

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610087554.5

[51] Int. Cl.

C07C 203/04 (2006.01)

C07C 203/08 (2006.01)

C07C 201/02 (2006.01)

A61K 31/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 12 月 19 日

[11] 公开号 CN 101088982A

[22] 申请日 2006.6.15

[21] 申请号 200610087554.5

[71] 申请人 北京倍他鑫源医药技术有限公司

地址 102206 北京市昌平区生命园路 29 号孵化科研生产大楼 B 座 219 室

[72] 发明人 靳雪峰 李海涛

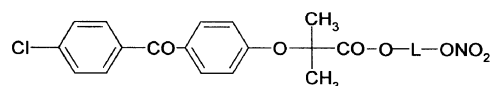
权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

含硝酸酯的非诺贝特衍生物及其医药用途

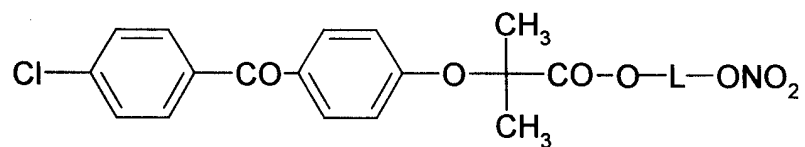
[57] 摘要

本发明提供式 I 所代表的新的非诺贝特的衍生物，L 代表碳原子数为 2-6 的烷基、取代烷基，碳原子数为 3-6 的环烷基。



I

- 1、 式 I 所代表的新的非诺贝特的衍生物:



L 代表碳原子数为 2 - 6 的烷基、取代烷基, 碳原子数为 3 - 6 的环烷基。

- 2、 式 I 所代表的新的非诺贝特的衍生物作为活性成分的药物组合物及其作为降脂药物的用途。
- 3、 式 I 所代表的新的非诺贝特的衍生物作为活性成分的药物组合物及其作为肝病治疗药物的用途。

含硝酸酯的非诺贝特衍生物及其医药用途

技术领域

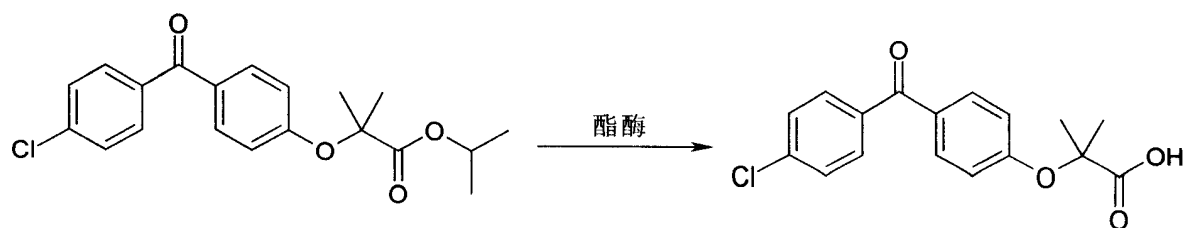
本发明涉及新的含硝酸酯的非诺贝特衍生物及其治疗高血脂症的医药用途，该类化合物不但能够有效地降低血浆中的甘油酸三酯和低密度脂蛋白水平，升高对机体有益的高密度脂蛋白；而且，还具有较好的保肝作用和心血管活性。

背景技术

心脑血管疾病是威胁人类生命健康的头号疾病。而以血浆低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白水平升高为特征的高胆固醇血症是心脑血管疾病的主要致病因子之一，降血脂治疗已成为防治冠心病及其它心脑血管疾病的重要手段。

