

• 未来药物 •

新型 SGLT1/2 双靶点抑制剂 sotagliflozin

周植星¹, 耿艳艳^{1,2}, 崔艳丽³, 刘巍^{1*}

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. 天津医科大学, 天津 300070

3. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘要: 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂是一类新兴的治疗糖尿病的药物。近年来, 遗传学和药理学研究发现, 胃肠道 SGLT1 蛋白也可能成为一个有治疗前景的药物靶点。SGLT1/SGLT2 双靶点抑制剂的开发将为糖尿病的治疗提供另一个非胰岛素依赖的途径。临床研究表明, sotagliflozin 可以通过双重抑制 SGLT1 和 SGLT2 的作用来降低餐后血糖、升高 GLP-1 和促进尿糖排出。因此, 这些特征使得 sotagliflozin 在对 1 型和 2 型糖尿病的治疗方面具有重要临床意义。

关键词: sotagliflozin; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2; 钠-葡萄糖共转运蛋白 1; 抑制剂; 糖尿病

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)04-0465-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.04.026

A new dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor: sotagliflozin

ZHOU Zhi-xing¹, GENG Yan-yan^{1,2}, CUI Yan-li³, LIU Wei¹

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

3. Drug Informatics Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: The sodium-dependent glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors is an important emerging class for the treatment of diabetes. In recent years, genetic and pharmacology researches have indicated that gastrointestinal SGLT1 inhibitors may also be an appropriate therapeutic target to treat diabetes. Combining SGLT1 and SGLT2 inhibitors in a single molecule would provide complementary insulin-independent mechanisms to treat diabetes. Therefore, sotagliflozin has been developed as a dual inhibitor of SGLT1 and SGLT2. The differentiating clinical features of dual inhibitor of SGLT1 and SGLT2 include a large postprandial glucose reduction, elevation of glucagon-like peptide 1 and modest urinary glucose excretion. These features may have clinical implications for the use of sotagliflozin in the treatment of both type 1 and type 2 diabetes.

Key words: sotagliflozin; SGLT2; SGLT1; inhibitor; diabetes

1 药物概况

通用名: sotagliflozin

别名: LX4211

化学名: (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基
苄基)苯基)-6-(甲硫基)四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇

CAS: 1018899-04-1

分子式: C₂₁H₂₅ClO₅S

相对分子质量: 424.94

原研公司: Lexicon Pharmaceuticals

结构见图 1

收稿日期: 2015-03-25

基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究计划项目 (14JCZDJC33500)

作者简介: 周植星 (1984—), 男, 助理研究员, 研究方向为糖尿病的机制研究与新药评价。Tel: (022)23006815 E-mail: zhouzhixing2004@sohu.com

*通信作者 刘巍 Tel: (022)23006871 E-mail: liuw@tjipr.com

适应症：2型糖尿病、1型糖尿病

目前阶段：II期临床

给药途径：口服

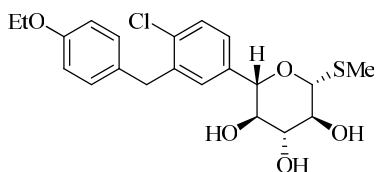


图1 sotagliflozin 结构式

Fig. 1 Structure of sotagliflozin

2 相关背景

国际糖尿病协会 (IDF) 预计到 2035 年全球糖尿病患者数量将达 59 亿, 其中接近 90% 为 2 型糖尿病患者^[1]。目前, 常见的 2 型糖尿病治疗药物有磺酰脲类、 α -糖苷酶抑制剂、双胍类和胰岛素类等, 虽然它们控制血糖效果良好, 但却存在多种不良反应。因此, 研究者们仍然在寻找和开发具有新型作用机制和毒副作用小的治疗药物^[2]。1835 年, 研究人员从苹果树皮中分离出一种天然的钠-葡萄糖共转运蛋白 (SGLTs) 抑制剂根皮苷, 发现其在动物中有平衡血糖的作用, 接着在根皮苷的结构基础上, 合成了更多高效和高选择性的 SGLTs 抑制剂, 并用于临床研究中。SGLT2 是近年来发现的具有全新作用机制的一个糖尿病治疗新靶点^[3], 2013 年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的 canagliflozin 成为第一个用于治疗成人 2 型糖尿病的 SGLT2 抑制剂^[4]。随后, 美国以及其他国家已经批准了多个 SGLT2 抑制剂, 如百时美施贵宝和阿斯利康公司开发的 dapagliflozin, 勃林格殷格翰和礼来公司开发的 empagliflozin 等^[5-6]。

