说 明 书

胰高血糖素样肽-1类似物及其应用

技术领域

本发明涉及一种胰高血糖素样肽-1（GLP-1）的衍生物及其应用。

背景技术

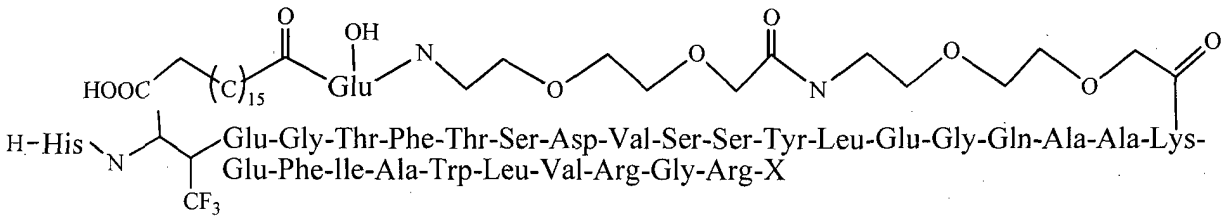
糖尿病已成为继心脑血管疾病和肿瘤后排名第三的非传染性疾病，世界卫生组织（WHO）预测：2030 年全世界糖尿病患者将超过 3.6 亿，其中 90%以上为 II 型糖尿病。II 型糖尿病，是指成年发病或非胰岛素依赖型糖尿病，是一种常见病，全球发病率逐年升高。现有糖尿病治疗药物及方案中，低血糖是人们一直担心的问题。为了克服此问题，近年来，胰高血糖素样多肽-1（Glucagon-like peptide-1，简称 GLP-1）相关研究进展迅速。GLP-1 是一种由肠道 L 细胞分泌的促胰素，具有促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素的释放、刺激胰岛 B 细胞增殖、诱导胰岛 B 细胞再生、阻止胰岛 B 细胞凋亡、改善胰岛素敏感性和增加葡萄糖的利用等作用，在 II 型糖尿病的发生、发展中起着重要作用。II 型糖尿病患者，其“肠促胰素效应”受损，主要表现为进餐后 GLP-1 浓度升高幅度较正常人有所减少，但其促进胰岛素分泌以及降血糖的作用并无明显受损，因此 GLP-1 及其类似物可以作为 II 型糖尿病治疗的一个重要靶点。GLP-1 作为一种肠源性激素，在营养物质特别是碳水化合物的刺激下才释放入血，其促胰岛素分泌作用呈葡萄糖浓度依赖性，即只有在血糖水平升高的情况下，GLP-1 才发挥降糖作用，而在血糖水平正常时，则不会使其进一步降低。GLP-1 的这种葡萄糖浓度依赖性降糖特性是其临床应用安全性的基础与保障，从而免除了人们对现有糖尿病治疗药物及方案可能造成患者严重低血糖的担心，在糖尿病治疗领域中具有广阔的应用前景。。

然而，GLP-1 应用于临床也面临着巨大问题，人体自身产生的 GLP-1 很不稳定，极易被体内的二肽基肽酶Ⅳ(DPP-Ⅳ)降解，其血浆半衰期仅为 1～2min，即必须持续静脉滴注或持续皮下注射才能产生疗效，这大大限制了 GLP-1 的临床应用。

发明内容

本发明的目的是提供一种胰高血糖素样肽-1 衍生物及其应用。

为实现上述目的，本发明首先提供了一种结构 I 所示的化合物，该化合物所成的可药用的盐、溶剂化物、螯合物或非共价复合物，基于该化合物基础上的药物前体，或上述形式的任意混合物。



结构式I

式中，X 选自甘氨酸或甘氨酰胺。

本发明还提供了一种药物组合物，该药物组合物包含至少一种有效治疗量的上述化合物和至少一种可药用的辅料。

本发明进一步提供了上述药物组合物在制药中的应用。

作为优选，所述药物组合物在制备治疗下述至少一种疾病的药物中的应用，所述疾病包括 II 型糖尿病、糖耐量受损、I 型糖尿病、肥胖、高血压、代谢综合征、血脂异常、认知障碍、动脉粥样硬化、心肌梗塞、冠状动脉心脏病、心血管疾病、中风、炎性肠道综合征和/或消化不良或胃溃疡。

