三(二亞苄基丙酮)二鈀錯合物 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 、雙[三(第三丁基)膦]鈀錯合物 $\text{Pd}[(\text{tert-Bu})_3\text{P}]_2$ 、四(三苯基膦)鈀錯合物 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、雙(三氟乙醯氧基)鈀錯合物 $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ ；作為膦，可列舉：三苯基膦 $[\text{Ph}_3\text{P}]$ 、三(第三丁基)膦 $[(\text{tert-Bu})_3\text{P}]$ 、三鄰甲苯甲醯基膦 $[(\text{o-Tol})_3\text{P}]$ 、二苯基膦基二茂鐵 $[\text{DPPf}]$ 、二苯基膦基丁烷 $[\text{DPPb}]$ 等。於使用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$ 作為Pd觸媒時，較好的是使用 $(\text{o-Tol})_3\text{P}$ 。作為反應溫度，通常可在約80℃~約130℃之範圍內進行選擇。又，於本步驟

中，亦可以文獻(例如，Synth. Commun. 24, 887 (1994)、Organic Letters 9, 1711 (2007)、Tetrahedron Lett. 40, 8193 (1999)、Tetrahedron Lett. 45, 1441(2004)等)中所記載之製造方法為參考。

9) 步驟9

作為步驟9，可使用下述製造方法(A)及製造方法(B)。

製造方法(A)：化合物A可藉由在惰性溶劑中使化合物(1-15)與苯磺酸或其一水合物進行反應，反應完畢後再利用無機鹼進行中和來製造。作為無機鹼，可列舉氫氧化鈉或者氫氧化鉀，通常製成水溶液來使用。作為惰性溶劑，可列舉醇系溶劑(乙醇、甲醇、或2-丙醇等)、或者腈系溶劑(乙腈或者丙腈等)，通常使用醇系溶劑與腈系溶劑之混合溶劑。作為反應溫度，通常可在約50℃~約100℃之範圍內進行選擇。

製造方法(B)：化合物A可藉由在惰性溶劑中使化合物(1-15)與無機酸進行反應來製造。作為惰性溶劑，可列舉：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、或者氯仿等鹵代烴系溶劑等。作為無機酸，可列舉鹽酸等。作為反應溫度，通常可在約-10℃~約30℃之範圍內進行選擇。

以上所使用之原料或試劑等只要未作特別說明，則為市售之化合物，或者可使用眾所周知之方法由眾所周知之化合物來製造。例如，化合物(1-2)可依據文獻記載(Organic Letters 7, 55-58 (2005))之方法來合成。

又，本發明化合物亦可合成為外消旋體(racemic

body)，並藉由使用鍵結有光學活性配位基之填充劑的管柱層析法將其分取。

本發明之化合物可在例如水、甲醇、乙醇、丙酮等溶劑中，與藥學上所容許之酸進行混合而製成鹽。作為藥學上所容許之酸，例如可列舉：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等無機酸，或者乙酸、丙酸、草酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、馬來酸、富馬酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、抗壞血酸等有機酸。

可認為，本發明化合物可藉由其對DPP-IV之抑制作用而應用於各種疾病之治療。本說明書所記載之化合物可用於：抑制糖尿病前期症狀之餐後高血糖、治療非胰島素依存性糖尿病、治療關節炎或類風濕性(rheumatoid)關節炎等自體免疫性疾病、治療腸黏膜疾病、促進生長、抑制移植器官之排斥反應、治療肥胖、治療飲食障礙、治療HIV感染、抑制癌症轉移、治療前列腺肥大症、治療牙周炎、及治療骨質疏鬆症。

本發明化合物在用於治療時，可製成醫藥組合物進行經口或非經口(例如，靜脈內、皮下、或肌內注射、局部、經直腸、經皮、或經鼻)投予。作為用於經口投予之組合物，例如可列舉：錠劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑、散劑、液劑、懸濁劑等；作為用於非經口投予之組合物，例如可列舉：注射用水性劑、油性劑、軟膏劑、乳劑、洗劑(lotion)、氣霧劑(aerosol)、栓劑、或貼劑等。該等製劑可使用先前眾所周知之技術來製備，可含有在製劑領域通常

使用之無毒性且為惰性之載劑或者賦形劑。

用量因各種化合物，以及患者之疾病、年齡、體重、性別、症狀、投予途徑等而變化，通常對於成人(體重 50 kg)，係以 0.1~1000 mg/日、較好的是 1~300 mg/日之用量，1日1次或1日分2至3次投予本發明化合物。又，亦可數日~數週投予1次。

為了增強本發明化合物之效果，可將其與糖尿病治療劑、糖尿病性併發症治療劑、抗高脂血症劑、降壓劑、抗肥胖劑、利尿劑等藥劑(以下，簡稱為併用藥劑)組合使用。本發明化合物及併用藥劑之投予時期並無限定，可將該等同時投予給投予對象，亦可以一定間隔將該等投予給投予對象。又，亦可將本發明化合物與併用藥劑製成混合劑。併用藥劑之投予量可以臨床上所使用之用量作為基準來適當選擇。又，本發明化合物與併用藥劑之調配比例可根據投予對象、投予途徑、對象疾病、症狀、組合等來適當選擇。例如，投予對象為人類之情形時，相對於1重量份之本發明化合物而使用 0.01~100 重量份之併用藥劑即可。

再者，作為糖尿病治療劑，可列舉：胰島素製劑(例如，自牛、豬之胰腺中提取之動物胰島素製劑；使用大腸桿菌、酵母，藉由基因工程學而合成之人類胰島素製劑等)、胰島素抵抗性改善劑(例如，吡格列酮(pioglitazone)或其鹽酸鹽、曲格列酮(troglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)或其馬來酸鹽、GI-262570、JTT-501、

MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011等)、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如,伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate)等)、雙胍(biguanid)劑(例如,二甲雙胍(metformin)等)、胰島素分泌促進劑(例如,甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、醋磺己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopamide)、格列美脲(glimepiride)等磺醯脲劑;瑞格列奈(repaglinide)、色那列奈(senaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)等)、GLP-1、GLP-1類似物(依克那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)、SUN-E7001、AVE010、BIM-51077、CJC1131等)、蛋白質酪胺酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase)抑制劑(例如,釩酸等)、 β 3促效劑(例如, GW-427353B、N-5984等)。

作為糖尿病性併發症治療劑,可列舉:醛糖還原酶抑制劑(例如,托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、折那司他(zenarestat)、唑泊司他(zopolrestat)、米那司他(minalrestat)、非達司他(fidarestat)、雷尼司他(ranirestat)、SK-860、CT-112等)、神經營養因子(例如,NGF、NT-3、BDNF等)、PKC抑制劑(例如,LY-333531等)、AGE抑制劑(例如,ALT946、匹馬吉定(pimagedine)、吡拉托汀(piratoxatine)、N-苯甲醯甲基噻唑溴化喹(ALT766)等)、活性氧去除藥(例如,硫辛酸等)、

腦血管擴張劑(例如, 硫必利(tiapride)、美西律(mexiletine)等)。作為抗高脂血劑, 可列舉: HMG-CoA還元酶抑制劑(例如, 普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、伊他伐他汀(itavastatin)、或該等之鈉鹽等)、角鯊烯(squalene)合成酶抑制劑、ACAT抑制劑等。作為降壓劑, 可列舉: 血管收縮素轉化酶抑制劑(例如, 卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、阿拉普利(alacepril)、地拉普利(delapril)、賴諾普利(lisinopril)、咪達普利(imidapril)、苯那普利(benazepril)、西拉普利(cilazapril)、替莫普利(temocapril)、群多普利(trandlapril)等)、血管收縮素II拮抗劑(例如, 奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、氯沙坦(losartan)、依普沙坦(eprosarta)、巹沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、他索沙坦(tasosartan)等)、鈣拮抗劑(例如, 鹽酸尼卡地平(nicardipine hydrochloride)、鹽酸馬尼地平(manidipine hydrochloride)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、尼伐地平(nilvadipine)、氨氯地平(amlodipine)等)、腎素抑制劑(阿利克侖(aliskiren)等)等。

作為抗肥胖劑, 例如可列舉: 中樞性抗肥胖藥(例如, 芬他命(phentermine)、西布曲明(sibutramine)、安非拉酮(amfepramone)、右苯丙胺(dexamfetamine)、馬咧噪

(mazindol)、SR-141716A等)、胰脂肪酶抑制藥(例如，奧利司他(orlistat)等)、胜肽性厭食劑(例如，瘦素(leptin)、CNTF(睫狀神經營養因子)等)、膽囊收縮素促效劑(例如，林替曲特(lintitript)、FPL-15849等)等。作為利尿劑，例如可列舉：黃嘌呤衍生物(例如，水楊酸鈉可可鹼、水楊酸鈣可可鹼等)、噻嗪系製劑(例如，乙噻嗪、環戊噻嗪、三氯噻嗪、氫氯噻嗪、氫氟噻嗪、苄基氫氯噻嗪(benzylhydrochlorothiazide)、戊氟噻嗪(penflutizide)、泊利噻嗪(polythiazide)、甲氯噻嗪(methychlothiazide)等)、醛固酮拮抗劑(例如，螺內酯(spironolactone)、氯苯喋啶(triamterene)等)、碳酸酐酶抑制劑(例如，乙醯唑胺(acetazolamide)等)、氯苯磺醯胺系製劑(例如，氯噻酮(chlorthalidone)、美呋西特(mefruside)、吲達帕胺(indapamide)等)、阿佐塞米(azosemide)、異山梨酯(isosorbide)、利尿酸(ethacrynic acid)、吡咯他尼(piretanide)、布美他尼(bumetanide)、呋塞米(furosemide)等。

併用藥劑較好的是GLP-1、GLP-1類似物、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、雙胍劑、胰島素分泌促進劑、胰島素抵抗性改善劑等。上述併用藥劑亦可以適當比例組合使用2種以上。

於將本發明化合物與併用藥劑組合使用之情形時，考慮到藥劑之副作用，在安全範圍內可減少該等藥劑之使用量。尤其是雙胍劑亦可降低至通常之投予量以下。因此，

可安全地防止會由該等藥劑引起的副作用。此外，可減少糖尿病併發症劑、抗高脂血症劑、降壓劑等之投予量，其結果可有效地防止會由該等藥劑引起的副作用。

實施例

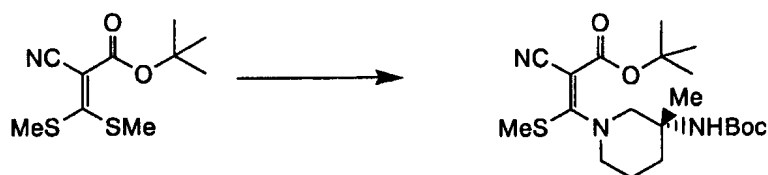
以下，藉由參考例、實施例及試驗例更具體地說明本發明，但本發明當然不限定於該等例。再者，以下參考例及實施例中所示之化合物名未必係依據IUPAC命名法而進行命名者。

[實施例1]

參考例1

3-{(3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基哌啶-1-基}-2-氰基-3-(甲硫基)丙烯酸第三丁酯

[化3]



