



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102088965 B

(45) 授权公告日 2013. 05. 08

(21) 申请号 200980127328. 7

(22) 申请日 2009. 05. 13

(30) 优先权数据
61/052, 839 2008. 05. 13 US

(85) PCT申请进入国家阶段日
2011. 01. 13

(86) PCT申请的申请数据
PCT/EP2009/055788 2009. 05. 13

(87) PCT申请的公布数据
W02009/138437 EN 2009. 11. 19

(73) 专利权人 根梅迪卡治疗公司
地址 西班牙巴塞罗那

(72) 发明人 亚历克·梅因 卢克·马蒂克劳泽尔
埃里克·马约克斯
西尔维亚·加西亚维森特
马塔·塞拉诺穆诺兹
安东尼奥·佐尔扎诺奥拉特

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
代理人 陈桢

(51) Int. Cl.
A61K 31/166 (2006. 01)
A61K 31/185 (2006. 01)
A61K 31/192 (2006. 01)
A61K 31/198 (2006. 01)
A61P 3/06 (2006. 01)
A61P 3/10 (2006. 01)

(56) 对比文件
CN 1523980 A, 2004. 08. 25, 说明书第 20 页
第 8 行.

审查员 韩征

权利要求书1页 说明书80页 附图15页

(54) 发明名称

水杨酸盐（酯）缀合物在制备用于治疗代谢
性病症的药物中的应用

(57) 摘要

本发明涉及用作为缀合物的化合物治疗代谢
性病症的方法。

• 测试化合物在指定条件下的降解%

磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)						
中性 pH				酸性 pH	碱性 pH (9)	
RT				RT	RT	
t=0 h				t=14 h	t=72 h	
GMC-3a	游离酸(+NaOH)	稳定的	10%	50%		
	糖氨酸盐	稳定的			稳定的	5%
中性 pH				酸性 pH	碱性 pH (9)	
RT 40C				RT 40C	RT	RT
3 h				24 h	3 h	3h
GMC-3b	游离酸	稳定的	稳定的	稳定的	沉淀	18%
	游离酸/MeOH/H ₂ O	稳定的	稳定的	3%		
	糖氨酸盐	稳定的	稳定的	70%		
GMC-3d	游离酸	稳定的	稳定的	稳定的		稳定的
	糖氨酸盐	稳定的	稳定的	稳定的		
	MeOH/H ₂ O/游离酸					

1. 选自 (R)-2-乙酰氨基-3-(2-羟基苯甲酰基硫基)丙酸和 (R)-2-乙酰氨基-3-(2',4'-二氟-4-羟基联苯基羰基硫基)丙酸或其可药用盐的化合物在制备用于治疗代谢性病症的药物中的用途。

2. 权利要求 1 的用途,其中所述代谢性病症为血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征或糖尿病。

3. 权利要求 1 的用途,其中所述代谢性病症为血脂障碍。

4. 权利要求 1 的用途,其中所述代谢性病症为高血糖症。

5. 权利要求 1 的用途,其中所述代谢性病症为 β 细胞功能障碍。

6. 权利要求 1 的用途,其中所述代谢性病症为糖尿病。

7. 权利要求 1 的用途,其中所述代谢性病症为 II 型糖尿病。

8. 选自 (R)-2-乙酰氨基-3-(2-羟基苯甲酰基硫基)丙酸和 (R)-2-乙酰氨基-3-(2',4'-二氟-4-羟基联苯基羰基硫基)丙酸或其可药用盐的化合物在制备用于降低甘油三酯和 / 或游离脂肪酸的药物中的用途。

9. 权利要求 8 的用途,其中所述药物用于降低甘油三酯。

10. 权利要求 8 的用途,其中所述药物用于降低游离脂肪酸。

11. 权利要求 1-10 中任一项的用途,其中所述化合物为 (R)-2-乙酰氨基-3-(2-羟基苯甲酰基硫基)丙酸或其可药用盐。

12. 权利要求 11 的用途,其中其中所述化合物为 (R)-2-乙酰氨基-3-(2-羟基苯甲酰基硫基)丙酸。

13. 权利要求 11 的用途,其中所述化合物为 (R)-2-乙酰氨基-3-(2-羟基苯甲酰基硫基)丙酸 L-赖氨酸盐。

14. 权利要求 1-10 中任一项的用途,其中所述化合物为 (R)-2-乙酰氨基-3-(2',4'-二氟-4-羟基联苯基羰基硫基)丙酸或其可药用盐。

15. 权利要求 14 的用途,其中所述化合物为 (R)-2-乙酰氨基-3-(2',4'-二氟-4-羟基联苯基羰基硫基)丙酸。

16. 权利要求 14 的用途,其中所述化合物为 (R)-2-乙酰氨基-3-(2',4'-二氟-4-羟基联苯基羰基硫基)丙酸 L-赖氨酸盐。

水杨酸盐（酯）缀合物在制备用于治疗代谢性病症的药物中的应用

背景技术

[0001] 氧化应激 (Oxidative stress) 和炎症牵涉在代谢性疾病、糖尿病、肥胖症、血脂障碍 (dyslipidemia) 和它们相关的心血管并发症的发病中。例如,氧化应激是导致胰岛素抵抗 (insulin resistance)、 β 细胞功能障碍 (β -cell dysfunction)、葡萄糖耐量降低和 II 型糖尿病的常见致病因子。就炎症而言,临床研究表明,急性高血糖症导致循环性炎症细胞因子 $\text{TNF } \alpha$ 、IL6 和 IL18 的水平升高。

[0002] 在高血糖症和/或高脂血症 (hyperlipidemia) 期间,线粒体通过三羧酸循环 (TCA cycle) 活性和线粒体内膜的相关电子传递链产生细胞能量。然而,当线粒体生成的 ATP 产物水平升高时,线粒体也可生成重要的活性氧物质 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮物质 (reactive nitrogen species, RNS)。细胞具备了若干抗氧化酶以中和 ROS 和 RNS。例如,超氧阴离子 (superoxide anion) 在线粒体内通过二氧化锰超氧化物歧化酶 (MnSOD) 被酶促转化为过氧化氢。过氧化氢之后可经线粒体酶谷胱甘肽 (GSH) 过氧化物酶快速除去。另一种抗氧化物酶,即过氧化氢酶,是仅在过氧化物酶体中发现的过氧化氢解毒酶 (detoxifying enzyme)。谷胱甘肽 (GSH) 可能是细胞具备的最重要的防御,用于清除线粒体代谢产生的 ROS 和继发于高血糖症和高脂血症所产生的过量自由基。

[0003] 然而,尽管细胞具有多种可得的抗氧化物机制,损伤最有可能发生在 ROS 过量/或抗氧化物途径具有压倒性优势 (如同糖尿病中时常发生的情况那样)。在糖尿病患者中,有责任清除自由基的抗氧化物酶的水平降低。在频繁和严重的高血糖发作后,糖尿病患者的谷胱甘肽库 (glutathione pools) 变得衰竭。现在广为接受的是,在糖尿病、胰岛素抵抗和肥胖症中活性氧物质 (ROS) 的过量产生促成了由糖脂毒性 (glucolipotoxicity) 引起的细胞和组织功能障碍和损伤。

[0004] 具体而言,与体内的多种其他细胞相比,胰腺 β 细胞具有相对低的自由基解毒和氧化还原反应调节酶水平,所述酶如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶和硫氧还蛋白 (thioredoxin)。受限的清除系统的后果 就是,ROS 在 β 细胞中的浓集可快速增加,由此损害 β 细胞。由此,在高血糖条件下,ROS 的生成和随后的氧化应激,促成了在 II 型糖尿病中所观察到的 β 细胞恶化。

[0005] ROS 也被视为用于释放细胞因子的有力刺激物,并且增加的超氧化物能够经 NF- κ B 活化来促进炎症。由此,在牵涉在糖尿病及其进展中的过程中,致使慢性炎症和胰岛素抵抗的氧化应激和相关的 NF- κ B 活化是关键。给药谷胱甘肽,即一种强力的抗氧化物,完全抑制了细胞因子水平升高,这提供了这样的进一步证据,即在人高血糖症中氧化应激机制介导了炎症作用。

[0006] 水杨酸盐（酯）或阿司匹林样药物,是一些最常用的抗炎药。二十多年以来,阿司匹林的抗炎特性几乎排他性地归因于通过抑制环氧合酶活性来阻断前列腺素合成。最近,已发现阿司匹林和水杨酸钠抑制转录因子 NF- κ B 的活化。高剂量的水杨酸盐（酯）被认为抑制 NF- κ B 及其上游活化剂 I κ B 激酶 β (IKK β)。

[0007] 此外,高剂量的水杨酸降低血糖水平。最近的研究报告,给予水杨酸盐(酯)或双水杨酯(Salsalate)的糖尿病动物显示了 IKK β 活性的降低,伴随胰岛素敏感度改善。在 Zuckerfa/fa 大鼠或 ob/ob 小鼠中通过皮下输注给药高剂量的水杨酸盐(酯)(120mg/kg/日)3-4 周显示出抗糖尿病作用,空腹血糖降低和葡萄糖耐量改善。高剂量的水杨酸的有益作用最近已在用 4.5g/日的双水杨酯治疗的人类糖尿病患者中报告。然而,在这种高剂量时,副作用如耳鸣增加了 66%,并且胃出血和溃疡的长期危险也有所增加。

[0008] 由此,本领域仍然存在通过改善炎症和与所述炎症相关的氧化过程来治疗代谢性疾病(特别是糖尿病)的化合物的需要。

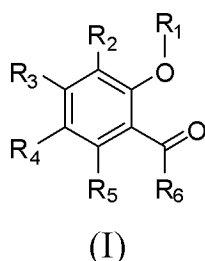
发明内容

[0009] 本发明涉及缀合物(conjugate),其包含水杨酸和抗氧化剂。本发明的缀合物用于治疗动脉粥样硬化(atherosclerosis)、神经病(neuropathy)、肾病(nephropathy)、视网膜病(retinopathy)、炎性病症(inflammatory disorders)、心血管疾病(cardiovascular diseases),以及代谢性疾病(metabolic disorders),如包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病、代谢综合征、高血糖症和胰岛素敏感度。所述缀合物还用于降低晚期糖基化终末产物(advanced glycated end products, AGEs)、ROS、脂质过氧化、组织和血浆 TNF α 和 IL6 水平,以及延缓或阻止与动脉粥样硬化相关的心血管并发症。本发明的缀合物还用于保护胰腺 β 细胞,防止它们的损伤或衰竭以及随后降低的胰岛素分泌。具体而言,如下举例说明本发明:通过沙那西定(salnacedin),即一种水杨酸和 N-乙酰半胱氨酸的缀合物治疗本申请披露的病症的用途。

[0010] 本发明化合物特别是实施例 1 的化合物(沙那西定),显示了相对于用单独的抗氧化剂或单独的抗炎药治疗的累加效应或协同效应。所述累加效应或协同效应改善了抗糖尿病作用,同时降低了与单一疗法相关的副作用。具体而言,用实施例 1 或沙那西定治疗改善了抗糖尿病作用,同时降低了与水杨酸相关的胃出血的危险和/或与 N-乙酰半胱氨酸相关的耳鸣的危险。

[0011] 本发明还提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病,以及代谢性疾病的方法,其包括以下步骤:对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式(I)化合物或其可药用盐,

[0012]



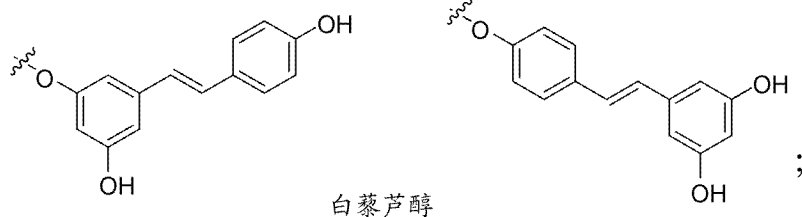
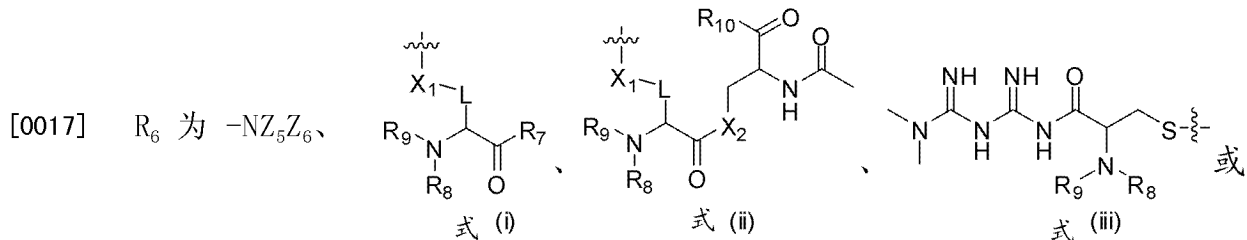
[0013] 其中

[0014] R_1 为氢、 (C_1-C_6) 烷基羰基,或 A;

[0015] R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6)

烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_1Z_2$ 或 (NZ_1Z_2) 羰基, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基巯基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_3Z_4$ 和 (NZ_3Z_4) 羰基;

[0016] Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基;



[0018] Z_5 和 Z_6 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、苯基、苯基 $(CH_2)-$ 或苯基 $(CH_2)_2-$, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基巯基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基;

[0019] Z_7 和 Z_8 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基;

[0020] R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基巯基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$;

[0021] R_8 为氢或 (C_1-C_6) 烷基;

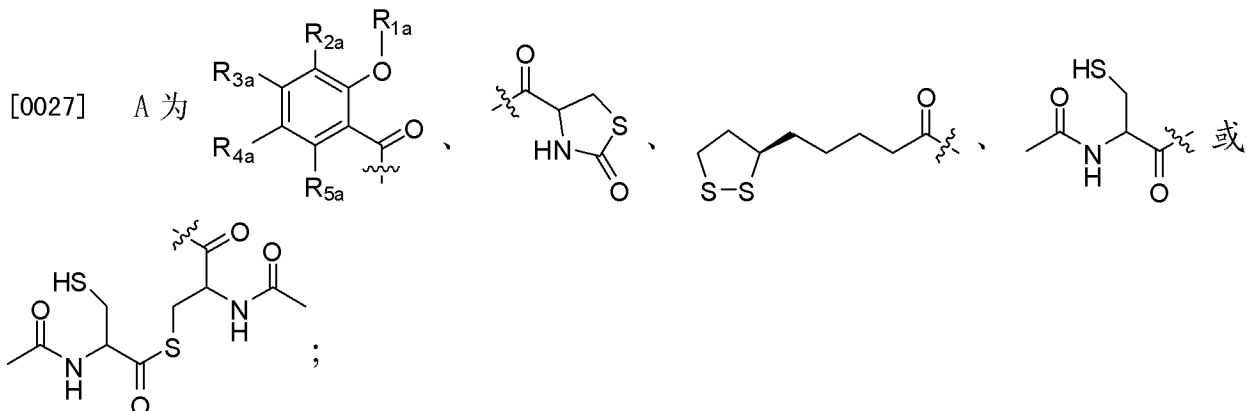
[0022] R_9 为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基;

[0023] R_{10} 为 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基巯基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$;

[0024] Z_9 和 Z_{10} 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基;

[0025] X_1 和 X_2 独立为 O 或 S;

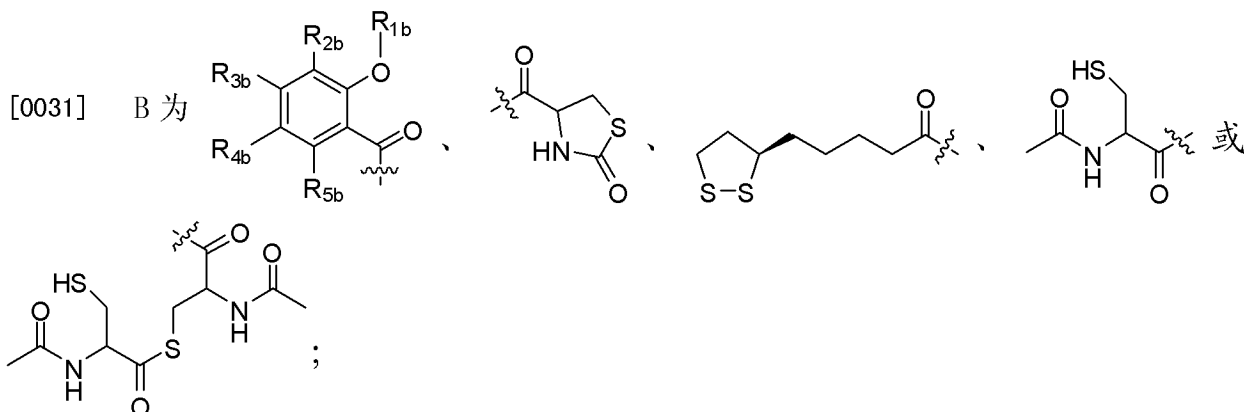
[0026] L 为 (C_1-C_6) 亚烷基;



[0028] R_{1a} 为氢、 (C_1-C_6) 烷基羰基, 或 B;

[0029] R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_{1a}Z_{2a}$ 或 $(NZ_{1a}Z_{2a})$ 羰基, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_{3a}Z_{4a}$ 或 $(NZ_{3a}Z_{4a})$ 羰基;

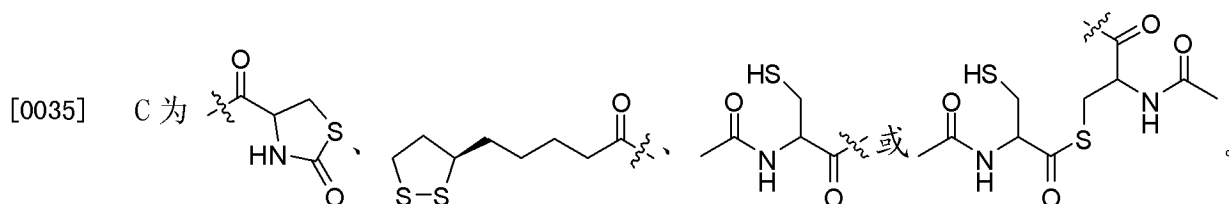
[0030] Z_{1a} 、 Z_{2a} 、 Z_{3a} 和 Z_{4a} 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基;



[0032] R_{1b} 为氢、 (C_1-C_6) 烷基羰基, 或 C;

[0033] R_{2b} 、 R_{3b} 、 R_{4b} 和 R_{5b} 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_{1b}Z_{2b}$ 或 $(NZ_{1b}Z_{2b})$ 羰基, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_{3b}Z_{4b}$ 或 $(NZ_{3b}Z_{4b})$ 羰基;

[0034] Z_{1b} 、 Z_{2b} 、 Z_{3b} 和 Z_{4b} 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基; 以及



[0036] 在另一方面, 本发明提供了在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的方法, 包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物, 或其可药用盐。

[0037] 在另一方面, 本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病, 以及代谢性病症的, 包括给予所述哺乳动物或患者治疗有效量的可药用组合物 (pharmaceutically acceptable composition), 其中所述组合物包含式 (I) 化合物或其可药用盐, 以及至少一种可药用载体。

[0038] 在另一方面,本发明提供了式(I)化合物在制备或制作用于在哺乳动物或患者中治疗代谢性病症的药物中的用途。

[0039] 根据以下某些优选的实施方案和权利要求的更详尽描述,本发明的具体实施方案将变得明显。

附图说明

[0040] 图1涉及本发明的缀合物在中性、酸性和碱性溶液中的化学稳定性。所述缀合物以其游离酸形式和作为赖氨酸盐形式进行测试,所述缀合物包括:水杨酸-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-3a)、二氟尼柳-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-3b)和右布洛芬-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-3d)。

[0041] 图2-4是水杨酸-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-3a)和二氟尼柳-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-3b)在大鼠和人中的断裂功效(cleavage efficiency)的图解说明。

[0042] 图5是水杨酸-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-3a)、二氟尼柳-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-3b)在大鼠体内的断裂功效的图解说明。

[0043] 图6是赖氨酸盐形式的水杨酸-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-1.3a)和赖氨酸盐形式的二氟尼柳-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-1.3b)在四氧嘧啶(alloxan)模型中对于体内保护 β 细胞的作用的图解说明。四氧嘧啶模型是公知的 β 细胞功能障碍的模型,其模拟II型糖尿病中涉及的生化反应,包括炎症和氧化应激。图6的结果指明,这两种缀合物都降低了四氧嘧啶对 β 细胞的作用。此外,如图6所示,在用GMC-3a处理的四氧嘧啶大鼠中胰岛素水平得到保持,指明了胰腺 β 细胞保护的作用原理。

[0044] 图7是作为赖氨酸盐、水杨酸盐(酯)和NAC的缀合物水杨酸-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-1.3a)对db/db小鼠(腹膜内给药)中游离脂肪酸和甘油三酯水平的对比作用的图解说明。

[0045] 图8-10是作为赖氨酸盐的缀合物二氟尼柳-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-1.3b)对口服给药后db/db小鼠的高血糖症的急性和慢性作用的图解说明。

[0046] 图11是作为赖氨酸盐的缀合物二氟尼柳-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-1.3b)对db/db(口服给药)的血浆胰岛素水平的作用的图解说明。

[0047] 图12是作为赖氨酸盐的缀合物二氟尼柳-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-1.3b)对db/db小鼠(长期口服给药)中的游离脂肪酸和甘油三酯水平的作用的图解说明。

[0048] 图13是缀合物水杨酸-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-3a)和二氟尼柳-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-3b)对db/db小鼠(长期口服给药)的体重增加作用的图解说明。

[0049] 图14是缀合物水杨酸-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-3a)和二氟尼柳-(L)N-乙酰半胱氨酸(GMC-3b)对db/db小鼠(长期口服给药)的液体和食物摄取的作用的图解说明。

[0050] 图15说明了图8、9、10、11、12、13和14中所用的方案。

具体实施方式

[0051] 本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病,以及代谢性病症的化合物、药剂、药物组合物和方法,所述方法包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式(I)化合物或其可药用盐,其中 R_1

为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基，或 2,4-二氟苯基； R_6 为式 (i)；以及 R_7 、 R_8 、 R_9 、 X_1 和 L 如发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0052] 在某些实施方案中，本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基，或 2,4-二氟苯基； R_6 为式 (i)；以及 R_7 、 R_8 、 R_9 、 X_1 和 L 如发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0053] 在某些实施方案中，本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基，或 2,4-二氟苯基； R_6 为式 (i)；以及 R_7 、 R_8 、 R_9 、 X_1 和 L 如发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0054] 在某些实施方案中，本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基，或 2,4-二氟苯基； R_6 为式 (i)；以及 R_7 、 R_8 、 R_9 、 X_1 和 L 如发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0055] 在某些实施方案中，本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基，或 2,4-二氟苯基； R_6 为式 (i)；以及 R_7 、 R_8 、 R_9 、 X_1 和 L 如发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0056] 本发明的另一方面提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病，以及代谢性病症的方法，其包括以下步骤：对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基，或 2,4-二氟苯基； R_6 为式 (i)； R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基或羟基； R_8 为氢； R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基； X_1 为 S；以及 L 为 CH_2 。

[0057] 在某些实施方案中，本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基，或 2,4-二氟苯基； R_6 为式 (i)； R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基或羟基； R_8 为氢； R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基； X_1 为 S；以及 L 为 CH_2 。

[0058] 在某些实施方案中，本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基，或 2,4-二氟苯基； R_6 为式 (i)； R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基或羟基； R_8 为氢； R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基； X_1 为 S；以及 L 为 CH_2 。

[0059] 在某些实施方案中，本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细

胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0060] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0061] 本发明的另一方面提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括以下步骤:对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); R_7 为乙氧基、甲氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为乙酰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0062] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); R_7 为乙氧基、甲氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为乙酰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0063] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); R_7 为乙氧基、甲氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为乙酰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0064] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); R_7 为乙氧基、甲氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为乙酰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0065] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); R_7 为乙氧基、甲氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为乙酰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0066] 本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括以下步骤:对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4

和 R_5 独立为氢、三氟甲基, 或 2,4-二氟苯基; 以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸。

[0067] 在某些实施方案中, 本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病, 包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基, 或 2,4-二氟苯基; 以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸。

[0068] 在某些实施方案中, 本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法, 包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基, 或 2,4-二氟苯基; 以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸。

[0069] 在某些实施方案中, 本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病, 包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物, 所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基, 或 2,4-二氟苯基; 以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸。

[0070] 在某些实施方案中, 本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法, 包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物, 所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基, 或 2,4-二氟苯基; 以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸。

[0071] 本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病, 以及代谢性病症的方法, 其包括以下步骤: 对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为氢、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、苯基、苯基 (CH_2)-, 或苯基 (CH_2)₂-, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰基氧基、(C_1-C_6) 烷基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基; 以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0072] 在某些实施方案中, 本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病, 包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为氢、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、苯基、苯基 (CH_2)-, 或苯基 (CH_2)₂-, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰基氧基、(C_1-C_6) 烷基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基; 以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0073] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为氢、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、苯基、苯基 $(CH_2)-$, 或苯基 $(CH_2)_2-$, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰基氧基、(C_1-C_6) 烷基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、硫基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基; 以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0074] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为氢、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、苯基、苯基 $(CH_2)-$, 或苯基 $(CH_2)_2-$, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰基氧基、(C_1-C_6) 烷基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、硫基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基; 以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0075] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为氢、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、苯基、苯基 $(CH_2)-$, 或苯基 $(CH_2)_2-$, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰基氧基、(C_1-C_6) 烷基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、硫基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基; 以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0076] 本发明还提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括以下步骤:对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为氢、(C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0077] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为氢、

(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。

[0078] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R₁ 为氢或乙酰基;R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素;R₆ 为 -NZ₅Z₆;Z₅ 为氢;Z₆ 为氢、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R₁ 为氢或乙酰基;R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素;R₆ 为 -NZ₅Z₆;Z₅ 为氢;Z₆ 为氢、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。

[0079] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R₁ 为氢或乙酰基;R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素;R₆ 为 -NZ₅Z₆;Z₅ 为氢;Z₆ 为氢、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。

[0080] 本发明还提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括以下步骤:对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R₁ 为氢或乙酰基;R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、三氟甲基,或 Cl;R₆ 为 -NZ₅Z₆;Z₅ 为氢;以及 Z₆ 为氢。

[0081] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R₁ 为氢或乙酰基;R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、三氟甲基,或 Cl;R₆ 为 -NZ₅Z₆;Z₅ 为氢;以及 Z₆ 为氢。

[0082] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R₁ 为氢或乙酰基;R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、三氟甲基,或 Cl;R₆ 为 -NZ₅Z₆;Z₅ 为氢;以及 Z₆ 为氢。

[0083] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R₁ 为氢或乙酰基;R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、三氟甲基,或 Cl;R₆ 为 -NZ₅Z₆;Z₅ 为氢;以及 Z₆ 为氢。

[0084] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R₁ 为氢或乙酰基;R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、三氟甲基,或 Cl;R₆ 为 -NZ₅Z₆;Z₅ 为氢;以及 Z₆ 为氢。

[0085] 本发明还提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜

病、炎性病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括以下步骤:对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式(I)化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代(C_1-C_6)烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有1、2、3、4或5个独立为以下的基团:(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基羰基、(C_1-C_6)烷氧基磺酰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基羰基、(C_1-C_6)烷基羰基氧基、(C_1-C_6)烷基磺酰基、(C_1-C_6)烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代(C_1-C_6)烷氧基、卤代(C_1-C_6)烷基、卤素、羟基、羟基(C_1-C_6)烷基、硫基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或(NZ_7Z_8)羰基;以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基羰基。

[0086] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括I型和II型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式(I)化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代(C_1-C_6)烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有1、2、3、4或5个独立为以下的基团:(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基羰基、(C_1-C_6)烷氧基磺酰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基羰基、(C_1-C_6)烷基羰基氧基、(C_1-C_6)烷基磺酰基、(C_1-C_6)烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代(C_1-C_6)烷氧基、卤代(C_1-C_6)烷基、卤素、羟基、羟基(C_1-C_6)烷基、硫基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或(NZ_7Z_8)羰基;以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基羰基。

[0087] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式(I)化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代(C_1-C_6)烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有1、2、3、4或5个独立为以下的基团:(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基羰基、(C_1-C_6)烷氧基磺酰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基羰基、(C_1-C_6)烷基羰基氧基、(C_1-C_6)烷基磺酰基、(C_1-C_6)烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代(C_1-C_6)烷氧基、卤代(C_1-C_6)烷基、卤素、羟基、羟基(C_1-C_6)烷基、硫基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或(NZ_7Z_8)羰基;以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基羰基。

[0088] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括I型和II型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代(C_1-C_6)烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有1、2、3、4或5个独立为以下的基团:(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基羰基、(C_1-C_6)烷氧基磺酰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基羰基、(C_1-C_6)烷基羰基氧基、(C_1-C_6)烷基磺酰基、(C_1-C_6)烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代(C_1-C_6)烷氧基、卤代(C_1-C_6)烷基、卤素、羟基、羟基(C_1-C_6)烷基、硫基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或(NZ_7Z_8)羰基;以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基羰基。

[0089] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用

盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1 - C_6) 烷氧基、(C_1 - C_6) 烷氧基羰基、(C_1 - C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1 - C_6) 烷基、(C_1 - C_6) 烷基羰基、(C_1 - C_6) 烷基羰基氧基、(C_1 - C_6) 烷基磺酰基、(C_1 - C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1 - C_6) 烷氧基、卤代 (C_1 - C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1 - C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基;以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1 - C_6) 烷基或 (C_1 - C_6) 烷基羰基。

[0090] 本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括以下步骤:对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素。

[0091] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素。

[0092] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素。

[0093] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素。

[0094] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素。

[0095] 本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括以下步骤:对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 Cl; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为三氟甲基或 Cl。

[0096] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β

细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基，或 Cl； R_6 为 $-NZ_5Z_6$ ； Z_5 为氢； Z_6 为苯基，其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团，所述基团独立为三氟甲基或 Cl。

[0097] 在某些实施方案中，本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基，或 Cl； R_6 为 $-NZ_5Z_6$ ； Z_5 为氢； Z_6 为苯基，其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团，所述基团独立为三氟甲基或 Cl。

[0098] 在某些实施方案中，本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基，或 Cl； R_6 为 $-NZ_5Z_6$ ； Z_5 为氢； Z_6 为苯基，其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团，所述基团独立为三氟甲基或 Cl。

[0099] 在某些实施方案中，本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基，或 Cl； R_6 为 $-NZ_5Z_6$ ； Z_5 为氢； Z_6 为苯基，其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团，所述基团独立为三氟甲基或 Cl。

[0100] 本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病，以及代谢性病症的方法，其包括以下步骤：对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 或式 (IV) 化合物或其可药用盐，其中所述式 (I) 或式 (IV) 化合物为 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-二(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)-4-氯苯基酯。

[0101] 在某些实施方案中，本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 或式 (IV) 化合物或其可药用盐，其中所述式 (I) 或式 (IV) 化合物为 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-二(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)-4-氯苯基酯。

[0102] 在某些实施方案中，本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I) 或式 (IV) 化合物或其可药用盐，其中所述式 (I) 或式 (IV) 化合物为 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-二(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)-4-氯苯基酯。

[0103] 在某些实施方案中，本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 或式 (IV) 化合物或其可药用盐，其中所述式 (I) 或式 (IV) 化合物为

