

[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 200880008866. X

[51] Int. Cl.

A01N 43/04 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 2 月 10 日

[11] 公开号 CN 101646344A

[22] 申请日 2008.1.18

[21] 申请号 200880008866. X

[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] 60/989,808

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

[86] 国际申请 PCT/US2008/051523 2008.1.18

[87] 国际公布 WO2008/089463 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 徐志明

权利要求书 5 页 说明书 57 页

[54] 发明名称

取代的 1,3 - 二氧杂环己烷及其应用

[57] 摘要

本发明涉及含有 1,3 - 二氧杂环己烷部分的化合物、其药物组合物以及这些化合物和组合物在调控血栓烷 A2 或过氧化物酶体增殖物活化受体中的应用。这些化合物、其类似物及其药学上可接受的盐和药物组合物能够用于治疗 and 预防癌症。

1. 式(I)的化合物:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 可以独立地选自氢、卤素、卤烷基、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、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、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:

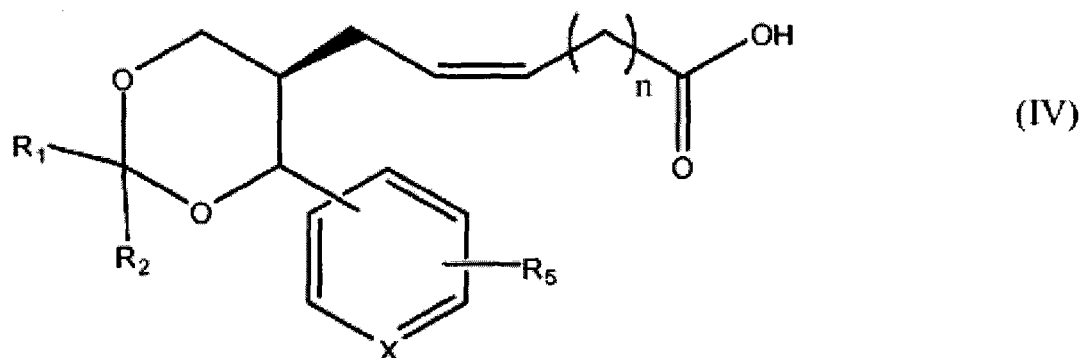


其中 R_1 、 R_2 和 R_4 可以独立地选自氢、卤素、卤烷基、氰基、硝基、羟基、烷基、烯基、芳基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷基脲基、芳基脲基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、二烷基氨基、二芳基氨基、芳基烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、磺基、烷基磺酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基或杂芳基, 以及

Ar 是苯基、苯酚、苯胺或邻-甲氧基苯基、间-甲氧基苯基或对-

甲氧基苯基。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 Ar 是苯酚。
4. 权利要求 3 的化合物, 其中 Ar 是邻-甲氧基苯基。
5. 权利要求 2 的化合物, 其中 Ar 是间-甲氧基苯基。
6. 式(IV)的化合物:



其中 R_1 是氢、卤素、氰基、羟基或烷基;

R_2 是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基, 或者任选被一个或多个取代基取代的 C_{3-30} 的环或者杂环;

X 是 CH 或 N;

R_5 是 H、OH、烷氧基、烷基或卤素, 以及

n 是 0、1、2、3、4 或 5。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 n 是 1 或 2。

8. 权利要求 6 的化合物, 其中 R_5 是 OH 或 OMe。

9. 权利要求 6 的化合物, 其中 R_1 是 H。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中 R_2 是取代或未取代的 C_{3-30} 的环或者杂环。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R_2 是未取代的、单取代的或多取代的茚、苯并噻吩、苯并二氢吡喃-4-酮、吲哚、久洛尼定、萘或喹啉。

12. 权利要求 11 的化合物, 其中 R_2 被取代基取代, 所述取代基是羟基、卤素、硝基、苯基、芳基、烷氧基或烷基。

13. 权利要求 6 的化合物, 其中 X 是 N 并且 R_1 是氢。

14. 权利要求 6 的化合物, 其中 X 是 CH 并且 R_1 是氢。

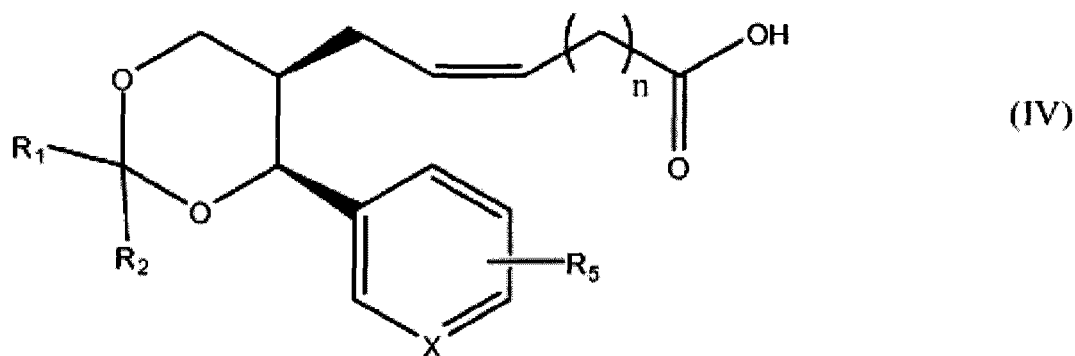
15. 权利要求 14 的化合物, 其中 X 是 NR_8 。

16. 权利要求 15 的化合物, 其中 R_8 是 H、甲基或苯基。

17. 权利要求 6 的化合物, 其中 R_2 是苯并二氢吡喃-4-酮, 或者被一个或多个取代基取代的苯并二氢吡喃-4-酮。

18. 权利要求 16 的化合物, 其中所述取代基是羟基、卤素、硝基、苯基、芳基、烷氧基或烷基。

19. 调控血栓烷 A2 或过氧化物酶体增殖物活化受体的方法, 所述方法包括使所述受体与式(IV)的化合物接触,



其中 R_1 是氢、卤素、氰基、羟基或烷基;

R_2 是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基或者任选被一个或多个取代基取代的 C_{3-30} 的环或者杂环;

X 是 CH 或 N;

R_5 是 H、OH、烷氧基、烷基或卤素, 以及

n 是 0、1、2、3、4 或 5。

20. 治疗或预防与血栓烷 A2 或过氧化物酶体增殖物活化受体相关的疾病的方法, 所述方法包括给予对象有效量的权利要求 1 的化合物或其可接受的盐、N-氧化物、水合物或溶剂化物, 以及药学上可接受的载体或稀释剂。

21. 权利要求 20 的方法, 其中所述疾病是癌症。

22. 权利要求 20 的方法, 其中所述对象是家畜。

23. 权利要求 20 的方法, 其中所述对象是人。

24. 权利要求 1-18 中任何一项所定义的化合物在制备用于治疗

或预防对象中的临床病症的药物组合物中的用途，所述临床病症是PPAR-介导的疾病或病症。

25. 权利要求 23 的化合物在制备治疗或预防临床病症的药物中的用途，所述临床病症选自糖尿病、癌症、炎症、AIDS、代谢综合征、肥胖症、前驱糖尿病、高血压和血脂异常。

26. 治疗或预防所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 任何一项的化合物。

27. 权利要求 25 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、肥胖症、前驱糖尿病、高血压和血脂异常。

28. 前述权利要求 1-18 任何一项的化合物，用作治疗或预防所需要的个体中与血栓烷相关的临床病症的药物。

29. 权利要求 27 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、肺动脉高血压、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、视网膜病、外周动脉疾病、较低的肢循环、肺栓塞、血栓形成、支架触发的血栓形成、支架触发的增生、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 27-28 任何一项所述的化合物，其中所述临床病症选自血栓症、肺动脉高血压、糖尿病性肾病、视网膜病、外周动脉疾病、较低的肢循环、血栓形成、支架触发的血栓形成、支架触发的增生、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 27-29 任何一项所述的化合物，其中所述临床病症选自血栓症、肺动脉高血压、糖尿病性肾病、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 27-30 任何一项所述的化合物，其中所述个体正患有糖尿病，所述糖尿病选自 I 型和 II 型糖尿病。

33. 治疗或预防所需要的个体中与血栓烷相关的临床病症的方

法，包括给予所述个体治疗有效量的权利要求 1-18 任何一项的化合物。

34. 权利要求 32 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、肺动脉高血压、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍、肺栓塞、血栓形成、支架触发的血栓形成、支架触发的增生、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. 用于治疗或预防所需要的个体中与血栓相关的临床病症的药物组合物，含有用作活性成分的前述权利要求 1-18 任何一项的化合物。

36. 权利要求 34 的药物组合物，其中所述临床病症选自心肌梗塞、血栓症、血栓性疾病、肺动脉高血压、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍、肺栓塞、血栓形成、支架触发的血栓形成、支架触发的增生、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. 用于延迟释放、改性释放、持续释放或控制释放权利要求 1-18 任何一项的化合物的药物组合物。

38. 权利要求 36 的组合物，含有至少一种释放速率调节剂。

39. 权利要求 37 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应用

相关申请的交叉引用

本申请要求 2007 年 11 月 21 日提交的序号为 60/989,805 的美国临时申请、2007 年 11 月 21 日提交的序号为 60/989,806 的美国临时申请、2007 年 11 月 21 日提交的序号为 60/989,808 的美国临时申请和 2007 年 1 月 18 日提交的 PCT 申请 PCT/US07/60724 号的利益和优先权，这些文件在这里以全文引用的方式并入本申请。

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、含有这些化合物的组合物以及使用这些化合物和组合物调控血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增植物活化受体的方法。这些化合物和组合物可用于治疗或调控其中可能涉及血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增植物活化受体的疾病、这些疾病的症状，或者由血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增植物活化受体介导的其它生理学事件的效应。

背景技术

过氧化物酶体增植物活化受体(PPAR)是核激素受体。PPAR 受体通过以与类视黄醇 X 受体(称为 RXR)的杂二聚体的形式结合到称为过氧化物酶体增植物反应元件(PPRE)的 DNA 序列元件上而激活转录。已经鉴别出人 PPAR 的三种亚型，描述为 PPAR- α 、PPAR- γ 和 PPAR- δ (或 NUCI)。PPAR- α 主要在肝中表达，而 PPAR- δ 是普遍存在的。PPAR- γ 参与调控脂肪细胞的分化，其中它被高表达。它在系统脂质动态平衡中也起到关键的作用。许多调控 PPAR 活性的化合物已经得到确认，包括噻唑烷二酮类(thiazolidinediones)，其已经用于糖尿病的治疗。

PPAR- γ 亚型的 DNA 序列在 Elbrecht 等人, 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激活 PPAR 的转录活性。