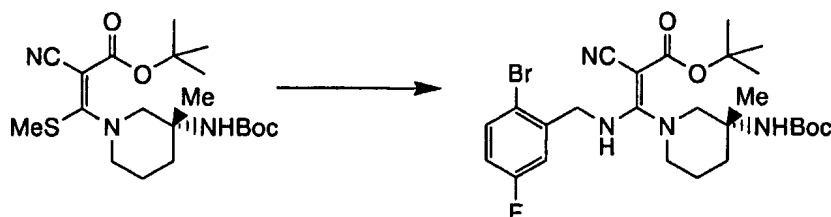
於2-氰基-3,3-雙(甲硫基)丙烯酸第三丁酯(48.43 g)之甲苯(25 ml)溶液中添加(3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基哌啶(40.23 g)之甲苯溶液(70 ml)，並於80℃下進行攪拌。於4小時後，於80℃下添加庚烷(300 ml)再恢復至室溫。其後，於冰浴中攪拌1小時後，藉由過濾回收所析出之白色固體。進行減壓乾燥，而獲得作為白色固體之標題化合物(64.50 g)。

MS (ESI+) 412 ($M^+ + 1$, 60%)

參考例 2

3-[(2-溴-5-氟苄基)胺基]-3-{(3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基哌啶-1-基}-2-氰基丙烯酸第三丁酯

[化 4]



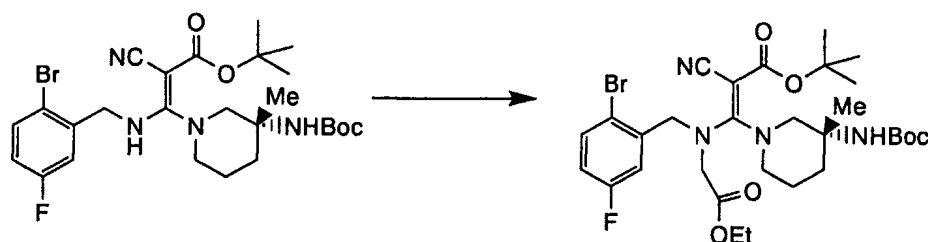
將參考例 1 之化合物 (70.7 g) 溶解於乙腈 (70 ml) 中，添加 DBU (52.35 g)、2-溴-5-氟苄基胺 (36.22 g) 並於 50°C 下進行攪拌。5 小時後，以甲苯 (200 ml) 將其稀釋，並進行水洗。以水、10% 硫酸氫鉀水溶液、10% 氫氧化鈉水溶液清洗所獲得之有機層，以硫酸鈉進行乾燥、過濾後，進行減壓濃縮，藉此獲得作為黃色非晶質體之標題化合物 (108.3 g)。

MS (ESI+) 567 ($M^+ + 1$, 60%)

參考例 3

3-[(2-溴-5-氟苄基)(2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基]-3-{(3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基哌啶-1-基}-2-氰基丙烯酸第三丁酯

[化 5]



將參考例2之化合物(108.3 g)溶解於二甲基甲醯胺(170 ml)中，添加碳酸鉀(104.8 g)並於室溫下進行攪拌。滴加溴乙酸乙酯(50.63 g)後，於40℃下攪拌1小時。添加甲苯，進行矽藻土過濾，以水清洗所獲得之有機層，並以硫酸鈉進行乾燥、過濾，再進行減壓濃縮，藉此獲得作為暗紅色非晶質體之標題化合物(124.10 g)。

MS (ESI+) 653 ($M^+ + 1$, 60%)

參考例4

3-胺基-1-(2-溴-5-氟苄基)-5-((3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基哌啶-1-基)-1H-吡咯-2,4-二甲酸-2-乙酯-4-第三丁酯

[化6]



於醯胺鋰(9.6 g)中添加庚烷(146 ml)，於80℃下滴加第三丁醇(268 g)與庚烷(30 ml)之混合溶液。1小時後，冷卻至30℃，再添加乙腈(340 ml)。向此混合物中添加參考例3之化合物(124.10 g)之甲苯(350 ml)溶液，並進行攪拌。2小時後，減壓蒸餾去除溶劑，再添加甲苯(700 ml)及水(370 ml)。以濃鹽酸將pH值調節至約5.0，再進行矽藻土過濾、分液。將所獲得之有機層以硫酸鈉進行乾燥、過濾，再進行減壓濃縮，藉此獲得作為暗紅色油狀物質之標題化

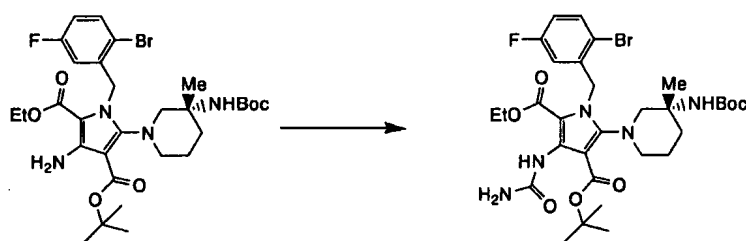
合物 (100 g)。

MS (ESI+) 653 ($M^+ + 1$, 100%)

參考例 5

3-[(胺基羰基)胺基]-1-(2-溴-5-氟苄基)-5-[(3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基哌啶-1-基]-1H-吡咯-2,4-二甲酸-2-乙酯-4-第三丁酯

[化 7]



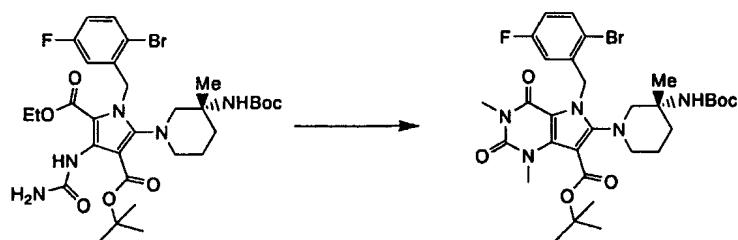
於 40℃ 下，向將參考例 4 之化合物 (100 g) 溶解於乙酸 (490 ml) 而成的混合物中，滴加將氰酸鉀 (25 g) 溶解於水 (40 g) 而成的溶液，並進行攪拌。2 小時後，恢復至室溫，以甲苯 (700 ml) 將其稀釋，再以水 (300 ml) 清洗 3 次。以飽和食鹽水清洗有機層後，以硫酸鈉進行乾燥、過濾，再進行減壓濃縮，藉此獲得作為暗紅色非晶質體之標題化合物 (110 g)。

