



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104610114 B

(45) 授权公告日 2016. 06. 01

(21) 申请号 201510075722. 8

(22) 申请日 2015. 02. 12

(73) 专利权人 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.

C07C 333/20(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

审查员 邹雯

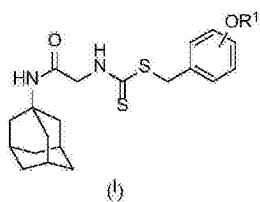
权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

一类烷氧苯基取代的 N- 金刚烷酰胺类化合物及其用途

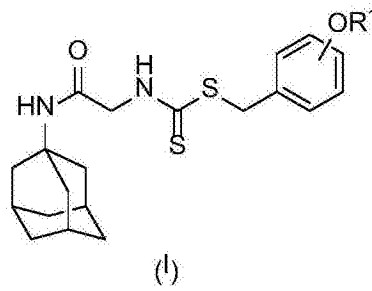
(57) 摘要

本发明涉及与 2 型糖尿病相关的药物领域。具体而言, 本发明涉及一类烷氧苯基取代的 N- 金刚烷酰胺类葡萄糖激酶活化剂、其制备方法、以及在制备 2 型糖尿病药物中的应用。



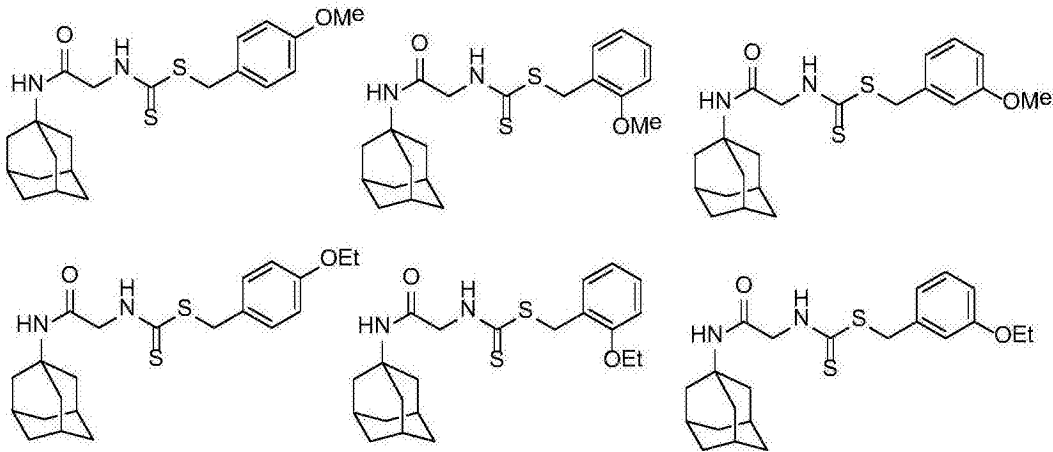
其中, R¹选自 C₁-C₃的烷基。

1. 具有通式I结构的化合物，

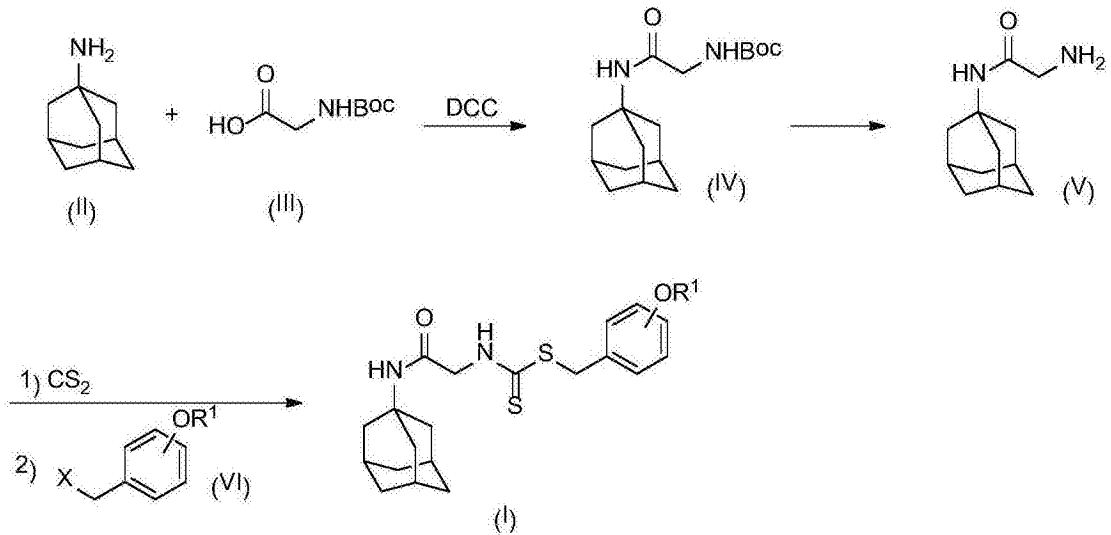


其中, R¹选自C₁-C₃的烷基。

2. 权利要求1所定义的通式I化合物, 选自:



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和Boc(叔丁氧羰基)保护的甘氨酸III在DCC存在下缩合生成IV; 化合物IV用酸处理脱去Boc保护基, 生成V; 化合物V先在碱存在下与CS₂反应而后再与化合物VI反应, 得到产物I; 其中, X选自Cl、Br、I, R¹的定义如权利要求1-2任一所述。

4. 权利要求1-2之一所定义的通式I化合物在制备治疗2型糖尿病药物方面的应用。

一类烷氧苯基取代的N-金刚烷酰胺类化合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及2型糖尿病的治疗的药物领域。更具体地讲,本发明涉及对2型糖尿病有治疗作用的一类烷氧苯基取代的N-金刚烷酰胺类葡萄糖激酶活化剂、其制备方法以及在制药上的用途。

