



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I682932 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：104128090

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4162(2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

(71)申請人：大陸商四川海思科製藥有限公司(中國大陸) (CN)

中國大陸

(72)發明人：張晨(CN)；範江(CN)；雷鳴(CN)；魏用剛(CN)

(74)代理人：郭雨嵐；林發立

(56)參考文獻：

WO 2014/018355A1

審查人員：方冠岳

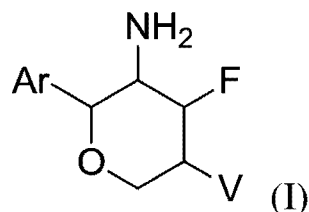
申請專利範圍項數：11 項 圖式數：2 共 55 頁

(54)名稱

胺基六員環類衍生物及其在醫藥上的應用

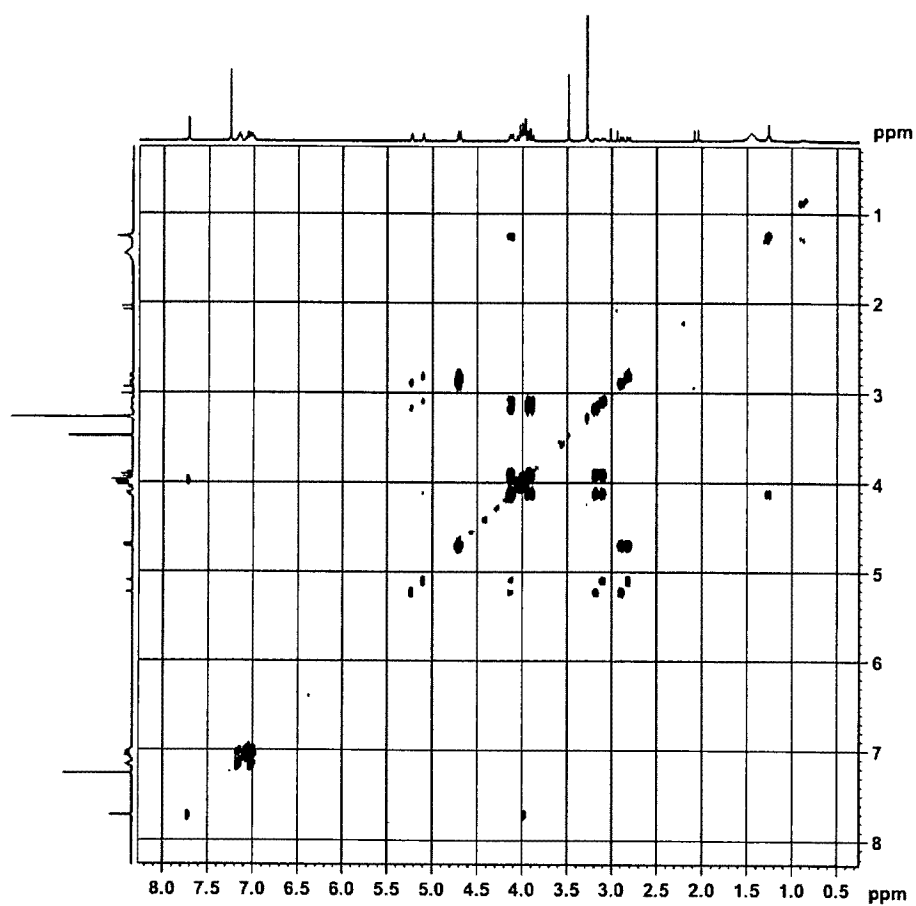
(57)摘要

本發明涉及一種胺基六員環類衍生物及其在醫藥上的應用，具體而言涉及通式(I)所示的胺基六員環類衍生物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽、前藥、含有該衍生物的醫藥組合物以及在製備二肽基肽酶 IV(DPP-IV)抑制劑的醫藥上的用途，



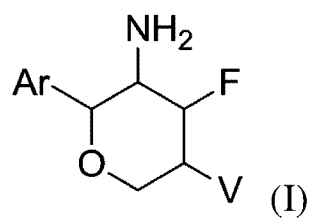
其中通式(I)中各取代基的定義與說明書的定義相同。

指定代表圖：

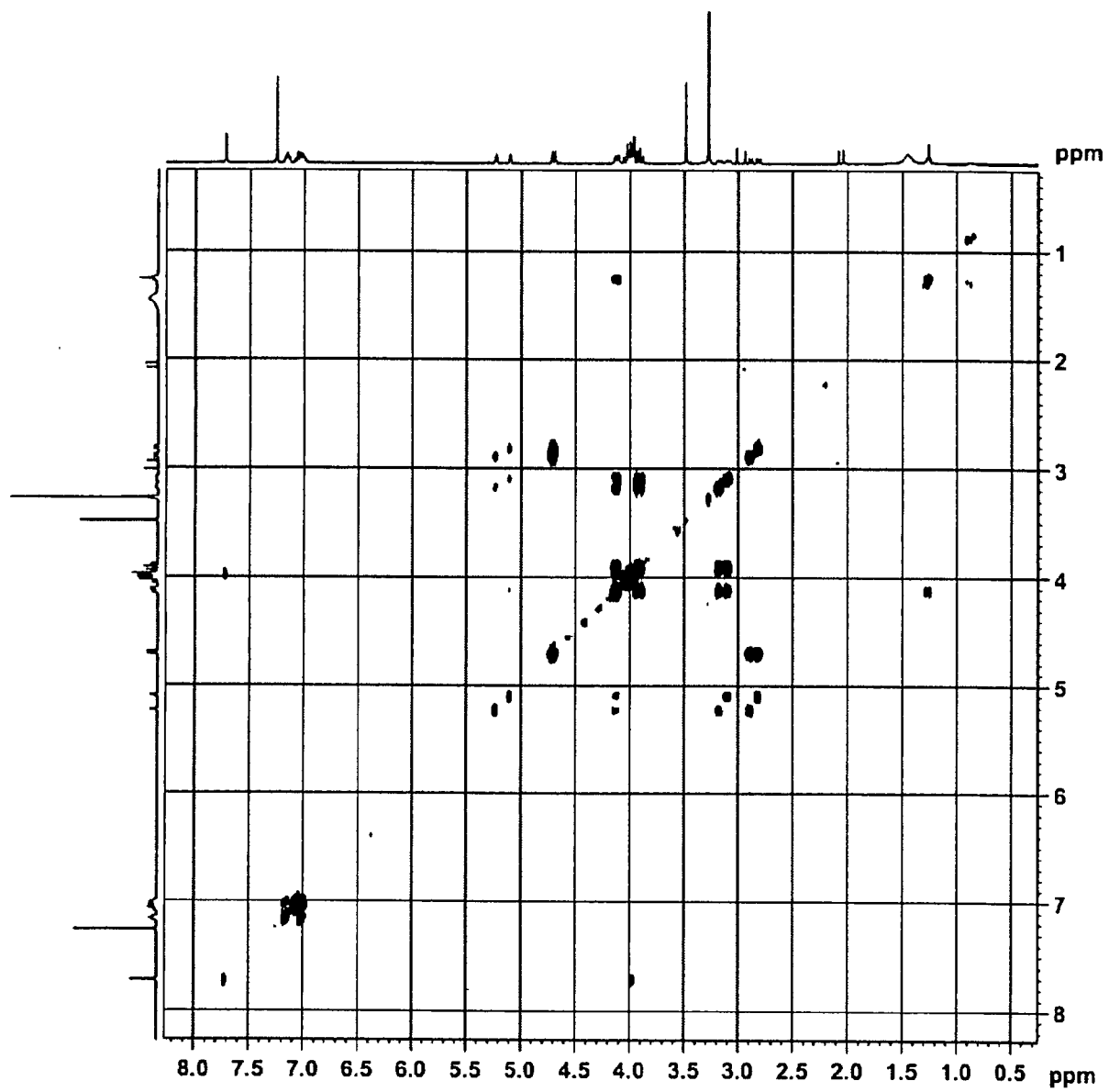


第 1 圖

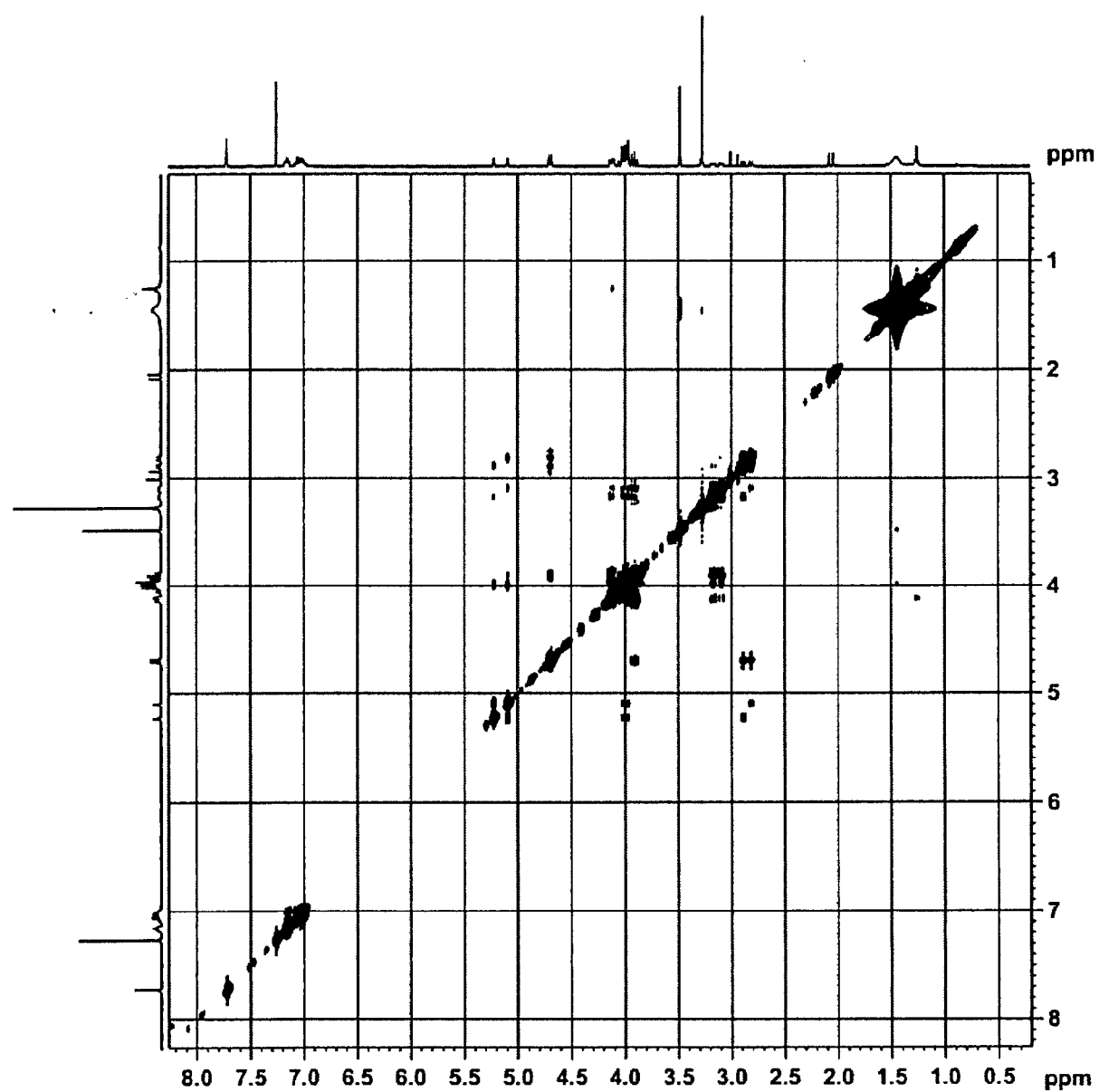
特徵化學式：



圖式



第 1 圖



第 2 圖

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 (中文/英文)

胺基六員環類衍生物及其在醫藥上的應用

5

【技術領域】

本發明涉及一種胺基六員環類衍生物及其在醫藥上的應用，具體說涉及通式(I)所示胺基六員環類衍生物、其藥用的鹽、立體異構物、及含有該衍生物、藥用的鹽或其立體異構物的醫藥組合物，以及其作為治療劑特別

10 是作為二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制劑的用途。

【先前技術】

糖尿病是一個世界範圍內的重重大醫療問題，據國際糖尿病聯盟(IDF)統計，2013 年全球糖尿病患者人數已達 3.82 億，全球醫療花費達 5480 億美元，占全球醫療支出的 11%。預計到 2035 年，與糖尿病相關的全球醫療花費將達到 6273 億美元。胰島素是將蔗糖、澱粉及其他食物轉化為能量時所需的激素，糖尿病通常是由於自體不能分泌或適當利用胰島素而引起的。糖尿病通常被分為 I 型糖尿病(或胰島素依賴型糖尿病, IDDM)和 II 型糖尿病(或非胰島素依賴型糖尿病, NIDDM)。最常見的糖尿病類型是 II 型糖尿病，在世界範圍內，II 型糖尿病約占所有糖尿病的 90%。由於現代不健康的生活方式，如運動減少和高熱量飲食等原因，II 型糖尿病的發病率呈逐漸增加的趨勢。巨大的市場潛力吸引了大量的製藥公司和研究中心開發新的抗糖尿病標靶和藥物。

目前已批准的用於治療 II 型糖尿病上市的藥物主要有胰島素及其類似物、磺醯脲類、雙胍類、噻唑烷二酮類(TZDs)、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、糊精類似物、腸促胰島素激素類似物、二肽基肽酶抑制劑(DPP-IV)等。然而，患

25

者長期服用這些降糖藥仍不能達到預期的糖化血紅蛋白(HbA1c)降低指標，而且這些降糖藥均有副作用，如低血糖、體重增加和心血管風險等。這些副作用加重了糖尿病患者的負擔。因此，迫切需要針對 II 型糖尿病開發具有高效、副作用少的新型降糖藥。

5 二肽基肽酶 IV(Dipeptidyl Peptidase ,DPP-IV, EC3.4.14.5)是一個絲胺酸蛋白酶，從含有 L-脯氨酸和 L-丙氨酸的多肽 N 端倒數第二位水解 N 端二肽。儘管 DPP-IV 的功能未被完全闡明，它被認為是某些調節多肽、神經肽、循環激素和化學激素的主要生理性調節因子。儘管作為多效酶，DPP-IV 有諸多受質，但最為人所知的是腸促胰素，它包括類升糖素肽-1(GLP-1) 和葡萄糖依賴型胰島素釋放肽(GIP)。腸促胰素是在攝入營養物的幾分鐘內分泌並促進攝入營養物的處置的腸道激素。GLP-1 和 GIP 對 β 細胞的作用相同，可改善 β 細胞功能，包括促進葡萄糖依賴的胰島素分泌、誘導 β 細胞增殖、增強抗凋亡作用(Diabetes and Vascular Disease Research 2006 3: 159)。

與 GIP 不同，GLP-1 在 II 型糖尿病中仍是促進胰島素分泌的，因此，
15 提高 GLP-1 是一種有前景的治療 II 型糖尿病的手段(Pharmacol Rev 60:470–512, 2008)。II 型糖尿病患者中使用 GLP-1 可明顯降低血糖(Lancet, 2002, 359:824-830)，然而 GLP-1 作為 DPP-IV 的受質在體內會迅速被水解而失去活性，因此研製 DPP-IV 抑制劑對治療糖尿病具有非常重要的意義。

目前，DPP-IV 抑制劑的研究取得了較大的進展，包括西他列汀、沙格
20 列汀、阿格列汀在內的 DPP-IV 抑制劑已經批准上市，進入臨床使用。DPP-IV 抑制劑最顯著的特點是，由於腸促胰島素只在機體進食後分泌，DPP-IV 抑制劑不易在不適當的時候增加胰島素水平，產生許多降糖藥共同的副作用低血糖。近期的臨床數據已經顯示，抑制 DPP-IV 可使胰島素分泌增加，降低血糖濃度並改善胰島 β 細胞功能 (Diabetes, 1998, 47:1253-1258)。

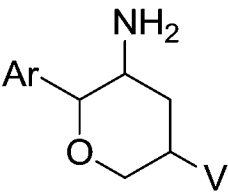
25 常見的 DPP-IV 抑制劑的副作用有呼吸道感染、喉嚨痛、腹瀉、感冒症狀、頭痛頭暈等。但總體具有較好的安全性和耐受性，目前還沒有發現使用的病人有嚴重的體重增加或者潛在的體重減少以及水腫等症狀。近幾年，長

效 DPP-IV 抑制劑特別引人注目。長效 DPP-IV 抑制劑使用更方便，同時具備理想的降糖效果，這會使其在 II 型糖尿病患者中更受歡迎。II 期臨床數據顯示，由默克公司開發的一週一次 DPP-IV 抑制劑 MK-3102，可明顯降低血糖。Trelagliptin 是由武田製藥有限公司開發的另一個一週一次 DPP-IV 抑制劑，該藥的安全性和有效性在 III 期臨床中得到了確認，目前已在日本提交新藥申請。

糖尿病(主要是 II 型糖尿病) 的發病率在全球範圍內呈逐年增高趨勢，成為繼心血管疾病和腫瘤之後，第 3 位威脅人們健康和生命的非傳染性疾病。糖尿病的治療給家庭和社會帶來了沉重的負擔。因此，急需開發更多更新更好的 DPP-IV 抑制藥物以滿足廣大患者臨床用藥的需要。

