(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105530929 B
(45)授权公告日 2018.03.02

(21)申请号 201480050485.3
(22)申请日 2014.09.15
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105530929 A
(43)申请公布日 2016.04.27
(30)优先权数据
13186201.3 2013.09.26 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.03.14
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2014/064514 2014.09.15
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/044828 EN 2015.04.02
(73)专利权人 格林代克斯联合股份公司
地址 拉脱维亚里加
(72)发明人 马尧伊·达姆布罗瓦
海伦娜·奇鲁尔
伊瓦尔斯·卡尔温斯
埃德加斯·利平斯
叶琳娜·马卡罗娃
伊尔马斯·斯托南斯
伊尔加·米萨内
(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司 72003
代理人 吴小瑛
(51)Int.Cl.
A61K 31/205(2006.01)
C07C 227/08(2006.01)
C07C 229/12(2006.01)
审查员 曹寅秋

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵或其药学上可接受的盐在预防和治疗糖尿病中的用途

(57)摘要

本发明涉及3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵及其药学上可接受的盐降低血浆胰岛素和葡萄糖水平的用途。

CN 105530929 B

1.3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵或其药学上可接受的盐用于制备预防和治疗糖尿病的药剂的用途。

2.根据权利要求1所述的用途,其中所述药学上可接受的盐是3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵富马酸氢盐。

3.根据权利要求1所述的用途,其中所述药学上可接受的盐是3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵磷酸二氢盐。

3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵或其药学上可接受的盐在预防和治疗糖尿病中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及用于预防和治疗糖尿病的3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵或其药学上可接受的盐。3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵的药学上可接受的盐的实例为:3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵富马酸氢盐和3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵磷酸二氢盐。

背景技术

[0002] 已知3-羧基-N,N,N-三甲基丙-1-铵(GBB)主要为肉毒碱的一种生物前体,一种调节心肌能量代谢的关键分子。其起初作为一种有毒物质被表征,其使呼吸加速,造成流涎和流泪、瞳孔放大、血管收缩和心脏舒张期心脏停搏(LINNEWEH W.Gamma-Butyrobetain, Crotonbetain und Carnitin im tierischen Stoffwechsel.Hoppe-Seylers Zeitschrift fur physiologische Chemie.1929,vol.181,p.42-53)。在后来的发表文章中,已表明3-羧基-N,N,N-三甲基丙-1-铵具有极低的毒性(LD_{50} 7000mg/kg,s.c.)(ROTZSCH.W.Uber die Toxizitat des Carnitins und einiger verwandter Stoffe.Acta biol.med.germ.1959,vol.3,p.28-36)。

[0003] 制备具有心脏保护活性的新化合物3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵的方法已在WO 2011/048201 A(GRINDEKS,JSC)28/04/2011中被公开。3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵的盐以及它们在治疗心血管疾病中的用途已在专利公开物WO 2012/146736 A(GRINDEKS,JSC)27/12/2012中被公开。

[0004] 糖尿病是全球发病率和死亡率的主要原因之一,尽管已取得了医学突破和治疗创新,但是患有这一病况的成年患者的数量仍在以比过去所预期的更快的速度增加(DANAEI G.,et al.National,regional,and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980:systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370country-years and 2.7million participants.Lancet.2011,vol.378,p.31-40)。2型糖尿病(T2DM)约占全世界所有糖尿病病例的90%。T2DM是特征在于在胰岛素抗性和相对胰岛素缺乏的情况下血液葡萄糖水平升高的代谢病症。胰岛素抗性促成高胰岛素血症,其常见于T2DM的早期阶段。而且,高胰岛素血症是出现T2DM的前兆,正如数十年来已知其在T2DM之前出现。T2DM引起多种器官和组织的功能障碍,导致T2DM患者失能和早逝。据预测在接下来的25年期间,医疗保障体系和患者所承受的糖尿病有关费用会增加两倍(HUANG E.S.,et al.Projecting the future diabetes population size and related costs for the U.S..Diabetes Care.2009, vol.32,p.2225-2229),因此,抗糖尿病药物具有很高的必要性和经济价值。

[0005] 虽然目前有几种抗糖尿病药物是可用的,但是对于具有附加的医疗价值和改善的副作用特性的新型疗法仍有显著的需求。而且也是由于不充分的胰岛素控制,在T2DM患者中通过现有的药物实现和保持长期的血糖控制常常具有挑战性(MANNINO G.C.,SESTI

G.Individualized Therapy for Type 2Diabetes:Clinical Implications of Pharmacogenetic Data.Mol Diagn Ther.2012,vol.16,p.285-302;SAFAVI M.,et al.The importance of synthetic drugs for type 2diabetes drug discovery.Expert Opin Drug Discov.Ahead of Print(doi:10.1517/17460441.2013.837883).19.09.2013,p.1-25)。使胰岛素水平正常具有特殊的预防和治疗重要性,因为不受控制的胰岛素抗性和随后的高胰岛素血症是出现T2DM的主要促成因素。因此,靶向高血糖症、胰岛素抗性和高胰岛素血症的新药物疗法对于有效预防和治疗T2DM具有特殊意义。

[0006] 发明简述

[0007] 本发明涉及通过降低血浆胰岛素和葡萄糖的水平来预防和治疗糖尿病。

[0008] 在我们寻找治疗高血糖症的新活性物质的研究过程中,发现3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵盐具有意想不到的降低葡萄糖和胰岛素的作用。

