



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106999458 B

(45) 授权公告日 2021.04.13

(21) 申请号 201580066107.9

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理

(22) 申请日 2015.10.08

有限公司 11280

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106999458 A

代理人 郭广迅

(43) 申请公布日 2017.08.01

(51) Int.Cl.

A61K 31/192 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/155 (2006.01)

62/062526 2014.10.10 US

A61P 3/06 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 3/08 (2006.01)

2017.06.05

A61P 3/10 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 5/50 (2006.01)

PCT/CA2015/000531 2015.10.08

C07C 59/84 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07C 59/88 (2006.01)

W02016/054726 EN 2016.04.14

C07C 59/90 (2006.01)

(73) 专利权人 普罗米蒂克医药SMT有限公司

(56) 对比文件

地址 英国剑桥

WO 2014138906 A1, 2014.09.18

(72) 发明人 L·加尼翁 B·格劳克斯

WO 2006031931 A2, 2006.03.23

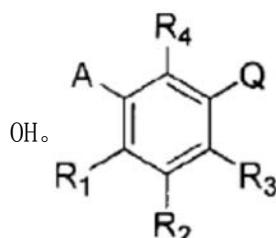
WO 2006031931 A2, 2006.03.23

审查员 刘鹏

权利要求书3页 说明书34页 附图5页

(54) 发明名称

用于预防和治疗糖尿病的经取代芳族化合物和药物组合物



式I

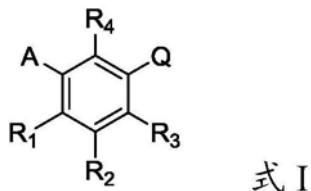
(57) 摘要

本发明涉及化合物在受试者中的诸多用途：

用于预防和/或治疗糖尿病；用于调节葡萄糖、胰岛素和/或甘油三酯水平；用于降低血液葡萄糖水平；用于维持或增加胰岛素水平；用于增加胰岛素分泌；增加胰岛素敏感性；或降低胰岛素抗性。已发现由式I表示的化合物及药学上可接受的盐具有这些新颖用途，A为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃或CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中n为3或4；R₁为H、F或OH；R₂为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基、C(O)-(CH₂)_n-CH₃或CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃，其中n为3或4；R₃为H、F、OH或CH₂Ph；R₄为H、F或OH；Q为1) (CH₂)_mC(O)OH，其中m为1或2；2) CH(CH₃)C(O)OH；3) C(CH₃)₂C(O)OH；4) CH(F)-C(O)OH；5) CF₂-C(O)OH；或6) C(O)-C(O)

CN 106999458 B

1. 一种由式I表示的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用以预防和/或治疗I型糖尿病、II型糖尿病、III型糖尿病(阿尔茨海默病)或妊娠期糖尿病的药物,其中所述药物用于以每天0.1至5mg/kg的剂量施用所述化合物或其药学上可接受的盐,其中所述式I为:



其中

A为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基或C₆烯基;

R₁为H;

R₂为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基或C₆烯基;

R₃为H、F、OH或CH₂Ph;

R₄为H、F或OH;

Q为

1) (CH₂)_mC(0)OH,其中m为1或2,

2) CH(CH₃)C(0)OH,或

3) C(CH₃)₂C(0)OH。

2. 如权利要求1所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为每天0.1至1.0mg/kg。

3. 如权利要求1或2所述的用途,其中A为C₅烷基或C₆烷基。

4. 如权利要求1或2所述的用途,其中R₂为C₅烷基或C₆烷基。

5. 如权利要求1或2所述的用途,其中R₃为H。

6. 如权利要求1或2所述的用途,其中R₄为H或OH。

7. 如权利要求1或2所述的用途,其中Q为(CH₂)_mC(0)OH,且其中m为1或2。

8. 如权利要求1或2所述的用途,其中Q为(CH₂)_mC(0)OH,且其中m为1。

9. 如权利要求1所述的用途,其中:

A为C₅烷基或C₆烷基;

R₁为H;

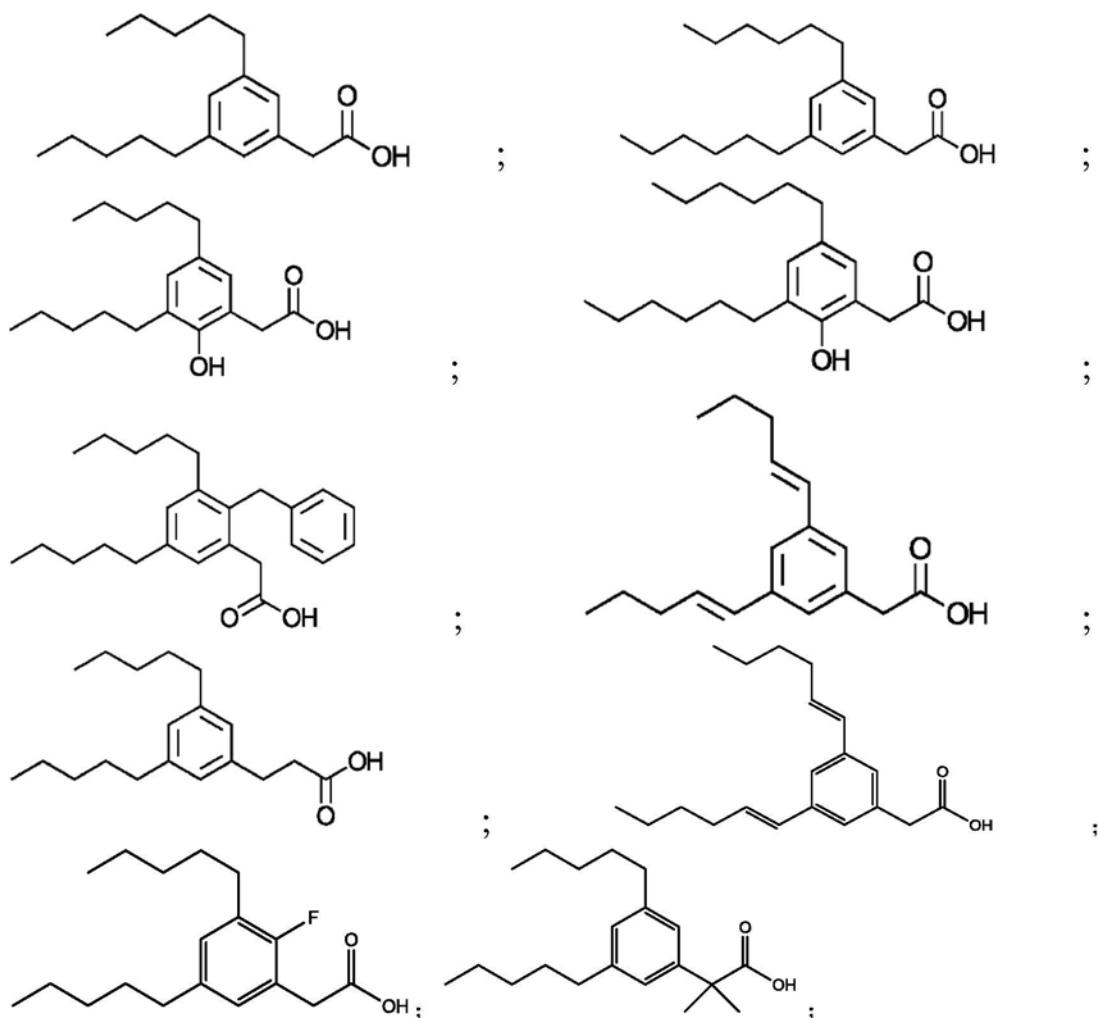
R₂为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基或C₆烯基;

R₃为H、OH或CH₂Ph;

R₄为H;且

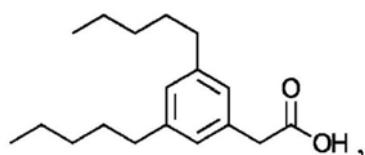
Q为(CH₂)_mC(0)OH,其中m为1或2。

10. 如权利要求1所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐由以下结构之一表示:



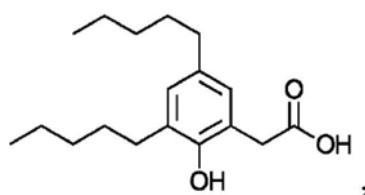
或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求10所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐由以下结构表示:



或其药学上可接受的盐。

12. 如权利要求10所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐由以下结构表示:



或其药学上可接受的盐。

13. 如权利要求1、2或10所述的用途,其中所述药学上可接受的盐为包含选自由钠、钾、钙、镁、锂、铵、锰、锌、铁或铜组成的组的金属抗衡离子的碱加成盐。

14. 如权利要求13所述的用途,其中所述药学上可接受的盐为钠盐。
15. 如权利要求1、2或10所述的用途,其中所述糖尿病为II型糖尿病。
16. 如权利要求1、2或10所述的用途,其中所述糖尿病为I型糖尿病。
17. 一种如权利要求1至14中任一项所定义的由式I表示的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用以在患有高血糖症、葡萄糖耐受不良、胰岛素抗性、高胰岛素血症、和/或血脂异常的受试者中降低血液葡萄糖水平或降低血液甘油三酯水平,和/或增加胰岛素水平的药物,其中所述药物用于以每天0.1至5mg/kg的剂量施用所述化合物或其药学上可接受的盐。
18. 如权利要求17所述的用途,其中所述剂量为每天0.1至1.0mg/kg。
19. 一种如权利要求1至14中任一项所定义的由式I表示的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用以在患有高血糖症、葡萄糖耐受不良、胰岛素抗性、高胰岛素血症、和/或血脂异常的受试者中增加胰岛素分泌和/或增加胰岛素敏感性和/或降低胰岛素抗性的药物,其中所述药物用于以每天0.1至5mg/kg的剂量施用所述化合物或其药学上可接受的盐。
20. 如权利要求19所述的用途,其中所述剂量为每天0.1至1.0mg/kg。
21. 如权利要求1、2或10所述的用途,其中所述受试者患有高血糖症、葡萄糖耐受不良、胰岛素抗性、高胰岛素血症、和/或血脂异常。
22. 如权利要求1、2或10所述的用途,还包含第二治疗剂,所述第二治疗剂为二甲双胍或噻唑烷二酮。
23. 一种如权利要求1至14中任一项所定义的由式I表示的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用以在患有糖尿病性血脂异常和/或代谢综合征的受试者中降低血液甘油三酯的药物,其中所述药物用于以每天0.1至5mg/kg的剂量施用所述化合物或其药学上可接受的盐。
24. 如权利要求23所述的用途,其中所述剂量为每天0.1至1.0mg/kg。
25. 如权利要求1、2或10所述的用途,其中所述组合物用于口服施用。

用于预防和治疗糖尿病的经取代芳族化合物和药物组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及医学领域。更具体来说，本发明涉及用于预防和/或治疗糖尿病和/或糖尿病相关病症的方法、组合物和用途。

[0002] 发明背景

[0003] 糖尿病是由多种因素造成且以空腹状态下的血浆葡萄糖水平升高(高血糖症)为特征。存在两种普遍公认的糖尿病形式：I型糖尿病或胰岛素依赖型糖尿病，其中患者产生极少或不产生胰岛素；以及II型糖尿病或非胰岛素依赖型糖尿病，其中患者产生胰岛素，而同时显示高血糖症。I型糖尿病典型地用经由注射施用的外源性胰岛素进行治疗。然而，II型糖尿病往往呈现“胰岛素抗性”，使得胰岛素在刺激主要胰岛素敏感性组织(即肌肉、肝脏和脂肪组织)中的葡萄糖和脂质代谢方面的效应被削弱并导致高血糖症。

[0004] 糖尿病中出现的持续或不受控制的高血糖症与发病率增加和过早死亡相关。异常葡萄糖体内平衡也直接地和间接地与肥胖、高血压以及脂质、脂蛋白和载脂蛋白代谢变化相关。II型糖尿病处在诸如动脉粥样硬化、冠心病、中风、周围性血管疾病、高血压、肾病、视网膜病变以及神经病变的心血管并发症增加的风险之下。许多具有胰岛素抗性但尚未罹患II型糖尿病的患者也处在产生被称作“综合征X”或“多代谢综合征”的症状的风险之下。代谢综合征以胰岛素抗性以及腹部肥胖、高胰岛素血症、高血压、低HDL(高密度脂蛋白)和高VLDL(极低密度脂蛋白)、高甘油三酯血症和高尿酸血症为特征。无论其是否罹患显性糖尿病，这些患者均处在罹患心血管并发症增加的风险之下。

[0005] 糖尿病的当前治疗剂包括：胰岛素；胰岛素促分泌剂，诸如磺酰脲类，其增加胰腺 β 细胞的胰岛素产生；降葡萄糖效应因子，诸如二甲双胍，其减少肝脏的葡萄糖产生；过氧化物酶体增殖因子活化受体 γ (PPAR- γ)的活化因子，诸如噻唑烷二酮，其增强胰岛素作用；二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂，其抑制可干扰肠葡萄糖产生的GLP-1和 α -葡萄糖苷酶抑制剂的降解。然而，存在与这些治疗剂相关的一些缺陷。举例来说，磺酰脲类和胰岛素注射液可能与低血糖症和体重增加相关。对磺酰脲类的反应性往往随时间而丧失。胰腺癌和在较低程度上的其它赘生物的较高相对风险已与DPP-4抑制剂的使用相关联。在二甲双胍和 α -葡萄糖苷酶抑制剂的情况下观察到胃肠问题。最终，PPAR- γ 激动剂可导致体重增加和浮肿。

[0006] 本发明旨在解决对用于治疗糖尿病患者和用于治疗具有一种或多种与葡萄糖、胰岛素、酮体、血浆脂蛋白、甘油三酯和类似物的异常水平相关的病症和病状的患者的新治疗方法、化合物和药物组合物的需要。

[0007] 国际PCT公开案WO 2014/138906为本发明申请人先前提交的专利申请。该专利文献描述结构与本发明化合物的结构相关的化合物。然而，所述先前专利申请涉及纤维化而非糖尿病的治疗。

[0008] 根据对本文中的公开内容、图和发明说明的回顾，本发明的其它特征将显而易见。

发明概要

[0009] 本发明的一般方面涉及如本文中所定义的根据式I的化合物及其药学上可接受的

盐的药学用途。

[0010] 本发明的特定方面涉及化合物和组合物用于预防和/或治疗糖尿病的用途。某些方面涉及如本文中所定义的根据式I的化合物及其药学上可接受的盐。

[0011] 本发明的一个特定方面涉及一种用于预防和/或治疗糖尿病的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用如本文中所定义的由式I表示的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0012] 根据特定实施方案，本发明的化合物和组合物涉及预防和/或治疗I型糖尿病、II型糖尿病、III型糖尿病(阿尔茨海默病(Alzheimer))、年轻人成年型糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、妊娠期糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐受不良、胰岛素抗性、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、代谢综合征、综合征X、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、动脉粥样硬化、性功能障碍和代谢综合征。在一个特定实施方案中，糖尿病为II型糖尿病。在另一个特定实施方案中，糖尿病为I型糖尿病。

[0013] 本发明的特定方面涉及诸多方法，其中施用如本文中所定义的式I和/或其药学上可接受的盐在所述受试者中产生一种或多种以下生物学活性：胰岛素分泌增加；胰岛素敏感性增加；胰岛素抗性降低；血液葡萄糖水平降低；和血液甘油三酯水平降低。

[0014] 本发明的另一方面涉及一种用于在有需要的受试者中调节葡萄糖、胰岛素和/或甘油三酯水平的方法，其包括向所述受试者施用如本文中所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐的步骤。在一些实施方案中，施用所述化合物可降低血液葡萄糖水平。在一些实施方案中，所述方法的目的在于维持或增加胰岛素水平，且施用所述化合物可维持或增加需要保护和/或再生胰岛的受试者中的胰岛素水平。

[0015] 本发明的另一方面涉及一种用于在有需要的受试者中增加胰岛素分泌和/或增加胰岛素敏感性和/或降低胰岛素抗性的方法，其包括向所述受试者施用如本文中所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐的步骤。在一个实施方案中，所述受试者受高血糖症、葡萄糖耐受不良、胰岛素抗性、高胰岛素血症、血脂异常和/或胰功能损失困扰。在另一实施方案中，所述化合物是伴随第二治疗剂(例如用于降低或调节血液葡萄糖水平的化合物，诸如二甲双胍或噻唑烷二酮)一起施用。

[0016] 本发明的另一方面涉及一种用于在有需要的受试者中降低血液甘油三酯的方法，其包括向所述受试者施用如本文中所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐的步骤，其中所述化合物可降低血液甘油三酯水平。在一个实施方案中，所述受试者受糖尿病性血脂异常和/或代谢综合征困扰。

[0017] 本发明的另一方面涉及如本文中所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐的用途，其是用于制造用以预防和/或治疗糖尿病的药物。

[0018] 本发明的另一方面涉及如本文中所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐，其是用于在有需要的受试者中预防和/或治疗糖尿病。

[0019] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物，其包含：(i)如本文中所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐；和(ii)用于降低或调节血液葡萄糖水平的第二治疗剂。在一个实施方案中，所述第二治疗剂为二甲双胍或噻唑烷二酮。所述组合物优选适于口服施用。

[0020] 根据以下说明、权利要求书和本文中的概括，本发明的其它方面对于本领域技术

人员将显而易见。

[0021] 附图简述

[0022] 图1为根据实施例3显示化合物I在单侧肾切除db/db小鼠中使血液葡萄糖水平下降至正常水平的条形图。

[0023] 图2为根据实施例3显示化合物I在单侧肾切除db/db小鼠中逆转胰岛素分泌下降的条形图。

[0024] 图3为根据实施例3显示化合物I在单侧肾切除db/db小鼠中在第33天对葡萄糖/胰岛素比的效应的条形图。

[0025] 图4为根据实施例3显示化合物I在单侧肾切除db/db小鼠中在第105天对葡萄糖/胰岛素比的效应的条形图。

[0026] 图5A至图5D为根据实施例3显示在有或无化合物I (10或50mg/kg) 的情况下对正常小鼠 (C57BL/6) 和糖尿病小鼠 (db/db) 的胰岛中的胰岛素的检测的一组相片。图5A:C57BL/6组 (n=5) ;图5B:db/db Nx组 (n=5) ;图5C:db/db Nx+化合物I (10mg/kg) 组 (n=5) ;图5D:db/db Nx+化合物I (50mg/kg) 组 (n=5) 。

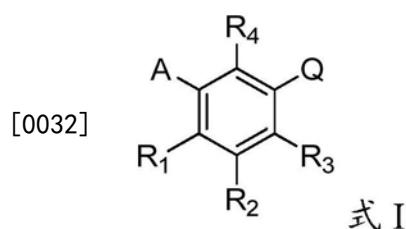
[0027] 图6为根据实施例4显示经或未经化合物I (10或50mg/kg) 处理的单侧肾切除db/db小鼠的血清中的甘油三酯水平的点图。