目前，關於 DPP-IV 抑制劑相關研究的文獻被相繼報道：

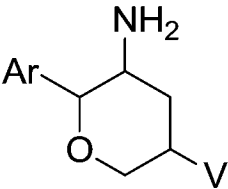
(1) US2007232676 公佈了如下結構的化合物作為 DPP-IV 抑制劑，其中：



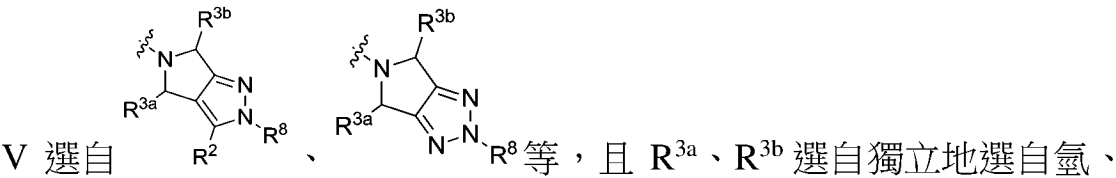
Ar 選自被 1-5 個選自鹵素、羥基、C₁₋₆ 烷基等取代基取代的苯基；

V 選自 *c1nn(R3a)c(R3b)c(R2)n1R8、*c1nn(R3a)c(R3b)c(R2)n1R8 等基團，且 R^{3a}、R^{3b} 獨立地選自氫、被 1-5 個氟原子取代的 C₁₋₄ 烷基；R² 選自氫、羥基、鹵素、羧基等基團；R⁸ 選自氫、-(CH₂)_p- 苯基等基團，但無甲基磺醯基；此專利中的具體描述不應視為本發明的限制。

(2) US20100120863 公佈了如下結構的化合物作為二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制劑，在治療、預防 II 型糖尿病的用途，其中：



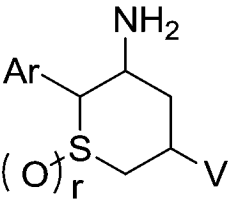
Ar 選自氫、烷基等基團；



被 1-5 個氟原子取代的 C₁₋₄ 烷基；R² 選自氫、羥基、鹵素、羧基等基團；

5 R⁸ 選自-S(O)₂-C₁₋₆ 環烷基、-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基等基團；此專利中的具體描述不應視為本發明的限制。

(3) WO2011103256 公開了如下結構的化合物具有 DPP-IV 抑制劑作用，作為糖尿病的預防和/或治療藥的用途，其中：

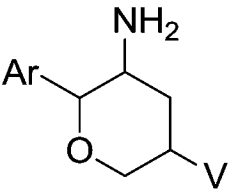


10 Ar 為任選被 1-5 個獨立地選自鹵素、氰基、羥基等基團取代的苯基；

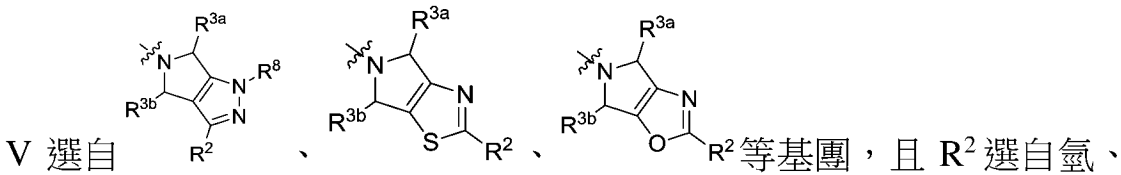


烷氧基、羧基等基團；R^{3a}、R^{3b} 選自氫或任選被 1-5 個氟原子取代的 C₁₋₄ 烷基；R⁸ 選自氫、烷基、芳基、環烷基、雜芳基、-SO₂-C₁₋₆ 烷基等基團；此專利中的具體描述不應視為本發明的限制。

15 (4) WO2007126745 公佈了 DPP-IV 抑制劑如下結構的化合物用於治療糖尿病，其中：



Ar 選自取代或未取代的苯基，當取代時，苯基被 1-3 個選自鹵素、羥基、C₁₋₆烷基等取代；



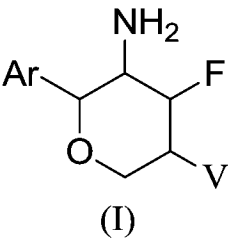
羥基、鹵素、烯基、炔基、芳基、雜芳基等；R^{3a}、R^{3b} 選自氫、被 1-5 個
5 氟原子取代的 C₁₋₄烷基；R⁸ 選自 H、環烷基、苯基、烷基等基團；此專利
中的具體描述不應視為本發明的限制。

還 有 WO2011103256 、 WO2008060488 、 WO2007087231 、
WO2011037793 、 WO2011028455 、 WO2009025784 等也公開了有關
DPP-IV 抑制劑化合物用於糖尿病治療。

10 **【發明內容】**

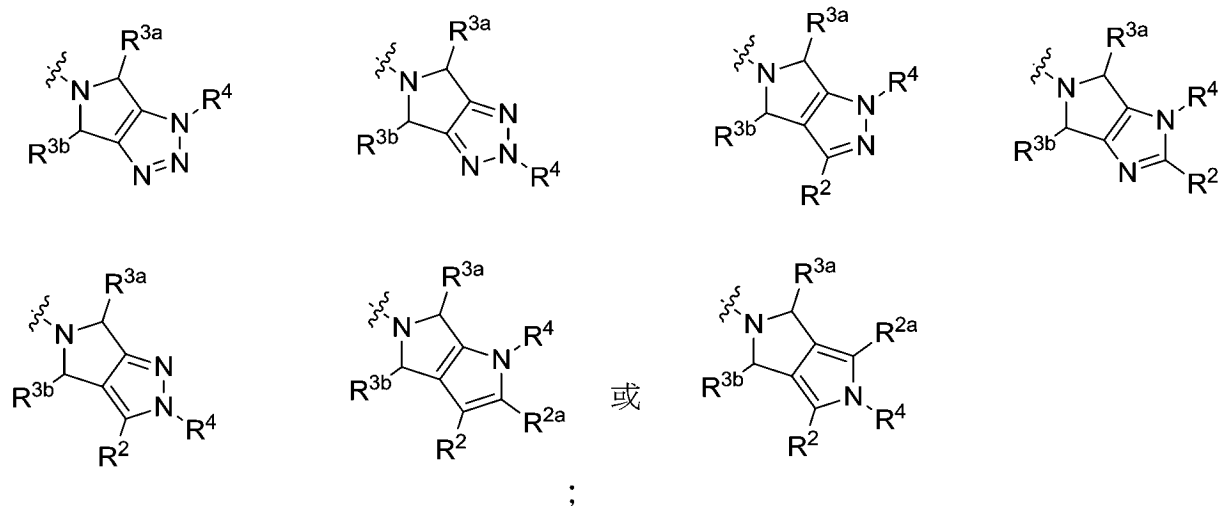
本發明的主要目的是提供一類新穎的 DPP-IV 抑制劑，具體而言具有通
式(I)所示的化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥，經研究表
明，此類結構的化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥具有良
15 好的二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制活性和/或選擇性和/或長效性，具有用於
治療或緩解 II 型糖尿病及類似疾病的前景。

本發明涉及一種通式 (I) 所示的化合物或其立體異構物、藥學上可接受
的鹽或前藥：



20 其中：

V 選自以下基團之一：



Ar 為苯基，任選進一步被 0 至 5 個 R¹ 取代；

R¹ 各自獨立的選自 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷
5 氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-(CH₂)_m-C₃₋₁₅ 環烷基、-(CH₂)_m-3 至 15 員雜環
烷基、-(CH₂)_m-C₆₋₁₀ 芳基、-(CH₂)_m-6 至 10 員雜芳基、-(CH₂)_m-C(=O)-R⁵、
-(CH₂)_m-NR⁶R⁷、-(CH₂)_m-C(=O)-NR⁶R⁷、-(CH₂)_m-O-C(=O)-NR⁶R⁷、
-(CH₂)_m-S(=O)_n-R⁸、-(CH₂)_m-NR⁹-S(=O)_n-R⁸、-(CH₂)_m-NR⁹-C(=O)-NR⁶R⁷ 或
10 -(CH₂)_m-NR⁹-C(=O)-R⁵，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環
烷基、芳基或雜芳基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、
-CHF₂、-CF₃、羥基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述雜環烷
基或雜芳基含有 1 至 5 個選自 N、O 或 S(=O)_n 的原子或基團；

R² 和 R^{2a} 各自獨立的選自 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、C₁₋₈ 烷基、
C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-(CH₂)_m-C₃₋₁₅ 環烷基、-(CH₂)_m-3 至 15
15 員雜環烷基、-(CH₂)_m-C₆₋₁₀ 芳基、-(CH₂)_m-6 至 10 員雜芳基、
-(CH₂)_m-C(=O)-R⁵、-(CH₂)_m-NR⁶R⁷、-(CH₂)_m-C(=O)-NR⁶R⁷、
-(CH₂)_m-O-C(=O)-NR⁶R⁷、-(CH₂)_m-S(=O)_n-R⁸、-(CH₂)_m-NR⁹-S(=O)_n-R⁸、
-(CH₂)_m-NR⁹-C(=O)-NR⁶R⁷ 或-(CH₂)_m-NR⁹-C(=O)-R⁵，所述烷基、烷氧基、
烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基任選進一步被 0 至 3 個選
20 自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、羥基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的
取代基所取代，所述雜環烷基或雜芳基含有 1 至 5 個選自 N、O 或 S(=O)_n

的原子或基團；

R^{3a} 和 R^{3b} 各自獨立的選自 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基或 C_{1-8} 烷基，所述烷基任選進一步被 0 至 5 個選自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、羥基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

5 R^4 選自 H、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-(CH_2)_m-C_{3-15}$ 環烷基、 $-(CH_2)_m-3$ 至 15 員雜環烷基、 $-(CH_2)_m-C_{6-10}$ 芳基、 $-(CH_2)_m-6$ 至 10 員雜芳基、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^5$ 、 $-(CH_2)_m-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^6R^7$ 、
10 $-(CH_2)_m-O-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_m-S(=O)_n-R^8$ 、 $-(CH_2)_m-NR^9-S(=O)_n-R^8$ 、 $-(CH_2)_m-NR^9-C(=O)-NR^6R^7$ 或 $-(CH_2)_m-NR^9-C(=O)-R^5$ ，其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、羥基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述雜環烷基或雜芳基含有 1 至 5 個選自 N、O 或 $S(=O)_n$ 的原子或基團；

R^5 選自羥基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、6 至 10
15 員雜芳基、 $-O-C_{3-15}$ 環烷基、 $-O-C_{6-10}$ 芳基或 $-O-6$ 至 10 員雜芳基；

R^6 、 R^7 和 R^9 各自獨立的選自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、6 至 10 員雜芳基或 3 至 15 員雜環烷基；

R^8 選自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-15} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、6 至 10 員雜芳基或 3 至 15 員雜環烷基，其中所述烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基任選進一步
20 步被 0 至 5 個 F 所取代，所述雜環烷基或雜芳基含有 1 至 5 個選自 N、O 或 $S(=O)_n$ 的原子或基團；

m 選自 0、1 或 2；

n 選自 0、1 或 2。

本發明另一方面，提供一種通式 (I) 所述的化合物或其立體異構物、藥
25 學上可接受的鹽或前藥，其中：

R^1 各自獨立的選自 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-(CH_2)_m-C_{3-15}$ 環烷基、 $-(CH_2)_m-3$ 至 15 員雜環

- 烷基、 $-(CH_2)_m-C_{6-10}$ 芳基、 $-(CH_2)_m-6$ 至 10 員雜芳基、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^5$ 、 $-(CH_2)_m-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_m-S(=O)_n-R^8$ 、 $-(CH_2)_m-NR^9-S(=O)_n-R^8$ 、 $-(CH_2)_m-NR^9-C(=O)-NR^6R^7$ 或 $-(CH_2)_m-NR^9-C(=O)-R^5$ ，優選 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-(CH_2)_m-C_{3-8}$ 環烷基、 $-(CH_2)_m-3$ 至 8 員雜環烷基、 $-(CH_2)_m-C_{6-10}$ 芳基、 $-(CH_2)_m-6$ 至 10 員雜芳基、 $-(CH_2)_m-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_m-S(=O)_n-R^8$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^6R^7$ 或 $-(CH_2)_m-NR^9-C(=O)-R^5$ ，進一步優選 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-(CH_2)_m-C_{3-8}$ 環烷基、 $-(CH_2)_m-3$ 至 8 員雜環烷基、 $-(CH_2)_m-C_{6-10}$ 芳基或 $-(CH_2)_m-6$ 至 10 員雜芳基，更優選 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_m-C_{3-6}$ 環烷基或 $-(CH_2)_m-3$ 至 6 員雜環烷基；所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、羥基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述雜環烷基或雜芳基含有 1 至 5 個選自 N、O 或 $S(=O)_n$ 的原子或基團；
- R^2 和 R^{2a} 各自獨立的選自 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-(CH_2)_m-C_{3-15}$ 環烷基、 $-(CH_2)_m-3$ 至 15 員雜環烷基、 $-(CH_2)_m-C_{6-10}$ 芳基、 $-(CH_2)_m-6$ 至 10 員雜芳基、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^5$ 、 $-(CH_2)_m-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_m-S(=O)_n-R^8$ 、 $-(CH_2)_m-NR^9-S(=O)_n-R^8$ 、 $-(CH_2)_m-NR^9-C(=O)-NR^6R^7$ 或 $-(CH_2)_m-NR^9-C(=O)-R^5$ ，優選 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_m-C_{3-8}$ 環烷基、 $-(CH_2)_m-3$ 至 8 員雜環烷基、 $-(CH_2)_m-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_m-S(=O)_n-R^8$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^6R^7$ 或 $-(CH_2)_m-NR^9-C(=O)-R^5$ ，進一步優選 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_m-C_{3-8}$ 環烷基、 $-(CH_2)_m-3$ 至 8 員雜環烷基，更優選 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_m-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_m-3$ 至 6 員雜環烷基；所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、Cl、Br、I、

-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、羥基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述雜環烷基或雜芳基含有 1 至 5 個選自 N、O 或 S(=O)_n 的原子或基團；

R^{3a} 和 R^{3b} 各自獨立的選自 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基或 C₁₋₈ 烷基，所述烷基任選進一步被 0 至 5 個選自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、

5 羥基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

R⁴ 選自 H、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-(CH₂)_m-C₃₋₁₅ 環烷基、-(CH₂)_m-3 至 15 員雜環烷基、-(CH₂)_m-C₆₋₁₀ 芳基、-(CH₂)_m-6 至 10 員雜芳基、-(CH₂)_m-C(=O)-R⁵、-(CH₂)_m-NR⁶R⁷、-(CH₂)_m-C(=O)-NR⁶R⁷、

10 -(CH₂)_m-O-C(=O)-NR⁶R⁷、-(CH₂)_m-S(=O)_n-R⁸、-(CH₂)_m-NR⁹-S(=O)_n-R⁸、
 -(CH₂)_m-NR⁹-C(=O)-NR⁶R⁷ 或 -(CH₂)_m-NR⁹-C(=O)-R⁵，優選 H、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、-(CH₂)_m-C₃₋₈ 環烷基、-(CH₂)_m-3 至 8 員雜環烷基、
 -(CH₂)_m-C₆₋₁₀ 芳基、-(CH₂)_m-6 至 10 員雜芳基、-(CH₂)_m-S(=O)_n-R⁸、
 -(CH₂)_m-NR⁹-S(=O)_n-R⁸、-(CH₂)_m-NR⁶R⁷、-(CH₂)_m-C(=O)-NR⁶R⁷ 或
 15 -(CH₂)_m-NR⁹-C(=O)-R⁵，進一步優選 H、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、
 -(CH₂)_m-C₃₋₆ 環烷基、-(CH₂)_m-3 至 6 員雜環烷基、-(CH₂)_m-S(=O)_n-R⁸、
 -(CH₂)_m-NR⁹-S(=O)_n-R⁸ 或 -(CH₂)_m-NR⁶R⁷，更優選 H、氰基、C₁₋₆ 烷基、
 -(CH₂)_m-C₃₋₆ 環烷基、-(CH₂)_m-NR⁹-S(=O)_n-R⁸ 或 -(CH₂)_m-S(=O)_n-R⁸；所述烷
 基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基任選進一步
 被 0 至 3 個選自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、羥基、C₁₋₄ 烷基或
 20 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述雜環烷基或雜芳基含有 1 至 5 個選自 N、
 O 或 S(=O)_n 的原子或基團；

R⁵ 選自羥基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₁₅ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、6 至 10 員雜芳基、-O-C₃₋₁₅ 環烷基、-O-C₆₋₁₀ 芳基或 -O-6 至 10 員雜芳基，優選羥基、
 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₈ 環烷基，進一步優選羥基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷
 25 氧基；

R⁶、R⁷ 和 R⁹ 各自獨立的選自 H、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₅ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、
 6 至 10 員雜芳基或 3 至 15 員雜環烷基，優選 H、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₈ 環烷基，

