[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 417/12 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680037055.3

[43] 公开日 2008 年 10 月 8 日

[11] 公开号 CN 101282969A

[22] 申请日 2006.9.26
[21] 申请号 200680037055.3
[30] 优先权
[32] 2005.10.6 [33] EP [31] 05021785.0
[86] 国际申请 PCT/EP2006/009300 2006.9.26
[87] 国际公布 WO2007/039174 英 2007.4.12
[85] 进入国家阶段日期 2008.4.3
[71] 申请人 塞诺菲－安万特股份有限公司
地址 法国巴黎
[72] 发明人 K·舍纳芬格 S·凯尔
M·乌尔曼 H·马特 M·格莱恩
W·文德勒

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 张 朔

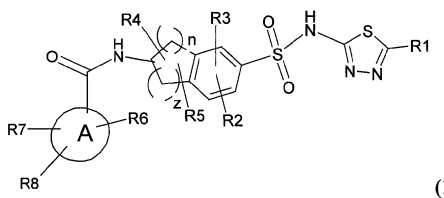
权利要求书 8 页 说明书 67 页

[54] 发明名称

双环芳基－磺酸［1,3,4］－噻二唑－2－基－酰胺、它们的制备方法以及它们作为药物的用途

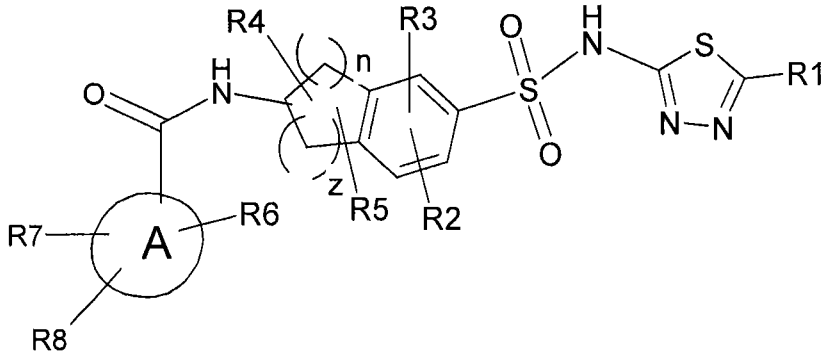
[57] 摘要

本发明涉及显示出 PPARδ 、α 和 γ 激动剂活性的式 1 的双环芳基－磺酸［1，3，4］噻二唑－2－基－酰胺及其生理学上可接受的盐和生理学功能衍生物，其中各基团如所定义的那样，并且涉及其生理学上可接受的盐和它们的制备方法。 这些化合物适于治疗和/或预防脂肪酸代谢紊乱和葡萄糖利用紊乱以及其中涉及抗胰岛素性的紊乱、中枢和外周神经系统的脱髓鞘性疾病和其它神经变性紊乱。



(1)

1. 式 I 化合物:



1

其中

R1 是(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_6)亚烷基(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_6)亚烷基-(C_6-C_{14})芳基、(C_0-C_6)亚烷基-(C_5-C_{15})杂芳基，其中烷基、亚烷基、芳基、杂芳基和环烷基可以是未取代的或者被如下基团单、二或三取代: F、Cl、Br、OCF_3、CN、CO-(C_1-C_6)烷基、COO(C_1-C_6)烷基、CON((C_0-C_6)亚烷基-H)((C_0-C_6)亚烷基-H)、$S(O)_m$(C_1-C_6)烷基;

R2、R3、R4、R5 独立地是 H、卤素、(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_4)亚烷基-O-(C_0-C_4)亚烷基-H、CN、COO(C_1-C_6)烷基、CON((C_0-C_6)亚烷基-H)((C_0-C_6)亚烷基-H)、$S(O)_m$(C_1-C_6)烷基，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单、二或三取代;

A 是(C_6-C_{14})芳基或(C_4-C_{10})杂芳基;

n 是 1、2、3;

m、z 是 0、1、2;

R6、R7、R8 独立地是 H、(C_1-C_6)烷基、CN、CO-(C_1-C_6)烷基、COO-(C_1-C_6)烷基、CON((C_0-C_6)亚烷基-H((C_0-C_6)亚烷基-H)、$S(O)_m$(C_1-C_6)烷基、N((C_0-C_6)亚烷基-H)((C_0-C_6)亚烷基-H)、N((C_0-C_6)亚烷基-H)-CO-(C_1-C_6)烷基、N((C_0-C_6)亚烷基-H)-CO-(C_1-C_6)烷基、卤素、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_0-C_6)亚烷基-H、

(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_6-C_{14})芳基、SCF_3、$S(O)_2CF_3$、NO_2，其中烷基、芳基和亚烷基是未取代的或者被F单、二或三取代；

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

2. 如权利要求1所要求的式1化合物，其中

R1 是(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_6)亚烷基-(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_6)亚烷基-(C_6-C_{14})芳基，其中烷基、亚烷基、芳基和环烷基可以是未取代的或者被F、Cl、Br单、二或三取代；

R2、R3、R4、R5独立地是H、卤素、(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_4)亚烷基-O-(C_0-C_4)亚烷基-H，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被F单、二或三取代；

A 是(C_6-C_{14})芳基或(C_4-C_{10})杂芳基；

n 是1、2；

z 是1、2；

R6、R7、R8独立地是H、(C_1-C_6)烷基、CN、卤素、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_0-C_6)亚烷基-H、(C_0-C_6)亚烷基-(C_6-C_{14})芳基、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_6-C_{14})芳基、SCF_3、$S(O)_2CF_3$，其中烷基、芳基和亚烷基是未取代的或者被F单、二或三取代，且芳基可以是未取代的或者被CF_3单取代；

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

3. 如权利要求1至2所要求的式1化合物，其中

R1 是(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_6)亚烷基(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_6)亚烷基-(C_6-C_{14})芳基，其中烷基、亚烷基、芳基和环烷基可以是未取代的或者被F单、二或三取代；

R2、R3、R4、R5独立地是H、卤素、(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_4)亚烷基-O-(C_0-C_4)亚烷基-H，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被F单、二或三取代；

A 是苯基、吡啶或噻吩;

n 是1;

z 是1;

R6 处于邻位，并且是F、Cl、Br或O(C_1-C_4)-烷基;

R7 处于对位，并且是F、Cl、Br、CH_3或CF_3，

R8 是H

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

4.如权利要求1至3所要求的式1化合物，其中

R1 是(C_1-C_4)烷基、(C_0-C_2)亚烷基(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_2)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基，其中烷基、芳基和环烷基可以是未取代的或者被F单、二或三取代;

R2 是H、卤素、(C_1-C_6)烷基、O-(C_0-C_4)亚烷基-H，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被F单、二或三取代;

R3 是H;

R4 是H;

R5 是H、(C_1-C_4)烷基;

A 是(C_6)芳基或(C_5-C_6)杂芳基;

n 是1、2;

z 是1;

R6 是(C_1-C_4)烷基、卤素、(C_0-C_2)亚烷基-O-(C_0-C_6)亚烷基-H、(C_0-C_2)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基，其中烷基、芳基和亚烷基是未取代的或者被F单、二或三取代，且芳基可以是未取代的或者被CF_3单取代;

R7 是H、(C_1-C_4)烷基、卤素，其中烷基是未取代的或者被F单、二或三取代;

R8 是H、F;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

5.如权利要求1至4所要求的式1化合物，其中

R1 是(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_6)环烷基、苯基，其中烷基可以是未取代的或者被F单、二或三取代;

R2 是H、F、Cl、O-(C_1-C_4)亚烷基-H，其中亚烷基是未取代的或者被F单、二或三取代;

R3 是H;

R4 是H;

R5 是H、(C_1-C_4)烷基;

A 是苯基、噻吩、噻唑、吡啶;

n 是1、2;

z 是1;

R6 是(C_1-C_4)烷基、F、Cl、O-(C_0-C_6)亚烷基-H、苯基，其中苯基可以是未取代的或者被CF_3单取代;

R7 是H、(C_1-C_4)烷基、Cl，其中烷基是未取代的或者被F单、二或三取代;

R8 是H、F，

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

6. 如权利要求1至5所要求的式1化合物，其中

R1 是乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环己基、苯基或三氟甲基;

R2、R3、R4、R5是H、F、Cl、CH_3、OCH_3;

A 是苯基;

n 是1;

z 是1;

R6 处于邻位，并且是Cl、Br或O(C_1-C_2)-烷基;

R7 处于对位，并且是Cl、Br或CF_3;

R8 是H;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

7. 如权利要求1至6所要求的式1化合物，其中

R1 是异丙基;

R2、R3、R4、R5是H;

A 是苯基;

n 是1;

z 是1;

R6 是O(C_1-C_2)-烷基，并且处于邻位;

R7 处于对位，并且是Cl或CF_3;

R8 是H;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

8. 如权利要求1至7所要求的式1化合物，其中

R1 是三氟甲基;

R2、R3、R4、R5是H;

A 是苯基;

n 是1;

z 是1;

R6 是O-乙基，并且处于邻位;

R7 处于对位，并且是Cl或CF_3;

R8 是H;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

9. 如权利要求1至8所要求的式1化合物，其中

R1 是环己基;

R2、R3、R4、R5是H;

A 是苯基;

n 是1;

z 是1;

R6 是O-乙基，并且处于邻位;

R7 处于对位，并且是Cl或CF_3;

R8 是H;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

10. 如权利要求1至9所要求的式1化合物，其中

R1 是苯基;

R2、R3、R4、R5是H;

A 是苯基;

n 是1;

z 是1;

R6 是O-乙基，并且处于邻位;

R7 处于对位，并且是Cl或CF_3;

R8 是H;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

11. 如权利要求1至10所要求的式1化合物，其中

R1 是环丙基;

R2、R3、R4、R5是H;

A 是苯基;

n 是1;

z 是1;

R6 是O-乙基，并且处于邻位;

R7 处于对位，并且是Cl或CF_3;

R8 是H ；

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

12. 如权利要求1至11所要求的式1化合物，其中

R1 是异丙基;

R2、R3、R4、R5是H;

A 是噻吩;

n 是1;

z 是1;

R6 是O-乙基，并且处于邻位;

R7 处于对位，并且是Cl或CF_3;

R8 是H;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

13. 药物，包含一种或多种如权利要求 1 至 12 中一项或多项所要求的式 I 化合物。

14. 药物，包含一种或多种如权利要求 1 至 12 中一项或多项所要求的式 I 化合物以及一种或多种对代谢紊乱或经常与之有关的紊乱具有有利作用的活性物质。

15. 药物，包含一种或多种如权利要求 1 至 12 中一项或多项所要求的式 I 化合物以及一种或多种抗糖尿病药。

16. 药物，包含一种或多种如权利要求 1 至 12 中一项或多项所要求的式 I 化合物以及一种或多种脂类调节剂。

17. 如权利要求 1 至 12 中一项或多项所要求的式 I 化合物在治疗和/或预防脂肪酸代谢紊乱和葡萄糖利用紊乱中的用途。

18. 如权利要求 1 至 12 中一项或多项所要求的式 I 化合物在治疗和/

或预防其中涉及抗胰岛素性的紊乱中的用途。

19. 如权利要求 1 至 12 中一项或多项所要求的式 I 化合物在治疗和/或预防糖尿病、包括预防与之有关的后遗症中的用途。

20. 如权利要求 1 至 12 中一项或多项所要求的式 I 化合物在治疗和/或预防血脂异常症及其后遗症中的用途。

21. 如权利要求 1 至 12 中一项或多项所要求的式 I 化合物在治疗和/或预防可以与代谢综合征有关的病症中的用途。

22. 如权利要求 1 至 12 中一项或多项所要求的式 I 化合物在治疗和/或预防中枢和外周神经系统的脱髓鞘性疾病和其它神经变性紊乱中的用途。

23. 与至少一种另外的活性化合物组合的如权利要求 1 至 12 中一项或多项所要求的化合物在治疗脂肪酸代谢紊乱和葡萄糖利用紊乱中的用途。

24. 与至少一种另外的活性化合物组合的如权利要求 1 至 12 中一项或多项所要求的化合物在治疗其中涉及抗胰岛素性的紊乱中的用途。

25. 制备包含一种或多种如权利要求 1 至 12 中一项或多项所要求的化合物的药物的方法，该方法包括将活性化合物与可药用载体混合并将该混合物转化为适于施用的形式。

双环芳基-磺酸[1,3,4]-噻二唑-2-基-酰胺、它们的制备方法以及它们作为药物的用途

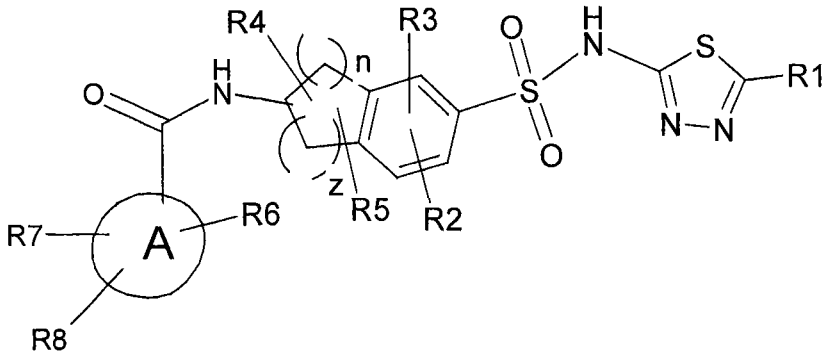
本发明涉及显示出PPAR激动剂活性的双环芳基-磺酸[1,3,4]噻二唑-2-基-酰胺及其生理学上可接受的盐和生理学功能衍生物。

与PPAR结合的苯磺酰氨基化合物在WO 2005/005421中有描述。显示出降血糖活性的磺酰胺化合物在*Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* (1987), 21(8), 965-8中有公开。根据WO 97/40017，具有与杂环连接的苯基的化合物已知是具有磷酸酪氨酸识别单位的分子的调节剂。

本发明基于如下目的：提供一种化合物，其允许可用于治疗的对脂类和/或碳水化合物代谢的调节并因此适用于预防和/或治疗疾病如2型糖尿病和动脉粥样硬化及其多种后遗症。本发明的另一目的是治疗中枢和外周神经系统的脱髓鞘性疾病和其它神经变性紊乱。

已经发现了一系列调节PPA受体活性的迄今未知的化合物。这些化合物特别适于激活PPARδ或PPARδ及PPARγ，但是有可能相对激活作用根据具体化合物而有所不同。

本发明的化合物以式I表示：



式1

其中

R1 是(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_6)亚烷基-(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_6)亚烷基

-(C_6-C_{14})芳基、(C_0-C_6)亚烷基-(C_5-C_{15})杂芳基，其中烷基、亚烷基、芳基、杂芳基和环烷基可以是未取代的或者被如下基团单、二或三取代：F、Cl、Br、OCF_3、CN、CO-(C_1-C_6)烷基、COO(C_1-C_6)烷基、CON((C_0-C_6)亚烷基-H)((C_0-C_6)亚烷基-H)、$S(O)_m$(C_1-C_6)烷基；

R2、R3、R4、R5 独立地是 H、卤素、(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_4)亚烷基-O-(C_0-C_4)亚烷基-H、CN、COO(C_1-C_6)烷基、CON((C_0-C_6)亚烷基-H)((C_0-C_6)亚烷基-H)、$S(O)_m$(C_1-C_6)烷基，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单、二或三取代；

A 是(C_6-C_{14})芳基或(C_4-C_{10})杂芳基；

n 是 1、2、3；

m、z 是 0、1、2；

R6、R7、R8 独立地是 H、(C_1-C_6)烷基、CN、CO-(C_1-C_6)烷基、COO-(C_1-C_6)烷基、CON((C_0-C_6)亚烷基-H((C_0-C_6)亚烷基-H)、$S(O)_m$(C_1-C_6)烷基、N((C_0-C_6)亚烷基-H)((C_0-C_6)亚烷基-H)、N((C_0-C_6)亚烷基-H)-CO-(C_1-C_6)烷基、N((C_0-C_6)亚烷基-H)-CO-(C_1-C_6)烷基、卤素、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_0-C_6)亚烷基-H、(C_0-C_6)亚烷基-(C_6-C_{14})芳基、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_6-C_{14})芳基、SCF_3、$S(O)_2CF_3$、NO_2，其中烷基、芳基和亚烷基是未取代的或者被 F 单、二或三取代，且芳基可以是未取代的或者被 CF_3 单取代；

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一项实施方案是如下定义的式 1 化合物，其中：

R1 是(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_6)亚烷基-(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_6)亚烷基-(C_6-C_{14})芳基，其中烷基、亚烷基、芳基和环烷基可以是未取代的或者被如下基团单、二或三取代：F、Cl、Br；

R2、R3、R4、R5 独立地是 H、卤素、(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_4)亚烷基-O-(C_0-C_4)亚烷基-H，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单、二或三取代；

A 是(C_6-C_{14})芳基或(C_4-C_{10})杂芳基;

n 是 1、2;

z 是 1、2;

R6、R7、R8 独立地是 H、(C_1-C_6)烷基、CN、卤素、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_0-C_6)亚烷基-H、(C_0-C_6)亚烷基-(C_6-C_{14})芳基、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_6-C_{14})芳基、SCF_3、$S(O)_2CF_3$，其中烷基、芳基和亚烷基是未取代的或者被 F 单、二或三取代，且芳基可以是未取代的或者被 CF_3 单取代;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一项实施方案是如下定义的式 1 化合物，其中:

