



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101331122 B

(45) 授权公告日 2011.09.07

(21) 申请号 200680039840.2

(22) 申请日 2006.10.23

(30) 优先权数据

60/730,249 2005.10.25 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.04.25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/060172 2006.10.23

(87) PCT申请的公布数据

W02007/051095 EN 2007.05.03

(73) 专利权人 凯利普西斯公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 S·D·帕伦特 D·T·约奈蒂斯

D·A·贝内特

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

(51) Int. Cl.

C07D 295/22 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(56) 对比文件

CA 1223874 A, 1987.07.07,

WO 2006055187 A1, 2006.05.26,

CN 85107226 A, 1987.04.08,

CN 1402712 A, 2003.03.12,

WO 2004092117 A1, 2004.12.28,

US 4600709 A, 1986.07.15,

WO 2005016881 A1, 2005.02.24,

US 4237130 A, 1980.12.02,

审查员 李哲

权利要求书 1 页 说明书 29 页

(54) 发明名称

PPAR 调节剂的盐和治疗代谢性疾病的方法

(57) 摘要

本发明公开了过氧化物酶体增植物激活受体的有效调节剂的盐形式、包含它们的药物组合物以及使用它们治疗疾病的方法。

1. 4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸的硫酸盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、盐酸盐、磷酸盐或甲苯磺酸盐。

2. 如权利要求1所述的盐,其中所述盐为甲苯磺酸盐。

3. (S)-4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸甲苯磺酸盐。

4. 药物组合物,其包含如权利要求1所述的盐以及药学可接受的稀释剂或载体。

5. 药物组合物,其包含如权利要求3所述的盐以及药学可接受的稀释剂或载体。

6. 如权利要求1或3所述的盐在制备用于调节PPAR的药物中的用途。

7. 如权利要求6所述的用途,其中所述调节对于PPAR δ 是选择性的。

8. 如权利要求7所述的用途,其中所述选择性为100倍或更大。

9. 如权利要求1所述的盐在制备用于治疗PPAR介导的疾病的药物中的用途。

10. 如权利要求9所述的用途,其中所述PPAR是PPAR δ 。

PPAR 调节剂的盐和治疗代谢性疾病的方法

[0001] 本申请要求于 2005 年 10 月 25 日提交的美国临时申请 60/730,249 的优先权权益,在此引入其公开内容,如同其全部内容写入本文。

[0002] 发明领域

[0003] 本发明涉及盐和利用这些盐通过调节核受体介导的过程(特别是过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)介导的过程)来治疗多种疾病的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 过氧化物酶体增殖物是结构上多样的一组化合物,当其向哺乳动物给药时,引起肝和肾过氧化物酶体大小与数目显著增加,以及通过增加 β -氧化循环所需的酶的表达并发地增加过氧化物酶体代谢脂肪酸的能力(Lazarow 和 Fujiki, *Ann. Rev. Cell Biol.* 1:489-530(1985); Vamecq 和 Draye, *Essays Biochem.* 24:1115-225(1989); 以及 Nelali 等人, *Cancer Res.* 48:5316-5324(1988))。激活一种或多种 PPAR 或另外与一种或多种 PPAR 相互作用的化合物与动物模型中甘油三酯和胆固醇水平的调节有关。该组中包括的化合物是贝特类的降血脂药、除草剂和邻苯二甲酸酯增塑剂(Reddy 和 Lalwani, *Crit. Rev. Toxicol.* 12:1-58(1983))。还可通过饮食或生理因素如高脂肪饮食和寒冷适应引起过氧化物酶体增殖。

[0006] PPAR 调节的生物过程是那些由受体或受体组合调节的,其响应 PPAR 受体配体。这些过程包括例如血浆脂质运输和脂肪酸分解代谢;胰岛素敏感性和血糖水平的调节,其与低血糖症/高胰岛素血症(由例如异常的胰腺 β 细胞功能、胰岛素分泌瘤和/或由胰岛素的自身抗体、胰岛素受体或刺激胰腺 β 细胞的自身抗体所致的自身免疫性低血糖症引起)有关;巨噬细胞分化,其导致动脉粥样硬化斑块的形成;炎性应答;癌发生;增生和脂肪细胞分化。

[0007] PPAR 的亚型包括 PPAR- α 、PPAR- δ (也称为 NUC1、PPAR- β 和 FAAR)以及 PPAR- γ 的两种亚型。这些 PPAR 可通过结合到被称为 PPAR 反应元件(PPRE)的 DNA 序列元件来调节靶基因的表达。迄今为止,已在许多编码调节脂质代谢的蛋白质的基因的增强子中识别了 PPRE,表明 PPAR 在脂肪形成的信号级联和脂质稳态中起关键作用(H. Keller 和 W. Wahli, *Trends Endocrin. Met.* 291-296, 4(1993))。

[0008] 对过氧化物酶体增殖物发挥它们多效性的机制的了解是通过鉴定由这些化学品激活的核激素受体超家族的成员来提供的(Isseman 和 Green, *Nature* 347-645-650(1990))。随后已证明被称为 PPAR- α (或可选地, PPAR α)的所述受体被多种中链和长链脂肪酸激活并刺激编码鼠酰基辅酶 A 氧化酶和水合酶-脱氢酶(过氧化物酶体 β -氧化所需的酶)以及兔细胞色素 P4504A6(一种脂肪酸 ω -羟化酶)的基因的表达(Gottlicher 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4653-4657(1992); Tugwood 等人, *EMBO J* 11:433-439(1992); Bardot 等人, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 192:37-45(1993); Muerhoff 等人, *J Biol. Chem.* 267:19051-19053(1992); 以及 Marcus 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90(12):5723-5727(1993))。

[0009] 在临床上已证明核受体 PPAR- γ (或可选地, PPAR γ)的激活剂,例如曲格列酮,

在患有 2 型糖尿病的患者中增加胰岛素作用、降低血清葡萄糖并对降低血清甘油三酯水平具有小但显著性的影响。参见例如：D. E. Kelly 等人, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, 90-96, 5(2), (1998) ; M. D. Johnson 等人, *Ann. Pharmacother.*, 337-348, 32(3), (1997) ; 以及 M. Leutenegger 等人, *Curr. Ther. Res.*, 403-416, 58(7), (1997)。

[0010] PPAR 的第三亚型——PPAR δ (PPAR δ , NUC1), 在机体中广泛表达并已被证明是治疗血脂异常和其他疾病的有价值的分子靶。例如, 在最近的于胰岛素抵抗的肥胖猕猴中进行的, 证明一种有效和选择性的 PPAR δ 化合物以剂量响应的方式降低 VLDL 和增加 HDL (Oliver 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98 :5305, 2001)。此外, 在最近的于野生型和 HDL- 缺乏的 ABCA1^{-/-} 小鼠中进行的, 证明一种不同的有效和选择性的 PPAR δ 化合物降低小肠中部分胆固醇的吸收, 并同时降低胆固醇吸收蛋白 NPC1L1 的表达 (van der Veen 等人, *J. Lipid Res.* 2005 46 :526-534)。