進一步優選 H、C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基；

R⁸ 選自 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₅ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、6 至 10 員雜芳基或 3 至 15 員雜環烷基，優選 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、6 至 10 員雜芳基或 3 至 8 員雜環烷基，進一步優選 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基或 3 至 6 員雜環烷基，
5 更優選 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基；其中所述烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基任選進一步被 0 至 5 個 F 所取代，所述雜環烷基或雜芳基含有 1 至 5 個選自 N、O 或 S(=O)_n 的原子或基團；

m 選自 0、1 或 2；

n 選自 0、1 或 2。

10 本發明另一方面，提供一種通式 (I) 所述的化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥，其中：

R¹ 選自 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，優選 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，進一步優選 H、F、Cl、Br、羥基或氰基；

15 R² 和 R^{2a} 各自獨立的選自 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_m-C₃₋₆ 環烷基或-(CH₂)_m-3 至 8 員雜環烷基，所述烷基、環烷基或雜環烷基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、羥基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述雜環烷基含有 1 至 3 個選自 N、O 或 S(=O)_n 的原子或基團；

20 R^{3a} 和 R^{3b} 各自獨立的選自 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基或 C₁₋₆ 烷基，所述烷基任選進一步被 0 至 5 個選自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、羥基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

R⁴ 選自 H、氰基、C₁₋₈ 烷基、-(CH₂)_m-NR⁶R⁷、-(CH₂)_m-S(=O)_n-R⁸、-(CH₂)_m-3 至 10 員雜環烷基、-(CH₂)_m-6 至 8 員雜芳基或-(CH₂)_m-NR⁹-S(=O)_n-R⁸；R⁴
25 優選自 H、氰基、C₁₋₈ 烷基、-(CH₂)_m-NR⁶R⁷、-(CH₂)_m-S(=O)_n-R⁸ 或 -(CH₂)_m-NR⁹-S(=O)_n-R⁸，更優選 H、C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_m-S(=O)_n-R⁸ 或 -(CH₂)_m-NR⁹-S(=O)_n-R⁸，進一步優選 H、C₁₋₄ 烷基或-(CH₂)_m-S(=O)_n-R⁸；

R^6 或 R^7 各自獨立的選自 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^8 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、6 至 10 員雜芳基或 3 至 8 員雜環烷基，優選 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 3 至 8 員雜環烷基，進一步優選 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 3 至 6 員雜環烷基；其中所述烷基、環烷基、
5 員雜環烷基、芳基或雜芳基任選進一步被 0 至 5 個 F 所取代，所述雜環烷基或雜芳基含有 1 至 3 個選自 N、O 或 $S(=O)_n$ 的原子或基團；

R^9 選自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 環烷基；優選 H 或 C_{1-2} 烷基；

m 選自 0、1 或 2；

n 選自 0、1 或 2。

10 本發明另一方面，提供一種通式 (I) 所述的化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥，其中：

R^1 各自獨立的選自 H 或 F；

R^2 和 R^{2a} 各自獨立的選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 3 至 8 員雜環烷基，優選 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，進一步優選 H 或 C_{1-4} 烷基，所述烷
15 基、環烷基或雜環烷基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、羥基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述雜環烷基含有 1 至 3 個選自 N、O 或 $S(=O)_2$ 的原子或基團；

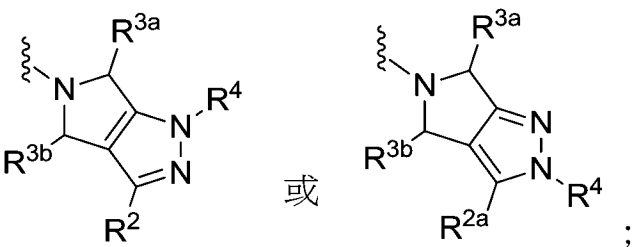
R^{3a} 和 R^{3b} 各自獨立的選自 H 或 C_{1-4} 烷基，其中所述烷基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

20 R^4 選自 H 或 $-S(=O)_2-R^8$

R^8 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、6 至 10 員雜芳基或 3 至 8 員雜環烷基，優選 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 3 至 8 員雜環烷基，進一步優選 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 3 至 6 員雜環烷基，更優選 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環
25 烷基；其中所述烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基任選進一步被 0 至 5 個 F 所取代，所述雜環烷基或雜芳基含有 1 至 3 個選自 N、O 或 $S(=O)_2$ 的原子或基團。

本發明另一方面，提供一種通式 (I) 所述的化合物或其立體異構物、
藥學上可接受的鹽或前藥，其中：

V 選自以下基團之一：



5 Ar 為 2,5-二氟苯基或 2,4,5-三氟苯基；優選 2,5-二氟苯基；

R^2 和 R^{2a} 各自獨立選自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，優選 H 或 C_{1-4} 烷基，
其中所述烷基或環烷基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、羥基、 C_{1-4} 烷基或
 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

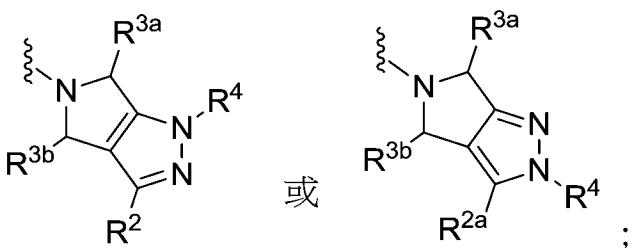
10 R^{3a} 和 R^{3b} 各自獨立的選自 H 或 C_{1-4} 烷基，優選 H，其中所述烷基任選
進一步被 0 至 3 個選自 F、羥基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R^4 為 $-S(=O)_2-R^8$ ；

R^8 選自 C_{1-2} 烷基、3 至 6 員雜環烷基或 C_{3-6} 環烷基，其中所述烷基、
雜環烷基或環烷基任選進一步被 0 至 5 個 F 所取代，所述雜環烷基含有 1
至 3 個選自 N、O 或 $S(=O)_2$ 的原子或基團。

15 本發明另一方面，提供一種通式 (I) 所述的化合物或其立體異構物、
藥學上可接受的鹽或前藥，其中：

V 選自以下基團之一：

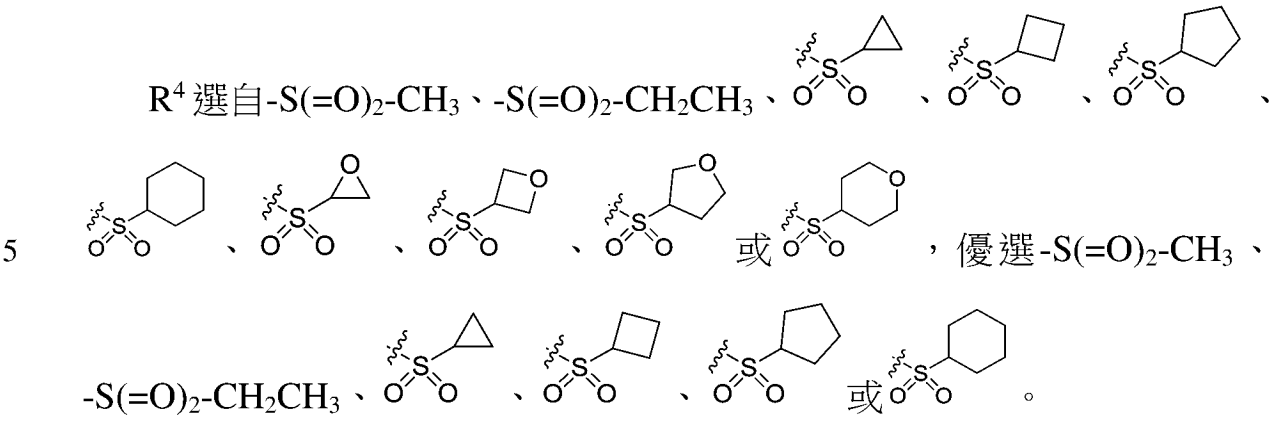


Ar 為 2,5-二氟苯基或 2,4,5-三氟苯基；優選 2,5-二氟苯基；

20 R^2 和 R^{2a} 各自獨立選自 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，優選 H 或 C_{1-4} 烷基，

進一步優選 H、甲基、乙基或異丙基，其中所述烷基或環烷基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、羟基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

R^{3a} 和 R^{3b} 各自獨立的選自 H、甲基、乙基或異丙基，優選為 H；



本發明另一方面，提供一種通式 (I) 所述的化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥，其中：

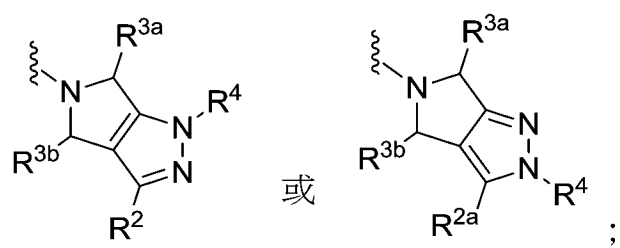
10 R² 和 R^{2a} 各自獨立選自 H 或 C₁₋₄ 烷基，優選 H、甲基、乙基或異丙基，所述烷基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、羟基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代。

本發明另一方面，提供一種通式 (I) 所述的化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥，其中：

15 R^{2a} 為 C₁₋₄ 烷基，所述烷基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、羟基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代。

本發明另一方面，提供一種通式 (I) 所述的化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥，其中：

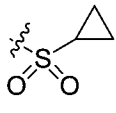
V 選自以下基團之一：



20 Ar 為 2,5-二氟苯基或 2,4,5-三氟苯基；優選 2,5-二氟苯基；

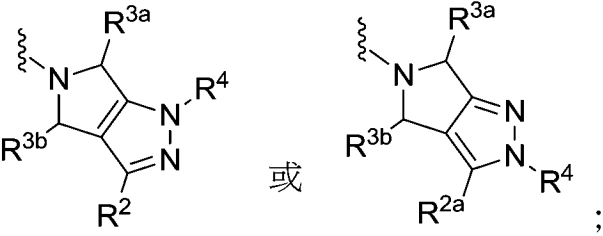
R^2 和 R^{2a} 各自獨立選自 H 或 C_{1-4} 烷基，優選 H、甲基、乙基或異丙基，所述烷基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、羥基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R^{3a} 和 R^{3b} 為 H；

5 R^4 為 $-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ 或 。

本發明另一方面，提供一種通式 (I) 所示的化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥，其中：

V 選自以下基團之一：

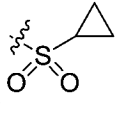


10 Ar 為 2,5-二氟苯基或 2,4,5-三氟苯基；

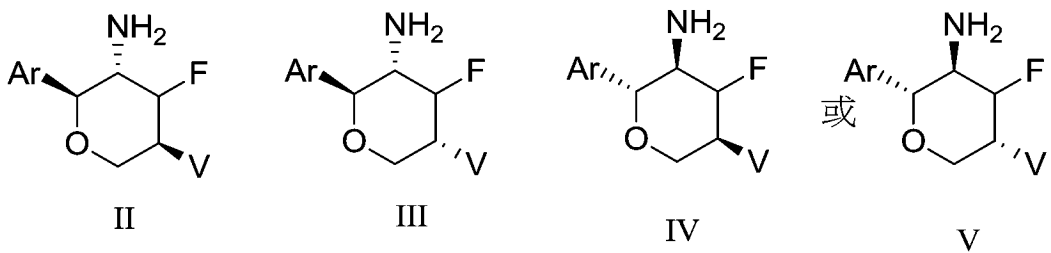
R^2 選自 H 或 C_{1-4} 烷基，所述烷基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、羥基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；優選 H、甲基、乙基或異丙基；

R^{2a} 為 C_{1-4} 烷基，優選甲基、乙基或異丙基，所述烷基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、羥基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

15 R^{3a} 和 R^{3b} 為 H；

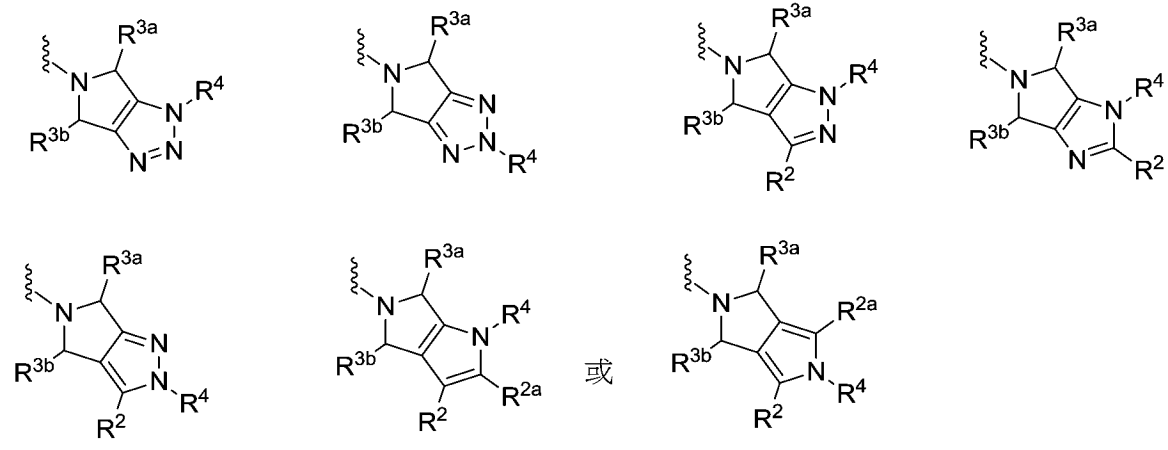
R^4 為 $-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ 或 。

本發明另一方面，提供一種通式 (I) 所述的化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥，其中化合物選自通式 (II)、通式 (III)、通式 (IV) 或通式 (V) 所示的化合物：



其中：

V 選自以下基團之一：



5 Ar 為苯基，任選進一步被 0 至 5 個 R¹ 取代；優選 2,5-二氟苯基或 2,4,5-三氟苯基；

 R¹ 各自獨立的選自 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-(CH₂)_m-C₃₋₁₅ 環烷基、-(CH₂)_m-3 至 15 員雜環烷基、-(CH₂)_m-C₆₋₁₀ 芳基、-(CH₂)_m-6 至 10 員雜芳基、-(CH₂)_m-C(=O)-R⁵、
10 -(CH₂)_m-NR⁶R⁷、-(CH₂)_m-C(=O)-NR⁶R⁷、-(CH₂)_m-O-C(=O)-NR⁶R⁷、
 -(CH₂)_m-S(=O)_n-R⁸、-(CH₂)_m-NR⁹-S(=O)_n-R⁸、-(CH₂)_m-NR⁹-C(=O)-NR⁶R⁷ 或
 -(CH₂)_m-NR⁹-C(=O)-R⁵，優選 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，進一步優選 H 或 F；所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、Cl、Br、I、
15 -CH₂F、-CHF₂、-CF₃、羥基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述雜環烷基或雜芳基含有 1 至 5 個選自 N、O 或 S(=O)_n 的原子或基團；

 R² 和 R^{2a} 各自獨立的選自 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-(CH₂)_m-C₃₋₁₅ 環烷基、-(CH₂)_m-3 至 15

員雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{6-10}$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-6}$ 至 10 員雜芳基、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-NR}^6\text{R}^7$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-C(=O)-NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-S(=O)}_n\text{-R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^9\text{-S(=O)}_n\text{-R}^8$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^9\text{-C(=O)-NR}^6\text{R}^7$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^9\text{-C(=O)-R}^5$ ，優選 H、F、Cl、Br、
5 I、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{3-6}$ 環烷基或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-3}$ 至 8 員雜環烷
基，進一步優選 H、 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{3-6}$ 環烷基或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-3}$ 至 8 員雜環
烷基，更優選 H、 C_{1-4} 烷基或 -C_{3-6} 環烷基，更進一步優選 H 或 C_{1-4} 烷基，
再優選 C_{1-4} 烷基，再進一步優選甲基、乙基或異丙基；所述烷基、烷氧基、
烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基任選進一步被 0 至 3 個選
10 自 F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、羥基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的
取代基所取代，優選被 0 至 3 個選自 F、羥基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取
代基所取代；所述雜環烷基或雜芳基含有 1 至 5 個選自 N、O 或 S(=O)_n 的
原子或基團，優選含有 1 至 3 個選自 N、O 或 S(=O)_n 的原子或基團；

R^{3a} 和 R^{3b} 各自獨立的選自 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、 C_{1-8} 烷基，
15 優選 H、F、Cl、Br、I、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基，進一步優選 H 或 C_{1-4} 烷
基，更優選 H、甲基、乙基或異丙基，更進一步優選 H；所述烷基任選進
一步被 0 至 5 個選自 F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、羥基、 C_{1-4} 烷
基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，優選被 0 至 3 個選自 F、羥基或 C_{1-4} 烷
氧基的取代基所取代；