[0028] 发明详述

[0029] 本发明公开了式I化合物、其药学上可接受的盐、包含其的组合物及其用途。本发明的各种实施方案包括：

[0030] A) 本发明化合物

[0031] 根据一个方面，本发明涉及由式I表示的化合物或其药学上可接受的盐用于预防和/或治疗糖尿病的药学用途：



[0033] 其中

[0034] A为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基、C (0) - (CH₂)_n-CH₃或CH (OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为3或4；或优选为C₅烷基、C₅烯基、C (0) - (CH₂)_n-CH₃或CH (OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为3；或优选为C₆烷基、C₆烯基、C (0) - (CH₂)_n-CH₃或CH (OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为4；或优选为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基；或R₂优选为C₅烷基或C₅烯基；或R₂优选为C₅烷基或C₆烷基；或R₂优选为C₅烷基；

[0035] R₁为H、F或OH；

[0036] R₂为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基、C (0) - (CH₂)_n-CH₃或CH (OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为3或4；或优选为C₅烷基、C₅烯基、C (0) - (CH₂)_n-CH₃或CH (OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为3；或优选为C₆烷基、C₆烯基、C (0) - (CH₂)_n-CH₃或CH (OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为4；或优选为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基；或优选为直链C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基、C (0) - (CH₂)_n-CH₃或CH (OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为3或4；或R₂优选为C₅烷基或C₅烯基；或R₂优选为C₅烷基或C₆烷基；或

R₂优选为C₅烷基；

[0037] R₃为H、F、OH或CH₂Ph；或优选为H、OH或CH₂Ph；

[0038] R₄为H、F或OH；或优选为H；

[0039] Q为

[0040] 1) (CH₂)_mC(0)OH, 其中m为1或2, 或m优选为1；

[0041] 2) CH(CH₃)C(0)OH；

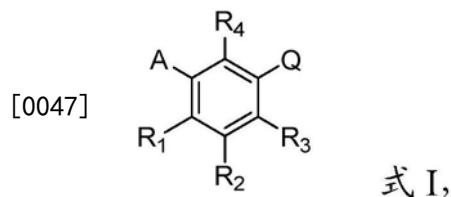
[0042] 3) C(CH₃)₂C(0)OH；

[0043] 4) CH(F)-C(0)OH；

[0044] 5) CF₂-C(0)OH；或

[0045] 6) C(0)-C(0)OH。

[0046] 根据另一方面, 本发明涉及由式I表示的化合物或其药学上可接受的盐在预防和/或治疗糖尿病方面的药学用途：



[0048] 其中

[0049] A为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基、C(0)-(CH₂)_n-CH₃或CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, 其中n为3或4; 或优选为C₅烷基、C₅烯基、C(0)-(CH₂)_n-CH₃或CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, 其中n为3; 或优选为C₆烷基、C₆烯基、C(0)-(CH₂)_n-CH₃或CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, 其中n为4; 或优选为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基; 或R₂优选为C₅烷基或C₅烯基; 或R₂优选为C₅烷基或C₆烷基; 或R₂优选为C₅烷基；

[0050] R₁为H、F或OH；

[0051] R₂为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基、C(0)-(CH₂)_n-CH₃或CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, 其中n为3或4; 或优选为C₅烷基、C₅烯基、C(0)-(CH₂)_n-CH₃或CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, 其中n为3; 或优选为C₆烷基、C₆烯基、C(0)-(CH₂)_n-CH₃或CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, 其中n为4; 或优选为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基; 或优选为直链C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基、C(0)-(CH₂)_n-CH₃或CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, 其中n为3或4; 或R₂优选为C₅烷基或C₅烯基; 或R₂优选为C₅烷基或C₆烷基; 或R₂优选为C₅烷基；

[0052] R₃为H、F、OH或CH₂Ph；或优选为H、OH或CH₂Ph；

[0053] R₄为H、F或OH；或优选为H；

[0054] Q为

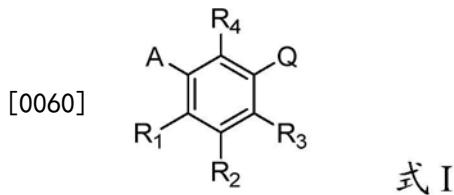
[0055] 1) (CH₂)_mC(0)OH, 其中m为1或2, 或m优选为1；

[0056] 2) CH(F)-C(0)OH；

[0057] 3) CF₂-C(0)OH；或

[0058] 4) C(0)-C(0)OH。

[0059] 根据另一方面, 本发明涉及由式I表示的化合物或其药学上可接受的盐在预防和/或治疗糖尿病方面的药学用途：



[0061] 其中

[0062] A为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基、C(0) - (CH₂)_n-CH₃或CH(OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为3或4；或优选为C₅烷基、C₅烯基、C(0) - (CH₂)_n-CH₃或CH(OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为3；或优选为C₆烷基、C₆烯基、C(0) - (CH₂)_n-CH₃或CH(OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为4；或优选为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基；或R₂优选为C₅烷基或C₅烯基；或R₂优选为C₅烷基或C₆烷基；或R₂优选为C₅烷基；

[0063] R₁为H或OH；或优选为H；

[0064] R₂为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基、C(0) - (CH₂)_n-CH₃或CH(OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为3或4；或优选为C₅烷基、C₅烯基、C(0) - (CH₂)_n-CH₃或CH(OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为3；或优选为C₆烷基、C₆烯基、C(0) - (CH₂)_n-CH₃或CH(OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为4；或优选为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基；或优选为直链C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基、C(0) - (CH₂)_n-CH₃或CH(OH) - (CH₂)_n-CH₃，其中n为3或4；或R₂优选为C₅烷基或C₅烯基；或R₂优选为C₅烷基或C₆烷基；或R₂优选为C₅烷基；

[0065] R₃为H、OH或CH₂Ph；或优选为H或OH；

[0066] R₄为H或OH；或优选为H；

[0067] Q为

[0068] 1) (CH₂)_mC(0)OH，其中m为1；

[0069] 2) CH(F)-C(0)OH；

[0070] 3) CF₂-C(0)OH；或

[0071] 4) C(0)-C(0)OH。

[0072] 根据一个特定实施方案，A为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基或C₆烯基；或A优选为C₅烷基或C₅烯基；或A优选为C₅烷基或C₆烷基；或A优选为C₅烷基。

[0073] 根据一个特定实施方案，R₁为H或OH，或R₁为H。

[0074] 根据一个特定实施方案，R₂为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基或C₆烯基，或R₂为C₅烷基或C₅烯基；或R₂为C₅烷基或C₆烷基；或R₂为C₅烷基。

[0075] 根据一个特定实施方案，R₃为H、OH或CH₂Ph；或R₃为H或OH；或R₃为H。

[0076] 根据一个特定实施方案，R₄为H。

[0077] 根据一个特定实施方案，Q为(CH₂)_mC(0)OH，其中m为1或2。

[0078] 根据一个特定实施方案，Q为(CH₂)_mC(0)OH，其中m为1。

[0079] 根据一个特定实施方案，A为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基；R₁为H或OH；R₂为C₅烷基、C₆烷基、C₅烯基、C₆烯基；R₃为H、OH或CH₂Ph；R₄为H；且Q为(CH₂)_mC(0)OH，其中m为1。

[0080] 根据一个特定实施方案，所述化合物为式I化合物的药学上可接受的盐。

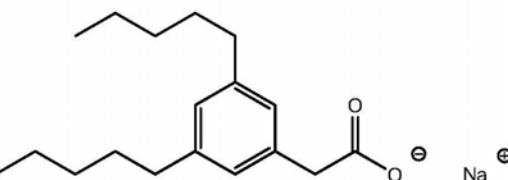
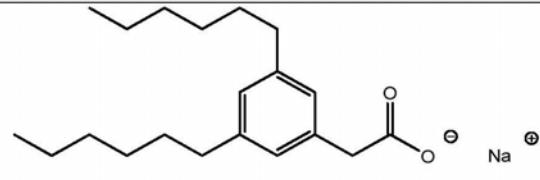
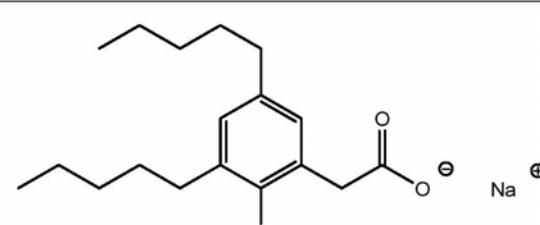
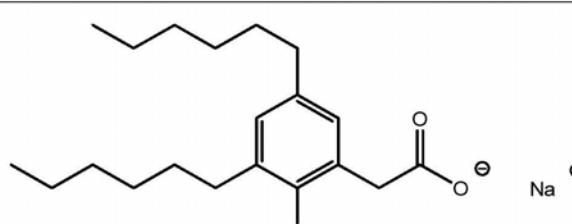
[0081] 如本文中所使用，术语“烷基”意欲包括具有呈直链或支链排列的规定数目碳原子的支链和直链饱和脂族烃基，举例来说，如C₁-C₈烷基中的C₁-C₈定义为包括具有呈直链或支

链排列的1、2、3、4、5、6、7或8个碳的基团。以上所定义的烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基和辛基。在优选实施方案中，烷基为直链烷基。

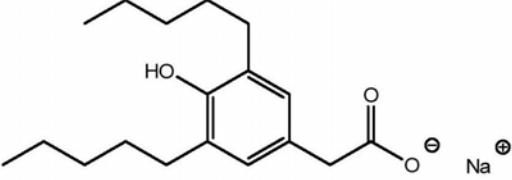
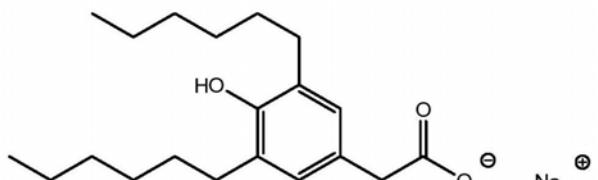
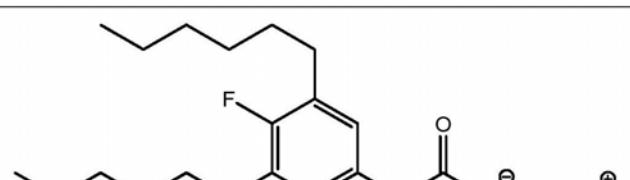
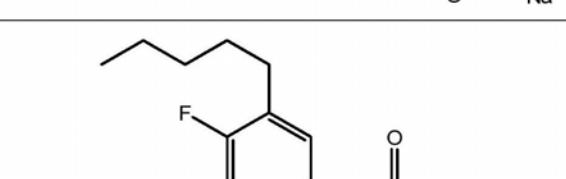
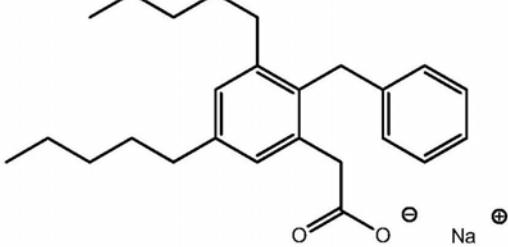
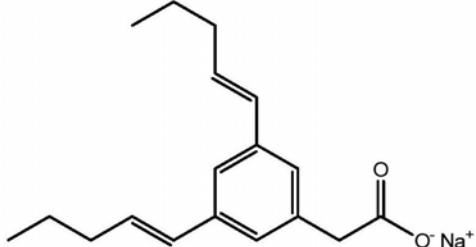
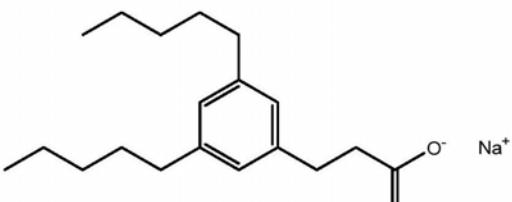
[0082] 如本文中所使用，术语“烯基”欲意谓其中具有规定数目碳原子且其中至少两个碳原子通过双键彼此键结且具有E或Z区位化学性质及其组合的不饱和直链或支链烃基。举例来说，如C₂–C₆烯基中的C₂–C₆定义为包括具有呈直链或支链排列的2、3、4、5或6个碳、至少两个碳原子通过双键键结在一起的基团。烯基的实例包括乙烯基(ethenyl/vinyl)、1–丙烯基、2–丙烯基和1–丁烯基。在优选实施方案中，烯基为直链烯基。

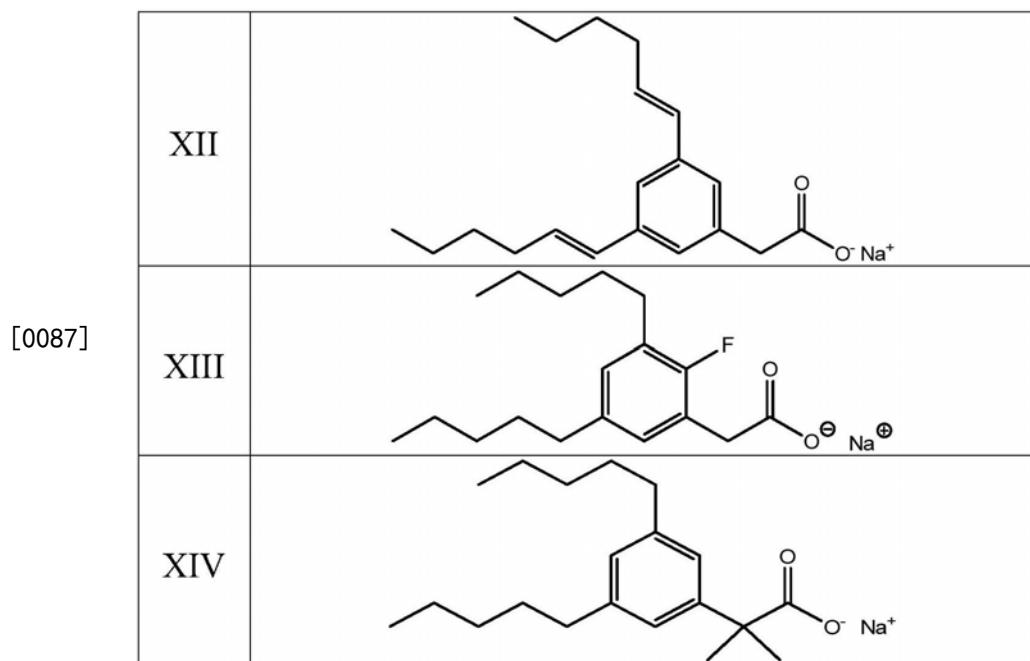
[0083] 式I化合物的实例包括但不限于下文于表1中所列出的化合物。在一个优选实施方案中，所述化合物是由以下化合物中的任一者的酸形式或药学上可接受的盐表示。在一个特定实施方案中，所述化合物为以下化合物中的任一者的药学上可接受的盐。

[0084] 表1:式I化合物的实例

化 合 物	结 构
I	
II	
[0085]	
III	
IV	

[0086]

V	
VI	
VII	
VIII	
IX	
X	
XI	



[0088] 申请人已在别处描述结构与本发明化合物的结构相关的化合物。参考例如2014年3月14日提交的标题为“Substituted Aromatic Compounds and Related Method for the Treatment of Fibrosis”的国际PCT申请第PCT/CA2014/000236号(公布为W0 2014/138906)中所公开的化合物,该申请以引用的方式整体并入本文中。因此,在特定实施方案中,W0 2014/138906中所公开的化合物1至8中的任一种或所有均不包括在本发明的范围内。

[0089] 盐

[0090] 如本文中所使用,术语“药学上可接受的盐”欲意谓碱加成盐。药学上可接受的盐的实例还描述于例如Berge等人,“Pharmaceutical Salts”,J.Pharm.Sci.66,1-19(1977)中。药学上可接受的盐可通过传统化学方法由含有酸性部分的母体药剂合成。一般来说,此类盐是通过使这些药剂的游离酸形式与化学计算量的适当碱在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备。盐可在原地、在最终分离或纯化药剂期间或通过分别使经纯化的本发明化合物以其游离酸形式与所要相应碱反应并分离由此形成的盐来制备。

[0091] 式I化合物的药学上可接受的盐可选自由钠、钾、钙、镁、锂、铵、锰、锌、铁或铜的碱加成盐组成的组。在优选实施方案中,根据本发明的化合物的药学上可接受的盐可为钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或锂盐。更优选地,药学上可接受的盐为钠盐。

[0092] 在一些实施方案中,化合物为上文于表1中所列出的钠盐。在一个优选实施方案中,化合物为如本文中所定义的化合物I。

[0093] 所描述的化合物的所有酸、盐和其它离子和非离子形式均作为本发明化合物包括在内。举例来说,如果化合物显示为本文中的酸,则还包括所述化合物的盐形式。同样,如果化合物显示为盐,则还包括酸形式。

[0094] 前药

[0095] 在某些实施方案中,如由通式I表示的本发明化合物(其中所述化合物以游离羧酸形式存在)还可包括所有药学上可接受的盐、等排等效物(诸如四唑)及其前药形式。后者的实例包括在醇或胺(包括氨基酸)与式I所定义的游离酸的反应后所获得的药学上可接受的

酯或酰胺。

[0096] **手性**

[0097] 本发明化合物或其药学上可接受的盐或前药可含有一个或多个不对称中心、手性轴和手性面,且因而可能产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构体形式,且可依据绝对立体化学加以定义,诸如(R)-或(S)-。本发明意欲包括所有此类可能的异构体以及其外消旋和光学纯形式。光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用诸如反相HPLC的传统技术来拆分。可制备外消旋混合物且此后分离成个别光学异构体,或可通过手性合成来制备这些光学异构体。对映异构体可通过本领域技术人员已知的方法加以拆分,例如通过形成可通过结晶、气-液或液相色谱法、一种对映异构体与对映异构体专用试剂的选择性反应加以分离的非对映异构盐。本领域技术人员还应了解,在通过分离技术将所要对映异构体转化成另一化学实体的情况下,随后需要额外步骤来形成所要对映异构形式。或者,可通过使用光学活性试剂、基质、催化剂或溶剂的不对称合成,或通过以不对称转化将一种对映异构体转化成另一种对映异构体来合成特定对映异构体。

[0098] 本发明的某些化合物可以两性离子形式存在,且本发明包括这些化合物的两性离子形式及其混合物。

[0099] **水合物**

[0100] 另外,本发明的化合物还可以水合形式和无水形式存在。本文中所描述的各式中的任一者的水合物均作为本发明化合物包括在内,其可作为单水合物或呈多水合物形式存在。

[0101] **B) 制备方法**

[0102] 一般来说,所有本发明化合物均可通过任何传统方法,使用容易获得和/或可按惯例制备的起始物质、试剂和传统合成程序来制备。尤其受关注者是Hundertmark, T. ; Littke, A.F. ; Buchwald, S.L. ; Fu, G.C. Org. Lett. 2000, 12, 第1729-1731页的研究。

