



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101883565 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 10

(21) 申请号 200880118907. 0

A61P 9/10 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 12. 02

(30) 优先权数据

07301616. 4 2007. 12. 03 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 06. 02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/SE2008/051386 2008. 12. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02009/072967 EN 2009. 06. 11

(71) 申请人 阿斯利康 (瑞典) 有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 J-B · 米切尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公

司 72001

代理人 马崇德 刘健

(51) Int. Cl.

A61K 31/519 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 8 页

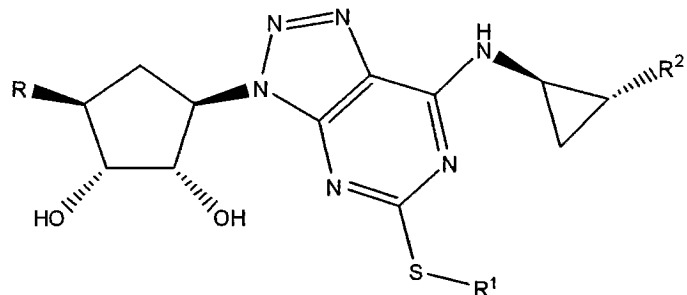
(54) 发明名称

用于腹主动脉瘤治疗的三唑并 [4, 5-d] 嘧啶
化合物

(57) 摘要

本发明提供作为 P_{2T} (P2Y₁₂) 受体拮抗剂的三
唑并 [4, 5-d] 嘧啶化合物。该化合物用于腹主动
脉瘤的治疗或预防。

1. 治疗或预防腹主动脉瘤的方法,其中药理学上或药理学上有效量的式(I)化合物



(I)

其中:

R 为 CH_2OH 或者 $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$;

R^1 为任选被三个卤素原子取代的 C_{3-4} 烷基;

R^2 为苯基或者 3,4-二氟苯基;

或其药理学上可接受的衍生物,

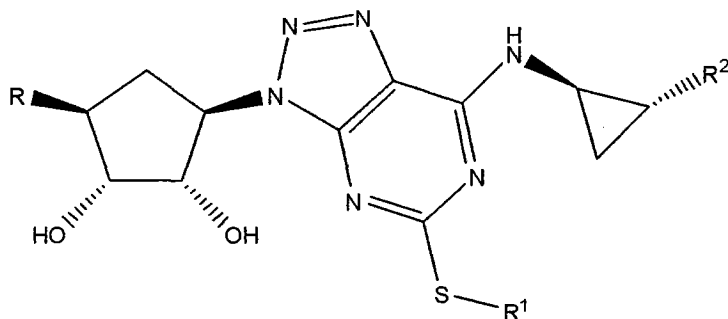
或其药理学上可接受的盐或其光学异构体,被给予需要所述治疗或预防的受试者。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中 R^1 为正丙基、3,3,3-三氟丙基或者正丁基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其中 R^2 为 3,4-二氟苯基。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中式 (I) 化合物为 $\{1\text{S}-[1\alpha, 2\alpha, 3\beta (1\text{S}^*, 2\text{R}^*), 5\beta]\}-3-(7-\{[2-(3,4\text{-二氟苯基})\text{环丙基}]\text{氨基}\})-5-(\text{丙硫基})-3\text{H}-1,2,3\text{-三唑并}[4,5\text{-d}]\text{嘧啶}-3\text{-基})-5-(2\text{-羟乙氧基})\text{环戊烷}-1,2\text{-二醇}$ 。

5. 式 (I) 化合物



(I)

其中:

R 为 CH_2OH 或者 $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$;

R^1 为任选被三个卤素原子取代的 C_{3-4} 烷基;

R^2 为苯基或者 3,4-二氟苯基;

或其药理学上可接受的衍生物,

在制备治疗或预防腹主动脉瘤的药物中的用途。

6. 根据权利要求 5 所述的用途,其中 R^1 为正丙基、3,3,3-三氟丙基或者正丁基。

7. 根据权利要求 5 或 6 所述的用途,其中 R^2 为 3,4-二氟苯基。

8. 根据权利要求 5 所述的用途,其中式 (I) 化合物为 $\{1\text{S}-[1\alpha, 2\alpha, 3\beta (1\text{S}^*, 2\text{R}^*), 5\beta]\}-3-(7-\{[2-(3,4\text{-二氟苯基})\text{环丙基}]\text{氨基}\})-5-(\text{丙基硫})-3\text{H}-1,2,3\text{-三唑并}[4,$

5-d] 嘧啶 -3- 基)-5-(2- 羟乙氧基) 环戊烷 -1,2- 二醇。

用于腹主动脉瘤治疗的三唑并 [4,5-d] 嘧啶化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及某些 $P2Y_{12}$ 受体（也称为 P_{2T} 、 $P2Y_{ADP}$ 或 $P2T_{AC}$ ）拮抗剂在腹主动脉瘤治疗或预防中的应用。

[0002] 发明背景

[0003] 腹主动脉瘤 (AAA) 是与年龄和性别高度相关的动脉粥样硬化血栓形成性疾病的常见形式 (Bengtsson H 等 (1996), *Ann N Y Acad Sci* 800 :1-24)。AAA 病理学上涉及细胞外基质蛋白质水解 (Michel JB (2001), *Arterioscler Thromb Vase Biol* 21 :1389-1392)、平滑肌细胞 (SMC) 消失 (Michel JB (2003), *Arterioscler Thromb Vase Biol* 23 :2146-2154)、炎症细胞浸润以及细胞定殖和愈合的缺乏 (Fontaine V 等 (2004), *Am J Pathol* 164 :2077-2087)。最近表明附壁血栓的动态生物学, 包括血管腔纤维素生成 (Touat Z 等 (2006), *Am J Pathol* 168 :1022-1030) 以及近腔纤维蛋白溶解 (Carrell TW 等 (2006), *Vascular* 14 :9-16; Fontaine V 等 (2002), *Am J Pathol* 161 :1701-1710) 在 AAA 发展中起到十分重要的作用。在这一上下文中, 活化的血小板聚集物和多形核白细胞 (PMN) 募集反应之间的相互作用 (Sarda-Mantel L 等 (2006), *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26 :2153-2159; Touat 等, 2006) 在细胞愈合的缺乏中起到重要的作用 (Fontaine V 等 (2004), *Am J Pathol* 164 :2077-2087)。

[0004] 已经发现腺苷 5' - 二磷酸酯 (ADP) 作为关键的血栓形成介质在起作用。ADP- 诱导的血小板聚集是由位于血小板膜的 $P2Y_{12}$ 受体亚型所介导的。 $P2Y_{12}$ 受体 (别名 P_{2T} 、 $P2Y_{ADP}$ 或 $P2T_{AC}$) 是最初参与介导血小板活化 / 聚集的 G- 蛋白偶联受体。这一受体的药理学特性已经, 例如, 在 Humphries 等 (1994), *Br. J. Pharmacology*, 113, 1057-1063, 和 Fagura 等 (1998), *Br. J. Pharmacology*, 124, 157-164 的参考文献中被描述。已经显示这一受体的拮抗剂相对于其它抗血栓药提供了显著改进 (参见 *J. Med. Chem.* (1999) 42, 213)。