Lexicon 制药公司研发的 sotagliflozin 能够双重抑制 SGLT1 和 SGLT2, 并通过另一种非胰岛素依赖的机制治疗糖尿病, 较 SGLT2 抑制剂疗效更佳。sotagliflozin 的临床特征包括大幅降低餐后血糖、升高胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 和适度促进尿糖排泄, 且不会出现腹泻或其他胃肠道反应, 这些特征使其在 1 型和 2 型糖尿病的治疗方面具有明显的优势。

3 合成路线

王瑞等^[7]报道了 sotagliflozin 的合成方法。以 L-(-)-木糖为起始原料, 在酸性条件下环合制得 1,2-O-异亚丙基- α -L-呋喃木糖 (2), 化合物 2 经氧化制得 1,2-O-异亚丙基- α -L-呋喃木糖醛酸 (3), 中

间体 3 再与吗啉缩合制得重要中间体 (5S)-1-C-4-吗啉基-4,5-O-异亚丙基-D-2,5-呋喃木糖二醛 (4); 以 5-溴-2-氯苯甲酸为原料经氯代得到中间体 5, 再与苯乙醚经傅克反应得到 5-溴-2-氯-4'-甲氧基二苯甲酮 (6), 中间体 6 在硼氢化钠/三氯化铝体系下还原得到 5-溴-2-氯-4'-甲氧基二苯甲酮 (7)。中间体 7 与中间体 4 在 *n*-BuLi 作用下经缩合得到 (5S)-1-C-[4-氯-3-[(4-乙氧基苄基)甲基]苯基]-4,5-O-异亚丙基-D-2,5-呋喃木糖二醛 (8), 中间体 8 经七水合氯化铯/硼氢化钠/甲醇体系还原得到中间体 9, 中间体 9 在醋酸/水体系中回流, 反应开环, 然后又在醋酸酐/吡啶的作用下扩环得到 (3S,4R,5S,6S)-2,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基]四氢呋喃-3-基乙酸酯 (10), 中间体 10 在 8.7 mol/L 溴化氢醋酸溶液中经溴代得到 (3S,4R,5S,6S)-4,5-二乙酰氧基-2-溴-6-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)]四氢吡喃-3-基乙酸酯 (11), 中间体 11 与甲硫醇钠发生取代反应、再经乙醇解得到目标产物 sotagliflozin。见图 2。

4 作用机制及药理作用

葡萄糖在肾小管里的重吸收主要由葡萄糖转运蛋白 (GLUTs) 和 SGLTs 两种转运蛋白完成。GLUTs 以易化扩散的方式转运葡萄糖, 而 SGLTs 则以主动运输的方式转运葡萄糖。SGLTs 主要分布于小肠、心肌细胞和肾小管的上皮细胞中^[8]。其中 SGLT1 是高亲和力、低转运力的转运蛋白, 以钠-葡萄糖 (2:1) 的比率转运 D-葡萄糖和 D-半乳糖, 主要负责肠道葡萄糖的主动转运; SGLT2 是低亲和力、高转运力的转运蛋白, 主要分布于近端小管 S₁ 段, 其承担了 90% 葡萄糖重吸收的工作。