R^4 選自 H、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{3-15}$
環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-3}$ 至 15 員雜環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_{6-10}$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-6}$ 至 10
員雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-NR}^6\text{R}^7$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-C(=O)-NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-S(=O)}_n\text{-R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^9\text{-S(=O)}_n\text{-R}^8$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^9\text{-C(=O)-NR}^6\text{R}^7$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^9\text{-C(=O)-R}^5$ ，優選 H、氰基、 C_{1-8}
25 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-S(=O)}_n\text{-R}^8$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^9\text{-S(=O)}_n\text{-R}^8$ ，進一
步優選 H 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-S(=O)}_n\text{-R}^8$ ，更優選 $-(\text{CH}_2)_m\text{-S(=O)}_n\text{-R}^8$ ，更進一步優選
 $-\text{S(=O)}_2\text{-CH}_3$ 或 $-\text{S(=O)}_2\text{-環丙基}$ ；所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、

雜環烷基、芳基或雜芳基任選進一步被 0 至 3 個選自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、羥基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述雜環烷基或雜芳基含有 1 至 5 個選自 N、O 或 S(=O)_n 的原子或基團；

5 R⁵ 選自羥基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₁₅ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、6 至 10 員雜芳基、-O-C₃₋₁₅ 環烷基、-O-C₆₋₁₀ 芳基或 -O-6 至 10 員雜芳基，優選羥基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₈ 環烷基，進一步優選羥基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，更優選羥基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基；

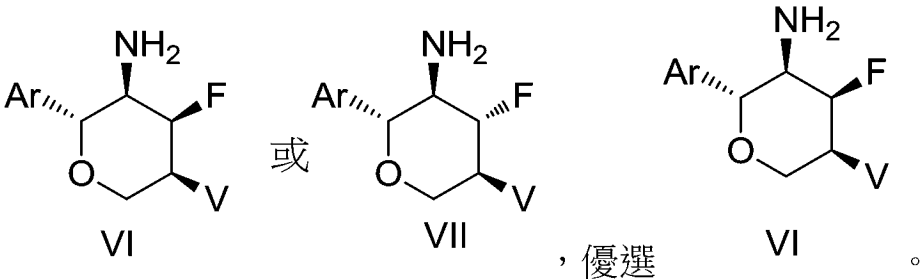
10 R⁶、R⁷ 和 R⁹ 各自獨立的選自 H、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₅ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、6 至 10 員雜芳基或 3 至 15 員雜環烷基，優選 H、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₈ 環烷基，進一步優選 H、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基，更優選 H、甲基、乙基或環丙基；

15 R⁸ 選自 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₅ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、6 至 10 員雜芳基或 3 至 15 雜環烷基，優選 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、6 至 10 員雜芳基或 3 至 8 雜環烷基，進一步優選 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₆₋₁₀ 芳基、6 至 10 員雜芳基或 3 至 8 員雜環烷基，更優選 C₁₋₂ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基，更進一步優選甲基、乙基、異丙基或環丙基；其中所述烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基任選進一步被 0 至 5 個 F 所取代，所述雜環烷基或雜芳基含有 1 至 3 個選自 N、O 或 S(=O)_n 的原子或基團；

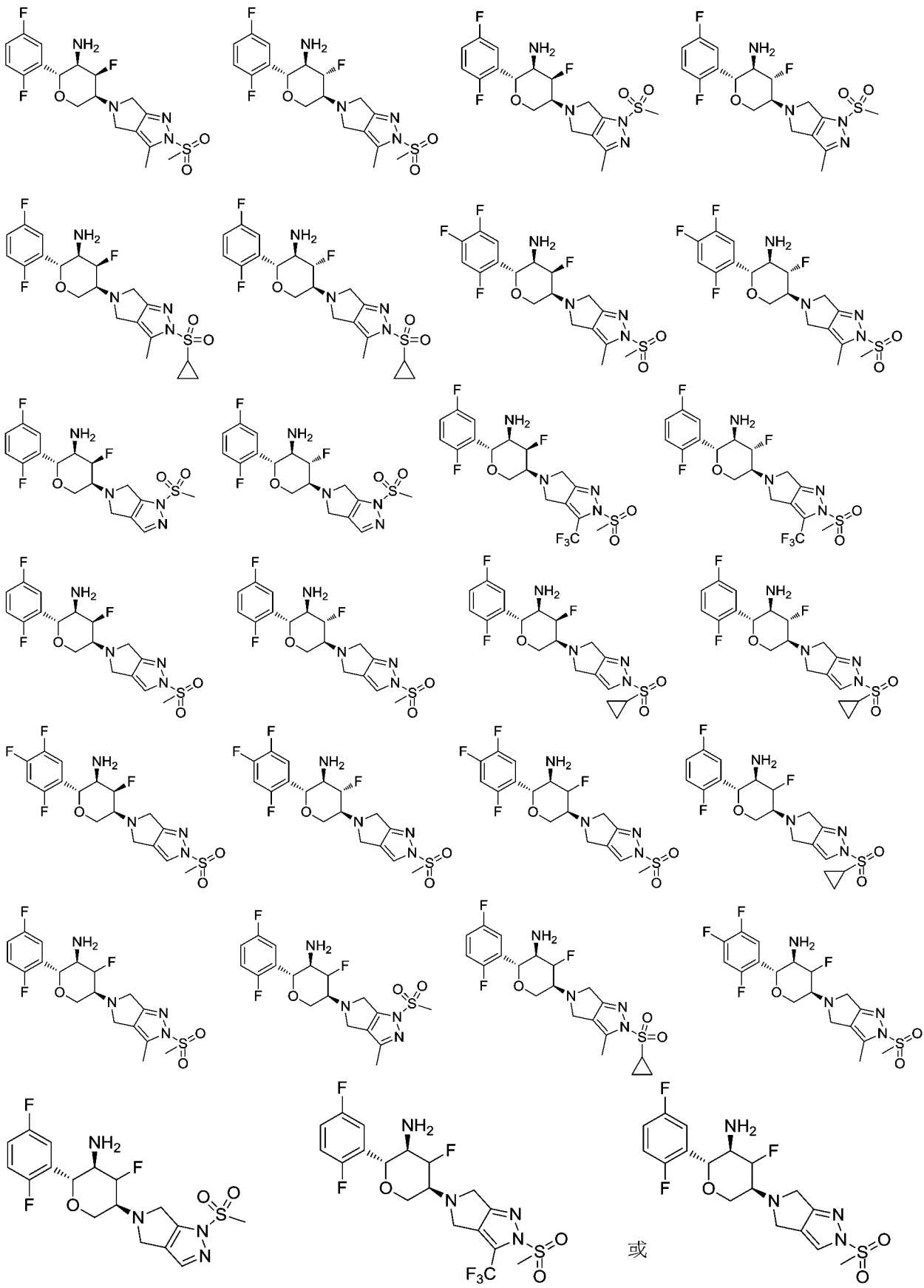
m 選自 0、1 或 2，優選 0；

n 選自 0、1 或 2，優選 2。

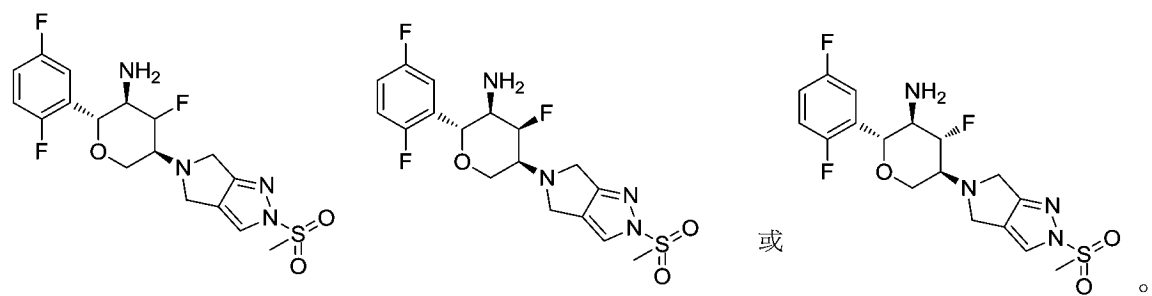
20 本發明另一方面，提供一種通式 (IV) 所述的化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物選自通式 (VI) 或通式 (VII) 所示的化合物：



本發明另一方面，提供一種通式 (I) 所述的化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥，該化合物選自如下結構之一：



本發明另一方面，提供一種通式 (I) 所述的化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥，該化合物選自如下結構之一：



本發明還涉及通式 (I) 所示化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥，其中所述的鹽包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽、銨鹽、三甲胺鹽、三乙胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、2,6-二甲基吡啶鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、環己胺鹽、二環己基銨鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、扁桃酸鹽、富馬酸鹽、丙二酸鹽、蘋果酸鹽、2-羥基丙酸鹽、草酸鹽、羥乙酸鹽、水楊酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、半乳糖醛酸鹽、枸橼酸鹽、天門冬胺酸鹽、穀胺酸鹽、苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽或其組合，優選鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、富馬酸鹽、蘋果酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽或其組合。

本發明還涉及一種醫藥組合物，所述的組合物包括：有效劑量的所述通式(I)所示的胺基六員環類衍生物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽或前藥，或進一步包括一種或多種其他治療劑；以及藥學上可接受的載體或賦形劑。

本發明還涉及一種醫藥組合物，其中所述的其他治療劑包括：

- (a) DPP-IV 抑制劑或藥學上可接受的鹽，和/或
- (b) SGLT-2 抑制劑或藥學上可接受的鹽，和/或
- (c) 雙胍類、噻唑烷二酮類、磺脲類、列奈類、α-葡萄糖苷酶抑

制劑或類升糖素肽-1 類似物，或其藥學上可接受的鹽或前藥。

本發明涉及的組合物，其中所述的 SGLT-2 抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、阿格列淨、恩帕列淨、依帕列淨、托伏列淨、盧斯列淨、瑞格列淨、舍格列淨或依託列淨；DPP-IV 抑制劑選自利拉列汀、西他列汀、維格列汀、阿格列汀、沙格列汀、地那列汀、卡格列汀、美格列汀、度格列汀、替格列汀、吉格列汀或曲格列汀；雙胍類治療劑選自二甲雙胍或苯乙雙胍；噻唑烷二酮類治療劑選自環格列酮、吡咯列酮、羅格列酮、曲格列酮、發格列酮或達格列酮，磺醯脲類治療劑選自格列美脲、甲苯磺丁脲、格列波脲、格列本脲、格列喹酮、格列吡嗪或格列齊特，列奈類治療劑選自那格列奈、瑞格列奈或米格列奈， α -葡萄糖苷酶抑制劑選自阿卡波糖、伏格列波糖或米格列醇，類升糖素肽-1 類似物選自艾塞那肽或利拉魯肽。

本發明還涉及通式 (I) 所述的化合物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽及其組合物或其前藥在製備二肽基肽酶-IV 抑制劑中的應用，其中所述的二肽基肽酶-IV 抑制劑用於製備治療代謝性疾病的藥物，其中所述的代謝性疾病選自糖尿病、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變、胰島素抗性、高血糖、高胰島素血症、脂肪酸或甘油的水平的升高、高脂血症、肥胖症、高三酸甘油酯血症、X 綜合症、糖尿病併發症、動脈粥樣硬化或高血壓；優選地，所述的糖尿病為 II 型糖尿病。

除非有相反的陳述，在說明書和申請專利範圍中使用的術語具有下述含義。

本發明所述基團和化合物中所涉及的碳、氫、氧、硫、氮或鹵素均包括其同位素，及本發明所述基團和化合物中所涉及的碳、氫、氧、硫、氮或鹵素任選進一步被一個或多個其對應的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ，氫的同位素包括氕 (H)、氘 (D，又稱為重氫)、氚 (T，又稱為超重氫)，氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ，硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ，氟的同位素 ^{19}F ，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

「烷基」是指直鏈和支鏈的飽和脂肪族烴基團，主鏈包括 1 至 20 個碳原子，優選為 1 至 12 個碳原子，進一步優選為 1 至 8 個碳原子，更優選為 1 至 6 個碳原子，再進一步優選 1 至 4 個碳原子的直鏈與支鏈基團，最優選 1 至 2 個碳原子。烷基的實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、正己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,2-二甲基己基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基和正癸基等。烷基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，取代基優選為 1 至 5 個選自 F、Cl、Br、I、烷基、環烷基、烷氧基、鹵代烷基、硫醇、羥基、硝基、巰基、胺基、氰基、異氰基、芳基、雜芳基、雜環烷基、橋環基、螺環基、並環基、羥基烷基、 $=O$ 、羰基、醛、羧酸、羧酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^a (其中 m 、 n 為 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、矽烷基或 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 與 R^c 獨立選自包括 H、羥基、胺基、羰基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、磺醯基、三氟甲磺醯基，作為選擇， R^b 與 R^c 可形成五或六員環烷基或雜環烷基。 R^a 與 R^d 各自獨立選自芳基、雜芳基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、羰基、酯基、橋環基、螺環基、並環基。

「烷氧基」是指-O-烷基，其中烷基如本文上述定義。烷氧基可以是取

代的或未取代的，烷氧基實施例包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、二級丁氧基、正戊氧基和正己氧基等。當被取代時，取代基優選為 1 至 5 個選自 F、Cl、Br、I、烷基、環烷基、烷氧基、鹵代烷基、硫醇、羥基、硝基、巰基、胺基、氰基、異氰基、芳基、雜芳基、雜環烷基、橋環基、螺環基、並環基、羥基烷基、
 5 =O、羰基、醛、羧酸、羧酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^a (其中 m 、 n 為 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、矽烷基或 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 與 R^c 獨立選自包括 H、羥基、胺基、羰基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、磺醯基、三氟甲磺醯基，作為選擇， R^b 與 R^c 可形成五或六員環烷基或雜環烷基 R^a 與 R^d 各自獨立選自芳基、雜芳基、
 10 烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、羰基、酯基、橋環基、螺環基或並環基。

「烷氧基烷基」指與烷氧基相連的烷基。烷氧基烷基可以是取代的或未取代的，其非限制性實施例包括，甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、丙氧基甲基、丙氧基乙基、2-丙氧基甲基、丁氧基丙基、三級丁氧基乙基、戊氧基乙基、己氧基乙基、環丙氧基甲基、環丙氧基乙基、環丙氧基丙基和環己氧基甲基；當被取代時，取代基優選為 1 至 5 個
 15 選自 F、Cl、Br、I、烷基、環烷基、烷氧基、鹵代烷基、硫醇、羥基、硝基、巰基、胺基、氰基、異氰基、芳基、雜芳基、雜環烷基、橋環基、螺環基、並環基、羥基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、羧酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^a (其中 m 、 n 為 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、矽烷基或 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 與 R^c 獨立選自包括 H、羥基、胺基、
 20 羰基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、磺醯基、三氟甲磺醯基，作為選擇， R^b 與 R^c 可形成五或六員環烷基或雜環烷基。 R^a 與

R^d 各自獨立選自芳基、雜芳基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、羰基、酯基、橋環基、螺環基或並環基。

「烯基」是指至少含一個碳-碳雙鍵組成的如本文上述定義的烷基，優選含有 2 至 20 個碳原子，進一步優選 2 至 12 個碳原子，更優選在主鏈上有 2 至 8 個碳原子，烯基可以是取代的或未取代的。非限制性實施例包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯、1,4-己二烯、3-十一烯基、4-十二烯基和 4,8,12-十四碳三烯基等。當被取代時，取代基為 1 至 5 個選自 F、Cl、Br、I、烷基、環烷基、烷氧基、鹵代烷基、硫醇、羥基、硝基、巯基、胺基、氰基、異氰基、芳基、雜芳基、雜環烷基、橋環基、螺環基、並環基、羥基烷基、 $=O$ 、羰基、醛、羧酸、羧酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^a (其中 m 、 n 為 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、矽烷基或 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 與 R^c 獨立選自包括 H、羥基、胺基、羰基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、磺醯基、三氟甲磺醯基，作為選擇， R^b 與 R^c 可形成五或六員環烷基或雜環烷基。 R^a 與 R^d 各自獨立選自芳基、雜芳基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、羰基、酯基、橋環基、螺環基或並環基。

「炔基」是指包含至少一個碳-碳三鍵組成的如本文上述定義的烷基，優選含有 2 至 20 個碳原子，進一步優選 2 至 8 個碳原子，更優選在主鏈上有 2 至 4 個碳原子的炔基。炔基可以是取代的或未取代的。非限制性實施例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-

甲基-2-丙炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基、3-十一炔基和 4-十二炔基等；當被取代時，取代基優選為一個或多個以下基團，獨立地選自 F、Cl、Br、I、烷基、環烷基、烷氧基、鹵代烷基、硫醇、羥基、硝基、巰基、胺基、氰基、異氰基、芳基、雜芳基、雜環烷基、橋環基、螺環基、並環基、羥基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、羧酸酯、
 5 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^a (其中 m、n 為 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、矽烷基或 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 與 R^c 獨立選
 10 自包括 H、羥基、胺基、羰基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、磺醯基、三氟甲磺醯基，作為選擇， R^b 與 R^c 可形成五或六員環烷基或雜環烷基。 R^a 與 R^d 各自獨立選自芳基、雜芳基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、羰基、酯基、橋環基、螺環基或並環基。

「胺基」是指 $-NH_2$ ，可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基
 15 優選為 1 至 3 個以下基團，獨立地選自烷基、環烷基、鹵代烷基、硫醇、羥基、巰基、胺基、氰基、異氰基、芳基、雜芳基、雜環烷基、橋環基、螺環基、並環基、羥基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、羧酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -
 20 烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^a (其中 m、n 為 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、矽烷基或 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 與 R^c 獨立選自包括 H、羥基、胺基、羰基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、磺醯基、三氟甲磺醯基，作為選擇， R^b 與 R^c 可形成五或六員環烷基或雜環烷基。 R^a 與 R^d 各自獨立選自芳基、雜芳基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、羰基、
 25 酯基、橋環基、螺環基或並環基。