[0005] 国际专利申请 WO 99/05143 概括地公开了一系列具有作为 P_{2T} (别名 $P2Y_{12}$ 、 $P2Y_{ADP}$ 或 $P2T_{AC}$) 拮抗剂活性的三唑并 [4,5-d] 嘧啶化合物。最近, 新的一类直接 (非前药) P_{2T} 受体拮抗剂已经被描述, 它相对于其它抗血栓药提供了显著的改进。国际专利申请 WO 00/34283 公开了包括式 (I) 化合物的新“直接” P_{2T} 受体拮抗剂。三唑并 (4,5-d) 嘧啶化合物的结晶以及非结晶形式在 WO 01/92262 中被公开。

[0006] 附图简述

[0007] 附图 1. 通过化合物 (A) 治疗对动脉瘤扩张的预防。在动脉瘤诱导后第 10 天 (a) 和第 42 天 (b) 外部动脉瘤直径的测量。在对照组的 (空心正方形) 和化合物 (A) - 治疗 10 天后 (a) 的 (实心正方形) 大鼠之间的外径是类似的, 但是在化合物 (A) 组治疗 42 天后 (b) 是显著降低的。(c) 这两组的动脉瘤直径的增加在第 10 天时是类似的但是在第 42 天时, 在化合物 (A) 治疗的鼠 (实心柱) 中有显著减少。实际上, 在介于第 10 和 42 天之间时没有观察到化合物 (A) 治疗的小鼠动脉瘤直径的增加。**, $P < 0.001$ 。

[0008] 附图 2. 通过化合物 (A) 治疗对附壁血栓发展的抑制。(a) 在第 42 天时来自对照组 (左) 和化合物 (A) 治疗的鼠 (右) 的典型动脉瘤的 picro 天狼星红染色。与化合物

(A)-处理的鼠相比,来自对照组的动脉瘤的主动脉直径和血栓(T)面积更大。值得注意的是在血栓中胶原的沉积(红色染色)仅仅在化合物(A)组中观察到。(b)介于第10和42天之间时在这两个组的鼠中血栓面积/壁面积都有增加,但是通过化合物(A)治疗(实心柱)在第10和42天时都有显著减少。(c)组内分析表明在第42天的更大动脉瘤直径与更大的血栓面积相关(对照组(空心环)和化合物(A)-治疗的鼠(实心环)分别为 $R^2 = 0.13$ 和 $R^2 = 0.40$, $P < 0.05$)。(d)第42天时来自对照组(左)和化合物(A)治疗的鼠(右)的动脉瘤附壁血栓中的CD41的免疫染色(整联蛋白 α_{IIb} ,血小板标记物)。L:主动脉腔。定量染色表明用化合物(A)治疗42天,相比于在对照组中见到的,显著减少了在附壁血栓中CD41阳性区的相对大小。原始放大倍数, $\times 200$ 。*, $P < 0.05$;**, $P < 0.01$ 。

[0009] 附图3. 通过化合物(A)治疗对炎症性浸润的抑制。(a)在第42天时来自对照组(左)和化合物(A)治疗的鼠(右)的在动脉瘤的附壁血栓中PMN的免疫染色。在第10天(中间格)和第42天(更低格)时附壁血栓和壁中PMN浸润的定量。在10和42天后,在对照组动脉瘤(空心柱)的附壁血栓中大部分发现PMN。化合物(A)-治疗(实心柱)在两个时间都抑制PMN浸润入血栓中。(b)第42天时来自对照组(左)和化合物(A)治疗的鼠(右)的动脉瘤附壁血栓中的巨噬细胞免疫染色。在第10天(中间格)和第42天(更低格)时附壁血栓和壁中的定量巨噬细胞浸润。在附壁血栓中以及在对照组动脉瘤壁中发现巨噬细胞(空心柱)。42天后,在壁中比在血栓中存在更多巨噬细胞。化合物(A)治疗(实心柱)在两个时间都抑制了血栓中巨噬细胞的浸润。化合物(A)治疗10或者42天后壁中巨噬细胞含量的减少没有达到统计显著性。L:主动脉腔。原始放大倍数, $\times 200$ 。*, $P < 0.05$;**, $P < 0.01$ 。

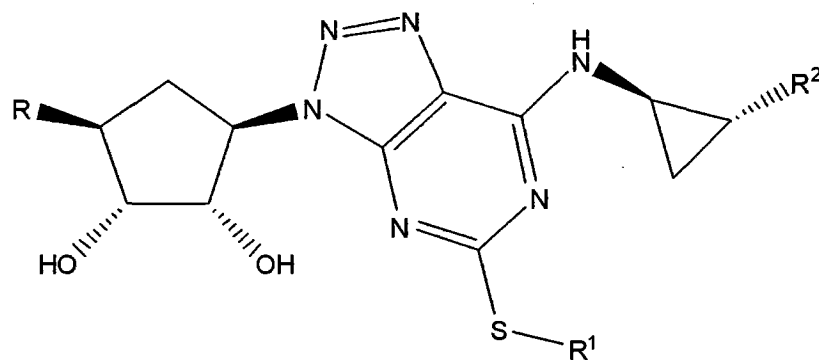
[0010] 附图4. 利用化合物(A)治疗减少的MMP-9表达。(a)在第42天时来自对照组(左)和化合物(A)治疗的鼠(右)的在动脉瘤附壁血栓中的MMP-9免疫染色。在第42天时MMP-9染色的定量表明在血栓中的被MMP-9染色所占据的相对于壁面积的面积比在对照组动脉瘤(空心柱)壁中的更大。化合物(A)治疗在血栓和壁中都显著减少MMP-9阳性面积的大小(实心柱)。L:主动脉腔。原始放大倍数, $\times 200$ 。**, $P < 0.001$;***, $P < 0.0001$ 。(b)当所有小鼠被考虑时,第42天在血栓MMP-9阳性面积和总血栓面积大小之间有正相关关系(对照组,空心环;化合物(A)处理组,实心环), $R^2 = 0.79$, $P < 0.0001$ 。

[0011] 附图5. 利用化合物(A)治疗进行附壁血栓的SMC定殖和在动脉瘤壁中弹性薄层的保存。(a)在第42天时来自对照组(左)和化合物(A)治疗的鼠(右)的动脉瘤的地衣红染色。箭头标明弹性薄层。定量的弹性薄层面积表明化合物(A)治疗(实心柱)在第10和42天时的有益效果。(b)在第42天时来自对照组(左)和化合物(A)治疗的鼠(右)的动脉瘤附壁血栓中的SMC免疫染色。箭头标明血栓中的SMC。介于第10天和42天之间在第10天(中间格)和第42天(更低格)在两组中附壁血栓和壁中的SMC密度都有增加。化合物(A)治疗(实心柱)相比于对照组(空心柱)在第42天后改善了由SMC引起的血栓定殖,然而没有观察到化合物(A)在壁中的效果。L:内腔;M:介质;A:外膜。原始放大倍数, $\times 100$ 。**, $P < 0.001$ 。