N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-二(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)-4-氯苯基酯。

[0104] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)或式(IV)化合物或其可药用盐,其中所述式(I)或式(IV)化合物为N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-二(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)-4-氯苯基酯。

[0105] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 的化合物。

[0106] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 的化合物。

[0107] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18、19、20 或 21 的化合物。

[0108] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗高血糖症的方法,其包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18、19、20 或 21 的化合物。

[0109] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低甘油三酯和/或游离脂肪酸的方法,其包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 的化合物。

[0110] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗 β 细胞功能障碍的方法,其包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 的化合物。

[0111] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 的化合物。

[0112] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 的化合物。

[0113] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括对需要所述治疗的哺

乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 1 的化合物（沙那西定）。

[0114] 在某些实施方案中，本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的实施例 1 的化合物。

[0115] 在某些实施方案中，本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 1 的化合物。

[0116] 在某些实施方案中，本发明提供了在哺乳动物或患者中降低甘油三酯和 / 或游离脂肪酸的方法，其包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 1 的化合物。

[0117] 在某些实施方案中，本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 1 的化合物。

[0118] 在某些实施方案中，本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 1 的化合物。

[0119] 在某些实施方案中，本发明提供了在患者中降低甘油三酯和 / 或游离脂肪酸的方法，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 1 的化合物。

[0120] 在另一方面，本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病，以及代谢性病症的方法，其包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 4 的化合物。

[0121] 在某些实施方案中，本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的实施例 4 的化合物。

[0122] 在某些实施方案中，本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 4 的化合物。

[0123] 在某些实施方案中，本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 4 的化合物。

[0124] 在某些实施方案中，本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物，包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 4 的化合物。

[0125] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 7 的化合物。在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的实施例 7 的化合物。

[0126] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 7 的化合物。

[0127] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 7 的化合物。

[0128] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 7 的化合物。

[0129] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 10 的化合物。

[0130] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的实施例 10 的化合物。

[0131] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 10 的化合物。

[0132] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 10 的化合物。

[0133] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 10 的化合物。

[0134] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 13 的化合物。

[0135] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包

括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的实施例 13 的化合物。

[0136] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括 对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 13 的化合物。

[0137] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低甘油三酯和 / 或游离脂肪酸的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 13 的化合物。

[0138] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 13 的化合物。

[0139] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 13 的化合物。

[0140] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低甘油三酯和 / 或游离脂肪酸的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 13 的化合物。

[0141] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 16 的化合物。

[0142] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的实施例 16 的化合物。

[0143] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 16 的化合物。

[0144] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物 组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 16 的化合物。

[0145] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 16 的化合物。

[0146] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,其包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 19、20 或 21 的化合物中的一种。

[0147] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的实施例 19、20 或 21 的化合物中的一种。

[0148] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 19、20 或 21 的化合物中的一种。

[0149] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低甘油三酯和 / 或游离脂肪酸的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的实施例 19、20 或 21 的化合物中的一种。

[0150] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 19、20 或 21 的化合物中的一种。

[0151] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 19、20 或 21 的化合物中的一种。

[0152] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低甘油三酯和 / 或游离脂肪酸的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和实施例 19、20 或 21 的化合物中的一种。

[0153] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); 以及 R_7 、 R_8 、 R_9 、 X_1 和 L 如发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0154] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); 以及 R_7 、 R_8 、 R_9 、 X_1 和 L 如发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0155] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); 以及 R_7 、 R_8 、 R_9 、 X_1 和 L 如发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0156] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); 以及 R_7 、 R_8 、 R_9 、 X_1 和 L 如发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0157] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式(i);以及 R_7 、 R_8 、 R_9 、 X_1 和 L 如发明内容部分的式(I)中所定义。

[0158] 在另一方面,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式(i); R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0159] 在某些实施方案中,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式(i); R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0160] 在某些实施方案中,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式(i); R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0161] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式(i); R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0162] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式(i); R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0163] 在另一方面,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式(i); R_7 为乙氧基、甲氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为乙酰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0164] 在某些实施方案中,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式(i); R_7 为乙氧基、甲氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为乙酰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0165] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); R_7 为乙氧基、甲氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为乙酰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0166] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); R_7 为乙氧基、甲氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为乙酰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0167] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为式 (i); R_7 为乙氧基、甲氧基或羟基; R_8 为氢; R_9 为乙酰基; X_1 为 S;以及 L 为 CH_2 。

[0168] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基;以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸。

[0169] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基;以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸。

[0170] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基;以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸。

[0171] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基;以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸。

[0172] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基;以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸。

[0173] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的

物中的用途,其中式(I)化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21的化合物。

[0174] 在某些实施方案中,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括I型和II型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中式(I)化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21的化合物。

[0175] 在某些实施方案中,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的用途,其中式(I)化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21的化合物。

[0176] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括I型和II型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用盐,其中式(I)化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21的化合物。

[0177] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用盐,其中式(I)化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21的化合物。

[0178] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低甘油三酯和/或游离脂肪酸的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用盐,其中式(I)化合物选自实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17,或18的化合物。

[0179] 在另一方面,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中式(I)化合物为实施例1的化合物(沙那西定)。

[0180] 在某些实施方案中,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括I型和II型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中式(I)化合物为实施例1的化合物(沙那西定)。

[0181] 在某些实施方案中,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的用途,其中式(I)化合物为实施例1的化合物(沙那西定)。

[0182] 在某些实施方案中,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在患者中降低甘油三酯和/或游离脂肪酸的药物中的用途,其中式(I)化合物为实施例1的化合物(沙那西定)。

[0183] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括I型和II型糖尿病在

内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用盐,其中式(I)化合物为实施例1的化合物(沙那西定)。

[0184] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用盐,其中式(I)化合物为实施例1的化合物(沙那西定)。

[0185] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低甘油三酯和/或游离脂肪酸的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用盐,其中式(I)化合物为实施例1的化合物(沙那西定)。

[0186] 在另一方面,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中式(I)化合物为实施例4的化合物。

[0187] 在某些实施方案中,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括I型和II型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中式(I)化合物为实施例4的化合物。

[0188] 在某些实施方案中,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的用途,其中式(I)化合物为实施例4的化合物。

[0189] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括I型和II型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用盐,其中式(I)化合物为实施例4的化合物。

[0190] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用盐,其中式(I)化合物为实施例4的化合物。

[0191] 在另一方面,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中式(I)化合物为实施例7的化合物。

[0192] 在某些实施方案中,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括I型和II型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中式(I)化合物为实施例7的化合物。

[0193] 在某些实施方案中,本发明提供了式(I)化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的用途,其中式(I)化合物为实施例7的化合物。

[0194] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括I型和II型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)化合物或其可药用盐,其中式(I)化合物为实施例7的化合物。

[0195] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中式 (I) 化合物为实施例 7 的化合物。

[0196] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中式 (I) 化合物为实施例 10 的化合物。

[0197] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中式 (I) 化合物为实施例 10 的化合物。

[0198] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中式 (I) 化合物为实施例 10 的化合物。

[0199] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中式 (I) 化合物为实施例 10 的化合物。

[0200] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中式 (I) 化合物为实施例 10 的化合物。

[0201] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中式 (I) 化合物为实施例 13 的化合物。

[0202] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中式 (I) 化合物为实施例 13 的化合物。

[0203] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中式 (I) 化合物为实施例 13 的化合物。

[0204] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低甘油三酯和 / 或游离脂肪酸的药物中的用途,其中式 (I) 化合物为实施例 13 的化合物。

[0205] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中式 (I) 化合物为实施例 13 的化合物。

[0206] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中

式 (I) 化合物为实施例 13 的化合物。

[0207] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低甘油三酯和 / 或游离脂肪酸的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中式 (I) 化合物为实施例 13 的化合物。

[0208] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中式 (I) 化合物为实施例 16 的化合物。

[0209] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中式 (I) 化合物为实施例 16 的化合物。

[0210] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中式 (I) 化合物为实施例 16 的化合物。

[0211] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中式 (I) 化合物为实施例 16 的化合物。

[0212] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中式 (I) 化合物为实施例 16 的化合物。

[0213] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中式 (I) 化合物选自实施例 19、20 或 21 的化合物。

[0214] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中式 (I) 化合物选自实施例 19、20 或 21 的化合物。

[0215] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中式 (I) 化合物选自实施例 19、20 或 21 的化合物。

[0216] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低甘油三酯和 / 或游离脂肪酸的药物中的用途,其中式 (I) 化合物选自实施例 19、20 或 21 的化合物。

[0217] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中式 (I) 化合物选自实施例 19、20 或 21 的化合物。

[0218] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚

期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途, 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 化合物选自实施例 19、20 或 21 的化合物。

[0219] 在某些实施方案中, 本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低甘油三酯和 / 或游离脂肪酸的药物中的用途, 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 化合物选自实施例 19、20 或 21 的化合物。

[0220] 在另一方面, 本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病, 以及代谢性病症的药物中的用途, 其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为氢、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、苯基、苯基 $(CH_2)_-$, 或苯基 $(CH_2)_2-$, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰基氧基、(C_1-C_6) 烷基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基; 以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0221] 在某些实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途, 其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为氢、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、苯基、苯基 $(CH_2)_-$, 或苯基 $(CH_2)_2-$, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰基氧基、(C_1-C_6) 烷基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基; 以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0222] 在某些实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途, 其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为氢、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、苯基、苯基 $(CH_2)_-$, 或苯基 $(CH_2)_2-$, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰基氧基、(C_1-C_6) 烷基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基; 以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0223] 在某些实施方案中, 本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途, 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为氢、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、苯基、苯基 $(CH_2)_-$, 或苯基 $(CH_2)_2-$, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、

基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 烷氧基磺酰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基羰基、(C₁-C₆) 烷基羰基氧基、(C₁-C₆) 烷基磺酰基、(C₁-C₆) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C₁-C₆) 烷氧基、卤代 (C₁-C₆) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、巯基、硝基、苯基、-NZ₇Z₈ 或 (NZ₇Z₈) 羰基；以及 Z₇ 和 Z₈ 独立为氢、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。

[0224] 在某些实施方案中，本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的药物中的用途，其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R₁ 为氢或乙酰基；R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素；R₆ 为 -NZ₅Z₆；Z₅ 为氢；Z₆ 为氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基羰基、苯基、苯基 (CH₂)₋，或苯基 (CH₂)₂-，其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团：(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 烷氧基磺酰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基羰基、(C₁-C₆) 烷基羰基氧基、(C₁-C₆) 烷基磺酰基、(C₁-C₆) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C₁-C₆) 烷氧基、卤代 (C₁-C₆) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、巯基、硝基、苯基、-NZ₇Z₈ 或 (NZ₇Z₈) 羰基；以及 Z₇ 和 Z₈ 独立为氢、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。

[0225] 在另一方面，本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病，以及代谢性病症的药物中的用途，其中 R₁ 为氢或乙酰基；R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素；R₆ 为 -NZ₅Z₆；Z₅ 为氢；Z₆ 为氢、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。在某些实施方案中，本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途，其中 R₁ 为氢或乙酰基；R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素；R₆ 为 -NZ₅Z₆；Z₅ 为氢；Z₆ 为氢、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。

[0226] 在某些实施方案中，本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的药物中的用途，其中 R₁ 为氢或乙酰基；R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素；R₆ 为 -NZ₅Z₆；Z₅ 为氢；Z₆ 为氢、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。

[0227] 在某些实施方案中，本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途，其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R₁ 为氢或乙酰基；R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素；R₆ 为 -NZ₅Z₆；Z₅ 为氢；Z₆ 为氢、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。

[0228] 在某些实施方案中，本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的药物中的用途，其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R₁ 为氢或乙酰基；R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素；R₆ 为 -NZ₅Z₆；Z₅ 为氢；Z₆ 为氢、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。

[0229] 在另一方面，本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病，以及代谢性病症的药物中的用途，其中 R₁ 为氢或乙酰基；R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、三氟甲基，或 Cl；R₆ 为 -NZ₅Z₆；

Z_5 为氢 ; 以及 Z_6 为氢。

[0230] 在某些实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途, 其中 R_1 为氢或乙酰基 ; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基, 或 Cl ; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢 ; 以及 Z_6 为氢。

[0231] 在某些实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途, 其中 R_1 为氢或乙酰基 ; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基, 或 Cl ; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢 ; 以及 Z_6 为氢。

[0232] 在某些实施方案中, 本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途, 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中 R_1 为氢或乙酰基 ; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基, 或 Cl ; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢 ; 以及 Z_6 为氢。

[0233] 在某些实施方案中, 本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者 中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途, 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中 R_1 为氢或乙酰基 ; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基, 或 Cl ; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢 ; 以及 Z_6 为氢。

[0234] 在另一方面, 本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病, 以及代谢性病症的药物中的用途, 其中 R_1 为氢或乙酰基 ; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素 ; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢 ; Z_6 为苯基, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团 : (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰基氧基、(C_1-C_6) 烷基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基 ; 以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0235] 在某些实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途, 其中 R_1 为氢或乙酰基 ; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素 ; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢 ; Z_6 为苯基, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团 : (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰基氧基、(C_1-C_6) 烷基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基 ; 以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、(C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0236] 在某些实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途, 其中 R_1 为氢或乙酰基 ; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素 ; R_6 为 $-NZ_5Z_6$;

Z_5 为氢 ; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团 : (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基 ;以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0237] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基 ; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素 ; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢 ; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团 : (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基 ;以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0238] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基 ; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素 ; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢 ; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团 : (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基 ;以及 Z_7 和 Z_8 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0239] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基 ; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素 ; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢 ; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素。

[0240] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基 ; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素 ; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢 ; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素。

[0241] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基 ; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素 ; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢 ; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素。

[0242] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血

脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素。

[0243] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为卤代 (C_1 - C_6) 烷基或卤素。

[0244] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R^3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 Cl; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为三氟甲基或 Cl。

[0245] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R^3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 Cl; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为三氟甲基或 Cl。

[0246] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 Cl; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为三氟甲基或 Cl。

[0247] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 Cl; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为三氟甲基或 Cl。

[0248] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 化合物或其可药用盐,其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 Cl; R_6 为 $-NZ_5Z_6$; Z_5 为氢; Z_6 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为三氟甲基或 Cl。

[0249] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 或式 (IV) 化合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的药物中的用途,其中所述式 (I) 或式 (IV) 化合物为 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-二(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)-4-氯苯基酯。

[0250] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 或式 (IV) 化合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述式 (I) 或式 (IV) 化合物为 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-二(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)-4-氯苯基酯。

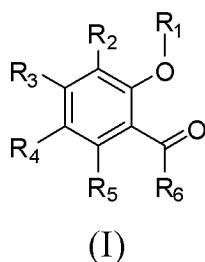
[0251] 在某些实施方案中,本发明提供了式 (I) 或式 (IV) 化合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中所述式 (I) 或式 (IV) 化合物为 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-二(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)-4-氯苯基酯。

[0252] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 或式 (IV) 化合物或其可药用盐,其中所述式 (I) 或式 (IV) 化合物为 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-二(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)-4-氯苯基酯。

[0253] 在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 或式 (IV) 化合物或其可药用盐,其中所述式 (I) 或式 (IV) 化合物为 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-二(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)-4-氯苯基酯。

[0254] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物或其可药用盐,

[0255]



[0256] 其中

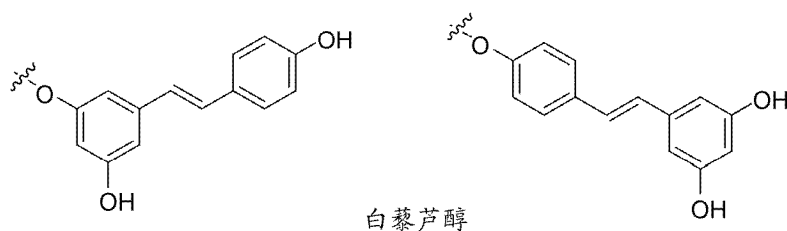
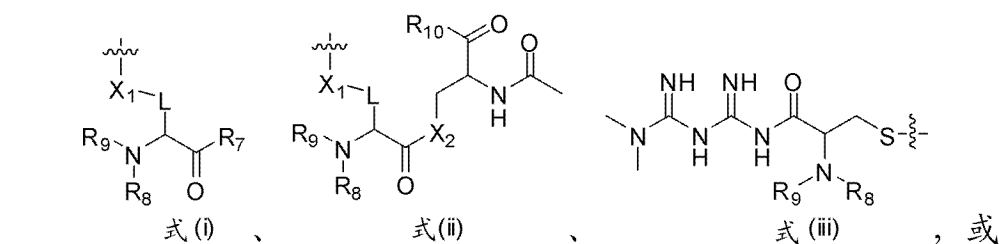
[0257] R_1 为氢、 (C_1-C_6) 烷基羰基,或 A ;

[0258] R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_1Z_2$ 或 (NZ_1Z_2) 羰基,其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_3Z_4$ 、 (NZ_3Z_4) 羰基;

[0259] Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基;

[0260] R_6 为 $-NZ_5Z_6$ 、

[0261]



;

[0262] Z_5 和 Z_6 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、苯基、苯基 $(CH_2)_2-$ 、或苯基 $(CH_2)_2-$ ，其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团： (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或 (NZ_7Z_8) 羰基；

[0263] Z_7 和 Z_8 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基；

[0264] R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$ ；

[0265] R_8 为氢或 (C_1-C_6) 烷基；

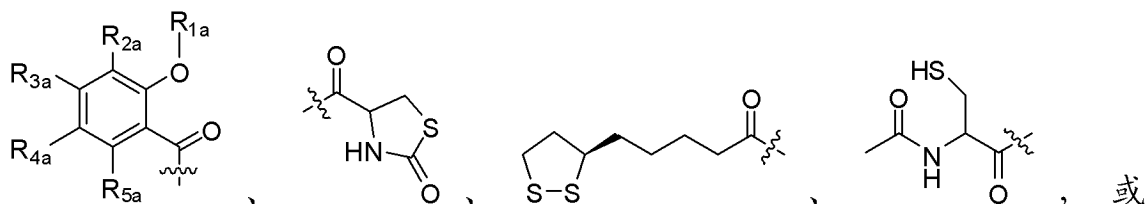
[0266] R_9 为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基；

[0267] R_{10} 为 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$ ；

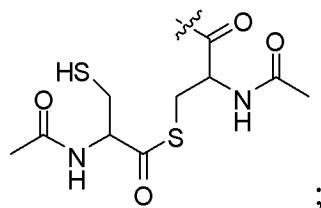
[0268] Z_9 和 Z_{10} 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基；

[0269] A 为

[0270]



[0271]



[0272] R_{1a} 为氢、 (C_1-C_6) 烷基羰基，或 B；

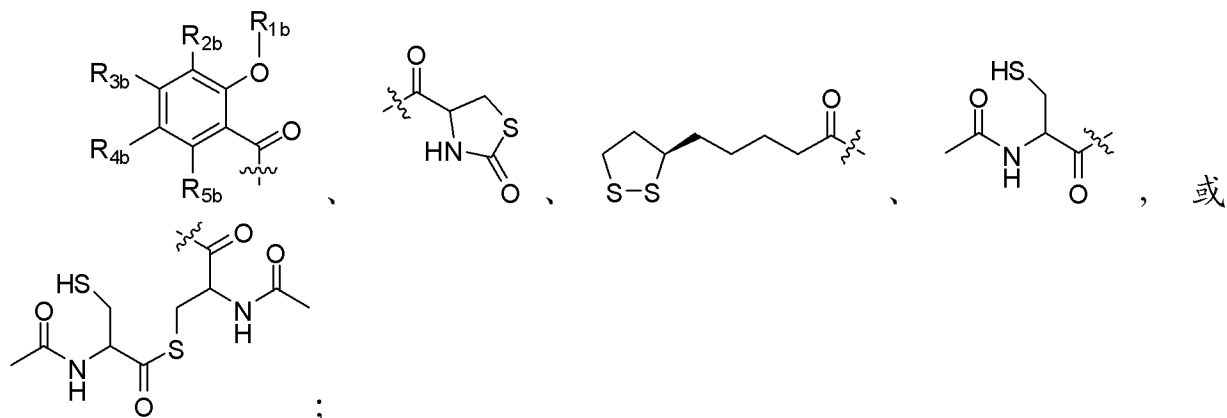
[0273] R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6)

烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_{1a}Z_{2a}$ 或 $(NZ_{1a}Z_{2a})$ 羰基, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰基氧基、(C_1-C_6) 烷基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_{3a}Z_{4a}$ 或 $(NZ_{3a}Z_{4a})$ 羰基;

[0274] Z_{1a} 、 Z_{2a} 、 Z_{3a} 和 Z_{4a} 独立为氢、(C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基;

[0275] B 为

[0276]



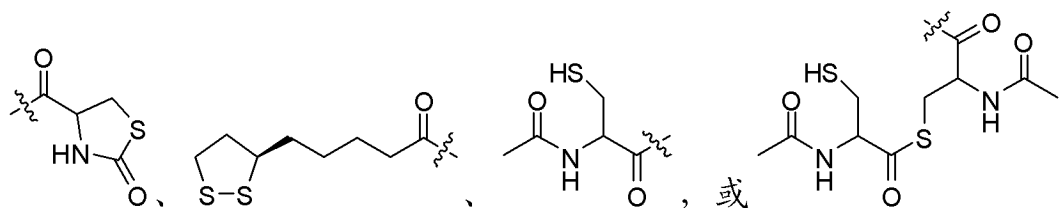
[0277] R_{1b} 为氢、(C_1-C_6) 烷基羰基, 或 C;

[0278] R_{2b} 、 R_{3b} 、 R_{4b} 和 R_{5b} 独立为氢、(C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰基氧基、(C_1-C_6) 烷基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_{1b}Z_{2b}$ 或 $(NZ_{1b}Z_{2b})$ 羰基, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团: (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰基氧基、(C_1-C_6) 烷基磺酰基、(C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_{3b}Z_{4b}$ 或 $(NZ_{3b}Z_{4b})$ 羰基;

[0279] Z_{1b} 、 Z_{2b} 、 Z_{3b} 和 Z_{4b} 独立为氢、(C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基; 以及

[0280] C 为

[0281]



[0282] 条件是式 (I) 不包括这样的化合物, 其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 和 R_5 为氢; R_4 为 H 或 2,4-二氟苯基; 以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸、(D)N-乙酰半胱氨酸, 或 (±)N-乙酰半胱氨酸。

[0283] 在另一方面, 本发明提供了式 (I) 化合物, 其中 R_1 为氢或乙酰基; R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素或苯基, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以

下的基团： (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷氧基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基氧基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_3Z_4$ ，或 (N_3Z_4) 羰基； R_6 为式 (i)； R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$ ； R_8 为氢或 (C_1-C_6) 烷基； R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基； X_1 为 O 或 S；L 为 (C_1-C_6) 亚烷基；和 Z_3 、 Z_4 、 Z_9 和 Z_{10} 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基；条件是式 (I) 不包括这样的化合物，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 和 R_5 为氢； R_4 为氢或 2,4-二氟苯基；以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸、(D)N-乙酰半胱氨酸，或 $(\pm)$ N-乙酰半胱氨酸。

[0284] 在另一方面，本发明提供了式 (I) 化合物，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢或苯基，其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团，所述基团独立为卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素； R_6 为式 (i)； R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基或羟基； R_8 为氢或 (C_1-C_6) 烷基； R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基； X_1 为 O 或 S；以及 L 为 (C_1-C_6) 亚烷基；条件是式 (I) 不包括这样的化合物，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 和 R_5 为氢； R_4 为氢或 2,4-二氟苯基；以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸、(D)N-乙酰半胱氨酸，或 $(\pm)$ N-乙酰半胱氨酸。

[0285] 在另一方面，本发明提供了式 (I) 化合物，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢或苯基，其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个卤素基团； R_6 为式 (i)； R_7 为乙氧基、甲氧基或羟基； R_8 为氢或甲基； R_9 为乙酰基； X_1 为 O 或 S；以及 L 为 CH_2 ；条件是式 (I) 不包括这样的化合物，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 和 R_5 为氢； R_4 为氢或 2,4-二氟苯基；以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸、(D)N-乙酰半胱氨酸，或 $(\pm)$ N-乙酰半胱氨酸。

[0286] 在另一方面，本发明提供了式 (I) 化合物，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤代 (C_1-C_6) 烷基或卤素； R_6 为式 (i)； R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$ ； R_8 为氢或 (C_1-C_6) 烷基； R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基； X_1 为 O 或 S；L 为 (C_1-C_6) 亚烷基；和 Z_9 和 Z_{10} 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基；条件是式 (I) 不包括这样的化合物，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 为氢；以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸、(D)N-乙酰半胱氨酸，或 $(\pm)$ N-乙酰半胱氨酸。

[0287] 在另一方面，本发明提供了式 (I) 化合物，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为卤素或卤代 (C_1-C_6) 烷基； R_6 为式 (i)； R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基或羟基； R_8 为氢或 (C_1-C_6) 烷基； R_9 为 (C_1-C_6) 烷基羰基； X_1 为 O 或 S；以及 L 为 (C_1-C_6) 亚烷基；条件是式 (I) 不包括这样的化合物，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 为氢；以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸、(D)N-乙酰半胱氨酸，或 $(\pm)$ N-乙酰半胱氨酸。

[0288] 在另一方面，本发明提供了式 (I) 化合物，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立为卤素或三氟甲基； R_6 为式 (i)； R_7 为乙氧基、甲氧基或羟基； R_8 为氢或甲基； R_9 为乙酰基； X_1 为 O 或 S；以及 L 为 CH_2 ；条件是式 (I) 不包括这样的化合物，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 为氢；以及 R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸、(D)N-乙酰半胱氨酸，或 $(\pm)$ N-乙酰半胱氨酸。

[0289] 在另一方面，本发明提供了式 (I) 化合物，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 中的一个为三氟甲基，且其余的为氢； R_6 为式 (i)； R_7 为羟基； R_8 为氢； R_9 为乙酰基； X_1 为 S；以及 L 为 CH_2 。

[0290] 在另一方面，本发明提供了式 (I) 化合物，其中 R_1 为氢或乙酰基； R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5

独立为氢、卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素 ;R₆ 为 -NZ₅Z₆ ;Z₅ 为氢 ;Z₆ 为氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基羰基、苯基、苯基 (CH₂)₂-, 或苯基 (CH₂)₂-, 其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团 : (C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 烷氧基磺酰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基 羰基、(C₁-C₆) 烷基羰基氧基、(C₁-C₆) 烷基磺酰基、(C₁-C₆) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C₁-C₆) 烷氧基、卤代 (C₁-C₆) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、巯基、硝基、苯基、-NZ₇Z₈ 或 (NZ₇Z₈) 羰基 ;以及 Z₇ 和 Z₈ 独立为氢、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。

[0291] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R₁ 为氢或乙酰基 ;R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素 ;R₆ 为 -NZ₅Z₆ ;Z₅ 为氢 ;Z₆ 为氢、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。

[0292] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R₁ 为氢或乙酰基 ;R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、三氟甲基,或 Cl ;R₆ 为 -NZ₅Z₆ ;Z₅ 为氢 ;以及 Z₆ 为氢。

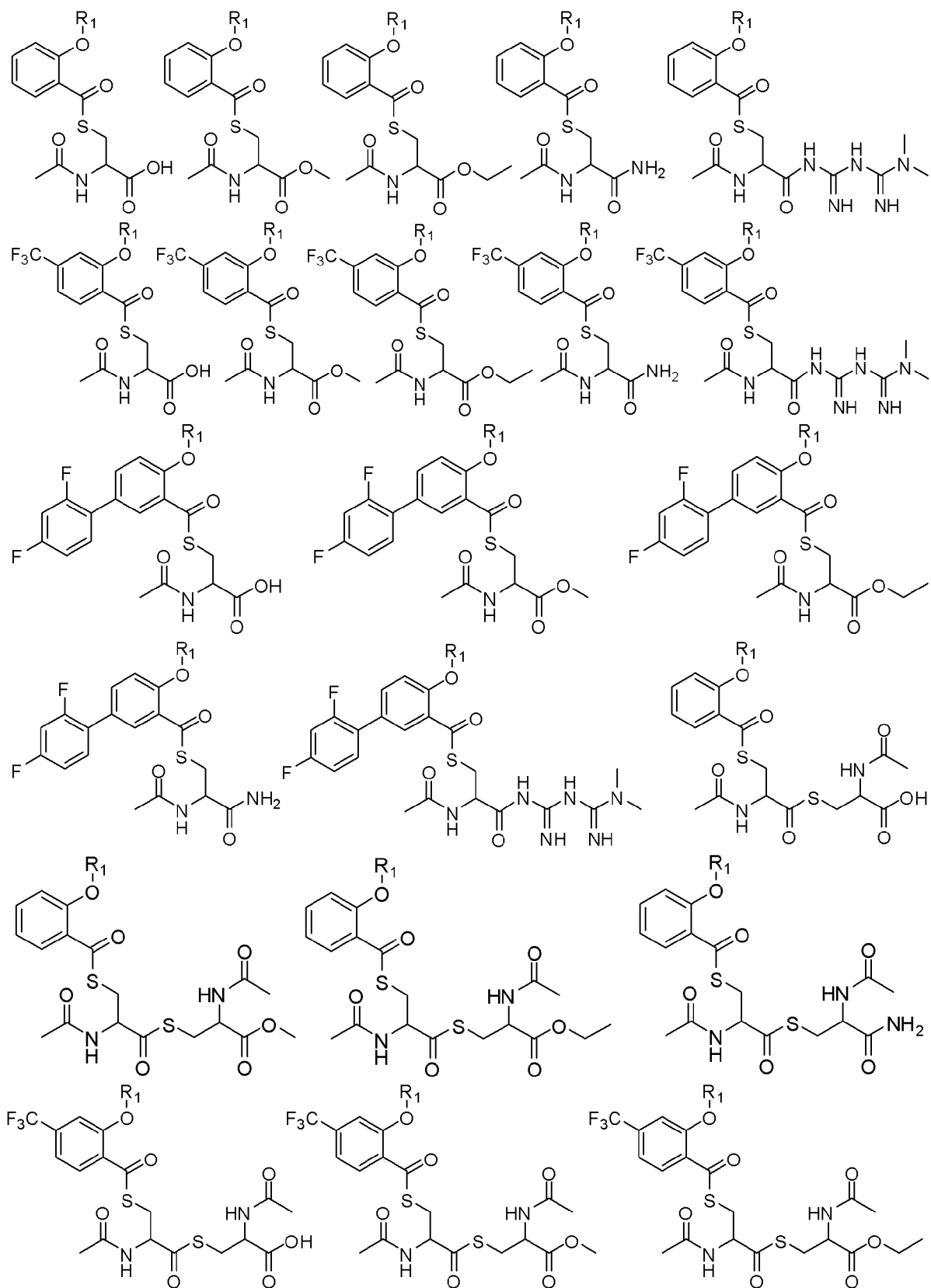
[0293] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R₁ 为氢或乙酰基 ;R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素 ;R₆ 为 -NZ₅Z₆ ;Z₅ 为氢 ;Z₆ 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1、2、3、4 或 5 个独立为以下的基团 : (C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 烷氧基磺酰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基羰基、(C₁-C₆) 烷基羰基氧基、(C₁-C₆) 烷基磺酰基、(C₁-C₆) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C₁-C₆) 烷氧基、卤代 (C₁-C₆) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、巯基、硝基、苯基、-NZ₇Z₈ 或 (NZ₇Z₈) 羰基 ;以及 Z₇ 和 Z₈ 独立为氢、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基羰基。

