



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101486666 B

(45) 授权公告日 2014.06.04

(21) 申请号 200810184620.X

A61K 9/20(2006.01)

(22) 申请日 2008.12.11

A61K 9/48(2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61K 9/16(2006.01)

200710195764.0 2007.12.14 CN

A61K 9/02(2006.01)

(73) 专利权人 中国人民解放军军事医学科学院
放射与辐射医学研究所

地址 100850 北京市太平路 27 号

专利权人 北京三有利科技发展有限公司

(56) 对比文件

Christine Borrel, et al.. "New antitubulin derivatives in the combretastatin A4 series: synthesis and biological evaluation". 《Bioorganic & Medicinal Chemistry》. 2005, 第 13 卷第 3853-3864 页.

(72) 发明人 吴祖泽 孙庄蓉 陈金龙 冯丽萍
唐仲雄

Yanzhong Li, et al.. "Haloamidation of alkynes and related reactions using zirconacycles and isocyanates". 《Tetrahedron》. 2004, 第 60 卷第 1393-1400 页.

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 李英

审查员 王超

(51) Int. Cl.

C07C 235/36(2006.01)

C07D 307/935(2006.01)

C07D 209/52(2006.01)

A61K 31/16(2006.01)

A61K 31/341(2006.01)

A61K 31/403(2006.01)

A61P 3/06(2006.01)

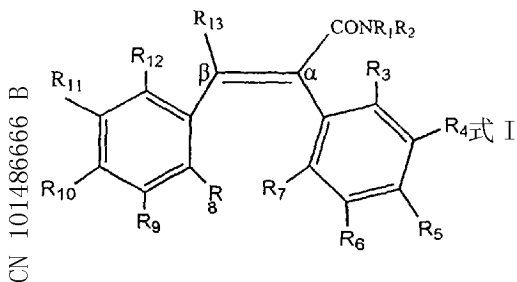
权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

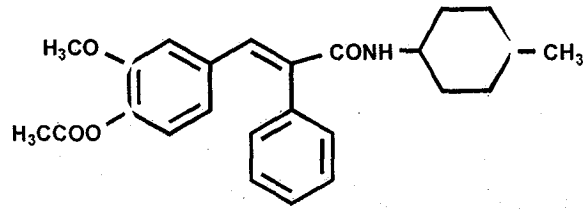
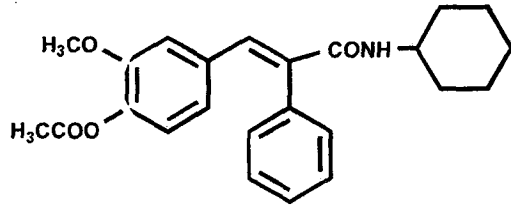
具有调节血脂作用的 α , β - 苯基取代的丙
烯酰胺衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式 I 的 α , β - 苯基取代的丙
烯酰胺衍生物及其用于制备预防和 / 或治疗高脂血
症的药物的用途, 其中 R_1 - R_{13} 的定义见权利要求。



1. 下列结构所示的化合物或其可药用盐用于制备预防和 / 或治疗高脂血症的药物的用途,



具有调节血脂作用的 α , β -苯基取代的丙烯酰胺衍生物

[0001] 发明领域：

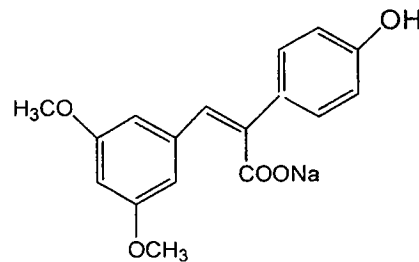
[0002] 本发明涉及新的 α , β -苯基取代的丙烯酰胺衍生物及其用于制备预防和 / 或治疗高脂血症的药物的用途。

背景技术

[0003] 血脂异常是动脉硬化、心血管疾病的重要危险因素。研究表明,将血脂调整在正常水平,可降低心血管疾病的死亡率和发病率。因此,寻找疗效显著、安全可靠的降血脂药一直是医药工作者长期研究的课题。目前临床常用的口服调血脂药物有他汀类药物(是目前治疗高脂血症的主要药物)、贝特类(苯氧芳酸类)、烟酸类和中药。这些调脂药物的化学结构中均不具有取代丙烯酰胺的基本结构骨架。

