

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

A61K 31/05

A61K 31/09

A61K 31/19

C07C 59/48

C07C 39/06

C07C 39/215

A61P 3/00

[21] ZL 专利号 99816644.8

[45] 授权公告日 2005 年 3 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1194674C

[22] 申请日 1999.5.18 [21] 申请号 99816644.8

[86] 国际申请 PCT/US1999/011001 1999.5.18

[87] 国际公布 WO2000/069430 英 2000.11.23

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.14

[71] 专利权人 卡里克斯治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 B·纳格 S·麦迪彻拉 D·戴

审查员 周 英

[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

代理人 李 璜

A61P 5/00

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 3 页

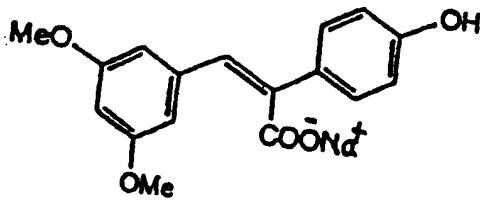
[54] 发明名称 新的二苯乙烯化合物

[57] 摘要

提供口服给药以降低大鼠血糖水平的新的二苯乙烯和苯乙烯类化合物。采用胰岛素抗性大鼠进行了葡萄糖耐量试验，并采用胰岛素抗性、高胰岛素血和高甘油三酯血大鼠进行了降低血清甘油三酯水平试验。这些化合物是口服给药有效的抗糖尿病药，具有降低糖尿病异常葡萄糖和脂代谢的潜在能力。

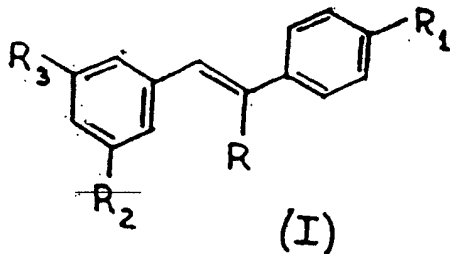
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 治疗糖尿病的药物组合物, 包括在生理可接受载体中治疗有效量的下式化合物



2. 权利要求1所述药物组合物, 其中所述组合物适于口服给药。

3. 口服治疗糖尿病的药物组合物, 包括治疗有效量的下式化合物或其混合物和生理可接受载体:



其中R是 $-\text{CO}_2\text{Z}$, Z是H、钠、锂或钾; 和

$\text{R}_1 = -\text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = -\text{OH}$ 或 $-\text{OR}_4$, 其中 R_4 是 1-12 个碳原子的直链或支链烷基; 前提是当 $\text{R}_2 = \text{R}_3 = -\text{OMe}$ 时, Z 不是钠;

该组合物为含有适合于口服给药的粘合剂或填充剂的片剂或胶囊。

4. 权利要求3所述的药物组合物, 其中 R_2 和 R_3 是 OMe 。

新的二苯乙烯化合物

发明领域

本发明涉及新的二苯乙烯化合物及其治疗糖尿病用途。

发明背景

囊状紫檀树(*Pterocarpus marsupium* Roxb.) (豆科), 也称为印度奇诺树, 其叶、花和树胶的提取物一直被传统地用于治疗腹泻、牙痛、发热和泌尿道与皮肤感染。树皮的提取物一直被认为对于治疗糖尿病非常有用。Manickam 等在 *J. Nat. Prod.*, 1997, 60:609-610 中报道了由紫檀的心材中分离的天然存在的紫檀芪, 即反式-1-(3,5-二甲氧苯基)-2-(4-羟苯基)-乙烯的降血糖活性。然而, 此紫檀芪是水不溶性的, 并且在治疗糖尿病方面未显示出有效, 尤其是在胰岛素存在但不具有活性的情况下。尽管与遗传和环境因素均相关, 但是引起糖尿病的原因尚不明确。糖尿病的类型有胰岛素依赖型(I型)和非-胰岛素依赖型(II型)。I型糖尿病是自身免疫性疾病, 其致病的自身抗原尚属未知。I型患者需要静脉注射胰岛素来维持生命。II型糖尿病, 此为更常见的糖尿病类型, 则是由于机体不能制造足够量的胰岛素或者不能恰当利用机体内已产生的胰岛素而导致的代谢障碍。胰岛素分泌和胰岛素抗性被认为是主要缺陷, 但是, 仍不知道发病机制中所涉及的确切遗传因素。

糖尿病患者通常具有下述一种或多种缺陷: 胰腺产生胰岛素量较少; 肝脏过度分泌葡萄糖; 骨骼肌摄取葡萄糖减少; 葡萄糖转运蛋白缺陷; 胰岛素受体不敏感; 和多糖分解代谢缺陷。除了静脉应用胰岛素外, 还有四类口服使用的降糖药:

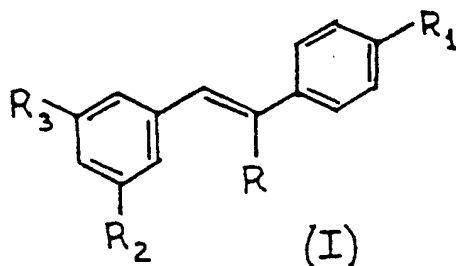
种类	批准的药物	作用机制	缺点
磺脲类	4 (第一代) 和 2 (第二代)	作用于胰腺以释放更多的胰岛素	产生胰岛素抗性
双胍类	二甲双胍	降低肝脏葡萄糖分泌; 增进胰岛素敏感性	肝损害, 乳酸酸中毒
α -葡萄糖苷酶抑制剂	阿卡糖	干预消化过程; 减少葡萄糖吸收	仅在饭后 (post-prandiario) 水平有用
噻唑烷-二酮	Troglipzone	降低胰岛素抗性	胰岛素“加量 (add-on)”; 不能用于心脏病和肝病患者

由上表可以看出, 目前可利用的治疗糖尿病的每一种药物均有一定的缺点。因而, 鉴定和开发治疗糖尿病的新的药物, 尤其是可以口服给药的水溶性药物, 一直是热点问题。

除了前面讨论的紫檀芪外, Sheehan 等从紫檀中分离出了(-)-表儿茶素, 并报道其具有降血糖作用, *J. Nat. Prod.*, 1983, 46: 232。也参见 Chakravarthy 等, *Life Sciences*, 1981, 29: 2043-2047。还从紫檀中分离出来其它酚类化合物, Maurya 等, *J. Nat. Prod.* 1984, 47:179-181; Jahromi 等, *J. Nat. Prod.*, 1993, 56: 989-994; 和 Maurya 等, *Heterocycles*, 1982, 19:2103-2107。

发明概述

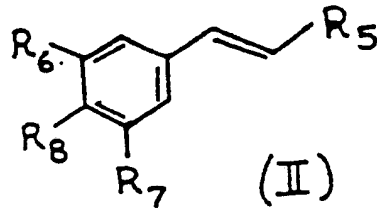
提供具有下式 I 的新一类二苯乙烯化合物,



其中 R 是氢或 $-\text{CO}_2\text{Z}$, Z 是氢或阳离子;

和 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为 H、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OR}_4$, 其中 R_4 是具有 1-12 个碳原子的直链或支链烷基; 前提是当 R 是氢和 $\text{R}_2 = \text{R}_3 = -\text{OMe}$ 时, R_1 不是 $-\text{OH}$ 。

还提供具有下式 II 的新一类苯乙烯化合物,



其中 R_5 是氢或甲基; R_6 和 R_7 独立地为氢或 OMe; R_8 是氢或羟基。

提供用于治疗糖尿病的式 I 或式 II 化合物的药物组合物, 所述组合物包括在生理可接受载体中的治疗有效量的化合物。

也提供治疗糖尿病的方法, 包括对患糖尿病的病人经口给予治疗有效量的式 I 或式 II 化合物的步骤。

附图简述

图 1 显示给予实施例 1 的化合物对 STZ 诱导的糖尿病大鼠血糖的影响。

图 2 显示实施例 1 的化合物对血胰岛素过多和胰岛素抗性 Zucker 大鼠葡萄糖耐量的影响。

图 3 显示实施例 1 化合物对 Zucker 大鼠血浆甘油三酯水平的影响。

图 4 显示实施例 1 化合物对 Zucker 大鼠葡萄糖耐量的影响。

图 5A、5B 和 5C 分别显示在第 0 天对 Swiss Webster 小鼠施用剂量为 16.7、167 和 333 mg/kg/体重进行的致死作用研究结果。