作为优选，所述药物组合物在制备治疗 II 型糖尿病药效延迟和/或预防 II 型糖尿病恶化的药物中的应用。

作为优选，所述药物组合物在制备减少食物摄入量、减少 β 细胞凋亡、增加胰岛 β 细胞功能、增加 β-细胞团和/或恢复葡萄糖对 β-细胞的敏感性的药物中的应用。

本发明还提供了所述化合物用于制备治疗包括 II 型糖尿病、糖耐量受损、I 型糖尿病、肥胖、高血压、代谢综合征、血脂异常、认知障碍、动脉粥样硬化、心肌梗塞、冠状动脉心脏病、心血管疾病、中风、炎性肠道综合征、消化不良和/或胃溃疡的药物的应用。

作为优选，所述化合物用于制备治疗 II 型糖尿病药效延迟和/或预防 II 型糖尿病恶化的药物中的应用。

作为优选，所述化合物用于制备治疗减少食物摄入量、减少 β 细胞凋亡、增加胰岛 β 细胞功能、增加 β-细胞团和/或恢复葡萄糖对 β-细胞的敏感性的药物中的应用。

本发明还进一步提供了对治疗对象施用所述化合物以调节体内血糖的方法。

本发明所涉及到的更多内容在以下有详细描述，或者有些也可以在本发明的实施例中体会。

除非另有所指，本文中所用来表示不同成分的数量、反应条件，在任意情况下都可解读

为“大致的”、“大约的”意思。相应的，除有明确的特指外，在下述以及权利要求中所引用的数字参数都是大致的参数，在各自的实验条件下由于标准误差的不同，有可能会得到不同的数字参数。

本文中，当一个化合物的化学结构式和化学名称有分歧或疑义时，以化学结构式确切定义此化合物。本文所描述的化合物有可能含有一个或多个手性中心，和/或者双键以及诸如此类的结构，也可能存在立体异构体，包括双键的异构体（比如几何异构体）、旋光对映异构体或者非对映异构体。相应的，在本文描述范围内的任意化学结构，无论是部分或整体结构中含有上述类似结构，都包括了此化合物的所有可能的对映异构体和非对映异构体，其中也包括了单纯的任一种立体异构体（如单纯的几何异构体、单纯的对映异构体或者单纯的非对映异构体）以及这些异构体的任意一种混合物。这些消旋异构体和立体异构体的混合物由本领域技术人员利用不同的分离技术或手性分子合成的方法也可进一步被拆分成其组成成分的对映异构体或立体异构体。

结构式I的化合物包含了，但并不仅限于，这些化合物的光学异构体、消旋体和/或其他的混合物。上述情况下，其中单一的对映异构体或非对映异构体，如有旋光的异构体，可以用不对称合成的方法或消旋体拆分的方法获得。消旋体的拆分可用不同的方法实现，如常规的用助拆分的试剂重结晶，或用色谱方法，如用手性高压液相色谱（HPLC）。另外，结构式I的化合物也包含了带双键的顺式和/或反式的异构体。结构式I所示的化合物中，存在互变异构体（tautomers）的，本发明也包含了这些化合物的所有互变异构体（tautomeric forms）。

本发明所描述的化合物包含了，但并不仅限于，结构式I所示的化合物以及他们所有的在药学上可用的不同形式。这些化合物的药学上可用的不同形式包括各种可药用的盐、溶剂化物、晶型包括多种晶型和络合物、螯合物、非共价的复合物和基于上述物质基础上的药物前体，和以上所述的这些形式的任意混合物。本发明的某些实施中，本发明所描述的化合物以可药用的盐的形式存在。本文中“化合物”这个术语不仅包括了化合物本身，也包括了其所成的可药用的盐、溶剂化物、螯合物、非共价的复合物、基于上述化合物基础上的药物前体，和以上所述的这些形式的任意混合物。

如上，药物前体也包含在所述化合物的范围内，例如，结构式I所示的化合物的酯或者酰胺衍生物。术语“药物前体”包括了任意在人体内或动物体内能转化为结构式I所示化合物的化合物，如通过药物前体的新陈代谢过程转化为结构式I所示化合物。药物前体的范例包括但不限于，结构式I所示化合物上不同功能团（如醇或氨基基团）的乙酰衍生物、甲酰衍生物、苯甲酰衍生物以及其他类似衍生物。