[0004] 专利文献 CN1194674C 报道,2-(4-羟苯基)-3-(3,5-二甲氧苯基)-丙酸钠的化合物(式 A)具有降低甘油三脂的作用；

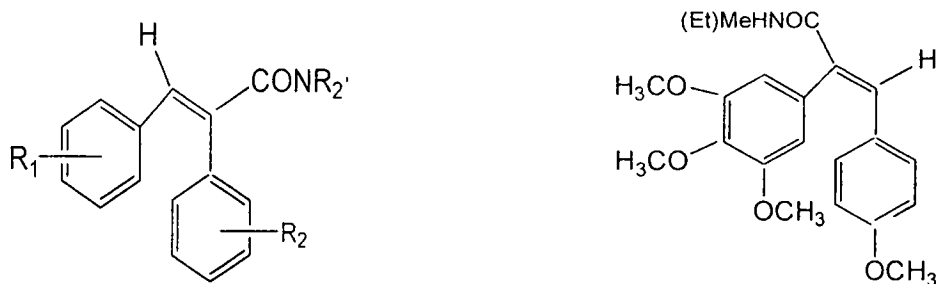
[0005]



[0006] 式 A

[0007] 药学报 2001, 36 (7) :502-506 中报道了 α -苯基取代肉桂酰胺类化合物(式 B)；J. Med. Chem. 1992, 35, 2293-2306 报道了式 C 化合物,其化学结构虽与本发明化合物的基本结构骨架相同,但表现为扩血管和抗肿瘤活性。

[0008]



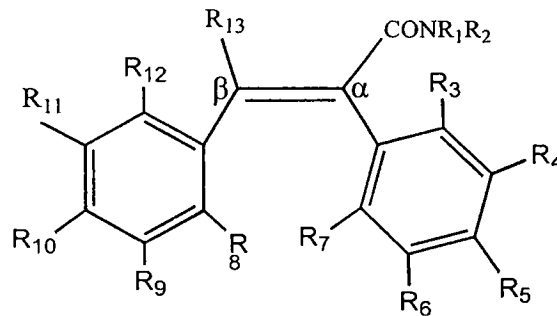
[0009] 式 B 式 C

发明内容

[0010] 本发明人经研究发现具有式 I 的 α , β -苯基取代的丙烯酰胺衍生物或其可药用盐具有良好的降低血脂的作用,从而可用于防治高脂血症。

[0011] 因此,本发明第一方面涉及式 I 的 α , β -苯基取代的丙烯酰胺衍生物,或其可药用盐,水合物或溶剂化物：

[0012]



[0013] 式 I

[0014] 其中,

[0015] R_1-R_{13} , 相同或不同, 各自独立地为氢、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、含 C_1-C_{30} 的脂肪烃、芳香烃或磷酸酯的酯基、氨基、 C_1-C_6 烷氨基、酰氨基、磺烷基、磺酰氨基、磺酰脲基、胍基、羧基、 C_1-C_6 酰基、硝基、氰基、卤素、 OX_1 、 X_2 或 $SO_2(OX_3)$ 基团, 其中 X_1, X_2, X_3 相同或不同, 各自独立地代表氢或金属阳离子, NH_4^+ 阳离子等任何已知的推电子或吸电子基团, 或含糖的甙。

[0016] 本发明的另一方面涉及药物组合物, 其含有至少一种式 I 的 α, β -苯基取代的丙烯酰胺衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及一种或多种药用载体或赋形剂。

[0017] 本发明的另一方面涉及制备式 I 的 α, β -苯基取代的丙烯酰胺衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法。

[0018] 本发明的再一方面涉及式 I 的 α, β -苯基取代的丙烯酰胺衍生物, 其可药用盐, 水合物或溶剂化物用于制备预防和 / 或治疗高脂血症的药物的用途。

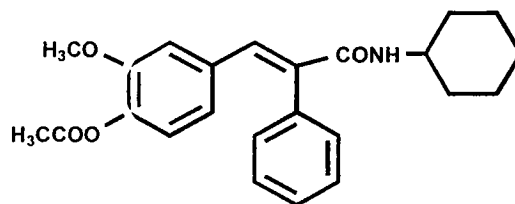
[0019] 本发明所述的金属阳离子选自: 钠、钾、钙、镁、锌、硒、铬等碱金属或碱土金属阳离子。