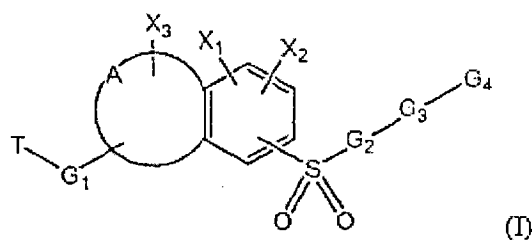
[0011] 因为有三种 PPAR 亚型且已证明它们都在能量稳态和人体中的其他重要生物学过程中起重要作用, 并已证明它们是治疗代谢性疾病和其他疾病的重要的分子靶 (参见 Willson 等人, *J. Med. Chem.* 43 :527-550 (2000)), 所以在本领域中期望鉴别能够选择性地仅与 PPAR 亚型之一相互作用的化合物或者能够与多个 PPAR 亚型相互作用的化合物。这样的化合物会有广泛的用途, 例如在肥胖的治疗或预防中, 用于治疗或预防糖尿病、血脂异常、代谢综合征 X 及其他用途。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明提供了 PPAR 调节剂的新的盐形式, 其用于治疗 and 预防病症和疾病, 包括但不限于那些与能量稳态、脂质代谢、脂肪分化、炎症和糖尿病相关的, 比如例如高血糖症和高胰岛素血症。本发明还提供了包含所述盐的药物组合物及它们用于治疗例如与能量稳态、脂质代谢、脂肪分化、炎症和糖尿病相关的病症和疾病 (包括但不限于高血糖症和高胰岛素血症) 的方法。

[0014] 在某些实施方案中, 由式 I 的化合物形成盐, 式 I 的化合物描述于 2006 年 9 月 14 日公布的美国专利申请公布 US2006/0205736A1 和 2006 年 7 月 27 日公布的美国专利申请公布 US2006/0167012A1 中, 它们的内容在此全部引入作为参考。式 (I) 具有下述结构:

[0015]



[0016] 其中:

[0017] A 为具有 3 至 5 个原子的饱和或不饱和的烃链或含杂原子的烃链, 其形成五至七元环;

[0018] T 选自 -C(O)OH、-C(O)NH₂ 和四唑;

[0019] G₁ 选自 -(CR¹R²)_n-、-Z(CR¹R²)_n-、-(CR¹R²)_nZ-、-(CR¹R²)_rZ(CR¹R²)_s-;

[0020] Z 为 O、S 或 NR;

[0021] n 为 0、1 或 2;

[0022] r 和 s 为 0 或 1；

[0023] R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、任选取代的低级烷基、任选取代的低级杂烷基、任选取代的低级烷氧基,以及低级全卤代烷基,或者 R^1 和 R^2 一起可形成任选取代的环烷基；

[0024] X_1 、 X_2 和 X_3 独立地选自氢、任选取代的低级烷基、任选取代的环烷基、卤素、全卤代烷基、羟基、任选取代的低级烷氧基、硝基、氰基和 NH_2 ；

[0025] G_2 选自饱和或不饱和的环烷基或杂环烷基连接基,其任选地由 X_4 和 X_5 取代；

[0026] X_4 和 X_5 独立地选自氢、任选取代的低级烷基、卤素、低级全卤代烷基、羟基、任选取代的低级烷氧基、硝基、氰基、 NH_2 和 CO_2R ；

[0027] R 选自低级烷基和氢；

[0028] G_3 选自键、双键、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、羰基和 $-(CR^3R^4)_mCR^3 = CR^4-$ ；

[0029] m 为 0、1 或 2；

[0030] R^3 和 R^4 独立地选自氢、任选取代的低级烷基、任选取代的低级烷氧基、任选取代的芳基、低级全卤代烷基、氰基和硝基；

[0031] G_4 选自氢、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的环烯基和 $-N = (CR^5R^6)$ ；且

[0032] R^5 和 R^6 独立地选自氢、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的环烯基和任选取代的杂环烷基。

[0033] 本发明还提供包含一种或多种本发明的盐和一种或多种药学可接受的稀释剂、赋形剂或载体的药物组合物。本发明进一步提供治疗或预防 II 型糖尿病、高胆固醇血症、炎症疾病或相关疾病的方法,其包括向需要这样的治疗或预防的个体给药治疗有效量的一种或多种本发明的盐。

[0034] 本发明还提供用于治疗或预防由 PPAR 受体介导的病症或疾病的方法,其包括向需要这样的治疗或预防的个体给药治疗有效量的本发明的盐。

[0035] 本发明的新的盐形式作为用于制备动物或人类使用的制剂的活性药物成分是特别有用的。因此,本发明包括这些固体形式作为最终药品的用途。本发明的盐和最终药品用于例如治疗或预防与能量稳态、脂质代谢、脂肪分化和炎症相关的病症和疾病。

[0036] 发明详述

[0037] 本发明公开了式 I 的化合物的盐形式,其可调节至少一种过氧化物酶体增植物激活受体 (PPAR) 功能。本文描述的化合物可激活 PPAR δ 和 PPAR γ 、或激活 PPAR α 和 PPAR δ 、或激活所有三种 PPAR 亚型,或者选择性地主要激活 PPAR γ 、PPAR α 或 PPAR δ 。因此,本发明提供调节 PPAR 的方法,其包括将所述 PPAR 与本发明的盐接触。在某些优选的实施方案中,与 PPAR α 和 PPAR γ 相比,所述调节对于 PPAR δ 是选择性的。在某些更优选的实施方案中,与所述其他亚型相比,所述 PPAR δ 的调节的选择性是 100 倍或更大。最优选地,与所述其他亚型相比,所述调节的选择性是 200 至 500 倍。

[0038] 本发明涉及调节至少一种过氧化物酶体增植物激活受体 (PPAR) 功能的方法,其包括将所述 PPAR 与式 I 的化合物的盐接触的步骤,如本文所描述的。可监测细胞表型、细胞增殖、所述 PPAR 的活性、所述 PPAR 的表达或所述 PPAR 与天然结合配偶体的结合的变化。这样的方法可为疾病治疗、生物测定法、细胞测定法、生物化学测定法等方式。

