

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880008956.9

[51] Int. Cl.

A01N 43/26 (2006.01)

C07D 319/06 (2006.01)

A61K 31/77 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 2 月 24 日

[11] 公开号 CN 101657100A

[22] 申请日 2008.1.18

[21] 申请号 200880008956.9

[30] 优先权

[32] 2007.1.18 [33] IB [31] PCT/IB2007/002542

[32] 2007.11.21[33] US [31] 60/989,805

[32] 2007.11.21[33] US [31] 60/989,806

[32] 2007.11.21[33] US [31] 60/989,808

[86] 国际申请 PCT/US2008/051522 2008.1.18

[87] 国际公布 WO2008/089462 英 2008.7.24

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.18

[71] 申请人 埃沃尔瓦公司

地址 瑞士阿斯维尔

[72] 发明人 A·S·索伦森 J·p·梅耶尔

P·阿尔伯特斯

M·S·普拉特哈玛

[74] 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

代理人 陈文平 尚继栋

权利要求书 5 页 说明书 56 页

[54] 发明名称

取代的 1,3-二氧杂环己烷及其用途

[57] 摘要

本发明涉及含 1,3-二氧杂环己烷部分的化合物、其药物组合物以及所述化合物和组合物在调节血栓烷 A2 或过氧化物酶体增殖物激活受体中的用途。所述化合物、其类似物和药学上可接受的盐以及药物组合物可用于治疗和预防癌症。

1. 式(I)的化合物



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自氢、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、羟基、烷基、烯基、芳基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷基脲基、芳基脲基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、二烷基氨基、二芳基氨基、芳基烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、磺基、烷基磺酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基或杂芳基。

2. 式(II)的化合物



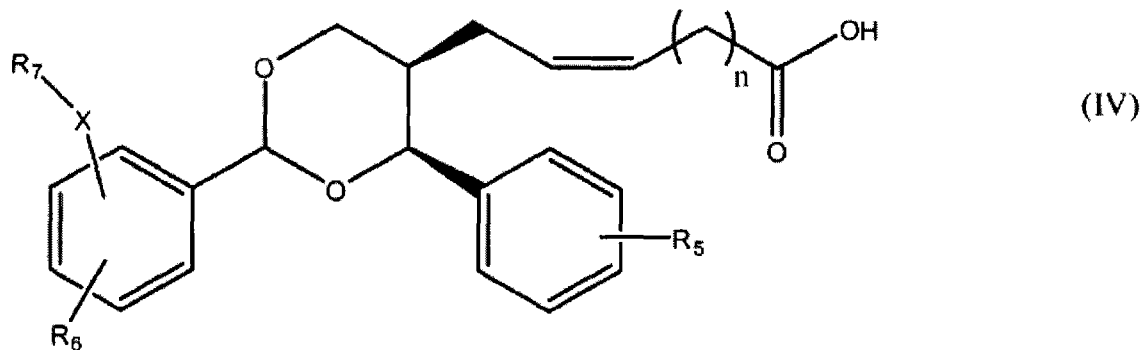
其中, R_1 、 R_2 和 R_4 独立地选自氢、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、羟基、烷基、烯基、芳基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷基脲基、芳基脲基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、二烷基氨基、二芳基氨基、芳基烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、磺基、烷基磺酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基或杂芳基;

且

Ar 是苯基、苯酚、苯胺、邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基或对甲氧基苯基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中, Ar 是苯酚。

4. 根据权利要求3所述的化合物, 其中, Ar 是邻甲氧基苯基。
5. 根据权利要求2所述的化合物, 其中, Ar 是间甲氧基苯基。
6. 式(IV)的化合物



其中, X 是直接键、O、S、NR₈、(CR₉R₁₀)_m、O(CR₉R₁₀)_m 或 (CR₉R₁₀)_mO, 其中, R₈、R₉ 和 R₁₀ 独立地选自 H、OH、低级烷基、苯基、芳基、杂芳基或共同形成氧代;

n 为 0、1、2、3、4 或 5;

m 为 0 至 10 之间的整数;

R₆ 为 H、OH、卤素、烷氧基或烷基, 且

R₇ 选自直链或支链、饱和或不饱和的烷基、烯丙基、环烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。

7. 根据权利要求6所述的化合物, 其中, n 为 1 或 2。

8. 根据权利要求6所述的化合物, 其中, R₅ 为 OH 或 OMe。

9. 根据权利要求8所述的化合物, 其中, R₆ 为 H、OH 或 OMe。

10. 根据权利要求6所述的化合物, 其中, X 为 O、NH 或 CH₂O。

11. 根据权利要求10所述的化合物, 其中, R₇ 为取代的或未取代的芳基, 或者为取代的或未取代的杂芳基。

12. 根据权利要求10所述的化合物, 其中, R₆ 为 H、OH 或烷氧基。

13. 根据权利要求12所述的化合物, 其中, R₇ 为苯基、甲氧基苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、氯苯基或二氯苯基。

14. 根据权利要求6所述的化合物, 其中, X 为 O。

15. 根据权利要求14所述的化合物, 其中, R₇ 为苯基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基、氟苯基、二氟苯基、氯苯基、二氯苯基、氯甲基苯基或

三氟甲基苯基。

16. 根据权利要求 6 所述的化合物，其中，X 为 NR_8 。

17. 根据权利要求 16 所述的化合物，其中， R_8 为 H、甲基或苯基。

18. 根据权利要求 17 所述的化合物，其中， R_7 为苯基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基、氟苯基、二氟苯基、氯苯基、二氯苯基、氯甲基苯基或三氟甲基苯基。

19. 一种调节血栓烷 A2 或过氧化物酶体增殖物激活受体的方法，所述方法包括将所述受体与式(I)的化合物相接触：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自氢、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、羧基、烷基、烯基、芳基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷基脲基、芳基脲基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、二烷基氨基、二芳基氨基、芳基烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、磺基、烷基磺酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基或杂芳基。

20. 一种治疗或预防与血栓烷 A2 或过氧化物酶体增殖物激活受体相关的疾病的方法，所述方法包括：

给予受试者有效量的权利要求 1 所述的化合物或其可接受的盐、N 氧化物、水合物或溶剂化物；和

药学上可接受的载体或稀释剂。

21. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所述疾病为癌症。

22. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所述受试者为家畜。

23. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所述受试者为人。

24. 权利要求 1-18 中任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防受试者中临床病症的药物组合物中的用途，所述临床病症为 PPAR 介导

的疾病或病症。

25. 权利要求 24 所述的化合物的用途,其用于制备治疗或预防选自糖尿病、癌症、炎症、AIDS、代谢综合征、肥胖、前驱糖尿病、高血压和血脂异常的临床病症的药物。

26. 一种治疗或预防需要的个体中临床病症-PPAR 介导的疾病或病症的方法,包括给予所述个体治疗有效量的权利要求 1-18 中任一项所述的化合物。

27. 根据权利要求 26 所述的方法,其中,所述临床病症选自糖尿病、癌症、炎症、AIDS、代谢综合征、肥胖、前驱糖尿病、高血压和血脂异常。

28. 前述权利要求 1-18 中任一项所述的化合物,其用作治疗或预防需要的个体中与血栓烷相关的临床病症的药物。

29. 根据权利要求 28 所述的化合物,其中,所述临床病症选自心肌梗塞、血栓症、血栓性疾病、肺动脉高压、动脉粥样硬化、糖尿病肾病、视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍、肺栓塞、血栓形成、支架引发的血栓形成、支架引发的增生、增生、感染性休克、先兆子痫、哮喘、过敏性鼻炎、肿瘤血管生成和转移。

30. 根据权利要求 28 至 29 中任一项所述的化合物,其中,所述临床病症选自血栓症、肺动脉高压、糖尿病肾病、视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍、血栓形成、支架引发的血栓形成、支架引发的增生、增生、感染性休克、先兆子痫、过敏性鼻炎、肿瘤血管生成和转移。

31. 根据权利要求 28 至 30 中任一项所述的化合物,其中,所述临床病症选自血栓症、肺动脉高压、糖尿病肾病、视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍、血栓形成和增生。

32. 根据权利要求 28 至 31 中任一项所述的化合物,其中,所述个体患有选自 I 型和 II 型糖尿病的糖尿病。

33. 一种治疗或预防需要的个体中与血栓烷相关的临床病症的方法,所述方法包括给予所述个体治疗有效量的前述权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物。

34. 根据权利要求 33 所述的方法, 其中, 所述临床病症选自心肌梗塞、血栓症、血栓性疾病、肺动脉高压、动脉粥样硬化、糖尿病肾病、视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍、肺栓塞、血栓形成、支架引发的血栓形成、支架引发的增生、增生、感染性休克、先兆子痫、哮喘、过敏性鼻炎、肿瘤血管生成和转移。

35. 一种用于治疗或预防需要的个体中与血栓相关的临床病症的药物组合物, 包含作为活性成分的前述权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物。

36. 根据权利要求 35 所述的组合物, 其中, 所述临床病症选自心肌梗塞、血栓症、血栓性疾病、肺动脉高压、动脉粥样硬化、糖尿病肾病、视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍、肺栓塞、血栓形成、支架引发的血栓形成、支架引发的增生、感染性休克、先兆子痫、哮喘、过敏性鼻炎、肿瘤血管生成和转移。

37. 一种用于延迟释放、改变释放、持续释放或控制释放权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物的药物组合物。

38. 根据权利要求 37 所述的组合物, 包含至少一种释放速率调节剂。

39. 根据权利要求 38 所述的组合物, 其中, 所述释放速率调节剂选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、聚环氧乙烷、聚氧乙烯蓖麻油、玉米油甘油酯和丙二醇、黄原胶、卡波姆、铵基甲基丙烯酸共聚物、氢化蓖麻油、巴西棕榈蜡、石蜡、邻苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物及其混合物。

取代的 1,3-二氧杂环己烷及其用途

相关申请的交叉引用

本申请要求提交于 2007 年 11 月 21 日的美国临时专利申请 No. 60989805、提交于 2007 年 11 月 21 日的美国临时专利申请 No. 60989806、提交于 2007 年 11 月 21 日的美国临时专利申请 No. 60989808 和提交于 2007 年 1 月 18 日的 PCT 申请 No. PCT/US07/60724 的权益和优先权,所有申请的全部内容通过引用方式合并到本文中。

技术领域

本发明涉及含有 1,3-二氧杂环己烷部分的化合物、含有该化合物的组合物,以及使用该化合物和组合物调节血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增植物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor) 的方法。该化合物和该组合物可用于治疗或调节可能涉及血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增植物激活受体的疾病、这些疾病的症状,或由血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增植物激活受体介导的其它生理事件的效应。

背景技术

过氧化物酶体增植物激活受体 (PPAR) 属于核激素受体。PPAR 受体以与类视黄醇 X 受体 (被称为 RXR) 形成的异二聚体的形式与被称为过氧化物酶体增植物响应元件 (PPRE) 的 DNA 序列元件相结合,从而激活转录。已经鉴定并描述了人 PPAR 的三种亚型: PPAR- α 、PPAR- γ 和 PPAR- δ (或 NUC1)。PPAR- α 主要在肝脏中表达,而 PPAR- δ 是普遍存在的。PPAR- γ 参与调节脂肪细胞的分化,它在脂肪细胞中高表达。PPAR- γ 还在系统性脂质动态平衡中起关键作用。已经确认了多

种调节 PPAR 活性的化合物，包括已经被用于治疗糖尿病的噻唑烷二酮类。

PPAR- γ 亚型的 DNA 序列在 Elbrecht 等人的 BBRC 224; 431-437 (1996)中有描述。包括贝特类 (fibrates) 和脂肪酸类的过氧化物酶体增殖物可以激活 PPAR 的转录活性。

文献中提供了大量的例子说明了 PPAR 密切地参与一系列与表达这些核受体的细胞相关的疾病或病理状态。更具体而言，在降低血液葡萄糖、胆固醇和甘油三酯水平的方法中，PPAR 可作为药物靶点使用，因此用于治疗和/或预防胰岛素抵抗、血脂异常和其它与 X 综合征（也被称为“代谢综合征”）(WO 97/25042, WO 97/10813, WO 97/28149; 还参见 Kaplan 等人, 2001, J Cardiovasc Risk, 8, 211-7) 相关的疾病，包括肥胖和动脉粥样硬化 (Duez 等人, 2001, J. Cardiovasc. Risk, 8, 185-186)、冠状动脉疾病和一些其它的心血管疾病。此外，还显示 PPAR 可作为治疗某些炎性疾病的潜在靶点，这些炎性疾病例如是皮肤病 (参见 Smith 等人, 2001, J. Cutan. Med. Surg., 5, 231-43)、胃肠疾病 (WO 98/43081) 或肾脏疾病 (包括肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合征和高血压性肾硬化症)。同样，PPAR 可用于改善神经性疾病 (Landreth 和 Heneka, 2001, Neurobiol Aging, 22, 937-44) 或痴呆中的认知功能，可用于治疗牛皮癣、多囊卵巢综合征 (PCOS)，或可用于预防和治疗例如骨质疏松症 (例如参见 US 5981586 或 US 6291496) 的骨丢失 (bone loss)。

因此，PPAR 是开发治疗性化合物的令人兴奋的靶点。尽管在用于治疗和/或预防疾病或病理状态的各种方法的环境中观察到的反应是令人鼓舞的，例如噻唑烷二酮 (TZD) 类药物 (例如罗格列酮或吡格列酮) 在改善 II 型糖尿病患者的胰岛素敏感性上明显起到了关键作用 (见 Cheng lai 和 Levine, 2000, Heart Dis., 2, 326-333)，但是，它们并不是完全令人满意的治疗剂，因为还存在许多严重的不希望的副作用 (例如体重增加、高血压、心脏肥大、血液稀释、肝毒性和水肿；参见 Haskins 等人, 2001, Arch Toxicol., 75, 425-438; Yamamoto 等

人,2001, Life Sci., 70,471-482; Scheen, 2001, Diabetes Metab., 27,305-313; Gale, 2001, Lancet, 357,1870-1875; Forman 等人, 2000, Ann. Intern. Med., 132,118-121 和 Al Salman 等人, 2000, Ann. Intern. Med., 132,121-124)。因此,人们希望能够发现新型改进的产品和/或新方法,其能够治疗和/或预防与表达 PPAR 核受体的细胞类型相关的疾病或病理状态。更特别地,观察到的 TZD 衍生物的大部分副作用是由于所述化合物的完全激动剂特性,因此希望鉴别出并不一定是完全激动剂的新型化合物。

血栓烷受体参与血小板聚集,并且与血管收缩以及支气管和气管平滑肌收缩有关。在欧洲专利申请公布 No. 94239、欧洲专利申请公布 No. 0 266 980 和 USPN 4 895 962 中提到了某些 4-苯基-1,3-二氧杂环己烷-5 基-链烯酸衍生物,并描述了它们作为血栓烷受体拮抗剂的潜在用途。

能够阻断由血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增殖物激活受体的异常活性导致的疾病病状和/或症状的血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增殖物活化受体的选择性调节剂的开发已经受到相当大的关注。但是,还需要其它用于调节血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 的化合物以及与血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增殖物激活受体相关的疾病的治疗和预防方法。

发明内容

本发明提供了含有 1,3-二氧杂环己烷部分的化合物、含有该化合物的组合物、用于合成该化合物的方法和中间体,以及使用该化合物的方法,包括在治疗和/或预防由血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 介导的疾病中使用该化合物的方法。

本发明的化合物通常包含生物活性的 1,3-二氧杂环己烷化合物,其一个或多个苯酚或羧基基团的氧原子上有前体基团 (progroup) R^p 取代。前体基团通常包括在使用条件下代谢产生活性 1,3-二氧杂环己烷药物的基团或部分。

