

米格列奈类似物的合成及其降血糖作用

龙绪江¹, 陈国华^{1*}, 朱航昌¹, 李强¹, 吴斐华²(¹中国药科大学药物化学教研室, ²中药药理学教研室, 南京 210009)

【摘要】 目的: 研究米格列奈类似物的合成及其降血糖作用。方法: 由 丁二酸二甲酯经缩合、水解、酸酐化、胺解、氢化和成盐等反应合成目标物; 测定目标物的降血糖效果。结果: 合成了 13 个新的中间体和 13 个新目标化合物, 其结构经 IR, ¹H NMR 和 ESI-MS 质谱确证。结论: 初步降血糖活性测试表明, 目标化合物 XL 03、XL 06、XL 08 和 XLH 01 对正常小鼠有明显的降血糖活性, 其中化合物 XL 06 降低血糖的作用与米格列奈相当。

【关键词】 米格列奈类似物; 合成; 降血糖作用

【中图分类号】 R914.5; R977.15 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-5048(2005)05-0398-04

米格列奈 (Mitiglinide, KAD-1299) 是由日本 Kisses 制药公司研制的一种治疗糖尿病新药^[1], 于 2004 年 5 月在日本首次上市, 用于治疗 2 型糖尿病, 其作用机制是通过关闭胰腺 β 细胞膜上的 ATP 依赖的 K^{+} 通道 (K_{ATP}) 来刺激胰岛素的分泌, 具有很强的降血糖作用^[2]。米格列奈是继瑞格列奈、那格列奈后第 3 个上市的美格列奈类药物, 与瑞格列奈、那格列奈以及传统磺酰脲类药物相比, 具有作用机制新颖、起效更快、作用持续时间更短、疗效更强的优势^[3]。

为了探索米格列奈分子结构与治疗糖尿病的关系, 我们对其结构进行修饰, 设计并合成了一系列米格列奈类似物, 并考察其降血糖活性。

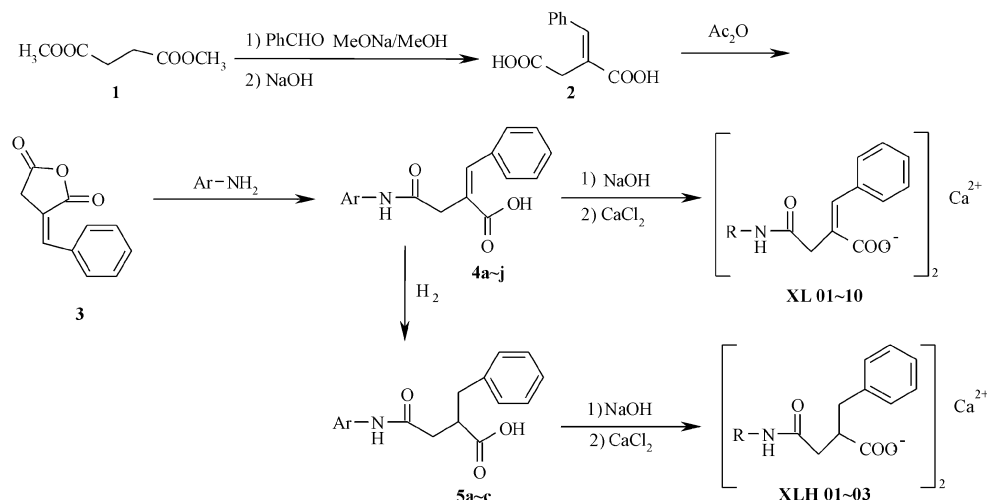
1 合成方法

以丁二酸二甲酯(1)为原料, 在甲醇钠催化下与苯甲醛缩合, 氢氧化钠水解反应得 2-亚苄基丁二酸(2); (2)与乙酸酐反应得到 2-亚苄基丁二酸酐(3)。(3)与芳香胺反应得到单酰胺物(4a~j), (4a, 4f, 4j)经氢化后在碱性条件下与氯化钙反应得目标化合物(XLH 01~03), 或(4a~j)在碱性条件下与氯化钙反应得到目标化合物^[5](XL 01~10)。合成见路线 1。

