

• 未来药物 •

Dapagliflozin

邵 华¹, 赵桂龙¹, 刘 巍¹, 王玉丽¹, 徐为人¹, 汤立达^{2,*}

(1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193;

2. 天津药物研究院 药代动力学和药效动力学省部共建国家重点实验室, 天津 300193)

1 药物概况

通用名: dapagliflozin

化学名: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[3-(4-乙氧基苯基)-4-氯苯基]-6-羟甲基四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇

分子式: C₂₁H₂₅O₆Cl

相对分子质量: 408.13

代号: BMS-512148

CAS 登记号: 461432-26-8 结构见图 1。

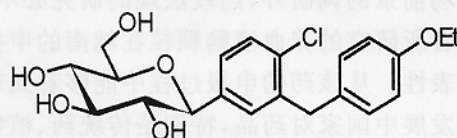


图 1 dapagliflozin 的结构

适应症: II 型糖尿病

目前阶段: III 期临床

研发单位: Bristol-Myers Squibb

2 相关背景

糖尿病是一种由于血糖高出正常水平所造成的全身进行性疾病, 并发症多而且严重。糖尿病的发病率迅速增长, 已成为世界范围内越来越严重的一个健康问题。全球现有糖尿病患者约 2.46 亿, 其中 90%~95% 为 II 型(即非胰岛素依赖型)糖尿病^[1-2]。胰岛素抵抗和胰岛素分泌的缺陷被认为是导致糖尿病发生和加重的两大主要因素。持续的高血糖最终导致胰腺 β 细胞的胰岛素分泌减少, 使病情加重。这种所谓的“糖毒性”现象可降低胰腺 β 细胞的胰岛素分泌能力, 加重外周组织对胰岛素的抵抗, 因此, 改善高血糖本身是治疗糖尿病的潜在策略^[3]。

2 型钠葡萄糖共转运子 (Sodium-Glucose Co-transporter 2, SGLT2) 是近年来发现的一个治疗糖

尿病的新靶点。由于 SGLT2 抑制剂不介入葡萄糖代谢, 它可以作为血糖控制主流方法的补充手段^[4-5]。Dapagliflozin 是由 Bristol-Myers Squibb 公司开发的一种 SGLT2 抑制剂^[6], 目前处于 III 期临床阶段, 预计 2011—2012 年上市。

3 药物合成

以 5-溴-2-氯苯甲酸(1)和 D-葡萄糖酸内酯(7)为起始原料^[6]。化合物 1 与草酰氯经 S_{N2} 取代生成 5-溴-2-氯苯甲酰氯(2)的粗品, 化合物 2 与苯乙醚(3)在无水三氯化铝的催化作用下经傅克反应生成化合物 4。用三乙基硅烷与三氟化硼乙醚对化合物 4 进行还原羰基反应生成(5-溴-2-氯苯基)(4-乙氧基苯基)甲烷(5)。在 N-甲基吗啡啉的作用下, 用三甲氯硅烷对化合物 7 的羟基进行保护。化合物 5 在 -78 °C 温度下, 氮气保护, 用注射器滴加正丁基锂正己烷溶液进行 S_{N2} 取代反应得到锂化物(6)的溶液, 锂化物 6 经甲基磺酸催化与甲醇反应生成甲基葡萄糖苷(10), 化合物 10 经还原得到化合物 11, 化合物 11 以无水醋酸钠为催化剂, 用乙酸酐为酰化试剂在 140 °C 下酰化生成全乙酰化的化合物 12, 后经硅胶柱色谱精制得到白色晶体(13), 全乙酰化的化合物 13 的脱乙酰化反应在含有催化量甲醇钠的无水甲醇溶液中于室温下顺利进行, 而后经过离子交换树脂脱钠离子得到目标化合物, 脱乙酰化反应收率接近 100%^[7]。Dapagliflozin 的合成路线见图 2。

4 药理作用

血浆葡萄糖在肾小球中被过滤, 并在近端小管被积极再吸收返回到血液中, SGLT2 由 672 个氨基酸组成, 其蛋白质主要分布在肾脏中, 是控制上述过程的主要蛋白, 因此抑制 SGLT2 的蛋白质就能够降低血液中葡萄糖浓度, 这与以往的降血糖的途径

基金项目 天津市科技支撑计划重点项目(10ZCKFSH01300)