近年来, 选择性 SGLT2 抑制剂是研究的热点, 关于 SGLT1 抑制剂的研究也有报道。同时, Lexicon 制药公司也开展了对新型 SGLT1/2 双靶点抑制剂的开发^[9]。Powell 等^[10]发现 sotagliflozin 对 SGLT1 和 SGLT2 体外抑制的 IC₅₀ 值分别为 0.036、0.001 8 μ mol/L, 表明 sotagliflozin 是 SGLT1/2 双重抑制剂, 且对 SGLT2 具有更高的选择性, 是 SGLT1 的 20 倍。进一步的研究发现, sotagliflozin 可通过抑制 SGLT1 降低从胃肠道进入血液的葡萄糖量, 将葡萄糖转运至盲肠, 提高餐后 GLP-1、酪酪肽 (PYY) 和胃肠激素释放, 并可通过抑制 SGLT2 增强尿糖排泄来控制患者血糖水平^[11-12]。与其他选择性 SGLT2 抑制剂相比, sotagliflozin 在餐后血糖、糖化血红蛋白 (HbA1C) 控制方面作用更佳, 且不会出现腹泻或其

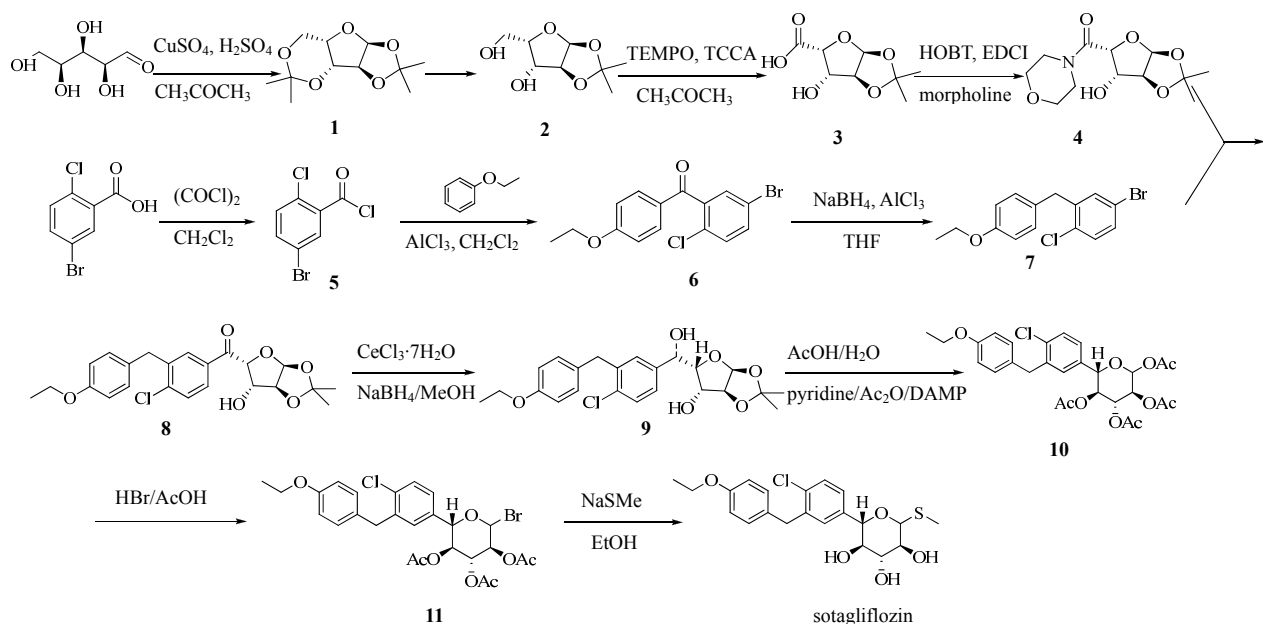


图2 sotagliflozin的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of sotagliflozin