本发明的化合物是血栓烷 A2 和/或 PPAR 的强调节剂。因此, 本发明的另一方面提供了使用该化合物作为 PPAR 激动剂、血栓烷 A2 (TP) 受体拮抗剂、血栓烷合酶 (TS) 抑制剂中的任一种的方法, 包括使受体与对调节有效的有效量的本发明化合物或组合物相接触。该方法可以在体外或体内实施, 并且可用作治疗和/或预防疾病的治疗方法, 例如治疗包括癌症和转移的肿瘤, 以及治疗和预防与血栓烷 A2 和/或 PPAR 相关的其它疾病。

本发明的化合物可用于但不限于预防或治疗癌症和相关疾病, 本发明的化合物具有抑制血栓烷 A2 和/或激活过氧化物酶体增殖物激活受体的活性, 因此, 本发明的化合物可作为抗肿瘤剂用于治疗中。本发明的化合物可用于控制治疗肥胖、糖尿病及通常相关的疾病 (例如心血管和肝脏疾病)。

本发明的化合物可作为血栓烷 A2 的抑制剂和/或用于激活过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR), 因此对于治疗与这些受体相关的疾病是有效的。例如, 这些化合物可用于治疗或预防选自以下的临床病症: 代谢综合征、肥胖、胰岛素抵抗、前驱糖尿病、糖尿病、血脂异常、自身免疫性疾病 (例如多发性硬化、牛皮癣、特应性皮炎、哮喘和溃疡性结肠炎)、癌症 (例如脂肪肉瘤、成神经细胞瘤、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、胰腺癌和前列腺癌; 炎症、感染、AIDS 和创伤愈合)。

此外, 这些化合物还可以例如用于治疗或预防选自以下的临床病症: 心肌梗塞、血栓症、血栓性疾病、肺动脉高压、动脉粥样硬化、糖尿病肾病、视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍(lower limb circulation)、肺栓塞、血栓形成、支架引发的血栓形成、支架引发的增生、感染性休克、先兆子痫、哮喘、过敏性鼻炎、肿瘤血管生成和转移。

一方面, 本发明提供了含有 1,3-二氧杂环己烷部分的化合物以及含有该化合物的组合物。该化合物具有如下所示的一般结构:



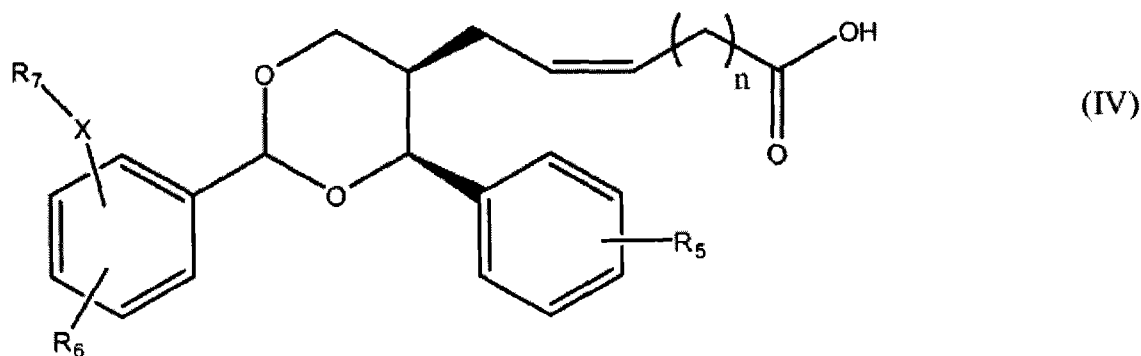
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自氢、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、羟基、烷基、烯基、芳基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷基脒基、芳基脒基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、二烷基氨基、二芳基氨基、芳基烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、磺基、烷基磺酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基或杂芳基。

在本发明的另一方面, 新型化合物具有式(II)的结构:



其中, R_1 、 R_2 和 R_4 可独立地如上所述选择。优选地, 芳基为苯基、苯酚、苯甲醚、苯胺、吡啶、喹啉、异喹啉、噻吩、呋喃、咪唑、苯并咪唑或吡唑。优选地, Ar 基团为苯基、苯酚、或邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基或对甲氧基苯基。

在另一方面, 本发明提供了式(IV)的化合物:



其中, X 是直接键、O、S、 NR_8 、 $(CR_9R_{10})_m$ 、 $O(CR_9R_{10})_m$ 或 $(CR_9R_{10})_mO$, 其中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 可独立地选自 H、OH、低级烷基、苯基、芳基、杂芳基或共同形成氧代键 (oxo); n 可以为 0、1、2、3、4 或 5; m 可以

为 0 至 10 之间的整数； R_6 可以是 H、OH、卤素、烷氧基或烷基，且 R_7 可以选自直链或支链、饱和或不饱和的烷基、炔基、烯丙基、环烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，它们中的每一个可以任选地被取代基单取代或多取代。该化合物和该组合物可用于抑制血栓烷 A₂ 和/或激活过氧化物酶体增植物激活受体的方法中。

在另一方面，本发明提供了治疗和/或预防癌症的方法。该方法通常包括给予患有癌症或具有发展为癌症的风险的受试者有效治疗或预防该疾病的量的本发明的化合物或组合物。该方法可以在动物或人体中实施。

具体实施方式

定义

除非另行说明，本申请中所用的(包括在说明书和权利要求书中使用的)以下术语具有下面给出的定义。应当注意的是，在说明书和所附的权利要求书中所用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括所指代对象的复数形式，除非上下文给出了明确的相反说明。标准化学术语的定义可以在参考书中找到，包括 Carey 和 Sundberg (1992) "Advanced Organic Chemistry 3rd Ed." A 卷和 B 卷，纽约 Plenum 出版社。除非另行说明，本发明的实施将采用本领域技术范围内的常规的质谱、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学的方法。

本文中所用的以下术语具有下面的含义：

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“烷基”是指从母体烷烃、烯烃或炔烃的一个碳原子上去掉一个氢原子所得到的饱和或不饱和的支链、直链或环状一价烃基。典型的烷基包括但不限于：甲基；乙基，例如乙烷基、乙烯基、乙炔基；丙基，例如丙-1-基、丙-2-基、环丙-1-基、丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基（烯丙基）、环丙-1-烯-1-基、环丙-2-烯-1-基、丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基等；丁基，例如丁-1-基、丁-2-基、2-甲基丙-1-基、2-甲基丙-2-

基、环丁-1-基、丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、环丁-1-烯-1-基、环丁-1-烯-3-基、环丁-1,3-二烯-1-基、丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基等；及其它。

术语“烷基”具体意在包括具有任何饱和程度或水平的基团，即仅包含碳-碳单键的基团、包含一个或多个碳-碳双键的基团、包含一个或多个碳-碳三键的基团以及包含混合的碳-碳单键、双键和三键的基团。当意在表示特定的饱和水平时，使用“烷烃基”、“烯烃基”和“炔烃基”的表述。优选地，烷基包含1至15个碳原子（ $C_1 - C_{15}$ 烷基），更优选地，包含1至10个碳原子（ $C_1 - C_{10}$ 烷基），再更优选地，包含1至6个碳原子（ $C_1 - C_6$ 烷基或低级烷基）。

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“烷烃基”是指从母体烷烃的一个碳原子上去掉一个氢原子所得到的饱和的支链、直链或环状烷基。典型的烷烃基包括但不限于：甲基；乙基；丙基，例如丙-1-基、丙-2-基（异丙基）、环丙-1-基等；丁基，例如丁-1-基、丁-2-基（仲丁基）、2-甲基丙-1-基（异丁基）、2-甲基丙-2-基（叔丁基）、环丁-1-基；戊基，例如戊-1-基、戊-2-基、戊-3-基、环戊-1-基；己基，例如己-1-基、己-3-基、环己-1-基等；庚基，例如庚-1-基、庚-2-基、环庚-1-基等；及其它。

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“烯烃基”是指从母体烯烃的一个碳原子上去掉一个氢原子所得到的具有至少一个碳-碳双键的不饱和支链、直链或环状烷基。该基团的双键可以为顺式或反式构型。典型的烯烃基包括但不限于：乙烯基；丙烯基，例如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基（烯丙基）、丙-2-烯-2-基、环丙-1-烯-1-基、环丙-2-烯-1-基；丁烯基，例如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、环丁-1-烯-1-基、环丁-1-烯-3-基、环丁-1,3-二烯-1-基等；及其它。

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“炔烃基”是指从母体炔烃的一个碳原子上去掉一个氢原子所得到的具有至少一个碳-碳三键的不饱和支链、直链或环状烷基。典型的炔烃基包括但不限于：乙炔基；丙炔基，例如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基等；丁炔基，例如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基等；及其它。

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“烷二基 (alkyldiyl)”是指从母体烷烃、烯烃或炔烃的两个不同的碳原子上各去掉一个氢原子、或者从母体烷烃、烯烃或炔烃的一个碳原子上去掉两个氢原子所得到的饱和或不饱和的支链、直链或环状二价烃基。两个单价基团中心或二价基团中心的每个化合价可以与相同或不同的原子形成键。典型的烷二基包括但不限于：甲二基；乙二基，例如乙-1,1-二基、乙-1,2-二基、乙烯-1,1-二基、乙烯-1,2-二基；丙二基，例如丙-1,1-二基、丙-1,2-二基、丙-2,2-二基、丙-1,3-二基、环丙-1,1-二基、环丙-1,2-二基、丙-1-烯-1,1-二基、丙-1-烯-1,2-二基、丙-2-烯-1,2-二基、丙-1-烯-1,3-二基、环丙-1-烯-1,2-二基、环丙-2-烯-1,2-二基、环丙-2-烯-1,1-二基、丙-1-炔-1,3-二基等；丁二基，例如丁-1,1-二基、丁-1,2-二基、丁-1,3-二基、丁-1,4-二基、丁-2,2-二基、2-甲基-丙-1,1-二基、2-甲基-丙-1,2-二基、环丁-1,1-二基、环丁-1,2-二基、环丁-1,3-二基、丁-1-烯-1,1-二基、丁-1-烯-1,2-二基、丁-1-烯-1,3-二基、丁-1-烯-1,4-二基、2-甲基丙-1-烯-1,1-二基、2-亚甲基-丙-1,1-二基、丁-1,3-二烯-1,1-二基、丁-1,3-二烯-1,2-二基、丁-1,3-二烯-1,3-二基、丁-1,3-二烯-1,4-二基、环丁-1-烯-1,2-二基、环丁-1-烯-1,3-二基、环丁-2-烯-1,2-二基、环丁-1,3-二烯-1,2-二基、环丁-1,3-二烯-1,3-二基、丁-1-炔-1,3-二基、丁-1-炔-1,4-二基、丁-1,3-二炔-1,4-二基等；及其它。当希望表示特定水平的饱和度时，使用烷烃二基、烯二基和/或炔二基命名。当两个化合价在同一个碳上时，使用“次烷基 (alkylidene)”命名。在优选实施方案中，烷二基包含1至6个碳原子（C1 - C6 烷二基）。优选的是饱和的非环状烷二基，其基团中心在末端碳上，例如甲二基（亚甲基）、乙-1,2-二基（亚乙

基)、丙-1,3-二基(亚丙基)、丁 1,4-二基(亚丁基)及其它(也被称为亚烷基(alkylenos),在下面定义)。

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“烷氧基”是指式-OR的基团,其中,R为此处定义的烷基或环烷基。烷氧基的代表性的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、环丙氧基、环戊氧基、环己氧基等。

此处定义的单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“芳基”是指从母体芳环系统中的单个碳原子上去掉一个氢原子所得到的单价芳香烃基。典型的芳基包括但不限于由醋蒽烯(aceanthrylene)、蒽烯、醋菲烯(acephenanthrylene)、蒽、甘菊环、苯、蒎(chrysene)、六苯并苯、荧蒽、芴、并六苯、己芬、己搭烯(hexalene)、不对称吲丹烯(as-indacene)、对称吲丹烯(s-indacene)、茚满、茚、萘、并八苯(octacene)、辛芬(octaphene)、辛搭烯(octalene)、间二蒽嵌四并苯、戊-2,4-二烯、并五苯、戊搭烯、戊芬、二萘嵌苯、非那烯(phenalene)、菲、二萘品并苯、七曜烯(pleiadene)、芘、皮蒽、玉红省(rubicene)、苯并菲、联三萘(trinaphthalene)等衍生的基团。优选地,芳基含有6-20个碳原子(C_6-C_{20} 芳基),更优选地,含有6-15个碳原子(C_6-C_{15} 芳基),再优选地,含有6-10个碳原子(C_6-C_{10} 芳基)。

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“芳氧基”是指式-O-芳基的基团,其中芳基如此处所定义。

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“芳氧羰基”是指式-C(O)-O-芳基的基团,其中芳基如此处所定义。

“本发明的化合物”是指本文中公开的各种描述和结构式所涵盖的化合物。本发明的化合物可以通过其化学结构和/或化学命名确认。当化学结构和化学命名冲突时,化学结构是确定化合物的决定性因素。本发明的化合物可以含有一个或多个手性中心和/或双键,从而可以作为立体异构体存在,例如双键异构体(即几何异构体)、旋转异构体、对映异构体或非对映异构体。相应地,当手性中心的立体化学性质没有明确时,本文中所描绘的化学结构包括那些手性

中心所有可能的构型，包括立体异构体纯的形式(例如几何异构体纯、对映异构体纯或非对映异构体纯)及对映异构体和立体异构体的混合物，其例外是当只明确说明了一个对映异构体时，该结构也包括另外一个对映异构体。使用本领域技术人员公知的分离技术或手性合成技术，对映异构体和立体异构体的混合物可以拆分成它们的组成对映异构体或立体异构体。本发明的化合物也可以几种互变异构形式存在，包括烯醇式、酮式及其混合物。相应地，本文中所描绘的化学结构包括所示化合物的所有可能的互变异构形式。本发明的化合物还可以包括同位素标记的化合物，其中一个或多个原子的原子量不同于自然界中惯常发现的原子量。可以结合入本发明化合物中的同位素的例子包括但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本发明的化合物可以非溶剂化和溶剂化的形式存在，包括水合形式和作为 N-氧化物。一般，水合的、溶剂化的和 N-氧化物形式在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以多种晶型或无定型形式存在。通常，所有的物理形式对于本发明预期的用途是等效的，并且都包括在本发明的范围之内。

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“环烷基”是指此处所定义的饱和或不饱和环状烷基基团。当意在表示特定的饱和度水平时，使用“环烷烃基”或“环烯烃基”命名。典型的环烷基包括但不限于由环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷等衍生的基团。环烷基优选包含 3 至 10 个环原子 ($\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ 环烷基)，更优选地包含 3 - 7 个环原子 ($\text{C}_3 - \text{C}_7$ 环烷基)。

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“杂环烷基”是指饱和或不饱和的环烷基，其中一个或多个碳原子(和任选的任何相关的氢原子)被相同或不同的杂原子独立地取代。典型的取代碳原子的杂原子包括但不限于 N、P、O、S、Si 等。当意在表示特定的饱和度水平时，使用“杂环烷烃基”或“杂环烯烃基”命名。典型的杂环烷基包括但不限于由环氧化物、氮杂类(azirines)、硫杂丙烷类(thiiranes)、咪唑烷(imidazolidine)、吗啉、哌嗪、哌啶、吡唑烷、