* 通讯作者 汤立达(1963—), 男, 研究员, 研究方向为药理学。 E-mail: tangld@163.net

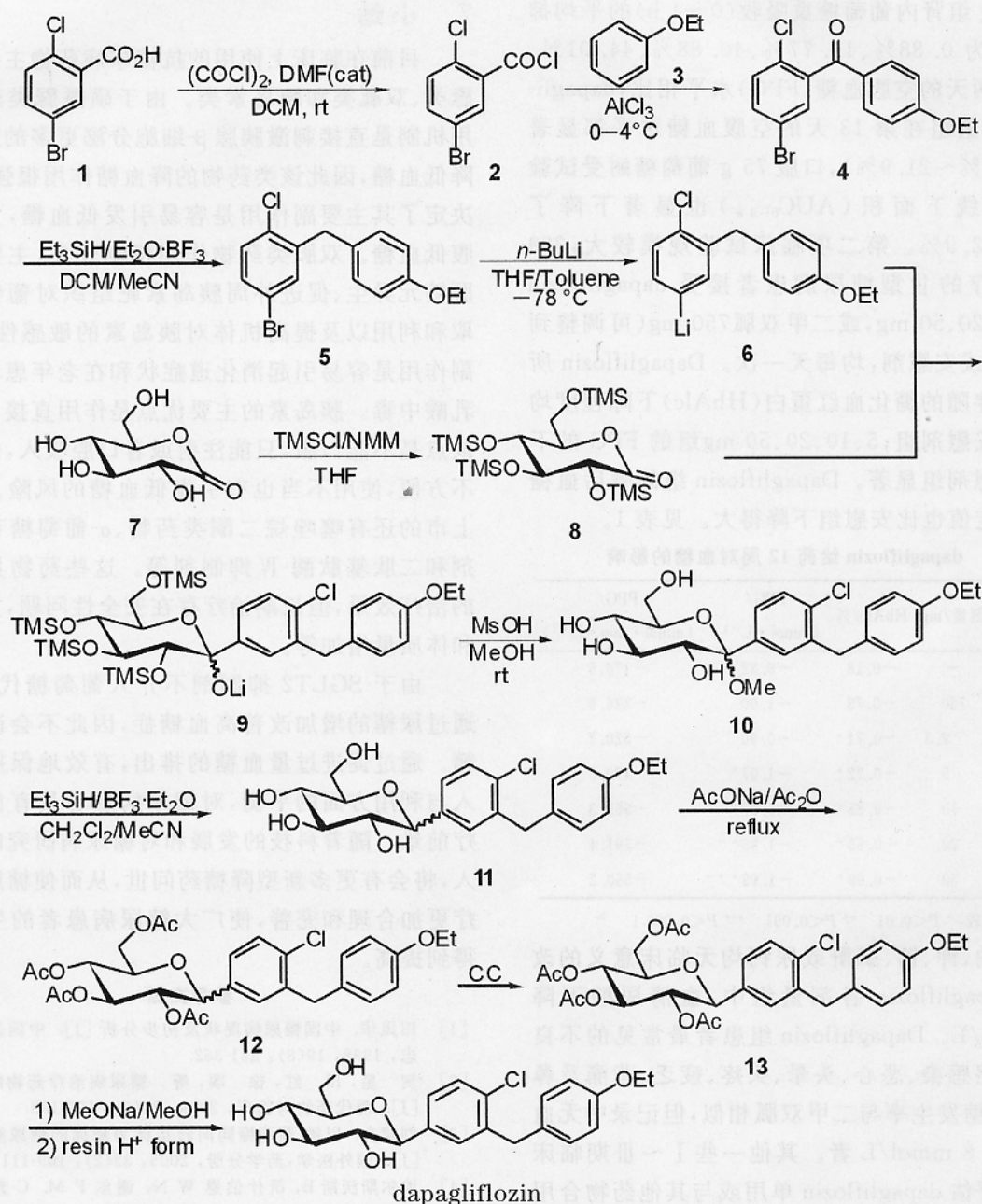


图 2 化合物 dapagliflozin 的合成路线

不同。所以,当 SGLT2 功能受阻时,血浆中的葡萄糖将更多地通过肾脏分泌掉,这将有助于糖尿病患者降低高血糖并保持血糖水平正常^[4-5]。

5 临床研究

Bristol-Myers Squibb 公司和 AstraZeneca 公司正在开发的 SGLT2 抑制剂 dapagliflozin 用于治疗 II 型糖尿病。一项为期 12 周、随机、测定剂量范围的单药治疗研究检查了其疗效和耐受性,结果已于美国糖尿病协会第 68 届年会上宣读。

由 II 型糖尿病患者参加的 2 项双盲试验表明,

dapagliflozin 可降低空腹和餐后血糖的水平^[8]。在第一项试验中,47 例未经治疗或服用固定剂量的二甲双胍(metformin)至少 4 周的患者随机服用安慰剂或 dapagliflozin 5、25、100 mg,每日 1 次,用药 14 d。尿糖量随 dapagliflozin 剂量的增加而增加,在首次给药后 24 h 内, dapagliflozin 5、25、100 mg 剂量组尿糖平均排出量分别增加了 45.2、75.3、81.3 g。尽管在给药 14 d 后与首次给药后相比较,对葡萄糖重吸收的抑制更大,然而在试验过程中,每日葡萄糖排泄稳定。在第 14 天,安慰剂组, dapagliflozin 5、