背景技术

[0002] 糖尿病包含一系列综合征,其特征为身体不能产生足够的胰岛素或正常使用胰岛素。大多糖尿病患者临床上可被划分为胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)或非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)。几乎所有类型的糖尿病都起因于胰岛素分泌和血中浓度减少或组织对胰岛素的反应降低(胰岛素抵抗),这通常与和胰岛素作用相反的激素(女口高血糖素)水平升高有关。这些异常情况使碳水化合物、脂类和蛋白代谢发生变化。该综合征的标志为高血糖症,其它并发症可包括心血管疾病、视网膜病、神经病变、肾病、皮肤病和胃轻瘫。

[0003] 治疗每种这种病症的主要目标是降低和控制血糖水平。在胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)中,高血糖的降低可减少许多IDDM伴随的并发症的发生(Diabetes Control and Complications Trial Research Group, New England J. Med., 1993, 329, 977-986)。例如,通过高强度的胰岛素治疗严密控制血糖水平可使每个IDDM患者的视网膜病、肾病和神经病变的发生减少50%以上。这些发现与在IDDM和NIDDM中见到的病理学相似性一起表明控制血糖水平可在NIDDM患者中产生类似的益处(American Diabetes Association, Diabetes Care, 1998, 21, S88-90)。

[0004] 已经尝试了几种治疗高血糖症的方法。I型糖尿病患者接受胰岛素。在II型糖尿病患者中,胰脏可分泌胰岛素,但其量不足以克服内在的胰岛素抵抗疾病。给予药物如二甲双胍、格列酮类可至少部分缓和胰岛素抵抗,但这些药物不能促进胰岛素分泌。据显示,用某些磺酰脲治疗可通过影响离子通道来促进胰岛素分泌,但是,由该类药物引起的胰岛素不是葡萄糖依赖性的或甚至是葡萄糖敏感性的,这种治疗实际上会增加明显的低血糖症的风险。DPP-IV抑制剂,如GLP或GLP类似物(如Exedin),可通过肠促胰岛素机制促进cAMP在β细胞中分泌,给予这种药物可促进胰岛素以葡萄糖依赖性方式释放。但是,即使采用这些有效的治疗,还是很难严密控制NIDMM患者的血糖水平使其符合美国糖尿病协、会所推荐的指导方针。因此,非常需要可充分进行血糖控制的新型治疗方法。