[0020] 本发明所述的含糖的甙包括但不限于葡萄糖甙、甘露糖甙等。

[0021] 本发明优选的化合物为:

[0022] 其中 $R_{1,3,4,5,6,7,8,9,12,13}$ 均为 H; R_2 为 C_6H_{11} ; R_{10} 为 OAc; R_{11} 为 OCH_3 的化合物, 即下式 II 化合物:

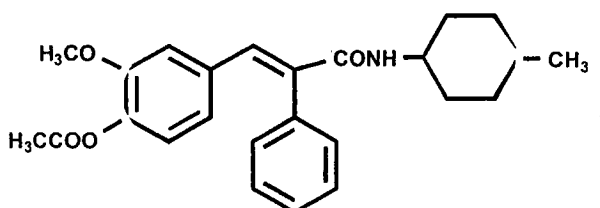
[0023]



[0024] 式 II

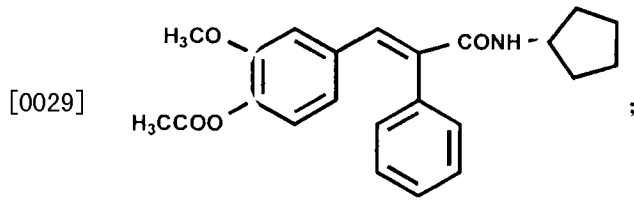
[0025] 其中 $R_{1,3,4,5,6,7,8,9,12,13}$ 均为 H; R_2 为对甲基环己基; R_{10} 为 OAc; R_{11} 为 OCH_3 的化合物, 即式 III 化合物:

[0026]



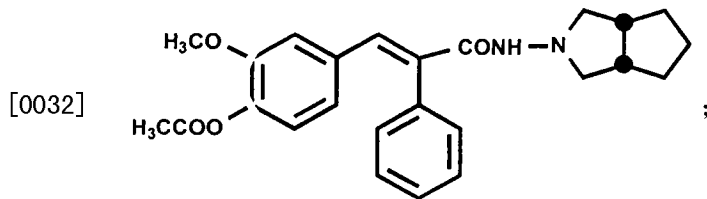
[0027] 式 III

[0028] 其中 $R_{1,3,4,5,6,7,8,9,12,13}$ 均为 H; $R_2 = C_5H_9$; $R_{10} = OAc$; $R_{11} = OCH_3$ 的化合物, 即式 IV 化合物:



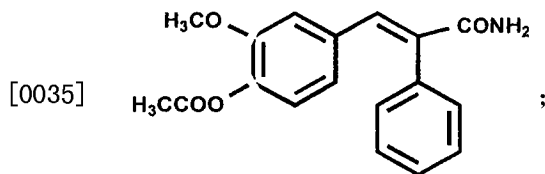
[0030] 式 IV

[0031] 其中 $R_{1,3,4,5,6,7,8,9,12,13}$ 均为 H; $R_2 = 3\text{-氮杂双环}[3.3.0]$ 辛基; $R_{10} = OAc$; $R_{11} = OCH_3$ 的化合物, 即式 V 化合物:



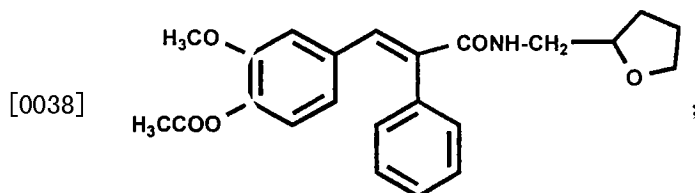
[0033] 式 V

[0034] 其中 $R_{1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,13}$ 均为 H; $R_{10} = OAc$; $R_{11} = OCH_3$ 的化合物, 即式 VI 化合物:



[0036] 式 VI

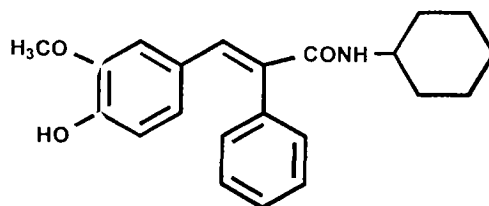
[0037] 其中 $R_{1,3,4,5,6,7,8,9,12,13}$ 均为 H; $R_2 = -CH_2-C_4H_7O$; $R_{10} = OAc$; $R_{11} = OCH_3$ 的化合物, 即式 VII 化合物:



[0039] 式 VII 和

[0040] 其中 $R_{1,3,4,5,6,7,8,9,12,13}$ 均为 H; R_2 为 C_6H_{11} ; R_{10} 为 OH; R_{11} 为 OCH_3 的化合物, 即下式 VIII 化合物:

[0041]



[0042] 式 VIII

[0043] 根据本发明, 式 I 化合物可采用本领域一般公知的合成方法制得, 例如可参见 CN 1989090A 中描述的方法。

[0044] 本发明的 α , β -苯基取代丙烯酰胺类化合物具有明显的调节血脂作用,可用于防治高脂血症。与现有的降血脂药相比其结构新颖,没有他汀类降血脂药的肌毒性,且毒性比式 A 化合物低,故具有临床实用性。

[0045] 式 I 化合物的可药用盐包括与药学上可接受的无机酸或有机酸或者无机碱或有机碱形成的常规盐以及季铵的酸加成盐。合适的酸加成盐的例子包括与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、高氯酸、富马酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、甲酸、乳酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、扑酸、丙二酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羟基萘甲酸、氢碘酸、苹果酸、鞣酸等形成的盐。合适的碱加成盐的例子包括与钠、锂、钾、镁、铝、钙、锌、N, N'-二苄基乙二胺、氯代普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺和普鲁卡因形成的盐。

[0046] 本发明化合物既可单独也可以药物组合物的形式使用。本发明的药物组合物包含有效剂量的本发明式 I 化合物或其可药用盐或溶剂化物以及一种或多种适宜的可药用载体。本发明所述的药用载体包括但不限于:离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白如人血白蛋白,缓冲物质如磷酸盐,甘油,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水,盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶态氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,纤维素物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜂蜡,羊毛脂。

[0047] 根据本发明, α , β -苯基取代的丙烯酰胺衍生物可按已知方法制成肠道或非肠道给药的制剂,如片剂、胶囊剂、颗粒剂、注射剂、栓剂、贴剂等。

[0048] 含有本发明 α , β -苯基取代的丙烯酰胺衍生物的药物组合物可以下面的任意方式施用:口服,喷雾吸入,直肠用药,鼻腔用药,颊部用药,局部用药,非肠道用药,如皮下、静脉、肌内、腹膜内、鞘内、心室内、胸骨内和颅内注射或输入,或借助一种外植储器用药。其中优选口服、腹膜内或静脉内给药方式。

[0049] 另外需要指出,本发明化合物的使用剂量和使用方法取决于诸多因素,包括患者的年龄、体重、性别、自然健康状况、营养状况、化合物的活性强度、服用时间、代谢速率、病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。优选的使用剂量介于 0.01 ~ 100mg/kg 体重/天,其中最优化剂量在 5mg/kg-10mg/kg 体重/天。

具体实施方式

[0050] 下面实施例是对本发明的进一步详细说明但不意味着对本发明的任何限制。

[0051] 实施例 1

[0052] 顺式- α -苯基- β -(3'-甲氧基-4'-羟基-苯基)-N-环己基-丙烯酰胺 (N351) 的制备

[0053] 将 3.12g (0.01mol) 顺式-2-苯基-3-(3'-甲氧基-4'-乙酰氧基-苯基)-丙烯酸置于 100ml 三口瓶中,加入 6ml 氯化亚砷,油浴控温 70 ~ 80°C,磁力搅拌,回流 2 ~ 3h。然后减压蒸除多余的 SOCl_2 ,再加入适量甲苯,减压抽干。得到顺式- α -苯基- β -(3'-甲氧基-4'-乙酰氧基-苯基)-丙烯酰氯粗品。