「烷硫基」是指 $-S$ -烷基或 $-S$ -(未被取代環烷基)，非限制性實施例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基和丁硫基等。

「醯基」或「羰基」是指 -C(=O)-R^a 基團，其中 R^a 如上文定義。

「醛」是指 -C(=O)-H 。

「鹵素」是指氟、氯、溴、碘。

「羟基」是指 -OH 。

5 「氰基」是指 $\text{-C}\equiv\text{N}$ 。

「異氰基」是指 $\text{-N}\equiv\text{C}$ 。

「硝基」是指 -NO_2 。

「羧酸」是指 -C(=O)-OH 。

「羧酸酯」是指 -C(=O)-O-R^d ， R^d 選自烷基、環烷基或雜環烷基。

10 「鹵代烷基」是指鹵素取代的如本文上述定義的烷基，非限制性實施例包括一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、1-氟乙基-2-基、2-氟乙基-2-基、1,1-二氟乙基-2-基、1,2-二氟乙基-2-基、1,1,1-氟乙基-2-基、1-溴乙基-2-基、2-溴乙基-2-基和 1,1,1-三溴乙基-2-基等。

「巰基」是指 -SH 。

15 「硫醇」是指烷基中的一個或多個氫原子被巰基取代的烴，非限制性實施例包括甲硫醇、乙硫醇、1,2-二硫醇。

「硫醯基」或「硫代羰基」是指 -C(=S)-R^a 基團，其中 R^a 如上文定義。

「羧烷基」是指烷基被一個或多個羟基取代，優先為被 1、2 或 3 個羟基取代，烷基優先為低級烷基。非限制性實施例包括羧甲基、2-羧乙基、
20 1-羧乙基、1,2-二羧基丙基、1,3-二羧基丙基和 2,3-二羧基丙基等。

「環烷基」是指飽和或不飽和的單環環烴基，可以是取代的或未取代的，環碳原子包括 3 至 20 個碳原子，優先 3 至 10 個碳原子，進一步優先 3 至 8 個碳原子，非限制性實施例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、
25 1,5-環辛二烯基、1,4-環己二烯基和環庚三烯基等。當被取代時，取代基為 1 至 5 個選自 F、Cl、Br、I、烷基、環烷基、烷氧基、鹵代烷基、硫醇、

5 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、矽烷基或-NR^bR^c，其中 R^b 與 R^c 獨立選自包括 H、羥基、胺基、羰基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、磺醯基、三氟甲磺醯基，作為選擇，R^b 與 R^c 可形成五或六員環烷基或雜環烷基。R^a 與 R^d 各自獨立選自芳基、雜芳基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、羰基、酯基、橋環基、螺環基或並環基。

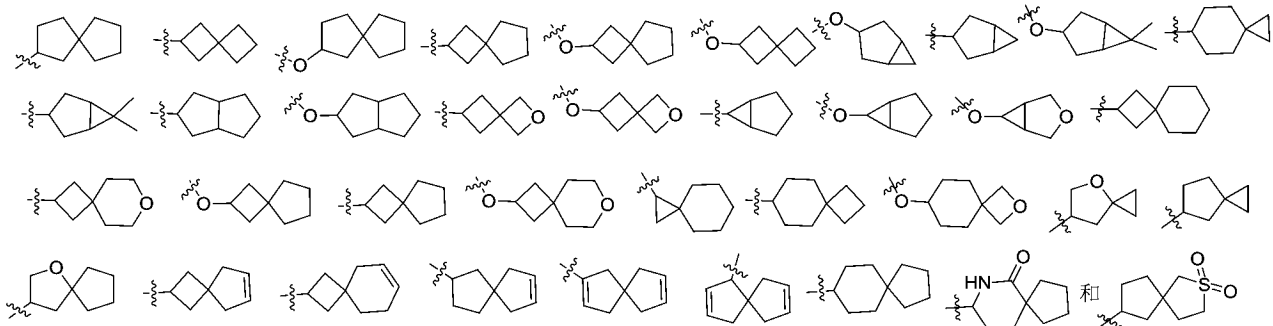
「雜環烷基」是指取代的或未取代的飽和或者不飽和且至少含有 1 至 5 個選自 N、O 或 S 雜原子的非芳香環，非芳香環可以是 3 至 10 員的單環，4 至 20 員的螺環、並環或橋環，雜環烷基環中選擇性取代的 N、S 可被氧化成各種氧化態。優選 3 至 12 員雜環。非限制性實施例包括氧雜環丙烷基、氧雜環丁基、氧雜環戊基、氧雜環己基、氧雜環己基、氧雜環辛基、氮雜環丙烷基、氮雜環丁基、氮雜環戊基、氮雜環己基、氮雜環丙烯基、1,3-二氧環戊基、1,4-二氧環戊基、1,3-二氧環戊基、1,3-二氧環己基、1,3-二硫環己基、氮雜環庚烯基、嗎啉基、呱嗪基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、哌喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、咪唑基、呱啶基、硫代嗎啉基、二氫哌喃、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、1,4-二氧雜環己二烯基、



25 烷基、=O、羰基、醛、羧酸、羧酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、

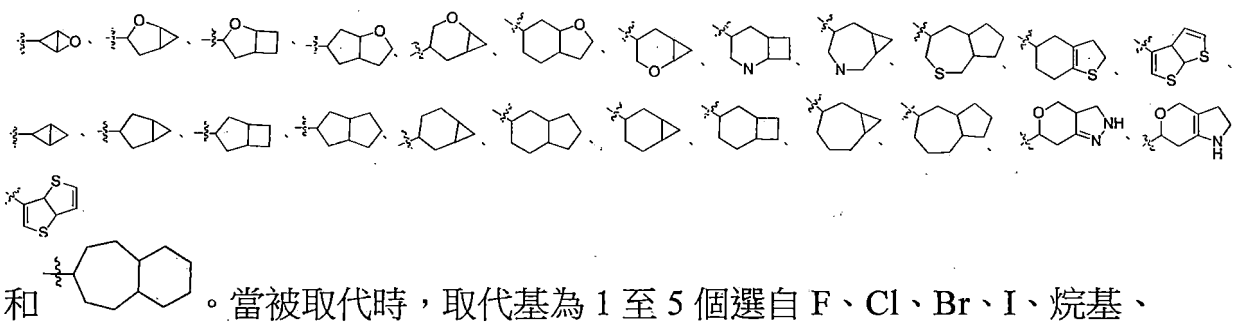
$-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^a (其中 m 、 n 為 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、矽烷基或 $-NR^bR^c$ 等基團，其中 R^b 與 R^c 獨立選自包括 H、羥基、胺基、羰基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、磺醯基、三氟甲磺醯基，作為選擇， R^b 與 R^c 可形成五或六員環烷基或雜環烷基。 R^a 與 R^d 各自獨立選自芳基、雜芳基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、羰基、酯基、橋環基、螺環基或並環基。

「螺環」是指取代的或未取代的單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的 5 至 20 員多環基團，其可以包含 0 至 5 個雙鍵，且可以含有 0 至 5 個選自 N、O 或 $S(=O)_n$ 的雜原子。優選為 6 至 14 員，進一步優選為 6 至 12 員，更優選 6 至 10 員，其非限定性實例包括



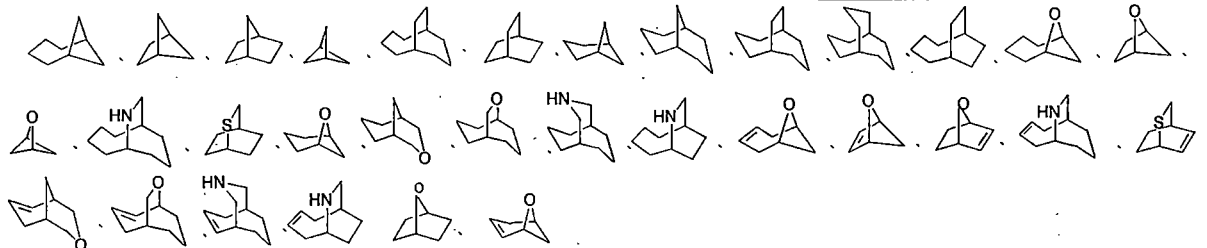
。當被取代時，取代基為 1 至 5 個選自 F、Cl、Br、I、烷基、環烷基、烷氧基、鹵代烷基、硫醇、羥基、硝基、巰基、胺基、氰基、異氰基、芳基、雜芳基、雜環烷基、橋環基、螺環基、並環基、羥基烷基、 $=O$ 、羰基、醛、羧酸、羧酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^a (其中 m 、 n 為 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、矽烷基或 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 與 R^c 獨立選自包括 H、羥基、胺基、羰基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、磺醯基、三氟甲磺醯基，作為選擇， R^b 與 R^c 可形成五或六員環烷基或雜環烷基。 R^a 與 R^d 各自獨立選自芳基、雜芳基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、羰基、酯基、橋環基、螺環基或並環基。

「並環」是指系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對碳原子的多環基團，其中一個或多個環可以含有 0 個或多個雙鍵，且可以是取代的或未取代，並環體系中的各個環可以含 0 至 5 個選自 N、S(=O)_n 或 O 的雜原子。優選為 5 至 20 員，進一步優選為 5 至 14 員，更有選 5 至 12 員，再進一步優選 5 至 10 員。非限定性實例包括



環烷基、烷氧基、鹵代烷基、硫醇、羥基、硝基、巰基、胺基、氰基、異
10 氰基、芳基、雜芳基、雜環烷基、橋環基、螺環基、並環基、羥基烷基、
=O、羰基、醛、羧酸、羧酸酯、-(CH₂)_m-C(=O)-R^a、-O-(CH₂)_m-C(=O)-R^a、
-(CH₂)_m-C(=O)-NR^bR^c、-(CH₂)_mS(=O)_nR^a、-(CH₂)_m烯基-R^a、OR^d或-(CH₂)_m-
炔基-R^a(其中 m、n 為 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、矽烷基或-NR^bR^c，
其中 R^b 與 R^c 獨立選自包括 H、羥基、胺基、羰基、烷基、烷氧基、環烷
基、雜環烷基、芳基、雜芳基、磺醯基、三氟甲磺醯基，作為選擇，R^b 與
15 R^c 可形成五或六員環烷基或雜環烷基。R^a 與 R^d 各自獨立選自芳基、雜芳
基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、羰基、酯基、橋環基、螺環基或
並環基。

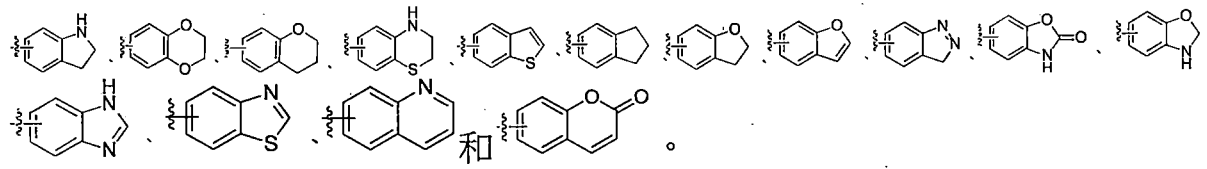
「橋環」是指任意兩個不直接連接的碳原子的多環基團，可以含有 0
個或多個雙鍵，且可以是取代的或未取代的，橋環體系中的任意環可以含
20 0 至 5 個選自 N、S(=O)_n 或 O 雜原子或基團(其中 n 為 1、1、2)。環原子包
含 5 至 20 個原子，優選為 5 至 14 個原子，進一步優選 5 至 12 個，在進
一步優選 5 至 10 個。非限定性實例包括



和金剛烷。當被取代時，取代基為 1 至 5 個選自 F、Cl、Br、I、烷基、環
烷基、烷氧基、鹵代烷基、硫醇、羥基、硝基、巰基、胺基、氰基、異氰
基、芳基、雜芳基、雜環烷基、橋環基、螺環基、並環基、羥基烷基、=O、
5 羰基、醛、羧酸、羧酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、
 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -
炔基- R^a (其中 m 、 n 為 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、矽烷基或 $-NR^bR^c$ ，
其中 R^b 與 R^c 獨立選自包括 H、羥基、胺基、羰基、烷基、烷氧基、環烷
基、雜環烷基、芳基、雜芳基、磺醯基、三氟甲磺醯基，作為選擇， R^b 與
10 R^c 可形成五或六員環烷基或雜環烷基。 R^a 與 R^d 各自獨立選自芳基、雜芳
基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、羰基、酯基、橋環基、螺環基或
並環基。

「苺基」是指-CH₂-苯基，所述苯基為取代的或未取代的，其非限制性
實施例包括-CH₂-苯基、-CH₂-對甲基苯基等。

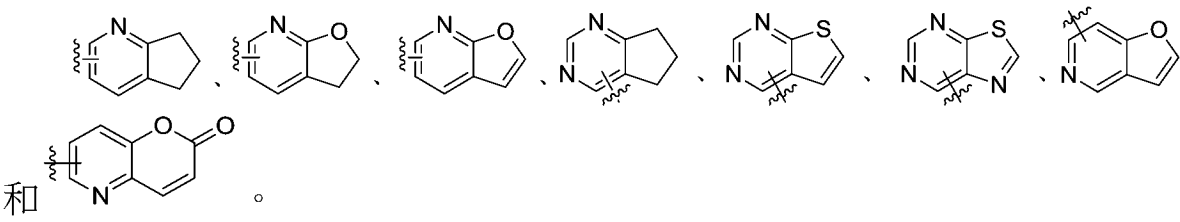
15 「芳基」是指取代的或未取代的 6 至 14 員環狀芳香基團，包括單環芳
香基和稠環芳香基。優選 6 至 14 員芳香環，進一步優選 6 至 10 員芳香環，
其非限制性實例包括苯基、萘基、蒽基和菲基等。所述芳基環可以稠合於
雜芳基、雜環烷基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基
環，非限制性實施例包含：



當被取代時，取代基為 1 至 5 個選自 F、Cl、Br、I、烷基、環烷基、
烷氧基、鹵代烷基、硫醇、羥基、硝基、巰基、胺基、氰基、異氰基、芳

基、雜芳基、雜環烷基、橋環基、螺環基、並環基、羥基烷基、=O、羰基、
醛、羧酸、羧酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、
 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -
炔基- R^a (其中 m 、 n 為 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、矽烷基或 $-NR^bR^c$ ，
5 其中 R^b 與 R^c 獨立選自包括 H、羥基、胺基、羰基、烷基、烷氧基、環烷
基、雜環烷基、芳基、雜芳基、磺醯基、三氟甲磺醯基，作為選擇， R^b 與
 R^c 可形成五或六員環烷基或雜環烷基。 R^a 與 R^d 各自獨立選自芳基、雜芳
基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、羰基、酯基、橋環基、螺環基、
並環基。

10 「雜芳基」是指取代或未取代的 5 至 14 員芳香環，且含有 1 至 5 個選
自 N、O 或 $S(=O)_n$ 雜原子或基團，優選 5 至 10 員雜芳香環，進一步優選 5
至 6 員。雜芳基的非限制性實施例包括但不限於吡啶基、呋喃基、噻吩基、
吡啶基、哌喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、咪唑基、呱
啶基、嗎啉、硫代嗎啉、1,3-二噻烷、苯並咪唑、呱叮基、苯並咪唑、苯
15 並吡啶、吡咯並吡啶等。所述雜芳基環可以稠合於芳基、雜環烷基或環烷
基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，非限制性實施例包
含



20 當被取代時，取代基為 1 至 5 個選自 F、Cl、Br、I、烷基、環烷基、
烷氧基、鹵代烷基、硫醇、羥基、硝基、巰基、胺基、氰基、異氰基、芳
基、雜芳基、雜環烷基、橋環基、螺環基、並環基、羥基烷基、=O、羰基、
醛、羧酸、羧酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、
 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^a 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m$ -
25 炔基- R^a (其中 m 、 n 為 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、矽烷基或 $-NR^bR^c$ ，

其中 R^b 與 R^c 獨立選自包括 H、羥基、胺基、羰基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、磺醯基、三氟甲磺醯基，作為選擇， R^b 與 R^c 可形成五或六員環烷基或雜環烷基。 R^a 與 R^d 各自獨立選自芳基、雜芳基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、羰基、酯基、橋環基、螺環基、並環基。

「芳基硫基」是指如本文定義的-S-芳基或-S-雜芳基。芳基硫基實例包括但不限於苯硫基、吡啶基硫基、呋喃基硫基、噻吩基硫基、嘧啶基硫基等。

「矽烷基」是指矽甲烷中的一個或多個氫原子被烷基取代所形成的基團，實施例包括但不限於三甲基矽基、三乙基矽基、三級丁基二甲基矽基和三級丁基二苯基矽基等。

術語「單鍵」是指化學單鍵，例如「A 與 B 之間為一個單鍵」表示 A 與 B 之間存在一個化學單鍵，即：A-B。

「任選」或「任選地」是指隨後所描述的事件或環境可以但不必須發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。如：「任選被 F 取代的烷基」指烷基可以但不必須被 F 取代，說明包括烷基被 F 取代的情形和烷基不被 F 取代的情形。