[0039] 本发明描述了治疗疾病的方法,其包括向患者给药治疗有效量的如本文所述的式

I 的化合物的盐。因此,在某些实施方案中,本发明提供用于在个体中升高 HDL、降低 LDLc、将 LDL 粒径从低密度改变为正常 LDL、或者抑制胆固醇吸收的方法;用于在个体中减少胰岛素抵抗或降低血压的方法;用于治疗肥胖、糖尿病(特别是 2 型糖尿病)、高胰岛素血症、代谢综合征 X、血脂异常和高胆固醇血症的方法;用于治疗个体的心血管疾病,包括血管病、动脉粥样硬化、冠心病、脑血管病、心力衰竭和外周血管疾病的方法;用于治疗个体的癌症,包括结肠癌、皮肤癌和肺癌的方法;用于治疗个体的炎性疾病,包括类风湿性关节炎、哮喘、骨关节炎、与氧化性应激有关的疾病、对组织损伤的炎性应答和自身免疫性疾病的方法;以及用于治疗个体的多囊卵巢综合征、更年期、肺气肿发病、缺血相关的器官损伤、多柔比星诱导的心脏损伤、药物诱导的肝毒性、剧毒的肺损伤、瘢痕、伤口愈合、神经性厌食症和神经性贪食症的方法,全部方法均包括给药治疗量的式 I 的化合物的盐。优选地,PPAR 可选自 PPAR α 、PPAR δ 和 PPAR γ 。更优选地,PPAR 为 PPAR δ 。

[0040] 如本说明书中使用的,下述术语具有所指示的含义:

[0041] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“酰基”是指连接至烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环基的羰基,或者连接至所述羰基的原子为碳的任何其他基团。“乙酰基”基团是指 $-C(O)CH_3$ 基团。“烷基羰基”或“烷酰基”基团是指通过羰基连接至母体分子部分的烷基。这样的基团的实例包括甲基羰基和乙基羰基。酰基的实例包括甲酰基、烷酰基和芳酰基。

[0042] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“烯基”是指具有一个或多个双键并含有 2 至 20 个,优选 2 至 6 个碳原子的直链或支链烃基。亚烯基是指在两个或更多个位置连接的碳碳双键系统,例如亚乙烯基 $[-CH=CH-]$, $(-C::C-)$ 。合适的烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基等。

[0043] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“烷氧基”是指烷基醚基团,其中术语烷基如下文所定义。合适的烷基醚基团的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0044] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“烷基”是指含有 1 至包括 20 个,优选 1 至 10 个且更优选 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基。烷基可如本文所定义的被任选地取代。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、壬基(nonyl)等。如本文所使用,单独的或短语中的术语“亚烷基”是指在两个位置连接的衍生自直链或支链饱和烃的饱和脂族基团,例如亚甲基 $(-CH_2-)$ 。

[0045] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“烷基氨基”是指通过氨基连接至母体分子部分的烷基。合适的烷基氨基可为单烷基化或二烷基化的,形成比如例如 N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-乙基甲基氨基等的基团。

[0046] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“烷叉(alkylidene)”是指这样的烯基,其中碳碳双键的一个碳原子属于所述烯基所连接的部分。

[0047] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“烷硫基”是指烷基硫醚 $(R-S-)$ 基团,其中术语烷基如上文所定义,且其中硫可被单氧化或双氧化。合适的烷基硫醚基团的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、甲磺酰基、乙亚磺酰基(ethanesulfinyl)等。

[0048] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“炔基”是指具有一个或多个三键并含有 2

至 20 个, 优选 2 至 6 个, 更优选 2 至 4 个碳原子的直链或支链烃基。“亚炔基”是指在两个位置连接的碳碳三键, 例如亚乙炔基 ($-C::: C-$, $-C \equiv C-$)。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔 -1- 基、丁炔 -2- 基、戊炔 -1- 基、3- 甲基丁炔 -1- 基、己炔 -2- 基等。

[0049] 如本文所使用, 单独的或短语中的术语“酰氨基”和“氨基甲酰基”是指通过羰基连接至母体分子部分的如下所述的氨基, 或反之亦然。如本文所使用, 单独的或短语中的术语“C- 酰氨基”是指 $-C(=O)-NR_2$ 基团, 其中 R 如本文所定义。如本文所使用, 单独的或短语中的术语“N- 酰氨基”是指 $RC(=O)NH-$ 基团, 其中 R 如本文所定义。如本文所使用, 单独的或短语中的术语“酰基氨基”包括通过氨基连接至母体部分的酰基。“酰基氨基”基团的一个实例是乙酰氨基 ($CH_3C(O)NH-$)。

[0050] 如本文所使用, 单独的或短语中的术语“氨基”是指 $-NRR'$, 其中 R 和 R' 独立地选自氢、烷基、酰基、杂烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基, 它们中的任一个本身可任选地被取代。

[0051] 如本文所使用, 单独的或短语中的术语“芳基”表示含有一个、两个或三个环的碳环芳族系统, 其中这样的环可按侧链 (pendent) 的方式连接在一起或可为稠合的。术语“芳基”包括芳族基团, 例如苯甲基、苯基、萘基、蒽基、菲基、茚满基、茚基、轮烯基、萹基、四氢萘基和联苯基。

[0052] 如本文所使用, 单独的或短语中的术语“芳基烯基”或“芳烯基”是指通过烯基连接至母体分子部分的芳基。

[0053] 如本文所使用, 单独的或短语中的术语“芳基烷氧基”或“芳烷氧基”是指通过烷氧基连接至母体分子部分的芳基。

[0054] 如本文所使用, 单独的或短语中的术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指通过烷基连接至母体分子部分的芳基。

[0055] 如本文所使用, 单独的或短语中的术语“芳基炔基”或“芳炔基”是指通过炔基连接至母体分子部分的芳基。

[0056] 如本文所使用, 单独的或短语中的术语“芳基烷酰基”或“芳烷酰基”或“芳酰基”是指由芳基取代的烷基羧酸衍生的酰基, 例如苯甲酰基、萘酰基 (naphthoyl)、苯乙酰基、3- 苯基丙酰基 (氢化肉桂酰基)、4- 苯基丁酰基、(2- 萘基) 乙酰基、4- 氯化氢化肉桂酰基等。

[0057] 如本文所使用, 单独的或短语中的术语芳基氧基是指通过氧基连接至母体分子部分的芳基。

[0058] 如本文所使用, 单独的或短语中的术语“苯并 (benzo 和 benz)”是指衍生自苯的二价基团 $C_6H_4 =$ 。实例包括苯并噻吩和苯并咪唑。

[0059] 如本文所使用, 单独的或短语中的术语“氨基甲酸酯”是指氨基甲酸 ($-NHC(=O)-$) 的酯, 其可通过氮末端或酸末端连接至母体分子部分, 且其可如本文所定义的被任选地取代。