吡咯烷酮、奎宁环等衍生的基团。杂环烷基优选包含 3 至 10 个环原子（3-10 元杂环烷基），更优选地包含 5 至 7 个环原子（5-7 元杂环烷基）。

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和/或碘基团。

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“卤代烷基”是指此处定义的烷基基团，其中一个或多个氢原子被卤素基团取代。术语“卤代烷基”具体包括单卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基等，直到全卤代烷基。取代卤代烷基的卤素基团可以为相同的或不同的。例如，表述“(C₁-C₂) 卤代烷基”包括 1-氟甲基、1-氟-2-氯乙基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、1,1-二氟乙基、1,2-二氟乙基、1,1,1-三氟乙基、全氟乙基等。

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“卤代烷氧基”是指式-O-卤代烷基的基团，其中卤代烷基如此处所定义。

单独使用的或作为另一个取代基的一部分的“杂芳基”是指从此处定义的母体杂芳环系统中的单个原子上去掉一个氢原子所得到的单价杂芳香基团。典型的杂芳基包括但不限于由吡啶、β-咔啉、色烷、色烯、噌啉、呋喃、咪唑、吡唑、吡啶、二氢吡啶、中氮茛、异苯并呋喃、异色烯、异吡啶、异吡啶啉(isoindoline)、异喹啉、异噻唑、异噁唑、1,5-二氮杂萘、噁二唑、噁唑、萘嵌间二氮杂苯、菲啶、邻二氮杂菲、吩嗪、酞嗪、蝶啶、嘌呤、吡喃、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯里嗪(pyrrolizine)、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、四唑、噻二唑、噻吩、三唑、咕吨等衍生的基团。杂芳基优选包含 5 至 20 个环原子（5-20 元杂芳基），更优选地包含 5 至 10 个环原子（5-10 元杂芳基）。优选的杂芳基为那些由呋喃、噻吩、吡咯、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、吡啶、吡唑、喹啉、咪唑、噁唑、异噁唑和吡嗪衍生的基团。

“药学上可接受的盐”是指与本领域一般认为在制药应用上可接受的抗衡离子形成，并具有母体化合物预期的药理活性的本发明

化合物的盐。这些盐包括：(1)与无机酸或者有机酸形成的酸加成盐，所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，所述有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸(glucoheptonic acid)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟萘甲酸(hydroxynaphthoic acid)、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等；或者(2)当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子替换时所形成的盐，所述金属离子例如碱金属离子、碱土离子或铝离子；或者和有机碱形成的配合物，所述有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、吗啉、哌啶、二甲胺、二乙胺等。还包括氨基酸的盐，例如精氨酸盐等，以及如葡萄糖醛酸(glucurmic)或半乳糖醛酸等有机酸的盐(见例如 Berge 等人, 1977, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19)。

“药学上可接受的载体 (vehicle)”是指与本发明的化合物一起给药的稀释剂、佐剂、赋形剂或载体 (carrier)。

“保护基”是指当结合到分子中的反应性官能团上时屏蔽、降低或者阻止所述官能团的反应性的原子基团。通常，在合成的过程中，保护基能够根据需要选择性地除去。保护基的例子可以在 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY 以及 Harrison 等人, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY 中找到。代表性的氨基保护基包括但不限于甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧羰基 (“CBZ”)、叔丁氧羰基 (“Boc”)、三甲基甲硅烷基 (“TMS”)、2-三甲基甲硅烷基-乙磺酰基 (“SES”)、三苯甲基和取代的三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基 (“Fmoc”)、硝基-芴基氧基羰基 (“NVOC”) 等。代表性的羟基保护基包括但不限

于其中羟基被酰化(例如甲基和乙基酯、乙酸酯或丙酸酯基团或者二醇酯)或者被烷基化(例如苄基和三苯甲基醚, 以及烷基醚、四氢吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚(例如 TMS 或 TIPPS 基团)和烯丙基醚)的那些基团。

“前药”是指活性化合物(药物)的衍生物, 其在使用条件下(例如在体内)经过转化释放活性药物。前药在转化成活性药物前常常是无药理学活性的, 但这不是必然的。前药通常如下获得: 用前体基团 (progroup) (下面定义)屏蔽所述药物中被认为是其活性所部分需要的官能团, 以形成前体部分(promoiety)或“前体基团”, 后者在特定的使用条件下经过转化(例如裂解)释放出该官能团, 并进而释放该活性药物。前部分的裂解可以自发地进行, 例如通过水解反应进行, 或者可以用另一试剂催化或诱导, 例如通过酶、光、酸或者通过物理或环境参数的改变(例如温度改变)或暴露于特定的物理或环境参数, 或者通过以上方式的组合。所述试剂可以是使用条件本身具有的, 例如前药所施用的细胞中存在的酶或者是胃的酸性条件, 或者所述试剂可以外源地提供。

适于屏蔽活性化合物中的官能团以产生前药的各种前体基团是本领域公知的。例如, 羟基官能团可以屏蔽为磺酸酯、酯或碳酸酯前体部分, 其可以在体外水解, 以提供羟基。氨基官能团可以屏蔽为酰胺、亚胺、氧磷基、磷酰基、磷酰基、亚磺酰基部分, 其可以在体内水解, 以提供氨基基团。羧基可以屏蔽为酯(包括甲硅烷基酯和硫酯)、酰胺或酰肼部分, 其可以在体内水解, 以提供羧基。本领域技术人员还知道其它合适的前体基团及其相应的前体部分的具体例子。

当用于修饰特定基团或基时, “取代的”是指所指的基团或基中的一个或多个氢原子彼此独立地被相同的或不同的取代基取代。用于取代特定基团或基中的饱和碳原子的取代基包括但不限于: $-R^a$ 、卤素、 $-O$ 、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NR^b$ 、 $=N-OR^b$ 、三卤甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、

$-\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^b$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}^-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^b$ 、
 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)(\text{O}^-)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)(\text{OR}^b)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^b$ 、
 $-\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、
 $-\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}^-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^b$ 、
 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、
 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^b$ 和 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$ ，
 其中， R^a 选自烷基、环烷基、杂烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；每一个 R^b 独立地为氢或 R^a ；每一个 R^c 独立为 R^b ，或者两个 R^c 与它们键合的氮原子一起形成五元、六元或七元杂环烷基，该杂环烷基可以任选地包含 1 至 4 个相同或不同的选自 O、N 和 S 的其它杂原子。具体的例子是： $-\text{NR}^c\text{R}^c$ 包括 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ -烷基、N-吡咯烷基和 N-吗啉基。

此处所使用的术语“受试者”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的例子包括但不限于哺乳动物纲的任何成员：人、非人类灵长类动物（例如黑猩猩）和其它猿类和猴类；农畜，例如牛、马、羊、山羊、猪；家畜，例如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类动物，例如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的例子包括但不限于鸟类、鱼类等。该术语并不表明特定的年龄或性别。

此处所使用的术语“治疗 (treat)”或“治疗 (treatment)”可互换使用，是指延缓疾病的发展和/或减轻将要发生或预计要发生的症状的严重程度，其中所述疾病与血栓烷 A2 或 PPAR 受体的功能相关。该术语还包括缓解已有的症状、预防其它的症状以及改善或预防引起症状的代谢原因。

本发明的化合物可用于调节血栓烷 A2 和/或 PPAR 的活性。该化合物可以是 PPAR 的激动剂、TP 受体拮抗剂或 TS 抑制剂。此处的受体活性的抑制和降低是指与细胞或受试者没有用试验化合物处理的对照试验相比，检测到的活性水平较低。在特别的方面，检测到的活性的抑制或降低为至少 10% 的降低或抑制。本领域技术人员知道，检测到的活性至少抑制或降低 20%、50%、75%、90% 或 100%，

或其间的任何数字,对于特定的应用可能是优选的。类似地,激活的活性可以是活性增加至少大约 10%、20%、25%、30% 或 50% 或更高,对于特定的应用可能是优选的。

化合物

如发明内容部分所述,本发明公开了含有 1,3-二氧杂环己烷部分的化合物,例如提交于 2007 年 1 月 18 日的国际申请 No. PCT/US07/60724 中描述的各种 1,3-二氧杂环己烷化合物。

本发明提供了含有 1,3-二氧杂环己烷部分的新型化合物以及含有该化合物的组合物。一方面,本发明的化合物具有式(I):



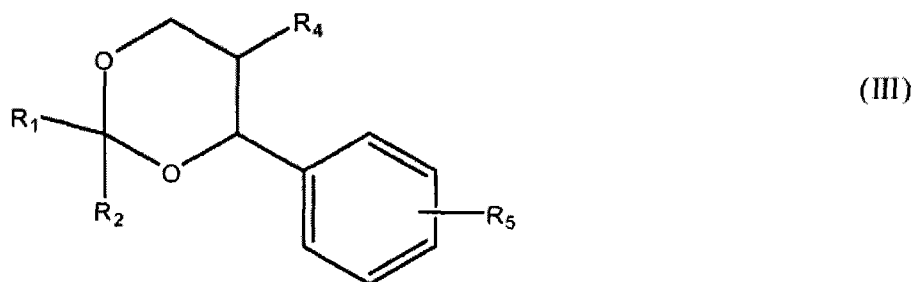
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 可独立地选自氢、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、羟基、烷基、烯基、芳基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷基脲基、芳基脲基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、二烷基氨基、二芳基氨基、芳基烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、磺基、烷基磺酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基或杂芳基。

在本发明的另一方面,新型化合物具有式(II)的结构:



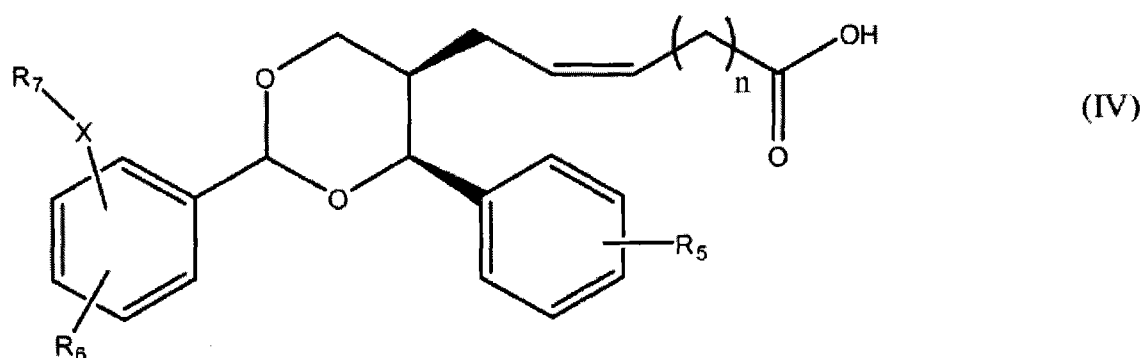
其中, R_1 、 R_2 和 R_4 可独立地如上所述选择。芳基优选为苯基、苯酚、苯甲醚、苯胺、吡啶、喹啉、异喹啉、噻吩、呋喃、咪唑、苯并咪唑或吡唑。Ar 基团优选为苯基、苯酚、或邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基、对甲氧基苯基。

在本发明的另一方面，新型化合物具有式(III)的结构：



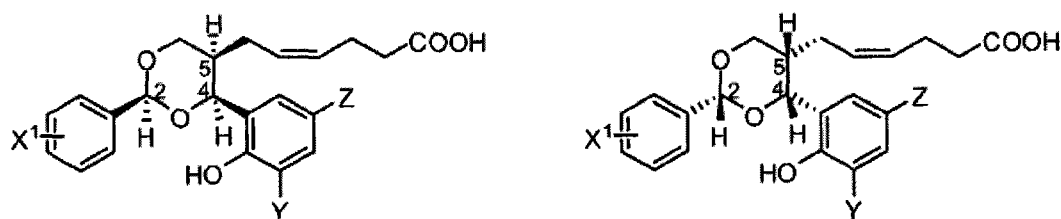
其中， R_1 和 R_2 可以独立地如上所述选择。 R_5 可以为 H、OH、烷氧基、烷基或卤素， R_4 优选为烷基或包含 1 至 15 个碳原子的炔基，并且任选地由一个或多个选自卤素、氰基、硝基、烷氧基、酯、羧酸、伯胺、仲胺或酰胺的取代基封端。芳环可以为单取代或多取代的， R_5 可为 H、OH、氰基、硝基或烷氧基。

另一方面，本发明提供了式(IV)的化合物：



其中，X 是直接键、O、S、 NR_8 、 $(CR_9R_{10})_m$ 、 $O(CR_9R_{10})_m$ 或 $(CR_9R_{10})_mO$ ，其中， R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自 H、OH、低级烷基、苯基、芳基、杂芳基或共同形成氧代；n 可以为 0、1、2、3、4 或 5；m 可以为 0 至 10 之间的整数； R_6 可以是 H、OH、卤素、烷氧基或烷基， R_7 可以选自直链或支链、饱和或不饱和的烷基、炔基、烯丙基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，它们中的每一个任选地可被取代基单取代或多取代。取代基可为 H、 $-R^a$ 、卤素、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NR^b$ 、 $=N-OR^b$ 、三卤甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、

-C(NR^b)NR^cR^c、-OC(O)R^b、-OC(S)R^b、-OC(O)O⁻、-OC(O)OR^b、-OC(S)OR^b、-NR^bC(O)R^b、-NR^bC(S)R^b、-NR^bC(O)O⁻、-NR^bC(O)OR^b、-NR^bC(S)OR^b、-NR^bC(O)NR^cR^c、-NR^bC(NR^b)R^b和-NR^bC(NR^b)NR^cR^c，其中，R^a选自烷基、环烷基、杂烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；每一个 R^b 独立地为氢或 R^a；每一个 R^c 独立地为 R^b，或者两个 R^c 与它们所键合的氮原子一起形成五元、六元或七元杂环烷基，该杂环烷基可以任选地包含 1 至 4 个相同或不同的选自 O、N 和 S 的其它杂原子。该化合物包括两种对映异构体。因此，例如，式(IV)包括如下所示的两种对映异构体：

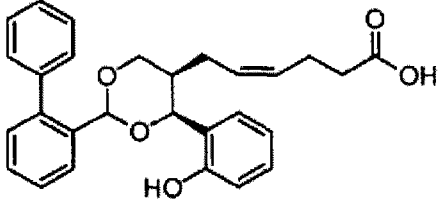


其中 X¹ 选自 2-氯、3-氯、2-氰基、4-氰基、3-硝基和 4-硝基。

示例的化合物在实施例和表 1 中描述。

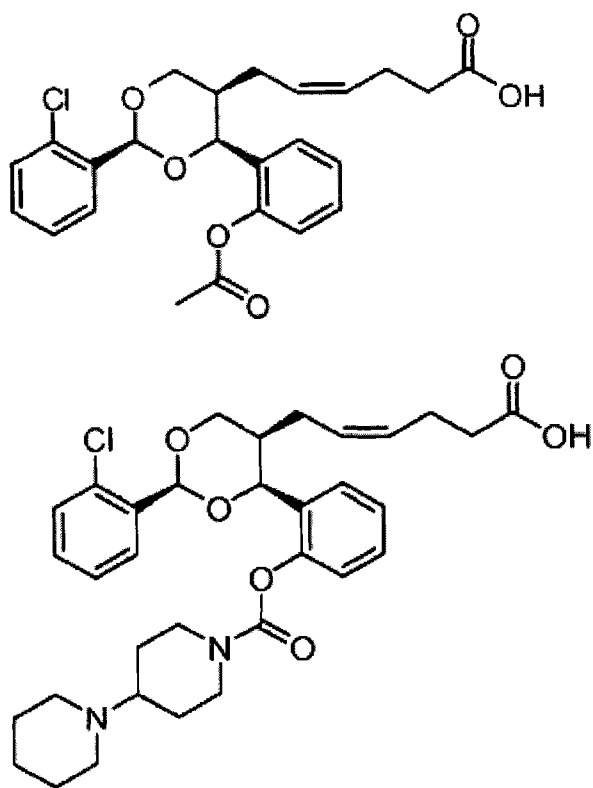
表 1
本发明的化合物

化合物	结构	IUPAC 命名
1		(Z)-6-(4-(2-羟基苯基)-2-(2-(4-甲氧基苯氧基)苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
2		(Z)-6-(2-(4-(二甲基氨基)苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸

10		(Z)-6-(2-联苯基)-4-(羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基己-4-烯酸
----	---	---

本领域技术人员应当知道此处所描述的本发明的化合物可以包含能够用前体基团屏蔽以生成前药的官能团。在转化成为活性药物形式之前，这些前药通常是、但不一定是无药理活性的。在本发明的前药中，任何可利用的官能团部分都可以用前体基团进行屏蔽以生成前药。本领域知道适合于屏蔽这些官能团以生成可在希望的使用条件下裂解的前部分的众多前体基团。

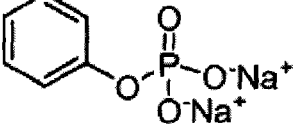
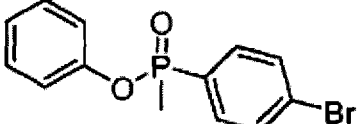
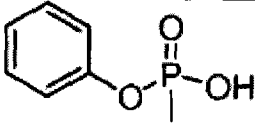
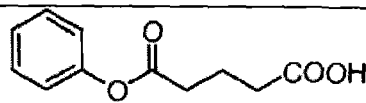
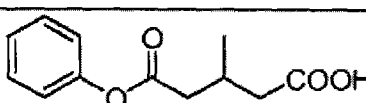
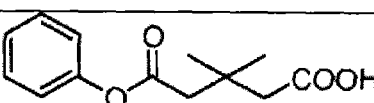
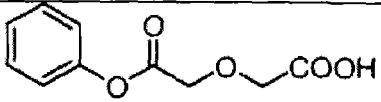
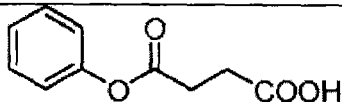
具有可以衍生自例如苯酚官能团、羧酸官能团、硫醇官能团等的官能团的本发明化合物可以用于合成前药。本发明化合物的前药的例子包括：

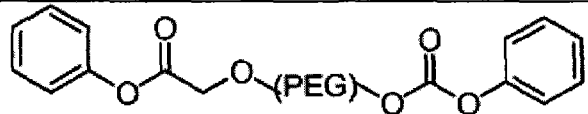
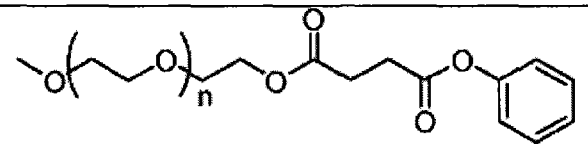
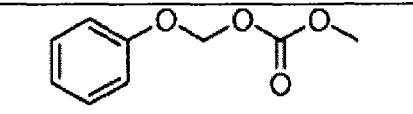
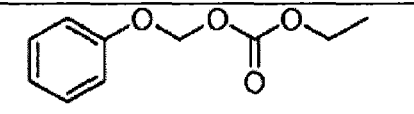
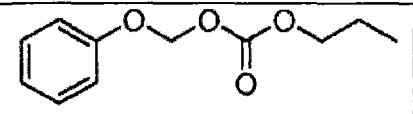
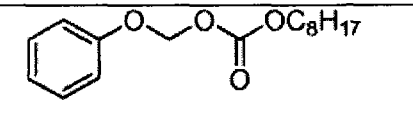
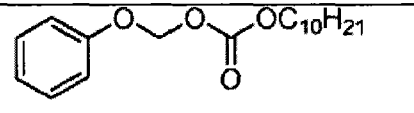
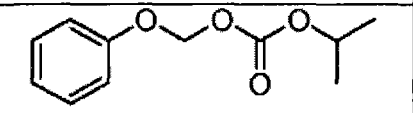
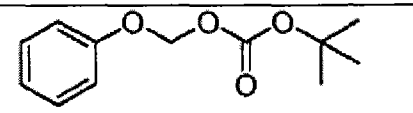
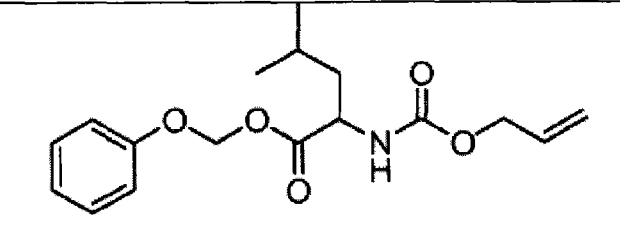
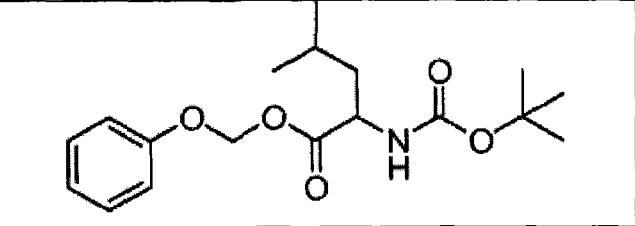
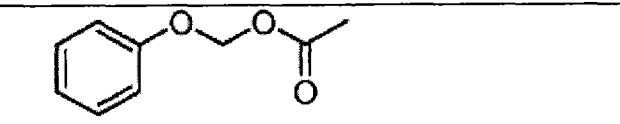
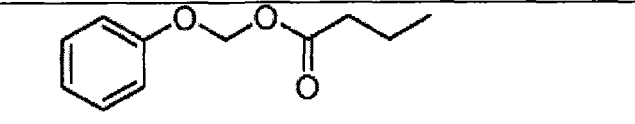


用这种方式可以获得为选定的给药方式特别定制的前药。也可以对前体基团进行设计以赋予前药其它的性质，例如，改善被动肠吸收、改善转运介导的肠吸收、防止快速代谢(缓释前药)、组织选

择性的递送、靶组织中的被动富集、靶向特异性转运等。

能够赋予前药这些性质的基团是本领域已知的，且其在例如 Ettmayer 等人, (2004) J. Med. Chem. 47: 2393-2404 中进行了描述。所有在这些参考文献中描述的各种不同基团都可用于本文所描述的前药中。例如，当本发明的化合物含有羧酸官能团时，前药可以包括通过该酸基团的氢原子被包括但不限于以下基团的基团替换而形成的酯：例如，(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷酰氧基甲基、具有 4-9 个碳原子的 1-(烷酰氧基)乙基、具有 5-10 个碳原子的 1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基、具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有 4-7 个碳原子的 1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有 5-8 个碳原子的 1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有 3-9 个碳原子的 N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有 4-10 个碳原子的 1-(N(烷氧基羰基)氨基)乙基、3-酞基、4-巴豆酰内酯基(4-crotonolactonyl)、γ-丁内酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基氨基(C₂-C₃)烷基、氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基和哌啶子基-、吡咯烷基-或吗啉基(C₂-C₃)烷基。该前药也可以是其中-COOH 基团和糖反应形成酯的化合物，所述糖优选地是单糖或二糖，更优选单糖，甚至更优选葡萄糖。特别地，酚基可以转化成磷酸酯、烷基酯，或者用聚乙二醇(PEG)、烷基氧基羰基氧基甲基(AOCOM)衍生化，或者衍生为立体位阻的烷氧基羰基氧基甲基，如下所示。

磷酸酯		
		
烷基酯		
		
		

PEG 衍生物		
		
		
烷氧基羰基氧基甲基 (AOCOM) 衍生物		
		
		
		
立体位阻的烷氧基羰基氧基甲基衍生物		
		
		

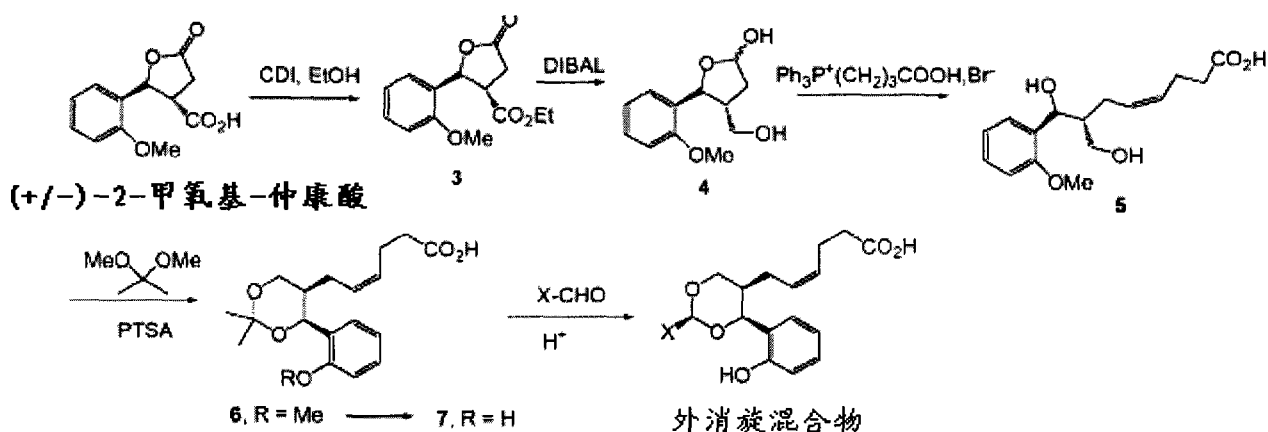
合成方法

如上所述, 本发明的化合物包含 1,3-二氧杂环己烷部分。本发明的化合物和具有不同取代基的其它相关化合物可以按照本领域技术人员公知的技术和材料进行合成, 例如在如 March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey 和 Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 3rd Ed., A 卷和 B 卷 (Plenum 1992) 以及 Green 和 Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2nd Ed. (Wiley 1991) 中所描述的。用于制备本发明的化合物及其中间体的起始材料可通过商购获得, 例如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)、Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.) 或

Maybridge (Cornwall, England), 或者可以通过众所周知的合成方法制备(例如见 Harrison 等人, “Compendium of Synthetic Organic Methods”, 1-8 卷 (John Wiley and Sons, 1971-1996); “Beilstein Handbook of Organic Chemistry”, Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Germany; Feiser 等人, “Reagents for Organic Synthesis”, 1-21 卷, Wiley Interscience; Trost 等人, “Comprehensive Organic Synthesis”, Pergamon Press, 1991; “Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry”, 1-45 卷, Karger, 1991; March, “Advanced Organic Chemistry”, Wiley Interscience, 1991; Larock, “Comprehensive Organic Transformations”, VCH Publishers, 1989; Paquette, “Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis”, 3d Edition, John Wiley & Sons, 1995)。其它用于合成本文中描述的化合物的方法和/或起始材料在本领域中有描述或者对于本领域技术人员是显而易见的。试剂和/或保护基的替代物可以在前面提到的参考文件中或者在本领域技术人员众所周知的文件中找到。选择合适的保护基的指导可以在例如 Greene & Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Wiley Interscience, 1999 中找到。相应地, 此处所述的合成方法和策略仅仅是例证性的, 并未涵盖所有可能。

此处描述的化合物和中间体可以采用可商购的起始材料和/或通过常规合成方法制备的起始材料通过多种不同的合成路线合成。可以常规使用的和/或适于合成活性 1,3-二氧杂环己烷化合物的合适的示例性方法可以在美国专利 No. 4,895,962 和 2007 年 1 月 18 日提交的国际申请 No. PCT/US07/60724 中找到。1,3-二氧杂环己烷化合物可进一步作为合成前药的起始材料。

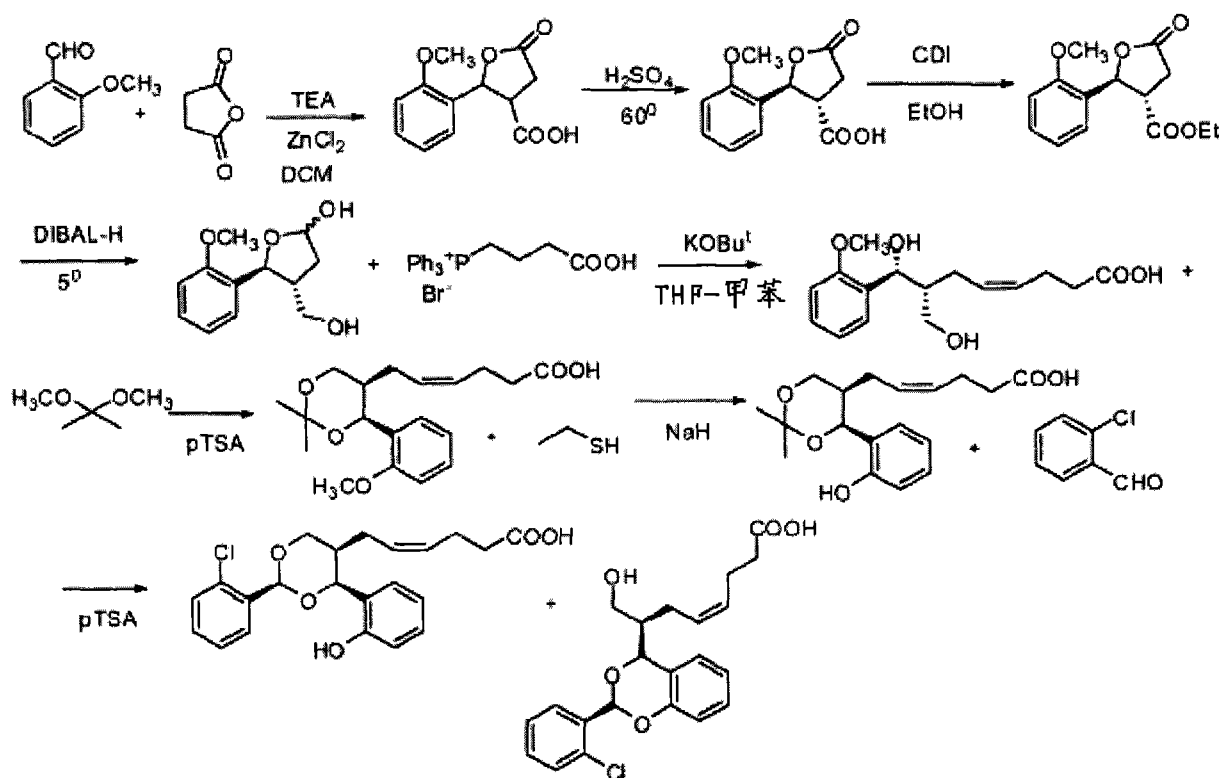
因此, 例如, 本发明的化合物可以通过如下路线 1 所示的反应进行合成:



路线 1

此外，此处描述的合成过程可以包括不同的纯化过程，例如柱色谱、快速色谱、薄层色谱 (TLC)、重结晶、蒸馏、高压液相色谱法 (HPLC) 等。另外，还可以使用化学领域众所周知的用于鉴定和定量化学反应产物的各种技术，例如质子和碳-13 核磁共振 (^1H 和 ^{13}C NMR)、红外和紫外光谱 (IR 和 UV)、X 射线结晶学、元素分析 (EA)、HPLC 和质谱法 (MS)。保护和脱保护、纯化和鉴定以及定量的方法是化学领域众所周知的。