R1 是(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_6)亚烷基-(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_6)亚烷基-(C_6-C_{14})芳基，其中烷基、亚烷基、芳基和环烷基可以是未取代的或者被 F 单、二或三取代;

R2、R3、R4、R5 独立地是 H、卤素、(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_4)亚烷基-O-(C_0-C_4)亚烷基-H，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单、二或三取代;

A 是(C_6-C_{14})芳基或(C_4-C_{10})杂芳基;

n 是 1、2;

z 是 1;

R6、R7、R8 独立地是 H、(C_1-C_6)烷基、CN、卤素、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_6-C_{14})芳基、(C_0-C_6)亚烷基-O-(C_0-C_6)亚烷基-H，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单、二或三取代，且芳基可以是未取代的或者被 CF_3 单取代;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一项实施方案是如下定义的式 1 化合物，其中:

R1 是(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_6)亚烷基-(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_6)亚烷基-(C_6-C_{14})

芳基，其中烷基、亚烷基、芳基和环烷基可以是未取代的或者被 F 单、二或三取代；

R2、R3、R4、R5 独立地是 H、卤素、(C_1-C_6)烷基、(C_0-C_4)亚烷基-O-(C_0-C_4)亚烷基-H，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单、二或三取代；

A 是苯基、吡啶或嘧吩；

n 是 1；

z 是 1；

R6 处于邻位，并且是 F、Cl、Br 或 O(C_1-C_4)-烷基；

R7 处于对位，并且是 F、Cl、Br、CH_3 或 CF_3；

R8 是 H；

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一项实施方案是如下定义的式 1 化合物，其中：

R1 是(C_1-C_4)烷基、(C_0-C_2)亚烷基(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_2)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基，其中烷基、芳基和环烷基可以是未取代的或被 F 单、二或三取代；

R2 是 H、卤素、(C_1-C_6)烷基、O-(C_0-C_4)亚烷基-H，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单、二或三取代；

R3 是 H；

R4 是 H；

R5 是 H、(C_1-C_4)烷基；

A 是(C_6)芳基或(C_5-C_6)杂芳基；

n 是 1、2；

z 是 1；

R6 是(C_1-C_4)烷基、卤素、(C_0-C_2)亚烷基-O-(C_0-C_6)亚烷基-H、(C_0-C_2)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基，其中烷基、芳基和亚烷基是未取代的或者被 F 单、二或三取代，且芳基可以是未取代的或者被 CF_3 单取代；

R7 是 H、(C_1-C_4)烷基、卤素，其中烷基是未取代的或者被 F 单、二或

三取代;

R8 是 H、F;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一项实施方案是如下定义的式 1 化合物，其中:

R1 是(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_6)环烷基、苯基，其中烷基可以是未取代的或者被 F 单、二或三取代;

R2 是 H、F、Cl、O-(C_1-C_4)亚烷基-H，其中亚烷基是未取代的或者被 F 单、二或三取代;

R3 是 H;

R4 是 H;

R5 是 H、(C_1-C_4)烷基;

A 是苯基、噻吩、噻唑、吡啶;

n 是 1、2;

z 是 1;

R6 是(C_1-C_4)烷基、F、Cl、O-(C_0-C_6)亚烷基-H、苯基，其中苯基可以是未取代的或者被 CF_3 单取代;

R7 是 H、(C_1-C_4)烷基、Cl，其中烷基是未取代的或者被 F 单、二或三取代;

R8 是 H、F;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一项实施方案是如下定义的式 1 化合物，其中:

R1 是乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环己基、苯基或三氟甲基;

R2、R3、R4、R5 是 H、F、Cl、OCH_3、OCH_2CF_3;

A 是苯基;

n 是 1;

z 是1;

R6 处于邻位，并且是Cl、Br或$O(C_1-C_2)$-烷基;

R7 处于对位，并且是Cl、Br或CF_3;

R8 是H;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一项实施方案是如下定义的式1化合物，其中:

R1 是异丙基;

R2、R3、R4、R5是H;

A 是苯基;

n 是1;

z 是1;

R6 是$O(C_1-C_2)$-烷基，并且处于邻位;

R7 处于对位，并且是Cl或CF_3;

R8 是H;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一项实施方案是如下定义的式1化合物，其中:

R1 是三氟甲基;

R2、R3、R4、R5是H;

A 是苯基;

n 是1;

z 是1;

R6 是O-乙基，并且处于邻位;

R7 处于对位，并且是Cl或CF_3;

R8 是H;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上

可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一项实施方案是如下定义的式1化合物，其中：

R1 是环己基；

R2、R3、R4、R5是H；

A 是苯基；

n 是1；

z 是1；

R6 是O-乙基，并且处于邻位；

R7 处于对位，并且是Cl或CF_3，

R8 是H

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一项实施方案是如下定义的式1化合物，其中：

R1 是苯基；

R2、R3、R4、R5是H；

A 是苯基；

n 是1；

z 是1；

R6 是O-乙基，并且处于邻位；

R7 处于对位，并且是Cl或CF_3；

R8 是H；

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一项实施方案是如下定义的式1化合物，其中：

R1 是环丙基；

R2、R3、R4、R5是H；

A 是苯基;

n 是1;

z 是1;

R6 是O-乙基，并且处于邻位;

R7 处于对位，并且是Cl或CF_3;

R8 是H;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一项实施方案是如下定义的式1化合物，其中:

R1 是异丙基;

R2、R3、R4、R5是H;

A 是噻吩;

n 是1;

z 是1;

R6 是O-乙基，并且处于邻位;

R7 处于对位，并且是Cl或CF_3;

R8 是H;

为所有的立体异构形式、对映异构形式和任意比例的混合物以及生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一项实施方案是如下化合物:

2-乙氧基-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

2-乙氧基-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(对映异构体1)

2-乙氧基-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(对映异构体2)

2-乙氧基-4-三氟甲基-N-[5-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满

-2-基]-苯甲酰胺

4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲酸-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-酰胺

4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲酸-[5-(5-环丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-酰胺

2-乙氧基-N-[(S)-7-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

2-乙氧基-N-[(R)-7-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

N-[5-氯-6-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-2-乙氧基-4-三氟甲基-苯甲酰胺

2-乙氧基-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-6-甲氧基-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸[5-氯-6-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-酰胺

3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-6-甲氧基-茚满-2-基]-酰胺

3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-酰胺

2-乙氧基-N-[2-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚三烯-7-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

2-氯-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-5-三氟甲基-苯甲酰胺

4-氯-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-2-甲基-苯甲酰胺

2,3-二氟-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

2-氟-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

4-氯-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

2,4-二氯-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-苯甲酰胺

2-乙氧基-N-[5-氟-6-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

2-乙氧基-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-1-甲基-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

2-乙氧基-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

N-[5-(5-环丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-2-乙氧基-4-三氟甲基-苯甲酰胺

2-乙氧基-N-[5-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

2-乙氧基-N-[5-(5-环己基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

3-甲氧基-吡啶-2-甲酸[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-酰胺。

本发明还囊括本文所述的发明的优选方面的所有组合。

如本文所用的术语烷基在最宽的含义上应理解为饱和烃基，其可以是线性、即直链或者支链的。若无另外定义，则烷基具有 1 至 8 个碳原子。“-(C_1-C_8)-烷基”的实例有含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基或辛基及所有这些基团的 n-异构体、异丙基、异丁基、1-甲基丁基、异戊基、新戊基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、仲丁基、叔丁基或叔戊基。术语“-(C_0-C_8)-烷基”是含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烃基，其中术语“-C_0-烷基”是共价键。所有这些声明还应用于术语亚烷基。

如果烷基作为其它基团的取代基出现，也应用所有这些声明，例如在烷氧基、烷氧羰基或芳基烷基中。

若无另外定义，则烷基和亚烷基是未取代的或者相互独立地被适宜基团单、二或三取代，所述的适宜基团例如有：F、Cl、Br、I、CF_3、NO_2、CN、COOH、CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、CO-O-(C_1-C_4)烷基、CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-H、CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_6)环烷基、(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、(C_2-C_6)-链烯基、(C_2-C_6)-炔基、O-(C_0-C_6)-烷基、O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{12})环烷基、O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、O-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、O-CO-O-(C_1-C_4)烷基、O-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、O-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、S-(C_1-C_4)烷基、S-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、S-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、S-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、SO-(C_1-C_4)烷基、SO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、SO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、SO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、SO_2-(C_1-C_4)烷基、SO_2-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、SO_2-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、SO_2-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、SO_2-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、SO_2-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-H、SO_2-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、SO_2-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环，其中芳基环或杂环未被取代或被如下基团单-或二取代：F、Cl、Br、OH、CF_3、NO_2、CN、OCF_3、O-(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷基、N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)-亚烷基-H；

N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)-亚烷基-H、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_1-C_6)环烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{12})-芳基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{12})-芳基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-(C_0-C_4)烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、N((C_0-C_4)亚烷基

-H)-CO-O-(C_0-C_4) 亚 烷 基 -(C_6-C_{12})- 芳 基 、 N((C_0-C_4) 亚 烷 基 -H)-CO-O-(C_0-C_4)烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{12})-芳基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环，其中芳基环或杂环未被取代或被如下基团单-或二取代：F、Cl、Br、I、OH、CF_3、NO_2、CN、OCF_3、O-(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷基、N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)-亚烷基-H、SO_2-CH_3、COOH、COO-(C_1-C_6)-烷基、SF_5、$CONH_2$。

术语环烷基应理解为单或双环、稠环、桥环或螺环的包含 3 至 13 个碳原子的饱和烃环。(C_3-C_{13})-环烷基环状烷基的实例有含有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 个碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基或环十二烷基。术语环烷基还包括其中任意上述环烷基与苯环稠合的双环基团，例如茚满和 1,2,3,4-四氢萘。

若无另外定义，则环烷基是未取代的或者相互独立地被适宜基团单、二或三取代，所述的适宜基团例如是：F、Cl、Br、I、CF_3、NO_2、CN、COOH、CO-O-(C_0-C_4) 亚烷基-(C_6-C_{10}) 芳基、CO-O-(C_1-C_4) 烷基、CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、CO-N((C_0-C_4) 亚烷基-H)-(C_1-C_6) 亚烷基-H、CO-N((C_0-C_4) 亚烷基-H)-(C_1-C_6)环烷基、CON((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{12})-芳基、(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)烷基、(C_2-C_6)-链烯基、(C_2-C_6)-炔基、(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、O-(C_0-C_6)-烷基、(C_0-C_4)亚烷基-O-(C_0-C_4)烷基、(C_0-C_4)亚烷基-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、(C_0-C_4) 亚烷基-O-(C_0-C_4) 亚烷基-(C_6-C_{10}) 芳基、(C_0-C_4) 亚烷基-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、O-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、O-CO-O-(C_1-C_4) 烷基、O-CO-O-(C_0-C_4) 亚烷基-(C_3-C_{13}) 环烷基、O-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、O-CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)

亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、O-CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-H、O-CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、O-CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、S-(C_1-C_4)烷基、S-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、S-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、S-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、SO-(C_1-C_4)烷基、SO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、SO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、SO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、SO_2-(C_1-C_4)烷基、SO_2-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、SO_2-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、SO_2-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、SO_2-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、SO_2-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-H、SO_2-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、SO_2-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环，其中芳基环或杂环未被取代或被如下基团单-或二取代：F、Cl、Br、OH、CF_3、NO_2、CN、OCF_3、O-(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷基、N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)-亚烷基-H;

N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)-亚烷基-H、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_1-C_6)环烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{12})-芳基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{12})-芳基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-(C_0-C_4)烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{12})-芳基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-O-(C_0-C_4)烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{12})-芳基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环，其中芳基或杂环未被取代或被如下基团单-或二取代：F、Cl、Br、I、OH、CF_3、NO_2、CN、OCF_3、O-(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷基、N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)-亚烷基-H、SO_2-CH_3、COOH、COO-(C_1-C_6)-烷基、SF_5、$CONH_2$。

术语“芳基”被理解为单环或双环的含有6至14个碳原子的芳香烃环。(C_6-C_{14})-芳基环的实例有苯基、萘基(例如1-萘基和2-萘基)和联苯基(例如2-联苯基、3-联苯基和4-联苯基)、蒽基或芴基。联苯基环、萘基环和特别是苯基苯是芳基环的进一步的实施方案。

术语杂环理解为包含单或双环、稠环、桥环或螺环的包含3至15个碳原子的饱和(杂环烷基)、部分不饱和(杂环烯基)或不饱和(杂芳基)烃环，其中3至15个环碳原子中有1至5个碳原子被杂原子如氮、氧或硫代替，其中杂原子还可以被氧化，例如 N=O、S=O、SO_2。杂环的实例有吖啶基、氮杂吲哚(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸烷基、氮杂萘基、氮杂环丁基、吖丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧戊环基、1,3-二氧杂环戊烯基、3,3-二氧代[1,3,4]噁噻嗪基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、二氢吲哚基、吲嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、异苯并呋喃基、异色满基、异吲唑基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基(苯并咪唑基)、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧杂-硫杂环庚基、1,2-氧杂硫杂环戊基、1,4-氧杂氮杂环庚基、1,4-氧杂氮杂萘基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、氧杂环丁基、氧杂环辛基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、氧硫杂蒽基、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基(pyrrolidinonyl)、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶

基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫吗啉基、thiophenolyl (苯硫酚基)、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和呫吨基。

杂环是未取代的或者被适宜基团单、二或三取代，所述的适宜基团例如是: F、Cl、Br、I、CF_3、NO_2、CN、COOH、CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、CO-O-(C_1-C_4)烷基、CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_1-C_6)亚烷基-H、CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_1-C_6)环烷基、CON((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{12})-芳基、(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)烷基、(C_2-C_6)-链烯基、(C_2-C_6)-炔基、(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、O-(C_0-C_6)-烷基、(C_0-C_4)亚烷基-O-(C_0-C_4)烷基、(C_0-C_4)亚烷基-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、(C_0-C_4)亚烷基-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、(C_0-C_4)亚烷基-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、O-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、O-CO-O-(C_1-C_4)烷基、O-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、O-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、O-CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、O-CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-H、O-CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、O-CO-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、S-(C_1-C_4)烷基、S-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、S-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、S-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、SO-(C_1-C_4)烷基、SO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、SO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、SO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、SO_2-(C_1-C_4)烷基、SO_2-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、SO_2-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基、SO_2-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、SO_2-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基，SO_2-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-H、SO_2-N((C_0-C_4)亚烷基

-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、SO_2-N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环，其中芳基环或杂环未被取代或被如下基团单-或二取代：F、Cl、Br、OH、CF_3、NO_2、CN、OCF_3、O-(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷基、N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)-亚烷基-H；

N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)-亚烷基-H、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_1-C_6)环烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{12})-芳基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{12})-芳基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-(C_0-C_4)烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{12})-芳基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-O-(C_0-C_4)烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-O-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_6-C_{12})-芳基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{13})环烷基、N((C_0-C_4)亚烷基-H)-CO-N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)亚烷基-(C_3-C_{15})杂环，其中芳基或杂环未被取代或被如下基团单-或二取代：F、Cl、Br、I、OH、CF_3、NO_2、CN、OCF_3、O-(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷基、N((C_0-C_4)-亚烷基-H)-(C_0-C_4)-亚烷基-H、SO_2-CH_3、COOH、COO-(C_1-C_6)-烷基、SF_5、$CONH_2$。

术语“氧代基”或“=O”表示诸如羰基(-CO-)、亚硝基(-N=O)、亚磺酰基(-SO-)或磺酰基(-SO_2-)的基团。

卤素是氟、氯、溴或碘。

在式 I 化合物中存在的具有旋光活性的碳原子可以相互独立地具有 R 构型或 S 构型。式 I 化合物可以以纯的对映异构体或纯的非对映异构体的形式或者以对映异构体和/或非对映异构体的混合物的形式存在，例如以外消旋物的形式存在。本发明涉及纯的对映异构体和对映异构体混合物以及纯的非对映异构体和非对映异构体混合物。本发明包括式 I 的两种或多于两种的立体异构体的混合物，其包括所有比例的立体异构体的混合物。当

式 I 化合物可以作为 E 异构体或 Z 异构体(或者顺式异构体或反式异构体)存在时，本发明还涉及纯的 E 异构体和纯的 Z 异构体以及涉及所有比例的 E/Z 混合物。本发明还包括式 I 化合物的所有互变异构形式。

非对映异构体、包括 E/Z 异构体可以被分离为单独的异构体，例如通过色谱法进行分离。外消旋物可以通过常规方法分离为两种对映异构体，例如通过手性固定相的色谱法或通过拆分，例如通过将用具有旋光活性的酸或碱获得的非对映异构盐进行结晶。在立体化学方面均一的式 I 化合物还可以通过应用在立体化学方面均一的原料或通过采用立体选择性反应来获得。

式 I 化合物可以以它们的外消旋物、外消旋混合物、纯的对映异构体、非对映异构体和非对映异构体混合物以及它们的互变异构形式存在。本发明囊括式 I 化合物的所有这些异构形式和互变异构形式。这些异构形式可通过已知方法获得，即使在某些情况下未明确描述亦可。

由于水溶性高于起始或基础化合物，可药用盐特别适于医药应用。这些盐必须具有可药用的阴离子或阳离子。本发明化合物的适宜的可药用酸加成盐为无机酸盐和有机酸盐，所述的无机酸例如是盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸，所述的有机酸例如是乙酸、苯磺酸、苯甲酸、枸橼酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对甲苯磺酸和酒石酸。适宜的可药用碱性盐为铵盐、碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如镁盐和钙盐)、氨丁三醇(2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、赖氨酸或乙二胺的盐。