文献中提供了大量的例子说明 PPAR 密切地参与与表达这些核受体的细胞相关的多种疾病和病理状态。更特别地, PPAR 在降低血糖、胆固醇和甘油三酯水平的方法中可作为药物靶点, 并且相应地探索其用于治疗和/或预防胰岛素抵抗、血脂异常和其它与 X 综合征(也称为“代谢综合征”)相关的疾病的用途(WO 97/25042、WO 97/10813、WO 97/28149; 还可参见 Kaplan 等人, 2001, J Cardiovasc Risk, 8, 211-7), 其它与 X 综合征相关的疾病包括肥胖症和动脉粥样硬化(Duez 等人, 2001, J. Cardiovasc. Risk, 8,185-186)、冠心病和其它特定的心血管疾病。而且, PPAR 已显示出是治疗特定的炎性疾病(例如皮肤病(见 Smith 等人, 2001, J. Cutan. Med. Surg., 5, 231-43)、胃肠道疾病(WO 98/43081)或包括肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾病综合征和高血压性肾硬化的肾病)的潜在靶点。类似地, PPAR 可用于改善神经病(Landreth 和 Heneka, 2001, Neurobiol Aging, 22, 937-44)或痴呆症中的认知功能, 用于治疗牛皮癣、多囊卵巢综合征(PCOS)或用于预防和治疗骨丢失, 例如骨质疏松症(见例如 US 5,981,586 或 US 6,291,496)。

因此, PPAR 是令人兴奋的开发治疗用化合物的靶点。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鼓舞人心, 例如噻唑烷二酮(TZD)类药品(例如罗格列酮和吡格列酮)在改善 2 型糖尿病患者的胰岛素敏感性中毫无疑问地起到了关键的作用(见 Cheng lai 和 Levine, 2000, Heart Dis., 2, 326-333), 但是它们还没有实现完全令人满意的治疗, 因为出现了多种严重的不良副作用(例如体重增加、高血压、心脏肥大、血液稀释、肝毒性和水肿; 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, 人们希望鉴别出使与表达 PPAR 核受体的细胞类型相关的疾病或病理状态的治疗和/或预防成为可能的新型改良产品和/或新方法。更特别地, 所观察到的 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, 因此人们希望鉴别出不必然是完全激动剂的新化合物。

血栓烷受体参与血小板的聚集, 且牵连到血管收缩以及支气管和气管平滑肌的收缩中。公开号为 94239 的欧洲专利申请、公开号为 0266980 的欧洲专利申请和 USPN 4895962 提到了特定的 4-苯基-1,3-二氧杂环己烷-5-基链烯酸衍生物, 并且描述了其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/或过氧化物酶体增植物活化受体的异常活性导致的疾病病状和/或症状的血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增植物活化受体的选择性调节剂的开发受到相当大的关注。然而, 还需要作为血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增植物活化受体(PPAR)调节剂的其它化合物, 以及与血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增植物活化受体相关的疾病的治疗和预防方法。

发明内容

本发明提供含有 1,3-二氧杂环己烷部分的化合物、含有这些化合物的组合物、用于合成这些化合物的方法和中间体以及使用这些化合物的方法, 包括使用化合物治疗和/或预防由血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增植物活化受体(PPAR)介导的疾病的方法。

本发明的化合物是血栓烷 A2 和/或过氧化物酶体增植物活化受体的强效调节剂。相应地, 在另一方面, 本发明提供使用这些化合物作为 PPAR 激动剂、TP 受体拮抗剂、血栓烷合酶(TS)抑制剂中任何一种的方法, 包括使受体与有效量的本发明的化合物或组合物接触以有效地进行调控。该方法可以在体外或体内实施, 并且可以作为一种有助于疾病治疗和/或预防的治疗学方法, 例如肿瘤(包括癌症

和转移)的治疗, 以及和血栓烷 A2 或过氧化物酶体增植物活化受体相关的其它疾病的治疗和预防。

本发明的化合物可用于, 但不限于, 癌症和相关疾病的预防或治疗。本发明的化合物具有血栓烷 A2 抑制作用和/或过氧化物酶体增植物活化受体活化作用, 因此, 本发明的化合物可在治疗中用作抗肿瘤药。本发明的化合物可用于治疗肥胖症、糖尿病及通常相关的疾病例如心血管和肝病。

本发明的化合物可作为血栓烷 A2 的抑制剂和/或激活过氧化物酶体增植物活化受体(PPAR), 并且因此在治疗与这些受体相关的疾病中有效。这些化合物例如可用于以下临床病症的治疗或预防: 代谢综合征, 肥胖症, 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症、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 和伤口愈合。

此外, 这些化合物例如可用于以下临床病症的治疗或预防: 心肌梗塞、血栓症、血栓性疾病、肺动脉高血压、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、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、支架触发的血栓形成、增生、支架触发的增生、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。

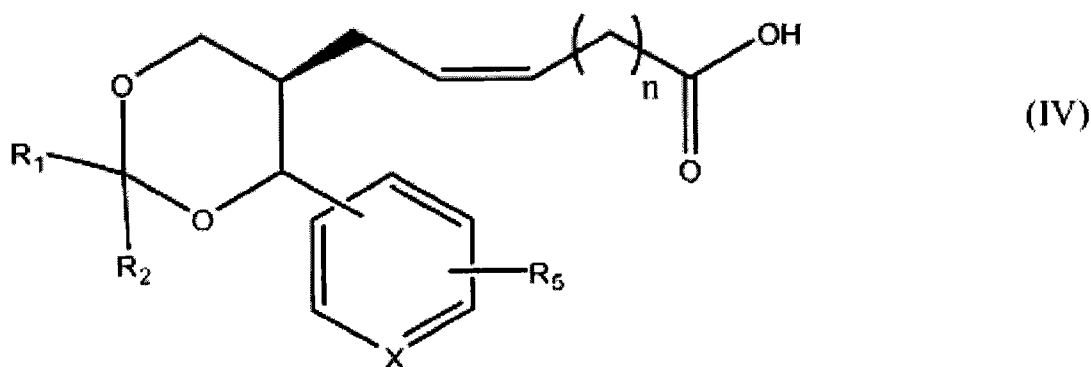
一方面、本发明提供含有 1,3-二氧杂环己烷部分, 尤其是二芳基 1,3-二氧杂环己烷部分的化合物, 以及含有这些化合物的组合物。这些化合物具有以下通式:



其中 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 可以独立地选自氢、卤素、卤烷基、氰基、

硝基、羟基、烷基、烯基、芳基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基(aralkoxyl)、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、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、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。

本发明的一个方面中，本发明提供式(IV)的化合物：



其中 R_1 可以是氢、卤素、氰基、羟基或烷基； R_2 可以是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基或任选被一个或多个取代基取代的 C_{3-30} 环或杂环；X 可以是 CH 或 N；n 可以是 0、1、2、3、4 或 5；并且 R_5 可以是 H、OH、烷氧基、烷基或卤素。所述 C_{3-30} 环或杂环可以是未取代的、单取代的或多取代的茚、苯并噻吩、苯并二氢吡喃-4-酮、吲哚、久洛尼定(julolidine)、萘等。所述化合物和组合物可以用于抑制血栓烷 A_2 和/或活化 PPAR 的方法。

另一方面，本发明提供治疗和/或预防癌症的方法。所述方法一般包括向患有癌症或者有患癌症风险的对象给予有效地治疗或预防该疾病的量的本发明的化合物或组合物。所述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”(“a”、“an”)和“该”(“the”)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意在具有下面的含义:

“烷基(alkyl)”,就其本身来说或者作为另一取代基的一部分,指饱和或不饱和的支链、直链或环状单价烃基基团,其通过从母体烷烃、烯烃或炔烃的单个碳原子上除去一个氢原子得到。典型的烷基包括,但不限于甲基;乙基类例如乙烷基、乙烯基、乙炔基;丙基类例如丙烷-1-基、丙烷-2-基、环丙烷-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;丁基类例如丁烷-1-基、丁烷-2-基、2-甲基-丙烷-1-基、2-甲基-丙烷-2-基、环丁烷-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,诸如此类。

术语“烷基”特别意在包括具有任何饱和度或饱和水平的基团,即只具有碳-碳单键的基团、具有一个或多个碳-碳双键的基团、具有一个或多个碳-碳三键的基团以及具有混合的碳-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(alkanyl)”、“烯烃基”和“炔烃基”进行表述。优选地,烷基含有 1-15 个碳原子(C_1 - C_{15} 烷基),更优选地,含有 1-10 个碳原子(C_1 - C_{10} 烷基),甚至更优选地,含有 1-6 个碳原子(C_1 - C_6 烷基或低级烷基)。

“烷烃基”,就其本身来说或者作为另一取代基的一部分,指饱和的支链、直链或环状烷基基团,其通过从母体烷烃的单个碳原子上

除去一个氢原子得到。典型的烷烃基包括，但不限于甲烷基(methanyl)；乙烷基(ethanyl)；丙烷基(propanyl)例如丙烷-1-基、丙烷-2-基(异丙基)、环丙烷-1-基等；丁烷基(butanyl)例如丁烷-1-基、丁烷-2-基(仲丁基)、2-甲基-丙烷-1-基(异丁基)、2-甲基-丙烷-2-基(叔丁基)、环丁烷-1-基；戊烷基(pentanyl)例如戊-1-基、戊-2-基、戊-3-基、环戊-1-基；己烷基(hexanyl)例如己烷-1-基、己烷-3-基、环己烷-1-基等；庚烷基(heptanyl)例如庚烷-1-基、庚烷-2-基、环庚烷-1-基等，诸如此类。

“烯烃基”，就其本身来说或者作为另一取代基的一部分，指具有至少一个碳-碳双键的不饱和的支链、直链或环状烷基基团，其通过从母体烯烃的单个碳原子上除去一个氢原子得到。该基团的双键可以是双键的顺式或反式构型。典型的烯烃基团包括，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，诸如此类。

“炔烃基”，就其本身来说或者作为另一取代基的一部分，指具有至少一个碳-碳三键的不饱和的支链、直链或环状烷基基团，其通过从母体炔烃的单个碳原子上除去一个氢原子得到。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，诸如此类。

““烷二基(alkyldiyl)””，就其本身来说或者作为另一取代基的一部分，指饱和或不饱和的支链、直链或环状二价烃基基团，其通过从母体烷烃、烯烃或炔烃的两个不同的碳原子上各除去一个氢原子得到，或者通过从母体烷烃、烯烃或炔烃的单个碳原子上除去两个氢原子得到。这两个单价的基团中心或者二价基团中心的各个价可以与相同或不同的原子形成键。典型的烷二基包括，但不限于甲烷二基；乙二基类例如乙烷-1,1-二基、乙烷-1,2-二基、乙烯-1,1-二基、乙

烯-1,2-二基；丙基基类例如丙烷-1,1-二基、丙烷-1,2-二基、丙烷-2,2-二基、丙烷-1,3-二基、环丙烷-1,1-二基、环丙烷-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；丁二基类例如丁烷-1,1-二基、丁烷-1,2-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-2,2-二基、2-甲基-丙烷-1,1-二基、2-甲基-丙烷-1,2-二基、环丁烷-1,1-二基；环丁烷-1,2-二基、环丁烷-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-甲叉(methanylidene)-丙烷-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-亚基、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，诸如此类。当意在表示特定的饱和水平时，使用烷二基、烯二基和炔二基的命名进行表述。当特别意在表示两个价在同一个碳原子上时，使用命名“次烷基”。在优选的实施方式中，烷二基含有 1-6 个碳原子(C1-C6 烷二基)。还优选饱和的非环状烷二基，其中基团中心位于末端碳原子上，例如甲烷二基(亚甲基(methano))；乙烷-1,2-二基(亚乙基(ethano))；丙烷-1,3-二基(亚丙基(propano))；丁烷-1,4-二基(亚丁基(butano))等，诸如此类(也称为亚烷基(alkyleno)，如下面所定义)。