还可以使用路线 2 的合成方法制备本发明的化合物：



路线 2

该化合物的合成可以提供该化合物的一个或多个异构体。可以使用典型的分析仪器（例如 HPLC 和 ^1HMR ）来检测异构体的生成。

异构体可以分离和表征。任选地，醛和异亚丙基化合物的偶合可以使用 0.5 当量的在 DCM 中的樟脑磺酸进行催化。路线 2 中的其它步骤可以如上所示进行，合成方法最终得到的产物混合物可以用碳酸氢钠洗涤。使用在 DCM 中的樟脑磺酸和碳酸氢钠的洗涤过程可以使得合成的不希望异构体少于 5%。因此，使用樟脑磺酸可以降低在醛和异亚丙基化合物的偶合过程中形成的不希望异构体的量。

适应症

本发明的化合物可用于但不限于预防或治疗癌症或相关疾病。本发明的化合物具有调节血栓烷 A2 和/或 PPAR 的活性。本发明的化合物可用于治疗肥胖、糖尿病、癌症、炎症、AIDS、代谢综合征、肥胖、前驱糖尿病、高血压和血脂异常以及通常相关的疾病，例如心血管病和肝脏疾病。

本发明的化合物可用于治疗或预防所需个体中为 PPAR 介导的疾病或病症的临床病症。临床病症可以是糖尿病、癌症、炎症、AIDS、代谢综合征、肥胖、前驱糖尿病、高血压和血脂异常。

该组合物可被用于治疗与血栓烷相关的临床病症，所述临床病症可以是心肌梗塞、血栓症、血栓性疾病、肺动脉高压、动脉粥样硬化、糖尿病肾病、视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍、肺栓塞、血栓形成、支架引发的血栓形成、支架引发的增生、感染性休克、先兆子痫、哮喘、过敏性鼻炎、肿瘤血管生成和转移。

本发明的优选的化合物是任何本文前面描述的作为 PPAR 调节剂（尤其是 PPAR γ 选择性调节剂（完全或部分激动剂或拮抗剂，优选激动剂）、TP 受体拮抗剂或 TS 抑制剂的化合物或者表现出这些性

质的两种或者多种的化合物中的任一种。尽管不希望被理论束缚，本发明人相信作为 TP 受体拮抗剂或 TS 抑制剂的化合物是特别理想的，因为这导致 PGI₂ 水平的增加，从而抑制血小板的聚集并且起到强效血管扩张剂的作用。

激动剂和拮抗剂通过其结合亲和力、指定的效力/EC₅₀/IC₅₀ 值、以及通过在饱和水平的化合物存在下获得的活性水平(即效价)进行表征。部分激动剂/部分拮抗剂也通过其结合力和效价进行表征。因此 PPAR 的部分激动剂/部分拮抗剂不能够完全激活同源的 PPAR，并且可以以竞争性方式将完全激动剂从受体上置换下来，从而降低反式激活(transactivation)的水平。PPAR 的完全和部分激动剂还可以募集不同的辅助因子补体，并且对于给定的 PPAR 亚型所募集的辅助因子的性质，可能会对给定的激动剂激活的基因模式造成很深的影响。

与其它核受体相比，PPAR 的配体-结合口袋很大，这可能部分解释了能够结合并且激活 PPAR 的化合物类型众多。在 PPAR 三种亚型的配体识别中，存在显著的重叠，严格说来，目前还没鉴定出亚型特异性的配体。然而，几种天然和合成的配体显示出很高程度的选择性，并且时下选择性最高的配体相对于激活单个 PPAR 亚型所需的浓度相差达 3 个数量级以上。与甾体核受体激动剂类似，引入了术语“选择性 PPAR 调节剂”(SPPARM)(本文中也可称作“部分激动剂或拮抗剂”)。这类配体包括部分激动剂/拮抗剂，其在结合到 PPAR 上时产生不同的构型，从而导致不同组的辅助激活物的募集。原则上，SPPARM 将能够仅激活 PPAR 靶基因的亚群(subset)，因此有可能促进所需要的基因群的特异性表达。本发明的化合物是 PPAR 的部分激动剂。

PPAR 调节活性可以容易地通过本领域所知的许多方法或者其改良方法测定。例如，PPAR 调节活性可以通过本领域所知的体外反式激活分析确定，例如，通过使用测定 PPAR γ 调节活性的反式激活分析。本领域普通技术人员很清楚，可以使用许多可能的构建

体,例如使用不同的DNA结合域以激活转录或不同的报道基因(例如,荧光蛋白、 β -半乳糖苷酶、过氧化物酶、萤光素酶等)。本领域普通技术人员很清楚,取决于想要检测的PPAR活性,构建体优选编码所述的PPAR或者其配体结合域。PPAR激活时(即在PPAR激动剂或者部分激动剂存在下),PPAR反式激活报道构建体,任选地以定量的方式激活。

PPAR调节剂也可以使用报道基因进行鉴定,该报道基因含有可操作地处于含有至少一个PPRE的第二核酸控制之下的第一核酸。该第一核酸优选编码报道蛋白质,例如荧光蛋白、 β -半乳糖苷酶、过氧化物酶、萤光素酶等。所述报道构建体应当插入到表达一种或多种PPAR(例如PPAR γ 和/或 δ)的细胞中。PPAR激动剂因此可以鉴定为能够激活该第一核酸转录的化合物。

根据一个优选的实施方案,本发明的化合物和组合物是PPAR和/或PPAR LBD部分激动剂,更特别地,本发明的化合物和组合物是PPAR γ 和/或PPAR γ LBD部分激动剂。术语“PPAR LBD”是指PPAR的配体结合域。产生低于最大可能效应(即,由完全激动剂或者参比分子产生的最大效应)的药物称为部分激动剂。

在一个实施方案中,优选地本发明的化合物对于PPAR的激活是选择性的。在这样的实施方案中,优选地该化合物不显著激活RxR和/或RxR LBD的反式激活,优选地,RxR转录低于背景水平的两倍,如低于背景水平的1.5倍,例如大约等于或低于背景水平。RxR反式激活可以通过RxR反式激活试验检测。背景水平是没有加入配体时的反式激活。

另外,优选的PPAR调节剂是这样的PPAR调节剂,当所述PPAR调节剂以10-100 mg/kg的剂量范围,如30-70 mg/kg范围,例如50-60 mg/kg范围,如53 mg/kg给予个体时,并不引起所述个体的以下生物学指标中的一种或多种,优选至少两种,例如三种,例如全部四种的显著增加:血细胞比容、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和碱性磷酸酶(ALP)。“显著增加”指增加超过30%,

例如超过 20%，例如超过 10%，例如超过 5%。

在本节中所有前述的个体可以是任何个体，例如需要给予 PPAR 调节剂的个体，例如正患有的一种或多种本文其它地方提及的 PPAR 相关临床病症的人。然而，该个体也可以是实验室试验动物，例如小鼠。在本节中所有前述的减少和增加一般相对于没有给予所述 PPAR 调节剂的相似个体中获得的值确定。

不良副作用（例如血稀释、水肿、脂肪细胞分化或者肥胖）在体内的出现可能受到所述化合物的辅因子募集特征的影响，例如使用 EP1267171 中描述的方法。因此，在本发明的一个实施方案中，优选的化合物是预期具有低的体内不良副作用发生率的化合物。

在本发明的一个实施方案中，本发明的优选的化合物能够结合血栓烷受体(TP)，例如能够结合人重组 HEK-293 细胞中的血栓烷受体。特别地，本发明的化合物能够以低于 100 nM 的 IC_{50} 与血栓烷受体结合，更优选低于 50 nM，甚至更优选低于 30 nM，例如低于 20 nM，例如低于 10 nM，例如低于 5 nM，例如低于 1 nM 是优选的。另外，本发明的化合物能够以低于 100 nM 的 K_i 与血栓烷受体结合，更优选低于 50 nM，甚至更优选低于 20 nM，例如低于 10 nM，例如低于 5 nM，例如低于 1 nM 是优选的。优选地，前述 IC_{50} 和 K_i 通过本领域已知的方法测定。

优选的 TP 受体调节剂是 TP 受体拮抗剂。TP 受体的生理功能包括控制血小板聚集、血管收缩和支气管收缩（参见 The IUPHAR compendium of receptor characterization and classification 1998, 第 239 页，和 The Sigma-RBI Handbook 5th edition, Prostanoid receptors, 2006, 第 138-140 页）。因此，作为 TP 受体拮抗剂的本发明的优选 PPAR/TP 调节剂可用于治疗以下述一种或多种为特征的临床病症：血小板聚集增加、血管收缩增加和支气管收缩增加、心肌梗塞、血栓症、血栓性疾病、肺动脉高压、动脉粥样硬化、IgA 肾病、肝肾综合征、糖尿病肾病、视网膜病、糖尿病视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍、肺栓塞、血栓形成、增生、感染性休克、先兆子痫、哮喘、过敏性鼻炎

炎、肿瘤血管生成和转移、支架引发的血栓形成、支架诱发的再狭窄和支架引发的增生。

在进一步的实施方案中，本发明的化合物是血栓烷合酶(TS)活性的抑制剂(即降低血栓烷合酶活性)。血栓烷参与血小板聚集、血管收缩和支气管收缩的控制，因此血栓烷合酶的抑制可用于治疗以血小板聚集增加、血管收缩增加和支气管收缩增加中的一种或多种为特征的临床病症。血栓烷合酶活性可以采用本领域技术人员已知的任何有用的方法确定。使用人血小板血栓烷合酶试验，本发明非常优选的化合物能够在 10 μM 浓度时抑制血栓烷合酶达至少 30%，优选至少 40%，例如至少 50%。因此，还提供一种通过给予有效量的本发明的化合物抑制血栓烷合酶的方法。

本发明优选的化合物能够抑制血小板的聚集。特别地，在 0.01-100 μM 的浓度范围时，优选 1-30 μM 的浓度范围，例如大约 1 μM ，例如大约 8 μM ，例如大约 16 μM ，例如大约 30 μM ，例如 1 μM ，例如 8 μM ，例如 16 μM ，或者例如 30 μM 时，能够抑制血小板聚集(即，当血小板聚集增加时，化合物使血小板聚集正常化)达到至少 20%，优选至少 40%，更优选至少 50%，再优选至少 80%，例如至少 90%，例如至少 94%，例如至少 95%，例如至少 97%，例如大约 100%，例如 100%的化合物。

除了可用于人类的治疗以外，这些化合物也可用于宠物、外来动物和农畜(包括哺乳动物、啮齿类动物等)的兽医治疗。更优选的动物包括马、狗和猫。如本文所用的，本发明的化合物包括其药学上可接受的衍生物。

临床病症

本发明涉及治疗临床病症的方法，包括施用上述化合物，优选上述 PPAR 激动剂、TP 受体拮抗剂、TS 抑制剂中的任一种，本发明还涉及所述化合物用于制备治疗临床病症的药物的应用。

本文所述的 PPAR 调节剂可用于控制体重。因此，在一个实施方

案中，临床病症可以是饮食障碍，例如神经性厌食(本文中也被称为“厌食”)或贪食。

在一个优选的实施方案中，本发明涉及通过给予本文中前面描述的任何化合物治疗胰岛素抵抗的方法。本发明还涉及任何所述化合物在制备用于治疗胰岛素抵抗的药物中的应用。另外，本发明涉及通过给予所述化合物提高胰岛素敏感性的方法，以及所述化合物在制备用于提高胰岛素敏感性的药物中的应用。胰岛素敏感性中的急性和短暂性障碍，例如可能在创伤、手术或心肌梗塞后出现的那些障碍，也可以根据本文中的教导进行治疗。

胰岛素抵抗与多种临床病症有关。胰岛素抵抗表现为胰岛素在宽浓度范围内发挥其生理作用的能力降低。在胰岛素抵抗的早期阶段，机体分泌异常大量的胰岛素来补偿这种缺陷。尽管血液胰岛素水平长期较高，活跃肌细胞对胰岛素的代谢反应受损使其不能有效地摄取葡萄糖。现在越来越认识到，胰岛素抵抗及其导致的高胰岛素血症可能是几种临床病症例如代谢综合征(也称为 X 综合征)的原因。代谢综合征的特征是导致了高胰岛素血症、血脂异常和葡萄糖耐受降低的第一胰岛素抵抗阶段。现已证明患有代谢综合征的患者患心血管疾病和/或 II 型糖尿病的风险增加，可以用本发明的化合物治疗。

胰岛素抵抗对脂质产生也有不利的影响，从而促使血流中 VLDL(极低密度脂蛋白)、LDL(低密度脂蛋白)和甘油三酯水平增加以及 HDL(高密度脂蛋白)减少。这可能导致动脉内脂肪斑块的沉积，随着时间的推移会导致动脉粥样硬化。因此，本发明的临床病症可以是高脂血症，例如家族性高脂血症。优选地，高脂血症的特征为高胆固醇血症和/或高甘油三酯血症。临床病症还可以包括血脂异常和糖尿病性血脂异常。本文中包括的化合物可用于降低血清甘油三酯水平或提高血浆 HDL 水平。

胰岛素抵抗可导致血液中过高的胰岛素和葡萄糖水平。过量胰岛素会增加肾脏的钠潴留，因此本发明的方法可用于减少肾脏的钠

滞留。葡萄糖水平的升高可能会损伤血管和肾脏。因此，本发明的化合物可用于预防血管和肾脏的损伤。

在本发明的另一个实施方案中，所述临床病症是由 PPAR γ 介导的炎性疾病。术语“由 PPAR γ 介导”应当理解为 PPAR γ 在所述病症的表现中起到了作用。例如，认为 PPAR γ 在与嗜中性粒细胞激活相关的炎症例如急性炎症中不起作用。尽管不希望被理论所束缚，PPAR γ 的激动剂可能成为有效的抗炎药物，其作用是通过直接关联和抑制 NF κ B 介导的转录，从而调节各种炎性反应，例如，可诱导性一氧化氮合酶(NOS)和环加氧酶-2(COX-2)的酶途径(Pineda-Torra, I 等人, 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9)。

所述炎性疾病可以是急性或慢性的，例如眼睛炎症 (J Biol Chem. 2000 Jan 28;275(4):2837-44) 或例如干眼病 (J Ocul Pharmacol Ther. 2003 Dec; 19(6):579-87)。慢性炎性疾病的示例性例子包括炎性肠病、溃疡性结肠炎或克罗恩病。慢性炎性疾病还可以是关节炎，特别是类风湿性关节炎和多发性关节炎。慢性炎性疾病还可以是炎症皮肤病，特别是寻常痤疮、特应性皮炎、屏蔽功能障碍的皮肤病、皮肤老化效应或牛皮癣，特别是牛皮癣。慢性炎性疾病还可以是炎性神经变性疾病，例如多发性硬化症或阿尔茨海默病。临床病症还可以是胃肠疾病和肾病，包括肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合征和高血压性肾硬化症。

在本发明的另一个实施方案中，临床病症为对 PPAR γ 的激活有响应的癌症。因此，临床病症可以为例如以 PPAR 响应性细胞的细胞生长异常为特征的疾病，例如脂肪组织中出现的增生性或瘤性疾病，例如脂肪细胞瘤，如脂肪瘤、纤维脂肪瘤、成脂细胞瘤、脂肪过多症、hibemomas、血管瘤和/或脂肪肉瘤。而且，已经证明某些前列腺癌、胃癌、肺癌和胰癌对 PPAR γ 激动剂的治疗有响应。尤其是，已经证明某些脂肪肉瘤、前列腺癌、多发性骨髓瘤和胰腺癌对 PPAR γ 的激活有响应，但至少一些结肠直肠癌和乳腺癌无响应(Rumi 等人, 2004, Curr. Med. Chem. Anti-Canc Agents, 4: 465-77)。其它研究已经证明其它乳腺癌和结肠癌对 PPAR 激动剂有响应，成神经细胞