作为用于制备或纯化可药用盐和/或用于非治疗应用、例如体外应用的有用中间体的具有不可药用阴离子的盐、例如三氟乙酸盐同样属于本发明的范围。

本文所用的术语“生理学功能衍生物”是指施用于哺乳动物(如人)后能够(直接或间接)生成式 I 化合物或其活性代谢物的本发明式 I 化合物的任何生理学上耐受的衍生物，例如酯。

生理学功能衍生物还包括本发明化合物的前体药物，例如如 H. Okada 等, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 中所述。这类前体药物可

以被体内代谢为本发明的化合物。这些前体药物本身可以具有或不具有活性。

本发明的化合物也可以以不同的多晶型形式存在，例如以无定形和结晶性多晶型形式存在。本发明的化合物的所有多晶型形式均属于本发明的范围，并且是本发明的另一方面。

下文对"式I化合物"的所有称谓均是指如上所述的式I化合物以及如本文所述的它们的盐、溶剂化物和生理学功能衍生物。

用途

本发明还涉及式I化合物和它们的药物组合物作为PPAR配体的用途。本发明的PPAR配体适宜作为PPAR活性的调节剂。

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是可以通过配体激活且属于核激素受体类的转录因子。有三种PPAR同工型，PPARα、PPARγ和PPARδ(等同于 PPARβ)，它们由不同基因编码(过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR): 结构、激活机理和不同功能. Motojima K, Cell Struct Funct., 1993, 18(5), 267-77)。

在人中存在三种PPARγ变体，即$PPAR\gamma_1$、$PPAR\gamma_2$和$PPAR\gamma_3$，它们是启动子可变使用和差别mRNA剪接的结果。不同的PPAR具有不同的组织分布并且调节不同的生理功能。PPAR在大量基因调节的各个方面起关键作用，这些基因的产物至关重要地直接或间接参与脂类和碳水化合物代谢。因此，例如，PPARα受体在肝脏中的脂肪酸分解代谢或脂蛋白代谢的调节中起重要作用，而PPARγ至关重要地参与例如脂肪细胞分化的调节。然而，PPAR另外还参与多种其它生理过程的调节，包括不直接与碳水化合物或脂类代谢相关联的生理过程。不同PPAR的活性可以通过多种脂肪酸、脂肪酸衍生物和合成化合物来不同程度地调节。对于涉及功能、生理作用以及病理生理学的相关综述，参见: Berger J., *Annu. Rev. Med.*, 2002, 53, 409-435; Wilson T.等, *J. Med. Chem.*, 2000, 43卷, 第4期, 527-550; Kliewer S.等, Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Moller, D.E.和 Berger, J.P., *Int J Obes Relat Metab Disord.*, 2003, 27 增刊3, 17-21;

Ram, V.J., *Drugs Today*, 2003, 39(8), 609-32)。

在这三种 PPAR-同工型中，PPARδ 的生理功能长期是一个谜团。第一种所建议的 PPARδ 药理作用是调节胆固醇内稳态。已经证明，选择性 PPARδ 配体 L-165041 或多或少升高糖尿病性动物模型的血浆胆固醇(Berger J.等人, *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D.等人, *FEBS Lett.*, 2000, 473(3), 333-336)。在肥胖的抗胰岛素性恒河猴中，强效的选择性 PPARδ 配体 GW501516 升高 HDL-胆固醇、降低血浆 LDL-胆固醇、甘油三酯和胰岛素水平(Oliver, W.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001, 98, 5306-5311)。双重 PPARδ/PPARα 激动剂 YM-16638 显著地降低恒河猴和短尾猴的血脂(Goto, S.等人, *Br. J. Pharm.*, 1996, 118, 174-178)，并且在健康志愿者的两周临床试验中以类似的方式起作用(Shimokawa, T.等人, *Drug Dev. Res.*, 1996, 38, 86-92)。

最近的出版物强调，PPARδ 是治疗血脂异常症、抗胰岛素性、2 型糖尿病、动脉粥样硬化和 X 综合征的重要靶标(Wang,Y-X.等人, *Cell*, 2003, 113, 159-170; Luquet, S.等人, *FASEB J.*, 2003, 17, 209-226 ; Tanaka, T.等人, *PNAS*, 2003, 100, 15924-15929 ; Holst, D.等人, *BioChem. Biophys. Acta*, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U.等人, *Mol. Endocrin.*, 2003, 17, 2477-2493; Lee, C.H.等人, *Science*, 2003, 302, 453-457)。

除了作为脂类、葡萄糖和胆固醇代谢调控剂起作用外，PPARδ 还已知在胚胎发育、移植和骨形成中起作用(Lim, H.和 Dey, S.K., *Trends Endocrinol Metab.*, 2000, 11(4),137-42; Ding, N.Z.等人, *Mol Reprod Dev.*, 2003, 66(3), 218-24; Mano, H.等人, *J Biol Chem.*, 2000, 275(11), 8126-32)。

大量出版物证实，PPARδ 触发角质化细胞的增殖和分化，其指向在皮肤疾病和创伤愈合中的作用(Di-Poi, N.等人, *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 2003, 85(2-5), 257-65; Tan, N.S.等人, *Am J Clin Dermatol.*, 2003,4(8), 523-30; Wahli, W., Swiss Med Wkly., 2002, 132(7-8),83-91)。

PPARδ 在 CNS 中有显著表达；然而大多数功能仍然未被发明。然而，特别令人感兴趣的是如下发现：PPARδ 在啮齿动物的少突神经胶质细胞中有表达，少突神经胶质细胞是 CNS 的产生脂类的主要细胞(J. Granneman,

等人, *J. Neurosci. Res.*, 1998, 51, 563-573)。而且，还发现 PPARδ 选择性激动剂显著增加小鼠培养物中的少突神经胶质髓磷脂基因表达和髓鞘直径(I. Saluja 等人, *Glia*, 2001, 33, 194-204)。因而，PPARδ 激活剂可用于治疗脱髓鞘性疾病和髓鞘形成疾病。过氧化物酶体增殖物激活受体 δ 激动剂在治疗 MS 和其它脱髓鞘性疾病的用途可以如 WO2005/097098 所述加以证明。

脱髓鞘性疾病已显示损失髓磷脂，髓磷脂是覆盖许多神经纤维的脂质和蛋白质多层致密层。这些层由中枢神经系统(CNS)中的少突神经胶质和外周神经细胞(PNS)中的施万细胞提供。在脱髓鞘性疾病患者中。脱髓鞘可以是不可逆的；其通常伴有或跟随有轴突变性，并且经常跟随有细胞变性。脱髓鞘可以作为神经损伤或者髓磷脂自身损伤(无论是归因于异常免疫反应、局部受损、缺血、代谢紊乱、毒性物质或病毒感染)的结果发生(Prineas 和 McDonald, "脱髓鞘性疾病"(Demyelinating Diseases) . *Greenfield's Neuropathology*, 第 6 期增刊, 编者(Edward Arnold: 纽约, 1997) 813-811; Beers 和 Berkow 编辑, "诊断和治疗默克手册"(*The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*), 第 17 期增刊, 编者(Whitehouse Station, N.J.: 默克研究实验室(Merck Research Laboratories), 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483)。

中枢脱髓鞘(CNS 的脱髓鞘)在若干病症中发生，通常具有不确定的病因，其被称为原发性脱髓鞘性疾病。其中，多发性硬化症(MS)是最流行的。其它原发性脱髓鞘性疾病包括肾上腺脑白质营养不良(ALD)、肾上腺脊髓神经病、AIDS-空泡性脊髓病、HTLV-相关性脊髓病、莱伯(Leber)遗传性视神经萎缩、进行性多灶性白质脑病(PML)、亚急性硬化性全脑炎、吉-巴综合征和热带痉挛性轻截瘫。此外，还有其中脱髓鞘可在 CNS 中发生的急性病症，例如急性播散性脑脊髓炎(ADEM)和急性病毒性脑炎。而且，急性横贯性脊髓炎(一种其中未知原因的急性脊髓横贯在一个或多个相邻的胸段影响灰质和白质)也可以导致脱髓鞘。还有，其中髓磷脂形成胶质细胞受损的紊乱包括脊髓受损、神经病和神经受损。

本发明涉及适于调节 PPAR 活性、特别是 PPARδ 和 PPARα 活性的式 I 化合物。基于调节特性，式 I 化合物适宜用于治疗、控制和预防下文所述

的适应症以及一系列其它与之相关的医药应用(参见例如 Berger, J., 等人, *Annu. Rev. Med.*, 2002, 53, 409-435; Wilson, T.等人, *J. Med. Chem.*, 2000, 43(4), 527-550; Kliewer, S.等人, *Recent Prog Horm Res.*, 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. 等人, 2001, *Pharmacological Research*, 44(5), 345-52; Kersten, S.等人, *Nature*, 2000, 405, 421-424; Torra, I.P.等人, *Curr Opin Lipidol*, 2001,12, 245-254)。

此类化合物特别适用于治疗和/或预防:

1. -脂肪酸代谢紊乱和葡萄糖利用紊乱

   -其中涉及抗胰岛素性的紊乱

2. -糖尿病，尤其是 2 型糖尿病，包括与之有关的后遗症的预防。

   其中的具体方面是:

   -高血糖，

   -抗胰岛素性增加，

   -葡萄糖耐量增加，

   -胰腺 β 细胞的保护

   -大-和微血管紊乱的预防

3. 血脂异常症及其后遗症，例如动脉粥样硬化、冠心病、脑血管疾病等，尤其是下述一个或多个因素所表征的疾病(但不限于此):

   -高血浆甘油三酯浓度，高餐后血浆甘油三酯浓度

   -低 HDL 胆固醇浓度

   -低 ApoA 脂蛋白浓度

   -高 LDL 胆固醇浓度

   -低密度 LDL 胆固醇颗粒

   -高 ApoB 脂蛋白浓度

4. 可以与代谢综合征有关的多种其它病症，如:

   -肥胖症(超重)，包括向心性肥胖

   -血栓形成、凝固性过高和血栓形成前状态(动脉和静脉)

   -高血压

   -心力衰竭，例如(但不限于)心肌梗塞、高血压性心脏病或心肌病后的心

力衰竭

5. 其中涉及例如炎性反应的疾病或病症:

-动脉粥样硬化，例如(但不限于)冠状动脉硬化，包括心绞痛或心肌梗塞、中风

-血管再狭窄或再闭塞

-慢性炎性肠病，例如节段性回肠炎和溃疡性结肠炎

-哮喘

-红斑狼疮(LE)或炎性风湿病如类风湿性关节炎

-其它炎性状态

6. 细胞周期或细胞分化过程的紊乱:

-脂肪细胞肿瘤

-脂肪瘤样癌，例如脂肉瘤

-实体瘤和赘生物，例如(但不限于)胃肠道癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌、内分泌肿瘤、肺癌、肾癌和泌尿道癌、生殖道癌、前列腺癌等

-急性和慢性骨髓增生性疾病和淋巴瘤

-血管生成

7. 中枢和外周神经细胞的脱髓鞘性疾病和其它神经变性紊乱，包括:

-阿尔茨海默病

-多发性硬化症

-帕金森病

-肾上腺脑白质营养不良(ALD)

-肾上腺脊髓神经病

-AIDS-空泡性脊髓病

-HTLV-相关性脊髓病

-莱伯(Leber)遗传性视神经萎缩

-进行性多灶性白质脑病(PML)

-亚急性硬化性全脑炎

-吉-巴综合征

-热带痉挛性轻截瘫

-急性播散性脑脊髓炎(ADEM)

-急性病毒性脑炎

-急性横贯性脊髓炎

-脊髓受损和脑外伤

-沙-马-图病

8. 皮肤疾病和/或与创伤愈合过程的紊乱:

-红斑鳞屑性皮肤病，例如银屑病

-寻常痤疮

-由 PPAR 调节的其它皮肤疾病和皮肤病学病症

-湿疹和神经性皮炎

-皮炎，例如脂溢性皮炎或光照性皮炎

-角膜炎和角化病，例如脂溢性角化病、老年角化病、光化性角化病、光诱导性角化病或毛囊角化病

-瘢痕瘤和瘢痕瘤预防

-疣，包括湿疣或尖锐湿疣

-人乳头瘤病毒(HPV)感染，例如性病疣、病毒性疣，例如传染性软疣、粘膜白斑病

-丘疹皮肤病，例如扁平苔癣

-皮肤癌，例如基底细胞癌、黑素瘤或皮肤 T-细胞淋巴瘤

-局限性良性表皮瘤，例如角皮病、表皮痣

-冻疮

-创伤愈合

9. 其它紊乱

-高血压

-胰腺炎

-X 综合征

-多囊性卵巢综合征(PCOS)

-哮喘

-骨关节炎

-红斑狼疮(LE)或炎性风湿病，例如类风湿性关节炎

-脉管炎

-消瘦(恶病质)

-痛风

-缺血/再灌注综合征

-急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

制剂

为了达到所需生物学作用而需要的式 I 化合物的量取决于多种因素，例如所选择的具体化合物、预期用途、施用方式和患者的临床状况。日剂量一般为 0.001mg 至 100mg (通常 0.01mg 至 50mg)/天/千克体重，例如 0.1-10mg/kg/天。静脉内剂量可以是例如 0.001mg 至 1.0mg/kg，可以合适地以 10ng 至 100ng/千克/分钟输注施用。适于这些目的的输液可以含有例如 0.1ng 至 10mg、通常 1ng 至 10mg/毫升。单个剂量可以含有例如 1mg 至 10g 活性成分。因此，注射用安瓿剂可以含有例如 1mg 至 100mg，可以口服施用的单剂量制剂、例如胶囊剂或片剂可以含有例如 0.05 至 1000mg，通常 0.5 至 600mg。对于上述病症的治疗，式 I 化合物可以以化合物本身的形式使用，不过它们优选是含可接受载体的药物组合物形式。当然载体必须是可接受的，这意味着它与组合物的其它成分是相容的，并且对患者的健康无害。载体可以是固体或液体或者是固体和液体，优选与化合物配制成单剂量，例如片剂，所述的单剂量可以含有 0.05 至 95 重量%的活性成分。也可以存在包括其它式 I 化合物在内的其它药学活性物质。本发明的药物组合物可以用已知的制药方法之一制备，所述方法主要包括将活性成分与药理学上可接受的载体和/或赋形剂混合。

本发明的药物组合物是适于口服、直肠、局部、经口(例如舌下)和胃肠道外(例如皮下、肌内、皮内或静脉内)施用的那些，但是在每种情况下最适宜的施用方式取决于所治疗病症的性质和严重程度以及在每种情况下所用的式 I 化合物的性质。包衣制剂和包衣缓释制剂也属于本

发明的范围。优选耐酸的和耐胃液的制剂。适宜的耐胃液的包衣包括醋酞纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物。

适于口服施用的药物制剂可以是独立的单位形式，例如胶囊剂、扁囊剂、可吮吸片剂(suckable tablet)或片剂，其中每个单位形式含有确定量的式 I 化合物；散剂或颗粒剂；在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂；或者水包油型或油包水型乳剂。如已经提及的那样，这些组合物可以通过任何适宜的药学方法制备，所述方法包括使活性成分与载体(其可以含有一种或多种另外的成分)相接触的步骤。一般而言，组合物可以通过以下方法制备：将活性成分与液体和/或微细粉碎的固体载体均匀且均质地混合，如果必要，之后使产品成形。因此，例如，片剂可以通过将化合物、酌情与一种或多种另外的成分一起的粉末或颗粒进行压制或模制来制备。压制片可以通过在适宜的机器中将酌情与粘合剂、助流剂、惰性稀释剂和/或一种(或多种)表面活性剂/分散剂混合的自由流动形式、例如粉末或颗粒形式的化合物进行压片来制备。模制片可以通过在适宜的机器中将被惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物模制来制备。

适于经口(舌下)施用的药物组合物包括含有式 I 化合物以及矫味剂、通常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶的可吮吸片剂，和含有在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的化合物的锭剂。

适于胃肠道外施用的药物组合物优选包括式 I 化合物的无菌水性制剂，其优选与预期接受者的血液等张。这些制剂优选静脉内施用，但是也可以以注射剂形式皮下、肌内或皮内施用。这些制剂优选可通过将化合物与水混合以及使得到的溶液灭菌并与血液等张来制备。本发明的注射用组合物一般含有 0.1 至 5 重量%的活性化合物。

适于直肠施用的药物组合物优选为单剂量栓剂形式。这些组合物可以通过将式 I 化合物与一种或多种常规的固体载体例如可可脂混合并将所得混合物成形来制备。

适于局部应用于皮肤的药物组合物优选为软膏剂、乳膏剂、洗剂、糊剂、喷雾剂、气雾剂或油形式。可使用的载体有凡士林、羊毛脂、聚

乙二醇、醇和两种或多种这些物质的组合。活性成分的浓度一般为组合物重量的 0.1 至 15%，例如 0.5 至 2%。

透皮施用也是可能的。适于透皮应用的药物组合物可以是适宜与患者表皮长期紧密接触的单个硬膏剂形式。该类硬膏剂适宜地含有活性成分，所述活性成分处于酌情被缓冲的水溶液中、溶解于和/或分散于胶粘剂中或分散于聚合物中。适宜的活性成分浓度为约 1%至 35%，优选约 3%至 15%。特别有可能使活性成分通过电转运或离子导入法来释放，如例如 Pharmaceutical Research, 2(6): 318(1986)中所述。