他胃肠道反应。因此,在抑制 SGLT2 的基础上,适当的抑制 SGLT1,是开发降糖药物的一个新路径。

5 临床研究

5.1 I 期临床

Freiman 等^[12-13]在 96 名健康志愿者中进行了一项 sotagliflozin 初步的单剂量、多剂量口服给药研究,用来确定其药动学、药效学特性以及安全性等。其中,多次给药剂量最高为 500 mg,连续 7 d,末次给药后 sotagliflozin 的达峰时间(t_{\max})为 165 ng/mL,曲线下面积 $\text{AUC}_{0-\tau}$ 为 1 172 ng/(h·mL⁻¹),药物半衰期 $t_{1/2}$ 为 29 h,推测给药剂量可以为每日 1 次。当以 300 mg 单剂量给予 sotagliflozin 时,24 h 后最大的尿糖排量为 44 g,并且增大给药剂量后尿糖排泄量不再增加;当以多剂量给予 sotagliflozin 时,第 7 天最大的尿糖排量为 36 g。该结果表明, sotagliflozin 促进尿糖的排泄能力低于已报道的选择性 SGLT2 抑制剂,如在健康志愿者中给予 canagliflozin 后,24 h 后尿糖的排泄量可达 60~70 g^[14],这种原因可能是 sotagliflozin 通过抑制 SGLT1 降低了经肾脏滤过的葡萄糖数量。安全性研究显示,安慰剂组($n=24$)有 1 例受试者出现恶心,5~100 mg 低剂量组($n=42$)出现 3 例胃肠道不良反应,150~500 mg 高剂量组($n=30$)没有发生胃肠道反应,仅 1 例出现多尿症,表明 sotagliflozin 在所有受试者中的耐受性良好。

Zambrowicz 等^[15]选取了 12 名 30~51 岁男性健康志愿者进行交叉试验,每天餐前口服固体制剂 sotagliflozin 或安慰剂。结果表明, sotagliflozin 能够降低受试者餐后血糖水平,且早餐后血糖平均峰值约为 105 mg/dL,而安慰剂组高于 130 mg/dL,可能由于 sotagliflozin 是 SGLT1/2 双重抑制剂,通过抑制胃肠道处的 SGLT1 使得餐后血糖降低;此外, sotagliflozin 组与安慰剂组相比, GLP-1、PPY 水平显著性升高,这与 SGLT1 抑制剂的临床前试验结果一致。

5.2 II 期临床

Zambrowicz 等^[9]在 36 名二甲双胍血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者中进行了一项随机、安慰剂对照试验,旨在评价 sotagliflozin 对血糖水平的控制情况。受试者以 1:1:1 的比例随机给予 sotagliflozin (150、300 mg)、安慰剂,1 次/d,共 28 d。第 7 天, sotagliflozin 150、300 mg 组受试者的空腹血糖水平较基线值分别降低了 30、43 mg/dL,而安慰剂组则升高了 9 mg/dL;第 27 天,与安慰剂组相比, sotagliflozin 150、300 mg 组患者口服糖耐量试验(OGTT)的葡萄糖 AUC 数值分别下降 38%、39%;第 28 天,与安慰剂组相比(0.49%), sotagliflozin 150、300 mg 组的 HbA1C 水平分别下降了 1.15%、1.25%,差异具有统计学意义($P<0.05$);并且 24 h 尿中葡萄糖排泄量分别达到 44、65 g。文献报道,

选择性 SGLT2 抑制剂 canagliflozin (100 mg) 的 24 h 尿糖排泄量约为 80~100 g, 而 empagliflozin 也具有相近的排糖能力^[14, 16]。

Zambrowicz 等^[17]选取 18 名 2 型糖尿病患者进行了一项随机、开放的交叉试验。受试者在试验前洗脱体内的二甲双胍, 每 3 名患者为一组, 按照 6 种次序给药 (单用 sotagliflozin 400、100 mg、两种药物联用)。结果显示, sotagliflozin 单独治疗, 能够降低血糖水平、促进 GLP-1 和 PYY 的释放、减少胰岛素分泌; sitagliptin 单独治疗, 能够显著增强 GLP-1 的活性; 而两种药物联用, 可以使 2 型糖尿病患者实现了体内胰岛素分泌量降低。以上结果表明联合用药的相关研究具有可行性, 同时 sotagliflozin 可以降低患者对胰岛素需求量, 进一步说明其可能对 1 型糖尿病患者具有疗效。