本发明提供的结构式 I 所示的化合物化学性质稳定，不易被体内的二肽基肽酶Ⅳ(DPP-

Ⅳ)降解，其血浆半衰期达到 30 小时以上，从而克服了 GLP-1 必须持续静脉滴注或持续皮下注射才能产生疗效的缺陷。另外，本发明提供的结构式 I 所示的化合物或该化合物作为有效成份制备的药物用于降低体内血糖浓度时，既有很长的血浆半衰期（30 小时以上），又具有显著的降糖效果。

附图说明

图1为结构式II所示化合物的质谱图；

图2为实施例1所得化合物的质谱图；

图3为实施例2所得化合物的质谱图。

具体实施方式

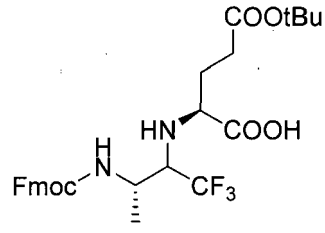
本发明用包括但并不限于以下实施例，下述实施例仅用于进一步阐述本发明所描述的结构式I的化合物的制备方法。

下述实施例仅用于说明本发明的具体实施方式，以使本领域的技术人员能够实施本发明，但不用于限制本发明的保护范围。本发明的具体实施方式中，未作特别说明的技术手段或方法等为本技术领域的常规技术手段或方法等。

实施例 1

I、合成中间体（称为 Dimer）

Dimer 的结构如下：



具体合成方法如下：

1. 化合物01·HCl的制备

-10°C以下将80ml二氯亚砜滴加至250ml甲醇中，于2小时内滴加完毕，室温搅拌1小时。加入L-丙氨酸40g，搅拌过夜。然后，升温回流4小时。冷却后，减压脱除溶剂至恒重，得粗品80g化合物01·HCl。

2. 化合物02的制备

40g化合物01·HCl溶于350mlDMF，加入113g溴化苄，在搅拌下加入150g无水碳酸钾，搅拌2小时后于50°C保温反应2小时。然后，反应液用1200ml水和400ml乙酸乙酯萃取，分液，酯层用150ml 6NHCl萃取，水相用碳酸氢钠中和至pH=8，再用乙酸乙酯萃取，干燥后柱分离得

57.6g化合物02。

3. 化合物03的制备

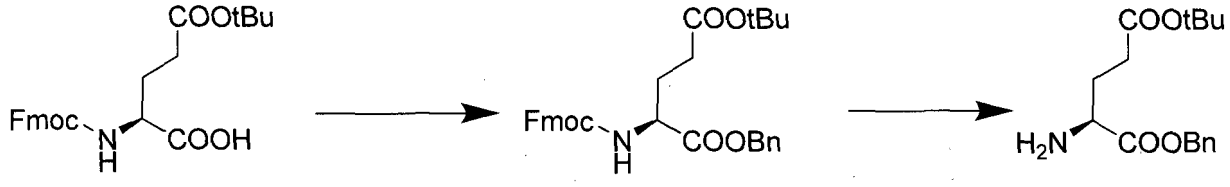
11.7g四氢锂铝分散至200ml乙醚中，0°C下滴加02的乙醚溶液（57.6g/100ml），于1小时内滴加完毕。然后于30°C保温反应0.5小时。然后，0°C下滴加18g水，于1小时内滴加完毕。然后搅拌1小时，过滤，用乙酸乙酯润洗滤饼。滤液减压脱除溶剂后，用石油醚结晶得36g化合物03

4. 化合物05的制备

-65°C以下进行如下操作：7.6g草酰氯溶于150ml二氯甲烷中，9.6g二甲亚砜的50ml二氯甲烷溶液滴加到反应液，滴加时间约0.5小时，然后搅拌0.5小时；1小时滴加11g化合物03的100ml二氯甲烷溶液，搅拌1小时；滴加14g三乙胺，于1小时内滴加完毕，然后搅拌反应2小时。升至室温，加50ml水，分液，用50ml二氯甲烷萃取水相。有机相用100ml饱和碳酸氢钠和100ml饱和氯化钠分别洗涤后，用无水硫酸镁干燥过夜。然后，脱除溶剂至恒重得11.7g化合物04。化合物04加150mlTHF溶解，降温到0°C，加入2.5mlTBAF的THF溶液（1mol/l），再滴加$TMSCF_3$的THF溶液(9g/50ml)，搅拌反应15分钟。然后加入35ml浓盐酸（36%），搅拌反应30分钟。然后加水和乙酸乙酯，用碳酸氢钠中和至pH=8后，分液，干燥后脱除溶剂，硅胶柱分离得化合物05：9.0g。

