

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D277/34

C07D417/12

A61K 31/425 A61K 31/44

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96199100.3

[45] 授权公告日 2001 年 5 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1065863C

[22] 申请日 1996.12.16 [24] 颁证日 2001.3.1

[21] 申请号 96199100.3

[30] 优先权

[32] 1995.12.18 [33] JP [31] 348341/1995

[86] 国际申请 PCT/JP96/03664 1996.12.16

[87] 国际公布 WO97/22600 日 1997.6.26

[85] 进入国家阶段日期 1998.6.18

[73] 专利权人 杏林制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 前田敏夫 野村昌弘 栗野胜也

木下进 佐藤浩也 村上浩二

角田雅树

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 章鸣玉

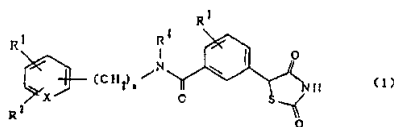
权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 N-取代二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其制备方法

[57] 摘要

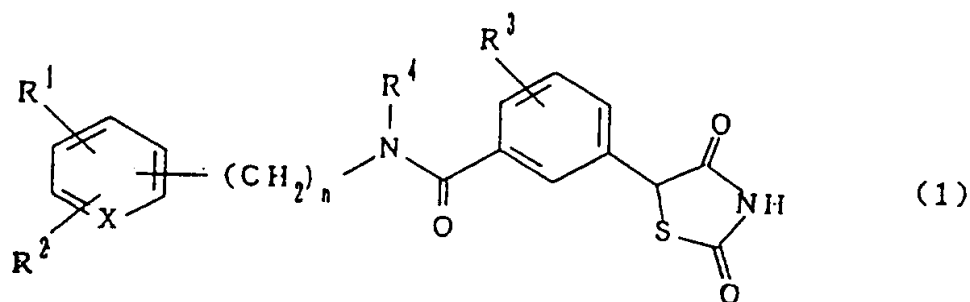
本发明提供了可改善胰岛素抗性、具有很强的降血糖作用和降血脂作用的新颖的 N-取代二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物,其特征是由通式(1)表示,

式中, R^1 、 R^2 可以相同,也可以不相同,表示氢原子、碳原子数为 1~4 的低级烷基、碳原子数为 1~3 的低级烷氧基、碳原子数为 1~3 的低级卤代烷基、碳原子数为 1~3 的低级卤代烷氧基、卤原子和羟基,或 R^1 和 R^2 结合为亚甲二氧基; R^3 表示氢原子、碳原子数为 1~3 的低级烷氧基、羟基、卤原子; R^4 表示氢原子、碳原子数为 1~3 的低级烷基; n 表示 0~2 的整数; X 表示 N、CH。还提供了该类化合物的制备方法。



ISSN 1008-4274

1. N-取代二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其药理学上允许的盐，其特征在于，由通式(1)表示，

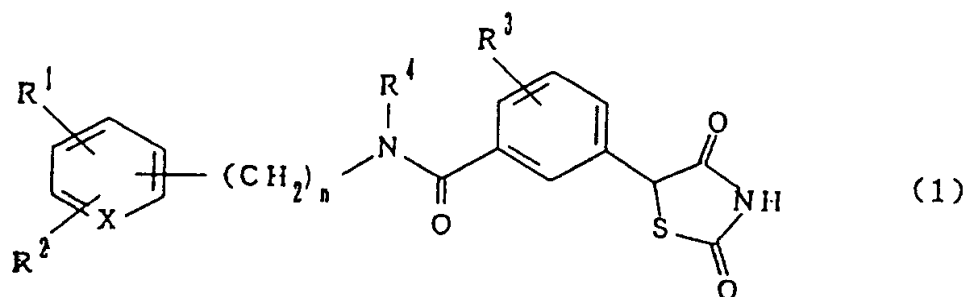


5 式中， R^1 、 R^2 可以相同，也可以不相同，表示氢原子、碳原子数为1~4的低级烷基、碳原子数为1~3的低级烷氧基、碳原子数为1~3的低级卤代烷基、碳原子数为1~3的低级卤代烷氧基、卤原子和羟基，或 R^1 和 R^2 结合为亚甲二氧基； R^3 表示氢原子、碳原子数为1~3的低级烷氧基、羟基、卤原子； R^4 表示氢原子、碳原子数为1~3的低级烷基； n 表示0~2的整数； X 表示N、CH。

10 2. 如权利要求1所述的N-取代二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其药理学上允许的盐，其特征还在于，化合物为N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)-2-甲氧基苯甲酰胺。

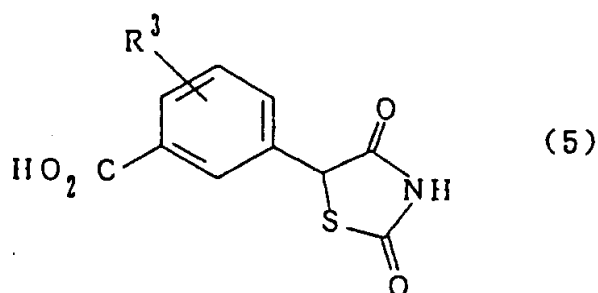
3. 如权利要求1所述的N-取代二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其药理学上允许的盐，其特征还在于，化合物为N-(3-三氟甲基苄基)-5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)-2-甲氧基苯甲酰胺。