[0005] 血糖控制的可能的的方法包括提高葡萄糖从血液中的清除率和加快葡萄糖储存或利用的这率。葡萄糖通过特定的转运蛋白进入大多数细胞,其中葡萄糖在被己糖激酶催化的反应中被磷酸化形成葡萄糖-6-磷酸。在细胞中,葡萄糖-6-磷酸具有几种命运之一:通过糖酵解途径被降解,转化为汤原,或通过戊糖磷酸途径被氧化。

[0006] 葡萄糖激酶(GK)是四种类型的哺乳动物己糖激酶之一(己糖激酶IV),在血糖稳定中起着重要的作用。葡萄糖激酶主要位于肝脏和胰脏β细胞中,其中所表达的有几种类型的葡萄糖激酶:由于不同的剪接方式,这些类型在15N末端氨基酸的序列不同,但它们的酶性质基本相同。葡萄糖激酶还在下丘脑的神经元表达。

[0007] 与其它三种己糖激酶的酶活性不同(I、II、III),它们在葡萄糖浓度1mM以下就达到饱和,而葡萄糖激酶对葡萄糖的 K_m 为8mM,其接近于生理学葡萄糖水平(5mM)。因此,在较低葡萄糖水平下,与在肝中相比,葡萄糖更快地在脑、肌肉和其它外用组织中利用——通过己糖转化而不是葡萄糖激酶。在较高的葡萄糖水平下,如餐后或营养过度时(餐后葡萄糖水平可超过10-15mM),葡萄糖激酶介导的葡萄糖代谢在肝脏和胰脏中加速进行。此外,己糖激酶I、II和III被高浓度的葡萄糖-6-磷酸抑制,葡萄糖利用率降低,而即使在高水平的葡萄糖·磷酸下,葡萄糖激酶会继续催化葡萄糖的利用。

[0008] 在表达葡萄糖激酶的组织中,它在葡萄糖摄取和应用中起着非常重要的作用:在 β 细胞中,葡萄糖-6-磷酸的生成胰岛素释放的必需信号,在下丘脑中葡萄糖-磷酸作为饱食信号并可能促进肠促胰岛素的分泌,在肝脏中,通过葡萄糖激酶作用而生成的葡萄糖-6-磷酸作为通过储存为糖尿处理过量葡萄糖的机制。在肝细胞和胰脏 β -细胞中,葡萄糖激酶催化的葡萄糖磷酸化作用为糖酵解的速率限制反应。在肝脏中,葡萄糖激酶决定葡萄糖摄取和糖原合成的速率,它还被认为是调节各种葡萄糖敏感性基因所必需的物质。在肝脏和胰脏 β 细胞中,葡萄糖激酶可限制葡萄糖利用的速率,因此它是调节从 β 细胞分泌胰岛素和肝脏中的糖原储存的主要成分。而控制胰岛素分泌和控制糖原储存正是糖尿病所缺乏的。对NIDDM动物模型的遗传群体和遗传操纵的研究支持葡萄糖激酶在糖尿病中的理论重要性。葡萄糖激酶突变为激酶的较低活性形式为青少年青春发生型糖尿病的起因。相反,葡萄糖激酶活化突变的人不易患高血糖症,并增加胰岛素的分泌来响应葡萄糖耐量筛查(glucose challenge)(Gloyn,A.L,et al.,Diabetes,2003,52,2433-2440;Glaser,B.,et al.,New England J.Med,1998,338,226-230)。同样,已报道NIDDM患者具有不正常的低葡萄糖激酶活性。此外,葡萄糖激酶在糖尿病的饮食型(dietary)或遗传型(genetic)动物模型中的过度表达会阻止、减轻或逆转该疾病中的病理学症状的进程。由于这些原因,医药行业在已在寻求可活化葡萄糖激酶的化合物。

