

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D277/34
A61K 31/426 A61P 3/10



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99801017.0

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1151139C

[22] 申请日 1999.5.7 [21] 申请号 99801017.0
[30] 优先权
[32] 1998. 5. 8 [33] US [31] 09/074,925
[32] 1999. 4. 6 [33] US [31] 09/287,237
[86] 国际申请 PCT/US1999/009982 1999.5.7
[87] 国际公布 WO1999/058127 英 1999.11.18
[85] 进入国家阶段日期 2000.2.24
[71] 专利权人 卡里克斯治疗公司
地址 美国加利福尼亚州
[72] 发明人 P·尼奥吉 B·纳格
S·麦迪克尔拉 D·德
审查员 任 怡

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 杜京英

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 8 页

[54] 发明名称 二苯基亚乙基化合物的新型杂环类
似物

[57] 摘要

本发明提供了含噻唑烷二酮或噁唑烷二酮部分的新型二苯基亚乙基化合物，所述化合物在 II 型糖尿病动物模型中能有效地降低血糖水平、血清胰岛素、甘油三酯和脂肪酸水平。与现有技术报道的可降低瘦蛋白水平的噻唑烷化合物相反，本发明化合物能增加瘦蛋白水平，并没有任何已知的肝脏毒性。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种化合物，其为 5-(4-(4-(1-甲氧羰基-2-(3,5-二甲氧基苯基)乙烯基)-苯氧基)-苄基)-2,4-噻唑烷二酮。

2. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的权利要求 1 的化合物和生理可接受的载体，所述药物组合物可用于治疗糖尿病。

3. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗糖尿病的药物中的用途。

二苯基亚乙基化合物的新型杂环类似物

相关申请

本申请是申请日为 1998 年 5 月 8 日的美国专利申请第 09/074925 号的继续部份。

发明背景

本申请涉及由二苯基亚乙基化合物与噻唑烷或 唑烷中间体通过化学偶合而形成的抗糖尿病新型化合物。在 II 型糖尿病的动物模型中，本发明化合物能有效地降低血糖、血清胰岛素和甘油三酯的水平。然而，令人惊奇的是，本发明化合物能增加瘦蛋白(leptin)水平而同时对肝脏无任何毒性。

到目前为止，I 型和 II 型糖尿病的病因仍然是未知的，尽管遗传和环境似乎都是导致这两种糖尿病的因素。胰岛素依赖性 I 型和非胰岛素 II 型是糖尿病的已知类型。I 型糖尿病是自身免疫性疾病，其中引起该疾病的自身抗原仍是未知的。I 型糖尿病患者需要静脉内注射胰岛素来维持生存。然而，更常见的 II 型糖尿病是代谢性疾病，它是由于身体不能产生足够量的胰岛素或者不能适当地利用所产生的胰岛素而导致的。胰岛素分泌和胰岛素抗性被认为是主要缺损。然而，涉及该机制的确切遗传因素仍是未知的。

糖尿病患者通常具有一种或多种下述缺损：

胰腺生成的胰岛素较少；

肝脏过度分泌葡萄糖；

骨骼肌肉独立地摄取葡萄糖；

葡萄糖运输中的缺损、胰岛素受体脱敏；和
多糖代谢障碍中的缺损。

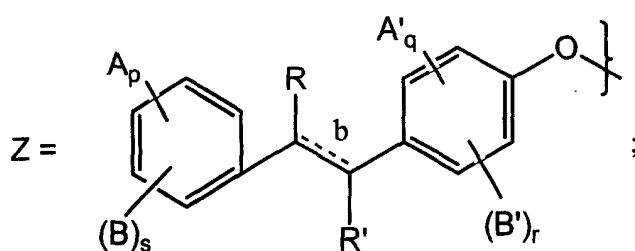
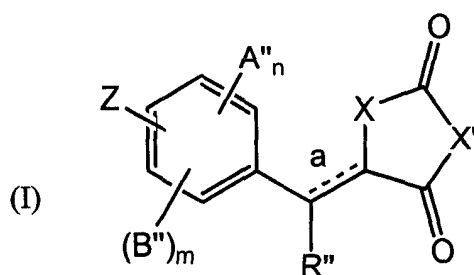
除了静脉内注射胰岛素以外，还大约有 4 类口服降血糖药在使用。

种类	被批准的药物	作用机制	局限性
磺酰脲类	4(第一代)和 2(第二代)	作用于胰腺以释放更多的胰岛素	产生耐受性
双胍类	二甲双胍	降低肝脏分泌葡萄糖; 改善胰岛素敏感性	肝脏问题, 乳酸酸中毒
α -葡萄糖苷酶抑制剂	阿卡波糖	干涉消化过程, 降低葡萄糖吸收	仅在 pradiando-后水平有效
噻唑烷二酮类	曲格列酮	降低胰岛素抗性	“追加”胰岛素; 患有心脏病和肝脏疾病的人不能使用

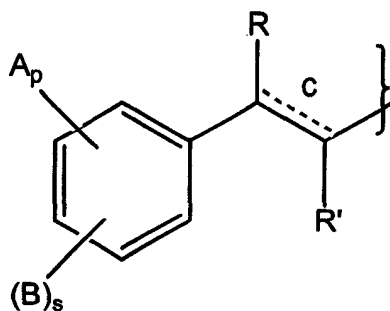
从上表中可清楚地看出, 目前可用于治疗糖尿病的每一种药物都有一定缺点。因此, 人们有持续的兴趣来寻找和开发治疗糖尿病的新药物, 尤其是可口服给药的水溶性药物。

发明简述

本发明提供了下述式 I 所示的抗糖尿病化合物:



H; A''; -B''; 或



n、m、q 和 r 独立地为 0-4 的整数；p 和 s 独立地为 0-5 的整数；a、b 和 c 是可存在或不存在的双键；

R、R' 和 R'' 独立地为 H、C₁-C₂₀ 直链或支链烷基、C₂-C₂₀ 直链或支链链烯基、-CO₂H、-CO₂R''', -NH₂、-NHR''', -NR₂'', -OH、-OR''', 卤素、取代的 C₁-C₂₀ 直链或支链烷基或者取代的 C₂-C₂₀ 直链或支链链烯基，其中 R''' 是 C₁-C₂₀ 直链或支链烷基或者直链或支链链烯基；

A、A' 和 A'' 独立地为 H、C₁-C₂₀ 酰氨基；C₁-C₂₀ 酰氧基；C₁-C₂₀ 链烷酰基；C₁-C₂₀ 烷氧羰基；C₁-C₂₀ 烷氧基；C₁-C₂₀ 烷基氨基；C₁-C₂₀ 烷基羰基氨基；羧基；氰基；卤素；羟基；

B、B' 和 B'' 独立地为 H；C₁-C₂₀ 酰氨基；C₁-C₂₀ 酰氧基；C₁-C₂₀ 链烷酰基；C₁-C₂₀ 链烯酰基；C₁-C₂₀ 烷氧羰基；C₁-C₂₀ 烷氧基；C₁-C₂₀ 烷基氨基；C₁-C₂₀ 烷基羰基氨基(alkyl carboxyl amino)；芳酰基；芳烷酰基；羧基；氰基；卤素；羟基；