发明概要

[0012] 本发明涉及式(I)化合物:

[0013]



(I)

[0014] 其中：

[0015] R 为 CH_2OH 或者 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$;

[0016] R¹ 为任选被三个卤素原子取代的 C₃₋₄ 烷基；

[0017] R^2 为苯基或者 3,4-二氟苯基;或其药学上可接受的衍生物,用于治疗或预防腹主动脉瘤的用途。

[0018] 式(I)化合物药学上可接受的衍生物包括盐(例如药学上可接受的无毒有机或无机酸加成盐,如盐酸、溴酸、硝酸、硫酸或醋酸的盐)、溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0019] 本发明的一个实施方案是用于治疗或预防腹主动脉瘤的式 (I) 化合物。

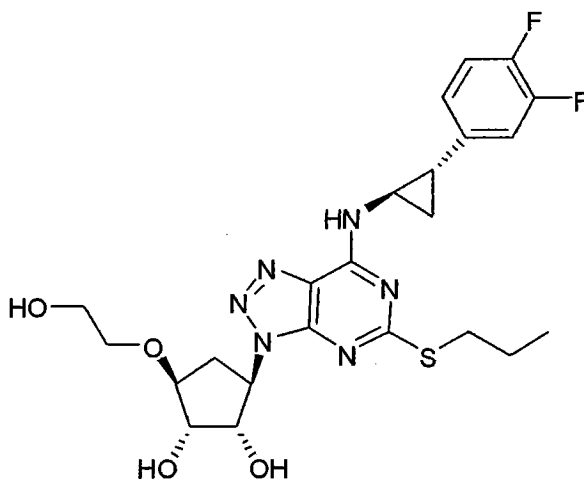
[0020] 本发明的一个实施方案是式(I)化合物用于制备治疗或预防腹主动脉瘤的药物的用途。

[0021] 本发明的一个实施方案是用于腹主动脉瘤治疗或预防的方法,其中药学或药理学上有效量的式(I)化合物被给予需要所述治疗或预防的受试者。

[0022] 本发明的另一个实施方案是用于腹主动脉瘤治疗或预防的方法,其中式(I)化合物被给予需要所述治疗或预防的受试者。

[0023] 在一个实施方案中, R¹ 为正丙基、3,3,3- 三氟丙基或者正丁基。在一个实施方案中, R² 为 3,4- 二氟苯基。在一个实施方案中, 式 (I) 化合物为化合物 (A) :

[0024]



(A)

[0025] 上述化合物 (A) 按惯例命名为 {1S-[1 α , 2 α , 3 β (1S*, 2R*), 5 β]}-3-(7-{[2-(3,

4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(2-羟乙氧基)环戊烷-1,2-二醇。

[0026] 给予式(I)化合物的合适制剂在现有技术中已经公知,并且包括那些从W000/34283、W02008/024044和W02008/024045中所获知的剂型。化合物(I)的药物制剂可以,并且实际上通常,含有各种其它现有技术公知的成分,例如防腐剂、稳定剂、粘性调节剂、乳化剂或缓冲剂。因此化合物(I)的药物剂型代表性地包含介于0.05至99%w范围总量的式(I)化合物(重量百分比),例如介于0.10至70%w的范围,或者介于0.10至50%w的范围,所有重量百分比是基于制剂总量。

[0027] 式(I)化合物的合适剂量可由执业医师或其它本领域技术人员来决定,并将取决于病情的严重程度,和将要被治疗的人,以及被使用的化合物。在治疗和/或预防治疗的哺乳动物尤其人类患者中的活性化合物的合适剂量包括那些给出最多10 μ mol/L的平均血浆浓度的剂量,例如在整个有关病症的治疗过程中给以0.001至10 μ mol/L的范围。无论如何,医生或者本领域技术人员将能决定最适于个人的实际剂量,其可能根据将被治疗的病情、以及年龄、重量、性别和将要被治疗的个体病人的反应所变化。上面提及的剂量是对通常病例举例说明。当然,也可以有更高或更低剂量范围被优选的个别例子,并且所述剂量在本发明的范围之内。

[0028] 为了避免疑问,术语“治疗”包括治疗和/或预防治疗。

[0029] 生物学评价

[0030] 血小板聚集

[0031] 健康雄性路易鼠(Iffa Credo,里昂,法国)接受单个口服剂量的化合物(A)(10mg/kg体重)。在给药之前和给予化合物(A)2、10和24小时后,来自两只鼠的新鲜静脉血被抽取作为样品并且在室温于250g离心3分钟。富含血小板的血浆如上所述被制备得到(Eckly等,2001)。450 μ l血小板混悬液以1100rpm进行搅拌并且通过加入5 μ M的ADP在500 μ l终体积中进行活化(Sigma, Saint-Quentin-Fallavier,法国)。通过在双管道凝集计(Chrono-Log, West Havertown, PA, USA)中的比浊法于室温下测量聚集作用。聚集程度通过测量基线上的曲线高度最大值来评估。

[0032] AAA模型

[0033] 通过在鼠主动脉中移植十二烷基硫酸钠脱细胞化的豚鼠主动脉(异体基质)的部分而诱导得到实验性主动脉瘤(Allaire E.等(1994), J Vasc Surg 19:446-456)。这一AAA模型以异种胞外基质的免疫炎症损伤为特征(Allaire E等(1997), Surgery 122:73-81;Allaire E等(1996), Transplantation 62:794-803)。简单地,对46只雄性路易鼠(250g)和46只豚鼠(280g)(Iffa Credo,里昂,法国)根据欧盟所形成的实验动物看护原则进行饲养。通过戊巴比妥的腹膜内注射使动物麻醉(5mg/100g体重)。对豚鼠的肾下主动脉(1.5cm)抽取样品并通过十二烷基硫酸钠处理以脱细胞化从而获得完整细胞外基质的血管,用10/0尼龙间断缝合(异种移植)将其正位移植入路易鼠的大动脉中(Allaire等,1997;Allaire等,1996)。松开后马上在双目显微镜下于原位测量移植物的最初直径。在24个小时后,鼠被随机指定到两个相同的组,用化合物(A)(10mg/kg体重每天口服两次)或者稀释的化合物(A)(1%羧甲基纤维素/0.1%吐温80在水中)处理10天(D10,各组n=9)或者6周(D42,各组n=14)。在处死的时候,鼠被深度麻醉,移植物直径被再次测量,并