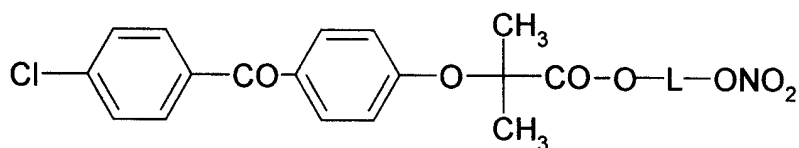
非洛贝特为临床应用最广泛的贝特类的降脂药，它们不但能够有效地降低血浆中的甘油酸三酯和低密度脂蛋白水平，同时还能显著升高对机体有益的高密度脂蛋白，对高密度脂蛋白的升高作用强于他汀类药物。文献报道，无论是否合用他汀类药物，非诺贝特降低冠心病患者血脂的作用，都比吉非贝齐显著大。非诺贝特降低总胆固醇、LDL和甘油三酯的作用显著大于吉非贝齐；非诺贝特升高HDL的作用显著强于吉非贝齐。但是，与其它降脂药物相似，非洛贝特临床应用中常产生转氨酶升高的副作用。

从化学结构上看，非诺贝特为非诺贝特的异丙酯衍生物，进入体内后水解释放出非诺贝特的活性形式 2-甲基-2-[4-(对-氯-苯甲酰基)-苯氧基]-丙酸，发挥降脂作用：



发明内容

本发明提供式 I 所代表的新的非诺贝特的衍生物:



I

L 代表碳原子数为 2-6 的烷基、取代烷基, 碳原子数为 3-6 的环烷基。

本发明还提供式 I 所代表的新的非诺贝特的衍生物作为活性成分的药物组合物及其作为降脂药物的用途。

本发明还提供式 I 所代表的新的非诺贝特的衍生物作为活性成分的药物组合物及其作为肝病特别是脂肪肝治疗药物的用途。

具体实施方式

通过下面的实施例可以对本发明进行进一步的描述, 然而, 本发明的范围并不限于下述实施例。

实施例 1 2-甲基-2-[4-(对-氯-苯甲酰基)-苯氧基]-丙酰基-(2-硝基氧基-乙基)-酯(I₁) 的制备

1.1 2-甲基-2-[4-(对-氯-苯甲酰基)-苯氧基]-丙酸钠的制备

将 36 克 (0.1mol) 非诺贝特(购自 Sigma 公司)用 600 毫升乙醇溶解, 搅拌下滴加 1 M 氢氧化钠溶液 100 毫升。滴完后, 室温搅拌反应 1 小时, 减压蒸出溶剂, 加入乙醚洗涤, 过滤, 得 2-甲基-2-[4-(对-氯-苯甲酰基)-苯氧基]-

丙酸钠 34 克。

1.2 2-甲基-2-[4-(对-氯-苯甲酰基)-苯氧基]-丙酰基-(2-硝基氧基-乙基)-酯(I₁)的制备

将 3.4 克(10 mmol)的 2-甲基-2-[4-(对-氯-苯甲酰基)-苯氧基]-丙酸钠悬浮于 50 毫升 DMF 中,滴加 3.0 克(16 mmol)1,2-二溴乙烷,室温反应 22 小时,过滤,将滤液减压蒸干,将残留物用硅胶柱层析分离,用石油醚/二氯甲烷(5:1)的混合溶剂洗脱,收集所需组分,减压蒸干,得 2-甲基-2-[4-(对-氯-苯甲酰基)-苯氧基]-丙酰基-(2-溴-乙基)-酯。将所得固体用 30 毫升乙腈溶解,加入 4.4 克(26 mmol)的 AgNO₃。避光室温搅拌 48 小时,过滤,将滤液减压蒸干,用硅胶柱层析分离,用石油醚/二氯甲烷(5:1)的混合溶剂洗脱,收集所需组分,减压蒸干,得 III₁ 2.6 克,产率 64%;元素分析 C₁₉H₁₈ClNO₇, 计算值(%): C 55.96, H 4.45, N 3.43, Cl 8.69; 测定值(%): C 55.14, H 4.26, N 3.40, Cl 8.98。