25、100 mg 组肾内葡萄糖重吸收(0~4 h)的平均抑制率分别为 0.88%、19.77%、40.88%、44.01%。与试验前两天的空腹血糖(FPG)水平相比,dapagliflozin 各剂量组在第 13 天的空腹血糖水平都显著降低(14.5%~21.9%),口服 75 g 葡萄糖耐受试验的药时曲线下面积(AUC_{0-4h})也显著下降了 18.8%~22.9%。第二项临床试验规模较大,389 例未经治疗的 II 型糖尿病患者接受 dapagliflozin 2.5、5、10、20、50 mg,或二甲双胍 750 mg(可调整到 1 500 mg)或安慰剂,均每天一次。Dapagliflozin 所有剂量组伴随的糖化血红蛋白(HbA1c)下降程度均显著大于安慰剂组;5、10、20、50 mg 组的 FPG 的下降也较安慰剂组显著。Dapagliflozin 组的餐后血糖(PPG)测定值也比安慰剂组下降得大。见表 1。

表 1 dapagliflozin 给药 12 周对血糖的影响

组别	剂量/mg	HbA1c/%	FPG/ (mmol·L ⁻¹)	PPG/ (mmol·min·L ⁻¹)
安慰剂	—	-0.18	-0.32	-176.6
二甲双胍	750	-0.73	-1.00	-326.9
dapagliflozin	2.5	-0.71*	-0.90	-520.7
	5	-0.72*	-1.07*	-470.5
	10	-0.85*	-1.17*	-563.3
	20	-0.55*	-1.35**	-391.4
	50	-0.90*	-1.69***	-560.2

与安慰剂比较: * $P<0.01$ ** $P<0.001$ *** $P<0.0001$

血清钠、钾、钙、肌酐或尿钙均无临床意义的改变。在 dapagliflozin 各剂量组中,血清尿酸下降 0.06 mmol/L。Dapagliflozin 组患者最常见的不良反应是尿路感染、恶心、头晕、头疼、疲乏、背痛及鼻咽炎;低血糖发生率与二甲双胍相似,但记录中无血糖水平 ≤ 2.8 mmol/L 者。其他一些 I~III 期临床试验正在评估 dapagliflozin 单用或与其他药物合用的有效性、安全性、药代动力学或药效学特性。

6 安全性

Dapagliflozin 已被证明比早期的降血糖药物有更好的代谢稳定性,在人体内安全且耐受性良好,药代动力学和药效学参数也显示适宜每日给药。由于 dapagliflozin 通过增加尿糖的排出而降低血糖水平,因此不会导致应用胰岛素和磺酰脲类时常发生的低血糖。体外研究显示,SGLT2 抑制剂在急性和慢性给药动物试验中均可降低血糖水平,其本身不仅对肾脏无损害,而且可能对防止糖尿病肾病有益。

7 小结

目前在临床上使用的抗糖尿病药物主要有磺酰脲类、双胍类和胰岛素类。由于磺酰脲类药物的作用机制是直接刺激胰腺 β -细胞分泌更多的胰岛素来降低血糖,因此该类药物的降血糖作用很强,这也就决定了其主要副作用是容易引发低血糖,尤其是空腹低血糖。双胍类药物作用机制较多,主要有抑制肝糖元异生、促进外周胰岛素靶组织对葡萄糖的摄取和利用以及提高机体对胰岛素的敏感性等;主要副作用是容易引起消化道症状和在老年患者中引起乳酸中毒。胰岛素的主要优点是作用直接,用量小;缺点是不能口服,只能注射或者口腔吸入,使用起来不方便,使用不当也有引发低血糖的风险。近年来上市的还有噻唑烷二酮类药物、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和二肽基肽酶-IV 抑制剂等。这些药物具有良好的治疗效果,但长期治疗存在安全性问题,如肝毒性和体质量增加等。

由于 SGLT2 抑制剂不介入葡萄糖代谢,而是通过尿糖的增加改善高血糖症,因此不会诱发低血糖。通过促进过量血糖的排出,有效地保持热量摄入与利用方面的平衡,对糖尿病患者具有良好的治疗前景。随着科技的发展和对糖尿病研究的逐步深入,将会有更多新型降糖药问世,从而使糖尿病的治疗更加合理和完善,使广大糖尿病患者的生活质量得到提高。

参考文献

- [1] 田风华. 中国糖尿病现状及初步分析 [J]. 中国流行病学杂志, 1998, 19(6): 361-362.
- [2] 贺星, 田红, 徐颂, 等. 糖尿病治疗药物的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(3): 129-133.
- [3] 刘耀文. 以钠-葡萄糖同向转运体为靶标的糖尿病治疗药物 [J]. 国外医学: 药学分册, 2005, 32(2): 109-111.
- [4] 埃尔斯沃斯 B, 沃什伯恩 W N, 谢尔 P M. C-芳基葡萄糖苷 SGLT2 抑制剂和方法: 中国, 03811353.8 [P]. 2005-08-10.
- [5] Francisco C, Kinne R K H, Wilhel M B. Thioglycosides as pharmaceutically active agents: EP, 1854806 [P]. 2007-14-11.
- [6] Meng W, Ellsworth B A, Nirschl A A, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. J Med Chem, 2008, 51: 1145-1149.
- [7] 邵华, 赵桂龙, 刘巍, 等. SGLT2 抑制剂 Dapagliflozin 的全合成 [J]. 合成化学, 2010, 18(3): 389-392.
- [8] James F L, Vincent W, Enrique M, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2008, 32: 650-657.

(收稿日期 2010-03-09)