[0103] 下文的例示部分提供用于合成式I的一般流程和特定但非限制性实施例。本领域技术人员还可参考申请人公开的PCT申请W02014/138906(以引用的方式整体并入本文中),该申请公开了结构与一些本发明化合物的结构相关的化合物。

[0104] **C) 药学应用**

[0105] 如本文中所指示和例示,本发明化合物具有有益药学性质,且这些化合物可在受试者中预防和/或治疗各种疾病和/或病状方面具有适用药学应用。发明者所涵盖的医学和药学应用包括但不限于异常血液葡萄糖水平、异常血液胰岛素水平、异常尿液酮体水平、异常血浆脂蛋白水平和/或异常血液甘油三酯水平成为问题的那些疾病和病状。在特定实施方案中,发明者所预期的医学和药学应用有关糖尿病。

[0106] 术语“受试者”包括可能出现异常血液葡萄糖水平、异常血液胰岛素水平、异常尿液酮体水平、异常血浆脂蛋白水平和/或异常血液甘油三酯水平或易感染此类病状的活生物体。术语“受试者”包括动物,诸如哺乳动物或鸟类。受试者优选为哺乳动物,包括但不限于人、马、狗和猫。在一些实施方案中,小鼠不包括在哺乳动物的范围内。受试者更优选为人。受试者最优选为需要治疗的人类患者,包括但不限于糖尿病患者。

[0107] 如本文中所使用,“预防 (preventing/prevention)”意欲指至少降低罹患疾病或

病症的风险(或易感性)的可能性(即,使得可能暴露于或倾向于所述疾病但尚未经历或显示所述疾病的症状的患者中不产生所述疾病的至少一种临床症状)。用于鉴别此类患者的生物学和生理学参数提供于本文中且同样为医师所熟知。在优选实施方案中,“预防(preventing/prevention)”是指预防胰岛素分泌或胰岛素抗性降低,和/或降低糖尿病或胰腺功能损失风险。

[0108] 术语“治疗(treatment/treating)受试者”包括为了延迟、稳定、治愈、痊愈、缓解、减轻、改变、医治、减少恶化、改善、改良或影响疾病或病状、疾病或病状的症状或疾病或病状的风险(或易感性)而向受试者应用或施用本发明化合物(或向得自受试者的细胞或组织应用或施用本发明化合物)。术语“治疗”是指对损伤、病理或病状的成功治疗或改善的任何指示,包括任何客观或主观参数,诸如减轻;缓解;减轻恶化速率;减轻疾病严重程度;稳定、削弱症状或使损伤、病理或病状对受试者更可耐受;减缓退化或衰弱速率;使退化终点不太虚弱;或改良受试者的身体或精神健康。在一些实施方案中,术语“治疗”可包括增加需要额外治疗之前的受试者寿命预期和/或延迟(例如手术、透析或移植)。在优选实施方案中,“治疗(treatment/treating)”是指改良受胰岛素抗性、高胰岛素血症、高血糖症和/或高脂血症困扰的受试者的医学病状。

[0109] 糖尿病

[0110] 解决“糖尿病”和“葡萄糖-脂质相关代谢病症”在本发明所涵盖的医学和药学应用中。糖尿病(通常简称为糖尿病(diabetes))以个人由于身体不产生充足胰岛素或由于细胞不响应于所产生的胰岛素而具有高血糖的一组代谢疾病为特征。如本文中所使用,术语“糖尿病”广义上涵盖不同类型或形式的糖尿病,且还涵盖代谢相关病状或病症,包括但不限于I型糖尿病、II型糖尿病、年轻人成年型糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、妊娠期糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖耐受不良、胰岛素抗性、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、代谢综合征、综合征X、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、动脉粥样硬化、性功能障碍、代谢综合征。在优选实施方案中,本发明涉及针对高血糖成为医学问题,例如I型和II型糖尿病的方法、化合物和组合物。在优选实施方案中,本发明涉及针对胰岛素抗性成为医学问题,例如I型和II型糖尿病的方法、化合物和组合物。

[0111] 众所周知,多种疾病和病状可造成糖尿病,且本发明可适用于直接或间接预防和/或治疗一种或多种这些病因:药物诱导的糖尿病诸如但不限于链脲佐菌素、四氧嘧啶、灭鼠剂灭鼠优(Vacor)、茶碱、阿司匹林、萘啶酮酸、噻嗪类药物、抗高血压血管扩张剂二氮嗪、皮质类固醇、β阻断剂,低雌激素,自身免疫性甲状腺病,甲状腺毒症,杀虫剂诱导的糖尿病。许多疾病同样可能是造成糖尿病或胰岛素不敏感或胰岛素抗性诸如阿尔茨海默病(3型糖尿病)的直接原因。

[0112] 不受任何理论束缚,本发明化合物可增加胰岛再生或预防胰岛细胞凋亡,从而预防或改善糖尿病症状。本发明的化合物和组合物还可:(1)在有需要的个体中恢复β细胞质量和功能;(2)在有需要的个体中预防或治疗I型糖尿病;(3)在有需要的个体中预防或治疗II型糖尿病;(4)在有需要的个体中预防或治疗成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA);(5)通过保持或增加胰岛素产生的功能细胞(例如β细胞)的数目来治疗II型糖尿病;和/或(6)降低胰岛素抗性和/或增加胰岛素敏感性。本发明涵盖这些和其它可能的作用机制。

[0113] 本发明的相关方面涉及用于在有需要的人类受试者中积极影响至少一个胰功能参数的方法,诸如: (i) 胰岛的尺寸、生长和/或分泌活性; (ii) β 细胞的尺寸、生长和/或分泌活性; (iii) 胰岛素分泌; (iv) 胰岛素血液水平; 和 (v) 葡萄糖血液水平。所述方法包括向所述人类受试者施用由本文中所描述的任何式I表示的化合物或药学上可接受的盐,据此所述施用在人类受试者中积极影响至少一个所述胰功能参数。

[0114] 施用一种或多种根据本发明的化合物优选在人类受试者中提供至少一种以下益处: (1) 恢复 β 细胞质量和/或功能; (2) 预防和/或治疗I型和II型糖尿病; (3) 预防和/或治疗隐匿性自身免疫性糖尿病; (4) 保持和/或增加胰岛素产生的功能细胞的数目; 和/或 (5) 降低胰岛素抗性和/或增加胰岛素敏感性。

[0115] 因此,本发明的相关方面涉及如本文中所定义的化合物用于在受试者中且更具体来说在受肥胖、低血糖症、高血糖症和/或葡萄糖耐受不良、胰岛素抗性和/或高胰岛素血症以及血脂异常(例如高脂血症、高胆固醇血症、高脂蛋白血症和/或高甘油三酯血症)困扰的受试者中调节葡萄糖、胰岛素和/或脂质水平的用途。

[0116] 其它疾病

[0117] 如上文所指示,糖尿病所特有的且直接和间接与许多其它疾病和不健康结果相关的慢性高血糖症与疾病风险增加有关。此类疾病的实例包括代谢综合征、综合征X、血脂异常、高脂血症、高脂蛋白血症、糖尿病性视网膜病变、动脉粥样硬化和性功能障碍。因此,可显著降低血糖浓度的化合物,诸如本文中所描述和本发明中所例示的化合物,可预料对与糖尿病相关的疾病提供治疗益处。

[0118] 药物组合物和制剂

[0119] 如上文所指示,本发明化合物具有许多潜在治疗应用。因此,本发明的一个相关方面涉及药物组合物,其包含治疗有效量的一种或多种本文中所描述的本发明化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0120] 如本文中所使用,术语“药物组合物”是指存在至少一种如本文中所定义的根据式I的本发明化合物和至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂。

[0121] 如本文中所使用,术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的稀释剂”或“药学上可接受的赋形剂”欲意谓而不限于可接受用于受试者(优选为人)的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、风味增强剂、界面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂、乳化剂或囊封剂,诸如脂质体、环糊精、囊封聚合物递送系统或聚乙二醇基质。其优选是指由或可由联邦政府或州政府的管理机构批准或者美国药典或其它一般认可的药典中列出的供用于动物且更具体来说用于人的化合物或组合物。药学上可接受的媒介物可为含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、其适合混合物和植物油的溶剂或分散介质。药学上可接受的媒介物的其它实例包括但不限于:注射用水USP;水性媒介物,诸如但不限于氯化钠注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液以及乳酸盐化林格氏注射液;水可混溶性媒介物,诸如但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;和非水性媒介物,诸如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苯甲酯。预防微生物活动可通过添加抗细菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞和类似物)来实现。在许多情况下,组合物中包括等渗剂,例如糖、氯化钠或多元醇,诸如甘

露醇和山梨醇。可通过在组合物中包括延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸铝或明胶)来延长可注射组合物的吸收。

[0122] 如本文中所使用,术语“治疗有效量”意谓当施用受试者以治疗或预防特定病症、疾病或病状时足以对所述病症、疾病或病状实现此种治疗或预防的化合物用量。剂量和治疗有效量可例如视多种因素而变化,包括所采用的特定药剂的活性、受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、施用时间、施用途径、排泄率和任何药物组合,适当时,医学从业者需要化合物对受试者具有的效应和化合物的性质(例如疏水性、溶解度、生物利用度、稳定性、效力、毒性等)以及受试者所患有的特定病症。另外,治疗有效量可视受试者的血液参数(例如脂质分布、胰岛素水平、血糖过多)、疾病状态的严重程度、器官功能或者潜在疾病或并发症而定。此类适当剂量可使用任何可用测定来确定,包括本文中所描述的测定。当对人施用一种或多种本发明化合物时,医师可例如首先开具相对较低剂量的处方,随后增加剂量直至获得适当反应。然而,一般来说,预见本发明化合物的剂量可在每天约0.01至约50mg/kg的范围内。在所选实施方案中,所述范围可在每天0.01至20mg/kg之间。在所选实施方案中,所述范围可在每天0.01至10mg/kg之间。在所选实施方案中,所述范围可在每天0.1至10mg/kg之间。在所选实施方案中,所述范围可在每天0.1至5mg/kg之间。在所选实施方案中,所述范围可在每天1至10mg/kg之间。

[0123] 在一些实施方案中,本发明的组合物包含治疗有效量的式I化合物。优选化合物的实例为化合物I。如上文所指示,组合物涉及包含一种或多种本文中所描述的本发明化合物(例如式I化合物)的药物组合物。如上文所指示,本发明的药物组合物可尤其适用于受或可能受糖尿病困扰的受试者。

[0124] 在一些实施方案中,本发明涉及包含治疗有效量的一种或多种式I化合物的药物组合物,其是用于在有需要的受试者中增加胰岛素分泌和/或增加胰岛素敏感性。

[0125] 在一些实施方案中,本发明涉及包含治疗有效量的一种或多种式I化合物的药物组合物,其是用于在有需要的受试者中降低胰岛素抗性。

[0126] 在一些实施方案中,本发明涉及包含治疗有效量的一种或多种式I化合物的药物组合物,其是用于在有需要的受试者中减轻高血糖症。

[0127] 在一些实施方案中,本发明涉及包含治疗有效量的一种或多种式I化合物的药物组合物,其是用于在受试者中降低血液甘油三酯。

[0128] 本发明的化合物可经配制成药物组合物,随后使用可用技术和程序施用。举例来说,药物组合物可用适于口服、静脉内(iv)、肌肉内(im)、储库式-肌肉内、皮下(sc)、储库式-皮下、舌下、鼻内、鞘内、局部或直肠途径施用的方式进行配制。

[0129] 本发明化合物优选可口服施用。制剂可能宜以单位剂型存在且可通过制药技术中所熟知的任何方法来制备。制备这些制剂或组合物的方法包括使本发明化合物与药学上可接受的媒介物(例如惰性稀释剂或可同化可食用载体)和任选采用的一种或多种辅助成分缔合的步骤。一般来说,制剂是通过使本发明化合物与液体载体或细粉状固体载体或两者均匀且密切地缔合且随后在必要时使产物成形来制备。此类治疗适用组合物中的治疗剂量使得将获得适合的剂量。

[0130] 适合于口服施用的本发明制剂可呈胶囊(例如硬壳或软壳明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、片剂、口含片、粉剂、颗粒剂、小丸剂、糖衣片形式,例如有包衣(例如包有肠溶衣)或无包

衣,或呈处于水性或非水性液体中的溶液或悬浮液形式,或呈水包油或油包水液体乳液形式,或呈酏剂或糖浆形式,或呈软锭剂(pastille)形式或呈漱口剂形式和类似形式,各自含有预定量的本发明化合物作为活性成分。本发明化合物还可作为大丸剂、药糖剂或糊剂施用,或直接掺入受试者的饮食中。此外,在某些实施方案中,这些小丸剂可经配制以便:(a)提供实时或快速药物释放(即,其上面不具有包衣);(b)经包衣以例如随时间提供持续药物释放;或(c)包衣有肠溶衣以实现更佳胃肠耐受性。包衣可通过传统方法来实现,典型地利用pH值或时间依赖性包衣,使得本发明的化合物在所要位置附近或在不同的时间释放以延长所要作用。此类剂型典型地包括但不限于苯二甲酸乙酸纤维素、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、蜡和虫胶中的一种或多种。在用于口服施用的固体剂型中,本发明化合物可与一种或多种此项技术中已知的药学上可接受的载体混合。

[0131] 口服组合物典型地包括液体溶液、乳液、悬浮液和类似物。适合于制备此类组合物的药学上可接受的媒介物在此项技术中为熟知的。用于糖浆、酏剂、乳液和悬浮液的载体的典型组分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨醇和水。对于悬浮液,典型悬浮剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠盐、黄芪胶和海藻酸钠;典型润湿剂包括卵磷脂和聚山梨醇酯80;且典型防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。口服液体组合物还可含有一种或多种以上所公开的组分,诸如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0132] 适合于注射使用的药物组合物可包括无菌水溶液(水溶性)或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下,组合物必须为无菌的且必须为流体从而存在易于注射性。其在制造和储存条件下必须稳定,且必须保存以防诸如细菌和真菌的微生物污染。无菌可注射溶液可通过视需要将所需量的治疗剂与以上所列举的成分之一或组合一起掺入适当溶剂中,随后过滤灭菌来制备。一般来说,通过将治疗剂掺入含有基本分散介质和以上所列举的所需其它成分的无菌媒介物中来制备分散液。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法为真空干燥和冷冻干燥,从而由其先前经无菌过滤的溶液产生活性成分(即,治疗剂)加任何其它所要成分的粉末。

[0133] 一些药物制剂可能适用于作为气雾剂通过吸入施用。这些制剂包含如本文中所定义的所要式I化合物的溶液或悬浮液或此类化合物的多个固体颗粒。举例来说,预期本发明化合物的金属盐所具有的物理化学性质顺应于制备活性药物成分(API)微粒以便通过吸入施用,而非这些化合物的游离酸形式。所要制剂可置于小室中且雾化。雾化可通过压缩空气或通过超声波能以形成多个包含所述药剂或盐的液滴或固体颗粒来实现。液滴或固体颗粒应具有在约0.5至约5微米范围内的粒度。固体颗粒可通过以此项技术中已知的任何适当方式,诸如通过微粉化来处理本文中所描述的任何式I化合物或其盐的固体药剂来获得。固体颗粒或液滴的尺寸将为例如约1至约2微米。就此而言,市售雾化器可用于实现此目的。适合于作为气雾剂施用的药物制剂可呈液体形式,所述制剂将包含处于包含水的载体中的具有本文中所描述的任何结构式的水溶性药剂或其盐。可存在界面活性剂,其可使制剂的表面张力降至足以在雾化时形成处于所要粒度范围内的液滴。

[0134] 本发明的组合物还可局部施用至受试者,例如通过将组合物直接置于或散布于受试者的表皮或上皮组织上,或经由“贴片”经皮施用。此类组合物包括例如洗液、乳膏、溶液、凝胶和固体。这些局部组合物可包含有效量,通常至少约0.1%或甚至约1%至约5%的本发

明化合物。适用于局部施用的载体典型地呈连续膜形式保留在皮肤上的适当位置,且可抵抗因出汗或浸入水中而移除。一般来说,载体在本质上为有机物且能够在其中分散或溶解治疗剂。载体可包括药学上可接受的软化剂、乳化剂、增稠剂、溶剂和类似物。

[0135] 适用于实现目标药剂的全身递送的其它组合物可包括舌下、口腔和鼻用剂型。此类组合物典型地包含一种或多种可溶性填充剂物质,诸如蔗糖、山梨醇和甘露醇;和粘合剂,诸如阿拉伯胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。还可包含以上所公开的助流剂、润滑剂、甜味剂、着色剂、抗氧化剂和调味剂。

[0136] 本发明的化合物还可非经肠或经腹膜内施用。对于此类组合物,本发明的化合物可制备于甘油、液体聚乙二醇及其混合物中以及于油中。在普通储存和使用条件下,这些制剂可含有防腐剂以防止微生物生长。

[0137] 共同施用

[0138] 尽管使用本文中所定义的化合物作为单一疗法在本发明的范围内,但这些化合物可与其它技术(例如饮食)组合和/或与现存药剂(例如抗糖尿病药)组合。

[0139] 因此,本发明的方法和组合物还可包括共同施用至少一种如本文中所定义的式I化合物,连同施用另一治疗有效药剂,以便预防和/或治疗与葡萄糖、胰岛素、酮体、血浆脂蛋白和/或甘油三酯的异常水平相关的病症和病状。

[0140] 可与本发明化合物组合使用的抗糖尿病剂的实例包括胰岛素(注射、吸入、短期作用、长期作用、中期作用、快速作用、预混合)、胰岛素促分泌剂(磺酰脲、美格替奈)、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、肠促胰岛素剂、TZD、DDP-4抑制剂和抗肥胖剂。

[0141] 在一个实施方案中,本发明的化合物与至少一种第二治疗剂组合用于降低或控制血液葡萄糖水平,所述第二治疗剂为当前使用或正在开发中的用于预防和/或治疗糖尿病的已知化合物。此类已知化合物的实例包括但不限于常用抗糖尿病药,诸如磺酰脲(例如格列齐特(glicazide)、格列吡嗪(glipizide))、二甲双胍、格列酮类(例如罗格列酮/rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、膳食葡萄糖释放剂(例如瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈)和阿卡波糖。可与本发明化合物组合使用的适用抗糖尿病化合物或药剂的更详细但非限制性清单包括胰岛素;双胍,举例来说,诸如二甲双胍(Glucophage[®],Bristol-Myers Squibb Company,美国;Stagid[®],Lipha Sante,欧洲);磺酰脲药物,举例来说,诸如格列齐特(gliclazide)(Diamicron[®])、格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪(glipizide)(Glucotrol[®]和Glucotrol XL[®],Pfizer)、格列美脲(glimepiride)(Amaryl[®],Aventis)、氯磺丙脲(例如Diabinese[®],Pfizer)、甲磺丁脲(tolbutamide)和格列本脲(glyburide)(例如Micronase[®]、Glynase[®]和Diabeta[®]);格列奈类,举例来说,诸如瑞格列奈(Prandin[®]或NovoNorm[®];Novo Nordisk)或奥米格列奈(ormiglitinide)、那格列奈(nateglinide)(Starlix[®])、司格列奈(senaglinide)和BTS-67582;DPP-4抑制剂,诸如维达列汀(vildagliptin)和西他列汀(sitagliptin);胰岛素敏化剂,举例来说,诸如噻唑烷二酮格列酮类,诸如马来酸罗格列酮(Avandia[®],Glaxo SmithKline)、吡格列酮(Actos[®],Eli Lilly,Takeda)、曲格列酮、环格列酮、伊沙列酮(isaglitazone)、达格列酮(darglitazone)、恩格列酮(englitazone);升糖素样肽I(GLP-