[0009] 取代的苄基氨基甲酰基、取代的杂苄基氨基甲酰基、取代的苯基氨基甲酰基和取代的杂芳基氨基甲酰基化合物已被公开为葡萄糖激酶活化剂。参见:W003/000267、W0 03/015774、W0 04/045614、W0 04/046139、W0 05/04480、W005/054200、W0 05/054233、W0 05/044801、W0 05/056530、W0 03/080585、W0 04/076420、W0 04/081001、W0 04/063194、W0 04/050645、W0 03/055482、W0 04/002481、W0 05/066145、W0 04/072031、W0 04/072066、W0 00/058293、W0 03/095438、W0 01144216、W0011083465、W0 01/083478、W0 01/085706、W0 01/085707、W002/008209、W0 02/014312、W0 02/046173、W0 02/048106、W003/095438、W0 04/031179和W0 04/052869。这些化合物可降低葡萄糖的 K_m 和/或增加葡萄糖激酶的 V_{max} 。由于目前尚未有上市销售的葡萄糖激酶活化剂,因此仍然需要一系列在较低活化剂浓度下可将葡萄糖的 K_m 适当降低至2-5mM的葡萄糖激酶活化剂。

[0010] 本发明公开了一类烷氧苯基取代的N-金刚烷酰胺类葡萄糖激酶活化剂,这些化合物可用于制备治疗2型糖尿病的药物。

发明内容

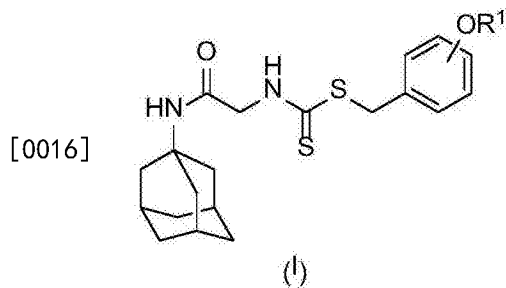
[0011] 本发明的一个目的是提供一种具有通式I的良好活性的葡萄糖激酶活化剂。