[0060] 如本文所使用, 单独的或短语中的术语“O- 氨基甲酰”是指 $-OC(=O)NRR'$ 基团, 其中 R 和 R' 如本文所定义。

[0061] 如本文所使用, 单独的或短语中的术语“N- 氨基甲酰”是指 $ROC(=O)NR'$ 基团, 其中 R 和 R' 如本文所定义。

[0062] 如本文所使用, 单独的术语“羰基”包括甲酰 [$-C(=O)H$], 而短语中的术语“羰基”为 $-C(=O)-$ 基团。

[0063] 如本文所使用,术语“羧基”是指 $-C(O)OH$ 或相应的“羧酸根”阴离子,例如在羧酸盐中。“O-羧基”基团是指 $RC(O)O^-$ 基团,其中 R 如本文所定义。“C-羧基”基团是指 $-C(O)OR$ 基团,其中 R 如本文所定义。

[0064] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“氰基”是指 $-CN$ 。

[0065] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“环烷基”是指饱和或部分饱和的单环、双环或三环烷基,其中各个环状基团含有 3 至 12 个,优选 5 至 7 个碳原子环成员且其可任选地为如本文所定义的被任选地取代的苯并稠环系统。当所述环烷基部分饱和时,其可任选地称为环烯基。这样的环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、金刚烷基等。如本文所使用,“双环的”和“三环的”意在包括稠环系统,例如十氢萘 (decahydronaphthalene)、八氢萘 (octahydronaphthalene) 并且包括多环的(多中心的)饱和或部分不饱和类型。后一异构体类型一般由双环 [1,1,1] 戊烷、樟脑、金刚烷和双环 [3,2,1] 辛烷例示。

[0066] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“酯”是指桥接两个在碳原子处连接的基团的羧基。

[0067] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“醚”是指桥接两个在碳原子处连接的基团的氧基。

[0068] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“卤(代)”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0069] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“卤代烷基”是指通过氧原子连接母体分子部分的卤代烷基。

[0070] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“卤代烷基”是指具有如上定义的含意的烷基,其中一个或多个氢被卤素替代。具体包括的是单卤代烷基、二卤代烷基和多卤代烷基。单卤代烷基,例如,在该基团内可具有一个碘、溴、氯或氟原子。二卤代烷基和多卤代烷基可具有两个或更多个相同的卤原子或不同的卤代基团的组合。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“卤代亚烷基”是指在两个或更多个位置连接的卤代烷基。实例包括氟亚甲基 ($-CFH-$)、二氟亚甲基 ($-CF_2-$)、氯亚甲基 ($-CHCl-$) 等。

[0071] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“杂烷基”是指完全饱和或含有 1 至 3 个不饱和度的稳定的直链或支链、或环状烃基或者它们的组合,其由所描述数目的碳原子和一至三个选自 O、N 和 S 的杂原子组成,其中氮和硫原子可任选地被氧化且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子 O、N 和 S 可位于杂烷基的任何内部位置。上至两个杂原子可为连续的,比如例如, $-CH_2-NH-OCH_3$ 。

[0072] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“杂芳基”和可互换的“环杂芳基”是指 3 至 7 元,优选 5 至 7 元的不饱和杂单环或稠合多环,其中稠环中至少一个是不饱和的,其中至少一个原子选自 O、S 和 N。该术语还包括稠合多环基团,其中杂环基与芳基稠合、杂芳基与其他杂芳基稠合或者杂芳基与环烷基稠合。杂芳基的实例包括吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、吡喃基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、异吡啶基、中氮茚基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、吡啶基、苯并三唑基、苯并间二氧杂环戊烯基

(benzodioxoly1)、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、四唑并吡嗪基、四氢异喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基 (furopyridinyl)、吡咯并吡啶基等。示例性的三环杂环基团包括咪唑基、苯并咪唑基、菲咯啉基、二苯并呋喃基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0073] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“杂环烷基”和可互换的“杂环”或“环杂烷基”各自是指含有至少一个,优选 1 至 4 个且更优选 1 至 2 个杂原子作为环成员的饱和的、部分不饱和的或全部不饱和的单环、双环或三环杂环基团,其中每个所述杂原子可以独立地选自氮、氧和硫,且其中在每个环中优选地有 3 至 8 个环成员,更优选地在每个环中有 3 至 7 个环成员且最优选地在每个环中有 5 至 6 个环成员。“杂环烷基”和“杂环”意在包括砜、亚砜、叔氮环成员的 N-氧化物以及碳环稠合的和苯并稠合的环系统;此外,两个术语还都包括杂环被稠合到如本文所定义的芳基或另外的杂环基团的系统。本发明的杂环基团由吡丙啶基、吡丁啶基、1,3- 苯并间二氧杂环戊烯基、二氢异咪唑基、二氢异喹啉基、二氢噌啉基、二氢苯并二噁英基 (dihydrobenzodioxinyl)、二氢 [1,3] 噁唑并 [4,5-b] 吡啶基、苯并噻唑基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、1,3- 二噁烷基、1,4- 二噁烷基、1,3- 二氧戊环基、异二氢咪唑基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢吡啶基、哌啶基、硫代吗啉基等例示。所述杂环基团可被任选地取代,特别禁止的除外。

[0074] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“胼基”是指通过单键连接的两个氨基,即: -N-N-。

[0075] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“羟基”是指 -OH。

[0076] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“羟基烷基”是指通过烷基连接至母体分子部分的羟基。

[0077] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“亚氨基”是指 = N-。

[0078] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“亚氨基羟基”是指 = N(OH) 和 = N-O-。

[0079] 短语“在主链中”是指从基团连接至本发明的化合物的位置起始的最长的连续的和相邻的碳原子链。

[0080] 术语“异氰酸基”是指 -NCO 基团。

[0081] 术语“异硫氰酸基”是指 -NCS 基团。

[0082] 短语“原子的直链”是指独立地选自碳、氮、氧和硫的原子的最长直链。

[0083] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“低级”是指含有 1 至包括 6 个碳原子。

[0084] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“巯基 (mercaptyl)”是指 RS- 基团,其中 R 如本文所定义。

[0085] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“硝基”是指 -NO₂。

[0086] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“氧基”或“氧杂”是指 -O-。

[0087] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“氧代”是指 = O。

[0088] 术语“全卤代烷氧基”是指其中所有氢原子都被卤素原子替代的烷氧基。

[0089] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“全卤代烷基”是指其中所有氢原子都被卤素原子替代的烷基。

[0090] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“磺酸根”、“磺酸”和“磺酸的”是指 RSO₃- 基团且当磺酸用于盐形成时指它的阴离子。

