



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104530149 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 22

(21) 申请号 201510019615. 3

(22) 申请日 2015. 01. 14

(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.

C07H 15/203(2006. 01)

C07H 1/00(2006. 01)

A61K 31/7034(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

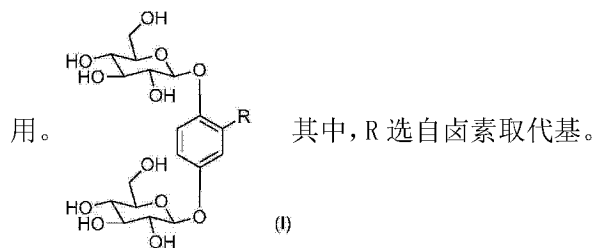
权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

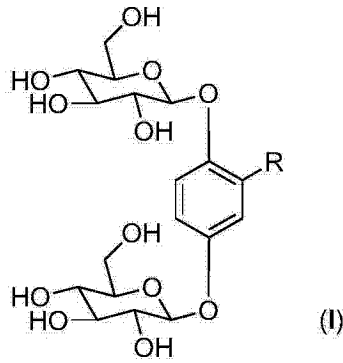
卤代苯基双 O- 葡萄糖苷衍生物、其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及与糖尿病相关的药物领域。具体而言,本发明涉及一类含卤代苯基双 O- 葡萄糖苷结构的 2 型钠依赖性葡萄糖转运子 (SGLT2) 抑制剂、其制备方法、以及在制备糖尿病药物中的应

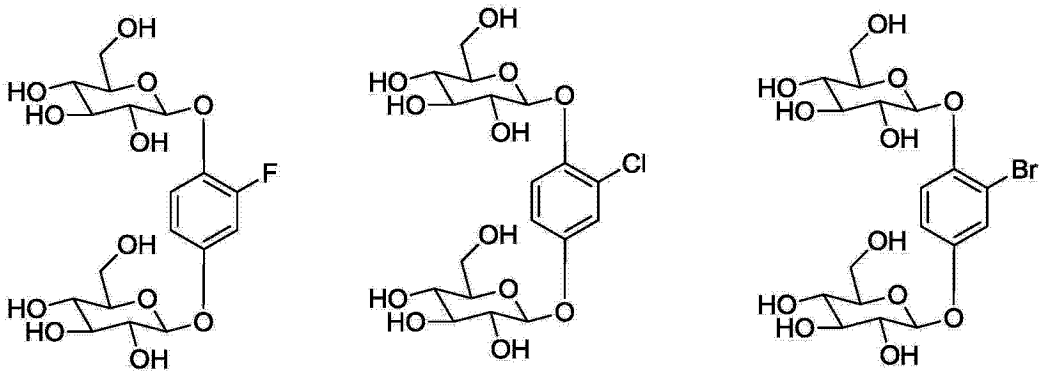


1. 具有通式 I 结构的化合物及其药学上可以接受的前药酯,

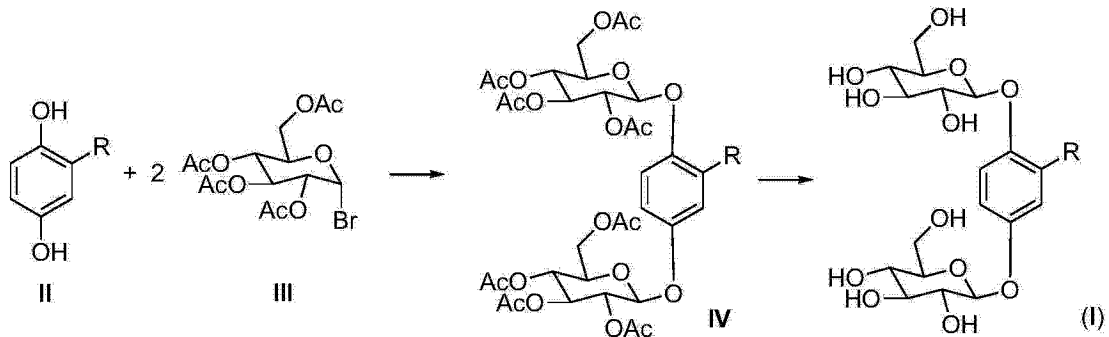


其中, R 选自卤素取代基。

2. 权利要求 1 所定义的通式 I 化合物, 选自下列化合物,



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 与 III 在碱存在下发生反应得到 IV, III 与 II 的比例为 2:1—10:1; 化合物 IV 脱去乙酰基得到 I; 所述碱选自无机碱; 所述脱乙酰化的条件选自: 1) NH_3/MeOH ; 2) $\text{NaOH}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; 3) $\text{KOH}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; 4) MeONa/MeOH ; 其中 R 如权利要求 1-2 任一所示。