MS (ESI+) 696 ($M^+ + 1$, 100%)

參考例 6

5-(2-溴-5-氟苄基)-6-[(3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-7-甲酸第三丁酯

[化 8]



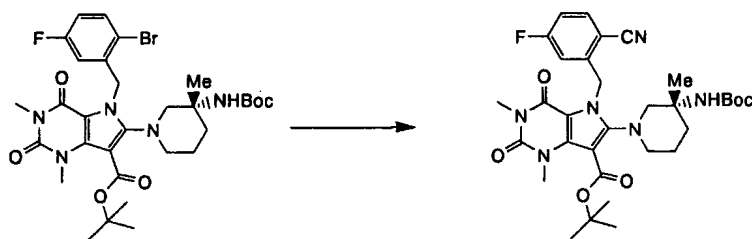
將參考例5之化合物(110 g)溶解於二甲基甲醯胺(290 ml)中，添加碳酸鉀(66 g)、水(2.9 ml)並於50℃下進行攪拌。5小時後，冷卻至30℃，滴加碘甲烷(51 g)並進行攪拌。2小時後，添加水(400 ml)，藉由過濾回收所析出之固體。於異丙醇(700 ml)中、60℃下，對所獲得之固體進行漿液清洗，再恢復至室溫。藉由過濾回收固體，再次於異丙醇(400 ml)中、60℃下進行漿液清洗。對所獲得之固體進行減壓乾燥，藉此獲得作為白色固體之標題化合物(54.7 g)。

MS (ESI+) 678 ($M^+ + 1$, 100%)

參考例7

5-(2-氟基-5-氟苄基)-6-{(3R)-3-[(第三丁氧基羰基)氨基]-3-甲基哌啶-1-基}-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-7-甲酸第三丁酯

[化9]



於參考例6之化合物(27.14 g)中，添加N-甲基吡咯烷酮

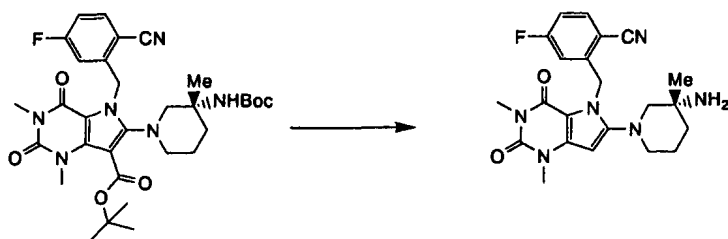
(100 ml)、三(二亞苄基丙酮)二鈹(1.83 g)、三(鄰甲苯基)膦(4.99 g)、氰化鋅($\text{Zn}(\text{CN})_2$)(2.90 g)，並進行5次減壓脫氣、氮氣置換。將此混合物於 120°C 下進行攪拌。2小時後，冷卻至室溫，再進行矽藻土過濾。將所獲得之有機層添加至以4:4:1將氨水、飽和氯化銨水溶液、水混合而成的溶液中，並進行劇烈攪拌。藉由過濾回收所生成之黃色固體，於乙腈(20 ml)中、 80°C 下進行2小時漿液清洗，於冰浴中攪拌1小時後，再藉由過濾將其回收。對所獲得之固體進行減壓乾燥，藉此獲得作為白色固體之標題化合物(18.30 g)。

MS (ESI+) 625 (M^++1 , 90%)

實施例 1

2-({6-[(3R)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈

[化 10]



於 40°C 下，向5-(2-氟基-5-氟苄基)-6-{(3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基哌啶-1-基}-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-7-甲酸第三丁酯(18.3 g)之乙腈(30 ml)的混合物中，滴加苯磺酸一水合物

(10.85 g)之乙醇(15 ml)溶液後，於80℃下攪拌2小時。恢復至室溫，並以乙酸乙酯(50 ml)將其稀釋後，添加將NaOH(2.49 g)溶解於水(50 ml)而成的溶液而進行中和。以飽和食鹽水清洗有機層後，以硫酸鈉進行乾燥、過濾，再進行減壓濃縮，藉此獲得標題化合物(11.86 g)。

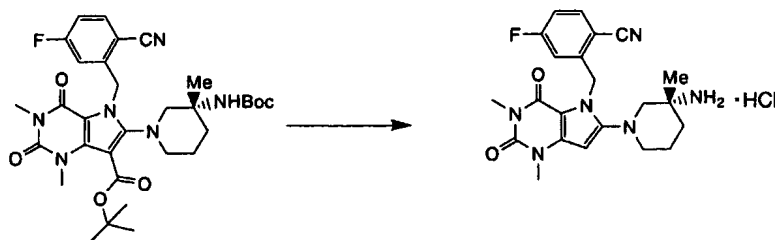
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97-8.00 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 6.36-6.39 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.73-2.82 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 1H), 1.40 (brs, 2H), 1.28-1.38 (m, 2H), 0.89 (s, 3H)

MS (ESI+) 425 (M^++1 , 100%)

實施例 2

2-({6-[(3R)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈鹽酸鹽

[化 11]



將以與實施例 1 相同之方式而獲得之化合物(140 mg)溶解於氯仿(3.0 ml)中，添加 1 N 之鹽酸醚(2.0 ml)並將其濃縮，而合成標題化合物(150 mg)。

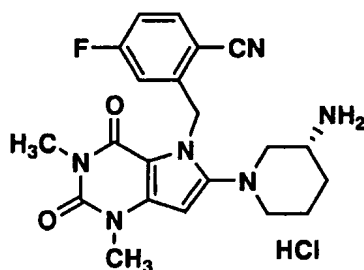
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (brs, 3H), 7.97-8.00 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 6.25-6.28 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.57-5.68 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.04-3.07 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 2H), 2.69-2.73 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.56-1.61 (m, 2H), 1.24 (s, 3H)