15 4. 通式(1)表示的N-取代二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物的制备方法，

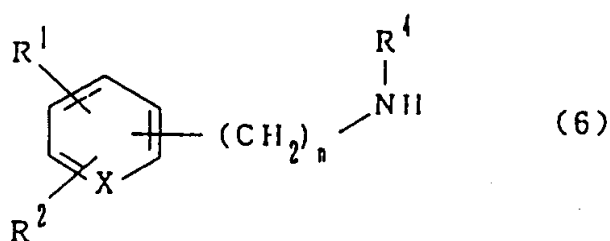


式中， R^1 、 R^2 可以相同，也可以不相同，表示氢原子、碳原子数为1~4的低级烷基、碳原子数为1~3的低级烷氧基、碳原子数为1~3的低级卤代烷基、碳原子数为1~3的低级卤代烷氧基、卤原子和羟基，或 R^1 和 R^2 结合为亚甲二氧基，

R^3 表示氢原子、碳原子数为 1~3 的低级烷氧基、羟基、卤原子, R^4 表示氢原子、碳原子数为 1~3 的低级烷基, n 表示 0~2 的整数, X 表示 N、CH, 其特征在于, 使通式 (5) 表示的化合物与通式 (6) 表示的化合物反应,

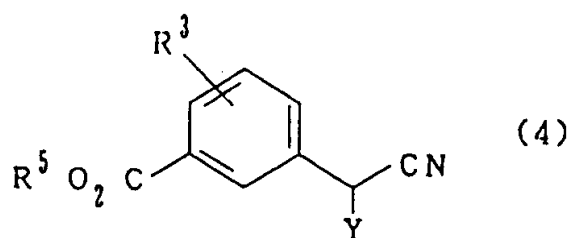


5



式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 、 X 如前所述。

5. 如权利要求 4 所述的制备方法, 其中, 通式 (5) 表示的化合物由通式 (4) 表示的化合物与硫脲反应而制得,



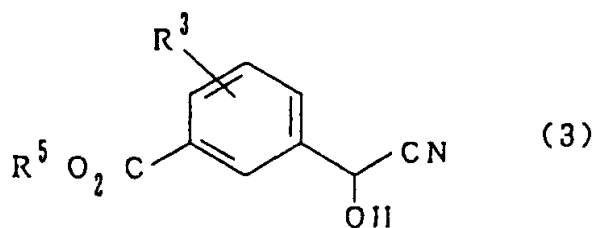
10

式中, R^3 表示氢原子、碳原子数为 1~3 的低级烷氧基、羟基、卤原子, R^5 表示碳原子数为 1~3 的低级烷基, Y 表示卤原子。

6. 如权利要求 5 所述的制备方法, 其中, 通式 (4) 表示的化合物由通式 (3) 表示的化合物卤化而制得,

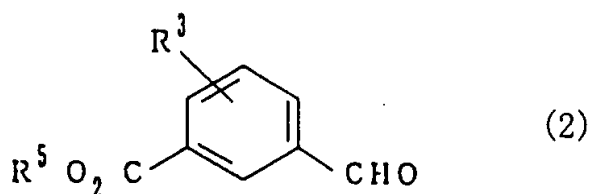
15

00.07.27



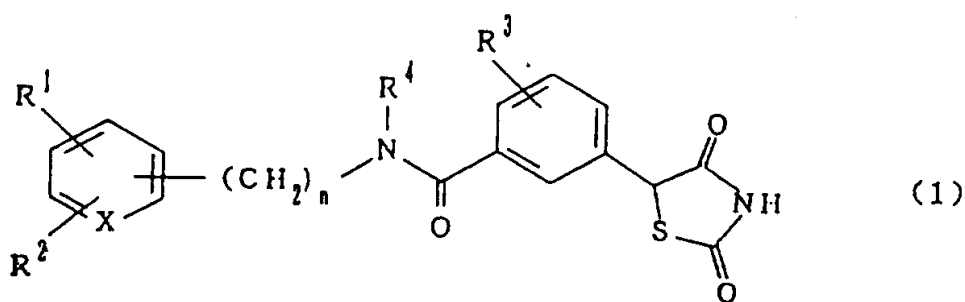
式中, R^3 表示氢原子、碳原子数为 1~3 的低级烷氧基、羟基、卤原子, R^5 表示碳原子数为 1~3 的低级烷基。

7. 如权利要求 6 所述的制备方法, 其中, 通式 (3) 表示的化合物由通式 (2) 表示的化合物与氰化物反应而制得,



式中, R^3 表示氢原子、碳原子数为 1~3 的低级烷氧基、羟基、卤原子, R^5 表示碳原子数为 1~3 的低级烷基。

8. 一种降血糖药, 其特征在于, 以至少 1 种通式 (1) 表示的 N-取代二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其药理学上允许的盐为有效成分,