Zambrowicz 等^[18]从 139 名受试者中选取 31 名兼有肾损伤 [肾小球滤过率 (eGFR) 为 15~59 mL/(min·1.73 m⁻²)] 的 2 型糖尿病患者进行了一项 II 期临床研究, 考察 sotagliflozin 对该类患者的有效性和安全性。美国 FDA 指南将 eGFR 为 45 mL/(min·1.73 m⁻²) 作为肾损伤患者的分界值, 而选择性 SGLT2 抑制剂通常对该类患者无效^[19-20]。受试者随机给予 sotagliflozin 400 mg/d ($n=16$) 或安慰剂 ($n=15$), 各组根据 eGFR 值分为 45~59 mL/(min·1.73 m⁻²) 和小于 45 mL/(min·1.73 m⁻²) 两组。结果显示, 与安慰剂组相比, eGFR 值 < 45 mL/(min·1.73 m⁻²) 的 sotagliflozin 组受试者餐后血糖显著降低, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 同时空腹血糖降低, 并且 GLP-1 和 PYY 升高; 而 sotagliflozin 组 [eGFR=45~59 mL/(min·1.73 m⁻²)] 和 sotagliflozin 组 [eGFR<45 mL/(min·1.73 m⁻²)] 受试者 2 h 尿葡萄糖糖排泄量分别增加 53.5、20.4 g ($P<0.05$), 表明 sotagliflozin 对兼有肾损伤的 2 型糖尿病患者同样具有疗效。安全性方面研究显示, 400 mg 可以支持将来对长期肾损伤患者的评估, 整个研究中没有严重的不良事件, 也没有因为不良事件而中断, sotagliflozin 和安慰剂的不良反应总发生率相似。

sotagliflozin 对于 1 型糖尿病患者也存在疗效。2014 年 4 月, Lexicon 公司宣布了一项随机、安慰剂对照、双盲、为期 28 d 的 II 期临床试验结果^[21]。研究数据显示, 在治疗 1 型糖尿病的临床试验中服用 sotagliflozin 的患者血糖改善率达到了 32%, 而

对照组仅为 6%, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 在良好控制血糖水平的基础上, 另一项指标 HbA1C 的降低水平也达到了 0.55%, 对照组则仅降低了 0.06% ($P<0.05$)。sotagliflozin 能够减少餐前胰岛素的使用量, 并在服药期间降低高血糖的发生率, 同时也不引发低血糖症状, 患者对其具有良好耐受性。此外, 另一项针对青少年 (年龄在 30 岁以下、HbA1C 水平高于正常值 9.0%) 1 型糖尿病患者的随机、双盲、安慰剂对照研究也正在进行中^[22]。

6 安全性

由于 sotagliflozin 适度促进尿糖排泄的作用, 在所有的 II 期临床试验中, 几乎没出现生殖系统感染的现象, 而且低血糖症的发生率也很低, 可能与 sotagliflozin 能够减少对胰岛素的使用量有关, 这对 1 型糖尿病患者以及注射胰岛素的 2 型糖尿病患者具有重大意义。在一项剂量探索研究中, sotagliflozin 400 mg 组有 6 例患者发生短暂的恶心, 而安慰剂组为 3 例, 目前无法根据这个数据得出准确结论, 但是该恶心反应可能与 GLP-1 水平升高有关。针对 SGLT1/2 双靶点抑制剂仍然需要通过长期的试验获得更多关于安全性方面的内容。

7 结语

sotagliflozin 作为一种新型 SGLT1/2 双靶点抑制剂, 对 1 型和 2 型糖尿病均有疗效, 它能够同时抑制 SGLT1 和 SGLT2, 延缓葡萄糖在小肠处吸收, 并降低肾脏对葡萄糖的重吸收, 通过非胰岛素依赖的机制实现更理性的血糖控制。此外, sotagliflozin 能够降低餐前胰岛素的使用量, 以及与二肽基肽酶 4 (DPP4) 抑制剂合用发挥协同降糖作用, 其单独用药或作为其他抗糖尿病药物的辅助用药均具有很好的临床应用前景, 将为各型糖尿病患者带来福音。

参考文献

- [1] Danaei G, Finucane M M, Lu Y, *et al.* National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants [J]. *Lancet*, 2011, 378(9785): 31-40.
- [2] 刘永贵, 解学星, 吴 疆, 等. 治疗 2 型糖尿病的新靶点药物研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(2): 222-227.
- [3] 郝晨伟, 李正翔. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床研究进展 [J]. 药物评价研究 2014, 37(5): 463-471.

