



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105001171 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 28

(21) 申请号 201510409665. 2

(22) 申请日 2015. 07. 13

(71) 申请人 佛山市赛维斯医药科技有限公司  
地址 528000 广东省佛山市禅城区惺台公  
32 号首层 1636、1637 号铺

(72) 发明人 蔡子洋

(51) Int. Cl.

*C07D 249/14*(2006. 01)

*A61K 31/4196*(2006. 01)

*A61P 3/10*(2006. 01)

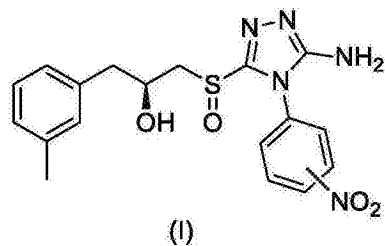
权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

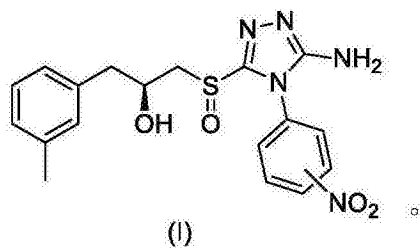
一类硝基苯三氮唑亚砜类 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂  
及其用途

(57) 摘要

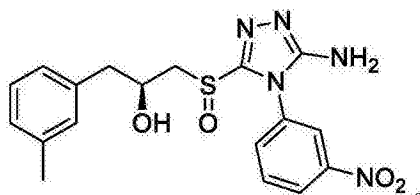
本发明涉及与 2 型糖尿病相关的药物领域。具体而言,本发明涉及一类含硝基苯基三氮唑亚砜结构的 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂、其制备方法以及在制备 2 型糖尿病药物中的应用。



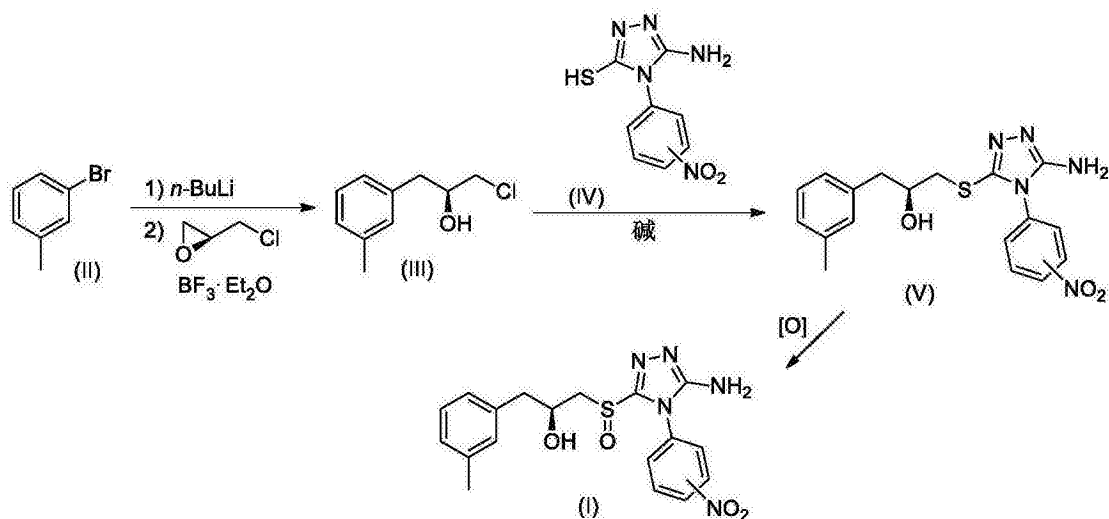
1. 具有通式 I 结构的化合物,



2. 权利要求 1 所定义通式 I 化合物, 选自:



3. 合成权利要求 1-2 任一所定义的属于通式 I 的化合物的方法:



化合物 II 在低温下先经  $n\text{-BuLi}$  处理, 得到的苯基锂再在  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  催化下与 (S)-氯代环氧丙烷发生取代反应, 得到化合物 III; 化合物 III 与化合物 IV 反应, 得到化合物 V; 化合物 V 经氧化剂氧化得到化合物 I。