5. 化合物06A的制备

17.6g化合物06A0·H_2O（市售）溶于200mlDMF中，然后加入24g溴化苄和36g碳酸氢钠，搅拌过夜。加1200ml水和400ml乙酸乙酯，分液后干燥，脱除溶剂后柱分离得化合物06A1。75ml哌啶与350ml乙酸乙酯混匀后，加入化合物06A1，搅拌下于25℃反应2小时，脱除溶剂后柱分离得10g化合物06A，其合成路线如下所示：



化合物06A0　　化合物06A1　　化合物06A

6. 化合物07的制备

2g化合物05与0.2gTBAB溶于30mlTHF中，冷却至0℃，加入氢氧化钠溶液（5g/30ml），再加入2.5g对甲苯磺酰氯，搅拌反应30分钟。然后加水和乙酸乙酯，分液后，脱除溶剂得2.7g化合物06。2.7g化合物06、3.3g化合物06A和20ml乙腈回流过夜。蒸出乙腈，残留物用石油醚提取，滤液浓缩后柱分离得1.8g 07

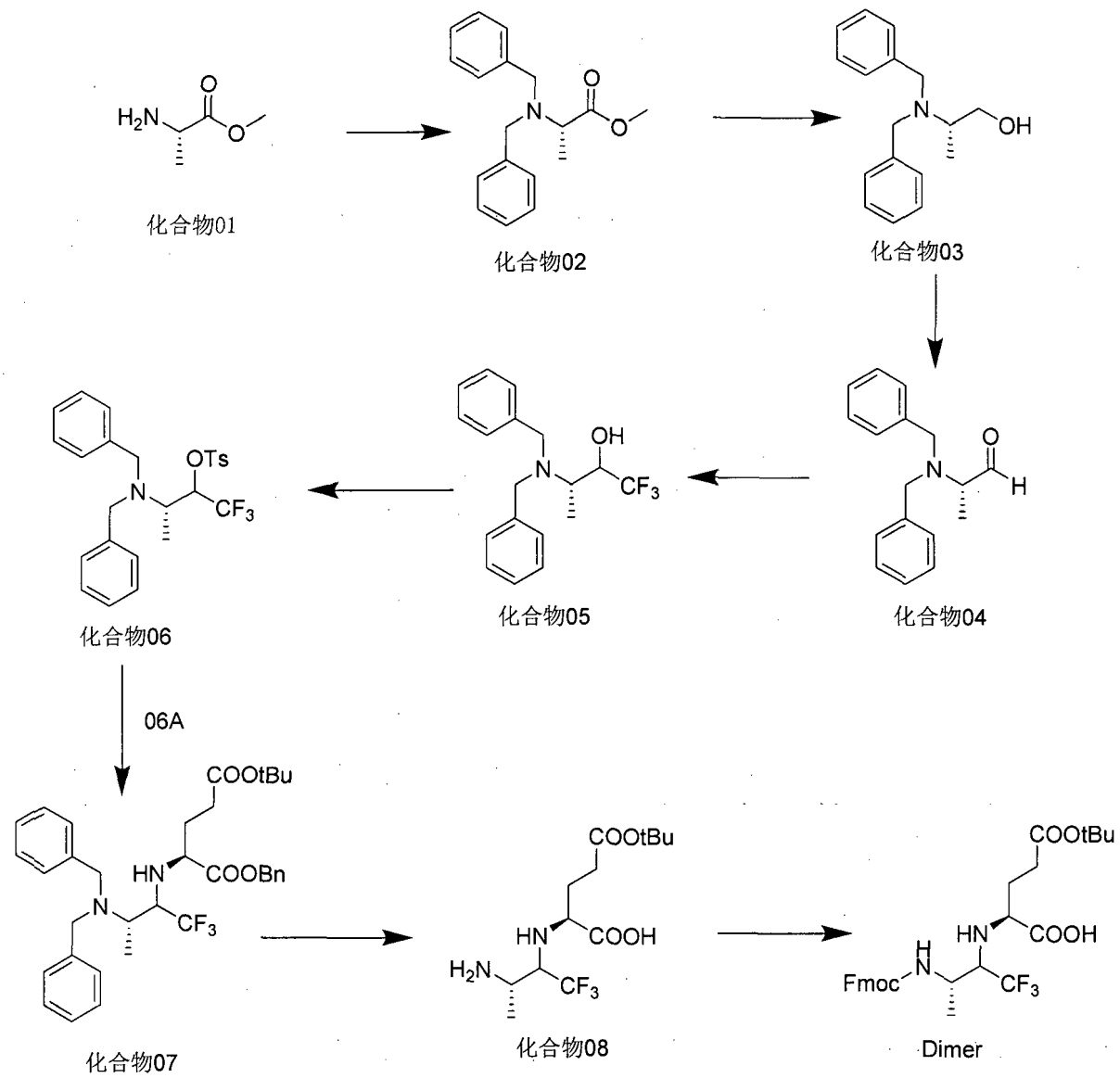
7. 化合物08的制备

1.8g化合物07溶于400ml甲醇，加0.3g $Pd(OH)_2/C$氢解过夜。滤出催化剂，蒸出甲醇得0.9g化合物08。

8. Dimer的制备

0.9g 化合物 08 和 0.9gFmocCl 分散至 40ml 二氧六环中，搅拌过夜。滤出生成的固体，分别用二氧六环和石油醚洗后，得产品 Dimer 0.59g。^{1}H NMR (DMSO- d_6) 1.04（d，3H），1.38（s，9H），1.50-1.91 (m，2H), 2.21-2.30 (m，2H) , 3.06-3.08 (m，1H), 3.30-3.37 (m，1H), 4.26-4.38 (m，4H), 7.32-7.46 (m，4H), 7.72-7.76 (m，2H), 7.90 (d，2H), 8.04 (d，1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 15.20，20.46，27.16，30.55，46.08，48.88，54.75，55.12，55.90，65.66，78.98，119.54，124.68，124.79，126.50，126.75，127.11，140.21，143.07，143.24，156.02，171.37，174.69. ^{19}F NMR(DMSO- d_6) 70.023. LC-MS m/z 551（M＋H）