[0294] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R₁ 为氢或乙酰基 ;R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素 ;R₆ 为 -NZ₅Z₆ ;Z₅ 为氢 ;Z₆ 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为卤代 (C₁-C₆) 烷基或卤素。

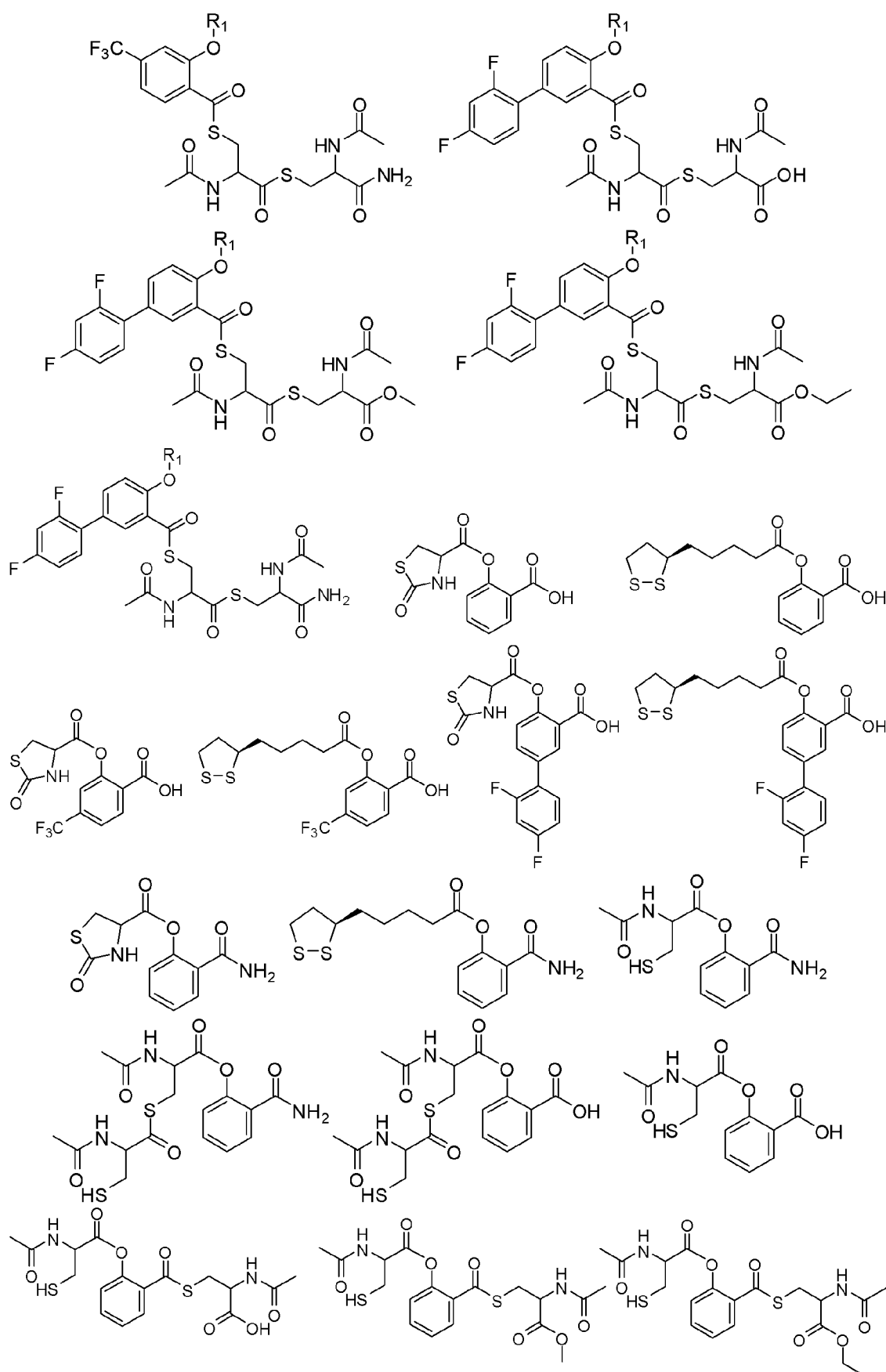
[0295] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R₁ 为氢或乙酰基 ;R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 独立为氢、三氟甲基,或 Cl ;R₆ 为 -NZ₅Z₆ ;Z₅ 为氢 ;Z₆ 为苯基,其中所述苯基任选取代有 1 或 2 个基团,所述基团独立为三氟甲基或 Cl。

[0296] 代表性的式 (I) 化合物包括但不限于下文所示的化合物,其中 R₁ 为氢或乙酰基。

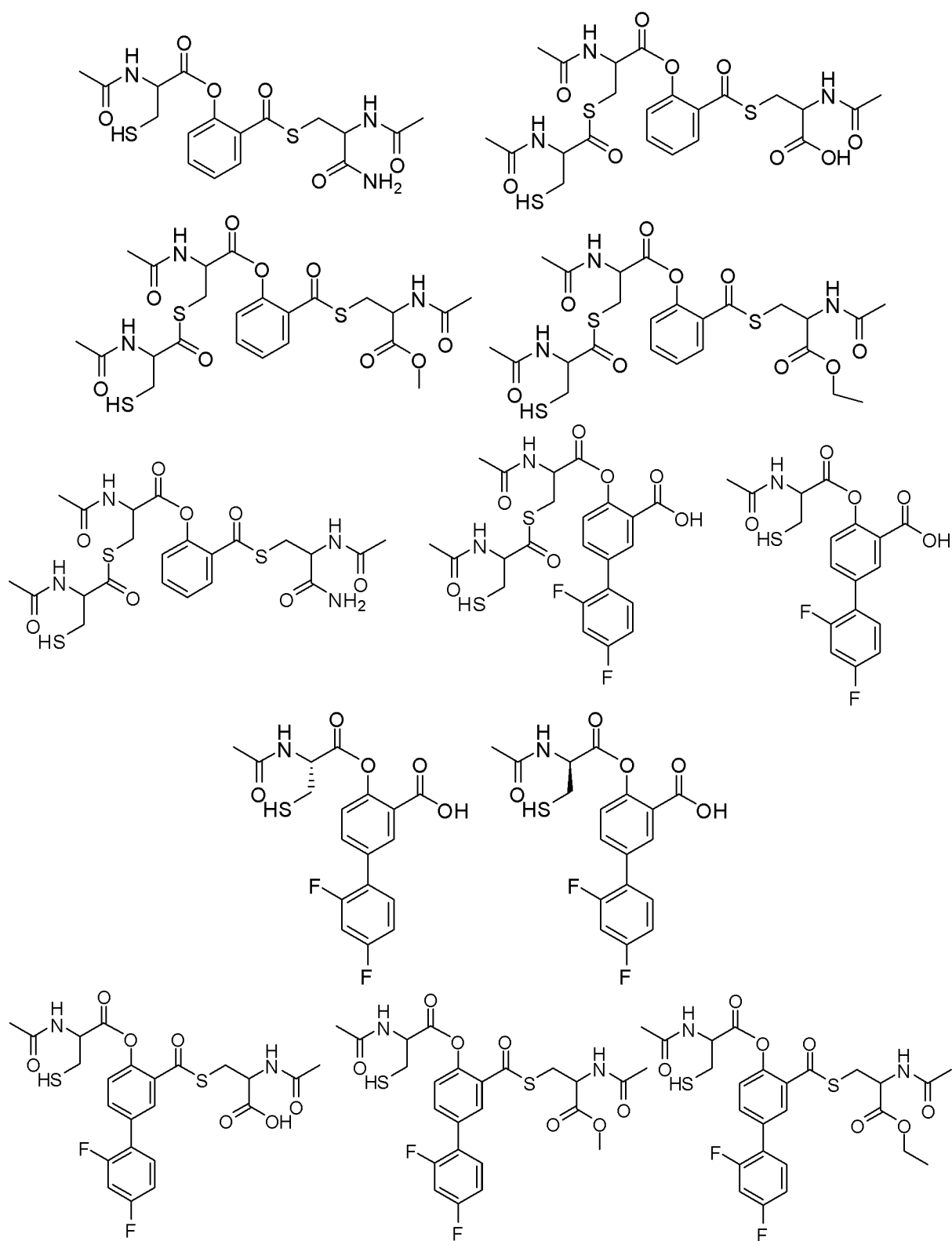
[0297]



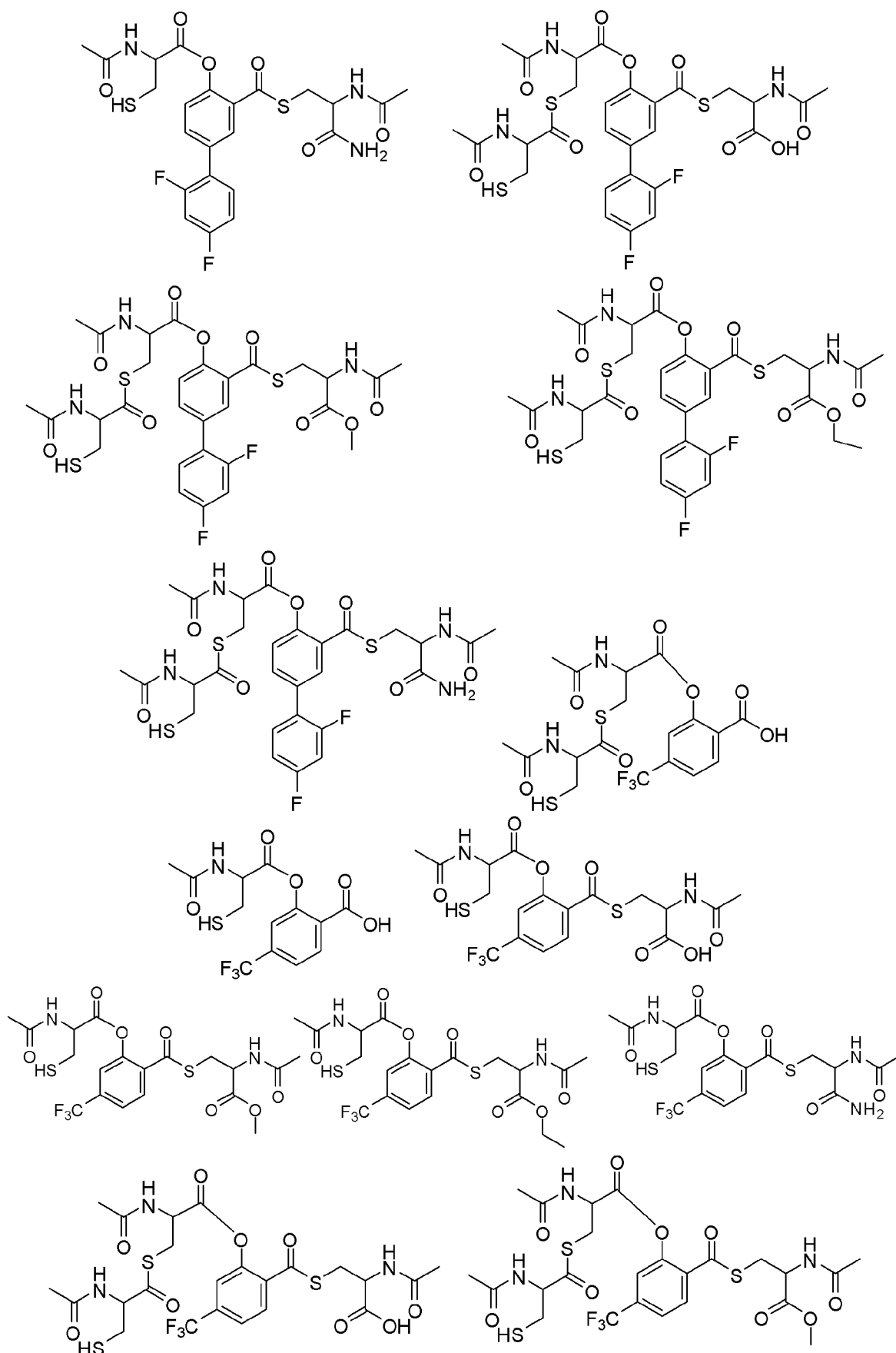
[0298]



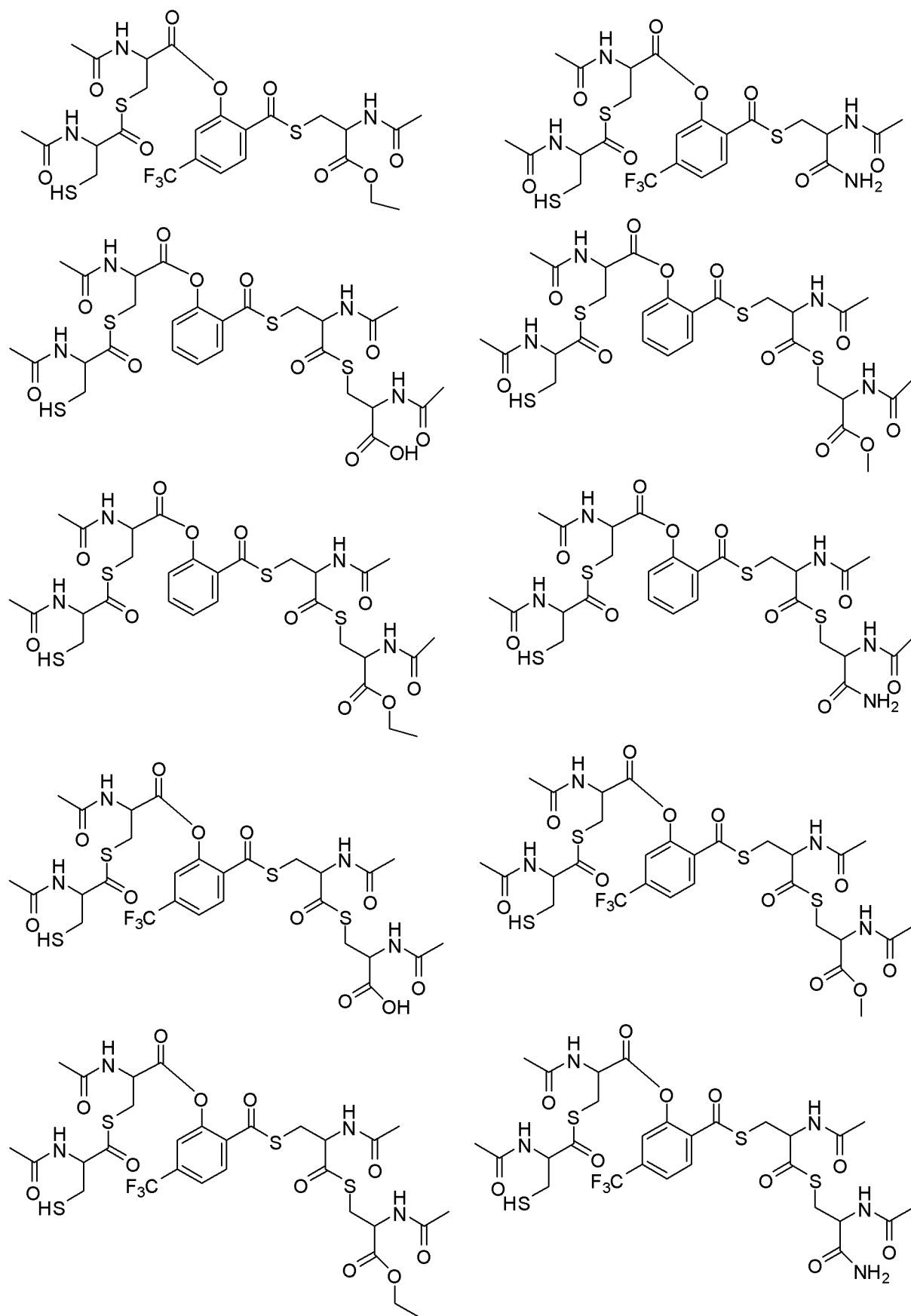
[0299]



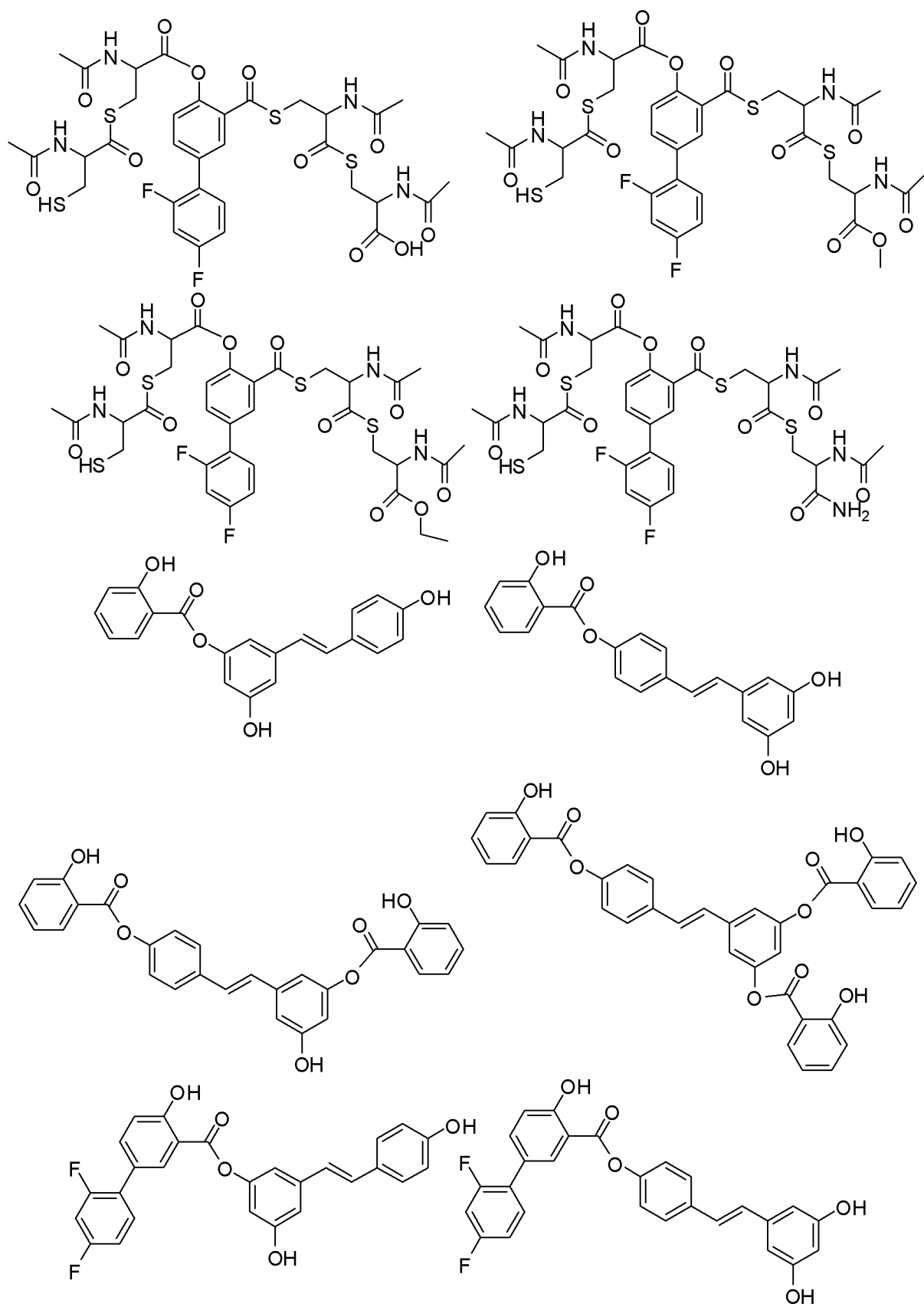
[0300]



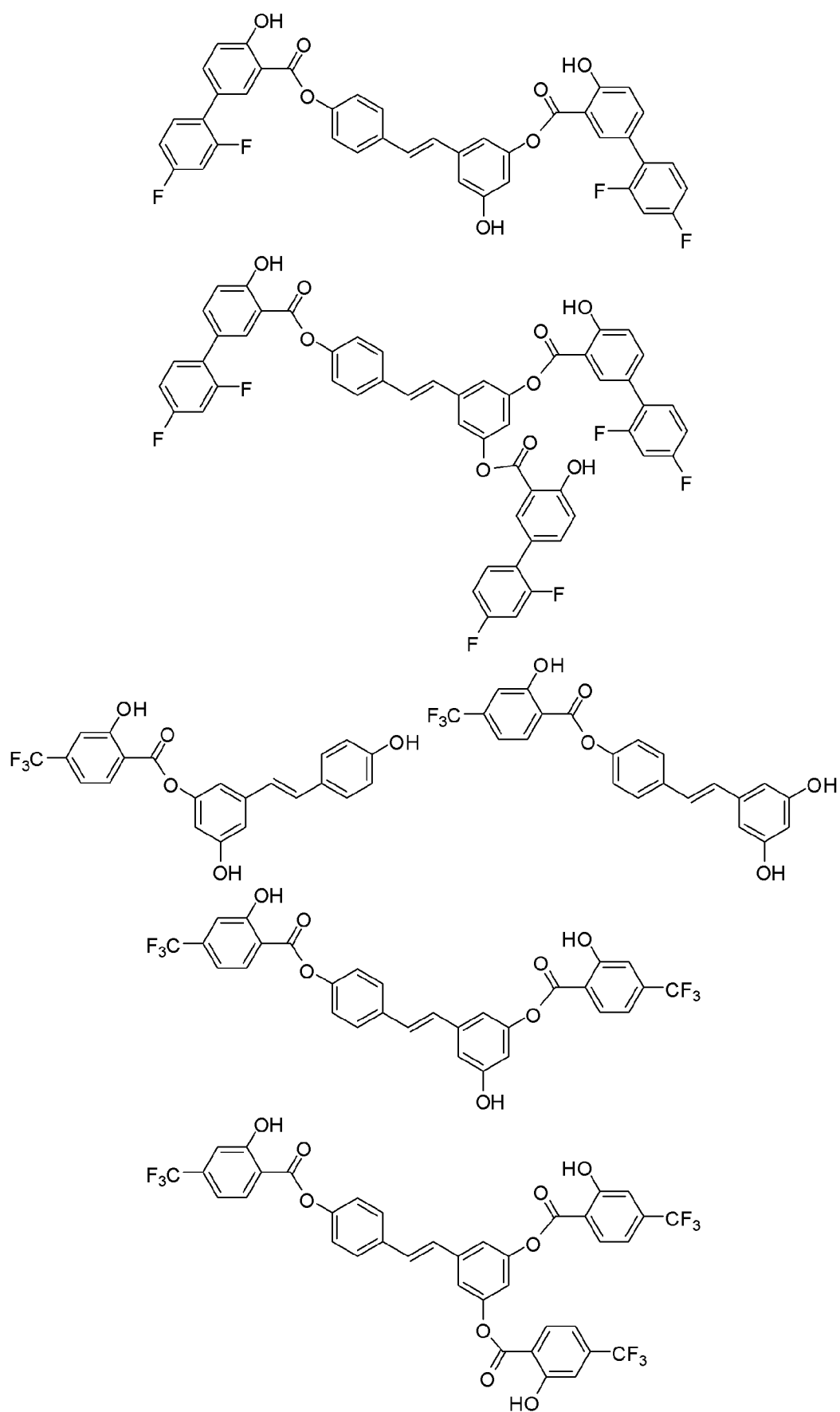
[0301]



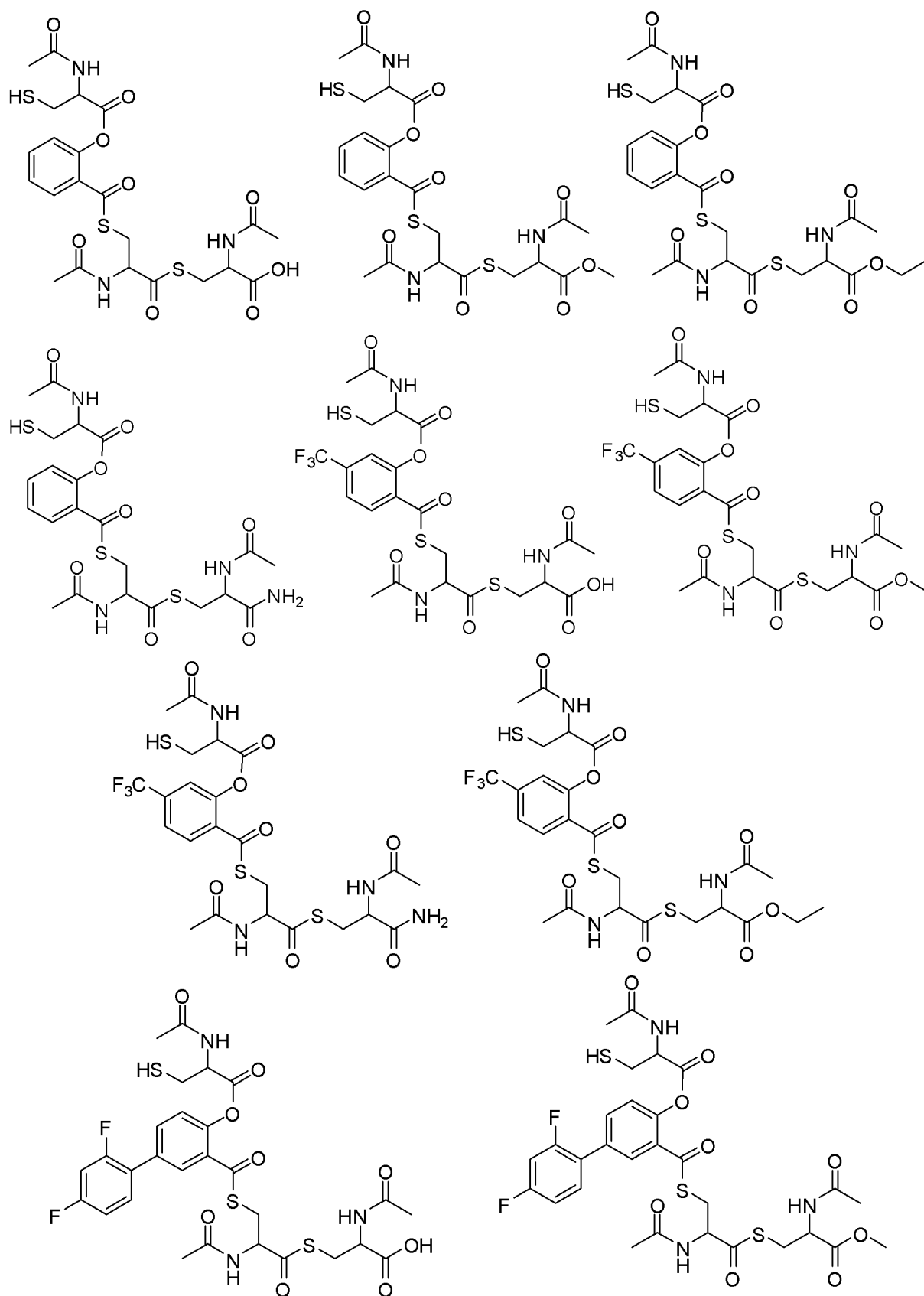
[0302]



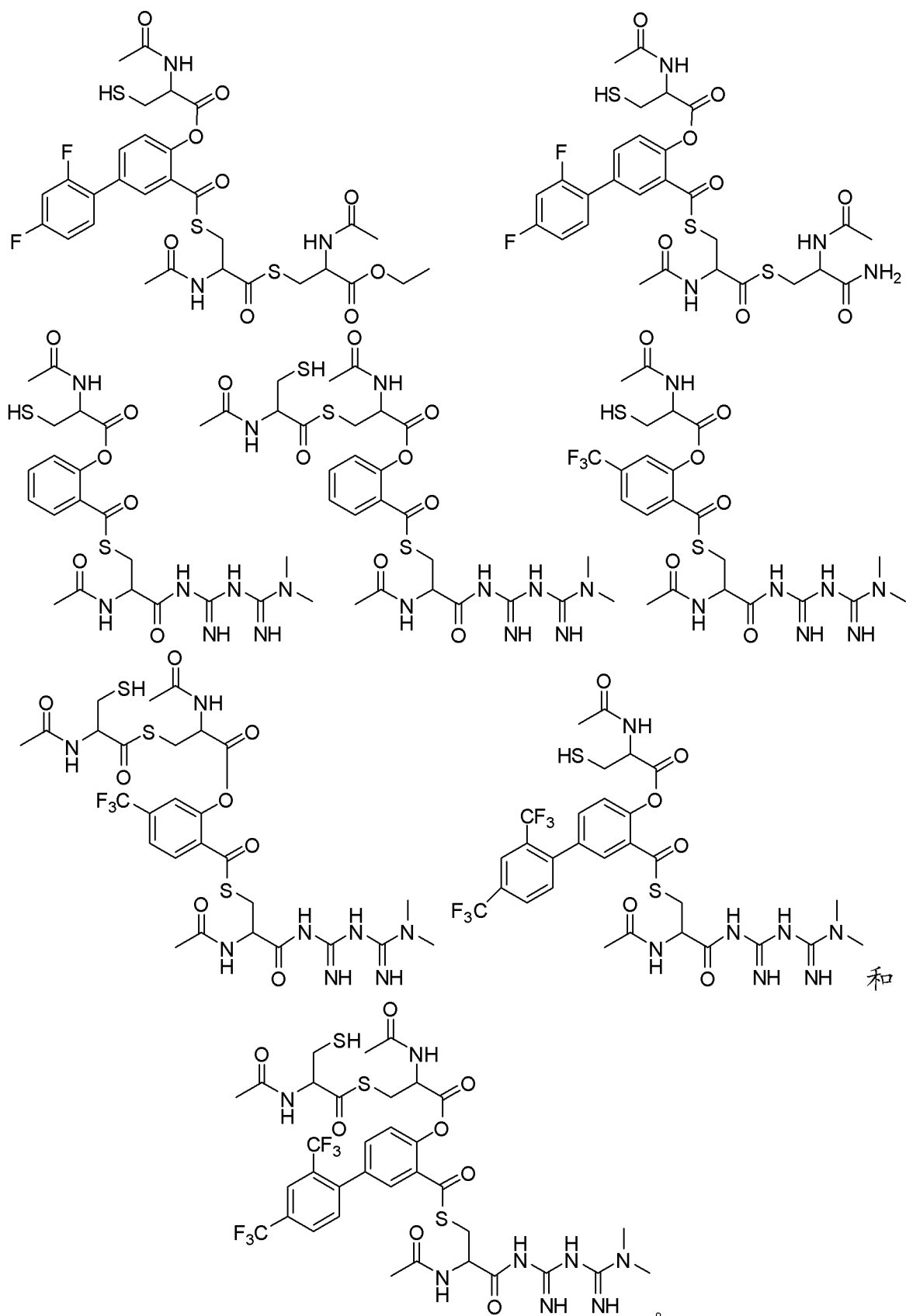
[0303]



[0304]



[0305]



[0306] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的上文所示的式(I)化合物,或其可药用盐。

[0307] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的上文所示的式 (I) 化合物,或其可药用盐。