4. 权利要求 1-2 之一所定义的通式 I 化合物及其药学上可以接受的盐和前药酯在制备治疗糖尿病药物方面的应用。

卤代苯基双 O- 葡萄糖苷衍生物、其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及与 2 型糖尿病相关的药物领域。具体而言,本发明涉及对 2 型糖尿病有治疗作用的含卤代苯基双 O- 葡萄糖苷结构的 2 型钠依赖性葡萄糖转运子 (SGLT2) 抑制剂、制备方法、以及在制药上的用途。

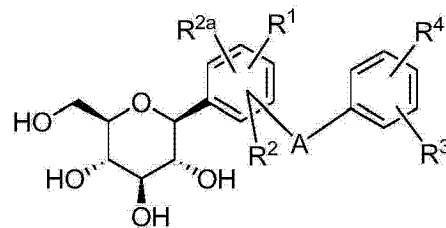
背景技术

[0002] 全球糖尿病患者呈现逐渐增加的趋势,其中约绝大多数为 2 型糖尿病患者。目前在临床使用的抗糖尿病药物主要有磺酰脲类、二甲双胍类、噻唑烷二酮类、 α - 葡糖苷酶抑制剂类、二肽基肽酶 -IV 抑制剂类和胰岛素类药物。这些药物具有良好的治疗效果,但长期治疗存在较为严重的副作用,且由于存在耐药性,在有些情况下及时联合用药都难以控制患者的血糖。

[0003] 2 型钠依赖性葡萄糖转运子 (SGLT2) 是近年来发现的治疗糖尿病的新靶点。SGLT2 主要分布在肾脏近端小管,其作用是吸收尿中的葡萄糖,并将其返回到血液中,因此抑制 SGLT2 的就能够降低血液中葡萄糖浓度。当 SGLT2 功能受到抑制时,更多的葡萄糖将会从尿液中分泌,这将有助于糖尿病患者保持正确的血糖水平。

[0004] 中国专利 CN200610093189.9 公开了下列结构的化合物作为 SGLT2 抑制剂:

[0005]

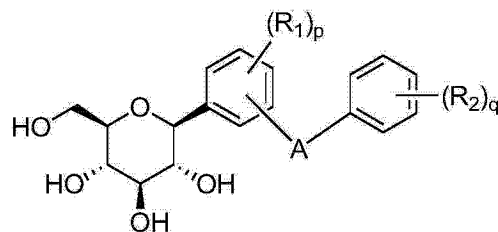


[0006] 其中, A 为 O, S, NH, $(CH_2)_n$, $n = 0-3$ 。

[0007] 中国专利 CN200380110040.1 公开了下列结构的化合物作为 SGLT2 抑制剂:

[0008]

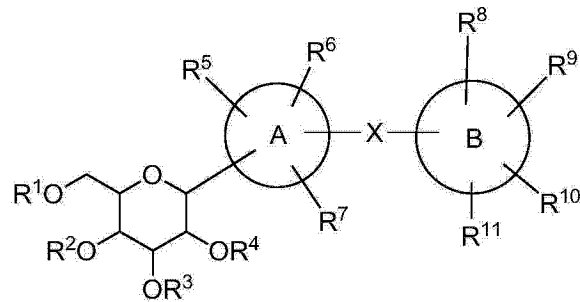
[0009]



[0010] 其中, A 为共价键, O, S, NH, $(CH_2)_n$, $n = 1-3$ 。

[0011] 中国专利 CN200480006761.2 公开了下列结构的化合物作为 SGLT2 抑制剂:

[0012]