Dimer的具体合成路线如下所示：



II、合成主链

1．溶胀(Swelling)：取代常数为 0.27mmol/g 的 Fmoc-Gly-Wang Resin 0.2mmol 于 DCM 中浸泡 20 分钟并充分混匀，然后抽干。

2．去保护（Deprotection）：将上述树脂加到 10ml 的 20%PIPE/DMF 中充分混匀并浸泡 8-10 分钟，进行去保护反应（将-NH_2 上的 Fmoc 去掉），抽干。然后，用茚三酮法（KT test）检测自由氨基：用毛细管取微量树脂（约 30~50 颗），该树脂用 DCM 洗 3 次，依次加入 A、B 和 C 三种试剂各两滴，于 115℃下保温 5 分钟后取出观察，溶液和树脂均变成蓝紫色，表明去保护反应进行得比较完全。

3．洗涤（Washing）：用 DCM、DMF 交替洗涤树脂 6 次，充分混匀，抽干。

4．耦合（Coupling）：优选二异丙基碳二亚胺(DIC)法，步骤如下：称取氨基酸 Fmoc-Arg(Pbf)-OH 0.8mmol（树脂摩尔数的 4 倍，约 0.52g），活化试剂 HOBt（1-羟基-1H-苯并三唑）0.8mmol（约 0.11g），量取 DIC（N，N－二异丙基碳二亚胺）0.8mmol（约 125μl），用 5mlDMF 溶解，加入树脂中反应 1.5 小时，用茚三酮法检测（KT test）自由氨基：用毛细管取微量树脂（约 30~50 颗），该树脂用 DCM 洗 3 次，依次加入试剂 A、B 和 C，放入加热器中 115℃保温 5 分钟，溶液和树脂均变成黄色或无色，表明反应已进行完全。若树脂或溶液为浅蓝色，表明还需要继续耦合，延长反应时间到 3 小时再检测。若反应仍然未进行完全，则换用脲鎓试剂法，试剂比例为 Amino acid：HATU：HOAt：DIEA=1：0.95-0.98：1：2，常温反应 1 小时后，用茚三酮法检测（KT test）自由氨基，反应到溶液和树脂茚三酮法检测均变成黄色或无色为止。