瘤和膀胱癌对此也有响应。Levy Kopelovich, 2002, Molecular Cancer Therapeutics, 357 综述了 PPAR 配体在治疗癌症中的应用。

但是, 尽管某些类型的癌症对 PPAR γ 的激活有响应, 并不是所有给定类型的癌症都对此有响应。特别地, 丧失功能的 PPAR γ 突变经常出现在癌症中, 而这样的癌症一般都是无响应性的。因此, 优选地癌症能够表达功能性 PPAR γ 。

临床病症还可以是感染, 例如病毒性感染, 特别是 AIDS 或由 HIV 引起的感染或由丙型肝炎病毒引起的感染。此外, 本发明的 PPAR 配体可用于改进神经性疾病或痴呆中的认知功能, 可用于治疗多囊卵巢综合征, 或可用于预防和治疗骨丢失, 例如骨质疏松症。

临床病症还可以是肝病, 特别是由丙型肝炎病毒引起的感染或脂肪肝、肝脏炎症、肝损伤、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎或肝后型 (post-hepatic) 癌, 无论其是否与丙型肝炎病毒感染相关, 但是优选对 PPAR 的调节有响应。临床病症还可以是马方综合征 (Marfan syndrome)。

尽管大部分的描述与 PPAR γ 相关, 但本发明的化合物和方法并不局限于 PPAR γ 的调节。实际上, 本领域技术人员知道其它的 PPAR 亚型在疾病中起到重要的作用。而且, 本领域技术人员知道血栓烷受体在 PPAR 相关疾病中也起到重要作用。例如, PPAR δ 与脂质代谢疾病和创伤愈合相关, 尤其是与表皮创伤愈合相关 (Soon Tan 等, 2004, Expert Opinion in Molecular Targets, 39)。因此, 临床病症也可以是创伤愈合, 包括表皮创伤愈合。

本发明还涉及本发明的化合物(优选上述 PPAR 调节剂中的任何一种)在制备同时治疗和/或预防肥胖症和糖尿病的药物中的用途。在这个实施方案中, 糖尿病优选为 II 型糖尿病, 或者个体有患糖尿病风险, 例如患有本文前面描述的代谢综合征的个体。所述有患肥胖症风险的个体可以是例如用具有体重增加副作用的抗糖尿病化合物进行医学治疗的个体。本发明还涉及上述任何化合物以及本文中所述优选化合物中的任一种在制备治疗或预防(优选治疗)需要的个

体中与血栓烷相关的临床病症的药物中的用途。所述临床病症可以是以血小板聚集增加、血管收缩和/或支气管收缩为特征的临床病症。所述临床病症可以例如选自心肌梗塞、血栓症、血栓性疾病、支架引发的血栓形成、支架诱发的再狭窄、支架引发的增生、肺动脉高压、动脉粥样硬化、家族性高胆固醇血症、川崎病、室间隔缺损、IgA 肾病、肝肾综合征、肝纤维化、糖尿病肾病、视网膜病、糖尿病性视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍、肺栓塞、血栓形成、增生、感染性休克、先兆子痫、哮喘、鼻炎、过敏性鼻炎、肿瘤血管生成和转移。与血栓烷(TP)相关的临床病症也可以选自心肌梗塞、心绞痛、不稳定型心绞痛、中风、短暂性脑血管缺血、偏头痛、动脉粥样硬化、微血管病、高血压、凝血缺陷、华法林贫乏情形(warfarin sparing situations) (例如手术前)、肺栓塞、支气管哮喘、支气管炎、慢性支气管炎、肺炎、呼吸困难和肺气肿。在一个优选的实施方案中, 所述临床病症选自血栓症、肺动脉高压、糖尿病肾病、肾损伤延迟(尤其是在糖尿病患者中)、视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍、血栓形成、支架引发的血栓形成、支架诱发的再狭窄、支架引发的增生、增生、感染性休克、先兆子痫、鼻炎、过敏性鼻炎、肿瘤血管生成和转移, 优选选自血栓症、肺动脉高压、糖尿病肾病、视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍、血栓形成和增生。对阿司匹林、氯吡格雷(clopidogrel)、华法林和其它通过不同机制发挥作用的类似药物具有抗性的个体尤其受益于本文所述的化合物的治疗。而且, 个体可以是患有任何前述与 TP 相关的临床病症或者有患病风险的任何个体, 优选地, 该个体是患有任何前述与 TP 相关的临床病症或者有患病风险的任何个体, 更优选地, 所述个体是除患有任何前述与 TP 相关的临床病症或者有患病风险外还患有糖尿病的人。

在一个实施方案中, 本发明涉及个体中血栓症的治疗, 所述个体已经患有血栓症、已经遭受过一个或多个血栓性事件, 或者正遭受一个或多个血栓性事件, 所述方法包括给予所述个体任何上述化

合物。

本发明还涉及上述任何一种特定的化合物在制备用于治疗或预防临床病症的药物中的用途。所述临床病症可以选自代谢综合征、血脂异常、肥胖症、糖尿病、胰岛素抵抗或任何与上述胰岛素抵抗相关的病症、高血压、心血管疾病、冠状动脉再狭窄、自身免疫性疾病（例如哮喘、多发性硬化症、牛皮癣、局部皮炎和溃疡性结肠炎）、癌症、炎症、创伤愈合、脂代谢疾病、肝病（例如丙型肝炎病毒感染或脂肪肝、肝脏炎症、肝损伤、肝硬化或肝后型癌，无论其是否与丙型肝炎病毒相关）、胃肠或肾脏疾病（例如肾小球性肾炎、肾小球硬化、肾病综合征和高血压性肾硬化症）、感染（特别是病毒感染）、认知功能障碍（例如神经性疾病或痴呆）、多囊卵巢综合征、骨丢失（例如骨质疏松症）和 AIDS。

癌症可以是任何癌症，例如下述中的任一种：癌瘤、肉瘤、骨肉瘤、白血病和淋巴瘤；肿瘤血管生成和转移；骨骼发育异常；肝脏疾病；及造血和/或脊髓增生性疾病。示例性的疾病包括但不限于纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨源性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺瘤、皮脂腺瘤、乳头状癌、乳头状腺瘤、囊腺瘤、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、肾母细胞瘤、子宫颈癌、睾丸瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤或成视网膜细胞瘤。优选地，所述癌症是前面提到的对 PPAR γ 激活有响应的癌症之一。

心血管疾病可以是例如动脉粥样化形成、动脉粥样硬化或动脉粥样硬化性疾病、血管再狭窄(restinosis)、心肌病或心肌纤维化或上述任何心血管疾病。

炎症可以是例如慢性炎症，优选以上提到的任何慢性炎症。

糖尿病指由多种发病因素引起并且以血中葡萄糖水平升高或者高血糖为特征的疾病过程。不受控制的高血糖与发病和死亡的增加和提前相关。已经确定了至少两种类型的糖尿病：(i) I型糖尿病，或胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)，其由胰岛素（在正常生理条件下调节血糖利用的激素）的完全缺乏引起，和(ii) II型糖尿病，或非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)。NIDDM是由多种发病因素引起的复杂疾病，在一些病例中可以通过提高循环胰岛素水平而得到治疗

用途和给药

本发明的化合物和/或其组合物特别用于治疗和/或预防动物和人体中由血栓烷 A2 和/或 PPAR 引起的疾病。在这种情形下使用时，所述化合物可以以自身形式给药，但通常配制成药物组合物形式给药。确切的组合物尤其取决于给药方法，并且对本领域技术人员来说是显而易见的。例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 20 版，2001 描述了多种合适的药物组合物。

此处所使用的药学上可接受的载体是指一种或多种相容的固体或液体递送系统，当其给予受试者时具有无害的生理反应。一些例子包括但不限于淀粉、糖、纤维素及其衍生物、粉末化的黄芪胶、麦芽、明胶、胶原、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、硫酸钙、植物油、多元醇、琼脂、海藻酸、无热原水、等渗盐水、磷酸盐缓冲液和其它在药物制剂中使用的合适的无毒性物质。其它赋形剂例如湿润剂和润滑剂、制片剂、稳定剂、抗氧化剂和防腐剂也包括在内。

药物组合物可以采用适合于几乎任何给药方式的形式，包括例如局部、眼部、口服、口腔、全身、鼻腔、注射、透皮、直肠、阴道等给药方式，或者采用适合于通过吸入或吹入给药的形式

适合于口服给药的制剂可以是：(a)液体溶液，例如悬浮于稀释剂(例如水、盐水或 PEG 400)中的有效量的活性化合物；(b)胶囊、微囊(sachet)或者片剂，各含有预定量的活性成分，作为液体、固体、

颗粒或明胶；(c)合适液体中的悬浮液；和(d)合适的乳液。片剂形式可以包含乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、磷酸钙、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、明胶、胶体二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸及其它赋形剂、色素、填充剂、粘合剂、稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂、调味剂、染料、崩解剂和制药上相容的载体中的一种或多种。锭剂形式可包含调味剂(例如蔗糖)中的活性成分，以及包含惰性基质中的活性成分的软锭剂，所述惰性基质例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶乳液、凝胶等，除了活性成分以外，其还含有本领域已知的载体。

所选择的化合物可以单独或者与其它合适的成分组合制成气溶胶制剂(即它们可以被“喷雾”)以通过吸入给药。气溶胶制剂可以置于增压的可接受的抛射剂中，例如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等。

适合于直肠给药的制剂包括，例如栓剂，其由用栓剂基质密封的核酸构成。合适的栓剂基质包括天然或合成的甘油三酯或烷属烃。另外，也可以使用明胶直肠胶囊，其由所选择的化合物和基质的组合构成，所述基质包括，例如液体甘油三酯、聚乙二醇和烷属烃。

适合于肠胃外给药的制剂，例如，通过关节内(在关节内)、静脉内、肌内、皮内、腹膜内和皮下途径给药的制剂，包括水性和非水性的、等渗的无菌注射溶液，其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂，以及使制剂与预期的接受者的血液等渗的溶质，并包括水性和非水性的无菌悬浮液，其可以包含悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。在本发明的实施中，组合物可以通过例如静脉输注、口服、局部、腹膜内、膀胱内或鞘内的方式给药。肠胃外给药、口服给药、皮下给药和静脉内给药是优选的给药方法。合适的溶液制剂的具体例子可以在水中含有大约 0.5-100 mg/ml 的化合物和大约 1000 mg/ml 丙二醇。合适的溶液制剂的另一个具体例子可以在水中含有大约 0.5-100 mg/ml 的化合物和大约 800-1000 mg/ml 的聚乙

二醇 400(PEG 400)。

合适的悬浮液制剂的具体例子可以在水中包含大约 0.5-30 mg/ml 的化合物和一种或多种选自下组的赋形剂：大约 200 mg/ml 的乙醇、大约 1000 mg/ml 的植物油(例如玉米油)、大约 600-1000 mg/ml 的果汁(例如葡萄柚汁)、大约 400-800 mg/ml 的牛奶、大约 0.1 mg/ml 的羧甲基纤维素(或微晶纤维素)、大约 0.5 mg/ml 的苜醇(或者苜醇和苯扎氯铵的组合)和大约 40-50 mM 的缓冲液，pH 7 (例如磷酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液或柠檬酸盐缓冲液，或者可选择地，可使用 5%的右旋糖代替缓冲液)。

合适的脂质体悬浮液制剂的具体例子可以在水中含有大约 0.5-30 mg/ml 的化合物、大约 100-200 mg/ml 的卵磷脂(或其它磷脂或磷脂混合物)和任选的大约 5 mg/ml 的胆固醇。

化合物的制剂可置于单位剂量或多剂量密封容器中，例如安瓿和小瓶中。注射溶液和悬浮液可以用前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

药物制品优选采用单位剂量的形式。在这种形式中，制剂被分成含有适量的活性成分的单位剂量。所述单位剂量形式可以是包装的制剂，该包装包含离散量的制剂，例如包装的片剂、胶囊和小瓶或安瓿中的粉末。该单位剂量形式也可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身，或者可以是包装形式的适当数目的上述任一种。如果需要，该组合物也可以含有其它相容的治疗剂，这将在下面更详细地讨论。

在治疗应用中，本发明的制药方法中使用的化合物以适于取得治疗性益处的剂量水平给予患者。治疗性好处的意思是化合物的给药随着时间的推移给患者带来了有益的效果。

适合于人类给药的起始剂量可以通过体外试验或动物模型确定。例如，起始剂量可以配制为达到包括所给予的特定化合物的 IC₅₀ 值的血清浓度，如体外试验所测定的。或者，用于人类的起始剂量也可以基于在这种疾病的动物模型中发现有效的剂量确定。作

为一个实例，起始剂量可以是大约 0.01 mg/kg/天至大约 200 mg/kg/天，或者也可以使用大约 0.01 mg/kg/天至大约 100 mg/kg/天，或者大约 0.1 mg/kg/天至大约 50 mg/kg/天，或者大约 1 mg/kg/天至大约 25 mg/kg/天。然而，该剂量可以根据患者的需求、所治疗的病症的严重程度以及所使用的化合物的不同而不同。剂量的大小还取决于特定患者中特定化合物给药所伴随的任何不良副作用的存在与否、性质和程度。特定情形下合适剂量的确定在医师的能力范围内。通常，治疗以低于该化合物的最适剂量的较小剂量开始。然后，小幅度地加大剂量直到获得在某种情况下的最佳效果。为方便起见，如果需要，总的日剂量可以在一天中分成几部分给药。

联合治疗

在本发明的某些实施方案中，本发明的化合物和/或其组合物可以用于与至少一种其它治疗剂的联合治疗。本发明的化合物和/或其组合物和治疗剂可以发挥加和作用，或更优选地，发挥协同作用。

尽管本发明的化合物可以作为单独的活性药物给药，但是它们还可以与一种或多种本发明的化合物或其它药物联合使用。当联合给药时，治疗剂可以配制为同时给药或在不同时间上顺序给药的单独的组合物，或者治疗剂可以作为单一组合物给药。

本发明的化合物和其它药物的共同给药包括在提供药物联用的有益效果的方案中各药物以顺序方式给药，并且还包括这些药物以基本上同时的方式共同给药，例如在具有固定比例的这些活性药物的单个胶囊中，或者在多个单独的用于每种药物的胶囊中。

联合治疗包括给予含有本发明的化合物和一种或多种其它活性药物的单一的药物剂量组合物，以及以自身单独的药物剂量给予本发明的化合物和各种活性药物。例如，本发明的化合物和胰岛素促分泌素例如磺酰脲类、噻唑烷二酮类、双胍类、格列奈类(meglitinides)、胰岛素或 β -葡糖苷酶抑制剂可以一起在单一的口服剂量组合物(例如胶囊或片剂)中给予患者，或者各药物以单独的口

服剂量给药。当使用单独的剂量时，本发明的化合物和一种或多种其它活性药物可以基本上同时给药，即同时或者以彼此交错的时间给药，即顺序给药；联合治疗理解为包括所有这些方案。

或者，本发明的化合物也可与其它抗肿瘤药一起用于共同治疗，所述抗肿瘤药例如激酶抑制剂，包括 p38 抑制剂和 CDK 抑制剂、TNF 抑制剂、金属基质蛋白酶抑制剂(MMP)、EGFR 抑制剂例如易瑞沙(Iressa)、KDR 抑制剂、COX-2 抑制剂(包括塞来昔布、罗非昔布、帕瑞考昔、伐地考昔和艾托考昔)、NSAID、SOD 模拟物或 $\alpha\text{v}\beta 3$ 抑制剂。