“烷氧基”，就其本身来说或者作为另一取代基的一部分，指式-OR 的基团，其中 R 是本文中定义的烷基或环烷基。烷氧基代表性的例子包括，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。

“芳基”，就其本身来说或者作为另一取代基的一部分，指单价芳香烃基基团，如本文中定义的其通过从母体芳环系统的单个碳原子上除去一个氢原子得到。典型的芳基，包括但不限于源自醋蒽烯(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)、茛满、茛、萘、并八苯(octacene)、辛芬(octaphene)、辛搭烯(octalene)、间二萘嵌四并苯、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)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),并且再优选地,含有 6-10 个碳原子(C_6-C_{10} 芳基)。

“芳氧基”,就其本身来说或者作为另一取代基的一部分,指式-O-芳基的基团,其中芳基如同本文中所定义。

“芳基氧基羰基”,就其本身来说或者作为另一取代基的一部分,指式-C(O)-O-芳基的基团,其中芳基如同本文中所定义。

“本发明的化合物”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。在所有的附图中,立体化学通过使用向前或向后的键系统地表示。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,包括烯醇形式、酮形式及其混合物。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 N-氧化物形式。一般，水合的、溶剂化的和 N-氧化物形式在本发明的范围内。本发明特定的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，并且都意图包括在本发明的范围之内。

“环烷基”，就其本身来说或者作为另一取代基的一部分，如本文中所定义的指饱和或不饱和的环状烷基基团。当意在表示特定的饱和水平时，使用命名“环链烷基”或“环链烯基”。典型的环烷基包括，但不限于衍生自环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷等的基团。优选地，所述环烷基含有 3-10 个环原子($\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基)，更优选 3-7 个环原子($\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基)。

“环杂烷基”，就其本身来说或者作为另一取代基的一部分，指饱和或不饱和的环状烷基基团，其中一个或多个碳原子(以及任选地任何相关的氢原子)独立地被相同或不同的杂原子替换。典型的替换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水平时，使用命名“环杂链烷基”或“环杂链烯基”。典型的环杂烷基包括，但不限于衍生自环氧化物、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、奎宁环等的基团。优选地，所述环杂烷基含有 3-10 个环原子(3-10 元环杂烷基)，更优选 5-7 个环原子(5-7 元环杂烷基)。

“卤素”或“卤基”，就其本身来说或者作为另一取代基的一部分，指氟、氯、溴和/或碘基团。

“卤烷基”，就其本身来说或者作为另一取代基的一部分，指本文中所定义的烷基，其中一个或多个氢原子被卤素基团替换。术语“卤烷基”具体地意在包括单卤烷基、二卤烷基、三卤烷基等直至全卤烷基。取代卤烷基的卤素基团可以是相同的，或者它们可以是不同的。例如，术语“(C₁-C₂)卤烷基”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。

“卤烷基氧基”，就其本身来说或者作为另一取代基的一部分，指式-O-卤烷基的基团，其中卤烷基如同本文中所定义。

“杂芳基”，就其本身来说或者作为另一取代基的一部分，指单价杂芳香基团，如本文所定义的其通过从母体杂芳香环系统的单个碳原子上除去一个氢原子得到。典型的杂芳基包括，但不限于衍生自吡啶、 β -咔啉、色烷、色烯、噌啉、呋喃、咪唑、吡唑、吡啶、二氢吡啶、中氮茚、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)、喹唑啉、喹啉、喹嗪、喹喔啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、咕吨等的基团。优选地，所述杂芳基含有 5-20 个环原子(5-20 元环杂芳基)，更优选 5-10 个环原子(5-10 元环杂芳基)。优选的杂芳基是那些衍生自呋喃、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、异噁唑和吡嗪的基团。

“药学上可接受的盐”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、葡糖酸、谷氨酸、羧萘甲酸(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

离子或者铝离子；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)”指和本发明的化合物一起给药的稀释剂、助剂、赋形剂或载体。

“保护基”，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，但不限于其中所述羟基被酰化(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”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，但这不是必需的。前药通常通过用前体基团 (progroup) (下面定义)屏蔽所述药物中被认为在某种程度上为其活性所需要的官能团而获得，形成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的前体部分(promoiety)或“前体基团”。前体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性地提供。

适合用于屏蔽活性化合物中的官能团以生成前药的多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该羟基基团。氨基官能团可以屏蔽为酰胺、亚胺、氧磷基、磷酰基、磷酰基或亚磺酰基前体部分,其可以在体内水解以提供该氨基基团。羧基基团可以屏蔽为酯(包括甲硅烷基酯和硫酯)、酰胺或酰肼前体部分,其可以在体内水解以提供该羧基基团。其它合适的前基团的具体例子及其各自的前体部分对于本领域的技术人员来说是显而易见的。

“取代的”,当用于修饰具体的基团或基时,指所指的基团或基的一个或多个氢原子彼此独立地各被相同或者不同的取代基替换。可用于取代所指的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、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^b)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-OC(S)R^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-OC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(S)R^b$ 、 $-NR^bC(O)O^-$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 和 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,其中 R^a 选自烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;各 R^b 独立地是氢或 R^a ;各 R^c 独立地是 R^b ,或者可选择地,两个 R^c 与它们键合的氮原子一起形成 5-、6-或 7-元环杂烷基,其可以任选地包括 1-4 个相同或不同的选自 O、N 和 S 的其它杂原子。作为具体的例子, $-NR^cR^c$ 意在包括 $-NH_2$ 、 $-NH$ -烷基、

N-吡咯烷基和 N-吗啉基。

本文中所用的术语“对象”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：人类；非人类灵长动物例如黑猩猩以及其它猿类和猴类；农畜例如牛、马、绵羊、山羊、猪；家畜例如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类，例如大鼠、小鼠和豚鼠，等等。非哺乳动物的例子包括，但不限于鸟类、鱼类等。该术语并不表示特定的年龄或性别。

本文中所用的术语“治疗”(“treat”或“treatment”)可以替换使用，并意在表示延缓疾病的发展和/或减轻将要发生或预计要发生的症状的严重程度，其中所述疾病与激酶的功能相关。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症状的基础代谢的病因。

本发明的化合物可用于调控血栓烷 A2 和/或 PPAR 的活性。这些化合物可以是 PPAR 激动剂、TP 受体拮抗剂或者 TS 抑制剂。在上下文中，所述受体活性的抑制和降低指与细胞或对象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，检测到的活性的抑制或降低达到至少 20%、50%、75%、90% 或 100%，或达到其间的任何数字，对于特定的应用可能是优选的。

化合物

如同发明内容部分所描述的，本发明提供了含有 1,3-二氧杂环己烷部分的化合物，例如 2007 年 1 月 18 日提交的序号为 PCT/US07/60724 的国际申请中所描述的各种 1,3-二氧杂环己烷化合物。

本发明提供含有 1,3-二氧杂环己烷部分的化合物，以及含有这些化合物的组合物。一方面，本发明的化合物具有式(I)：



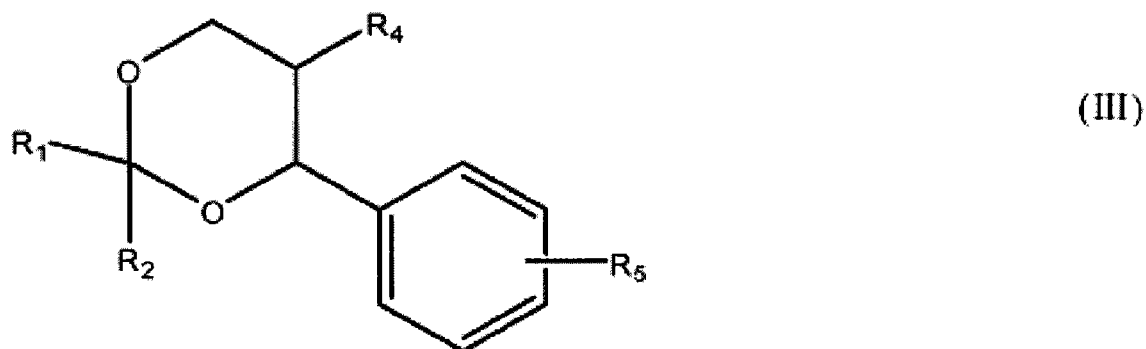
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 可以独立地选自氢、卤素、卤烷基、氰基、硝基、羟基、烷基、烯基、芳基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷基脲基、芳基脲基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、二烷基氨基、二芳基氨基、芳基烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、磺基、烷基磺酰基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基或杂芳基。

本发明的另一方面，这些新化合物具有式(II)的结构：



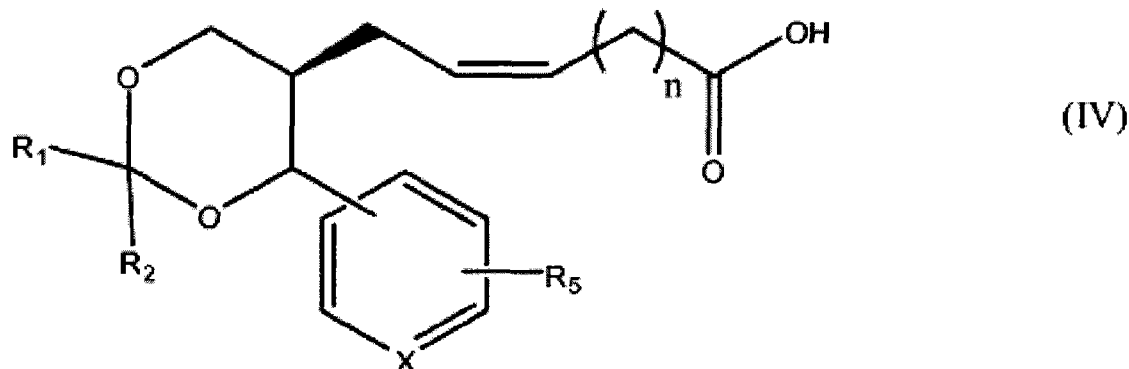
其中 R_1 、 R_2 和 R_4 可以独立地选自前面描述的基团。优选地，该芳基(Ar)是苯基、苯酚、苯甲醚、苯胺、吡啶、喹啉、异喹啉、噻吩、呋喃、咪唑、苯并咪唑或吡唑。优选地，该 Ar 基团是苯基、苯酚或邻-、间-、对-甲氧基苯基。

