

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680006478.9

[51] Int. Cl.

C07D 279/16 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
C07D 265/36 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 2 月 27 日

[11] 公开号 CN 101133040A

[22] 申请日 2006.1.26

[21] 申请号 200680006478.9

[30] 优先权

[32] 2005.1.27 [33] FR [31] 05.00841

[86] 国际申请 PCT/FR2006/000175 2006.1.26

[87] 国际公布 WO2006/079720 法 2006.8.3

[85] 进入国家阶段日期 2007.8.30

[71] 申请人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 于尔特旺 J-M·勒古其

P·卡拉托 N·勒贝格

V·勒克莱尔 P·贝特洛

C·达奎特 A·科图扎

D-H·凯尼亚尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

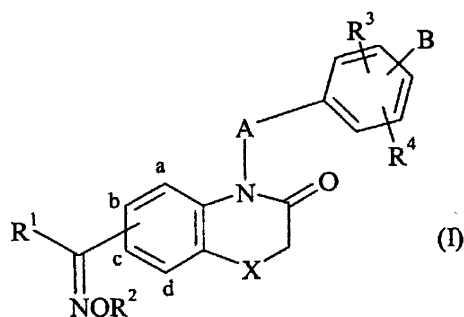
权利要求书 8 页 说明书 26 页

[54] 发明名称

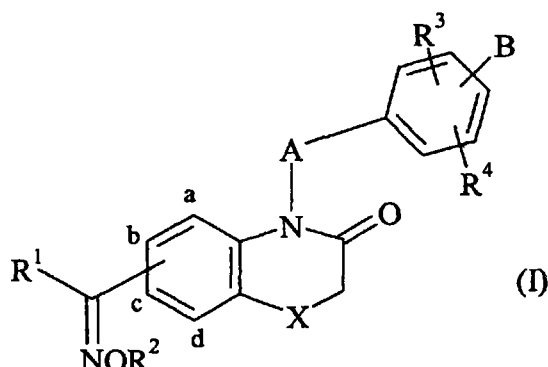
新的杂环𬝓衍生物、其制备方法和其作为降血糖药和降血脂药的用途

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物及其用作降血糖药或降血脂药的用途。



1. 式(I)化合物、其对映体和非对映异构体、及其与酸或碱的药学上可接受的加成盐,



其中:

X 代表氧原子或硫原子,

A 代表(C₁-C₆)亚烷基链, 其中 CH₂ 基团可任选被选自氧和硫的杂原子取代, 或被 NR_a 基团取代(其中 R_a 代表氢原子或者直链或支链(C₁-C₆)烷基), 或被亚苯基或亚萘基取代;

R¹ 和 R² 可以是相同或不同, 各自代表氢原子、直链或支链的(C₁-C₆)烷基、直链或支链的(C₂-C₆)链烯基、直链或支链的(C₂-C₆)炔基、芳基、其中烷基部分可以是直链或支链的芳基-(C₁-C₆)烷基、其中链烯基部分可以是直链或支链的芳基-(C₂-C₆)链烯基、其中炔基部分可以是直链或支链的芳基-(C₂-C₆)炔基、杂芳基、其中烷基部分可以是直链或支链的杂芳基-(C₁-C₆)烷基、其中链烯基部分可以是直链或支链的杂芳基-(C₂-C₆)链烯基、其中炔基部分可以是直链或支链的杂芳基-(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₈)环烷基、其中烷基部分可以是直链或支链的(C₃-C₈)环烷基-(C₁-C₆)烷基、或直链或支链(C₁-C₆)多卤代烷基;

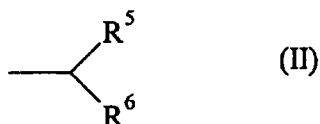
R³ 和 R⁴ 可以是相同或不同, 各自代表氢原子、卤原子, 或者 R、OR 或 NRR', 其中 R 和 R' 可以是相同或不同, 各自代表氢原子或者直链或支链的(C₁-C₆)烷基、直链或支链的(C₂-C₆)链烯基、直链或支链的(C₂-C₆)炔基、芳基、其中烷基部分可以是直链或支链的芳基-(C₁-C₆)烷基、其中链烯基部

分可以是直链或支链的芳基-(C₂-C₆)链烯基、其中炔基部分可以是直链或支链的芳基-(C₂-C₆)炔基、杂芳基、其中烷基部分可以是直链或支链的杂芳基-(C₁-C₆)烷基、其中链烯基部分可以是直链或支链的杂芳基-(C₂-C₆)链烯基、其中炔基部分可以是直链或支链的杂芳基-(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₈)环烷基、其中烷基部分可以是直链或支链的(C₃-C₈)环烷基-(C₁-C₆)烷基,或者直链或支链(C₁-C₆)多卤代烷基;

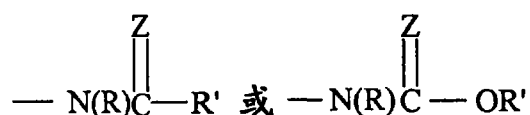
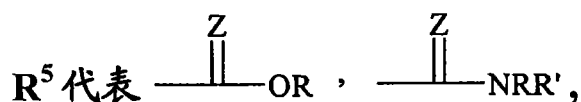
或者,当 R³ 和 R⁴ 被两个相邻的碳原子携带时, R³ 和 R⁴ 与携带它们的碳原子一起形成环,该环包含 5 个或 6 个环原子并可以任选地含选自氧、硫和氮的杂原子;

B 代表直链或支链的(C₁-C₆)烷基或者直链或支链的(C₂-C₆)链烯基,这些基团被下述基团取代:

被式(II)基团取代:

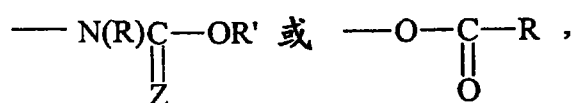
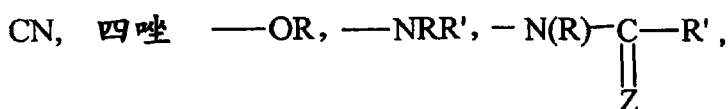


其中:



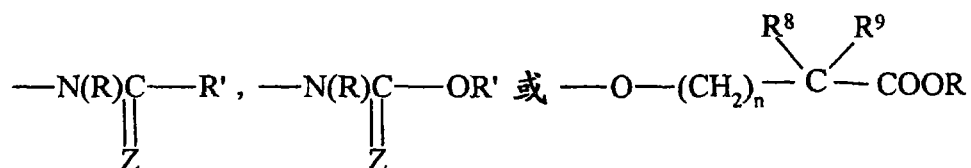
其中, Z 代表氧原子或硫原子; R 与 R' 可以相同或不同, 如上文所定义;

且 R⁶ 代表芳基、其中烷基部分包含 1 到 6 个碳原子且可以是直链或支链的芳烷基、杂芳基、其中烷基部分包含 1 到 6 个碳原子且可以是直链或支链的杂芳烷基、



其中, Z 如上文所定义; R 与 R' 可以相同或不同, 可以具有与上文定义相同的含义;

或者被基团 R^7 取代, R^7 代表 CN、四唑、



其中, Z 如上文所定义; R 与 R' 可以相同或不同, 可以具有与上文定义相同的含义; n 代表 0、1、2、3、4、5 或 6; R^8 与 R^9 可以相同或不同, 各自代表氢原子或者直链或支链(C_1 - C_6)烷基, 其中 R^8 与 R^9 不能同时代表氢原子;

或者 B 代表如上文所定义的式(II)基团或基团 R^7 ;

应当理解:

肟 $R^1\text{-C(=N-OR}^2\text{)}$ -可以具有 Z 或 E 构型;

芳基是指苯基、萘基或联苯基, 其中这些基团可以任选地被部分氢化;

杂芳基是指任何含 5 到 10 个环原子的芳族的单环或双环基团, 当是双环杂芳基时, 所述的杂芳基可以是在其中一个环上任选地部分氢化, 并含 1 到 3 个选自氧、氮和硫的杂原子;

其中芳基和杂芳基定义为可以任选地被 1 到 3 个相同或不同的选自下列的基团取代: 直链或支链(C_1 - C_6)烷基、直链或支链(C_1 - C_6)多卤代烷基、直链或支链(C_1 - C_6)烷氧基、羟基、羧基、甲酰基、直链或支链(C_1 - C_6)酰基、芳酰基、 NR_bR_c (其中 R_b 和 R_c 可以相同或不同, 各自代表氢原子、直链或支链(C_1 - C_6)烷基、芳基或杂芳基)、酯、酰氨基、硝基、氰基和卤原子。

2. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体、及其与酸或碱的药学上可接受的加成盐, 其中基团 $R^1\text{-C(=N-OR}^2\text{)}$ -是在 b 或 c 位置。

3. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体、及其与酸或碱的药学上可接受的加成盐, 其中 R^3 和 R^4 代表氢原子。

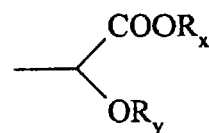
4. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体、及其与酸或碱的药学上可接受的加成盐, 其中 A 代表亚乙氧基。

5. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体、及其与酸或碱的药学上可接受的加成盐, 其中 R^2 代表氢原子。

6. 根据权利要求1的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体、及其与酸或碱的药学上可接受的加成盐, 其中 R^2 代表烷基。

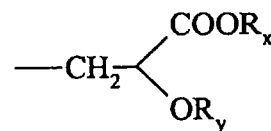
7. 根据权利要求1的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体、及其与酸或碱的药学上可接受的加成盐, 其中 R^1 代表未取代或取代的苯基。

8. 根据权利要求1的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体、及其与



酸或碱的药学上可接受的加成盐, 其中 B 代表被取代的烷基, 其中, R_x 和 R_y 可以相同或不同, 各自代表氢原子或烷基。

9. 根据权利要求1的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体、及其与

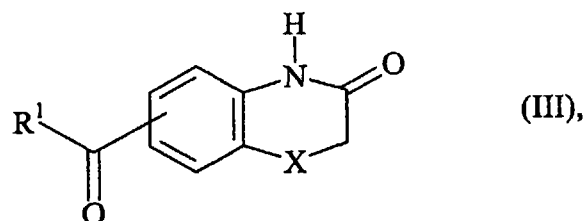


酸或碱的药学上可接受的加成盐, 其中 B 代表其中, R_x 和 R_y 可以相同或不同, 各自代表氢原子或烷基。

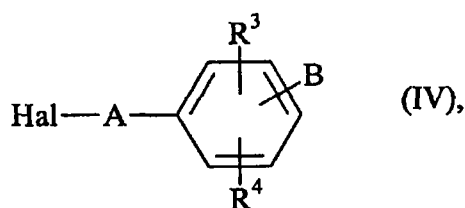
10. 根据权利要求1的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体、及其与酸或碱的药学上可接受的加成盐, 所说的化合物是 2-乙氧基-3-[4-(2-{7-[(甲氧基亚氨基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯、3-[4-(2-{7-[(甲氧基亚氨基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯、2-乙氧基-3-[4-(2-{6-[(甲氧基亚氨基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯、2-乙氧基-3-[4-(2-{7-[(肟基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯、3-[4-(2-{7-[(肟基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯、2-乙氧基-3-[4-(2-{6-[(肟基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯、2-乙氧基-3-[4-(2-{7-[(肟基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸、2-乙氧基-3-[4-(2-{7-[(甲氧基亚氨基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸、3-[4-(2-{7-[(肟基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸、3-[4-(2-{7-[(甲氧基亚氨基)(苯基)甲

基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸、2-乙氧基-3-[4-(2-{6-[(肟基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸、2-乙氧基-3-[4-(2-{6-[(甲氧基亚氨基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸。

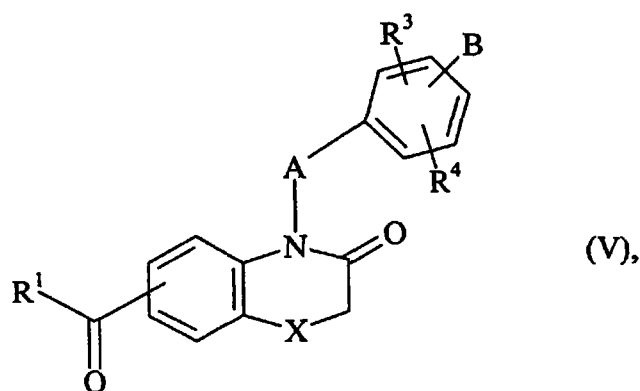
11. 制备根据权利要求 1 的式(I)化合物的方法, 其特征是用式(III)化合物作为原料:



其中 R^1 和 X 如式(I)所定义, 使式(III)化合物与式(IV)化合物在碱性介质中缩合:

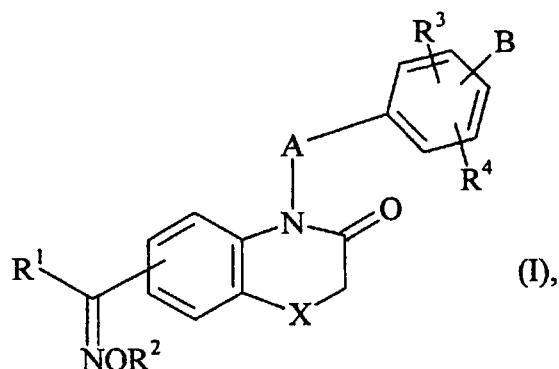


其中 A、B、 R^3 和 R^4 如式(I)所定义且 Hal 代表卤原子, 生成式(V)化合物:



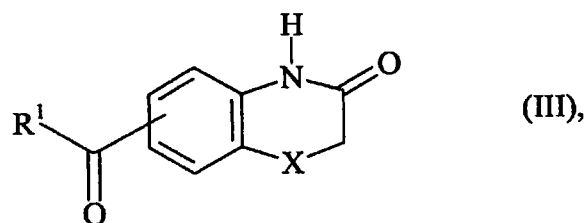
其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、A、B 和 X 如式(I)所定义;

式(V)化合物在其中 R^2 如式(I)中所定义的式 R^2O-NH_2 化合物的作用下, 生成式(I)化合物:

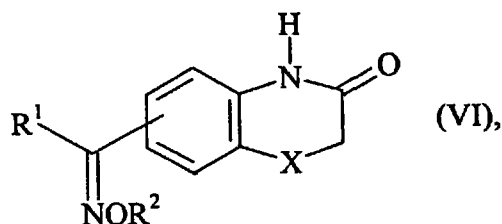


可以按照常规的分离技术纯化式(I)化合物, 如果需要的话, 将其转化为与药学上可接受的酸和碱的加成盐, 并任选按照常规分离技术将其分离成异构体。

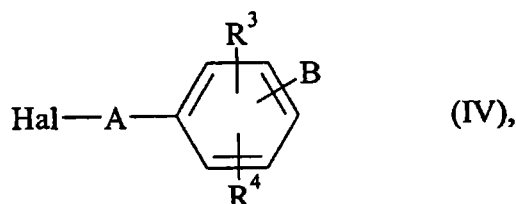
12. 制备根据权利要求 1 的式(I)化合物的方法, 其特征是用式(III)化合物作为原料:



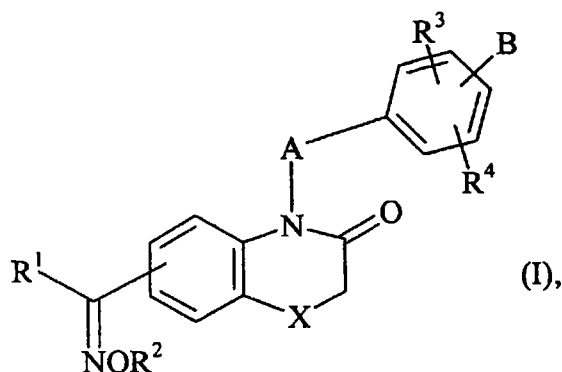
其中 R^1 和 X 如式(I)所定义, 使式(III)化合物与其中 R^2 如式(I)所定义的式 R^2O-NH_2 化合物缩合, 生成式(VI)化合物:



其中 R^1 、 R^2 和 X 如式(I)所定义, 使式(VI)化合物与式(IV)化合物在碱性介质中缩合:



其中 A 、 B 、 R^3 和 R^4 如式(I)所定义且 Hal 代表卤原子, 生成式(I)化合物:



可以按照常规的分離技術純化式(I)化合物，如果需要的话，將其轉化為與藥學上可接受的酸和鹼的加成鹽，並且任選按照常规分離技術將其分離成異構體。

13. 藥物組合物，該藥物組合物僅僅包含作為活性成分的至少一種根據權利要求 1-10 的任一項的式(I)化合物或其與藥學上可接受的酸或鹼的加成鹽，或者包含上述活性成分和一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