[0054] 将酰氯用苯稀释,然后滴加到 6.0g (0.06mol) 环己胺和 5 毫升苯的混合溶液中,加毕,室温反应 0.5h。依次用酸洗、水洗至中性。析出白色固体,抽滤得 2.5g。该固体用 95%

乙醇重结晶,得白色片状结晶 2.0g,收率 60%,熔点:115 ~ 118℃。分子式 $C_{22}H_{25}NO_3$,分子量 351.44。

[0055] MS(FAB)M/Z :352.0 (M+1) 峰。

[0056] ^1H NMR(DMSO) : δ 1.003-1.841 (m, 11H, $-C_6H_{11}$), δ 3.427 (s, 3H, $-OCH_3$), δ 3.871 (m, 1H, $-NH$), δ 5.301 (d, 1H, β -H), δ 6.301 (d, 1H,) δ 6.728 (m, 2H,) δ 7.268-7.484 (m, 5H, 2,3,4,5,6-H), δ 7.761 (s, 1H, $-OH$)

[0057] 实施例 2

[0058] 顺式- α -苯基- β -(3'-甲氧基-4'-乙酰氧基-苯基)-N-环己基丙烯酰胺 (N393) 的制备

[0059] 称取 4.0g N351 置于 100ml 三口瓶中,加入 50ml 四氢呋喃使其溶解,加入 1.5g 无水碳酸钾,1ml 乙酸酐,80℃下回流 2h, TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1) 监测,至 N351 消失,蒸除四氢呋喃,得到白色固体。该固体用 90%乙醇重结晶,得白色结晶 2.5g,收率 56%,熔点 126 ~ 8℃。

[0060] 元素分析:分子式 $C_{24}H_{27}NO_4$ 分子量 393.48

[0061] 理论值(%):C 73.28 ;H 6.87 ;N 3.56

[0062] 实测值(%):C 73.44 ;H 7.20 ;N 3.28

[0063] MS(FAB)M/Z : M^+ 394.4 (M+1 峰)

[0064] ^1H NMR(DMSO) : δ 1.009-1.855 (m, 11H, $-C_6H_{11}$), δ 2.260 (s, 3H, $-COCH_3$), δ 3.364 (s, 3H, $-OCH_3$), δ 5.345 (d, 1H, $-NH$), δ 6.438 (d, 1H, 5'-H), δ 6.736-6.864 (m, 2H, 2'6'-H), δ 7.266 (t, 2H, 2,6-H), δ 7.397-7.493 (m, 3H, 3,4,5-H), δ 7.792 (s, 1H, β -H)。

[0065] 实施例 3

[0066] 顺式- α -苯基- β -(3'-甲氧基-4'-乙酰氧基-苯基)-N-(3-氮杂双环[3.3.0]-辛基)-丙烯酰胺 (N420) 的制备

[0067] 将 5.0g 3-氮杂双环[3.3.0]辛基盐酸盐溶于水,加等摩尔的氢氧化钠,后用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除乙酸乙酯,得到 3-氮杂双环[3.3.0]-辛基胺。将其滴加到顺式- α -苯基- β -(3'-甲氧基-4'-乙酰氧基-苯基)-丙稀酰氯的甲苯溶液中,加毕,室温反应 0.5h。依次用水洗、酸洗、饱和食盐水洗至中性,无水硫酸钠干燥。抽滤,将滤液抽干。经硅胶柱层析,得白色固体 0.6g。收率 14.3%,熔点 136 ~ 138℃。分子式 $C_{20}H_{28}N_2O_4$,分子量 420.51。

[0068] 元素分析(%):理论值:C 71.42 ;H 6.67 ;N 6.67

[0069] 实测值:C 71.12 ;H 6.63 ;N 6.42

[0070] MS(FAB)M/Z : M^+ 421.2 (M+1 峰)

[0071] 实施例 4

[0072] 顺式- α -苯基- β -(3'-甲氧基-4'-乙酰氧基-苯基)丙烯酰胺 (N311) 的制备

[0073] 将顺式- α -苯基- β -(3'-甲氧基-4'-乙酰氧基-苯基)-丙稀酰氯粗品的丙酮溶液滴加到 10.0g 冰冷氨水中,加毕室温搅拌 0.5h,析出红棕色固体,抽滤,水洗至中性,再用乙醚洗涤 2 ~ 3 次,得白色固体,干燥,95%乙醇重结晶,得白色固体 1.9g。收率 61.1%;熔点 148 ~ 150℃。分子式 $C_{18}H_{17}NO_4$,分子量 311.34