式 I 化合物通过有利地作用于代谢障碍而区别于其它化合物。它们对脂类和糖代谢具有有利的作用，特别是它们可降低甘油三酯水平，适于预防和治疗 II 型糖尿病和动脉粥样硬化及其多种后遗症。

与其它药物的组合

本发明的化合物可以单独施用或与一种或多种其它药理学活性物质组合施用。具体而言，本发明的化合物可与具有类似的药理学作用的活性成分组合施用。例如，它们可以与对代谢紊乱或常常与之有关的紊乱具有有利作用的活性物质组合施用。这类药物的实例有：

1. 降血糖药、抗糖尿病药，
2. 用于治疗血脂异常症的活性成分，
3. 抗动脉粥样硬化药，
4. 抗肥胖剂，
5. 抗炎活性成分，
6. 用于治疗恶性肿瘤的活性成分，
7. 抗血栓形成的活性成分，
8. 用于治疗高血压的活性成分，
9. 用于治疗心力衰竭的活性成分，以及
10. 用于治疗和/或预防由糖尿病引起的或与糖尿病有关的并发症的活性成分，
11. 用于治疗神经变性疾病的活性成分，

12. 用于治疗中枢神经系统疾病的活性成分，

13. 用于治疗药物、尼古丁和酒精成瘾的活性成分，

14. 镇痛药。

它们可以与本发明的式 I 化合物组合使用，特别是用于活性的协同增强。通过将活性成分分别施用于患者或以其中多种活性成分存在于一种药物制剂中的组合产品的形式可以施用活性成分的组合。

特别适于组合制剂的其它活性成分有：

Rote Liste 2006 (第 12 章)中所提及的所有抗糖尿病药；Rote Liste 2006 (第 1 章)中提及的所有减重物质/食欲抑制剂； Rote Liste 2006 (第 58 章)中所提及的所有降脂类物质。它们可以与本发明的式 I 化合物组合，特别用于活性的协同增强。活性化合物组合可以通过分别将活性化合物施用于患者或者以其中多种活性化合物存在于药物制剂中的组合制剂的形式来施用。下文所列活性化合物中的大多数在 USAN 的 USP 词典和国际药物名称(International Drug Names)、US 药典、Rockville 2001 中有公开。

抗糖尿病药包括胰岛素和胰岛素衍生物，例如 Lantus® (参见 www.lantus.com)或 HMR 1964 或 WO2005005477 (诺和诺德(Novo Nordisk)公司)中所述的那些、速效胰岛素(参见 US 6,221,633)、可吸收胰岛素，例如 Exubera ®或口服胰岛素，例如 IN-105 (Nobex)或 Oral-lyn™ (杰雷克斯(Generex)生物技术公司)，GLP-1 衍生物，例如艾塞那肽(Exenatide)、Liraglutide (利拉格鲁肽)或下述文献中所述的那些：诺和诺德(Novo Nordisk A/S)公司的 WO 98/08871 或 WO2005027978，西兰(Zealand)公司的 WO 01/04156，博福-益普生(Beaufour-Ipsen)公司的 WO 00/34331，乙酸普兰林肽(Symlin；安琳(Amylin)药品公司)，以及还有口服有效的降血糖的活性成分。

这类活性化合物优选包括：

磺脲类，

双胍类(biguanidines)，

氯茴苯酸类，

氧杂二氮杂环戊烷二酮类，

噻唑烷二酮类，

糖苷酶抑制剂，

糖原磷酸化酶抑制剂，

胰高血糖素拮抗剂，

葡糖激酶激活剂，

果糖-1,6-二磷酸酶抑制剂，

葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)调节剂，

谷氨酰胺:果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)抑制剂，

GLP-1 激动剂，

钾通道开放剂，例如诺和诺德 A/S (Novo Nordisk A/S)公司的 WO 97/26265 和 WO 99/03861 中公开的那些，

二肽基肽酶 IV (dipeptidylpeptidase IV) (DPP-IV)抑制剂，

胰岛素敏化剂，

在葡糖异生和/或糖原分解的刺激中有牵连的肝酶的抑制剂，

葡萄糖摄取、葡萄糖转换和葡萄糖回吸(backresorption)的抑制剂，

11β-HSD1 抑制剂，

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B)抑制剂，

钠/葡萄糖协同转运蛋白 1 或 2 (SGLT1, SGLT2)调节剂，

改变脂类代谢的化合物，例如具有抗高血脂活性的成分和抗脂血(antilipidemic)活性成分，

减少食物摄取或食物吸收的化合物，

增加热产生的化合物，

PPAR 和 RXR 调节剂，和

作用于 β 细胞的 ATP-依赖性钾通道的活性成分。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 HMGCoA 还原酶抑制剂组合施用，例如辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、罗苏伐他汀或 L-659699。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与胆固醇吸收抑制剂组合施用，例如依泽替米贝、替奎安、帕马苷、FM-VP4 (二氢谷固醇/菜油甾醇抗

坏血酸基磷酸酯；富比士医学科技(Forbes Medi-Tech)公司，WO2005042692)、MD-0727 (微生物(Microbia)公司，WO2005021497)或在下述文献中所述的化合物：WO2002066464 (日本味之素株式会社(Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.))、WO2005062824 (默克公司(Merck & Co.))或 WO2005061451 和 WO2005061452 (阿斯利康(AstraZeneca AB)公司)。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 PPARγ 激动剂组合施用，例如罗西格列酮、吡格列酮、JTT-501、GI 262570、R-483 或 CS-011 (利格列酮(rivoglitazone))。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 PPARα 激动剂组合施用，例如 GW9578、GW-590735、K-111、LY-674、KRP-101 或 DRF-10945。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与混合型 PPARα/γ 激动剂组合施用，例如莫格他唑(muraglitazar)、替格他唑(tesaglitazar)、那威他唑(naveglitazar)、LY-510929、ONO-5129、E-3030 或下述文献中所述的那些：WO00/64888 、 WO00/64876 、 WO03/020269 、 WO2004075891 、WO2004076402、WO2004075815、WO2004076447、WO2004076428、WO2004076401、WO2004076426、WO2004076427、WO2006018118、WO2006018115 和 WO2006018116 或者 J.P. Berger 等人, TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 PPARδ 激动剂组合施用，例如 GW-501516 或如 WO2005097762、WO2005097786、WO2005097763 和 WO2006029699 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 metaglidasen (美他达先)或者与 MBX-2044 或其它部分 PPARγ 激动剂/拮抗剂组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与贝特类(fibrate)组合施用，例如非诺贝特、氯贝特或苯扎贝特。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 MTP 抑制剂组合施用，例如英普他派、BMS-201038、R-103757 或 WO2005085226 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 CETP 抑制剂组合施用，

例如托彻普(torcetrapib)或 JTT-705。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与胆汁酸吸收抑制剂(参见例如 US 6,245,744、US 6,221,897 或 WO00/61568)组合施用，例如 HMR 1741 或 DE 10 2005 033099.1 和 DE 10 2005 033100.9 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与多聚胆汁酸吸收剂(polymeric bile acid adsorber)组合施用，例如考来烯胺或考来维仑。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 LDL 受体诱导剂(参见 US 6,342,512)组合施用，例如 HMR1171、HMR1586 或 WO2005097738 中所述的那些。

在一项实施方案中，式 I 化合物与 Omacor® (ω-3 脂肪酸；高浓缩的二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸的乙酯)组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 ACAT 抑制剂组合施用，例如阿伐麦布。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与抗氧化剂组合施用，例如 OPC-14117、普罗布考、生育酚、抗坏血酸、β-胡萝卜素或硒。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与维生素组合施用，例如维生素 B6 或维生素 B12。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与脂蛋白脂肪酶调节剂组合施用，例如艾溴利平(ibrolipim) (NO-1886)。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 ATP-柠檬酸裂合酶抑制剂组合施用，例如 SB-204990。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与鲨烯合酶抑制剂组合施用，例如 BMS-188494 或如 WO2005077907 中所述。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与脂蛋白(a)拮抗剂组合施用，例如 gemcabene (吉卡滨) (CI-1027)。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 HM74A 受体激动剂组合施用，例如烟酸。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与脂肪酶抑制剂组合施用，例如奥利司他或西替利司他(Cetilistat) (ATL-962)。

在本发明的一项实施方案中，式I化合物与胰岛素组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式I化合物与磺脲组合施用，例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪或格列美脲。

在本发明的一项实施方案中，式I化合物与双胍类组合施用，例如二甲双胍。

在本发明的另一项实施方案中，式I化合物与氯茴苯酸类(meglitinide)组合施用，例如瑞格列奈或那格列奈。

在本发明的一项实施方案中，式I化合物与噻唑烷二酮类组合施用，例如曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗西格列酮或瑞迪博士研究基金会(Dr. Reddy's Research Foundation)在WO 97/41097中所述的化合物，特别是5-[[4-[(3,4-二氢-3-甲基-4-氧代-2-喹唑啉基甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮。

在本发明的一项实施方案中，式I化合物与α-糖苷酶抑制剂组合施用，例如米格列醇或阿卡波糖。

在本发明的一项实施方案中，式I化合物与作用于β细胞的ATP-依赖性钾通道的活性成分组合施用，例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲或瑞格列奈。

在本发明的一项实施方案中，式I化合物与一种以上的上述化合物组合施用，例如与磺脲和二甲双胍、磺脲和阿卡波糖、瑞格列奈和二甲双胍、胰岛素和磺脲。胰岛素和二甲双胍、胰岛素和曲格列酮、胰岛素和洛伐他汀等组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式I化合物与糖原磷酸化酶抑制剂组合施用，例如PSN-357或FR-258900或下述文献中所述的那些：WO2003084922、WO2004007455、WO2005073229-31或WO2005067932。

在本发明的一项实施方案中，式I化合物与胰高血糖素受体拮抗剂组合施用，例如A-770077、NNC-25-2504或者例如WO2004100875或WO2005065680中的那些。

在本发明的一项实施方案中，式I化合物与葡糖激酶激活剂组合施用，例如RO-4389620、LY-2121260 (WO2004063179)、PSN-105、PSN-110、

GKA-50 或者例如下述文献中所述的那些：浦希丁(Prosidion)公司的 WO2004072031、WO2004072066、WO 05103021 或 WO 06016178，罗氏(Roche)公司的 WO 00058293、WO 00183465、WO 00183478、WO 00185706、WO 00185707、WO 01044216、GB 02385328、WO 02008209、WO 02014312、WO 0246173、WO 0248106、DE 10259786、WO 03095438、US 04067939 或 WO 04052869，诺和诺德(Novo Nordisk)公司的 EP 1532980、WO 03055482、WO 04002481、WO 05049019、WO 05066145 或 WO 05123132，默克万有(Merck/Banyu)公司的 WO 03080585、WO03097824、WO 04081001、WO 05063738 或 WO 05090332，伊来利利(Eli Lilly)公司的 WO 04063194 或者阿斯利康(AstraZeneca)公司的 WO 01020327、WO 03000262、WO 03000267、WO 03015774、WO 04045614、WO 04046139、WO 05044801、WO 05054200、WO 05054233、WO 05056530、WO 05080359、WO 05080360 或 WO 05121110。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与葡糖异生抑制剂、例如 FR-225654 组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与果糖-1,6-二磷酸酶(FBP 酶)抑制剂、例如 CS-917 组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)调节剂、例如 KST-48 (D.-O. Lee 等人: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004))组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与谷氨酰胺:果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)抑制剂、例如 WO2004101528 中所述的那些组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与二肽基肽酶 IV (dipeptidyl peptidase IV) (DPP-IV)抑制剂组合施用，例如维达列汀(vildagliptin) (LAF-237)、西他列汀(sitagliptin) (MK-0431)、沙可列汀(saxagliptin) ((BMS-477118)、GSK-823093、PSN-9301、SYR-322、SYR-619、TA-6666、TS-021、GRC-8200、GW-825964X 或下述文献中所述的那些：WO2003074500、WO2003106456、WO200450658、WO2005058901、WO2005012312、WO2005/012308、PCT/EP2005/007821、

PCT/EP2005/008005、PCT/EP2005/008002、PCT/EP2005/008004、PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 或 DE 10 2005 012873.4。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 11-β-羟类固醇脱氢酶-1 (11β-HSD1)抑制剂组合施用，例如 BVT-2733 或者例如下述文献中所述的那些: WO200190090-94、WO200343999、WO2004112782、WO200344000、WO200344009、WO2004112779、WO2004113310、WO2004103980、WO2004112784、WO2003065983、WO2003104207、WO2003104208、WO2004106294、WO2004011410、WO2004033427、WO2004041264、WO2004037251、WO2004056744、WO2004065351、WO2004089367、WO2004089380、WO2004089470-71、WO2004089896、WO2005016877 或 WO2005097759。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B)抑制剂组合施用，例如下述文献中所述的那些: WO200119830-31、WO200117516、WO2004506446、WO2005012295、PCT/EP2005/005311、PCT/EP2005/005321、PCT/EP2005/007151、PCT/EP2005/或 DE 10 2004 060542.4。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与钠/葡萄糖协同转运蛋白 1 或 2 (SGLT1, SGLT2)调节剂组合施用，例如 KGA-2727、T-1095 和 SGL-0010 或例如下述文献中所述的那些: WO2004007517、WO200452903、WO200452902、WO2005121161 、WO2005085237、JP2004359630 或 A. L. Handlon, *Expert Opin. Ther. Patents* (2005) 15(11), 1531-1540。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与激素敏感性脂肪酶(HSL)抑制剂组合施用，例如下述文献中所述的那些: WO01/17981、WO01/66531、WO2004035550、WO2005073199 或 WO03/051842。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)抑制剂组合施用，例如下述文献中所述的那些: WO199946262、WO200372197、WO2003072197 或 WO2005044814。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与烯醇丙酮酸磷酸羧激酶 (PEPCK)抑制剂组合施用，例如 WO2004074288 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与糖原合酶激酶-3β (GSK-3β)抑制剂组合施用，例如下述文献中所述的那些：US2005222220、WO2004046117、WO2005085230、WO2005111018、WO2003078403、WO2004022544、WO2003106410、WO2005058908、US2005038023、WO2005009997、US2005026984、WO2005000836、WO2004106343、EP1460075、WO2004014910、WO2003076442、WO2005087727 或 WO2004046117。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与蛋白激酶 C β (PKCβ)抑制剂组合施用，例如鲁伯斯塔(ruboxistaurin)。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与内皮素-A 受体拮抗剂组合施用，例如 avosentan (阿沃西坦) (SPP-301)。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与“I-kappaB 激酶”抑制剂(IKK 抑制剂)组合施用，例如下述文献中所述的那些：WO2001000610、WO2001030774、WO2004022553 或 WO2005097129。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与糖皮质激素受体调节剂组合施用，例如 WO2005090336 中所述的那些。

在本发明的另一项实施方案中，式 I 化合物与如下物质组合施用：

CART 调节剂(参见“可卡因苯丙胺调节转录肽影响小鼠的能量代谢、焦虑和胃排空”(Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice), Asakawa, A.等人: *Hormone and Metabolic Research* (2001), 33(9), 554-558);

NPY 拮抗剂，例如{4-[(4-氨基喹唑啉-2-基氨基)甲基]环己基甲基}萘-1-磺酰胺盐酸盐(CGP 71683A);

肽 YY 3-36 (PYY3-36)或类似的化合物，例如 CJC-1682 (经 Cys34 与人血清白蛋白结合的 PYY3-36)、CJC-1643 (PYY3-36 衍生物，其在体内与血清白蛋白结合)或者 WO2005080424 中所述的那些;

大麻素受体 1 拮抗剂，例如利莫那班、SR147778 或者例如下述文献中所述的那些：EP 0656354、WO 00/15609、WO 02/076949、WO2005080345、WO2005080328、WO2005080343、WO2005075450、WO2005080357、

WO200170700、WO2003026647-48、WO200302776、WO2003040107、WO2003007887、WO2003027069、US6,509,367、WO200132663、WO2003086288、WO2003087037、WO2004048317、WO2004058145、WO2003084930、WO2003084943、WO2004058744、WO2004013120、WO2004029204、WO2004035566、WO2004058249、WO2004058255、WO2004058727、WO2004069838、US20040214837、US20040214855、US20040214856、WO2004096209、WO2004096763、WO2004096794、WO2005000809、WO2004099157、US20040266845、WO2004110453、WO2004108728、WO2004000817、WO2005000820、US20050009870、WO200500974、WO2004111033-34、WO200411038-39、WO2005016286、WO2005007111、WO2005007628、US20050054679、WO2005027837、WO2005028456、WO2005063761-62、WO2005061509 或 WO2005077897;

MC4 激动剂(例如[2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-1-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-甲酰胺; (WO 01/91752))或 LB53280、LB53279、LB53278 或 THIQ、MB243、RY764、CHIR-785、PT-141 或下述文献中所述的那些: WO2005060985、WO2005009950、WO2004087159、WO2004078717、WO2004078716、WO2004024720、US20050124652、WO2005051391、WO2004112793、WOUS20050222014、US20050176728、US20050164914、US20050124636、US20050130988、US20040167201、WO2004005324、WO2004037797、WO2005042516、WO2005040109、WO2005030797、US20040224901、WO200501921、WO200509184、WO2005000339、EP1460069、WO2005047253、WO2005047251、EP1538159、WO2004072076、WO2004072077 或 WO2006024390;