X 和 X' 独立地为 -NH、-NR''', O 或 S。

本发明还提供了用于治疗糖尿病的含式 I 化合物的药物组合物，其中所述组合物含有治疗有效量的式 I 化合物和生理可接受载体。

本发明还提供了治疗糖尿病的方法，包括将治疗有效量的式 I 化合物对糖尿病患者口服给药。

附图的简要说明

附图 1A 和 1B 分别表示, 用本发明化合物给药的 db/db(自发性糖尿病)雄性大鼠在 15 天期间内血糖水平和体重的曲线图。

附图 2A 和 2B 分别表示, 用本发明化合物给药的 ob/ob(遗传性肥胖和自发性糖尿病)雄性大鼠在 15 天期间内血糖水平和体重的曲线图。

附图 3A 和 3B 分别表示, 用本发明化合物给药的 db/db 小鼠和 ob/ob 小鼠在 20-25 天期间内血糖水平的曲线图。

附图 4 表示, 在给药一定剂量本发明化合物后 72 小时内, db/db 雄性小鼠的血糖水平的曲线图。

附图 5A、5B、5C 和 5D 表示, 用本发明化合物治疗后, db/db 小鼠血清内甘油三酯水平、游离脂肪酸水平、glyc-Hb 水平和瘦蛋白(leptin)水平的曲线图。

附图 6A、6B、6C 和 6D 表示, 用本发明化合物治疗后, ob/ob 小鼠血清内胰岛素水平、甘油三酯水平、游离脂肪酸水平和 glyc-Hb 水平的曲线图。

附图 7A 和 7B 表示, 用本发明化合物治疗后 21 天, 小鼠肝脏酶的分析结果。

附图 8A 和 8B 表示, 用本发明化合物和曲格列酮处理后, 在 3T3-L1 细胞中葡萄糖摄取的分析结果。

优选实施方案的描述

本发明二苯基亚乙基化合物可与生理可接受载体在药物组合物中混合, 例如, 本发明化合物与不同的填充剂和粘合剂的冷冻干燥粉末可以片剂或胶囊的形式存在。化合物在组合物中的有效剂量将由本领域普通技术人员选择, 并且可以根据经验确定。本发明化合物可用于治疗其特征是高血糖水平的糖尿病, 即高血糖疾病, 例如包括 I 型和 II 型糖尿病在内的糖尿病。以及其它与高血糖有关的疾病, 例如肥胖症、胆固醇增加、与肾有关的疾病等。

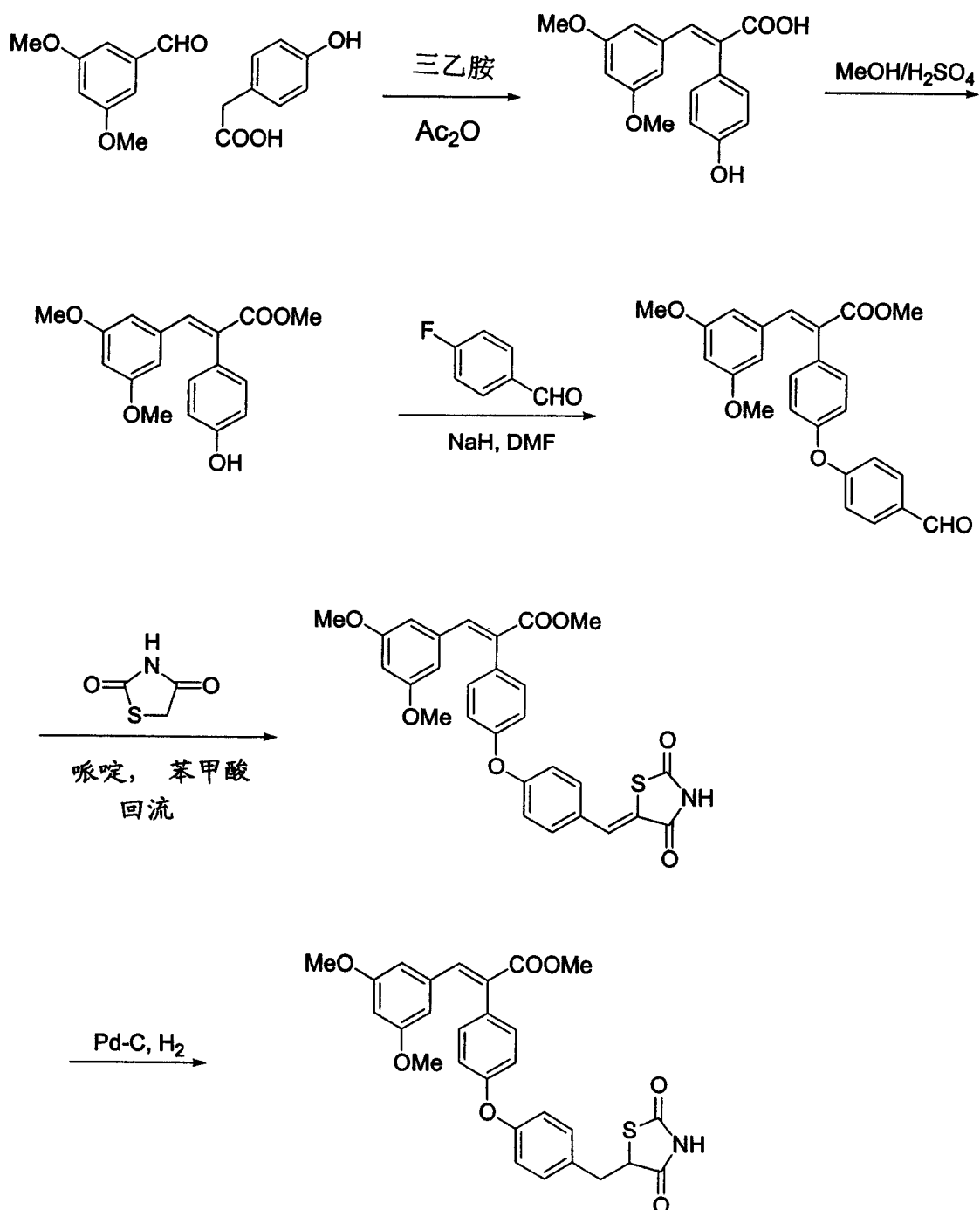
术语“治疗”表示, 将本发明化合物以至少能降低高血糖疾病患

者血糖水平的量给药。本发明化合物以足以能降低血糖水平、游离脂肪酸水平、胆固醇水平等以达到可接受范围的量给药，其中所述可接受范围表示个体正常平均血糖水平的+或-10%、通常是+或-5%的范围。可用本发明化合物治疗各种个体例如牲畜、野生或稀有动物、宠物以及人以降低其血糖水平。可用包括静脉内给药、真皮内给药、肌肉内给药、皮下给药、口服给药等在内的常规给药技术将本发明化合物对高血糖疾病患者给药。然而，口服给药是优选的。本发明化合物对个体的给药剂量取决于该化合物的给药途径，但是通常为约 5-500 mg/kg 人体重，或者典型剂量是约 50-200 mg/kg 人体重。