且将主动脉分割出去并固定在 4% 多聚甲醛中。主动脉样品被埋入石蜡中并以 5 μ m 切片。

[0034] 组织学和免疫组织化学分析

[0035] 切片用 picro 天狼星红染色从而使胶原和纤维蛋白可见,以及用地衣红染色从而使弹性蛋白可见。使用抗人 α -肌动蛋白 (1 : 500 稀释, Dako, Trappes, 法国)、抗 CD68 (巨噬细胞, 1 : 1000 稀释, Serotec, Cergy Saint-Christophe, 法国)、抗鼠多形核白细胞 (1 : 3000 稀释, Cedarlane, Ontario, 加拿大)、抗 CD41 (integrin α IIb, 血小板, 1 : 50 稀释, Santa Cruz Biotechnologies) 和抗 MMP-9 (1 : 50 稀释, Calbiochem, Darmstadt, 德国) 作为主要抗体和 peroxidase Vector ABC 试剂盒用于检测来完成免疫组织化学分析 (Vector Labs, Burlingame, CA, USA)。使用在显微镜目镜中的格子对细胞进行计数并且在相同的载玻片中的 4 个对称的区域进行平均化。由血栓、弹性纤维、AAA 壁和 MMP-9- 和 CD41- 正染色所表示的面积大小通过使用 Histolab 软件的形态测定分析来进行测量 (MicrovisionInstruments, Evly, 法国)。血栓面积在天狼星红载玻片上进行测定。在内部血栓和外部壁中的正染色所占面积通过计算机程序的颜色检测模式进行量化。

[0036] 统计分析

[0037] 结果表示为平均值 $\pm$ S.D. 直径增加百分比计算如下: (收集时的直径 - 移植时的直径) $\times$ 100 / 移植时的直径。使用非参数性曼 - 惠特尼 U 检验在两组之间进行对比 (Statview, version 4.5)。在不同组中大直径动脉瘤的出现频率通过卡方测验 (χ^2 test) 进行分析。单回归分析被用于对不同参数间的相互关系进行测验。P < 0.05 被认为是显著的。

[0038] 结果

[0039] 动脉瘤直径

[0040] 如由在移植 10 天 ($204.6 \pm 71.2\%$, n = 9) 和 42 天 ($359.1 \pm 113.3\%$, n = 14) 后在未处理对照鼠中观察到的体外动脉瘤直径增加所表示的那样 (附图 1), 脱细胞化的胞外基质异种移植物发育为动脉瘤。同未治疗鼠相比, 化合物 (A) 治疗 10 天没有改变体外动脉瘤直径 ($197.3 \pm 52.8\%$, n = 9) 增加; 这两组之间的平均体外动脉瘤直径是类似的 (2.22 ± 0.56 mm 对 2.22 ± 0.70 mm, 分别在化合物 (A) 治疗和对照鼠中) (附图 1a, c)。然而, 治疗 42 天后, 在化合物 (A) 治疗组中的平均体外动脉瘤直径明显更低 (3.61 ± 1.46 mm, n = 14 对 5.21 ± 1.22 mm, n = 14, 分别在化合物 (A) 治疗和对照鼠中), 并且在体外直径中的百分比增加显著减少 (附图 1b, c)。因此如第 10 天和第 42 天之间在对照小鼠中观察到主动脉直径百分比增加而在化合物 (A) 组却减少的区别 (附图 1c) 所表示的那样, 化合物 (A) 治疗因此可以预防动脉瘤扩大。此外, 与化合物 (A) 治疗组相比, 对照组在第 42 天 (直径 > 4mm) 更大动脉瘤的发生率占优势 ($\chi^2 = 11.6$, P < 0.001)。

[0041] 附壁血栓形成

[0042] 如之前所述 (Touat 等, 2006), 发育自脱细胞化的胞外基质异种移植物的实验性动脉瘤以附壁血栓的存在为特征 (附图 2a)。在对照组中, 第 10 天的血栓面积 / 壁面积比表示为 0.22 ± 0.14 并且到第 42 天时增加至 0.78 ± 0.89 (附图 2b)。在第 10 天和第 42 天, 用化合物 (A) 进行的治疗都显著减少血栓 / 壁面积 (分别为 0.07 ± 0.05 和 0.35 ± 0.44) (附图 2b)。第 42 天在血栓面积的这一相对减少同血栓内 CD41 阳性面积 (integrin α IIb, 血小板标记物) 显著减少相关 (化合物 (A) 治疗和对照组鼠分别为 0.13 ± 0.16 和 0.68 ± 1.36 ,

$P = 0.005$) (附图 2c)。最后,当所有的鼠被考虑时在第 42 天血栓面积和动脉瘤直径之间有显著关联 ($R^2 = 0.25$, $P = 0.0003$)。组内分析表明与对照组相比化合物 (A) 治疗显著减少相互关系的斜率 (化合物 (A) : $s = 0.17$, $R^2 = 0.40$;对照 : $s = 0.30$, $R^2 = 0.13$) (附图 2c),这提供了化合物 (A) 对血小板活化的抑制将限制实验性 AAA 进展的证据。

[0043] 炎症性浸润

[0044] 动脉瘤增长同涉及多形核白细胞 (PMN) 和巨噬细胞的炎症性过程相关。这两种炎症细胞都存在附壁血栓和动脉瘤壁中 (附图 3)。然而,PMN 大部分被发现在附壁血栓中,在此它们代表主要的炎症细胞类型。与之相反,巨噬细胞在壁中占优势。然而在第 10 天和第 42 天之间 PMN 密度减少,巨噬细胞密度却增加 (附图 3)。在第 10 和 42 天时化合物 (A) 治疗显著地抑制了 PMN 和巨噬细胞浸润到附壁血栓中 (附图 3)。在巨噬细胞浸润到动脉瘤壁中没有变化。

[0045] 在动脉瘤和培养基中所保存的弹性纤维中的 MMP-9 表达

[0046] 在对照鼠的血栓和动脉瘤壁中都检测到了由免疫染色所显示的 MMP-9 表达 (附图 4a)。第 42 天时,在血栓中的 MMP-9 阳性面积比在壁中的 MMP-9 阳性面积更大。化合物 (A) 治疗显著地减少了血栓和壁中的 MMP-9 阳性面积 (附图 4a)。此外,当所有的鼠被考虑时在第 42 天血栓面积和血栓中 MMP-9 表达之间有显著正相关性 ($R^2 = 0.79$, $P < 0.0001$) (附图 4b)。在用化合物 (A) 治疗的两个时间点都观察到了培养基的弹性纤维的显著保护 (附图 5a),这反映了减少的 MMP-9 表达。虽然在第 10 天和第 42 天之间对照鼠中弹性纤维所占的相对面积保持不变,但是在化合物 (A) 治疗的鼠中,弹性纤维面积大量增加 (附图 5a)。

[0047] 附壁血栓的 VSMC 定殖

[0048] 如在壁和血栓中的 α -肌动蛋白正染色显示的那样 (附图 5b),SMC 定殖在脱细胞化移植物和在壁附近发展的附壁血栓部分上。而且,从第 10 天至第 42 天不管是在壁还是血栓中 SMC 密度都增加了,这提供了模型随着时间开始自愈过程的趋势的证据。然而与对照组相比,化合物 (A) 治疗 10 天没有改变血栓中 SMC 的密度,治疗 42 天却显著改善了血栓的 SMC 定殖 (附图 5b)。如天狼星红染色所示 (附图 2a),这同胶原沉积相关。相反地,在 10 或 42 天后化合物 (A) 治疗没有影响壁的 SMC 定殖 (附图 5b)。