- [4] Dietrich E, Powell J, Taylor J R. Canagliflozin: a novel treatment option for type 2 diabetes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 22(7):1399-1408.
- [5] Rosebraugh C J. Dapagliflozin new drug application approval letter [OL]. [2014-09-05]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2014/202293Orig1s000ltr.pdf.
- [6] Rosebraugh C J. Empagliflozin new drug application approval letter [OL]. [2014-09-05]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2014/204629Orig1s000ltr.pdf.
- [7] 王 瑞, 马宗辉, 许 宁, 等. SGLT2抑制剂LX4211的合成方法研究 [J]. *中国药物化学杂志*, 2014, 24(6): 464-469.
- [8] Wright E M, Loo D D F, Hriyama B A. Biology of human sodium glucose transporters [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91: 733-794.
- [9] Zambrowicz B, Freiman J, Brown P M, *et al.* LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(2): 158-169.
- [10] Powell D R, Smith M, Greer J, *et al.* LX4211 increases serum glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels by reducing sodium/glucose cotransporter1 (SGLT1)- mediated absorption of intestinal glucose [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345(2): 250-259.
- [11] Powell D R, DaCosta C M, Smith M, *et al.* Effect of LX4211 on glucose homeostasis and body composition in preclinical models [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(2): 232-242.
- [12] Freiman J, Ye G, Ogbaa I, *et al.* A phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single- and multiple-dose study to determine the safety and tolerability of orally administered LX4211 in healthy human subjects [R]. Woodlands: Clinical Study Report LX4211.101, 2010.
- [13] Freiman J, Ye G, Ogbaa I. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor shows a favorable gastrointestinal and genitourinary safety profile in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients and healthy subjects [C]. Berlin: 48th EASD Annual Meeting, 2012.
- [14] Janssen Research & Development, LLC. Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone or co-administered with other antihyperglycemic agents to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus [OL]. [2012-12-11]. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM334551.pdf>
- [15] Zambrowicz B, Ogbaa I, Frazier K, *et al.* Effects of LX4211, a dual sodium-dependent glucose cotransporters 1 and 2 inhibitor, on postprandial glucose, insulin, glucagon-like peptide 1, and peptide tyrosine tyrosine in a dose-timing study in healthy subjects [J]. *Clin ther*, 2013, 35(8): 1162-1173.
- [16] Neumiller J J. Empagliflozin: a new sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Drugs Context*, 2014, 3: 212-262.
- [17] Zambrowicz B, Ding Z M, Ogbaa I, *et al.* Effects of LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, plus sitagliptin on postprandial active GLP-1 and glycemic control in type 2 diabetes [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(3): 273-285.
- [18] Zambrowicz B, Lapuerta P, Strumph P, *et al.* LX4211 reduces postprandial glucose in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment despite low urinary glucose excretion [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(1): 71-82.
- [19] US, FDA. Full prescribing information, (canagliflozin) tablets, for oral use [OL]. [2014-09-14]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204042s002lbl.pdf.
- [20] US, FDA. Full prescribing information, (empagliflozin) tablets, for oral use [OL]. [2014-09-14]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204629s000lbl.pdf.
- [21] Lapuerta P. Sotagliflozn (LX4211) [OL]. [2014-04-07]. <http://www.lexpharma.com/pipeline/lx4211.html>.
- [22] Lapuerta P. Lexicon and JDRF Collaborate for Phase 2 Clinical Trial of LX4211 in Type1 Diabetes [OL]. [2014-07-09]. <http://www.lexicon-genetics.com/news/press-releases/2335-lexicon-and-jdrf-collaborate-for-phase-2-clinical-trial-of-lx4211-in-type-1-diabetes.html>.