实施例

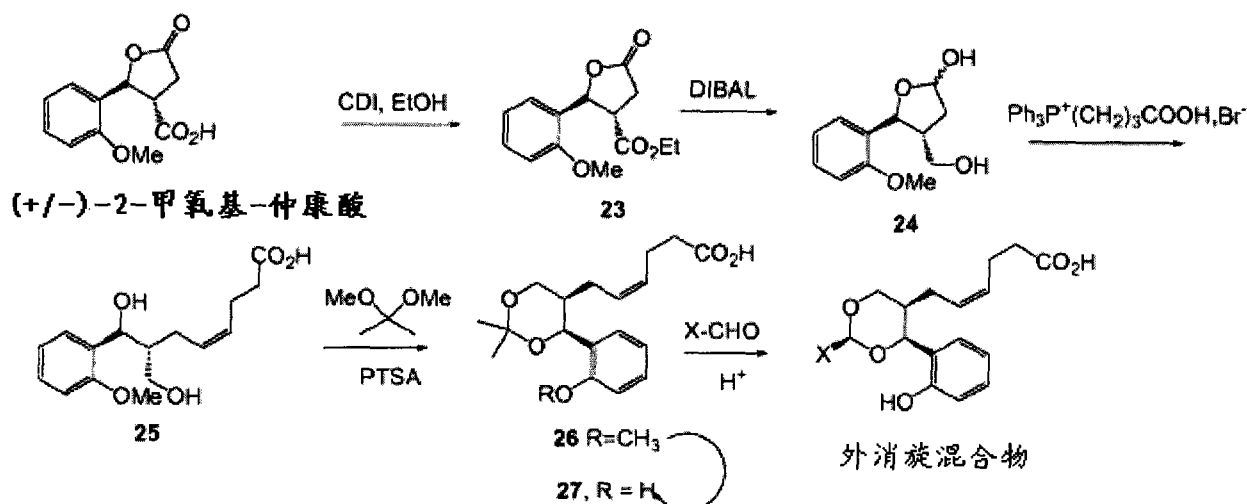
仅以示例性而不是限制性的方式来提供下述实施例。本领域技术人员很容易认识到可以通过改变或修改许多非关键性的参数来产生基本上相似的结果。

实施例的提供仅起到示例性的作用，并不意图在任一方面局限本发明的范围。对于使用的数字（例如量、温度等），已经力求其精确性，但是当然应当允许一些实验误差和偏差。

实施例 1

化合物的一般合成

该化合物的一般合成路线如下所示：



甲氧基仲康酸的酯化

将 193 g 甲氧基仲康酸溶于 600 mL THF 中，然后在室温下在 10 分钟内缓慢加入 CDI (145g, 899 mmol, 1.1 当量)。加入 65 mL 无水乙醇（或加入甲醇以生成甲酯），搅拌反应混合物大约 120 分钟，生成 188 g 化合物 **23**。（产率 87%）

外消旋甲氧基仲康酸乙酯的还原

在 5 °C 下将 105 g 化合物 **23** (397 mmol) 溶于 700 mL 甲苯中。然后加入 3 当量的 DIBAL-H (1.19 mol, 1.19L 1M 溶液)，反应混合物在室温下搅拌 60 分钟，使用甲醇淬灭反应。产物化合物 **24** 经氯仿/己烷重结晶得到油状残留物。产量：53g (237 mmol, 59%)。

使用外消旋内半缩醛的维悌希反应 (Wittig reaction) — 外消旋二醇的合成

将 191 g 羧丙基三苯基溴化磷、1000 mL 无水甲苯和 100 g 叔丁醇钾在 80 °C 下混合 30 分钟。将混合物冷却至室温，加入预溶解于 180 mL 无水 THF 的纯化的外消旋内半缩醛 **24** (25g, 114.5 mmol)。搅拌混合物 60 分钟得到产物 **25**。产量：26g (88.3 mmol, 79%)。

外消旋二醇向外消旋丙酮化合物的转化

将 26 g (88 mmol) 的二醇 **25** 溶于 260 mL 二甲氧基丙烷中，

并加入 26 mg p-TsOH。混合物在室温下搅拌过夜。产物丙酮化合物 **26** 通过与己烷搅拌进行纯化。产量: 25g (75 mmol), 85%。

外消旋丙酮化合物的去甲基化

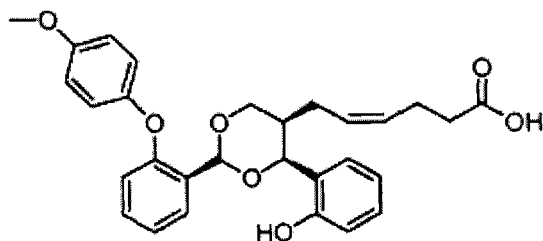
向含 21.5 g NaH 的 375 mL DMPU 的混合物中加入 16.7 g 乙硫醇。混合物加热至 80°C, 然后冷却至室温。然后向 EtSH/NaH 的悬浮液中加入溶于 75 mL DMPU 的外消旋丙酮化合物 (**26**, 15 g)。该混合物在 130°C 加热两个小时。然后将反应混合物倒入冰水中, 并用 DCM 进行提取。产量: 16.5 g (粗产物)。

外消旋产物的制备

8.97g, 28 mmol 的去甲基化的外消旋丙酮化合物 **27** 与 15 mL 2-氯苯甲醛、0.5 g p-TsOH 和 60 mL 甲苯混合并搅拌 24 小时, 然后蒸干。产量: 6.5 g (16.7 mmol, 59%)。

实施例 2

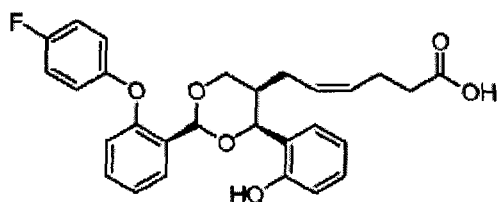
化合物 1 的合成



使用实施例 1 的方法合成如表 1 所示的化合物 1。HPLC 显示该化合物的纯度大于 99%, 质谱对应于化合物 1 预期的分子离子和裂解模式。

实施例 3

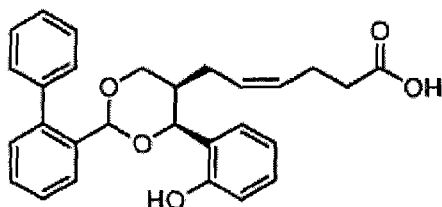
化合物 4 的合成



使用实施例 1 的方法合成如表 1 所示的化合物 4。HPLC 显示该化合物的纯度大于 99%，质谱对应于化合物 4 预期的分子离子和裂解模式。

实施例 4

化合物 10 的合成



使用实施例 1 的方法合成如表 1 所示的化合物 10。HPLC 显示该化合物的纯度大于 97%，质谱对应于化合物 10 预期的分子离子和裂解模式。

实施例 5

血栓烷受体结合

该示例性的实施例证实了化合物 1 和 10 与 TP 受体相结合。化合物根据实施例 1、2 和 4 制备。使用手性色谱法在下述条件下分离对映异构体：

柱：250x4.6 mm Chiralpak AD-H 5 microm

流动相：80/20/0.1 正庚烷/乙醇/三氟乙酸

流速：1 ml/min

检测：230 nm UV

温度：25°C

样品溶于 80/20 正庚烷/乙醇中。

使用放射性配体结合分析来检测化合物与血栓烷受体的结合，基本按照 Hedberg 等人 (1988) J Pharmacol. Exp. Ther. 245:786-792 和 Saussy 等人 (1986) J. Biol. Chem. 261: 3025-3029 中的描述进行，试验条件如下：

TP 受体放射性配体结合研究：

人重组 HEK-293 细胞，

配体：5 nM [3H] SQ-29548

载体：1 % DMSO

孵育时间和温度：30 分钟，25°C

孵育缓冲液：50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 154 mM NaCl

非特异性配体：1 μ M SQ-29548

KD：9.4 nM

Bmax：5.1 pmol/mg 蛋白质

特异性结合：93 %

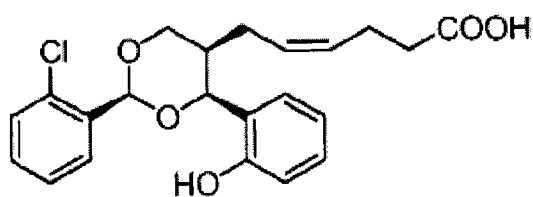
结果示于表 2 中，表 2 显示化合物 1 和 10 与 TP 受体相结合(IC_{50} 分别为 1.25 nM 和 11 nM)。因此，本发明的化合物与化合物 A（即，(Z)-6-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸，一种强血栓烷受体结合剂（ IC_{50} : 1.43 nM））具有非常相似的特性。

表 2

化合物	血小板聚集				血栓烷受体 (TP) 结合人重组 HEK-293 细胞			血栓烷合酶人血小板	
	人	兔			在 10 μ M 的抑制 (%)	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)	在 5 μ M 的抑制 (%)	IC ₅₀ (nM)
	抑制 (%)	IC ₅₀ (nM)	10 μ M 抑制 (%)	30 μ M 抑制 (%)					
A		1500			105	1.43*	1.4	10 μ M 时 16	31900
B	30 μ M 时 13			0.1 mM 时 15	94,96	1260	825	10 μ M 时 25,28	12100
C	1 μ M 时 94 8 μ M 时 97 16 μ M 时 100	310		100	102	0.84	0.55	10 μ M 时 43,61	7020
D			33		98			12	
E					85	1870	1220	30 μ M 时 52	17500
F					0.3 μ M 时 96	23.4	15.3	30 μ M 时 62	20400
1				96	101	1.25	0.82	71	354
4			100		100			39	
10				100	102	11	7.2	75; 76	840
吡考他胺				100 μ M 时 36, 21	66	5950	3880	10 μ M 时 53	10100

* n = 5 的平均值

化合物 A: (Z)-6-(2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸



化合物 A (外消旋体 - 显示对映异构体的结构)

化合物 B: (Z)-6-((2R,4R,5S)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸

化合物 C: (Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸

化合物 D: (Z)-6-(2-(2-氯苯基)-4-(2-甲氧基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸

化合物 E: (Z)-6-((2R,4R,5S)-2-(2-氯苯基)-4-(2-甲氧基苯基)-1,3-二氧杂环

己烷-5-基)己-4-烯酸

化合物 F: (Z)-6-((2R,4R,5S)-2-(2-氯苯基)-4-(2-甲氧基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸

化合物 1: (Z)-6-(4-(2-羟基苯基)-2-(2-(4-甲氧基苯氧基)苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸

化合物 4: (Z)-6-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸

化合物 10: (Z)-6-(2-(联苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸

IC₅₀ 计算:

将数据转换成半对数, 然后使用四参数剂量-反应曲线 $Y = \text{底数} + (\text{顶数} - \text{底数}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Hill 斜率})})$ 的非线性回归进行分析, 所述曲线是使用 GraphPad Prism 软件的 $\log(\text{激动剂})$ 对反应--可变斜率函数。

([http://graphpad.com/help/prism5/prism5help.html?usingnonlinear regression step by s.ht m](http://graphpad.com/help/prism5/prism5help.html?usingnonlinear%20regression%20step%20by%20step)).

实施例 6

人血小板血栓烷合酶分析

该实施例证实了化合物 3 及其对映异构体以及化合物 1、4 和 10 能够抑制血栓烷合酶 (TS)。这些化合物根据实施例 1、2 和 4 进行制备。

基本上如 Borsch-Haubold AG、Pasquet S、Watson SP. (1998), Direct inhibition of cyclooxygenase-1 and -2 by the kinase inhibitors SB 203580 and PD 98059. SB 203580 also inhibits thromboxane synthase. J Biol Chem. 273(44):28766-72, 和 Iizuka K, Akahane K, Momose D, Nakazawa M, Tanouchi T, Kawamura M, Ohyama I, Kajiwarra I, Iguchi Y, Okada T, Taniguchi K, Miyamoto T, Hayashi M.

(1981), Highly selective inhibitors of thromboxane synthetase. 1. Imidazole derivatives. J MedChem. 24(10): 1139-48 所述, 按照以下条件测试化合物对血栓烷合酶的抑制:

底物: 10 μ M PGH₂,

载体: 1% DMSO

预孵育时间和温度: 15 分钟, 25 °C

孵育时间和温度: 3 分钟, 25°C

孵育缓冲液: 10 mM Tris-HCl, pH 7.4

定量方法: TxB₂ 的 EIA 定量

结果示于表 2 中, 显示化合物 1、4 和 10 是血栓烷合酶的抑制剂。

实施例 7

血小板聚集

该实施例证实了化合物 1、4 和 10 能够抑制血小板聚集。这些化合物根据实施例 1、2 和 4 进行制备。

基本上如 Patscheke, H.和 Stregmeier, K. (1984), Investigations on a selective non-prostanoic thromboxane antagonist, BM13,177, in human platelets, Thrombosis Research 33: 277-288 所述测试这些化合物对血小板聚集的影响。

TP 受体血小板聚集 - 兔

新西兰兔(2.75 $\pm$ 0.25 kg) 血小板富集的血浆

载体: 0.3 % DMSO

分析: 1.5 μ M U-46619 诱导的血小板聚集的抑制

孵育时间和温度: 5 分钟, 37 °C

孵育缓冲液: 柠檬酸三钠 (0.13 M)处理的血小板富集的血浆

水浴体积: 0.5 mL

测定时间: 5 分钟

定量方法: 光密度改变

TP 受体血小板聚集 - 人:

人 (60 ± 10 kg) 血小板富集的血浆

载体: 0.3 % DMSO

分析: 3 μ M U-46619 诱导的血小板聚集的抑制

孵育时间和温度: 5 分钟, 37 °C

孵育缓冲液: 柠檬酸三钠 (0.13 M) 处理的新鲜血小板富集的血浆

水浴体积: 0.5 mL

测定时间: 5 分钟

定量方法: 光密度改变

结果示于表 2 中, 显示化合物 1、4 和 10 是血小板聚集的强抑制剂。

实施例 8

小鼠模型中对动脉血栓形成的作用

该实施例证实了化合物 1、4、10 和 C (化合物 A 的活性对映异构体) 在小鼠模型中对动脉血栓形成的作用。这些化合物根据实施例 1、2 和 4 进行制备。化合物 A (外消旋体) 可通过商购获得, 而且可以分离为相应的对映异构体。

材料

- 载体 (DMSO/PEG 400, 5/95)
- 在载体中剂量为 1、3、10、30、100 和 300 mg/kg 的化合物 1、化合物 4、化合物 10 或化合物 C (即 (Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸)。
- 盐水
- 阿司匹林 (在载体中的剂量为 100 mg 和 600 mg/kg)

- 阿司匹林（来自 Sanofi Synthelabo 的 Aspegic，溶于盐水中）
- 氯吡格雷（来自 Sanofi Pharma 的 Plavix，溶于水中）。

溶液在盐水中稀释 3.3 倍，并注射 100 μ l/25 g。因此，上述 100 和 300 mg/kg 的化合物剂量相当于 30 和 100 mg/kg 的最终剂量。

值得注意的是 PEG 是非常易吸湿的，非常低浓度的 DMSO 也会影响体外血小板聚集。对于小鼠的静脉注射来说，这似乎不是优选的溶剂。

在实验过程中，提供了药物的可溶性盐（化合物 C 的钾盐），使用盐水进行稀释。向尾静脉内静脉注射 100 μ l/25 g 的这种制剂（100 mg/kg 的剂量）。