优选实施方案描述

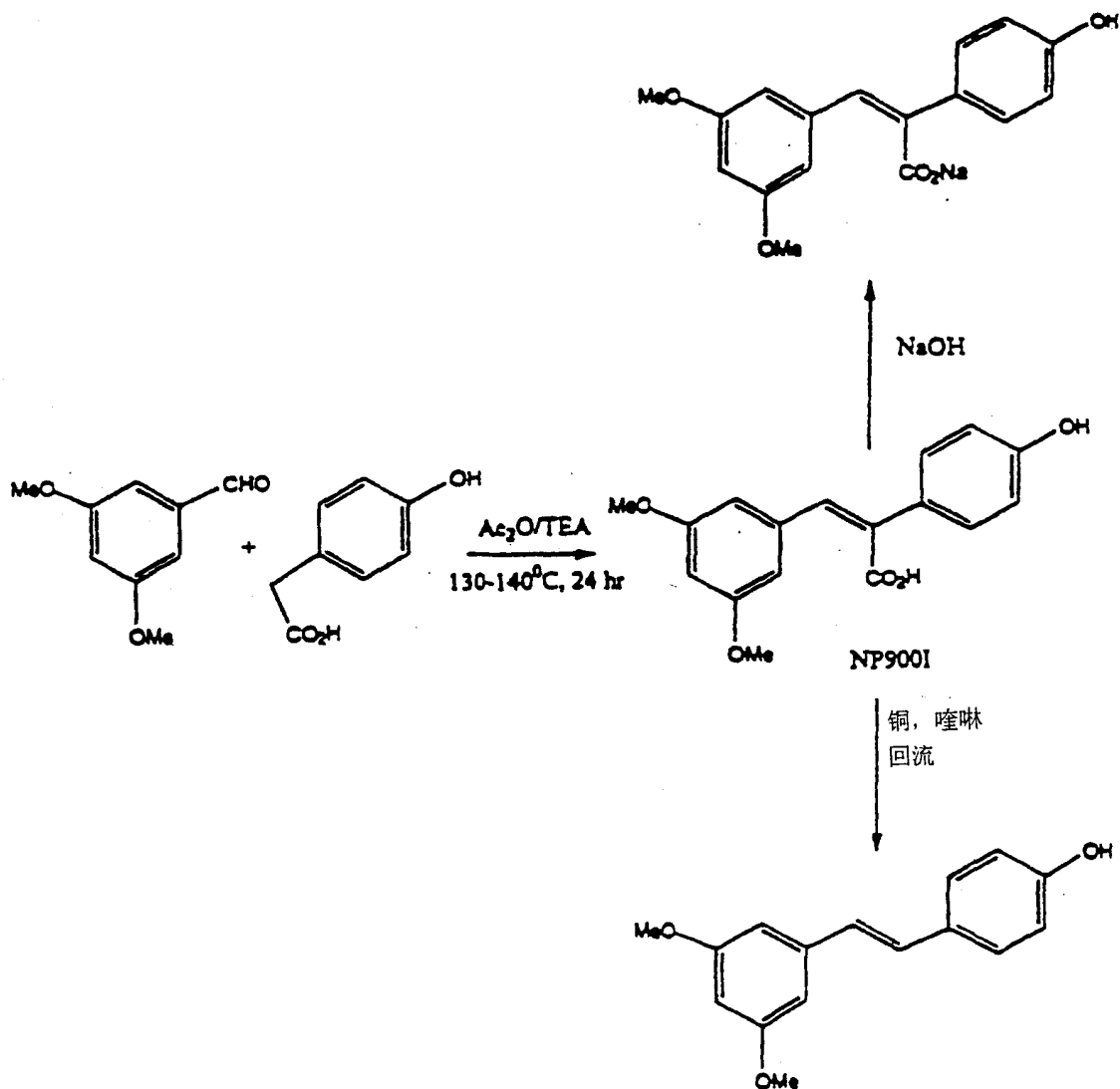
通过采用本领域一般公知的合成方法提供式 I 的二苯乙烯和式 II 的苯乙烯。具体地, 优选其中 R_2 和 R_3 是甲氧基的式 I 化合物。尤其优选的一类化合物是其中 R_2 和 R_3 是甲氧基、 R 是 CO_2Z 及 R_1 是 OH 的化合物。Z 代表的阳离子通常是钠、锂、钾或任何其它可经口给予病人的生理适用的阳离子。

特别优选的式 II 的苯乙烯是那些 R_6 和 R_7 是甲氧基、 R_8 是氢的化合物。式 II 的另一类优选化合物包括 R_6 和 R_7 是氢、 R_8 是羟基的化合物。