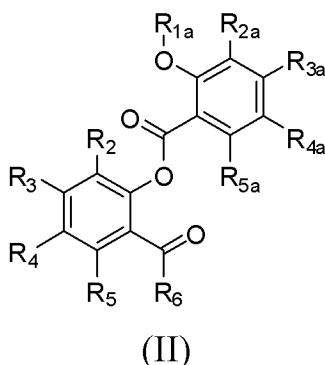
[0308] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的上文所示的式 (I) 化合物,或其可药用盐。

[0309] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和上文所示的式 (I) 化合物,或其可药用盐。

[0310] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和上文所示的式 (I) 化合物,或其可药用盐。

[0311] 在另一方面,本发明提供了式 (II) 化合物

[0312]



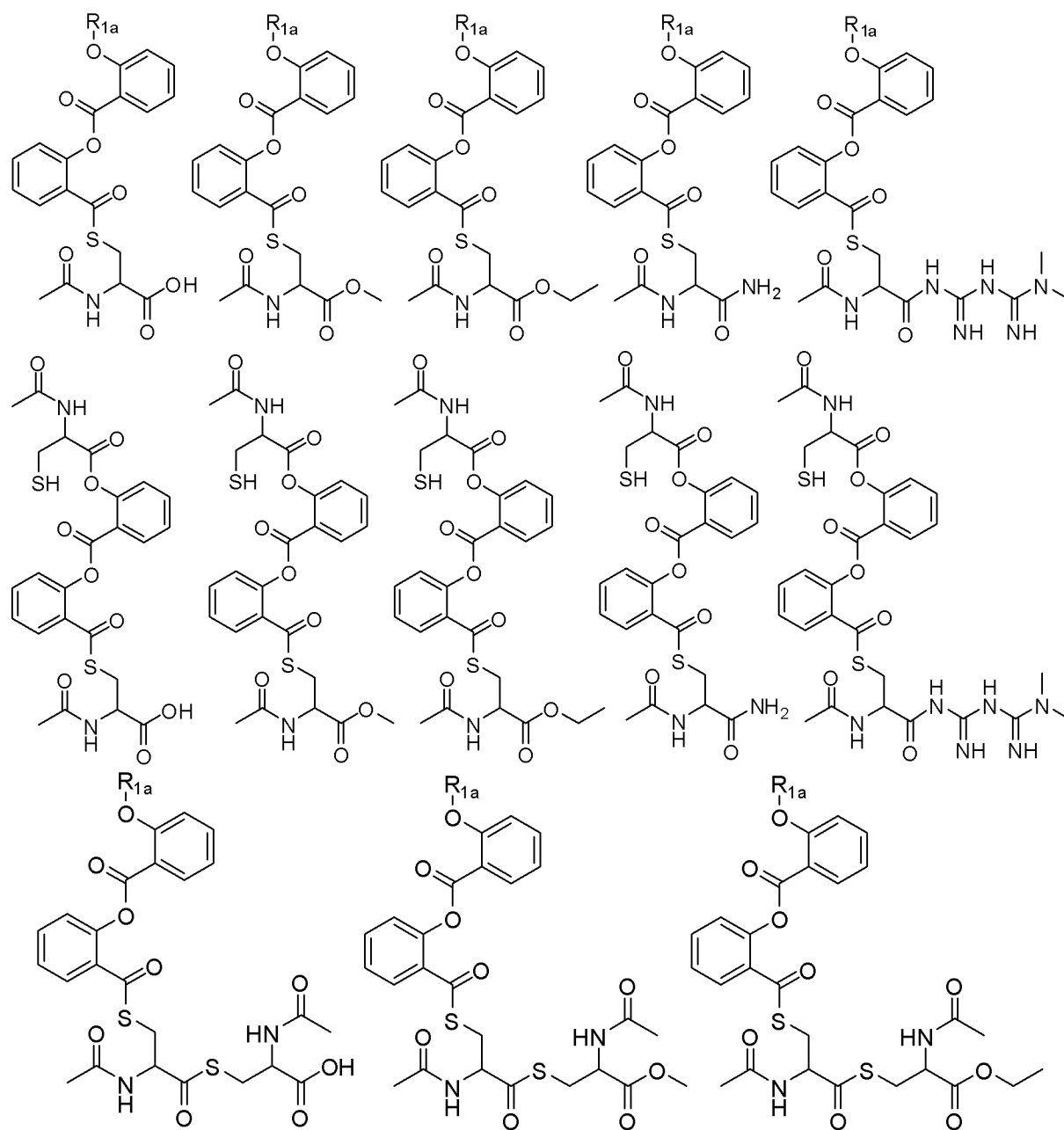
[0313] 其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 如发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0314] 在另一方面,本发明提供了式 (II) 化合物,其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 如发明内容部分的式 (I) 中所定义; R_{1a} 为氢或乙酰基; 以及 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基。

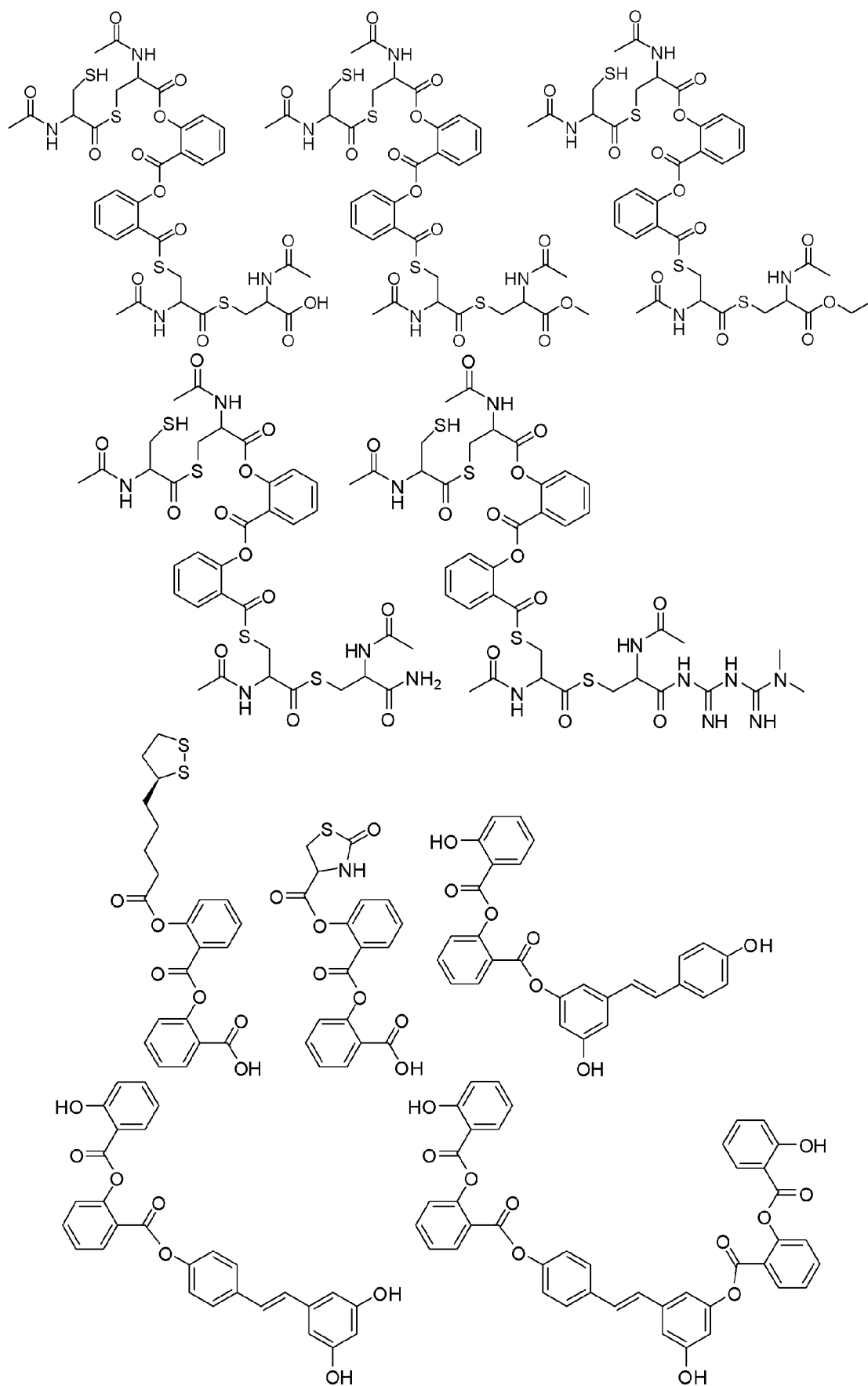
[0315] 在另一方面,本发明提供了式 (II) 化合物,其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为 N-乙酰半胱氨酸、(L)N-乙酰半胱氨酸,或 (D)N-乙酰半胱氨酸; R_{1a} 为氢或乙酰基; 以及 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 中的一个为 $C(O)-R_{6a}$, 且其余的为氢; 以及 R_{6a} 如式 (I) 中所定义。

[0316] 代表性的式 (II) 化合物包括但不限于下文所示的化合物,其中 R_{1a} 为氢或乙酰基。

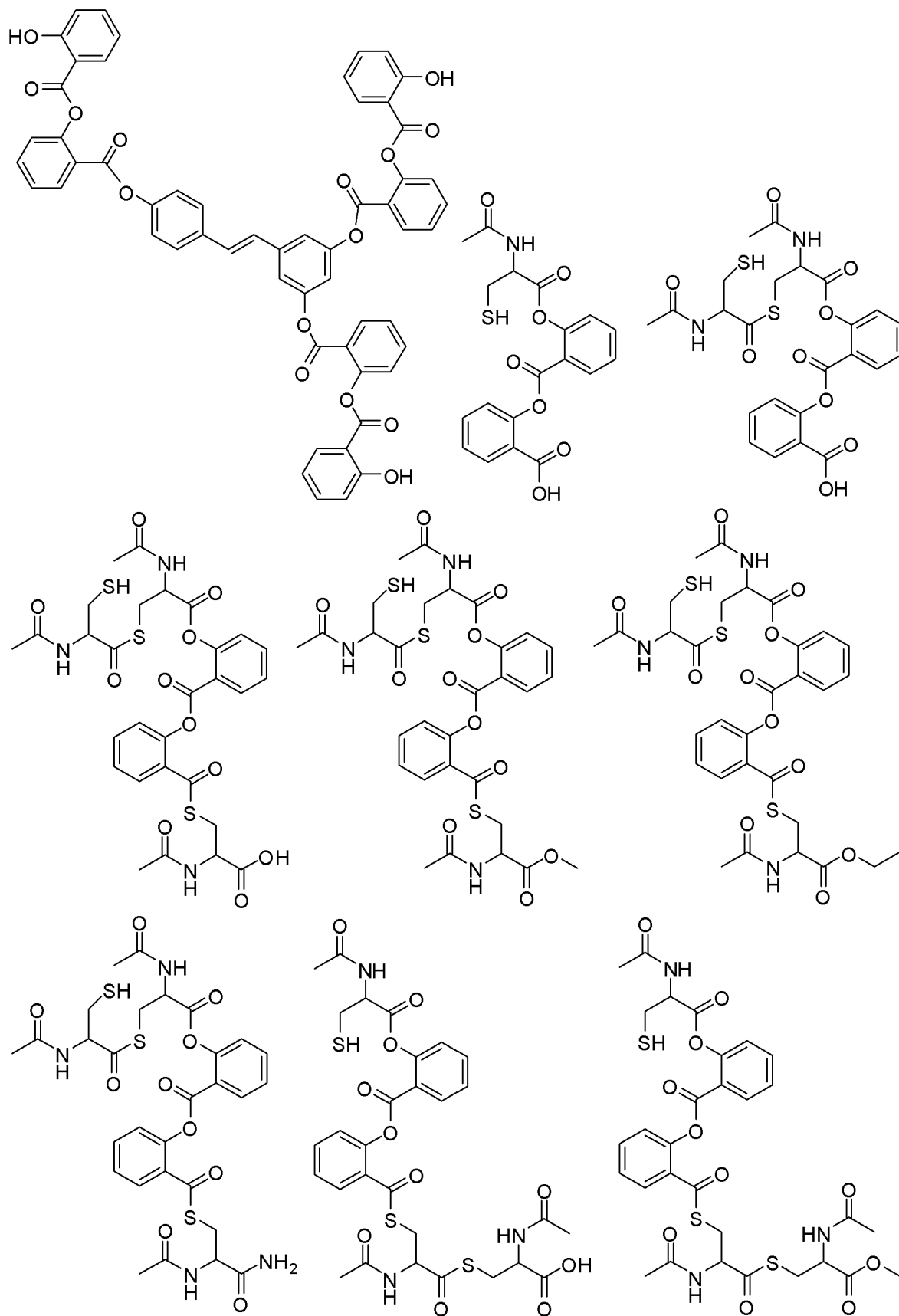
[0317]



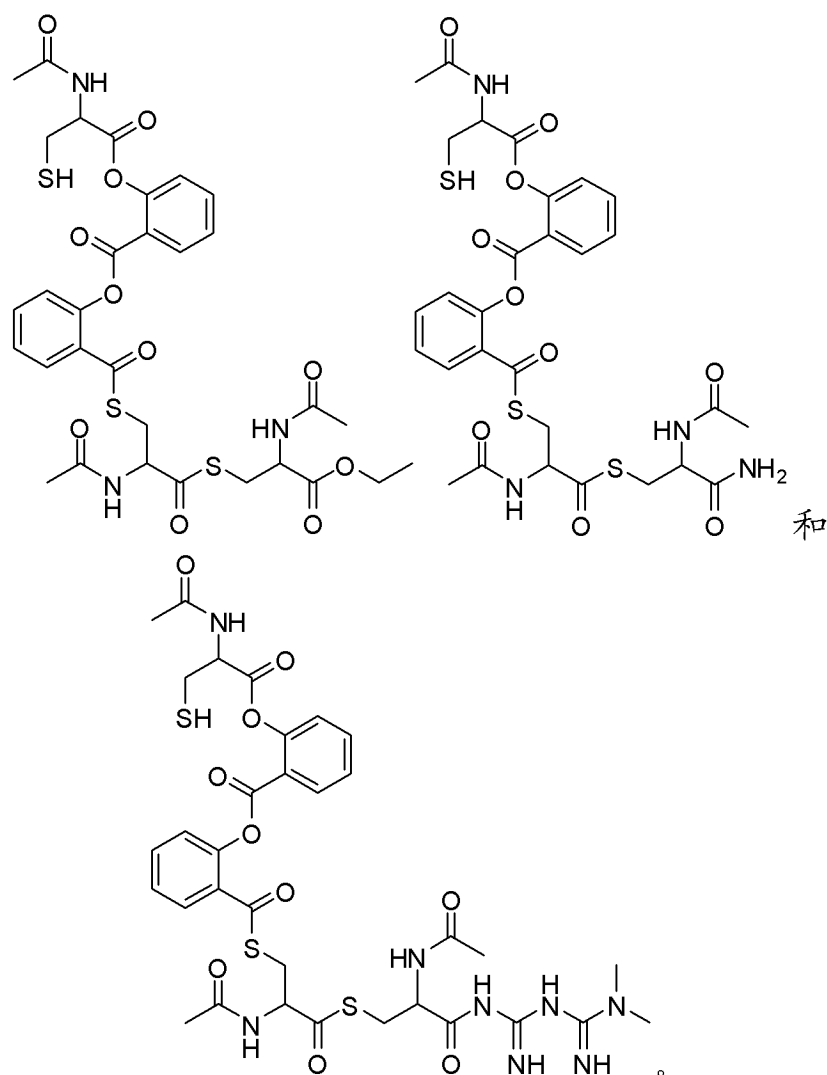
[0318]



[0319]



[0320]



[0321] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (II) 化合物,或其可药用盐。

[0322] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (II) 化合物,或其可药用盐。

[0323] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (II) 化合物,或其可药用盐。

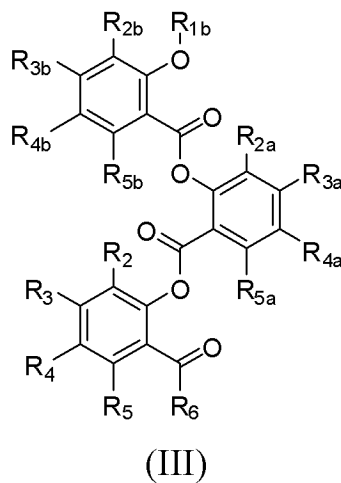
[0324] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和如上文所示的式 (II) 化合物,或其可药用盐。

[0325] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和如上文所示的式 (II) 化

合物,或其可药用盐。

[0326] 在另一方面,本发明提供了式 (III) 化合物

[0327]

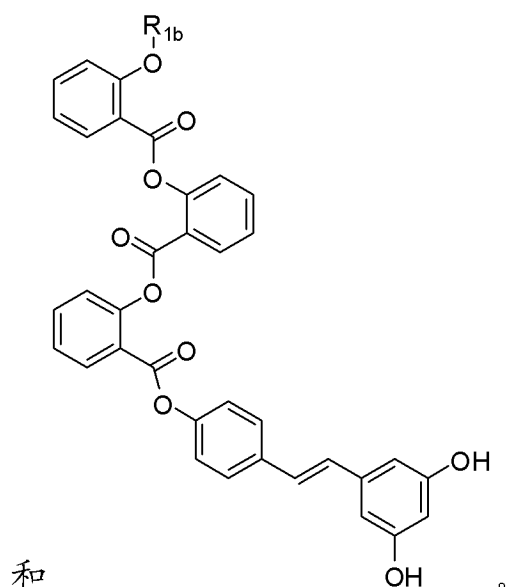


[0328] 其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{1b} 、 R_{2b} 、 R_{3b} 、 R_{4b} 和 R_{5b} 如发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0329] 在另一方面,本发明提供了式 (III) 化合物,其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_6 为 (L)N-乙酰半胱氨酸; R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 独立为氢、三氟甲基,或 2,4-二氟苯基; R_{1b} 为氢或乙酰基。

[0330] 代表性的式 (III) 化合物包括但不限于下文所示的化合物,其中 R_{1b} 为氢或乙酰基。

[0331]



[0333] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (III) 化合物,或其可药用盐。

[0334] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (III) 化合物,或其可药用盐。

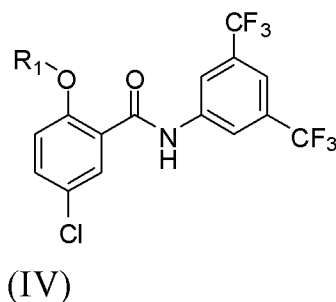
[0335] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (III) 化合物,或其可药用盐。

[0336] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和如上文所示的式 (III) 化合物,或其可药用盐。

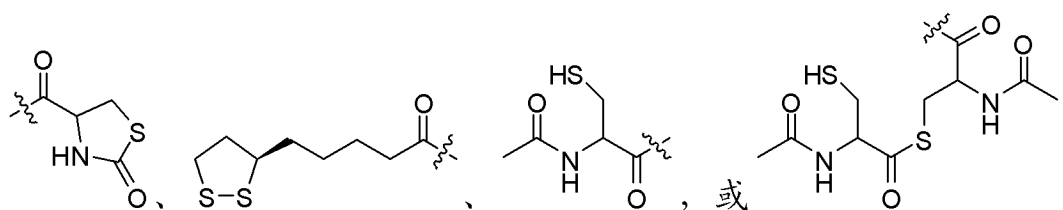
[0337] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和如上文所示的式 (III) 化合物,或其可药用盐。

[0338] 在另一方面,本发明提供了式 (IV) 化合物

[0339]

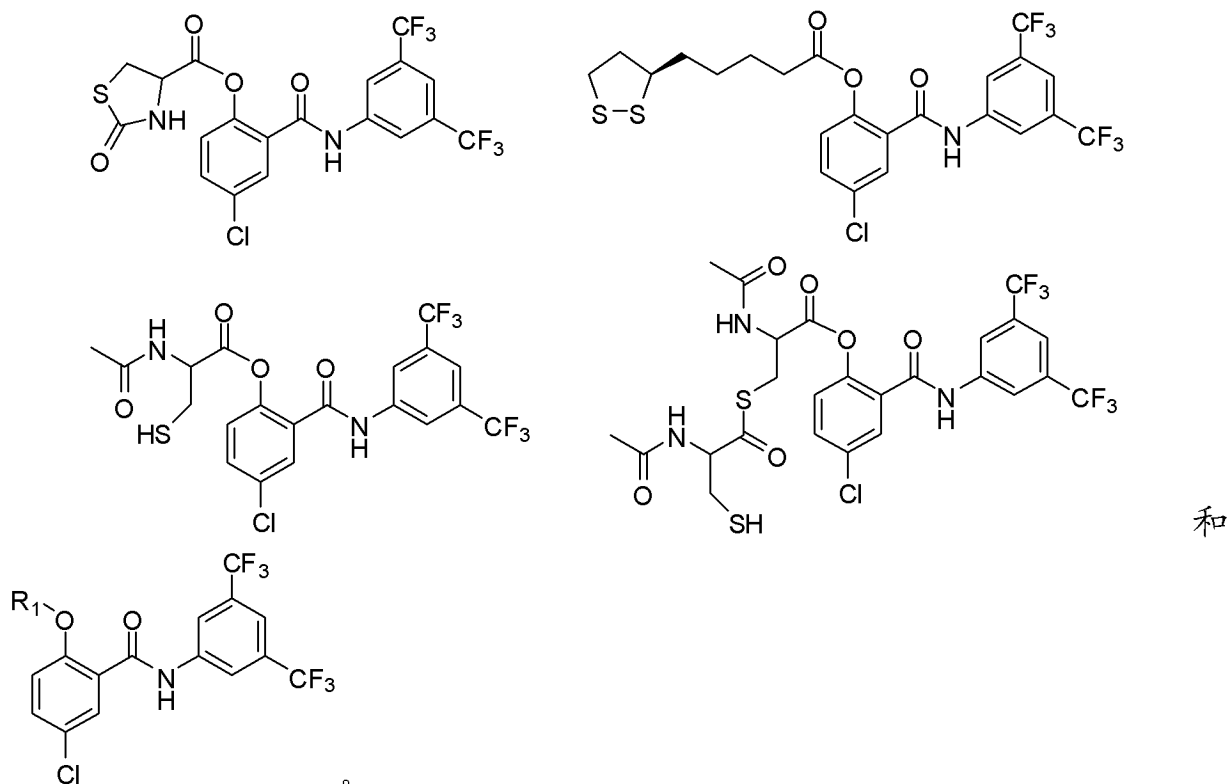


[0340] 其中 R_1 为氢、 (C_1-C_6) 烷基羰基、
[0341]



[0342] 代表性的式 (IV) 化合物包括下文所示的化合物, 其中 R_1 为氢或乙酰基。

[0343]



[0344] 在另一方面, 本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病, 以及代谢性病症的方法, 包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (IV) 化合物, 或其可药用盐。

[0345] 在某些实施方案中, 本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病, 包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的如上 文所示的式 (IV) 化合物, 或其可药用盐。

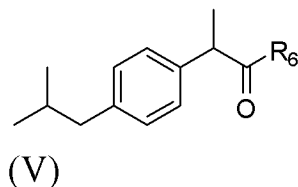
[0346] 在某些实施方案中, 本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法, 包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (IV) 化合物, 或其可药用盐。

[0347] 在某些实施方案中, 本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病, 包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物, 所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (IV) 化合物, 或其可药用盐。

[0348] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和如上文所示的式(IV)化合物或其可药用盐。

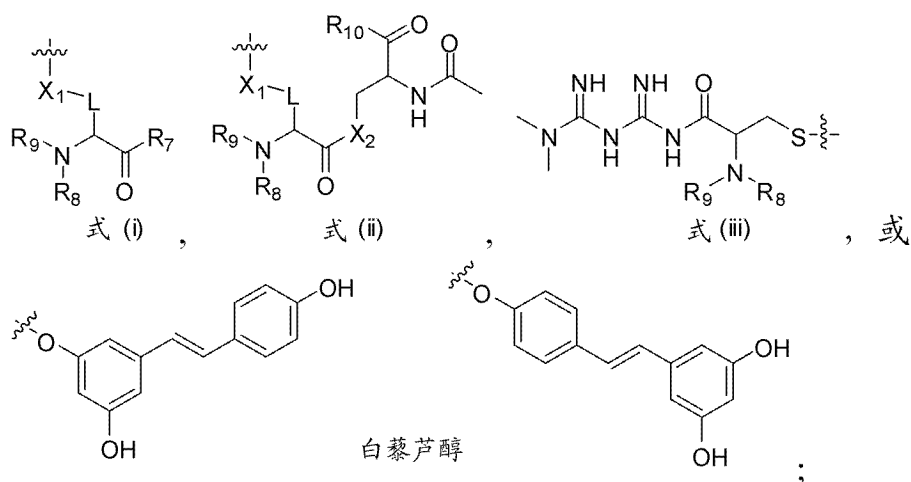
[0349] 在另一方面,本发明提供了式(V)化合物

[0350]



[0351] 其中 R_6 为

[0352]



[0353] R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$;

[0354] R_8 为氢或 (C_1-C_6) 烷基;

[0355] R_9 为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基;

[0356] R_{10} 为 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$;

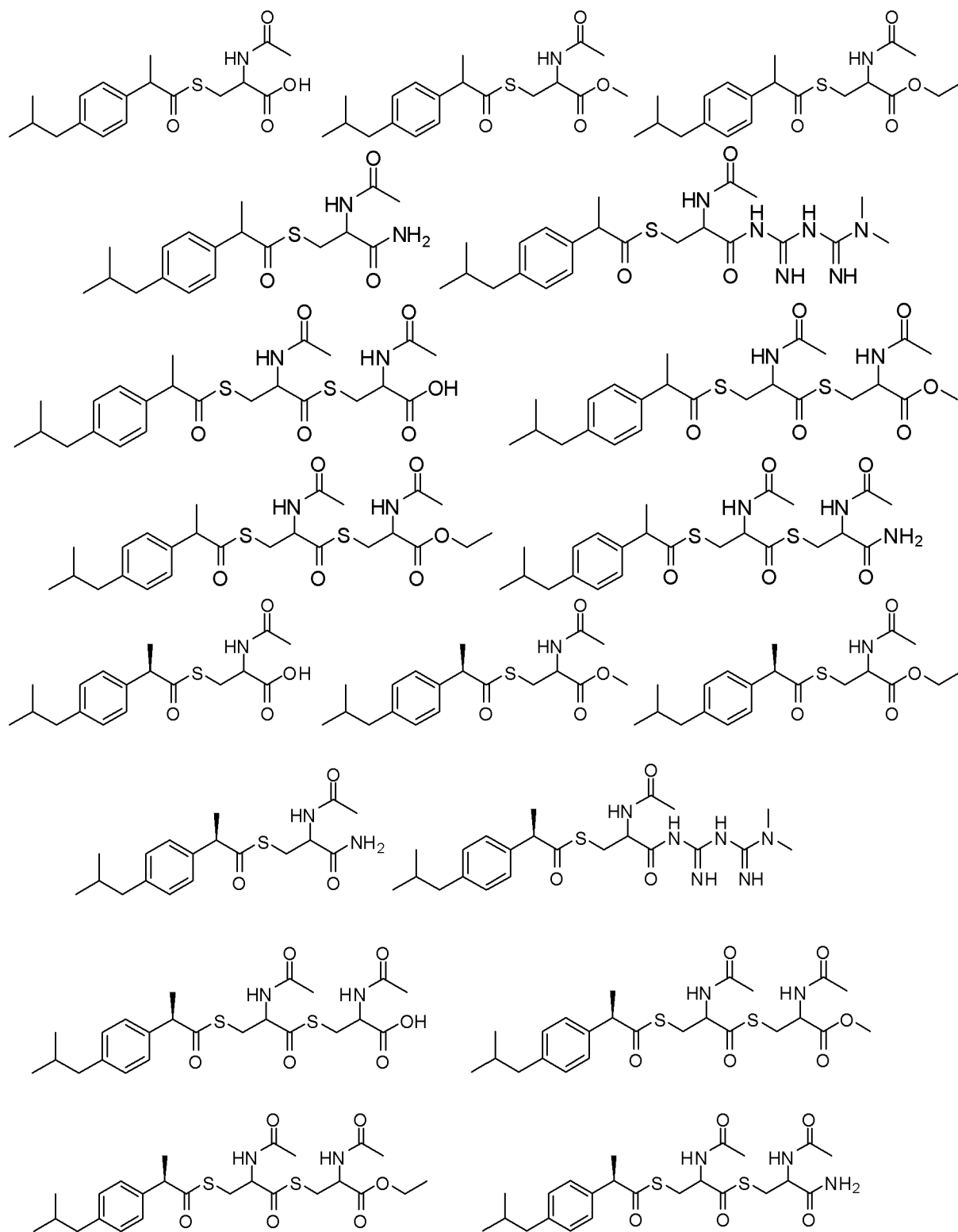
[0357] X_1 和 X_2 独立为 O 或 S;

[0358] L 为 (C_1-C_6) 亚烷基;以及

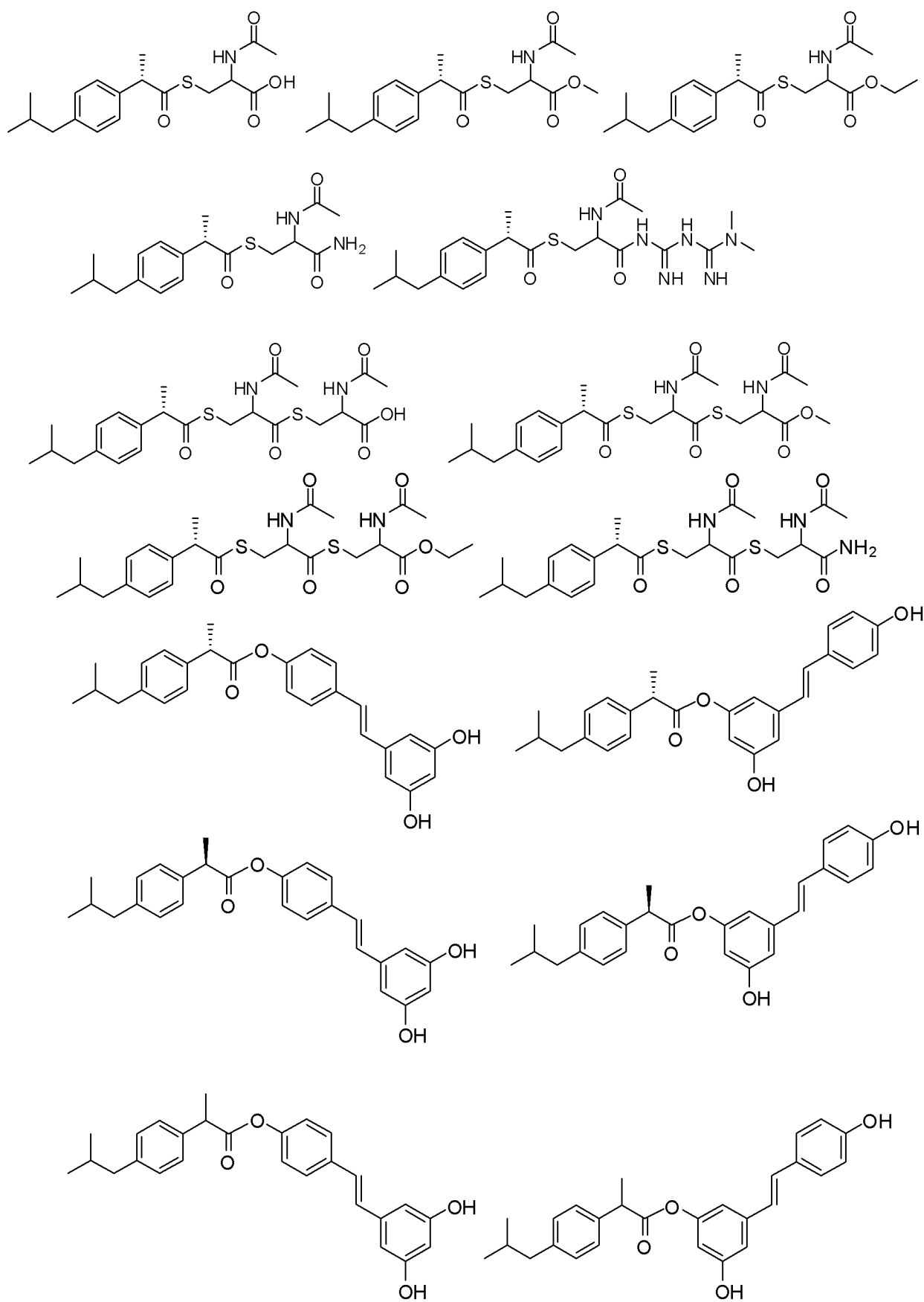
[0359] Z_9 和 Z_{10} 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0360] 代表性的式(V)化合物包括但不限于,以下所示的化合物。