增食欲素(orexin)受体拮抗剂(例如 1-(2-甲基苯并噁唑-6-基)-3-[1,5]萘啶-4-基脲盐酸盐(SB-334867-A)或例如下述文献中所述的那些: WO200196302、WO200185693、WO2004085403 或 WO2005075458);

组胺 H3 受体激动剂(例如 3-环己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-丙烷-1-酮草酸盐(WO 00/63208)或者 WO200064884、

WO2005082893 中所述的那些);

CRF 拮抗剂(例如[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮杂芴-4-基]二丙基胺(WO 00/66585));

CRF BP 拮抗剂(例如尿皮质素(urocortin));

尿皮质素(urocortin)激动剂;

β3 激动剂(例如 1-(4-氯-3-甲磺酰基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吲哚-6-基氧基)乙基氨基]乙醇盐酸盐(WO 01/83451));

MSH (促黑素细胞激素)激动剂;

MCH (黑色素聚集激素)受体拮抗剂(例如 NBI-845、A-761、A-665798、A-798、ATC-0175、T-226296、T-71、GW-803430 或者下述文献中所述的那些化合物: WO2003/15769、WO2005085200、WO2005019240、WO2004011438、WO2004012648、WO2003015769、WO2004072025、WO2005070898、WO2005070925、WO2006018280、WO2006018279、WO2004039780、WO2003033476、WO2002006245、WO2002002744、WO2003004027 或 FR2868780);

CCK-A 激动剂(例如{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-噻唑-2-基氨甲酰基]-5,7-二甲基吲哚-1-基}乙酸三氟乙酸盐(WO 99/15525)、SR-146131 (WO 0244150)或 SSR-125180);

血清素重摄取抑制剂(例如右芬氟拉明);

混合型血清素-和去甲肾上腺素能化合物(例如 WO 00/71549);

5-HT 受体激动剂, 例如 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)哌嗪草酸盐(WO 01/09111);

5-HT2C 受体激动剂(例如 APD-356、BVT-933 或下述文献中所述的那些: WO200077010、WO20077001-02、WO2005019180、WO2003064423、WO200242304 或 WO2005082859);

5-HT6 受体拮抗剂, 例如 WO2005058858 中所述的那些;

铃蟾肽受体激动剂(BRS-3 激动剂);

甘丙肽(galanin)受体拮抗剂;

生长激素(例如人生长激素或 AOD-9604);

生长激素释放化合物(6-苄氧基-1-(2-二异丙基氨基-乙基氨甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(WO 01/85695));

生长激素促分泌素受体拮抗剂(生长素释放肽拮抗剂) 例如 A-778193 或 WO2005030734 中所述的那些;

TRH 激动剂(参见例如 EP 0 462 884);

解偶联蛋白 2 或 3 调节剂;

瘦蛋白(leptin)激动剂(参见例如 Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. "用作治疗肥胖的潜在途径的瘦蛋白激动剂"(Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity). *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

DA 激动剂(溴隐亭或 Doprexin (都扑瑞新));

脂肪酶/淀粉酶抑制剂(例如 WO 00/40569 中所述的那些);

二酰甘油 O-酰基转移酶(DGAT)抑制剂,例如下述文献中所述的那些: US2004/0224997、WO2004094618、WO200058491、WO2005044250、WO2005072740、JP2005206492 或 WO2005013907;

脂肪酸合酶(FAS)抑制剂,例如 C75 或 WO2004005277 中所述的那些;

泌酸调节素;

油酰基-雌酮; 或者

甲状腺激素受体激动剂, 例如 KB-2115 或下述文献中所述的那些: WO20058279、WO200172692、WO200194293、WO2003084915、WO2004018421 或 WO2005092316。

在本发明的一项实施方案中,另外的活性成分是瘦蛋白; 参见例如"瘦蛋白治疗用途展望"(Perspectives in the therapeutic use of leptin), Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622。

在本发明的一项实施方案中,另外的活性成分是右旋苯丙胺或苯丙胺。

在本发明的一项实施方案中, 另外的活性成分是氟苯丙胺或右芬氟拉明。

在本发明的另一项实施方案中, 另外的活性成分是西布曲明。

在本发明的一项实施方案中，另外的活性成分是吗吲哚或芬特明。

在一个实施方案中，式 I 化合物与湿胀剂、优选不溶性湿胀剂(参见例如角豆/Caromax®(Zunft H J; 等，用于治疗高胆固醇血症的角豆果肉制品，*ADVANCES IN THERAPY* (2001 年 9 月-10 月), 18(5), 230-6); Caromax 是一种由诺维营养剂和食品添加剂有限公司 (Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH), Industiepark Höchst, 65926 Frankfur/Main 提供的含角豆的产品)组合施用。可能在一个制剂中或通过分别施用式 I 化合物和 Caromax®来实现与 Caromax®组合。Caromax®在本文中也可以以食物产品形式施用，例如以焙烤产品或穆兹利棒形式施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 PDE (磷酸二酯酶)抑制剂组合施用，例如 WO2003/077949 或 WO2005012485 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 NAR-1 (烟酸受体)激动剂组合施用，例如 WO2004094429 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 CB2 (大麻素受体)激动剂组合施用，例如 US2005/143448 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与组胺 1 激动剂组合施用，例如 WO2005101979 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与安非他酮组合施用，例如 WO2006017504 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与阿片样物质拮抗剂组合施用，例如 WO2005107806 或 WO2004094429 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与中性肽链内切酶抑制剂组合施用，例如下述文献中所述的那些：WO200202513、WO2002/06492、WO 2002040008、WO2002040022 或 WO2002047670。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 NPY (神经肽 Y)抑制剂组合施用，例如 WO2002047670 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与钠/氢交换抑制剂组合施用，例如 WO2003092694 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与糖皮质激素受体调节剂组

合施用，例如 WO2005090336 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与烟碱受体激动剂组合施用，例如 WO2004094429 中所述的那些。

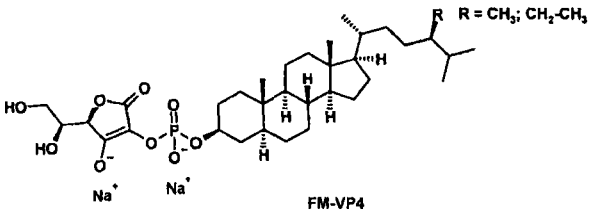
在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 NRI (去甲肾上腺素重摄取抑制剂)组合施用，例如 WO2002053140 中所述的那些。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 MOA (E-β-甲氧基丙烯酸酯)组合施用，例如 segeline (施格琳)或者例如 WO2002053140 中所述的那些。

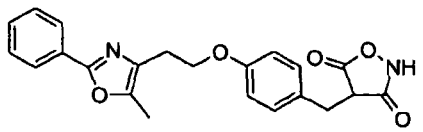
在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与具有抗凝血活性的成分组合施用，例如 clopidrogel (氯吡格雷)。

可以理解，本发明化合物与一种或多种上述化合物和任选的一种或多种其它药理学活性物质的每一种适宜组合也被包括在本发明的范围内。

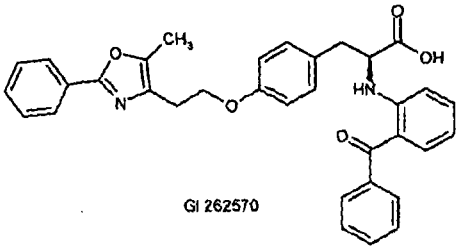
下文给出了在上文中提及的一些研发代码的结构式:



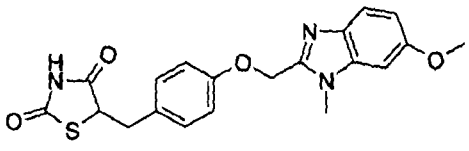
FM-VP4



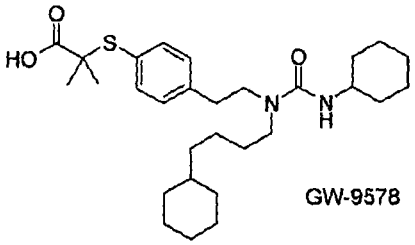
JTT-501



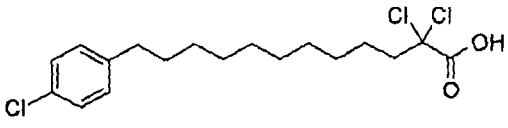
GI 262570



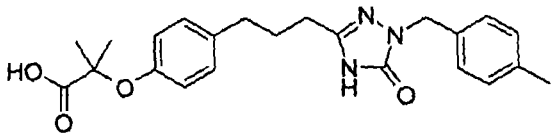
CS-011
利格列酮



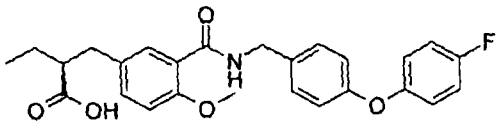
GW-9578



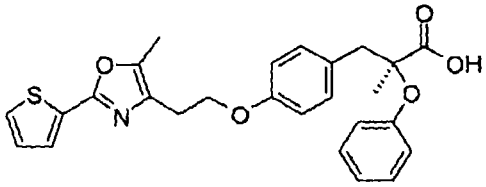
K-111



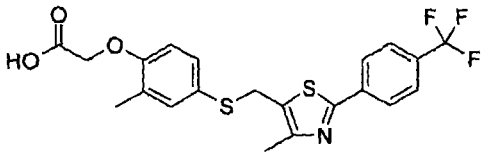
LY-674



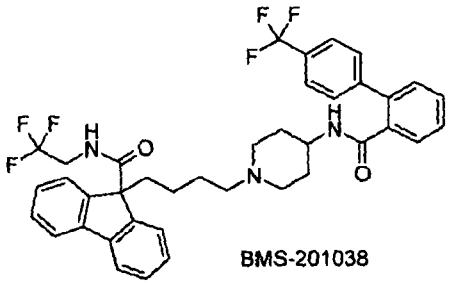
KRP-101



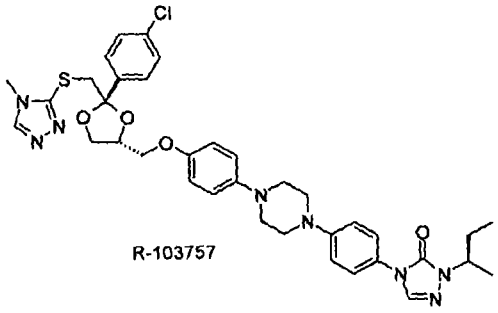
LY-510929



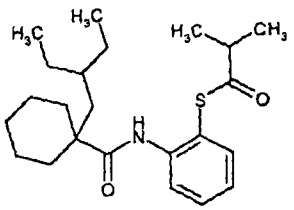
GW-501516



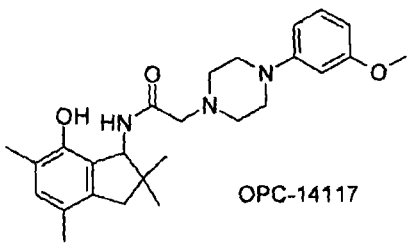
BMS-201038



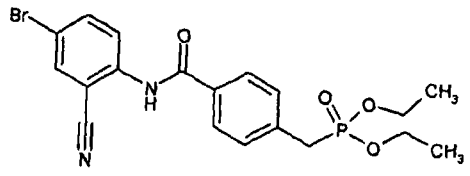
R-103757



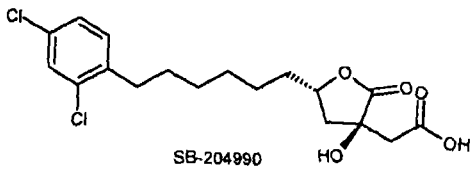
JTT-705



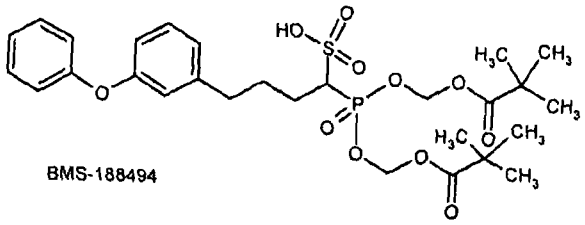
OPC-14117



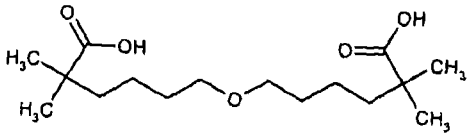
NO-1886



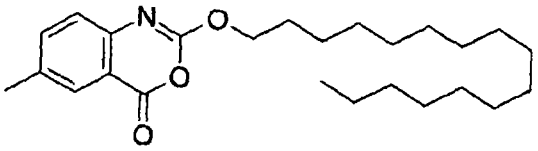
SB-204990



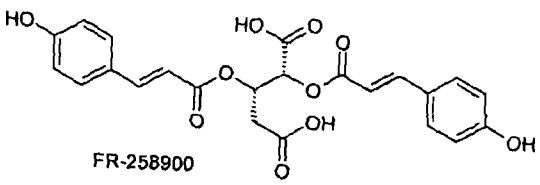
BMS-188494



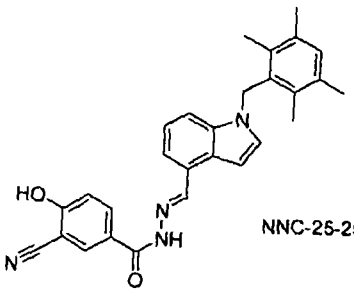
CI-1027



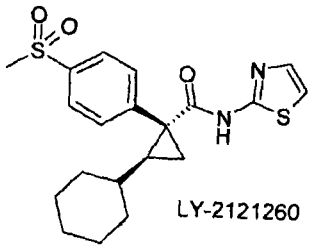
ATL-962



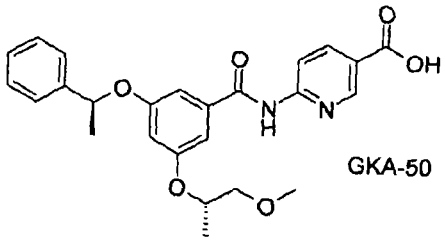
FR-258900



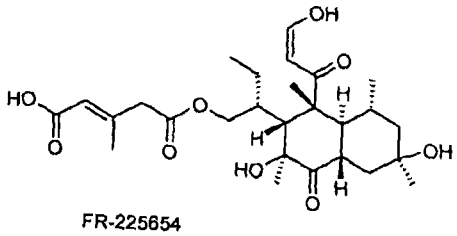
NNC-25-2504



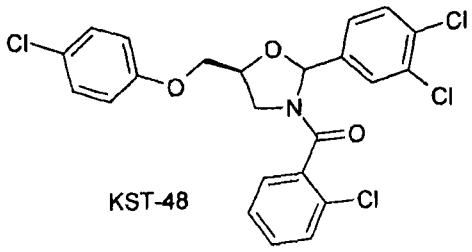
LY-2121260



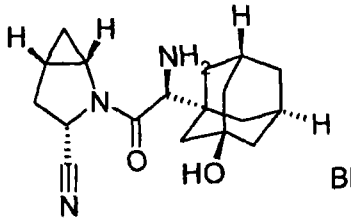
GKA-50



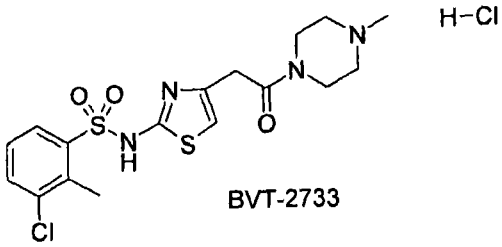
FR-225654



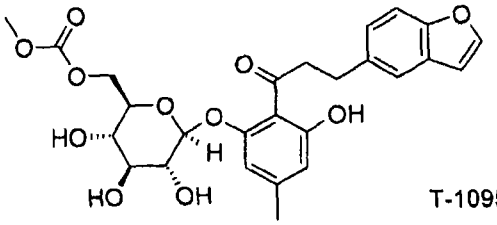
KST-48



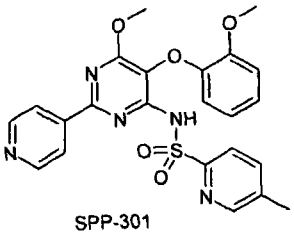
BMS-477118



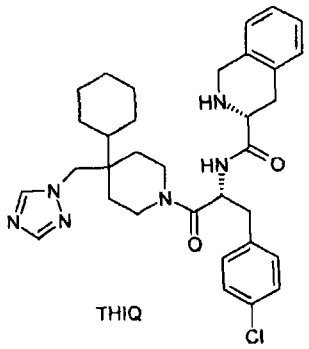
BVT-2733



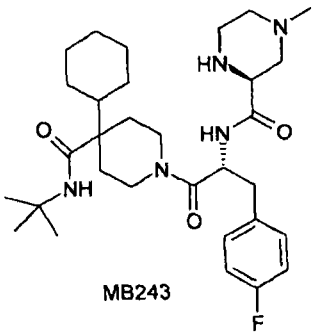
T-1095



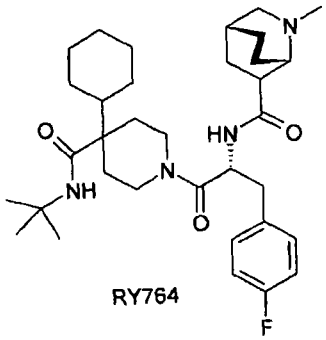
SPP-301



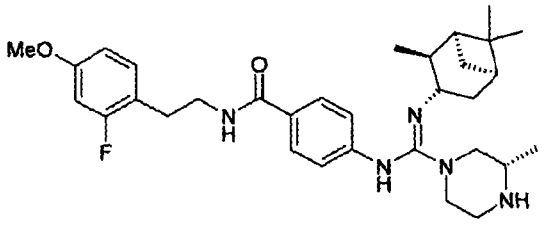
THIQ



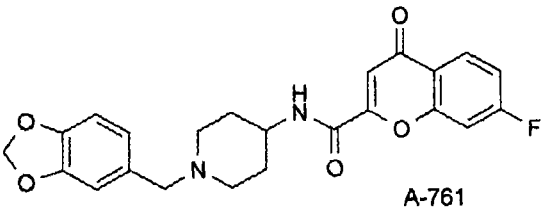
MB243



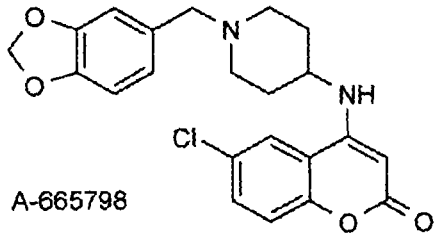
RY764



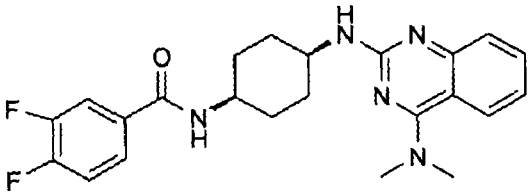
CHIR-785



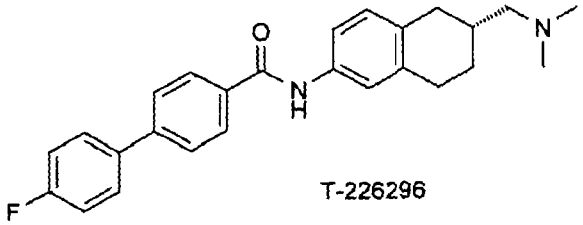
A-761



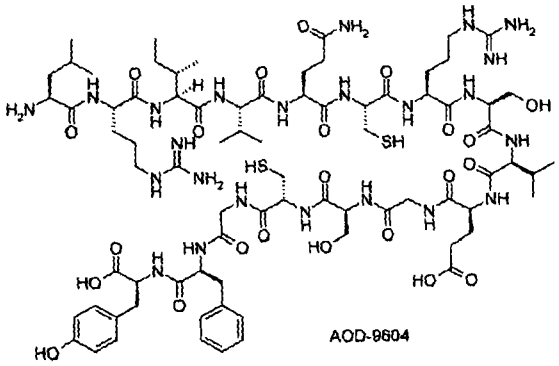
A-665798



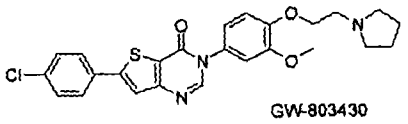
ATC-0175



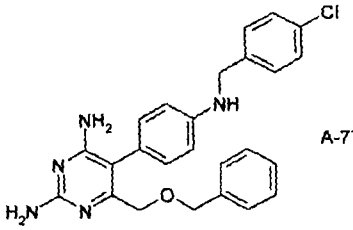
T-226296



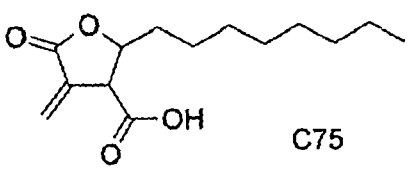
AOD-9604



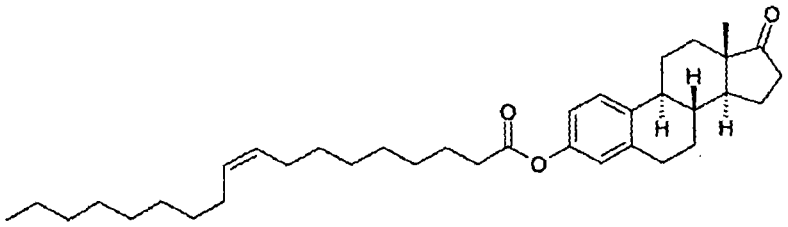
GW-803430



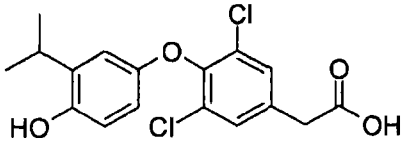
A-778193



C75



油酰基－雌酮



KB-2115

化合物的活性如下进行测试:

在细胞 PPARα 试验中 PPAR 激动剂的 EC50 值的测定

原理

采用稳定转染的 HEK 细胞系(HEK=人胚肾) (在本文称为"PPARα 报道细胞系")分析与人 PPARα 结合并以激动方式激活它的物质的功效。所述细胞包含两个基因元件，即萤光素酶报道元件(pδM-GAL4-Luc-Zeo)和 PPARα 融合蛋白(GR-GAL4-人 PPARα-LBD)，PPARα 融合蛋白依赖 PPARα 配体介导萤光素酶报道元件的表达。稳定和组成型表达的融合蛋白 GR-GAL4-人 PPARα-LBD 在 PPARα 报道细胞系的细胞核中通过 GAL4 蛋白部分结合到稳定整合进此细胞系基因组中的萤光素酶报道元件的 5'-上游 GAL4 DNA 结合基序。如果在试验中使用脂肪酸耗竭的胎牛血清(cs-FCS)，则在没有 PPARα 配体加入时，只有极弱的萤光素酶报道基因表达。PPARα 配体结合并激活 PPARα 融合蛋白，因而刺激萤光素酶报道基因的表达。形成的萤光素酶可以通过借助合适底物的化学发光法检测。

PPARα报道细胞系的构建

分两个步骤制备 PPARα 报道细胞系。首先，构建萤光素酶报道元件并且将其稳定地转染进 HEK 细胞。为此目的，将酵母转录因子 GAL4 (登录号 AF264724)的五个结合位点克隆进 68bp 长的最小 MMTV 启动子(登录号 V01175)的 5'-上游。最小 MMTV 启动子部分包含 CCAAT 盒和 TATA 元件以便使通过 RNA 聚合酶 II 的有效转录成为可能。GAL4-MMTV 构建体的克隆和测序可类似于 Sambrook J.等人的描述(分子克隆(Molecular cloning)公司，冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press), 1989)进行。然后将完整的萤火虫萤光素酶基因(登录号 M15077)克

隆进 GAL4-MMTV 元件的 3'-下游。测序后，将由五个 GAL4 结合位点、MMTV 启动子和萤光素酶基因组成的萤光素酶报道元件再次克隆进提供 Zeocin 抗性的质粒中以便获得质粒 pδM-GAL4-Luc-Zeo。根据 Ausubel, F.M.等人的描述(“分子生物学的现行方案”(*Current protocols in molecular biology*)，第 1-3 卷，约翰·威利公司(John Wiley & Sons, Inc.), 1995)将载体转染进 HEK 细胞中。然后用含有 Zeocin 的培养基(0.5mg/ml)来选择适宜的稳定的细胞克隆，它表现出十分低的萤光素酶基因的基本表达量。

第二步，将 PPARα 融合蛋白(GR-GAL4-人 PPARα-LBD)导入所述稳定细胞克隆中。为此目的，最初，将编码糖皮质激素受体 N -末端 76 个氨基酸的 cDNA (登录号 P04150)连接到编码酵母转录因子 GAL4 的氨基酸 1-147 的 cDNA 部分(登录号 P04386)上。将人 PPARα 受体的配体结合结构域(氨基酸 S167-Y486; 登录号 S74349)的 cDNA 克隆进此 GR-GAL4 构建体的 3'端。将用此方法制备的融合构建体(GR-GAL4-人 PPARα-LBD)再克隆进质粒 pcDNA3 (英杰(Invitrogen)公司)以便使通过巨细胞病毒启动子进行的组成型表达成为可能。将该质粒用限制性核酸内切酶线性化并稳定地转染进前述含有萤光素酶报道元件的细胞克隆中。所得到的包含萤光素酶报道元件并组成型表达 PPARα 融合蛋白(GR-GAL4-人 PPARα-LBD)的 PPARα 报道细胞系通过用 Zeocin (0.5mg/ml)和 G418 (0.5mg/ml)选择进行分离。

试验方法

PPARα 激动剂活性在 3 天的试验中得以测定，该试验描述如下:

第一天

将 PPARα 报道细胞系在混合有如下添加物的 DMEM 培养基(#41965-039, 英杰公司)中培养至 80%汇合: 10% cs-FCS (胎牛血清，#SH-30068.03, 海克隆(Hyclone)公司)、0.5mg/ml Zeocin (#R250-01, 英杰公司)、0.5mg/ml G418 (#10131-027, 英杰公司)、1% 青霉素链霉素溶液(#15140-122, 英杰公司)和 2mM L-谷氨酰胺(#25030-024, 英杰公司)。培养在存在 5%CO_2 时于 37℃细胞培养箱中的标准细胞培养瓶(#353112, 贝迪

(Becton Dickinson)公司)里进行。80% 汇合的细胞用 15ml PBS(#14190-094, 英杰公司)洗涤一次，用 3 ml 胰蛋白酶溶液(#25300-054, 英杰公司)在 37℃处理 2 分钟，将其置于 5 ml 上述 DMEM 培养基中并且在细胞计数器中计数。稀释到 500000 个细胞/ml 后，将 35000 个细胞接种在具有透明塑料底的 96 孔微量滴定板(#3610, 康宁·卡西达(Corning Costar)公司)的每个孔中。将板在 37℃和 5% CO_2 下于细胞培养箱中孵育 24 小时。

第二天

将待检测的 PPARα 激动剂溶于 DMSO 中，浓度为 10 mM。将此储备溶液用 DMEM 培养基(#41965-039, 英杰公司)稀释，在此培养基中混合有 5% cs-FCS (#SH-30068.03, 海克隆公司)、2mM L-谷氨酰胺(#25030-024, 英杰公司)以及上述抗生素(Zeocin、G418、青霉素和链霉素)。

供试物质在 10 μM 至 100 pM 范围的 11 种不同浓度下进行检测。较有效的化合物以 1 μM 至 10pM 或 100 nM 至 1 pM 之间的浓度下进行检测。

通过抽吸将在第一天接种的 PPARα 报道细胞系的培养基完全除去，立刻将在培养基中稀释了的供试物质加入细胞中。使用机器手(贝克曼(Beckman) FX)进行物质的稀释和添加。在培养基中稀释的供试物质的终体积是每个 96-孔微量滴定板孔 100μl。在试验中 DMSO 的浓度低于 0.1% v/v 以防止溶剂的细胞毒效应。

为了证明本试验在各个单独板中起作用，将同样稀释成 11 种不同浓度的标准 PPARα 激动剂加入到各个板中。将检测板于 37℃和 5% CO_2 下在培养箱中孵育 24 小时。

第三天

将用供试物质处理的 PPARα 报道细胞从培养箱中移出，抽吸掉培养基。通过吸移 50μl Bright Glo 试剂(来自普洛麦格(Promega)公司)进入 96-孔微量滴定板的每个孔，将细胞裂解。在暗处于室温孵育 10 分钟后，在光度计(来自华莱士(Wallac)公司的 Trilux)中测定微量滴定板。微量滴定板的每个孔的测定时间为 1 秒。

评价

将来自发光计的原始数据导入 Microsoft Excel 文件中。按照生产商(IDBS)的使用说明用 XL. Fit 程序计算 PPAR 激动剂的剂量-效应曲线和 EC50 值。

在细胞 PPARδ 试验中 PPAR 激动剂的 EC50 值的测定

原理

采用稳定转染的 HEK 细胞系(HEK=人胚肾) (在本文称为"PPARδ 报道细胞系")分析与人 PPARδ 结合并以激动方式激活它的物质的功效。类似于对 PPARα 所述的试验，PPARδ 报道细胞系也包含两个基因元件，即萤光素酶报道元件(pδM-GAL4-Luc-Zeo)和 PPARδ 融合蛋白(GR-GAL4-人 PPARδ-LBD)，PPARδ 融合蛋白依赖 PPARδ 配体介导萤光素酶报道元件的表达。稳定和组成型表达的融合蛋白 GR-GAL4-人 PPARδ-LBD 在 PPARδ 报道细胞系的细胞核中通过 GAL4 蛋白部分结合到稳定整合进此细胞系基因组中的萤光素酶报道元件的 5'-上游 GAL4 DNA 结合基序。如果在试验中使用脂肪酸耗竭的胎牛血清(cs-FCS)，则在没有 PPARδ 配体加入时，只有极少量萤光素酶报道基因表达。PPARδ 配体结合并激活 PPARδ 融合蛋白，因而刺激萤光素酶报道基因的表达。形成的萤光素酶可以通过借助合适底物的化学发光法检测。

PPARδ 报道细胞系的构建

稳定 PPARδ 报道细胞系的生成基于稳定 HEK-细胞克隆，其用荧光素酶报道元件稳定转染。该步骤已经在上文"PPARα 报道细胞系的构建"部分述及。在第二步，PPARδ 融合蛋白(GR-GAL4-人 PPARδ-LBD)被稳定引入该细胞克隆中。对于该目的，将编码糖皮质激素受体(登录号 P04150)的 N-末端 76 个氨基酸的 cDNA 连接至编码酵母转录因子 GAL4 (登陆号 P04386)的氨基酸 1-147 的 cDNA 部分连接。将人 PPARδ 受体(氨基酸 S139-Y441; 登录号 L07592)的配体结合结构域的 cDNA 克隆进该 GR-GAL4 构建体的 3'-端。将以该方法制得的融合构建体(GR-GAL4-人

PPARδ-LBD)再次克隆入质粒 pcDNA3 (英杰公司)中以使得巨细胞病毒启动子的组成型表达成为可能。将该质粒用限制性核酸内切酶线性化并稳定地转染进前述含有萤光素酶报道元件的细胞克隆中。所得到的包含萤光素酶报道元件并组成型表达 PPARδ 融合蛋白(GR-GAL4-人 PPARδ-LBD)的 PPARδ 报道细胞系通过用 Zeocin (0.5mg/ml)和 G418 (0.5mg/ml)选择进行分离。

试验方法和评价

类似于已经对 PPARα 报道细胞系所述的方法，不同的是使用 PPARδ 报道细胞系和特异性 PPARδ 激动剂作为对照试验功效的标准，在 3-天试验中测定了 PPARδ 激动剂的活性。

对本申请中所描述的实施例 1 至 25 的 PPAR 激动剂而言，测定到 1nM 至>10μM 范围内的 PPARδ EC50 值。本发明的式 I 化合物部分激活 PPARδ 受体。

在细胞 PPARγ 试验中 PPAR 激动剂的 EC50 值的测定

原理

采用瞬时转染体系来测定 PPAR 激动剂的细胞 PPARγ 活性。这基于萤光素酶报告质粒 (pGL3basic-5xGAL4-TK) 和 PPARγ 表达质粒 (pcDNA3-GAL4-人 PPARγ-LBD)的使用。将这两种质粒瞬时转染入人胚肾细胞(HEK 细胞)中。然后在与报告质粒的 GAL4 结合位点结合的融合蛋白 GAL4-人 PPARγLBD 的这些细胞中有表达。在存在 PPARγ-活性配体时，激活的融合蛋白 GAL4-人 PPARγLBD 诱导萤光素酶报告基因的表达，这可以在加入萤光素酶底物后以化学发光信号的形式被检测到。与稳定转染的 PPARα 报告细胞系不同，在细胞 PPARγ 试验中两种组分(萤光素酶报告质粒和 PPARγ 表达质粒)被瞬时转染进 HEK 细胞中，这是因为 PPARγ 融合蛋白稳定和持久的表达是具有细胞毒作用的。

质粒的构建

萤光素酶报告质粒 pGL3basic-5xGAL4-TK 是基于来自普洛麦格公司的载体 pGL3basic。报告质粒通过将酵母转录因子 GAL4 的五个结合位点(每个结合位点具有序列 5'-CTCGGAGGACAGTACTCCG-3')和 160bp-长的胸苷激酶启动子部分(Genbank 登录号 AF027128) 5'-上游一起克隆进 pGL3basic 而被制备。胸苷激酶启动子 3'-下游是来自萤火虫(Photinus pyralis)的全长萤光素酶基因(Genbank 登录号 M15077)，此萤光素酶基因已经是所用质粒 pGL3basic 的一个组分。报告质粒 GL3basic-5xGAL4-TK 的克隆和测序类似于 Sambrook J.等人(分子克隆(Molecular clogging)公司，冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press), 1989)的描述进行。

PPARγ 表达质粒 pcDNA3-GAL4-人 PPARγLBD 通过以下方法制备:首先将编码酵母转录因子 GAL4 的氨基酸 1-147 的 cDNA (Genbank 登录号 P04386)克隆进质粒 pcDNA3(来自英杰公司)巨细胞病毒启动子的 3'-下游。接着，将人 PPARγ 受体的配体-结合结构域(LBD)的 cDNA(氨基酸 l152-Y475; 登录号#g1480099) GAL4 DNA 结合结构域的 3'-下游克隆。PPARγ 表达质粒 pcDNA3-GAL4-人 PPARγ-LBD 的克隆和测序同样类似于 Sambrook J.等人(分子克隆(Molecular clogging)公司，冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press), 1989)的描述进行。除了萤光素酶报告质粒 pGL3basic-5xGAL4-TK 和 PPARγ 表达质粒 pcDNA3-GAL4-人 PPARγ-LBD 外，还用于细胞 PPARγ 试验的是参考质粒 pRL-CMV(来自普洛麦格公司)和来自斯塔基(Stratagene)公司的质粒 pBluescript SK(+)。所有四种质粒均用来自齐根(Qiagen)公司的质粒制备试剂盒制备，所述试剂盒可以确保质粒在转染进入 HEK 细胞之前具有最小内毒素含量的质量。