式中, R^1 、 R^2 可以相同, 也可以不相同, 表示氢原子、碳原子数为 1~4 的低级烷基、碳原子数为 1~3 的低级烷氧基、碳原子数为 1~3 的低级卤代烷基、碳原子数为 1~3 的低级卤代烷氧基、卤原子和羟基, 或 R^1 和 R^2 结合为亚甲二氧基; R^3 表示氢原子、碳原子数为 1~3 的低级烷氧基、羟基、卤原子; R^4 表示氢原子、碳原子数为 1~3 的低级烷基; n 表示 0~2 的整数; X 表示 N、CH。

说明书

N-取代二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其制备方法

5 技术领域

本发明涉及用于治疗糖尿病和高血脂症的新颖的 N-取代二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其制备方法。

背景技术

10 以往的糖尿病口服治疗剂多使用双胍类和磺酰脲类化合物。但是，双胍类化合物会引起乳酸酸中毒或低血糖，磺酰脲类化合物也会引起严重且持续性的低血糖，鉴于存在这些副作用，人们希望出现一种没有上述缺陷的新颖的糖尿病治疗剂。

我们还知道有些 2,4-二氧代噻唑烷衍生物显现出降血糖和降血脂作用
15 (Journal of Medicinal Chemistry, 第 35 卷, P. 1853 (1992), 日本专利公开公报平 1-272573 号), 这些化合物中任何一种的连接 2,4-二氧代噻唑烷环和芳香环的苯环的取代位置都是对位, 前者的芳香环为噻唑环, 后者的键为磺酰胺。而且, 两者中间的苯环和噻唑烷-2,4-二酮之间都有碳链, 与本发明化合物 N-取代二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物在结构上有所不同。

20 另一方面, 我们还知道醛糖还原酶与糖尿病性并发症的发病有关(Journal of American Medical Association, 第 246 卷, P. 257 (1981))。

此外, 有些 2,4-二氧代噻唑烷化合物显示出醛糖还原酶抑制作用(Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 第 30 卷, P. 3601 (1982), 日本专利公开公报平 5-92960 号)。前者中间为苯环, 2,4-二氧代噻唑烷环和羧基在对位取代, 后者通过
25 酰氨基与中间的苯环结合等, 这些化合物不仅与本发明的化合物 N-取代二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物在结构上有所不同, 而且其降血糖作用也较弱。

大多数糖尿病患者患的是胰岛素非依赖性糖尿病(NIDDM), 人们希望有一种可改善胰岛素抗性, 可降低血糖, 还能够预防或治疗并发症的有效且安全性高的降血糖药。

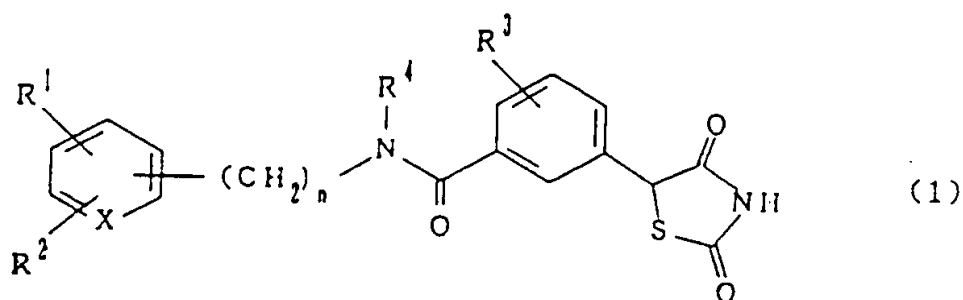
30

发明的揭示

本发明者们就改善胰岛素抗性、具有更强降血糖作用的安全性较高的药物进

行了认真研究，结果发现，以下通式(1)表示的新颖的 N-取代二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物具有良好的降血糖作用和降脂作用，同时，还显现出醛糖还原酶抑制作用，从而完成了本发明。