使用本领域已知的方法制备式 I 和式 II 化合物。通常, 对于式 I 化合物而

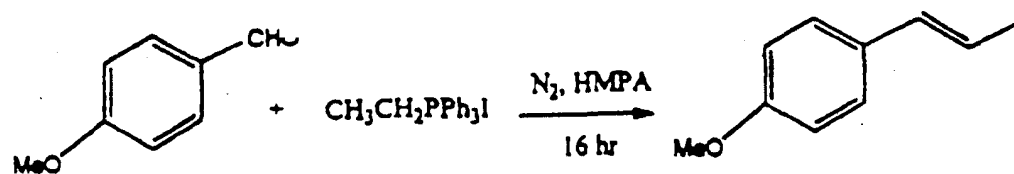
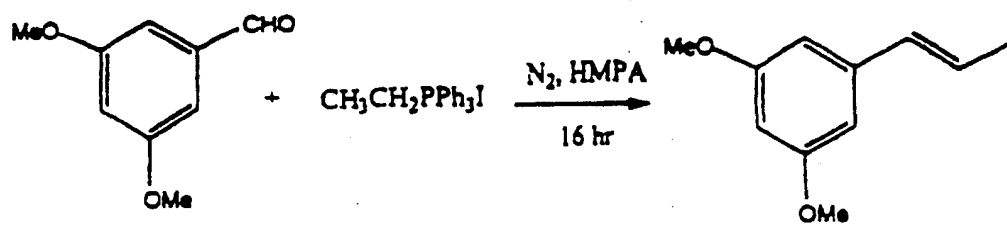
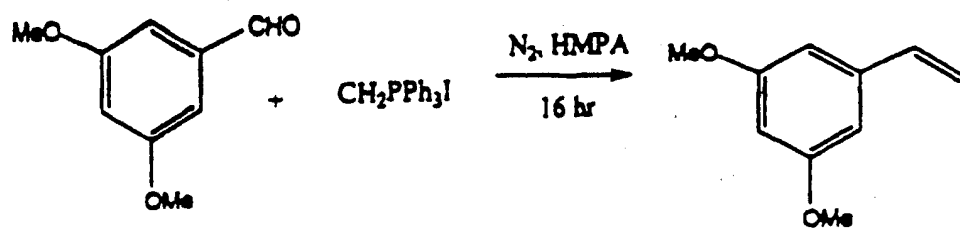
言, 使适宜的苯甲醛和苯乙酸起始物料缩合, 如果需要, 然后脱去羧基。

方案 I

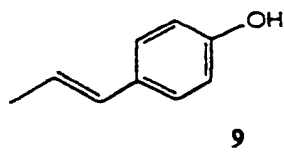
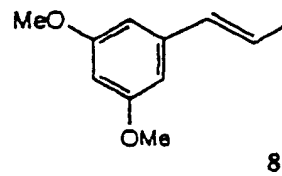
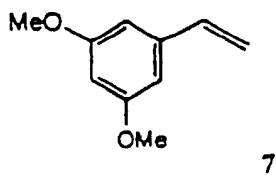
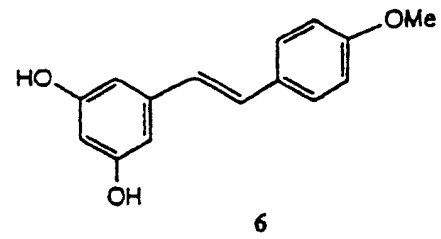
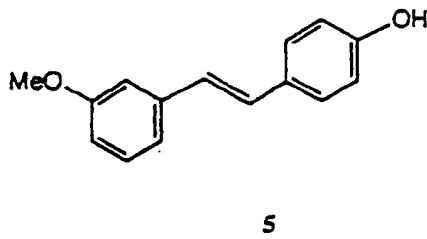
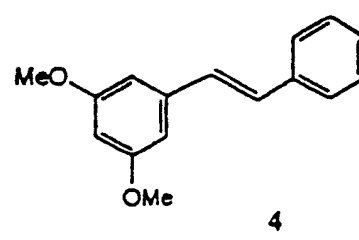
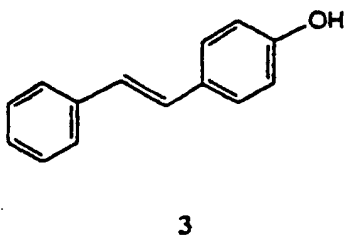
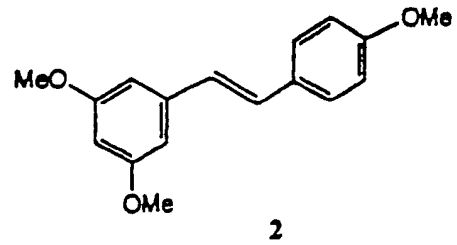
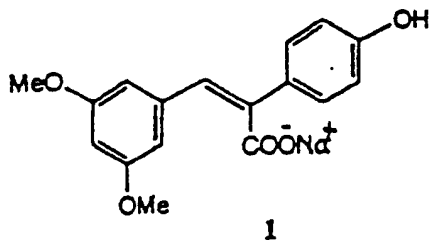


式 II 化合物一般由苯甲醛起始物料和(1,1-)亚烷基三苯基正磷通过 Wittig 反应制备。

方案 II



示例性的式 I 和式 II 化合物如下:



在药物组合物中，本发明化合物可以与生理可接受的载体结合。特别优选的组合物剂型是：口服给药的胶囊或化合物以水、生理盐水、磷酸盐缓冲液为载体给药的溶液，或者片剂或胶囊形式的冻干粉末，其中还可含有各种填料和粘合剂。组合物中化合物的有效剂量将由本领域普通技术人员加以选择并且根据经验来确定。

本发明化合物非常适用于治疗诸如以存在高水平血糖为特征的糖尿病等疾病，也就是，高血糖性病症如糖尿病，既包括 I 型也包括 II 型糖尿病，还包括其它与高血糖有关的病症如肥胖、胆固醇升高、肾有关的病症等。

“治疗”，是指给予化合物后至少降低患有高血糖性病症的患者的血糖水平。给予足够量的化合物，将血糖水平降低至可接受范围，所述可接受范围是指病人正常平均血糖水平的 $\pm 10\%$ ，通常为 $\pm 8\%$ ，和通常为 $\pm 5\%$ 。化合物可用于治疗各种病人，如牲畜、珍稀动物、宠物以及人类，以降低血糖水平。可以使用方便的给药技术将化合物给予患有高血糖病症的病人，所述技术包括静脉内、皮内、肌肉内、皮下、口服等。然而，特别优选口服给药途径。递送给宿主的剂量有必要取决于化合物递送的途径，但是，一般的剂量范围是 5~500 mg/70kg 人体重，或者代表性地是 50~200 mg/70kg 人体重。

特别关注的是治疗人高血糖病症如糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病)的方法，该方法是将化合物给予患有高血糖病症的人以使病人的血糖水平至少降至人大致正常的血糖范围。

下面的实施例是以举例说明的方式给出的，而不是旨在以任何方式限定本发明。

实施例 1

制备 2-(4-羟苯基)-3-(3,5-二甲氧苯基)-丙烯酸钠

向 3,5-二甲氧苯甲醛 (30 mM) 和对羟苯乙酸 (30 mM) 混合物中加入 5 mL 乙酸酐和 2.5 mL 三乙胺 (TEA)。130-140°C 搅拌 24 小时后，冷却混合物至室温，并用 25 mL 浓盐酸终止反应，用 CH_2Cl_2 萃取。有机萃取物进一步用 1N 的 NaOH 萃取，然后用水洗涤 NaOH 萃取物，用浓 HCl 酸化含水层，并用水洗涤得到粗品。粗品用乙醇/水重结晶得到酸 I。

为了得到 1g 脱羧的 I，在氮气下，搅拌回流 3g 铜粉和 30mL 喹啉 4 小时。

过滤反应混合物，用水稀释并用 CH_2Cl_2 萃取。干燥并浓缩有机层，用快速色谱纯化脱羧产物。

为了使酸 I 转化为标题化合物，室温下向 1 g I 中加入 NaOH 溶液。摇荡混合物，冷冻干燥得到标题产品的酸式盐，1。

实施例 2

制备苯乙烯衍生物的一般步骤

一般步骤：向在 -78°C 无水 THF 中的搅拌的 Wittig 盐溶液 (1 mM) 中加入 (双三甲基甲硅烷基) 氨基钾 (1 mM)。 N_2 气下，于 -78°C 搅拌 2 小时后，加入 HMPA (2 mM) 和 THF 中的醛 (1 mM)，并于室温下搅拌 16 小时。用水终止反应，用二乙醚提取。用快速色谱纯化产品。

实施例 3

参见图 1，通过静脉注射链脲霉素 (STZ) (40 mg/kg/体重) 得到 STZ-诱导的糖尿病大鼠。注射 STZ 后 72 小时测定血糖水平。表现出空腹血糖水平大于 200 mg/dl 的大鼠用于实验。将实施例 1 的化合物按照 20 mg/kg/体重的剂量给试验大鼠口服。同时，给予对照组载体 PBS (磷酸盐缓冲盐水)。给药后不久即进行葡萄糖耐量试验：给予葡萄糖 (2g/kg/体重)，在不同时间点监测血糖水平。结果示于图 1。给药后 30 和 60 分钟期间，给予试验化合物的大鼠的血糖水平开始下降。