4. 权利要求 1-2 之一所定义通式 I 化合物在制备治疗 2 型糖尿病药物方面的应用。

## 一类硝基苯三氮唑亚砷类 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及 2 型糖尿病治疗的药物领域。具体地讲,本发明涉及对 2 型糖尿病具有治疗作用的一类硝基苯三氮唑亚砷类 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂、其制备方法,以及在制药上的用途。

### 背景技术

[0002] 糖尿病是由多病因引起的疾病过程,影响到全球 6% -7% 的人口。预计到 2025 年,患病人数会再增加一倍达到 3 亿。糖尿病的最重要的临床病理特征是血浆葡萄糖(血糖)浓度增高。血糖浓度增高是导致糖尿病的各种临床症状的主要原因。未控制的高血糖导致诸多糖尿病并发症,包括肾病,神经病,视网膜病,高血压,脑缺血和冠心病等。因此,降低血糖是治疗和预防糖尿病及其并发症的关键。

[0003] 11- $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 1 型(11 $\beta$ -HSD1)是几年来确认的对血糖控制和改善其他糖尿病相关的症状的有效靶点。研究已经确定,糖皮质激素活性不仅通过分泌皮质醇控制而且于组织水平通过活性皮质醇和非活性可的松的细胞内互交控制,这种互交通过经 11- $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶,即 11 $\beta$ -HSD1(它激活可的松)和 11 $\beta$ -HSD-2(它灭活皮质醇)完成(Sandeep TC&Walker BR, Trends Endocrinol&Metab., 2001, 12, 446-453)。这种机理对于人可能是重要的,最初几于用甘珀酸(一种抑制 11 $\beta$ -HSD1 和 -2 的抗溃疡药)治疗,这种治疗导致胰岛素敏感度提高,说明 11 $\beta$ -HSD1 可通过降低活性糖皮质激素的组织水平有效调控胰岛素作用(Walker BR et al. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, 80, 3155-3159)。

[0004] 许多具有胰岛素抗性但没有发展为 2 型糖尿病的患者还有发展称为“综合症 X”或“代谢综合症”的症状的风险。综合症 X 或代谢综合症以胰岛素抗性为特征,并且伴有腹部肥胖、高胰岛素血症、高血压、低的高密度脂蛋白(HDL)和高的极低密度脂蛋白(VLDL)。这些患者,无论是否发展为明显的糖尿病,均有增加的发展上述心血管并发症的风险。11 $\beta$ -HSD1 抑制剂除了对 2 型糖尿病具有治疗作用外,对脂质病症、肥胖症、动脉粥样硬化、阿尔茨海默氏病和相关病症所需的认知增强、高血压、眼内压增加、促进伤口愈合和代谢性综合症等均有一定的治疗和预防作用。

[0005] 本发明公开了一类含硝基苯三氮唑亚砷结构的 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂,这些化合物可用于制备治疗 2 型糖尿病及其相关疾病的药物。

### 发明内容

[0006] 本发明的一个目的是提供一种具有通式 I 的良好活性的 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂。

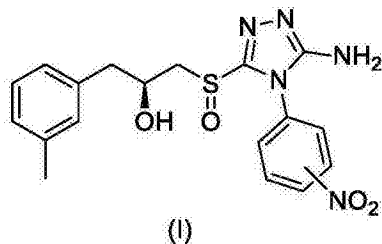
[0007] 本发明的另一个目的是提供制备具有通式 I 的化合物的方法。

[0008] 本发明的再一个目的是提供含有通式 I 的化合物作为有效成分,及其在治疗 2 型糖尿病方面的应用。

[0009] 现结合本发明的目的对本发明内容进行具体描述。

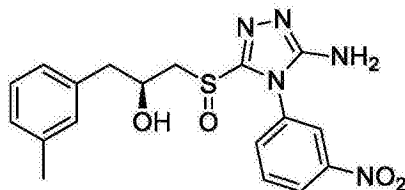
[0010] 本发明具有通式 I 的化合物具有下述结构式:

[0011]