- [0091] 术语“硫酸根”是指 -HSO_4 。
- [0092] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“硫烷基 (sulfanyl)”是指 -S- 。
- [0093] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“亚磺酰基”是指 -S(O)- 。
- [0094] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“磺酰基”是指 -S(O)_2 。
- [0095] 术语“N-磺酰氨基”是指 $\text{RS(=O)}_2\text{NR}'$ -基团,其中 R 和 R' 如本文所定义。
- [0096] 术语“S-磺酰氨基”是指 $\text{S(=O)}_2\text{NRR}'$ -基团,其中 R 和 R' 如本文所定义。
- [0097] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“硫杂”和“硫代”是指 -S- 基团或者其中氧被硫替代的醚。硫代基团的氧化衍生物(即:亚磺酰和磺酰基)包括在硫杂和硫代的定义内。
- [0098] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“巯基 (thiol)”是指 -SH 基团。
- [0099] 如本文所使用,单独的术语“硫代羰基”包括硫醛基 -C(S)H , 短语中的术语“羰基”为 -C(S)- 基团。
- [0100] 术语“N-硫代氨基甲酰”是指 $\text{ROC(S)NR}'$ -基团,其中 R 和 R' 如本文所定义。
- [0101] 术语“O-硫代氨基甲酰”是指 -OC(S)NRR- 基团,其中 R 和 R' 如本文所定义。
- [0102] 术语“氰硫基”是指 -CNS 基团。
- [0103] 术语“三卤代甲磺酰氨基 (trihalomethanesulfonamido)”是指 $\text{X}_3\text{CS(O)}_2\text{NR-}$ 基团,其中 X 是卤素且 R 如本文所定义。
- [0104] 术语“三卤代甲磺酰基”是指 $\text{X}_3\text{CS(O)}_2$ -基团,其中 X 是卤素。
- [0105] 术语“三卤代甲氧基”是指 $\text{X}_3\text{CO-}$ 基团,其中 X 是卤素。
- [0106] 如本文所使用,单独的或短语中的术语“三取代甲硅烷基”是指在其三个自由价处被本文在取代的氨基的定义下列出的基团取代的硅氧烷基团。实例包括三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基和三苯基甲硅烷基等。
- [0107] 本文的任何定义可与任何其他定义结合使用,以描述复合结构基团。按照惯例,任何这样的定义的结尾元素 (trailing element) 是连接母体部分的元素。例如,复合基团烷基酰氨基将表示通过酰氨基团连接至母体部分的烷基,而术语烷氧基烷基将表示通过烷基连接至母体分子的烷氧基。
- [0108] 当基团被限定为“零”时,其意思是所述基团不存在。
- [0109] 术语“任选取代的”意思是前述基团可被取代或未被取代。当被取代时,单独的或短语中的“任选取代的”的基团的取代基可非限制性地包括独立地选自下列基团或特别指定组的基团的一个或多个取代基:低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级烷酰基、低级杂烷基、低级杂环烷基、低级卤代烷基、低级卤代烯基、低级卤代炔基、低级全卤代烷基、低级全卤代烷氧基、低级环烷基、苯基、芳基、芳氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧代、低级酰氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级羧基酯、低级羧酰氨基、氰基、氢、卤素、羟基、氨基、低级烷基氨基、芳基氨基、酰氨基、硝基、巯基、低级烷硫基 (lower alkylthio)、芳硫基 (arylthio)、低级烷基亚磺酰、低级烷基磺酰基、芳基亚磺酰、芳基磺酰基、芳硫基、磺酸根、磺酸、三取代甲硅烷基、 N_3 、 SH 、 SCH_3 、 C(O)CH_3 、 CO_2CH_3 、 CO_2H 、吡啶基、噻吩基、呋喃基、低级氨基甲酸酯和低级脲。两个取代基可以被连接在一起以形成包含零至三个杂原子的稠合的五元、六元或七元碳环或杂环,例如形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。任选取代的基团可为未取代的(例如: $\text{-CH}_2\text{CH}_3$)、完全取代的(例如: $\text{-CF}_2\text{CF}_3$)、单取代的(例如: $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)或以完

全取代和单取代中间的任何水平取代的（例如： $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ）。当提及取代基而未限定取代时，取代形式和未取代形式都被包括在内。当取代基被限定为“取代的”，取代形式为特别所指的。此外，特定部分的任选取代基的不同组可根据需要进行限定；在这些情况下，任选的取代基会经常用短语“由……任选地取代”进行限定。

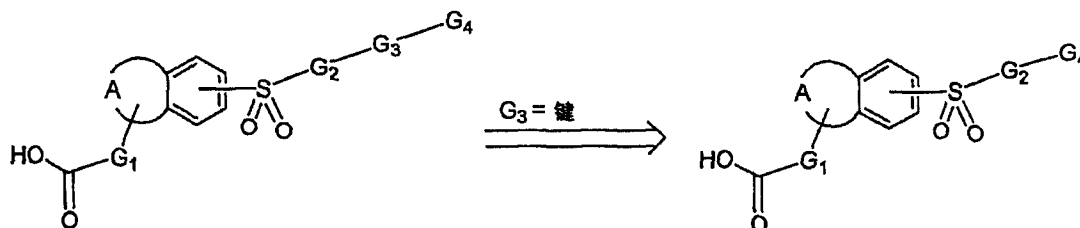
[0110] 除非另外定义，术语 R 或术语 R'（以其本身出现且无数字标号）是指选自下述的基团：氢、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基，它们中的任一个可任选地被取代。应当理解，这样的 R 和 R' 基团如本文所定义的任选地被取代。应当理解，无论 R 基团是否具有数字标号，每个 R 基团，包括 R、R' 和其中 $n = (1, 2, 3 \dots n)$ 的 R^n ，每个取代基和每个术语就选择基团而言彼此独立。如果任何变量、取代基或术语（例如：芳基、杂环、R 等）在式或通用结构中出现多于一次，那么其在各次出现的定义独立于在其他每次出现的定义。本领域技术人员会进一步认识到，某些基团可从所书写的任一端连接至母体分子或可占据元素链中的位置。因此，仅以举例的方式，非对称基团例如 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ 可在碳或氮处连接至母体部分。

[0111] 本发明的化合物中存在不对称中心。这些中心由符号“R”或“S”指定，其取决于手性碳原子周围的取代基的构型。应当理解，本发明包括所有立体化学异构形式，包括非对映异构形式、对映异构形式和差向异构形式，以及 d- 异构体和 l- 异构体及它们的混合物。化合物的单独的立体异构体可从可商购的含有手性中心的原料进行合成制备，或者通过制备对映异构体产物的混合物，然后通过分离（例如转化成非对映异构体的混合物，接着进行分离或重结晶）、色谱技术、在手性色谱柱上直接分离对映异构体或任何其他本领域已知的合适的方法进行制备。特定立体化学的起始化合物为可商购的或者可通过本领域已知的技术制得并拆分。此外，本发明的化合物可作为几何异构体存在。本发明包括所有顺式 (cis)、反式 (trans)、同 (syn)、反 (anti)、反向 (entgegen) (E) 和同向 (zusammen) (Z) 异构体以及它们的合适的混合物。此外，化合物可作为互变异构体存在；本发明提供了所有互变异构体。此外，本发明的化合物可以未溶剂化的以及由药学可接受的溶剂例如水、乙醇等溶剂化的形式存在。一般而言，对于本发明的目的，所述溶剂化的形式被认为等同于所述未溶剂化的形式。