1) 受体激动剂, 举例来说, 诸如WO 98/08871中所描述的毒蜥外泌肽-4(1-39) (Ex-4)、ByettaTM(Amylin Pharmaceuticals Inc.)、CJC-1 131(Conjuchem Inc.)、NN-221I(Scios Inc.)、GLP-1激动剂; 减缓碳水化合物吸收的药剂, 举例来说, 诸如 α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖、米格列醇、伏格列波糖(voglibose)和乙格列酯(emiglitate)) ; 抑制胃排空的药剂, 举例来说, 诸如升糖素样肽1、胆囊收缩素、糊精和普兰林肽(pramlintide); 升糖素拮抗剂, 举例来说, 诸如喹喔啉衍生物(例如, 2-苯乙烯基-3-[3-(二甲基氨基)丙基甲氨基1-6, 7-二氯喹喔啉(Collins等人, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2(9):91 5-91 8, 1992)、醌茜素和醌茜素类似物(例如, WO94/14426中所描述者)、1-苯基吡唑衍生物(例如, 美国专利第4,359,474号中所描述者)、经取代的二硅杂环己烷(例如美国专利第4,374,130号中所描述者)、经取代的吡啶和联苯(例如, WO 98/04528中所描述者)、经取代的吡啶基吡咯(例如, 美国专利第5,776,954中所描述者)、2,4-二芳基-5-吡啶咪唑(例如, WO 98/21957、WO 98/22108、WO 98/22109和美国专利第5,880,139号中所描述者)、2,5-经取代的芳基吡咯(例如, WO 97/1 6442和美国专利第5,837,719号中所描述者)、经取代的嘧啶酮、吡啶酮和嘧啶化合物(例如, WO 98/24780、WO 98/24782、WO 99/24404和WO 99/32448中所描述者)、2-(苯并咪唑-2-基硫)-1-(3,4-二羟基苯基)-1-乙酮(参见Madsen等人, J.Med.Chem. 41:5151-5157, 1998)、亚烷基酰肼(例如, WO 99/01423和WO 00/39088中所描述者); 葡糖激酶活化剂, 举例来说, 诸如WO 00/58293、WO 01/44216、WO 01/83465、WO 01/83478、WO 01/85706和WO 01/85707中所描述者以及其它化合物, 诸如选择性ADP敏感性K⁺通道活化剂(例如二氮嗪)、激素(例如胆囊收缩素、GRP-铃蟾素和胃泌素加EGF受体配体; 参见Banerjee等人, Rev Diabet Stud, 2005 2(3):165-176); 过氧化物酶体增殖物活化受体- γ (PPAR- γ)激动剂(吡格列酮; 参见Ishida等人, Metabolism, 2004, 53(4), 488-94); 抗氧化剂(例如1-双-邻羟基肉桂酰甲烷、类姜黄素双去甲氧基姜黄素; 参见Srivivasan等人, J Pharm Pharm Sci. 2003, 6(3):327-33)、WO 00/69810、WO 02/00612、WO 02/40444、WO 02/40445、WO 02140446, 以及WO 97/41097(DRF-2344)、WO 97/41119、WO 97/41120、WO 98/45292、WO 99/19313(NN622/DRF-2725)、WO 00/23415、WO 00/23416、WO 00/23417、WO 00/23425、WO 00/23445、WO 00/23451、WO 00/41121、WO 00/50414、WO 00/63153、WO 00/63189、WO 00/63190、WO 00/63191、WO 00/63192、WO 00/63193、WO 00/63196、WO 00/63209、US 6,967,019、US 7,101,845、US 7,074,433、US 6,992,060、US RE39,062、WO 2006/131836、WO 2006/120574、WO 2004/1076276、WO 2004/041266、WO 2005/086661、EP 1 630 152、EP 1 559 422、美国第2004/0038126号、美国第2006/004012号、WO 2010/127440、美国第2007/0066647号中所描述的化合物; 和不受专利权限制的称为T-174、GI-262570、YM-440、MCC-555、JTT-501、AR-H039242、KRP-297、GW-409544、CRE-16336、AR-H049020、LY510929、MBX-102、CLX-0940和GW-501516的化合物。

[0142] 可与根据本发明的化合物共同施用的药剂的其它实例为用于刺激胰腺 β 细胞新生和/或胰岛再生的化合物。当前使用或正在开发中的对胰岛数目(即, β 细胞)具有积极效应的化合物的实例包括ByettaTM(外泌肽-4抑制剂)、维格列汀(GalvusTM, 二肽基肽酶抑制剂)、JanuviaTM(磷酸西他列汀)和匙羹藤(Gymnema sylvestrae)叶提取物(Pharma Terra)。根据本发明的化合物还可与诸如 β -动物纤维素、甜菜(Beta vulgaris)或草麻黄(Ephedra herba)植物提取物和烟酰胺的与细胞再生相关的生物分子一起施用(参见Banerjee等人,

Rev Diabet Stud, 2005 2 (3) :165-176)。

[0143] 可根据本发明的原理加以使用的其它化合物或试剂为能够诱导胰腺 β 细胞生长或胰岛素产生细胞生长和/或胰岛素产生的化合物或试剂。此类化合物包括但不限于：升糖素样肽1 (GLP-1) 和其长期作用DPP-IV抗性GLP-1类似物、GLP-1受体激动剂、抑胃多肽 (GIP) 和其类似物 (例如, 美国专利公开案第2005/0233969号中所公开者)、二肽基肽酶IV (DPP-IV) 抑制剂、胰岛素制剂、胰岛素衍生物、胰岛素样激动剂、胰岛素促分泌剂、胰岛素敏化剂、双胍、葡糖异生抑制剂、糖吸收抑制剂、肾葡萄糖再摄取抑制剂、 β 3肾上腺素激导性受体激动剂、醛糖还原酶抑制剂、晚期糖基化最终产物产生抑制剂、糖原合酶激酶-3抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、抗血脂剂、厌食剂、脂肪酶抑制剂、抗高血压剂、周围循环改良剂、抗氧化剂、糖尿病性神经病变治疗剂和类似物。

[0144] 可与根据本发明的化合物共同施用的药剂的其它实例为抗肥胖剂和降食欲剂。可与根据本发明的化合物一起使用的抗肥胖剂的实例包括XenicalTM (Roche)、MeridiaTM (Abbott)、AcompliaTM (Sanofi-Aventis) 和拟交感神经苯丁胺。可能适用的已知和新兴抗肥胖剂的非限制性清单阐述于WO 2006/131836的表2中, 该表以引用的方式并入本文中。

[0145] 另外, 本发明的方法还可包括共同施用至少一种其它治疗剂以便治疗直接或间接与糖尿病相关的另一疾病和/或肾脏病症并发症, 包括但不限于: 血脂异常、高血压、肥胖、神经病变、炎症和/或视网膜病变等。可与根据本发明的化合物共同施用的药剂的其它实例为皮质类固醇; 免疫抑制药物; 抗生素; 抗高血压剂 (诸如ACE抑制剂); 利尿剂药物; 降脂质剂, 诸如胆汁螯合树脂、消胆胺、考来替泊 (colestipol)、烟酸, 且更具体来说, 用于降低胆固醇和甘油三酯的药物和药品 (例如, 贝特类 (例如Gemfibrozil[®]) 和HMG-CoA抑制剂, 诸如Lovastatin[®]、 Atorvastatin[®]、 Fluvastatin[®]、 Lescol[®]、 Lipitor[®]、 Mevacor[®]、 Pravachol[®]、 Pravastatin[®]、 Simvastatin[®]、 Zocor[®]、 Cerivastatin[®]等); 抑制脂质肠吸收的化合物 (例如依泽替米贝 (ezetiminde)); 烟酸; 和维生素D。

[0146] 可与根据本发明的化合物共同施用的药剂的其它实例为免疫调节剂或免疫抑制剂, 诸如已接受器官移植的1型糖尿病患者所使用的药剂。

[0147] 因此, 本发明的另一方面涉及伴随治疗性治疗受试者的方法, 其包括向有需要的受试者施用有效量的第一药剂和第二药剂, 其中所述第一药剂如式I中所定义, 且所述第二药剂是用于预防或治疗如上文所指示的病症或疾病中的任一种。如本文中所使用, 如词组“伴随治疗性治疗”或“伴随一起”中的术语“伴随 (concomitant/concomitantly)”包括在第二药剂存在下施用第一药剂。伴随治疗性治疗方法包括共同施用第一药剂、第二药剂、第三药剂或额外药剂的方法。伴随治疗性治疗方法还包括在第二药剂或额外药剂存在下施用第一药剂或额外药剂的方法, 其中所述第二药剂或额外药剂例如可能在先前施用。伴随治疗性治疗方法可由不同的行动者逐步执行。举例来说, 一名行动者可向受试者施用第一药剂, 且第二名行动者可向所述受试者施用第二药剂且所述施用步骤可同时或几乎同时或相隔一定时间执行, 只要所述第一药剂 (和/或额外药剂) 在施用所述第二药剂 (和/或额外药剂) 之后施用即可。行动者和受试者可为同一实体 (例如, 人)。

[0148] 因此, 本发明还涉及一种用于预防、减少或消除上述疾病或病状 (例如糖尿病等)

中任一种的症状或并发症的方法。所述方法包括向有需要的受试者施用包含至少一种本发明化合物的第一药物组合物和包含一种或多种额外活性成分的第二药物组合物,其中所有活性成分均以足以抑制、减少或消除欲治疗的疾病或病状的一种或多种症状或并发症的量施用。在一个方面,所述第一药物组合物和所述第二药物组合物的施用短暂间隔至少约两分钟。所述第一药剂优选为如本文中所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐,例如钠盐。所述第二药剂可选自上文所提供的化合物清单。

[0149] 试剂盒

[0150] 本发明化合物可包装为试剂盒的一部分,任选包括容器(例如包装、盒、小瓶等)。所述试剂盒可根据本文中所描述的方法在商业上使用,且可包括用于本发明方法的说明书。其它试剂盒组分可包括酸、碱、缓冲剂、无机盐、溶剂、抗氧化剂、防腐剂或金属螯合剂。其它试剂盒组分是作为纯组合物或作为掺入一种或多种其它试剂盒组分的水溶液或有机溶液存在。任何或所有试剂盒组分任选进一步包含缓冲液。

[0151] 本发明化合物可能或可能不同时或通过相同施用途径施用至患者。因此,本发明的方法涵盖当由医学从业者使用时可使向患者施用适量的两种或更多种活性成分得以简化的试剂盒。

[0152] 本发明的典型试剂盒包含至少一种根据本发明的化合物(例如式I化合物)的单位剂量型和至少一种额外活性成分的单位剂量型。可与本发明化合物联合使用的额外活性成分的实例包括但不限于如上文于“共同施用”部分中所指示的可与本发明化合物组合使用的化合物中的任一种。

[0153] 本发明的试剂盒可进一步包含可用于施用一种或多种活性成分的药学上可接受的媒介物。举例来说,如果活性成分以必须经复原以用于非经肠施用的固体形式提供,则试剂盒可包含活性成分可溶解于其中以形成适合于非经肠施用的无颗粒无菌溶液的适合媒介物的密封容器。上文提供了药学上可接受的媒介物的实例。

[0154] 对胰腺功能和脂质概况的评估

[0155] 胰腺功能和胰腺疾病、胰腺功能障碍或胰腺功能不全参数的定量评估在此项技术中为熟知的。用于确定胰腺功能/功能障碍的测定的实施例包括评估至少一种胰腺功能,如使用诸如胰岛尺寸、生长和/或分泌活性、 β 细胞尺寸、生长和/或分泌活性、胰岛素分泌和循环血液水平、葡萄糖血液水平、胰腺成像和胰腺活检的生物学和/或生理学参数所评估。举例来说,美国专利5,424,286中的实施例描述了用于测试胰腺胰岛素分泌的化合物刺激、用于测试化合物促胰岛素活性或用于测试化合物对血糖过多的活性的方法。Briscoe等(British Journal of Pharmacology, 2006, 148:619-628)公开了使用MIN6细胞的胰岛素分泌测定。

[0156] 人类受试者中的葡萄糖、胰岛素、血浆脂蛋白和/或甘油三酯的正常水平在此项技术中为熟知的,且这些生物参数的定量评估还可用于鉴别需要治疗的受试者。从业人员常用的熟知技术包括测量空腹血浆葡萄糖水平和在葡萄糖耐量试验中测量血浆葡萄糖水平、使用“高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术”定量胰岛素抗性、测试空腹8至12h后的血流甘油三酯水平等。

[0157] 糖尿病患者选择和监测

[0158] 典型地,人的正常肾小球过滤率(GFR)为约100至约140ml/min。在一些实施方案

中,受试者为患有晚期肾病的人类患者(即,GFR在75ml/min以下)。在一些实施方案中,受试者为患有末期肾病(ESRD)的人类患者(即,GFR低于10ml/min)。在一些实施方案中,本发明的方法、化合物或组合物有效地使患者的GFR值增加至少1、5、10、15、20或25ml/min或更多。

[0159] 在一些实施方案中,受试者处在糖尿病的风险下或已诊断为患有糖尿病(例如1型、2型、年轻人成年型糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)或妊娠期糖尿病)。在一些实施方案中,本发明的化合物或组合物是在糖尿病临床症状发作的早期施用。

[0160] 在一些实施方案中,受试者为高血糖受试者。在一些实施方案中,受试者的血液葡萄糖水平升高,且向患者施用本发明的化合物和/或组合物以恢复正常水平。本领域技术人员已知的医学专著中已报导正常葡萄糖水平。典型地借助血糖仪来测量血液葡萄糖水平,结果以mg/dL(毫克/分升,美国)或mmol/L(毫摩尔/升,加拿大和欧洲)血液表示。举例来说,平均正常人具有约4.5至7.0mmol/L(80至125mg/dL)的葡萄糖水平。在糖尿病患者中,<6.1mmol/L(<110mg/dL)的餐前水平和<7.8mmol/L(<140mg/dL)的餐后两小时水平为可接受的。在根据本发明的一些实施方案中,受试者血液葡萄糖水平超过150mg/dl或175mg/dl或200mg/dl或225mg/dl或超过250mg/dl或超过300mg/dl。

[0161] 在一些实施方案中,受试者为患有2型糖尿病的人类患者。众所周知,2型糖尿病由胰岛素抗性与胰岛素分泌削弱的组合引起,但最终许多患有2型糖尿病的人士显示显著降低的胰腺β细胞质量和功能,此又造成2型糖尿病患者“相对”缺乏胰岛素,因为胰腺β细胞产生的胰岛素不足以充分地允许葡萄糖进入细胞中以产生能量。不受控制的2型糖尿病导致血液中存在过量葡萄糖,从而引起高血糖症或高血糖。患有2型糖尿病的人士经历疲劳、加重的口渴、频繁排尿、皮肤干痒、视力模糊、伤口或疮口愈合缓慢、比通常更易感染、足部麻木和刺痛。在一些实施方案中,本发明的方法、化合物或组合物可有效改良、治愈和/或减轻那些症状中的一种或多种。

[0162] 在一些实施方案中,本发明的化合物或组合物是在受试者开始显示升高的葡萄糖水平或加重的β细胞功能障碍但在完全β细胞衰竭之前的早期施用。本发明的化合物或组合物还可在β细胞质量损失看似可逆时施用。

[0163] 在一些实施方案中,受试者为患有1型糖尿病的人类患者。众所周知,当人的免疫系统侵袭胰腺中产生胰岛素的β细胞且将其破坏,使得胰腺随后产生极少或不产生胰岛素时发生1型糖尿病。最常见的1型糖尿病症状包括过度口渴(烦渴)、频繁排尿(多尿症)、极度饥饿(贪食)、极度疲劳和体重减轻。在一些实施方案中,本发明的方法、化合物或组合物可有效改良、治愈和/或减轻那些症状中的一种或多种。在一些实施方案中,受试者的自身免疫反应造成β细胞的破坏和/或细胞凋亡。在一些实施方案中,受试者的尿液中存在酮。本发明的化合物或组合物还可在存在炎症的早期征象(例如细胞免疫反应、细胞因子(例如TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-2和IL-8)的过度产生)时施用。在一些实施方案中,本发明的化合物或组合物的施用可起始于(a)处在胰岛素相关病症的风险下的受试者显示胰岛素相关病症的临床症状之前;(b)所述受试者开始显示胰岛素相关病症的征象,例如葡萄糖水平升高或β细胞衰竭(如所证明,例如葡萄糖水平或β细胞衰竭与参考值,例如对照,例如非疾病状态对照相比增减超过5%、10%、20%或30%)之后;(c)诊断为胰岛素相关疾病,例如糖尿病或本文中所描述的另一胰岛素相关病症时;(d)对胰岛素相关病症(例如糖尿病)的治疗开始或开始发挥其效应之前、期间或之后。施用药剂的时段(或在受试者中维持临幊上有效的水平

的时段)可为长期的,例如持续六个月以上或一年以上,或为短期的,例如持续不到一年、六个月、一个月、两周或更短。

[0164] 在一些实施方案中,本发明的化合物或组合物是在受试者显示胰腺病症的临床症状之前但在确定受试者处在胰腺病症的风险下,例如受试者肥胖,或受试者具有胰腺病症家族史(例如受试者的父母、兄弟或祖父母患有胰腺病症,诸如糖尿病)之后施用。

[0165] 在一些实施方案中,本发明的化合物或组合物是作为胰腺病症的补充疗法施用,例如,除施用胰岛素以外还施用所述药剂。

[0166] 在一些实施方案中,受试者展现异常胰腺功能(例如,受试者展现异常胰岛素分泌,受试者展现胰岛素抗性征象,受试者患有高胰岛素血症或高血糖症等)。

[0167] 在一些实施方案中,用于根据本发明预防和/或治疗糖尿病的方法可包括使用免疫标记物、基因标记物、代谢标记物或其组合来鉴别所要患者或患者群体,例如鉴别患有糖尿病或处在糖尿病的风险下的患者的步骤。可在治疗开始之前、期间或之后鉴别患者。