2 实验部分

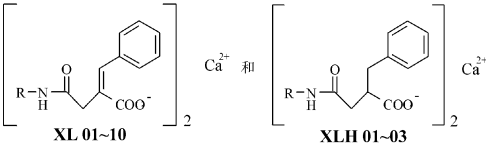
2.1 仪器

熔点用天津市分析仪器厂的 RY21 型熔点仪



Scheme 1 Synthetic route of mitiglinide analogues

测定, 温度计未经校正; 红外光谱仪为 Nicolet Im-
pact 410 型傅立叶变换红外光谱仪, 固体 KBr 压片;
核磁共振仪为 Bruker AV-300 和 500 型核磁共振
仪, TMS 为内标; 质谱仪为 Agilent 1100 型 ESI/MS
质谱仪。



Tab. 1 Structures and physical constants of compounds XL 01 ~ 10
and XLH 01 ~ 03

Compd.	R	mp(°C)	Yield(%)
XL 01	2, 3-dimethylphenyl	222 ~ 225(dec.)	65. 0
XL 02	3-chloro-4-fluorophenyl	211 ~ 214	72. 0
XL 03	4-bromophenyl	208 ~ 212	64. 3
XL 04	2, 4-dichlorophenyl	217 ~ 220	52. 9
XL 05	3-bromophenyl	202 ~ 205	68. 6
XL 06	2-pyridyl	> 250	73. 5
XL 07	4-methylphenyl	203 ~ 206	61. 6
XL 08	benzyl	165 ~ 167	72. 4
XL 09	2, 4-dimethylphenyl	198 ~ 201	61. 9
XL 10	2, 4-difluorophenyl	200 ~ 203	71. 4
XLH 01	2, 3-dimethylphenyl	214 ~ 217	81. 7
XLH 02	2-pyridyl	157 ~ 160	78. 2
XLH 03	4-methylphenyl	170 ~ 173	71. 5

Tab. 2 Spectral data of compounds 4a ~ j and 5a ~ c

Compd.	¹ H NMR(DMSO-d ₆)	IR(ν/ cm ⁻¹)	ESI-MS (m/z)	mp(°C)	Yield(%)
4a	12. 62(s, 1H, COOH), 9. 45(s, 1H, NH), 7. 79(s, 1H, =CH), 6. 99~7. 54(m, 8H, ArH), 3. 54(s, 2H, CH ₂), 2. 25(s, 3H, CH ₃), 2. 10(s, 3H, CH ₃)	1 685 1 654	308. 1(M-H)	192~194	84. 1
4b	12. 63(s, 1H, COOH), 10. 32(s, 1H, NH), 7. 82(s, 1H, =CH), 7. 35~7. 95(m, 8H, ArH), 3. 52(s, 2H, CH ₂)	1 657	332. 0(M-H)	190~192	86. 3
4c	12. 61(s, 1H, COOH), 10. 22(s, 1H, NH), 7. 81(s, 1H, =CH), 7. 37~7. 59(m, 9H, ArH), 3. 51(s, 2H, CH ₂)	1 686 1 659	357. 9(M-H)	208~211	78. 9
4d	12. 71(s, 1H, COOH), 9. 75(s, 1H, NH), 7. 81(s, 1H, =CH), 7. 38~7. 81(m, 8H, ArH), 3. 61(s, 2H, CH ₂)	1 667	348. 0(M-H)	175~178	81. 6
4e	12. 62(s, 1H, COOH), 10. 27(s, 1H, NH), 7. 82(s, 1H, =CH), 7. 24~7. 98(m, 9H, ArH), 3. 52(s, 2H, CH ₂)	1 680 1 661	357. 9(M-H)	174~176	69. 4
4f	12. 63(s, 1H, COOH), 10. 57(s, 1H, NH), 7. 82(s, 1H, =CH), 7. 08~8. 32(m, 9H, ArH), 3. 60(s, 2H, CH ₂)	1 698	281. 0(M-H)	188~190	84. 6
4g	12. 59(s, 1H, COOH), 9. 98(s, 1H, NH), 7. 81(s, 1H, =CH), 7. 09~7. 51(m, 9H, ArH), 3. 50(s, 2H, CH ₂), 2. 25(s, 3H, CH ₃)	1 673 1 661	294. 0(M+H)	179~180	65. 2
4h	12. 58(s, 1H, COOH), 8. 45(t, 1H, NH), 7. 76(s, 1H, =CH), 7. 23~7. 49(m, 10H, ArH), 4. 31(d, 2H, CH ₂), 3. 36(s, 2H, CH ₂)	1 682 1 642	294. 0(M-H)	163~165	89. 6
4i	12. 62(s, 1H, COOH), 9. 34(s, 1H, NH), 7. 80(s, 1H, =CH), 6. 95~7. 55(m, 8H, ArH), 3. 54(s, 2H, CH ₂), 2. 25(s, 3H, CH ₃), 2. 18(s, 3H, CH ₃)	1 677 1 656	308. 1(M-H)	209~211	91. 2
4j	12. 64(s, 1H, COOH), 9. 87(s, 1H, NH), 7. 81(s, 1H, =CH), 7. 05~7. 85(m, 8H, ArH), 3. 58(s, 2H, CH ₂)	1 693 1 660	316. 0(M-H)	168~170	92. 1
5a	12. 23(s, 1H, COOH), 9. 35(s, 1H, NH), 6. 97~7. 33(m, 8H, ArH), 2. 35~3. 09(m, 5H, CH, 2×CH ₂), 2. 23(s, 3H, CH ₃), 2. 04(s, 3H, CH ₃)	1 698 1 648	312. 1(M+H)	157~160	85. 2
5b	12. 27(s, 1H, COOH), 10. 42(s, 1H, NH), 7. 06~8. 29(m, 9H, ArH), 2. 44~3. 10(m, 5H, CH, 2×CH ₂)	1 698	285. 1(M+H)	164~166	59. 6
5c	12. 20(s, 1H, COOH), 9. 80(s, 1H, NH), 7. 06~7. 44(m, 9H, ArH), 2. 34~3. 08(m, 5H, CH, 2×CH ₂), 2. 23(s, 3H, CH ₃)	1 698	298. 1(M+H)	187~189	82. 6