[0009] 血液中葡萄糖和胰岛素浓度的减少是通过使用以下物质进行治疗而实现的:3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵或其药学上可接受的盐,例如但不限于3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵2-(乙酰氧基)苯甲酸盐、3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵富马酸氢盐、3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵磷酸二氢盐、3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-羧酸盐、3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵3-羧基丙酸盐,优选3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵富马酸氢盐或3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵磷酸二氢盐。

[0010] 3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵可用于药物制剂中,所述药物制剂含有该化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或稀释剂。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌的含水或有机溶液。因此,对于口服给药,所述化合物可以与合适的固体或液体载体结合以形成胶囊剂、片剂、粉剂、糖浆剂、溶液剂、悬浮液等。需要时,药物组合物可以含有其它组分如调味剂、甜味剂、赋形剂等。对于肠胃外给药,所述化合物可以与无菌的含水或有机介质结合以形成可注射溶液剂或悬浮液。可注射溶液剂则可通过静脉内、腹腔内、皮下或肌内方式来给药。3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵或其药学上可接受的盐也可被制备用于经皮施用,例如以橡皮膏的形式。

[0011] 3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约0.01至500mg/kg/天,优选为0.1至100mg/kg/天。

实施例

[0012] 将重18-20g的雌性ApoE$^{-/-}$小鼠保持在空气调节房(22.5±0.5℃,50±5%湿度)中,亮暗周期为12h暗/12h亮,食物和水的获取不受限制。

[0013] 在开始研究之前,使小鼠适应区域环境1周。在8周龄时,将小鼠随机分配到5个同样大小的组(n=10)中。所有组中的实验动物用来自Special Diets Services(英国)的WESTERN RD(P)饲料(Cat 82316)喂养4个月。在这4个月期间,不同实验组的小鼠接受以下治疗:

[0014] 对照组-饮用水;

[0015] GBB组-GBB 10mg/kg;

[0016] 3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵富马酸氢盐组-3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基

丙-1-铵富马酸氢盐17.5mg/kg；

[0017] 3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵磷酸二氢盐组-3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵磷酸二氢盐16.8mg/kg。

[0018] 将GBB、3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵富马酸氢盐或3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵磷酸二氢盐添加到饮用水中。GBB、3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵富马酸氢盐和3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵磷酸二氢盐的剂量与10mg/kg剂量的4-(乙基(二甲基)铵)丁酸盐是等摩尔的。测试化合物的给药通过每2天测量消耗的饮用水以及调节补充物质的浓度来确认。

[0019] 在8周龄和16周龄时，将血液收集到含EDTA/二酰胺和含蛋白酶抑制剂(PMSF、胃酶抑素、亮抑蛋白酶肽、抑肽酶)的试管中。使用MediSense Optium Xceed血糖仪和试纸测量血液葡萄糖浓度。在3000x g下离心获得血浆并冷冻储存(-80℃)，直到进行分析。用RIA试剂盒(Biotrend，德国)测定血浆胰岛素浓度。

[0020] 对血浆葡萄糖水平的治疗作用在表1中示出。3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵富马酸氢盐和3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵磷酸二氢盐二者均以统计学显著方式降低血浆葡萄糖水平，而GBB没有这种作用。

[0021] 表1

[0022] 测试化合物在10mg/kg的剂量下对喂食和禁食ApoE$^{-/-}$小鼠的血浆葡萄糖浓度的作用

[0023]

	第8周		第16周	
	喂食	禁食	喂食	禁食
对照组	8,0±0,42	5,1±0,28	10,0±0,55	5,4±0,33
3-羧基-*N*-乙基-*N*,*N*-二甲基丙-1-铵磷酸二氢盐组	8,2±0,61	3,7±0,18*	8,2±0,39*	4,3±0,16*
3-羧基-*N*-乙基-*N*,*N*-二甲基丙-1-铵富马酸氢盐组	7,6±0,27	3,9±0,08*	9,2 ±0,34	4,0±0,22*
GBB组	8,1±0,25	4,4±0,39	8,4 ±0,29	4,5±0,31

[0024] 每个值表示8-10只动物的平均值±S.E.M.。*相对于对照组具有显著差异(图基检验(Tukey's test)$P<0.05$)。

[0025] 3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵富马酸氢盐和3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵磷酸二氢盐降低胰岛素水平(表2)。

[0026] 表2

[0027] 测试化合物在10mg/kg的剂量下对禁食ApoE$^{-/-}$小鼠的血浆胰岛素浓度的作用

[0028]

	第 8 周	第 16 周
对照组	1,39±0,13	1,26±0,05
3-羧基-*N*-乙基-*N*,*N*-二甲基丙-1-铵磷酸二氢盐组	0,60±0,06*	0,97±0,11*
3-羧基-*N*-乙基-*N*,*N*-二甲基丙-1-铵富马酸氢盐组	0,62±0,06*	0,85±0,06*
GBB 组	1,30±0,11	1,20±0,10

[0029] 每个值表示8-10只动物的平均值±S.E.M.。*相对于对照组具有显著差异(图基检验P<0.05)。

[0030] 表1和表2中示出的结果表明3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵富马酸氢盐和3-羧基-N-乙基-N,N-二甲基丙-1-铵磷酸二氢盐具有降低葡萄糖和胰岛素水平的性质,因此展示出预防和治疗糖尿病的功效。