14. 根據權利要求 13 的藥物組合物，用於製備作用於下列疾病的藥物：高血糖症和異常血脂症的治疗和/或預防；更尤其是非胰島素依賴 II 型糖尿病、胰島素抗性、葡萄糖耐性、與 X 綜合征相關的疾病、冠狀動脈疾病和其它心血管疾病、腎功能疾病、視網膜病、與內皮細胞激活相關的疾病、牛皮癬、多囊卵巢症、痴呆、骨質疏松症、炎性腸疾病、肌強直性營養不良、胰腺炎，動脈硬化、黃瘤的治疗；I 型糖尿病和肥胖的治疗和/或預防；對食欲、厌食、易餓病、神經性食欲缺乏的調節，及對癌症病理、尤其是激素依賴的癌症如乳腺癌和腸癌的病理的調節；及其用作血管生成抑制劑。

15. 結合產品，該結合產品包含根據權利要求 1-10 的任一項的式(I)化合物和抗氧化劑。

16. 根據權利要求 15 的結合產品，其中式(I)化合物是 3-{4-[6-((肱基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸、其對映體和非對映異構體、及其與酸或鹼的藥學上可接受的加成鹽。

17. 根據權利要求 15 或 16 的結合產品，其中抗氧化劑是輔酶 Q₁₀。

18. 根據權利要求 15 或 16 的結合產品，其中抗氧化劑是維生素 E。

19. 根據權利要求 15 或 16 的結合產品，該結合產品是 3-{4-[6-((肱基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸和輔

酶 Q₁₀ 的结合产品。

20. 药物组合物, 该药物组合物仅仅包含作为活性成分的根据权利要求 15-19 中任一项的结合产品, 或者包含上述活性成分和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

21. 根据权利要求 20 的药物组合物, 用于制备治疗和/或预防肥胖的药物。

22. 根据权利要求 20 的药物组合物, 用于制备治疗和/或预防以体重指数超过 25 小于 30 为特征的超重的药物。

23. 根据权利要求 15-19 中任一项的结合产品在获得旨在治疗和/或预防肥胖的药物组合物中的用途。

24. 根据权利要求 15-19 中任一项的结合产品在获得旨在治疗和/或预防因治疗导致的肥胖的药物组合物中的用途。

25. 根据权利要求 15-19 中任一项的结合产品在获得旨在治疗和/或预防因治疗 I 型或 II 型糖尿病导致的肥胖的药物组合物中的用途。

26. 根据权利要求 15-19 中任一项的结合产品在获得旨在治疗和/或预防以体重指数超过 25 小于 30 为特征的超重的药物组合物中的用途。

27. 根据权利要求 15-19 中任一项的结合产品在获得旨在治疗和/或预防因治疗导致的以体重指数超过 25 小于 30 为特征的超重的药物组合物中的用途。

28. 根据权利要求 15-19 中任一项的结合产品在获得旨在治疗和/或预防因治疗 I 型或 II 型糖尿病导致的以体重指数超过 25 小于 30 为特征的超重的药物组合物中的用途。

新的杂环肟衍生物、其制备方法和其作为 降血糖药和降血脂药的用途

本发明涉及新的杂环肟化合物、其制备方法和含有其的药物组合物。

本发明中描述的化合物是新的，并具有特别有价值的药理学性质：它们是优异的降血糖药和降血脂药。

尽管已有大量的旨在促进胰岛素分泌和促进胰岛素在外周靶组织中的作用的口服降血糖化合物引入到市场，但是对非胰岛素依赖 II 型糖尿病的治疗仍然不能令人满意。

在过去十年中，一类具有噻唑烷二酮(thiazolidinedione)结构的化合物(US5089514、US5306726)被证明可以通过促进胰岛素在非胰岛素依赖 II 型糖尿病动物模型的靶外周组织(骨骼肌、肝脏、脂肪组织)对胰岛素的敏感性而表现出显著的抗糖尿病活性。这些这些化合物还可降低相同动物模型的胰岛素和脂类质水平，并且诱导导致体外前脂肪细胞系体外分化成脂肪细胞系(A. Hiragun 等人, J. Cell. Physiol., 1988, 134, 第 124 页-130 页; R. F. Kleitzen 等人, Mol. Pharmacol., 1992, 41, 第 393 页-398 页)。用噻唑烷二酮(罗西格列酮)处理前脂肪细胞系诱导了脂类脂质代谢的专一基因例如 ap2aP2 和 adpisin 的表达，以及葡萄糖转运子 GLUT1 和 GLUT4 的表达，这暗示了在体内观察到的噻唑烷二酮的这种作用可能是通过脂肪组织介导的。这种专一性作用是通过刺激核转录因子：«过氧化物酶体增值因子-激活受体伽马»(PPAR γ 2)获得的，这些化合物能恢复胰岛素在外周组织如脂肪组织和或骨骼肌中对胰岛素的敏感性(J. E. Gerich, New Engl. Med., 19, 321, 1231-1245)。

然而，已证明具有噻唑烷二酮结构的化合物(曲格列酮、罗西格列酮)对人类有副作用，尤其是可导致肝脏问题(Script N^o 2470, 1999, Sept. 8th, 25)。

大量的降血糖药具有显著的副作用(肝脏的、心脏的、造血的)，这限

制了它们在治疗非胰岛素依赖 II 型糖尿病中的长期使用。

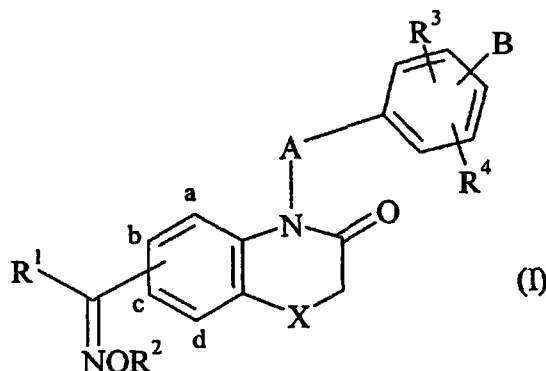
在这种病理中，开发低毒性和长期能起作用的有效的新的治疗药是绝对必需的。

此外，在糖尿病患者中，经常观察到高脂血症(Diabetes Care, 1995, 18 (增刊 1), 86/8/93)。高血糖症和高脂血症相结合增加了糖尿病患者患心血管疾病的风险危险。高血糖症、高脂血症和肥胖已成为当今社会以摄取大量食物和长期缺乏锻炼为标志的疾病。

这些疾病的不断增加要求开发对在这些疾病中能起作用有效的新的治疗药，因此，具有优异的降血糖和降血脂活性但同时避免在用噻唑烷二酮中时观察到的副作用的化合物在治疗和/或预防这些疾病中是非常有益的，尤其在治疗非胰岛素依赖 II 型糖尿病时对降低外周胰岛素抵抗抗性和校正葡萄糖控制是特别需要的。

本发明化合物除是新的外，它们还满足上述药理学标准并且是优异的降血糖药和降血脂药。

更具体而言，本发明涉及式(I)化合物、其对映体和非对映异构体、及其与酸或碱的药学上可接受的加成盐：



其中：

X 代表氧原子或硫原子；

A 代表(C₁-C₆)亚烷基链，其中 CH₂ 基团可任选被选自氧和硫的杂原子取代，或被 NR_a 基团取代(其中 R_a 代表氢原子或者直链或支链(C₁-C₆)烷基)，或被亚苯基或亚萘基取代；

R¹ 和 R² 可以是相同或不同，各自代表氢原子、直链或支链的(C₁-C₆)烷基、直链或支链的(C₂-C₆)链烯基、直链或支链的(C₂-C₆)炔基、芳基、其

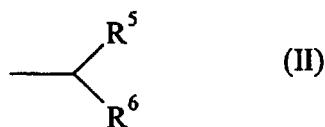
中烷基部分可以是直链或支链的芳基-(C₁-C₆)烷基、其中链烯基部分可以是直链或支链的芳基-(C₂-C₆)链烯基、其中炔基部分可以是直链或支链的芳基-(C₂-C₆)炔基、杂芳基、其中烷基部分可以是直链或支链的杂芳基-(C₁-C₆)烷基、其中链烯基部分可以是直链或支链的杂芳基-(C₂-C₆)链烯基、其中炔基部分可以是直链或支链的杂芳基-(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₈)环烷基、其中烷基部分可以是直链或支链的(C₃-C₈)环烷基-(C₁-C₆)烷基, 或者直链或支链(C₁-C₆)多卤代烷基;