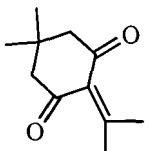
5．封端（Capping）：肽链连接到 20 个残基以后，KT test 不能全黄时，此时把少数未反应的自由氨基封闭，试剂为 Acetic Anhydride：DIEA（DIEA 为二异丙基乙基胺）=1：3（摩尔比），加到树脂（树脂与试剂的摩尔比为 1：5）中常温反应 15 分钟，抽干。

6．洗涤（Wash）：用 DCM、DMF 交替洗涤树脂 5 次，洗涤时充分混匀，然后抽干。

7．重复 2-6 步合成主链。

8．由于该多肽在 C 端第 12 位氨基酸 Lys 上有一支链，需要进行正交保护（即一个分子中的一组保护基可选择性脱除而其他保护基不受影响），采用一个不被 PIPE 脱除的氨基保护基，因此选用 Fmoc-Lys(Dde)-OH，耦合方法采用 I 合成主链中步骤 4 所示的二异丙基碳二亚胺法（DIC 法）即可。

9．在合成到主链 C 端第 25 位氨基酸 Thr 时，裂解后得结构式 II 所示的化合物（主链），取粗品做质谱，结果表明：分子量正确，理论值 2905.18，实测值 2904.74，如图 1 所示。



Dde保护基

Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH

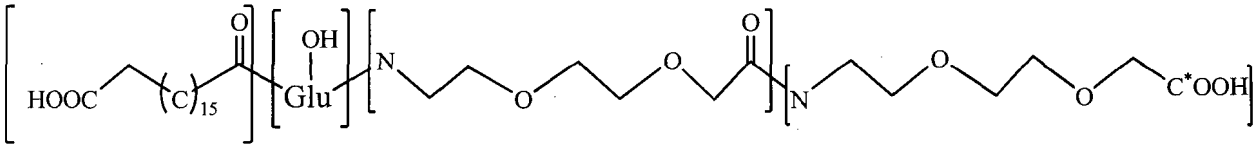
结构式 II

10. 主链 C 端第 29 位氨基酸为本公司自主设计合成的化合物（称为 Dimer），分别由 Fmoc 和 OtBu 保护其氨基和羧基。耦合方法用二异丙基碳二亚胺法，称取 Dimer（树脂摩尔数的 5 倍）1.0mmol（约 0.55g），活化试剂 HOBt 1mmol（约 0.14g），量取 DIC 1mmol（约 160μl），用 5mlDMF 溶解，加入到树脂中于常温下反应 3 小时，将 Dimer 接到主链上。

11. 主链 C 端最后一个氨基酸 His，选用 Boc-His(Trt)-OH，耦合方法用合成主链中步骤 4 所示的二异丙基碳二亚胺(DIC)法，亦可用脲鎓试剂法。

III、合成侧链并连接主链与侧链：

10. 侧链序列也是本公司自主设计合成的一个化合物，如结构式 III 所示，序列为十八烷二酸-γ-Glu-AEEA-AEEA，其中 C*OOH 将被连接到结构式 II 所示的主链上。用 2%的肼将主链 Lys 上的 Dde（1-（4，4-二甲基-2，6-二氧代环亚已基）乙基）去掉。用合成主链中的 2-6 步骤相同方法将侧链逐步连在 Lys 上。AEEA 选用 Fmoc-AEEA-OH，Glu 选用 Fmoc-Glu-OtBu，用 Glu 的 γ 羧基与 AEEA 的氨基耦合，以延长该多肽的侧链，用脲鎓试剂法耦合效果更好。十八烷二酸用 tBu 保护其中的一个羧基，确保只有一个羧基与 Glu 的氨基相连。



十八烷二酸　　γ-Glu　　AEEA　　AEEA

结构式 III

IV、裂解、纯化

1. 裂解：将肽树脂洗涤、抽干。称重，按 1 克肽树脂 10ml 裂解液的比例，将肽树脂加入裂解液（TFA：TA：EDT：H_2O：苯酚＝82.5：5：2.5：5：5）中，搅拌 3 小时，用 500ml 冰乙醚沉淀离心，洗涤 4 次，自然晾干，制得结构式 I 所示的化合物粗品。

2. 纯化：将结构式 I 所示的化合物的粗品溶于 90%甲醇/水中，超声后用 0.45μm 滤膜过滤，然后将滤液用常规制备色谱方法进行纯化，得到结构式 I 所示的化合物纯品，做质谱，结果表明：分子量正确，理论值 4152.1，实测值 4152.5，如图 2 所示。