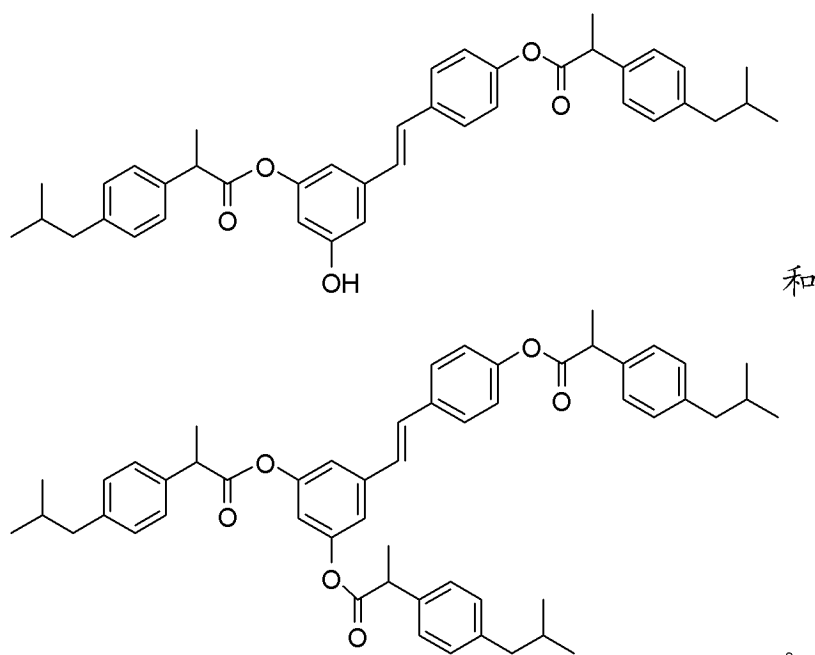
[0361]



[0362]



[0363]



[0364] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的如上文所示的式(V)化合物,或其可药用盐。

[0365] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的如上文所示的式(V)化合物,或其可药用盐。

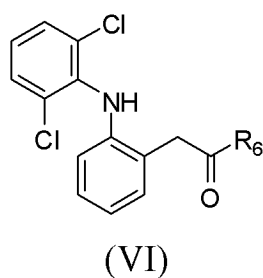
[0366] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的如上文所示的式(V)化合物,或其可药用盐。

[0367] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和如上文所示的式(V)化合物,或其可药用盐。

[0368] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和如上文所示的式(V)化合物,或其可药用盐。

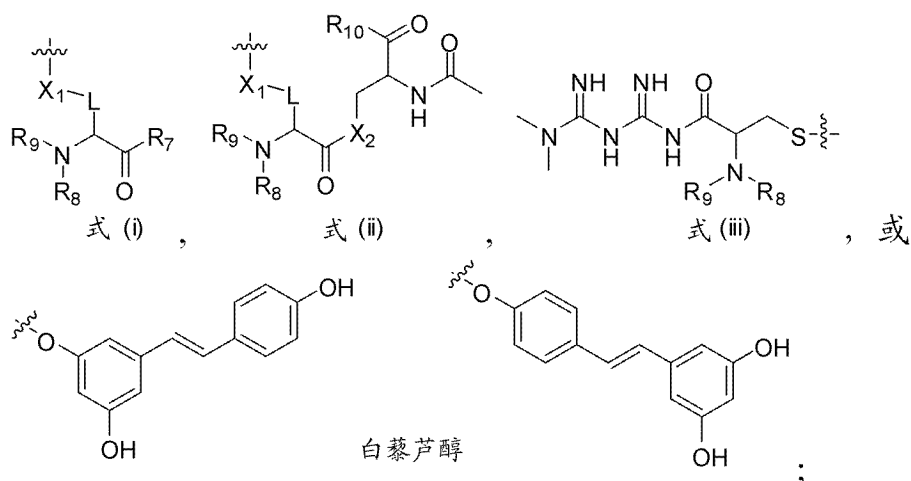
[0369] 在另一方面,本发明提供了式(VI)化合物

[0370]



[0371] 其中 R_6 为

[0372]



[0373] R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$;

[0374] R_8 为氢或 (C_1-C_6) 烷基 ;

[0375] R_9 为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基 ;

[0376] R_{10} 为 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$;

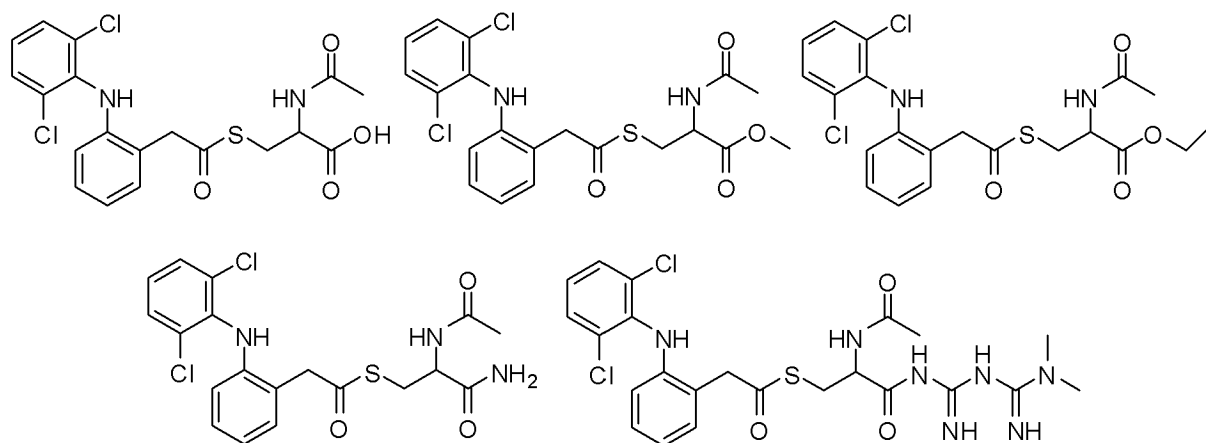
[0377] X_1 和 X_2 独立为 O 或 S ;

[0378] L 为 (C_1-C_6) 亚烷基 ; 以及

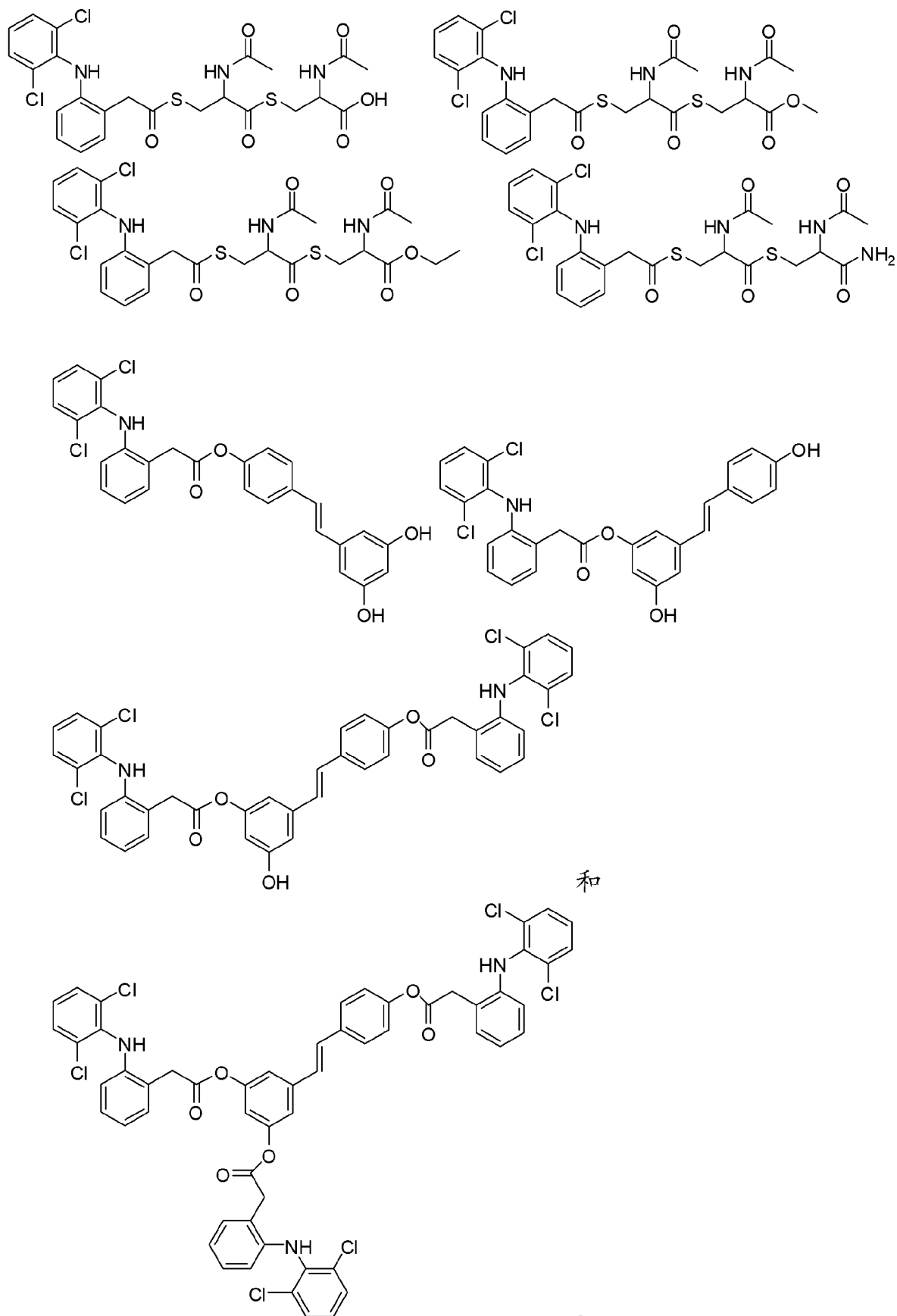
[0379] Z_9 和 Z_{10} 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0380] 代表性的式 (VI) 化合物包括但不限于, 以下所示的化合物。

[0381]



[0382]



[0383] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,包括对需要所述治疗的哺乳

动物或患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (VI) 化合物,或其可药用盐。

[0384] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (VI) 化合物,或其可药用盐。

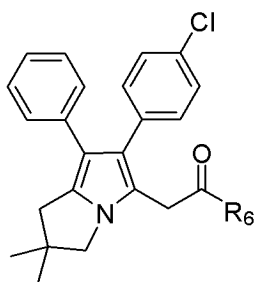
[0385] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (VI) 化合物,或其可药用盐。

[0386] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (VI) 化合物,或其可药用盐。

[0387] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和如上文所示的式 (VI) 化合物,或其可药用盐。

[0388] 在另一方面,本发明提供了式 (VII) 化合物

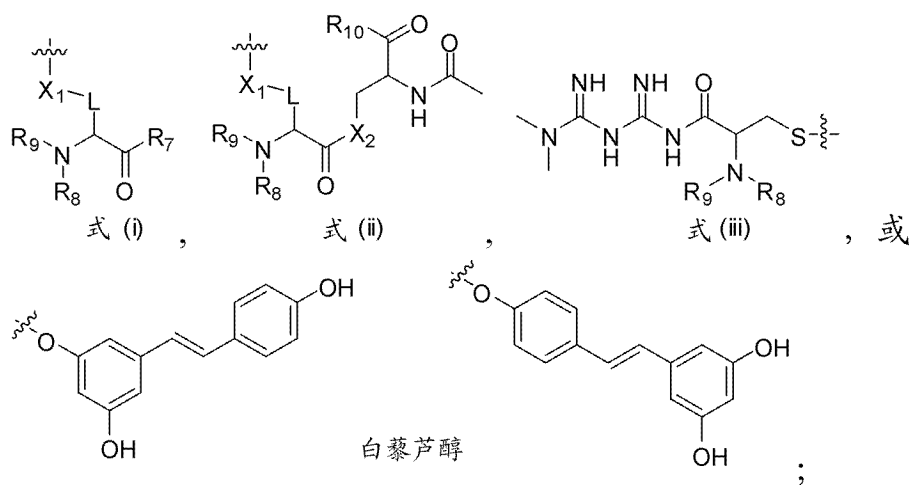
[0389]



(VII)

[0390] 其中 R_6 为

[0391]



[0392] R_7 为 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$;

[0393] R_8 为氢或 (C_1-C_6) 烷基 ;

[0394] R_9 为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基 ;

[0395] R_{10} 为 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$;

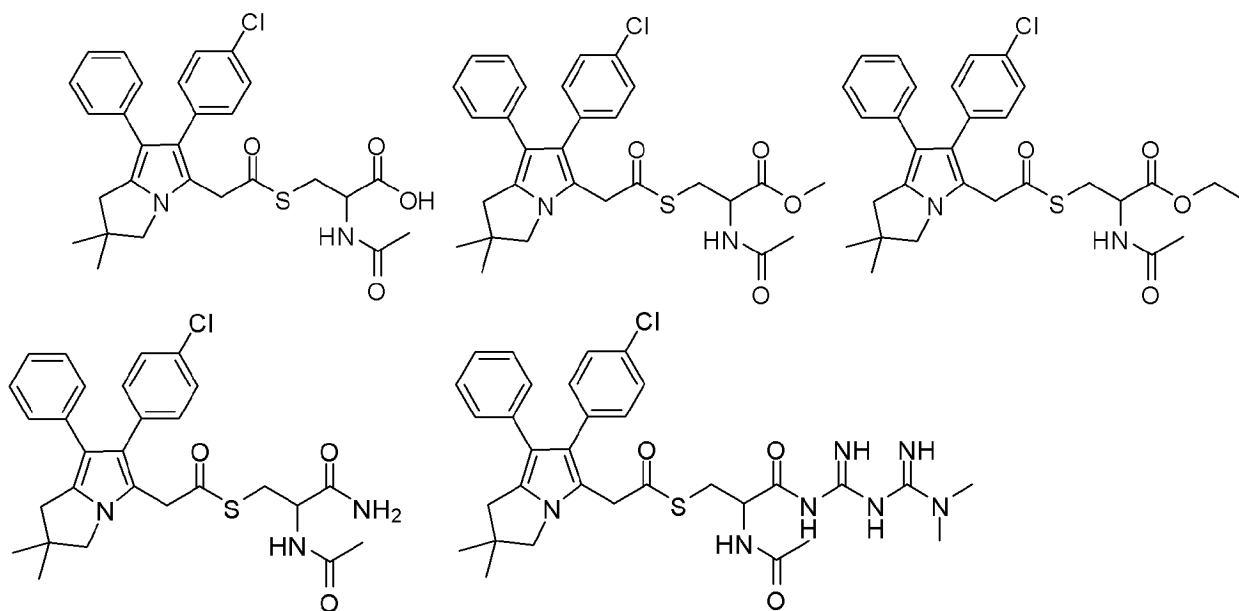
[0396] X_1 和 X_2 独立为 O 或 S ;

[0397] L 为 (C_1-C_6) 亚烷基 ; 以及

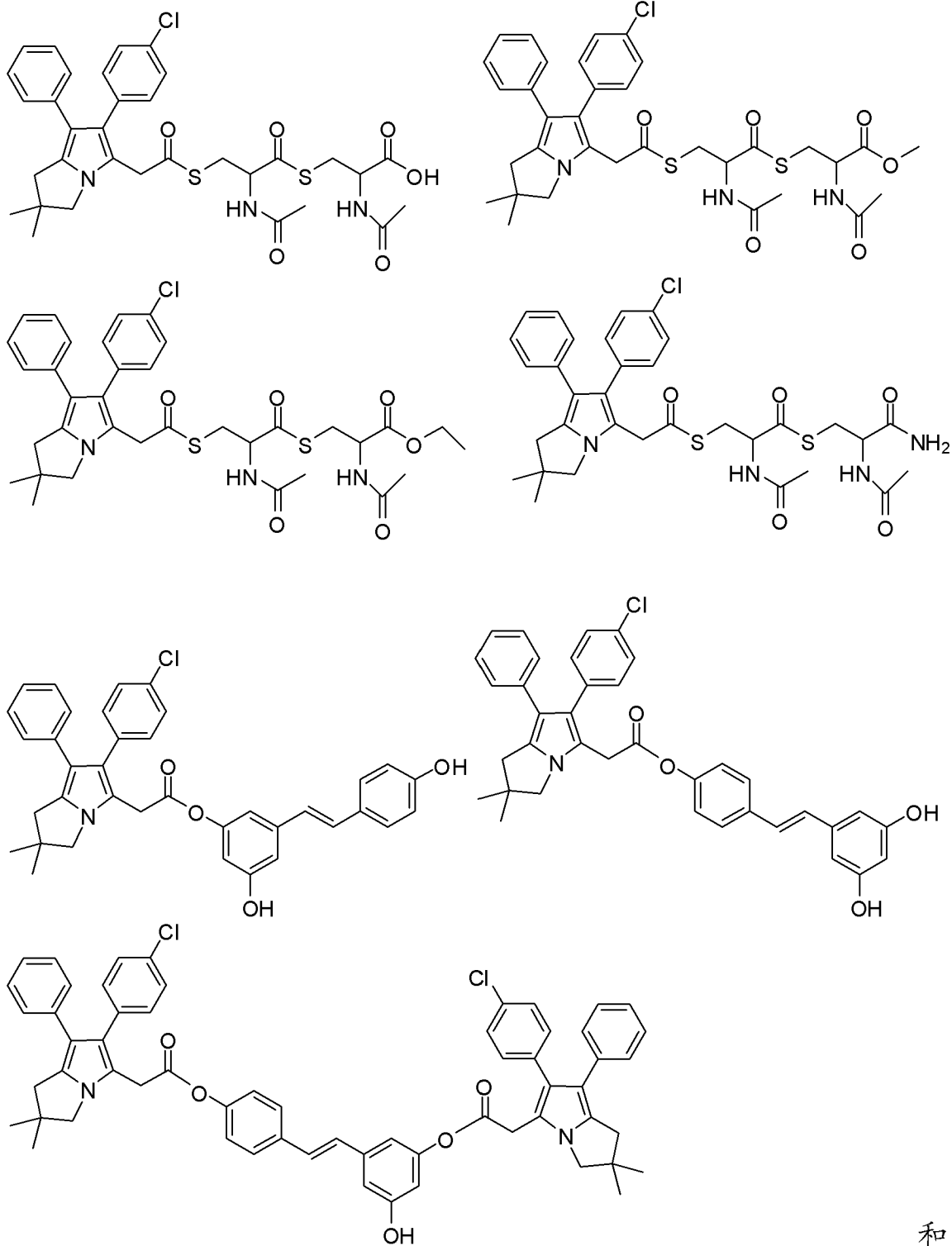
[0398] Z_9 和 Z_{10} 独立为氢、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷基羰基。

[0399] 代表性的式 (VII) 化合物包括但不限于, 以下所示的化合物。

[0400]

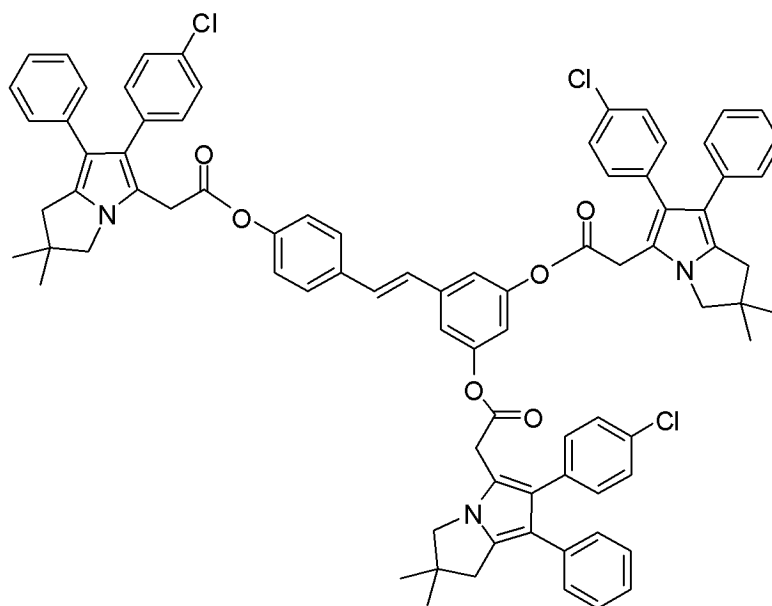


[0401]



和

[0402]



[0403] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症病症、心血管疾病,以及代谢性病症的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (VII) 化合物,或其可药用盐。

[0404] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (VII) 化合物,或其可药用盐。

[0405] 在某些实施方案中,本发明提供了在哺乳动物或患者中降低晚期糖基化终末产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的如上文所示的式 (VII) 化合物,或其可药用盐。

[0406] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和包括 I 型和 II 型糖尿病在内的任何形式的糖尿病,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和如上文所示的式 (VII) 化合物,或其可药用盐。

[0407] 在某些实施方案中,本发明提供了在患者中降低晚期糖基化终末产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和如上文所示的式 (VII) 化合物,或其可药用盐。

[0408] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或患者中治疗以下疾病的方法:脂细胞功能障碍相关疾病;碳水化合物代谢相关疾病;血管疾病;神经变性疾病;癌症;关节炎;骨关节炎;脊椎炎 (spondylitis);骨再吸收疾病 (bone resorption diseases);脓毒症 (sepsis);脓毒性休克 (septic shock);慢性肺炎性炎症 (chronic pulmonary inflammatory disease);发热 (fever);牙周病 (periodontal diseases);溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis);热病 (pyresis);阿尔茨海默病 (Alzheimer' s disease);帕金森病 (Parkinson' s diseases);囊性纤维化 (cystic fibrosis);免疫系统功能障碍 (dysfunctions of the immune system);中风 (stroke);多发性硬化 (multiple

sclerosis) ;偏头痛 (migraine) ;疼痛 ;包括葡萄膜炎、青光眼和结膜炎在内的眼部炎性病症 ;变性骨或关节病症,包括骨关节炎、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis)、类风湿性脊椎炎 (rheumatoid spondylitis)、痛风性关节炎 (gouty arthritis)、强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis)、牛皮癣性关节炎 (psoriatic arthritis) 和其他关节炎病症以及关节发炎 (inflamed joints) ;慢性皮肤炎性病症 (chronic inflammatory skin conditions),包括过敏性损伤 (allergic lesions)、扁平苔藓 (lichen planus)、玫瑰糠疹 (pityriasis rosea)、湿疹 (eczema)、牛皮癣 (psoriasis) 和皮炎 ;胃肠道疾病和病症,包括炎症肠病 (inflammatory bowel disease)、克罗恩病 (Crohn' s disease)、萎缩性胃炎 (atrophic gastritis)、胃炎变型 (gastritis varialoforme)、溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis)、腹部疾病 (coeliac disease)、节段性回肠炎 (regional ileitis)、消化性溃疡 (peptic ulceration) 特别是肠易激综合征、回流性食管炎 (reflux oesophagitis) 和由感染例如幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*) 导致的胃肠道损伤 (damage to the gastrointestinal tract resulting from infections) ;炎性肺病症如哮喘、支气管炎特别是慢性阻塞性肺部疾病 (chronic obstructive pulmonary disease)、农民肺 (farmer' s lung)、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome) ;菌血症 (bacteraemia) ;内毒素血症 (endotoxaemia) (脓毒性休克) ;口疮性溃疡 (aphthous ulcers) ;龈炎 (gingivitis) ;热病特别是疼痛,包括炎性痛 (inflammatory pain)、神经性疼痛 (neuropathic pain)、急性痛 (acute pain) 或中枢起源的疼痛 (pain of a central origin) ;髓膜炎 (meningitis) 和胰腺炎,和与炎症相关的其他病症 ;中枢神经系统炎性病症,包括与缺血性发作相关的缺血再灌注损伤 ;血管疾病,如动脉粥样化疾病和非动脉粥样化疾病 (atheromatous and nonatheromatous)、缺血性心脏病 (ischemic heart disease) 和雷诺氏病和现象 (Raynaud' s Disease and Phenomenon),包括对需要所述治疗的哺乳动物或患者给予治疗有效量的式 (I-VII) 化合物,或其可药用盐。在某些实施方案中,本发明提供了式 (I-VII) 化合物在制备或制造用于治疗上文列出的疾病 / 障碍的药物中的用途。

[0409] 在另一方面,本发明提供了在患者中治疗以下疾病的方法 :脂细胞功能障碍相关疾病 ;碳水化合物代谢相关疾病 ;血管疾病 ;神经变性疾病 ;癌症 ;关节炎 ;骨关节炎 ;脊椎炎 ;骨再吸收疾病 ;脓毒症 ;脓毒性休克 ;慢性肺炎性疾病 ;发热 ;牙周病 ;溃疡性结肠炎 ;热病 ;阿尔茨海默病 ;帕金森病 ;囊性纤维化 ;免疫系统功能障碍 ;中风 ;多发性硬化 ;偏头痛 ;疼痛 ;包括葡萄膜炎、青光眼和结膜炎在内的眼部炎性病症 ;变性骨或关节病症,包括骨关节炎、类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎、强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎和其他关节炎病症以及关节发炎 ;慢性皮肤炎性病症,包括过敏性损伤、扁平苔藓、玫瑰糠疹、湿疹、牛皮癣和皮炎 ;胃肠道疾病和病症,包括炎症肠病、克罗恩病、萎缩性胃炎、胃炎变型、溃疡性结肠炎、腹部疾病、节段性回肠炎、消化性溃疡特别是肠易激综合征、回流性食管炎和由感染例如幽门螺旋杆菌导致的胃肠道损伤 ;炎性肺病症如哮喘、支气管炎特别是慢性阻塞性肺部疾病、农民肺、急性呼吸窘迫综合征 ;菌血症 ;内毒素血症 (脓毒性休克) ;口疮性溃疡 ;龈炎 ;热病特别是疼痛,包括炎性痛、神经性疼痛、急性痛或中枢起源的疼痛 ;髓膜炎和胰腺炎,和与炎症相关的其他病症 ;中枢神经系统炎性病症,包括与缺血性发作相关的缺血再灌注损伤 ;血管疾病,如动脉粥样化疾病和非动脉粥样化疾病、缺血性心脏病和

雷诺氏病和现象,包括对需要所述治疗的患者给予治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I-VII) 化合物,或其可药用盐。在某些实施方案中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于治疗上文列出的疾病 / 障碍的药物中的用途,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I-VII) 化合物或其可药用盐。

[0410] 定义

[0411] 如本说明书通篇和随附的权利要求中使用的那样,以下术语具有以下的含义:

[0412] 本申请使用的术语“(C₁-C₆) 烷氧基”表示通过氧原子与母体分子相连的如本申请定义的(C₁-C₆) 烷基。(C₁-C₆) 烷氧基的代表性实例包括但不限于,甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊基氧基和己基氧基。

[0413] 本申请使用的术语“(C₁-C₆) 烷氧基羰基”表示通过如本申请定义的羰基与母体分子相连的如本申请定义的(C₁-C₆) 烷氧基。(C₁-C₆) 烷氧基羰基的代表性实例包括但不限于,甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0414] 本申请使用的术语“(C₁-C₆) 烷氧基磺酰基”表示通过如本申请定义的磺酰基与母体分子相连的如本申请定义的(C₁-C₆) 烷氧基。(C₁-C₆) 烷氧基磺酰基的代表性实例包括但不限于,甲氧基磺酰基、乙氧基磺酰基和丙氧基磺酰基。

[0415] 本申请使用的术语“(C₁-C₆) 烷基”表示含有 1 至 8 碳原子的直链或支链烃基。(C₁-C₆) 烷基代表性实例包括但不限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基和己基。

[0416] 本申请使用的术语“(C₁-C₆) 烷基羰基”表示通过如本申请定义的羰基与母体分子相连的如本申请定义的(C₁-C₆) 烷基。(C₁-C₆) 烷基羰基的代表性实例包括但不限于,乙酰基、1-氧代丙基、2,2-二甲基-1-氧代丙基、1-氧代丁基和 1-氧代戊基。

[0417] 本申请使用的术语“(C₁-C₆) 烷基羰基氧基”表示通过氧原子与母体分子相连的如本申请定义的(C₁-C₆) 烷基羰基。(C₁-C₆) 烷基羰基氧基的代表性实例包括但不限于,乙酰基氧基、乙基羰基氧基和叔丁基羰基氧基。

[0418] 术语“(C₁-C₆) 亚烷基”表示从含有 1 至 6 碳原子的直链或支链烃衍生的二价基团。(C₁-C₆) 亚烷基的代表性实例包括但不限于,-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂- 和 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-。

[0419] 本申请使用的术语“(C₁-C₆) 烷基磺酰基”表示通过如本申请定义的磺酰基与母体分子相连的如本申请定义的(C₁-C₆) 烷基。(C₁-C₆) 烷基磺酰基的代表性实例包括但不限于,甲基磺酰基和乙基磺酰基。

[0420] 本申请使用的术语“(C₁-C₆) 烷基硫基”表示通过硫原子与母体分子相连的如本申请定义的(C₁-C₆) 烷基。(C₁-C₆) 烷基硫基的代表性实例包括但不限于,甲基硫基、乙基硫基、叔丁基硫基和己基硫基。

[0421] 本申请使用的术语“羰基”表示 -C(O)- 基团。

[0422] 本申请使用的术语“羧基”表示 -CO₂H 基团。

[0423] 本申请使用的术语“氰基”表示 -CN 基团。

[0424] 本申请使用的术语“甲酰基”表示 -C(O)H 基团。

[0425] 本申请使用的术语“卤代”或“卤素”表示 -Cl、-Br、-I 或 -F。

[0426] 本申请使用的术语“卤代(C₁-C₆) 烷氧基”表示通过如本申请定义的(C₁-C₆) 烷氧

基与母体分子相连的如本申请定义的至少一个卤素。卤代 (C_1-C_6) 烷基的代表性实例包括但不限于,氯甲氧基、2- 氟乙氧基、三氟甲氧基和五氟乙氧基。

[0427] 本申请使用的术语“ 卤代 (C_1-C_6) 烷基” 表示通过如本申请定义的 (C_1-C_6) 烷基与母体分子相连的如本申请定义的至少一个卤素。卤代 (C_1-C_6) 烷基的代表性实例包括但不限于,氯甲基、2- 氟乙基、三氟甲基、五氟乙基和 2- 氯 -3- 氟戊基。