5 即本发明为通式(1)表示的 N-取代二氧代噻唑烷基苯甲酰胺衍生物及其药理学上允许的盐

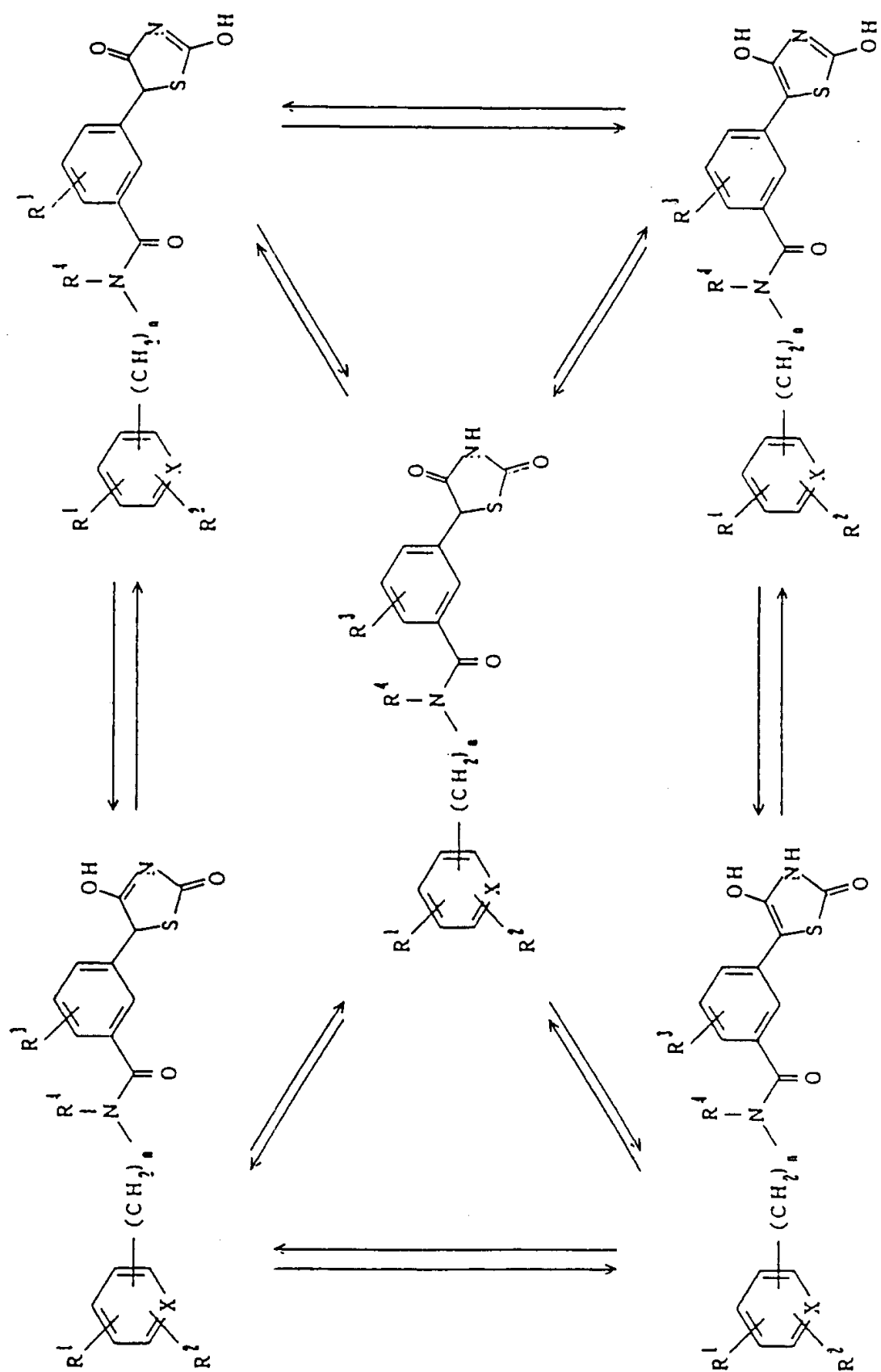


10 (式中， R^1 、 R^2 可以相同，也可以不相同，表示氢原子、碳原子数为1~4的低级烷基、碳原子数为1~3的低级烷氧基、碳原子数为1~3的低级卤代烷基、碳原子数为1~3的低级卤代烷氧基、卤原子和羟基，或 R^1 和 R^2 结合为亚甲二氧基； R^3 表示氢原子、碳原子数为1~3的低级烷氧基、羟基、卤原子； R^4 表示氢原子、碳原子数为1~3的低级烷基； n 表示0~2的整数； X 表示N、CH)

本发明中通式(1)表示的化合物的盐类是指常用盐类，例如，金属盐包括碱金属盐(例如，钠盐、钾盐等)，碱土金属盐(例如，钙盐、镁盐等)和铝盐等药理学上允许的盐。

15 此外，本发明的通式(1)表示的化合物包括以噻唑烷部分为基础的旋光异构体，这些异构体及其混合物都包括在本发明的范围内。

通式(1)表示的化合物中存在各种互变异构体，其例子如下。



(式中, R¹、R²、R³、R⁴、n 和 X 如前所述。)