实施例 4

参见图 2，在 Zucker (fa/fa) 大鼠中进行葡萄糖耐量试验。将血胰岛素过多和胰岛素抗性 Zucker 大鼠随机分为两组，其一为测试组，另一为对照组，以检测实施例 1 的化合物对葡萄糖耐量和胰岛素水平的影响。对 6 只测试组的大鼠给予实施例 1 的化合物 (20 mg/kg/体重/口服)，每日一次，为期三天。对照组饲以等体积的 PBS。试验第三天，在给予测试物质后不久，即对前一夜未进食的大鼠进行口服葡萄糖 (2 g/kg/体重) 耐量试验。参见图 2，表明实施例 1 的化合物改善了胰岛素抗性肥胖 Zucker 大鼠的葡萄糖耐量。

实施例 5

参见图 3, 将 12 只胰岛素抗性血糖胰岛素过多的肥胖 Zucker (fa/fa) 大鼠随机分成测试组和对照组。测试组的 6 只大鼠在零点接受实施例 1 的化合物 (20 mg/kg/体重)。对照组接受等体积 PBS。在进食状态监测 24 小时期间的血浆甘油三酯水平。结果示于图 3。实施例 1 的化合物降低胰岛素抗性血糖胰岛素过多的和血甘油三酯过多的肥胖 Zucker 大鼠的血浆甘油三酯水平。

实施例 6

参见图 4, 将 12 只肥胖的血糖胰岛素过多和胰岛素抗性 Zucker (fa/fa) 大鼠随机分成测试组和对照组。给测试组的 6 只大鼠灌以实施例 1 的化合物 (20 mg/kg/体重/口服), 每日一次, 为期 13 天。给对照组灌以等体积 PBS。在进行研究的 13 天期间, 每 3 天或 4 天间歇监测基础血浆胰岛素水平。结果示于图 4, 表明在这种动物模型中该化合物对于降低的血浆胰岛素水平有效。

实施例 7

将 9 只健康雄性 Swiss Webster 小鼠分成 3 个实验组, 每组 3 只。在实验第 0 天, 第一实验组(图 5A)接受剂量为 16.7 mg/kg/体重, 第二实验组(图 5B)接受剂量为 167 mg/kg/体重, 第三实验组(图 5C)接受剂量为 333 mg/kg/体重的实施例 1 的化合物。在整个实验期间, 小鼠保持正常进食和饮水。实验中, 小鼠处于严密观察之下, 监测其行为、肉眼可见的生理机能和死亡/存活状况。图 5A、5B 和 5C 显示: 在实验期间的整个过程中, 这些小鼠的存活率为 100%。

药物对STZ诱导的糖尿病大鼠中血糖水平的影响

载体: (n=6) PBS 口服
 药物: (n=6) 20mg/kg/BW剂量的药物, 口服

血糖
 (0时刻的%)