[0013] 其中, X 为共价键或低级亚烷基。

[0014] 本发明公开了一类含卤代苯基双 O-葡萄糖苷类衍生物作为新型的 SGLT2 抑制剂, 这些化合物可用于制备治疗糖尿病特别是 2 型糖尿病的药物。

发明内容

[0015] 本发明的一个目的是克服现有技术的缺点和不足, 提供一种具有良好活性, 具有通式 I 的化合物及其药学上可以接受前药酯。

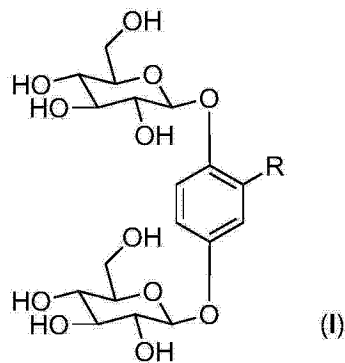
[0016] 本发明的另一个目的是提供制备具有通式 I 的化合物及其药学上可以接受的前药酯的方法。

[0017] 本发明的再一个目的是提供含有通式 I 的化合物及其在治疗糖尿病方面的应用。

[0018] 现结合本发明的目的对本发明内容进行具体描述。

[0019] 本发明具有通式 I 的化合物具有下述结构式：

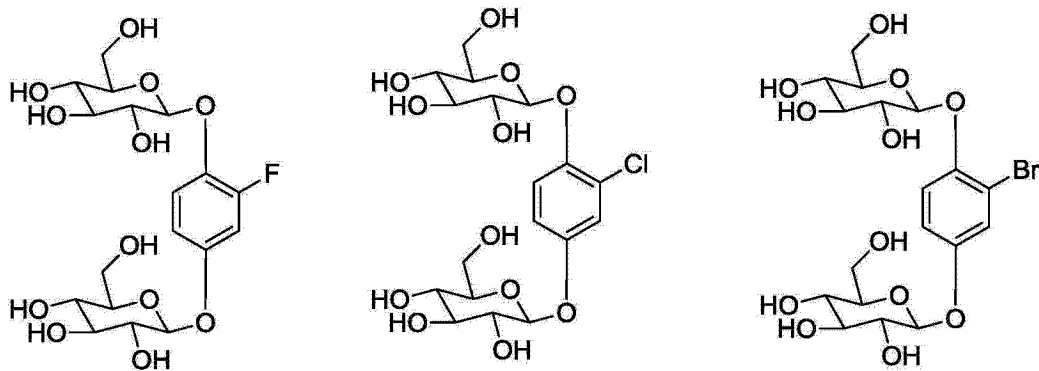
[0020]



[0021] 其中, R 选自卤素取代基。

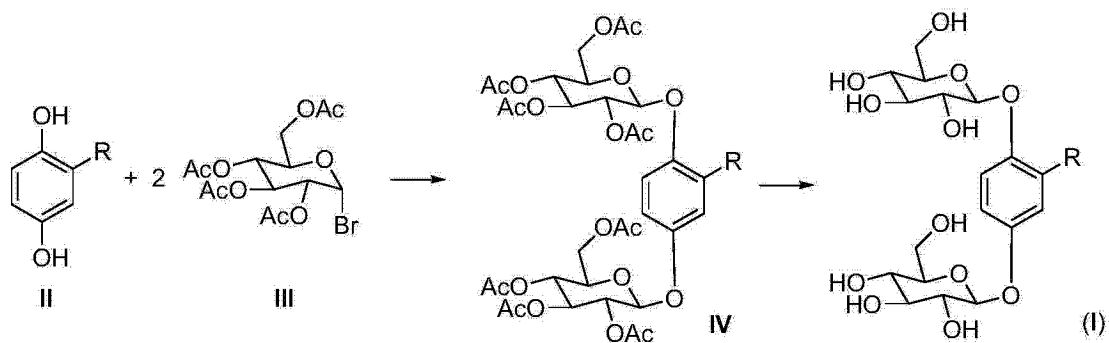
[0022] 优选以下通式 (I) 化合物,

[0023]



[0024] 本发明所述通式 (I) 化合物通过以下路线合成：

[0025]