本发明的另一方面，这些新化合物具有式(III)的结构：



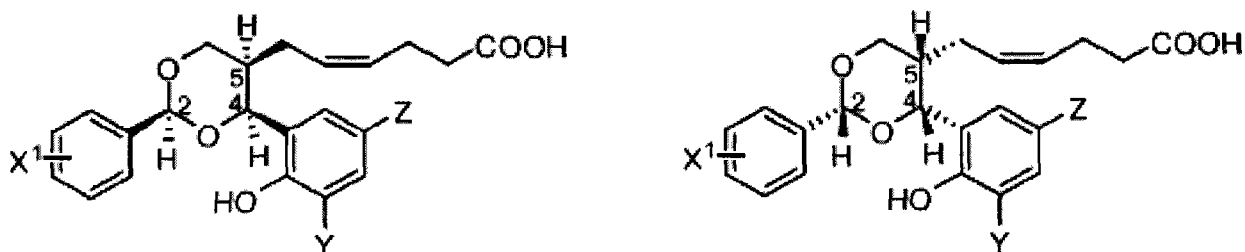
其中 R_1 和 R_2 可以独立地选自前面描述的基团。 R_5 可以是 H、OH、烷氧基、烷基或卤素，并且 R_4 优选为烷基或炔基，其含有 1-15 个碳原子，并且任选地由选自卤素、氰基、硝基、烷氧基、酯、羧酸、伯胺、仲胺或者酰胺的一个或多个取代基封端。 R_5 可以是 H、OH、氰基、硝基或烷氧基。

另一方面，本发明提供式(IV)的化合物：



其中 R_1 可以是氢、卤素、氰基、羟基或烷基； R_2 可以是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基或者任选被一个或多个取代基取代的 C_{3-30} 的环或者杂环；X 可以是 CH 或 N；n 可以是 0、1、2、3、4 或 5；并且 R_5 可以是 H、OH、烷氧基、烷基或卤素。所述取代基可以是 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、环杂烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；各个 R^b 独立地是氢或 R^a ；各个 R^c 独立地是 R^b ，或者可选择地，两个 R^c 与它们所键合的氮原子一起形成 5-、6-或 7-元环杂烷基，其可以任选地包括 1-4 个相同或不同的选自 O、N 和 S 的其它杂原子。所述 C_{3-30} 的环或者杂环可以是未取代的、单取

代的或多取代的茚、苯并噻吩、苯并二氢吡喃-4-酮、吲哚、久洛尼定、萘、喹啉等。这些化合物同时包括两种对映体。因此，例如式(IV)包括下面所示的两种对映体：

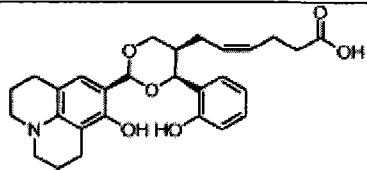
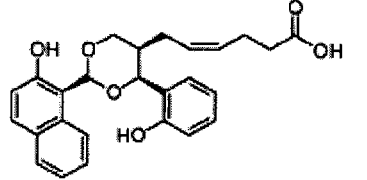
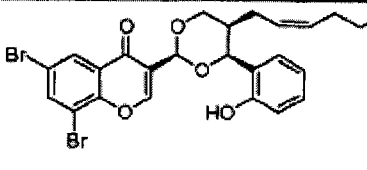
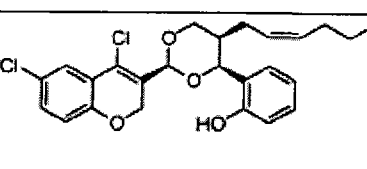
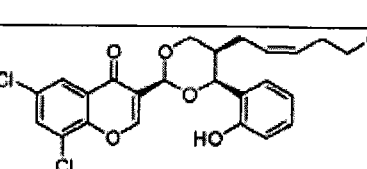
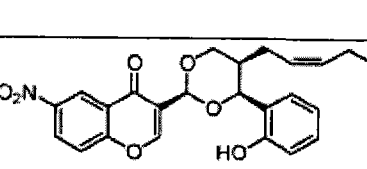
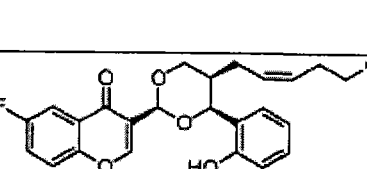
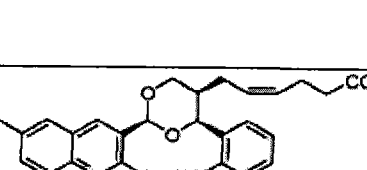
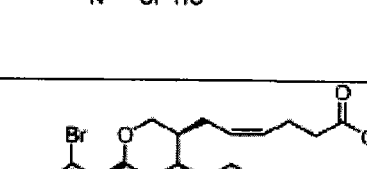


其中 X^1 选自 2-氯、3-氯、2-氰基、4-氰基、3-硝基和 4-硝基。
示例的化合物在实施例和表 1 中描述。

表 1

本发明的化合物

化合物	结构	IUPAC 命名
1		(Z)-6-(4-(2-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
2		(Z)-6-(4-(2-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
3		(Z)-6-(2-(6-氯-4-氧代-4H-色烯-3-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
4		(Z)-6-(2-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
5		(Z)-6-(2-(1,2-二氢-茚烯-5-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸

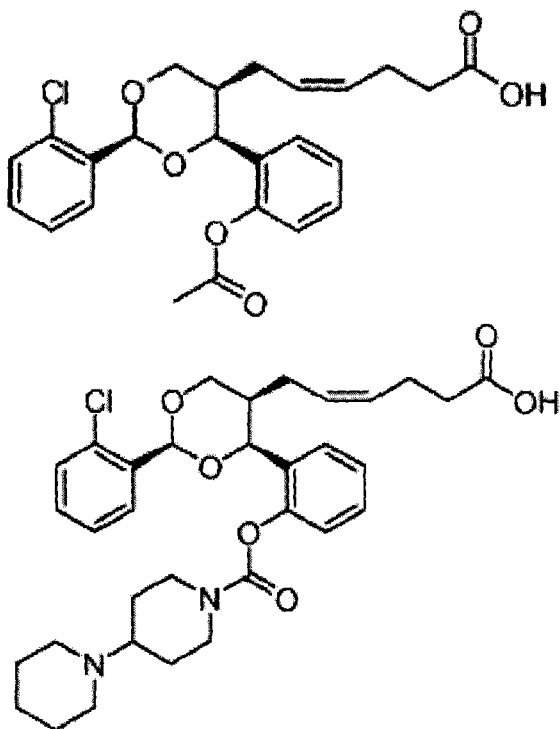
6		
7		(Z)-6-(2-(2-羟基-萆-1-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
8		(Z)-6-(2-(6,8-二溴-4-氧代-4H-色烯-3-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
9		(Z)-6-(2-(4,6-二氯-2H-色烯-3-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
10		(Z)-6-(2-(6,8-二氯-4-氧代-4H-色烯-3-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
11		(Z)-6-(4-(2-羟基苯基)-2-(6-硝基-4-氧代-4H-色烯-3-基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
12		(Z)-6-(2-(6-氟-4-氧-4H-色烯-3-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
13		(Z)-6-(2-(2-氯-6-甲基-喹啉-3-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
14		(Z)-6-(2-(3-苯并[b]噻吩-2-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸

15		(Z)-6-2-((3aR,4R,5R,6aS)-5-(苯甲氧基)-2-氧代-六氢-2H-环戊二烯并[b]呋喃-4-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
16		(Z)-6-(2-(2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
17		(Z)-6-(4-(2-羟基苯基)-2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
18		(Z)-6-(2-(6-氯-4-氧代-4H-色烯-3-基)-4-(吡啶-3-基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
19		(Z)-6-(2-(1H)-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸
20		(E)-3-(6-氯-4-氧代-4H-色烯-3-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)丙烯酸

本领域技术人员可以理解，本文所描述的本发明的化合物可以包括能够被前基团屏蔽的官能团以生成前药。这些前药通常(但不是必需)是无药理学活性的，直到转化成其活性药物形式。在本发明的前药中，任何可利用的官能团可以用前基团屏蔽以产生前药。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基团。

具有能够被衍生化的官能团(例如酚官能团、羧基官能团、巯基官能团等)的本发明化合物可用于前药的合成。本发明的化合物的示

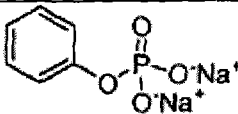
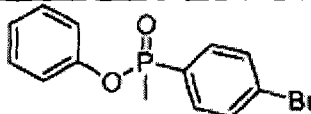
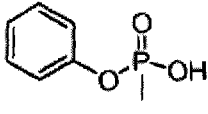
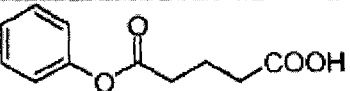
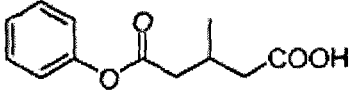
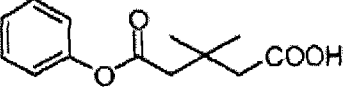
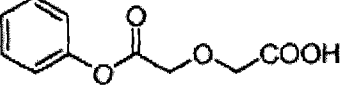
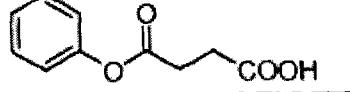
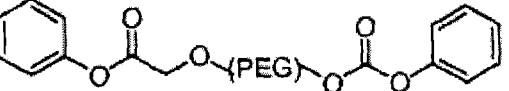
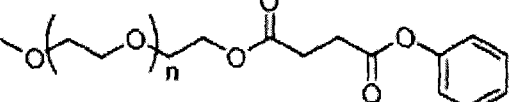
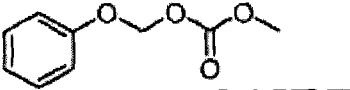
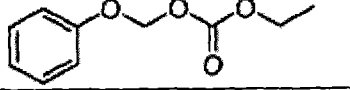
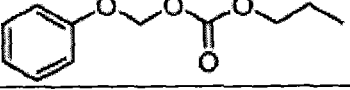
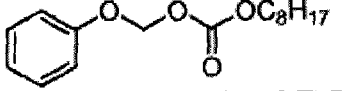
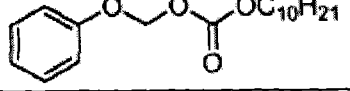
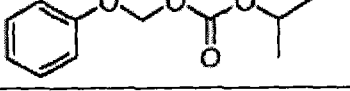
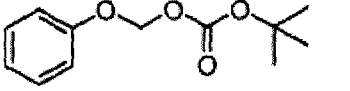
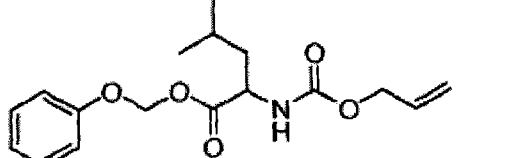
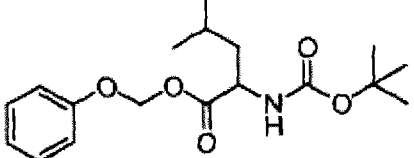
例性的前药包括:

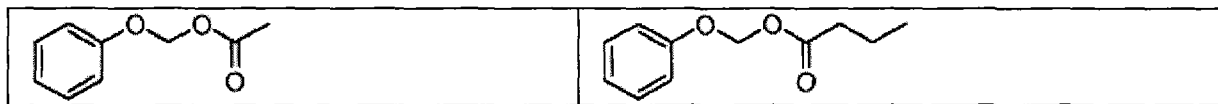


用这种方式可以获得为选定的给药方式特别定制的前药。也可以对前基团进行设计以赋予前药其它的性质, 例如举例来说, 改善被动肠吸收、改善转运介导的肠吸收、防止快速代谢(缓释前药)、组织选择性的传输、靶组织的被动富集、靶特异性转运体等。

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)以下的基团替换而形成的酯: 例如, 举例来说, (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,所述糖优选是单糖或二糖,更优选单糖,再更优选葡萄糖。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)或者作为立体位阻的烷氧基羰基氧基甲基衍生化,如下面所示。

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



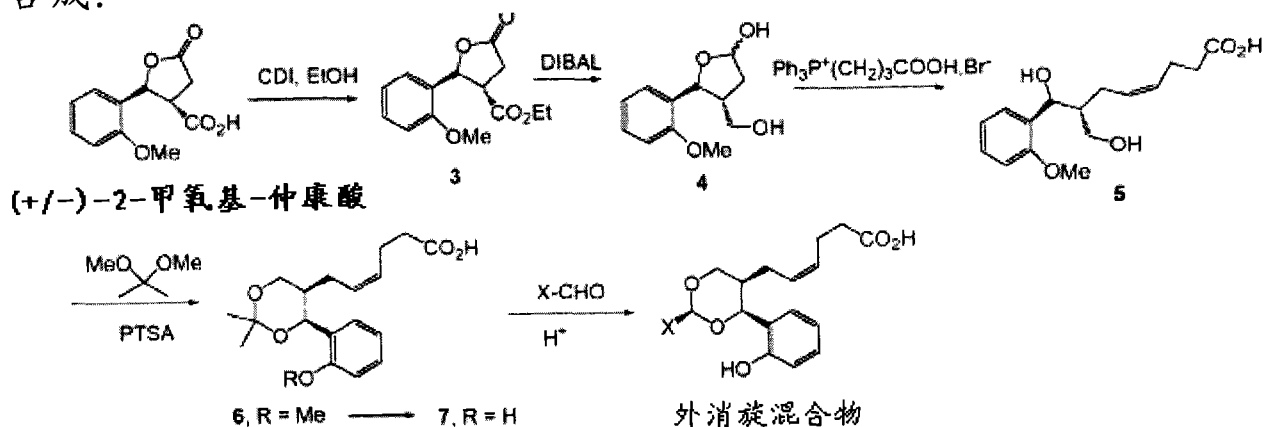
合成方法

如前面所述，本发明的化合物含有 1,3-二氧杂环己烷部分。本发明化合物和具有不同取代基的其它有关的化合物可以使用本领域技术人员所知的技术和原料合成，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)中所描述的技术和原料。用于制备本发明的化合物及其中间体的起始原料可通过商购获得，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)。其它合成本文中描述的化合物的方法和/或起始原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目录中找到。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,本文中呈现的合成方法和策略仅仅是例证性的,而不是详尽的。

本文中所描述的化合物和中间体可以采用可商购的起始原料和/或通过常规合成方法制备的起始原料通过多种不同的合成路线合成。可以常规使用的和/或用于合成活性 1,3-二氧杂环己烷化合物的合适的示例性方法可以在 4,895,962 号的美国专利和 2007 年 1 月 18 日提交的序号为 PCT/US07/60724 的国际申请中找到。1,3-二氧杂环己烷化合物可进一步作为合成前药的起始原料。

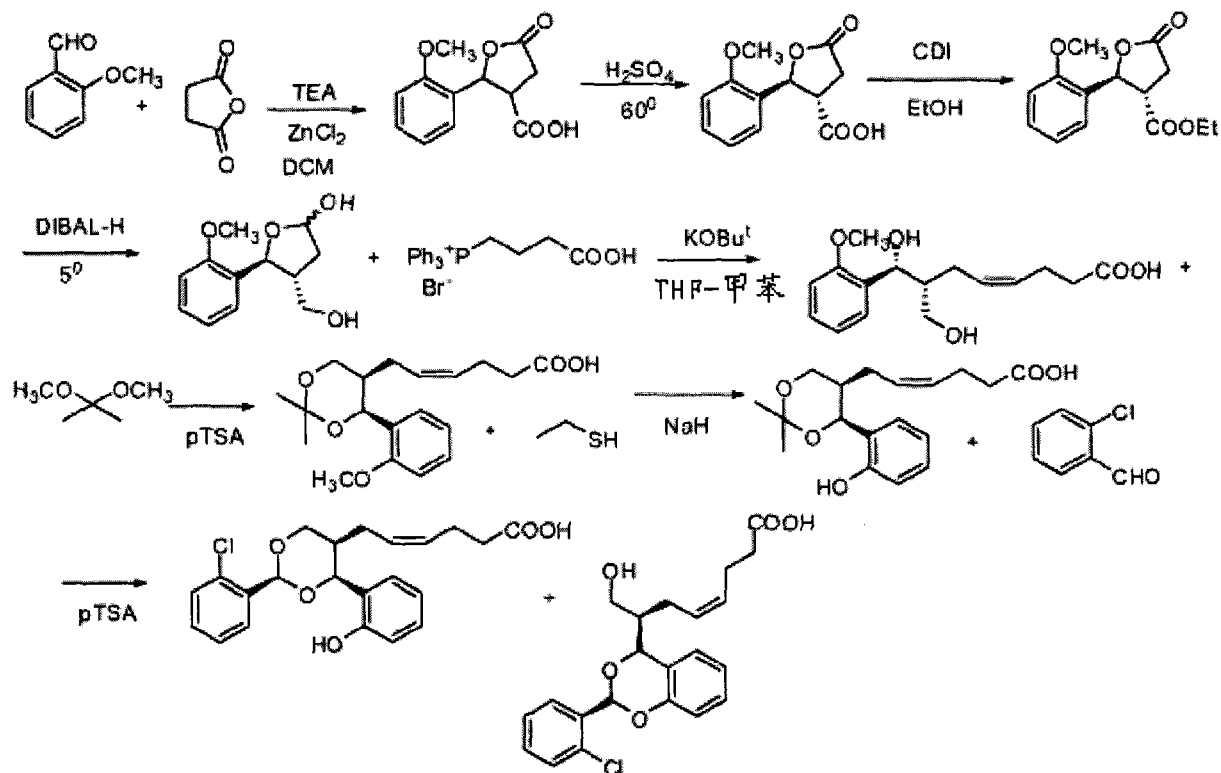
因此,例如,本发明的化合物可以采用下面流程 1 所示的反应合成:



流程 1

此外,本文中描述的合成步骤可以包括各种纯化方法,例如柱层析、快速层析、薄层层析(TLC)、重结晶、蒸馏、高效液相色谱法(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(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。

本发明的化合物也可以使用流程 2 所示的合成方法制备:



流程 2

化合物的合成可能提供所述化合物的一种或多种异构体。异构体的形成可以使用典型的分析仪器检测，例如，举例来说，HPLC 和 ^1H NMR。

异构体可以分离和表征。任选地，醛和异亚丙基化合物的偶联可以用 DCM 中的 0.5 当量的樟脑磺酸催化。流程 2 中所示的其它步骤可以按照所示的方法进行，并且合成方法最后所获得的产物混合物可以用碳酸氢钠洗涤。DCM 中樟脑磺酸的使用以及碳酸氢钠洗涤步骤使得合成的不想要的异构体低于 5%。因此，樟脑磺酸的使用可以减少在醛和异亚丙基化合物的偶联中形成的不想要的异构体的量。

适应症

本发明的化合物可以用于，但不限于预防或治疗癌症和相关的疾病。本发明的化合物具有血栓烷 A2 和/或 PPAR 调控活性。本发明的化合物可用于治疗肥胖症、糖尿病、癌症、炎症、AIDS、代谢综合征、肥胖症、前驱糖尿病、高血压和血脂异常，以及通常相关

的疾病，例如用作心血管和肝脏疾病的药物。

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

所述组合物可用于治疗和血栓烷相关途径关联的临床病症，所述临床病症可以是心肌梗塞、血栓症、血栓性疾病、肺动脉高血压、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、视网膜病、外周动脉疾病、下肢循环障碍、肺栓塞、血栓形成、支架触发的血栓形成、支架触发的增生、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的血管扩张剂的作用。

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活化同源的 PPAR 并且可以以竞争性的方式将完全激动剂从受体上置换下来，从而降低反式活化(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活化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活化 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的特异性的配体。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活化单个 PPAR 亚型所需的浓度相差达 3 个数量级以上。和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因子的募集。原则上，SPPARM 应该能够仅活化 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。根据本发明的化合物是 PPAR 的部分激动剂。

PPAR 调控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检测。例如，PPAR 调控活性可以通过本领域所知的体外反式活化分析确定，例如，举例来说，通过使用检测 PPAR γ 调控活性的反式活化分析。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使用不同报道基因(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 活化时(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 调节剂也可以使用可操作地含有处于含有至少一种 PPRE 的第二核酸控制之下的第一核酸的报道基因进行鉴定。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被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活化该第一核酸转录的化合物。

根据优选的实施方式，本发明的化合物和组合物是 PPAR 和/或 PPAR LBD 部分激动剂，并且更特别地，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”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化合物产生的最大效应)的药物称为部分激动剂。

在一个实施方式中, 优选本发明的化合物选择性激活 PPAR。在这样的实施方式中, 优选该化合物不显著激活 RxR 和/或 RxR LBD 的反式活化, 优选地, RxR 转录低于两倍的背景水平, 如低于 1.5 倍的背景水平, 例如大约等于或低于背景水平。RxR 反式活化可以通过 RxR 反式活化试验检测。背景水平是没有加入配体时的反式活化。

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%。

在这个章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。在这个章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助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式中, 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式中, 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(见 IUPHAR, compendium of receptor characterization and classification 1998, 239 页和 The Sigma-RBI Handbook 5th edition, Prostanoid receptors, 2006, 138-140 页)。因此，根据本发明的优选 PPAR/TP 调节剂，作为 TP 受体的拮抗剂，可用于治疗临床病症，所述临床病症特征为血小板聚集增加、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、肺动脉高血压、动脉粥样硬化、IgA 肾病、肝肾综合征、糖尿病性肾病、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、过敏性鼻炎、肿瘤血管生成和转移、支架触发的血栓形成、支架诱导的再狭窄和支架触发的增生中的一种或多种。在进一步的实施方式中，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其特征为血小板聚集增加、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，本发明优选的化合物能够在 10 μ M 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，还提供一种通过向需要治疗的对象给予有效量的本发明的化合物抑制 TS 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 μ M 的浓度范围时，优选 0.1-100 μ M 的浓度范围，优选 0.1-30 μ M 的浓度范围，例如大约 0.1 μ M，例如大约 1 μ M，或例如大约 8 μ M 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