- [0074] 元素分析(%) :理论值 :C 69.44 ;H 5.55 ;N 4.50
- [0075] 实测值 :C 69.30 ;H 5.51 ;N 4.53
- [0076] 实施例 5
- [0077] 按 CN 1989090A 中公开的方法制备以下化合物 :
- [0078] 顺式 - α - 苯基 - β -(3'- 甲氧基 -4'- 乙酰氧基 - 苯基)-N-(mix-4- 甲基环己基)- 丙烯酰胺 (M-N407)
- [0079] 熔点 136-140°C .
- [0080] 元素分析 :分子式 $C_{25}H_{29}NO_4$ 分子量 407.51
- [0081] 理论值 C 73.69% H 7.17% N 3.44%
- [0082] 分析值 C 73.64% H 7.29% N 3.61%
- [0083] 顺式 - α - 苯基 - β -(3'- 甲氧基 -4'- 乙酰氧基 - 苯基)-N-(trans-4- 甲基环己基) 丙烯酰胺 (T-N407)
- [0084] 将 3.12g(0.01mol) 顺式 -2- 苯基 -3-(3'- 甲氧基 -4'- 乙酰氧基 - 苯基)- 丙烯酸置于 100ml 三口瓶中,加入 6ml 氯化亚砷,油浴控温 70 ~ 80°C,磁力搅拌,回流 2 ~ 3h。然后减压蒸除多余的 $SOCl_2$,再加入适量甲苯,减压抽干。得到顺式 - α - 苯基 - β -(3'- 甲氧基 -4'- 乙酰氧基 - 苯基)- 丙烯酰氯粗品。
- [0085] 将所得酰氯用甲苯稀释,然后滴加到装有反式 -4- 甲基环己胺 (0.03mol) 和 10 毫升甲苯的混合溶液中,加毕,室温反应 0.5h。依次用酸洗、水洗至中性。无水硫酸钠干燥。抽滤,将滤液减压抽干。得到固体,将此固体经硅胶柱层析分离,得到白色固体 1.0g。收率 24.5% ;熔点 148 ~ 149°C。分子式 $C_{25}H_{29}NO_4$,分子量 407.51
- [0086] 元素分析(%) :理论值 :C 73.71 ; H 7.13 ; N 3.44
- [0087] 实测值 :C 73.72 ; H 7.22 ; N 3.46
- [0088] 顺式 - α - 苯基 - β -(3'- 甲氧基 -4'- 乙酰氧基 - 苯基)-N-(2- 亚甲基咪喃) 丙烯酰胺 (N395)
- [0089] 收率 80%,熔点 119-121°C .
- [0090] 元素分析 :分子式 $C_{23}H_{25}NO_5$ 分子量 395.45
- [0091] 理论值 C 69.85% H 6.37% N 3.54%
- [0092] 分析值 C 69.55% H 6.32% N 3.25%
- [0093] 顺式 - α - 苯基 - β -(3'- 甲氧基 -4'- 乙酰氧基 - 苯基)- 吡咯烷丙烯酰胺 (N365)
- [0094] 熔点 113-116°C .
- [0095] 元素分析 :分子式 $C_{22}H_{23}NO_4$ 分子量 365.472
- [0096] 理论值 C 72.296% H 6.34% N 3.85%
- [0097] 分析值 C 72.475% H 6.41% N 4.08%
- [0098] 实施例 6 生物活性
- [0099] 下述的生物学实验中,主要观察了 N393 化合物对小鼠急性毒性、大鼠亚急性毒性及对高脂饲养诱导的高脂大鼠的降脂作用。
- [0100] (1)N393、式 A 化合物的急性毒性实验
- [0101] 动物 :昆明小鼠 16-18 克,
- [0102] 给药方式 :样品混悬于 1% CMC 液中,灌胃一次,观察一周。

[0103] 试验结果：N393 的急性毒性明显低于式 A 化合物（见表 1）。

[0104] 表 1 N393, 式 A 化合物急性毒性实验

[0105]