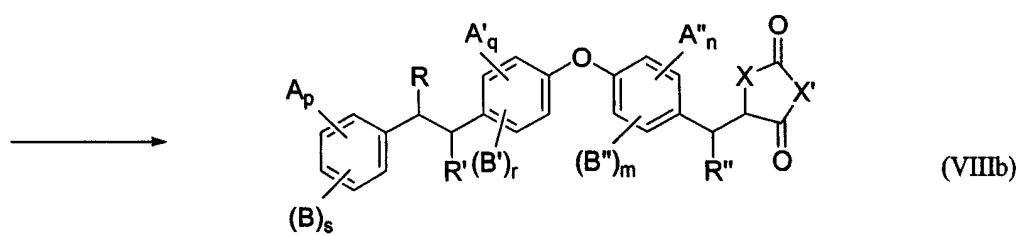
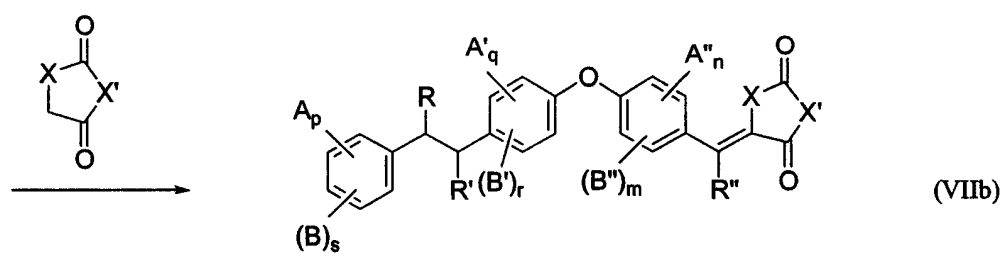
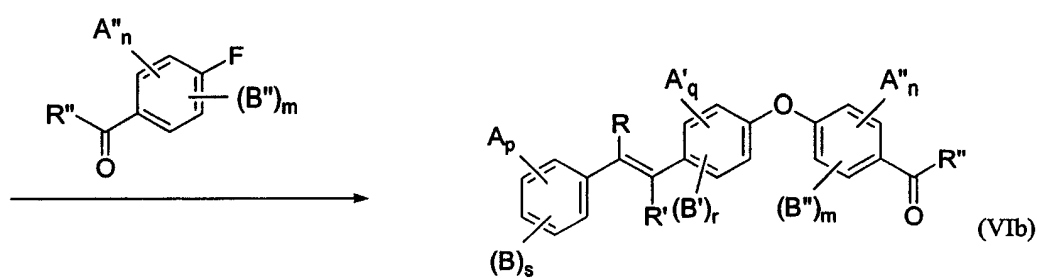
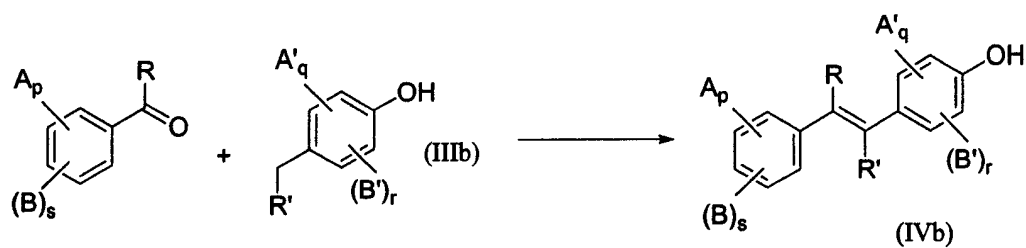
特别令人关注的是，本发明提供了治疗人类高血糖疾病例如包括 I 型和 II 型糖尿病在内的糖尿病的方法，包括将本发明化合物以至少能将个体血糖水平降至人类正常血糖水平范围内的量对高血糖疾病患者给药。

本发明代表性化合物可通过下面的方案 IA、IB、II 和 III 所示方法合成。

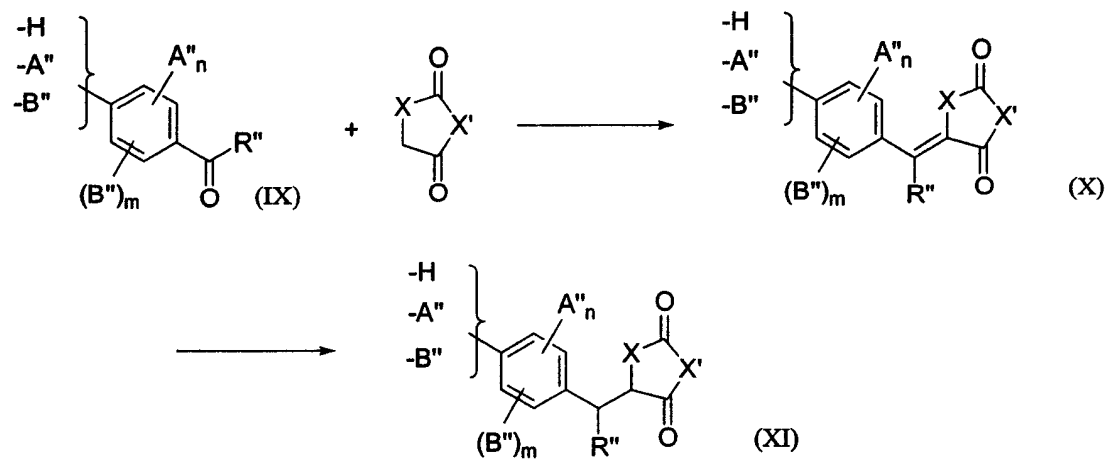
方案 IA:



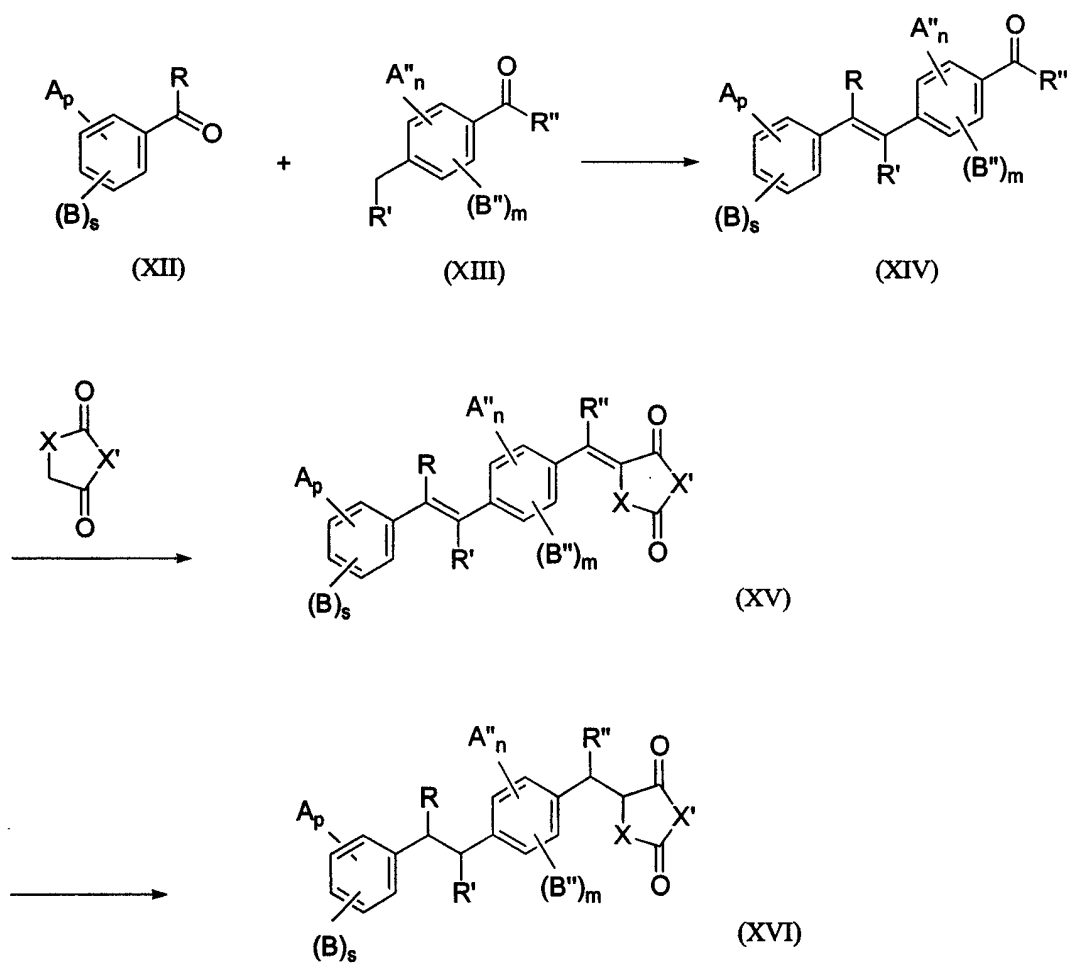
方案 IB:



方案 II:



方案 III:



按照方案 IA, 醛(II)和酸(III)可在乙酸酐和三乙胺中缩合以形成不饱和酸(IV)。将所形成的酸酯化后, 用对-氟苯甲醛将酚羟基转化成醚(VI)。然后将醛(VI)与噻唑烷二酮缩合, 然后用氢将两个非环双键还原, 从而形成目标化合物(VIII)。

方案 IA 中的步骤概括在图式 IB 中。通式 IIIB、IVB、VIB、VIIB 和 VIIIB 分别对应于方案 IA 中的式 III、IV、VI、VII 和 VIII。

在方案 II 中给出了其中 $Z = H$ 、 $-A''$ 或 $-B''$ 的化合物的一般合成。将醛或酮(IX)与杂环二酮缩合, 以形成双环化合物(X), 可任选地将该双环化合物(X)氢化以生成产物(XI)。

在方案 III 中给出了三环产物(XV)和(XVI)的一般合成。将醛或酮(XII)与(XIII)缩合, 以形成双环化合物(XIV)。将化合物(XIV)与所述的杂环二酮缩合以形成三环产物(XV), 可任选地将其氢化成(XVI)。

在式 I 中, C_1-C_{20} 直链或支链烷基表示诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、异戊基、新戊基等的基团。 C_2-C_{20} 直链或支链链烯基表示不饱和基团, 例如乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基, 包括含有多个不饱和位置的基团, 例如 1,3-丁二烯等。卤素包括氟、溴、碘。取代的 C_1-C_{20} 直链或支链烷基或者取代的 C_2-C_{20} 直链或支链链烯基表示, 该烷基或链烯基可以被诸如卤素、羟基、羧基、氰基、氨基、烷氧基等的基团取代。 C_1-C_{20} 酰氨基或酰氧基表示氧或氨基键联到酰基(RCO)上所形成的基团, 其中 R 可以是氢、 C_1-C_{20} 直链或支链烷基或 C_2-C_{20} 直链或支链链烯基。链烯基是 $-C=C-$, 其中 R 可以是氢、 C_1-C_{20} 直链或支链烷基或 C_2-C_{20} 直链或支链链烯基。烷氧羰基表示 $ROCO-$, 其中 R 可以是氢、 C_1-C_{20} 直链或支链烷基或 C_2-C_{20} 直链或支链链烯基。 C_1-C_{20} 烷基羰基氨基表示 $RCON(R)-$, 其中 R 可以独立地为氢、 C_1-C_{20} 直链或支链烷基或 C_2-C_{20} 直链或支链链烯基。羧基是 HO_2C- , 以及链烷酰基是 $RCO-$, 其中 R 是直链或支链碳链。芳酰基是 $Ar-CO-$, 其中 Ar 是芳基, 例如苯基、萘基、取代的苯基等。芳烷酰基是 $Ar-R-CO-$, 其中 Ar 是芳基, 例如

苯基、萘基、取代的苯基等，且 R 是直链或支链烷基链。

参考附图，将本发明化合物 5-(4-(4-(1-甲氧羰基-2-(3,5-二甲氧基苯基)-乙烯基)-苯氧基)-苄基)-2,4-噻唑烷二酮(VIII)以单口服剂量(50 mg/kg 体重)对 db/db 雄性小鼠口服给药 15 天，结果如附图 1A 所示。观察到血糖水平有明显降低。如附图 1B 所示，与用不含活性成分的载体处理的对照相比，治疗组的体重没有任何增加。

将该化合物以单口服剂量(50 mg/kg 体重)对 ob/ob 小鼠口服给药。如附图 2A 所示，血糖水平下降了 62%，并且与 db/db 小鼠类似，对照组和治疗组之间的体重没有明显增加(如附图 2B 所示)。这与用噻唑烷类化合物治疗糖尿病动物所得到的结果相反，已知使用这类化合物会使体重增加。参见《临床研究杂志》(J. Clin. Invest.) Okuno 等人, 101, 1354-1361 (1998)和 Yoshioka 等人的《代谢》(Metabolism), 42, 75-80 (1993)。在两个动物模型中，15 天后停止治疗，观察血糖水平增加了(如附图 3A 和 3B 所示)。该药物作用的时间曲线如附图 4 所示。在 db/db 小鼠中，该化合物以单剂量口服给药后药效持续 24 小时以及以上。

还测定了甘油三酯的水平。甘油三酯是脂肪酸和甘油的酯，其并不在血浆中自由地循环，而是与蛋白结合并以称之为脂蛋白的大分子复合物的形式被转运。甘油三酯是通过 McGowen 等人 1983 所描述的酶方法测定的，并作了一些改动以测定 db/db 和 ob/ob 小鼠中的甘油三酯水平。结果显示，用该化合物治疗 15 天后，db/db 小鼠中的甘油三酯水平下降了 24% (附图 5A)，在 ob/ob 小鼠中，用该化合物治疗 10 天后，与对照组相比甘油三酯水平下降了 65% (附图 6B)。

游离脂肪酸(FFA)是在乙酰 CoA 合成酶(Wako Chemical USA)存在下用辅酶 A 通过酶法测定的。与对照动物相比，用该化合物治疗的 db/db 和 ob/ob 小鼠中游离脂肪酸水平显著降低。用该化合物治疗 15 天后，db/db 小鼠中的 FFA 水平下降了 34% (附图 5B)。在 ob/ob 小鼠中，用该化合物治疗 10 天后，与对照组相比 FFA 水平下降了 33% (附图 6C)。

血液中糖血红蛋白(GHb)的百分比反映出平均血糖浓度。这是总

体糖尿病控制的测定指标，并且可用于监视平均血糖水平。在血红细胞中血红蛋白被不断地糖基化。但是，由于该糖基化反应不是酶催化并且是不可逆的，因此细胞中糖血红蛋白的浓度反映出细胞在其生存期间所存在的平均血糖水平。按照 Abraham 等人在《实验室和临床医学杂志》(J. Lab. Clin. Med.), 102, 187 (1983)中描述的方法，用硼酸盐采用亲和色谱方法进行分析。结果显示，用该化合物治疗 15 天后，db/db 小鼠中的 GHb 水平下降了 0.7 % (附图 5C)；在 ob/ob 小鼠中，治疗 14 天后，与对照组相比 GHb 水平下降了 1.3 % (附图 6D)。

血液胰岛素水平是在进行完标准试验方案后通过 ELISA 测定的。结果显示，用该化合物治疗 10 天后，ob/ob 小鼠中的血清胰岛素水平下降了 58 % (附图 6A)，这表明该化合物能起胰岛素致敏剂的作用。

肥胖被认为是导致多种成人疾病例如糖尿病和心脏病的非常危险的因素。瘦蛋白(leptin)作为肥胖基因产物，已从 ob/ob 小鼠中鉴定出了瘦蛋白(leptin)，在 ob/ob 小鼠中由于瘦蛋白(leptin)基因发生突变而导致其缺乏(Zhang 等人,《自然》(Nature), 372, 425 (1994))。瘦蛋白(leptin)是约 16 kDa 的蛋白，并且是在脂肪组织中表达的，它通过抑制食欲和刺激代谢而使体重减轻。人们通常认为，瘦蛋白(leptin)在肥胖综合症中起关键作用。在本发明实验的 db/db 小鼠中，瘦蛋白(leptin)水平是在进行完标准试验方案后通过 ELISA 测定的。用该化合物治疗 15 天后，与对照组相比，血清瘦蛋白(leptin)水平增加了 23 % (附图 5D)。