[0012] 本发明的另一个目的是提供制备具有通式I的化合物的方法。

[0013] 本发明的再一个目的是提供含有通式I的化合物在治疗2型糖尿病方面的应用。

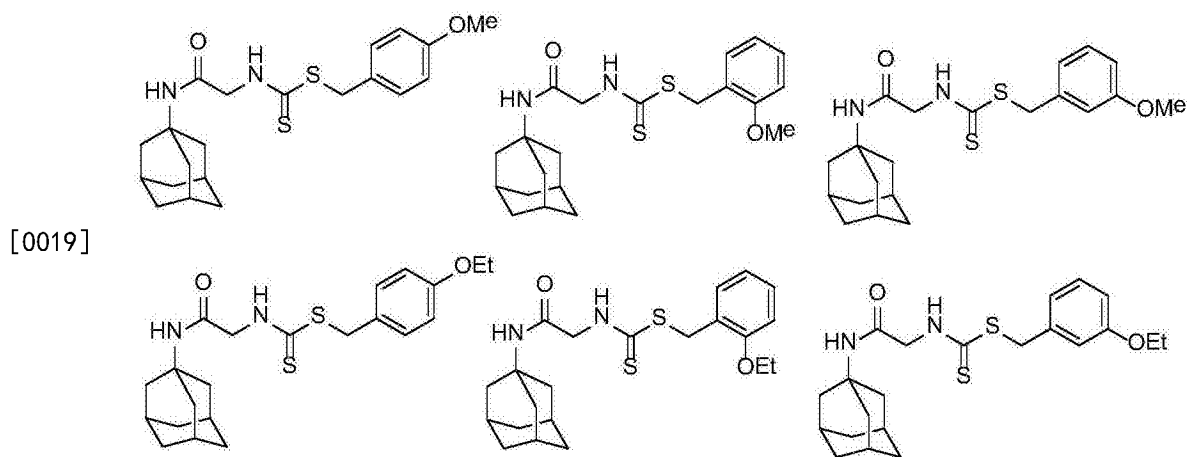
[0014] 现结合本发明的目的对本发明内容进行具体描述。

[0015] 本发明具有通式I的化合物具有下述结构式：

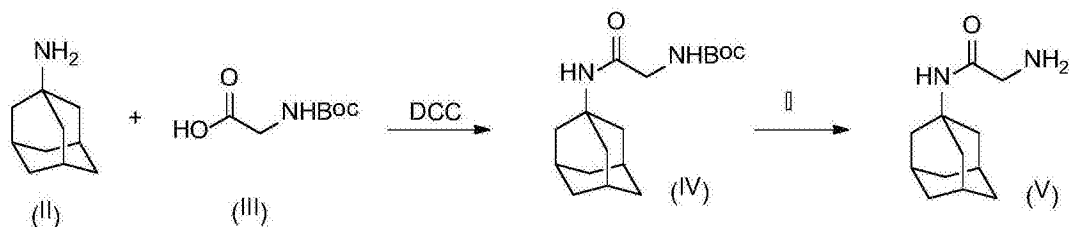


[0017] 其中, R^1 选自 C_1 - C_3 的烷基。

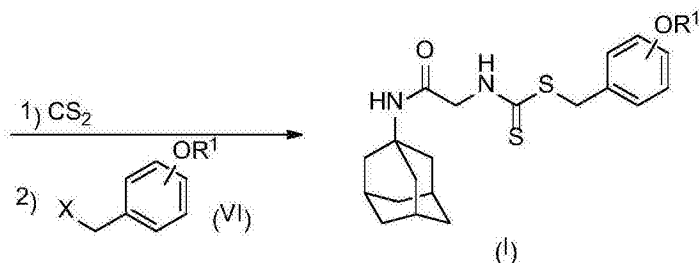
[0018] 优选以下通式I化合物,



[0020] 本发明所述通式I化合物通过以下路线合成：



[0021]



[0022] 化合物II和Boc(叔丁氧羰基)保护的甘氨酸III在DCC存在下缩合生成IV;化合物IV用酸处理脱去Boc保护基,生成V;化合物V先在碱存在下与 CS_2 反应而后再与化合物VI反应,得到产物I;其中,X选自Cl、Br、I, R^1 的定期如前所述。

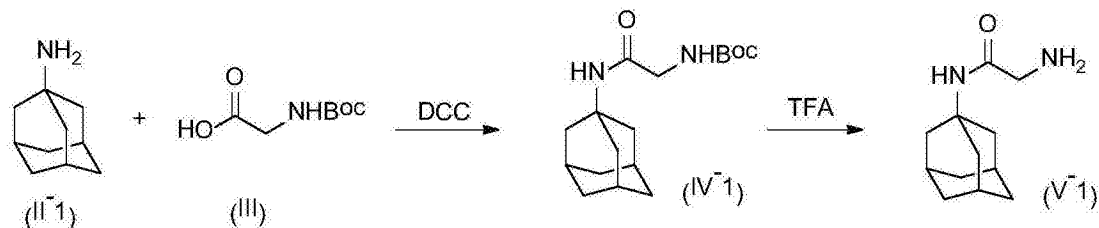
[0023] 本发明所述通式I化合物具有葡萄糖激酶活化作用,可作为有效成分用于制备2型糖尿病的治疗药物。本发明所述通式I化合物的活性是通过受体结合试验来验证的。

[0024] 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1mg-1000mg/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。