MS (ESI+) 425 (M^++1 , 100%)

參考例 8

2-({6-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈
(以下簡稱為化合物B)鹽酸鹽

[化 12]



藉由國際公開第 2006/068163 號手冊之實施例 13 所記載的方法進行合成。

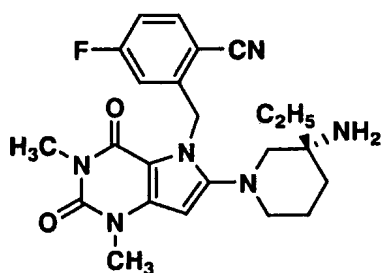
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (brs, 3H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.64 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.60-1.58 (m, 1H)

MS (ESI+) 411 (M^++1 , 100%)

參考例 9

2-({6-[(3R)-3-胺基-3-乙基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈(以下簡稱為化合物 C)

[化 13]



使用以與參考例 1~7 相同之方式由外消旋體之 3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-乙基哌啶而合成的 5-(2-氟基-5-氟苄基)-6-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-乙基哌啶-1-基}-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-7-甲酸第三丁酯(1.0 g)，以與實施例 1 相同之方式合成標題化合物之外消旋體(630 mg)。繼而，使用 CHIRALPAK(註冊商標)AD-H(大賽璐化學工業(Daicel Chemical Industries)(股)製造，掌性固定相：直鏈澱粉三(3,5-二甲基苯基胺基甲酸酯)(amylose tris(3,5-dimethylphenyl carbamate)))，於己烷/異丙醇/二乙基胺 = 70/30/0.1(v/v)之條件下，將該外消旋體離析，藉此獲得標題化合物(220 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97-8.01 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.39-6.42 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.59-5.70 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.57

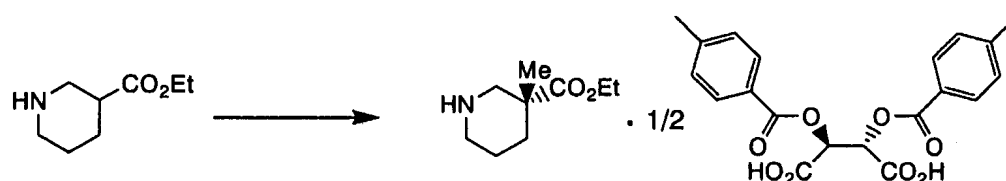
(s, 2H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.49-1.53 (m, 1H), 1.10-1.40 (m, 6H), 0.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

MS (ESI+) 439 ($M^+ + 1$, 100%)

參考例 10

(3R)-3-甲基-哌啶甲酸乙酯·1/2二對甲苯醯基-D-酒石酸鹽

[化 14]



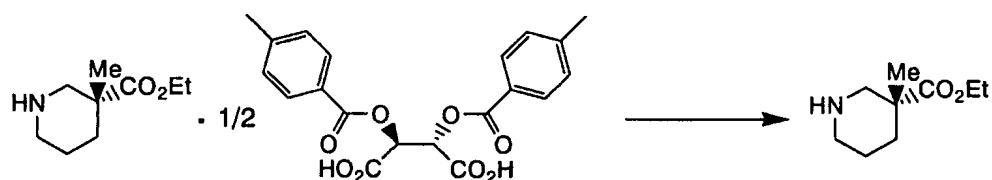
於 $-20 \sim -30^\circ\text{C}$ 之溫度下，向哌啶甲酸乙酯 (20.0 g) 之甲苯溶液 (100 ml) 中緩慢滴加六甲基二矽氮烷鈉之四氫呋喃 (1.0 M, 152 ml) 溶液。攪拌 30 分鐘後，於 $-20 \sim -30^\circ\text{C}$ 之溫度下緩慢滴加碘甲烷 (19.4 g)，再緩慢恢復至室溫。添加水 (20.8 ml)，進行分液、濃縮，以甲苯稀釋所獲得之殘渣後，再以水 (20 ml) 進行清洗。以硫酸鈉進行乾燥、過濾後，進行減壓濃縮，再向所獲得之油狀成分中添加乙酸乙酯 (125 ml)。於 50°C 下，向此溶液中添加二對甲苯醯基-D-酒石酸之乙酸乙酯 (60 ml) 溶液，並進行攪拌。1 小時後，恢復至室溫，藉由過濾回收所生成之白色固體，再進行減壓乾燥，藉此獲得標題化合物 (13.87 g)。

MS (ESI+) 171 ($M^+ + 1$, 100%)

參考例 11

(3R)-3-甲基-哌啶甲酸乙酯

[化 15]



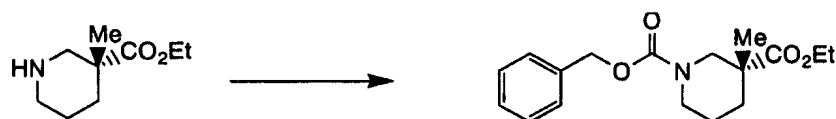
將參考例10之化合物(13.87 g)溶解於水(55 ml)中，添加10%碳酸鉀水溶液(55 ml)及醚(50 ml)並進行攪拌。30分鐘後，分離有機層，以硫酸鈉進行乾燥、過濾後，再進行減壓濃縮，藉此獲得作為黃色油狀成分之標題化合物(4.23 g)。

MS (ESI+) 171 ($M^+ + 1$, 100%)

參考例 12

(3R)-3-甲基哌啶-1,3-二甲酸-1-苄酯-3-乙酯

[化 16]