前述通式(1)的异构体及其混合物都包括在本发明的范围中。

本发明通式(1)中的“低级烷基”是指甲基、乙基、丙基、丁基等碳原子数为1~4的直链或支链烷基。

“低级烷氧基”是指甲氧基、乙氧基、丙氧基等碳原子数为1~3的直链或支链烷氧基。

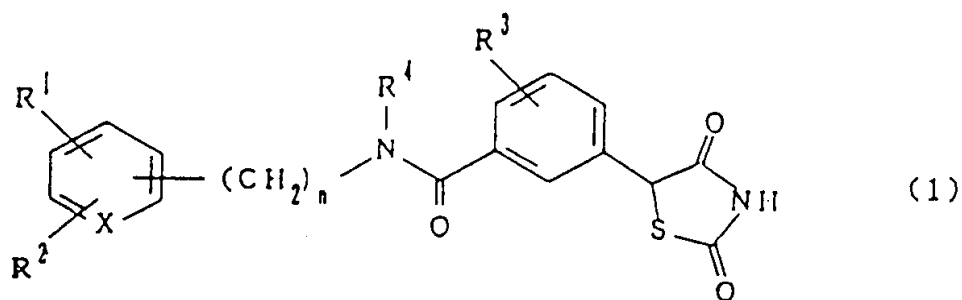
5 “低级卤代烷基”是指三氟甲基等碳原子数为1~3的直链或支链卤代烷基。

“低级卤代烷氧基”是指三氟甲氧基等碳原子数为1~3的直链或支链卤代烷氧基。

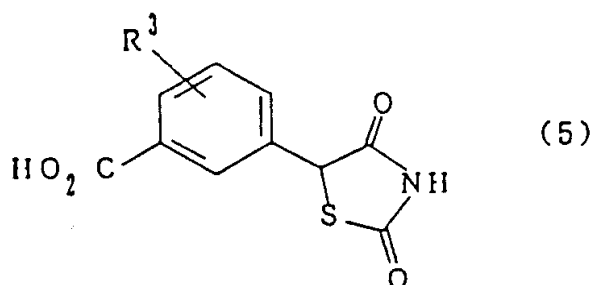
“卤原子”是指氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

利用以下方法可制备本发明的上述通式(1)表示的化合物。

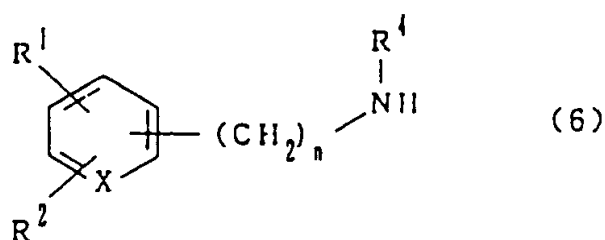
10 使通式(5)表示的化合物与通式(6)表示的化合物反应就能够制得通式(1)表示的化合物



(式中, R^1 、 R^2 可以相同,也可以不相同,表示氢原子、碳原子数为1~4的低级烷基、碳原子数为1~3的低级烷氧基、碳原子数为1~3的低级卤代烷基、
15 碳原子数为1~3的低级卤代烷氧基、卤原子和羟基,或 R^1 和 R^2 结合为亚甲二氧基; R^3 表示氢原子、碳原子数为1~3的低级烷氧基、羟基、卤原子; R^4 表示氢原子、碳原子数为1~3的低级烷基; n 表示0~2的整数; X 表示N、CH)。



(式中, R^3 如前所述)

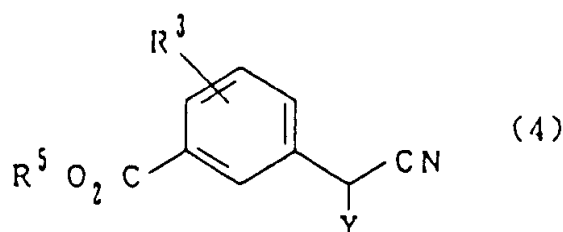


(式中, R^1 、 R^2 、 R^4 、 n 和 X 如前所述)

反应可在有机溶剂, 例如二甲基亚砜、 N,N -二甲基甲酰胺等中进行, 并用稠合剂, 例如 1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺、氰基磷酸二乙酯等进行处理。如有必要, 还可添加有机碱, 例如三乙胺等。

反应温度为冰冷却 ~ 室温下。

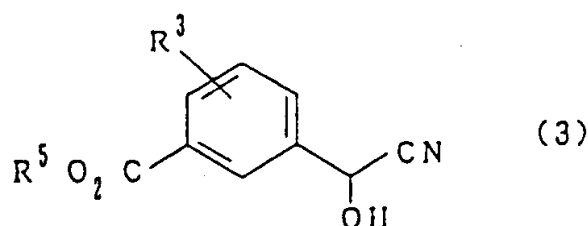
使以下通式(4)表示的化合物与硫脲反应, 然后进行水解就能够制得通式(5)表示的化合物



(式中, R^3 如前所述, R^5 表示碳原子数为 1 ~ 3 的低级烷基, Y 表示卤原子)。

通式(4)与硫脲的反应可在有机溶剂, 例如乙醇等醇中, 在室温 ~ 溶剂回流温度下进行, 较好的是在溶剂回流温度下进行。如有必要, 还可添加碱(乙酸钠等)。接下来的水解反应可在酸性条件下, 例如盐酸或盐酸和有机溶剂(乙醇等)的混合溶剂中, 在室温 ~ 溶剂回流温度下进行, 较好的是在溶剂回流温度下进行。如有必要, 也可在碱性条件下, 例如氢氧化钠水溶液或氢氧化钠水溶液和有机溶剂(乙醇等)的混合溶剂中, 在室温 ~ 溶剂回流温度下进行。