样品	药量 (g/kg)	动物数	死亡时间
N393	24	4	药后 5h 全部死亡
	12	4	未见异常
式 A	6	4	药后 5h 死亡
	3	4	未见异常

[0106] (2) N393 亚急性毒性试验

[0107] Wistar 大鼠, 6 周龄, 按动物性别和体重等均衡和随机原则分为对照和受试药 N393 组, 每组 14 只, 雌雄各半。灌胃 N393 (1% 羧甲基纤维素钠混悬剂) 5g/kg, 灌胃容积为 0.2ml/100 克体重, 对照组动物则灌胃相应容积的 1% CMC-Na。连续给药两个月, 观察对机体产生的毒性反应及其严重程度、主要的毒性靶器官及其损害的可逆程度。试验结果: 在试验期内, 各组动物均活存到预定活杀期内。对照组和 N393 组动物一般状态, 一般药物反应, 外周血有形成份包括白细胞计数 (WBC) 及分类、红细胞计数 (RBC)、血红蛋白浓度 (HB)、血细胞比积 (HCT)、网织红细胞计数 (Ret) 和血小板计数 (PLT)、凝血时间包括凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT) 及活化部分凝血活酶时间 (APTT), 血清化学包括天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、碱性磷酸酶 (ALP)、尿素氮 (BUN)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (A1b)、血糖 (Glu)、总胆红素 (Bil)、肌酐 (Cre)、总胆固醇 (CHO)、钙、磷指标, 系统尸解、脏器称重和病理组织学检查结果, N393 药物组与对照组动物比较皆没有明显差别。所获结果表明 N393 为基本无毒物质。

[0108] (3) N393 对高脂饲料诱导的高脂大鼠的降脂作用

[0109] 连续灌胃 N393 一周, 观察 N393 对高脂饲料诱导的高脂大鼠动物模型的降脂效果。实验选用 180-220g 雄性 Wistar 大鼠 70 只, 分出 10 只为正常对照组, 喂以普通大鼠饲料, 其余喂以特殊的高脂饲料 (3% 胆固醇, 0.2% 甲基硫氧嘧啶, 80% 猪油, 基础饲料) 连续 8 周, 8 周后眼眶后静脉丛取血测血清胆固醇含量, 挑选血清胆固醇含量显著高于正常对照组大鼠血清胆固醇含量的大鼠为高脂模型, 按血清胆固醇值随机分组, 水分供应充足, 自由饮水进食, 每只鼠笼饲养 5 只大鼠, 每日光照 12h, 室温 18-23℃, 垫料每天换一次。受试药物 N393 以 1% 羧甲基纤维素钠配制成液体, 按照体重灌胃给药, 连续一周。观察血清甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白含量。采用商业试剂盒, 按照操作说明测定血清中各项指标。所获结果如表 2。

[0110] 表 2. 口服一周 N393 对高脂饲料诱导的高脂大鼠的作用 ($\bar{X} \pm s, n = 7$ 。

[0111]

组别	血清总胆固醇 (mmol/L)	血清高密度脂蛋白 (mmol/L)	血清低密度脂蛋白 (mmol/L)	血清甘油三酯 (mmol/L)
正常组	1.77 ± 0.27	0.63 ± 0.27	1.28 ± 0.20	1.48 ± 0.47
模型组	3.62 ± 1.13 ^{##}	0.40 ± 0.08 ^{##}	2.10 ± 0.88 ^{##}	5.59 ± 1.48 ^{##}
N393 200mg/Kg	2.46 ± 0.39 [*]	0.55 ± 0.20	1.61 ± 0.45	2.65 ± 0.74 ^{**}
N393 50mg/Kg	3.08 ± 0.56	0.54 ± 0.16	1.55 ± 0.29	2.93 ± 0.72 ^{**}

[0112] 与正常组比较：^{*}P<0.05, ^{##}P<0.01；与模型组比较：^{*}P<0.05, ^{**}P<0.01

[0113] 与模型组比较, N393 药物组, 大鼠血清总胆固醇、甘油三酯和血清低密度脂蛋白均显著降低 (P<0.05), 血清高密度脂蛋白有明显升高 (P<0.05), 表明 N393 具有明显的降脂效果。