2. 2 合 成

2-亚苄基 𠁵酸(2) 将钠 10. 3 g(0. 45 mol)加入无水甲醇 300 mL 中, 然后加入丁二酸二甲酯 57. 8 g(0. 45 mol)和苯甲醛 20. 8 g(0. 20 mol), 回流 2 h, 加入 8 mol/L NaOH 溶液水解, 浓盐酸调节 pH 至 1, 析出固体, 抽滤, 水洗, 用水重结晶得类白色固体 28. 7 g, 收率 71. 0%, mp 178 ~ 180 °C。

2-亚苄基 𠁵酸酐(3) 将 2 20. 6 g(0. 10 mol)与乙酸酐 130 mL 90 °C反应 3 h, 蒸去 60 mL 溶剂, 冷却析出微黄色结晶, 抽滤, 干燥得微黄色固体, 用乙酸乙酯重结晶得类白色结晶 16. 7 g, 收率 88. 8%, mp 168 ~ 170 °C。

2-[(2, 3-二甲基苯胺) 羧基甲基] -3-苯基丙烯酸(4a) 将 3 1. 88 g(0. 01 mol)加入二氯甲烷 20 mL 中, 冰浴冷却, 搅拌, 滴加 2, 3-二甲基苯胺 1. 45 g(0. 012 mol)与二氯甲烷 2 mL 的混合液, 滴完, 室温搅拌 2 h, 减压浓缩, 残留物用乙酸乙酯重结晶得类白色结晶 2. 6 g, 收率 84. 1 %, mp 192 ~ 194 °C。中间体 4b ~ j 参照上述方法合成。4a ~ j 均未见文献报道, 其结构表征数据见表 2。

2-苄基-4-氧代-4-(2,3-二甲基苯胺) 酸 (**5a**)

将 **4a** 2.1 g (6.8 mmol)、10% Pd/C 0.2 g 加入无水甲醇 20 mL 中, 搅拌, 常温常压下通入氢气反应 10 h, 过滤, 滤液蒸干, 残留物用乙酸乙酯重结晶得类白色晶体 1.8 g, 收率 85.2%, mp 157 ~ 159 °C。中间体 **5b** 和 **5c** 参照上述方法合成。 **5a** ~ **c** 均未见文献报道, 其结构表征数据见表 2。

2-苄基-4-氧代-4-(2,3-二甲基苯胺) 酸钙

(**XLH 01**) 将 **5a** 1.5 g (4.8 mmol) 加入到无水乙醇 3.5 mL 中, 室温搅拌下, 加入 2 mol/L NaOH 溶液 2.5 mL。将上述溶液滴加到氯化钙溶液(无水氯化钙 1 g 溶于 10 mL 水)中, 室温搅拌 1 h, 抽滤, 用无水甲醇重结晶得白色结晶 1.3 g, 收率 81.7%, mp 214 ~ 217 °C。目标化合物 **XL 01** ~ **10** 和 **XLH 02** ~ **03** 的合成方法同上, 其结构表征数据见表 3。