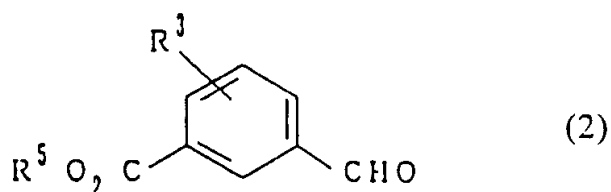
将通式(3)表示的化合物进行卤化就能够制得通式(4)表示的化合物



(式中, R^3 和 R^5 如前所述)。

反应可在有机溶剂，例如氯仿、二氯甲烷等中进行，也可在无溶剂条件下，用卤化剂，例如氯化亚硫酸、溴化亚硫酸等进行处理而进行反应。如有必要，还可添加 N,N-二甲基甲酰胺。反应温度为室温 ~ 溶剂回流温度。

使通式(2)表示的化合物与氰化物反应就能够制得通式(3)表示的化合物



5 (式中， R^3 和 R^5 如前所述)。

反应可在有机溶剂，例如氯仿、二氯甲烷等中进行，在催化剂量的路易斯酸，例如碘化锌存在下，在冰冷却至室温下，使氰化三甲基甲硅烷作用后，在酸性条件下，例如盐酸或盐酸和有机溶剂(1,3-二氧戊环等)的混合溶剂中，在冰冷却 ~ 室温下进行处理。然后，使通式(2)表示的化合物变为亚硫酸氢盐加成化合物，在二相系，即水相-有机相溶剂体系中使其与氰化物(氰化钾等)反应就能够制得通式(3)表示的化合物。

10

实施发明的最佳状态

下面通过具体例子对本发明进行说明，但本发明并不仅限于这些例子。实施

15 例中使用的符号表示以下含义。

MS：质谱

DMF：N,N-二甲基甲酰胺

IPE：二异丙醚

实施例 1

20 5-(1-氰基-1-羟基甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

氩气氛围中，在冰冷却下，边搅拌边将氰化三甲基甲硅烷(48ml)添加到 5-甲酰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(55.61g)、碘化锌(960mg)的二氯甲烷(560ml)溶液中，搅拌 6.5 小时。然后将反应液注入水中，提取二氯甲烷层，水洗后用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。将残留物溶于 1,3-二氧戊环(400ml)中，添加 2N 的盐酸(200ml)，

25 在室温下放置 1.5 小时。然后将反应液注入水中，用乙酸乙酯萃取，再依次用水、饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压下浓缩至约 200ml，滤取析出的结晶后干燥，获得作为目的化合物的淡黄色结晶 39.41g(62 %)。

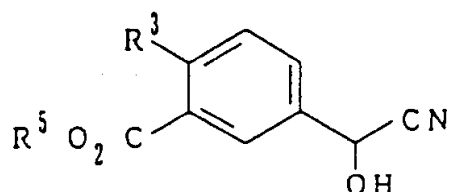
熔点：145.0 ~ 148.0 °C

MS(m/z): 221(M⁺)

实施例 2 ~ 5

与实施例 1 同样操作, 可获得表 1 中的化合物.

表 1



实施例	R ³	R ⁵	熔点(℃)	MS(m/z): M ⁺
2	EtO	Et	72.0 ~ 77.0	-
3	i-PrO	Me	油状物	-
4	F	Me	85.0 ~ 86.0	209
5	H	Me	油状物	191

实施例 6

5-(1-氯-1-氰基甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

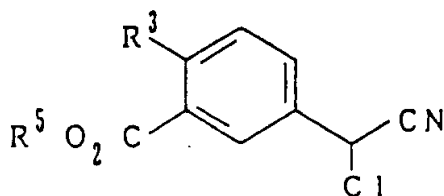
在 5-(1-氰基-1-羟基甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(2.15g)的氯仿(40ml)悬浮液中
添加氯化亚硫酸(2.0ml)和 DMF(2 滴), 加热回流 30 分钟. 冷却后依次用水、碳酸
氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤反应液, 然后用无水硫酸钠干燥. 减压浓缩后获得
作为目的化合物的油状物 2.37g.

MS(m/z): 239, 241(M⁺)

实施例 7 ~ 10

与实施例 6 同样操作可获得表 2 中的化合物.