「藥學上可接受的鹽」或「其藥學上可接受的鹽」指的是保持游離酸或游離鹼的生物有效性和特性，且所述的游離酸通過與無毒的無機鹼或有機鹼，或所述的游離酸通過與無毒的無機酸或有機酸反應獲得的那些鹽，包括鹼金屬鹽，如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等；鹼土金屬鹽，如鈣鹽、鎂鹽等；其他金屬鹽，如鐵鹽、銅鹽、鋁鹽等；有機鹼鹽，如銨鹽、三乙胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、2,6-二甲基吡啶鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、環己胺鹽、乙二胺鹽、胍鹽、異丙基胺鹽、三甲基胺鹽、三丙基胺鹽、三乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、乙醇胺鹽、二甲基乙醇胺鹽、二環己基胺鹽、咖啡鹼鹽、普魯卡因鹽、膽鹼鹽、甜菜鹼鹽、苯明青黴素鹽、葡萄糖

胺鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽、可可鹼鹽、胺丁三醇鹽、嘌呤鹽、呱嗪鹽、嗎啉鹽、呱啶鹽、N-乙基呱啶鹽、四甲基胺鹽、二苄基胺鹽和苯基甘胺酸烷基酯鹽等；氫鹵酸鹽，如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、氫溴酸鹽等；無機酸鹽，如硝酸鹽、硫酸鹽、高氯酸鹽、磷酸鹽等；低級烷磺酸鹽，如甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙磺酸鹽等；芳基磺酸鹽，如苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等；有機酸鹽，如蟻酸鹽、富馬酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、糠酸鹽、葡萄糖酸鹽、穀胺酸鹽、乙醇酸鹽、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、粘液酸鹽、雙羥萘酸鹽、泛酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺胺酸鹽、酒石酸鹽、丙二酸鹽、2-羥基丙酸鹽、檸檬酸鹽、水楊酸鹽、草酸鹽、羥乙酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、半乳糖醛酸鹽、枸橼酸鹽、賴胺酸鹽、精胺酸鹽、天門冬胺酸鹽、肉桂酸鹽等。

「醫藥組合物」表示一種或多種文本所述化合物或其生理學/藥學上可接受的鹽或前體藥物的組合或/和臨床上使用的用於治療、預防糖尿病的藥物或/和 SGLT-2 抑制劑或/和 DPP-IV 抑制劑與其他組成成分的混合物，其中其它組分包含生理學/藥學上可接受的載體和賦形劑。臨床上使用的用於治療、預防糖尿病的藥物包括雙胍、噻唑烷二酮、磺醯脲、列奈、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、GLP-1 類似物或其藥學上可接受的鹽，例如二甲雙胍、苯乙雙胍、環格列酮(Ciglitazone)、吡咯列酮(Pioglitazone)、羅格列酮(Rosiglitazone)、曲格列酮(Troglitazone)、發格列酮(Farglitazar)、達格列酮(Darglitazone)、格列美脲(Glimepiride)、甲苯磺丁脲(Tolglybutamide)、格列波脲(Glibornuride)、格列本脲(Glibenclamide)、格列喹酮(Gliquidone)、格列吡嗪(glipizide)、格列齊特(gliclazide)、那格列奈(Nateglinide)、瑞格列奈(Repaglinide)、米格列奈(mitiglinide)、阿卡波糖(Acarbose)、伏格列波糖(Voglibose)、米格列醇(Miglitol)、艾塞那肽(Exenatide)或利拉魯肽(Liraglutide)，SGLT-2 抑制劑例如達格列淨(Dapagliflozin)、坎格列淨(Canagliflozin)、恩帕列淨(Empagliflozin)、依帕列淨(Ipragliflozin)、托伏列

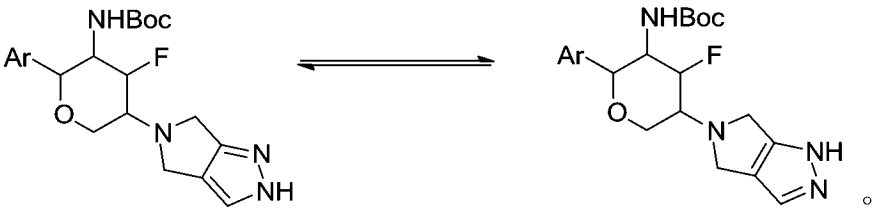
淨(Tofogliflozin)、盧斯列淨(Luseogliflozin)、瑞格列淨(Remogliflozin)、舍格列淨(Sergliflozin)或依託列淨(Ertugliflozin)，DPP-IV 抑制劑例如利拉列汀(Linagliptin)、西他列汀(Sitagliptin)、維格列汀(Vildagliptin)、阿格列汀(Alogliptin)、沙格列汀(Saxagliptin)、MK-3102、地那列汀(Denagliptin)、卡格列汀(Carmegliptin)、美格列汀(Melogliptin)、度格列汀(Dutogliptin)、替格列汀(Teneligliptin)、吉格列汀(Gemigliptin)或曲格列汀(Trelagliptin)。醫藥組合物的目的是促進化合物對生物體的給藥。

「載體」指的是不會對生物體產生明顯刺激且不會消除所給予化合物的生物活性和特性的載體或稀釋劑。

「賦形劑」指的是加入到醫藥組合物中以進一步依賴於化合物給藥的惰性物質。賦形劑的實例包括但不限於碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖和不同類型的澱粉、纖維素衍生物(包括微晶纖維素)、明膠、植物油、聚乙二醇類、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、粘合劑、崩解劑等。

「前藥」是指可以在生理條件下或通過溶劑解轉化為具有生物活性的本發明化合物的化合物。本發明的前藥通過修飾在該化合物中的酚基團來製備，該修飾可以按常規的操作或在體內被除去，而得到母體化合物。當本發明的前體藥物被施予哺乳動物個體時，前體藥物被割裂而分別形成游離的羥基。前藥的例子包括，但不限於本發明化合物的酚羥基和磷酸成鈉鹽衍生物。

某些本文所述的化合物可以作為互變異構物(Tautomer)存在，伴隨著一個或多個雙鍵的轉移，具有不同的氫連接點。例如酮-烯醇互變異構物。單一互變異構物及其混合物都包括在本發明化合物的範圍。本發明化合物範圍內的互變異構物包括但不限於：



本文所述化合物可以含有一個或多個不對稱中心，並且由此可以以外消旋物、外消旋混合物、單一對掌異構物、非對掌異構物混合物和單一非對掌異構物存在。

本文所述某些化合物含有雙鍵，除非另有說明，包含 E 和 Z 幾何構體。

5 「X 綜合症」是指代謝綜合症的病症、疾病和疾患。詳細描述見 Johannsson J. Clin. Endocrinol. Metab.,1997,82,727-734。

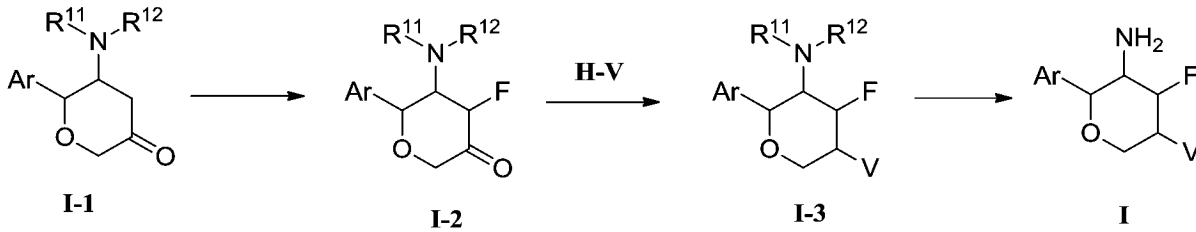
「有效劑量」指引起組織、系統或受試者生理或醫學反應的化合物的量，此量是所尋求的，包括在受治療者身上施用時足以預防受治療的疾患或病症的一種或幾種症狀發生或使其減輕至某種程度的化合物的量。

10 「溶劑化物(Solvate)」指本發明化合物或其鹽，其還包括以分子間非共價力結合的化學計量或非化學計量的溶劑。當溶劑為水時，則為水合物。

「IC₅₀」指半數抑制濃度，指達到最大抑制效果一半時的濃度。

本發明化合物的合成方法

為了完成本發明的目的，本發明化合物可以由以下方案製備而得：



通式 (I-1) 化合物與氟代試劑反應得到通式 (I-2) 化合物，通式 (I-2) 化合物與中間體 (H-V) 化合物反應得到通式 (I-3) 化合物，通式 (I-3) 化合物去保護基後得到通式 (I) 化合物；Ar 和 V 的定義與通式 (I) 定義一致；

20 R¹¹和R¹²各自獨立的選自H或胺基保護基，優選R¹¹和R¹²不同時為H，其中所述胺基保護基包括但不限於三級丁氧基羰基、苄氧基羰基、苄甲氧羰基、烯丙氧基羰基、三氯乙氧基羰基、三甲基矽基乙氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、2-聯苯基-2-丙氧羰基、三級丁氧基、鄰苯二甲醯基、對甲苯磺

醯基、鄰硝基苯磺醯基、對硝基苯磺醯基、特戊醯基、甲醯基、三氟乙醯基、苯甲醯基、苄基、三苯甲基、對甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基，優選H或三級丁氧基羰基。

5 【圖式簡單說明】

第 1 圖是化合物 1 的 ^1H - ^1H COSY 圖譜。

第 2 圖是化合物 1 的 ^1H - ^1H NOESY 圖譜。

【實施方式】

10 以下通過具體實施例詳細說明本發明的實施過程和產生的有益效果，旨在幫助閱讀者更好地理解本發明的實質和特點，不作為對本案可實施範圍的限定。

化合物的結構是通過核磁共振 (NMR) 和/或質譜 (MS) 來確定的。

15 NMR 的測定是用 (Bruker ADVANCE III 400) 核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砒(DMSO- d_6)，氘代氯仿 (CDCl_3)，氘代甲醇 (CD_3OD)，內標為四甲基矽烷 (TMS)。

MS 的測定用 (Agilent 6120B(ESI))。

HPLC 的測定使用安捷倫 1260DAD 高壓液相層析儀 (Zorba x SB-C18 100 x 4.6 mm)。

20 薄層層析矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，薄層層析法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是 0.15 mm~0.20 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm~0.5 mm。

管柱層析一般使用煙臺黃海矽膠 200~300 目矽膠為載體。

25 無特殊說明，三乙胺、甲基三級丁基醚、水合聯胺、四丁基溴化銨、二氯亞砒、咪唑、氫化鈉、三苯基磷、三氟乙酸購買於成都市科龍化工試劑廠；二碳酸二三級丁基酯、N,N'-二羰基二咪唑、N,N-二甲基甲醯胺二甲

基縮醛、N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽、順式-4-羥基-D-脯胺酸鹽酸鹽購買於愛斯特（成都）醫藥技術有限公司；碳酸銨、硼氫化鋰、三級丁基二甲基氯矽烷、N-羥基丁二醯亞胺、二(三甲基矽基)胺基鈉、二苯亞甲基甘胺酸乙酯、反式-L-羥基脯胺酸購買於安耐吉化學；戴斯馬丁購買於上海泰坦科技股份有限公司；三氟甲磺酸甲酯、2,5-二氟溴苯購買於上海德默醫藥科技有限公司；2-碘丙烷購買於上海畢得醫藥科技有限公司；異丙基氯化鎂/氯化鋰四氫呋喃溶液購買於百靈威科技有限公司；炔丙基苯磺酸酯、四丁基氟化銨、三(乙醯氧基)硼氫化鈉、四丁基六氟磷酸胺購買於阿達瑪斯試劑公司；環戊二烯基雙(三苯基膦)氯化鈦(II)購買於 ACROS organics；硼烷二甲硫醚購買於韶遠化學科技(上海)有限公司；四氫呋喃-3-磺醯基氯購買於南京康滿林化工實業有限公司；過硼酸鈉購買於天津光復精細化工研究所；[(R,R)-N-(2-胺基-1,2-二苯乙基)五氟苯磺醯胺]氯化(對傘花烴)鈦(II)購買於 Strem chemical；碘甲烷、甲基磺醯氯購買於國藥集團藥業股份有限公司。

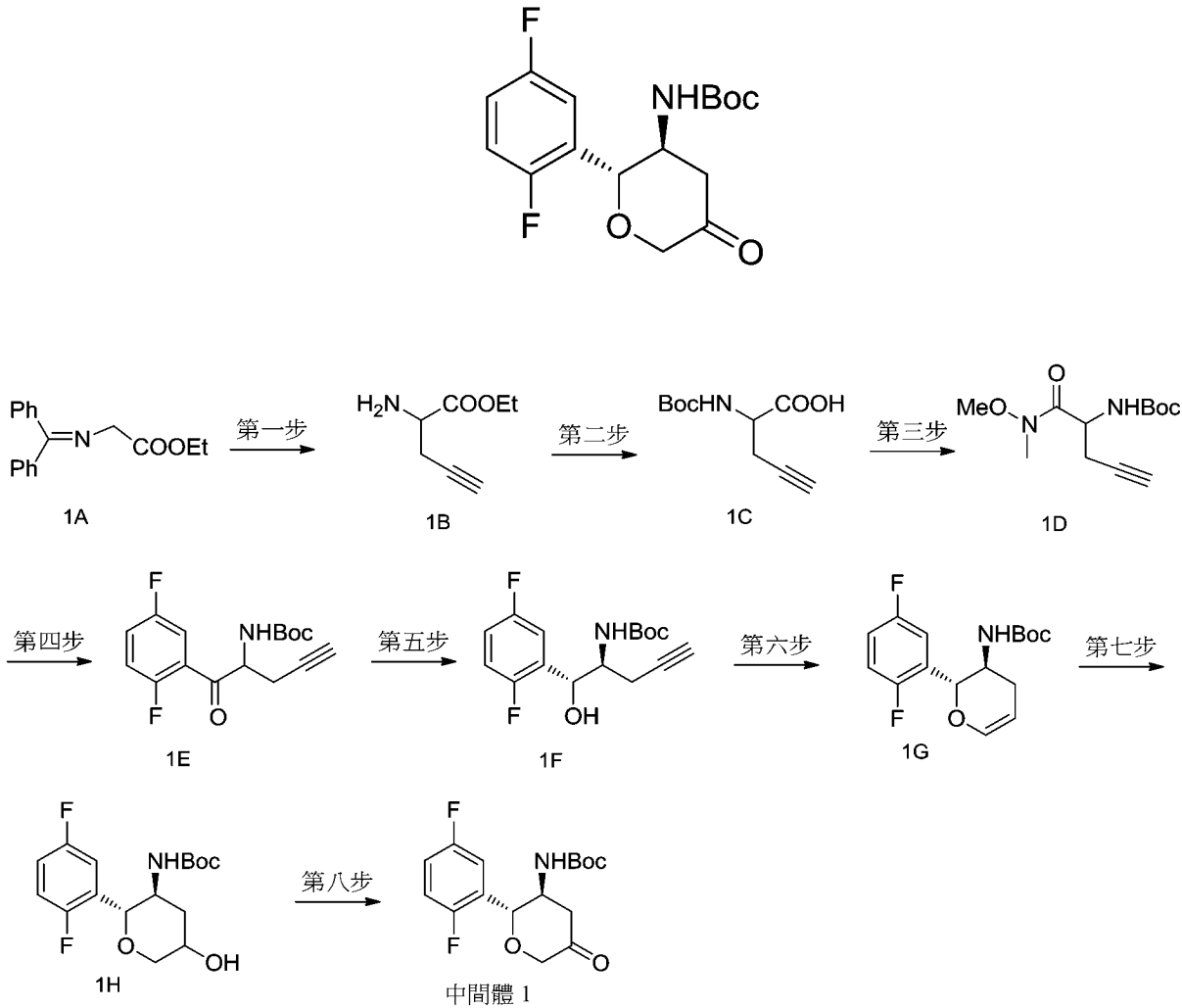
15 氮氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氮氣氣球。
氮氣氛是指反應瓶連接一個約 2L 容積的氮氣氣球。
氫化反應通常抽真空，充入氫氣，反復操作 3 次。若實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

若實施例中無特殊說明，反應的溫度為室溫。
20 室溫溫度為 20℃~30℃。
實施例中縮寫：

Bn：苄基；Et：乙基；Ac：乙醯基；Me：甲基；Boc：三級丁氧羰基；Ph：苯基；COOH：羧基；OMe：甲氧基；OTBS：二甲基三級丁基矽醚；SO₃H：磺酸基；Ms：甲基磺醯基。

25 中間體 1：三級丁基 ((2R,3S)-2-(2,5-二氟苯基)-5-羰基四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸酯 (中間體 1)

tert-butyl
((2R,3S)-2-(2,5-difluorophenyl)-5-oxotetrahydro-2H-pyran-3-yl)carbamate