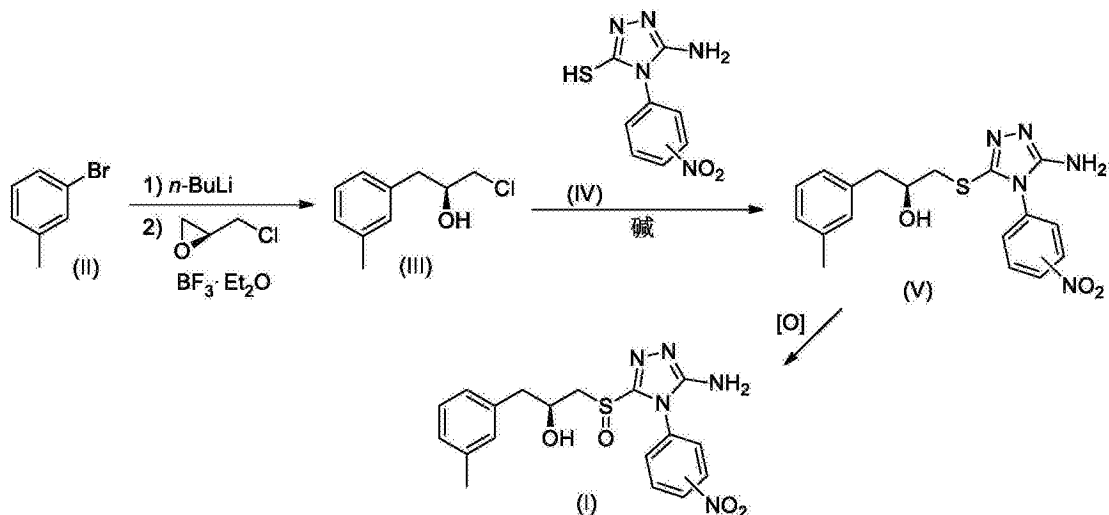
[0012] 优选通式 I 的化合物具有以下结构，

[0013]



[0014] 本发明所述通式 I 化合物通过以下路线合成：

[0015]



[0016] 化合物 IV 依据文献路线合成 (US20130345271)。

[0017] 化合物 II 在低温下先经  $n\text{-BuLi}$  处理, 得到的苯基锂再在  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  催化下与 (S)-氯代环氧丙烷发生取代反应, 得到化合物 III; 化合物 III 与化合物 IV 反应, 得到化合物 V; 化合物 V 经氧化剂氧化得到化合物 I。

[0018] 本发明所述通式 I 化合物具有  $11\beta\text{-HSD1}$  抑制作用, 可作为有效成分用于制备 2 型糖尿病治疗药物。本发明所述通式 I 化合物的活性是通过受体结合试验来验证的。

[0019] 本发明的通式 I 化合物在相当宽的剂量范围内是有效的。例如每天服用的剂量约在  $1\text{mg}\text{-}500\text{mg/人}$  范围内, 分为一次或数次给药。实际服用本发明通式 I 化合物的剂量可由医生根据有关的情况来决定。