[0026] 化合物 II 与 III 在碱存在下发生反应得到 IV, III 与 II 的比例为 2:1—10:1 ; 化合物 IV 脱去乙酰基得到 I ; 所述碱选自无机碱 ; 所述脱乙酰化的条件选自 : 1) NH_3/MeOH ; 2) $\text{NaOH}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; 3) $\text{KOH}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; 4) MeONa/MeOH 。

[0027] 其中, R 如前所述。

[0028] 本发明所述式 I 化合物的药学上可接受的前药酯, 包括分子中的任意一个或多个羟基与乙酰基、特戊酰基、各种磷酰基、氨基甲酰基、烷氧甲酰基等形成的酯。

[0029] 本发明所述通式 I 化合物具有 SGLT2 的抑制作用, 可作为有效成分用于制备糖尿病方面的治疗药物。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。

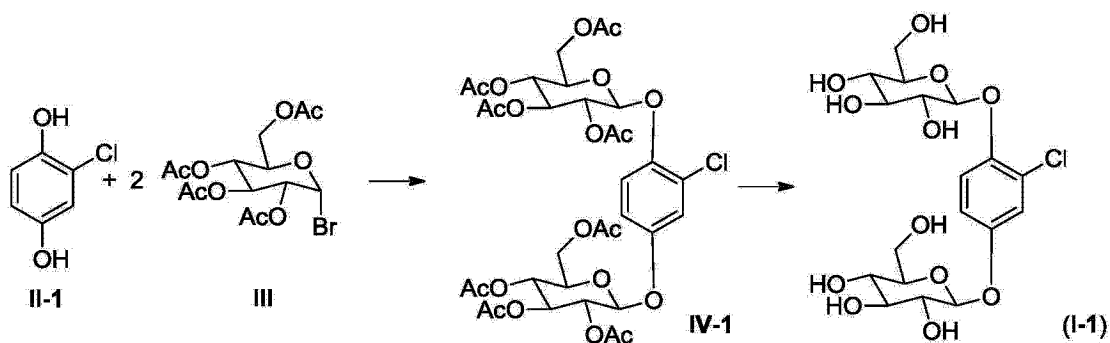
[0030] 本发明的通式 I 化合物在相当宽的剂量范围内是有效的。例如每天服用的剂量约在 $1\text{mg}-300\text{mg}/\text{人}$ 范围内, 分为一次或数次给药。实际服用本发明通式 I 化合物的剂量可由医生根据有关的情况来决定。这些情况包括 : 被治疗者的身体状况、给药途径、年龄、体重、对药物的个体反应, 症状的严重程度等。

具体实施方式

[0031] 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。

[0032] 实施例 1

[0033]

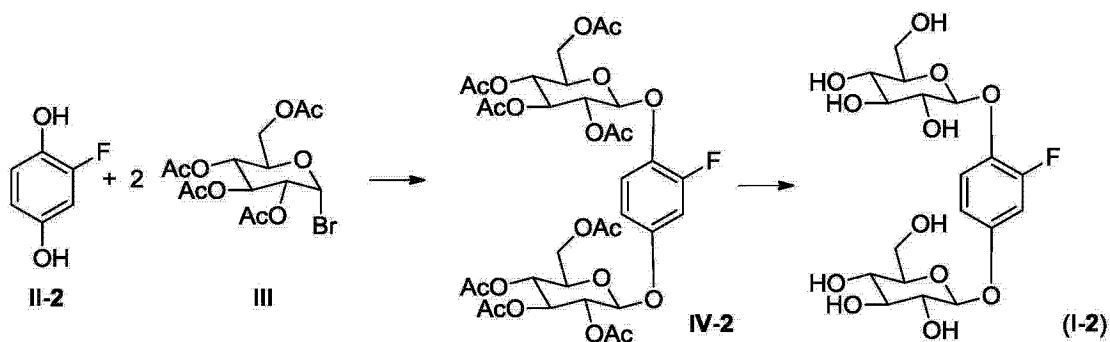


[0034] 1.44g(10mmol) 化合物 II-1 和 8.22g(20mmol) 化合物 III 溶于 10mL 二氯甲烷中, 室温下搅拌, 加入由 0.8g(20mmol) NaOH 和 3mL 水配置的溶液, 再加入 0.5g 四正丁基溴化铵, 室温下剧烈搅拌 48 小时。TLC 显示反应完成。反应化合物倾倒入 100mL 冰水中, 搅拌, 用 50mL×3 的二氯甲烷萃取, 合并萃取有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 在旋转蒸发仪上蒸干后得到的残余物柱层析纯化, 得到产物 IV-1, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 805 ([M+H]^+)$ 。

