



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104447649 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 25

(21) 申请号 201410596877. 1

A61P 3/10(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 10. 29

(71) 申请人 辽宁大学

地址 110000 辽宁省沈阳市沈北新区道义南大街 58 号

(72) 发明人 陈焯 王洋 李文军 陈滢卉

张龙杰 任翠莹 印丽丽

(74) 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司

公司 21207

代理人 金春华

(51) Int. Cl.

C07D 307/92(2006. 01)

C07D 405/12(2006. 01)

C07D 417/14(2006. 01)

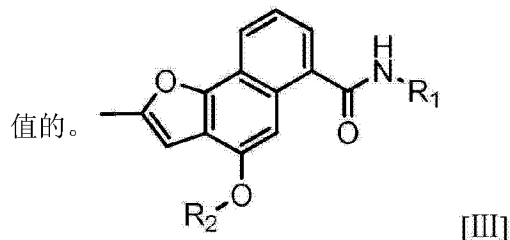
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

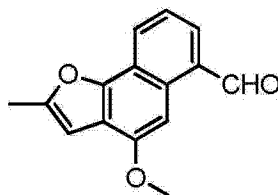
甲基萘并 [1,2-b] 呋喃酰胺类化合物及其药  
学上可接受的盐及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及甲基萘并 [1,2-b] 呋喃酰胺类化合物及其药  
学上可接受的盐及其制备方法和应用。化合物 I 为天然产物瑞香狼毒中提取的全新  
化合物,以此为先导化合物进行结构修饰,获得通  
式 (III) 系列化合物。本发明还公开了化合物  
II 和化合物 IV 的制备方法及在治疗糖尿病中的  
应用,该化合物由于具有优良的抗糖尿病剂效果,所以  
在医药领域中作为抗糖尿病剂是非常有应用价

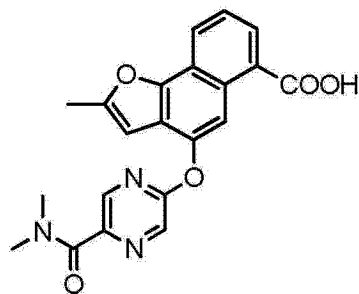


1. 4-甲氧基-2-甲基萘并[1,2-b]呋喃-6-甲醛,其特征在于结构式如(I)所示:



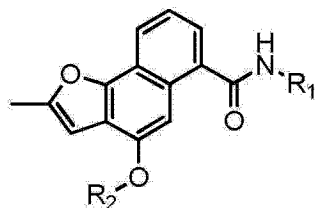
(I)。

2. 甲基萘并[1,2-b]呋喃酰胺类化合物及其药学上可接受的盐,其特征在于结构式如(II)所示:



(II)。

3. 甲基萘并[1,2-b]呋喃酰胺类化合物及其药学上可接受的盐,其特征在于结构式如(III)所示:

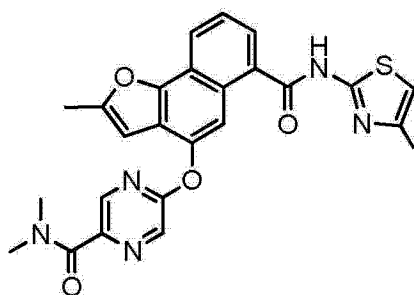


(III)。

式中,  $R_1$  为甲基噻唑、甲基吡嗪、甲基嘧啶或甲基吡啶;

$R_2$  为二甲氨基甲酰基吡嗪、二甲氨基甲酰基嘧啶或三氟甲基吡嗪。

4. 如权利要求3所述的化合物及其药学上可接受的盐,其特征在于结构式如(IV)所示:



(IV)。

5. 权利要求1-4中任一所述的化合物及其药学上可接受的盐在制备抗糖尿病药物中的应用。

## 甲基萘并 [1,2-b] 呋喃酰胺类化合物及其药学上可接受的盐及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体地涉及一种具有抗糖尿病效果的新的化合物 4-甲氧基-2-甲基萘并 [1,2-b] 呋喃-6-甲醛及其衍生物甲基萘并 [1,2-b] 呋喃酰胺类化合物及其药学上可接受的盐。