[0112] 术语“键”是指两个原子之间的共价连接，或者当通过该键连接的原子被认为是较大的亚结构的一部分时是指两个基团之间的共价连接。键可为单键、双键或三键，另有说明的除外。在分子图中两个原子之间的虚线指示另外的键可能在该位置存在或不存在。

[0113] 在 G_3 被指定为“键”的情况下，在如下所示的结构（右边）中意指：称为 G_3 的实体塌缩成连接 G_2 和 G_4 的单键：

[0114]



[0115] 类似地，在 G_1 中，当 n 为 0 或者 r 和 s 都为 0 时， G_1 塌缩成连接 A 和 T 的键。

[0116] 如本文所使用，“糖尿病”是指 I 型糖尿病（青少年糖尿病）或 II 型糖尿病（非胰

胰岛素依赖性糖尿病或 NIDDM), 优选地, 是指 II 型糖尿病。

[0117] 如本文所使用, 术语“PPAR 介导的病症或紊乱”或“PPAR 介导的病症或疾病”等是指以不适当的例如低于或高于正常的 PPAR 活性为特征的病症、紊乱或疾病。不适当的 PPAR 活性可作为下列情况的结果而产生: 在通常不表达 PPAR 的细胞中的 PPAR 表达、增加的 PPAR 表达 (导致, 例如某些能量稳态、脂质代谢、脂肪分化以及炎性紊乱和疾病) 或降低的 PPAR 表达 (导致, 例如某些能量稳态、脂质代谢、脂肪分化以及炎性紊乱和疾病)。PPAR 介导的病症或紊乱可以完全或部分地由不适当的 PPAR 活性介导。然而, PPAR 介导的病症或紊乱是其中 PPAR 的调节对潜在的病症或疾病产生一些影响的疾病或紊乱 (例如: PPAR 调节剂在至少一些患者中导致患者健康的一些改善)。示例性的 PPAR 介导的病症或紊乱包括但不限于代谢性疾病, 例如糖尿病、II 型糖尿病、肥胖、高血糖症、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高血压、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症和血脂异常, 以及炎性病症, 例如类风湿性关节炎和动脉粥样硬化。

[0118] 术语“调节”在其多种形式中是指化合物增加或降低与特定的过氧化物酶体增殖物激活受体, 优选 PPAR δ 受体有关的功能或活性的能力。调节, 如本文所描述, 包括 PPAR 受体的直接或间接的抑制或激活。抑制剂是例如结合、部分或全部阻断刺激、降低、防止、延迟激活、失活、脱敏或下调信号转导的化合物, 例如拮抗剂。激活剂是例如结合、刺激、增加、打开、激活、促进、增强激活、致敏或上调信号转导的化合物, 例如激动剂。此外, PPAR 受体活性的调节意在包括拮抗、激动、部分拮抗和 / 或部分激动与 PPAR 受体相关的活性。

[0119] 如本文所使用, 术语“组合物”意在包括含有指定成分 (且如果指明, 则以指定量) 的产品, 以及直接或间接产生于指定量的指定成分的组合物中的任何产品。“药学可接受的”意思是稀释剂、赋形剂或载体必须与制剂的其他成分相容并且对其受者无害。

[0120] 术语“治疗有效量”是指本发明的盐的量, 该量会诱导出研究人员、兽医、医生或其他临床医生所寻找的组织、系统、动物或人类的生物或医学应答, 或者该量足以预防正被治疗的疾病的一种或多种症状的发展或在一定程度上缓解所述症状。关于糖尿病或血脂异常的治疗, 治疗有效量可指具有下列效应的量: (1) 降低血糖水平; (2) 使脂类如甘油三酯、低密度脂蛋白正常化; (3) 在一定程度上缓解 (或优选消除) 与要被治疗的疾病、病症或紊乱有关的一种或多种症状; 和 / 或 (4) 升高 HDL。

[0121] 术语“个体”在本文中被定义为包括动物如哺乳动物, 包括但不限于灵长类 (如人类)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在优选的实施方案中, 所述个体为人类。

[0122] 术语“增强”意指提高或延长期望的效应的效能或持续时间。因此, 对于增强治疗剂的效应, 术语“增强”是指在效能或持续时间方面提高或延长其他治疗剂对系统的效应。如本文所使用, “增强有效量”是指足以在期望的系统中提高另一种治疗剂的效应的量。当用于患者中时, 对该用途有效的量会取决于疾病、紊乱或病症 (包括但不限于代谢紊乱) 的严重度和病程、先前的治疗、患者的健康状态和对药物的反应, 以及治疗医师的判断。通过常规实验确定这样的增强有效量被认为完全在本领域的技术内。

[0123] 术语“盐”意图包括通过将式 I 的化合物与酸性和碱性试剂混合而制备的那些盐。本发明包括上述列出的盐形式的化合物, 特别是酸加成盐。合适的盐包括与有机酸和无机酸形成的那些。酸加成盐可通过将中性形式的这样的化合物与足量的期望的酸 (纯的或在合适的惰性溶剂中) 接触而获得。这样的酸加成盐通常会为药学可接受的。然而,

非药学可接受的盐在制备和纯化所讨论的化合物方面可能有用。酸加成盐的实例包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸、亚磷酸等的那些,以及衍生自相对无毒的有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、甲苯磺酸(包括对甲苯磺酸、间甲苯磺酸、邻甲苯磺酸)、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等的盐。还包括的是氨基酸例如精氨酸等的盐,以及有机酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见例如:Berge 等人, J. Pharm. Sci. 66 :1-19(1977))。也可形成碱加成盐且为药学可接受的。对于盐的制备和选择的更完整的讨论,参考 Pharmaceutical Salts :Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)。

[0124] 通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物可再生中性形式的化合物。所述化合物的母体形式与各种盐形式的某些物理性质例如在极性溶剂中的溶解度不同,但在其他方面,对于本发明的目的,所述盐与所述化合物的母体形式等同。

[0125] 下文描述的特定的盐包括本发明的式 I 的化合物的“甲苯磺酸盐”或“对甲苯磺酸盐”。甲苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐是从对甲苯磺酸形成的酸加成盐。