时间 (mts)	载体	
0	100	100
30	355	326
60	385	342
120	371	240

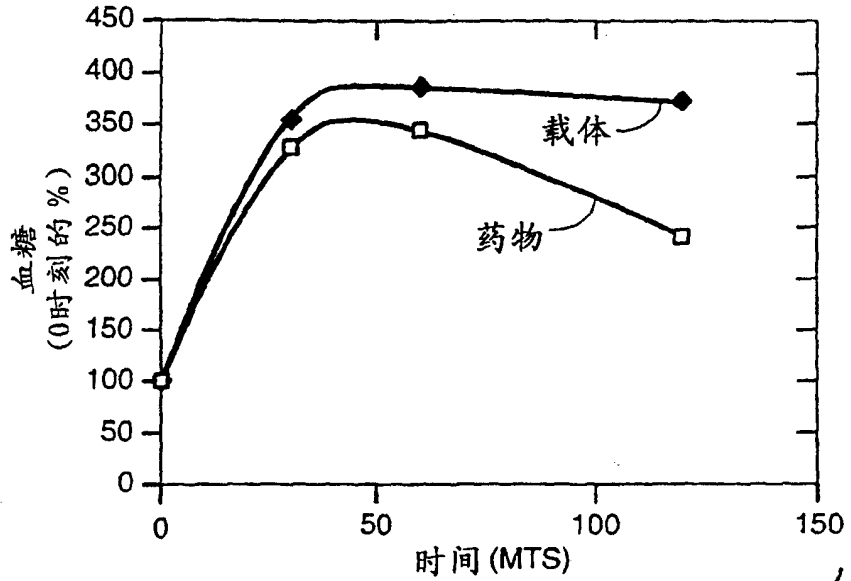


图1

时间 (hrs)	PBS	
0	70	68
0.5	139	119
1.0	90	82
2.0	83	77
3.0	65	63

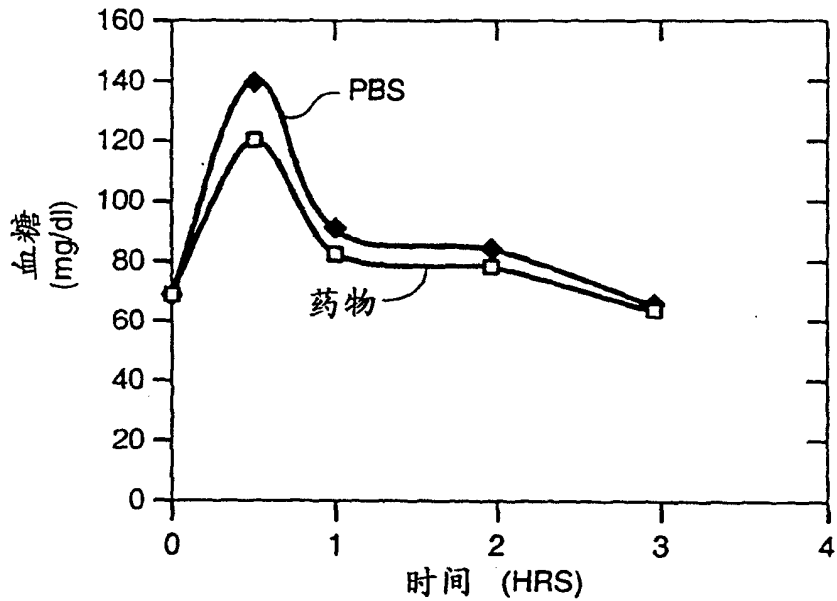


图2