[0035] 4.02g(5mmol) 化合物 IV-1 溶于含有 0.31g(5mmol) MeONa 的 20mL MeOH 中, 室温下搅拌 3 小时, 此时 TLC 显示反应完成。在反应混合物中加入 3g 强酸性阳离子交换树脂, 室温下搅拌过夜, 溶液 pH = 7。抽滤除去树脂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物在真空油泵上干燥, 得到 I-1, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 469 ([M+H]^+)$ 。

[0036] 实施例 2

[0037]

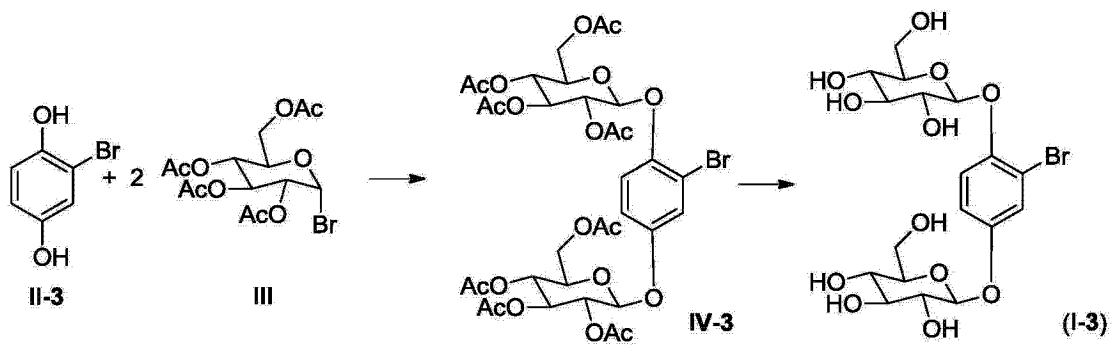


[0038] 1.28g(10mmol) 化合物 II-2 和 20.55g(50mmol) 化合物 III 溶于 10mL 二氯甲烷中, 室温下搅拌, 加入由 0.8g(20mmol) NaOH 和 3mL 水配置的溶液, 再加入 0.5g 四正丁基溴化铵, 室温下剧烈搅拌 48 小时。TLC 显示反应完成。反应化合物倾倒入 100mL 冰水中, 搅拌, 用 50mL×3 的二氯甲烷萃取, 合并萃取有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 在旋转蒸发仪上蒸干后得到的残余物柱层析纯化, 得到产物 IV-2, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 789 ([M+H]^+)$ 。

[0039] 3.94g(5mmol) 化合物 IV-2 溶于含有 0.31g(5mmol) MeONa 的 20mL MeOH 中, 室温下搅拌 3 小时, 此时 TLC 显示反应完成。在反应混合物中加入 3g 强酸性阳离子交换树脂, 室温下搅拌过夜, 溶液 pH = 7。抽滤除去树脂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物在真空油泵上干燥, 得到 I-2, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 453 ([M+H]^+)$ 。

[0040] 实施例 3

[0041]