R³和R⁴可以是相同或不同, 各自代表氢原子、卤原子, 或者R、OR或NRR', 其中R和R'可以是相同或不同, 各自代表氢原子或者直链或支链的(C₁-C₆)烷基、直链或支链的(C₂-C₆)链烯基、直链或支链的(C₂-C₆)炔基、芳基、其中烷基部分可以是直链或支链的芳基-(C₁-C₆)烷基、其中链烯基部分可以是直链或支链的芳基-(C₂-C₆)链烯基、其中炔基部分可以是直链或支链的芳基-(C₂-C₆)炔基、杂芳基、其中烷基部分可以是直链或支链的杂芳基-(C₁-C₆)烷基、其中链烯基部分可以是直链或支链的杂芳基-(C₂-C₆)链烯基、其中炔基部分可以是直链或支链的杂芳基-(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₈)环烷基、其中烷基部分可以是直链或支链的(C₃-C₈)环烷基-(C₁-C₆)烷基, 或者直链或支链(C₁-C₆)多卤代烷基;

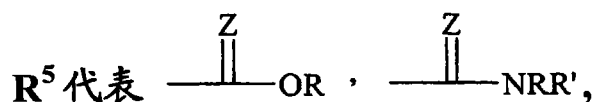
或者, 当R³和R⁴被两个相邻的碳原子携带时, R³和R⁴与携带它们的碳原子一起形成环, 该环包含5个或6个环原子并可以任选地含选自氧、硫和氮的杂原子;

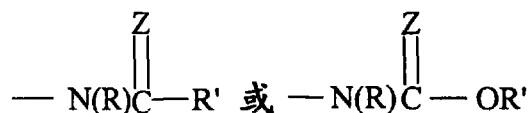
B代表直链或支链的(C₁-C₆)烷基或者直链或支链的(C₂-C₆)链烯基, 这些基团被下述基团取代:

被式(II)基团取代:



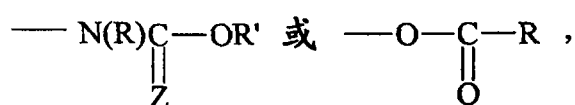
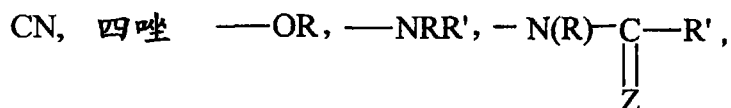
其中:





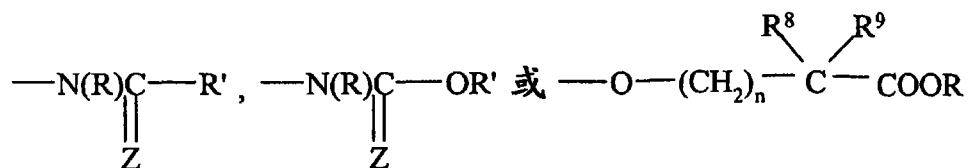
其中, Z 代表氧原子或硫原子; R 与 R' 可以相同或不同, 如上文所定义;

且 R⁶ 代表芳基、其中烷基部分包含 1 到 6 个碳原子且可以是直链或支链的芳烷基、杂芳基、其中烷基部分包含 1 到 6 个碳原子且可以是直链或支链的杂芳烷基、



其中, Z 如上文所定义; R 与 R' 可以相同或不同, 可以具有与上文定义相同的含义;

或被基团 R⁷ 取代, R⁷ 代表 CN、四唑、



其中, Z 如上文所定义; R 与 R' 可以相同或不同, 可以具有与上文定义相同的含义; n 代表 0、1、2、3、4、5 或 6; R⁸ 与 R⁹ 可以相同或不同, 各自代表氢原子或者直链或支链(C₁-C₆)烷基, 其中 R⁸ 与 R⁹ 不能同时代表氢原子;

或者 B 代表如上文所定义的式(II)基团或基团 R⁷;

应当理解:

肟 R¹-C(=N-OR²)-可以具有 Z 或 E 构型;

芳基是指苯基、萘基或联苯基, 其中这些基团可以任选地被部分氢化;

杂芳基是指任何含 5 到 10 个环原子的芳族的单环或双环基团, 当是双环杂芳基时, 所述的杂芳基可以是在其中一个环上任选地部分氢化, 并含 1 到 3 个选自氧、氮和硫的杂原子;

其中芳基和杂芳基定义为可以任选地被 1 到 3 个相同或不同的选自下列的基团取代: 直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₁-C₆)多卤代烷基、

直链或支链(C_1-C_6)烷氧基、羟基、羧基、甲酰基、直链或支链(C_1-C_6)酰基、芳酰基、 NR_bR_c (其中 R_b 和 R_c 可以相同或不同,各自代表氢原子、直链或支链(C_1-C_6)烷基、芳基或杂芳基)、酯、酰氨基、硝基、氰基和卤原子。

在药学上可接受的酸中,可以提及但不暗含任何限制的是盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、甲磺酸、樟脑酸、草酸等。

在药学上可接受的碱中,可以提及但不暗含任何限制的是氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁胺等。

优选地,基团 $R^1-C(=N-OR^2)$ -处于 b 或 c 位。

R^3 和 R^4 的优选基团是氢原子。

优选地, A 代表亚烷基链,其中 CH_2 基团可以被杂原子且更尤其是被氧原子任选地取代。

本发明更尤其涉及其中 A 代表亚乙氧基的式(I)化合物。

优选的 R^2 基团是氢原子和烷基,如甲基。

R^1 有利地代表苯基,该苯基是未被取代的或被一个或多个选自例如烷基、烷氧基和卤原子的取代基取代, R^1 更尤其代表未取代的苯基。

优选的基团 B 是烷基或链烯基,更尤其是烷基,所述的烷基和链烯基

被 $\begin{array}{c} \text{COOR}_x \\ | \\ \text{---} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{COOR}_x \\ | \\ \text{---} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{COOR}_x \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{COOR}_x \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 基团取代,

其中 R_x 、 R_y 和 R_z 可以相同或不同,各自代表:

氢原子或烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基或己基;多卤代烷基,如三氟甲基或三氟乙基;或者苯基或苄基。

本发明更尤其涉及其中 B 代表其中 R_x 和 R_y 如上文所定义的

$\begin{array}{c} \text{COOR}_x \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 基团取代的烷基或链烯基的式(I)化合物。

优选 B 代表基团 $\text{—O—(CH}_2\text{)}_n\text{—C(CH}_3\text{)}_2\text{—COOR}_x$

其中, n 和 R_x 如上文所定义。

更优选 B 代表 $\text{—CH}_2\text{—C(CH}_3\text{)}_2\text{—COOR}_x$
 OR_y

其中, R_x 和 R_y 如上文所定义。

本发明非常有利地涉及式(I)化合物, 其中:

X 代表氧原子或硫原子;

A 代表 $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—O—}$ 链;

R^3 和 R^4 同时代表氢原子;

R^2 代表氢原子或烷基;

R^1 代表未被取代的苯基, 且

B 代表基团 $\text{—CH}_2\text{—C(CH}_3\text{)}_2\text{—COOR}_x$
 OR_y

其中, R_x 和 R_y 如上文所定义。

更优选本发明涉及下列式(I)的化合物:

2-乙氧基-3-[4-(2-{7-[(甲氧基亚氨基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯、

3-[4-(2-{7-[(甲氧基亚氨基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯、

2-乙氧基-3-[4-(2-{6-[(甲氧基亚氨基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯、

2-乙氧基-3-[4-(2-{7-[(肟基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯、

3-[4-(2-{7-[(肟基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯、

2-乙氧基-3-[4-(2-{6-[(肟基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯、

2-乙氧基-3-[4-(2-{7-[(*l*-苯基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸、

2-乙氧基-3-[4-(2-{7-[(甲氧基亚氨基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸、

3-[4-(2-{7-[(*l*-苯基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸、

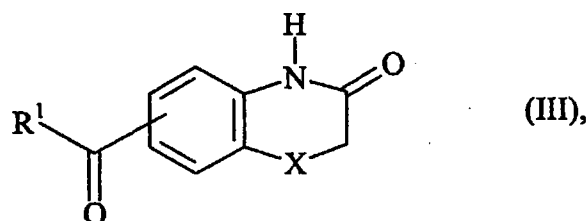
3-[4-(2-{7-[(甲氧基亚氨基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸、

2-乙氧基-3-[4-(2-{6-[(*l*-苯基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸、

2-乙氧基-3-[4-(2-{6-[(甲氧基亚氨基)(苯基)甲基]-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基}乙氧基)苯基]丙酸。

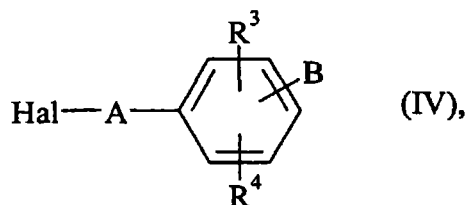
本发明优选的化合物的对映体和非对映异构体、其与酸或碱的药学上可接受的加成盐形成本发明整体的一部分。