试验方法

PPARγ 激动剂的活性在如下描述的 4 天的试验中得以测定。在转染之前，HEK 细胞在混合有以下添加物的 DMEM(#41965-039，英杰公司)中培

养：10% FCS (#16000-044，英杰公司)、1%的青霉素链霉素溶液(#15140-122，英杰公司)和 2 mM 的 L-谷氨酰胺(#25030-024，英杰公司)。

第一天

首先制备溶液 A，它是一种包含所有四种上述质粒以及 DMEM 的转染混合液。下列量用于制备 3ml 溶液 A，在试验中其用于 96 孔微量滴定板的每个孔：2622μl 无抗生素和无血清的 DMEM (#41965-039，英杰公司)、100μl 参考质粒 pRL-CMV (1ng/μl)、100μl 萤光素酶报告质粒 pGL3basic-5xGAL4-TK (10ng/μl)、100μl PPARγ表达质粒 pcDNA3-GAL4-人 PPARγ-LBD(100ng/μl)以及 78 μl 质粒 pBluescript SK(+)(500ng/μl)。然后通过混合 1.9ml DMEM(# 41965-039，英杰公司)与 100μl PolyFect 转染试剂(来自齐根(Qiagen)公司)为每个 96 孔微量滴定板制备 2ml 溶液 B。接着，将 3ml 溶液 A 和 2ml 溶液 B 混合产生 5ml 溶液 C，通过多次抽吸将其充分混合并在室温下孵育 10 分钟。

将 175cm^2 容量的细胞培养瓶中 80%汇合的 HEK 细胞用 15ml 的 PBS (#14190-094，Invitogen)洗涤一次并用 3ml 胰蛋白酶溶液(#25300-054，英杰公司)在 37℃下处理 2 分钟。然后将细胞置于 15ml 混合有 10% FCS (#16000-044，英杰公司)、1%青霉素链霉素溶液(#15140-122，英杰公司)和 2mM 的 L-谷氨酰胺(#25030-024，英杰公司)的 DMEM (#41965-039，英杰公司)中。将细胞混悬液在细胞计数器中计数后，将混悬液稀释至 250000 个细胞/ml。将 15ml 该细胞混悬液与 5ml 溶液 C 混合以用于一块微量滴定板。将 200μl 此混悬液接种到具有透明塑料底的 96 孔微量滴定板(#3610，康宁卡西达(Corning Costar)公司)的每个孔中。将此板于 37℃和 5% CO_2 下在细胞培养箱中孵育 24 小时。

第二天

将待检测的 PPAR 激动剂以 10mM 的浓度溶解于 DMSO 中。将该储备溶液用混合有 2% Ultroser (# 12039-012，拜希浦(Biosepra)公司)、1%青霉素链霉素溶液(#15140-122，英杰公司)和 2mM L-谷氨酰胺(#25030-024，英杰公司)的 DMEM (#41965-039，英杰公司)稀释。将供试物质在总共 11 种从 10μM 到 100pM 范围内的不同浓度下进行试验。效力较强的化合物在

1μM 到 10pM 范围内的浓度下进行试验。

将在第一天转染和接种的 HEK 细胞的培养基通过抽吸完全除去，并将用培养基稀释的供试物质立刻加入细胞中。这些物质的稀释和添加通过机器手(贝克曼(Beckman) FX)进行。用培养基稀释的供试物质的最终体积是 96 孔微量滴定板的每个孔 100μl。将每个板装载同样被稀释成 11 种不同浓度的标准 PPARγ 激动剂，以便证明每个单独板中的检测功能。将试验板在 37℃和 5% CO_2 下于培养箱中孵育 48 小时。

第四天

通过抽吸将培养基除去后，将 50μl Dual-Glo™ 试剂(Dual-Glo™ 萤光素酶测试体系；普洛麦格(Promega)公司)按照生产商的使用说明加入每个孔中以便裂解细胞并且向细胞中形成的萤火虫萤光素酶(Photinus pyralis)提供底物。在室温下暗处孵育 10 分钟后，在测量仪器中测量萤火虫萤光素酶介导的化学发光(测量时间/孔为 1 秒；来自华莱士(Wallac)公司的 Trilux)。然后将 50μl Dual-Glo™Stop & Glo 试剂(Dual-Glo™ 萤光素酶测试体系；普洛麦格(Promega)公司)加入每个孔中以便终止萤火虫萤光素酶的活性并向通过参考质粒 pRL-CMV 表达的海肾(Renilla)萤光素酶提供底物。在室温下暗处孵育另外 10 分钟后，再次在测量仪器中以 1 秒/孔测量通过海肾萤光素酶介导的化学发光。

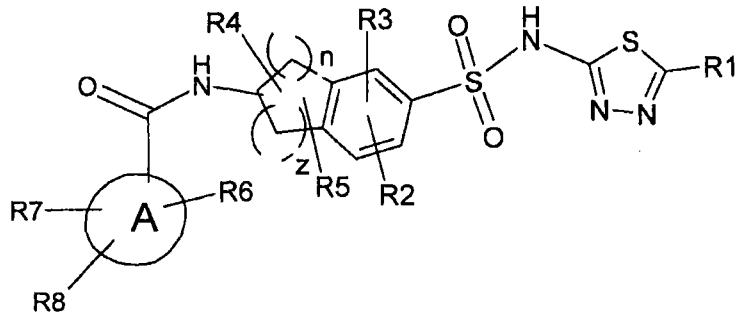
评价

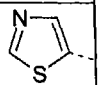
将来自发光计的原始数据导入 Microsoft Excel 文件中。对源自微量滴定板每个孔的每次检测值确定萤火虫/海肾萤光素酶活性比率。按照生产商(IDBS)的使用说明通过 XL. Fit 程序由该比率计算出 PPAR 激动剂的剂量-效应曲线和 EC50 值。

对本申请中所描述的实施例 1 至 25 的 PPAR 激动剂而言，测定到 1nM 至>10μM 范围内的 PPARγEC50 数值。本发明的式 I 化合物部分激活 PPARγ 受体。

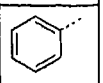
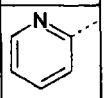
表 I 中给出的实施例，其中虚线表示与酰胺的连接点，用于解释但不限制本发明。

表 I



实施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	n	z	A
1	-$CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	2-OCH_2CH_3	4-CF_3	H	1	1	
1.1	-$CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	2-OCH_2CH_3	4-CF_3	H	对映异构体 1	1	
1.2	-$CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	2-OCH_2CH_3	4-CF_3	H	对映异构体 2	1	
2	-CF_3	H	H	H	H	2-O CH_2CH_3	4- CF_3	H	1	1	
3	-$CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	2-(4-CF_3-Ph)	4-CH_3	H	1	1	
4	环丙基	H	H	H	H	2-(4-CF_3-Ph)	4-CH_3	H	1	1	
5	-$CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	2-OCH_2CH_3	4-CF_3	H	2 (S)	1	
6	-$CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	2-OCH_2CH_3	4-CF_3	H	2 (R)	1	

实施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	n	z	A
7	$-CH(CH_3)_2$	5-Cl	H	H	H	$2-OCH_2CH_3$	$4-CF_3$	H	1	1	
8	$-CH(CH_3)_2$	$6-OCH_3$	H	H	H	$2-OCH_2CH_3$	$4-CF_3$	H	1	1	
9	$-CH(CH_3)_2$	5-Cl	H	H	H	$3-OCH_2CH_3$	$5-CF_3$	H	1	1	
10	$-CH(CH_3)_2$	$6-OCH_3$	H	H	H	$3-OCH_2CH_3$	$5-CF_3$	H	1	1	
11	$-CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	$3-OCH_2CH_3$	$5-CF_3$	H	1	1	
12	$-CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	$2-OCH_2CH_3$	$4-CF_3$	H	2	2	
13	$-CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	2-Cl	$5-CF_3$	H	1	1	
14	$-CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	$2-CH_3$	4-Cl	H	1	1	
15	$-CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	2-F	$4-CF_3$	3-F	1	1	
16	$-CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	2-F	$4-CF_3$	H	1	1	
17	$-CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	$2-OCH_3$	4-Cl	H	1	1	
18	$-CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H	1	1	
19	$-CH(CH_3)_2$	5-F	H	H	H	$2-OCH_2CH_3$	$4-CF_3$	H	1	1	
20	$-CH(CH_3)_2$	H	H	H	$1-CH_3$	$2-OCH_2CH_3$	$4-CF_3$	H	1	1	
21	$-CH(CH_3)_2$	$6-O-CH_2CF_3$	H	H	H	$2-OCH_2CH_3$	$4-CF_3$	H	1	1	
22	环丙基	H	H	H	H	$2-OCH_2CH_3$	$4-CF_3$	H	1	1	

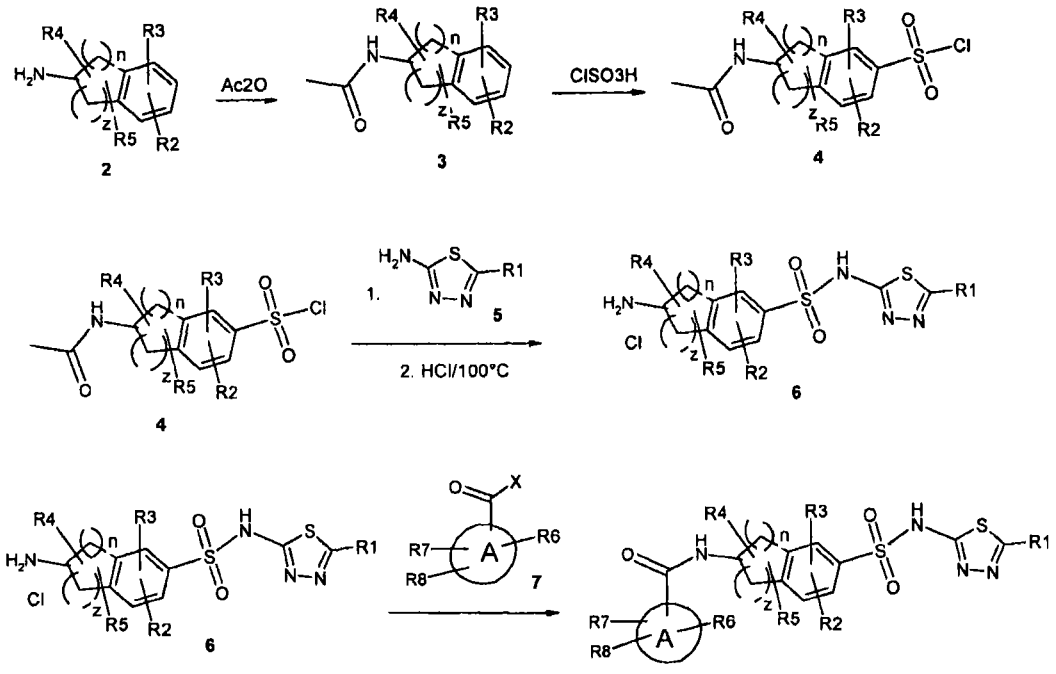
实施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	n	z	A
23	苯基	H	H	H	H	2-OCH_2CH_3	4-CF_3	H	1	1	
24	环己基	H	H	H	H	2-OCH_2CH_3	4-CF_3	H	1	1	
25	-$CH(CH_3)_2$	H	H	H	H	3-OCH_3	H	H	1	1	

下表显示了一些所述实施例的效能:

实施例	PPARδ EC50 (μM)	PPARγ EC50 (μM)
1	0.001	0.001
1.1	0.001	0.022
1.2	0.05	>10
5	0.6	0.1
6	0.6	0.2
11	0.001	>10

方法

本发明的通式 I 化合物，其中 A、n、z、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8 如所定义的那样，可如下述反应流程所概括的那样获得:



将通式 2 的氨基双环化合物用酰化剂如乙酸酐或乙酰氯处理，得到中间体 3，中间体 3 通过氯磺酸的作用得到通式 4 的苯磺酰氯。通式 4 的苯磺酰氯与通式 5 的[1,3,4]噻二唑-2-基胺在碱存在下或者在碱性溶剂如吡啶中偶联，得到磺酰胺，将其在 2N 盐酸中回流除去 N 乙酰基后得到通式 6 的胺，为盐酸盐。

通式 6 的胺与通式 7 的羧酸(其中 X=OH)用偶联剂如 O-((乙氧羰基)氰基亚甲基氨基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐、在碱如三乙胺的存在下、在适当溶剂如二甲基甲酰胺或四氢呋喃中进行偶联，得到通式 1 的化合物。或者，通式 6 的胺与通式 7 的羰基氯(X=Cl)——或与其它已知能够与胺反应的酸的衍生物——在溶剂如二氯甲烷中和在碱如三乙胺的存在下进行偶联，获得通式 1 的化合物。

制备通式 1 化合物的其它方法在于氨基茚满 2 与羧酸衍生物 7 的酰化和随后的与氯磺酸的反应、接着与氨基杂环 5 的反应。

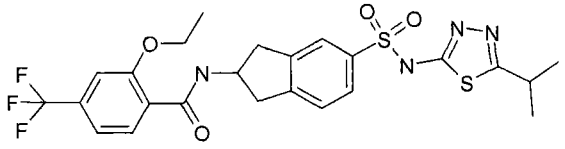
缩略语列表:

Ac	乙酰基
AIBN	2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)
Bn	苄基
BOC	叔丁氧羰基
iBu	异丁基
tBu	叔丁基
BuLi	正丁基锂
Bz	苯甲酰基
Cy	环己基
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCI	直接化学电离(MS)
DCM	二氯甲烷
DMAP	N,N-二甲基氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
EE	乙酸乙酯
eq	当量
ESI	电喷雾-电离(MS)
FG	离去基团
GC	气相色谱法
Hal	卤素
HPLC	高效液相色谱法
LC-MS	液相色谱法-质谱法联用

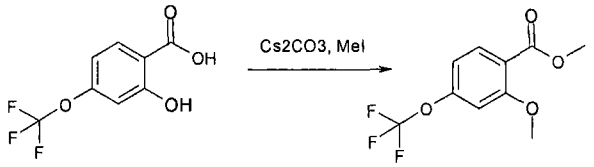
Me	甲基
MeCN	乙腈
MS	质谱法
MS 4A	4 埃分子筛
MsCl	甲磺酰氯
MW	微波
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
NMR	核磁共振
p	对位
Pd/C	披钯炭
iPr	异丙基
nPr	正丙基
Rf	保留因子(TLC)
tert	叔
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
TOTU	O-((乙氧羰基)氰基亚甲基氨基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓-四氟硼酸盐

实验部分

1) 2-乙氧基-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺

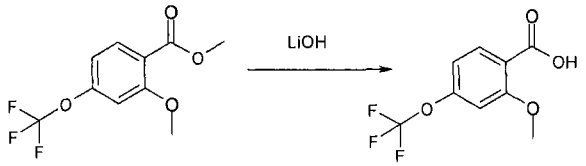


1a) 2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲酸甲基酯



将 1.0g 2-羟基-(三氟甲氧基)苯甲酸溶于 30 ml 二甲基甲酰胺中。加入 640mg 碘代甲烷和 4.70g 碳酸铯，将反应混合物于室温搅拌 3 小时。加入 100ml 乙酸乙酯使反应混合物稀释，用 30ml 水和盐水洗涤，然后经 $MgSO_4$ 干燥。真空除去溶剂，获得 590mg 2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲酸甲基酯。MS(ESI): (M+1) = 251

1b) 2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲酸

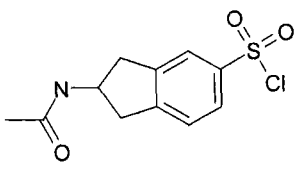


将 590mg 2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲酸甲基酯溶于 30ml 四氢呋喃和 10ml 水中。加入 367mg 氢氧化锂，将反应混合物于 60℃搅拌 2 小时。将冷却的反应混合物通过滴加浓盐酸进行酸化，然后将混合物用 80ml 乙酸乙酯部分萃取三次。将所合并的有机层经 $MgSO_4$ 干燥。真空除去溶剂，获得 518mg 2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯甲酸。MS(ESI): (M+1) = 237

1c) N-茚满-2-基-乙酰胺

将乙酸酐(3.55ml)滴加至 6.37g 2-氨基茚满盐酸盐、60ml 乙酸乙酯和 10.4ml 三乙胺的混合物中，将混合物于室温搅拌 15 小时。真空蒸发溶剂，将固体残余物用水清洗(digerated)，过滤，于 40℃真空干燥。产率: 5.5g Mp.: 126.5℃。

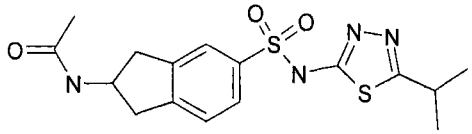
1d) 2-乙酰氨基-茚满-5-磺酰氯



1.6ml 氯磺酸滴加至 1.06g N-茚满-2-基-乙酰胺和 50ml 二氯甲烷的搅拌的溶液中，将混合物于室温搅拌 15 小时。然后将反应物用冷水淬灭，分离有机相，经硫酸钠干燥，蒸发。所得残余物未经进一步纯化用于进一步的