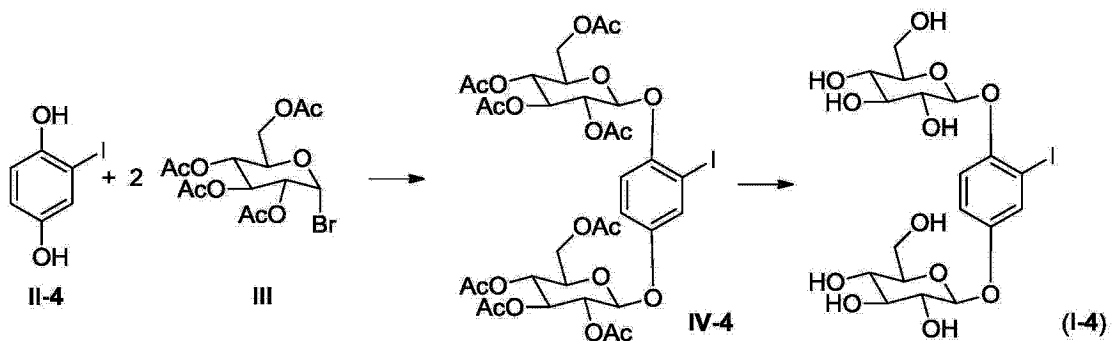


[0042] 1. 89g(10mmol) 化合物 II-3 和 41.11g(100mmol) 化合物 III 溶于 10mL 二氯甲烷中, 室温下搅拌, 加入由 0.8g(20mmol) NaOH 和 3mL 水配置的溶液, 再加入 0.5g 四正丁基溴化铵, 室温下剧烈搅拌 48 小时。TLC 显示反应完成。反应化合物倾倒入 100mL 冰水中, 搅拌, 用 50mL×3 的二氯甲烷萃取, 合并萃取有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 在旋转蒸发仪上蒸干后得到的残余物柱层析纯化, 得到产物 IV-3, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 850 ([M+H]^+)$ 。

[0043] 4. 25g(5mmol) 化合物 IV-3 溶于含有 0.31g(5mmol) MeONa 的 20mL MeOH 中, 室温下搅拌 3 小时, 此时 TLC 显示反应完成。在反应混合物中加入 3g 强酸性阳离子交换树脂, 室温下搅拌过夜, 溶液 pH = 7。抽滤除去树脂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物在真空油泵上干燥, 得到 I-3, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 514 ([M+H]^+)$ 。

[0044] 实施例 4

[0045]



[0046] 2. 35g(10mmol) 化合物 II-4 和 12.33g(30mmol) 化合物 III 溶于 10mL 二氯甲烷中, 室温下搅拌, 加入由 0.8g(20mmol) NaOH 和 3mL 水配置的溶液, 再加入 0.5g 四正丁基溴化铵, 室温下剧烈搅拌 48 小时。TLC 显示反应完成。反应化合物倾倒入 100mL 冰水中, 搅拌, 用 50mL×3 的二氯甲烷萃取, 合并萃取有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 在旋转蒸发仪上蒸干后得到的残余物柱层析纯化, 得到产物 IV-4, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 897 ([M+H]^+)$ 。

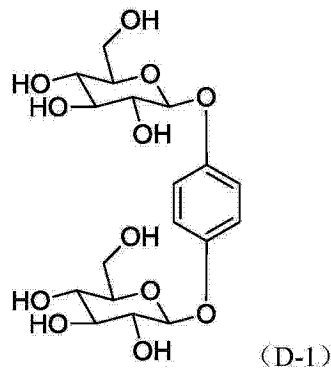
[0047] 4. 98g(5mmol) 化合物 IV-4 溶于含有 0.31g(5mmol) MeONa 的 20mL MeOH 中, 室温下搅拌 3 小时, 此时 TLC 显示反应完成。在反应混合物中加入 3g 强酸性阳离子交换树脂, 室温下搅拌过夜, 溶液 pH = 7。抽滤除去树脂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物在真空油泵上干燥, 得到 I-4, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 561 ([M+H]^+)$ 。

[0048] 实施例 5 参比化合物 D1 的制备

[0049] 为了进一步说明本发明化合物的药效, 本发明记载了尚未公开且同为本申请人设

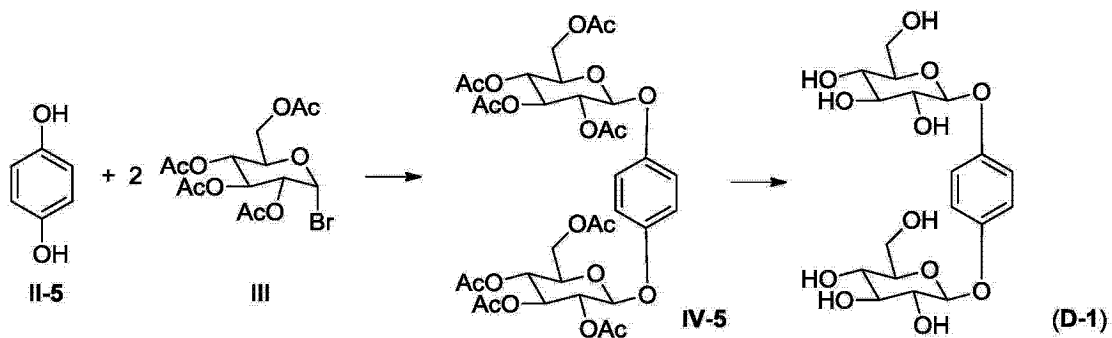
计的化合物 D-1。

[0050]



