

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480034074.1

[51] Int. Cl.

C07D 307/68 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 409/10 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 20 日

[11] 公开号 CN 1882557A

[22] 申请日 2004.11.18

[21] 申请号 200480034074.1

[30] 优先权

[32] 2003.11.21 [33] US [31] 60/524,269

[86] 国际申请 PCT/US2004/038920 2004.11.18

[87] 国际公布 WO2005/051937 英 2005.6.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.18

[71] 申请人 艾尼纳制药公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 金杰佶 格雷默·森普尔

本杰明·R·约翰逊

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司

代理人 王允方 刘国伟

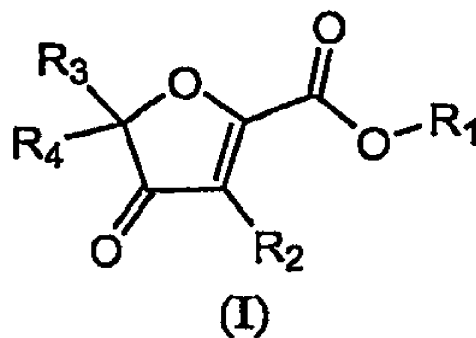
权利要求书 8 页 说明书 63 页 序列表 3 页

[54] 发明名称

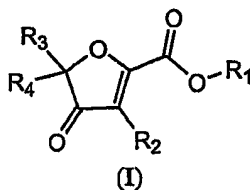
4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸衍生物
及其治疗代谢相关病症的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种用于选择色相的系统，所述系统包含极小数量的具有两种或两种以上颜色的混合色相的颜色显示卡。所述系统包含用于在混合色相中选择一种色相的构件、用于展现经选择的混合色相的构件以及用于为以所要色调制作油漆指定所选择混合色相的构件。



1. 一种式 (I) 化合物:



或其医药上可接受的盐、水合物或溶剂合物,

其中:

R₁ 为 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R₂ 为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基; 及

A) R₃ 为芳基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烯基、杂芳基、C₃₋₇ 杂环烷基或 C₃₋₇ 杂环烯基, 其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代: C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羧酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基脒基、C₁₋₆ 烷基氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基; 及

R₄ 选自由下列各基组成的群组: H、乙基、正丙基、C₄₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基, 其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代: C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基羧酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基脒基、C₁₋₆ 烷基氨基、氨基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基硫基、羟基、硝基和硫醇基; 或

R₄ 为 C₃₋₆-环烷基, 其视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代: C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羧酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、

C₁₋₆ 烷脲基、C₁₋₆ 烷氨基、氨基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷氨基、C₂₋₆ 二烷基羧酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷硫基、羟基、硝基和硫醇基；

或

B) R₃ 为经取代的苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、萘基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烯基、杂芳基、C₃₋₇ 杂环烷基或 C₃₋₇ 杂环烯基，其中所述 2-氯苯基、3-氯苯基、萘基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烯基、杂芳基、C₃₋₇ 杂环烷基和 C₃₋₇ 杂环烯基视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羧酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷脲基、C₁₋₆ 烷氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷氨基、C₂₋₆ 二烷基羧酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基；

及

R₄ 选自由下列各基组成的群组：H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基，其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羧酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷脲基、C₁₋₆ 烷氨基、氨基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷氨基、C₂₋₆ 二烷基羧酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷硫基、羟基、硝基和硫醇基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R₁ 为 C₁₋₆ 烷基。
3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R₁ 为甲基或乙基。
4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R₁ 为 H。
5. 根据权利要求 1 到 4 中任一权利要求所述的化合物，其中 R₂ 为 H。
6. 根据权利要求 1 到 5 中任一权利要求所述的化合物，其中 R₄ 为 C₁₋₆ 烷基。
7. 根据权利要求 1 到 5 中任一权利要求所述的化合物，其中 R₄ 为甲基。
8. 根据权利要求 1 到 5 中任一权利要求所述的化合物，其中 R₄ 为乙基。

9. 根据权利要求1到5中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_4 为 C_{1-6} 卤代烷基。
10. 根据权利要求1到5中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_4 为三氟甲基。
11. 根据权利要求1到10中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_3 为经取代的苯基、3-氯苯基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烯基或杂芳基, 其中所述3-氯苯基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烯基和杂芳基视情况经1到5个选自由下列各基组成的群组的取代基取代: C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基和杂芳基。
12. 根据权利要求1到10中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_3 为视情况经 C_{1-6} 烷基、卤素或 C_{1-6} 卤代烷基取代的噻吩基。
13. 根据权利要求1到10中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_3 为视情况经甲基、乙基、F、Cl、Br、I或三氟甲基取代的噻吩基。
14. 根据权利要求1到10中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_3 选自由下列各基组成的群组: 联苯-3-基、3-噻吩-2-基-苯基、3-溴-苯基、3-碘-苯基、3-氯-苯基、3-氟-苯基、3,5-二氟-苯基、间甲苯基、3-乙基-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-氟-苯基、2-氟-苯基、3,4-二氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、2,5-二氯-苯基、3-甲氧基-苯基、3,5-二氯-苯基、3-氰基-苯基、3-丙烯基-苯基、3-己-1-烯基-苯基和3-乙烯基-苯基。
15. 根据权利要求1到10中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_3 选自由下列各基组成的群组: 噻吩-3-基、噻吩-2-基、4-溴-噻吩-2-基、5-甲基-噻吩-2-基、5-氯-噻吩-2-基、5-溴-噻吩-3-基、5-氯-噻吩-3-基、4-溴-5-甲基-噻吩-2-基、吡啶-3-基、呋喃-2-基、4-甲基-噻吩-2-基和5-甲基-噻吩-3-基。
16. 根据权利要求1到10中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_3 选自由下列各基组成的群组: 环己-1-烯基、环戊-1-烯基和环戊基。
17. 根据权利要求1所述的化合物, 其中:
 R_1 为 H;
 R_2 为 H;
 R_4 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 及
 R_3 为经取代的苯基、3-氯苯基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烯基或杂芳基, 其中所述3-氯苯基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烯基和杂芳基视情况经1到5个选自由下列各基组成的群组的取代基取代: C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基和杂芳基。
18. 根据权利要求1所述的化合物, 其中:

R₁ 为 H;

R₂ 为 H;

R₄ 为甲基、乙基或三氟甲基; 及

R₃ 选自由下列各基组成的群组: 联苯-3-基、3-噻吩-2-基-苯基、3-溴-苯基、3-碘-苯基、3-氯-苯基、3-氟-苯基、3,5-二氟-苯基、间甲苯基、3-乙基-苯基、3-三氟甲基-苯基、3,4-二氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、2,5-二氯-苯基、3-甲氧基-苯基、3,5-二氯-苯基、3-氰基-苯基、3-丙烯基-苯基、3-己-1-烯基-苯基和 3-乙烯基-苯基。

19. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中:

R₁ 为 H;

R₂ 为 H;

R₄ 为甲基、乙基或三氟甲基; 及

R₃ 为视情况经 C₁₋₆ 烷基或卤素取代的噻吩基。

20. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中:

R₁ 为 H;

R₂ 为 H;

R₄ 为甲基、乙基或三氟甲基; 及

R₃ 选自由下列各基组成的群组: 噻吩-3-基、噻吩-2-基、4-溴-噻吩-2-基、5-甲基-噻吩-2-基、5-氯-噻吩-2-基、5-溴-噻吩-3-基、5-氯-噻吩-3-基、4-溴-5-甲基-噻吩-2-基、吡啶-3-基、呋喃-2-基、4-甲基-噻吩-2-基和 5-甲基-噻吩-3-基。

21. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其选自由下列各物组成的群组:

5-环己-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;

5-甲基-4-氧代-5-噻吩-3-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯;

5-甲基-4-氧代-5-噻吩-2-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯;

5-(4-溴-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯;

5-(4-溴-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;

5-甲基-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯;

5-甲基-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;

5-(5-氯-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯;

5-环戊-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;

5-联苯-3-基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯;

5-甲基-4-氧代-5-(3-噻吩-2-基-苯基)-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯;
5-(3-溴-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯;
5-(3-溴-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(3-碘-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(3-氯-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(3-氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(3,5-二氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-甲基-4-氧代-5-间甲苯基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(3-乙基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-甲基-4-氧代-5-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(5-氯-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸; 和
5-甲基-4-氧代-5-噻吩-2-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸; 或
其医药上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

22. 根据权利要求1所述的化合物, 其选自由下列各物组成的群组:

5-(5-溴-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯;
5-(5-溴-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(5-氯-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯;
5-(5-氯-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(4-溴-5-甲基-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-甲基-4-氧代-5-噻吩-3-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(4-氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-甲基-4-氧代-5-吡啶-3-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-乙基-4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(2-氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[2,2']二呋喃基-5-羧酸;
5-(3,4-二氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(2,4-二氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(2,6-二氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(2,5-二氯-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸;
5-甲基-4-氧代-5-间甲苯基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯;

5-(3-乙基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯；
5-环己-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯；
5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯；
5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸；
5-(3-碘-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯；
5-环戊基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯；
5-环戊基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸；
5-(3-氰基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯；
5-(3-氰基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸；
5-甲基-4-氧代-5-[3-丙烯基]-苯基]-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸；
5-(4-溴-5-甲基-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯；
5-联苯-3-基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸；
5-[3-己-1-烯基]-苯基]-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸；
5-甲基-5-(4-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯；
5-甲基-4-氧代-5-(3-乙烯基-苯基)-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸；
5-甲基-5-(4-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸；
5-甲基-5-(5-甲基-噻吩-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸；和
4-氧代-5-苯基-5-三氟甲基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸；或
其医药上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

23. 根据权利要求 1 到 22 中任一权利要求所述的化合物，其中所述化合物基本上是 R 对映异构体。
24. 根据权利要求 1 到 22 中任一权利要求所述的化合物，其中所述化合物基本上是 S 对映异构体。
25. 一种医药组合物，其包含根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物和医药上可接受的载剂。
26. 根据权利要求 25 所述的医药组合物，其进一步包含选自由下列各试剂组成的群组的试剂： α -葡萄糖苷酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、双胍、HMG-CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成抑制剂、贝特、LDL 分解代谢增强剂、血管紧张素转化酶抑制剂、胰岛素分泌增强剂和噻唑烷二酮。
27. 一种治疗代谢相关病症的方法，其包含向需要所述治疗的个体投与治疗有效量的根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求 25 或 26 的医药

组合物。

28. 根据权利要求 27 所述的方法, 其中所述代谢相关病症选自由下列各病症组成的群组: 血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗、肥胖、葡萄糖耐受性异常、动脉粥样化病、高血压、中风、X 综合症、心脏病和 2 型糖尿病。
29. 根据权利要求 27 所述的方法, 其中所述代谢相关病症选自由下列各病症组成的群组: 血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病。
30. 根据权利要求 27 所述的方法, 其中所述代谢相关病症是动脉粥样硬化。
31. 一种调节 RUP25 受体的方法, 其包含将所述受体与根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求 25 或 26 的医药组合物接触。
32. 一种调节 RUP25 受体以用于治疗需要所述调节的个体中的代谢相关病症的方法, 所述方法包含将所述受体与治疗有效量的根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求 25 或 26 的医药组合物接触。
33. 根据权利要求 31 或 32 所述的方法, 其中所述化合物是激动剂。
34. 根据权利要求 33 所述的方法, 其中所述激动剂是部分激动剂。
35. 一种升高个体中 HDL 的方法, 其包含向所述个体投与治疗有效量的根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求 25 或 26 的医药组合物。
36. 根据权利要求 27 到 35 中任一权利要求所述的方法, 其中所述个体为哺乳动物。
37. 根据权利要求 36 所述的方法, 其中所述哺乳动物为人类。
38. 根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物, 其用在通过疗法治疗所述人类或动物体的方法中。
39. 根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物, 其用在通过疗法治疗所述人类或动物体的代谢相关病症的方法中。
40. 根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物, 其用在通过疗法治疗所述人类或动物体的代谢相关病症的方法中, 其中所述代谢相关病症选自由下列各病症组成的群组: 血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗、肥胖、葡萄糖耐受性异常、动脉粥样化病、高血压、中风、X 综合症、心脏病和 2 型糖尿病。
41. 根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物, 其用在通过疗法治疗所述人类或动物体的代谢相关病症的方法中, 其中所述代谢相关病症选自由下列各病症组成的群组: 血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病。
42. 根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物, 其用在通过疗法治疗所述人类或动物体的动脉粥样硬化的方法中。

-
43. 根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物，其用在通过疗法升高所述人类或动物体的 HDL 的方法中。
 44. 一种根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物用于制造供在治疗代谢相关病症中使用的药剂的用途。
 45. 一种根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物用于制造供在治疗代谢相关病症中使用的药剂的用途，所述病症选自由下列各病症组成的群组：血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗、肥胖、葡萄糖耐受性异常、动脉粥样化病、高血压、中风、X 综合症、心脏病和 2 型糖尿病。
 46. 一种根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物用于制造供在治疗动脉粥样硬化中使用的药剂的用途。
 47. 一种根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物用于制造供在升高个体中 HDL 中使用的药剂的用途。
 48. 一种制备医药组合物的方法，其包含将根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物与医药上可接受的载剂混合。

4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸衍生物及其 治疗代谢相关病症的方法

技术领域

本发明涉及某些 4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸和其酯衍生物及其医药上可接受的盐，其表现出有用的药理学特性，例如作为烟酸受体 RUP25 的激动剂。本发明也提供含有一种或一种以上本发明化合物的医药组合物和使用本发明的化合物和组合物治疗代谢相关病症的方法，所述病症包括血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗、2 型糖尿病、X 综合症及类似病症。此外，本发明还提供本发明化合物联合其他活性剂的用途，所述活性剂为属于下列类别的物质：诸如， α -葡萄糖苷酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、双胍类、HMG-CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成抑制剂、贝特类（fibrate）、LDL 分解代谢增强剂、血管收缩素转化酶（ACE）抑制剂、胰岛素分泌增强剂、噻唑烷二酮类及类似物。

背景技术

作为抗脂解剂的本发明化合物

动脉粥样硬化和中风是美国男性和女性死亡的第一位和第三位主要原因。2 型糖尿病是严重的、广泛的并且日益增加的公共健康问题。高含量的低密度脂蛋白（LDL）胆固醇或低含量的高密度脂蛋白（HDL）胆固醇均是动脉粥样硬化和相关心血管病理的危险因素。此外，高含量的血浆游离脂肪酸与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病有关。用来降低 LDL-胆固醇、增加 HDL-胆固醇和降低血浆游离脂肪酸的一项策略在于抑制脂肪组织的脂解。此方法涉及激素敏感脂酶的调节，该酶是脂解中的限速酶。脂解剂增加细胞 cAMP 含量，从而导致脂肪细胞内的激素敏感脂酶活化。相反，降低细胞内 cAMP 含量的试剂将是抗脂解的。

附带值得注意的是：增加细胞 cAMP 含量下调脂联素（adiponectin）自脂肪细胞中的分泌[Delporte, ML 等人 Biochem .7(2002) July]。降低含量的血浆脂联素已与代谢相关病症有关，所述病症包括动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病[Matsuda, M 等人 J Biol Chem (2002) July 和其中的评述]。

烟酸（尼亚新（niacin），吡啶-3-羧酸）是人体健康、生长和繁殖所需的水溶性维生素；是维生素 B 复合物的一部分。烟酸也是最早用于治疗血脂异常的药物之一。因为烟

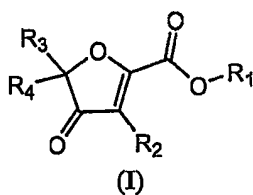
酸有利地影响几乎所有以上所列的脂质参数，所以是有价值的药物[Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, - 编者 Harmon JG and Limbird LE, 第 36 章, Mahley RW and Bersot TP (2001) 第 971-1002 页]。烟酸在治疗或预防动脉粥样硬化心血管病中的益处已经在六个主要临床试验中有所记载[Guyton JR (1998) Am J Cardiol 82:18U-23U]。近来已讨论烟酸及相关衍生物，诸如阿西莫司 (acipimox) [Lorenzen, A 等人(2001) Molecular Pharmacology 59:349-357]。

烟酸抑制游离脂肪酸自脂肪组织的产生和释放，这可能是经由腺苷酸环化酶的抑制，细胞内 cAMP 含量的降低和伴随的激素敏感脂酶活性的降低完成。下调激素敏感脂酶活性从而导致血浆游离脂肪酸含量降低的激动剂可能具有治疗价值。降低血浆游离脂肪酸的结果是双重的。首先，这将最终降低 LDL 胆固醇含量和增加 HDL 胆固醇含量(独立的危险因素)，进而降低由动脉粥样化形成之后心血管发病造成的死亡危险。其次，这将为患有胰岛素抵抗或 2 型糖尿病的个体提供增加的胰岛素敏感性。不幸的是，烟酸作为治疗剂的使用部分地受到若干相关的不良副作用的限制。这些副作用包括潮红、游离脂肪酸回弹和肝脏毒性。

具有较少副作用的新颖烟酸受体激动剂的合理开发将是有价值的，但至今为止，其开发因不能从分子上识别烟酸受体而受阻。此外，相同类别的其他受体可存在于脂肪细胞的表面上并且同样地通过减少细胞内 cAMP 含量来降低激素敏感脂酶活性，而不引发诸如潮红等不良作用，因而展现出有希望的新颖治疗目标。最近的工作表明，烟酸可能通过特异性 GPCR 来发挥作用[Lorenzen A, 等人 (2001) Molecular Pharmacology 59:349-357 和其中的评述]。另外的工作已表明，烟酸对巨噬细胞、脾脏和可能的脂肪细胞的作用是经此特异性 GPCR 来调节的[Lorenzen A, 等人(2002) Biochemical Pharmacology 64:645-648 和其中的评述]。

发明内容

本发明的一方面涵盖如式 (I) 所示的 4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸和酯衍生物：



其中：

R_1 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

R_2 为 H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

R_3 为芳基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烯基、杂芳基、 C_{3-7} 杂环烷基或 C_{3-7} 杂环烯基, 其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代: C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷脒基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基; 及

R_4 选自由下列各基组成的群组: H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 卤代烷基, 其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代: C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷脒基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷硫基、羟基、硝基和硫醇基; 或

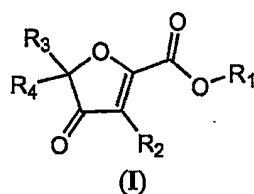
其医药上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

在某些实施例中, 当 R_1 和 R_2 均为 H 且 R_4 为甲基时, 那么 R_3 不为苯基或 4-氯苯基。

在某些实施例中, 当 R_1 和 R_2 均为 H 且 R_4 为异丙基时, 那么 R_3 不为苯基。

在某些实施例中, 当 R_1 和 R_4 均为甲基且 R_2 为 H 时, 那么 R_3 不为苯基。

本发明的一方面涵盖如式 (I) 所示的 4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸和酯衍生物:



或其医药上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中:

R_1 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

R_2 为 H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基; 及

A) R_3 为芳基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烯基、杂芳基、 C_{3-7} 杂环烷基或 C_{3-7} 杂环烯基，其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷脒基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基；及

R_4 选自由下列各基组成的群组：H、乙基、正丙基、 C_{4-6} 烷基、 C_{3-6} -环烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷脒基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷硫基、羟基、硝基和硫醇基；

或

B) R_3 为经取代的苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、萘基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烯基、杂芳基、 C_{3-7} 杂环烷基或 C_{3-7} 杂环烯基，其中所述 2-氯苯基、3-氯苯基、萘基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烯基、杂芳基、 C_{3-7} 杂环烷基和 C_{3-7} 杂环烯基视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷脒基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基；及

R_4 选自由下列各基组成的群组：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷脒基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6}

卤代烷基、羟基、硝基和硫醇基。

在某些实施例中， R_4 选自由下列各基组成的群组：H、乙基、正丙基、 C_{4-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基硫基、羟基、硝基和硫醇基。

在某些实施例中， R_4 为 C_{3-6} -环烷基，其视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基硫基、羟基、硝基和硫醇基。

本发明的一方面涵盖医药组合物，其包含至少一种如本文所述的根据式 (I) 的化合物和医药上可接受的载剂。

在某些实施例中，所述医药组合物进一步包含一种或一种以上选自由下列各试剂组成的群组的试剂： α -葡萄糖苷酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、双胍、HMG-CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成抑制剂、贝特、LDL 分解代谢增强剂、血管收缩素转化酶抑制剂、胰岛素分泌增强剂和噻唑烷二酮。