[0168] 组合疗法和剂量

[0169] 本发明的方法包括向哺乳动物(例如人类患者或有需要的动物)施用预防或治疗有效量的如本文中所定义的化合物或药物组合物。

[0170] 大部分胰岛素依赖型糖尿病患者需要胰岛素注射至少每天一次。当前推荐每天多剂量的胰岛素以实现充分控制所述疾病,且由糖尿病患者实现最佳疾病控制所需的另一活动,即频繁葡萄糖监测(举例来说,进行频率常达每天五次)的结果指示胰岛素施用。在另一方面,本发明涉及一种在胰岛素缺乏型糖尿病患者中减少胰岛素使用的方法,所述方法包括施用本发明的化合物或组合物。根据该实施方案,作为此施用的结果,糖尿病开始缓解,从而减少治疗前给与糖尿病患者的标准胰岛素剂量,如由在治疗期间和治疗后通过监测,例如,由患者自行监测而获得的血液葡萄糖水平所决定。由于根据本发明成功治疗而实现的糖尿病缓解可由空腹血液葡萄糖水平降低和响应于糖消耗的饮食攻击的升高血液葡萄糖的程度和持续时间下降来指示。在另一相关方面,本发明涉及一种在需要胰岛素的受试者中改良胰岛素敏感性和/或降低胰岛素抗性的方法,所述方法包括施用本发明的化合物或组合物。因而,在一个优选实施方案中,与糖尿病患者在施用本发明的化合物或组合物之前的用量相比,施用本发明的化合物或组合物之后的胰岛素递降至少于约75%或少于约50%或少于约10%或少于约1%。在其它优选实施方案中,举例来说,胰岛素施用从每天五次注射减至每天两次注射;从每天两次注射减至每天一次注射;和从每天一次减至不注射,如由监测血液葡萄糖水平所获得的数据所指示。

[0171] 在一些实施方案中,本发明的方法进一步包括评估受试者的一个或多个以下参数的步骤:(1)胰岛素血液水平;(2)葡萄糖血液水平;(3)体重。举例来说,在一个实施方案中,所述方法包括约每天一次或少于约每天一次监测血液葡萄糖水平;和以根据患者的血液葡萄糖水平加以调节的剂量向患者反复施用组合物。当治疗糖尿病患者时,熟悉药理学技术者熟知将胰岛素剂量调节至空腹后和其它生理条件下的血液葡萄糖水平。

[0172] 本领域技术人员应认可或能够仅使用常规实验即可确定本文中所描述的特定程序、实施方案、技术方案和实施例的许多等效内容。此类等效内容被视为处在本发明的范围内且由本文所附权利要求书涵盖。以下实施例进一步说明本发明,而不应被视为进一步限制。

实施例

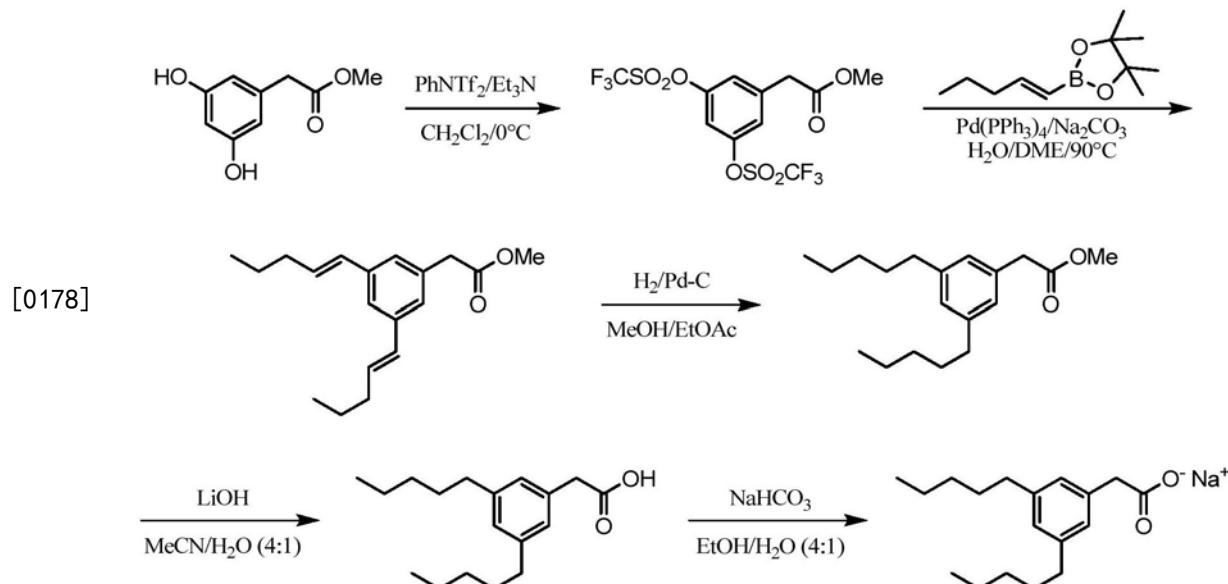
[0173] 下文所述实施例提供用于制备式I所涵盖的某些代表性化合物的例示性方法。一些实施例提供本发明的某些代表性化合物的例示性用途。还提供了用于测定本发明化合物的体外和/或体内效力的例示性方法。

[0174] 仪器设备：

[0175] 所有HPLC色谱图和质谱均在HP 1100 LC-MS Agilent仪器上使用分析型C18柱(250×4.6mm, 5微米)经3min 50%至99%CH3CN-H2O+0.01%TFA(作为洗脱剂)的梯度继之以等度经3min和2mL/min的流速加以记录。

[0176] 实施例1: 用于制备某些代表性化合物的实验程序

[0177] 化合物I:2-[3,5-二戊基苯基]乙酸钠



[0179] 步骤1:

[0180] 在0℃下,在氮气下将2-[3,5-二羟基苯基]乙酸甲酯(1.00g, 5.49mmol)和N-苯基-双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺(4.31g, 12.1mmol)于二氯甲烷(20ml)中的悬浮液用三乙胺(1.68ml, 12.1mmol)处理。形成澄清溶液。随后在0℃下在氮气下将反应物搅拌2h且在室温下搅拌21h。用乙酸乙酯(100ml)稀释反应物,且用0.5M氢氧化钠水溶液(2×100ml)并且用饱和氯化钠水溶液(75ml)洗涤该溶液;随后经硫酸钠干燥;过滤且在真空中蒸发,得到粗产物。在BiotageTM40iM柱(二氧化硅)上纯化,用乙酸乙酯/己烷0:1至1:9洗脱,得到呈浅色油状的2-[3,5-双(三氟甲基磺酰基)苯基]乙酸甲酯(2.23g, 91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.32 (d, J=2.2Hz, 2H), 7.18 (dd, J=2.2, 2.2Hz, 1H), 3.72 (s, 5H); ¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) : δ -73.20 (s, 3F); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) : δ 170.05, 149.48, 139.01, 122.95, 118.87 (q, JCF=320.5Hz), 114.42, 52.62, 40.29。

[0181] 步骤2:

[0182] 将该芳基双(三氟甲磺酸酯)(2.23g, 4.99mmol)和(E)-1-戊烯-1-基硼酸频哪醇酯(2.45g, 12.5mmol)于1,2-二甲氧基乙烷(25ml)中的溶液用碳酸钠(1.59g, 15.0mmol)于水(8ml)中的溶液处理。用氮气对该溶液进行脱氧,且随后用四(三苯基膦)钯(0.58g, 0.50mmol)处理。在密封管中在90℃下将混合物加热17h。使反应物冷却至室温且分配在乙

酸乙酯(200ml)与1M盐酸水溶液(150ml)之间。用5%碳酸氢钠水溶液(150ml)且用饱和氯化钠水溶液(150ml)洗涤有机相;随后经硫酸钠干燥;过滤且在真空中蒸发,得到粗产物。在BiotageTM40iL柱(二氧化硅)上纯化,用乙酸乙酯/己烷0:1至3:97洗脱,得到2-[3,5-二[(E)-1-戊-1-烯基]苯基]乙酸甲酯与过量(E)-1-戊烯-1-基硼酸频哪醇酯的不可分离10:4混合物(1.12g,61%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.21(s,1H),7.10(d,J=1.3Hz,2H),6.34(d,J=15.8Hz,1H),6.22(dd,J=15.8,6.7Hz,1H),3.65(s,3H),3.55(s,2H),2.18(tdd,J=6.8,6.8,1.0Hz,2H),1.49(qt,J=7.4,7.2Hz,2H),0.96(t,J=7.4Hz,3H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃):δ172.04,138.59,134.47,131.34,129.97,125.57,122.75,52.07,41.32,35.39,22.77,13.97。

[0183] 步骤3:

[0184] 将该不饱和化合物(1.12g,78.5%w/w,3.07mmol)于乙酸乙酯(1ml)和甲醇(1ml)中的溶液用钯/碳(10%w/w Pd;0.12g)处理。用氢气对混合物进行脱气,且在室温下在1大气压氢气下搅拌22h。过滤反应物,且在真空中蒸发,得到2-[3,5-二戊基苯基]乙酸甲酯与戊基硼酸频哪醇酯(0.86g,76%)的不可分离10:4混合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ6.93(s,3H),3.70(s,3H),3.59(s,2H),2.58(t,J=7.9Hz,2H),1.58-1.66(m,2H),1.32-1.38(m,4H),0.91(t,J=6.8Hz,3H)。

[0185] 步骤4:

[0186] 将该甲酯(0.86g,79%w/w,2.34mmol)于乙腈(24ml)中的溶液用氢氧化锂(0.28g,11.7mmol)于水(6ml)中的溶液处理,且在室温下将反应物搅拌22h。用1M盐酸水溶液(55ml)淬灭反应物且随后用乙酸乙酯(100ml)萃取。用饱和氯化钠水溶液(50ml)洗涤有机萃取物;随后经硫酸钠干燥;过滤且在真空中蒸发,得到粗产物。在SiliaSepTM二氧化硅柱上纯化,用乙酸乙酯/己烷0:1至1:4洗脱,得到呈无色油状的2-[3,5-二戊基]苯基]乙酸(0.55g,84%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ6.99(s,3H),3.65(s,2H),2.63(t,J=7.8Hz,2H),1.64-71(m,2H),1.36-1.44(m,4H),0.97(t,J=6.9Hz,3H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃):δ178.96,143.55,133.21,127.93,127.06,41.47,36.13,31.94,31.47,22.86,14.34。

[0187] 步骤5:

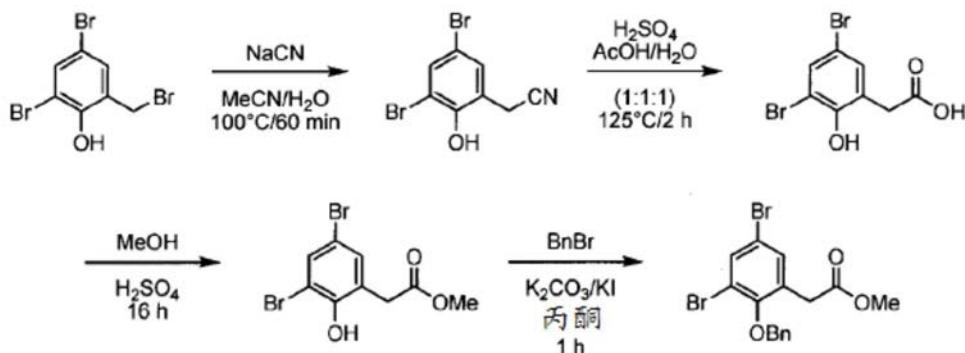
[0188] 将该酸(0.48g,1.75mmol)于乙醇(12ml)中的溶液用碳酸氢钠(0.15g,1.75mmol)于水(3ml)中的溶液处理,且在室温下将反应物搅拌3天。在真空中蒸发乙醇,且用水(50ml)稀释剩余水性糖浆,过滤(PES,0.2μm)并且冻干,得到呈白色固体状的2-[3,5-二戊基苯基]乙酸钠(0.52g,定量)。熔点225℃至230℃;¹H NMR(400MHz,CD3OD+D2O):δ6.92(s,2H),6.76(s,1H),3.41(s,2H),2.50(t,J=7.5Hz,2H),1.52-1.59(m,2H),1.23-1.33(m,4H),0.85(t,J=6.9Hz,3H);¹³C NMR(101MHz,CD3OD+D2O):δ179.99,142.66,137.63,126.66,126.16,45.11,35.61,31.36,31.19,22.41,13.47;LRMS(ESI):m/z 277.5(w,[M-Na++2H⁺]),231.1(100%,由损失羧基而来的环庚三烯正离子);HPLC:3.0min。

[0189] 化合物II:2-(3,5-二己基苯基)乙酸钠盐

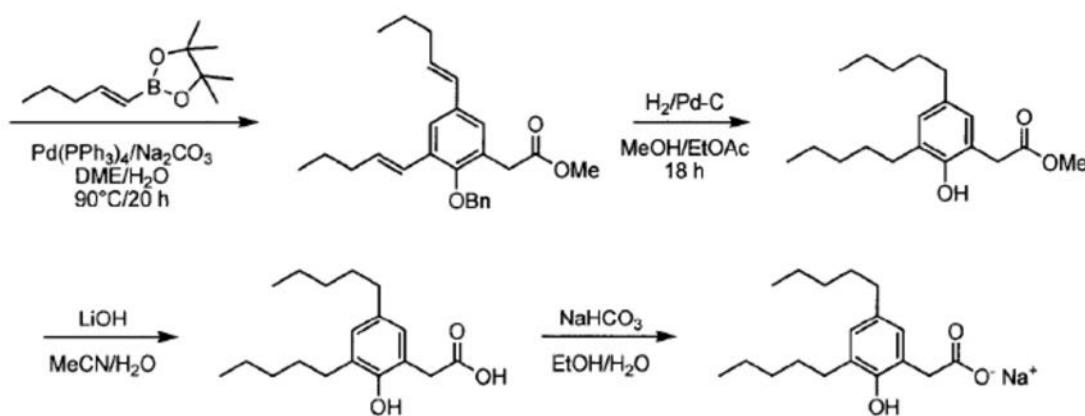
[0190] 如同化合物I,由(E)-己-1-烯基硼酸频哪醇酯制备以上化合物。白色固体;¹H NMR(400MHz,CD3OD):δ6.96(s,2H),6.79(s,1H),3.43(s,2H),2.54(d,J=7.7Hz,4H),1.55-1.63(m,4H),1.28-1.36(m,12H),0.89(t,J=6.8Hz,6H);¹³C NMR(101MHz,CD3OD):δ179.68,142.38,137.82,126.55,126.07,45.30,35.87,31.83,31.67,29.02,22.61,13.42;

LRMS (ESI) : m/z 322.0 (100%, $M-Na^{++}H^{++}NH_4^+$) 和 259.0 (35%, $M-CO_2Na$) ; UPLC (系统A) : 8.9min。UPLC系统A: 移动相A=10mM碳酸氢铵水溶液; 移动相B=乙腈; 固相=HSS T3柱; 梯度=5%至100% B/A, 经10min。

[0191] 化合物III:2-(2-羟基-3,5-二溴基苯基)乙酸钠盐



[0192]



[0193] 步骤1:

[0194] 将2,4-二溴-6-(溴甲基)苯酚(3.5g, 10.0mmol)于乙腈(17ml)中的溶液用氰化钠(2.5g, 50.0mmol)的溶液处理且在100°C下在回流下将反应物加热1h。将反应混合物冷却至室温且倾入水(100ml)中。用1M盐酸水溶液将pH值从10调节至8,且用乙酸乙酯(3×250ml)萃取混合物。用1M盐酸水溶液(250ml)且用饱和氯化钠水溶液(250ml)洗涤所合并的萃取物;经硫酸钠干燥;过滤且在真空中蒸发,得到粗产物。用丙酮萃取;过滤;且在真空中蒸发,得到2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)乙腈(2.6g, 90%)。¹H NMR (400MHz, d6-丙酮): δ 88.75 (br s, 1H), 7.69 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 2H); ¹³C NMR (101MHz, d6-丙酮): δ 151.31, 134.51, 131.92, 122.80, 117.43, 111.89, 111.53, 18.70。

[0195] 步骤2:

[0196] 将2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)乙腈(2.6g, 9.0mmol)用硫酸(2.5ml)、乙酸(2.5ml)和水(2.5ml)的混合物处理,且在125°C下在回流下将反应物加热2h。将反应混合物冷却至室温且倾入冰(50ml)与水(50ml)的混合物中,且随后搅拌直至冰已融化。用乙酸乙酯(250ml)萃取混合物;且随后用水(100ml)并且用饱和氯化钠水溶液(100ml)洗涤萃取物;经硫酸钠干燥;过滤且在真空中蒸发,得到粗产物2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)乙酸(3.1g)。此物质不经进一步纯化或表征即直接用于下一步骤。

[0197] 步骤3:

[0198] 将粗产物2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)乙酸(3.1g, 9.0mmol)于甲醇(17ml)中的溶液

用硫酸(0.43ml, 8.1mmol)处理且在环境温度下将反应物搅拌16h。在真空中蒸发甲醇,且将残余物溶解于乙酸乙酯(270ml)中。用水(2×200ml)且用饱和氯化钠水溶液(130ml)洗涤该溶液;经硫酸钠干燥;过滤且在真空中蒸发,得到粗产物。在BiotageTMSP1系统(120g二氧化硅滤筒)上纯化,用0至20%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)乙酸甲酯(1.4g, 49%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.52 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 2H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) : δ 172.06, 150.60, 133.74, 133.50, 123.94, 112.62, 111.77, 52.78, 36.61。

[0199] 步骤4:

[0200] 将2-(3,5-二溴-2-羟基苯基)乙酸甲酯(0.5g, 1.54mmol)于丙酮(5ml)中的溶液用碳酸钾(0.26g, 1.86mmol)、碘化钾(0.05g, 0.32mmol)和溴甲苯(0.20ml, 1.7mmol)处理且在室温下将反应物搅拌1h。在真空中蒸发丙酮,且使残余物分配在乙酸乙酯(50ml)与1M盐酸水溶液(50ml)之间。用饱和氯化钠水溶液(50ml)洗涤有机相;经硫酸钠干燥;过滤且在真空中蒸发,得到粗产物。在BiotageTMSP1系统(40g二氧化硅滤筒)上纯化,用0至10%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到2-(2-(苯甲氧基)-3,5-二溴苯基)乙酸甲酯(0.6g, 95%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.67 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.60 (s, 2H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) : δ 171.26, 153.79, 136.56, 135.38, 133.57, 132.04, 128.82, 128.64, 128.52, 118.69, 117.56, 75.53, 52.50, 35.86。

[0201] 步骤5:

[0202] 如同化合物I、步骤2,使2-(2-(苯甲氧基)-3,5-二溴苯基)乙酸甲酯(0.3g, 0.73mmol)与(E)-戊-1-烯基硼酸频哪醇酯(0.4g, 1.79mmol)偶合,得到2-(2-(苯甲氧基)-3,5-二((E)-戊-1-烯基)苯基)乙酸甲酯(0.21mg, 72%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.50 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.44 (dd, J=7.2, 7.2Hz, 2H), 7.43 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.38 (dd, J=7.2, 7.2Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.72 (d, J=15.8Hz, 1H), 6.39 (d, J=15.8Hz, 1H), 6.32 (dt, J=15.8, 7.0Hz, 1H), 6.22 (dt, J=15.8, 6.8Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.20-2.29 (m, 4H), 1.50-1.60 (m, 4H), 1.01 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.00 (t, J=7.4Hz, 3H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) : δ 172.49, 153.59, 137.58, 134.35, 132.91, 131.91, 130.84, 129.53, 128.78, 128.32, 128.30, 128.24, 127.26, 125.21, 123.89, 75.89, 52.21, 35.94, 35.74, 35.42, 22.87, 22.77, 14.07, 14.06。

[0203] 步骤6:

[0204] 如同化合物I、步骤3将2-(2-(苯甲氧基)-3,5-二((E)-戊-1-烯基)苯基)乙酸甲酯(0.2g, 0.53mmol)氢化,得到2-(2-羟基-3,5-二戊基苯基)乙酸甲酯(0.12g, 73%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.37 (s, 1H), 6.92 (d, J=2.1Hz, 2H), 6.77 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.65 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.51 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.58-1.66 (m, 4H), 1.31-1.41 (m, 8H), 0.93 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.92 (t, J=6.9Hz, 3H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) : δ 175.01, 151.27, 135.14, 131.48, 129.92, 128.52, 120.30, 52.95, 38.35, 35.34, 32.15, 31.86, 31.74, 30.61, 30.03, 22.87, 22.83, 14.34, 14.31。

[0205] 步骤7:

[0206] 如同化合物I、步骤4,使2-(2-羟基-3,5-二戊基苯基)乙酸甲酯(0.2g, 0.53mmol)

水解,得到混有内酯化物质的粗产物。在BiotageTMSP1系统(120g二氧化硅滤筒)上纯化一小份,用0至100%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到2-(2-羟基-3,5-二戊基苯基)乙酸(13.5mg)。1H NMR(400MHz,CDCl₃) : δ 10.5 (br s, 1H), 6.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.58 (t, J=7.9Hz, 2H), 2.48 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.52-1.63 (m, 4H), 1.26-1.37 (m, 8H), 0.90 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.88 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0207] 步骤8:

[0208] 如同化合物I、步骤5,将2-(2-羟基-3,5-二戊基苯基)乙酸(13.5mg,0.046mmol)转化成钠盐,得到2-(2-羟基-3,5-二戊基苯基)乙酸钠(11mg,77%)。1H NMR(400MHz,CD₃OD) : δ 6.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.56 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.44 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.50-1.61 (m, 4H), 1.25-1.37 (m, 8H), 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.0Hz, 3H); 13C NMR(101MHz,CD₃OD) : δ 180.33, 151.94, 133.47, 130.37, 128.21, 127.81, 123.99, 42.90, 34.97, 31.81, 31.60, 31.40, 30.25, 29.88, 22.51, 22.45, 13.29, 13.24; LRMS (ESI阴离子) : m/z 291.2 (100%, M-Na⁺); UPLC(系统B) : 7.7min。UPLC系统B:移动相A=0.1%甲酸水溶液;移动相B=0.1%甲酸/乙腈;固相=HSS T3柱;梯度=5%至100%B/A,经10min。

[0209] 化合物IV:2-(3,5-二己基-2-羟基苯基)乙酸钠盐

[0210] 如同化合物III,使用(E)-己-1-烯基硼酸频哪醇酯来制备以上化合物。1H NMR(400MHz,CD₃OD) : δ 6.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.56 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.44 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.50-1.60 (m, 4H), 1.27-1.37 (m, 12H), 0.89 (t, J=6.6Hz, 3H), 0.88 (t, J=6.80Hz, 3H); LRMS (ESI阴离子) : m/z 319 (100%, M-Na⁺); UPLC(系统B) : 8.7min。UPLC系统B:移动相A=0.1%甲酸水溶液;移动相B=0.1%甲酸/乙腈;固相=HSS T3柱;梯度=5%至100%B/A,经10min。

[0211] 化合物V:2-(4-羟基-3,5-二戊基苯基)乙酸钠盐

[0212] 如同化合物III,由2-(3,5-二溴-4-羟基苯基)乙酸制备以上化合物。1H NMR(400MHz,CD₃OD) : δ 6.87 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.55 (t, J=7.7Hz, 4H), 1.53-1.61 (m, 4H), 1.31-1.37 (m, 8H), 0.90 (t, J=7.0Hz, 6H); LRMS (ESI阴离子) : m/z 291.1 (100%, M-Na⁺); UPLC(系统B) : 6.8min。UPLC系统B:移动相A=0.1%甲酸水溶液;移动相B=0.1%甲酸/乙腈;固相=HSS T3柱;梯度=5%至100%B/A,经10min。

[0213] 化合物VI:2-(3,5-二己基-4-羟基苯基)乙酸钠盐

[0214] 如同化合物III,由2-(3,5-二溴-4-羟基苯基)乙酸和(E)-己-1-烯基硼酸频哪醇酯制备以上化合物。1H NMR(400MHz,CD₃OD) : δ 6.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.56 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.44 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.50-1.60 (m, 4H), 1.27-1.37 (m, 12H), 0.89 (t, J=6.6Hz, 3H), 0.88 (t, J=6.8Hz, 3H); LRMS (ESI阴离子) : m/z 319.1 (100%, M-Na⁺); UPLC(系统B) : 7.6min。UPLC系统B:移动相A=0.1%甲酸水溶液;移动相B=0.1%甲酸/乙腈;固相=HSS T3柱;梯度=5%至100%B/A,经10min。

[0215] 化合物VII:2-(4-氟-3,5-二己基苯基)乙酸钠盐

[0216] 如同化合物III,以3,5-二溴-4-氟苯甲基溴和(E)-己-1-烯基硼酸频哪醇酯制备以上化合物。3,5-二溴-4-氟苯甲基溴是通过用N-溴琥珀酰亚胺和偶氮二异丁腈在乙腈中在80℃下对3,5-二溴-4-氟甲苯进行溴化来制备。1H NMR(400MHz,CD₃OD) : δ 6.98 (d, JHF=

7.0Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.57 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 4H), 1.54–1.61 (m, 4H), 1.28–1.37 (m, 12H), 0.89 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (377MHz, CD3OD): δ –132.17 (d, $J_{\text{HF}}=6.6\text{Hz}$, 1F); ^{13}C NMR (101MHz, CD3OD): 8179.44, 158.11 (d, $J_{\text{CF}}=239.8\text{Hz}$), 133.26 (d, $J_{\text{CF}}=3.8\text{Hz}$), 128.73 (d, $J_{\text{CF}}=5.4\text{Hz}$), 128.56 (d, $J_{\text{CF}}=16.9\text{Hz}$), 44.52, 31.69, 30.35 (d, $J_{\text{CF}}=1.5\text{Hz}$), 28.98, 28.97 (d, $J_{\text{CF}}=3.1\text{Hz}$), 22.51, 13.29; LRMS (ESI阴离子): m/z 321.0 (100%, $\text{M}-\text{Na}^+$); UPLC (系统B): 9.2min。UPLC系统B: 移动相A=0.1%甲酸水溶液; 移动相B=0.1%甲酸/乙腈; 固相=HSS T3柱; 梯度=5%至100%B/A, 经10min。

[0217] 化合物VIII: 2-(4-氟-3,5-二戊基苯基)乙酸钠盐

[0218] 如同化合物III, 以3,5-二溴-4-氟苯甲基溴为起始物来制备以上化合物。 ^1H NMR (400MHz, CD3OD): 86.98 (d, $J_{\text{HF}}=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.57 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 4H), 1.54–1.62 (m, 4H), 1.28–1.37 (m, 8H), 0.90 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (377MHz, CD3OD): 8–132.34 (d, $J_{\text{HF}}=6.6\text{Hz}$, 1F); ^{13}C NMR (101MHz, CD3OD): 8179.41, 158.10 (d, $J_{\text{CF}}=239.8\text{Hz}$), 133.26 (d, $J_{\text{CF}}=3.8\text{Hz}$), 128.72 (d, $J_{\text{CF}}=4.6\text{Hz}$), 128.56 (d, $J_{\text{CF}}=16.9\text{Hz}$), 44.51, 31.54, 30.07, 28.92 (d, $J_{\text{CF}}=3.1\text{Hz}$), 22.38, 13.22; LRMS (ESI阴离子): m/z 293.0 (100%, $\text{M}-\text{Na}^+$); UPLC (系统B): 8.4min。UPLC系统B: 移动相A=0.1%甲酸水溶液; 移动相B=0.1%甲酸/乙腈; 固相=HSS T3柱; 梯度=5%至100%B/A, 经10min。

[0219] 化合物IX: 2-(2-苯甲基-3,5-二戊基苯基)乙酸钠盐

[0220] 如同化合物I, 由2-(2-苯甲基-3,5-二((E)-戊-1-烯基)苯基)乙酸甲酯制备标题化合物。后者是从化合物I的放大规模分离为副产物(1.1%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD3OD): 87.17 (dd, $J=7.3, 7.3\text{Hz}$, 2H), 7.09 (dd, $J=7.3, 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.97–6.99 (m, 3H), 6.86 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.55 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 2.49 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.59–1.67 (m, 2H), 1.31–1.45 (m, 6H), 1.21–1.26 (m, 4H), 0.91 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.82 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, CD3OD): 8179.48, 141.46, 141.24, 140.47, 137.46, 133.70, 128.36, 128.05, 127.86, 127.75, 125.42, 43.25, 35.54, 33.90, 33.61, 31.86, 31.65, 31.25, 30.96, 22.49, 22.40, 13.31, 13.23; LRMS (ESI阴离子): m/z 365.0 (20%, $\text{M}-\text{Na}^+$), 321.1 (100%, $\text{M}-\text{CO}_2\text{Na}$); UPLC (系统B): 9min。(UPLC系统B: 移动相A=0.1%甲酸水溶液; 移动相B=0.1%甲酸/乙腈; 固相=HSS T3; 梯度=5%至100%B/A, 经10min。)

[0221] 化合物X: 2-[3,5-二[(E)-戊-1-烯基]苯基]乙酸钠

[0222] 使用与化合物I相同但省略氢化步骤的程序来制备标题化合物。熔点226–30°C; ^1H NMR (400MHz, CD3OD): 87.18 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 2H), 2.23 (dt, $J=15.9, 6.7\text{Hz}$, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.14–2.19 (m, 4H), 1.49 (tq, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$, 4H), 0.95 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H); ^{13}C NMR (101MHz, CD3OD): 8179.41, 138.34, 138.06, 130.30, 130.16, 125.26, 121.60, 45.24, 35.10, 22.55和12.98; LRMS (阴离子模式): m/z 271 (w, $[\text{M}-\text{Na}^+]$), 227.2 (100%, $[\text{M}-\text{Na}^+-\text{CO}_2]$); UPLC: 8min。(UPLC; 条件: 溶剂A=0.1%甲酸/水; 溶剂B=0.1%甲酸/乙腈; 梯度: 5%至100%B/A, 经10min, 0.7ml/min。)

[0223] 化合物XI: 3-[3,5-二戊基苯基]丙酸钠

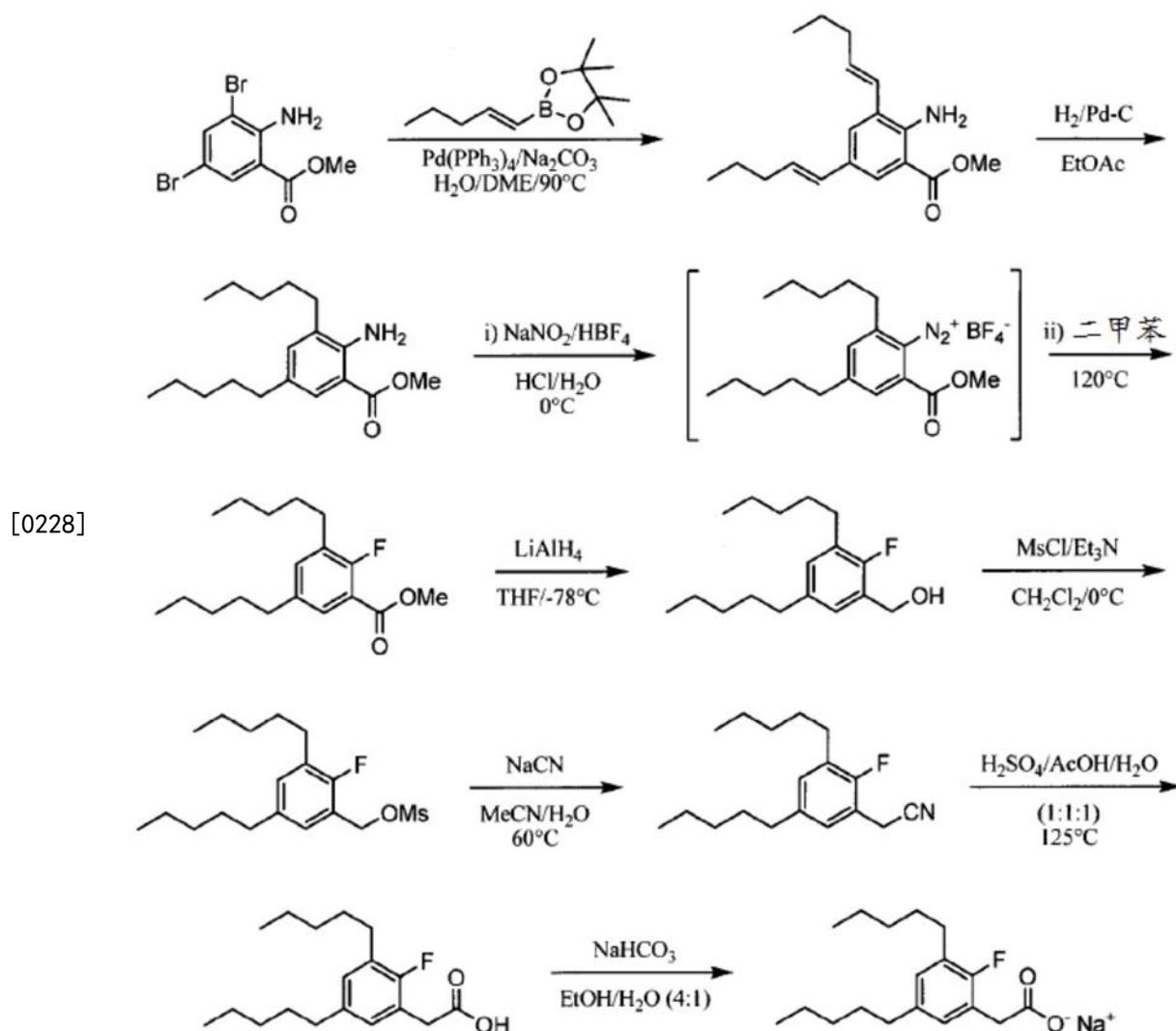
[0224] 使用与化合物I相同的程序, 以3-[3,5-二溴苯基]丙酸为起始物来制备标题化合物。熔点211°C至217°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl₃): 86.73 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 2.73–2.77 (m, 2H), 2.42–2.46 (m, 2H), 2.38 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 4H), 1.43–1.51 (m, 4H), 1.19–1.28 (m, 8H), 0.83

(τ , $J=6.9\text{Hz}$, 6H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3): δ 182.55, 142.93, 141.85, 125.96, 125.77, 39.80, 36.13, 32.77, 31.99, 31.47, 22.79 和 14.27; LRMS (阴离子模式): m/z 289.4 (100%, $[\text{M}-\text{Na}^+]$); UPLC: 9min. (UPLC; 条件: 溶剂A=0.1% 甲酸/水; 溶剂B=0.1% 甲酸/乙腈; 梯度: 5% 至 100% B/A, 经10min, 0.7ml/min.)