[0126] 术语“多晶型物”和“多晶型形式”及相关术语在本文中是指同一分子的晶形,且作为晶格中分子的排列或构象的结果,不同的多晶型物可具有不同的物理性质,例如熔化温度、熔化热、溶解度、溶解速率和 / 或振动光谱。多晶型物在物理性质中表现的差异影响药学参数,例如储存稳定性、压缩性和密度(在制剂和产品生产中重要)、以及溶出度(生物利用度的重要因素)。稳定性的差异可能是化学反应性的变化(例如:差别氧化(differential oxidation),使得当由一种多晶型物组成时比由另一种多晶型物组成时剂型脱色更快)或机械变化(例如:储存时片剂破碎,这由于动力学上有利的多晶型物转变为热力学更稳定的多晶型物)或两者(例如:一种多晶型物的片剂更易于在高湿度下被破坏)所致。作为溶解度 / 溶出差异的结果,在极端的情况下,一些多晶型转变可导致效能的缺失,在其他极端的情况下,导致毒性。此外,晶体的物理性质在加工时可能是重要的,例如,一种多晶型物可能更适于形成溶剂合物或者可能难以过滤及洗去杂质(即:颗粒形状和粒度分布在多晶型物间可能不同)。

[0127] 分子的多晶型物可通过如本领域已知的许多方法获得。这样的方法包括但不限于熔体重结晶、熔体冷却、溶剂重结晶、去溶剂化、快速蒸发、快速冷却、缓慢冷却、蒸汽扩散和升华。

[0128] 表征多晶型物的技术包括但不限于差示扫描量热法(DSC)、X 射线粉末衍射法(XRPD)、单晶 X 射线衍射法、振动光谱如红外和拉曼光谱、固态 NMR、高温光学显微镜法(hot stage optical microscopy)、扫描电子显微镜法(SEM)、电子晶体学和定量分析、粒度分析(PSA)、表面积分析、溶解性研究和溶出研究。

[0129] 如本文所使用,术语“溶剂合物”是指含有溶剂的物质的晶形。

[0130] 术语“水合物”是指其中溶剂为水的溶剂合物。

[0131] 如本文所使用,术语“去溶剂化的溶剂合物”是指物质的晶形,其仅可通过从溶剂合物除去溶剂来制备。

[0132] 如本文所使用,术语“无定形形式”是指物质的非结晶形式。

[0133] 除盐以外,本发明包括前药形式的化合物。术语“前药”是指在体内活性更高的

化合物。本发明的某些化合物也可作为前药存在,如在 *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard 和 Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003) 中描述的。本文描述的化合物的前药是所述化合物的结构修饰的形式,其在生理条件下容易经历化学变化,以提供所述化合物。另外,前药可通过化学或生物化学方法在离体环境中被转化成所述化合物。例如,当与合适的酶或化学试剂一起置于经皮贴剂储库中时,前药可被缓慢转化成化合物。前药通常是有用的,因为在一些情况下,它们可能比所述化合物或母体药物更易于给药。例如,它们通过口服给药是可生物利用的,而母体药物不是。前药还可在药物组合物中具有超过母体药物的改善的溶解性。很多种前药衍生物是本领域已知的,例如依赖于前药的水解断裂或氧化激活的那些衍生物。前药的非限制性的实例会是这样的化合物:其作为酯(所述“前药”)给药,但接着被代谢水解为羧酸——活性实体。另外的实例包括化合物的肽基衍生物。

[0134] 本发明涉及式 I 的化合物的盐、单独包含所述盐或与其他活性成分组合的组合物、它们在调节受体活性特别是 PPAR 活性中的使用方法。尽管不意在束缚于任何特定的操作理论,但所述盐的稳定性和其他性质对于 PPAR 调节剂的生产、配制和生物利用度是有益的。

[0135] 在另一方面,本发明涉及治疗疾病的方法,其包括鉴别有此需要的患者,以及向所述患者给药治疗有效量的如本文所述的式 I 的化合物的盐。

[0136] 本发明的盐用于治疗通过 PPAR- δ 的调节而改善的疾病或病症。通过 PPAR- δ 调节的且所述化合物和组合物用于其中的具体疾病和病症包括但不限于血脂异常、综合征 X、心力衰竭、高胆固醇血症、心血管疾病、II 型糖尿病、I 型糖尿病、胰岛素抵抗高脂血症、肥胖、厌食症、贪食症、炎症和神经性厌食症。其他适应症包括瘢痕减小和伤口愈合。

[0137] 本发明的盐还可用于 (a) 在个体中升高 HDL; (b) 在个体中治疗 2 型糖尿病、降低胰岛素抵抗、治疗肥胖或降低血压; (c) 在个体中降低 LDLc; (d) 在个体中使 LDL 颗粒尺寸从低密度 LDL 变为正常密度 LDL; (e) 在个体中降低胆固醇吸收或增加胆固醇排泄; (f) 在个体中降低 NPC1L1 的表达; (g) 治疗动脉粥样硬化疾病,包括血管病、冠心病、脑血管病和外周血管疾病;或 (h) 治疗个体的炎性疾病,包括哮喘、类风湿性关节炎、骨关节炎、与氧化应激有关的疾病、组织损伤的炎性应答、银屑病、溃疡性结肠炎、皮炎和自身免疫性疾病。

[0138] 本发明的盐还可用于治疗、改善或预防选自下列的疾病或病症:肥胖、糖尿病、高胰岛素血症、代谢综合征 X、多囊卵巢综合征、更年期、与氧化应激性有关的疾病、组织损伤的炎性应答、肺气肿的发病机制、缺血相关的器官损伤、多柔比星诱导的心脏损伤、药物诱导的肝毒性、动脉粥样硬化和剧毒的肺损伤。

[0139] 可给药含有本文所述的盐的组合物用于预防性和/或治疗性治疗。在治疗性应用中,含有这些盐的组合物被以足以治愈或至少部分阻止所述代谢性疾病、紊乱或病症的症状的量给药至已患有由 PPAR 介导、调节或涉及疾病、病症或紊乱,包括但不限于如上所述的代谢性疾病、病症或紊乱的患者。该用途的有效量会取决于疾病、紊乱或病症的严重程度和病程、先前的治疗、患者的健康状态和对药物的反应,以及治疗医师的判断。通过常规实验(例如:剂量升级临床试验)确定这样的治疗有效量被认为完全在本领域的技术内。

[0140] 在预防性应用中,给药含有本文所述盐的组合物至对由 PPAR 介导、调节或涉及的特定疾病、紊乱或病症,包括但不限于如上所述的代谢性疾病、病症或紊乱易感或另外处于

患病风险中的患者。这样的量被定义为“预防有效量或剂量”。在该用途中，精确量也取决于患者的健康状态、体重等。通过常规实验（例如：剂量升级临床试验）确定这样的预防有效量被认为完全在本领域的技术内。

[0141] 一旦患者情况发生改善，则如果需要，给药维持剂量。随后，作为症状的函数，给药剂量或频率或两者可被降低至保持改善疾病、紊乱或病症的水平。当症状已缓解至期望水平，可停止治疗。然而，在任何症状复发后，患者可能需要长期的间歇性治疗。