[0049] 结论

[0050] 通过化合物 (A) 抑制血小板活化预防 AAA 附壁血栓形成从而限制实验性 AAA 进展。如间质细胞定殖的增强作用所显示的那样,通过阻止血小板活化和减少附壁血栓形成,化合物 (A) 减少了血栓中白细胞的募集和它的并发性蛋白酶富集,导致壁完整性的保护和愈合的开始。

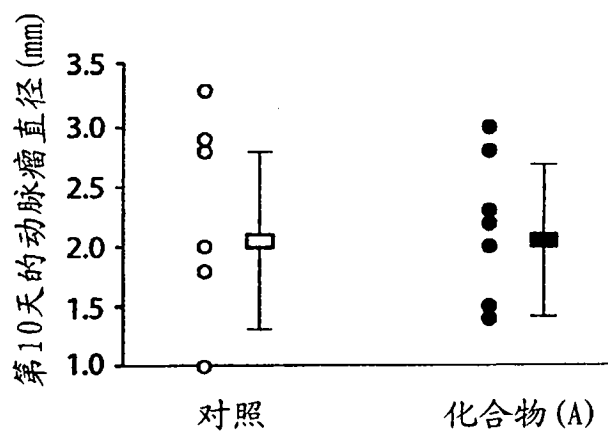


图 1A

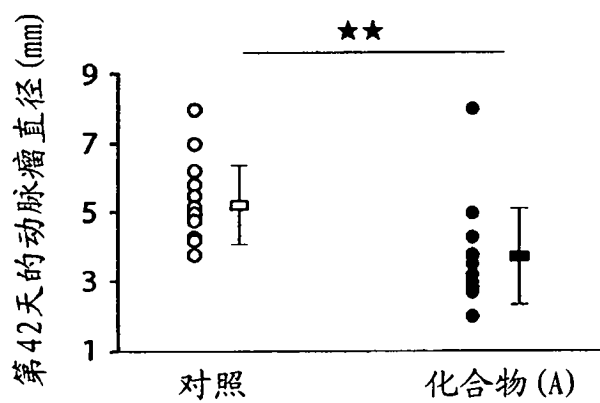


图 1B

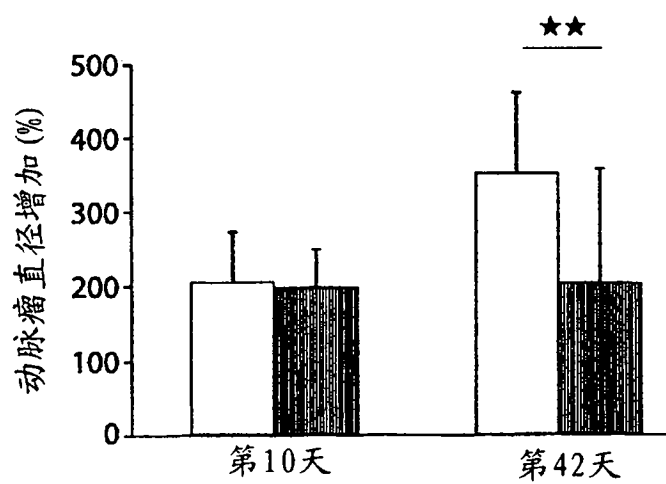


图 1C

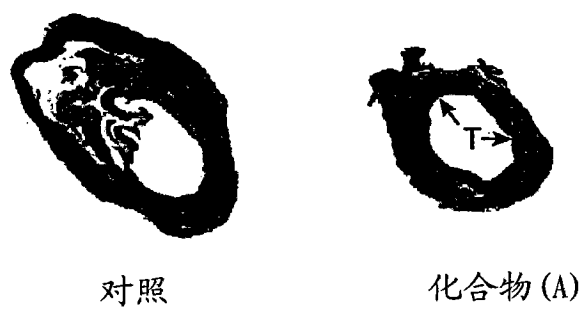


图 2A

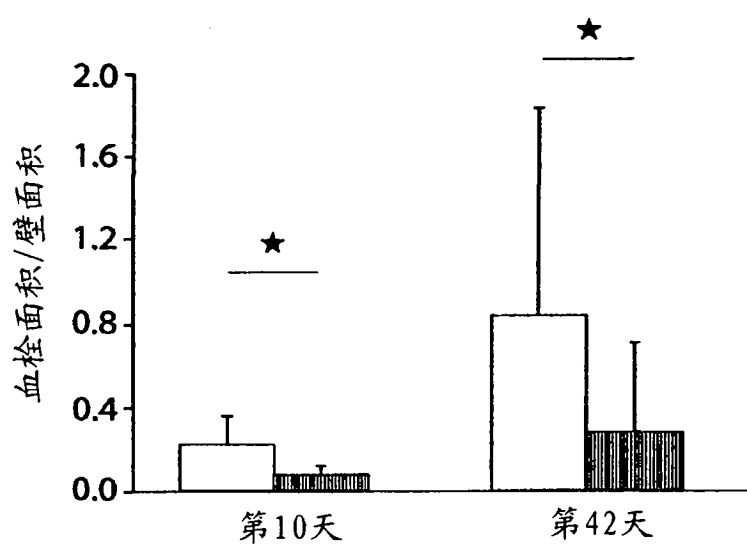


图 2B

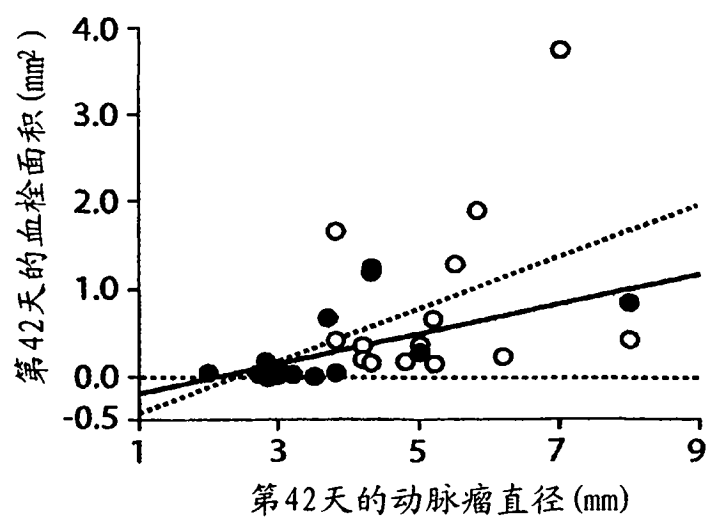


图 2C

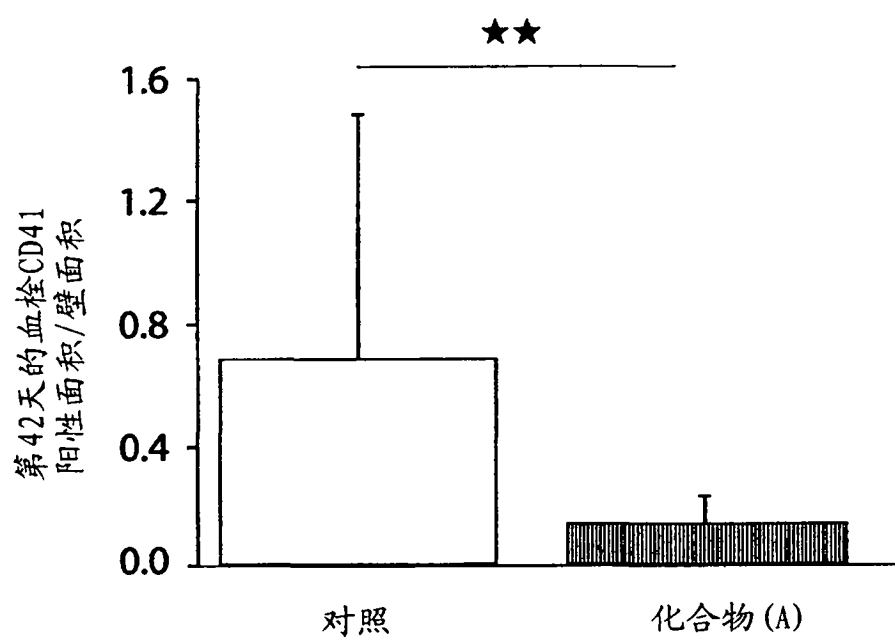
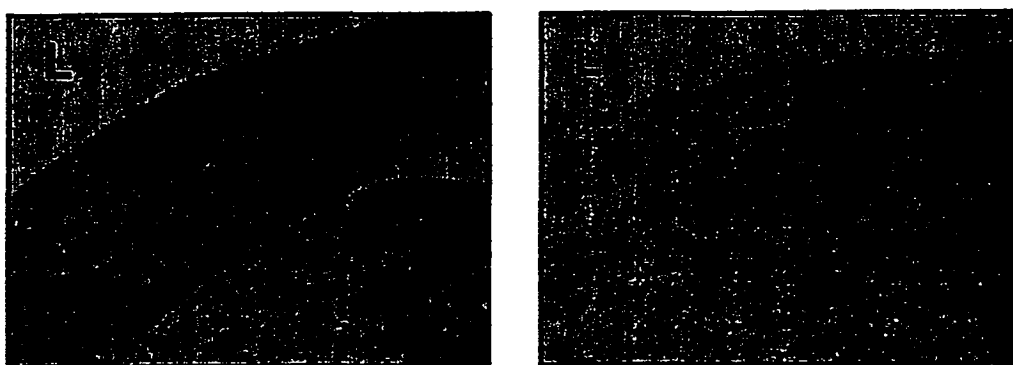