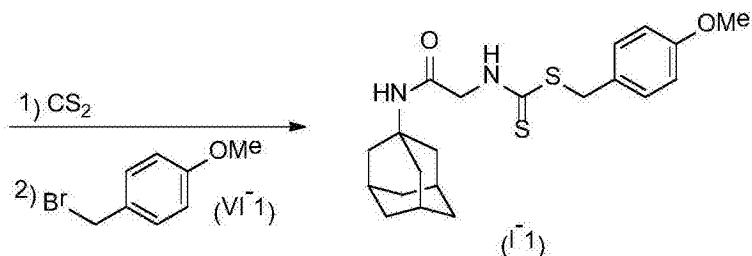
具体实施方式

[0025] 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。

[0026] 实施例1化合物I-1的合成



[0027]



[0028] A. 化合物IV-1的合成

[0029] 化合物II-1 1.51g(10mmol)和化合物III 1.75g(10mmol)溶于20mL干燥的THF,室温下搅拌,加入N,N'-二环己基碳化二亚胺(DCC)2.48g(12mmol)和0.50g 4-二甲氨基吡啶(DMAP),而后室温下搅拌过夜,TLC检测反应完成。反应完成后,往反应混合物倾倒入100mL冰水中,搅拌,使用50mL×3的CH₂Cl₂萃取,合并萃取相,依次用1%稀盐酸和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,滤液在旋转蒸发仪上蒸干,得到的残余物使用柱层析纯化,得到化合物IV-1,白色固体,ESI-MS,m/z=309([M+H]⁺)。

[0030] B. 化合物V-1的合成

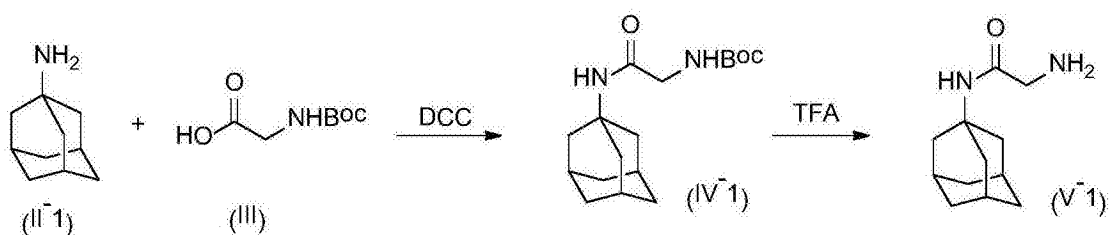
[0031] 化合物IV-1 2.16g(7mmol)溶于10mL二氯甲烷中,室温下搅拌,而后加入5mL三氟乙酸中,室温下搅拌过夜,TLC显示反应完成。反应完成后,往反应混合物倾倒入100mL冰水中,搅拌,使用50mL×3的CH₂Cl₂萃取,合并萃取相,依次用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,滤液在旋转蒸发仪上蒸干,得到的残余物使用柱层析纯化,得到化合物V-1,白色固体,ESI-MS,m/z=209([M+H]⁺)。

[0032] C. 化合物I-1的合成

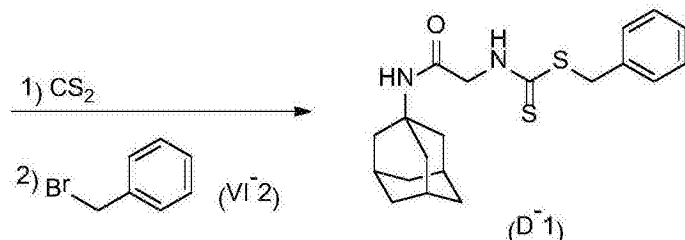
[0033] 化合物V-1 0.83g(4mmol)溶于10mL干燥的THF中,冰水浴冷却下搅拌,慢慢分批加入0.46g(6mmol)干燥的CS₂,搅拌,再加入NaH 0.40g(10mmol,纯度60%),而后室温下搅拌5小时,得到一灰黄色浆状物。加入VI-11.01g(5mmol),而后室温下搅拌过夜,TLC检查反应完成。反应完成后,往反应混合物小心倾倒入100mL冰水中,搅拌,使用50mL×3的CH₂Cl₂萃取,合并萃取相,用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,滤液在旋转蒸发仪上蒸干,得