表 2



实施例	R ³	R ⁵	性状	MS(m/z): M ⁺
7	EtO	Et	油状物	-
8	i-PrO	Me	油状物	-
9	F	Me	油状物	227, 229
10	H	Me	油状物	209, 211

实施例 11

5 5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)-2-甲氧基苯甲酸

在 5-(1-氯-1-氰基甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(2.37g)的乙醇(30ml)溶液中添加硫脲(910mg), 加热回流 3 小时。冷却后添加 3N 的盐酸(30ml), 加热回流 16 小时。冷却后, 将反应液注入水中, 用乙酸乙酯萃取, 水洗后用无水硫酸钠干燥。

减压浓缩, 将残留物溶于甲醇(50ml)中, 然后添加氢氧化钠水溶液(氢氧化钠: 2.50g, 水: 15ml), 在 60 °C 下加热搅拌 1 小时。冷却后, 在反应液中添加水, 用乙酸乙酯洗净。接着用 2N 的盐酸将反应液调成酸性, 再用乙酸乙酯萃取, 水洗后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩获得固体, 用二氯甲烷-己烷重结晶, 获得作为目的化合物的淡黄色结晶 1.10g(42 %)。熔点为 168.5 ~ 169.5 °C。

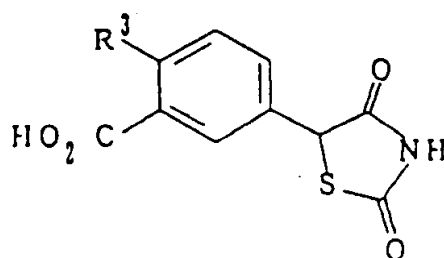
MS(m/z): 267(M⁺)

15

实施例 12 ~ 15

与实施例 11 同样操作可获得表 3 中的化合物。

表 3



实施例	R ³	熔点(℃)	MS(m/z): M ⁺
12	EtO	155.0 ~ 160.0	-
13	i-PrO	无定形	295
14	F	无定形	255
15	H	245.0 ~ 247.0	237

实施例 16

5 N-(4-三氟甲基苄基)-5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)-2-甲氧基苯甲酰胺

在冰冷却下，边搅拌边在 4-三氟甲基苄胺(71.9g)的 DMF(1L)溶液中添加 5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基)-2-甲氧基苯甲酸(98.7g)、氰基磷酸二乙酯(94.7g)、三乙胺(63ml)，搅拌 15 分钟，然后在室温下搅拌 7 小时。将反应液注入水中，用乙酸乙酯萃取，水洗后用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，将残留物溶于乙醇中，再用活性炭处理，接着用硅藻土制品过滤，在滤液中添加水，滤取析出的结晶后干燥，
10 获得作为目的化合物的无色粉末 83.6g(53 %)。熔点为 168.0 ~ 169.0。