图 2D

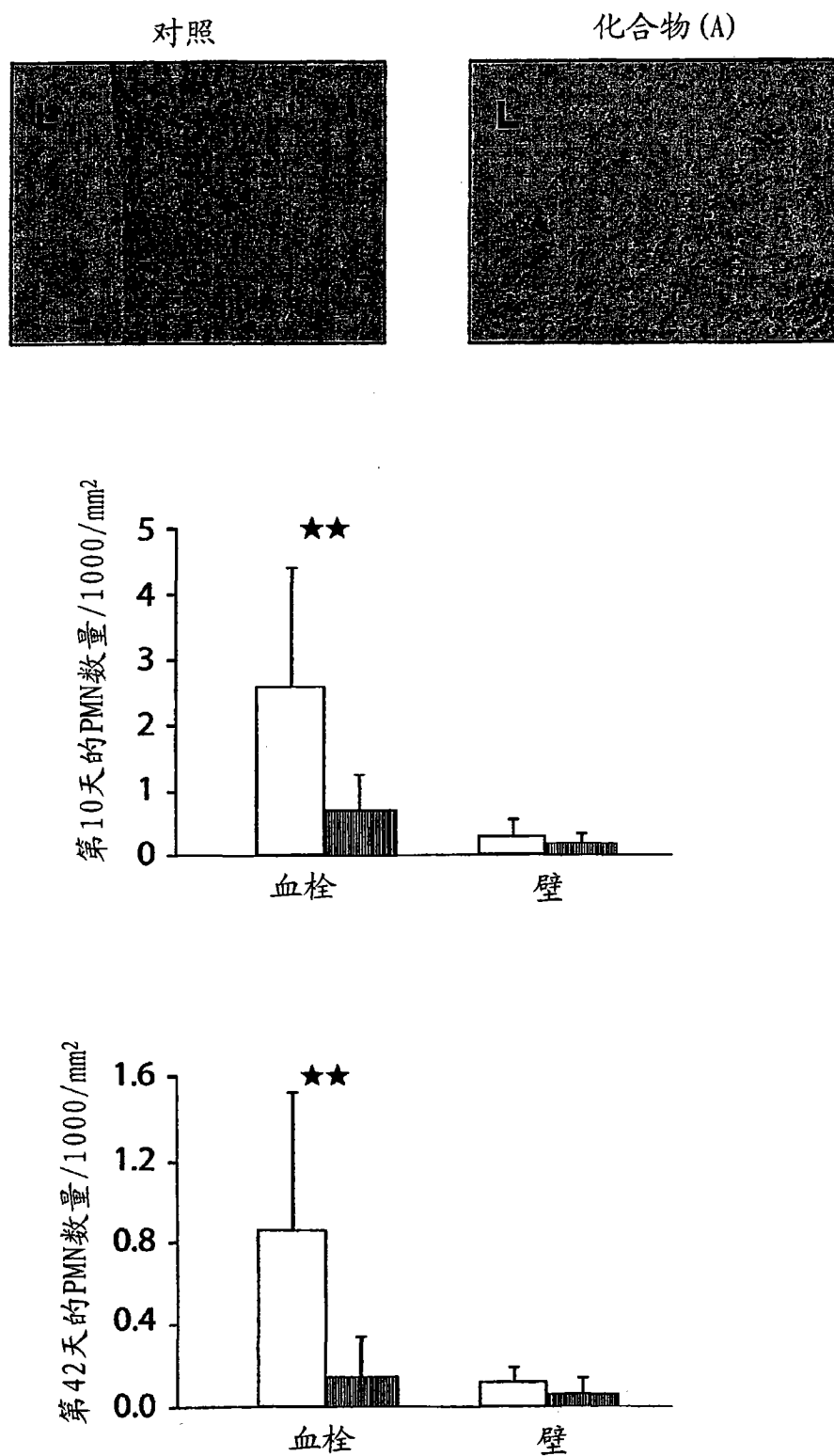


图 3A

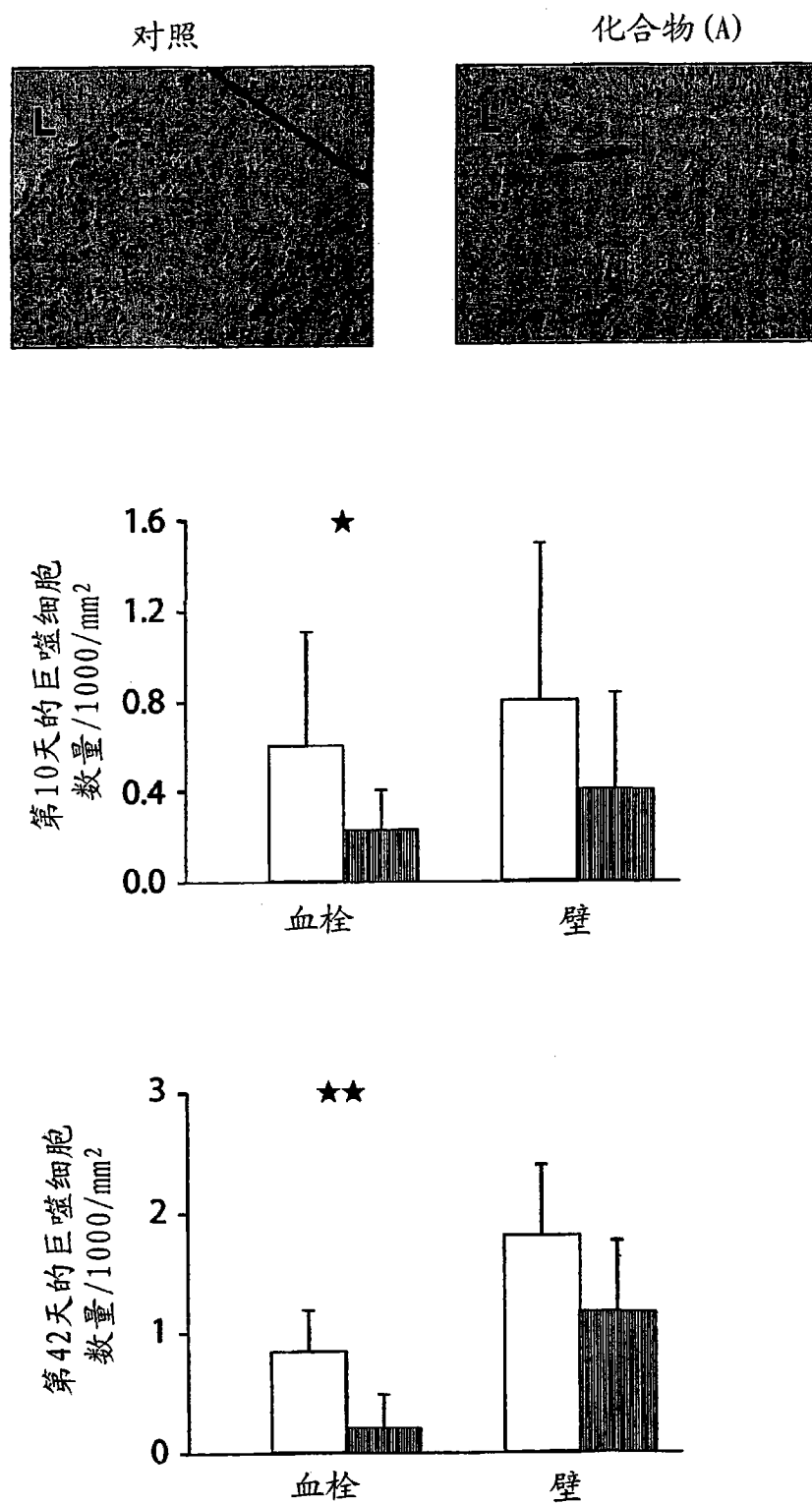