到的残余物使用柱层析纯化,得到化合物I-1,白色固体,ESI-MS, $m/z=405([M+H]^+)$ 。

[0034] 实施例2参比化合物D-1的合成



[0035]



[0036] A. 化合物IV-1的合成

[0037] 化合物II-1 1.51g(10mmol)和化合物III 1.75g(10mmol)溶于20mL干燥的THF,室温下搅拌,加入N,N'-二环己基碳化二亚胺(DCC)2.48g(12mmol)和0.50g 4-二甲氨基吡啶(DMAP),而后室温下搅拌过夜,TLC检测反应完成。反应完成后,往反应混合物倾倒入100mL冰水中,搅拌,使用50mL×3的CH₂Cl₂萃取,合并萃取相,依次用1%稀盐酸和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,滤液在旋转蒸发仪上蒸干,得到的残余物使用柱层析纯化,得到化合物IV-1,白色固体,ESI-MS, $m/z=309([M+H]^+)$ 。

[0038] B. 化合物V-1的合成

[0039] 化合物IV-1 2.16g(7mmol)溶于10mL二氯甲烷中,室温下搅拌,而后加入5mL三氟乙酸中,室温下搅拌过夜,TLC显示反应完成。反应完成后,往反应混合物倾倒入100mL冰水中,搅拌,使用50mL×3的CH₂Cl₂萃取,合并萃取相,依次用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,滤液在旋转蒸发仪上蒸干,得到的残余物使用柱层析纯化,得到化合物V-1,白色固体,ESI-MS, $m/z=209([M+H]^+)$ 。

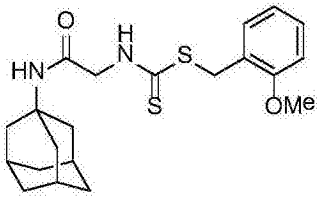
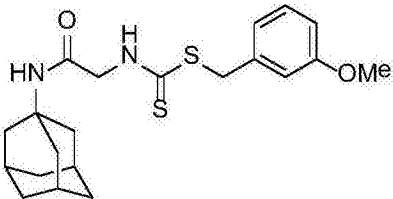
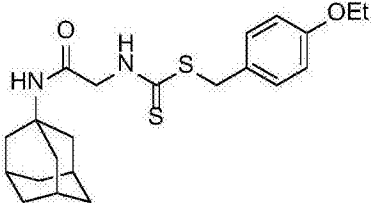
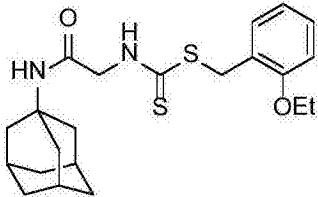
[0040] C. 化合物D-1的合成

[0041] 化合物V-1 0.83g(4mmol)溶于10mL干燥的THF中,冰水浴冷却下搅拌,慢慢分批加入0.46g(6mmol)干燥的CS₂,搅拌,再加入NaH 0.40g(10mmol,纯度60%),而后室温下搅拌5小时,得到一灰黄色浆状物。加入VI-2(溴化苄)0.86g(5mmol),而后室温下搅拌过夜,TLC检查反应完成。反应完成后,往反应混合物小心倾倒入100mL冰水中,搅拌,使用50mL×3的CH₂Cl₂萃取,合并萃取相,用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,滤液在旋转蒸发仪上蒸干,得到的残余物使用柱层析纯化,得到化合物D-1,白色固体,ESI-MS, $m/z=375([M+H]^+)$ 。

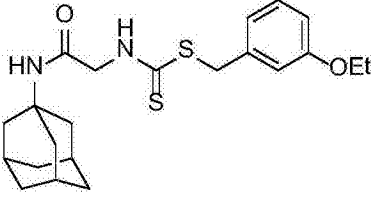
[0042] 实施例3-7

[0043] 参照实施例1方法,合成了下表所列化合物。

[0044]