本发明还涉及制备式(I)化合物的方法,该方法的特征是以式(III)化合物作为原料:

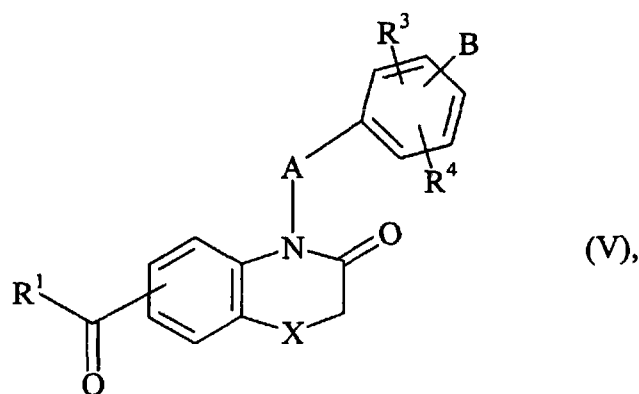


其中, R^1 和 X 如式(I)所定义;

使式(III)化合物与式(IV)化合物在碱性介质中缩合:

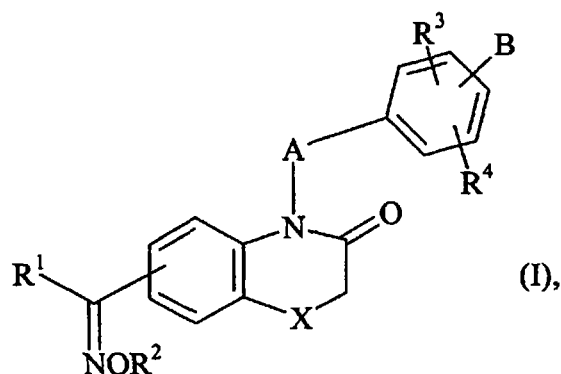


其中 A、B、 R^3 和 R^4 如式(I)所定义且 Hal 代表卤原子,生成式(V)化合物:



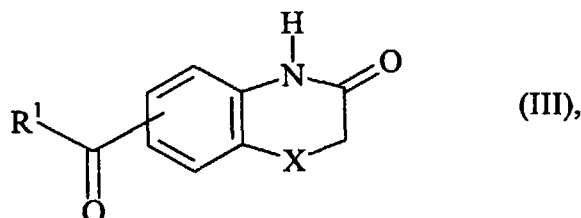
其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、A、B 和 X 如式(I)所定义;

式(V)化合物在其中 R^2 如式(I)所定义的式 R^2O-NH_2 化合物的作用下, 生成式(I)化合物:



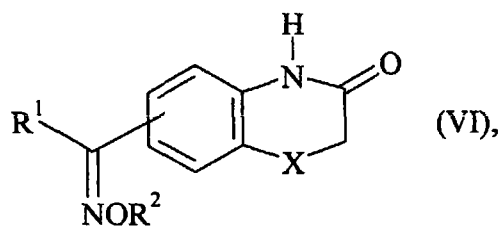
可以按照常规的分离技术纯化式(I)化合物, 如果需要的话, 将其转化为与药学上可接受的酸和碱的加成盐, 并且任选按照常规分离技术将其分离成异构体。

一种有利的变通方法涉及制备式(I)化合物的方法, 其特征是以式(III)化合物作为原料:



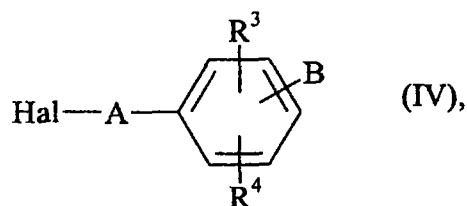
其中 R^1 和 X 如式(I)所定义;

使式(III)化合物与其中 R^2 如式(I)所定义的式 R^2O-NH_2 化合物缩合, 生成式(VI)化合物:

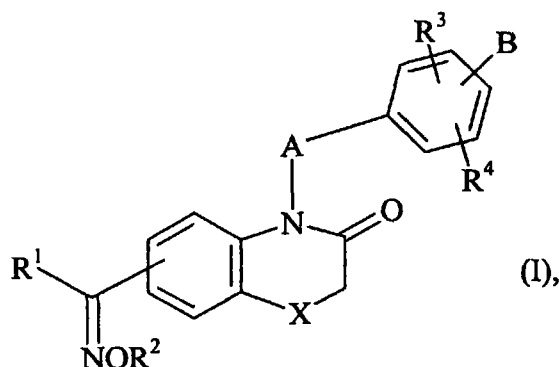


其中 R^1 、 R^2 和 X 如式(I)所定义;

使式(VI)化合物与式(IV)化合物在碱性介质中缩合:



其中 A 、 B 、 R^3 和 R^4 如式(I)所定义且 Hal 代表卤原子, 生成式(I)化合物:



可以按照常规的分离技术纯化式(I)化合物, 如果需要的话, 将其转化为与药学上可接受的酸和碱的加成盐, 并且任选按照常规分离技术将其分离成异构体。

式(III)化合物是商业产品, 或由本领域技术人员按照常规化学反应, 或描述在文献中的方法容易地制得。

本发明化合物具有非常有价值的药理学性质。

这些化合物尤其对降低血糖水平表现出很好的效果。由于这些性质, 在治疗方面, 它们可用在治疗和/或预防高血糖症、异常血脂症, 更尤其是在治疗非胰岛素依赖 II 型糖尿病、葡萄糖耐性、与 X 综合症相关的疾病(包括高血压、肥胖、胰岛素抗性、动脉硬化症、高血脂症)、冠状动脉疾病和其它心血管疾病(包括动脉高血压、心机能不全、静脉机能不全(venous insufficiency))、肾病(肾小球肾炎、肾小球硬化症、肾病综合征、高血压肾硬化)、视网膜病、与内皮细胞激活相关的疾病、牛皮癣、多囊卵巢症、癌

呆、糖尿病并发症和骨质疏松症。

它们可用作醛糖还原酶抑制剂，用于改善痴呆症患者的认知功能和用于糖尿病并发症、炎性肠疾病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤。

根据这些化合物的活性，还推荐将它们用于治疗 and/或预防其它疾病，包括 I 型糖尿病、高甘油三酯症、X 综合征、胰岛素抗性、糖尿患者的异常血脂症、高血脂症、高胆固醇症、动脉高血压、心机能不足和心血管疾病，尤其是动脉硬化症。

此外，这些化合物还用于调节食欲，尤其是调节如肥胖、厌食、易饿病、神经性食欲缺乏的宿主的食物摄入。

因此，这些化合物可用在预防或治疗高胆固醇症、肥胖，对高血脂症、高血糖症、骨质疏松症、葡萄糖耐性、胰岛素抗性或胰岛素抗性第二病理生理学机制的疾病也具有有利的作用。

使用这些化合物能降低总胆固醇、体重、瘦素(leptin)抗性、血浆葡萄糖、甘油三酯、LDLs、VLDLs 和血浆游离脂肪酸。这些化合物可以与 HMG CoA 还原酶抑制剂、贝特类(fibrates)、烟酸、消胆胺、考来替泊、丙丁酚、GLP1、甲福明、双胍类或葡萄糖再吸收抑制剂结合使用，它们可以一起给予或在不同时间给予以在治疗的患者中起协同作用。

此外，在癌症病理中，尤其是激素依赖的癌症如乳腺癌和肠癌中，它们也具有活性，同时对这些病态中涉及的血管生成过程具有抑制效果。

在根据本发明的药物组合物中，更尤其可以提及的是那些适于经口、胃肠外、鼻、经或穿过皮肤、直肠、舌(perlingual)、眼睛或呼吸道给药的组合物，尤其是片剂或 dragée、舌下的片剂、小药囊、paquets、明胶胶囊、舌下或直肠给药剂型、锭剂、栓剂、乳膏、药膏、皮肤凝胶和可饮用的或可注射的安瓿剂。

用药剂量按照患者的性别、患者的年龄、患者的体重、给药途径、治疗适应症的性质或任何相关治疗的性质而变化，剂量范围是每 24 小时 0.1mg 到 1g，给药一次或多次。

本发明还涉及如上文所定义的式(I)的杂环化合物和抗氧化剂之间的新

的结合产品,该结合产品可用于获得治疗和/或预防肥胖和以体重指数超过25为特征的超重的药物组合物。

根据本发明的抗氧化剂更尤其是抗自由基剂或自由基捕获剂、抗脂质过氧化剂、螯合剂或能再生内源性抗氧化剂的试剂(如谷胱甘肽、维生素C或维生素E)及其药学上可接受的酸或碱加成盐。