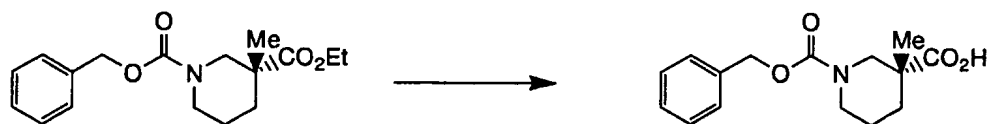
將參考例11之化合物(4.23 g)溶解於四氫呋喃(20 ml)中，添加三乙基胺(3.76 ml)，並於冰浴中進行冷卻。緩慢滴加氯甲酸苄酯(3.55 ml)，恢復至室溫並攪拌一晚。進行矽藻土過濾後，蒸餾去除溶劑，再以乙酸乙酯將其稀釋。以水及飽和食鹽水清洗有機層後，以硫酸鈉進行乾燥、過濾，再進行減壓濃縮，藉此獲得作為黃色油狀成分之標題化合物(7.32 g)。

MS (ESI+) 306 ($M^+ + 1$, 100%)

參考例 13

(3R)-1-[(苄基氧基)羰基]-3-甲基哌啶-3-甲酸

[化 17]

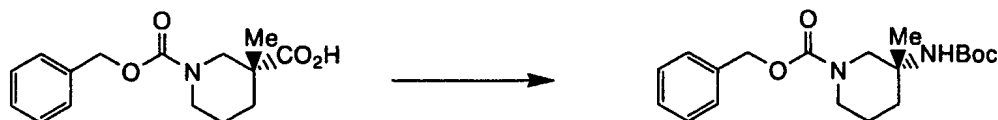


向參考例 12 之化合物 (7.32 g) 中添加甲醇 (10 ml) 及 3 N 之氫氧化鈉水溶液 (10 ml)，於 50°C 下進行攪拌。3 小時後，蒸餾去除甲醇，利用濃鹽酸將 pH 值調節為 5 以下。以醚進行萃取後，以水及飽和食鹽水清洗有機層，以硫酸鈉進行乾燥、過濾，再進行減壓濃縮，藉此獲得作為黃色油狀成分之標題化合物 (5.45 g)。

MS (ESI+) 278 ($M^+ + 1$, 100%)

參考例 14

(3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基哌啶-1-甲酸苄酯
[化 18]



將參考例 13 之化合物 (5.45 g) 溶解於甲苯 (30 ml) 中，添加三乙基胺 (2.09 g)。於 90°C 下，一面確認產生氮氣，一面緩慢滴加疊氮基磷酸二苯酯 (5.47 g) 之甲苯溶液 (20 ml)。滴加完畢後，於 90°C 下攪拌 1 小時。恢復至室溫，以水 (27 ml) 清洗 2 次後，以硫酸鈉進行乾燥、過濾，再進行減壓濃縮，直至體積達到約 1/3 為止。向所獲得之溶液中添加第三丁醇 (3.7 ml) 及第三丁氧基鉀 (1.0 g)，於 30°C 下進行攪拌。2 小時後，以水、飽和氯化銨水溶液及飽和食鹽水進行清洗，以硫酸鈉進行乾燥、過濾、減壓濃縮，再藉

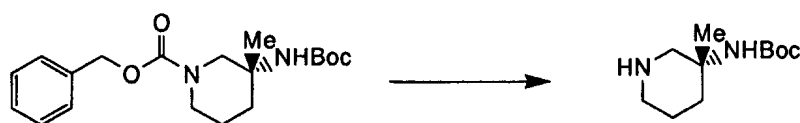
由管柱層析法進行純化，藉此獲得作為白色固體之標題化合物 (3.62 g)。

MS (ESI+) 349 ($M^+ + 1$, 20%)

參考例 15

(3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基哌啶

[化 19]



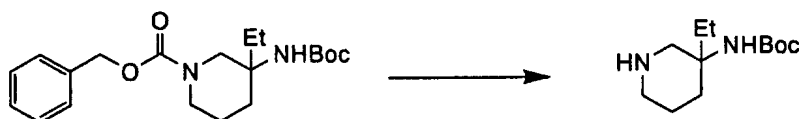
將參考例 14 之化合物 (34.8 g) 溶解於乙酸乙酯 (50 ml) 中，添加 1 N 之鹽酸 (0.5 ml) 及 10% pd/C (2.0 g)，並於氫氣加壓下 (2-2.5 atm) 進行攪拌。2 小時後，進行矽藻土過濾，以 3 N 之氫氧化鈉水溶液、水、飽和食鹽水進行清洗，以硫酸鈉進行乾燥、過濾後，再進行減壓濃縮，藉此獲得作為無色油狀成分之標題化合物 (20.4 g)。

MS (ESI+) 215 ($M^+ + 1$, 60%)

參考例 16

3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-乙基哌啶

[化 20]



利用以與參考例 10 (其中，不利用二對甲苯鹽基-D-酒石酸形成鹽)、12、13、及 14 相同之方式由哌啶甲酸乙酯而獲得的 3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-乙基哌啶-1-甲酸苄酯

(6.60 g)，以與參考例15相同之方式獲得作為無色油狀成分之標題化合物(4.20 g)。

MS (ESI+) 229 ($M^+ + 1$, 60%)

試驗例

試驗例1 體外DPP-IV抑制作用測定試驗

以含有DPP-IV酶之人類血漿的最終濃度達到10%之方式製備各種濃度之被試驗物質溶液，並將其添加至微量分析盤中。進而，以最終濃度達到50 μ M之方式添加受質(甘胺鹽基-L-脯胺酸-4-甲基香豆鹽基-7-鹽胺(Glycyl-L-Proline 4-Methylcoumaryl-7-Amide)，胜肽研究所(PEPTIDE INSTITUTE))，於室溫下使用螢光分析儀連續測定螢光強度(激發波長380 nm，測定波長460 nm)，而求得酶活性。算出將酶活性抑制在50%時的被試驗物質濃度(IC₅₀值)。

[表 1]