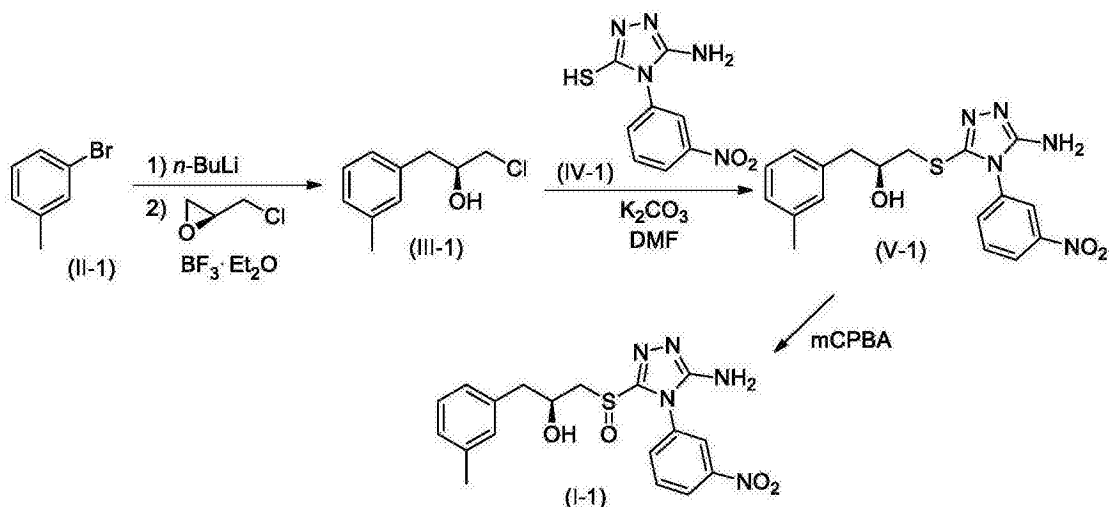
### 具体实施方式

[0020] 下面结合实施例对本发明作进一步的说明。需要说明的是, 下述实施例仅是用于说明, 而并非用于限制本发明。本领域技术人员根据本发明的教导所做出的各种变化均应

在本申请权利要求所要求的保护范围之内。

[0021] 实施例 1 化合物 I-1 的合成

[0022]



[0023] A. 化合物 III-1 的合成

[0024] 化合物 II-1 (1.71g, 10mmol) 溶于 20mL 干燥的 THF 中, 在氮气保护下冷却到  $-78^\circ\text{C}$ , 电磁搅拌, 用注射器慢慢滴加 1.6M 的 *n*-BuLi 的正己烷溶液 (6.25mL, 10mmol), 滴加完毕后反应混合物在该温度下继续搅拌 1 小时。用注射器慢慢滴加三氟化硼乙醚 (1.42g, 10mmol) 和 1mL THF 配制的溶液, 滴加完毕后, 再用注射器慢慢滴加 (1.11g, 12mmol) (S)-氯代环氧丙烷和 1mL 干燥的 THF 配制的溶液, 滴加完毕后, 反应化合物慢慢升温到室温, 并在室温下搅拌过夜, TLC 检测反应完成。反应混合物倾倒入 200mL 冰水中, 搅拌, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60mL  $\times$  3) 萃取, 合并萃取相, 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 残余物使用硅胶柱层析纯化, 得到化合物 III-1, 白色固体, ESI-MS,  $m/z = 185$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

[0025] B. 化合物 V-1 的合成

[0026] 化合物 III-1 (1.29g, 7mmol)、化合物 IV-1 (1.66g, 7mmol) 和固体  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.90g, 21mmol) 加入 20mL DMF 中, 室温下搅拌过夜, TLC 显示反应完成。反应混合物倾倒入 200mL 冰水中, 搅拌, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60mL  $\times$  3) 萃取, 合并萃取相, 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 残余物使用硅胶柱层析纯化, 得到化合物 V-1, 白色固体, ESI-MS,  $m/z = 386$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

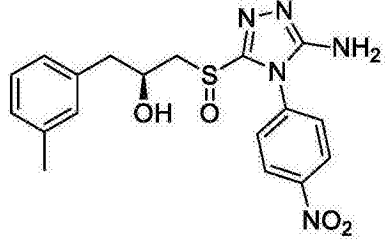
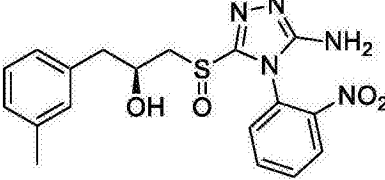
[0027] C. 化合物 I-1 的合成

[0028] 化合物 V-1 (1.93g, 5mmol) 溶于 20mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 冰水浴冷却下搅拌, 慢慢加入间氯过氧苯甲酸 (mCPBA, 1.04g, 6mmol), 加完后, 室温下搅拌 1 小时, TLC 显示反应完成。反应混合物倾倒入 200mL 冰水中, 搅拌, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60mL  $\times$  3) 萃取, 合并萃取相, 依次用饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 残余物使用硅胶柱层析纯化, 得到化合物 I-1, 白色固体, ESI-MS,  $m/z = 402$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