图 3B

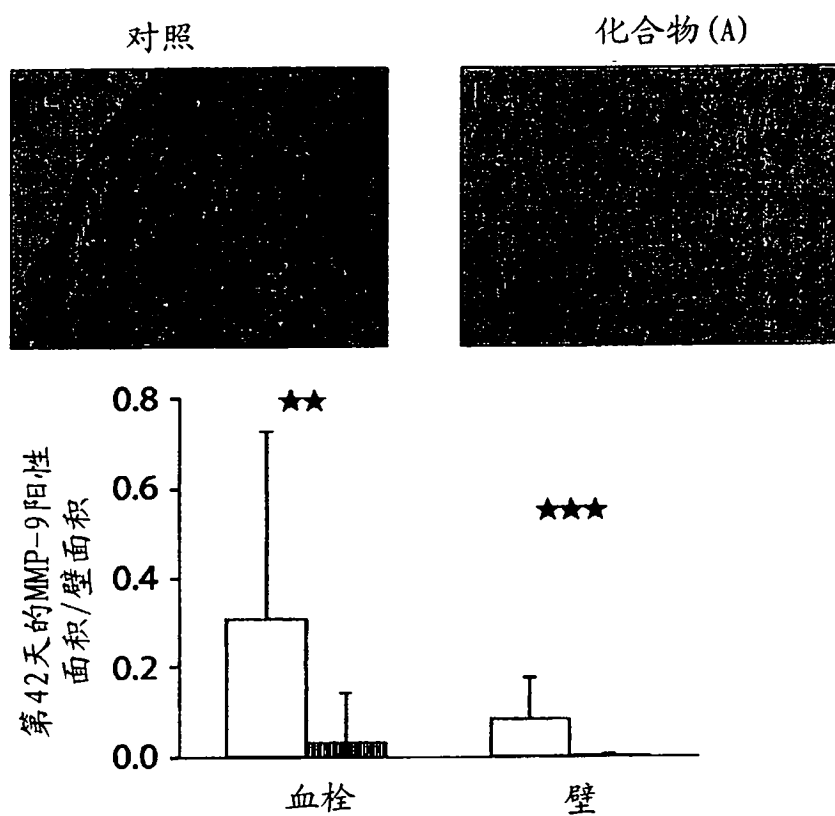


图 4A

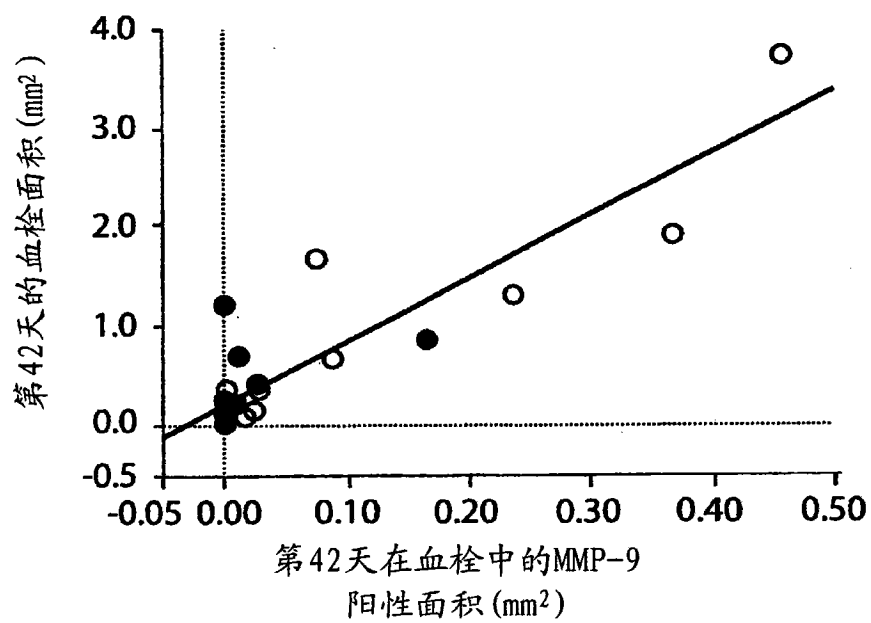