Tab. 3 Spectral data of compounds **XL 01** ~ **10** and **XLH 01** ~ **03**

Compd	¹ H NMR(DMSO- <i>d</i> ₆)	IR(ν/cm ⁻¹)	ESI-MS(<i>m/z</i>)
XL 01	10.86(br. s, 1H, NH), 7.65(s, 1H, =CH), 6.90~7.65(m, 8H, ArH), 3.44(s, 2H, CH ₂), 2.22(s, 3H, CH ₃), 2.12(s, 3H, CH ₃)	3 396, 1 649, 1 533, 1 406	308.1
XL 02	11.30(br. s, 1H, NH), 7.74(s, 1H, =CH), 7.20~7.93(m, 8H, ArH), 3.45(s, 2H, CH ₂)	3 396, 1 658, 1 533, 1 400	332.0
XL 03	11.73(br. s, 1H, NH), 7.64(s, 1H, =CH), 7.29~7.58(m, 9H, ArH), 3.41(s, 2H, CH ₂)	3 392, 1 661, 1 540, 1 396	357.9
XL 04	11.59(br. s, 1H, NH), 7.65(s, 1H, =CH), 7.30~8.20(m, 8H, ArH), 3.48(s, 2H, CH ₂)	3 406, 1 670, 1 517, 1 402	348.0
XL 05	11.65(br. s, 1H, NH), 7.69(s, 1H, =CH), 7.16~7.96(m, 9H, ArH), 3.43(s, 2H, CH ₂)	3 392, 1 664, 1 531, 1 404	360.0
XL 06	11.99(br. s, 1H, NH), 7.59(s, 1H, =CH), 7.03~8.27(m, 9H, ArH), 3.45(s, 2H, CH ₂)	3 419, 1 685, 1 531, 1 434	281.1
XL 07	11.26(s, 1H, NH), 7.67(s, 1H, =CH), 7.04~7.61(m, 9H, ArH), 3.41(s, 2H, CH ₂), 2.21(s, 3H, CH ₃)	3 398, 1 654, 1 537, 1 404	294.1
XL 08	9.19(br. s, 1H, NH), 7.62(s, 1H, =CH), 7.18~7.57(m, 10H, ArH), 4.31(d, 2H, NCH ₂), 3.32(s, 2H, CH ₂)	3 403, 1 649, 1 558, 1 403	294.1
XL 09	10.64(br. s, 1H, NH), 7.68(s, 1H, =CH), 6.90~7.66(m, 8H, ArH), 3.44(s, 2H, CH ₂), 2.1(d, 6H, 2CH ₃)	3 411, 1 652, 1 541, 1 407	308.1
XL 10	11.34(br. s, 1H, NH), 7.67(s, 1H, =CH), 6.98~8.09(m, 8H, ArH), 3.44(s, 2H, CH ₂)	3 419, 1 662, 1 542, 1 409	316.0
XLH 01	10.86(br. s, 1H, NH), 6.91~7.24(m, 8H, ArH), 3.10(qu, 1H, CH), 2.26~2.78(m, 4H, 2×CH ₂), 2.21(s, 3H, CH ₃), 2.06(s, 3H, CH ₃)	3 427, 1 652, 1 577, 1 425	310.0
XLH 02	10.92(br. s, 1H, NH), 7.00~8.25(m, 8H, ArH), 3.10(m, 1H, CH), 2.21~2.80(m, 4H, 2×CH ₂)	3 411, 1 670, 1 577, 1 434	283.0
XLH 03	10.24(br. s, 1H, NH), 7.00~7.47(m, 9H, ArH), 3.08(m, 1H, CH), 2.15~2.86(m, 4H, 2×CH ₂), 2.21(s, 3H, CH ₃)	3 406, 1 649, 1 514, 1 402	296.1

2.3 初步药理实验

ICR 小鼠, 体重 20 ~ 24 g, 雌雄各半。取小鼠 150 只, 随机分为 15 组, 每组 10 只。14 组目标化合物的给药剂量见表 4, 给药前用 0.5% CMC-Na 配制成 1 mg/mL 混悬液供小鼠灌胃, 正常组给予等

量的 0.5% CMC-Na, 连续 7 d 给药。末次给药前禁食 5 h, 给药后继续禁食, 分别于给药后 1, 2, 3 h, 眼眶后静脉丛取血, 分离血清, 以葡萄糖氧化酶法测定血糖。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并用 *t* 检验统计表示组间差异。