被試驗化合物	人類DPPIV抑制活性 IC ₅₀ (nM)
化合物A	1.6
化合物B鹽酸鹽	0.34
化合物C	26

試驗例2 對CYP3A4之機制性抑制(Mechanism-based inhibition, MBI)之評價試驗

於人類肝臟微粒體中添加各種濃度之被試驗化合物，於NADPH(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，菸鹽胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)存在下或者不存在下，於37℃

下預培養15分鐘。其後，以作為CYP3A4受質之咪達唑侖(midazolam)與NADPH之混合液將反應液稀釋20倍，進而於37°C下使其反應5分鐘。添加3倍量之甲醇使反應停止，使用LC/MS/MS測定咪達唑侖之代謝物(1-羥基咪達唑侖(1-Hydroxy midazolam))之生成量，藉此評價CYP3A4活性。以於NADPH不存在下進行預培養時的活性作為對照，將於NADPH之存在下進行預培養時之活性的減少量除以時間(15分鐘)，將所獲得之值設為失活速度常數(kobs)。此時，被試驗化合物濃度(I)與kobs之間的關係可由 $k_{obs} = k_{inact} \times I / (K'_{app} + I)$ 來表示。藉由非線性最小平方方法進行回歸分析，藉此算出最大失活速度常數(kinact)、表觀解離常數(K'app)，根據kinact/K'app之值來判定MBI之強度。

將所獲得之結果示於圖1、圖2及表2。化合物B(參考例8)可見濃度依存性CYP3A4之失活。化合物B之3-乙基取代物即化合物C(參考例9)亦可見CYP3A4之失活，但其強度低於化合物B。另一方面，3-甲基取代物即化合物A(實施例1)未見失活，無法進行 $k_{obs} = k_{inact} \times I / (K'_{app} + I)$ 之回歸分析。

[表2]

被試驗化合物	kinact (min ⁻¹)	K'app (μM)	kinact/K'app (min ⁻¹ /nM)
化合物A	N.A.	N.A.	N.A.
化合物B鹽酸鹽	0.0391	26.0	1.50
化合物C	0.0227	22.0	1.03

N.A.：不適用(not applicable)

根據試驗例1及2可知，化合物B、化合物A、化合物C之不同點僅為於3-胺基哌啶上之取代基分別為氫原子、甲基、乙基。但是，具有氫原子之化合物B(0.34 nM)及具有甲基之化合物A(1.6 nM)的DPP-IV抑制活性 IC_{50} (nM)較高，與此相比，具有乙基之化合物C的活性很低(26 nM)。另一方面，關於在醫藥品之安全性方面非常重要之MBI，具有氫原子之化合物B(0.34 nM)檢測出MBI，相對於此，具有甲基之化合物A(1.6 nM)未檢測出MBI。但是，進而碳鏈延長之具有乙基的化合物C又檢測出MBI。根據該等結果，發現具有甲基之化合物A係於DPP-IV抑制活性方面及MBI方面均特別優異之化合物。其原因認為：本發明化合物之整體結構中之取代基的差異會對DPP-IV與CYP3A4之各自相互作用產生影響。但是，就與DPP-IV之相互作用方面而言，具有氫原子之化合物及具有甲基之化合物較強，相對於此，就與CYP3A4之相互作用方面而言，具有氫原子之化合物及具有乙基之化合物較強，而根據先前之知識見解完全未預料具有甲基之化合物未檢測出與CYP3A4之相互作用。

[產業上之可利用性]

根據本發明，可提供具有DPP-IV抑制活性，且安全性、毒性等獲得改善之化合物。

本發明化合物可用於：抑制糖尿病前期症狀之餐後高血糖、治療非胰島素依存性糖尿病、治療關節炎或類風濕性

關節炎等自體免疫性疾病、治療腸黏膜疾病、促進生長、抑制移植器官之排斥反應、治療肥胖、治療飲食障礙、治療HIV感染、抑制癌症轉移、治療前列腺肥大症、治療牙周炎、及治療骨質疏鬆症。

【圖式簡單說明】

圖1中，A表示測定於NADPH存在下對化合物A與人類肝臟微粒體進行預培養後之受質物質(咪達唑侖(midazolam))的代謝活性，來研究預培養對代謝活性所產生之影響的結果。B表示利用化合物B進行相同之試驗而獲得的結果。C表示利用化合物C進行相同之試驗而獲得之結果。於各圖中，縱軸表示代謝活性(%)。橫軸表示時間(分)。○表示於0 μM 下之值，●表示於1 μM 下之值，□表示於5 μM 下之值，■表示於10 μM 下之值，△表示於20 μM 下之值，▲表示於50 μM 下之值，◇表示於100 μM 下之值。

於圖2中，A表示化合物A於各濃度下之去活化速度常數。B表示化合物B於各濃度下之去活化速度常數。C表示化合物C於各濃度下之去活化速度常數。於各圖中，縱軸表示去活化速度常數(min^{-1})。橫軸表示各化合物之濃度(μM)。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種DPP-IV抑制活性高，且安全性、毒性等獲得改善之2-({6-[(3R)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈或其藥學上所容許之鹽。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種 2-({6-[(3R)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈或其藥學上所容許之鹽。
2. 一種 2-({6-[(3R)-3-胺基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈。
3. 一種二肽基肽酶IV抑制劑，其含有如請求項1之化合物或者其藥學上所容許之鹽、或如請求項2之化合物作為有效成分。
4. 一種糖尿病治療劑，其含有如請求項1之化合物或者其藥學上所容許之鹽、或如請求項2之化合物作為有效成分。