### 背景技术

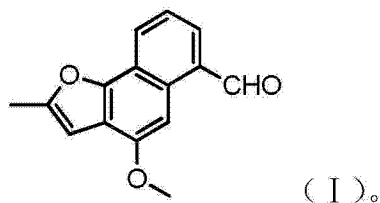
[0002] 瑞香狼毒 (*Stellera chamaejasme*. L.) 为瑞香科狼毒属植物,又名断肠草,多年生草本植物,根粗大,可入药。瑞香狼毒的生境,一般为干燥向阳山坡、干旱草原以及高山、亚高山草地,除西部沙漠区外,广泛分布在我国西北、西南、东北及河北等。其性味苦平,有大毒,能散结、逐水、止痛、杀虫。可治疗水气肿胀、淋巴结核、骨结核,外用可治疥癣、瘙痒、顽固性皮炎,可杀虫蝇、灭蛆。瑞香狼毒主要化学成分有香豆素、黄酮、二萜原酸酯和木脂素类化合物等,其中瑞香烷型二萜具有较强的抗糖尿病作用。近年来,国内外学者报道瑞香狼毒还具有抗病毒,尤其是抗 HIV 的活性。为了进一步研究瑞香狼毒生物活性成分,从瑞香狼毒中提取和分离、纯化单体化合物,并进行有效的药理学和毒理学分析是研究瑞香狼毒生物活性的主要途径,因此,对瑞香狼毒生物活性成分的提取与分离方法的研究就显得尤为重要。

### 发明内容

[0003] 本发明的目的是比照文献的提取分离工艺,对瑞香狼毒的提取工艺进行改进,以对瑞香狼毒的成分进一步研究,通过本发明的方法从瑞香狼毒提取物中获得了新化合物 4-甲氧基-2-甲基萘并 [1,2-b] 呋喃-6-甲醛,并对其进行了结构修饰,经药理学评价具有更优良的抗糖尿病活性。

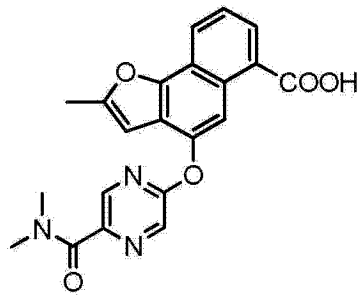
[0004] 本发明从瑞香狼毒中提取了一种新的化合物 4-甲氧基-2-甲基萘并 [1,2-b] 呋喃-6-甲醛 (化合物 I),其具有如 (I) 所示的结构式:

[0005]



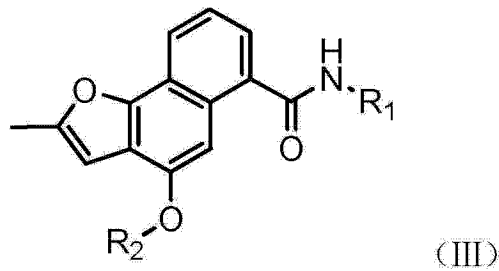
[0006] 进一步的,对化合物 I 进行了结构修饰,获得了 4-((5-(二甲氨基甲酰基)吡嗪-2-基)氧基)-2-甲基萘并 [1,2-b] 呋喃-6-羧酸 (化合物 II),其具有如 (II) 所示的结构式:

[0007]



[0008] 进一步的,对化合物 I 进行了结构修饰,获得了甲基萘并 [1,2-b] 呋喃酰胺类化合物,其具有如 (III) 所示的结构式:

[0009]