实施例	化合物编号	结构	ESI-MS
3	I-3		405([M+H] ⁺)
4	I-4		405([M+H] ⁺)
5	I-5		419([M+H] ⁺)
6	I-6		419([M+H] ⁺)

[0045]

7	I-7		419([M+H] ⁺)
---	-----	--	--------------------------

[0046] 实施例8化合物体外对葡萄糖激酶的激活

[0047] 体外葡萄糖激酶测试

[0048] 本发明的葡萄糖激酶活化剂的体外活性在两个独立的测试中进行评价：用EC₅₀测试以评价各个化合物在固定的、生理学相关浓度的葡萄糖下的效力，以及于固定的、近饱和（若可能）浓度的化合物下的葡萄糖S_{0.5}测试以评价其对于葡萄糖的V_m和S_{0.5}的作用。对于每个这些测试，葡萄糖激酶活性通过于含有NAD⁺和葡萄糖6-磷酸脱氢酶的偶联的测试系统中，在340nm监测吸收度的增加而估算。测试在30℃，利用恒温控制的酶标仪（absorbance plate reader）和透明、96孔、平底、聚苯乙烯板（Costar 3695, Coming）进行。每个50μL测试混合物含有10mM K⁺MOPS, pH 7.2, 2mM MgCl₂, 50mM KCl, 0.01% Triton X-100, 2% DMSO,

1mM DTT, 1mM ATP, 1mM NAD⁺, 5U/mL葡萄糖6-磷酸脱氢酶, 约5nM人葡萄糖激酶和(取决于测试)不同浓度的葡萄糖和测试化合物。在340nm动态监测5分钟时期(10s/循环)的吸收度, 且速率(rate)由拟合原始数据的直线的斜率估算。

[0049] 葡萄糖激酶EC₅₀测试:

[0050] 对于该测试, 葡萄糖浓度固定在5mM, 而对照或测试化合物以10个点(1-point)、3倍稀释系列且通常范围为高剂量50μM至低剂量约2.5nM。用标准、4参数对数模型拟合原始数据(速率相比于化合物浓度):

$$[0051] \quad y = A + (B - A) / [1 + C/x]^D$$

[0052] 其中x为化合物的浓度, y为估算的速率, A和B分别为下渐近线和上渐近线, C为EC₅₀, D为Hill斜率。EC₅₀定义为上渐近线和下渐近线之间的中点或拐点。本发明中某些化合物的EC₅₀数据如下表所示:

[0053]

化合物	EC ₅₀ (nM)
化合物I-1	7.3
参比化合物D-1	21.6
化合物I-3	8.2
化合物I-4	7.8
化合物I-5	10.7
化合物I-6	12.4
化合物I-7	11.2

[0054] 葡萄糖S_{0.5}测试:

[0055] 对于此测试, 对照或测试化合物的浓度固定在或接近于饱和浓度, 若可能, 通常为50μM, 而葡萄糖浓度从80至约0.16mM, 经10个点、2倍稀释系列变化。使用与对于EC₅₀测试相同的4参数对数模型测定相关的动力学参数。在该测试中, 对于变量和参数的定义类似, 除了x表示葡萄糖的浓度, B为饱和葡萄糖的速率(V_m), C为葡萄糖的S_{0.5}(在V_m/2葡萄糖的浓度下)和D为Hill系数。本发明中某些化合物的S_{0.5}数据如下表所示:

[0056]

化合物	S _{0.5} (mM)
化合物I-1	1.8
参比化合物D-1	4.1
化合物I-3	2.4
化合物I-4	2.7
化合物I-5	3.2
化合物I-6	3.6
化合物I-7	3.1

[0057] 上述两个表的活性测定结果表明, 本发明的化合物为强的葡萄糖激酶活化剂, 可以用来制备治疗2型糖尿病的药物。