[0051] 其制备方法如下：

[0052]



[0053] 1. 10g (10mmol) 化合物 II-5 和 8. 22g (20mmol) 化合物 III 溶于 10mL 二氯甲烷中, 室温下搅拌, 加入由 0. 8g (20mmol) NaOH 和 3mL 水配置的溶液, 再加入 0. 5g 四正丁基溴化铵, 室温下剧烈搅拌 48 小时。TLC 显示反应完成。反应化合物倾倒入 100mL 冰水中, 搅拌, 用 50mL×3 的二氯甲烷萃取, 合并萃取有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 在旋转蒸发仪上蒸干后得到的残余物柱层析纯化, 得到产物 IV-5, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 771 ([M+H]^+)$ 。

[0054] 3. 85g (5mmol) 化合物 IV-5 溶于含有 0. 31g (5mmol) MeONa 的 20mL MeOH 中, 室温下搅拌 3 小时, 此时 TLC 显示反应完成。在反应混合物中加入 3g 强酸性阳离子交换树脂, 室温下搅拌过夜, 溶液 pH = 7。抽滤除去树脂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物在真空油泵上干燥, 得到 D-1, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 435 ([M+H]^+)$ 。

[0055] 实施例 6 化合物对 SGLT2 抑制的 IC_{50}

[0056] 使用稳定表达了人源化 SGLT2 的 CHO 细胞作为转运分析的载体, 使用 $[^{14}C]-\alpha-D-$ 甲基葡萄糖苷 ($[^{14}C]-AMG$) 作为转运分析的底物。将稳定表达了人源化 SGLT2 的 CHO 细胞接种到 96 孔板上, 并在 37°C 下孵育 12 小时, 每孔用 200 μ L 的 KRH-Na⁺ 洗液 (含有 120mM NaCl, 4. 7mM KCl, 1. 2mM MgCl₂, 2. 2mM CaCl₂, 10mM HEPES and 1mM Tris (pH = 7. 4)) 洗涤 3 次, 然后每孔中加入含有待测化合物或者空白的 KRH-Na⁺ 洗液, 每个待测化合物设置 10 个浓度, 最后每个孔加入 100 μ L 含有 $[^{14}C]-AMG$ (10 μ Ci/mL) 的洗液。96 孔板随后在 37°C 下孵育 1 小时, 然后每孔加入 100 μ L 冰冷的终止液 (含有 120mM NaCl, 4. 7mM KCl, 1. 2mM MgCl₂, 2. 2mM CaCl₂, 10mM HEPES, 1mM Tris and 10mM 根皮苷 (pH = 7. 4)), 随后再用此终止液洗涤 5 次, 每次每孔 100 μ L。每孔中再加入 20 μ L 的冰冷的细胞溶解液 (100mM

NaOH), 然后以 600rpm 的速率震荡 5 分钟, 然后再在每孔中加入 80 μ L 的 Microscint 40 液闪液, 然后以 600rpm 的速率震荡 5 分钟。最后, 该 96 孔板在 MicroBeta Trilux 液闪计数仪 (PerkinElmer) 上计数。响应曲线使用经验四参数模型测定半抑制浓度, 表示为 IC₅₀。结果如下列表所示。

[0057] 本发明的部分化合物对 SGLT2 的 IC₅₀ 值

[0058]

化合物	IC ₅₀ (hSGLT2, nM)
化合物 I-1	2.6
化合物 I-2	3.2
化合物 I-3	5.0
化合物 I-4	8.7
参比化合物 D-1	10.4

[0059] 上述 IC₅₀ 的测定结果表明, 本发明的化合物为强的 SGLT2 抑制剂。