用该测试化合物治疗(口服，50 mg/kg)21 天后，在 ob/ob 小鼠的血清中分析肝脏酶谷氨酸丁酮二酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶(AST/GOT)和谷氨酸丙酮酸转氨酶/丙氨酸转氨酶(AST/GPT)。另外，还用曲格列酮进行了该测试。在几种肝脏疾病或肝坏死中发现这些酶的水平会增加。在附图 7A 中，与未治疗小鼠或用曲格列酮治疗的小鼠相比，用该测试化合物治疗的小鼠中的 AST 水平没有增加。同样，在附图 7B 中，与未治疗小鼠或用曲格列酮治疗的小鼠相比，AST 水平也没有增加。

根据附图 8A 和 8B，用曲格列酮或该测试化合物治疗后，测定葡

葡萄糖在 3T3-L1 分化的脂肪细胞中的摄取。该测定是依据 Tafuri 在《内分泌学》(Endocrinology), 137, 4706-4712 (1996)中所述的方法来进行的。用该测试化合物(或曲格列酮)在不同浓度下将没有用血清培养的细胞处理 48 小时, 然后洗涤, 并在不含葡萄糖的培养基中于 37℃ 培养 30 分钟。加入 ^{14}C -脱氧葡萄糖, 在培养状态下监测摄取 30 分钟。洗涤后, 将细胞溶解(0.1% SDS)并计数。如附图 8A 所示, 与基底水平相比, 用该测试化合物在指示浓度下处理后, 葡萄糖的摄取增加了 3.5-4 倍。如附图 8B 所示, 用浓度为该测试化合物浓度 50 倍的曲格列酮浓度处理后, 摄取仅增加了 2-2.7 倍。

因此, 从上述测试中可看出, 本发明化合物不仅能降低血糖水平、甘油三酯水平、游离脂肪酸水平、糖化血红蛋白和血清胰岛素, 还能增加瘦蛋白(leptin)水平, 同时没有使体重有明显增加, 并且对肝脏没有任何毒性。