[0029] 实施例 2-3

[0030] 参照实施例 1 的方法, 合成了下列化合物。

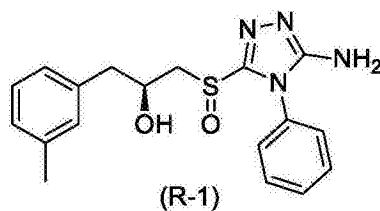
[0031]

实施例	化合物编号	结构	ESI-MS
2	I-2		402 ([M+H] <sup>+</sup> )
3	I-3		402 ([M+H] <sup>+</sup> )

[0032] 实施例 4 参考化合物 R-1 的合成

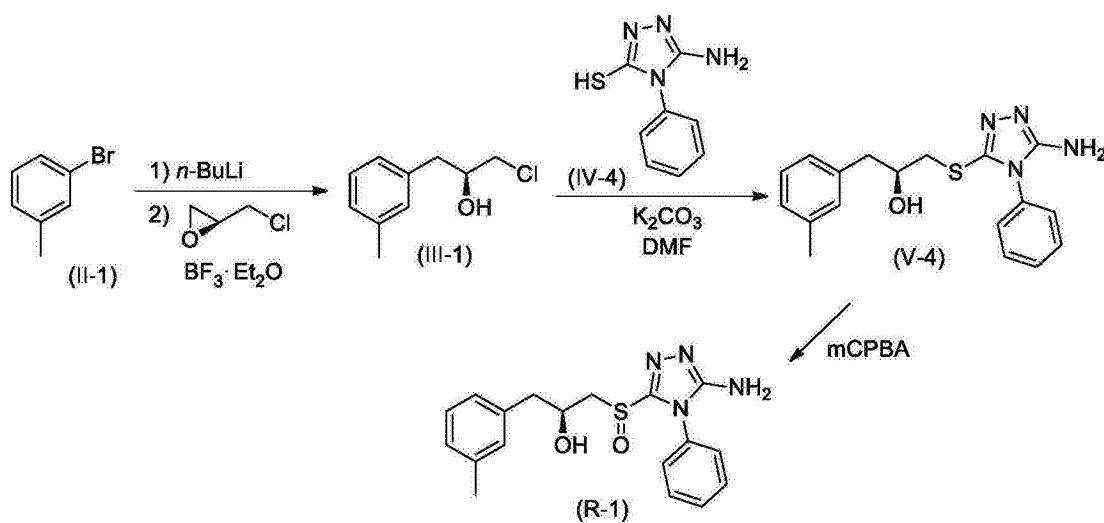
[0033] 为了进一步说明本发明化合物的药理效果,本发明记载了同为申请人发明且尚未公开的全新化合物 R-1,其结构如下:

[0034]



[0035] 其合成方法如下:

[0036]



[0037] A. 化合物 III-1 的合成

[0038] 化合物 II-1(1.71g, 10mmol) 溶于 20mL 干燥的 THF 中,在氮气保护下冷却到 -78℃,电磁搅拌,用注射器慢慢滴加 1.6M 的 n-BuLi 的正己烷溶液 (6.25mL, 10mmol),

滴加完毕后反应混合物在该温度下继续搅拌 1 小时。用注射器慢慢滴加三氟化硼乙醚 (1.42g, 10mmol) 和 1mL THF 配制的溶液, 滴加完毕后, 再用注射器慢慢滴加 (1.11g, 12mmol) (S)-氯代环氧丙烷和 1mL 干燥的 THF 配制的溶液, 滴加完毕后, 反应化合物慢慢升温到室温, 并在室温下搅拌过夜, TLC 检测反应完成。反应混合物倾倒入 200mL 冰水中, 搅拌, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60mL $\times$ 3) 萃取, 合并萃取相, 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 残余物使用硅胶柱层析纯化, 得到化合物 III-1, 白色固体, ESI-MS,  $m/z = 185$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

#### [0039] B. 化合物 V-4 的合成

[0040] 化合物 III-1 (1.29g, 7mmol)、化合物 IV-4 (1.35g, 7mmol) 和固体  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.90g, 21mmol) 加入 20mL DMF 中, 室温下搅拌过夜, TLC 显示反应完成。反应混合物倾倒入 200mL 冰水中, 搅拌, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60mL $\times$ 3) 萃取, 合并萃取相, 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 残余物使用硅胶柱层析纯化, 得到化合物 V-4, 白色固体, ESI-MS,  $m/z = 341$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