根据本发明的抗氧化剂更尤其醌化合物,如泛醌或辅酶Q₁₀,其用作自由基捕获剂并且还能再生维生素E。

根据本发明的优选结合产品是3-{4-[6-(*l*-苯基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-基-乙氧基]苯基}丙酸和辅酶Q₁₀。

此外,根据本发明的这种结合产品具有令人非常吃惊的药理学性质:事实上,本申请已证明本结合产品的两种化合物之间存在协同作用,这将显著降低体脂肪,使得它在治疗和/或预防肥胖和以体重指数超过25为特征的超重有用。

在美国,肥胖影响20%的男性和25%的女性。体重指数(BMI=重量(kg)/身高²(m²))超过或等于30的患者被认为是肥胖(Int. J. Obes.,1998,22,第39页-47页;Obesity Lancet,1997,350,第423页-426页)。肥胖(BMI≥30)和超重(25<BMI<30)可能具有多种起因:它们可能因为食物摄取失调、激素失衡或治疗给药导致:用磺酰脲治疗II型糖尿病患者导致患者增重。类似地。在I型糖尿病中(胰岛素依赖),胰岛素治疗也导致患者增重(In Progress in Obesity Research 8th International Congress on Obesity, 1999,第739页-746页;Annals of Internal Medicine, 1998, 128,第165页-175页)。

已充分确定肥胖和超重是心血管疾病的危险因素:它们与显著增加脑血管事故和非胰岛素依赖糖尿病的风险相关,因为它们易于导致胰岛素抗性、异常血脂症和大血管疾病(肾病、视网膜病、血管病(angiopathy))。另外的病态是肥胖或超重的结果:尤其可以提及的是泡状结石(vesicular calculi)、呼吸功能紊乱、癌症的严重形式、严重肥胖、未成熟死亡(N. Engl. J. Med., 1995, 333,第677页-385页;JAMA, 1993, 270,第2207页-2212页)。

根据本发明的结合产品能降低体重,即使是中等降低,也能显著降低

与肥胖相关的所有危险因素(Int. J. Obes., 1997, 21, 第 55 页-9 页; Int. J. Obes., 1992, 21, 第 S5 页-9 页)。

因此, 根据本发明的结合产品可以用于治疗和/或预防肥胖和以体重指数超过 25 为特征的超重。

因此本发明涉及式(I)化合物和抗氧化剂的结合产品在获得旨在治疗和/或预防肥胖和以体重指数超过 25 而小于 30 为特征的超重的药物组合物中的用途。

特别是, 根据本发明的结合产品可以用于治疗和/或预防因治疗如治疗 I 型或 II 型糖尿病而导致的肥胖及其导致的以体重指数超过 25 而小于 30 为特征的超重。

因此, 本发明涉及利用式(I)化合物和抗氧化剂的结合产品在获得旨在治疗和/或预防肥胖和以体重指数超过 25 而小于 30 为特征的超重的药学组合物中的用途, 所述的肥胖和超重是因治疗如治疗 I 型或 II 型糖尿病而导致的。

本发明还涉及药物组合物, 该药物组合物包含上文所定义的式(I)化合物和上文所定义的抗氧化剂, 及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

在根据本发明的药物组合物中, 更尤其可以提及的是那些适于经口、胃肠外或鼻给药的组合物; 片剂或 dragées、舌下的片剂、明胶胶囊、锭剂、栓剂、乳膏、药膏、皮肤凝胶等。

本发明尤其涉及药物组合物, 该药物组合物包含上文所定义的式(I)化合物和如辅酶 Q10 或维生素 E 的抗氧化剂, 及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

用药剂量按照患者的性别、患者的年龄、患者的体重、给药途径、治疗适应症的性质或任何相关治疗的性质而变化, 剂量范围是每 24 小时 0.1mg 到 1g 的本发明的结合产品的每一种成分, 给药一次或多次。

下述的制备和实施例举例说明了本发明, 但不以任何方式限制本发明。

制备 1: 7-[[甲氧基亚氨基]苯基甲基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

步骤 A: 7-苯甲酰基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

将 7.4g 苯甲酸加入到 100g 多磷酸中, 然后加入 10g 4H-苯并[1,4]噻嗪

-3-酮。在机械搅拌下，将混合物加热到 160℃，保持 6 小时。

然后水解溶液，抽滤出沉淀。先用饱和碳酸氢钠溶液洗涤沉淀，然后用无水乙醇洗涤。用甲苯重结晶获得的固体，得到浅褐色的粉状标题产物。

熔点: 211 - 213℃

步骤 B: 7-{[甲氧基亚氨基]苯基甲基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

将 5g 在步骤 A 中获得的化合物溶解于 40ml 的甲醇中，然后加入 3g 盐酸甲氧基胺和 5.7g 吡啶。在搅拌下，将混合物于回流下加热 4 小时。停止加热，使产品沉淀。滤出沉淀，得到的沉淀是标题化合物的“E”异构体。水解滤液，并用 3N 的 HCl 酸化，然后滤出沉淀，得到的沉淀是标题化合物的“Z”异构体。

熔点: 214-216℃(“E”异构体)

138 - 140℃(“E”和“Z”混合物: 72/28%)

制备 2: 6-{[甲氧基亚氨基]苯基甲基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

步骤 A: 6-苯甲酰基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

将 8.2g 苯甲酸加入到 100g 多磷酸中，然后加入 10g 2H-[1,4]苯并噁嗪-3-酮。在机械搅拌下，将混合物加热到 160℃，保持 6 小时。

然后水解溶液，抽滤出沉淀。先用饱和碳酸氢钠溶液洗涤沉淀，然后用无水乙醇洗涤。用甲苯重结晶获得的固体，得到白色的粉状标题产物。

熔点: 154 - 156℃

步骤 B: 6-{[甲氧基亚氨基]苯基甲基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

将 5g 在步骤 A 中获得的化合物溶解于 40ml 的甲醇中，然后加入 3g 盐酸甲氧基胺和 5.7g 吡啶。在搅拌下，将混合物于回流下加热 4 小时。停止加热，水解滤液，并用 3N 的 HCl 酸化，然后滤出沉淀，得到的沉淀是标题化合物。

熔点: 147-149℃

制备 3: 3-{4-[2-(7-苯甲酰基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

将 1g 在制备 1 步骤 A 中获得的化合物溶解于 30ml 的二甲基甲酰胺中，然后加入 1g 碳酸钾，在 80℃下搅拌一小时。将 3-[4-(2-氯乙氧基)苯基]-2-

乙氧基丙酸乙酯(1.67g)溶解在最少量的二甲基甲酰胺中,在 110℃搅拌过夜。然后蒸发掉二甲基甲酰胺,随后水解并酸化溶液。用二氯甲烷萃取水相,用硫酸镁干燥,过滤,蒸发有机相。用甲苯和乙酸乙酯(8/2)通过硅胶纯化残余物,得到油状标题产物。

制备 4: 3-{4-[2-(7-苯甲酰基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯

将1g在制备1步骤A中获得的化合物溶解于30ml的二甲基甲酰胺中,然后加入 1g 碳酸钾,在 80℃下搅拌一小时。将 3-[4-(2-氯乙氧基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯(1.97g)溶解在最少量的二甲基甲酰胺中,在 110℃搅拌过夜。然后蒸发掉二甲基甲酰胺,随后水解并酸化溶液。用二氯甲烷萃取水相,用硫酸镁干燥,过滤,蒸发有机相。用甲苯和乙酸乙酯(8/2)通过硅胶纯化残余物,得到油状标题产物。

制备 5: 3-{4-[2-(6-苯甲酰基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

将1g在制备2步骤A中获得的化合物溶解于30ml的二甲基甲酰胺中,然后加入 1.1g 碳酸钾,在 80℃下搅拌一小时。将 3-[4-(2-氯乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(1.78g)溶解在最少量的二甲基甲酰胺中,在 110℃搅拌过夜。然后蒸发掉二甲基甲酰胺,随后水解并酸化溶液。用二氯甲烷萃取水相,用硫酸镁干燥,过滤,蒸发有机相。用甲苯和乙酸乙酯(8/2)通过硅胶纯化残余物,得到油状标题产物。

制备 6: 6-{[甲氧基亚氨基]苯基甲基}-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

步骤 A: 6-苯甲酰基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

步骤 B: 6-{[甲氧基亚氨基]苯基甲基}-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

该方法按照制备2进行,用 2H-[1,4]苯并噻嗪-3-酮代替 2H-[1,4]苯并噻嗪-3-酮

制备 7: 7-{[甲氧基亚氨基]苯基甲基}-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

步骤 A: 7-苯甲酰基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

步骤 B: 7-{[甲氧基亚氨基]苯基甲基}-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

该方法按照制备1进行,用 4H-[1,4]苯并噻嗪-3-酮代替 4H-苯并[1,4]