本发明涉及临床病症的治疗方法，包括给予前面提及的化合物(优选前面提及的 PPAR 激动剂、TP 受体拮抗剂、TS 抑制剂中的任何一种)，以及涉及所述化合物在制备用于治疗临床病症的药物中的应用。

本文中前面描述的 PPAR 调节剂可用于体重控制。因此，在一个实施方式中，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式中，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。而且，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，以及涉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以补偿这种缺失。尽管血液胰岛素水平长期地高，活动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。现在越来越多地认识到，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病人患心血管疾病和/或 II 型糖尿病的风险增加，从而可以用本发明的化合物治疗。

胰岛素抵抗对脂质生产也有不利作用，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，随着时间的推移动脉内脂肪斑块会导致动脉粥样硬化。因此，根据本发明的临床病症可以是高血脂，例如家族性高血脂。优选地，高血脂特征为高胆固醇血和/或高甘油三酯血。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潴留。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。

在本发明另一个实施方式中，所述临床病症是由 PPAR γ 介导的炎症性疾病。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，PPAR γ 并不被认为在与嗜中性粒细胞活化相关的炎症例如急性炎症中起作用。尽管不希望被理论束缚，PPAR γ 的激动剂可能成为有效的抗炎药物，其通过直接关联和抑制 NF κ B 介导的转录并从而调控各种炎症反应而起作用，例如，举例来说，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)。

所述炎症性疾病可以是急性或慢性的，例如，举例来说，眼部炎症(J Biol Chem. 2000 Jan 28; 275(4): 2837-44)或干眼病(J Ocul Pharmacol Ther. 2003 Dec; 19(6): 579-87)。慢性炎症性疾病的示范性例子包括炎症性肠病、溃疡性结肠炎或者克罗恩氏病。慢性炎症性疾病也可以是关节炎，尤其是类风湿关节炎和多发性关节炎。慢性炎症

疾病还可以是炎性皮肤病，尤其是寻常痤疮、特应性皮炎、具有屏障障碍的皮肤病、皮肤老化效应或者牛皮癣，尤其是牛皮癣。慢性炎性疾病还可以是炎性神经退行性疾病，例如多发性硬化症或阿尔茨海默病。所述临床病症也可以是胃肠疾病和肾病，包括肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾病综合征和高血压性肾硬化。

在本发明另一个实施方式中，所述临床病症是对 PPAR γ 活化作出反应的癌症。因此，临床病症可以是例如特征为 PPAR-反应性细胞的异常细胞生长的疾病，例如脂肪组织中发生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，已经证明特定的前列腺、胃、肺和胰的癌症对于用 PPAR γ 激动剂治疗有反应。尤其是，已经证明特定的脂肪肉瘤、前列腺癌、多发性骨髓瘤和胰腺癌对 PPAR γ 的活化有反应，但至少一些结肠直肠癌和乳腺癌没有反应 (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 激动剂有反应，还有成神经细胞瘤和膀胱癌。Levy Kopelovich, 2002, Molecular Cancer Therapeutics, 357 综述了将 PPAR 配体用于治疗癌症的应用。

然而，即使特定类型的癌症可能对 PPAR γ 活化有反应，但并不是所有给定类型的癌症都有反应。特别地，PPAR γ 功能缺失的突变经常出现在癌症中，这些癌症通常是没有反应的。因此，优选癌症表达功能性 PPAR γ 。

所述临床病症也可以是感染，例如病毒感染，尤其是 AIDS 或 HIV 感染或者丙型肝炎病毒感染。另外，本发明的 PPAR 配体可用于改善神经病或者痴呆症中的认知功能，或者用于治疗多囊卵巢综合征或者用于预防和治疗骨丢失，例如骨质疏松症。

所述临床病症也可以是肝病，尤其是丙型肝炎病毒感染或者脂肪肝、肝脏炎症、肝损伤、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎或者肝后型(post-hepatic)癌，无论其是否与丙型肝炎病毒有关，但优选对 PPAR 调控有反应。临床病症也可以是马方综合征。

尽管说明书大量涉及 PPAR γ ，但本发明的化合物和方法不限于 PPAR γ 的调控。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 与脂质代谢疾病和伤口愈合相关，尤其是与表皮伤口愈合相关(Soon Tan 等，2004，Expert Opinion in Molecular Targets, 39)。因此，临床病症也可以是伤口愈合，包括表皮伤口愈合。

本发明还涉及本发明的化合物(优选前面描述的 PPAR 调节剂中的任何一种)用于制备同时治疗和/或预防肥胖症和糖尿病的药物用途。在这个实施方式中，糖尿病优选 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人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。

本发明还涉及任何前面描述的化合物以及本文中所指的优选的化合物中的任一种用于制备治疗或预防(优选治疗)需要的个体中与血栓烷相关的临床病症的药物用途。所述临床病症可以是特征为血小板聚集增加、血管收缩和/或支气管收缩的临床病症。所述临床病症可以例如选自心肌梗塞、血栓症、血栓性疾病、支架触发的血栓形成、支架诱导的再狭窄、支架触发的增生、肺动脉高血压、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、糖尿病性肾病、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。和血栓烷(TP)相关的临床病症也可以选自心肌梗塞、心绞痛(angina)、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式中，所述临床病症选自血栓症、肺动脉高血压、糖尿病性肾病、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、支架触发的血栓形成、支架诱导的再狭窄、支架触发的增生、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、肺动脉高血压、糖尿病性肾病、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描述的化合物的治疗。而且,个体可以是任何患有任何前述与 TP 相关的临床病症或者有患病风险的个体,优选地,该个体是任何患有任何前述与 TP 相关的临床病症或者有患病风险的人,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。

在一个实施方式中,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、已经遭受过一种或多种血栓性事件,或者正遭受一种或多种血栓性事件,所述方法包括给予所述个体任何前面描述的化合物。

本发明还涉及前面描述的任何特定化合物用于制备治疗或预防临床病症的药物的用途。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、胰岛素抵抗或任何前面描述的与胰岛素抵抗相关的疾病、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、局部皮炎以及溃疡性结肠炎)、癌症、炎症、伤口愈合、脂代谢疾病、肝脏疾病(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)、胃肠道或者肾脏疾病(例如肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾病综合征或者高血压性肾硬化)、感染(尤其是病毒感染)、认知功能疾病(例如神经病或者痴呆症)、多囊卵巢综合征、骨丢失(例如骨质疏松症)和 AIDS。

癌症可以任何癌症,例如以下癌症中的任何一种: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、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、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 活化有反应的癌症中的一种。

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任何前面提及的心血管疾病。

炎症可以是例如，慢性炎症，优选本文中前面提及的任何慢性炎症。

糖尿病指源自多种发病因素并且特征为血中葡萄糖水平升高或者高血糖的疾病过程。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)，其由胰岛素的完全缺乏引起，胰岛素是在正常生理条件下调节血糖利用的激素，和(ii) II型糖尿病，或非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)。NIDDM 是源自多种发病因素的复杂疾病，在一些病例中可以通过提高循环胰岛素水平而得到治疗。

使用和给药

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，所述化合物可以本身形式给药，但通常配制成药物组合物形式给药。

除了其它因素外，确切的组合物形式还取决于给药的方法，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。

本文中所使用的药学上可接受的载体指一种或多种相容的固体或液体传输系统，当其给予对象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非毒性物质。其它赋形剂例如湿润剂和润滑剂、制片剂(tableting agent)、稳定剂、抗氧化剂和防腐剂也包括在内。

药物组合物可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由(a)液体溶液，例如有有效量的活性化合物悬浮于稀释剂(例如水、盐水或 PEG 400)中；(b)胶囊、微囊(sachet)或者片剂，各含有预定量的活性成分，如液体、固体、颗粒或胶质；(c)合适液体中的悬浮液；和(d)合适的乳液组成。片剂形式可以包括乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、磷酸钙、玉米淀粉、土豆淀粉、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，其单独或者与其它合适的成分组合使用，可以制成气溶胶制剂(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，其由用栓剂基质包封的核酸构成。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，也可能使用明胶直肠胶囊，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，举例来说，通过关节内(在关节内)、静脉内、肌内、皮内、腹腔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受药者体内血液等渗的溶质，并包括水性和非水性的无菌悬浮液，其可以包括悬浮剂、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注输入、口服、局部、腹腔内、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以下组的赋形剂：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，5%的葡萄糖可用于代替缓冲液)。

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的密封容器中，例如安瓿和小瓶中。注射溶液和悬浮液可以从无菌粉末、颗粒和前面所述类型的片剂制备。

药物制品优选采用单位剂量的形式。在这种形式中，该制剂划分成含有合适量的活性成分的单位剂量。所述单位剂量形式可以是包封的制剂，该包装包含离散量的制剂，例如包封的片剂、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，或者它可以是这些包装形式中任何一种的合适数目。如果需要，该组合物可以含有其它相容的治疗剂，这将在下面更具体地讨论。

在治疗使用中，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。治疗性的益处指的是化合物的给药随着时间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，可以配制起始剂量以实现包括所给予的特定化合物的 IC_{50} 值的血清浓度，如体外试验测定的。或者，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 0.1 mg/kg/天至大约 100 mg/kg/天，或者大约 1 mg/kg/天至大约 50 mg/kg/天，或者大约 10 mg/kg/天至大约 50 mg/kg/天。然而，该剂量可以根据患者的需求、正在治疗的病症的严重程度以及所使用的化合物的不同发生变化。剂量的大小还取决于特定患者中伴随着特定化合物给药的任何副作用的存在与否、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，治疗以较小剂量开始，其低于该化合物的最适剂量。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

在本发明特定的实施方式中，本发明的化合物和/或其组合物可以和至少一种其它治疗剂联合使用。本发明的化合物和/或其组合物和该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，但它们也可以与一种或多种本发明的化合物或其它药物联合使用。当联合用药时，几种治疗剂可以配制成同时给药或者在不同的时间顺序给药的独立的组合物，或者治疗剂可以单一组合物给予。

本发明化合物与其它治疗剂的共同给药意在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，并且还意在包括这些药物基本上同时给药，例如以具有固定比例的这些活性药物的单个胶囊或者以多个用于各种药物的独立胶囊给药。

联合治疗包括给予单一的药物剂量组合物，其含有本发明的化合物和一种或多种其它的活性药物，以及包括给予本发明的化合物和其自身的独立药物剂量的各种活性药物。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 -葡萄糖苷酶抑制剂可以一起以单剂的口服剂量组合物(例如胶囊或片剂)给予患者，或者各药物以独立的口服剂量给药。当使用独立的剂量时，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，即同时或者以个别交错的时间给药，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，例如其它的激酶抑制剂，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、帕瑞昔布(parecoxib)、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