本发明的一方面涉及治疗代谢相关病症的方法，其包含向需要所述治疗的个体投以治疗有效量的如本文所述的根据式 (I) 的化合物或其医药组合物。

本发明的一方面涉及调节 RUP25 受体的方法，其包含将所述受体与如本文所述的根据式 (I) 的化合物或其医药组合物接触。

本发明的一方面涉及调节 RUP25 受体用于治疗需要所述调节的个体中代谢相关病症的方法，其包含将所述受体与治疗有效量的如本文所述的根据式 (I) 的化合物或其医药组合物接触。

本发明的一方面涉及升高个体中 HDL 的方法，其包含向所述个体投以治疗有效量的如本文所述的根据式 (I) 的化合物或其医药组合物。

本发明的一方面涉及用于通过疗法来治疗人类或动物体的方法中的如本文所述的式 (I) 化合物。

本发明的一方面涉及用于通过疗法来治疗人类或动物体代谢相关病症的方法中的如本文所述的式(I)化合物。

本发明的一方面涉及如本文所述的式(I)化合物在通过疗法升高人类或动物体 HDL 的方法中的用途。

本发明的一方面涉及如本文所述的式(I)化合物用于制造治疗代谢相关病症用的药剂的用途。

本发明的一方面涉及如本文所述的式(I)化合物用于制造升高个体中 HDL 用的药剂的用途。

在本发明的某些实施例中,所述代谢相关病症选自由下列各病症组成的群组:血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗、肥胖、葡萄糖耐受性异常、动脉粥样化病、高血压、中风、X 综合症、心脏病和 2 型糖尿病。在某些实施例中,所述代谢相关病症为血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病。在某些实施例中,所述代谢相关病症为血脂异常。在某些实施例中,所述代谢相关病症为动脉粥样硬化。在某些实施例中,所述代谢相关病症为冠心病。在某些实施例中,所述代谢相关病症为胰岛素抵抗。在某些实施例中,所述代谢相关病症为 2 型糖尿病。

本发明的一方面涵盖制造医药组合物的方法,其包含将至少一种如本文所述的根据式(I)的化合物与医药上可接受的载剂或赋形剂混合。

本文所公开的本发明的这些和其他方面将随着专利说明书的进行而更加详细地说明。

附图说明

无

具体实施方式

为一致和清楚起见,科学文献采用了许多术语,以下定义将在本专利文件中通篇使用。

本文所用的术语“投药”是指将本发明的化合物引入到一个个体中。术语“投药”将进一步涵盖以本发明的化合物或以可能未具体公开但在投药给所述个体后活体内转化为本发明的特定化合物的化合物来预防、抑制或改善本文所述的各种病况。可使用各种途径来投用化合物,这些途径包括(但不限于)经口、非经肠、经皮、注射、气溶胶及类似途径;本文描述其它的投药途径。

激动剂意思是与受体相互作用并活化受体(诸如 RUP25 受体)并且发起以该受体

为特征的生理或药理反应的分子团。例如，当分子团在结合至受体后激活细胞内反应或增强 GTP 与膜的结合。

本文所用的氨基酸缩写列于表 1 中：

表 1		
丙氨酸	ALA	A
精氨酸	ARG	R
天冬酰胺	ASN	N
天冬氨酸	ASP	D
半胱氨酸	CYS	C
谷氨酸	GLU	E
谷氨酰胺	GLN	Q
甘氨酸	GLY	G
组氨酸	HIS	H
异亮氨酸	ILE	I
亮氨酸	LEU	L
赖氨酸	LYS	K
甲硫氨酸	MET	M
苯丙氨酸	PHE	F
脯氨酸	PRO	P
丝氨酸	SER	S
苏氨酸	THR	T
色氨酸	TRP	W
酪氨酸	TYR	Y
缬氨酸	VAL	V

术语拮抗剂意指在与激动剂相同的位点（例如内源性配体）竞争性结合受体但不激活由活性形式受体发起的细胞内反应并可因此通过激动剂或部分激动剂抑制细胞内反应的分子团。在不存在激动剂或部分激动剂的情况下，拮抗剂不降低基线细胞内反应。

本文中动脉粥样硬化欲涵盖大动脉和中动脉的病症，其导致内膜内平滑肌细胞和脂质的进行性堆积。

化学基团、分子团或原子团

术语“C₁₋₆ 酰基”表示连接至羰基的 C₁₋₆ 烷基，其中烷基的定义具有本文所述的相同定义；一些实例包括（但不限于）乙酰基、丙酰基、正丁酰基、异丁酰基、仲丁酰基、叔丁酰基（即特戊酰基）、戊酰基及类似基团。

术语“C₁₋₆ 酰氧基”表示连接至氧原子的酰基，其中酰基具有本文已述的相同定义；一些实例包括（但不限于）乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、仲丁酰氧基、叔丁酰氧基及类似基团。

术语“C₂₋₆ 烯基”表示含有 2 到 6 个碳的基团，其中存在至少一个碳-碳双键，一些实施例为 2 到 3 个碳而一些实施例具有 2 个碳。术语“烯基”包含 *E* 和 *Z* 异构体。此外，术语“烯基”包括二烯。因此，若存在一个以上双键，那么所述键可全部为 *E* 或 *Z* 或 *E* 与 *Z* 的混合物。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、烯丙基、异丙烯基、2-甲基-丙烯基-甲基-丙烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基及其类似基团。

术语“C₁₋₆ 烷氧基”表示直接连接到氧原子的如本文所定义的烷基。实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基及类似基团。

术语“C₁₋₆ 烷基”表示含有如所指定的碳数目的直链或支链碳基，例如，在某些实施例中，烷基为“C₁₋₄ 烷基”且所述基团含有 1 到 4 个碳，而在另一些实施例中，烷基为“C₂₋₆ 烷基”且所述基团含有 2 到 6 个碳。在某些实施例中，烷基含有 1 到 3 个碳，某些实施例含有 1 到 2 个碳而某些实施例含有 1 个碳。烷基的实例包括（但不限于）甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基及其类似基团。

术语“C₁₋₆ 烷基亚磺酰基”表示连接到式-S(O)-的亚磺基团的 C₁₋₆ 烷基，其中所述烷基具有如本文所述的相同定义。实例包括（但不限于）甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、仲丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、叔丁基及其类似基团。

术语“C₁₋₆ 烷基磺酰基”表示连接到式-S(O)₂-的磺基团的 C₁₋₆ 烷基，其中所述烷基具有如本文所述的相同定义。实例包括（但不限于）甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、异丁基磺酰基、叔丁基磺酰基及其类似基团。

术语“C₁₋₆ 烷硫基”表示连接到式-S-的硫基团的 C₁₋₆ 烷基，其中所述烷基具有如本文所述的相同定义。实例包括（但不限于）甲基硫基（即 CH₃S-）、乙基硫基、正丙基硫基、异丙基硫基、正丁基硫基、仲丁基硫基、异丁基硫基、叔丁基及其类似基团。

术语“C₂₋₆ 炔基”表示含有 2 到 6 个碳及至少一个碳-碳三键的基团，某些实施例为 2 到 4 个碳而某些实施例具有 2 个碳。炔基的实例包括（但不限于）乙炔基、丙-1-炔基、3-丙-2-炔基、丁-1-炔基、1-甲基-丙-2-炔基、丁-1,3-二炔基及类似基团。术语“炔基”包括二炔。

术语“氨基”表示基团-NH₂。

术语“C₁₋₆ 烷基”表示连接到氨基的烷基，其中所述烷基具有本文所述的相同含义。一些实例包括（但不限于）甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙氨基、正丁氨基、仲丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基及其类似基团。一些实施例为“C₁₋₂ 烷基”。

术语“芳基”表示含有 6 到 10 个环碳的芳环基。实例包括苯基和萘基。

术语“羰-C₁₋₆-烷氧基”表示羧酸的 C₁₋₆-烷基酯，其中所述烷基如本文所定义。实例包括（但不限于）甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、仲丁氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基及其类似基团。

术语“酰胺基”意指基团-CONH₂。

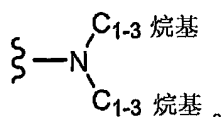
术语“羧基”表示基团-CO₂H；也意指羧酸基团。

术语“氰基”表示基团-CN。

术语“C₃₋₇ 环烷基”表示含有 3 到 7 个碳的饱和环基；某些实施例含有 3 到 6 个碳，某些实施例含有 3 到 5 个碳；某些实施例含有 3 到 4 个碳。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

术语“C₃₋₇ 环烯基”表示如本文所定义的 C₃₋₇ 环烷基，其中存在至少一个内环双键，某些实施例含有 3 到 6 个碳，某些实施例含有 3 到 5 个碳；某些实施例含有 3 到 4 个碳。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

术语“C₂₋₆ 二烷基”表示经两个相同或不同烷基取代的氨基，其中烷基具有如本文所述的相同定义。C₂₋₆ 二烷基可由以下基团表示：



C₂₋₆ 二烷基的实例包括（但不限于）二甲氨基、甲基乙基氨基、二乙氨基、甲基丙基氨基、甲基异丙基氨基及其类似基团。

术语“C₁₋₆ 卤代烷氧基”表示直接连接到氧原子的如本文所定义的卤代烷基。实例包括（但不限于）二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基及其类似基团。

术语“C₁₋₆ 卤代烷基”表示烷基，其中所述烷基经 1 个卤素取代或经卤素全取代，其中全取代卤代烷基可由式 C_hL_{2h+1} 表示，其中 L 为卤素且“h”表示碳原子的数目；当存在一个以上卤素时，那么所述卤素可相同或不同并且选自 F、Cl、Br 和 I 组成的群组；应了解术语“烷基”和“卤素”具有本文的相同定义。在某些实施例中，卤代烷基为“C₁₋₄ 卤代

烷基”且所述基团含有1到4个碳，某些实施例含有1到3个碳，某些实施例含有1到2个碳，某些实施例含有1个碳。当卤代烷基经卤素原子全取代时，此基团在本文中是指全卤代烷基，一个实例是经氟原子全取代的烷基且在本文中是指“全氟烷基”。在某些实施例中，卤代烷基的实例包括（但不限于）二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟-乙基、2,2-二氟-乙基、2-氟-乙基、1,2,2-三氟-乙基、1,2-二氟-乙基、1,1-二氟-乙基、1,1,2-三氟-乙基、3,3,3-三氟-丙基、2,2-二氟-丙基、3,3-二氟-丙基、3-氟-丙基、2,3,3-三氟-丙基、2,3-二氟-丙基、2,2,3,3,3-五氟-丙基、2,2,3,3-四氟-丙基、2,2,3-三氟-丙基、1,2,3,3-四氟-丙基、1,2,3-三氟-丙基、3,3-二氟-丙基、1,2,2,3-四氟-丙基、4,4-二氟-丁基、3,3-二氟-丁基、4,4,4-三氟-丁基、3,3-二氟-丁基及其类似基团。在某些实施例中，全氟烷基的实例包括（但不限于）三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、1,2,2,2-四氟-1-三氟甲基-乙基及其类似基团。

术语“C₁₋₆ 卤代烷基亚磺酰基”表示连接到式-S(O)-的亚磺基团的卤代烷基，其中卤代烷基具有如本文所述的相同定义。

术语“C₁₋₆ 卤代烷基磺酰基”表示连接到式-S(O)₂-的磺基团的卤代烷基，其中卤代烷基具有如本文所述的相同定义。

术语“C₁₋₆ 卤代烷基硫基”表示直接连接到硫原子的卤代烷基，其中所述卤代烷基具有如本文所述的相同含义。

术语“卤素”或“卤基”表示氟、氯、溴或碘基团。

术语“C₃₋₇ 杂环烷基”表示如本文所定义的环境基，其中一、二或三个环碳经诸如 O、S、N 的杂原子置换，其中所述 N 经 H、C₁₋₄ 酰基或 C₁₋₄ 烷基取代且环碳原子视情况经氧或硫氧取代，由此形成羰基或硫羰基。杂环基为 3、4、5、6 或 7 元环。杂环基的实例包括（但不限于）氮丙啶-1-基、氮丙啶-2-基、吡丁啶-1-基、吡丁啶-2-基、吡丁啶-3-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基（piperazin-4-yl）、哌嗪-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基及类似基团。

术语“C₃₋₇ 杂环烯基”表示如本文所定义的环境基，其中一、二或三个环碳经诸如 O、S、N 的杂原子置换，其中所述 N 经 H、C₁₋₄ 酰基或 C₁₋₄ 烷基取代并且环碳原子视情况经氧或硫氧取代，由此形成羰基或硫羰基。杂环基为 3、4、5、6 或 7 元环。杂环基的实例包括（但不限于）氮丙啶-1-基、氮丙啶-2-基、吡丁啶-1-基、吡丁啶-2-基、吡丁啶-3-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基及类似基团。

术语“杂芳基”表示可为单环或两个稠环的芳环系统，其含有 2 到 9 个碳及至少一个选自 O、S 和 N 的环杂原子。杂芳基的实例包括（但不限于）：5 元杂芳基，包括异噻唑

基、异噻唑基、吡唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基及类似基团；6 元杂芳基，包括吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基及类似基团；和两个稠环杂芳基，包括苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、喹唑啉基、喹啉基及类似基团。

术语“羟基”表示基团-OH。

术语“硝基”表示基团-NO₂。

术语“硫醇基”表示基团-SH。

术语密码子意指三个核苷酸（或核苷酸的等价物）的群组，其一般包含偶合到磷酸基团的核苷（腺苷（A）、鸟苷（G）、胞苷（C）、尿苷（U）和胸苷（T）），且当其转译时，编码氨基酸。

术语组合物意指包含至少两种化合物或两种组份的材料；例如，一种医药组合物为包含本发明的化合物及医药上可接受的载剂的组合物。

术语化合物功效意思是与受体结合亲和力相比，化合物抑制或刺激受体功能的能力的度量。

术语组成性活化受体是指经受组成性受体活化的受体。

术语组成性受体活化意思是通过除使受体与其内源性配体或其化学等价物结合之外的方式而使受体在活性状态下稳定。

术语接触意思是在活体外系统或活体内系统中将指定分子团置于一一起。因此，使 RUP25 受体与本发明的化合物“接触”包括向具有 RUP25 受体的个体（例如，人类）投以本发明的化合物，以及例如，将本发明的化合物引入含有具有 RUP25 受体的细胞或更纯化制剂的样品中。

本文中冠心病欲涵盖包含向心脏供应血液及氧的小血管狭窄的病症。冠心病通常是因脂肪物质和斑块的堆积造成。随着冠状动脉狭窄，流向心脏的血液可变慢或停止。冠心病可引起胸痛（稳定的绞痛）、气短、心脏病发作或其他症状。

减少是指可量测数量的降低且与术语“降低”、“减小”、“减低”和“变少”同义。

本文所用的糖尿病欲涵盖由以下方法中的任一种进行的糖尿病一般诊断，所述方法包括（但不限于）：糖尿病的症状（例如，多尿、多饮、多食）加上临时血浆葡萄糖含量大于或等于 200 mg/dl，其中将临时血浆葡萄糖定义在与餐饮计时无关的一天中的任何时间；8 小时空腹血浆葡萄糖含量小于或等于 126 mg/dl；和口服溶于水中的 75 g 无水葡萄糖 2 小时之后大于或等于 200 mg/dl 的血浆葡萄糖含量。

短语脂质代谢病症在本文中欲包括（但不限于）血脂异常。

术语血脂异常在本文中欲涵盖包含血浆游离脂肪酸含量升高、血浆胆固醇含量升高、LDL-胆固醇含量升高、HDL-胆固醇含量降低及血浆甘油三脂含量升高的任一者的病症。

本文中所用的短语需要治疗意指由护理者（例如，在人类的情况下，为医生、护士、从业护士等；在包括非人类哺乳动物的动物的情况下，为兽医）作出的个体或动物需要或将受益于治疗的判断。此判断的作出是基于护理者的专业领域的多种因素，包括因本发明化合物可以治疗的疾病、病况或病症，导致个体患病或将患病的知识。此外，短语“需要治疗”也意指个体的“预防”，这是由护理者作出的个体将患病的判断。在此上下文中，本发明的化合物是以保护或预防性方式使用。因此，“需要治疗”意指护理者做出的所述个体已患病或将患病的判断且本发明的化合物可用于缓解、抑制、改善或预防所述疾病、病况或病症。

本文中所用的术语个体是指任何动物，包括哺乳动物，例如小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物，在一实施例中，为人类。

与术语“反应”相关的术语抑制意思是与化合物不存在的情况相比在化合物存在下减少或阻碍反应。

如本文所用的胰岛素抵抗欲涵盖由许多方法中的任一种进行的胰岛素抵抗的一般诊断，所述方法包括（但不限于）静脉葡萄糖耐量试验或空腹胰岛素含量测定。众所周知在空腹胰岛素含量与胰岛素抵抗程度之间存在极好的相关性。因此，可使用升高的空腹胰岛素含量作为胰岛素抵抗的替代标志，来达成鉴别哪些正常胰岛素耐受量（NGT）个体具有胰岛素抵抗的目的。胰岛素抵抗的诊断也可以使用正常血糖葡萄糖钳夹试验进行。

术语反向激动剂意指结合内源形式的受体或结合组成性活化形式受体的分子团，且所述分子团抑制由在正常活性基础水平以下的活性形式受体发起的基线细胞内反应或降低 GTP 与膜的结合，其中正常活性基础水平是在激动剂或部分激动剂不存在的情况下观察到的。在某些实施例中，与在反向激动剂不存在的情况下的基线反应相比，基线细胞内反应在反向激动剂存在的情况下抑制了至少 30%，在其他实施例中，抑制至少 50% 且在另一些实施例中，抑制至少 75%。

术语配体是指对内源性天然产生的受体具有特异性的内源性天然产生的分子。

在本文中短语代谢相关病症欲包括（但不限于）血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗、肥胖、葡萄糖耐受性异常、动脉粥样化病、高血压、中风、X 综合症、心

脏病和 2 型糖尿病。

如本文所用，术语调节是指特定活性、功能或分子的量、质量、反应或作用的增加或减少。

术语医药组合物是指用于预防、治疗或控制疾病状态或病况的组合物，其包含至少一种活性化合物及至少一种医药上可接受的载剂，所述活性化合物例如为本发明的化合物，包括其医药上可接受的盐、医药上可接受的溶剂合物及/或水合物。

术语医药上可接受的载剂或赋形剂是指用作本发明化合物的稀释剂或媒剂的任何实质上惰性物质。

如本文所用短语治疗有效量是指由研究者、兽医、医生或其他临床医师所探究的引起组织、系统、动物、个体或人类中的生物或医疗反应的活性化合物或药剂的量，所述生物或医疗反应包括下述中的一种或一种以上：

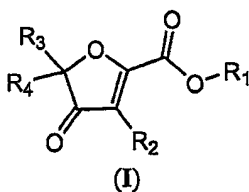
(1) 预防疾病；例如预防个体中的疾病、病况或病症，所述个体可能易患所述疾病、病况或病症但仍未经历或呈现所述疾病的病理或症状，

(2) 抑制疾病；例如抑制经受或呈现疾病、病况或病症的病理或症状的个体中的疾病、病况或病症（即，阻止所述病理及/或症状的进一步发展），及

(3) 改善疾病；例如改善经受或呈现疾病、病况或病症的病理或症状的个体中的疾病、病况或病症（即，逆转所述病理及/或症状）。

本发明的化合物

本发明的一方面涵盖如式 (I) 所示的 4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸和酯衍生物：



其中：

R₁ 为 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R₂ 为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基；

R₃ 为芳基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烯基、杂芳基、C₃₋₇ 杂环烷基或 C₃₋₇ 杂环烯基，其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羧酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基

亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷脒基、C₁₋₆烷氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₆二烷基氨基、C₂₋₆二烷基羧酰胺、C₂₋₆二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基；及

R₄选自由下列各基组成的群组：H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和C₁₋₆卤代烷基，其中各基团视情况经1到5个选自由下列各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆酰氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羧酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷脒基、C₁₋₆烷氨基、氨基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₆二烷基氨基、C₂₋₆二烷基羧酰胺、C₂₋₆二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷硫基、羟基、硝基和硫醇基；或