实施例 2

合成主链时用 Rink Amide Resin 代替 Fmoc-Gly-Wang Resin，其他同实施例 1。

上述实施例 1 和 2 中，未标明反应温度的均指常温。试剂 A、B 和 C 分别为 80%苯酚乙醇溶液、重蒸吡啶和 5g 茚三酮加入 100 毫升乙醇中配制的溶液。

实施例 3 糖耐量测定

1、试验分组：

ICR（Institute of Cancer Researcch）小鼠 90 只，全雄，按体重分为三批，每批 30 只。每批小鼠禁食过夜后按血糖分为 2 组：Vehicle 组和实施例 1 所得化合物组（简称化合物组）。Vehicle 组只注射生理盐水，化合物组是生理盐水中加入实施例 1 所得化合物。

2、试验过程：

第一批动物：小鼠禁食过夜后按血糖分组，Day1 皮下注射给药，化合物组给药剂量为 0.3mg/kg，各组小鼠给药后 2h 给予 2g/kg 糖负荷并在糖负荷后 30、60min 取血，测定血糖。Day4 各组小鼠禁食过夜后再次给予 2g/kg 糖负荷（给药 72h）并在糖负荷后 30min 取血，测定血糖。

第二批动物：小鼠禁食过夜后按血糖分组，Day1 皮下注射给药，化合物组给药剂量为 0.3mg/kg，Day2 各组小鼠禁食 8h 后给予 2g/kg 糖负荷（给药 25h）并在糖负荷后 30min 取血，测定血糖。Day5 各组小鼠禁食过夜后再次给予 2g/kg 糖负荷（给药 90h）并在糖负荷后 30min 取血，测定血糖。

第三批动物：小鼠禁食过夜后按血糖分组，Day1 皮下注射给药，化合物组给药剂量为 0.3mg/kg，Day3 各组小鼠禁食过夜后给予 2g/kg 糖负荷（给药 42h）并在糖负荷后 30min 取血，测定血糖。

血糖测定采用罗康全整合型血糖检测系统。

3、试验结果：

（1）给药 2h

组别	给药量 (mg/kg)	绝对血糖值			血糖上升百分数		
		0 时血糖	糖耐 30min	糖耐 60min	0 时血糖	糖耐 30min	糖耐 60min
Vehicle		2.88±0.48	8.73±2.27	7.12±2.93	100.0	311.9±100.3	255.0±111.6
化合物组	0.3	2.93±0.64	4.87±2.33	3.40±1.31	100.0	159.7±44.6	115.5±31.5

（2）给药 25h

组别	给药量 (mg/kg)	绝对血糖值			血糖上升百分数		
		0 时血糖	禁食后血糖	糖耐 30min	0 时血糖	禁食后血糖	糖耐 30min
Vehicle		3.03±0.65	7.23±0.69	10.73±1.83	100.0	247.3±50.7	373.0±119.5
化合物组	0.3	2.92±0.50	4.25±0.30	7.12±1.14	100.0	149.2±25.8	250.6±59.3

（3）给药 42h

组别	给药量 (mg/kg)	绝对血糖值			
		0 时血糖	非禁食血糖	禁食后血糖	糖耐 30min
Vehicle		3.08±0.63	9.18±1.68	4.17±0.94	9.87±2.53
化合物组	0.3	2.92±0.35	7.57±0.38	3.67±0.80	5.53±1.27
组别	给药量 (mg/kg)	血糖上升百分数			
		0 时血糖	非禁食血糖	禁食后血糖	糖耐 30min
Vehicle		100.0	308.4±85.0	138.0±35.6	323.1±85.2
化合物组	0.3	100.0	262.0±26.4	125.9±22.0	193.2±53.3

（4）给药 72h

组别	给药量 (mg/kg)	绝对血糖值			
		0 时血糖	非禁食血糖	禁食后血糖	糖耐 30min
Vehicle		2.88±0.48	8.47±0.88	4.78±1.26	9.60±1.44
化合物组	0.3	2.93±0.64	7.33±0.52	3.17±0.63	6.82±2.71
组别	给药量 (mg/kg)	血糖上升百分数			
		0 时血糖	非禁食血糖	禁食后血糖	糖耐 30min
Vehicle		100.0	299.0±47.6	168.4±46.6	341.7±79.5
化合物组	0.3	100.0	258.6±51.3	111.0±29.8	234.0±91.2