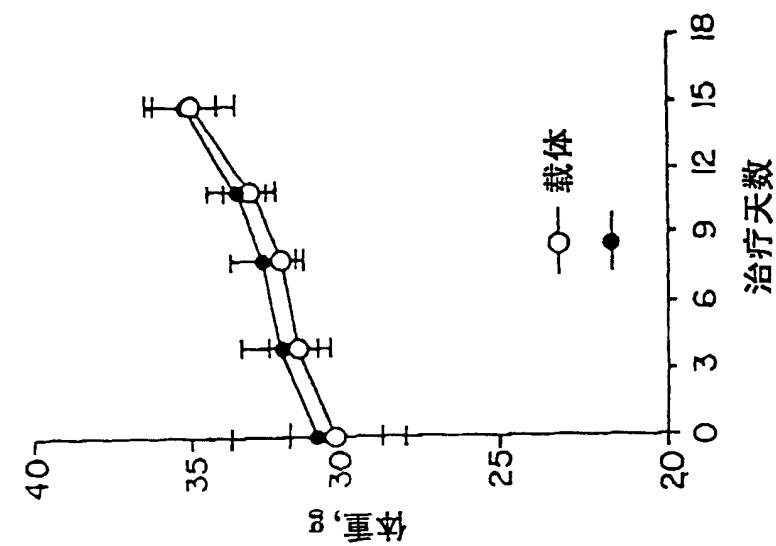


图 1B

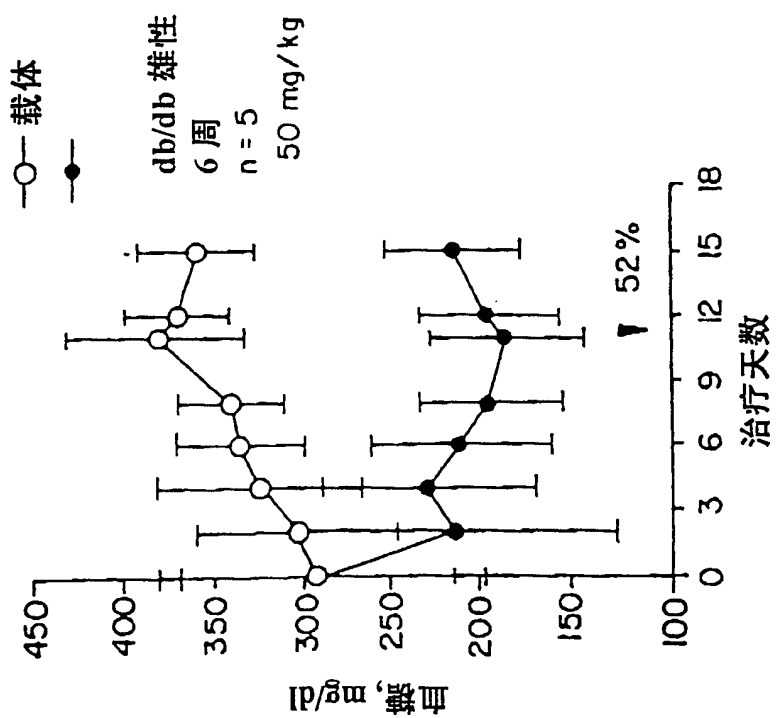


图 1A

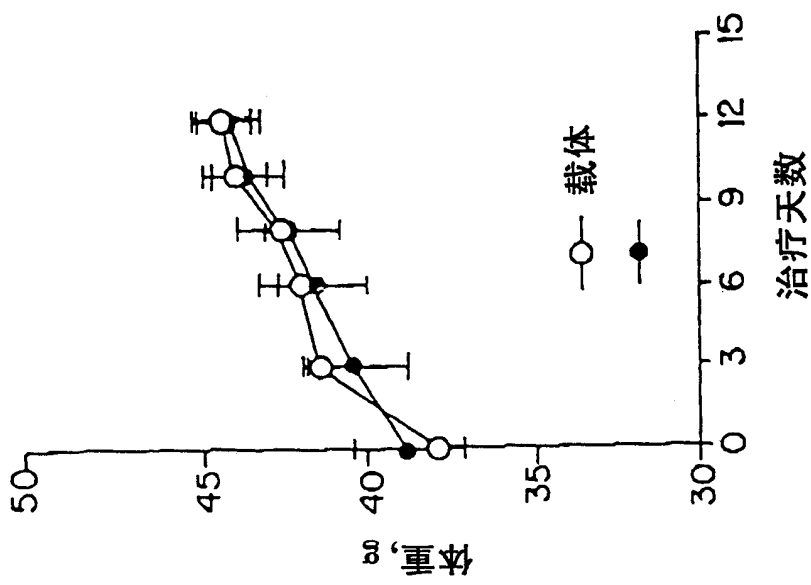


图 2B

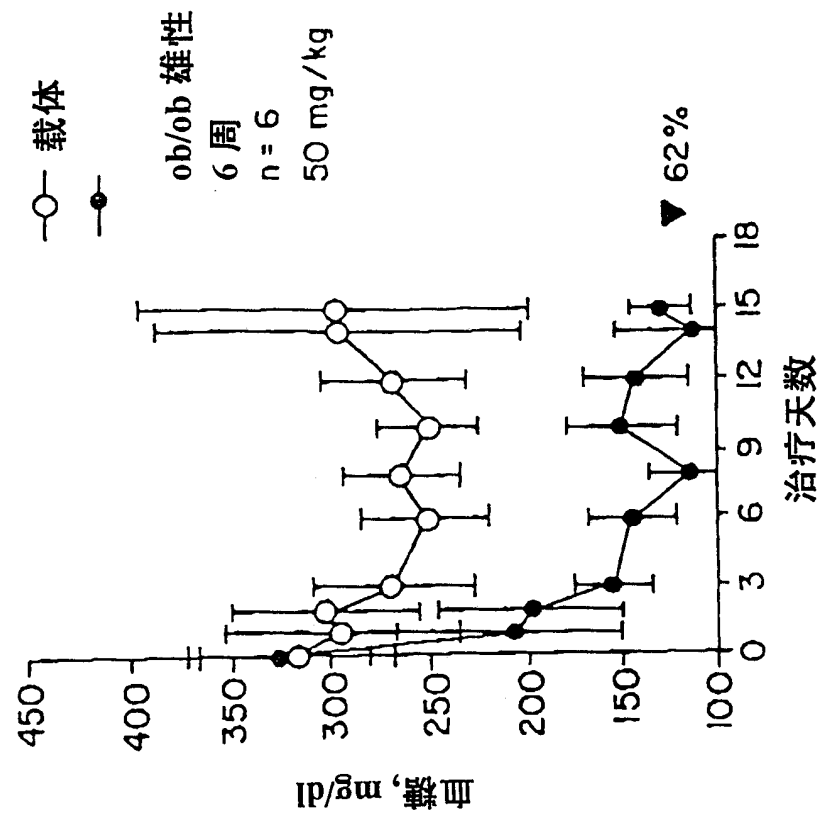


图 2A