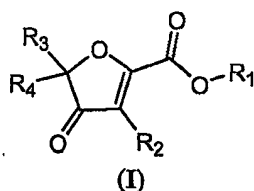
其医药上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

在某些实施例中，当R₁和R₂均为H且R₄为甲基时，那么R₃不为苯基或4-氯苯基。

在某些实施例中，当R₁和R₂均为H且R₄为异丙基时，那么R₃不为苯基。

在某些实施例中，当R₁和R₄均为甲基且R₂为H时，那么R₃不为苯基。

本发明的一方面涵盖如式(I)所示的4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸和酯衍生物：



或其医药上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中：

R₁为H或C₁₋₆烷基；

R₂为H、卤素、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基；及

A) R₃为芳基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇环烯基、杂芳基、C₃₋₇杂环烷基或C₃₋₇杂环烯基，其中各基团视情况经1到5个选自由下列各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆酰氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羧酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷脒基、C₁₋₆烷氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₆二烷基氨基、C₂₋₆二烷基

基羧酰胺、C₂₋₆二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基；及

R₄ 选自由下列各基组成的群组：H、乙基、正丙基、C₄₋₆烷基、C₃₋₆-环烷基和 C₁₋₆卤代烷基，其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆酰氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羧酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷脲基、C₁₋₆烷氨基、氨基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₆二烷基氨基、C₂₋₆二烷基羧酰胺、C₂₋₆二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷硫基、羟基、硝基和硫醇基；

或

B) R₃ 为经取代的苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、萘基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇环烯基、杂芳基、C₃₋₇杂环烷基或 C₃₋₇杂环烯基，其中所述 2-氯苯基、3-氯苯基、萘基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇环烯基、杂芳基、C₃₋₇杂环烷基和 C₃₋₇杂环烯基视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆酰氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羧酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷脲基、C₁₋₆烷氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₆二烷基氨基、C₂₋₆二烷基羧酰胺、C₂₋₆二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基；及

R₄ 选自由下列各基组成的群组：H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和 C₁₋₆卤代烷基，其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆酰氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羧酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷脲基、C₁₋₆烷氨基、氨基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₆二烷基氨基、C₂₋₆二烷基羧酰胺、C₂₋₆二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷硫基、羟基、硝基和硫醇基。

本发明也涵盖本文所公开的化合物可存在的所有互变异构体。例如（但不限于），当 R₄ 为 H 时，可存在烯醇和酮基互变异构体。这些和其他互变异构体处在本发明的范围之内。

本发明也涵盖非对映异构体以及光学异构体，例如对映异构体的混合物，包括外消

旋混合物，以及个别对映异构体和非对映异构体，其是源于在某些本发明化合物中的结构不对称性。在某些实施例中，本发明的化合物富含 R 对映异构体，将其定义为具有约 1% 或更多对映异构体百分比过量（即 %ee）的化合物。在某些实施例中，本发明的化合物为 R。在某些实施例中，本发明的化合物富含 S 对映异构体。在某些实施例中，本发明的化合物为 S。在某些实施例中，本发明的化合物为外消旋混合物。

应了解，为清楚起见在上下文的单独实施例中描述的本发明的某些特征，也可以在单一实施例中组合提供。相反，为简洁起见在上下文的单一实施例中描述的本发明的各种特征，也可以单独或以任何合适的分组合来提供。

本文所用的短语“医药上可接受的”意指在可靠的医药判断范围之内的那些适合与人类和动物的组织接触使用而无过多毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症并且与合理益处/危险比率相称的化合物、材料、组合物及/或剂型。

本发明也包括本文所述的化合物的医药上可接受的盐。如本文所用，“医药上可接受的盐”意指所公开化合物的衍生物，其中通过将存在的酸或碱分子团转化成其盐形式来改变母体化合物。医药上可接受的盐的实例包括（但不限于）诸如胺类的碱性基团的无机或有机酸盐；诸如羧酸的酸性基团的碱或无机盐；及类似物。本发明的医药上可接受的盐包括，例如，由无毒性无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒性盐或季铵盐。本发明的医药上可接受的盐可由含有碱性或酸性分子团的母体化合物通过常规化学方法合成。一般来说，所述盐可通过将游离酸或游离碱形式的这些化合物与化学计量的适合碱或酸于水中或于有机溶剂或于两者的混合物中反应来制备；一般来说，诸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈的非水介质是优选的。在 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第 1418 页及其最新版本；和 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66,2 (1977) 中发现适合盐的列表，各文献均以引用的方式全部并入本文中。

如本文所用，“经取代”表示化学基团的至少一个氢原子被非氢取代基或基团替代。当本文的化学基团“经取代”时，其可具有多达全化合价的取代基；例如，甲基可经 1、2 或 3 个取代基取代，亚甲基可经 1 或 2 个取代基取代，苯基可经 1、2、3、4 或 5 个取代基取代，萘基可经 1、2、3、4、5、6 或 7 个取代基取代，等等。

在某些实施例中，“经取代的芳基”表示经 1 到 5 个取代基取代的芳基，所述取代基选自由下列各基组成的群组：C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羧酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷脒基、C₁₋₆ 烷基氨基、氨基、羰基-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷

氨基、C₂₋₆二烷基羧酰胺、C₂₋₆二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷基硫基、羟基、硝基和硫醇基。

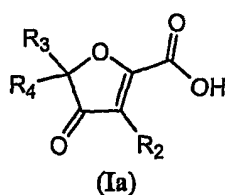
在某些实施例中，术语“经取代的苯基”表示经1到5个取代基取代的苯基，所述取代基选自由下列各基组成的群组：C₁₋₆酰氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羧酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷脲基、C₁₋₆烷氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₆二烷基氨基、C₂₋₆二烷基羧酰胺、C₂₋₆二烷基磺酰胺、F、Br、I、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷基硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基。

在某些实施例中，术语“经取代的杂芳基”表示经1到4个基团取代的杂芳基，所述基团选自由下列各基组成的群组：C₁₋₆酰氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羧酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷脲基、C₁₋₆烷氨基、氨基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₆二烷基氨基、C₂₋₆二烷基羧酰胺、C₂₋₆二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤代烷基磺酰基、C₁₋₆卤代烷基硫基、羟基、硝基和硫醇基。

在某些实施例中，R₁为C₁₋₆烷基。在某些实施例中，R₁为甲基或乙基。在某些实施例中，R₁为甲基。在某些实施例中，R₁为乙基。

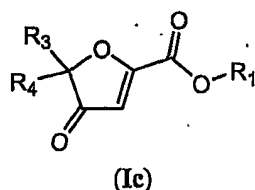
在某些实施例中，R₁为C₂₋₆烷基。

在某些实施例中，R₁为H且可由如下所示的式(Ia)表示：



其中式(Ia)中的各变量具有如本文的上文和下文中所述的相同含义。

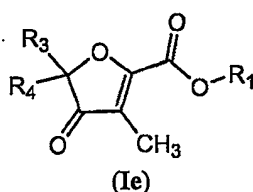
在某些实施例中，R₂为H且可由如下所示的式(Ic)表示：



其中式 (Ic) 中的各变量具有如本文的上文和下文中所述的相同含义。在某些实施例中，化合物为式 (Ic)，其中 R_1 为 H。

在某些实施例中， R_2 为卤素。在某些实施例中， R_2 为 F。在某些实施例中， R_2 为 Cl。在某些实施例中， R_2 为 Br。

在某些实施例中， R_2 为 C_{1-4} 烷基。在一实施例中， R_2 为甲基（即 $-CH_3$ ）且可由以下所示的式 (Ie) 表示：



其中式 (Ie) 中的各变量具有如本文的上文和下文中所述的相同含义。

在某些实施例中， R_2 为 C_{1-4} 卤代烷基。在某些实施例中， R_2 为三氟甲基（即 $-CF_3$ ）。

在某些实施例中， R_4 选自由下列各基组成的群组：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} -环烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷脲基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷硫基、羟基、硝基和硫醇基。

在某些实施例中， R_4 选自由下列各基组成的群组：H、乙基、正丙基、 C_{4-6} 烷基、 C_{3-6} -环烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷脲基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷

基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基硫基、羟基、硝基和硫醇基。

在某些实施例中，R₄ 为 C₁₋₆ 烷基。在某些实施例中，R₄ 为甲基。在某些实施例中，R₄ 为乙基。

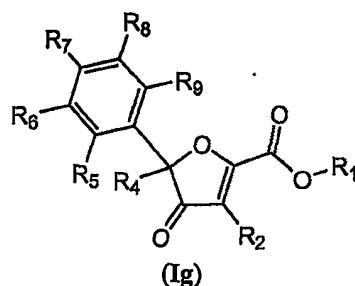
在某些实施例中，R₄ 为 C₁₋₆ 卤代烷基。在某些实施例中，R₄ 为三氟甲基（即-CF₃）、二氟甲基（即-CHF₂）或氟甲基（即-CH₂F）。在某些实施例中，R₄ 为三氟甲基。在某些实施例中，R₄ 为五氟甲基（即-CF₂CF₃）、2,2,2-三氟乙基（即-CH₂CF₃）或 1,1-二氟乙基（即-CF₂CH₃）。

在某些实施例中，R₃ 为芳基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烯基、杂芳基、C₃₋₇ 杂环烷基或 C₃₋₇ 杂环烯基，其中各基团视情况经 1 到 5 个选自下列各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羧酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基脲基、C₁₋₆ 烷基氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基。

在某些实施例中，R₃ 为经取代的苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、萘基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烯基、杂芳基、C₃₋₇ 杂环烷基或 C₃₋₇ 杂环烯基，其中所述 2-氯苯基、3-氯苯基、萘基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烯基、杂芳基、C₃₋₇ 杂环烷基和 C₃₋₇ 杂环烯基视情况经 1 到 5 个选自下列各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羧酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基脲基、C₁₋₆ 烷基氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰-C₁₋₆-烷氧基、羧酰胺、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₂₋₆ 二烷基羧酰胺、C₂₋₆ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基。

在某些实施例中，R₃ 为经取代的苯基、3-氯苯基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烯基或杂芳基，其中所述 3-氯苯基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烯基和杂芳基视情况经 1 到 5 个选自下列各基组成的群组的取代基取代：C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、芳基、氰基、卤素、C₁₋₆ 卤代烷基和杂芳基。

在某些实施例中，R₃ 为视情况经 1 到 5 个取代基取代的芳基。在某些实施例中，化合物可由如下所示的式（Ig）表示：



其中 R_1 、 R_2 和 R_4 如本文的上文和下文中所定义，且 R_5 到 R_9 各自独立地选自由下列各基组成的群组：H、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基。

在某些实施例中，本发明的化合物为式 (Ig)，其中 R_1 、 R_2 和 R_4 如本文的上文和下文中所定义， R_5 、 R_6 、 R_8 和 R_9 各自独立地选自由下列各基组成的群组：H、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基；且 R_7 选自由下列各基组成的群组：H、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、F、Br、I、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基。

在某些实施例中， R_3 选自由下列各基组成的群组：联苯-3-基、3-噻吩-2-基-苯基、3-溴-苯基、3-碘-苯基、3-氯-苯基、3-氟-苯基、3,5-二氟-苯基、间甲苯基、3-乙基-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-氟-苯基、2-氟-苯基、3,4-二氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、2,5-二氯-苯基、3-甲氧基-苯基、3,5-二氯-苯基、3-氰基-苯基、3-丙烯基-苯基、3-己-1-

烯基-苯基和 3-乙烯基-苯基。

在某些实施例中，当 R_5 、 R_6 、 R_8 和 R_9 均为 H 时，那么 R_7 不为 Cl。

在某些实施例中， R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 中的至少一者为非 H 基团。

在某些实施例中， R_3 为视情况经 C_{1-6} 烷基、芳基、经取代的芳基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、杂芳基或经取代的杂芳基取代的苯基。

在某些实施例中， R_3 为视情况经 C_{1-6} 烷基、芳基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基或杂芳基取代的苯基。在某些实施例中， R_3 为视情况经甲基、乙基、苯基、F、Cl、Br、I、三氟甲基或噻吩基取代的苯基。

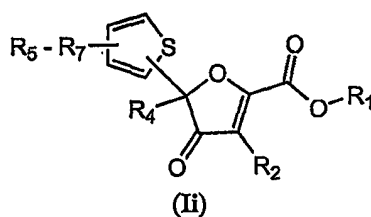
在某些实施例中， R_3 为经取代的苯基。在某些实施例中， R_3 为经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代的苯基： C_{1-6} 烷基、芳基、经取代的芳基、F、Br、I、 C_{1-6} 卤代烷基、杂芳基和经取代的杂芳基。在某些实施例中，所述苯基经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代：甲基、乙基、苯基、F、Br、I、三氟甲基和噻吩基。

在某些实施例中， R_3 为 2-氯苯基或 3-氯苯基，其中各基团视情况经 1 到 4 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 烷基、芳基、经取代的芳基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、杂芳基或经取代的杂芳基。在某些实施例中， R_3 为 2-氯苯基或 3-氯苯基，其中各基团视情况经 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基取代：甲基、乙基、苯基、F、Cl、Br、三氟甲基和噻吩基。

在某些实施例中， R_3 为视情况经 1 到 5 个取代基取代的 C_{3-7} 环烯基。在某些实施例中， R_3 为视情况经 1 到 5 个取代基取代的环戊烯基。在某些实施例中， R_3 为视情况经 1 到 5 个取代基取代的环己烯基。

在某些实施例中， R_3 为视情况经 1 到 4 个取代基取代的杂芳基。在某些实施例中， R_3 为视情况经 1 到 4 个取代基取代的杂芳基，其中所述取代基各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基、卤素和 C_{1-6} 卤代烷基组成的群组。在某些实施例中， R_3 为视情况经 1 到 4 个取代基取代的杂芳基，其中所述取代基各自独立地选自由甲基、乙基、F、Cl、Br、I 和三氟甲基组成的群组。

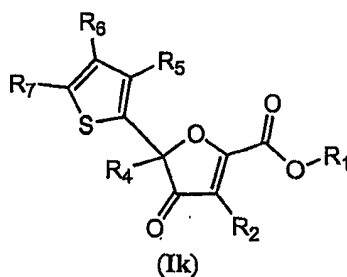
在某些实施例中， R_3 为视情况经 1 到 4 个取代基取代的 5 元杂芳基。在某些实施例中， R_3 为噻吩基且可由以下所示的式 (Ii) 表示：



其中式 (Ii) 中的 R_1 、 R_2 和 R_4 如本文的上文和下文中所定义，且 R_5 到 R_7 各自独立地选自由下列各基组成的群组：H、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷脲基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤代烷基硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基。在某些实施例中， R_3 为视情况经 C_{1-6} 烷基、卤素或 C_{1-6} 卤代烷基取代的噻吩基。在某些实施例中， R_3 为视情况经甲基、乙基、F、Cl、Br、I 或三氟甲基取代的噻吩基。

在某些实施例中， R_3 选自由下列各基组成的群组：噻吩-3-基、噻吩-2-基、4-溴-噻吩-2-基、5-甲基-噻吩-2-基、5-氯-噻吩-2-基、5-溴-噻吩-3-基、5-氯-噻吩-3-基、4-溴-5-甲基-噻吩-2-基、吡啶-3-基、呋喃-2-基、4-甲基-噻吩-2-基和 5-甲基-噻吩-3-基。

在某些实施例中， R_3 为视情况经 1 到 3 个取代基取代的噻吩-2-基且可由以下所示的式 (Ik) 表示：



其中式 (Ik) 中的 R_1 、 R_2 和 R_4 如本文的上文和下文中所定义，且 R_5 到 R_7 各自独立地选自由下列各基组成的群组：H、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羧酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷脲基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、芳基、经取代的芳基、羰- C_{1-6} -烷氧基、羧酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{2-6} 二烷基羧酰胺、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、

C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、羟基、硝基和硫醇基。在某些实施例中，R₅ 到 R₇ 各自独立地选自自由 H、C₁₋₆ 烷基、卤素和 C₁₋₆ 卤代烷基组成的群组。在某些实施例中，R₅ 到 R₇ 各自独立地选自自由 H、甲基、乙基、F、Cl、Br、I 或三氟甲基组成的群组。

在某些实施例中，R₃ 选自自由环己-1-烯基、环戊-1-烯基和环戊基组成的群组。

在某些实施例中，

R₁ 为 H；

R₂ 为 H；

R₄ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；及

R₃ 为经取代的苯基、3-氯苯基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烯基或杂芳基，其中所述 3-氯苯基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烯基和杂芳基视情况经 1 到 5 个选自自由下列各基组成的群组的取代基取代：C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、芳基、氰基、卤素、C₁₋₆ 卤代烷基和杂芳基。

在某些实施例中，

R₁ 为 H；

R₂ 为 H；

R₄ 为甲基、乙基或三氟甲基；及

R₃ 选自自由下列各基组成的群组：联苯-3-基、3-噻吩-2-基-苯基、3-溴-苯基、3-碘-苯基、3-氯-苯基、3-氟-苯基、3,5-二氟-苯基、间甲苯基、3-乙基-苯基、3-三氟甲基-苯基、3,4-二氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、2,5-二氯-苯基、3-甲氧基-苯基、3,5-二氯-苯基、3-氰基-苯基、3-丙烯基-苯基、3-己-1-烯基-苯基和 3-乙烯基-苯基。

在某些实施例中，

R₁ 为 H；

R₂ 为 H；

R₄ 为甲基、乙基或三氟甲基；及

R₃ 为视情况经 C₁₋₆ 烷基或卤素取代的噻吩基。

在某些实施例中，

R₁ 为 H；

R₂ 为 H；

R₄ 为甲基、乙基或三氟甲基；及

R₃ 选自自由下列各基组成的群组：噻吩-3-基、噻吩-2-基、4-溴-噻吩-2-基、5-甲基-

噻吩-2-基、5-氯-噻吩-2-基、5-溴-噻吩-3-基、5-氯-噻吩-3-基、4-溴-5-甲基-噻吩-2-基、吡啶-3-基、呋喃-2-基、4-甲基-噻吩-2-基和 5-甲基-噻吩-3-基。

在本发明的各实施例的某些方面中，化合物在 RUP25 受体处具有小于阿昔呋喃（acifran）在 RUP25 受体处的活体外 EC_{50} 值的 1/2、1/3、1/4 或 1/5 的活体外 EC_{50} 值。

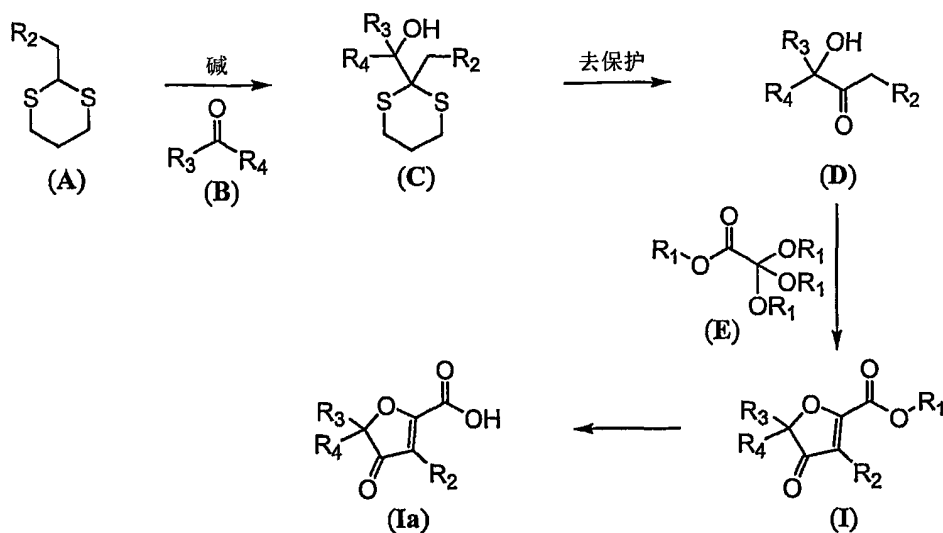
用于制备本发明化合物的方法

式 (I) 化合物的合成

本发明的化合物可使用常规有机合成和/或通过以下说明性方法来制备。

本发明的一个实施例是用于制备式 (I) 化合物的新颖合成过程。本发明的化合物可根据此新颖过程利用多种市售或易于通过所属领域技术人员熟知的合成方案制备的原材料来制备。在以下概述的说明合成中，经标记的取代基具有上文在式 (I) 化合物的定义和本说明书通篇中所提及的相同含义。