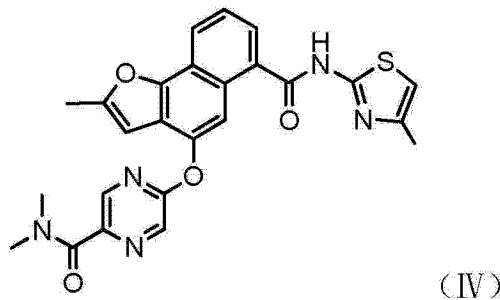


[0010] 式中,  $R_1$  表示为甲基噻唑、甲基吡嗪、甲基嘧啶或甲基吡啶。

[0011]  $R_2$  表示为二甲氨基甲酰基吡嗪、二甲氨基甲酰基嘧啶或三氟甲基吡嗪。。

[0012] 进一步的,对化合物 I 进行了结构修饰,获得了 N, N-二甲基-5-((2-甲基-6-((4-甲基噻唑-2-基)甲酰)萘并 [1,2-b] 呋喃-4-基)氧)吡嗪-2-酰胺 (化合物 III),其具有如 (IV) 所示的结构式:

[0013]



[0014] 本发明的有益效果是:本发明创造性的从瑞香狼毒中分离提取了一种新的化合物,并对其结构进行修饰,合成多种甲基萘并 [1,2-b] 呋喃酰胺类等衍生物,并经药理学评价具有更优良的抗糖尿病活性。通过抗糖尿病活性的研究发现,与现有技术中公开的二甲双胍抗糖尿病化合物相比,具有更优良的抗糖尿病活性、稳定性和安全性。

#### 附图说明

[0015] 图 1 是瑞香狼毒中化学成分的分离提取工艺图。

[0016] 图 2 是图 1 中流份 G 的分离流程图。

#### 具体实施方式

[0017] 实施例 1 4-甲氧基-2-甲基萘并 [1,2-b] 呋喃-6-甲醛 (化合物 I)

[0018] 提取分离工艺如图 1 和图 2 所示。

[0019] 瑞香狼毒的干燥根 20kg, 经粉碎后, 以 6 倍量 95% 乙醇加热回流提取 3 次, 每次 3 小时, 回收乙醇的总浸膏约 1200g。将浸膏混悬于水中, 依次用等体积石油醚、乙酸乙酯、正丁醇分别萃取 3 次, 分别得到石油醚萃取物约 250g, 乙酸乙酯萃取物约 267g, 正丁醇萃取物约 420g, 水层约 210g。

[0020] 色谱条件: 制备型液相 Waters Prep LC, 检测器 Waters 2487

[0021] 检测波长: 325nm

[0022] 色谱柱: 迪马钻石硅胶柱色谱 (5  $\mu$  m, 250 $\times$ 21.2mm)

[0023] 流量: 100.0ml

[0024] 制备方法: 取乙酸乙酯层浸膏进行制备型硅胶柱色谱分离, 按上述色谱条件进行梯度洗脱 (流动相比例见表 1)。每 500ml 收集一瓶, 收集第 20-25 瓶为流份 A, 收集第 36-40 瓶为流份 B, 收集第 43-48 瓶为流份 C, 收集第 50-56 瓶为流份 D, 收集第 59-70 瓶为流份 E, 收集第 73-88 瓶为流份 F, 收集第 90-103 瓶为流份 G, 共获得 7 个流份。

[0025] 表 1

[0026]

| 时间 (hrs) | 流动相 A (石油醚) | 流动相 B (乙酸乙酯) |
|----------|-------------|--------------|
| 0        | 100         | 0            |
| 10       | 0           | 100          |
| 12       | 0           | 0            |

[0027] A 流份经检测提取含有化合物 1。

[0028] B 流份经检测提取含有化合物 2 和化合物 3。

[0029] C 流份经检测提取含有化合物 4 和化合物 5。

[0030] D 流份经检测提取含有化合物 6 和化合物 7。

[0031] E 流份经检测提取含有化合物 8。

[0032] 取流份 G 按上述色谱条件进行硅胶柱色谱分离 (流动相比例见表 2), 以不同比例的二氯甲烷: 丙酮 (100:0-0:100) 进行梯度洗脱, 每 500ml 收集一瓶, 收集第 9-15 瓶为流份 G<sub>1</sub>, 收集第 18-24 瓶为流份 G<sub>2</sub>, 收集第 27-34 瓶为亚流份 G<sub>3</sub>, 共获得 3 个亚流份。

| 时间 (hrs) | 流动相 A (二氯甲烷) | 流动相 B (丙酮) |
|----------|--------------|------------|
| 0        | 100          | 0          |
| 3        | 0            | 100        |