[0428] 本申请使用的术语“ HTB” 表示 2- 羟基 -4-(三氟甲基) 苯甲酸,为三氟醋柳酸 (triflusal) 的代谢物。包含 HTB 和一种或多种抗氧化剂的缀合物被明确地涵盖在本发明中。

[0429] 本申请使用的术语“ 羟基” 表示 -OH 基团。

[0430] 本申请使用的术语“ 羟基 (C_1-C_6) 烷基” 表示通过如本申请定义的 (C_1-C_6) 烷基与母体分子相连的如本申请定义的至少一个羟基。羟基 (C_1-C_6) 烷基的代表性实例包括但不限于,羟基甲基、2- 羟基乙基、3- 羟基丙基和 2,3- 二羟基戊基。

[0431] 本申请使用的术语“ 巯基” 表示 -SH 基团。

[0432] 本申请使用的术语“ 硝基” 表示 $-NO_2$ 基团。

[0433] 本申请使用的术语“ 磺酰基” 表示 $-SO_2-$ 基团。

[0434] 本发明化合物包括可呈立体异构体形式的 α - 氨基酸或其衍生物如酯或酰胺,其中不对称或手性中心存在于 α - 碳上。基于 (L) 或 (D) 醛糖的费歇尔投影式,将手性中心指定为 (L) 或 (D) (Ernest L. Eliel and Samuel H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, page 112, 1994)。此外,本发明化合物可含有立体中心,其不是 α - 氨基酸 (或其衍生物) 的 α - 碳。取决于手性碳原子周围的取代基的构型,将该中心指定为 (R) 或 (S)。本申请使用的术语 (R) 和 (S) 是如 IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30 中定义的构型。本发明化合物的单独的立体异构体可如下制备:从含有不对称或手性中心的市售原料合成,或制备外消旋混合物,接着进行拆分,这是一种本领域技术人员公知的技术。这些拆分方法示例如下 (1) 将对映异构体混合物与手性助剂结合,通过重结晶或色谱分离所得到的非对映异构体混合物,然后从助剂释放旋光纯的产物, (2) 在手性色谱柱上直接分离旋光对映异构体的混合物,或 (3) 形成非对映异构体盐,接着对所述非对映异构体盐中的一种进行选择性地重结晶。

[0435] 本发明还提供了药物组合物,其包含与一种或多种无毒可药用载体一起配制的本发明化合物。药物组合物可具体地配制成为固体或液体形式用于口服给药、用于肠胃外注射,或用于直肠给药。

[0436] 本申请使用的术语“ 可药用载体” 表示呈无毒的惰性固体、半固体或液体形式的填充剂、稀释剂、包囊材料或任何类型的制剂辅料。可用作可药用载体的物质的一些实例为糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙纤维素;西黄蓍胶粉;麦芽 (malt);明胶;滑石;赋形剂如可可脂和栓剂用蜡;油如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水 (pyrogen-free water);等渗盐水;林格溶液 (Ringer's solution);乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其他无毒相容性润滑剂,如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、

包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中,这依照制剂者的判断。本发明提供了药物组合物其包含与一种或多种无毒可药用载体一起配制的本发明化合物。药物组合物可具体地配制成为固体或液体形式用于口服给药、用于肠胃外注射,或用于直肠给药。

[0437] 本发明的药物组合物可按照如下给药方式给药于人(患者)和其他哺乳动物:口服、直肠、肠胃外、池内(intracisternally)、腹膜内、局部(通过粉末、软膏剂或滴剂形式给药)、口腔或作为口腔或鼻腔喷雾。本申请使用的术语“肠胃外”是指包括静脉内、肌内、腹膜内、胸骨内、皮下、关节腔内注射和输注在内的给药方式。

[0438] 用于肠胃外注射的本发明的药物组合物包含可药用无菌水溶液或非水溶液、分散系、混悬液或乳液和用于复原成无菌可注射溶液或分散系的无菌粉末。合适的无菌水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、二醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射有机酯如油酸乙酯。可例如通过使用涂层如卵磷脂、在分散系的情况下通过维持所需的粒度以及使用表面活性剂来维持适当的流动性。

[0439] 这些组合物也可含有辅料如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。防止微生物的作用可通过各种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来保证。还期望的是,包括等渗剂例如糖、氯化钠等。可注射药物形式的延长吸收可使用延迟吸收剂例如单硬脂酸铝和明胶产生。

[0440] 在一些情形中,为了延长药物作用,通常期望的是,减缓药物从皮下或肌内注射中的吸收。这可通过使用水溶性较差的结晶或无定形物质的液体混悬液来实现。随后药物的吸收速率取决于其溶出速率,而溶出速率本身取决于晶体粒度和结晶形式。可供选择地,肠胃外给药的药物形式的延迟吸收通过将药物溶于或悬浮于油性媒介物中实现。

[0441] 混悬液除了含有活性化合物之外,还可含有助悬剂例如,乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂、西黄蓍胶及其混合物。

[0442] 如果期望,并且为了更有效分布,可将本发明化合物引入缓慢释放或靶向递送系统如聚合物基质、脂质体和微球中。这可以是经灭菌的,例如通过过滤通过防菌滤器(bacteria-retaining filter)或通过将灭菌剂引入无菌固体组合物(所述固体组合物可在立即使用前溶于无菌水或一些其它无菌可注射介质中)形式中来灭菌。

[0443] 期望时,活性化合物可呈含有一种或多种如上所述的可药用载体的微囊化形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可用包衣和壳(shell)制备,如肠溶衣、控制释放包衣和药物制剂领域中公知的其它包衣。在所述固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖,或淀粉混合。作为通常实践,所述剂型也可包含除稀释剂之外的额外物质,例如制片润滑剂和其它制片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情形中,所述剂型也可包含缓冲剂。它们可任选含有遮光剂,并且也可以是这样的组合物,即以延迟方式仅在或优先在肠道中的某部分释放一种或多种活性成分。可使用的包埋(embedding)组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0444] 可注射贮库(depot)形式可如下制成:在生物可降解聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成微囊化基质。取决于药物和聚合物的比率和所采用的具体聚合物的性质,可对药

物释放速率进行控制。其它生物可降解聚合物的实例包括聚（原酸酯）和聚（酸酐）。可注射贮库制剂也可如下制备：将药物包埋于与身体组织相容的脂质体或微乳中。

[0445] 可对可注射制剂进行灭菌，例如，例如通过过滤通过防菌滤器（bacteria-retaining filter）或通过将灭菌剂引入无菌固体组合物（所述固体组合物可在立即使用前溶于无菌水或一些其它无菌可注射介质中）形式中来灭菌。

[0446] 可注射制剂例如，无菌可注射水性或油性混悬液可根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂配制。无菌可注射制剂也可用于无毒、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液，如于 1,3- 丁二醇中的溶液。在可使用的媒介物和溶剂中，可接受的为水、林格溶液 U. S. P. 和等渗氯化钠溶液。此外，通常将无菌非挥发油用作溶剂或者悬浮介质。出于此目的，可使用任意温和的非挥发油，其包括合成的甘油一酯或者甘油二酯。此外，脂肪酸诸如油酸可用于制备注射剂。

[0447] 用于口服的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末剂、或者颗粒剂。在这种固体剂型中，活性化合物与至少一种惰性可药用载体混合，诸如柠檬酸钠或者磷酸钙和 / 或 (a) 填充剂或者增容剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和水杨酸，(b) 粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐类、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，(c) 保湿剂，例如甘油，(d) 崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或者木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐类和碳酸钠，(e) 溶液阻滞剂，例如石蜡，(f) 吸收促进剂，例如季铵化合物，(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，(h) 吸附剂，例如高岭土和膨润土，和 (i) 润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情形中，所述剂型也可包含缓冲剂。

[0448] 相似类型的固体组合物也可在软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中用作填充剂，其使用乳糖或 (lactose or milk sugar) 以及高分子量聚乙二醇等。

[0449] 片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可用包衣和壳制备，如肠溶衣和药物制剂领域中公知的其它包衣。它们可任选含有遮光剂，并且也可以是这样的组合物，即以延迟方式仅在或优先在肠道中的某部分释放一种或多种活性成分。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0450] 用于直肠给药的组合物优选为栓剂，其可通过将本发明化合物与合适的无刺激性载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡混合来制备，所述栓剂在环境温度为固体但在体温时为液体，因此在直肠中融化从而释放活性化合物。

[0451] 用于口服给药的液体剂型包括可药用乳剂、微乳剂、溶液、糖浆或酏剂。除了活性化合物之外，液体剂型还可含有本领域中通常使用的惰性稀释剂，例如，水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3- 丁二醇、二甲基甲酰胺、油（具体而言，棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢呋喃 -2- 甲醇（tetrahydrofurfuryl alcohol）、聚乙二醇和山梨糖醇的脂肪酸酯，和它们的混合物。

[0452] 除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可包括辅料如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0453] 用于本发明化合物局部或经皮给药的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉末剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与可药用载体和在可能

需要时任何必要的防腐剂或缓冲剂混合。眼部制剂、滴耳剂、眼用软膏、粉末剂和溶液也涵盖本发明的范围中。

[0454] 软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂除了含有本发明化合物之外,还可含有动物和植物油、油、蜡、石蜡、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或它们的混合物。

[0455] 粉末剂和喷雾剂除了本发明化合物之外,还可含有乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂可额外含有惯用的推进剂如氯氟烃。

[0456] 本发明化合物也可呈脂质体形式给药。本领域中已知的是,脂质体通常衍生于磷脂和其他脂类物质。脂质体通过分散在含水介质中的单层或多层水合液体晶体形成。可使用能够形成脂质体的任何无毒的、生理学可接受的和可代谢的脂质。呈脂质体形式的本发明组合物除了本发明化合物之外,还可含有稳定剂、防腐剂等。优选的脂质为分开或一起使用的天然和合成的磷脂和磷酸卵磷脂(卵磷脂)。

[0457] 形成脂质体的方法是本领域已知的。参见,例如,Prescott,Ed.,Methods in Cell Biology,Volume XIV,Academic Press,New York,N.Y.,(1976),p 33etseq。

[0458] 短语本发明化合物的“治疗有效量”表示以合理的益处/风险比适用于任何医学治疗的足以治疗代谢性病症的化合物的量。对任何特定患者而言,具体的治疗有效剂量水平将取决于各种因素,包括待治疗的病症和病症的严重程度;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;给药时间、给药途径和所采用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续期间;与所采用的具体组合物组合使用或同时使用的药物;以及医学领域中公知的类似因素。

[0459] 本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平可发生变化,从而获得对具体患者、组合物和给药方式而言有效实现期望的治疗响应的一种或多种活性化合物的量。经选择的剂量水平将取决于具体化合物的活性、给药途径、待治疗的病症的严重程度和待治疗的患者的状况和既往医学史。

[0460] 给予哺乳动物具体为人的本发明化合物的每日总剂量为约 0.03 至约 20mg/kg/日。出于口服给药的目的,更优选的剂量可为约 0.1 至约 10mg/kg/日。期望时,出于给药的目的,有效日剂量可分成多剂量,例如每日二至四个分开的剂量。

[0461] 本申请使用的术语“可药用盐”表示通常认为适于人消耗的带正电的无机或有机阳离子。可药用阳离子的实例为碱金属(锂、钠和钾)、镁、钙、二价铁、三价铁、铵、烷基铵、二烷基铵、三烷基铵、四烷基铵和胆碱。阳离子可通过本领域已知的方法如离子交换法互换。当本发明化合物以羧酸形式制备时,与碱(如氢氧化物或游离胺)加成将得到适当的盐形式。

[0462] 本发明涵盖通过式(I)化合物体内生物转化形成的药用活性代谢物。本申请使用的术语药用活性代谢物表示通过式(I)化合物体内生物转化形成的化合物。本发明涵盖式(I)化合物及其代谢物。生物转化的详尽讨论在(Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, seventh edition)中提供。

[0463] 出于任何目的,将本说明书中引用的所有专利、专利申请和参考文献以其整体引入本申请作为参考。

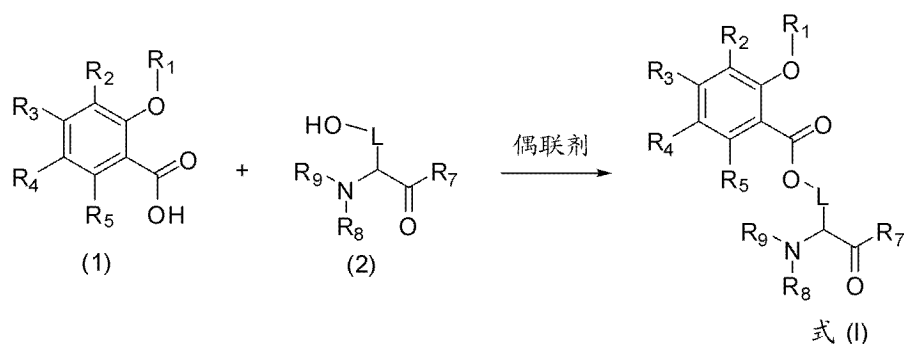
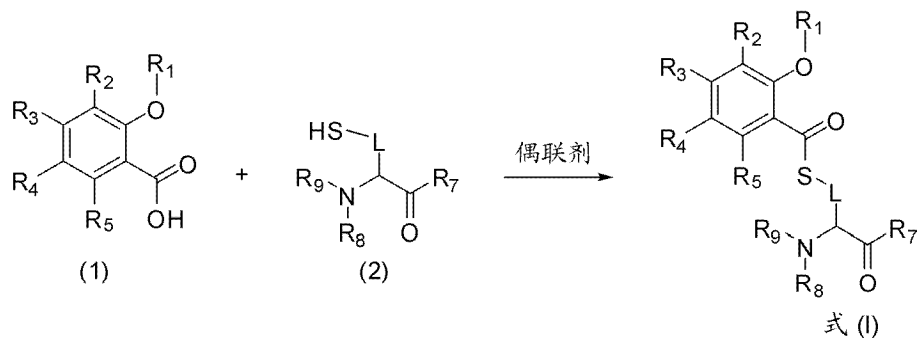
[0464] 出于说明的目的提供以下方案和实施例,而不是旨在限制本发明的范围。本发明

不限于示例的实施方案的范围,这些实施方案旨在作为本发明的单独方面的说明。除了本申请所示和所描述的实施方案之外,从前述的说明书和附图,对本领域技术人员人员本发明的各种变形而言将会变得显而易见。这些变形旨在落入随附的权利要求的范围内。

[0465] 本发明化合物的制备

[0466] 方案 1

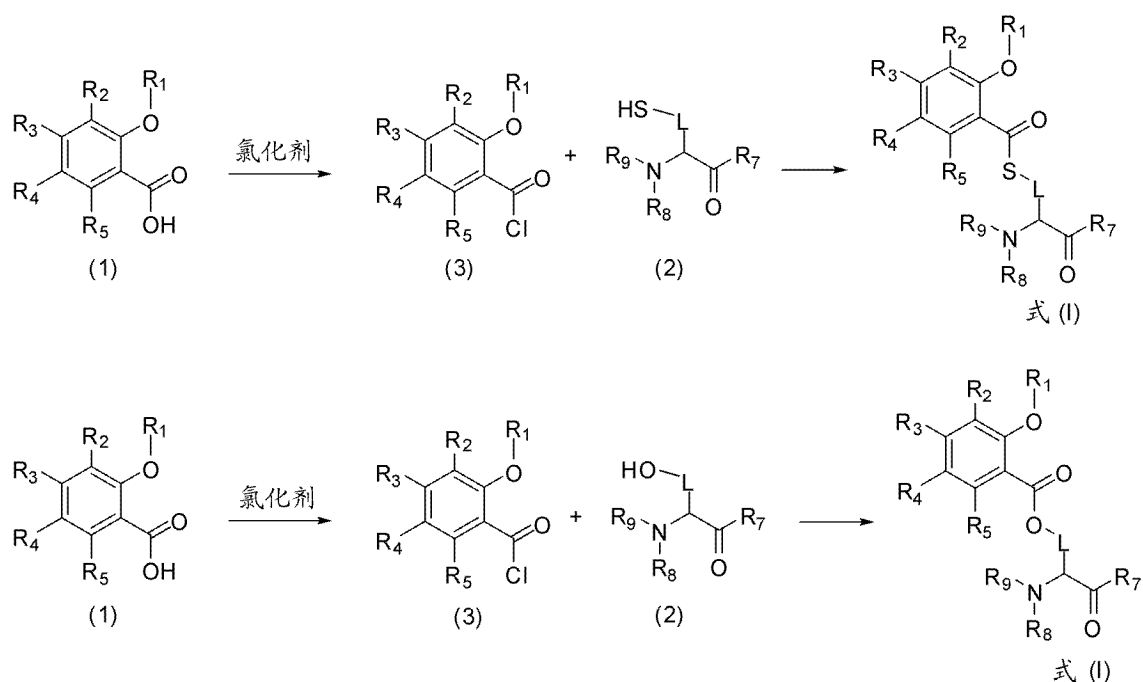
[0467]



[0468] 式 (I) 化合物,其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇、R₈、R₉ 和 L 如本申请发明内容部分所定义,如 EP 0 080 229、BE 900328,或方案 1 中所述制备。式 (1) 的酸用式 (2) 的醇或硫醇在合适的溶剂中处理,其中任选进行加热且任选加入一种或多种偶联剂以提供式 (I) 化合物。用于制备本发明化合物的偶联剂包括但不限于二甲基氨基吡啶 (DMAP)、1,3-二叔丁基碳二亚胺、1,1'-羰基二咪唑 (CDI)、1,1'-硫羰基二咪唑、1,1'-羰基二(2-甲基咪唑)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)、苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯烷子基-磷六氟磷酸盐 (PyBOP)、溴代-三吡咯烷子基-磷六氟磷酸盐 (PyBrop)、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐、N-[(二甲基氨基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-N-甲基甲铵、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP)、二(2-氧代-3-噁唑烷基)磷酸氯 (BOPCl)、1,3-二环己基碳二亚胺 (DCC)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAT)、1-羟基苯并三唑水合物 (HOBT)、3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮 (HOOBT)、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU)、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HBTU) 和 0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐 (TBTU)。

[0469] 方案 2

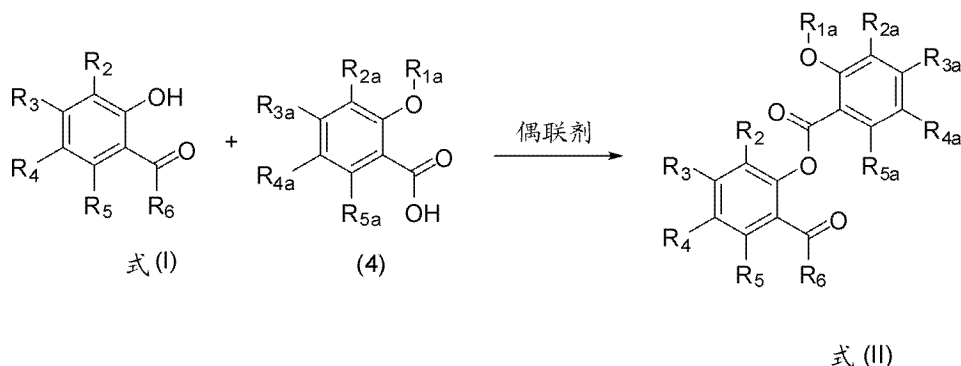
[0470]



[0471] 可供选择地, 式 (I) 化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 L 如本申请发明内容部分的式 (I) 中所定义, 如方案 2 所述制备。式 (1) 的酸用氯化剂如亚硫酸氯 (或 PCl_3) 在适当的溶剂中处理, 得到式 (3) 的酰氯。式 (3) 化合物用碱如三乙胺 (或二异丙基乙胺和式 (2) 的醇或硫醇在适当的溶剂中处理, 任选进行加热, 得到式 (I) 化合物。

[0472] 方案 3

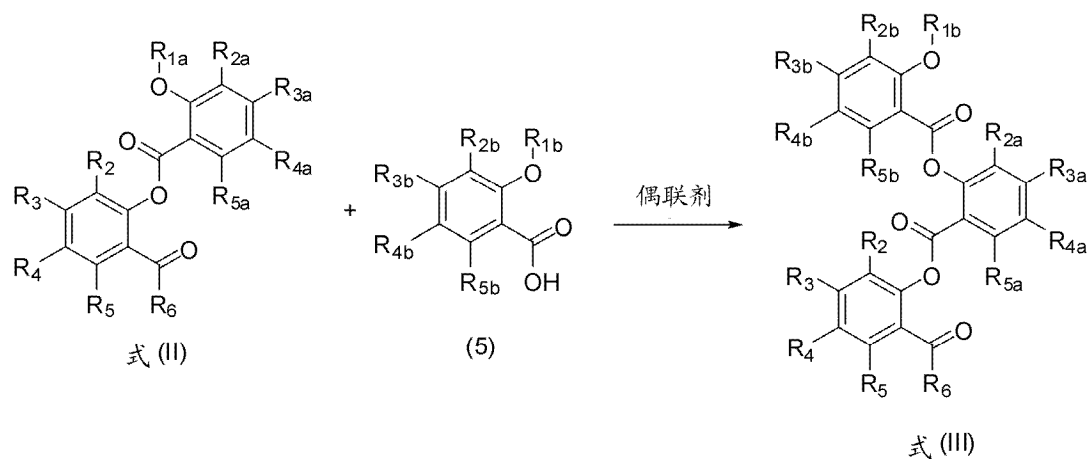
[0473]



[0474] 式 (II) 化合物, 其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 如本申请发明内容部分的式 (I) 中所定义, 如方案 3 中所述制备。式 (I) 化合物用式 (4) 的苯甲酸在如方案 1 披露的一种或多种偶联剂存在下在适当的溶剂中处理, 得到式 (II) 化合物。可供选择地, 式 (4) 化合物可用氯化剂 (参见方案 2) 和包括但不限于三乙胺或二异丙基乙胺的碱处理, 得到相应的酰氯。所述酰氯用式 (I) 化合物在适当的溶剂中处理, 任选进行加热, 得到式 (II) 化合物。

[0475] 方案 4

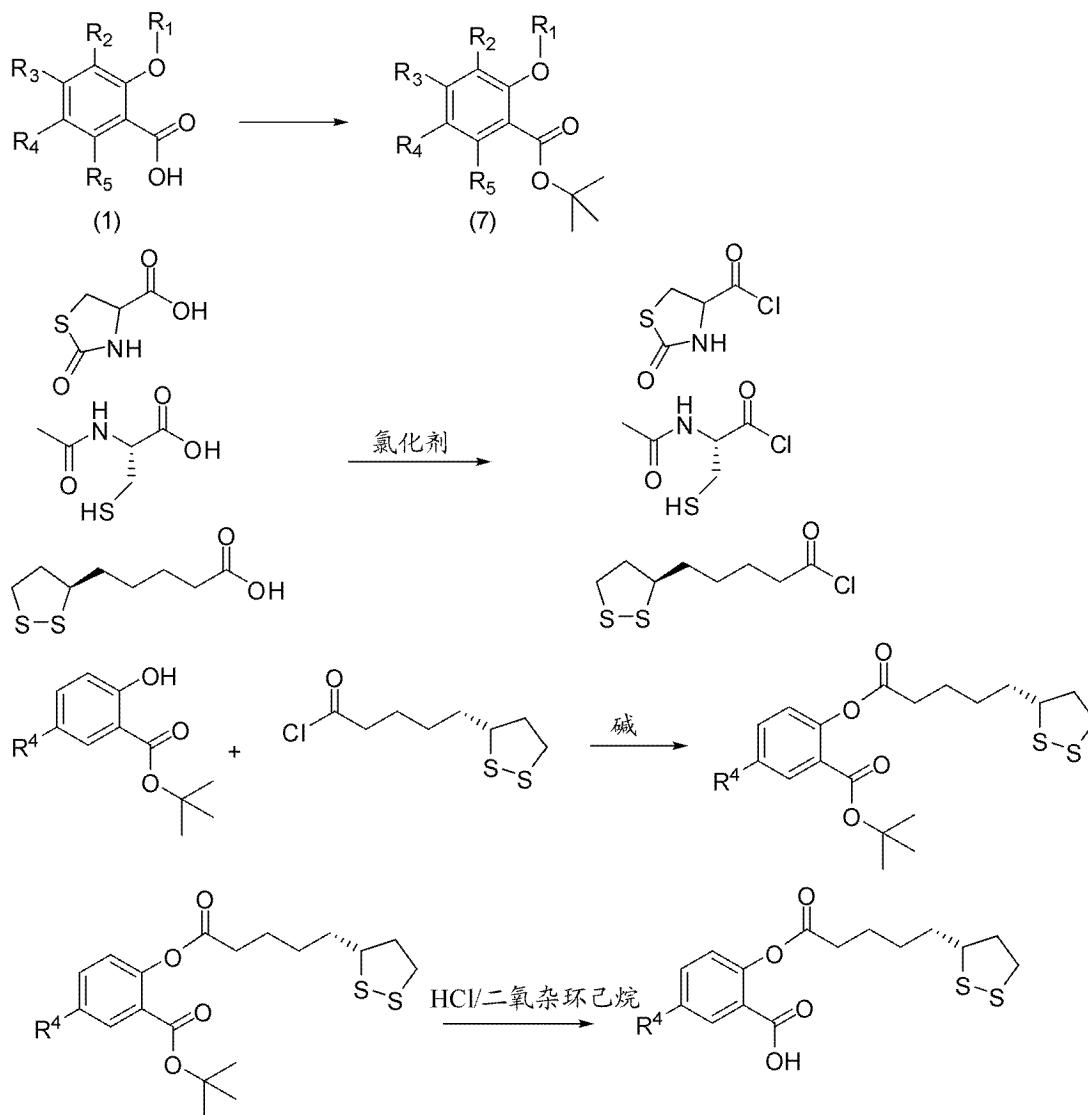
[0476]



[0477] 式 (III) 化合物, 其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{1b} 、 R_{2b} 、 R_{3b} 、 R_{4b} 和 R_{5b} 如本申请发明内容部分的式 (I) 中所定义, 如方案 4 中所述制备。式 (II) 化合物用式 (5) 的苯甲酸在适当的溶剂中在方案 1 中披露的一种或多种偶联剂存在下处理, 得到式 (III) 化合物。可供选择地, 式 (5) 化合物可用氯化剂 (参见方案 2) 和包括但不限于三乙胺或二异丙基乙胺的碱处理, 得到相应的酰氯。所述酰氯用式 (II) 在适当的溶剂中处理, 且任选进行加热, 得到式 (III) 化合物。

[0478] 方案 5

[0479]

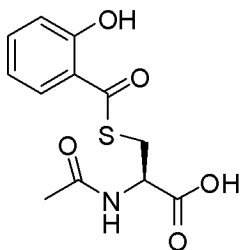


[0480] 可供选择地,式(I)的缀合物可如方案5中所述制备。式(1)化合物,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如发明内容部分的式(I)中定义,可如Bull. Soc. Chim. France, pg 2985(1974); and Applied Catalysis, 302(1)pgs 42-47(2006)中所述处理,得到式(7)的叔丁酯。含有羧基的抗氧化剂可用氯化剂(如亚硫酰氯或三氯氧磷(POCl_3))处理,得到相应的酰氯。式(7)的酯可在碱(如三乙胺或二异丙基乙胺)存在下与抗氧化剂酰氯偶联,得到式(I)的缀合物。

[0481] 例如,水杨酸(R_4 为H)或二氟尼柳(R_4 为2,4-二氟苯基)可使用本领域已知的方法转化为相应的叔丁酯,然后用硫辛酸(lipoic acid)或NAC的酰氯在碱(三乙胺或二异丙基乙胺)存在下处理,得到水杨酸-硫辛酸缀合物、二氟尼柳-硫辛酸缀合物、沙那西定,或二氟尼柳-NAC缀合物。

[0482] 实施例1

[0483]



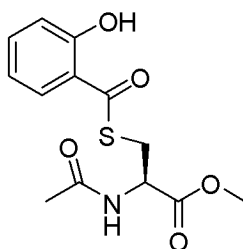
[0484] 沙那西定

[0485] (R)-2-乙酰氨基-3-(2-羟基苯甲酰基硫基)丙酸

[0486] 标题化合物使用 EP 0 080 229 中所述的操作制备。

[0487] 实施例 2

[0488]

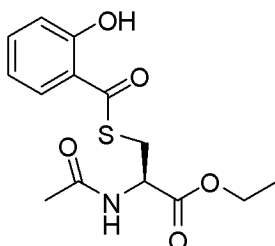


[0489] (R)-2-乙酰氨基-3-(2-羟基苯甲酰基硫基)丙酸甲基酯

[0490] 标题化合物使用 EP 0 080 229 中所述的类似操作制备。

[0491] 实施例 3

[0492]

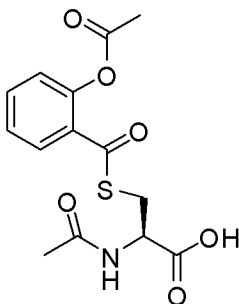


[0493] (R)-2-乙酰氨基-3-(2-羟基苯甲酰基硫基)丙酸乙基酯

[0494] 标题化合物使用 EP 0 080 229 中所述的类似操作制备。

[0495] 实施例 4

[0496]

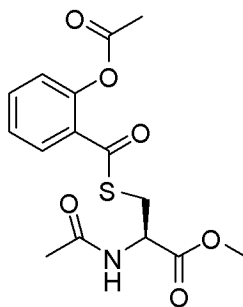


[0497] (R)-2-乙酰氨基-3-(2-乙酰氧基苯甲酰基硫基)丙酸

[0498] 标题化合物使用 EP 0 080 229 中所述的类似操作制备。

[0499] 实施例 5

[0500]

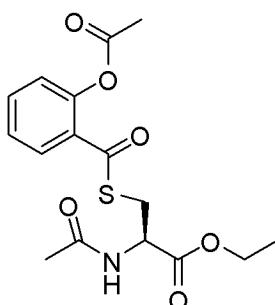


[0501] (R)-2-乙酰氨基-3-(2-乙酰氧基苯甲酰基硫基)丙酸甲基酯

[0502] 标题化合物使用 EP 0 080 229 中所述的类似操作制备。

[0503] 实施例 6

[0504]

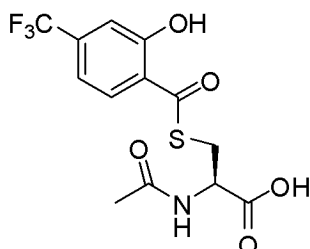


[0505] (R)-2-乙酰氨基-3-(2-乙酰氧基苯甲酰基硫基)丙酸乙基酯

[0506] 标题化合物使用 EP 0 080 229 中所述的类似操作制备。

[0507] 实施例 7

[0508]