[0225] 化合物XII: 2-(3,5-二((E)-己-1-烯基)苯基)乙酸的钠盐

[0226] 用与化合物II相同的方式但省略氢化步骤来制备标题化合物。灰白色固体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.17 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.33 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 2H), 6.22 (dt, $J=15.8, 6.7\text{Hz}$, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.16–2.21 (m, 4H), 1.34–1.46 (m, 8H), 0.93 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H); ^{13}C NMR (101MHz, CD_3OD): δ 179.44, 138.34, 138.07, 130.37, 130.13, 125.27, 121.60, 45.26, 32.70, 31.67, 22.19, 13.27; LRMS (ESI阴离子模式): m/z 299.2 (m, $[\text{M}-\text{Na}^+]$ 和 255.2 (100%, $[\text{M}-\text{Na}^+-\text{CO}_2]$); UPLC: 8.7min. (UPLC条件: 溶剂A=0.1% 甲酸/水; 移动相B=0.1% 甲酸/乙腈; 固相=HSS T3; 梯度=5–100% B/A, 经10min)

[0227] 化合物XIII: 2-(2-氟-3,5-二戊基苯基)乙酸的钠盐



[0228] 步骤1:

[0230] 使用针对化合物I所描述的方法, 使2-氨基-3,5-二溴苯甲酸甲酯 (10.0g, 32.4mmol) 与 (E)-1-戊烯-1-基硼酸频哪醇酯 (15.2g, 77.7) 偶合, 得到2-氨基-3,5-二[(E)-

戊-1-烯基]苯甲酸甲酯(6.00g,64%)。1H NMR (400MHz,CDCl3): δ 7.76 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.35 (d, J=15.4Hz, 1H), 6.26 (d, J=15.8Hz, 1H), 6.08 (dt, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 6.06 (dt, J=15.8, 7.0Hz, 1H), 5.5-6.5 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 8H), 0.97 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0231] 步骤2:

[0232] 如同针对化合物I所描述,使2-氨基-3,5-二[(E)-戊-1-烯基]苯甲酸甲酯(5.7g, 19.9mmol)氢化,得到2-氨基-3,5-二戊基苯甲酸甲酯(5.50g, 95%)。1H NMR (400MHz, CDCl3): δ 7.50 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.5-6.1 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.40 (t, J=7.2Hz, 4H), 1.45-1.58 (m, 4H), 1.20-1.32 (m, 8H), 0.84 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.82 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0233] 步骤3:

[0234] 将2-氨基-3,5-二戊基苯甲酸甲酯(4.5g, 15.4mmol)用四氟硼酸水溶液(5.5M, 3.7ml, 20mmol)和盐酸水溶液(8.5M, 3.3ml, 28mmol)处理。将混合物冷却至0℃,且随后用亚硝酸钠水溶液(2.1M, 8.8ml, 18.5mmol)经2分钟逐滴处理。在0℃下60分钟之后,用二甲苯(30ml)萃取反应混合物。使二甲苯萃取物经硫酸钠干燥,且随后经55分钟从60℃加热至120℃。过滤且在真空中蒸发二甲苯,得到粗制化合物,在SiliaSep SiO2柱上纯化,用乙酸乙酯/己烷(0至5%)洗脱,得到2-氟-3,5-二戊基苯甲酸甲酯(3.1g, 69%)。1H NMR (400MHz, CDCl3): δ 7.50 (dd, JHF=6.5Hz, JHH=2.4Hz, 1H), 7.15 (dd, JHF=6.5Hz, JHH=2.4Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.62 (td, JHH=7.7Hz, JHF=1.2Hz, 2H), 2.56 (t, J=7.7Hz, 2H), 1.55-1.63 (m, 4H), 1.26-1.37 (m, 8H), 0.89 (t, J=7.0Hz, 6H); 19F NMR (377MHz, CDCl3): δ -121.31 (dd, JHF=6.6, 6.6Hz, 1F)。

[0235] 步骤4:

[0236] 将2-氟-3,5-二戊基苯甲酸甲酯(3.1g, 10.6mmol)于无水四氢呋喃(60ml)中的溶液冷却至-78℃,且用氢化锂铝(0.5g, 13.8mmol)缓慢处理。在-78℃下将反应混合物搅拌25分钟,随后在0℃下搅拌30分钟。通过添加乙酸乙酯来淬灭反应物。用酒石酸钾钠水溶液(1M, 100mL)且用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤混合物,且随后经硫酸钠干燥、过滤且在真空中蒸发,得到粗制化合物。在SiliaSep SiO2柱上纯化,用乙酸乙酯/己烷(3%至20%)洗脱,得到2-氟-3,5-二戊基苯甲醇(1.8g, 65%)。1H NMR (400MHz, CDCl3): δ 7.02 (dd, JHF=6.8Hz, JHH=2.3Hz, 1H), 6.92 (dd, JHF=7.1Hz, JHH=2.4Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.59 (td, JHH=7.6Hz, JHF=1.2Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.54-1.62 (m, 4H), 1.25-1.36 (m, 8H), 0.894 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.890 (t, J=7.1Hz, 3H); 19F NMR (377MHz, CDCl3): δ -131.25 (dd, JHF=6.7, 6.6Hz, 1F); 13C NMR (101MHz, CDCl3): δ 157.41 (d, JCF=242.9Hz), 138.48 (d, JCF=4.3Hz), 130.07 (d, JCF=5.4Hz), 129.33 (d, JCF=16.2Hz), 127.33 (d, JCF=15.6Hz), 126.67 (d, JCF=4.6Hz), 59.84 (d, JCF=5.4Hz), 35.50, 31.86, 31.77, 31.62, 30.21, 29.21 (d, JCF=2.4Hz), 22.80, 22.74, 14.28 (2C)。

[0237] 步骤5:

[0238] 将2-氟-3,5-二戊基苯甲醇(1.4g, 5.3mmol)于无水二氯甲烷(35ml)中的溶液冷却至0℃,且用甲磺酰氯(0.5ml, 5.8mmol)在10分钟内逐滴处理。在0℃下将反应物搅拌20分

钟,且随后通过添加冰冷水(35ml)将其淬灭。用盐酸水溶液(1M,35ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(35ml)和饱和氯化钠水溶液(35ml)洗涤有机相;且随后经硫酸钠干燥,过滤且在真空中蒸发,得到粗制甲磺酸2-氟-3,5-二戊基苯甲酯(1.7g,93%)。此物质不经纯化即用于下一步骤。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.02-7.05(m,2H),5.26(d,JHF=1.0Hz,2H),2.98(s,3H),2.52-2.63(m,2H),2.54(t,J=7.8Hz,2H),1.54-1.62(m,4H),1.27-1.37(m,8H),0.892(t,J=7.0Hz,3H),0.888(t,J=7.0Hz,3H)。

[0239] 步骤6:

[0240] 用6M盐酸水溶液将氰化钠(0.4g,7.4mmol)于水(5ml)中的溶液的pH值调节至pH 10。随后添加甲磺酸2-氟-3,5-二戊基苯甲酯(1.7g,4.9mmol)于乙腈(25ml)中的溶液,且在60℃下将反应物加热2h。在真空中将反应混合物浓缩至15ml,且用乙酸乙酯(100ml)萃取。用水(100ml)且用饱和氯化钠水溶液(100ml)洗涤有机萃取物;且随后经硫酸钠干燥、过滤且在真空中蒸发,得到粗制化合物。在SiliaSep SiO₂柱上纯化,用乙酸乙酯/己烷(1%至10%)洗脱,得到2-[2-氟-3,5-二戊基苯基]乙腈(0.7g,55%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.04(dd,JHF=6.9Hz,JHH=2.2Hz,1H),6.96(dd,JHF=7.1Hz,JHH=2.2Hz,1H),3.72(s,2H),2.59(td,JHH=7.7Hz,JHF=0.9Hz,2H),2.55(t,J=7.8Hz,2H),1.54-1.62(m,4H),1.27-1.37(m,8H),0.90(t,J=7.0Hz,6H);¹⁹F NMR(377MHz,CDCl₃):δ-131.25(ddd,JHF=7.0,7.0,0.8Hz,1F);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃):δ157.02(d,JCF=244.5Hz),139.16(d,JCF=4.7Hz),130.84(d,JCF=4.6Hz),129.93(d,JCF=16.1Hz),126.97(d,JCF=3.1Hz),117.52,116.79(d,JCF=16.2Hz),35.38,31.74,31.66,31.54,30.06,29.16(d,JCF=2.4Hz),22.74,22.68,17.90(d,JCF=6.1Hz),14.26,14.23。

[0241] 步骤7:

[0242] 将2-[2-氟-3,5-二戊基苯基]乙腈(0.7g,2.7mmol)、乙酸(4ml)和水(4ml)的混合物用浓硫酸(4ml)逐滴处理;且随后在125℃下将混合物加热3.5h。将反应物冷却至室温且随后通过添加冰(40ml)将其淬灭。用乙酸乙酯(40ml)萃取混合物,且随后用饱和氯化钠水溶液(40ml)洗涤有机萃取物;经硫酸钠干燥,过滤且在真空中蒸发,得到2-[2-氟-3,5-二戊基苯基]乙酸(537mg,67%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ6.84(dd,JHF=7.0Hz,JHH=2.3Hz,1H),6.80(dd,JHF=6.8Hz,JHH=2.2Hz,1H),3.59(d,JHF=1.2Hz,2H),2.52(t,J=7.5Hz,2H),2.45(t,J=7.8Hz,2H),1.46-1.55(m,4H),1.20-1.30(m,8H),0.80-0.84(m,6H)。

[0243] 步骤8:

[0244] 如针对化合物I所描述将2-[2-氟-3,5-二戊基苯基]乙酸(537mg,1.8mmol)转化成钠盐,得到呈浅棕色粘性固体状的2-[2-氟-3,5-二戊基苯基]乙酸钠(465mg,81%):¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ6.94(dd,JHF=6.9Hz,JHH=2.2Hz,1H),6.83(dd,JHF=7.0Hz,JHH=2.3Hz,1H),3.48(d,JHF=1.1Hz,2H),2.58(t,J=7.6Hz,2H),2.51(t,J=7.6Hz,2H),1.54-1.62(m,4H),1.28-1.38(m,8H),0.90(t,J=7.0Hz,3H),0.89(t,J=7.0Hz,3H);¹⁹F NMR(377MHz,CD₃OD):δ-130.71(dd,JHF=6.6,6.6Hz,1F);¹³C NMR(101MHz,CD₃OD):δ178.31,157.95(d,JCF=240.6Hz),137.64(d,JCF=3.8Hz),128.72(d,JCF=4.6Hz),128.42(d,JCF=17.7Hz),128.21(d,JCF=5.4Hz),124.50(d,JCF=17.7Hz),37.94(d,JCF=3.1Hz),35.05,31.52,31.45,31.37,30.00,28.96(d,JCF=2.3Hz),22.43,22.38,13.23,13.21;LRMS(ESI阴离子模式):m/z 293(w,M-Na⁺)和249.1(100%,M-Na⁺-CO₂);UPLC:8.4min(UPLC

条件:移动相A=0.1%甲酸/水;移动相B=0.1%甲酸/乙腈;固相=HSS T3;梯度=5-100% B/A,经10min)

[0245] 化合物XIV:2-(3,5-二戊基苯基)-2-甲基丙酸的钠盐

[0246] 用与化合物I相同的方式来制备以上化合物,其中利用氢化钠和碘甲烷对2-[3,5-二戊基苯基]乙酸甲酯中间体进行额外烷基化步骤;且其中酯水解步骤的温度升至100℃。灰白色固体:¹H NMR (400MHz, CD3OD) : 87.04 (d, J=1.3Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 2.54 (t, J=7.7Hz, 4H), 1.55-1.63 (m, 4H), 1.46 (s, 6H), 1.27-1.38 (m, 8H), 0.90 (t, J=7.0Hz, 6H); ¹³C NMR (101MHz, CD3OD) : δ184.58, 148.51, 141.98, 125.57, 123.46, 36.02, 48.26, 31.59, 31.42, 27.57, 22.47, 13.29; LRMS (ESI阴离子模式) : m/z 303.1 (100%, M-Na⁺); UPLC: 8.9min (UPLC条件:移动相A=0.1%甲酸/水;移动相B=0.1%甲酸/乙腈;固相=HSS T3;梯度=5%至100% B/A,经10min)。

[0247] 实施例2:化合物对β细胞(β-TC-6细胞)中的胰岛素产生的体外效应

[0248] β-TC-6细胞用于确定根据本发明的化合物是否能够在有或无葡萄糖刺激的情况下诱导胰岛素产生。简单来说,在DMEM培养基和15%热灭活血清中存在或不存在葡萄糖(0.8M)的情况下在有或无化合物I的情况下将β-TC-6细胞(200,000个细胞/ml)培育30分钟且与含2.5mM、11mM和25mM葡萄糖的Krebs溶液一起再培育2小时。收集上清液且用于如供货商所推荐进行胰岛素检测(ELISA)。

[0249] 如表1中所示,β-TC-6细胞中的葡萄糖诱导的胰岛素产生仅在葡萄糖存在下因化合物I而增加。

[0250] 如表2中所示,与对照相比,本发明的化合物在β-TC-6细胞中在11mM葡萄糖刺激下增加葡萄糖诱导的胰岛素产生。

[0251] 表1:化合物I对β-TC-6细胞的葡萄糖诱导的胰岛素分泌的效应

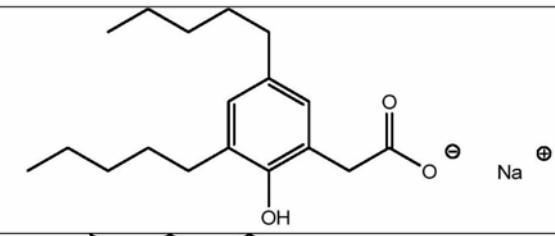
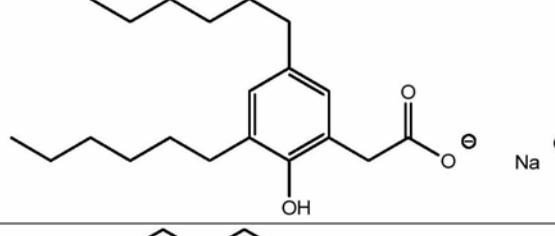
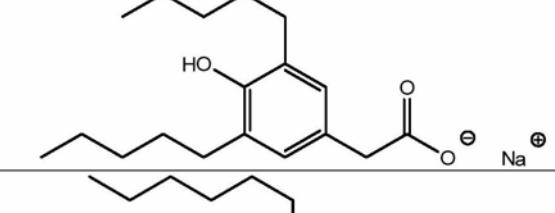
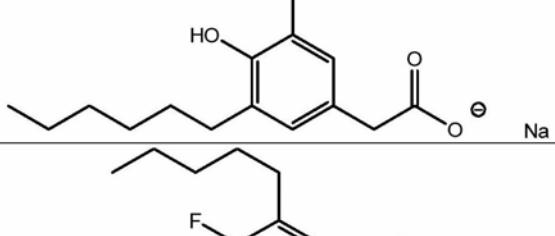
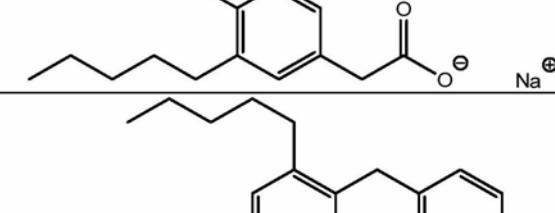
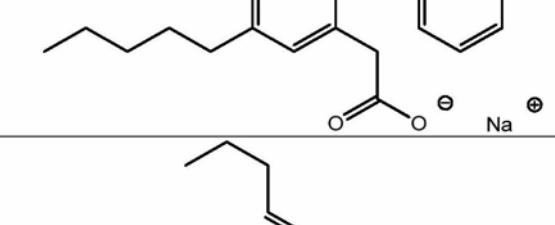
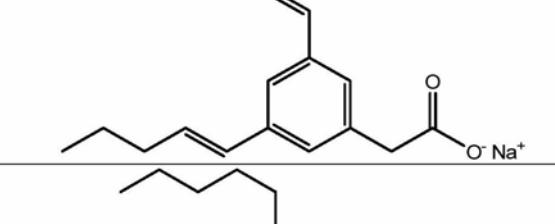
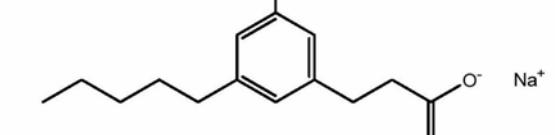
[0252]

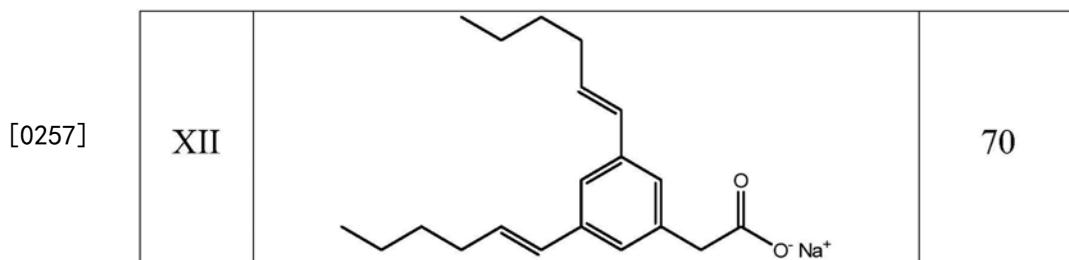
葡萄糖	化合物 I	%对照	平均值	标准偏差
	-	100.00 100.00 100.00 100.00 100.00 100.00	100.00	0.00
	-	79.57 38.71 70.97 123.28 114.63 177.33	100.75	48.47
	-	53.76 86.02 47.31 155.22 135.63 130.81	101.46	45.53
	80 μ M			
	40 μ M			

[0253]	11 mM	-	109.17	100.00	9.46
			87.16		
			103.67		
			110.46		
			98.03		
			91.51		
	80 μM	203.67	192.66	174.37	30.84
			174.31		
			145.51		
			129.29		
			200.78		
	40 μM	149.35	195.41	160.45	24.66
			187.16		
			135.78		
			151.88		
			143.13		

[0254] 表2:数种化合物对β-TC-6细胞的葡萄糖诱导的胰岛素分泌的效应

化 合 物	结 构	胰岛素 (ng/ml)
对照		53
[0255]	I	76
	II	123

III		109	
IV		147	
V		59	
VI		67	
[0256]		64	
		110	
X		102	
XI		89	



[0258] 实施例3:化合物I对糖尿病db/db小鼠中的葡萄糖浓度的体内效应

[0259] 使用以下程序在糖尿病小鼠(db/db)模型中测量化合物I的体内效应的显示。使用雄性Lepr db (db/db)小鼠以及具有相同遗传背景的年龄和性别匹配的对照小鼠(C57BL/6)。在第6周使用血糖测量值(5小时饥饿)将动物随机分组且进行单侧肾切除(摘除右肾)。假手术组动物(C57BL/6)进行右肾暴露。对进行假手术的动物给与媒介物(生理盐水)且用作阴性对照。对单侧肾切除的C57BL/6小鼠给与媒介物且用作阳性对照。以每天10和50mg/kg口服施用化合物I持续105天来治疗db/db小鼠。每2至4周测量血清葡萄糖。

[0260] 图1表示C57BL/6小鼠、db/db单侧肾切除(NX)小鼠和经化合物I治疗的NX小鼠与C57BL/6假手术组小鼠(阴性对照,100%)相比的血液葡萄糖水平百分比增加。Db/db小鼠与C57BL/6单侧肾切除组或假手术组相比具有高血糖水平增加。与NX db/db相比用化合物I以10mg/kg浓度进行治疗可降低血液葡萄糖但在一段时间后保持稳定,然而,在50mg/kg下,化合物I诱导血液葡萄糖显著降至正常水平。

[0261] 图2表示db/db单侧肾切除(NX)小鼠的高胰岛素血症与C57BL/6小鼠的正常胰岛素水平相比。事实上,幼年db/db小鼠的胰岛素水平较高,且随时间,此胰岛素水平在高血液葡萄糖水平下降低(图1),随后死亡。用化合物I以10mg/kg进行治疗保持高胰岛素水平(与第0天相比稳定)和与NX db/db相比血液葡萄糖水平降低(图1)。此外,在较高浓度(50mg/kg)下,化合物I使胰岛素水平降至接近于正常水平。此外,在这些经50mg/kg化合物I治疗的动物中,血糖处于正常水平(图1)。

[0262] 使用葡萄糖/胰岛素比来显示胰岛素抗性。图3和图4表示化合物I对胰岛素抗性的效应(早期和晚期持续效应,分别为第33天和第55天)。普遍公认db/db小鼠具有高胰岛素抗性,如高葡萄糖/胰岛素比所显示。用化合物I治疗在第33天和第105天均降低葡萄糖/胰岛素比,指示胰岛素抗性降低。

[0263] 图5A至图5D的相片显示对胰岛中的胰岛素的组织免疫染色(深棕色)。如所显示,当与C57BL/6小鼠(图5A;正常非糖尿病小鼠)的正常胰岛相比时,在糖尿病db/db小鼠的胰岛中观测到胰岛素检测的强减少(图5B)。用化合物I以两种浓度进行治疗可逆转胰岛素检测损失,表明化合物I可保护和/或再生胰岛(图5C和图5D)。