[0034] 亚流份 G<sub>1</sub> 的结晶为化合物 10, 将母液进行制备薄层分离得化合物 9。

[0035] 亚流份 G<sub>2</sub>, 经硅胶柱分离的化合物 11。

[0036] 亚流份 G<sub>3</sub>, 经过制备高效液相色谱柱, 以 67% 甲醇-水为流动相进行分离, 获得化合物 12-16。

[0037] 经结构鉴定, 化合物 1-8, 10-16 均为已知化合物, 化合物 9 为全新结构化合物, 对

其鉴定参数为：

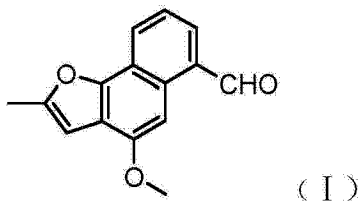
[0038] 熔点：136 ~ 138℃。

[0039] IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3162, 2976, 1693, 1631, 1605, 1250, 987.  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.01(s, 1H), 8.23-8.20(m, 2H), 7.67(t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.21(s, 1H), 6.37(s, 1H), 3.74(s, 3H), 2.33(s, 3H). MS:m/z 241 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ );

[0040] 元素分析：分子式  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$  计算值：C, 74.99 ;H, 5.03 ;O, 19.98 ; 实测值：C, 74.97 ;H, 5.05 ;O, 19.97。

[0041] 确定结构为：

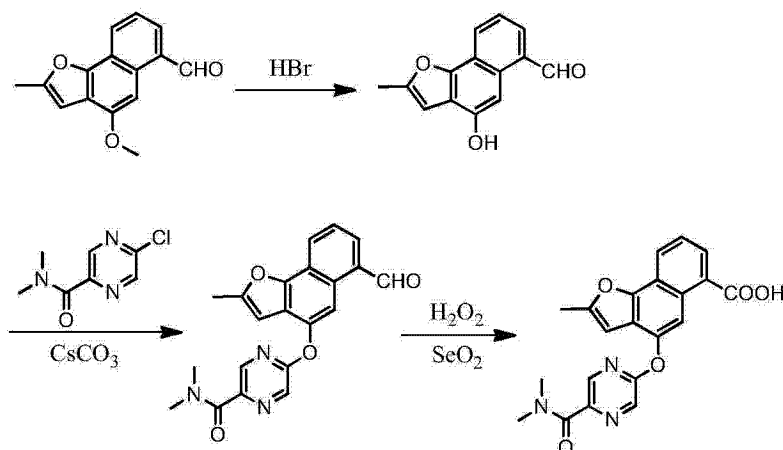
[0042]



[0043] 对化合物 9 的命名为 4-甲氧基-2-甲基萘并[1,2-b]呋喃-6-甲醛，本文简称为化合物 I，并用于以下实验。

[0044] 实施例 2 4-((5-(二甲氨基甲酰基)吡嗪-2-基)氧基)-2-甲基萘并[1,2-b]呋喃-6-羧酸的合成(化合物 II)

[0045]



[0046] 1) 4-羟基-2-甲基萘并[1,2-b]呋喃-6-甲醛的合成：

[0047] 在 1000 毫升茄型瓶中加入 4-甲氧基-2-甲基萘并[1,2-b]呋喃-6-甲醛(化合物 I) 48 克，搅拌子，含量 45% 溴化氢醋酸溶液 400 毫升，100℃ 下反应 24 小时后停止反应，将反应液降到室温后浇于冰水上，搅拌有大量黄色固体析出，用 5% 碳酸氢钠水溶液洗至中性，过滤不溶固体，用 300 毫升乙酸乙酯、300 毫升 5% 碳酸氢钠水溶液萃取，分出乙酸乙酯相并用 200 毫升、100 毫升水溶液洗涤 2 次，分出乙酸乙酯相减压旋干，加入无水乙醇重结晶得产物 36.5 克，产率 80.8%。