Tab. 4 Hypoglycemic activity of mitiglinide analogues(po, n=10)

Group	Dose (mg/ kg)	Blood glucose concentration(mmol/L)		
		1 h	2 h	3 h
Normal	—	7.10±1.04	6.83±0.87	6.67±0.83
XL 01	3.7	8.10±1.23	8.33±1.50*	7.26±1.29
XL 02	4.3	6.12±1.12	6.36±0.85	6.53±1.32
XL 03	4.5	5.76±1.07*	5.93±0.88*	6.32±1.54
XL 04	3.8	6.92±1.29	7.29±0.86	7.62±1.06*
XL 05	4.2	8.92±1.19**	9.14±1.66**	7.90±1.27
XL 06	4.3	5.44±0.97***	5.67±1.06*	6.34±0.82
XL 07	4.2	7.39±1.10	8.64±1.34**	7.45±0.72*
XL 08	4.2	4.77±1.17***	5.19±0.83**	6.23±1.41
XL 09	4.3	6.31±1.52	6.95±0.98	7.23±1.14
XL 10	3.5	9.31±1.26***	10.40±1.37***	8.91±1.53***
XLH 01	4	5.23±1.15**	5.72±1.13*	6.36±1.35
XLH 02	3.8	6.08±1.16	6.51±1.55	6.88±0.99
XLH 03	3.7	6.65±1.32	7.02±1.20	7.33±1.09
Mitiglinide	4	4.98±1.00***	6.02±0.71#	6.55±0.93

* P< 0.05, ** P< 0.01, *** P< 0.001 vs normal; # P< 0.05 vs mitiglinide

3 结果与讨论

药理初筛结果表明, 目标化合物 XL 03、XL 06、XL 08 和 XLH 01 明显降低正常小鼠的血糖, 亦

有部分样品显示升高小鼠血糖的效果, 其中 XL 06 降低血糖的作用与米格列奈相当, 该类化合物构效关系研究正在进行中。

【参考文献】

[1] Toshiaki Y, Takashi Y, Hiroshi H, *et al.* Preparation of optical succinic acid derivatives. II. Efficient and practical synthesis of KAD-1229[J]. *Chem Pharm Bull*, 1998, **46**(2): 337—340.

[2] Kiyoshi I, Kazuyasu M, Makoto M, *et al.* Absence of exacerbation of myocardial stunning in anesthetized dogs treated with KAD-1229, a novel hypoglycemic agent[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, **431**(3): 331—338.

[3] Yasuhiro S, Tohru G, Tadao S, *et al.* The effects of mitiglinide KAD-1229, a new anti-diabetic drug, on ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion; comparison with the sulfonylureas and nateglinide [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, **431**(1): 119—125.

[4] Toshiaki Y, Takashi Y, Hiroshi H, *et al.* Preparation of optically active succinic acid derivatives. I. Optical resolution of 2-benzyl-3-(cis-hexahydroisindolin-2-ylcarbonyl)-propionic acid [J]. *Chem Pharm Bull*, 1997, **45**(9): 1518—1520.

[5] Kamijo T. Process for producing benzylsuccinic acid derivatives [P]. *Eur Patent*: 0967204. 1999—12—29.

Synthesis and Hypoglycemic Activity of Mitiglinide Analogues

LONG Xu-Jiang¹, CHEN Guo-Hua¹, ZHU Hang-Chang¹, LI Qiang¹, WU Fei-Hua²

(¹Department of Medicinal Chemistry; ²Department of Pharmacology for Chinese Materia Medica, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

【ABSTRACT】 AIM: To study the synthesis and hypoglycemic activity of mitiglinide analogues. METHODS: The target compounds were synthesized from dimethyl succinate *via* condensation, hydrolysis, anhydridization, amidation, hydrogenization and salification reactions. The hypoglycemic activities of target compounds were evaluated. RESULTS: Thirteen new intermediates and thirteen new target compounds, which were never reported, were synthesized. Structures of all the compounds were confirmed by IR, ¹H NMR and ESI-MS. CONCLUSION: The pharmacological study showed that four new mitiglinide analogues (XL 03, XL 06, XL 08 and XLH 01) exhibited considerable hypoglycemic activity. XL 06 showed the same hypoglycemic potency as mitiglinide.

【KEY WORDS】 Mitiglinide analogues; Synthesis; Hypoglycemic activity