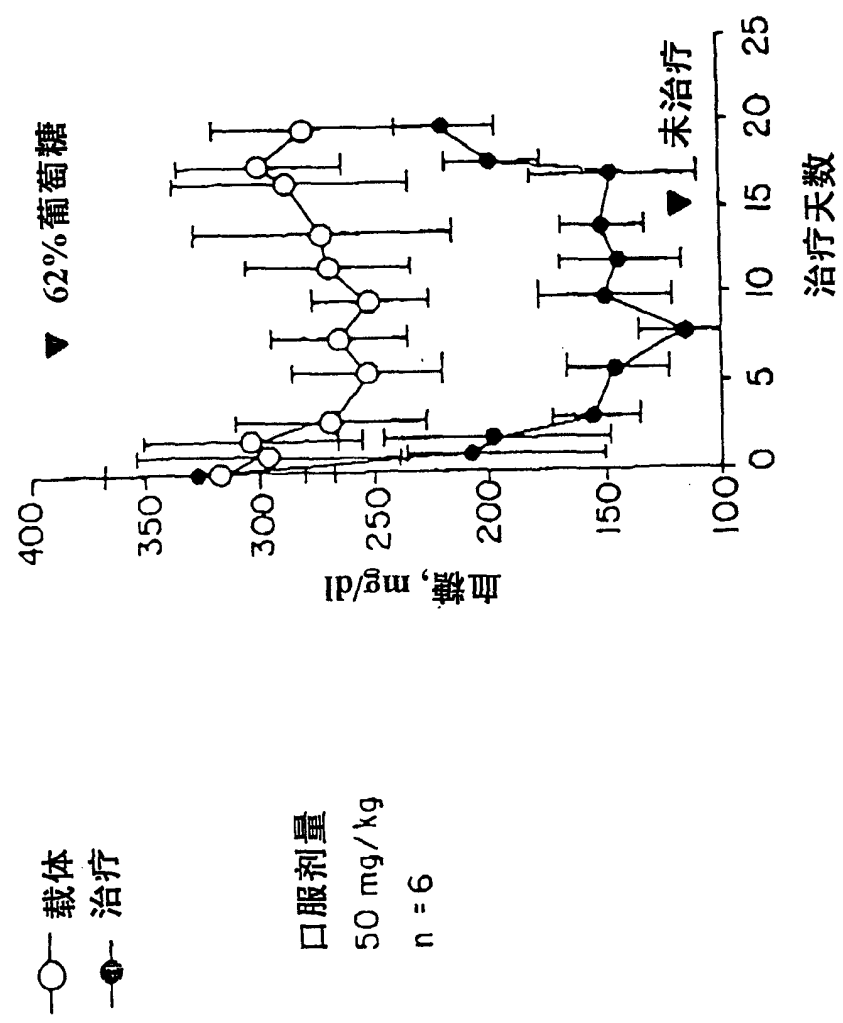


图 3A

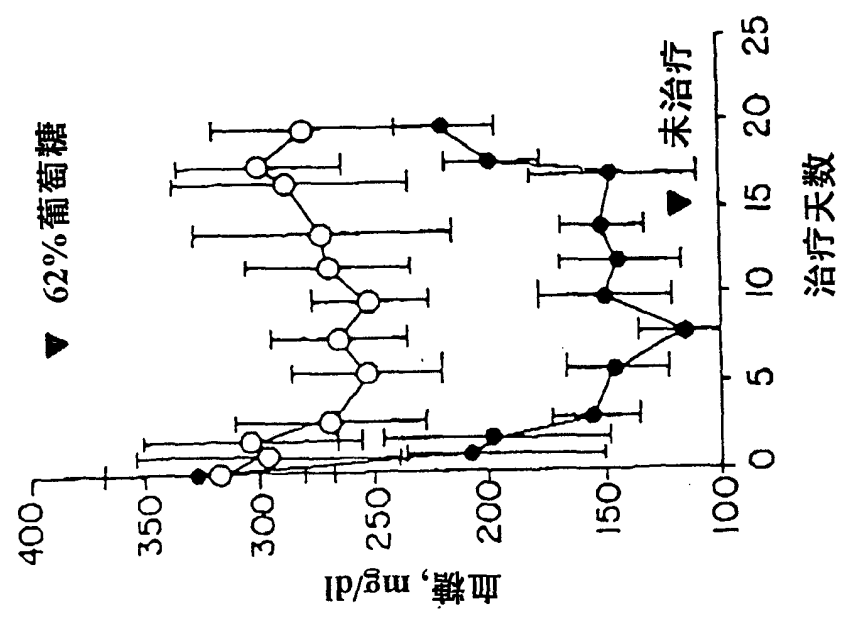


图 3B

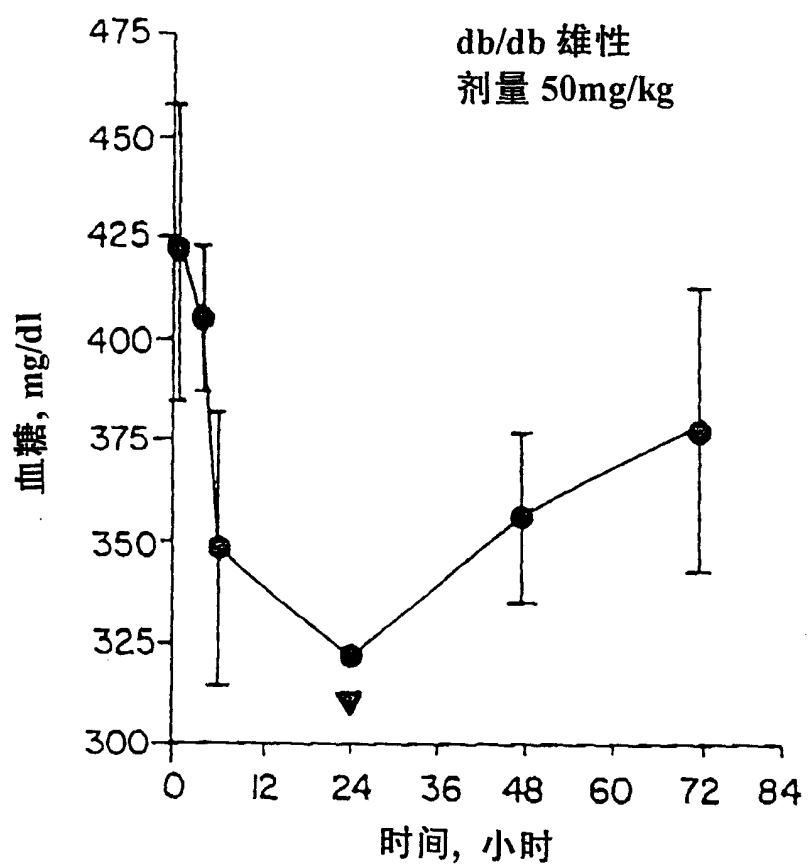


图 4

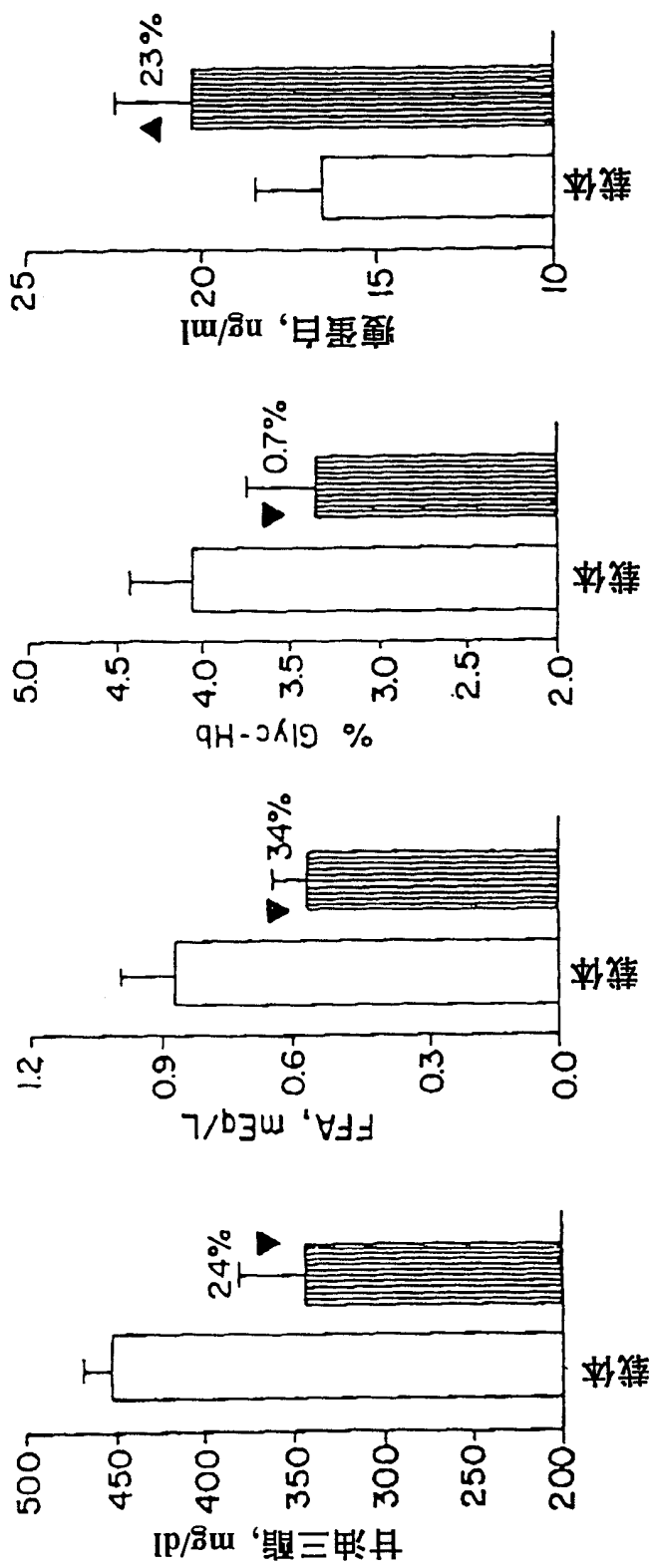


图 5A

图 5B

图 5C

图 5D