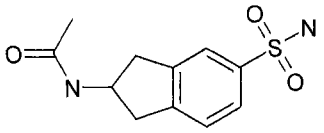
反应。产率：1.4 g

1e) N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-乙酰胺



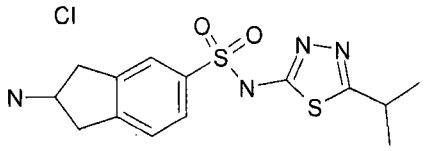
将 2-乙酰氨基-茚满-5-磺酰氯(500mg)溶于 5ml 吡啶中，加入催化量的 4-二甲基氨基吡啶。加入 262mg 5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺后，将混合物于 60℃搅拌 1 小时，然后蒸发。将所得粗品经柱色谱法纯化(硅胶，洗脱剂：二氯甲烷:甲醇= 95:5)。产率：250mg MS(ESI): (M+1) = 381

1f) N-(5-氨磺酰基-茚满-2-基)-乙酰胺



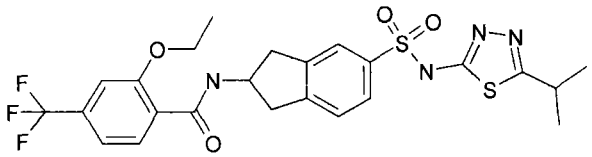
由 2-乙酰氨基-茚满-5-磺酰氯和过量的氨制得。MS(ESI): (M+1) = 255

1g) 2-氨基-茚满-5-磺酸(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-酰胺盐酸盐



将 N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-乙酰胺(96mg)加热并于 100℃在 10ml 2N 盐酸中搅拌 27 小时。完成后形成澄清溶液。将其蒸发至干，固体残余物未经进一步纯化进行使用。MS(ESI): (M+1) = 339

1) 2-乙氧基-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(A003541307)



将 2-氨基-茚满-5-磺酸(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-酰胺盐酸盐(40mg)、1.5ml 二甲基甲酰胺、0.037ml 三乙胺、41mg HATU 和 25mg 2-乙氧基-4-三氟甲基-苯甲酸的混合物于室温搅拌过夜。真空蒸发溶剂，将所得粗品经柱色谱法纯化(硅胶，洗脱剂：二氯甲烷:甲醇= 95:5)。MS(ESI):

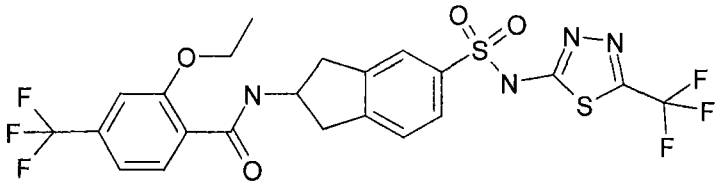
(M+1) = 555

1.1) 2-乙氧基-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(对映异构体 1)，和

1.2) 2-乙氧基-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(对映异构体 2)

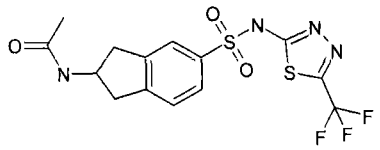
通过经手性柱分离实施例 1 的外消旋混合物制得(Chiralcel OJ-H/73, 洗脱剂: MeOH+0.1% TFA, 30℃)

2) 2-乙氧基-4-三氟甲基-N-[5-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-苯甲酰胺



通过类似于实施例 1)的方法，以实施例 2a)的中间体为原料制得。MS(ESI): (M+1) = 581

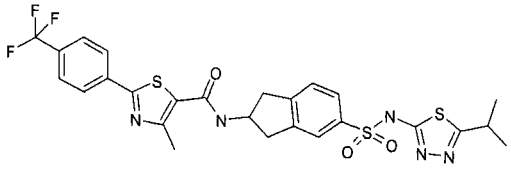
2a) N-[5-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-乙酰胺



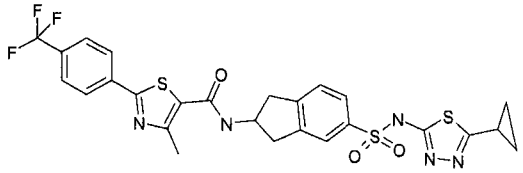
将 300mg 2-氯-5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑、300mg N-(5-氨磺酰基-茚满-2-基)-乙酰胺、1.8g 碳酸铯和 10ml NMP 的混合物于 70℃搅拌 3 小时。冷却至室温后，加入 50ml 水，用 2N 盐酸调节 pH=3。将产物用 30ml 乙酸乙酯萃取两次，有机层用 20ml 水洗涤，经硫酸钠干燥，真空蒸发。将所得粗品经柱色谱法纯化(硅胶，洗脱剂：二氯甲烷:甲醇= 90:10)。MS(ESI): (M+1) = 407

以类似方式制得下述化合物:

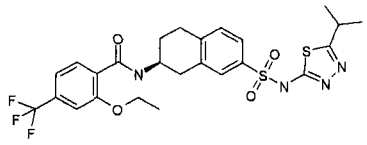
3) 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲酸-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-酰胺，MS(ESI): (M+1) = 608



4) 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲酸-[5-(5-环丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-酰胺，MS(ESI): (M+1) = 606

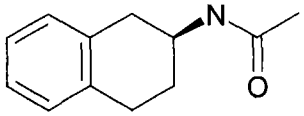


5) 2-乙氧基-N-[(S)-7-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺



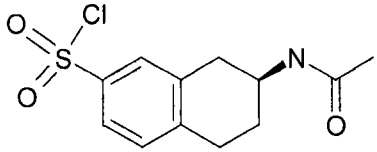
通过类似于实施例 1)的方法，以实施例 5d)的中间体为原料制得。MS(ESI): (M+1) = 569

5a) (S)-N-(1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-乙酰胺



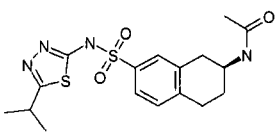
按照已知方法，通过市售的(S)-7-氨基-5,6,7,8-四氢-萘基与乙酸酐的反应制得。MS(ESI): (M+1) = 190

5b) (S)-7-乙酰氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-磺酰氯



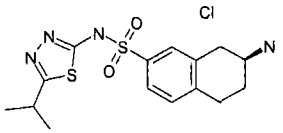
通过用氯磺酸使实施例 5a)的化合物进行氯磺化制得。MS(ESI): (M+1) = 288

5c) (S)-N-[(S)-7-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-乙酰胺



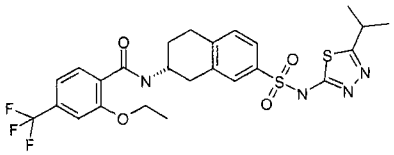
通过实施例 5b)的化合物与 5-异丙基-(1,3,4)-噻二唑基胺在吡啶中的反应制得。MS(ESI): (M+1) = 395

5d) (S)-7-氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-磺酸-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-酰胺-盐酸盐



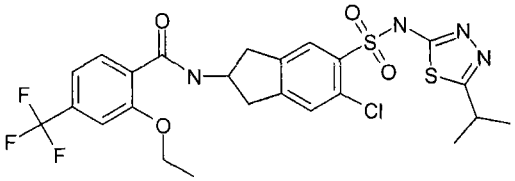
通过实施例5c)的化合物与5N盐酸于100℃反应25小时制得。MS(ESI): (M+1) = 353

6) 2-乙氧基-N-[(R)-7-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺



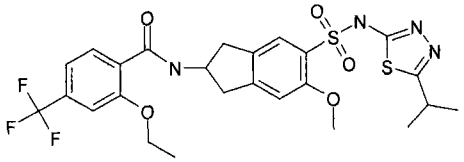
通过类似于制备实施例5)的化合物的反应序列，以市售(R)-7-氨基-5,6,7,8-四氢-萘为原料制得。MS(ESI): (M+1) = 569

7) N-[5-氯-6-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-2-乙氧基-4-三氟甲基-苯甲酰胺



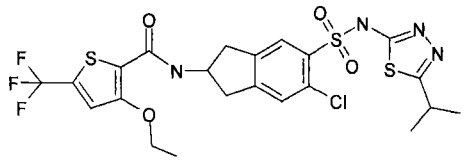
类似于制备实施例1)的化合物的反应序列，以5-氯-茚满-2-基胺为原料制得。MS(ESI): (M+1) = 589

8) 2-乙氧基-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-6-甲氧基-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺



类似于制备实施例1)的化合物的反应序列，以5-甲氧基-茚满-2-基胺为原料制得。MS(ESI): (M+1) = 585

9) 3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸[5-氯-6-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-酰胺

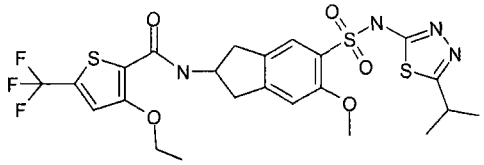


该化合物通过 2-氨基-6-氯-茚满-5-磺酸(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-盐酸盐与 3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸(mp.: 143.7℃)的反应制得，其中 3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸由 3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸甲酯通过在水/甲醇中用氢氧化锂进行水解获得。

3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸甲酯(mp.: 93.6℃)由已知的 3-羟基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸甲酯(*Synthesis* 2000, 第 8 期, 1078-1080)通过在 DMF 溶剂中用乙基碘在碳酸铯存在下进行烷基化制得。

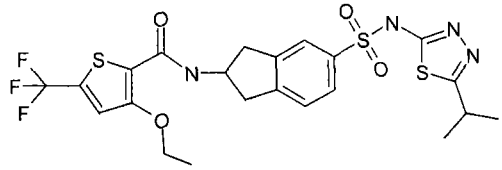
MS(ESI):MS(ESI): (M+1) = 595

10) 3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-6-甲氧基-茚满-2-基]-酰胺



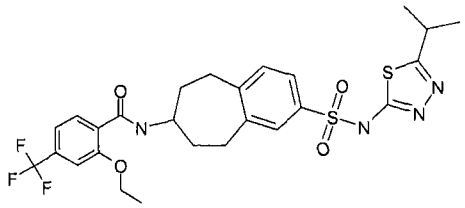
该化合物类似于 2-氨基-6-甲氧基-茚满-5-磺酸(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-盐酸盐与 3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸的反应制得。MS(ESI): (M+1) = 591

11) 3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-酰胺



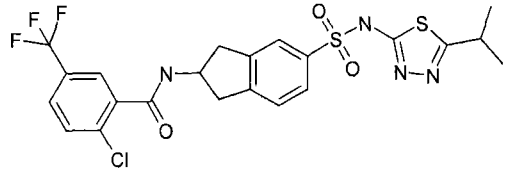
该化合物类似于 2-氨基-茚满-5-磺酸(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-盐酸盐与 3-乙氧基-5-三氟甲基-噻吩-2-甲酸的反应制得。MS(ESI): (M+1) = 561

12) 2-乙氧基-N-[2-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚三烯-7-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺



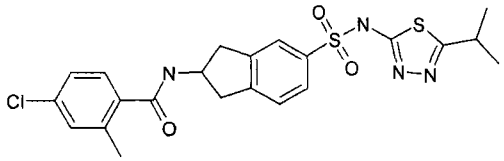
通过类似于实施例 1)的化合物的制备的反应序列，以 6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚三烯-7-基胺为原料制得。MS(ESI): (M+1) = 583

13) 2-氯-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-5-三氟甲基-苯甲酰胺



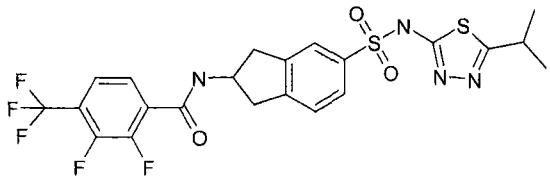
该化合物类似于 2-氨基-茚满-5-磺酸(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-盐酸盐与 2-氯-5-三氟甲基-苯甲酸的反应制得。MS(ESI): (M+1) = 545

14) 4-氯-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-2-甲基-苯甲酰胺



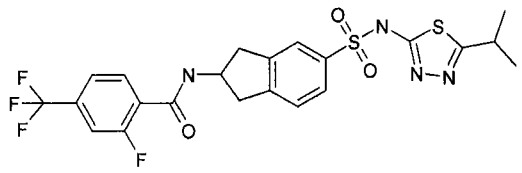
该化合物类似于 2-氨基-茚满-5-磺酸(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-盐酸盐与 4-氯-2-甲基-苯甲酸的反应制得。MS(ESI): (M+1) = 491

15) 2,3-二氟-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺



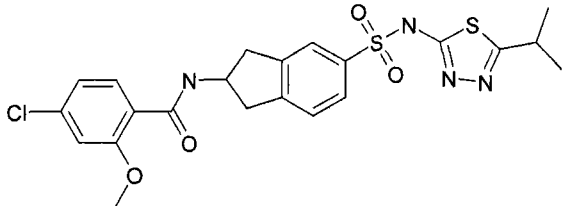
该化合物类似于 2-氨基-茚满-5-磺酸(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-盐酸盐与 2,3-二氟-4-三氟甲基-苯甲酸的反应制得。MS(ESI): (M+1) = 547

16) 2-氟-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺



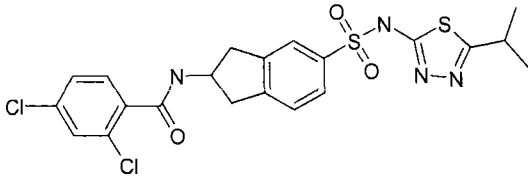
该化合物类似于 2-氨基-茚满-5-磺酸(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-盐酸盐与 2-氟-4-三氟甲基-苯甲酸的反应制得。MS(ESI): (M+1) = 529

17) 4-氯-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺



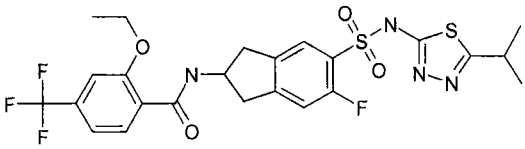
该化合物类似于 2-氨基-茚满-5-磺酸(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-盐酸盐与 4-氯-2-甲氧基-苯甲酸的反应制得。MS(ESI): (M+1) = 507

18) 2,4-二氯-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-苯甲酰胺



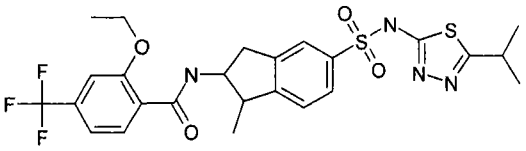
该化合物类似于 2-氨基-茚满-5-磺酸(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-盐酸盐与 2,4-二氯-苯甲酸的反应制得。MS(ESI): (M+1) = 511

19) 2-乙氧基-N-[5-氟-6-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺



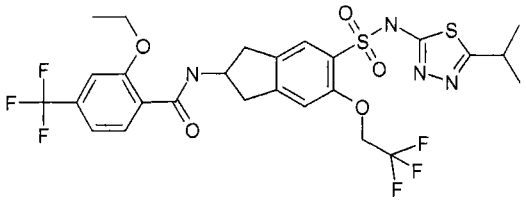
该化合物类似于实施例 1 所述的方法以 5-氟-茚满-2-基-胺为原料制得。MS(ESI): (M+1) = 573

20) 2-乙氧基-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-1-甲基-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺



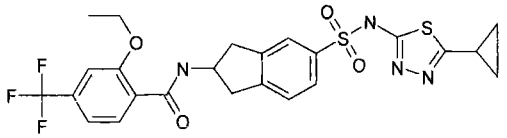
该化合物类似于实施例 1 所述的方法以 1-甲基-茚满-2-基-胺为原料制得。MS(ESI): (M+1) = 569

21) 2-乙氧基-N-[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺



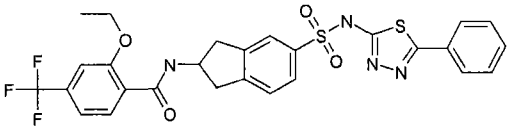
该化合物类似于实施例 1 所述的方法以 5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-茚满-2-基-胺为原料制得。MS(ESI): (M+1) = 653

22) N-[5-(5-环丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-2-乙氧基-4-三氟甲基-苯甲酰胺



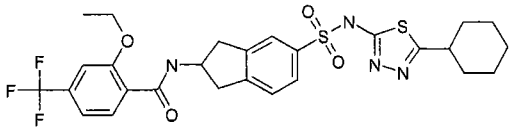
该化合物类似于实施例 1 所述的方法以 5-环丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺为原料制得。MS(ESI): (M+1) = 553

23) 2-乙氧基-N-[5-(5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺



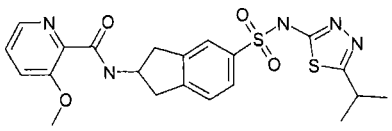
该化合物类似于实施例 1 所述的方法以 5-苯基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺为原料制得。MS(ESI): (M+1) = 589

24) 2-乙氧基-N-[5-(5-环己基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺



该化合物类似于实施例 1 所述的方法以 5-环己基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺为原料制得。MS(ESI): (M+1) = 595

25) 3-甲氧基-吡啶-2-甲酸[5-(5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨磺酰基)-茚满-2-基]-酰胺



该化合物类似于实施例 1 所述的方法以 3-甲氧基-吡啶-2-甲酸为原料制得。MS(ESI): (M+1) = 474