#### [0041] C. 化合物 R-1 的合成

[0042] 化合物 V-4 (1.70g, 5mmol) 溶于 20mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 冰水浴冷却下搅拌, 慢慢加入间氯过氧苯甲酸 (mCPBA, 1.04g, 6mmol), 加完后, 室温下搅拌 1 小时, TLC 显示反应完成。反应混合物倾倒入 200mL 冰水中, 搅拌, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60mL $\times$ 3) 萃取, 合并萃取相, 依次用饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 残余物使用硅胶柱层析纯化, 得到化合物 R-1, 白色固体, ESI-MS,  $m/z = 357$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

#### [0043] 实施例 5 化合物体外对 $11\beta$ -HSD1 的抑制作用

[0044] 试验化合物的体外酶活性经闪烁亲近测定法 (SPA) 评价。将优化可的松底物、NADPH 辅助因子和结构式 (I) 的被测定的化合物用  $11\beta$ -HSD1 酶在  $37^\circ\text{C}$  培养使向氢化可的松的转化进行。在培养后, 将与抗氢化可的松单克隆抗体预混合的蛋白质 A 涂覆的 SPA 珠和非特异性的  $11\beta$ -HSD 抑制剂例如  $18\beta$ -甘草次酸的制剂加入每个孔中。混合物在  $15^\circ\text{C}$  振荡, 随后用适合于 96 孔板的液体闪烁计数器读取。相对于非抑制对照孔计算抑制百分数, 得到  $\text{IC}_{50}$  曲线。具体来讲, 向 96 孔板上指定的孔中加入  $40\ \mu\text{L}$  底物 (在 50mM HEPES 缓冲液中的  $25\text{nM}$  [ $^3\text{H}$ ]-可的松 +  $1.25\text{mM}$  NADPH, pH 7.4)。将化合物以 10mM 溶解在 DMSO 中, 在 DMSO 中依次 50 倍稀释。稀释的物质随后 4 倍滴定 7 次。随后一式两份地向底物中分别加入  $1\ \mu\text{L}$  被滴定化合物。为开始反应, 在每个孔中以合适的浓度加入  $10\ \mu\text{L}$  由 CHO 细胞转染物得到的  $11\beta$ -HSD1 微粒体以产生约 10% 的原料转化。为最终计算抑制百分数, 向表示最小和最大试验的一系列孔中加入: 含有底物而没有化合物或酶 (背景) 的一组物质, 含有底物和酶而没有任何化合物的另一组物质 (最大信号)。板在离心机中在低速下简单地离心以汇集反应物, 用粘性胶带密封, 缓慢混合, 在  $37^\circ\text{C}$  培养 2 小时。在培养后, 在每个孔中加入  $45\ \mu\text{L}$  用抗氢化可的松单克隆抗体预悬浮的 SPA 珠和式 (I) 化合物。将板重新密封, 在  $15^\circ\text{C}$  温和振荡 1.5 小时以上。在板基液体闪烁计数器中收集数据。为控制抗氢化可的松抗体 / 氢化可的松结合的抑制, 将用  $1.25\text{nM}$  [ $^3\text{H}$ ]-氢化可的松作内标的底物加入指定的单一孔中。在每个这样的孔中加入  $1\ \mu\text{L}$  的  $200\ \mu\text{M}$  化合物, 同时用  $10\ \mu\text{L}$  缓冲液代替酶。任何计算的抑制归因于化合物对氢化可的松结合于 SPA 珠上的抗体的干涉。

[0045] 测试结果见下表。

[0046]

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
化合物 R-1( 实施例 4)	16.3
化合物 I-1	7.2
化合物 I-2	8.7
化合物 I-3	10.6

[0047] 从上表结果可以看出,本发明的化合物对 11 $\beta$ -HSD1 具有很强的抑制作用,可以作为制备治疗 2 型糖尿病的的药物。