下面所提供的实施例仅是说明性的，不构成限制。本领域技术

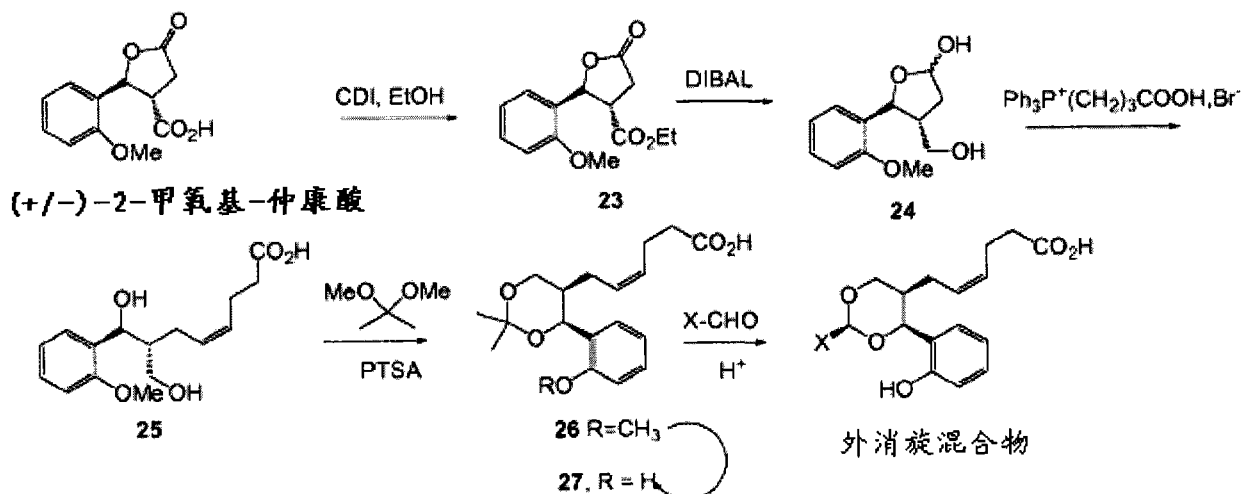
人员容易认识到各种非关键的参数可以改变或变化以产生基本相似的结果。

提供这些实施例的目的仅是为了说明，而不是以任何方式限制本发明的范围。已努力确保所使用的数字(例如用量、温度等)的准确性，但当然，一些试验误差和偏离也是应当允许的。

实施例 1

化合物的一般合成

化合物的一般合成流程如下：



甲氧基-仲康酸的酯化

193g 甲氧基-仲康酸溶于 600 mL THF 中，然后于室温下 10 分钟时间加入 CDI (145g, 899 mmol, 1.1 当量)。加入无水乙醇 65 mL (或者甲醇以生成甲酯)，搅拌反应混合物约 120 分钟，获得 188g 化合物 23 (产率 87%)。

外消旋甲氧基-仲康酸乙酯的还原

105g 化合物 23 (397 mmol) 于 5℃ 下溶于 700 mL 甲苯。然后加入 3 当量 DIBAL-H (1.19 mol, 1.19L 1M 溶液)，室温下搅拌反应混合物 60 分钟，然后用甲醇淬灭。产物化合物 24 由氯仿/己烷重结晶为油状残留物。产量：53g (237 mmol, 59%)。

采用外消旋内半缩醛的维蒂希(Wittig)反应-外消旋二醇的合成

191g 羧丙基三苯基溴化磷、1000 mL 无水甲苯和 100g 叔丁醇钾于 80℃ 混合 30 分钟。混合物冷却到室温，加入预溶于 180 mL 无水 THF 中的纯化外消旋内半缩醛 24 (25g, 114.5 mmol)。混合物搅拌 60 分钟后得产物 25。产量：26g (88.3 mmol, 79%)。

外消旋的二醇转化为外消旋的丙酮化物

26g (88 mmol) 的二醇 25 溶解于 260 mL 二甲氧基丙烷中，加入 26 mg p-TsOH。混合物在室温下搅拌过夜。丙酮化物产物 26 通过在己烷中搅拌纯化。产量：25g (75 mmol)，85%。

外消旋丙酮化物的去甲基化

将乙硫醇 16.7g 加入到 NaH 21.5g 于 375 mL DMPU 中的混合物中。混合物加热到 80℃，并使其冷却到室温。然后，将溶解于 75 mL DMPU 中的外消旋丙酮化物(26, 15g)加入到 EtSH/NaH 的悬浮液中。混合物于 130℃ 加热 2 小时。反应混合物然后倒入冰水中并用 DCM 提取。产量：16.5g (粗品)。

外消旋产物的制备

去甲基化的外消旋丙酮化物 27 (8.97g, 28 mmol) 与 15 mL 2-氯苯甲醛、0.5g p-TsOH 和 60 mL 甲苯混合后搅拌 24 小时，并蒸发。产量：6.5g (16.7 mmol, 59%)。

实施例 2

化合物 1 的合成

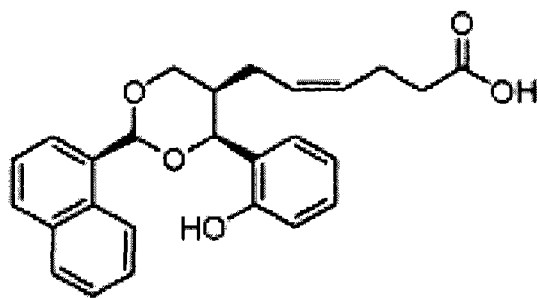


表 1 中所示的化合物 1 使用实施例 1 的方法合成。HPLC 显示化合物的纯度大于 91%，并且质谱对应于该化合物 1 预想的分子离子以及裂解模式。

实施例 3

化合物 13 的合成

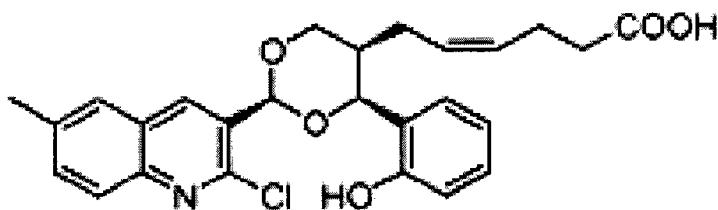


表 1 中所示的化合物 13 使用实施例 1 的方法合成。HPLC 显示化合物的纯度大于 98%，并且质谱对应于该化合物 13 预想的分子离子以及裂解模式。

实施例 4

化合物 3 的合成

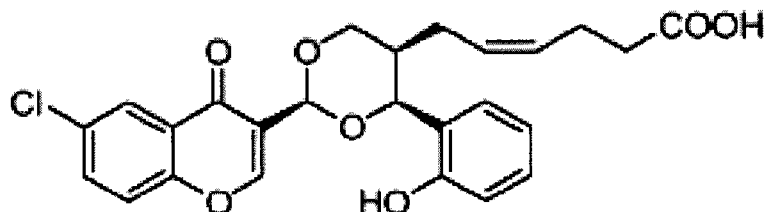


表 1 中所示的化合物 3 使用实施例 1 的方法合成。HPLC 显示化合物的纯度大于 96%，并且质谱对应于化合物 3 预期的裂解模式。

实施例 5

血栓烷受体结合

本实施例证实了化合物 3 及其对映体与 TP 受体的结合。化合物 3 根据实施例 1 制备。对映体通过手性色谱法在以下条件下分离：

色谱柱：250 × 4.6 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：UV, 230 nm

温度：25℃

样品溶解于 80/20 的正庚烷/乙醇中

化合物用血栓烷受体结合的放射性配体结合试验进行测试，试验基本上按照 Hedberg 等人(1988)，J Pharmacol Exp Ther. 245(3):786-792，以及 Saussy 等人(1986)，J Biol Chem. 261(7): 3025-3029 所述进行，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、温度：30 分钟，25℃

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

非特异性配体：1 μM SQ-29548

KD: 9.4 nM

Bmax: 5.1 pmol/mg 蛋白质

特异性结合：93%

结果如表 2 所示，并且结果表明化合物 3 与 TP 受体相结合(IC₅₀ 15.2 nM)，且其对映体 3-1 的结合力高于对映体 3-2。相比之下，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)也是强效的血栓烷受体结合剂(IC₅₀: 0.841 nM; Ki: 0.549 nM)，而化合物 B (化合物 A 的对映体)似乎不结合(IC₅₀ 1260 nM)。

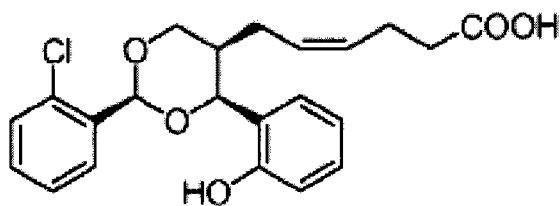
表 2

化合物	血小板聚集				血栓烷受体(TP)结合			血栓烷合酶	
	人	兔			人重组 HEK-293 细胞			人血小板	
	抑制(%)	IC ₅₀ (nM)	抑制(%)		抑制(%) 在 10μM	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)	抑制(%) 在 5 μM	IC ₅₀ (nM)
A		1500			105	1.43 *	1.4	10 μM 时 16	31900
B	30μM 时 13			15@ 0.1mM	94, 96	1260	825	10 μM 时 25,28	12100
C	30μM 时 96 <u>0.1μM</u> 时 100 <u>0.3μM</u> 时 100 1μM 时 94, 100 8μM 时 97 16μM 时 100	310		100	102	0.84	0.55	10μM 时 43, 61	7020
D			33		98			12	
E					85	1870	1220	30μM 时 52	17500
F					<u>0.3μM</u> 时 96	23.4	15.3	30μM 时 62	20400
3				100	97	15.2	9.9	94	56
3-1					1μM 时 99	88.9	58	1μM 时 67	365
3-2					93	1680	1100	37@100 μM	>10000 0

13			100					85	
吡考 他胺				36,21 @0.1 mM	66	5950	3880	53@10 μ M	10100

*n=5 的平均数

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; 描绘的是对映体的结构)

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 3: (Z)-6-(2-(6-氯-4-氧代-4H-色烯-3-基)-4-(2-羟基苯基)-1,3-二氧杂环己烷-5-基)己-4-烯酸

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

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

化合物 13: (Z)-6-(2-(2-氯-6-甲基喹啉-3-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 软件的可变的斜率函数。

(http://graphpad.com/help/prism5/prism5help.html?usingnonlinear_regression_step_by_s.htm).