[0264] 实施例4:化合物I对血液甘油三酯水平的体内效应

[0265] 已知血液甘油三酯往往与糖尿病相关。高血液甘油三酯水平倾向于与低HDL(“良好”)胆固醇水平共存,从而造成被称为糖尿病性血脂异常的病状。还已知高甘油三酯、低HDL和中心性肥胖的组合为代谢综合征的标志,其存在于大多数2型糖尿病人士中。图6说明化合物I可降低单侧肾切除db/db小鼠的血清中的血液甘油三酯水平。这些结果表明根据本发明的化合物对于降低体内血液甘油三酯水平的积极作用,且表明在预防和/或治疗诸如糖尿病性血脂异常和代谢综合征的甘油三酯相关疾病或病状方面的积极作用。

[0266] ***

[0267] 本文中包括标题以供参考和辅助定位某些部分。这些标题不欲限制其中所描述的原理的范围,且这些原理可在整个说明书中的其它部分中具有适用性。因而,本发明不欲受限于本文中所示的实施方案,而是应符合与本文中所公开的原理和新颖特征一致的最宽范围。

[0268] 除非上下文另外明确规定,否则单数形式“一个/种(a/an)”和“所述”包括相应复数参考物。

[0269] 除非另外指示,否则本说明书和权利要求书中用于表述成分用量、反应条件、浓度、性质等等的所有数字均应理解为在所有情况下由术语“约”加以修饰。至少,各数值参数至少应按照所报导的有效数字的数值且通过应用一般舍入技术来理解。因此,除非有相反指示,否则本说明书和所附权利要求书中所阐述的数值参数为可视设法获得的性质而变化的近似值。尽管阐述所述实施方案的广泛范围的数值范围和参数为近似值,但尽可能精确地报导特定实施例中所阐述的数值。然而,任何数值均固有地含有由实验、测试测量、统计分析等方面的变化而产生的某些误差。

[0270] 应理解,本文中所描述的实施例和实施方案仅出于说明目的且根据其进行的各种修改或变化将建议给本领域技术人员并且包括在本发明和所附权利要求书的范围内。

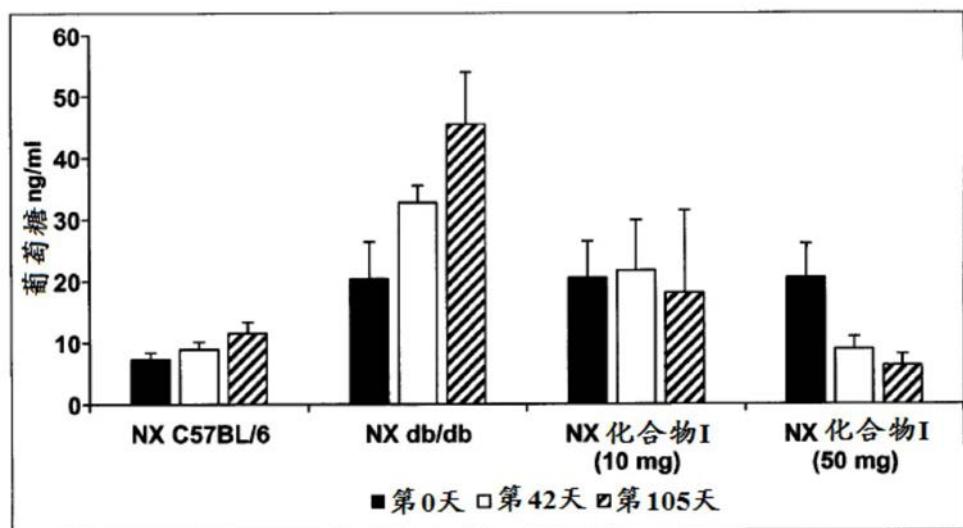


图1

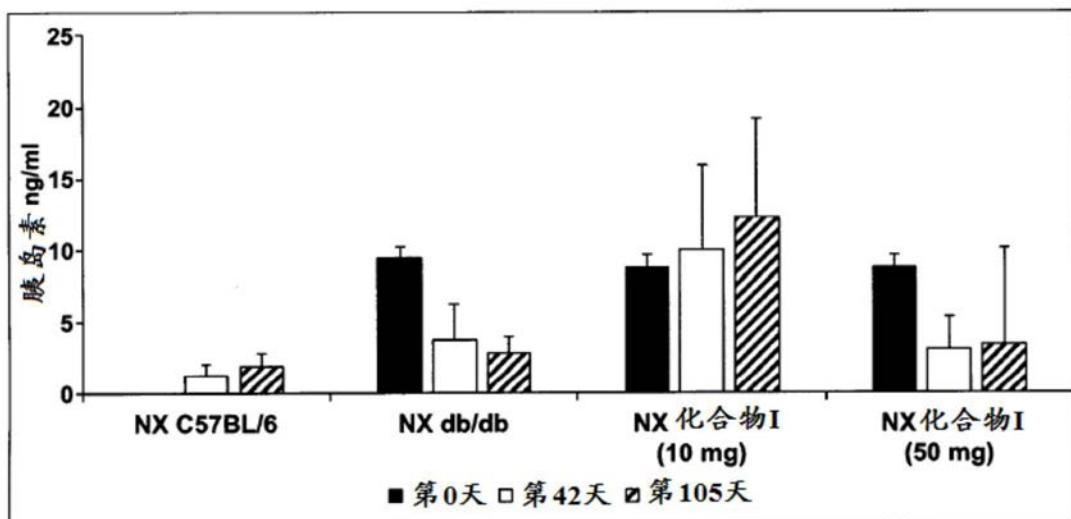


图2

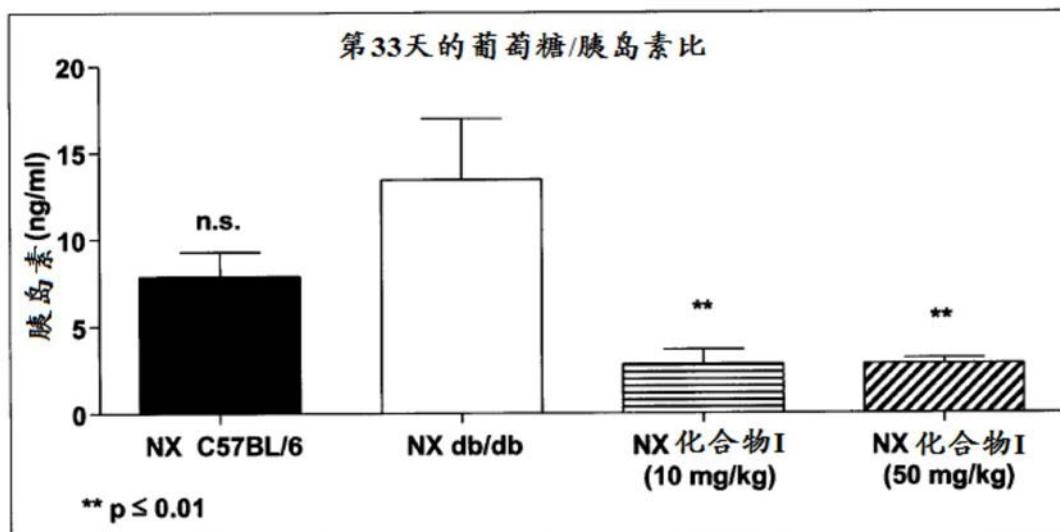


图3

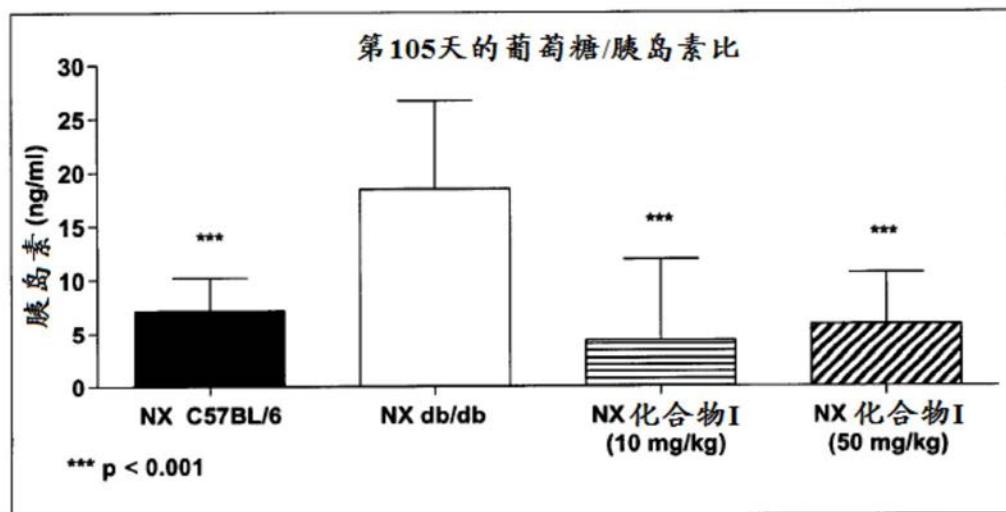


图4

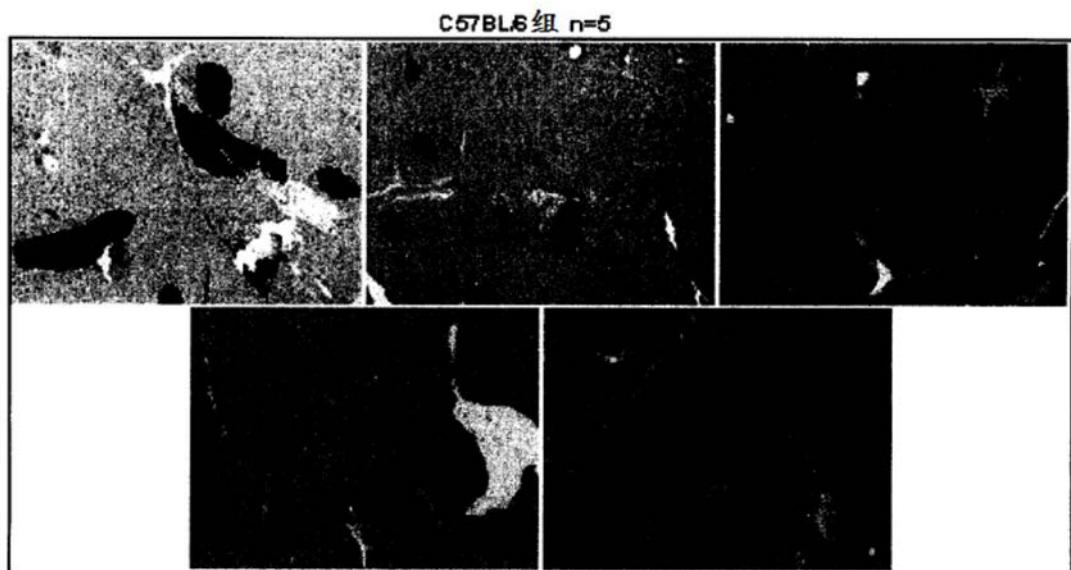


图5A

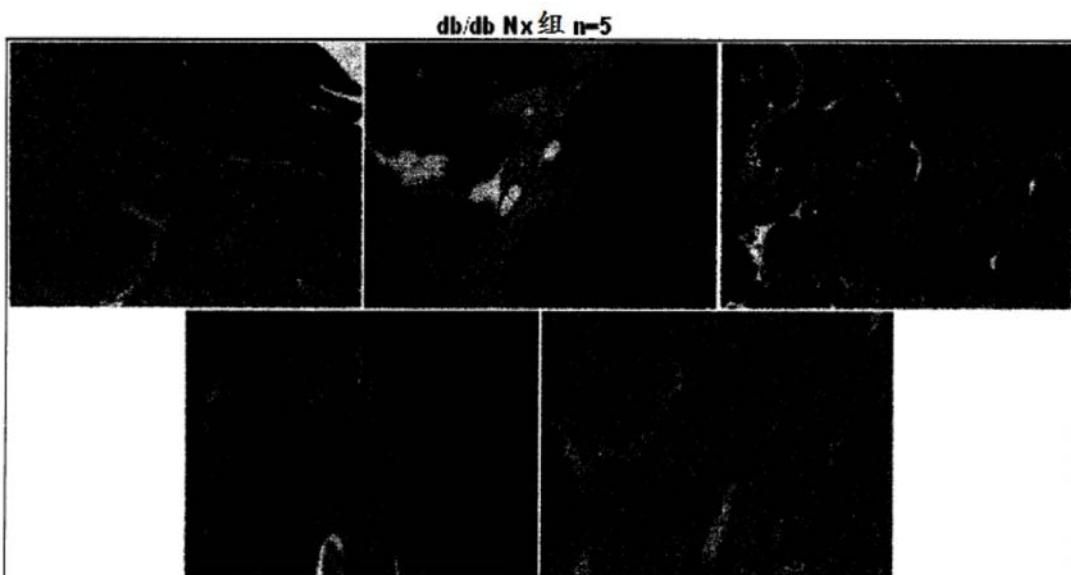


图5B

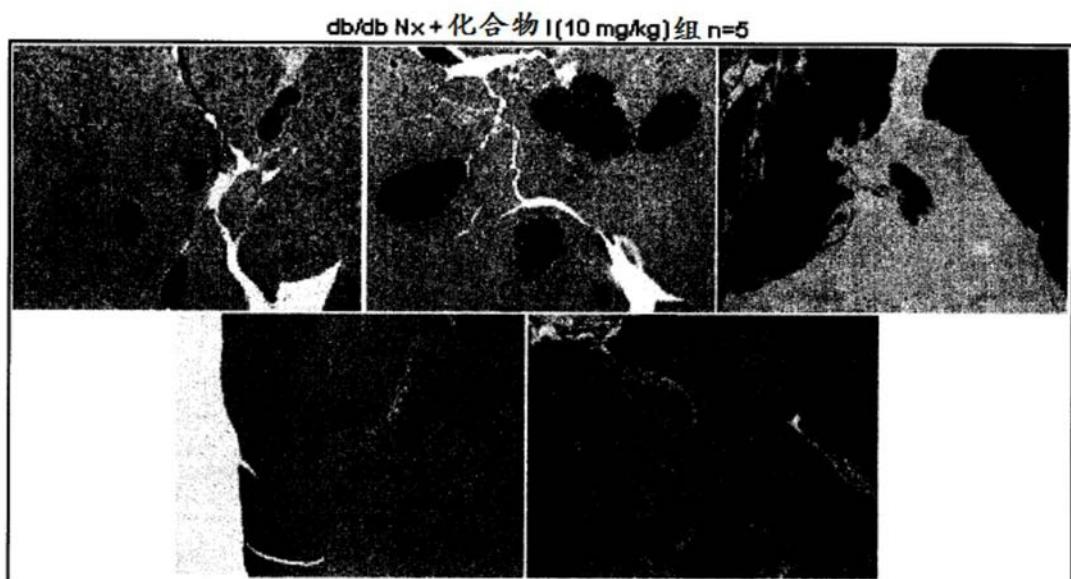


图5C

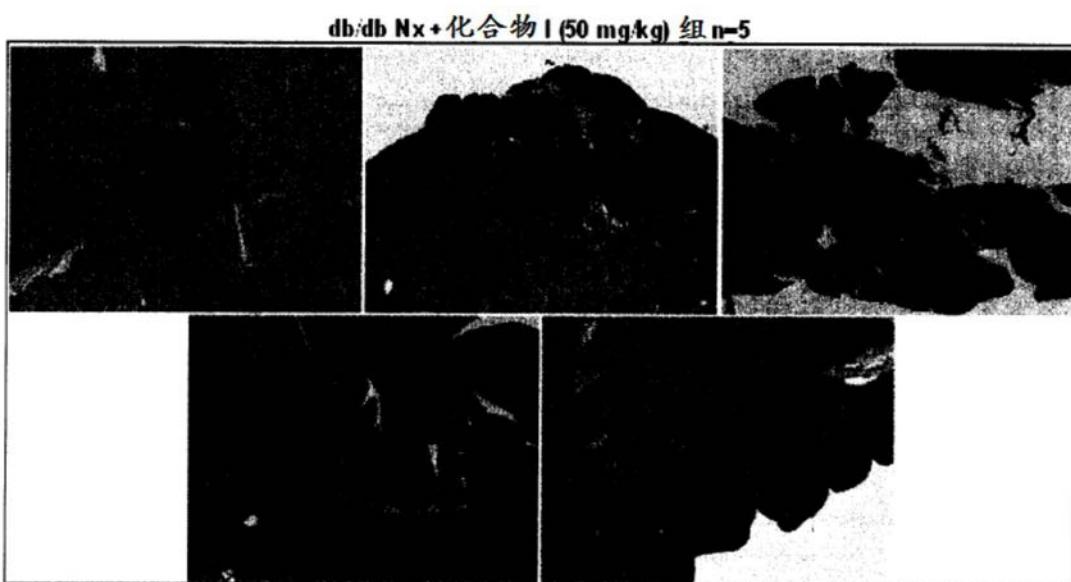


图5D

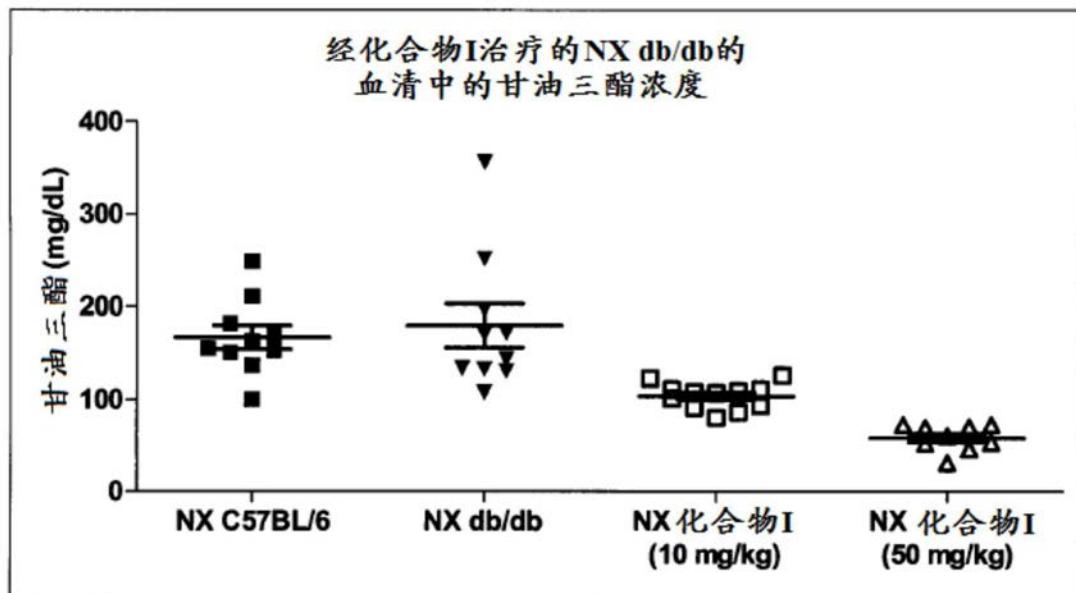


图6