可用于制备本发明化合物（其中 R_2 为 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基）的一种方法按以下反应流程图 (1) 所说明利用由化合物 (B) 衍生的中间物：

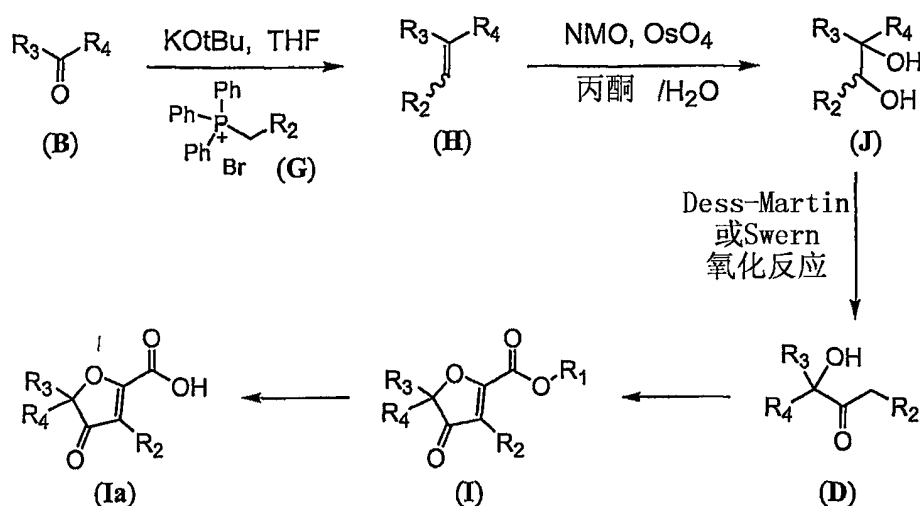


反应流程图 (1)

本发明的化合物可经由如上反应流程图中所示的中间物来制备。通过选择所要化合物 (B)，可将多种 R_3 和 R_4 基团引入本发明的化合物中。化合物 (B) 可经由商业来源获得或通过有机化学家已知的方法来制备。化合物 (B) 可与二噻烷 (A) 反应以提供羟基二噻烷 (C)。用来形成阴离子的适合强度的碱在此项技术中是已知的，例如（但不限于）：“ C_{1-10} 烷基锂碱”，诸如甲基锂、乙基锂、丙基锂、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基

锂及类似碱；“C₁₋₁₀ 烷基酰胺碱”，诸如二异丙基胺锂（即 LDA）及类似碱；“金属 C₁₋₁₀ 烷基二硅氮烷碱”，诸如六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钠、六甲基二硅氮烷钾及类似碱。去保护羟基二噻烷（C）以提供羟基酮（D）。适合的去保护试剂包括（但不限于）汞(II)无机盐，诸如 Hg(ClO₄)₂、HgO、HgCl₂ 及其类似物；去保护试剂可单独或与其他去保护试剂组合使用。羟基酮（D）在碱存在下与原酸酯（E）反应，可直接用酸处理获得式（I）化合物。适合的碱包括碱金属醇盐，例如，甲醇钠、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钾及类似碱；金属氢化物碱，例如 NaH、KH、LiH 及类似碱；及上述的碱。可经由此项技术中已知的方法将式（I）化合物（其中 R₁ 为 C₁₋₆ 烷基）转化为酸（Ia），所述方法例如（但不限于）在碱性条件下（诸如 KOH、NaOH、LiOH、K₂CO₃ 及其类似物）或在酸性条件下（诸如 HCl、HBr、HI、H₂SO₄、H₃PO₄ 及其类似物）的水解作用。

或者，本发明化合物可利用如下所说明的反应流程图（2）来制备：

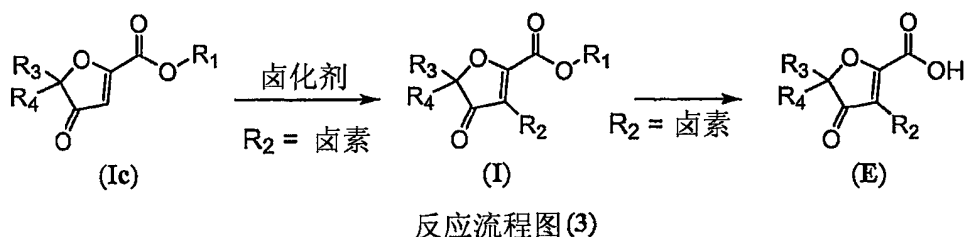


反应流程图 (2)

以本文上述类似方式，通过选择所要化合物（B），将多种 R₃ 和 R₄ 基团引入本发明的化合物中。经由此项技术中已知的烯化反应将化合物（B）转化为烯烃（H），所述烯化反应为例如反应流程图（2）中所示的 Wittig 反应、Peterson 烯化反应（一种经修改的 Horner-Wadsworth-Emmons 反应）及类似反应。适合的碱包括对特殊烯化反应而言此项技术中已知的用来形成阴离子的适当强度的碱，例如（但不限于）：“C₁₋₁₀ 烷基锂碱”，诸如甲基锂、乙基锂、丙基锂、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂及类似碱；“C₁₋₁₀ 烷基酰胺碱”，诸如二异丙基胺锂（即 LDA）及类似碱；“金属 C₁₋₁₀ 烷基二硅氮烷碱”，诸如六甲基二硅氮烷锂、六甲基二硅氮烷钠、六甲基二硅氮烷钾；金属 C₁₋₁₀ 醇盐，诸如叔丁

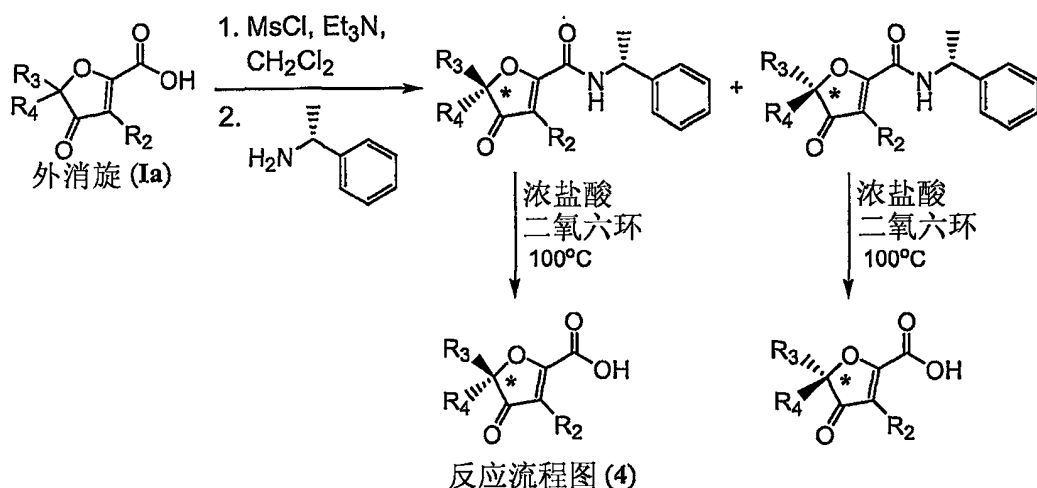
醇钾；及类似碱。可氧化烯烃（H）以提供二醇（J）。适合的氧化剂包括（但不限于） OsO_4 及类似物。随后氧化二醇（J）以得到酮（D）。适合的氧化剂/氧化反应包括 Dess-Martin、Swern 氧化反应、使用 DMS/NCS 的 Corey 氧化反应及在 Hudlicky, M., *Oxidation in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186 (1990)中描述的适合程序，所述文献以引用的方式全部并入本文中。以如反应流程图（1）中的上述类似方式将酮（D）转化为本发明化合物。

可用于制备本发明化合物（其中 R_2 为卤素）的一种方法利用式（Ic）的化合物（其中 R_1 为 C_{1-6} 烷基），如下反应流程图（3）中所说明：



可使用多种卤化剂将化合物（Ic）卤化以得到式（I）化合物，其中 R_2 为卤素。适合的卤化剂包括（但不限于） F_2 、 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 、各种已知氟化剂（诸如 Selectfluor™ 及类似物）、NCS、NBS、NIS、 I_2 及 Ag 盐（诸如 AgF ）及类似物。可用上述类似方式将式（I）化合物（其中 R_2 为卤素）转化为相应的羧酸（即，式（Ia）化合物，其中 R_2 为卤素）。

可使用此项技术中已知的方法将本发明化合物拆解为纯的或大体上纯的对映异构体。在如下所示的反应流程图（4）中说明一种特殊方法：



可将酸 (Ia) 偶合至手性胺, 以形成相应的非对映异构酰胺混合物。使用此项技术中已知的方法将此混合物分离, 所述方法诸如色谱法、重结晶法及类似方法。将每个非对映异构酸单独水解, 以提供单独的对映异构体。一种尤其适用的手性胺是如下实例 10 中所示的(+)- α -甲基苄胺。

本文所用的各种有机基团转换和保护基可通过许多不同于上述那些程序的程序来执行。可在 Smith, M. B.; and March, J., *Advanced Organic Chgemistry*, 第 5 版, Wiley-Interscience (2001); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations*, 第 2 版, VCH Publishers, Inc. (1999); 或 Wuts, P. G. M.; Greene, T. W.; *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley and Sons, (1999) 中发现对其他可用于制备本文所公开的中间物或化合物的合成程序的参考, 三篇引文均以引用的方式全部并入本文中。

本发明的化合物可具有一个或一个以上手性中心并因此作为对映异构体或非对映异构体存在。将本发明理解为引申至所有这些对映异构体、非对映异构体和其混合物, 包括外消旋体。除非另外指出或显示, 否则式 (I) 和文中上述的化学式欲表示所有个别异构体和其混合物。

可通过已知方法, 例如通过将其非对映异构盐用光学活性酸分离并通过用碱来处理将光学活性胺释放, 而将外消旋混合物拆解为光学纯对映异构体。类似地, 可通过将其非对映异构盐用光学活性碱分离并通过用酸来处理将光学活性酸化合物释放而将外消旋混合物拆解。用于将外消旋体拆解成光学纯对映异构体的另一种方法是基于在光学活性基质或手性载体上的色谱法。本发明的某些外消旋化合物可由此拆解成其光学对映物, 例如通过 d-或 l- (酒石酸盐、扁桃酸盐或樟脑磺酸盐) 盐的分步结晶法。本发明的化合物也可通过使本发明化合物与光学活性胺或醇 (诸如衍生自 (+) 或 (-) α -甲基苄胺的物质或其类似物) 反应以形成非对映异构酰胺或酯而拆解, 经由分步重结晶法、手性色谱法或类似方法分离且随后进行水解。

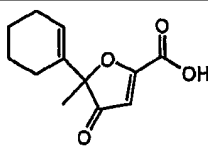
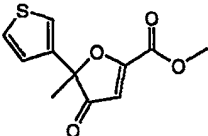
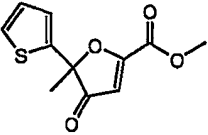
可使用所属领域技术人员已知的用于光学异构体拆解的其它方法, 而且这些方法对所属领域技术人员而言是显而易见的。所述方法包括那些在 J. Jaques, A. Collet and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981) 中所讨论的方法。

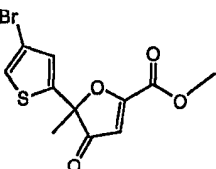
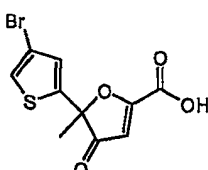
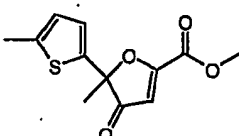
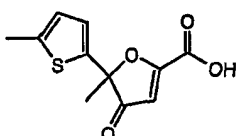
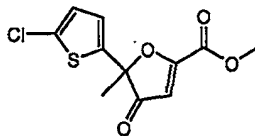
应了解本文所述的化学性质是代表性的而不想要以任何方式加以限制。

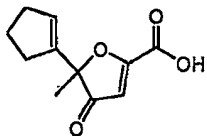
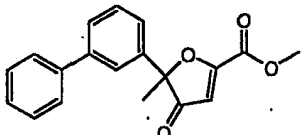
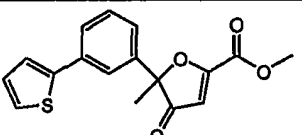
在下表 A 中显示本发明的代表性化合物。

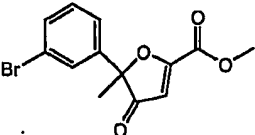
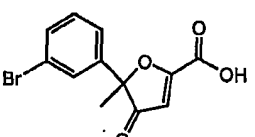
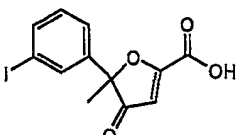
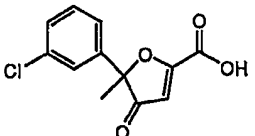
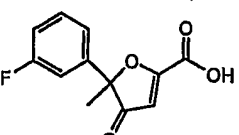
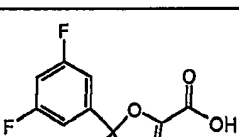
在表 A、表 B 中所公开的化合物和在下文实例中的某些中间物是根据 Chem Draw Ultra 7.0 版本中发现的 AutoNom 2.2 版本或 Isis Draw 中发现的 AutoNom 2000 来命名的。

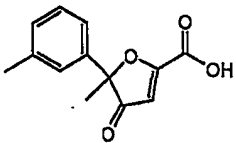
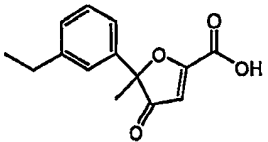
表 A

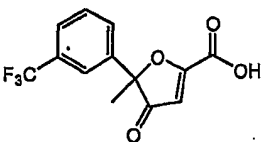
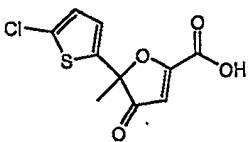
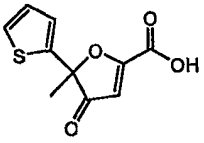
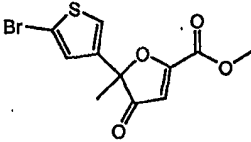
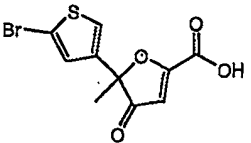
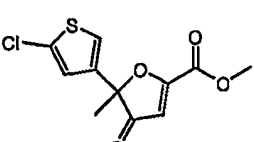
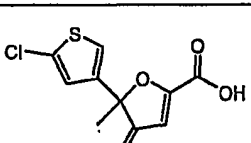
化合物编号	结构	化学名称
1		5-环己-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
2		5-甲基-4-氧代-5-噻吩-3-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
3		5-甲基-4-氧代-5-噻吩-2-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯

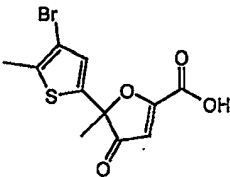
化合物编号	结构	化学名称
4		5-(4-溴-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
5		5-(4-溴-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
6		5-甲基-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
7		5-甲基-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
8		5-(5-氯-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯

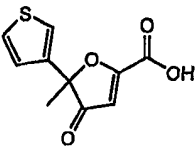
9		5-环戊-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
10		5-联苯-3-基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
11		5-甲基-4-氧代-5-(3-噻吩-2-基-苯基)-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯

化合物编号	结构	化学名称
12		5-(3-溴-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
13		5-(3-溴-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
14		5-(3-碘-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
15		5-(3-氯-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
16		5-(3-氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
17		5-(3,5-二氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸

18		5-甲基-4-氧代-5-间甲苯基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
19		5-(3-乙基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸

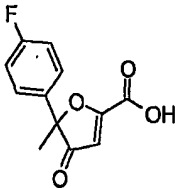
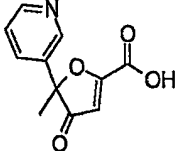
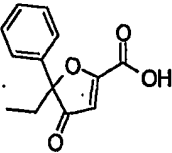
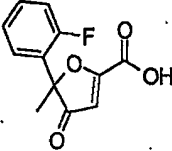
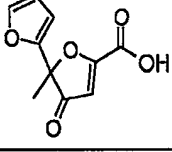
化合物编号	结构	化学名称
20		5-甲基-4-氧代-5-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
21		5-(5-氯-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
22		5-甲基-4-氧代-5-噻吩-2-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
23		5-(5-溴-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
24		5-(5-溴-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
25		5-(5-氯-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
26		5-(5-氯-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸

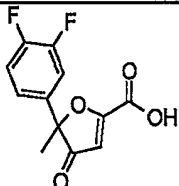
27		5-(4-溴-5-甲基-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
----	---	--

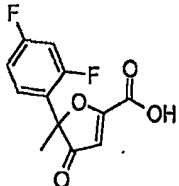
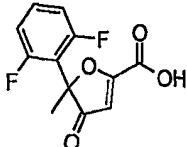
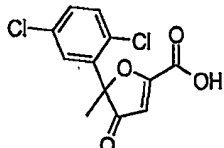
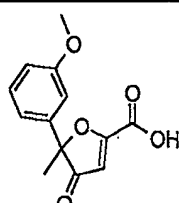
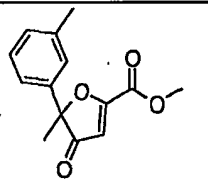
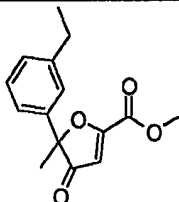
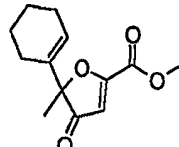
化合物编号	结构	化学名称
28		5-甲基-4-氧代-5-噻吩-3-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸

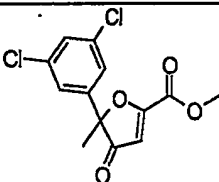
在以下表 B 中显示本发明的代表性化合物。

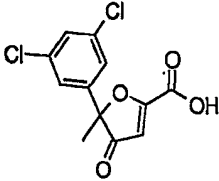
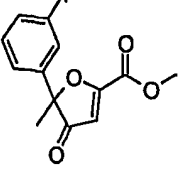
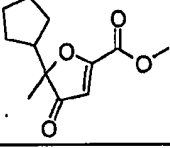
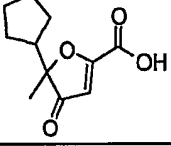
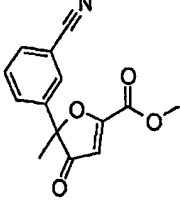
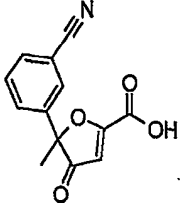
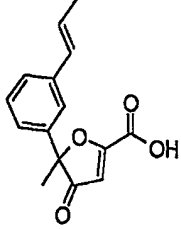
表 B

化合物编号	化学结构	化学名称
29		5-(4-氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
30		5-甲基-4-氧代-5-吡啶-3-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
31		5-乙基-4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
32		5-(2-氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
33		2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[2,2']二呋喃基-5-羧酸

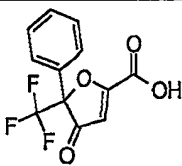
34		5-(3,4-二氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
----	---	--

化合物编号	化学结构	化学名称
35		5-(2,4-二氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
36		5-(2,6-二氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
37		5-(2,5-二氯-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
38		5-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
39		5-甲基-4-氧代-5-间甲苯基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
40		5-(3-乙基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
41		5-环己-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯

42		5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
----	---	--

化合物编号	化学结构	化学名称
43		5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
44		5-(3-碘-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
45		5-环戊基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
46		5-环戊基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
47		5-(3-氰基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
48		5-(3-氰基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
49		5-甲基-4-氧代-5-[(E)-3-丙烯基]-苯基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸

化合物编号	化学结构	化学名称
50		5-(4-溴-5-甲基-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
51		5-联苯-3-基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
52		5-[(E)-3-己-1-烯基]-苯基]-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
53		5-甲基-5-(4-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯
54		5-甲基-4-氧代-5-(3-乙烯基-苯基)-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
55		5-甲基-5-(4-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸
56		5-甲基-5-(5-甲基-噻吩-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸

化合物编号	化学结构	化学名称
57		4-氧代-5-苯基-5-三氟甲基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸

方法和用途

本发明化合物可调节 RUP25 受体的活性。术语“调节”意指增加或减少受体活性的能力。在某些实施例中，本发明化合物可用于通过将所述受体与任何一种或一种以上本文所述的化合物接触来调节 RUP25 受体的方法中。在另一些实施例中，本发明化合物可用于通过调节 RUP25 受体来治疗需要所述调节的个体中代谢相关病症的方法中，所述方法包含将所述受体与治疗有效量的式 (I) 化合物接触。在某些实施例中，本发明化合物增加 RUP25 受体的活性。在另外实施例中，本发明化合物是 RUP25 受体的激动剂。如本文所用的术语“激动剂”是指可刺激如 RUP25 受体的受体的活性（即活化）的试剂。在某些实施例中，本发明化合物是 RUP25 受体的部分激动剂。

本发明的另一方面涉及治疗代谢相关病症的方法，其包含向需要所述治疗的个体投以治疗有效量的式 (I) 化合物。

本发明的另一方面涉及升高个体中 HDL 的方法，其包含向所述个体投以治疗有效量的式 (I) 化合物。

本发明的另一方面涉及用于通过疗法来治疗人类或动物体的方法中的如本文所述的式 (I) 化合物。

本发明的另一方面涉及用于通过疗法来治疗人类或动物体代谢相关病症的方法中的如本文所述的式 (I) 化合物。

本发明的另一方面涉及用于通过疗法来治疗人类或动物体代谢相关病症的方法中的如本文所述的式 (I) 化合物，其中所述代谢相关病症选自下列各病症组成的群组：血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗、肥胖、葡萄糖耐受性异常、动脉粥样硬化病、高血压、中风、X 综合症、心脏病和 2 型糖尿病。

本发明的另一方面涉及用于通过疗法来治疗人类或动物体代谢相关病症的方法中的如本文所述的式 (I) 化合物，其中所述代谢相关病症选自下列各病症组成的群组：血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病。

本发明的另一方面涉及用于通过疗法来治疗人类或动物体动脉粥样硬化的方法中的如本文所述的式 (I) 化合物。

本发明的另一方面涉及用于通过疗法升高人类或动物体 HDL 的方法中的如本文所述的式 (I) 化合物。

本发明的另一方面涉及如本文所述的式 (I) 化合物用于制造治疗代谢相关病症用的药剂的用途。

本发明的另一方面涉及如本文所述的式 (I) 化合物用于制造治疗代谢相关病症用的药剂的用途，所述病症选自由下列各病症组成的群组：血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗、肥胖、葡萄糖耐受性异常、动脉粥样化病、高血压、中风、X 综合症、心脏病和 2 型糖尿病。

本发明的另一方面涉及如本文所述的式 (I) 化合物用于制造治疗动脉粥样硬化用的药剂的用途。

本发明的另一方面涉及如本文所述的式 (I) 化合物用于制造升高个体中 HDL 用的药剂的用途。

本发明的某些实施例是关于治疗代谢相关病症的方法。在某些实施例中，所述代谢相关病症选自由下列各病症组成的群组：血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗、肥胖、葡萄糖耐受性异常、动脉粥样化病、高血压、中风、X 综合症、心脏病和 2 型糖尿病。在某些实施例中，所述代谢相关病症为血脂异常、动脉粥样硬化、冠心病、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病。在某些实施例中，所述代谢相关病症为血脂异常。在某些实施例中，所述代谢相关病症为动脉粥样硬化。在某些实施例中，所述代谢相关病症为冠心病。在某些实施例中，所述代谢相关病症为胰岛素抵抗。在某些实施例中，所述代谢相关病症为 2 型糖尿病。

在某些关于本发明方法的实施例中，所述个体为哺乳动物。在另外实施例中，所述哺乳动物是人。

本发明的另一方面涉及制造医药组合物的方法，其包含将如本文所述的式 (I) 化合物与医药上可接受的载剂混合或组合。

本发明的组合物

本发明的某些实施例包括医药组合物，其包含根据式 (I) 的化合物和医药上可接受的载剂。

本发明的某些实施例包括制造医药组合物的方法，其包含将至少一种根据本文所公开的任何化合物实施例的化合物与医药上可接受的载剂混合。

可通过任何合适的方法来制备调配物：通常通过将活性化合物与液体或经精细分开的固体载剂或两者以所要比例均匀混合，并随后在需要时将所得混合物形成所要的形

状。

诸如粘合剂、填充剂、可接受的润湿剂、压片润滑剂和崩解剂的常规赋形剂可用在片剂或胶囊中以便经口投药。用于经口投药的液体制剂可以采用溶液、乳液、含水悬浮液或含油悬浮液和糖浆的形式。或者，口服制剂可以采用干燥粉末的形式，所述干燥粉末可在使用前与水或另一适合的液体媒剂再构成。可将诸如悬浮剂或乳化剂、非水媒剂（包括食用油）、防腐剂和调味剂和着色剂等其它添加剂添加到液体制剂中。可在填充和密封合适小瓶或安瓿之前通过将本发明化合物溶解在适合的液体媒剂中并过滤杀菌所述溶液来制备非经肠剂型。这些仅仅是此项技术中熟知的用于制备剂型的许多合适方法中的一些实例。

可使用所属领域技术人员熟知的技术将本发明的化合物调配成医药组合物。除本文所提及载剂之外的适合的医药上可接受的载剂在此项技术中是已知的；例如，参阅 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (编者: Gennaro, A. R, 等人)。

虽然用于本发明治疗中的化合物可采用替代使用方法作为未加工的或纯的化学品来投药，但是最好作为进一步包含医药上可接受载剂的医药调配物或组合物来提供所述化合物或“活性成份”。因此，本发明的一方面涵盖包含医药上可接受的载剂和至少一种根据式 (I) 的化合物的医药组合物。

本发明提供包含本发明的一化合物或其医药上可接受的盐、水合物或溶剂合物连同一种或一种以上医药上可接受的载剂的医药调配物。就与调配物中其他成份的相容性和对其接受者无过分毒性而言，所述载剂必须是“可接受的”。

医药调配物包括那些适于经口、直肠、鼻、局部（包括颊内和舌下）、阴道或非经肠（包括肌肉内、皮下和静脉内）投药或为适于通过吸入、吹入或通过经皮贴片来投药的形式的调配物。经皮贴片通过提供以一最小药物降解的有效方式吸收的药物以受控速率来施与药物。一般来说，经皮贴片包含一个不可渗透的背衬层、一个单一压敏胶粘层和一个具有释放衬层的可移除保护层。所属领域的普通技术人员将理解并了解适合于根据技术人员的需要制造所要求有效经皮贴片的技术。

可因此将本发明化合物连同常规佐剂、载剂或稀释剂制成医药调配物及其单位剂量的形式，并且所述形式可以是诸如片剂或填充胶囊的固体或诸如溶液、悬浮液、乳液、酏剂、凝胶或填充凝胶的胶囊，全部是口服使用；以用于直肠投药的栓剂形式；或以用于非经肠（包括经皮）使用的无菌可注射溶液的形式。所述医药组合物和其单位剂型可包含以常规比例的常规成份，可含有或不含有另外的活性化合物或成份，并且所述单位

剂型可含有与待用的预期日剂量范围相称的任何适合量的活性成份。

对于经口投药而言，医药组合物可为例如片剂、胶囊、悬浮液或液体等形式。优选地将医药组合物制成含有特定量活性成分的剂量单位的形式。所述剂量单位的实例为胶囊、片剂、粉剂、颗粒剂或悬浮液，其含有常规添加剂，诸如乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉；含有粘合剂，诸如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；含有崩解剂，诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠；及含有润滑剂，诸如滑石或硬脂酸镁。活性成分也可通过作为组合物注射来投药，其中例如盐水、葡萄糖或水可用作适合的医药上可接受的载剂。

本发明化合物或其溶剂合物或生理功能衍生物可用作医药组合物中的活性成分，尤其作为 RUP25 受体激动剂。术语“活性成分”在“医药组合物”的内容中有所定义并且是指提供主要药理作用的医药组合物的组份，其与一般认为不提供药理益处的“非活性成分”相反。

当使用本发明化合物时的剂量可在宽界限内变化且为惯例的并为内科医生所了解，将在各个体病例中根据个体状况来调整。其取决于（例如）待治疗疾病的性质和严重度、患者的状况、所用化合物或是否进行急性或慢性病况的治疗或是否投用除本发明化合物之外的其他活性化合物。本发明的代表性剂量包括（但不限于）约 0.001 mg 到约 5000 mg、约 0.001 到约 2500 mg、约 0.001 到约 1000 mg、0.001 到约 500 mg、0.001 mg 到约 250 mg、约 0.001 mg 到 100 mg、约 0.001 mg 到约 50 mg 和约 0.001 mg 到约 25 mg。在一天中可投用多剂量，尤其是当认为需要相对大量时，例如可投用 2、3 或 4 剂量。依据个体和由患者的内科医生或护理者所认为的适合的，可能有必要由本文所述剂量向上或向下偏离。

治疗所需的活性成分或其活性盐或衍生物的量不仅将随着所选择的特定盐变化而且也随着投药途径、所治疗病况的性质和患者的年龄与状况而变化，并且最终由内科医生或临床医师来判断。一般来说，所属领域技术人员知道如何将一个模型系统中获得的活体内数据外推至另一个系统，例如从动物模型外推至人。通常，动物模型包括（但不限于）如下实例 1 中所述的啮齿动物糖尿病模型；如下实例 2 中所述的小鼠动脉粥样硬化模型；或如下实例 5 中所述的活体内动物动脉粥样硬化模型。在某些情况下，这些推断可能仅基于与另一动物（诸如哺乳动物，优选为人类）相比的动物模型的重量，然而，更通常地，这些推断不仅基于重量差异，而且也并入多种因素。典型因素包括患者的类型、年龄、重量、性别、饮食和医疗状况；疾病的严重度；投药途径；诸如所用特定化合物的活性、功效、药物动力学和毒理学曲线等药理学考虑；是否利用药物传送系

统；是否进行急性或慢性病况的治疗；或是否投用除式(I)化合物之外的其他活性化合物并作为药物组合的一部分。根据诸如以上提到的多种因素来选择用本发明化合物及/或组合物来治疗病况的给药方案。因此，所采用的实际给药方案可广泛变化并因此可自优选给药方案偏离，而且所属领域技术人员将了解，在这些通常范围之外的剂量和给药方案可被测试并且在适当时可用在本发明方法中。

所要剂量可便利地以单一剂量或以适当间隔的分次投药剂量（例如每日 2、3、4 或更多分剂量）来提供。分剂量自身可进一步分成多个分散隔开的剂量来投药。日剂量可分成若干份（例如 2、3 或 4）来投药，尤其是当认为适当投用相对大量时。适当时，根据个体状态，可能有必要由所示日剂量向上或向下偏离。

本发明化合物可以广泛多种口服和非经肠剂型来投药。所属领域技术人员将明白以下剂型可包含作为活性组份的本发明化合物或本发明化合物的医药上可接受的盐。

为了由本发明化合物来制备医药组合物，医药上可接受的载剂可为固体或液体。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散的颗粒剂。固体载剂可为一种或一种以上物质，它也可充当稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或胶囊材料。

在粉剂中，所述载剂为经精细分开的固体，其与经精细分开的活性组份混合。

在片剂中，活性组份以适当比例与具有必需粘合能力的载剂混合并压缩成所要形状和大小。

粉剂和片剂可含有不同百分比含量的活性化合物。粉剂或片剂中的代表性量可含有 0.5% 到约 90% 的活性化合物；然而，技术人员应知道在何时超出此范围的量是必需的。用于粉剂和片剂的适合载剂为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂及类似物。术语“制剂”欲包括含有胶囊材料作为提供胶囊的载体的活性化合物的调配物，其中含有或不含载剂的活性组份被载体包围，并由此与其联合。类似地，包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适用于经口投药的固体形式。

为了制备栓剂，首先将低熔点蜡（诸如脂肪酸甘油酯或可可脂的掺合物）熔融并通过搅拌将活性组份均匀地分散于其中。接着将经熔融的均匀混合物倾入常规大小的模具中，冷却且由此固化。

可将适于经阴道投药的调配物作为除活性成分外还含有诸如此项技术中已知适当的载剂的阴道栓剂、棉塞、乳剂、凝胶、膏剂、泡沫或喷雾来提供。

液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液，例如水或水-丙二醇溶液。例如，非经肠注

射液体制剂可作为在聚乙二醇水溶液中的溶液来调配。可注射制剂，例如无菌可注射含水或含油悬浮液，可根据已知技术使用适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂也可以是在无毒非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如作为 1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒剂和溶剂包括水、林格氏 (Ringer's) 溶液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。出于此目的，可采用包括合成甘油一酸酯或甘油二酸酯的任何温和的不挥发性油。此外，在注射剂的制备中发现诸如油酸等脂肪酸的用途。

根据本发明的化合物可因此调配成非经肠投药形式（例如，通过注射，例如团注式 (bolus) 或连续输注式），并且可以在安瓿、预填充的注射器、小容量输液管中或在含有经添加的防腐剂的多剂量容器中以单位剂量形式提供。所述组合物可采取诸如于含油或含水媒剂中的悬浮液、溶液或乳液的形式且可含有诸如悬浮剂、稳定剂及/或分散剂等调配剂。或者，活性成分可以为粉剂形式，通过无菌固体的灭菌分离或通过将溶液冻干获得，并在使用前用适合的媒剂（例如无菌的不含热原质的水）复水。

适合口服使用的含水溶液可通过将活性组份溶解于水中并且在需要时添加适合的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

适合口服使用的含水悬浮液可通过将经精细分开的活性组份溶解于含有诸如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其他熟知悬浮剂的粘性材料的水中来制得。

也包括固体形式的制剂，欲在使用前不久将其转化为用于经口投药的液体形式的制剂。所述液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。除活性组份之外，这些制剂还可还含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂及类似物。

为了向表皮局部投药，可根据本发明的化合物调配成软膏、乳剂或洗剂或经皮贴片。

例如，软膏和乳剂可与添加了适合的增稠剂及/或胶凝剂的含水或含油基质一起调配。洗剂可与含水或含油基质一起调配并且一般还将含有一种或一种以上乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

适合在口中局部投药的调配物包括：包含在调味基质（一般为蔗糖和阿拉伯胶或黄芩胶）中的活性剂的锭剂；包含在诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶的惰性基质中的活性成份的软锭剂；及包含在适合的液体载剂中的活性成份的漱口剂。

溶液或悬浮液可通过常规装置（例如通过滴管、移液管或喷雾器）直接应用于鼻腔。

所述调配物可以单剂量形式或多剂量形式来提供。在滴管或移液管的后者情况下，可通过向患者投以适当预定体积的溶液或悬浮液来实现。在喷雾器的情况下，可例如借助计量雾化喷雾泵来实现。

向呼吸道投药也可借助于气溶胶调配物来实现，其中活性成份是以含有适合推进剂的加压包来提供。若式(I)化合物或含有其的医药组合物作为气溶胶(例如作为鼻气溶胶)通过吸入来投药，则此举可使用喷雾器、雾化器、泵雾化器、吸入装置、计量吸入器或干粉吸入器来进行。用于作为气溶胶投药的式(I)化合物的医药形式可通过所属领域技术人员熟知的方法来制备。为其制备，例如，可采用式(I)化合物在水、水/醇混合物或适合的盐水溶液中的溶液或分散液，并使用常规添加剂，例如苣醇或其他适合的防腐剂、用于增加生物利用率的吸收增强剂、增溶剂、分散剂和其他试剂，且适当时使用常规推进剂，例如包括二氧化碳、诸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷的CFC试剂，及类似物。气溶胶也可常规地含有诸如卵磷脂的表面活性剂。药物的剂量可通过提供计量阀来控制。

在欲向呼吸道投药的调配物(包括鼻内调配物)中，所述化合物一般将具有小粒度，例如约10微米或更小。所述粒度可通过此项技术中已知的手段(例如通过微粉化作用)获得。当需要时，可采用适于产生活性成份持续释放的调配物。

或者，活性成份可以例如以下的干粉形式来提供：于诸如乳糖、淀粉、淀粉衍生物(诸如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP))的适合粉剂基质中的化合物的粉剂混合物。便利地，粉剂载剂将于鼻腔中形成凝胶。粉剂组合物可以如下单位剂型来提供：例如，以(例如)明胶或发泡包装的胶囊或滤筒，由此粉剂可通过吸入器来投药。

医药制剂优选为单位剂型。在所述形式中，将制剂细分成含有适当量活性组份的单位剂量。单位剂型可以是封装制剂，所述包装含有分散量的制剂，诸如在小瓶或安瓿中的经包裹的片剂、胶囊和粉剂。而且，单位剂型自身可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂，或者可为适当数目的这些以封装形式的制剂的任一者。

用于经口投药的片剂或胶囊和用于静脉投药的液体为优选组合物。

本发明化合物可转化成“前药”。术语“前药”是指已经用此项技术中已知的特定化学基团来改质并且在投药给个体时这些基团经历生物转化以得到母体化合物的化合物。因此前药可被视为含有一种或一种以上特定的无毒性保护基的本发明化合物，所述保护基以瞬时方式使用以改变或消除所述化合物的特性。一般来说，利用“前药”方法促进口服吸收。在 T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series and in Bioreversible Carriers in Drug Design, 第14卷, 编者 Edward B.

Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中提供有详细的讨论, 所述文献以引用的方式全部并入本文中。

联合疗法:

虽然本发明化合物可作为单一活性医药试剂(即单疗法)来投药, 但也可以与其他医药试剂联合(即联合疗法)用于治疗本文所述的疾病/病况/病症。因此, 本发明的另一方面包括治疗代谢相关疾病的方法, 其包含向需要所述治疗的个体投以治疗有效量的本发明化合物和一种或一种以上本文所述的另外的医药试剂。

可与本发明化合物联合的适合的医药试剂包括抗肥胖剂, 诸如脱脂蛋白-B 分泌/微粒体甘油三酯转移蛋白(apo-B/MTP)抑制剂、MCR-4 激动剂、胆囊收缩素 A (cholecystokinin-A)(CCK-A)激动剂、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如, 西布曲明(sibutramine))、拟交感剂、 β_3 肾上腺素受体激动剂、多巴胺激动剂(例如, 溴隐亭(bromocriptine))、促黑素细胞激素受体类似物、大麻素(cannabinoid 1)受体拮抗剂[例如, SR141716: N-(哌啶-1-基)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羧酰胺]、黑素浓集激素拮抗剂、瘦素(leptin)(OB 蛋白)、瘦素类似物、瘦素受体激动剂、甘丙肽(galanin)拮抗剂、脂肪酶抑制剂(诸如赛尼可(tetrahydrolipstatin), 即奥利司他(orlistat))、食欲抑制剂(诸如蛙皮素(bombesin)拮抗剂)、神经肽-Y 拮抗剂、拟甲状腺素剂、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体激动剂或拮抗剂、增食因子(orexin)受体拮抗剂、尿皮质激素(urocortin)结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、睫状神经营养因子(诸如由 Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY 和 Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH 购得的 Axokine™)、人类豚鼠相关蛋白(AGRP)、生长激素释放肽(ghrelin)受体拮抗剂、组胺 3 受体拮抗剂或反向激动剂、神经调节肽 U 受体激动剂、产生去甲肾上腺素的减食欲剂(例如, 苯丁胺(phentermine)、氯苯咪唑(mazindol)及类似物), 及食欲抑制剂(例如丁氨苯丙酮(bupropion))。

包括下文所列试剂的其他抗肥胖剂是众所熟知的并且根据本说明书所属领域技术人员将十分明白。

在某些实施例中, 抗肥胖剂选自由下列各试剂组成的群组: 奥利司他、西布曲明、溴隐亭、麻黄碱、瘦素和伪麻黄碱。在另外的实施例中, 本发明化合物和联合疗法与锻炼和/或合理饮食相结合。

应了解, 本发明化合物与其他抗肥胖剂、减食欲剂、食欲抑制剂和相关试剂的联合疗法的范围不限于上文列出的那些, 而是原则上包括与适用于治疗超重和肥胖个体的任何医药试剂或医药组合物的任何组合。

除抗肥胖剂之外，其他可用于与本发明化合物联合的适合医药试剂包括适用于治疗伴随病症的试剂。所述病症的治疗包括使用一种或一种以上此项技术中已知的医药试剂，其属于（但不限于）以下所指类型的药物：磺酰脲类、格列奈类（meglitinide）、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、过氧化物酶体增长因子-活化受体- γ （即 PPAR- γ ）激动剂、胰岛素、胰岛素类似物、HMG-CoA 还原酶抑制剂、降胆固醇药物（例如，贝特类，其包括非诺贝特（fenofibrate）、苯扎贝特（bezafibrate）、吉非罗齐（gemfibrozil）、安妥明（clofibrate）及类似物；胆汁酸多价螯合剂，其包括降胆敏（cholestyramine）、考来替泼（colestipol）及类似物；和烟酸）、抗血小板剂（例如，阿司匹林和腺苷二磷酸受体拮抗剂，包括：氯吡格雷（clopidogrel）、噻氯匹定（ticlopidine）及类似物）、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和脂联素。根据本发明的一方面，本发明化合物可用于与属于一种或一种以上本文所述类型药物的医药试剂组合。

应了解，本发明化合物与其他医药试剂的联合疗法的范围不限于本文的上文或下文中列出的那些，而是原则上包括与适用于治疗与代谢相关病症有联系的疾病、病况或病症的任何医药试剂或医药组合物的任何组合。

本发明的某些实施例包括治疗如本文所述的疾病、病症或病况的方法，其包含向需要所述治疗的个体投以治疗有效量或剂量的本发明化合物和至少一种选自由下列各试剂组成的群组的医药试剂：磺酰脲类、格列奈类、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、过氧化物酶体增长因子-活化受体- γ （即 PPAR- γ ）激动剂、胰岛素、胰岛素类似物、HMG-CoA 还原酶抑制剂、降胆固醇药物（例如，贝特类，包括非诺贝特（fenofibrate）、苯扎贝特（bezafibrate）、吉非罗齐（gemfibrozil）、安妥明（clofibrate）及类似物；胆汁酸多价螯合剂，包括降胆敏（cholestyramine）、考来替泼（colestipol）及类似物；和烟酸）、抗血小板剂（例如，阿司匹林和腺苷二磷酸受体拮抗剂，包括：氯吡格雷（clopidogrel）、噻氯匹定（ticlopidine）及类似物）、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和脂联素。在某些实施例中，所述医药组合物进一步包含一种或一种以上选自由下列各试剂组成的群组的医药试剂： α -葡萄糖苷酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、双胍、HMG-CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成抑制剂、贝特、LDL 分解代谢增强剂、血管紧张素转化酶抑制剂、胰岛素分泌增强剂和噻唑烷二酮。

本发明的一方面涵盖包含至少一种如本文所述的根据式（I）化合物的医药组合物。在某些实施例中，医药组合物进一步包含一种或一种以上选自由下列各试剂组成的群组的试剂：例如， α -葡萄糖苷酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、双胍、HMG-CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成抑制剂、贝特、LDL 分解代谢增强剂、血管紧张素转化酶抑制剂、胰岛

素分泌增强剂和噻唑烷二酮。

可与本发明化合物联合使用的适合的医药试剂包括 α -葡萄糖苷酶抑制剂。 α -葡萄糖苷酶抑制剂属于竞争性抑制在胰腺及/或小肠中的诸如 α -淀粉酶、麦芽糖酶、 α -糊精酶、蔗糖酶等消化酶的药物类型。由 α -葡萄糖苷酶抑制剂产生的可逆性抑制通过延缓淀粉和糖的消化而减低、减少或另外降低血糖含量。 α -葡萄糖苷酶抑制剂的某些代表性实例包括此项技术中已知的阿卡波糖、N-(1,3-二羟基-2-丙基)井冈霉醇胺 (valiolamine) (一般名称: 伏格列波糖 (voglibose))、米格列醇 (miglitol) 和 α -葡萄糖苷酶抑制剂。

可与本发明化合物联合使用的适合的医药试剂包括磺酰脲类。磺酰脲类 (SU) 是通过经细胞膜中的 SU 受体传递胰岛素分泌的信号而促进胰岛素自胰腺 β 细胞分泌的药物。磺酰脲类的实例包括优降糖 (glyburide)、格列吡嗪 (glipizide)、格列美脲 (glimepiride) 和此项技术中已知的其他磺酰脲。

可与本发明化合物联合使用的适合的医药试剂包括格列奈类。格列奈类是一类新颖胰岛素促分泌素的苯甲酸衍生物。这些试剂将餐后高血糖作为目标并显示出与磺酰脲类在降低 HbA_{1c} 上的相当的功效。格列奈类的实例包括瑞格列奈 (repaglinide)、那格列奈 (nateglinide) 和此项技术中已知的其他格列奈。

可与本发明化合物联合使用的适合的医药试剂包括双胍类。双胍类是一类刺激无氧酵解、增加周围组织中对胰岛素的敏感性、抑制肠中葡萄糖吸收、抑制肝糖原异生和抑制脂肪酸氧化的药物。双胍类的实例包括苯乙双胍 (phenformin)、二甲双胍 (metformin)、丁双胍 (buformin) 和此项技术中已知的双胍。

可与本发明化合物联合使用的适合的医药试剂包括 α -葡萄糖苷酶抑制剂。 α -葡萄糖苷酶抑制剂竞争性抑制胰腺及/或小肠中的消化酶, 诸如 α -淀粉酶、麦芽糖酶、 α -糊精酶、蔗糖酶等。由 α -葡萄糖苷酶抑制剂产生的可逆性抑制通过延缓淀粉和糖的消化而减低、减少或另外降低血糖含量。 α -葡萄糖苷酶抑制剂的实例包括阿卡波糖、N-(1,3-二羟基-2-丙基) 井冈霉醇胺 (一般名称: 伏格列波糖)、米格列醇和此项技术中已知的 α -葡萄糖苷酶抑制剂。

可与本发明化合物联合使用的适合的医药试剂包括过氧化物酶体增长因子-活化受体- γ (即 PPAR- γ) 激动剂。过氧化物酶体增长因子-活化受体- γ 激动剂是一类活化核受体 PPAR- γ 并因此调节在控制葡萄糖的产生、运输和利用中涉及到的胰岛素反应基因的转录的化合物。在所述类型中的试剂也促进脂肪酸代谢的调节。PPAR- γ 激动剂的实例包括罗格列酮 (rosiglitazone)、吡格列酮 (pioglitazone)、特沙利它 (tesaglitazar)、纳格列酮 (netoglitazone)、GW-409544、GW-501516 和此项技术中已知的 PPAR- γ 激动剂。

可与本发明化合物联合使用的适合的医药试剂包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂。HMG-CoA 还原酶抑制剂也称作他汀 (Statin) 类化合物, 是一类通过抑制羟甲基谷氨酰基 CoA (HMG-CoA) 还原酶来降低血胆固醇含量的药物。HMG-CoA 还原酶是胆固醇生物合成中的限速酶。他汀类通过上调 LDL 受体活性来降低血清 LDL 浓度并且负责清除来自血液的 LDL。他汀类化合物的一些代表性实例包括罗素他汀 (rosuvastatin)、普伐他汀 (pravastatin) 及其钠盐、斯伐他汀 (simvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、西立伐他汀 (cerivastatin)、罗素他汀 (rosuvastatin)、匹伐他汀 (pitavastatin)、BMS 的“超级他汀 (superstatin)”和此项技术中已知的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。

可与本发明化合物联合使用的适合的医药试剂包括血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂。血管紧张素转化酶抑制剂是一类通过抑制血管紧张素转化酶而部分降低血糖含量及降低血压的药物。血管紧张素转化酶抑制剂的实例包括卡托普利 (captopril)、依那普利 (enalapril)、阿拉普利 (alacepril)、地拉普利 (delapril)、雷米普利 (ramipril)、赖诺普利 (lisinopril)、咪达普利 (imidapril)、贝那普利 (benazepril)、西罗普利 (ceronapril)、西拉普利 (cilazapril)、依那普利拉 (enalaprilat)、福辛普利 (fosinopril)、莫福普利 (mofveltopril)、培哚普利 (perindopril)、喹那普利 (quinapril)、螺普利 (spirapril)、替莫普利 (temocapril)、群多普利 (trandolapril) 和此项技术中已知的血管紧张素转化酶抑制剂。

可与本发明化合物联合使用的适合的医药试剂包括血管紧张素 II 受体拮抗剂。血管紧张素 II 受体拮抗剂是以血管紧张素 II 受体亚型 1 (即 AT1) 为目标并证明对高血压具有有益作用。血管紧张素 II 受体拮抗剂的实例包括洛沙坦 (losartan) (及其钾盐形式) 和此项技术中已知的血管紧张素 II 受体拮抗剂。

用于治疗一种或一种以上本文所述的疾病的其他治疗包括使用一种或一种以上此项技术中已知的医药试剂, 其属于 (但不限于) 以下药物类型: amylin 激动剂 (例如, 普兰林肽 (pramlintide))、胰岛素促分泌素 (例如, GLP-1 激动剂; 胰高血糖素样多肽 (exendin) -4; 胰岛素促生素 (NN2211); 二肽基肽酶抑制剂 (例如, NVP-DPP-728)、酰基 CoA 胆固醇乙酰基转移酶抑制剂 (例如, 依泽替米贝 (ezetimibe)、艾伏米贝 (eflucimibe) 及类似化合物)、胆固醇吸收抑制剂 (例如, 依泽替米贝、帕马昔 (pamaqueside) 及类似化合物)、胆固醇酯转移蛋白抑制剂 (例如, CP-529414、JTT-705、CETi-1 及类似化合物)、微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂 (例如, 依普泰德 (implitapide) 及类似化合物)、胆固醇调节剂 (例如, NO-1886 及类似化合物)、胆汁酸调节剂 (例如,

GT103-279 及类似化合物)和角鲨烯合酶抑制剂。

角鲨烯合成抑制剂是一类通过抑制角鲨烯合成来降低血液胆固醇含量的药物。角鲨烯合成抑制剂的实例包括(S)- α -[双[2,2-二甲基-1-氧丙氧基]甲氧基]磷酰基]-3-苯氧基苯丁烷磺酸单钾盐(BMS-188494)和此项技术中已知的角鲨烯合成抑制剂。

根据本发明,本发明化合物与医药试剂的组合可通过将个别活性组份全部一起或单独与如本文所述的医药上可接受的载剂、赋形剂、粘合剂、稀释剂等混合且经口或非经口作为医药组合物投用所得混合物来制备。当式(I)化合物或式(I)化合物的混合物作为联合疗法与另一活性化合物一起投药时,医疗剂可作为在相同时间或不同时间给药的单独的医药组合物来调配,或者可作为单一组合物来给药。

经标记的化合物和分析方法

本发明的另一目标涉及经放射性标记的式(I)化合物,其不仅适用于放射成像而且也适用于活体外和活体内分析,以用于在包括人类的组织样品中定位和定量 RUP25 并用于通过经放射性标记化合物的抑制结合识别 RUP25 配体。本发明的另外目标包括新颖 RUP25 分析,其中包含所述经放射性标记的化合物。

本发明包含经同位素标记的式(I)化合物和本文中的任何亚属,诸如(但不限于)式(Ia)到(Ik)。“经同位素标记”或“经放射性标记”的化合物是与本文所公开的化合物相同的那些物质,但实际上一个或一个以上原子经具有与天然中所通常发现(即天然产生)的原子量或质量数不同的原子量或质量数的原子替代或取代。可并入本发明化合物中的适合的放射性核素包括(但不限于) ^2H (对于氘也写作 D)、 ^3H (对于氚也写作 T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。并入本发明经放射性标记化合物中的放射性核素将取决于经放射性标记化合物的具体应用。例如,对于活体外 RUP25 标记和竞争分析,并入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{35}S 的化合物通常会是最适用的。对于放射成像应用, ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 通常会是最适用的。

应了解“经放射性标记”或“经标记的化合物”是并入至少一种放射性核素的式(I)化合物;在某些实施例中,放射性核素选自由下列各核素组成的群组: ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 和 ^{82}Br 。

本发明的某些经同位素标记的化合物适用于化合物及/或底物组织分布分析中。在某些实施例中,放射性核素 ^3H 及/或 ^{14}C 同位素适用于这些研究中。此外,以诸如氘(即 ^2H)的较重同位素的取代可提供造成较大代谢稳定性的某些治疗优势(例如,活体内半衰期增加或所需剂量降低)且因此在某些情况中可为优选的。本发明经同位素标记的化

合物一般可通过类似于上述流程和下述实例中所公开的那些程序，通过用经同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂来制备。在下文中讨论适用的其他合成方法。此外，应了解本发明化合物中所表示的所有原子可以是所述原子最常出现的同位素或是更稀少的放射性同位素或是非放射活性同位素。

用于将放射性同位素并入有机化合物中的合成方法对本发明化合物可适用并且在此项技术中众所周知。例如将活性含量的氙并入目标分子的这些合成方法如下所述：

A. 以氙气进行的催化还原反应-此程序通常产生高比放射性产物且需要卤化的或不饱和的前体。

B. 氙气暴露标记-此程序涉及在适合的催化剂存在下将含有可交换质子的前体暴露于氙气。

C. 使用甲基碘 [^3H] 进行的 N-甲基化作用-此程序一般用于通过以高比放射性甲基碘 (^3H) 处理适当的前体来制备 O-甲基或 N-甲基 (^3H) 产物。此方法一般产生较高比放射性，诸如约 70-90 Ci/mmol。

用于将活性含量的 ^{125}I 并入目标分子的合成方法包括：

A. Sandmeyer 及类似反应-此程序将芳基或杂芳基胺转换成诸如四氟硼酸盐的重氮盐且随后使用 Na^{125}I 转换成经 ^{125}I 标记的化合物。由 Zhu, D.-G. 和同事在 J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948 中报导了代表性程序。

B. 苯酚的邻位 ^{125}I 碘化作用-如 Collier, T. L. 和同事在 J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266 中所报导，此程序将在苯酚的邻位并入 ^{125}I 。

C. 以 ^{125}I 交换芳基和杂芳基溴化物-此方法一般为两步。第一步，使用例如 Pd 催化反应[即 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$]或通过芳基或杂芳基锂，在三烷基卤化锡或六烷基二锡[例如， $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]存在下将芳基和杂芳基溴化物转化成相应的三烷基锡中间物。由 Bas, M.-D. 和同事在 J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282 中报导了代表性程序。

经放射性标记的 RUP25 式 (I) 化合物可用于识别/评估化合物的筛选分析中。概括的说，可评估新合成或识别的化合物（即受试化合物）降低“经放射性标记的式 (I) 化合物”与 RUP25 受体结合的能力。因此，受试化合物与“经放射性标记的式 (I) 化合物”竞争结合 RUP25 受体的能力与其结合亲和力直接相关。

经标记的本发明化合物结合到 RUP25 受体上。在一实施例中，经标记的化合物具有小于约 500 μM 的 EC_{50} ，在另一实施例中，经标记的化合物具有小于约 100 μM 的 EC_{50} ，在又一实施例中，经标记的化合物具有小于约 10 μM 的 EC_{50} ，在又一实施例中，经标记的化合物具有小于约 1 μM 的 EC_{50} ，而在又一实施例中，经标记的抑制剂具有小于约 0.1

μM 的 EC_{50} 。

尤其是基于本说明书，所公开受体和方法的其他用途对于所属领域技术人员将变得显而易见。

如将认识到的，本发明方法的步骤不需要执行任何特定次数或以任何特定顺序执行。在对其以下实例验证之后，本发明的其它目标、优势和新颖特征对于所属领域技术人员将变得显而易见，所述实例仅是说明性的而非限制性的。

实例

提供以下实例用于说明目的而非加以限制。所属领域技术人员将能够基于本文公开内容设计等效分析和方法，所有这些构成本发明的一部分。

实例 1

啮齿动物糖尿病模型

已开发出与肥胖和胰岛素抵抗相关的 2 型糖尿病的啮齿动物模型。为了理解疾病的病理生理学且为了测试候选治疗化合物[Diabetes (1983) 32:830-838; AnnuRep Sankyo Res Lab (1994) 46:1-57]已开发出诸如小鼠中的 db/db 和 ob/ob[参见 Diabetes (1982) 31:1-6]和 zucker 大鼠中的 fa/fa 等基因模型。由 Jackson Laboratory 开发的纯合动物 C57 BL/KsJ-db/db 小鼠具有肥胖症、高血糖、高胰岛素血症和胰岛素抵抗[J Clin Invest (1990) 85:962-967]，而杂合体则消瘦且血糖量正常。在 db/db 模型中，小鼠随着年龄增加胰岛素缺乏日益加重，这是当糖含量未得到充分控制时在人类 2 型糖尿病晚期经常观察到的一个特征。由于此模型类似于人类 2 型糖尿病，因此测试本发明化合物的活性，包括（但不限于）降低血浆葡萄糖和甘油三酯的活性。Zucker (fa/fa) 大鼠严重肥胖、血胰岛素过多和胰岛素抵抗[Coleman, Diabetes (1982) 31:1; E Shafrir in Diabetes Mellitus, H Rifkin and D Porte, Jr, Eds [Elsevier Science Publishing Co, New York, 第 4 版, (1990), 第 299-340 页]，而且 fa/fa 突变可能是鼠科动物 db 突变的大鼠等价物 [Friedman 等人, Cell (1992) 69:217-220; Truett 等人, Proc Natl Acad Sci USA (1991) 88:7806]。Tubby (tub/tub) 小鼠的特征在于肥胖、中度胰岛素抵抗和高胰岛素血症而无明显高血糖症[Coleman 等人, Heredity (1990) 81:424]。

本发明涵盖本发明化合物用于降低在上述啮齿动物糖尿病模型、患有 2 型糖尿病或前述脂质代谢的其他优选代谢相关病症的人类或基于其他哺乳动物的模型的任一或所有模型中的胰岛素抵抗和高血糖症的用途。将测试血浆葡萄糖和胰岛素含量，以及其他因素，包括（但不限于）血浆游离脂肪酸和甘油三酯。

本发明化合物的抗高血糖活性的活体内分析

经基因改变的肥胖糖尿病小鼠 (db/db) (雄性, 7-9 周龄) 居住 (7-9 只/笼) 在 22 °C 和 50% 相对湿度的标准实验条件下并随意维持 Purina 啮齿动物饲料和水。在治疗之前, 从每只动物的尾静脉采集血液并使用 One Touch Basic Glucose Monitor System (Lifescan) 测定血糖浓度。使用血糖含量介于 250 到 500 mg/dl 之间的小鼠。各治疗组是由 7 只小鼠组成, 对小鼠加以分配使得在研究开始时各组的平均血糖含量相等。通过使用异氟烷麻醉而插入的微渗透泵向 db/db 小鼠给药, 以经皮下 (s.c) 向小鼠提供本发明化合物、盐水或无关化合物。此后每隔一段时间由尾静脉采集血样并分析血糖浓度。使用学生 t-测试 (Student t-test) 来评估组间的显著差异 (比较经本发明化合物与经盐水处理的组)。

实例 2

小鼠动脉粥样硬化模型

通过剔除脂联素基因而产生的脂联素缺乏小鼠已显示倾向于患上动脉粥样硬化且为胰岛素抵抗的。所述小鼠也是适合缺血性心脏病的模型 [Matsuda, M 等人 J Biol Chem (2002) July 和其中引用的文献, 其公开内容以引用方式全部并入本文中]。

脂联素剔除小鼠居住 (7-9 只/笼) 在 22 °C 和 50% 相对湿度的标准实验条件下。通过使用异氟烷麻醉而插入的微渗透泵向 db/db 小鼠给药, 以经皮下 (s.c) 向小鼠提供本发明化合物、盐水或无关化合物。在不同的时间间隔确定不同组的牺牲小鼠的新内膜增厚和缺血性心脏病。使用学生 t-测试来评估组间的显著差异 (比较经本发明化合物与经盐水处理的)。

实例 3

活体外生物活性

使用经修改的 Flash Plate™ 腺嘌呤基环化酶试剂盒 (New England Nuclear; 目录号 SMP004A) 根据以下方案直接识别作为 hRUP25 (Seq. Id. Nos. 1 & 2) 激动剂的候选化合物:

通过无酶方式由烧瓶收集以编码 hRUP25 的表达载体稳定转染且在允许经编码的 hRUP25 受体的细胞表面表达的条件下培养的 CHO 细胞。将所述细胞在 PBS 中洗涤并重新悬浮在厂商的分析缓冲剂中。使用血细胞计数器和锥蓝排除法 (Trypan blue exclusion) 来计数活细胞并将细胞浓度调节到 2×10^6 细胞/ml。根据厂商的说明书制备并维持 cAMP 标准和检测缓冲剂 (在 11 ml 检测缓冲剂中包含 2 μ Ci 示踪物 [125 I]-cAMP (100 μ l))。将依照上文所识别的候选化合物 (若经冷冻, 则于室温下解冻) 以增加的浓度 (3 μ l/孔; 12 μ M 最终分析浓度) 添加到其各自孔中 (优选为 96 孔培养板的孔)。向这些孔中添加于 50 μ l 分析缓冲剂中的 100,000 个细胞且接着将混合物在室温下培养 30 分钟,

并伴随轻微摇动。在培养之后，将 100 μ l 检测缓冲剂添加到各孔中，随后培养 2-24 小时。使用“Prot. #31”（依照厂商说明书）在 Wallac MicroBeta™培养板读数器中计数培养板。

实例 4

代表性生物活性

使用 cAMP 全细胞方法测定活体外的生物活性。本发明的某些化合物具有在约 30 nM 到约 20 μ M 范围内的 EC₅₀。

实例 5

活体内动物模型

本发明化合物在预防和治疗高总胆固醇/HDL-胆固醇比和与此相关病况中作为药剂的一项效用是由化合物在降低活体内猪模型中的总胆固醇/HDL-胆固醇比、升高 HDL 胆固醇或避免动脉粥样硬化中的活性而得到证明。将猪用作动物模型是由于其与其他动物模型相比更为接近地反映出人类生理学，尤其是脂质代谢。此处提供的活体内猪模型是说明性的而非限制性的。

在 50 天期间向 Yorkshire albino 猪（体重 25.5 ± 4 kg）喂以富含饱和脂肪酸和富含胆固醇（SFA-CHO）的饲料（每 35 kg 猪体重为 1 kg 食物），所述饲料是由补充了 2%胆固醇和 20%牛脂的标准食物组成[Royo T 等人, *European Journal of Clinical Investigation* (2000) 30:843-52; 其公开内容以引用的方式全部并入本文中]。饱和与不饱和脂肪酸的比例从正常猪食物中的 0.6 修改到 SFA-CHO 饲料中的 1.12。将动物分成两组，一组（n=8）喂以 SFA-CHO 饲料并以安慰剂处理而一组（n = 8）喂以 SFA-CHO 饲料并以化合物处理（3.0 mg kg⁻¹）。向对照动物喂以标准食物 50 天。在基线处（在接收动物后 2 天）和喂食开始后 50 天采集血样。分析血脂。将所述动物处死并尸检。

或者，前述分析包含多个组，每个组以不同剂量的化合物来处理。优选剂量选自由下列各剂量组成的群组：0.1 mg kg⁻¹、0.3 mg kg⁻¹、1.0 mg kg⁻¹、3.0 mg kg⁻¹、10 mg kg⁻¹、30 mg kg⁻¹ 和 100 mg kg⁻¹。或者，上述分析在多个时间点进行。优选的时间点选自由下列各点组成的群组：10 周、20 周、30 周、40 周和 50 周。

HDL-胆固醇

在柠檬酸三钠（3.8%，1:10）中收集血液。在离心（1200 g，15 分钟）之后获得血浆且立即进行处理。使用自动分析器 Kodak Ektachem DT System（Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA）测量总胆固醇、HDL-胆固醇和 LDL-胆固醇。以厂商所供应的溶液稀释具有所述范围以上的值参数的样品且接着再次进行分析。测定总胆固醇

/HDL-胆固醇比。比较各组间的 HDL-胆固醇含量。比较各组间的总胆固醇/HDL-胆固醇比。

将在投以化合物之后 HDL-胆固醇的升高或总胆固醇/HDL-胆固醇比的降低视为化合物具有前述效用的指示。

动脉粥样硬化

将胸腹主动脉完整移除，沿腹部表面纵向打开并且在从胸腹主动脉标准部位切除样品之后固定在中性缓冲的福尔马林中，以用于组织学检查和脂质组成与合成研究。在固定之后，将整个主动脉以苏丹（Sudan）IV 染色，以钉铺展平坦，并以与计算机化影像分析系统相连的 TV 照相机获得数字影像（Image Pro Plus; Media Cybernetics, Silver Spring, MD），以测定与动脉粥样硬化损伤相关的主动脉表面百分数[Gerrity RG 等人, *Diabetes* (2001) 50:1654-65; Cornhill JP 等人, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* (1985) 5:415-26; 其公开内容以引用的方式全部并入本文中]。比较各组间的与动脉粥样硬化损伤相关的主动脉表面百分数。

将在投以化合物之后与动脉粥样硬化损伤相关的主动脉表面百分数的减少视为化合物具有前述效用的指示。

实例 6

受体结合分析

除上述方法之外，评估受试化合物的另一方式是通过测定对 RUP25 受体的结合亲和力。这种分析一般需要结合到 RUP25 受体上的经放射性标记的配体。不使用已知的 RUP25 受体配体和其放射性标记，将式（I）化合物以放射性同位素标记且在分析中使用以评估受试化合物对 RUP25 受体的亲和力。

式（I）的经放射性标记的 RUP25 化合物可用在筛选分析中以识别/评价化合物。概括的说，可评估新合成或识别的化合物（即受试化合物）降低“经放射性标记的式（I）化合物”与 RUP25 受体结合的能力。因此，受试化合物与“经放射性标记的式（I）化合物”或经放射性标记的 RUP25 配体竞争结合 RUP25 受体的能力与其和 RUP25 受体的结合亲和力直接相关。

用于测定 RUP25 的受体结合的分析方案：

A. RUP25 受体制备

使以 10 μ g 人类 RUP25 受体和 60 μ l Lipofectamine（每 15-cm 培养皿）瞬间转染的 293 个细胞（人类肾脏，ATCC）在培养皿中生长 24 小时（75%融合）（改变培养基）并以 10 ml/培养皿的 Hepes-EDTA 缓冲剂（20 mM Hepes + 10 mM EDTA, pH 7.4）来移除。

将所述细胞在 Beckman Coulter 离心机中离心 20 分钟, 17,000 rpm (JA-25.50 转子)。随后, 将离心块再悬浮于 20 mM Hepes+1 mM EDTA, pH 7.4 中且以 50- ml Dounce 均质器均化并再次离心。在移除上清液之后, 将离心块储存于-80℃下, 直到用于结合分析中。当用于分析时, 将膜在冰上解冻 20 分钟并接着添加 10 mL 培养缓冲剂 (20 mM Hepes, 1 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, pH 7.4)。将所述膜涡旋以再悬浮粗制的膜离心块并以 Brinkmann PT-3100 Polytron 均质器在设定 6 下均质化 15 秒。使用 BRL Bradford 蛋白分析测定膜蛋白浓度。

B. 结合分析

对于总结合, 将总体积 50 μl 经适当稀释的膜 (于含有 50mM Tris HCl (pH 7.4), 10 mM MgCl₂ 和 1 mM EDTA 的分析缓冲剂中稀释; 5-50 μg 蛋白质) 添加到 96 孔聚丙烯微量滴定板上, 接着添加 100 μl 分析缓冲剂和 50 μl 经放射性标记的 RUP25 配体。对于非特异性结合, 添加 50 μl 分析缓冲剂以替代 100 μl 且在添加 50 μl 经放射性标记的 RUP25 配体之前添加另外的 50 μl 10 μM 冷 RUP25。接着在室温下培养板 60-120 分钟。通过经具有 Brandell 96 孔收集器的 Microplate Devices GF/C Unifilter 过滤板过滤分析板而终止结合反应, 接着以含有 0.9% NaCl 的冷 50 mM Tris HCl, pH 7.4 洗涤。接着, 将过滤板的底部密封, 向各孔中添加 50 μl Optiphase Supermix, 将板的顶部密封并在 Trilux MicroBeta 闪烁计数器中对板计数。对于化合物竞争研究, 不添加 100 μl 分析缓冲剂, 而将 100 μl 经适当稀释的受试化合物添加到适当的孔中, 接着添加 50 μl 经放射性标记的 RUP25 配体。

C. 计算

起初以 1 和 0.1 μM 分析受试化合物且接着在所选定的浓度范围内分析以便中等剂量将引起放射性-RUP25 配体结合的约 50%抑制 (即 IC₅₀)。在受试化合物不存在下的特异性结合 (B₀) 为总结合 (B_T) 减去非特异性结合 (NSB) 的差, 类似地, 特异性结合 (在测试化合物存在下) (B) 为置换结合 (B_D) 减去非特异性结合 (NSB) 的差。IC₅₀ 是由抑制反应曲线, B/B₀%对受试化合物浓度的 logit-log 曲线来测定。

K_i 是由 Cheng and Prustoff 转换计算: $K_i = IC_{50}/(1 + [L]/K_D)$

其中[L]是用于分析中的放射性-RUP25 配体的浓度, 且 K_D 是在相同结合条件下单独测定的放射性-RUP25 配体的解离常数。

实例 7: 激光多普勒 (Laser Doppler) 冲洗

程序: 使用 10 mg/ml/kg 戊巴比妥钠麻醉雄性 C57B16 小鼠 (约 25 g)。当将要投以拮抗剂时, 以戊巴比妥麻醉剂共注射。10 分钟之后, 将动物置于激光下并将其耳朵向后

折叠以暴露腹侧。将激光定位于耳朵中心处且集中到 8.4-9.0 V 的强度（大体在耳朵之上约 4.5cm）。以具有中等分辨率的 15×15 图像格式、自动间隔、60 个图像和 20 秒时间延迟开始数据获取。在第 10 个图像之后，经向腹膜腔注射而投以受试化合物。考虑图像 1-10，将动物的基线和数据标准化为基线平均强度的平均值。

材料和方法-激光多普勒 Pirimed PimII；烟酸（Sigma）；戊巴比妥（Abbott labs）。

实例 8：在插入导管的雄性斯普雷格-戴利（Sprague-Daly）大鼠中活体内游离脂肪酸产生的抑制

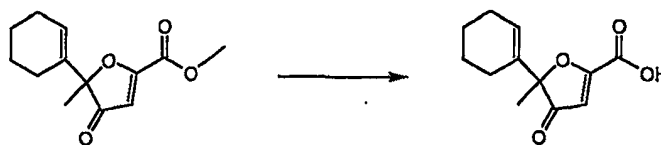
图 2A 描述在剥夺食物的动物中以各种浓度抑制血浆游离脂肪酸浓度的烟酸。

图 2B 描述与烟酸剂量-反应相比，化合物 1 能够以相同程度、类似剂量且在相同时间框架内抑制游离脂肪酸的产生。

对得自活的、自由活动的大鼠的血浆进行非酯化游离脂肪酸（NEFA）分析。用手术方法将颈静脉导管插入颈静脉中并在手术后使动物恢复至少 48 小时。在所述分析前将食物自动物移开约 16 小时。由导管抽取约 200 μ l 血液且所述抽取的血液代表基线 NEFA 血浆样品。将药物以各种浓度经腹膜内（IP）投给个别大鼠，接着在指定时间点由导管抽取约 200 μ l 血液用于进一步的 NEFA 分析。根据厂商说明书（Wako Chemicals, USA; NEFA C）执行 NEFA 分析并经由已知标准曲线（已知脂肪酸浓度的范围）的回归分析确定游离脂肪酸浓度。使用 Excel 和 PrismGraph 分析数据。

实例 9：本发明化合物的合成

实例 9.1：5-环己-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸（化合物 1）-一般合成。

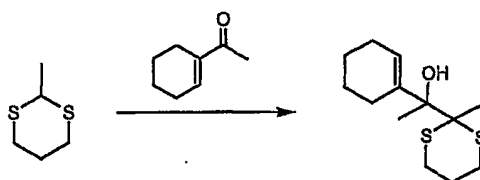


向 5-环己-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯（47 mg, 0.2 mmol）于 THF/MeOH（1/1, 2mL）的溶液中添加 LiOH·H₂O（8.4 mg, 0.2 mmol）。将反应混合物在室温下搅拌 5 小时。在浓缩之后，将残余物溶解于 H₂O（4mL）中，以乙醚（2×5 ml）洗涤。将经分离的含水层酸化为 pH2。以乙醚（3×5 ml）萃取此酸化溶液。将萃取物干燥（Na₂SO₄），过滤并浓缩。使用 EtOAc/AcOH（20/1）以硅胶管柱来纯化粗产物，得到 35 mg（79%）外消旋 5-环己-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸：LC-MS m/z 221

(M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.30 (s, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 2.16-2.06 (m, 3 H), 1.79-1.70 (m, 1 H), 1.67-1.51 (m, 4 H), 1.58 (s, 3 H)。

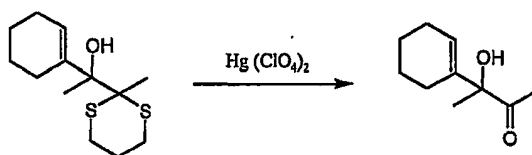
以如下方式来制备中间物 5-环己-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯:

A. 1-环己-1-烯基-1-(2-甲基-[1,3]二噻烷-2-基)-乙醇



向具有搅拌棒的经烘箱干燥的圆底烧瓶中添加 2-甲基-[1,3]二噻烷 (4.31 mL, 36.0 mmol) 和 THF (150 mL)。将烧瓶以氩冲洗, 冷却到 -78°C 且经 10 分钟通过注射器添加正丁基锂 (22.5 mL 于己烷中的 1.6 M 溶液, 36.0 mmol)。将烧瓶升温到 -10°C , 搅拌 2 小时, 冷却到 -78°C 且逐滴添加 1-环己-1-烯基-乙酮 (3.73 g, 30.0 mmol)。在搅拌隔夜之后, 将反应以 NH_4Cl (100 mL) 中止且以 EtOAc (3×100 mL) 萃取。将经合并的有机萃取物干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。使用等度 9:1 己烷/EtOAc 以 Biotage 60+M 硅胶管柱纯化粗产物, 得到 5.17 g (67%) 1-环己-1-烯基-1-(2-甲基-[1,3]二噻烷-2-基)-乙醇: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (m, 1 H), 2.97-2.80 (m, 4 H), 2.70 (bs, 1 OH), 2.32-2.18 (m, 2 H), 2.17-2.09 (m, 2 H), 2.06-1.95 (m, 1 H), 1.93-1.82 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.62-1.51 (m, 4 H), 1.56 (s, 3 H)。

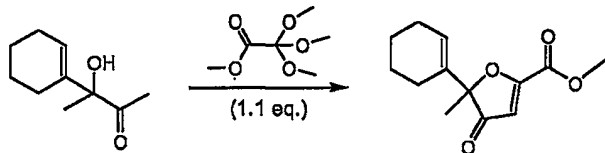
B. 3-环己-1-烯基-3-羟基-丁-2-酮



向 1-环己-1-烯基-1-(2-甲基-[1,3]二噻烷-2-基)-乙醇 (5.17 g, 20.0 mmol) 于 MeOH (100 mL) 中的溶液中添加 $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ (16.0 g, 40.0 mmol)。将悬浮液于室温下搅拌 2 小时。通过硅藻土过滤悬浮液且将滤液浓缩。将所得残余物溶解于 H_2O (150 mL) 中且以 EtOAc (3×100 mL) 萃取。将经合并的有机萃取物以 H_2O (70 mL) 洗涤、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并浓缩。使用梯度为 2% 到 41% 于己烷中的 EtOAc 在 SiO_2 管柱上纯化粗产物, 得到 2.3 g (68%) 3-环己-1-烯基-3-羟基-丁-2-酮: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (m, 1 H), 4.07 (s,

1 OH), 2.14 (s, 3 H), 2.14-2.09 (m, 2 H), 1.68-1.48 (m, 6 H), 1.46 (s, 3 H)。

C. 5-环己-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯



向经烘箱干燥的 10 mL 小瓶中添加 3-环己-1-烯基-3-羟基-丁-2-酮 (0.80 g, 4.80 mmol)、THF (4 mL) 和三甲氧基-乙酸甲酯 (0.94 g, 5.76 mmol)。将小瓶以隔板封盖且以 Ar 冲洗。在配有搅拌棒的干燥圆底烧瓶中添加氢化钠 (60%于矿物油中的分散液, 0.57 g, 14.4 mmol) 和 THF (20 mL)。将烧瓶以隔板封盖且以 Ar 冲洗。经由注射器将小瓶中的内容物逐滴添加到圆底烧瓶中。将圆底烧瓶配备以冷凝器和隔板且在 Ar 下加热到 65°C 历时 12 小时。用饱和 NH_4Cl (20 mL) 中止反应且分离所述层。浓缩有机萃取物且溶解于 1,4-二氧六环 (4 mL) 中。将溶液与浓盐酸 (0.5 mL) 混合且在室温下搅拌隔夜。添加饱和 NaHCO_3 溶液 (20 mL) 且以 EtOAc (3×50 mL) 萃取反应物。将萃取物干燥 (Na_2SO_4)、过滤并浓缩。使用梯度为 0 到 10% 于己烷中的 EtOAc 以 Biotage 25+M 硅胶管柱纯化粗产物, 得到 0.37 g (32%) 外消旋 5-环己-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯: LC-MS m/z 235 ($M-1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.20 (s, 1 H), 5.90-5.88 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.14-2.04 (m, 3 H), 1.87-1.78 (m, 1 H), 1.63-1.52 (m, 4 H), 1.54 (s, 3 H)。

实例 9.2: 5-甲基-4-氧代-5-噁吩-3-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯 (化合物 2)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-甲基-4-氧代-5-噁吩-3-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯。LC-MS m/z 239 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64-7.61 (m, 2 H), 7.13 (dd, $J=4.9, 1.5$ Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H)。

实例 9.3: 5-甲基-4-氧代-5-噁吩-2-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯 (化合物 3)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-甲基-4-氧代-5-噁吩-2-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯。LC-MS m/z 239 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1 H), 7.10 ($J=13.6, 1.1$ Hz, 1 H), 6.99 (dd, $J=5.0, 3.6$ Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 3.98 (s, 3H), 1.86 (s, 3 H)。

实例 9.4: 5-(4-溴-噁吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯 (化合物 4)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(4-溴-噁吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃

喃-2-羧酸甲酯。LC-MS m/z 315 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H)。

实例 9.5: 5-(4-溴-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 5)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(4-溴-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 301 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 1.85 (s, 3 H)。

实例 9.6: 5-甲基-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯 (化合物 6)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-甲基-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯。LC-MS m/z 251 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (d, $J=3.6$ Hz, 1 H), 6.62 (dt, $J=3.5, 1.0$ Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H)。

实例 9.7: 5-甲基-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 7)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-甲基-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 237 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 6.58 (bs, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H)。

实例 9.8: 5-(5-氯-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯 (化合物 8)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(5-氯-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯。LC-MS m/z 271 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.88 (d, $J=3.9$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J=3.9$ Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H)。

实例 9.9: 5-环戊-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 9)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-环戊-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 207 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.19 (s, 1 H), 5.79 (m, 1 H), 2.35-2.26 (m, 3 H), 2.14-2.05 (m, 1 H), 1.86-1.78 (m, 2 H), 1.49 (s, 3 H)。

实例 9.10: 5-联苯-3-基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯 (化合物 10)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-联苯-3-基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.59-7.34 (m, 8 H), 6.26 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H)。

实例 9.11: 5-甲基-4-氧代-5-(3-噻吩-2-基-苯基)-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯 (化合物 11)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-甲基-4-氧代-5-(3-噻吩-2-基-苯基)-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (s, 1 H), 7.56 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=3.6$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=5.1$ Hz, 1

H), 7.08 (t, $J=4.0$ Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H)。

实例 9.12: 5-(3-溴-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯 (化合物 12)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(3-溴-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J= 7.9$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J= 7.9$ Hz, 1 H), 7.24 (t, $J= 8.2$ Hz, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 4.00 (s, 3H), 1.78 (s, 3 H)。

实例 9.13: 5-(3-溴-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 13)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(3-溴-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 295 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (t, $J= 1.8$ Hz, 1 H), 7.49-7.45 (m, 2 H), 7.25 (t, $J= 8.0$ Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 1.81 (s, 3 H)。