十一、圖式：

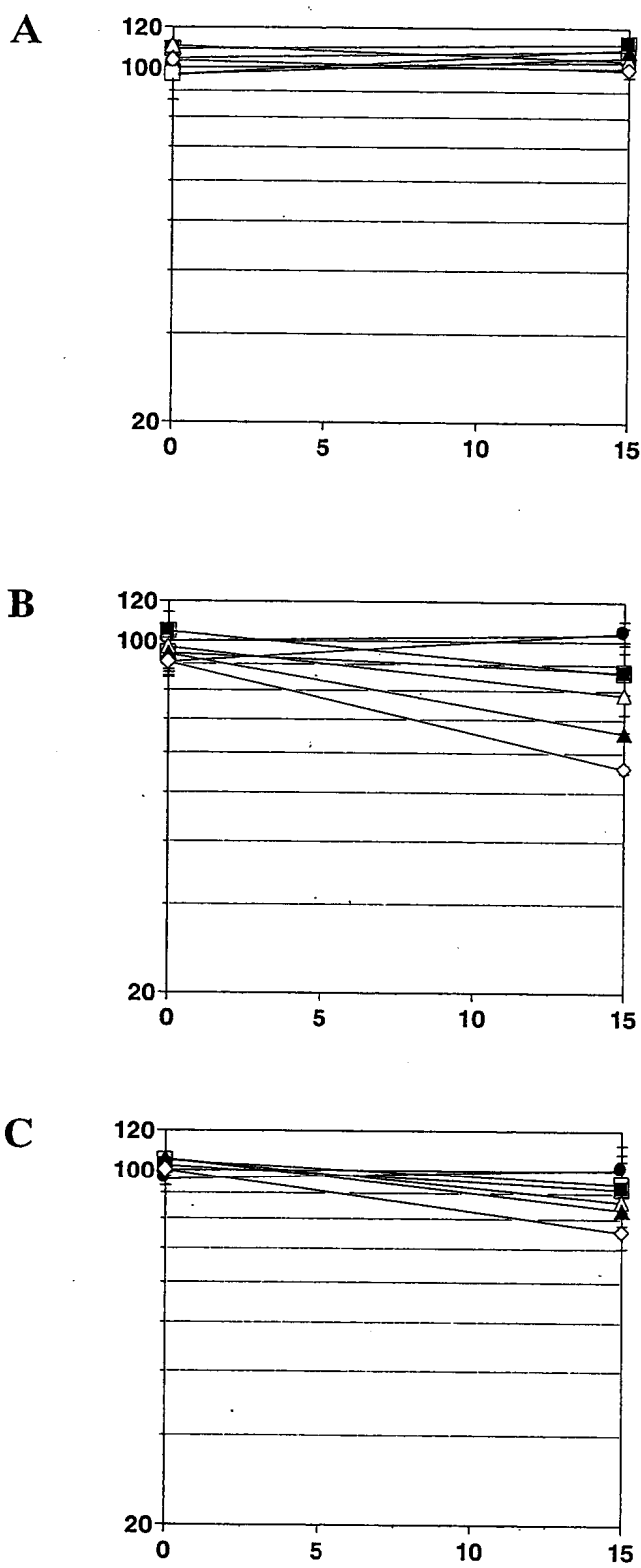


圖 1

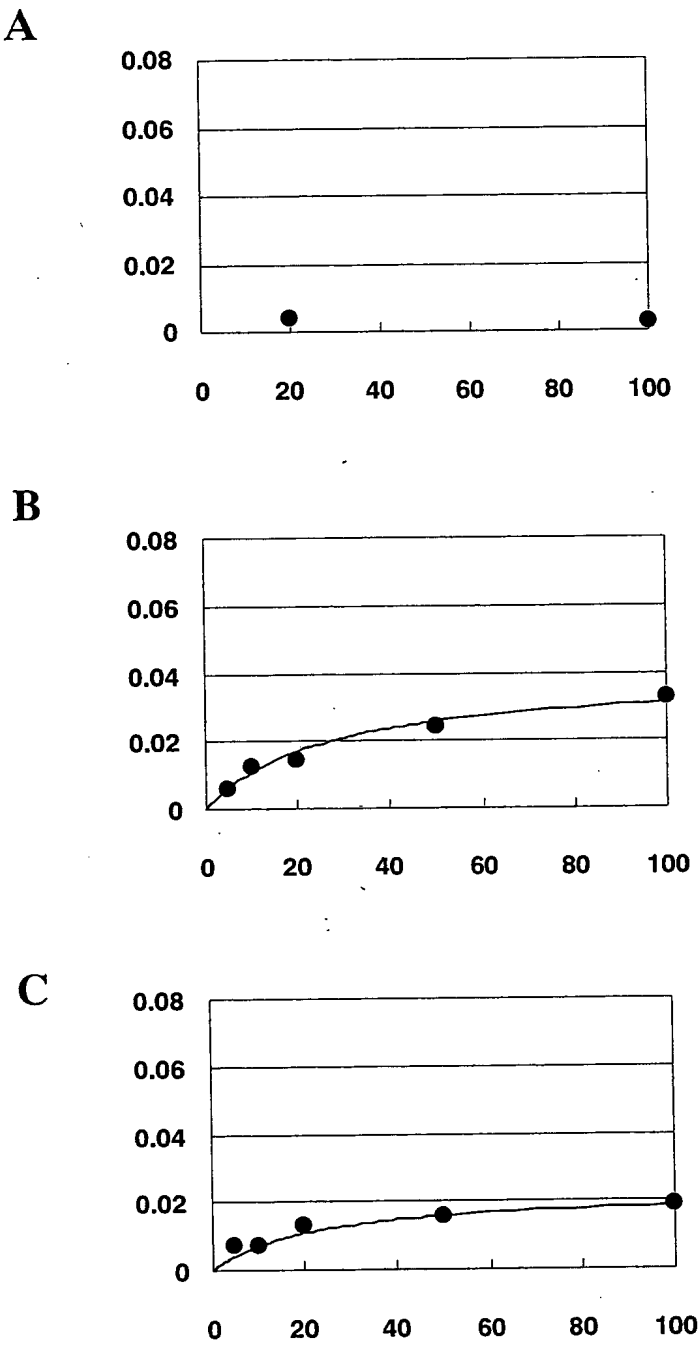


圖2

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)