图 4B

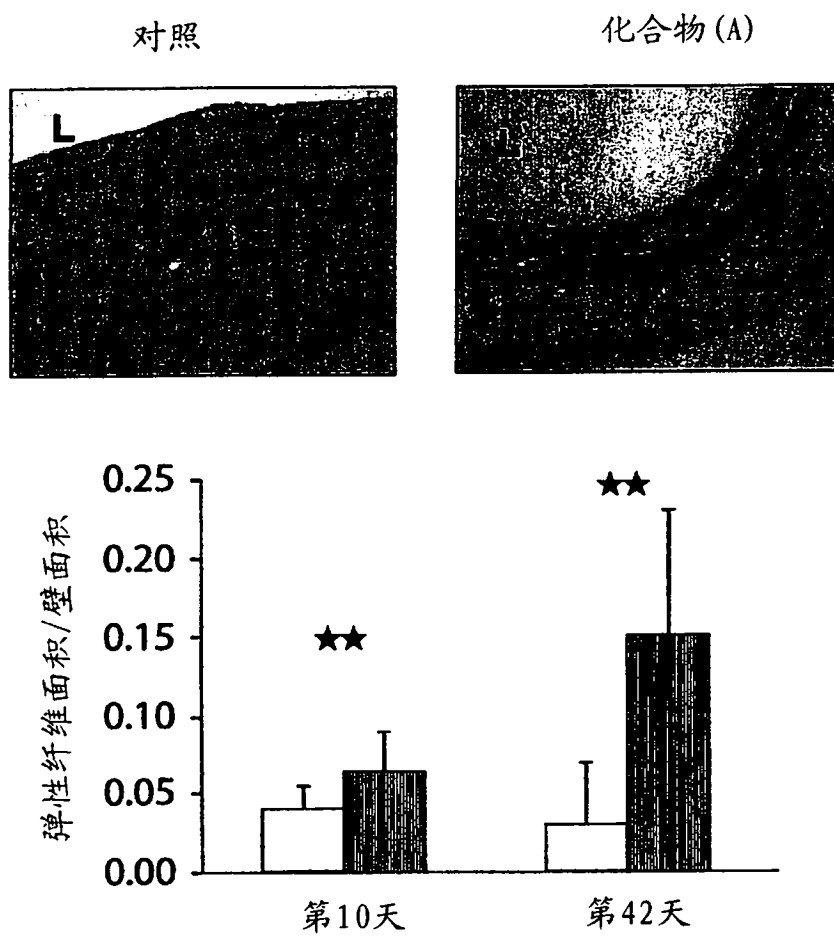


图 5A

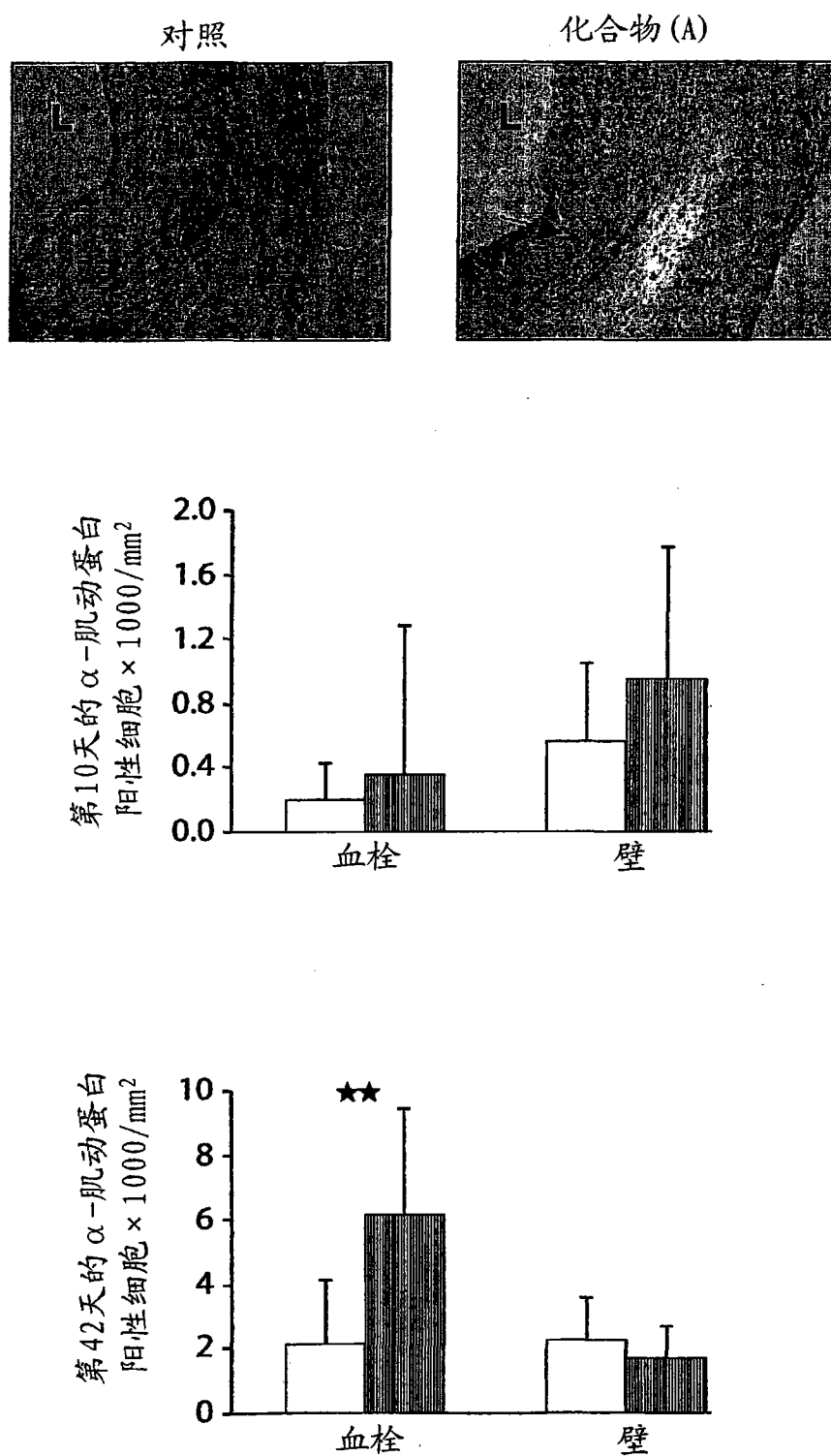


图 5B