噻嗪-3-酮

制备 8: 3-{4-[2-(7-苯甲酰基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

该方法按照制备 5 进行, 用制备 6 步骤 A 获得的产品代替制备 2 步骤 A 获得的产品。

制备 9: 3-{4-[2-(7-苯甲酰基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯

该方法按照制备 4 进行, 其中用制备 6 步骤 A 获得的产品代替制备 1 步骤 A 获得的产品。

制备 10: 3-{4-[2-(7-苯甲酰基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

该方法按照制备 3 进行, 用制备 7 步骤 A 获得的产品代替制备 1 步骤 A 获得的产品。

制备 11: 3-{4-[2-(7-苯甲酰基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯

该方法按照制备 4 进行, 用制备 7 步骤 A 获得的产品代替制备 1 步骤 A 获得的产品。

实施例 1: 3-{4-[7-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

将 1g 在制备 1 中获得的化合物溶解于 30ml 的二甲基甲酰胺中, 然后加入 0.92g 碳酸钾, 在 80℃ 下搅拌一小时。将 3-[4-(2-氯乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(1.51g)溶解在最少量的二甲基甲酰胺中, 在 110℃ 搅拌过夜。然后蒸发掉二甲基甲酰胺, 随后水解并酸化溶液。用二氯甲烷萃取水相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发有机相。用甲苯和乙酸乙酯(8/2)作为洗脱液通过硅胶纯化残余物, 得到油状标题产物。

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	66.17	6.09	4.98
实验值:	65.58	6.28	4.71

实施例 2: 3-{4-[7-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基]乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯

将 1g 在制备 1 中获得的化合物溶解于 30ml 的二甲基甲酰胺中, 然后加入 0.91g 碳酸钾, 在 80℃ 下搅拌一小时。将 3-[4-(2-氯乙氧基)苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯(1.78g)溶解在最少量的二甲基甲酰胺中, 在 110℃ 搅拌过夜。然后蒸发掉二甲基甲酰胺, 随后水解并酸化溶液。用二氯甲烷萃取水相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发有机相。用甲苯和乙酸乙酯(8/2)作为洗脱液通过硅胶纯化残余物, 得到绿色油状标题产物。

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	60.38	5.07	4.54
实验值:	60.79	5.25	4.34

实施例 3: 3-{4-[6-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基]乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

将 1g 在制备 2 中获得的化合物溶解于 30ml 的二甲基甲酰胺中, 然后加入 1g 碳酸钾, 在 80℃ 下搅拌一小时。将 3-[4-(2-氯乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(1.59g)溶解在最少量的二甲基甲酰胺中, 在 110℃ 搅拌过夜。然后蒸发掉二甲基甲酰胺, 随后水解并酸化溶液。用二氯甲烷萃取水相, 用硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发有机相。用甲苯和乙酸乙酯(8/2)作为洗脱液通过硅胶纯化残余物, 得到标题产物。

实施例 4: 3-{4-[7-(肟基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基]乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

将 1g 在制备 3 中获得的化合物溶解于 20ml 的乙醇中, 然后加入 0.4g 盐酸甲氧基胺和 0.6g 吡啶。在搅拌下, 将混合物于回流下加热 4 小时。水解混合物, 并用 3N 的 HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤, 蒸发溶剂。用甲苯和乙酸乙酯(8/2)作为洗脱液通过硅胶纯化残余物, 得到油状标题产物。

元素微量分析:

%	C	H	N
---	---	---	---

理论值: 65.67 5.88 5.11

实验值: 65.85 6.27 5.63

实施例 5: 3-{4-[7-(*o*-羟基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯

将 1g 在制备 4 中获得的化合物溶解于 20ml 的乙醇中, 然后加入 0.36g 盐酸甲氧基胺和 0.5g 吡啶。在搅拌下, 将混合物于回流下加热 4 小时。水解混合物, 并用 3N 的 HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤, 蒸发溶剂。用甲苯和乙酸乙酯(8/2)作为洗脱液通过硅胶纯化残余物, 得到浅绿色粉状标题产物。

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	59.79	4.85	4.65
实验值:	60.08	5.13	4.28

实施例 6: 3-{4-[6-(*o*-羟基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

将 1g 在制备 5 中获得的化合物溶解于 20ml 的乙醇中, 然后加入 0.41g 盐酸甲氧基胺和 0.6g 吡啶。在搅拌下, 将混合物于回流下加热 4 小时。水解混合物, 并用 3N 的 HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤, 蒸发溶剂。用甲苯和乙酸乙酯(8/2)作为洗脱液通过硅胶纯化残余物, 得到油状标题产物。

实施例 7: 3-{4-[7-(*o*-羟基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸

将 1g 在实施例 4 中获得的化合物溶解于四氢呋喃/水(12/8ml)混合物中, 然后将溶解在最少量水中的 0.13g 氢氧化锂加入。在 50℃下搅拌混合物过夜。蒸发掉四氢呋喃, 水解溶液, 随后用 3N 的 HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤, 蒸发有机相。用二氯甲烷和甲醇(95/5)作为洗脱液通过硅胶纯化残余物, 得到浅褐色粉状标题产物。

熔点: 74-76℃

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	64.60	5.42	5.38
实验值:	64.32	5.89	5.02

实施例 8: 3-{4-[7-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸

将 1g 在实施例 1 中获得的化合物溶解于四氢呋喃/水(12/8ml)混合物中, 然后将溶解在最少量水中的 0.13g 氢氧化锂加入。在 50℃下搅拌混合物过夜。蒸发掉四氢呋喃, 水解溶液, 随后用 3N 的 HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤, 蒸发有机相。用二氯甲烷和甲醇(95/5)作为洗脱液通过硅胶纯化残余物, 得到浅黄色粉状标题产物。

熔点: 77-79℃

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	65.15	5.66	5.23
实验值:	65.33	5.90	5.57

实施例 9: 3-{4-[7-(肟基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸

将 1g 在实施例 5 中获得的化合物溶解于四氢呋喃/水(12/8ml)混合物中, 然后将溶解在最少量水中的 0.12g 氢氧化锂加入。在 50℃下搅拌混合物过夜。蒸发掉四氢呋喃, 水解溶液, 随后用 3N 的 HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤, 蒸发有机相。用二氯甲烷和甲醇(95/5)作为洗脱液通过硅胶纯化残余物, 得到绿色粉状标题产物。

熔点: 85-88℃

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	58.53	4.39	4.88
实验值:	58.39	4.68	4.42

实施例 10: 3-{4-[7-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸

将 1g 在实施例 2 中获得的化合物溶解于四氢呋喃/水(12/8ml)混合物中, 然后将溶解在最少量水中的 0.11g 氢氧化锂加入。在 50℃下搅拌混合物过夜。蒸发掉四氢呋喃, 水解溶液, 随后用 3N 的 HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤, 蒸发有机相。用二氯甲烷和甲醇(95/5)作为洗脱液通过硅胶纯化残余物, 得到绿色粉状标题产物。

熔点: 64-66℃

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	59.18	4.62	4.76
实验值:	59.53	4.31	4.54

实施例 11: 3-{4-[6-(*o*-羟基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸

将 1g 在实施例 6 中获得的化合物溶解于四氢呋喃/水(12/8ml)混合物中, 然后将溶解在最少量水中的 0.13g 氢氧化锂加入。在 50℃下搅拌混合物过夜。蒸发掉四氢呋喃, 水解溶液, 随后用 3N 的 HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤, 蒸发有机相。用二氯甲烷和甲醇(95/5)作为洗脱液通过硅胶纯化残余物, 得到浅褐色粉状标题产物。

熔点: 75-76℃

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	66.66	5.59	5.55
实验值:	66.53	5.31	5.34

实施例 12: 3-{4-[6-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸

将 1g 在实施例 3 中获得的化合物溶解于四氢呋喃/水(12/8ml)混合物中, 然后将溶解在最少量水中的 0.13g 氢氧化锂加入。在 50℃下搅拌混合物过夜。蒸发掉四氢呋喃, 水解溶液, 随后用 3N 的 HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤, 蒸发有机相。用二氯甲烷和甲醇(95/5)作为洗脱液通过硅胶纯化残余物, 得到浅黄色粉状标题产物。

熔点: 63-65°C

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	67.17	5.83	5.40
实验值:	67.53	5.11	5.34