实施例 2 2-甲基-2-[4-(对-氯-苯甲酰基)-苯氧基]-丙酰基-(3-硝基氧基-丙基)-酯(I₂)的制备

按照 1.2 的方法,用 1,3-二溴丙烷代替 1,2-二溴乙烷,制得 I₂,产率 70%;元素分析 C₂₀H₂₀ClNO₇, 计算值(%): C 56.95, H 4.78, N 3.32, Cl 8.40; 测定值(%): C 56.72, H 4.75, N 3.06, Cl 8.19。

实施例 3 2-甲基-2-[4-(对-氯-苯甲酰基)-苯氧基]-丙酰基-(4-硝基氧基-丁基)-酯(I₃)的制备

按照 1.2 的方法,用 1,4-二溴丁烷代替 1,2-二溴乙烷,制得 I₃,产率 61%;元素分析 C₂₁H₂₂ClNO₇, 计算值(%): C 57.87, H 5.09, N 3.21, Cl 8.13; 测定值(%): C 57.68, H 4.86, N 3.10, Cl 8.22。

实施例 4 2-甲基-2-[4-(对-氯-苯甲酰基)-苯氧基]-丙酰基-(3-硝基氧基-

丁基)-酯(I₄)的制备

按照 1.2 的方法, 用 1, 3-二溴丁烷代替 1, 2-二溴乙烷, 制得 III₄, 产率 54%; 元素分析 C₂₁H₂₂ClNO₇ 计算值(%): C 57.87, H 5.09, N 3.21, Cl 8.13; 测定值(%): C 57.72, H 4.91, N 3.06, Cl 8.37。

实施例 5 2-甲基-2-[4-(对-氯-苯甲酰基)-苯氧基]-丙酰基-(2-硝基氧基-环己基)-酯(I₅)的制备

按照 1.2 的方法, 用 1, 2-二溴环己烷代替 1, 2-二溴乙烷, 制得 I₅, 产率 43%; 元素分析 C₂₃H₂₄ClNO₇ 计算值(%): C 59.81, H 5.24, N 3.03, Cl 7.68; 测定值(%): C 59.62, H 5.20, N 2.86, Cl 7.21。

实施例 6 大鼠体内降血脂的药效学评价

将 SD 大鼠用高脂饲料喂养, 造成高脂血症, 口服给与 100 毫克/公斤体重的不同药物的 0.5%羧甲基纤维素钠的悬浮液, 每天 1 次; 给药后 10 天取血, 测定血液中甘油酸三酯(TG)和总胆固醇(TC)的含量。与未给药组动物进行对比, 计算甘油酸三酯和总胆固醇的下降率。结果见表 1:

表 1 大鼠体内降血脂作用

化合物	TC (%)	TG (%)
非诺贝特	-39	-34
I ₁	-40	-35
I ₂	-36	-32
I ₃	-31	-33
I ₄	-29	-18
I ₅	-20	-19

实施例 7 抗 CC1₄ 中毒所致小鼠肝损伤的评价

将质量 25 g 的 Balb/c 小鼠,随机分组,每组 5 只小鼠。口服给予 100 毫克/公斤体重待测化合物的 0.5%羧甲基纤维素钠的悬浮液;1 h 后,按照 10 mL/kg 的剂量,皮下注射 100 mL/L%的 CCl_4 ,制备肝损伤模型;皮下注射生理盐水作为正常对照组。造模 12 小时后,再次口服给予 100 毫克/公斤体重的待测化合物。第二次给药后 24 小时,处死动物,取血,用全自动生化仪测定血清中的 ALT,AST 水平。评价结果见表 2。

表 2、抗 CCl_4 中毒所致小鼠肝损伤的作用

化合物	ALT (U/L)	AST (U/L)
正常对照组	39	112
生理盐水治疗组	3420	2316
非诺贝特	3685	2210
I_1	1502	1214
I_2	1821	1359
I_3	1294	987
I_4	1628	1566
I_5	1263	1842