[0048] 熔点 142 ~ 144℃。

[0049]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.04(s, 1H), 8.24-8.20(m, 2H), 7.60(t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.12(s, 1H), 6.34(s, 1H), 2.29(s, 3H)。

[0050] 2.5-((6-甲基萘并[1,2-b]呋喃-4-基)氧基)-N,N-二甲氨基吡嗪-2-酰胺的合成：

[0051] 在 1000 毫升茄型瓶中加入 4-羟基-2-甲基萘并 [1,2-b] 呋喃-6-甲醛 33.9 克, 搅拌子, 5-氯-N,N-二甲基吡嗪-2-甲酰胺 27.8 克, 无水碳酸铯 48.9 克, DMD 溶剂 500 毫升, 80℃ 下搅拌反应 12 小时后停止反应, 将反应液降到室温后浇于冰水上, 搅拌有大量黄色固体析出并用水洗涤, 过滤不溶固体, 用 300 毫升乙酸乙酯、300 毫升饱和食盐水萃取, 分出乙酸乙酯相并分别用 100 毫升、100 毫升去离子水洗涤 2 次, 分出乙酸乙酯相减压旋干, 柱层析分离得产物 40.9 克, 产率 72.7%。

[0052] 熔点 166 ~ 167℃。

[0053]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.12 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

[0054] 3,4-((5-(二甲氨基甲酰基)吡嗪-2-基)氧基)-2-甲基萘并 [1,2-b] 呋喃-6-羧酸的合成 (化合物 II) :

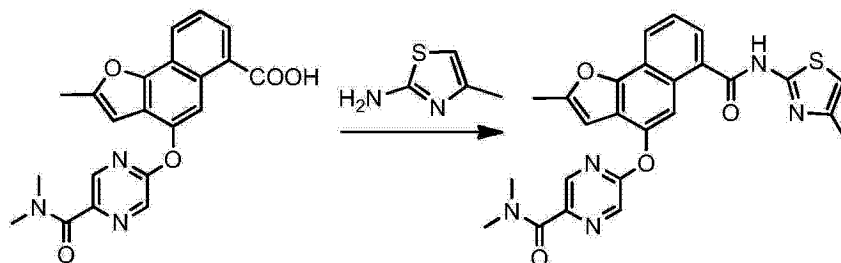
[0055] 在 1000 毫升茄型瓶中加入 5-((6-甲基萘并 [1,2-b] 呋喃-4-基)氧基)-N,N-二甲基吡嗪-2-酰胺 18.2 克, 搅拌子, 四氢呋喃溶液 200 毫升, 含量 70% 的双氧水溶液 200 毫升, 二氧化锡 1.5 克, 室温 25℃ 下搅拌反应 6 小时后停止反应。减压旋出四氢呋喃后, 产物用水洗涤后用无水乙醚洗涤, 过滤真空干燥后得黄色固体产物 17.52 克, 产率 91.0%, 即为目标产物化合物 II。

[0056] 熔点 202 ~ 204℃。

[0057]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。

[0058] 实施例 3N,N-二甲基-5-((2-甲基-6-((4-甲基噻唑-2-基)甲酰)萘并 [1,2-b] 呋喃-4-基)氧)吡嗪-2-酰胺的合成 (化合物 IV) :

[0059]



[0060] 在 250 毫升茄型瓶中加入 4-((5-(二甲氨基甲酰基)吡嗪-2-基)氧基)-2-甲基萘并 [1,2-b] 呋喃-6-羧酸 3.85 克, 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 2.3 克, 4-二甲氨基吡啶 0.61 克, DMF 15 毫升, 四氢呋喃 45 毫升, 搅拌子, 氮气保护下室温反应 8 小时, 将反应液减压旋出四氢呋喃溶剂后, 用 100 毫升乙酸乙酯、100 毫升饱和食盐水萃取, 分出乙酸乙酯相并分别用 50 毫升、50 毫升去离子水洗涤 2 次, 分出乙酸乙酯相减压浓缩后柱层析分离得黄色固体产物 3.67 克, 产率 76.3%。