实例 9.14: 5-(3-碘-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 14)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(3-碘-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 343 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84(t, $J= 1.7$ Hz, 1 H), 7.68 (ddd, $J= 7.9, 1.6, 1.0$ Hz, 1 H), 7.51 (ddd, $J= 7.9, 1.7, 1.0$ Hz, 1 H), 7.11 (t, $J= 7.9$ Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 1.80 (s, 3 H)。

实例 9.15: 5-(3-氯-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 15)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(3-氯-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 251 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (bs, 1 H), 7.33 (bs, 1 H), 7.25 (bs, 2 H), 6.20 (s, 1 H), 1.73 (s, 3 H)。

实例 9.16: 5-(3-氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 16)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(3-氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (td, $J= 8.0, 6.0$ Hz, 1 H), 7.33 (ddd, $J= 7.9, 1.5, 1.0$ Hz, 1 H), 7.24 (ddd, $J= 10.3, 2.4, 1.8$ Hz, 1 H), 7.08 (ddd, $J= 8.5, 2.5, 1.0$ Hz, 1 H), 6.22 (s, 1H), 1.77 (s, 3 H)。

实例 9.17: 5-(3,5-二氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 17)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(3,5-二氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 253 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.27 (tt, $J= 9.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.16-7.09 (m, 2 H), 6.11 (s, 1 H), 1.72 (s, 3 H)。

实例 9.18: 5-甲基-4-氧代-5-间甲苯基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 18)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-甲基-4-氧代-5-间甲苯基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J= 7.3$ Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J= 7.3$ Hz, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H)。

实例 9.19: 5-(3-乙基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 19)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(3-乙基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 245 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.27 (m, 3 H), 7.18 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 2.66 (q, $J=8.0$ Hz, 2 H), 1.83 (s, 3 H), 1.23 (t, $J=8.0$ Hz, 3 H)。

实例 9.20: 5-甲基-4-氧代-5-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 20)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-甲基-4-氧代-5-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (s, 1 H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.51 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 1.83 (s, 3 H)。

实例 9.21: 5-(5-氯-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 21)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(5-氯-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 257 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.88 (d, $J=3.9$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J=3.9$ Hz, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 1.84 (s, 3 H)。

实例 9.22: 5-甲基-4-氧代-5-噻吩-2-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 22)

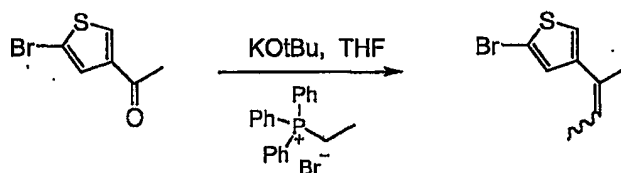
以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-甲基-4-氧代-5-噻吩-2-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 223 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (dd, $J=5.1, 0.9$ Hz, 1 H), 7.11 ($J=13.6, 0.9$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J=5.0, 3.7$ Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 1.89 (s, 3 H)。

实例 9.23: 5-(5-溴-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯 (化合物 23)

除了中间物 3-(5-溴-噻吩-3-基)-3-羟基-丁-2-酮是由下述方式来制备之外, 以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(5-溴-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯。化合物 23 的特征在于 NMR 和 MS; LC-MS m/z 317 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H)。

使用以下程序制备中间物 3-(5-溴-噻吩-3-基)-3-羟基-丁-2-酮。

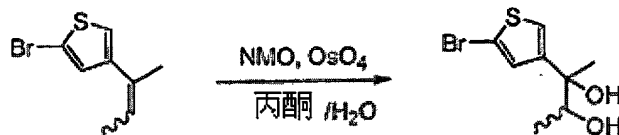
A) 2-溴-4-(1-甲基-丙烯基)-噻吩



0°C下向在 THF (90 mL) 中的乙基-三苯基-溴化磷 (27.0 mmol, 10.02 g) 中添加 KO^tBu (27.0 mmol, 27 mL, 1 M 于 THF 中)。将溶液于室温下搅拌 1 小时、冷却到-78°C

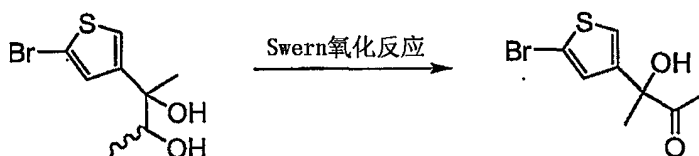
且在所述温度下用 1-(5-溴-噻吩-3-基)-乙酮 (19.1 mmol, 3.92 g) 在无水 THF (30 mL) 中的溶液处理。将反应混合物缓慢升温到室温隔夜且伴随搅拌。在以 EtOAc (200 mL) 稀释反应混合物之后, 用水 (70 mL×2) 和盐水 (70 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并在真空中浓缩。在 SiO_2 (己烷/EtOAc, 20/1) 上的色谱法得到 4.15 g (100 %) 呈液态异构混合物 (Z/E 异构体, 9/1) 的 2-溴-4-(1-甲基-丙基)-噻吩。Z 异构体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 5.55 (m, 1 H), 1.97 (五重, $J=1.5$ Hz, 3 H), 1.72 (dq, $J=7.0, 1.5$ Hz, 3 H)。E 异构体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 1.94 (五重, $J=1.1$ Hz, 3 H), 1.77 (d, $J=6.9, 1.0$ Hz, 3 H)。

B) 2-(5-溴-噻吩-3-基)-丁-2,3-二醇



室温下向 2-溴-4-(1-甲基-丙基)-噻吩 (19.1 mmol, 4.15 g) 在丙酮和水 (15 mL/30 mL) 的共溶剂中的溶液中添加 N-甲基吗啉氧化物 (NMO) (21.0 mmol, 4.92 g, 50% 于 H_2O 中) 和 OsO_4 (0.2 mmol, 1.27 g, 4% 于 H_2O 中)。将反应混合物于所述温度下搅拌 24 小时。在真空中蒸发丙酮之后, 以 EtOAc (70 mL×4) 萃取反应混合物。将经合并的溶液以盐水 (70 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且于真空中浓缩。在 SiO_2 (EtOAc/己烷, 2/3) 上的色谱法得到 4.3 g (90 %) 呈油状异构混合物 (主要/次要, 8/1) 的 2-(5-溴-噻吩-3-基)-丁-2,3-二醇。主要异构体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 2.54 (s, 1 OH), 1.99 (d, $J=5.7$ Hz, 1 OH), 1.53 (s, 3 H), 1.04 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H)。次要异构体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 2.58 (s, 1 OH), 2.07 (d, $J=4.0$ Hz, 1 OH), 1.46 (s, 3 H), 1.13 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H)。

C) 3-(5-溴-噻吩-3-基)-3-羟基-丁-2-酮



将草酰氯 (19.12 mmol, 2.43 g) 在 CH_2Cl_2 (100 mL) 中的溶液冷却到 -50°C 至 -60°C 。快速逐滴添加 DMSO (39.83 mmol, 2.83 mL) 并伴随搅拌。5 分钟之后, 经 10 分钟逐滴添加 2-(5-溴-噻吩-3-基)-丁-2,3-二醇 (15.93 mmol, 4.0 g) 于无水 CH_2Cl_2 (25 mL) 中的溶液, 并将温度保持在 -50°C 至 -60°C 。搅拌 15 分钟之后, 逐滴添加三乙胺 (80 mmol, 11.15 mL), 并将温度保持在 -50°C 以下。接着继续搅拌 5 分钟。使反应混合物升温到室温且添加水 (100 mL)。以 CH_2Cl_2 (70 mL $\times$ 2) 萃取经分离的水层。将经合并的有机层以盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 在真空中浓缩。在 SiO_2 (EtOAc/己烷, 1/2) 上的色谱法得到 3.2 g (81%) 呈油状的 3-(5-溴-噻吩-3-基)-3-羟基-丁-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 4.48 (s, 1 OH), 2.16 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。

实例 9.24: 5-(5-溴-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 24)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(5-溴-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 301 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 1.69 (s, 3 H)。

实例 9.25: 5-(5-氯-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯 (化合物 25)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(5-氯-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯。LC-MS m/z 273 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.47 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H)。

实例 9.26: 5-(5-氯-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 26)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(5-氯-噻吩-3-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 259 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.45 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 1.68 (s, 3 H)。

实例 9.27: 5-(4-溴-5-甲基-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 27)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-(4-溴-5-甲基-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 315 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (s, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H)。

实例 9.28: 5-甲基-4-氧代-5-噻吩-3-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸 (化合物 28)

以如实例 9.1 所述的类似方式来制备 5-甲基-4-氧代-5-噻吩-3-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸。LC-MS m/z 223 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (dd, $J=2.9, 1.3$ Hz, 1 H), 7.34

(dd, J= 5.0, 3.0 Hz, 1 H), 7.17 (dd, 7= 5.0,1.3 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 1.82 (s, 3 H)。

实例 9.29: 本发明化合物的制备 (化合物 29 到 57)

以本文所述的类似方式来制备本发明化合物 29 到 57。下表分别显示这些化合物的 MS 数据:

化合物 编号	化学名称	m/z
29	5-(4-氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	235.0 (M-l)

化合物 编号	化学名称	m/z
30	5-甲基-4-氧代-5-吡啶-3-基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	220.0 (M+l)
31	5-乙基-4-氧代-5-苯基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	231.0 (M-l)
32	5-(2-氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	235.0 (M-l)
33	2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[2,2']二呋喃基-5-羧酸	207.0 (M-l)
34	5-(3,4-二氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	253.2 (M-l)
35	5-(2,4-二氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	253.2 (M-l)
36	5-(2,6-二氟-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	253.2 (M-l)
37	5-(2,5-二氯-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	285.2 (M-l)
38	5-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	247.0 (M-l)
39	5-甲基-4-氧代-5-间甲苯基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯	247.0 (M+l)
40	5-(3-乙基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯	259.0 (M-l)
41	5-环己-1-烯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯	235.0 (M-l)
42	5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯	301.0 (M+l)
43	5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	285.2 (M-l)
44	5-(3-碘-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯	359.0 (M+l)
45	5-环戊基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯	225.0 (M+l)

化合物 编号	化学名称	m/z
46	5-环戊基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	209.0 (M-1)
47	5-(3-氰基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯	258.2 (M+1)
48	5-(3-氰基-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	242.0 (M-1)
49	5-甲基-4-氧代-5-[(E)-3-丙烯基]-苯基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	257.4 (M-1)
50	5-(4-溴-5-甲基-噻吩-2-基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯	331.0 (M+1)
51	5-联苯-3-基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	293.0 (M-1)
52	5-[(E)-3-己-1-烯基]-苯基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	299.2 (M-1)
53	5-甲基-5-(4-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸甲酯	251.2 (M-1)
54	5-甲基-4-氧代-5-(3-乙烯基-苯基)-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	243.0 (M-1)
55	5-甲基-5-(4-甲基-噻吩-2-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	237.0 (M-1)
56	5-甲基-5-(5-甲基-噻吩-3-基)-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	237.0 (M-1)
57	4-氧代-5-苯基-5-三氟甲基-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸	271.2 (M-1)

实例 10：本发明化合物的拆解

实例 10.1：5-(3-溴-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸（化合物 13）的拆解

向外消旋 5-(3-溴-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸（4.12 g，13.87 mmol）于无水 CH_2Cl_2 （110 mL）中的溶液中添加三乙胺（3.11 g，30.51 mmol）。将所述溶液冷却到 0℃ 且于所述温度下添加甲磺酰氯（1.75 g，15.26 mmol）。在室温下搅拌 2 小时之后，将反应混合物再次冷却到 0℃ 且添加 R(+)- α -甲基苄胺（1.68 g，13.87 mmol）。在室温下搅拌 4 小时之后，将反应混合物以水（100 mL）和盐水（70 mL）洗涤，干燥（ MgSO_4 ）且于真空中浓缩。在 SiO_2 （己烷/EtOAc，3/1）上的色谱法得到 1.64 g（30%）非对映异构体酰胺 13A（由 $^1\text{H-NMR}$ 测得，>98 de %）和 1.96 g（35%）非对映异构体酰胺 13B（由 $^1\text{H-NMR}$ 测得，>98 de %）。

非对映异构体酰胺 13A： $R_f = 0.5$ （己烷/EtOAc，2/1）；LC-MS m/z 400 (M+1)； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.46 (ddd, $J = 8.0, 1.8, 1.0$ Hz, 1 H), 7.42-7.38 (m, 4 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.29 (五重, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 1.80 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。

非对映异构体酰胺 13B: $R_f = 0.6$ (己烷/EtOAc, 2/1); LC-MS m/z 400 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.49 (ddd, $J = 8.0, 1.8, 1.0$ Hz, 1 H), 7.42-7.38 (m, 4 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.29 (五重, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 1.76 (s, 3 H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。

(-)-5-(3-溴-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸, [(-)-化合物 13]

在 107°C 下将非对映异构体酰胺 13B (1.6 g, 4.0 mmol) 于二氧六环 (10 mL) 中的溶液与浓盐酸 (10 mL) 加热 29 小时 (或于 140°C 下微波辐射历时 20 分钟)。在将反应混合物冷却之后, 用乙醚 (50 mL) 萃取。为了使酸产物在有机层中消失, 将经分离的有机层以 NaHCO_3 溶液处理。将经分离的水层酸化至 pH 2 且以 EtOAc (50 mL $\times$ 2) 萃取。将经合并的有机层以水 (50 mL $\times$ 5) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 浓缩, 得到 920 mg (77 %) 呈固体的(-)-化合物 13:

$[\alpha]_D -102.6^\circ$ (c 1.0, MeOH); LC-MS m/z 297 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (brs, 1H, -OH), 7.66 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.49-7.45 (m, 2 H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 1.82 (s, 3 H)。

(+)-5-(3-溴-苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸, [(+)-化合物 13]

以如上所述的类似方式水解非对映异构体酰胺 13A 以得到(+)-化合物 13。

$[\alpha]_D +141.0^\circ$ (c 1.0, MeOH); LC-MS m/z 297 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (brs, 1H, -OH), 7.66 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.49-7.45 (m, 2 H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 1.82 (s, 3 H)。

实例 10.2:

使用实例 10.1 所述的类似方法将化合物 24、26 和 56 分离成其各自的(+)和(-)对映异构体。

本说明书的通篇引述了各种刊物、专利和已公开的专利申请案。在本说明书中引用的这些刊物、专利和已公开的专利申请案的揭示内容以引用的方式全部并入本文中。在所属领域技术人员了解范围内的对所公开发明的修改和引申均涵盖于上述公开内容和所附权利要求之内。

虽然多种表达载体在此项技术中是可利用的, 但出于使用内源性和非内源性人类 GPCR 两个目的, 所用载体最好是 pCMV。此载体按照国际承认用于专利程序的微生物保存布达佩斯条约于 1998 年 10 月 13 日寄存于美国菌种保藏中心 (ATCC) (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA)。由 ATCC 测试所述 DNA 并确定是可存活的。ATCC 对 pCMV 指派以下寄存号: ATCC #203351。

<110> , 艾尼纳制药公司

<120> ‘ 4-氧代-4,5-二氢-呋喃-2-羧酸衍生物及其治疗代谢相关病症的方法

<130> 80.WO1

<150> 60/524,269

<151> 2003-11-21

<160> 2

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 1092

<212> DNA

<213> 智人

<400> 1

atgaatcggc accatctgca ggatcacttt ctggaaatag acaagaagaa ctgctgtgtg	60
tccgagatg acttcattgt caagggttg ccgccgggtt tggggctgga gtttatcttc	120
gggcttctgg gcaatggcct tggcctgtgg atttctgtt tccacctcaa gtcttgaaa	180
tccagccgga ttctctgtt caacctggca gtggctgact ttctactgat catctgctg	240
cccttctga tggacaacta tgtgaggcgt tgggactgga agttgggga catccctgc	300
cggctgatgc tctcatgtt ggctatgaac cgccagggca gcatcatctt cctcagggtg	360
gtggcggtag acaggtaatt ccgggtgggc catccccacc acgccctgaa caagatctcc	420
aatcggacag cagccatcat ctcttgcctt ctgtggggca tcactattgg cctgacagtc	480
caacctctga agaagaagat gccgatccag aatggcgggtg caaatttgtg cagcagcttc	540
agcatctgcc atacctcca gtggcacgaa gccatgtcc tcttgaggtt ctcttgcctc	600
ctgggcatca tctgttctg ctacgccaga attatctgga gcctgcggca gagacaaatg	660
gaccggcatg ccaagatcaa gagagccatc accttcatca tggtegtggc catgtcttt	720
gtcatctgtc tcttccag cgtgggtgtg cggatccgca tctctgggt cctgcacact	780

```

tcgggcacgc agaattgtga agtgtaccgc tcgggtggacc tggcgttctt taccactctc      840
agcttcacct acatgaacag catgcctggac cccgtgggtg actactcttc cagcccatcc      900
tttcccaact tctctccac ttgatcaac cgtctgctcc agaggaagat gacaggtgag      960
ccagataata accgcagcac gaggctcgag ctacacgggg accccacaaa aaccagaggg      1020
gctccagagg cgtaatggc caactccggt gagccatgga gccctctta tctgggcccc      1080
acctctctt aa      1092

```

<210> 2

<211> 363

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

```

Met Asn Arg His His Leu Gln Asp His Phe Leu Glu Ile Asp Lys Lys
1             5             10             15

```

```

Asn Cys Cys Val Phe Arg Asp Asp Phe Ile Val Lys Val Leu Pro Pro
                20             25             30

```

```

Val Leu Gly Leu Glu Phe Ile Phe Gly Leu Leu Gly Asn Gly Leu Ala
                35             40             45

```

```

Leu Trp Ile Phe Cys Phe His Leu Lys Ser Trp Lys Ser Ser Arg Ile
                50             55             60

```

```

Phe Leu Phe Asn Leu Ala Val Ala Asp Phe Leu Leu Ile Ile Cys Leu
65             70             75             80

```

```

Pro Phe Leu Met Asp Asn Tyr Val Arg Arg Trp Asp Trp Lys Phe Gly
                85             90             95

```

```

Asp Ile Pro Cys Arg Leu Met Leu Phe Met Leu Ala Met Asn Arg Gln
                100            105            110

```

```

Gly Ser Ile Ile Phe Leu Thr Val Val Ala Val Asp Arg Tyr Phe Arg
                115            120            125

```

```

Val Val His Pro His His Ala Leu Asn Lys Ile Ser Asn Arg Thr Ala
                130            135            140

```

```

Ala Ile Ile Ser Cys Leu Leu Trp Gly Ile Thr Ile Gly Leu Thr Val
145            150            155            160

```

```

His Leu Leu Lys Lys Lys Met Pro Ile Gln Asn Gly Gly Ala Asn Leu
                165            170            175

```

```

Cys Ser Ser Phe Ser Ile Cys His Thr Phe Gln Trp His Glu Ala Met
                180            185            190

```

Phe Leu Leu Glu Phe Phe Leu Pro Leu Gly Ile Ile Leu Phe Cys Ser
 195 200 205

Ala Arg Ile Ile Trp Ser Leu Arg Gln Arg Gln Met Asp Arg His Ala
 210 215 220

Lys Ile Lys Arg Ala Ile Thr Phe Ile Met Val Val Ala Ile Val Phe
 225 230 235 240

Val Ile Cys Phe Leu Pro Ser Val Val Val Arg Ile Arg Ile Phe Trp
 245 250 255

Leu Leu His Thr Ser Gly Thr Gln Asn Cys Glu Val Tyr Arg Ser Val
 260 265 270

Asp Leu Ala Phe Phe Ile Thr Leu Ser Phe Thr Tyr Met Asn Ser Met
 275 280 285

Leu Asp Pro Val Val Tyr Tyr Phe Ser Ser Pro Ser Phe Pro Asn Phe
 290 295 300

Phe Ser Thr Leu Ile Asn Arg Cys Leu Gln Arg Lys Met Thr Gly Glu
 305 310 315 320

Pro Asp Asn Asn Arg Ser Thr Ser Val Glu Leu Thr Gly Asp Pro Asn
 325 330 335

Lys Thr Arg Gly Ala Pro Glu Ala Leu Met Ala Asn Ser Gly Glu Pro
 340 345 350

Trp Ser Pro Ser Tyr Leu Gly Pro Thr Ser Pro
 355 360