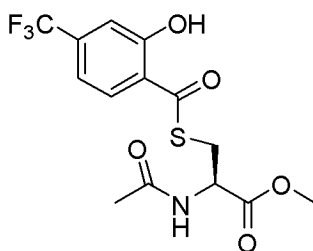


[0509] (R)-2-乙酰氨基-3-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酰基硫基)丙酸

[0510] 标题化合物使用 EP 0 080 229 中所述的类似操作制备。

[0511] 实施例 8

[0512]

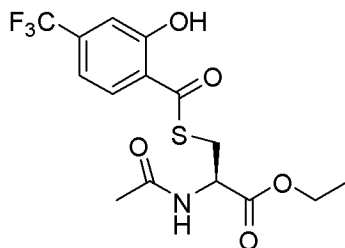


[0513] (R)-2-乙酰氨基-3-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酰基硫基)丙酸甲基酯

[0514] 标题化合物使用 EP 0 080 229 中所述的类似操作制备。

[0515] 实施例 9

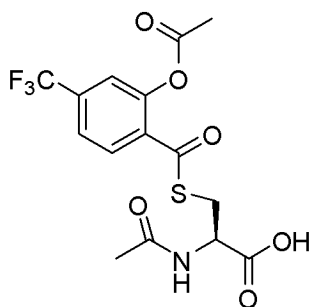
[0516]

[0517] (R)-2-乙酰氨基-3-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酰基硫基)丙酸乙基酯

[0518] 标题化合物使用 EP 0080229 中所述的类似操作制备。

[0519] 实施例 10

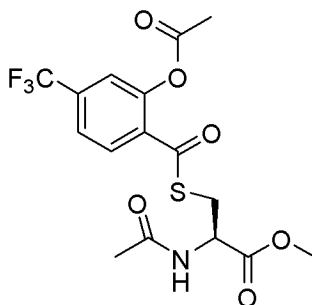
[0520]

[0521] (R)-2-乙酰氨基-3-(2-乙酰氧基-4-(三氟甲基)苯甲酰基硫基)丙酸

[0522] 标题化合物使用 EP 0080229 中所述的类似操作制备。

[0523] 实施例 11

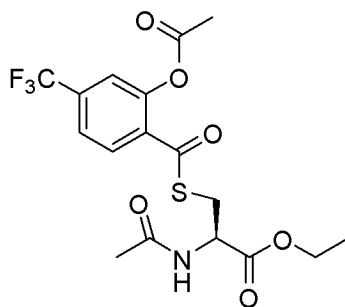
[0524]

[0525] (R)-2-乙酰氨基-3-(2-乙酰氧基-4-(三氟甲基)苯甲酰基硫基)丙酸甲基酯

[0526] 标题化合物使用 EP 0080229 中所述的类似操作制备。

[0527] 实施例 12

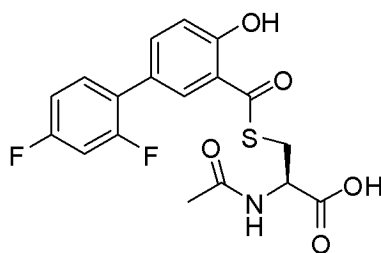
[0528]

[0529] (R)-2-乙酰氨基-3-(2-乙酰氧基-4-(三氟甲基)苯甲酰基硫基)丙酸乙基酯

[0530] 标题化合物使用 EP 0080229 中所述的类似操作制备。

[0531] 实施例 13

[0532]

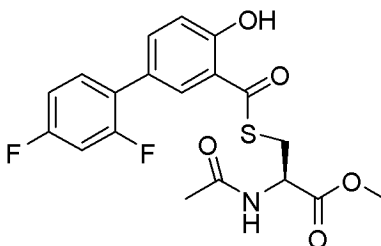


[0533] (R)-2-乙酰氨基-3-(2',4'-二氟-4-羟基联苯基羰基硫基)丙酸

[0534] 标题化合物使用 BE 900328 中所述的操作制备。

[0535] 实施例 14

[0536]

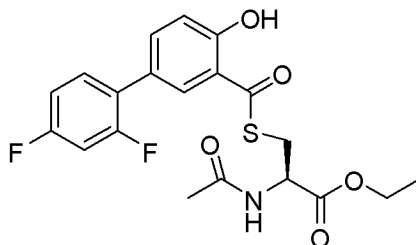


[0537] (R)-2-乙酰氨基-3-(2',4'-二氟-4-羟基联苯基羰基硫基)丙酸甲基酯

[0538] 标题化合物使用 BE 900328 中所述的类似操作制备。

[0539] 实施例 15

[0540]

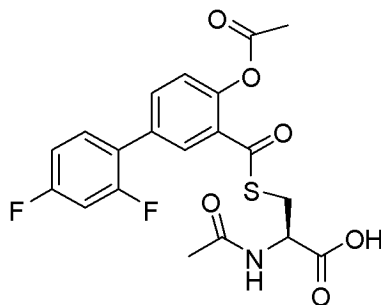


[0541] (R)-2-乙酰氨基-3-(2',4'-二氟-4-羟基联苯基羰基硫基)丙酸乙基酯

[0542] 标题化合物使用 BE 900328 中所述的类似操作制备。

[0543] 实施例 16

[0544]

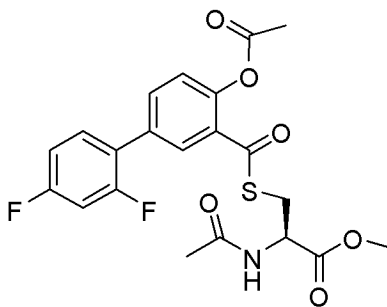


[0545] (R)-2-乙酰氨基-3-(4-乙酰氧基-2',4'-二氟联苯基羰基硫基)丙酸

[0546] 标题化合物使用 BE 900328 中所述的类似操作制备。

[0547] 实施例 17

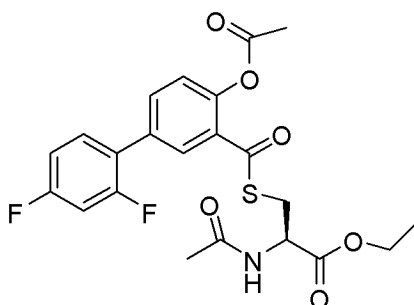
[0548]

[0549] (R)-2-乙酰氨基-3-(4-乙酰氧基-2',4'-二氟联苯基巯基)丙酸甲基酯

[0550] 标题化合物使用 BE 900328 中所述的类似操作制备。

[0551] 实施例 18

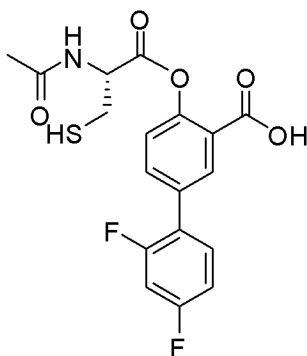
[0552]

[0553] (R)-2-乙酰氨基-3-(4-乙酰氧基-2',4'-二氟联苯基巯基)丙酸乙基酯

[0554] 标题化合物使用 BE 900328 中所述的类似操作制备。

[0555] 实施例 19

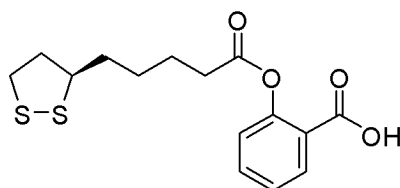
[0556]

[0557] (R)-4-(2-乙酰氨基-3-巯基丙酰基氧基)-2',4'-二氟联苯基-3-羧酸

[0558] 标题化合物使用方案 5 中所述的操作制备。

[0559] 实施例 20

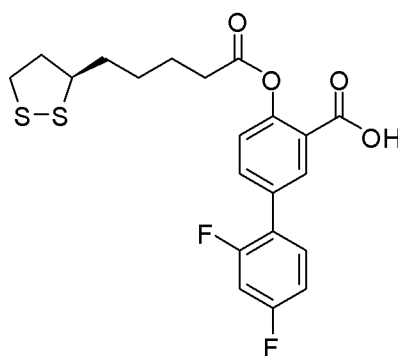
[0560]

[0561] (R)-2-(5-(1,2-二硫戊环-3-基)戊酰基氧基)苯甲酸

[0562] 标题化合物使用方案 5 中所述的操作制备。

[0563] 实施例 21

[0564]



[0565] (R)-4-(5-(1,2-二硫戊环-3-基)戊酰基氧基)-2',4'-二氟联苯基-3-羧酸

[0566] 标题化合物使用方案 5 中所述的操作制备。

[0567] 生物数据

[0568] 在链唑霉素处理的大鼠中对 β 细胞衰竭的防止和高血糖症的预防

[0569] 由给药链唑霉素产生的糖尿病小鼠或大鼠显示了与对照组相比,在肝和肾中脂质过氧化水平的增加和抗氧化酶活性的降低。

[0570] 本发明的缀合物如沙那西定,在大鼠中口服给药和 / 或腹膜内给药 ($\sim 250\text{mg/kg}$),然后给药单剂量的链唑霉素 (45mg/kg 腹膜内),接着进行保护 β 细胞的 4 天额外的治疗,降低了高血糖症的发展。在预治疗的患者中血糖水平低于对照组水平,所述对照组与血液中测量的 β 细胞分泌胰岛素的能力相关。

[0571] 此外,测试了本发明化合物如沙那西定保护小鼠的 β 细胞功能的功效,所述小鼠用一剂链唑霉素 (45mg/kg 腹膜内)注射来刺激。在暴露于链唑霉素之前和暴露于链唑霉素之后的 5 天,与对照组相比,口服或腹膜内给药本发明的缀合物如沙那西定,保护了 β 细胞避免发生氧化应激,并降低了高血糖症随时间的发展。

[0572] 本发明化合物如沙那西定降低了 8-羟基-脱氧鸟苷 (8OhdG) 和丙二醛 +4-羟基-2-壬烯醛 (4HNE) 的水平,它们是血液中氧化应激和脂质过氧化的标志。

[0573] 小鼠中的 I 型糖尿病模型

[0574] 由链唑霉素注射 (120mg/kg 腹膜内)诱发的小鼠用 250mg/kg/日 (口服或腹膜内)的本发明化合物如沙那西定治疗 4 周。在 4 周治疗的末期,测量空腹葡萄糖、果糖胺、甘油三酯和胆固醇。与对照组比较,这些生物化学参数降低。这些血浆参数的降低比用单独的水杨酸盐 (酯) 或抗氧化剂 (例如单独的水杨酸或单独的 N-乙酰半胱氨酸) 治疗所观察到的血浆参数的降低更显著。

[0575] 此外,氧化应激和脂质过氧化标志 8-羟基-脱氧鸟苷 (8OhdG)、丙二醛和 4-羟基-2-壬烯醛 (4HNE) 也得到了降低。

[0576] 此外,与未经治疗的动物相比,肝和肾中炎症细胞因子如 $\text{TNF}\alpha$ 和 IL-6 和谷胱甘肽 (GSH) 水平降低。

[0577] ob/ob 和 db/db 小鼠中胰岛素敏感性的恢复

[0578] 八周龄 ob/ob 和 db/db 小鼠通过口服管饲法 (oral gavage) 或用混有食物的药物或经皮下用日剂量为 250mg/kg 的本发明化合物如沙那西定治疗 3-4 周。在 4 周的末期,与对照组相比或与用单独的水杨酸盐 (酯) 或抗氧化剂 (例如单独的水杨酸或单独的 N-乙

酰半胱氨酸)治疗的 ob/ob 和 db/db 小鼠相比,禁食空腹血糖值降低。

[0579] 葡萄糖耐量试验 (OGTT 或 IPTT) 提供了在试验期间与未经治疗的动物相比,葡萄糖的水平升高得到了降低。此外,在输入葡萄糖 15 分钟后测量胰岛素水平以确定 β 细胞分泌胰岛素的能力。与对照组相比,在给药本发明化合物如沙那西定的组中 β 细胞分泌胰岛素的能力更高,证明了对胰腺 β 细胞的保护作用。

[0580] 此外,本发明化合物包括沙那西定改善了胰岛素敏感性,如持续和显著的葡萄糖降低作用所证明的那样。此外,本发明化合物包括沙那西定,提供了对氧化应激和脂质过氧化的降低,如由相关的生物标志 8-羟基-脱氧鸟苷 (8ohdG)、丙二醛和 4-羟基-2-壬烯醛 (4HNE) 水平所确定的那样。最后,肝和肾中炎症细胞因子 TNF α 和 IL-6 得到了减少,而谷胱甘肽 (GSH) 水平得到了恢复。

[0581] 在 Zucker 糖尿病肥胖 (ZDF) 大鼠中胰岛素敏感性的恢复

[0582] 为了评价包含抗氧化剂和炎性剂的缀合物是否预防与 β 细胞衰竭相关的随时间推移葡萄糖毒性和糖尿病进展,申请人评价了式 (I) 化合物包括沙那西定是否在该 II 型糖尿病动物模型中改变疾病发展。

[0583] 6-12 周龄的 Zucker 糖尿病大鼠每日用口服剂量为 250mg/kg 的本发明化合物如沙那西定治疗。

[0584] 与对照组动物相比,长期氧化应激和脂质过氧化的两个标志 8ohdG、丙二醛+4HNE 的血液水平降低。

[0585] 在 6 周治疗的末期测量,炎症细胞因子 TNF α 和 IL6 减少。

[0586] 作为对比,安慰剂治疗的动物或对照组动物发展了进行性肥胖症、高血糖症、异常葡萄糖耐量试验、缺陷性葡萄糖胰岛素分泌以及降低了胰岛的胰岛素含量。

[0587] 此外,用本发明化合物包括沙那西定治疗,部分预防了高血糖症的恶化,改善了葡萄糖耐量试验,并保护了 β 细胞的胰岛素分泌。与对照组相比,空腹葡萄糖、果糖胺、Hb1Ac、甘油三酯和胆固醇都得到了降低。

[0588] 图 1-15 的实验方法

[0589] 动物. 重 25-30g 的雄性 cd-1 小鼠购于 Charles River Laboratories Spain。将动物在动物实验室中在 22°C 圈养,12-h 亮/12-h 暗循环,随意进食。带有 db/db 突变的 5-周龄雄性小鼠 C57BL/Ks(The Jackson Laboratories) 购于 Charles River Laboratories Spain(Sant Cugat del Vallés, Spain)。

[0590] 化学试剂. 化学试剂 N-乙酰基-半胱氨酸和水杨酸钠购于 Sigma(Sigma Aldrich, St.Louis, MO, USA), PBS 购于 Invitrogen。化合物二氟尼柳 (GMC-1.3b)、右布洛芬 (GMC-1.3d) 和沙那西定 (GMC-1.3a) 和它们的赖氨酸盐购于 Galchimia, S. L. (Galchimia S. L., A Coruña, Spain)。将所有化合物(当指明时这些化合物含有赖氨酸盐)都溶于 PBS,用 NaOH 调节不含赖氨酸盐的化合物的 pH,直到 pH 为 7。

[0591] 体内 β 细胞保护模型

[0592] 单次腹膜内注射新鲜制备的四氧嘧啶 200mg/kg(Sigma-Aldrich, San Luis, MO) 于 NaCl 0.9% 中的溶液,空腹 3 小时后,在 cd-1 小鼠中诱发 β 细胞的破坏。单次腹膜内给药在给药四氧嘧啶 1 小时前进行。动物接受溶于 PBS pH 7.4 中的不同药物,未接受任何药物的动物注射媒介物(在这种情形为 PBS pH 7.4)。在治疗末期在第 4 天,将动物处死,收集

血浆并保存在 -20℃ 直到使用。

[0593] db/db 小鼠中的长期治疗。

[0594] 动物用指定的药物治疗 1 个月。给药途径为单次腹膜内注射。使用快速葡萄糖分析仪 (Accu-Chek Aviva ;Roche) 从尾部静脉的血液确定血糖水平,每周 3 次,也测量体重。每周两次对食物和水的摄取进行测量。在治疗末期,在喂食状态用 CO₂ 安乐死将小鼠处死,从下腔静脉 (Inferior Cave Vein) 提取血液,使用肝素作为抗凝剂,维持在 4℃ 直到制备血浆。

[0595] 腹膜内胰岛素耐量试验。

[0596] 在治疗的第三周,对喂食状态的小鼠进行胰岛素耐量试验。动物接受腹膜内注射的胰岛素 2UI/kg (Humulin®)。在胰岛素注射后,在指定的时间使用快速葡萄糖分析仪从尾部静脉的血液确定血糖水平。

[0597] 腹膜内葡萄糖耐量试验。

[0598] 在治疗的第四周,对禁食过夜之后的小鼠进行葡萄糖耐量试验。动物接受腹膜内注射的葡萄糖 0.5g/kg (Glucosmon 50 ®)。在葡萄糖注射后,在指定的时间使用快速葡萄糖分析仪从尾部静脉的血液确定血糖水平。

[0599] 生物化学参数的确定。循环葡萄糖浓度通过快速葡萄糖分析仪 (Accu-Chek Aviva ;Roche) 确定。血浆甘油三酯和非酯化脂肪酸用标准比色法 (分别为 Biosystems, Barcelona, Spain, 和 Wako Chemicals, Neuss, Germany) 确定。血浆胰岛素浓度通过酶联免疫吸附测定方法 (CrystalChem, Downers Grove, IL) 确定。

[0600] 统计学分析。各组之间的统计学比较通过两因素 ANOVA 使用 Prism 4 (GraphPad, San Diego, CA) 确立。P 值小于 0.05 被认为是统计学显著的。

[0601] 上述数据显示与对照组动物或与单独的水杨酸盐 (酯) 或抗氧化剂 (例如单独的水杨酸或单独的 N-乙酰半胱氨酸) 治疗的动物相比,包括沙那西定和二氟尼柳 -NAC 的本发明化合物在 II 型糖尿病动物模型中的有益效应。本申请描述的数据还表明,式 (I) 化合物如沙那西定和二氟尼柳 -NAC,在不同的糖尿病动物模型中,具有有力的降血脂和抗糖尿病作用以及抗氧化特性,用于预防导致心血管并发症的 β 细胞衰竭的发展和糖尿病状态的恶化。该数据支持了包含抗氧化剂和抗炎药的缀合物如沙那西定和二氟尼柳 -NAC 的缀合物的治疗用途。

[0602] 此外,这些缀合物的累加和 / 或协同效应允许减少每种单独的活性成分的剂量。这些累加和 / 或协同效应降低了单独给予患者时与水杨酸盐 (酯) 药物相关的副作用即胃出血或与抗氧化剂相关的副作用如耳鸣的易患性。

▪ 测试化合物在指定条件下的降解%

磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)					
中性 pH			酸性 pH	碱性 pH (9)	
RT			RT	RT	
t=0 h			t=14 h	t = 72 h	3 h
GMC-3a	游离酸(+NaOH)		稳定的		
	赖氨酸盐		10%	50%	稳定的
			稳定的		
			5%		
中性 pH			酸性 pH	碱性 pH (9)	
RT			RT	RT	
4°C			4°C	3 h	
3 h			24 h	3 h	
GMC-3b	游离酸		稳定的		
	游离酸/MeOH/H ₂ O		稳定的		
	赖氨酸盐		3%	稳定的	18%
	赖氨酸盐/MeOH/H ₂ O		70%		
GMC-3d	游离酸		稳定的		
	赖氨酸盐		稳定的		
	MeOH/H ₂ O/游离酸		稳定的		
			稳定的		