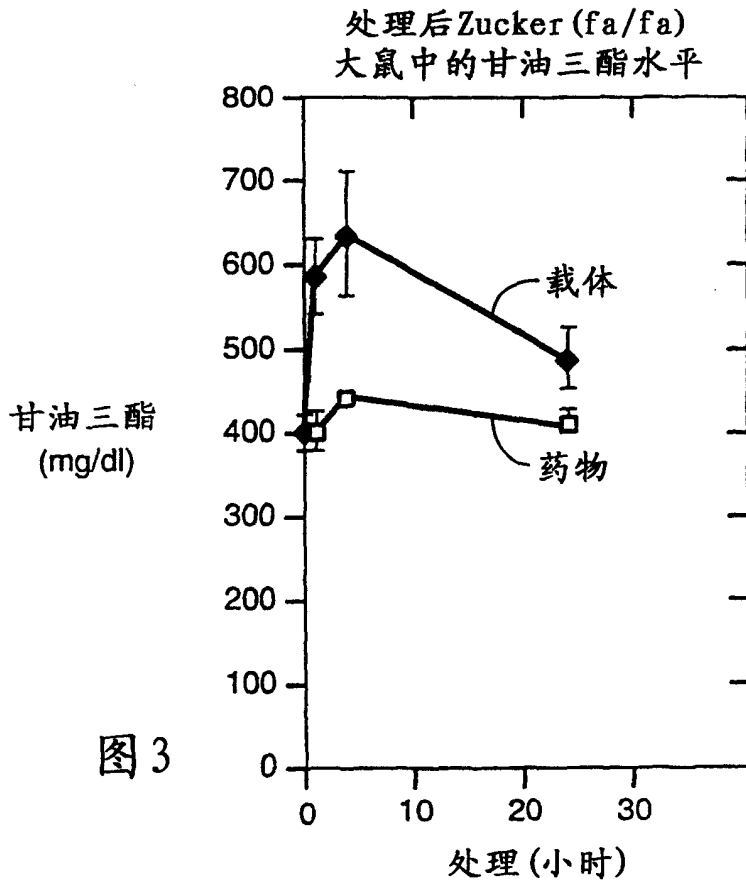


图3

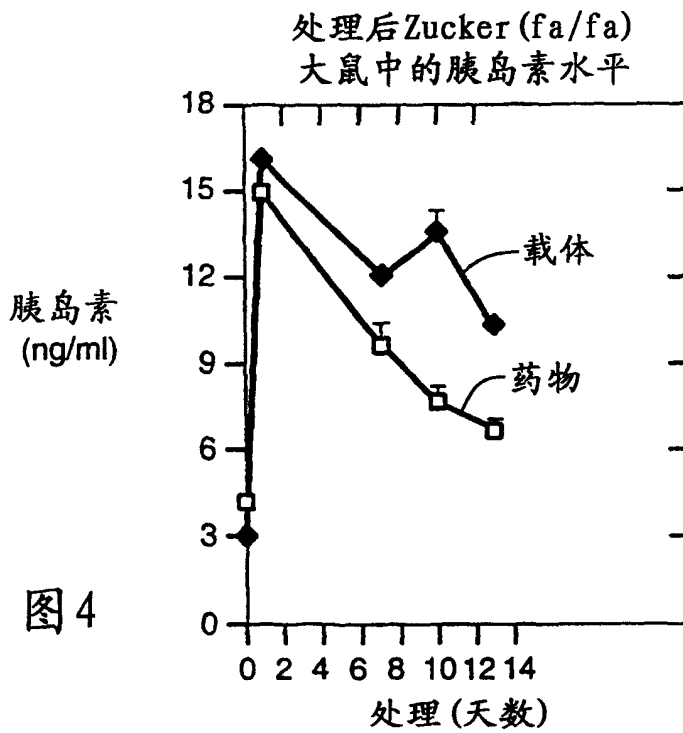


图4

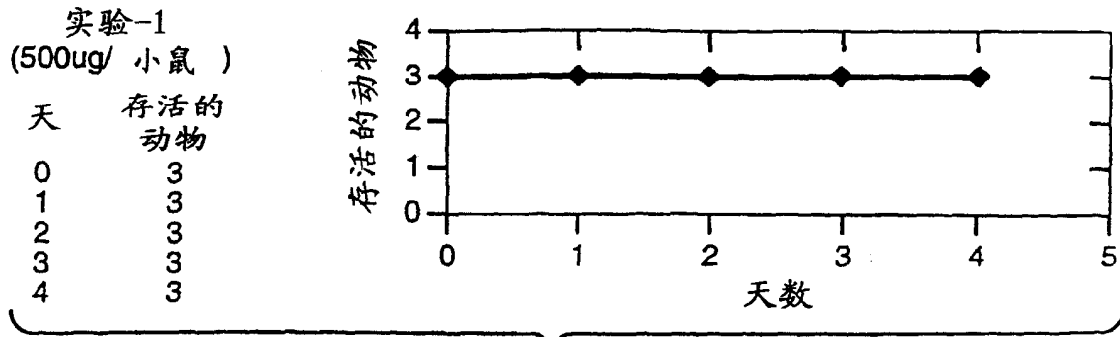


图 5A

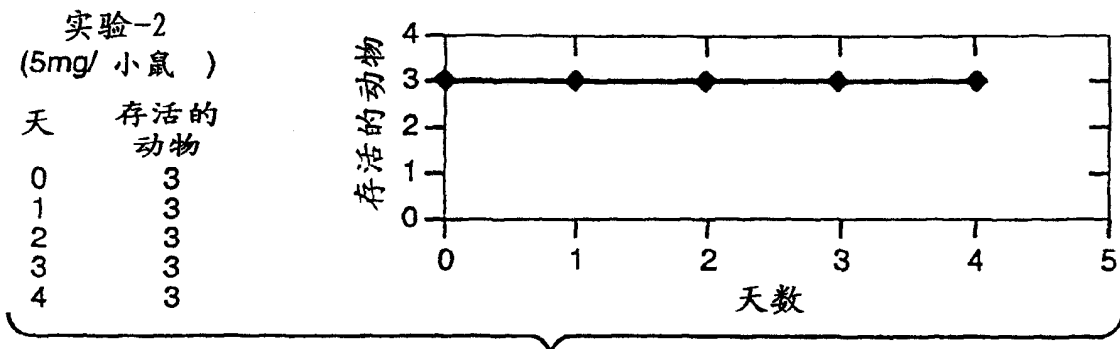


图 5B

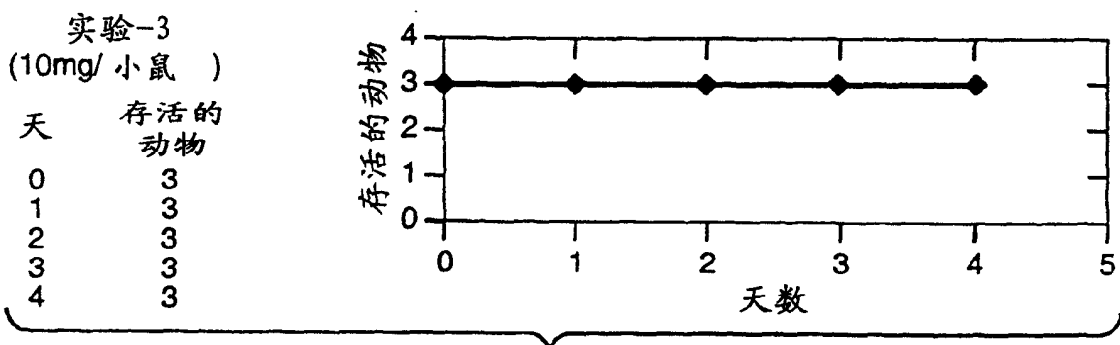


图 5C