（5）给药 90h

组别	给药量 (mg/kg)	绝对血糖值			
		0 时血糖	非禁食血糖	禁食后血糖	糖耐 30min
Vehicle		3.03±0.65	9.15±1.04	3.10±0.09	13.43±1.53
化合物组	0.3	2.92±0.50	7.80±0.46	3.55±0.47	8.78±0.88
组别	给药量 (mg/kg)	血糖上升百分数			
		0 时血糖	非禁食血糖	禁食后血糖	糖耐 30min
Vehicle		100.0	315.5±79.1	105.5±19.2	462.3±120.2
化合物组	0.3	100.0	276.6±65.5	123.7±19.8	307.8±54.8

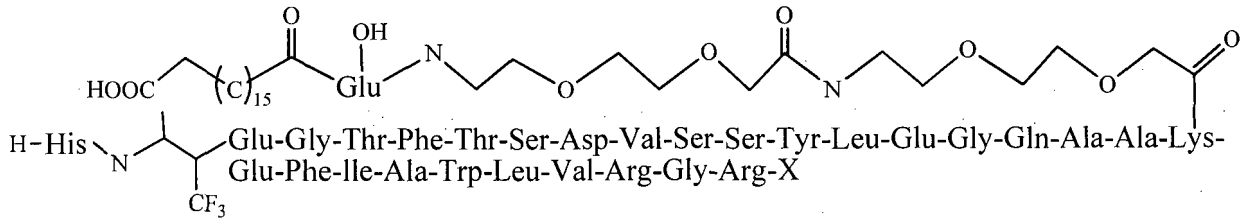
由上述实验数据可以看出：化合物组有显著的长效降糖活性，在小鼠体内能维持降糖活性至给药后 90h。

本发明提供的化合物，其血浆半衰期达 30 小时以上，而 GLP-1 的血浆半衰期分别为 1~2 分钟。

上述实施例仅为充分说明本发明而列举的具体实施例，本发明的保护范围以权利要求书的内容为准，而不限于上述具体实施方式。本领域的技术人员在本发明基础上所作的不脱离本发明实质内容的等同替代或变换，亦均在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 结构式 I 所示的化合物，以及



结构式I

该化合物所成的可药用的盐、溶剂化物、螯合物或非共价复合物，基于该化合物基础上的药物前体，或上述形式的任意混合物，

式中，X 选自甘氨酸或甘氨酰胺。

2. 一种药物组合物，其特征在于：包含至少一种有效治疗量的权利要求 1 所述的化合物和至少一种可药用的辅料。

3. 权利要求 2 所述的药物组合物在制药中的应用。

4. 根据权利要求 3 所述的应用，其特征在于：所述药物组合物在制备治疗下述至少一种疾病的药物中的应用，所述疾病包括 II 型糖尿病、糖耐量受损、I 型糖尿病、肥胖、高血压、代谢综合征、血脂异常、认知障碍、动脉粥样硬化、心肌梗塞、冠状动脉心脏病、心血管疾病、中风、炎性肠道综合征和/或消化不良或胃溃疡。

5. 根据权利要求 3 所述的应用，其特征在于：所述药物组合物在制备治疗 II 型糖尿病药效延迟和/或预防 II 型糖尿病恶化的药物中的应用。

6. 根据权利要求 3 所述的应用，其特征在于：所述药物组合物在制备减少食物摄入量、减少 β 细胞凋亡、增加胰岛 β 细胞功能、增加 β-细胞团和/或恢复葡萄糖对 β-细胞的敏感性的药物中的应用。

7. 权利要求 1 所述的化合物用于制备治疗包括 II 型糖尿病、糖耐量受损、I 型糖尿病、肥胖、高血压、代谢综合征、血脂异常、认知障碍、动脉粥样硬化、心肌梗塞、冠状动脉心脏病、心血管疾病、中风、炎性肠道综合征、消化不良和/或胃溃疡的药物的应用。

8. 权利要求 1 所述的化合物用于制备治疗 II 型糖尿病药效延迟和/或预防 II 型糖尿病恶化的药物中的应用。

9. 权利要求 1 所述的化合物用于制备治疗减少食物摄入量、减少 β 细胞凋亡、增加胰岛 β 细胞功能、增加 β-细胞团和/或恢复葡萄糖对 β-细胞的敏感性的药物中的应用。

10. 对治疗对象施用权利要求 1 所述的化合物以调节体内血糖的方法。