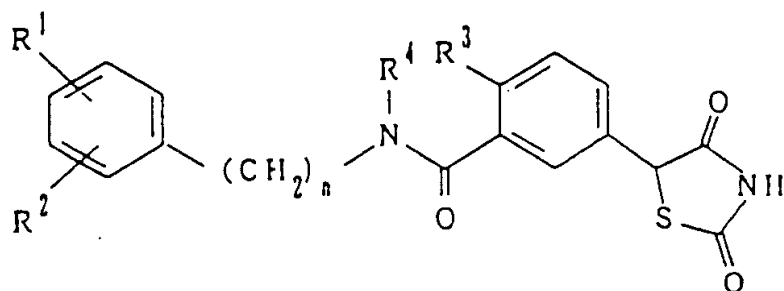
元素分析值(%): C₁₉H₁₅F₃N₂O₄S

	C	H	N
计算值	53.77	3.56	6.60
15 实测值	53.92	3.69	6.81

实施例 17 ~ 33

与实施例 16 同样操作，可获得表 4 和表 5 所示化合物。

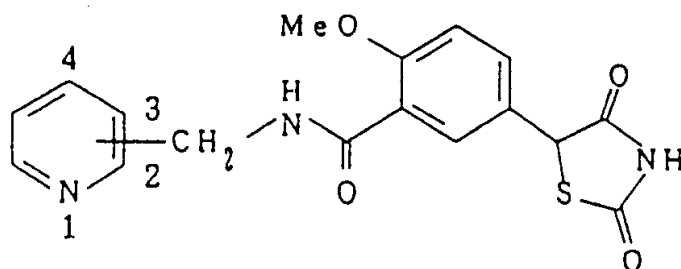
表 4



实施例	R¹, R²	R³	R⁴	n	熔点(℃) (重结晶溶剂)	分子式	元素分析值(%)		
							计算值/实测值		
							C	H	N
17	3-CF₃	MeO	H	1	165.0 ~ 167.0 (二氯甲烷)	C₁₉H₁₅F₃N₂O₄S	53.77 53.80	3.56 3.52	6.60 6.61
18	2-CF₃	MeO	H	1	107.0 ~ 110.0 (二氯甲烷-丙酮)	C₁₉H₁₅F₃N₂O₄S	53.77 53.70	3.56 3.43	6.60 6.64
19	H	MeO	H	1	220.0 ~ 222.0 (乙酸乙酯-丙酮)	C₁₈H₁₆N₂O₄S	60.66 60.74	4.52 4.53	7.86 7.75
20	4-t-Bu	MeO	H	1	186.0 ~ 187.0 (二氯甲烷-己烷)	C₂₂H₂₄N₂O₄S	64.06 63.99	5.86 6.03	6.79 6.77
21	3,4-亚甲二 氧基	MeO	H	1	185.0 ~ 187.0 (二氯甲烷-丙酮)	C₁₉H₁₆N₂O₆S · 1/2H₂O	55.74 55.78	4.19 3.81	6.84 6.75
22	4-CF₃O	MeO	H	1	159.0 ~ 161.0 (乙酸乙酯)	C₁₉H₁₅F₃N₂O₅S	51.82 51.64	3.43 3.42	6.36 6.66
23	3,5-CF₃	MeO	H	1	193.0 ~ 195.0 (二氯甲烷)	C₂₀H₁₄F₆N₂O₄S	48.79 48.91	2.87 2.86	5.69 5.92
24	4-CF₃	MeO	H	0	203.0 ~ 205.0 (乙酸乙酯-己烷)	C₁₃H₁₃F₃N₂O₄S	52.68 52.68	3.19 3.22	6.83 7.08
25	4-CF₃	MeO	H	2	96.0 ~ 99.0 (二氯甲烷-己烷)	C₂₀H₁₇F₃N₂O₄S · 1/10H₂O	54.57 54.48	3.94 3.82	6.36 6.35
26	4-CF₃	EtO	H	1	85.0 ~ 88.0 (乙醇)	C₂₀H₁₇F₃N₂O₄S	54.79 54.82	3.91 3.81	6.39 6.29
27	4-CF₃	i-PrO	H	1	193.0 ~ 194.0 (二氯甲烷-己烷)	C₂₁H₁₉F₃N₂O₄S	55.75 55.74	4.23 4.21	6.19 6.36

28	3,4-亚甲二 氧基	EtO	H	1	164.0 ~ 166.0 (乙醇)	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	57.96 4.38 6.76 57.91 4.41 6.70
29	4-CF ₃	F	H	1	158.0 ~ 159.0 (二氯甲烷-己烷)	C ₁₈ H ₁₂ F ₄ N ₂ O ₄ S	52.43 2.93 6.79 52.36 2.85 6.73
30	4-CF ₃	H	H	1	165.5 ~ 168.0 (乙醇)	C ₁₈ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₄ S	54.82 3.32 7.10 54.85 3.43 7.01
31	4-CF ₃	MeO	Me	1	150.0 ~ 151.5 (乙醚-IPE)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S	54.79 3.91 6.39 54.79 4.20 6.34

表 5



实施例	吡啶环的结合位置	熔点(℃) (重结晶溶剂)	分子式	元素分析值(%) 计算值/实测值		
				C	H	N
32	3 位	206.0 ~ 208.0 (DMF-甲醇)	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	57.13 56.97	4.23 4.21	11.76 11.75
33	2 位	238.0 ~ 239.0 (DMF-甲醇)	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	57.13 56.83	4.23 4.46	11.76 11.80

5 试验例 1

使用患有遗传性肥胖症的小白鼠(C57BL ob/ob), 试验前从尾静脉处采血, 测定其血糖值。分组, 使组间血糖值无差异, 分别灌服实施例 16、实施例 17 和 29 的化合物 10mg/kg, 共 5 天。糖耐量试验系在禁食一晚后, 经口给予 2g/kg 葡萄糖, 分别测定 0 分钟、30 分钟和 60 分钟时的血糖值。通过下式求出血糖降低率。

$$\text{血糖降低率(\%)} = \frac{\{(\text{赋形剂对照组口服葡萄糖0分钟、30分钟和60分钟的血糖值总和}) - (\text{各组口服葡萄糖0分钟、30分钟和60分钟的血糖值总和})\}}{(\text{赋形剂对照群口服葡萄糖0分钟、30分钟和60分钟的血糖值总和})} \times 100$$

结果如表 6 所示。从这些结果可看出，本发明化合物具有很强的降血糖作用。

表 6

化合物	用量(mg/kg)	血糖降低率(%)
实施例 16	10	48
实施例 17	10	42
实施例 29	10	30

5 试验例 2

用 Hayman and Kinoshita(Journal of Biological Chemistry, 第 240 卷, P. 877 (1965))的方法探讨实施例 16 的化合物对从大鼠晶状体抽出的醛糖还原酶的体外抑制作用。

其结果如表 7 所示。从该结果可看出，本发明化合物具有很强的醛糖还原酶抑制活性。

表 7

化合物	IC ₅₀ 值
实施例 16	$2.38 \times 10^{-8}M$

试验例 3

使用患有遗传性肥胖症的小白鼠(C57BL ob/ob), 按照以下剂量灌服实施例 16 的化合物 2 周, 然后对血中甘油三酯值进行测定。用下式求出血中甘油三酯降低率。

$$\text{血中甘油三酯降低率(\%)} = \frac{\{(\text{赋形剂对照组的测定值}) - (\text{各给药组的测定值})\}}{(\text{赋形剂对照组的测定值})} \times 100$$

其结果如表 8 所示。从这些结果可看出，本发明化合物具有很强的降血脂作用。

表 8

化合物	用量(mg/kg)	血中甘油三酯降低率(%)
实施例 16	3	51
	10	70