[0061] 熔点: 195 ~ 197℃。

[0062] IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3345, 2987, 1716, 1667, 1631, 1602, 1290, 1156.  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.87 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). MS:m/z 488 ([M+H]);

[0063] 元素分析:分子式 C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 计算值 :C, 61.59 ;H, 4.34 ;N, 14.37 ;实测值 :C, 61.56 ;H, 4.35 ;N, 14.35。

[0064] 实施例 4 化合物 II 和化合物 IV 药效学研究

[0065] (1) 化合物体内药效学研究方法

[0066] 取 SD 大鼠,禁食 18h 后腹腔注射链脲佐菌素 55mg · kg<sup>-1</sup>(用 pH 为 4.2 的 0.1mol/L 柠檬酸缓冲液配制,链脲佐菌素需现用现配,最好每次配制三只大鼠的给药量,盛装链脲佐菌素的锥形瓶外围需用黑色塑料袋包裹,并放置在冰水浴中),腹腔给药一天。并于造模后开始连续三日喂以 6% 的糖水,72h 后尾部取血测血糖值,选取血糖值 >120mg · dL<sup>-1</sup> 并具有明显的多饮、多食、多尿症状者,按血糖值随机平均分组。每组给药 12 日,于第二日禁食 12h 后,给药,分别于给药第六、十二日测 2h 与 6h 空腹血糖值。

[0067] (2) 血糖测定结果

[0068] 表 1 大鼠给药第二、十二天 2h、6h 平均血糖值

[0069]

| 组别     | 第一天给    | 第六天给    | 第六天给    | 第十二天给   | 第十二天给   |
|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
|        | 药前血糖    | 药 2h 血  | 药 6h 血  | 药 2h 血糖 | 药 6h 血糖 |
|        | (mg/dl) | 糖       | 糖       | (mg/dl) | (mg/dl) |
|        |         | (mg/dl) | (mg/dl) |         |         |
| 二甲双胍   | 431     | 313     | 173     | 95      | 83      |
| 化合物 II | 394     | 109     | 85      | 70      | 82      |
| 化合物 IV | 370     | 83      | 95      | 81      | 73      |
| NS     | 427     | 300     | 260     | 251     | 223     |

[0070] 由表 1 可见,本发明的化合物 II 和化合物 III 显示了优良的抗糖尿病作用。

[0071] 实施例 5 化合物安全性试验(急性毒性)

[0072] 化合物 II 和化合物 IV 小鼠尾静脉给药结果均显示对呼吸系统有一定的毒性,大剂量动物在给药后 6-10 小时出现呼吸困难、俯卧、活动减少等临床症状,死亡发生在给药后 24 ~ 48 小时内,对死亡小鼠进行解剖,肉眼观察小肺脏有部分积出血点,其余脏器未见异常,肺脏病理组织学检查显示肺脏有部分出血,炎性细胞浸润,肺泡周围有实变。对存活小鼠连续观察 14 天,摄食、饮水、一般状态及活动情况均未见异常,观察期结束后处死小鼠,肉眼观察肺脏及主要器官均未见异常。

[0073] 化合物 II 对呼吸系统有一定的毒性,给药后造成小鼠呼吸衰竭死亡,其 LD<sub>50</sub> 为 879.7mg/kg,95% 的可信限为 678.2mg/kg ~ 1109.6mg/kg,毒性靶器官主要为肺脏。

[0074] 化合物 IV 对呼吸系统有一定的毒性,给药后造成小鼠呼吸衰竭死亡,其 LD<sub>50</sub> 为 1320.2mg/kg,95% 的可信限为 986.1mg/kg ~ 1678.2mg/kg,毒性靶器官主要为肺脏。

[0075] 如上述药理试验结果表明,本发明化合物显示了优良的抗糖尿病作用,作为抗糖尿病剂,对于预防、治疗疾病,特别是处置糖尿病是有效的、安全的。将本发明的化合物用于这样的用途时,可制成含有本发明化合物的有效量和药容许的载体或赋形剂的制剂。