第一步： 2-氨基-4-炔戊酸乙酯(1B)

ethyl 2-aminopent-4-ynoate

室溫下，將二苯亞甲基甘胺酸乙酯 **1A** (50 g, 0.187 mol) 溶於甲基三級
10 丁基醚 (300 mL) 中，加入炔丙基苯磺酸酯 (44 g, 0.224 mol) 和四丁基溴
化銨 (6.1 g, 0.019 mol)，升溫至 50℃，加入碳酸銨 (121.8 g, 0.374 mol)，
於 50℃ 溫度下反應過夜。將反應液過濾，濾餅用甲基三級丁基醚 (40 mL ×
2) 洗滌，合併有機相，迴旋濃縮至一半體積，加入鹽酸溶液 (3 mol/L, 100
mL)，室溫下攪拌 1 小時，靜置分液，水相用甲基三級丁基醚 (70 mL × 2)
15 萃取，收集水相，濃縮得到 **1B**。

第二步：2-((三級丁氧羰基)氨基)-4-炔戊酸(1C)

2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pent-4-ynoic acid

將氫氧化鈉 (33.7 g, 0.842 mol) 溶於水 (100 mL), 逐滴滴加至 **1B** (26.4 g, 0.187 mol) 的反應液中, 室溫下攪拌 2 小時, 滴加二碳酸二三級丁基酯 (45 g, 0.206 mol) 的甲基三級丁基醚 (125 mL) 溶液, 室溫下攪拌 4 小時。

- 5 靜置分液, 水相用甲基三級丁基醚 (80 mL × 2) 洗滌, 水相用 3 mol/L 的鹽酸溶液調節 pH 至 3, 用甲基三級丁基醚 (100 mL × 2) 萃取, 合併有機相, 有機相用飽和氯化鈉水溶液 (30 mL × 2) 洗滌, 無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 旋乾, 得到黃色油狀液體 **1C** (33 g, 產率 83%)。

MS m/z (ESI): 212.0 [M-1]。

- 10 第三步: 三級丁基 (1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-羰基戊基-4-炔-2-基)胺基甲酸酯(**1D**)

tert-butyl (1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopent-4-yn-2-yl)carbamate

- 15 將 **1C** (33 g, 0.155 mol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (200 mL) 中, 控制溫度小於 10°C, 加入 N,N'-羰基二咪唑 (32.58 g, 0.201 mol), 0°C 下反應 1 小時, 加入 N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽 (19.6 g, 0.186 mol), 室溫攪拌過夜。向反應液中逐滴加入水 (150 mL), 攪拌 1 小時, 用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 合併有機相, 有機相依次用飽和碳酸氫鈉溶液 (60 mL × 3)、飽和氯化鈉溶液 (60 mL × 3) 洗滌, 無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 濃縮, 殘留物用矽膠柱層析分離純化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得到白色固體 **1D** (35 g, 20 產率 88.2%)。

MS m/z (ESI): 156.9 [M+1]。

- 第四步: 三級丁基 (1-(2,5-二氟苯基)-1-羰基戊基-4-炔-2-基)胺基甲酸酯(**1E**)

tert-butyl (1-(2,5-difluorophenyl)-1-oxopent-4-yn-2-yl)carbamate

- 25 氮氣保護下, 將 2,5-二氟溴苯 (15.05 g, 78 mmol) 溶於乾燥甲苯 (50 mL) 中, 冰鹽浴降溫至 -10°C 以下, 逐滴加入異丙基氯化鎂/氯化鋰四氫呋喃溶液 (66 mL, 1.3 mol/L), 保持在 -10°C 左右攪拌 1 小時, 滴加 **1D** (10 g, 39

mmol) 的乾燥四氫呋喃 (100 mL) 溶液，保持溫度-10℃，加畢，於室溫下反應 4 小時，將溫度降至-10℃左右，逐滴加入飽和氯化銨溶液 (40 mL)，攪拌 10 分鐘，用 3 mol/L 的鹽酸溶液調節 pH 至 5 ~ 6，靜置分液，水相用甲基三級丁基醚 (50 mL × 2) 萃取，合併有機相，有機相用飽和氯化鈉溶液 (30 mL × 2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，殘留物用矽膠柱層析分離純化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 50:1 ~ 8:1)，得到淡黃色固體 **1E** (10.1 g, 產率 83.5%)。

MS m/z (ESI): 210.1 [M+1]。

第五步：三級丁基 ((1R,2S)-1-(2,5-二氟苯基)-1-羥基戊基-4-炔-2-基)胺基甲酸酯 (**1F**)

tert-butyl((1R,2S)-1-(2,5-difluorophenyl)-1-hydroxypent-4-yn-2-yl)carbamate

將 **1E** (16.07 g, 52 mmol) 溶於四氫呋喃 (100 mL)，加入三乙烯二胺 (17.39 g, 155 mmol) 與[(R,R)-N-(2-胺基-1,2-二苯乙基)五氟苯磺醯胺]氯化 (對傘花煙)鈦(II) (即 RuCl(p-cymene)(R,R)-FSDPEN) (0.37 g, 0.52 mmol)，逐滴滴加甲酸 (14.27 g, 310 mmol)，加畢，於 40℃反應過夜。將反應液濃縮除去四氫呋喃和甲酸，向殘留物中加入水 (60 mL) 和鹽酸 (3 mol/L, 10 mL)，用甲基三級丁基醚 (90 mL × 3) 萃取，合併有機相，有機相用飽和碳酸氫鈉溶液 (35 mL × 2) 洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，殘留物用矽膠柱層析分離純化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 60:1 ~ 10:1)，得到淡黃色膠狀物 **1F**(15.37 g, 產率 95%)。

MS m/z (ESI): 334.2 [M+23]。

第六步：三級丁基 ((2R,3S)-2-(2,5-二氟苯基)-3,4-二氫-2H-吡喃-3-基)胺基甲酸酯(**1G**)

tert-butyl((2R,3S)-2-(2,5-difluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-3-yl)carbamate

將 **1F**(15.37 g, 49.4 mmol) 加熱條件下溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (75

mL)，加入四丁基六氟磷酸胺 (2.49 g, 6.42 mmol)、N-羥基丁二醯亞胺 (2.84 g, 24.75 mmol)、三苯基膦 (0.86 g, 3.26 mmol)和碳酸氫鈉 (2.16 g, 25.69 mmol)，氮氣置換三次，抽真空 15 分鐘，加入環戊二烯基雙(三苯基膦)氯化鈦(II) (即 $\text{CpRuCl(PPh}_3)_2$) (1.79 g, 2.47 mmol)，氮氣置換三次，並抽真空 15 分鐘，氮氣保護下，升溫至 85°C 反應過夜。向反應液中加入水 (300 mL) 和甲基三級丁基醚 (200 mL)，用矽膠過濾，濾液靜置後分液，水相用甲基三級丁基醚 (90 mL $\times$ 2) 萃取，合併有機相，有機相用飽和碳酸氫鈉溶液 (60 mL $\times$ 2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，殘留物用矽膠柱層析分離純化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 80:1 ~ 30:1)，得到淡黃色粉末固體 **1G** (8.9 g, 產率 57.9%)。

MS m/z (ESI): 256.2 [M+1]。

第七步：三級丁基 ((2R,3S)-2-(2,5-二氟苯基)-5-羥基四氫-2H-吡喃-3-基) 胺基甲酸酯(**1H**)

tert-butyl((2R,3S)-2-(2,5-difluorophenyl)-5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)carbamate

將 **1G** (8.9 g, 28.6 mmol) 溶解於乾燥甲基三級丁基醚 (90 mL) 中，加入乾燥甲苯 (9 mL)，溫度降至 -10°C，逐滴加入硼烷二甲硫醚四氫呋喃溶液 (2 mol/L, 35.9 mL)，於 0°C 下反應 3.5 小時。緩慢加入水 (4 mL)，逐滴加入氫氧化鈉溶液 (1 mol/L, 89 mL)，攪拌 15 分鐘，分批加入過硼酸鈉 (13.2 g, 85.8 mmol)，室溫攪拌過夜。靜置分液，水相用甲基三級丁基醚 (50 mL $\times$ 2) 萃取，合併有機相，有機相用飽和氯化鈉溶液 (20 mL $\times$ 2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，向殘留物中加入甲苯 (50 mL)，加熱至 90 °C 溶解，將正己烷 (200 mL) 滴加至反應液中，析出白色固體，過濾，正己烷 (30 mL $\times$ 2) 洗滌濾餅，濃縮除去溶劑，得到白色固體粉末 **1H** (7.9 g, 產率 84%)。

MS m/z (ESI): 274.1 [M+1]。

第八步：三級丁基 ((2R,3S)-2-(2,5-二氟苯基)-5-羰基-四氫-2H-吡喃-3-基)胺基甲酸酯 (**中間體 1**)

tert-butyl((2R,3S)-2-(2,5-difluorophenyl)-5-oxo-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)carbamate

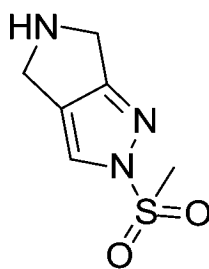
- 5 將 **1H** (11.53 g, 35.03 mmol) 溶解於二氯甲烷 (130 mL)，降溫至 0℃，將戴斯馬丁氧化劑 (29.72 g, 70.06 mmol) 分批加至反應液中，自然升至室溫反應 4 小時。降溫至 0℃，將飽和碳酸氫鈉溶液 (60 mL) 滴加至反應液中，攪拌 20 分鐘，過濾，濾液靜置分液，水相用甲基三級丁基醚 (60 mL × 3) 萃取，合併有機相，有機相用飽和碳酸氫鈉溶液 (30 mL × 2) 洗滌，
- 10 無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，殘留物用矽膠柱層析分離純化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1 - 4:1)，得到白色晶狀粉末**中間體 1** (10.85g, 產率 94.7%)。

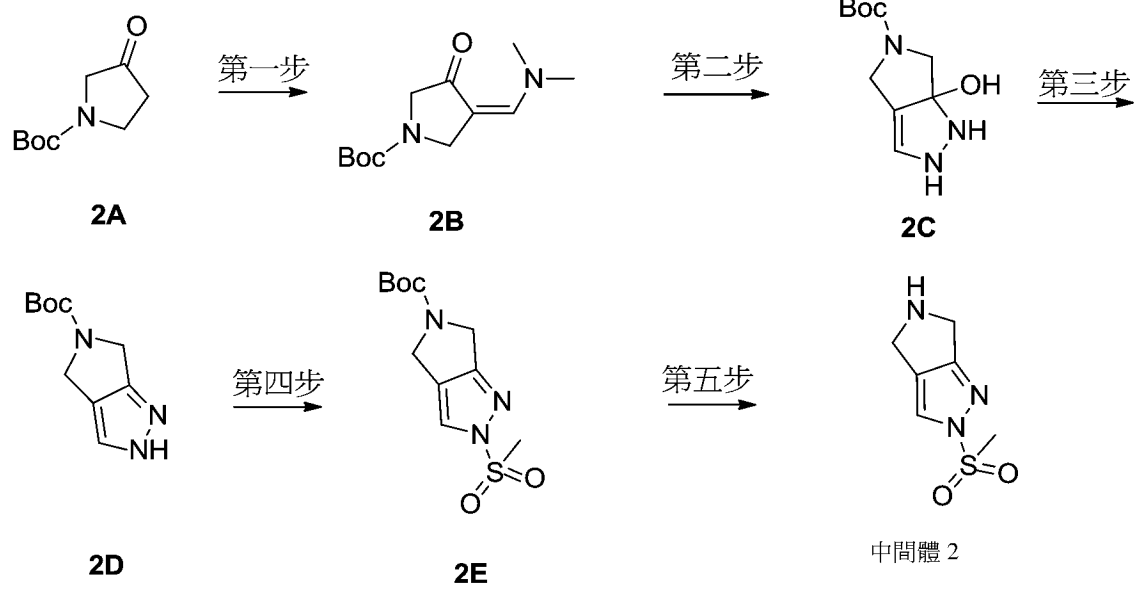
MS m/z (ESI):272.0 [M+1]；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ7.29 - 7.13 (m, 4H), 4.77 – 4.75 (d, 2H), 4.22-4.12(d, 2H), 4.08 -4.02 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 2H), 1.23 (s, 9H)。

- 15 **中間體 2**：2-甲基磺酸基-5,6-二氫-4H-吡咯並[3,4-*c*]吡唑 (**中間體 2**)

2-methylsulfonyl-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole





第一步:三級丁基 (3Z)-3-(二甲基胺基甲烯基)-4-羰基-四氫吡咯-1-甲酸酯(**2B**)

tert-butyl

5 (3Z)-3-(dimethylaminomethylene)-4-oxo-pyrrolidine-1-carboxylate

將 1-三級丁氧羰基-3-吡咯烷酮 **2A** (100 g, 0.54 mol) 溶於 N,N-二甲基乙醯胺 (600 mL) 中，加入 N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛 (83.6 g, 0.70 mmol)，升溫至 105℃ 反應 40 分鐘，加水 (500 mL) 淬滅反應，用乙酸乙酯 (500 mL × 2) 萃取，合併有機相。有機相用水 (500 mL × 2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，殘留物用矽膠柱層析分離純化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1~1:1) 得到淡黃色液體狀的 **2B** (50 g, 產率 47%)。

第二步:三級丁基 6a-羥基-1,3a,4,6-四氫吡咯並[3,4-c]吡唑-5-甲酸酯(**2C**)

tert-butyl

6a-hydroxy-1,3a,4,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5-carboxylate

15 將 **2B** (50 g, 0.21 mol) 溶於甲醇(200 mL)中，加入水合聯胺 (7.8 g, 0.16 mmol, wt=80%)，室溫反應 4 小時。將反應液濃縮得到 **2C**，直接用於下一步。

第三步：三級丁基 4,6-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡唑-5-甲酸酯(**2D**)

tert-butyl 4,6-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-5-carboxylate

將**2C** (47.5 g, 0.21 mol) 溶於二氯甲烷 (300 mL) 和甲醇 (180 mL) 的混合溶劑中，冷卻至0℃，加入對甲苯磺酸 (5.64 g, 0.029 mmol)，反應過夜。將反應液濃縮，殘留物用矽膠柱層析分離純化 (二氯甲烷) 得到淡黃色固體的**2D** (20 g, 產率44%)。

5 第四步：三級丁基 2-甲基磺酸基-4,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡唑-5-甲酸酯 (**2E**)

tert-butyl

2-methylsulfonyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5-carboxylate

將 **2D** (3.5 g, 16.7 mmol) 溶於四氫呋喃 (35 mL) 中，冷卻至 0℃，加入
10 60%的氫化鈉 (1.0 g, 25.4 mmol)，反應 30 分鐘，加入甲基磺醯氯 (2.9 g, 25.4 mmol)，反應 1 小時。向反應液中加水 (10 mL) 淬滅反應，用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取，合併有機層，有機層用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，殘留物用矽膠柱層析分離純化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) =1:1) 得到白色固體的 **2E** (2.1 g, 產率 44%)。

15 第五步：2-甲基磺酸基-5,6-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡唑 (中間體 **2**)

2-methylsulfonyl-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-c]pyrazole

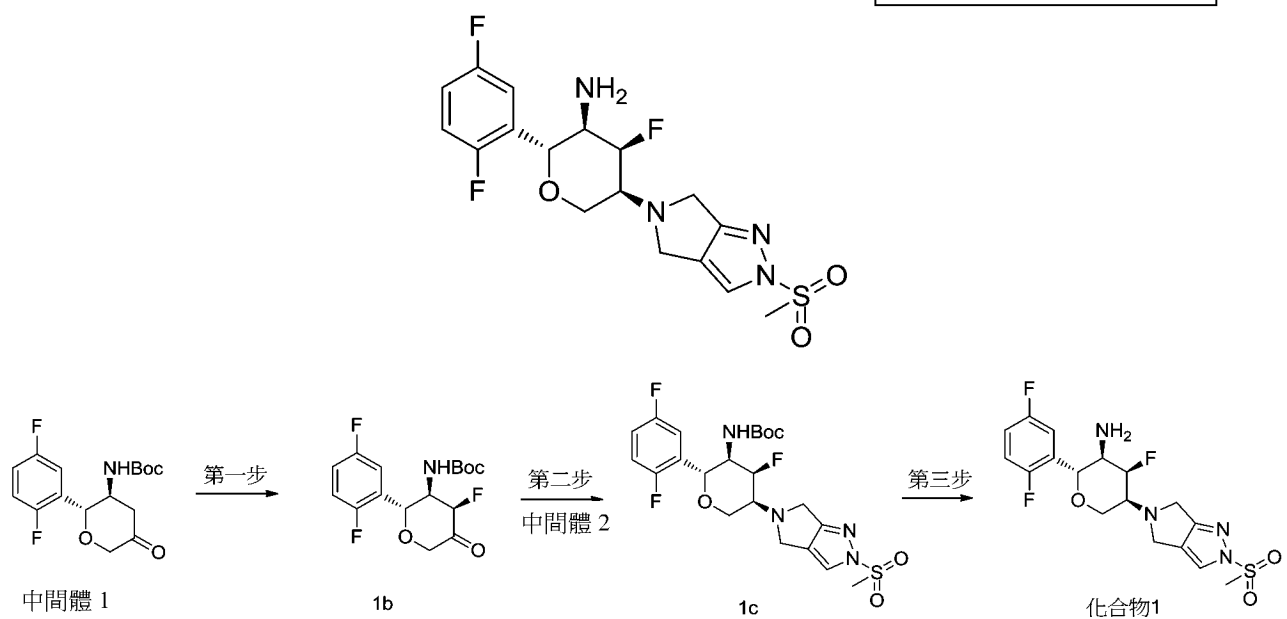
將**2E** (2.1 g, 7.3mmol) 溶於二氯甲烷 (25 mL) 中，冷卻至0℃，加入三
氟乙酸 (5 mL)，反應2小時。將反應液濃縮，加入氨水 (2 mL) 淬滅反應，
用矽膠柱層析分離純化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) =50:1) 得到白色固體的中間
20 體**2**。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.09 (s, 1H), 4.52 (m, 4H), 3.45 (s, 3H)。