实施例 6

人血小板血栓烷合酶试验

本实施例证实了化合物 3 及其对映体和化合物 13 对血栓烷合酶(TS)的抑制。化合物 3 根据实施例 1 制备, 且对映体通过实施例 5 中描述的手性色谱法分离。化合物 13 根据实施例 1 和 3 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: 1 μM PGH₂

载体: 1% DMSO

预孵育时间、温度: 15 分钟, 25°C

孵育时间、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

结果如表 2 所示, 且结果显示化合物 3 和化合物 13 是血栓烷合酶的强效抑制剂。

实施例 7

血小板聚集

本实施例证实了化合物 3 和化合物 13 抑制血小板聚集。化合物 3 根据实施例 1 制备, 化合物 13 根据实施例 1 和 3 制备。

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

TP 受体血小板聚集-兔:

新西兰兔(2.75 ± 0.25 kg)血小板富集血浆

载体: 0.3% DMSO

试验: $1.5 \mu\text{M}$ U-46619 诱导的血小板聚集的抑制

孵育时间、温度: 5 分钟, 37°C

孵育缓冲液: 柠檬酸三钠(0.13 M)处理过的血小板富集血浆

槽体积: 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-人类:

人(60 ± 10 kg)血小板富集血浆

载体: 0.3% DMSO

试验: $3 \mu\text{M}$ U-46619 诱导的血小板聚集的抑制

孵育时间、温度: 5 分钟, 37°C

孵育缓冲液: 柠檬酸三钠(0.13 M)处理过的新鲜血小板富集血浆

槽体积: 0.5 mL

测定时间: 5 分钟

定量方法：光密度改变

结果如表 2 所示，且结果显示化合物 3 和化合物 13 是血小板聚集的强效抑制剂。

实施例 8

小鼠模型中对动脉血栓形成的效应

本实施例证实了小鼠模型中化合物 3、13 和 C 对于动脉血栓形成的效应。化合物 3 根据实施例 1 制备，化合物 13 根据实施例 1 和 3 制备。化合物 A(外消旋体)可通过商购获得，并且可以根据实施例 5 分离成相应的对映体(化合物 B 和 C)。

材料

- 载体(DMSO/PEG 400, 5/95)
- 化合物 3、13 和 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)在载体中剂量为 1、3、10、30、100 和 300 mg/kg
- 盐水
- 阿司匹林(剂量 100 mg 和 600 mg/kg, 于载体中)
- 阿司匹林(Aspégic, 来自 Sanofi Synthelabo; 溶于盐水中)
- 氯吡格雷(Plavix, 来自 Sanofi Pharma; 溶于 H₂O 中)

溶液在盐水中稀释 3.3 倍，注射 100 μ l/25g。因此，前面提到的化合物的剂量 100 和 300 mg/kg 对应于最终剂量 30 和 100 mg/kg。

应该注意 PEG 非常吸湿，并且 DMSO 在体外极低的浓度下影响血小板聚集。对于小鼠的静脉内注射来说，这似乎不是一个优选的溶剂。

试验过程中，提供了药物的可溶性的盐(如化合物 C 的钾盐)，于盐水中稀释。100 μ l/25g 的这种制剂静脉内注射到尾静脉中(100 mg/kg 剂量)。

血栓形成模型

溶液在 2 分钟时间内静脉内注射到尾静脉中(100 μ l/25g 体重), 以获得每个化合物 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%的瑞士遗传背景。

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% FeCl₃ 溶液饱和的薄棉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) 高强度清洗。后爪中的血流用 Doppler 激光流量扫描仪(scanning laser Doppler flow meter)监控, 在 30 分钟内以 15 秒的间隔记录数字图像(FeCl₃ 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, 所有 120 幅图像的数据进行平均以确定总流量。按照 10 分钟的间隔进行相同的分析(其给出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, 通过心脏穿刺在 0.01M 的柠檬酸缓冲液上收集血液以检测血细胞计数。血浆通过离心制备并且在 -20℃ 储存以检测药物水平。

两组间差异的统计学分析通过非参数 Student t-检验进行。统计分析中堵塞时间 > 30 分钟被认为等同于 30 分钟。显著性设置在 $p < 0.05$ 。

结果

本研究中一共使用了约 60 只小鼠, 其中 4 只用在初步研究中以优化给药方案。

堵塞时间

- 阿司匹林 200 mg/kg 时对堵塞时间没有影响;和载体相比其堵塞时间稍短,原因是载体组中的堵塞延迟的两个试验(没有堵塞延迟的试验结果为平均值 $\pm$ 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($p = 0.024$),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)轻微延迟堵塞时间,但和载体相比没有效果
- 与阿司匹林相比($p = 0.0002$),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,但和载体相比没有效果($p = 0.0095$)。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 3 延迟堵塞时间
- 化合物 13 延迟堵塞时间

血流量

- 阿司匹林 200 mg/kg 时对总血流量没有显著影响(和载体相比 $p = 0.53$)。
- 氯吡格雷显著改善总血流量(和载体相比, $p = 0.0087$, 包括试验 B130)。
- 载体中 30 mg/kg 剂量的(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-烯酸对总血流量没有影响(和载体相比 $p = 0.84$, 和阿司匹林相比 $p = 0.65$)
- 和阿司匹林相比,载体中 100 mg/kg 剂量的(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-烯酸对总血流量略有改善($p = 0.055$),但和载体相比则没有改善($p = 0.45$)。
- 化合物 3 改善总血流量

- 化合物 13 改善总血流量
- 在所有的组中，血流量随时间的变化基本上与观察到的堵塞时间相一致。在 0-10 min 的时间窗中，与阿司匹林相比($p = 0.0002$)，所给予的载体中 100 mg/kg 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-烯酸与显著提高的流量相关，但是与单独的载体相比($p = 0.11$)则不是如此。在后面的时间点也观察到相同的趋势。

实施例 9

PPAR γ 结合试验

本实施例证实了化合物 3 与人重组 PPAR γ 结合。化合物 3 根据实施例 1 制备。化合物 A(外消旋体)可通过商购获得，并且可以根据实施例 5 分离成相应的对映体(化合物 B 和 C)。

人重组(大肠杆菌) PPAR γ (h)结合试验:

配体浓度: [3H]-罗格列酮 10nM

非特异性结合: 罗格列酮(10 μ M)

孵育: 4°C 120 分钟

结果以试验化合物存在下获得的相对于对照特异性结合的百分数((测定的特异性结合/对照的特异性结合) $\times 100$)表示。 IC_{50} 值(引起对照特异性结合最大抑制的一半的浓度)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， $C_{50} = IC_{50}$ ，以及 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(K_i)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，以及 KD = 放射性配体与受体的亲和力)计算。

表 3

化合物	PPAR γ 的结合		胰岛素刺激的葡萄糖摄取; 脂肪细胞
	IC ₅₀ (μ M)	Ki (μ M)	
A	13	4.8	+
B	30 μ M 时不结合		+ +
C	4.9; 12	1.8; 4.3	+ + +
D	21		+ +
E			+ +
F			+ + (+)
3	7.4	2.7	+ +
吡考他胺	0		n.d.

*n=5 的平均数(化合物参见表 2)

数据显示化合物 3 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直至最终浓度为 10 nM, 然后细胞在 37°C 孵育 15 分钟。通过加入补充有 10 mM [¹⁴C]2-脱氧-D-葡萄糖的 KRP 缓冲液开始葡萄糖摄取。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。然后溶解细胞,

用闪烁计数测定 ^{14}C 放射活性。

结果如表 3 所示，且结果显示在葡萄糖摄取试验中，化合物 3 (外消旋体)的效果即使不比化合物 A (外消旋体)更好，也和其效果类似。

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应。

KKA^y 小鼠

通过商购(例如从 Clea Japan)获得 52 只鼠龄 6 周的雄性 KKA^y 小鼠，自到达之日起添加高脂肪饮食。在环境适应和试验阶段中，单个小鼠置于 IVC II 型笼中。食物(高脂肪饮食)和水无限制供应。

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

小鼠根据 4-h 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。

高脂肪饮食

γ 照射的高脂肪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#04404483190)
胆固醇	(订单#03039773190)
甘油三酯	(订单#20767107322)
HDL	(订单#04399803190)
AST	(订单#20764949322)
ALT	(订单#20764957322)
ALP	(订单#03333752190)

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

以下血清参数以微量滴定板形式测量。

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

果糖胺 根据供应商提供的方案，使用 Roche Diagnostic 试剂盒(订单#11930010216)在 5 微升血清中以 96 孔形式测定。

FFA 游离脂肪酸根据供应商的方案，使用 NEFA C 试剂盒(Wako Chemicals Gmbh D42468 Neuss)测量。

所有检测都在给药的第 14 天进行，除了食物摄取和体重检测在给药的第 12 天进行。

第 12 天时，小鼠的数目为 10 (载体)、14 (化合物 3)、14 (化合物 13)、14 ((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 (罗格列酮)。

结果
表 4

	治疗组(平均值 ± S.E.M.)		
测量的参数	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*
食物摄入(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	NA	161 ± 60	NA

基苯基)-1,3-二 氧杂环己烷-5- 基)己-4-烯酸 (ng/ml)			
---	--	--	--

和载体对照组的统计学差异(p)是： *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)都降低(后者略多)高血糖小鼠中的循环葡萄糖水平，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-烯酸降低葡萄糖的效应。化合物 3 和 13 具有类似的效应。

果糖胺由糖基化的血液蛋白质形成，果糖胺和 HbA1c (糖基化的血红蛋白)反映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)、 (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 降低 HbA1c 水平；在试验条件下果糖胺的水平不受影响。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，在人体内为 2-3 周，要达到最大效应时间甚至要更长的时间。葡萄糖水平已经到了更低的数量级，且没有足够长的时间对 HbA1c 和果糖胺水平产生均匀的影响。这通过延长给药得到克服。

胰岛素是一种激素，它增加从循环摄取到组织中的葡萄糖，所述组织例如肌肉、脂肪和脂肪组织。KKA^y 小鼠是高胰岛素血症模型，

即它不缺少胰岛素。

结论：只有阳性对照降低胰岛素水平，说明(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优效果。

甘油三酯(TG)、总胆固醇和游离脂肪酸(FFA)的高循环水平以及高密度脂蛋白(HDL)胆固醇的低水平是心血管病的风险因子。

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 13 减少 FFA。阳性对照(罗格列酮)增加 HDL，减少甘油三酯和 FFA。

由于噻唑烷二酮类(thioglitazones，市场上的 PPAR 激动剂)在人和小鼠上的副作用之一是增加体重，因此检测了小鼠的体重。而且，体重减轻是副作用的指征。

结论：阳性对照(罗格列酮)增加体重。(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 不改变体重。

还测量了心脏重量。

结论：罗格列酮组中心脏重量增加，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 或化合物 13 的处理对心脏重量没有影响。

血细胞比容的增加可能表示脱水的趋势，即水摄入的减少。

结论：任何组中都没有观察到对血细胞比容的影响，说明没有脱水。

检测了通常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)，以确保对肝脏没有副作用。

结论：血清 AST、ALT 和 ALP 均没有增加，说明所使用的剂量没有这些副作用。

本说明书中所引用的所有出版物和专利申请以引证的方式并入本申请，其效力和各出版物或专利申请明确地和单独地说明以引

证的方式并入本申请相同。

尽管前述的发明为了清楚理解的目的通过示例和实施例的方式以一定的细节进行了描述，但本领域技术人员很清楚地知道，根据本发明的教导，在不偏离由所附权利要求定义的本发明的精神和范围的情况下，可以对本发明进行一定的改变或改良。