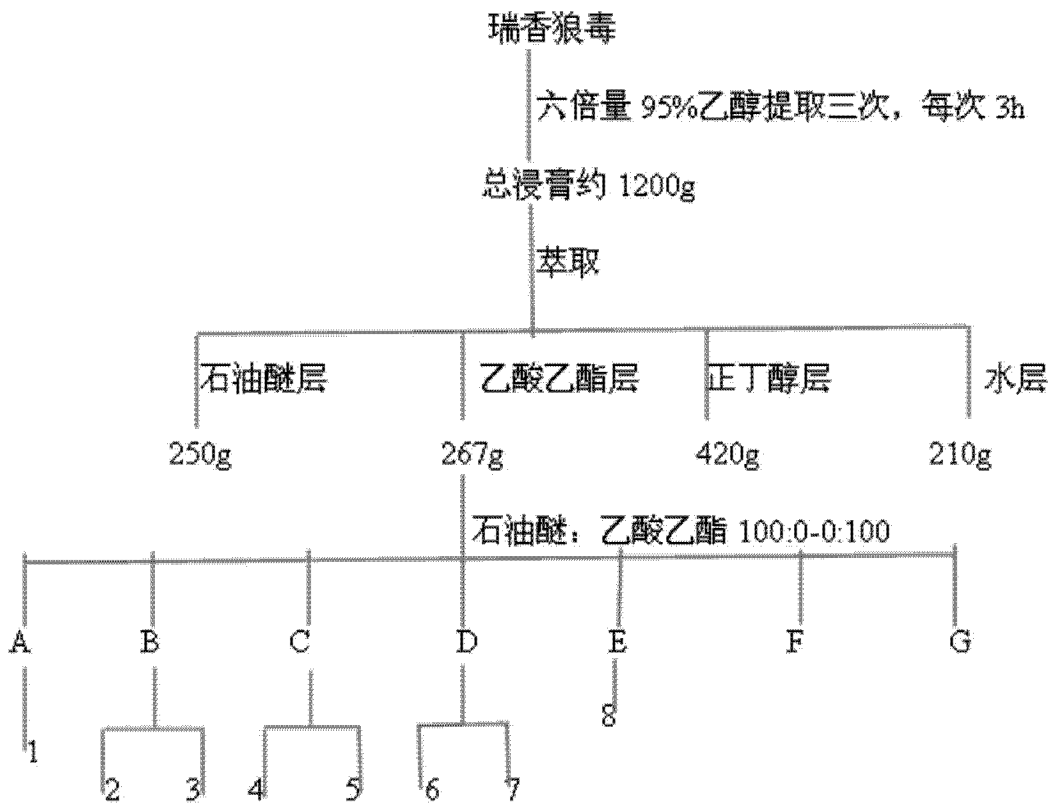


图 1

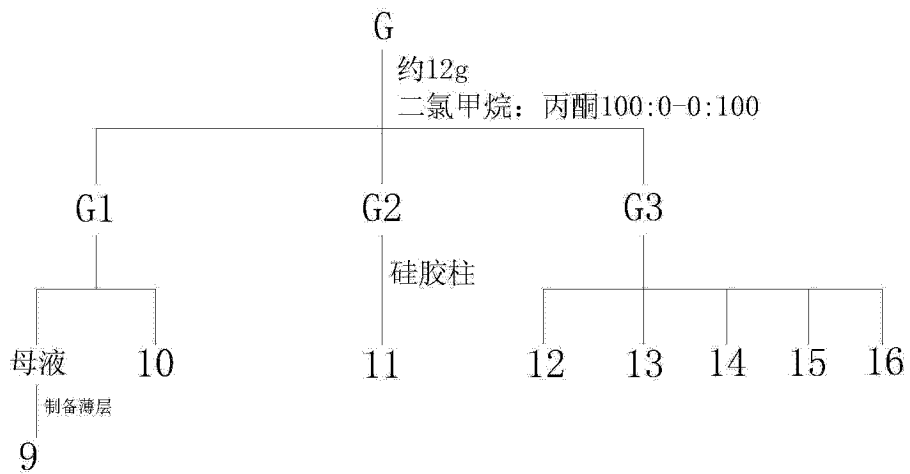


图 2