實施例 1

(2R,3R,4R,5S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟-5-(2-(甲基磺醯基)吡咯並[3,4-c]
吡唑-5(2H,4H,6H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺 (化合物 **1**)

25 (2R,3R,4R,5S)-2-(2,5-difluorophenyl)-4-fluoro-5-(2-(methylsulfonyl)pyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(2H,4H,6H)-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-amine



第一步：三級丁基 ((2R,3R,4R)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟-5-羰基四氫-2H-
5 哌喃-3-基)胺基甲酸酯 (**1b**)

tert-butyl((2R,3R,4R)-2-(2,5-difluorophenyl)-4-fluoro-5-oxotetrahydro-2H-
pyran-3-yl)carbamate

氮氣保護下，將中間體 **1** (1.5g, 4.58 mmol)、反式 4-羥基-D-脯胺酸鹽酸
鹽 (77 mg, 0.46 mmol) 和無水碳酸鈉 (728 mg, 6.78 mmol) 加入到四氫呋
10 喃 (20mL) 中，室溫下攪拌 10 分鐘，於該溫度下加入 N-氟代雙苯磺醯胺
(1.44 g, 4.58 mmol)，繼續反應 48 小時。向反應液中加入乙酸乙酯(40 mL)，
攪拌 10 分鐘，用水(20 mL × 2) 洗滌，有機相用無水硫酸鈉 (2 g) 乾燥，濃
縮，殘留物用矽膠柱層析分離純化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) =2:1)，得 **1b** (380
mg, 產率 24%)。

15 MS m/z (ESI): 368.3 [M+23]。

第二步：((2R,3R,4R,5S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟-5-(2-(甲基磺酸基)吡咯並
[3,4-c]吡唑-5(2H,4H,6H)-基)四氫-2H-哌喃-3-基)胺基甲酸三級丁酯 (**1c**)

tert-butyl
((2R,3R,4R,5S)-2-(2,5-difluorophenyl)-4-fluoro-5-(2-(methylsulfonyl)
20 pyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(2H,4H,6H)-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)carbamate

氮氣保護下，將 **1b** (345mg, 1 mmol) 和中間體 **2** (206 mg, 1.1 mmol)，溶

於 N,N-二甲基乙醯胺中 (6 mL)，加入水合苯磺酸 (222 mg, 1.2mmol)，室溫下攪拌 1 小時，加入三乙醯氧基硼氫化鈉 (276mg, 1.3mmol)，室溫下攪拌反應 24 小時。向反應體系中加入水 (60 mL) 和氨水 (6 mL)，析出固體，過濾得粗產物，將粗產物用矽膠層析柱分離純化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) =

5 2:1), 得 **1c** (220 mg, 產率 42.6%)。

MS m/z (ESI): 517.3 [M+1]。

第三步：(2R,3R,4R,5S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟-5-(2-(甲基磺醯基)吡咯並 [3,4-c]吡唑-5(2H,4H,6H)-基)四氫-2H-吡喃-3-胺(化合物 **1**)

(2R,3R,4R,5S)-2-(2,5-difluorophenyl)-4-fluoro-5-(2-(methylsulfonyl)pyrrolo
10 o[3,4-c]pyrazol-5(2H,4H,6H)-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-amine

氮氣保護下，將 **1c** (220 mg, 0.426 mmol)，溶於二氯甲烷 (1.5 mL) 中，冷至 0°C，緩慢於該溫度下滴入三氟醋酸 (1.5 mL)，滴完後升至室溫反應 2 小時。將反應液濃縮，向殘留物中加入二氯甲烷 (10 mL)，用 5% 氨水 (5 mL × 2) 洗滌無水硫酸鈉乾燥，濃縮，殘留物用製備薄層層析純化 (二氯甲烷/
15 甲醇 (v/v) = 20:1)，得化合物 **1** (80 mg, 產率 45.2%)。

MS m/z (ESI): 417.3 [M+1]；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.72(s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 4.70(d, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.93(m, 1H), 3.28(s, 3H), 3.10(m, 1H), 2.82(ddd, 1H)。

20 化合物 **1** 的 ¹H-¹H COSY 和 ¹H-¹H NOESY 如圖 1 ~ 圖 2 所示，數據如表 1 所示，化合物 **1** 構型如下式所示：

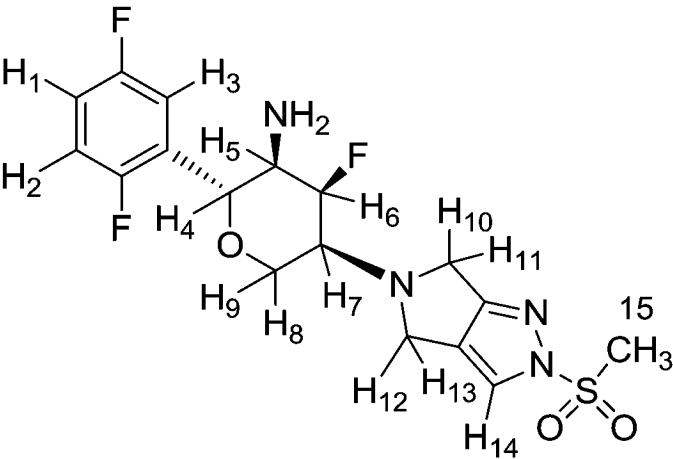


表 1 化合物1的¹HNMR、¹H-¹H COSY 和 ¹H-¹H NOESY 數據(DMSO-*d*₆, 400MHz)

	位移	耦合/多重性	COSY	NOESY
H ₁ ,H ₂	7.04	m	H ₃	-
H ₃	7.16	m	H ₁ ,H ₂	-
H ₄	4.70	d(10.01Hz)	H ₅	H ₈
H ₅	2.82	ddd(29.37,10.01,1.29Hz)	H ₄ ,H ₆	H ₇
H ₆	5.17	m	H ₅ ,H ₇ ,H ₉	H ₁₀ ,H ₁₁ H ₁₂ ,H ₁₃
H ₇	3.10	m	H ₆ ,H ₈ ,H ₉	H ₅
H ₈	3.93	m	H ₇ ,H ₉	H ₄
H ₉	4.13	m	H ₆ ,H ₇ ,H ₈	-
H ₁₀ ,H ₁₁ H ₁₂ ,H ₁₃	4.02	m	H ₁₄	H ₆ ,H ₇
H ₁₄	7.72	m	H ₁₂ ,H ₁₃	-
15-CH ₃	3.28	s	-	-

生物測試

5 1、大鼠血漿 DPP-IV 酶學篩選實驗

實驗動物為 SD 大鼠，8 周齡，雄性，購自北京維通利華實驗動物技術有限公司，動物生產合格證號：SCXK (京)2012-0001。將禁食後的大鼠按體重分組。大鼠採用眼眶取血，EDTA-2Na 抗凝受試組口服受試化合物，劑量為 10 mg/kg；對照組口服空白試劑。分別於給藥後不同時間點處取血。

5 將血液樣本於 2500rpm 離心 15min，取出血漿，於-20℃保存。酶活性測試，每個受試樣取 40μl 血漿，加入 10μl H-Ala-Pro-AFC 受質(0.2mM)，反應 15min 後用酶標儀（酶聯免疫檢測儀）測值（激發波長 Excitation=405nm；發射波長 Emission=535nm），使用 Origin 7.5 進行統計分析，計算測試化合物對血漿 DPP-IV 酶活性抑制率≥70%所持續的時間，結果見表 2。

10 表 2 大鼠血漿 DPP-IV 酶學篩選實驗結果

序號	化合物編號	≥70%抑制率持續時間 (h)
1	化合物 1	50.8

結論：本發明化合物能顯著抑制大鼠血漿 DPP-IV 酶活性。

2、 大鼠藥物代謝動力學評價

雄性 SD 大鼠（購自 Vital River Laboratory Animal Technology Co.

LTD，許可證號：11400700005540）200-240g，禁食過夜。實驗當天 3 只

15 SD 大鼠分別灌胃 5 mg·kg⁻¹，分別於給藥前及給藥後 15min，30min，45min，1h，2h，4h，8h，12h 和 24h，由頸靜脈採血 0.20 mL，置於 EDTA 試管中。血液樣品採集後加入含內標（維拉帕米，5.00ng/mL 和格列本脲，50.0ng/mL）的乙腈，劇烈渦旋後 13000rpm 離心 10min。取上清液進行 LC-MS/MS 檢測。採用 Pharsight Phoenix 6.3 中的非房室模型計算藥物代謝動力學參數，實驗

20 結果如表 3 所示。

表 3 大鼠藥代動力學評價結果

化合物編號	血藥濃度	曲線下面積	半衰期
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h·mL ⁻¹)	T _{1/2} (h)
WO2010056708 實施例 1	9292	66829	6.1
化合物 1	16299	273920	21

結論：本發明化合物與陽性對照（WO2010056708實施例1）相比，在大鼠上具有更高的最大濃度和暴露量，及更長的半衰期，具備長效降糖的潛質。



I682932

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

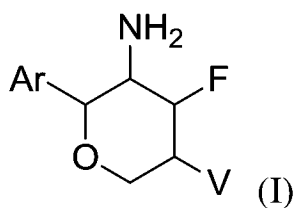
5 【發明名稱】（中文/英文）

胺基六員環類衍生物及其在醫藥上的應用

【中文】

本發明涉及一種胺基六員環類衍生物及其在醫藥上的應用，具體而言

10 涉及通式(I)所示的胺基六員環類衍生物或其立體異構物、藥學上可接受的鹽、前藥、含有該衍生物的醫藥組合物以及在製備二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制劑的醫藥上的用途，



其中通式 (I) 中各取代基的定義與說明書的定義相同。

15

【英文】

無。

【代表圖】

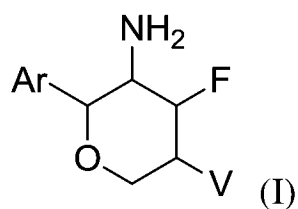
【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

5

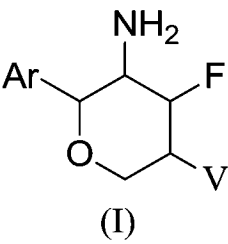
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



10

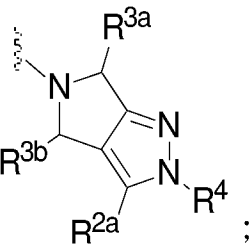
申請專利範圍

1. 一種通式(I)所示的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽：



其中：

5 V 選自以下基團：



Ar 為 2,5-二氟苯基或 2,4,5-三氟苯基；

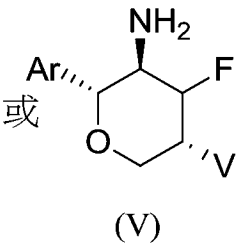
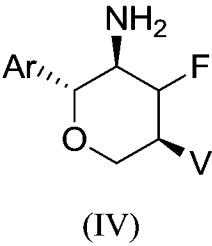
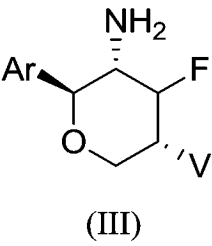
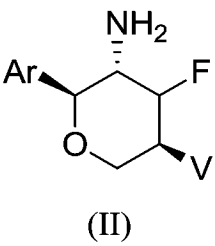
R^{2a} 為 H；

R^{3a} 和 R^{3b} 各自獨立的為 H；

10 R⁴ 為-S(=O)₂-R⁸；

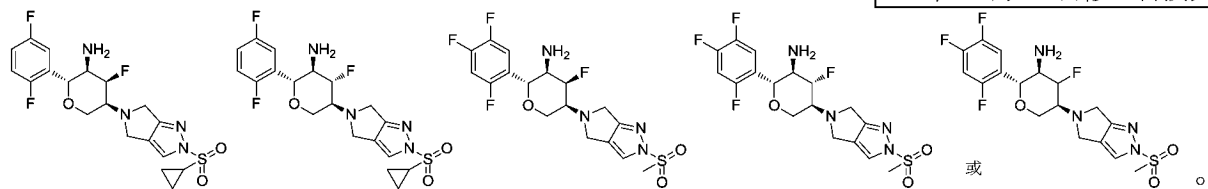
R⁸ 選自甲基、乙基、或環丙基。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，其中化合物選自通式 (II)、通式 (III)、通式 (IV)、或通式 (V) 所示的化合物：

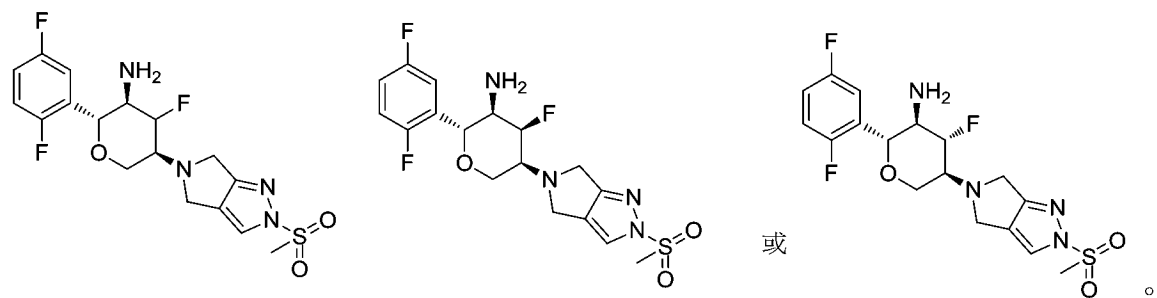


15 (II) (III) (IV) (V) 。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，該化合物選自如下結構之一：



4. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，該化合物選自如下結構之一：



5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，其中所述的鹽選自鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽、銨鹽、三甲胺鹽、三乙胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、2,6-二甲基吡啶鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、環己胺鹽、二環己基銨鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、扁桃酸鹽、富馬酸鹽、丙二酸鹽、蘋果酸鹽、2-羥基丙酸鹽、草酸鹽、羥乙酸鹽、水楊酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、半乳糖醛酸鹽、枸橼酸鹽、天門冬胺酸鹽、穀胺酸鹽、苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽或其組合。

6. 一種醫藥組合物，包括有效劑量的申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述的化合物或其立體異構物或藥學上可接受的鹽，或進一步包括一種或多種其他治療劑以及藥學上可接受的載體或賦形劑。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述的醫藥組合物，其中所述的其他治療劑包括：

- (a) DPP-IV 抑制劑或藥學上可接受的鹽，和/或
- (b) SGLT-2 抑制劑或藥學上可接受的鹽，和/或

(c) 雙胍類、噻唑烷二酮類、磺醯脲類、列奈類、 α -葡萄糖苷酶抑制劑或類升糖素肽-1 類似物，或其藥學上可接受的鹽。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述的醫藥組合物，其中，所述的 SGLT-2 抑制劑選自達格列淨、坎格列淨、阿格列淨、恩帕列淨、依帕列淨、托伏列淨、
5 盧斯列淨、瑞格列淨、舍格列淨或依託列淨；所述的 DPP-IV 抑制劑選自利拉列汀、西他列汀、維格列汀、阿格列汀、沙格列汀、地那列汀、卡格列汀、美格列汀、度格列汀、替格列汀、吉格列汀或曲格列汀；所述的雙胍類治療劑選自二甲雙胍或苯乙雙胍；所述的噻唑烷二酮類治療劑選自環格列酮、吡咯列酮、羅格列酮、曲格列酮、發格列酮或達格列酮，磺醯脲
10 類治療劑選自格列美脲、甲苯磺丁脲、格列波脲、格列本脲、格列喹酮、格列吡嗪或格列齊特，列奈類治療劑選自那格列奈、瑞格列奈或米格列奈， α -葡萄糖苷酶抑制劑選自阿卡波糖、伏格列波糖或米格列醇，類升糖素肽-1 類似物選自艾塞那肽或利拉魯肽。
9. 一種如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述的化合物或其立體異構物或
15 藥學上可接受的鹽或者如申請專利範圍第 6 至 8 項中任一項所述的組合物在製備二肽基肽酶-IV 抑制劑中的應用。
10. 如申請專利範圍第 9 項所述的應用，其中，所述的二肽基肽酶-IV 抑制劑用於製備治療代謝性疾病的藥物，其中所述的代謝性疾病包括糖尿病、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變、胰島素抗性、
20 高血糖、高胰島素血症、脂肪酸或甘油水平的升高、高脂血症、肥胖症、高三酸甘油酯血症、X 綜合症、糖尿病併發症、動脈粥樣硬化或高血壓。
11. 如申請專利範圍第 10 項所述的應用，其中，所述的糖尿病為 II 型糖尿病。