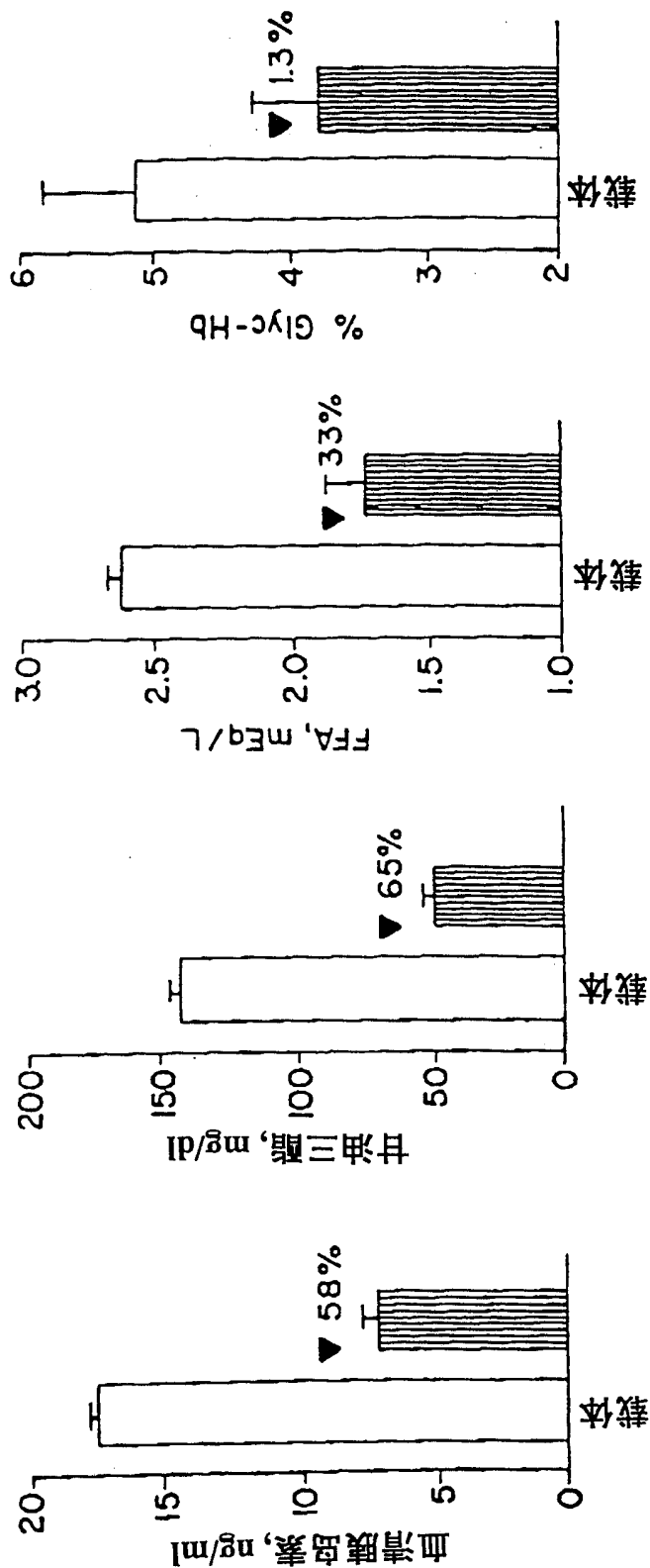


图 6A

图 6B

图 6C

图 6D

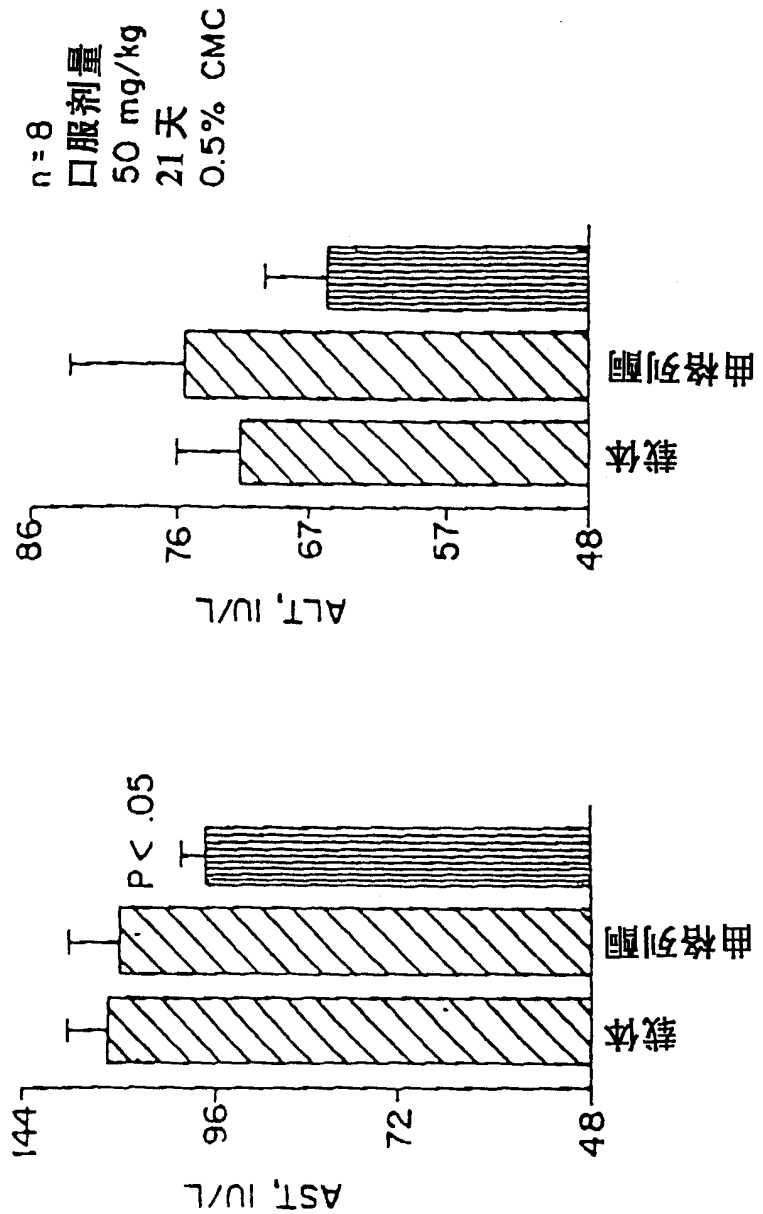


图 7B

图 7A

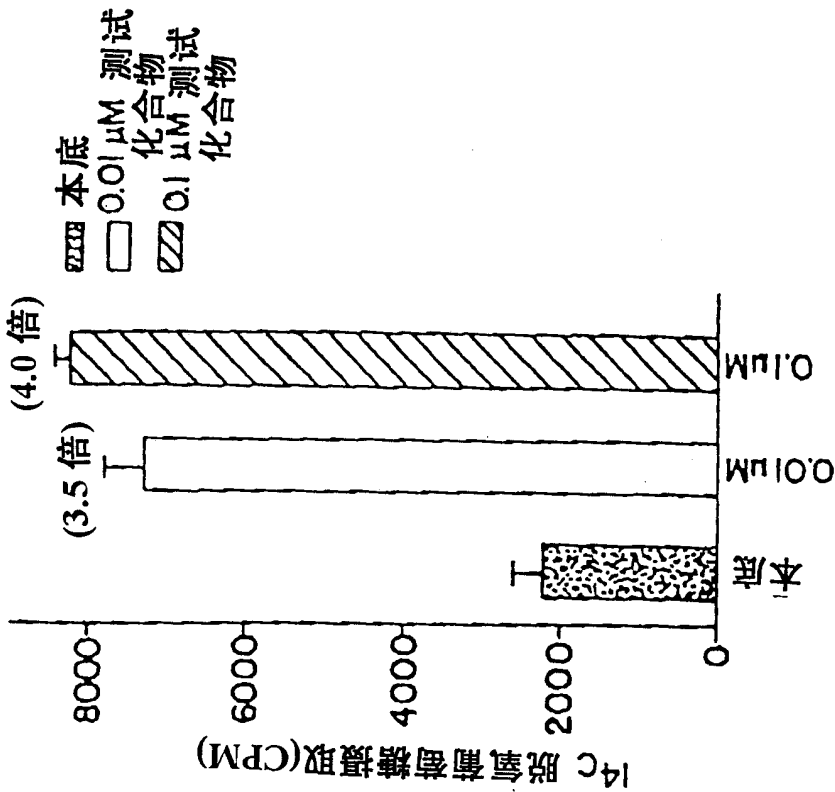


图 8A

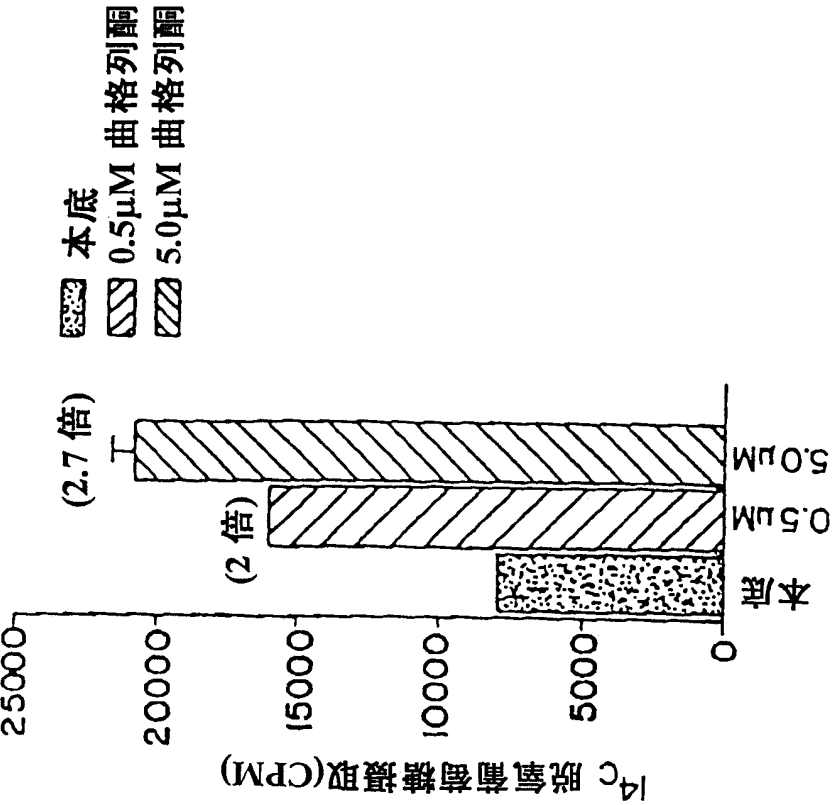


图 8B