血栓形成模型

将溶液在 2 分钟时间内静脉注射（100 μ l/25 g 体重）到尾静脉内，以得到每种化合物 30 mg/kg 和 100 mg/kg 的剂量。阿司匹林以 200 mg/kg 剂量用相同的方式给药。氯吡格雷在试验之前 6-7 小时以 20 mg/kg 的剂量通过经口管饲法给药。分到各组的动物按体重匹配。小鼠通常是 8-10 周龄的雄性，且为 100% 的 Swiss 遗传背景。

动脉血栓形成模型基本上按照 Nagai 等人 (Nagai N, Lijnen HR, Van Hoef B, Hoylaerts MF, Van Vlijmen BJM. Nutritionally induced obesity reduces the arterial thrombotic tendency of Factor V Leiden mice. Thromb. Haemost (在线发表; doi: 10.1160/TH07-04-0306)) 的描述准备。简言之，一小张用 5% FeCl_3 溶液饱和的薄纸在分离的小鼠股动脉上放 2 分钟，然后用盐水(静脉内注射后约 10 分钟开始应用)充分清洗。后爪中的血流用 Doppler 激光流量扫描仪(scanning laser Doppler flow meter)监测，在 30 分钟内以 15 秒的间隔记录数字图像(FeCl_3 处理停止后 1 分钟开始)。各图像中的流量用相对于对侧流量的百分数表示，将所有 120 幅图像的数据进行平均以确定总流量。对 10 分钟的间隔进行相同的分析

(得到了和曲线下面积基本相同的信息)。堵塞时间记录为显示 0 % 流量的第一幅图像。处理前的流量记录为 100 %，堵塞动脉中的流量记录为 0 %。试验结束时，通过心脏穿刺将血液收集到 0.01M 的柠檬酸缓冲液中以确定血细胞计数。血浆通过离心制备并且在 -20 °C 储存以检测药物水平。

两组之间差异的统计学分析通过非参数 Student t 检验进行。在统计分析中，堵塞时间大于 30 分钟被认为等于 30 分钟。显著性设置在 $p < 0.05$ 。

结果

本研究总共使用了大约 60 只小鼠，其中 4 只用于初步实验中来优化给药方案。

堵塞时间

- 200 mg/kg 的阿司匹林对堵塞时间无影响；相比于载体略微缩短的闭塞时间是由于在两个实验中，载体组的堵塞有延迟（没有延迟的话，平均值 $\pm$ SEM = 7'18" $\pm$ 0'33"）
- 氯吡格雷在 6/7 的试验中于 30 分钟内完全防止堵塞。在一个试验中观察到了快速堵塞。
- 与阿司匹林相比，载体中 30 mg/kg 剂量的化合物 C ((Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸)轻微延迟了堵塞时间($p = 0.024$)，但和载体相比没有效果。
- 与阿司匹林相比，载体中 100 mg/kg 剂量的化合物 C ((Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸)延迟堵塞时间($p = 0.0002$)，但和载体相比没有效果($p = 0.095$)。一个试验显示了间歇的堵塞和复流；首次堵塞的时间用于统计分析。
- 化合物 1、4 和 10 中的每一个都延迟了闭塞时间。

血流量

- 200 mg/kg 的阿司匹林对总血流量无显著影响(相对于载体 $p = 0.53$)。
- 氯吡格雷显著改善了总血流量(相对于载体 $p = 0.0087$, 包括实验 B130)。
- 载体中的(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸在剂量为 30 mg/kg 时对总血流量无影响(相对于载体 $p = 0.84$, 相对于阿司匹林 $p = 0.65$)。
- 与阿司匹林相比,载体中的(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸在剂量为 100 mg/kg 时略微改善了总血流量($p = 0.055$),但是与载体相比无改善($p = 0.45$)。
- 化合物 1、4 和 10 中的每一个都改善了总血流量。
- 在所有的组中,血流随时间的变化总体上与观察到的堵塞时间一致。在时间窗 0 - 10 分钟内,与阿司匹林相比,给予的载体中的(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸在剂量为 100 mg/kg 时与显著提高的流量相关($p = 0.0002$),但是与单独的载体相比无改善($p = 0.11$)。在后面的时间点中观察到了相同的趋势。

实施例 9

PPAR- γ 结合分析

本实施例证实了化合物 1 和 4 与人重组 PPAR- γ 相结合,从而表明了此处所述化合物的性质。

根据实施例 1 和 2 制备这些化合物。化合物 A (外消旋体)可通过商购获得,也可以根据实施例 5 分离成相应的对映异构体。

人重组 (大肠杆菌) PPAR- γ (h) 结合分析:

配体浓度: [3H]-罗格列酮 10 nM

非特异性结合: 罗格列酮 (10 μ M)

孵育：120 分钟，4°C

结果表示为在存在测试化合物时得到的相对于对照特异性结合的百分比（（测量的特异性结合/对照的特异性结合）x 100）。IC₅₀ 值(引起对照特异性结合半数最大抑制的浓度)和 Hill 系数(*nH*)通过竞争曲线的非线性回归分析确定，该竞争曲线试验使用 Hill 方程曲线拟合($Y = D + [(A-D)/(1 + (C/C_{50})^{nH})]$ ，其中 Y = 特异性结合，D = 最小特异性结合，A = 最大特异性结合，C = 化合物浓度，C₅₀ = IC₅₀，nH = 斜率因子)用平均重复值产生。该分析使用 Cerep 开发的软件(Hill 软件)进行，并且通过和商业软件 Windows® 版的 SigmaPlot® 4.0 (© 1997, SPSS Inc.)产生的数据进行比较以进行验证。抑制常数(Ki)使用 Cheng Prusoff 方程($K_i = IC_{50}/(1 + (L/KD))$)，其中 L = 试验中放射性配体的浓度，KD = 放射性配体与受体的亲和力)计算。

表 3

化合物	PPAR-γ 结合		胰岛素刺激的葡萄糖摄取； 脂肪细胞
	IC ₅₀ (μM)	Ki (μM)	
A	13	4.8	+
B	在 30 μM 时 无结合		++
C	4.9; 1.2	1.8; 4.3	+++
D	21		++
E			++
F			++(+)
1	2.3	0.8	++
4	2.1		++
吡考他胺	0		未检测

*n = 5 的平均值（化合物编号同表 2）

该数据显示, 化合物 1 和 4 与 PPAR- γ 的结合至少与化合物 A 相当。

实施例 10

葡萄糖摄取试验

本实施例证实了确认为 PPAR γ 激动剂的化合物在细胞试验中也产生了 PPAR γ 激动剂预期的生理学效应, 即对葡萄糖摄取的效应。葡萄糖摄取试验对于确定化合物是否适合于治疗胰岛素抵抗是非常重要的。

简言之, 在 96 孔板中培养的 3T3-L1 脂肪细胞中检测葡萄糖摄取。分化后的第 6 天(根据 MDI-方案, 见前面), 细胞用载体、阳性对照(Avandia)或者测试化合物处理。48 小时后检测脂肪细胞对胰岛素作出反应而摄取葡萄糖的能力。细胞用无血清 DMEM+抗生素洗涤, 并且在相同的培养基中于 37°C 孵育 2 小时。然后, 洗涤细胞, 随后于 Krebs-Ringer-Hepes (KRP)缓冲液中 37°C 孵育 30 分钟。然后向细胞加入胰岛素至最终浓度为 10 nM, 然后细胞在 37°C 孵育 15 分钟。通过加入补充有 10 mM [^{14}C]2-脱氧-D-葡萄糖的 KRP 缓冲液启动葡萄糖摄取。37°C 再孵育 15 分钟后, 通过加入大大过量的冷葡萄糖并且用冰冷的 PBS 快速洗涤三次终止葡萄糖的摄取。然后裂解细胞, 通过闪烁计数测定 ^{14}C 放射性。

结果示于表 3 中, 证实在葡萄糖摄取试验中即使化合物 1 和 4 没有显示出比化合物 A 更好的效果的话, 也显示出类似的效果。

实施例 11

本实施例证实了化合物对血清葡萄糖水平的体内效果。

KKA^y 小鼠

52 只雄性 KKA^y 小鼠通过商购获得(例如来自 Clea Japan), 年龄为 6 周, 自收到之日起接受高脂饮食。在环境适应期和试验阶段,

每个小鼠置于 IVC II 型笼子中。随意提供食物（高脂饮食）和水。

每笼一只动物。光照 12 小时，黑暗 12 小时。上午 06:00 开始光照。温度：21-25℃。相对湿度目标范围：55-60%。

小鼠根据 4h 空腹血糖随机分入治疗组。

分组：

载体、化合物 3、化合物 13、(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸(53 mg/kg)、罗格列酮(5 mg/kg; 阳性对照)。

治疗

14 天经口管饲，每天两次，每 12 小时一次

结束

末次给药 4 小时后，非禁食条件。

高脂饮食

γ 照射的高脂饮食可通过商购获得(例如 Research Diets, Inc. New Brunswick, NJ (产品#D12266BI))。

血液葡萄糖

使用 Glucotrend 棒(Roche Diagnostics Art #28050)测定全血中或者血清中的葡萄糖(见下文)。

血细胞比容

将血液收集到含有肝素的玻璃毛细管中，然后在室温下于“Haematokrit 24”离心机(Hettich)中以 15'200xg 离心 10 分钟以获得血细胞比容值。

血清参数

使用供应商提供的试剂和方案在 COBAS INTEGA 800 自动分析仪(Roche Diagnostics, 瑞士)上测定以下血清参数。

葡萄糖	(订单号 # 04404483190)
胆固醇	(订单号 # 03039773190)
甘油三酯	(订单号 # 20767107322)
HDL	(订单号 # 04399803190)

AST	(订单号 # 20764949322)
ALT	(订单号 # 20764957322)
ALP	(订单号 # 03333752190)

HbA1c 根据供应商提供的方案使用 Roche Diagnostics 试剂盒 (订单号 # 11822039216) 在 Hitachi 917 自动分析仪上测定。

下述血清参数以微量滴定板的形式进行测定

胰岛素 根据供应商提供的方案使用 ELISA 试剂盒 (Mercodia, Uppsala, 订单号 # 10-1149-01) 在 1 µl 样品中测定。

果糖胺 根据供应商提供的方案使用 Roche Diagnostics 试剂盒 (订单号 # 11930010216) 以 96 孔板形式在 5 µl 血清中测定。

FFA 根据供应商提供的方案使用 NEFA C 试剂盒 (Wako Chemicals GmbH D-42468 Neuss) 测定游离脂肪酸。

除了在第 12 天测量食物的摄取和体重以外, 所有的测定均是在给药的第 14 天进行的。

在第 12 天, 小鼠的数量为 10 只 (载体)、14 只 (化合物 3)、14 只 (化合物 13)、14 只 ((Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸, 53 mg/kg) 和 10 只 (罗格列酮)。

结果

表 4

测定的参数	治疗组 平均值± S.E.M.		
	载体	(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸 53 mg/kg 每日两次	罗格列酮 5 mg/kg 每日两次
血清葡萄糖 (mM)	42.5 ± 1.6	31.9±3.6*	18.8±2.2***
HbA1C (%)	8.8±0.2	7.8±0.3*	7.8±0.4*
果糖胺 (mM)	0.38±0.01	0.41±0.03	0.35±0.03
胰岛素 (μg/L)	30.9±3.3	39.1±8.8	17.9±4.2*
FFA (mM)	2.2±0.1	1.7±0.3	1.3±0.1***
TG (mM)	2.2±0.2	2.0±0.3	1.0±0.2**
HDL (mM)	2.7±0.1	3.1±0.2	3.6±0.2**
总胆固醇 (mM)	3.2±0.1	3.6±0.3	4.0±0.4
体重 (g)	45.9±1.0	45.4±1.0	49.5±1.0*
食物摄取 (g/天)	5.5±0.2	5.0±0.6	4.5±0.6
心脏重量 (mg)	204.8±5.3	208.5±7.6	226.2±6.9*
血细胞比容 (%)	42.1±1.4	40.1±1.6	40.3±1.5
AST (dU/L)	7.1±0.6	7.7±1.0	10.1±0.9
ALT (dU/L)	5.8±0.6	5.1±0.6	8.9±0.9
ALP (dU/L)	30.1±1.3	21.5±1.6	26.0±1.7
血清 (Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸 (ng/ml)	NA	161±60	NA

与载体对照的统计学差异 (p) 为: *p<0.05、 **p<0.01、 ***p<0.001。

化合物 3 和 13 对所有参数的效果与(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸类似。

循环葡萄糖是临床上诊断糖尿病时所检测的主要参数之一，因为其反映了真实的水平。降低葡萄糖的化合物的主要目的在于降低循环葡萄糖。

结论：(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸和阳性对照（罗格列酮）都能降低（后者略多）高血糖小鼠的循环葡萄糖水平，表明(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸的降低葡萄糖的效果。化合物 3 和 13 具有类似效果。

由糖基化的血液蛋白质形成的果糖胺，以及 HbA1c (糖基化的血红蛋白)，反映了在较长时间段内的整体循环葡萄糖水平。血液蛋白质以非酶促的方式不可逆地糖基化。由于与红细胞相比血清蛋白质的寿命更短，果糖胺被认为是更窄的范围参数。

结论：阳性对照（罗格列酮）和(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸、化合物 3 和 13 都降低 HbA1c 水平；果糖胺的水平在实验条件下不受影响。已知 PPAR γ 激动剂不是立即起效，而是需要一段时间才发挥作用，对于人类为 2-3 周，要达到最大效应甚至要更长的时间。葡萄糖水平可能已经处于降低的水平，且没有足够长的时间对 HbA1c 和果糖胺水平产生均匀的影响。这可以通过延长给药来克服。

胰岛素是一种能够增加从循环中摄取葡萄糖至组织（例如肌肉、脂肪和脂肪组织）中的激素。KKA^y小鼠为一个高胰岛素血症模型，即不缺乏胰岛素。

结论：只有阳性对照降低了胰岛素水平，表明(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸可能需要更长时间的给药以达到最佳效果。

高循环水平的甘油三酯 (TG)、总胆固醇和游离脂肪酸 (FFA) 以及低水平的高密度脂蛋白 (HDL) 胆固醇为心血管疾病的危险因素。

结论：(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸、化合物 3 和化合物 13 降低 FFA。阳性对照（罗格列酮）增加 HDL，降低甘油三酯和 FFA。

由于噻唑烷二酮类（市场上的 PPAR 激动剂）的一种副作用为增加小鼠和人的体重，因此测量小鼠的体重。此外，体重降低也是副

作用的一种指征。

结论：使用阳性对照（罗格列酮）时体重增加。
(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸、化合物 3 和化合物 13 不改变体重。

还测量了心脏重量：

结论：罗格列酮组的心脏重量增加，这可能是作为结束时体重增加的补偿。(Z)-6-((2S,4S,5R)-2-(2-氯苯基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸、化合物 3 和化合物 13 处理对心脏重量没有影响。

血细胞比容的增加可能表明脱水（即水摄取减少）的趋势。

结论：任何组都未观察到对血细胞比容的影响，表明没有发生脱水。

检测了常用的肝功能标志酶天冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）和碱性磷酸酶（ALP），以确保对肝脏无副作用。

结论：血清 AST、ALT 和 ALP 均未增加，表明所使用的剂量无副作用。

本说明书中所引用的所有出版物和专利申请都通过引用方式结合于本文中，就如同具体地分别指明了每个单独出版物或专利申请都通过引用方式结合于本文中。

虽然，出于清楚理解的目的，以举例和实施例的方式较为详细地描述了上面的发明，但是对于本领域的普通技术人员来说非常清楚的是，根据本发明的教导，可以对其进行某些改动和修改，而不偏离如所附权利要求书中限定的发明的精神和范围。