实施例 13: 3-{4-[6-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

该方法按照实施例 1 进行, 用制备 6 获得的化合物代替制备 1 获得的化合物。获得油状标题产物。

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	66.17	6.09	4.98
实验值:	66.53	6.31	4.94

实施例 14: 3-{4-[6-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯

该方法按照实施例 2 进行, 用制备 6 获得的化合物代替制备 1 获得的化合物。获得黄色油状标题产物。

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	60.38	5.07	4.54
实验值:	60.69	5.25	4.34

实施例 15: 3-{4-[7-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

该方法按照实施例 1 进行, 用制备 7 获得的化合物代替制备 1 获得的化合物。获得油状标题产物。

元素微量分析:

%	C	H	N
实验值:	68.12	6.27	5.12

实施例 16: 3-{4-[7-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪

-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯

该方法按照实施例 2 进行,用制备 7 获得的化合物代替制备 1 获得的化合物。获得无色油状标题产物。

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	62.00	5.20	4.66
实验值:	61.79	5.25	4.59

实施例 17: 3-{4-[6-(脞基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[2,3]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

该方法按照实施例 4 进行,用制备 8 获得的化合物代替制备 3 获得的化合物。获得黄色粉状标题产物。

熔点: 65-66°C

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	65.67	5.88	5.11
实验值:	65.89	5.60	5.57

实施例 18: 3-{4-[6-(脞基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯

该方法按照实施例 5 进行,用制备 9 获得的化合物代替制备 4 获得的化合物。获得白色粉状标题产物。

熔点: 171-173°C

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	59.79	4.85	4.65
实验值:	60.01	5.07	4.38

实施例 19: 3-{4-[7-(脞基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

该方法按照实施例 4 进行,用制备 10 获得的化合物代替制备 3 获得的化合物。获得黄色粉状标题产物。

熔点: 84-86°C

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	67.66	6.06	5.26
实验值:	67.33	6.41	4.90

实施例 20: 3-{4-[7-(肟基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸乙酯

该方法按照实施例 5 进行, 用制备 11 获得的化合物代替制备 4 获得的化合物。获得白色粉状标题产物。

熔点: 84-86°C

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	61.43	4.98	4.78
实验值:	61.08	5.29	4.51

实施例 21: 3-{4-[6-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[2,3]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸

该方法按照实施例 8 进行, 用实施例 13 获得的化合物代替实施例 1 获得的化合物。获得黄色粉状标题产物。

熔点: 58-61°C

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	65.03	5.83	5.23
实验值:	65.13	5.61	5.34

实施例 22: 3-{4-[6-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸

该方法按照实施例 10 进行, 用实施例 14 获得的化合物代替实施例 2 获得的化合物。获得白色粉状标题产物。

熔点: 66-68°C

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	59.18	4.62	4.76
实验值:	58.79	4.71	4.62

实施例 23: 3-{4-[6-(肟基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[2,3]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸

该方法按照实施例 7 进行, 用实施例 17 获得的化合物代替实施例 4 获得的化合物。获得浅褐色粉状标题产物。

熔点: 127-130℃

实施例 24: 3-{4-[6-(肟基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸

该方法按照实施例 9 进行, 用实施例 18 获得的化合物代替实施例 5 获得的化合物。获得白色粉状标题产物。

熔点: 97-99℃

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	58.53	4.39	4.88
实验值:	58.39	4.68	4.72

实施例 25: 3-{4-[7-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸

该方法按照实施例 8 进行, 用实施例 15 获得的化合物代替实施例 1 获得的化合物。获得白色粉状标题产物。

熔点: 54-57℃

%	C	H	N
理论值:	67.17	5.83	5.40
实验值:	67.20	6.08	5.21

实施例 26: 3-{4-[7-(甲氧基亚氨基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噻嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸

该方法按照实施例 10 进行, 用实施例 16 获得的化合物代替实施例 2 获得的化合物。获得黄色粉状标题产物。

熔点: 61-64°C

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	60.84	4.75	4.89
实验值:	60.53	4.41	4.64

实施例 27: 3-{4-[7-(脲基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸

该方法按照实施例 7 进行,用实施例 19 获得的化合物代替实施例 4 获得的化合物。获得白色粉状标题产物。

熔点: 95-97°C

%	C	H	N
理论值:	66.66	5.59	5.55
实验值:	66.53	5.31	5.34

实施例 28: 3-{4-[7-(脲基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-4-基)乙氧基]苯基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸

该方法按照实施例 9 进行,用实施例 20 获得的化合物代替实施例 5 获得的化合物。获得白色粉状标题产物。

熔点: 86-88°C

元素微量分析:

%	C	H	N
理论值:	60.22	4.51	5.02
实验值:	59.86	4.74	4.81

药理学研究

实施例 A: 急性毒性研究

在给每组 8 只小鼠(26±2 克)经口给药后评价急性毒性。在处理动物的当天,定时观察动物,随后每天观察一次,持续两周。评价 LD₅₀(导致 50% 动物死亡的剂量),结果证明本发明化合物具有低毒性。

实施例 B: 在基因模型(genetic model)中的效力

实验动物的变异和对食物方案的不同的敏感性使非胰岛素依赖的糖尿病动物模型和伴随肥胖和对胰岛素抗性的高血脂症动物模型得到了发展。

为了理解这些疾病的生理病理学和检测新的抗糖尿病化合物的效力 (Diabetes, 1983, 32, 第 830 页-838 页), 多个实验室建立了转基因小鼠模型 (ob/ob) (Diabetes, 1982, 31(1), 第 1 页-第 6 页) 和 Zucker (fa/fa) 大鼠模型。

在 ob/ob 小鼠中的抗糖尿病和降血脂效果

10 周的雌性 ob/ob 小鼠 (Harlan) 用于体内试验。将动物饲养在明暗周期为 12 小时、25℃ 的环境中。小鼠的基础血糖为 2g/l。按照血糖水平, 随机选取动物形成 6 组。将被测试的化合物溶解在二甲亚砜 (10%) 和 Solutol (15%) 的混合物中, 经腹腔给药, 每天两次, 每次给药为 10mg/kg, 给药体积为 2.5ml/kg, 持续 4 天。经口给药, 每天两次, 每次给药为 30mg/kg, 给药体积为 2.5ml/kg 的 1% HEC, 持续 4 天。对照组给予和处理组相同条件下的溶剂。

产品的效力通过检测最后一次给药后 24 小时的血糖、甘油三酯、血胰岛素 (insulinaemia) 及检测每天的体重来评价。

本发明的化合物表现出非常好的降血糖、降血胰岛素、降血甘油三酯的性能。例如, 以剂量为 3mg/kg 给予实施例 11 获得的化合物, 降低了 25% 的血糖、45% 的甘油三酯和 22% 的血胰岛素, 且体重没有显著变化。然而, 在相同条件下, 用罗西格列酮处理四天, 显著增加了体重。此外, 在体内试验中, 没有发现副作用。

实施例 C: 药物组合物

1000 片, 每片含 5mg 3-{4-[6-(脞基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸(实施例 11)	5g
小麦淀粉	20g
玉米淀粉	20g
乳糖	30g
硬脂酸镁	2g
二氧化硅	1g

羟丙基纤维素

2g

实施例 D: 体重的变化

采用 8 到 12 周的雄性 C57 Black 6 ob/ob 小鼠进行试验。隔离一周后, 称重, 然后根据体重随机形成 6 组同质组(homogeneous group)(开始重量没有明显区别)。称重后, 每天腹腔注射一次待测试的不同结合产品, 持续 7 天。被注射的分子溶解在 5%的 DMSO/15%Soluto/足量 H₂O 溶液中, 为保证好的溶解性, 将溶液加热到 65°C。在注射前将溶液预热。每天称量小鼠的重量并记录处理 7 天后增加的重量。

获得的结果清楚表明:

按照本发明的式(I)和抗氧化剂的结合产品明显降低了肥胖小鼠的重量,

本发明结合产品的两种成分之间存在协同作用, 使用结合产品导致的重量的降低远远超过每一成分单独使用导致的重量的降低。

实施例 E: 药物组合物

100 片, 每片含 30mg 3-{4-[6-(脞基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-基]乙氧基}苯基}-2-乙氧基丙酸和 10mg 辅酶 Q₁₀

3-{4-[6-(脞基苯基)甲基-3-氧代-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-基]乙氧基}苯基}-2-乙氧基丙酸(实施例 11)

3g

辅酶 Q₁₀

1g

小麦淀粉

20g

玉米淀粉

20g

乳糖

30g

硬脂酸镁

2g

二氧化硅

1g

羟丙基纤维素

2g.