图 1

• 在大鼠和人肝微粒体中 GMC-1.3a 更有效地断裂

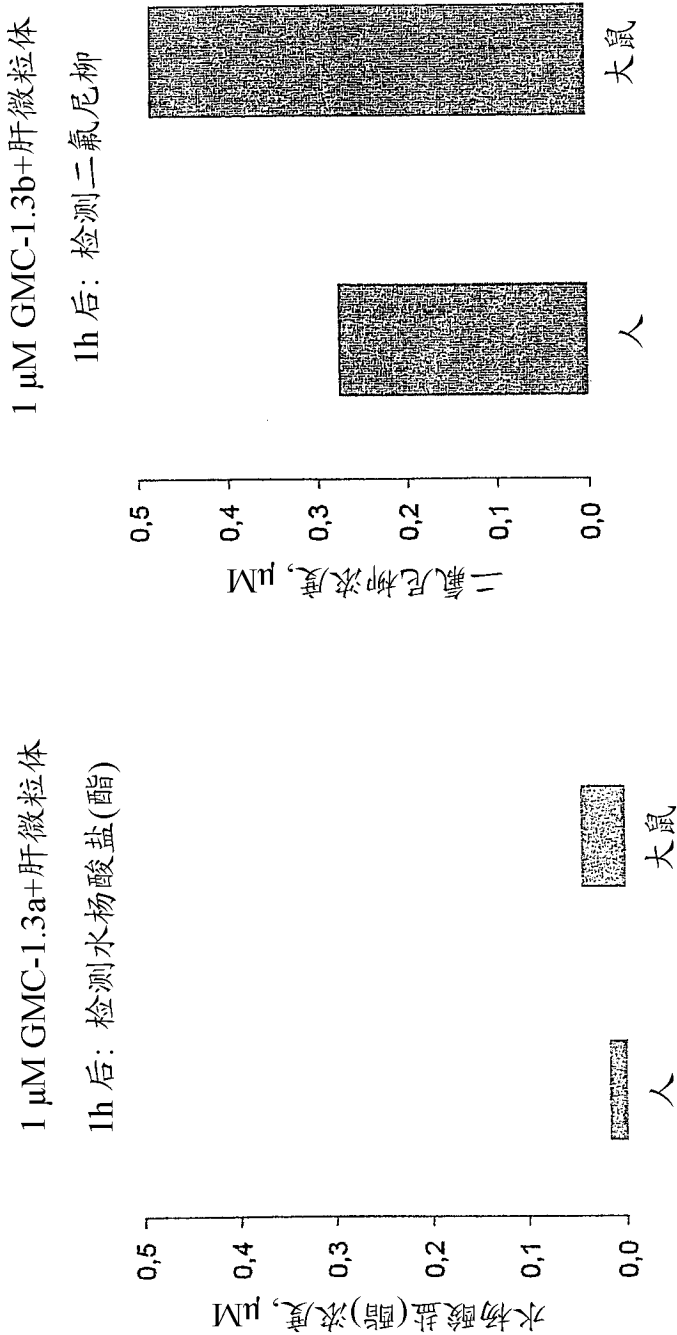


图 2

注意: 在时间为 0h 共轭物的初始浓度为 1 μ M

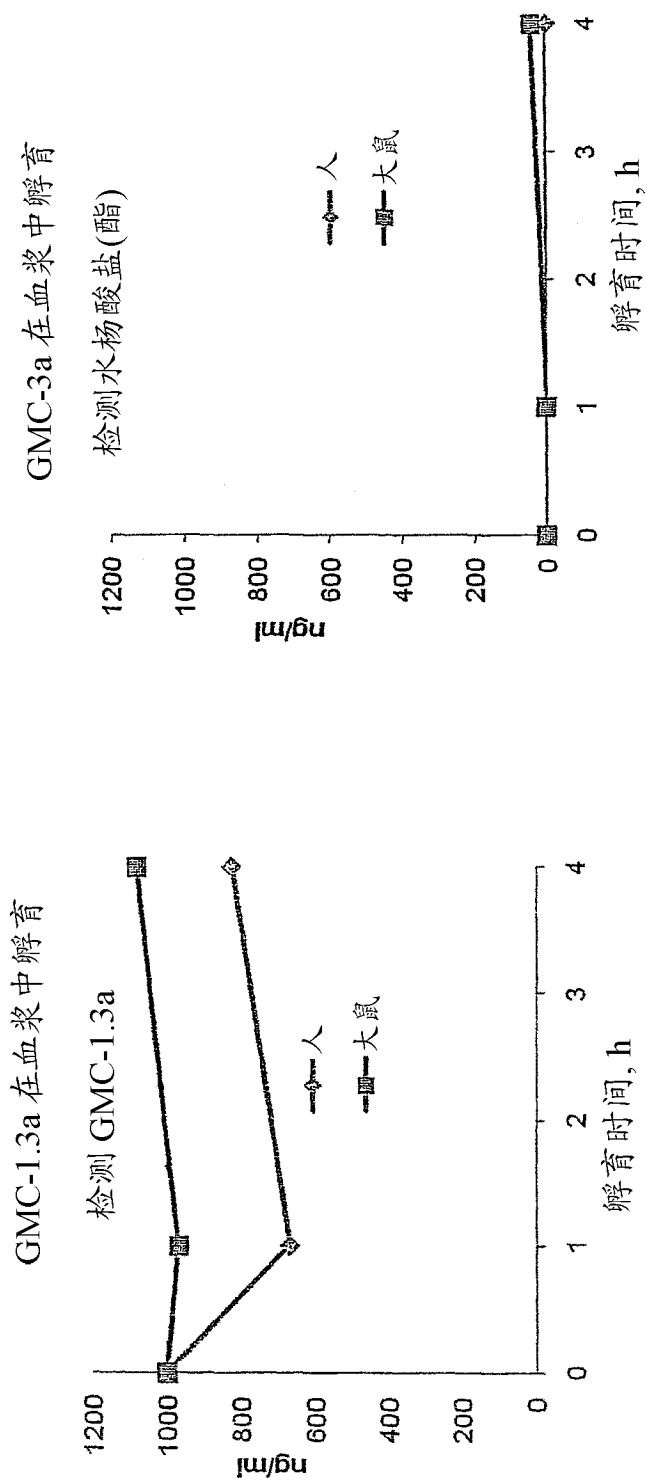


图 3

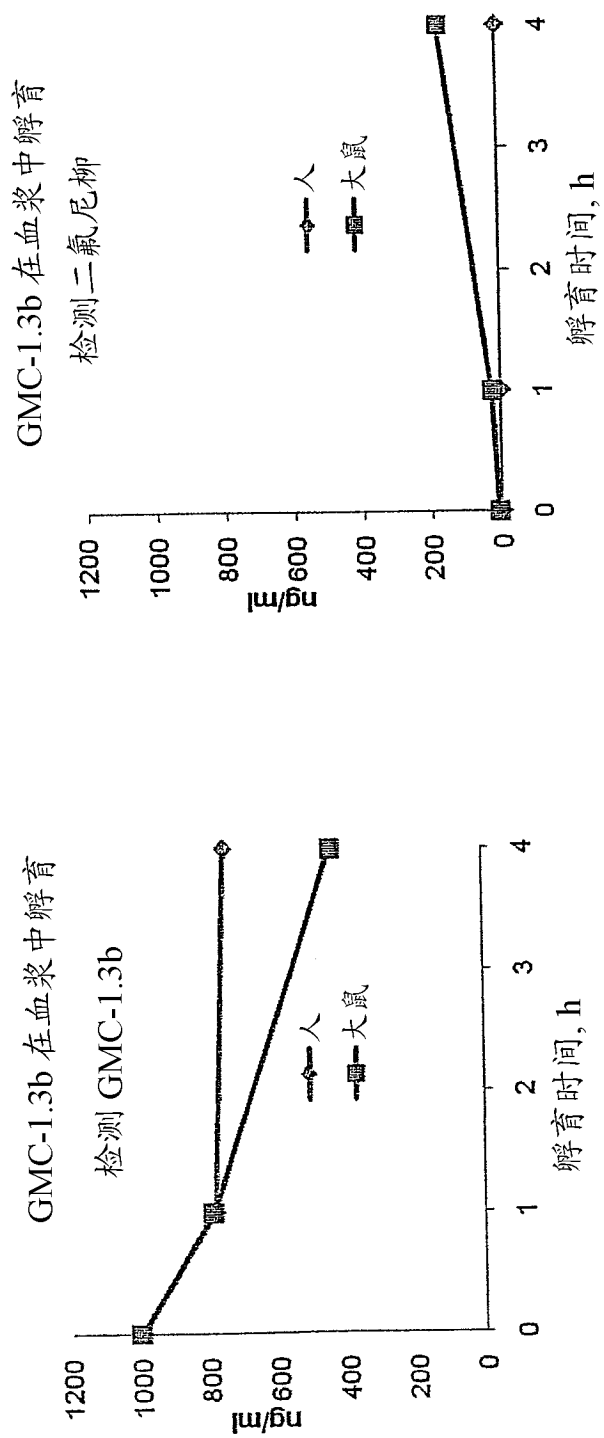


图 4

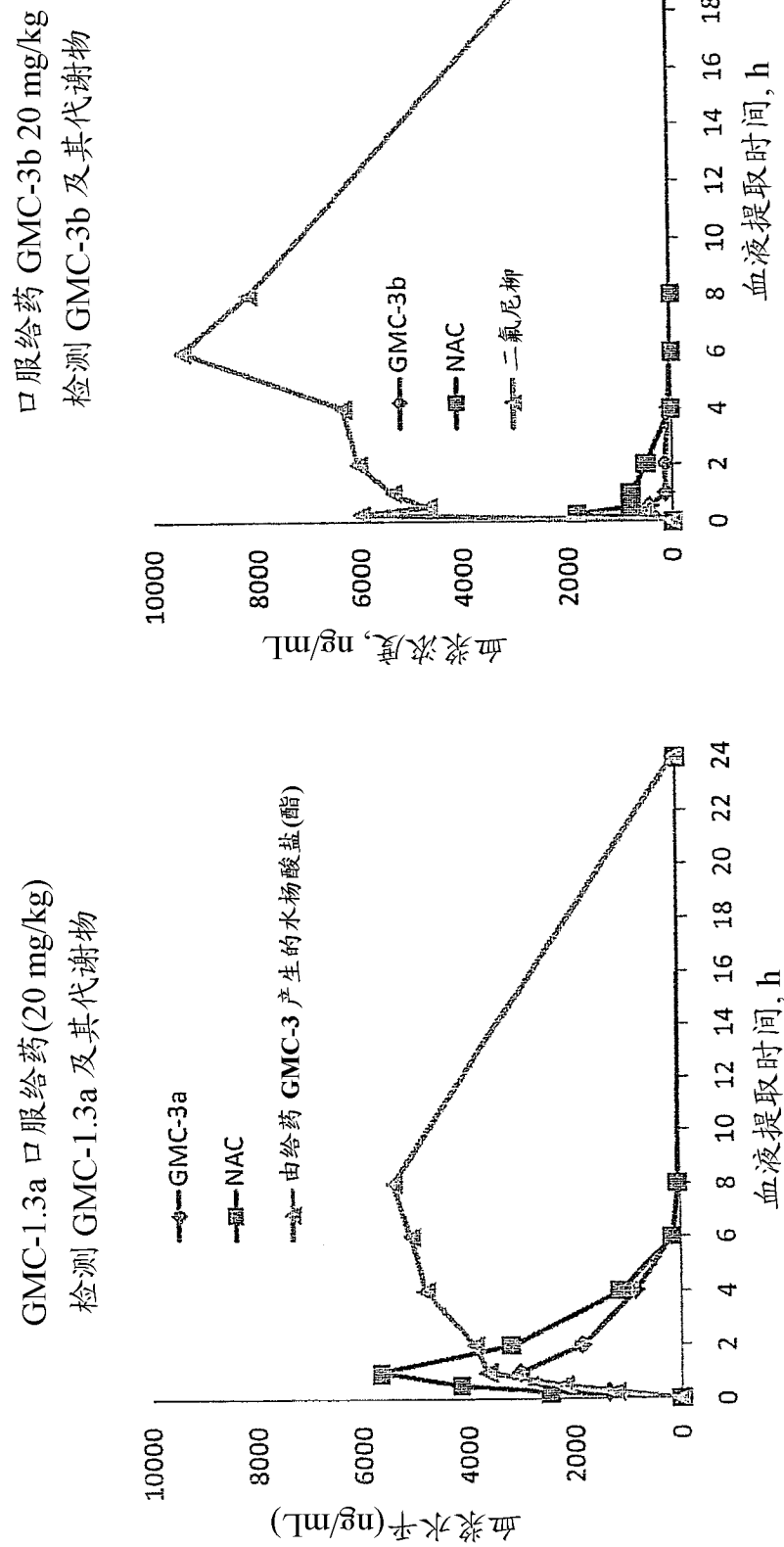


图 5

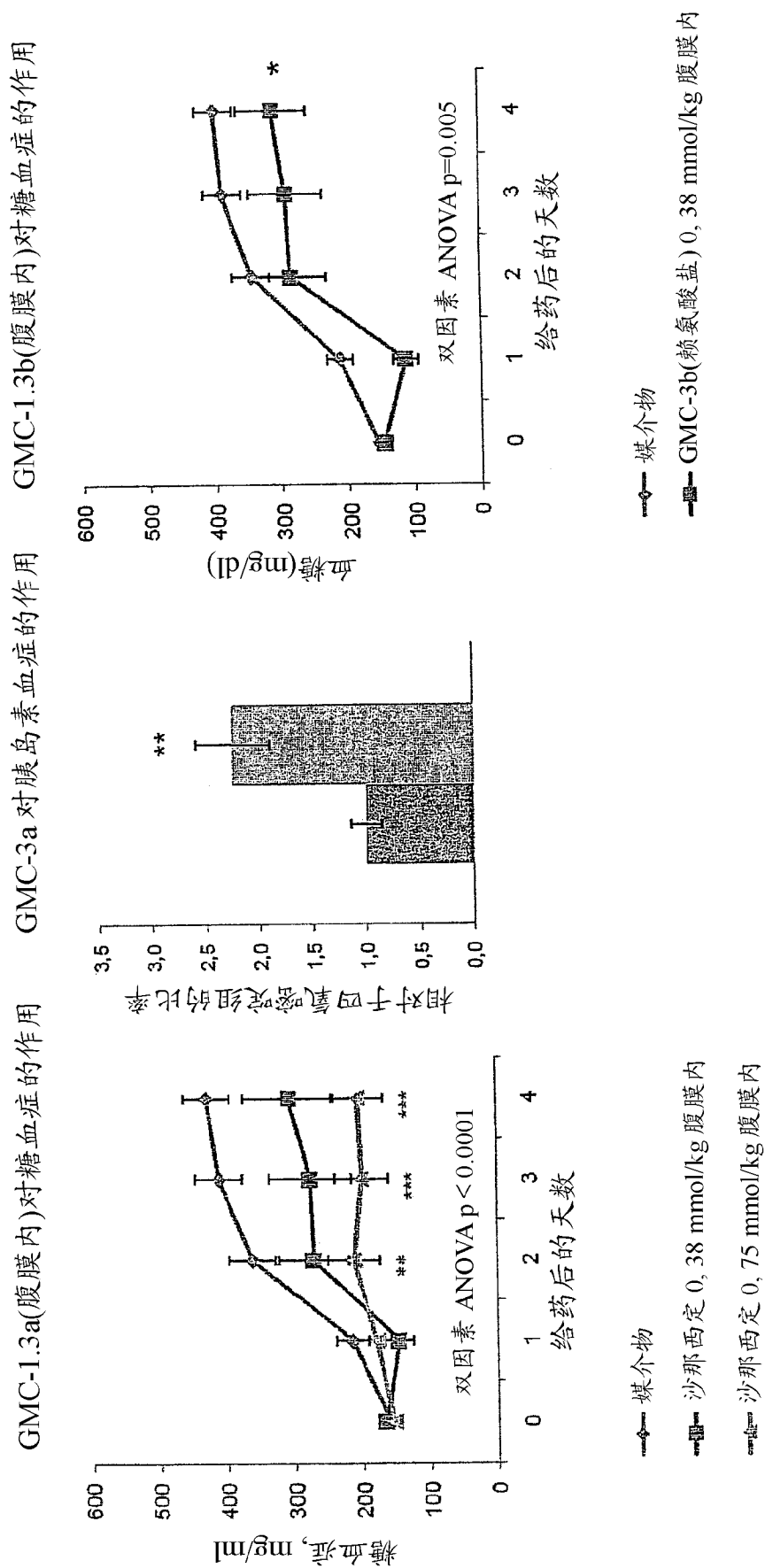


图 6

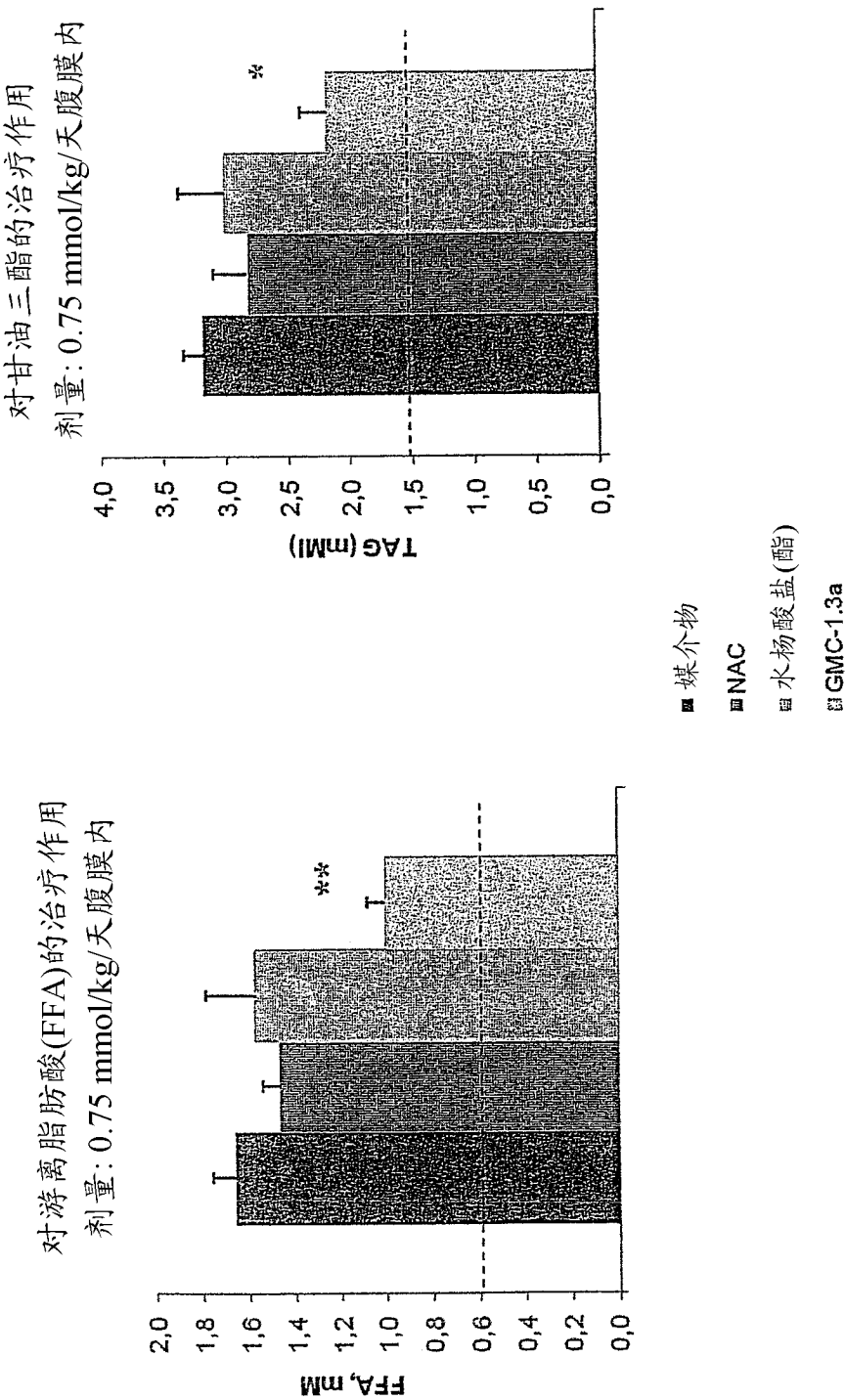


图 7

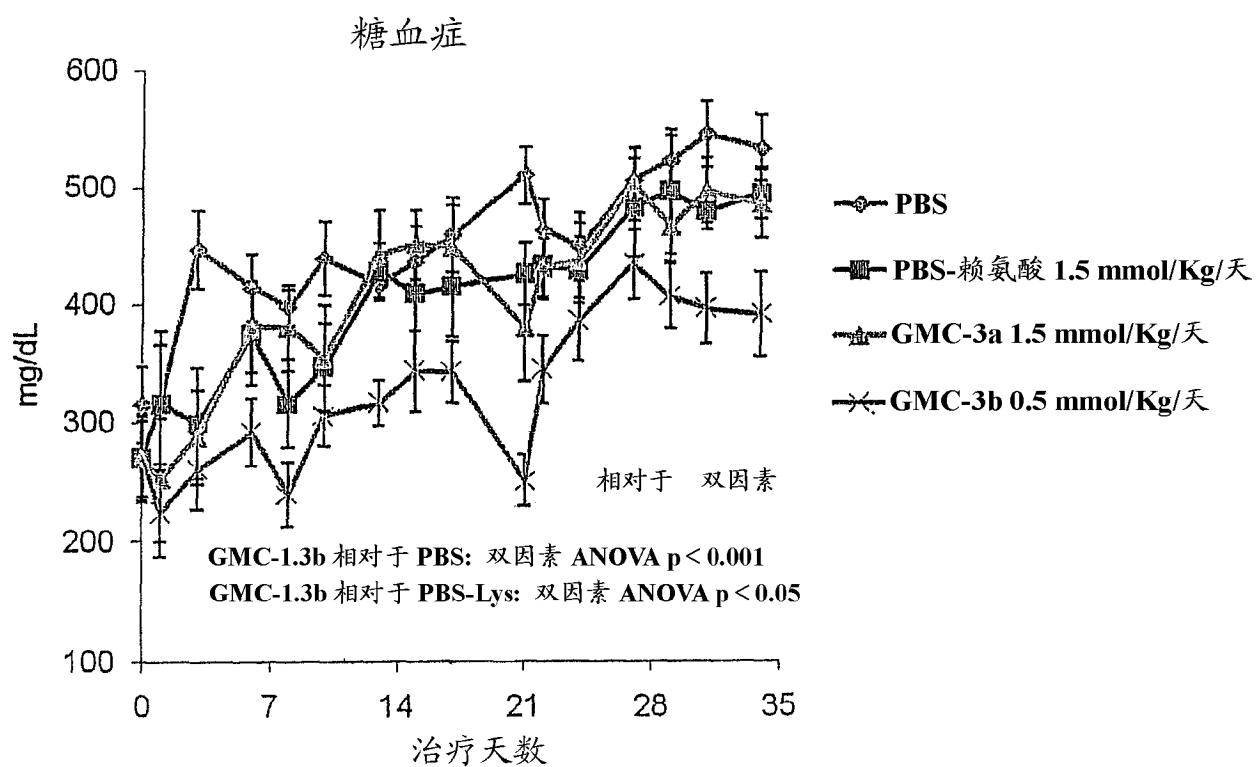


图 8

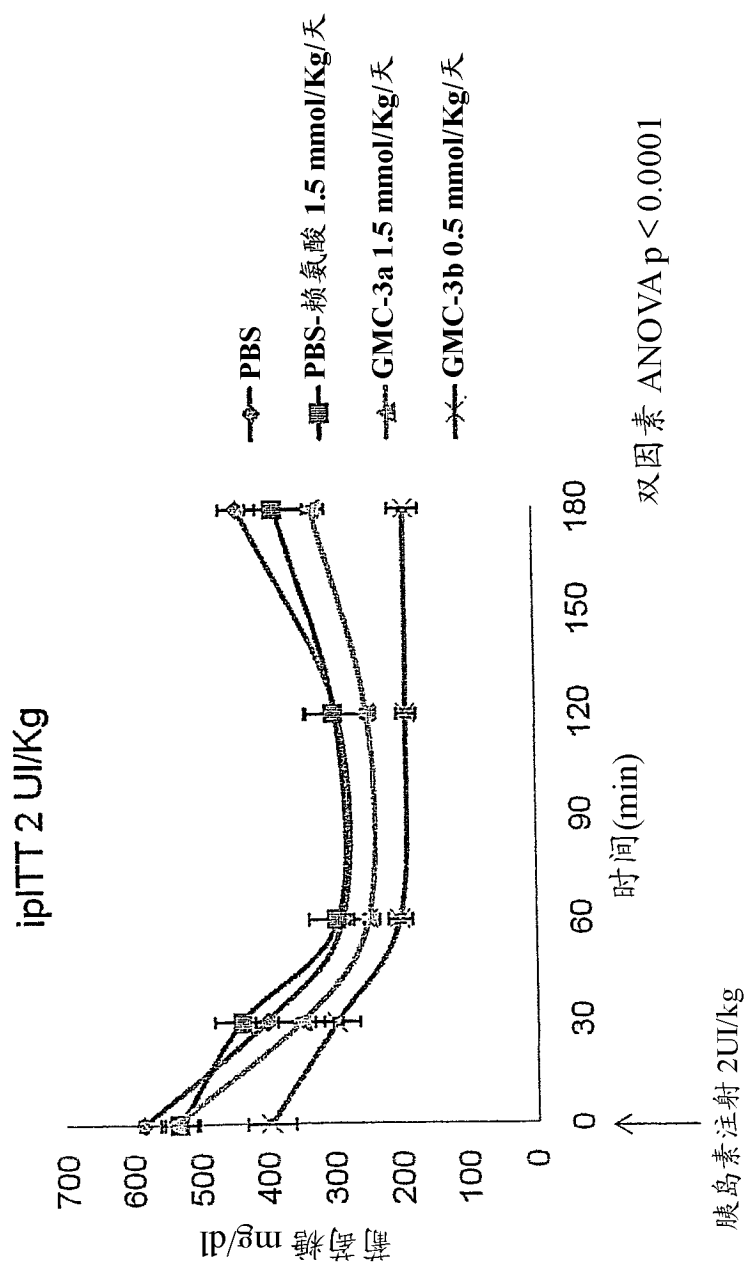


图 9

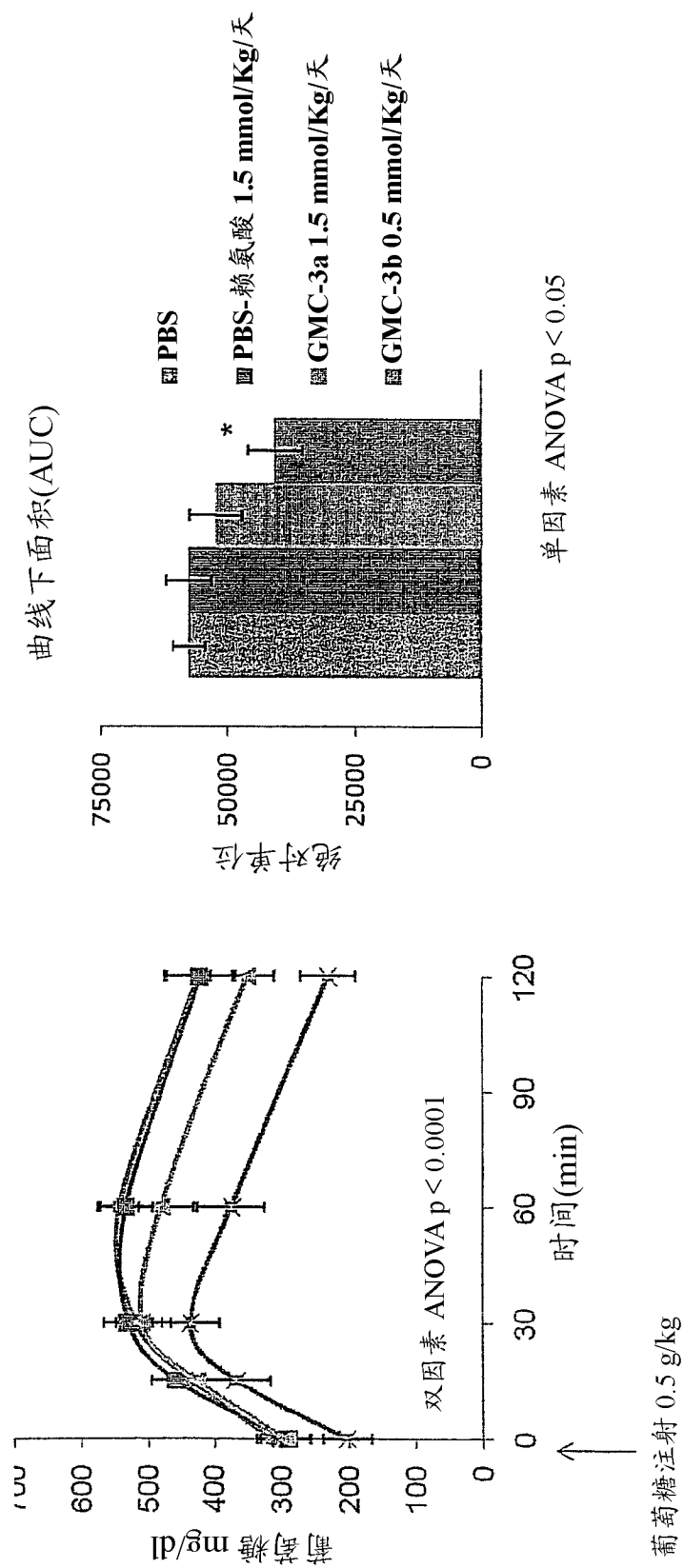


图 10

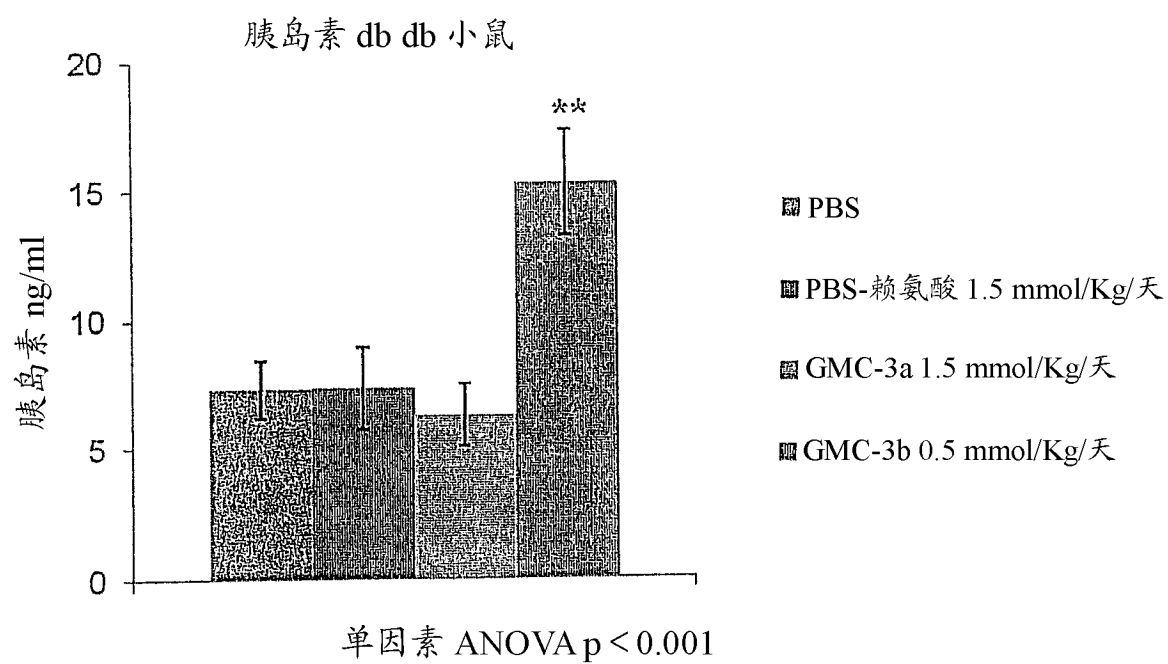


图 11

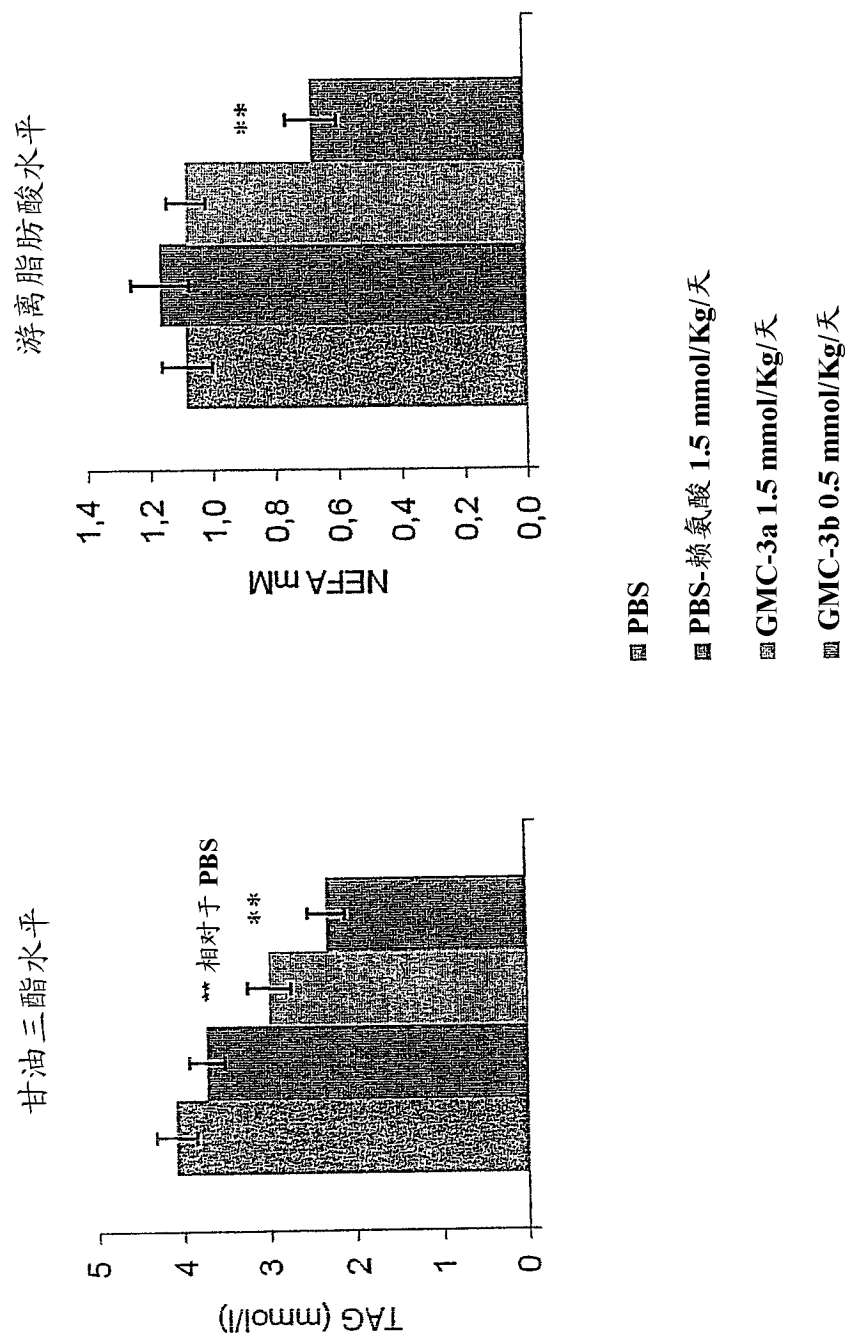


图 12

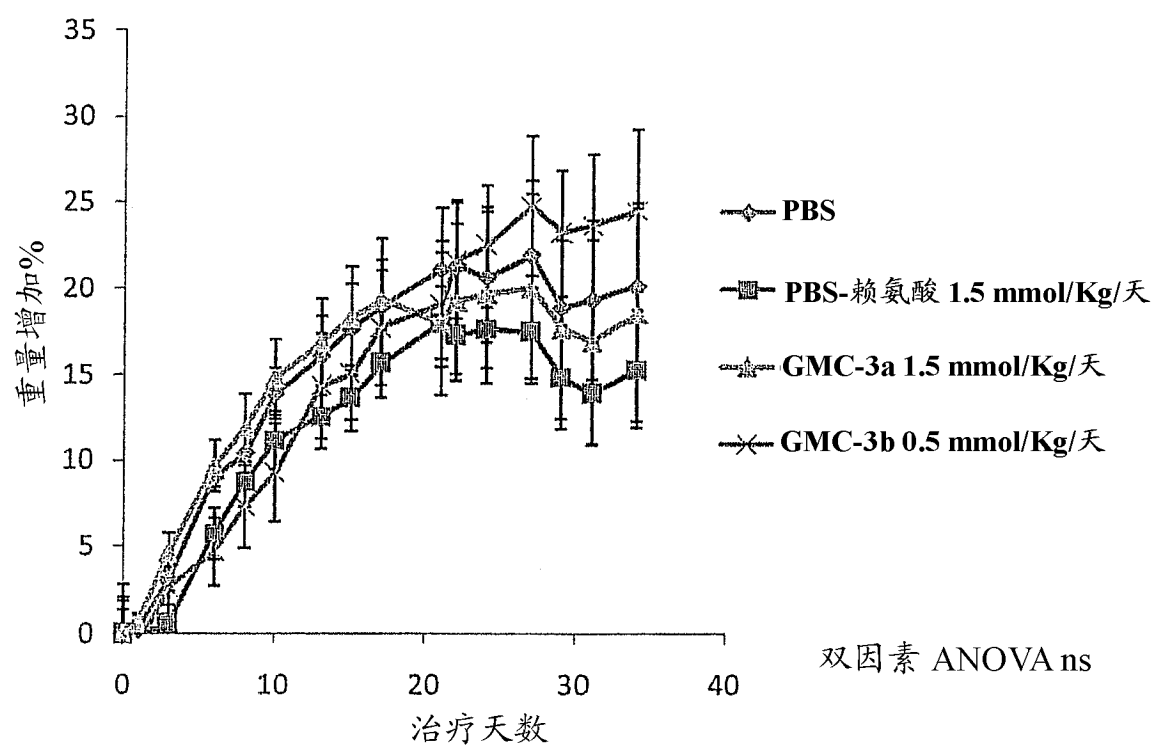


图 13

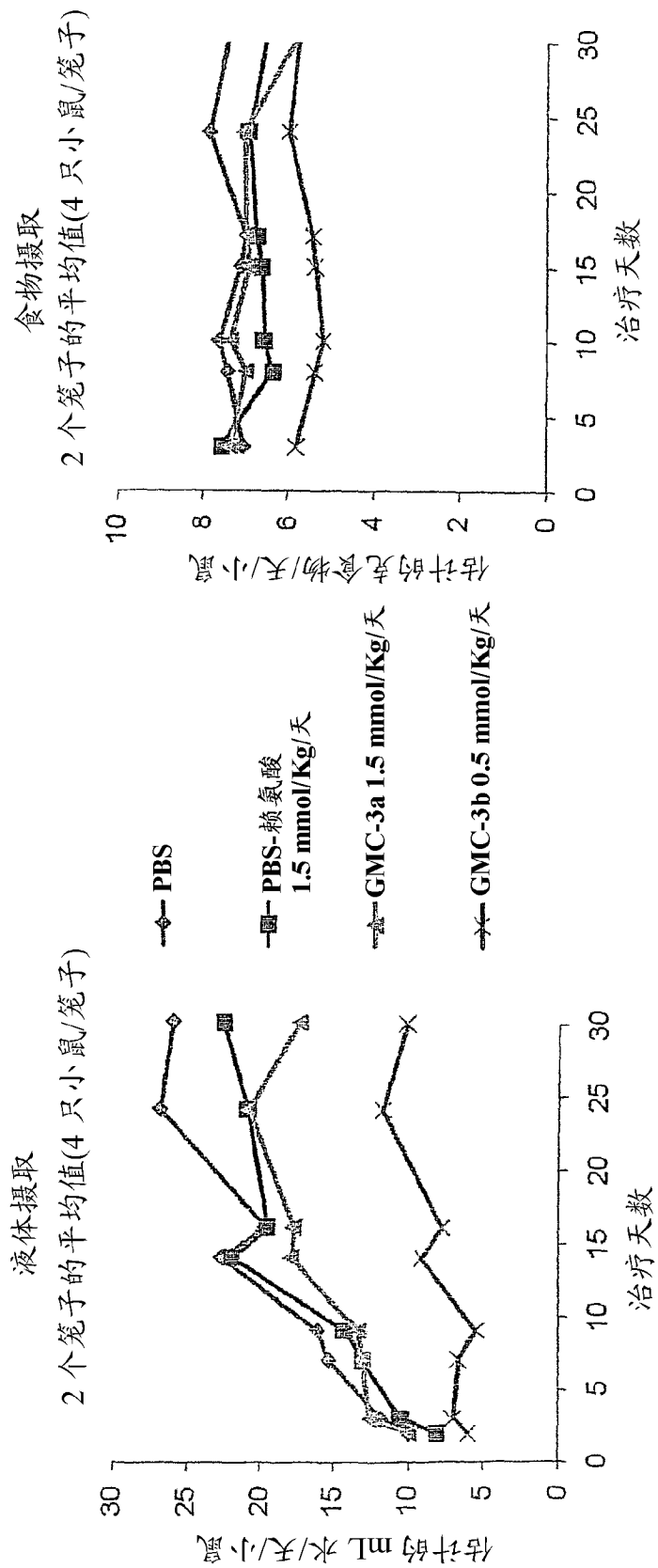
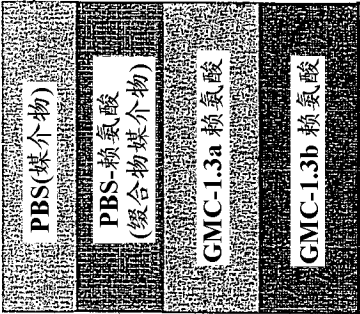


图 14

- 6 周龄 db/db 小鼠
- 4.5-周 每日治疗
- 途径: 口服
- 组: (n=7-8 只小鼠每组)

治疗	口服剂量(下午 4 点)	NSAID 的相应剂量	NAC 的相应剂量
	1.5 mmol/kg/天(单独的赖氨酸) 1.5 mmol/kg/天 (比 Yuan 等人 2001 使用的剂量高 2 倍) 2001) 0.5 mmol/kg/天 (Yuan 等人 2001 使用的剂量的 66%)	240 mg/kg 125 mg/kg	245 mg/kg 82 mg/kg

- 在 4 周期间测量糖尿病、体重、水和食物摄取
- 第三周: 胰岛素耐受试验(ITT)
- 第四周: 葡萄糖耐量试验(OGTT)
- 在第 34 天处死小鼠。样品: 血液, 血浆, WAT, 胰腺, 肝, 胃肠道

图 15

97