[0142] 对应于这样的量的给定药剂的量会根据下述因素变化，例如：特定的化合物、疾病病症及其严重度、需要治疗的个体或宿主的特性（例如：体重），但仍可根据病例的特定情况，包括例如正被给药的具体药剂、给药途径、正被治疗的病症和正被治疗的个体或宿主，以本领域已知的方式常规地确定。然而，一般而言，用于成人治疗的剂量通常在每日 0.02-5000mg 的范围内，优选每日 1-1500mg。期望的剂量可按单个剂量或作为分开的在合适的间隔给药的剂量，例如每日两次、三次、四次或更多子剂量方便地提供。

[0143] 在某些情况下，与其他治疗剂组合给药本文所述的至少一种盐可能是合适的。仅以举例的方式，如果在接受本文所述化合物之一后患者经历的副作用之一是高血压，则将抗高血压剂与初始治疗剂组合给药可能是合适的。或者，仅以举例的方式，本文所述的化合物之一的治疗效应可通过给药辅药得以加强（即：辅药本身可能仅具有最小的治疗益处，但与另一种治疗剂组合，则对患者的总体治疗益处加强）。或者，仅以举例的方式，患者经历的益处可通过联合给药本文所述的化合物之一与另一种也具有治疗益处的治疗剂（其也包括治疗方案）被增加。仅以举例的方式，在涉及给药本文所述盐之一的糖尿病治疗中，增加的治疗益处可通过还向患者提供另一种糖尿病治疗剂实现。在任何情况下，不考虑所治疗的疾病、紊乱或病症，患者所经历的总体益处可仅为两种治疗剂的加和，或者患者可能经历协同益处。

[0144] 可能的联合治疗的具体非限制性的实例包括式 (I) 的化合物的盐与下列药物一起使用：(a) 他汀类药物和 / 或其他降脂药物，例如 MTP 抑制剂和 LDLR 上调剂；(b) 抗糖尿病药，例如甲福明、磺酰脲类或 PPAR- γ 、PPAR- α 和 PPAR- α/γ 调节剂（例如噻唑烷二酮类如吡格列酮和罗格列酮）；(c) 抗高血压药，例如血管紧张素拮抗剂如替米沙坦、钙通道拮抗剂如拉西地平，以及 ACE 抑制剂如依那普利。

[0145] 在任何情况下，多个治疗剂（其中之一是本文所述的化合物之一）可按任何顺序或甚至同时给药。如果是同时，则多个治疗剂可按单个的统一剂型或多剂型提供（仅以举例的方式，作为单个药丸或两个独立的药丸）。治疗剂之一可按多剂量给药，或两个可都按多剂量给药。如果不是同时的，则多剂量间的时间安排可在零周以上至四周以下之间变化。

[0146] 合适的给药途径可例如包括口服、直肠、经粘膜、肺、眼或肠内给药；非经肠的递送，包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射，以及鞘内、直接心室内、腹膜内、鼻内或眼内注射。

[0147] 可选地，可按局部而非全身的方式给药本发明的盐，例如，通过将化合物直接注射至器官中，通常以储库 (depot) 或持续释放的剂型。此外，人们可在靶向药物递送系统例如涂有器官特异性抗体的脂质体中进行给药。脂质体会被靶向至所述器官并被所述器官选择性吸收。

[0148] 本发明的盐的药物组合物可按本身已知的方式制备，例如：利用常规的混合、溶解、粒化、制锭、研磨、乳化、胶囊化、捕获 (entrapping) 或压制方法。

[0149] 因此,根据本发明使用的药物组合物可以使用一种或多种生理学可接受的载体(包括促进所述盐加工成可在药学上使用的制品的赋形剂和辅剂)以常规方式配制。适当的配制取决于选择的给药途径。如在本领域领域中合适的和已知的,例如在上文的 Remington's Pharmaceutical Sciences 中的,可以使用任何已知的技术、载体和赋形剂。

[0150] 对于静脉内注射,本发明的药剂可在水溶液中配制,优选地在生理学相容的缓冲液例如汉克斯液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液中配制。对于经黏膜给药,在制剂中使用适于穿过屏障的渗透剂。这样的渗透剂通常是本领域已知的。对于其他非经肠的注射,本发明的药剂可在含水或非水溶液中配制,优选与生理学相容的缓冲液或赋形剂配制。这样的赋形剂通常是本领域已知的。

[0151] 对于口服给药,所述组合物可容易地通过将所述盐与本领域熟知的药学可接受的载体或赋形剂进行配制。这样的载体能使本发明的盐被配制成片剂、散剂、丸剂、锭剂、胶囊剂、液体制剂(liquids)、凝胶剂、糖浆剂、酏剂、膏剂、混悬剂等,用于待治疗的患者口服。用于口服使用的药物制剂可通过如下获得:将一种或多种固体赋形剂与本发明的一种或多种盐混合,任选地研磨所得混合物,且如果需要的话,在加入合适的辅剂之后,加工粒料的混合物,以获得片剂或锭芯。特别地,合适的赋形剂为填充剂例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制品比如例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其他例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。如果需要,可加入崩解剂,例如交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或褐藻酸或它们的盐例如褐藻酸钠。

[0152] 锭芯被提供以合适的包衣。为此目的,可使用浓缩的糖溶液,其可任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡巴普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液,以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。为鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合,可向片剂或锭剂包衣中加入染料或色素。

[0153] 可口服使用的药物制剂包括明胶制成的推合式(push-fit)胶囊剂以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的片状软胶囊剂(soft, scaled capsules)。推合式胶囊剂可含有与填料如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,可将所述活性化合物溶解或悬浮在合适的液体中,例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外,可加入稳定剂。用于口服给药的所有制剂应当以适于这样的给药的剂量。

[0154] 对于含服或舌下给药,所述组合物可采取按常规方式配制的片剂、锭剂或凝胶剂的形式。

[0155] 对于吸入给药,根据本发明使用的化合物通过压力袋或喷雾器(nebuliser)以气雾喷雾器呈现的形式方便地递送,使用合适的推进剂,例如:二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在压力气雾剂的情况下,剂量单位可通过提供递送计量量的阀进行确定。例如,可配制含有所述化合物和合适的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物用于吸入器或吹入器的明胶的胶囊剂和药筒。

[0156] 可配制所述化合物用于通过注射进行非经肠的给药,例如,通过单次快速静脉注射或连续输注。用于注射的制剂可按单位剂型呈现,例如在安瓿或在多剂量容器中,其中具有添加的防腐剂。所述组合物可采用如混悬剂、溶液剂或在油性或水性载体中的乳剂的形式。

式,并可含有配制剂 (formulatory agents),例如助悬剂、稳定剂和 / 或分散剂。

[0157] 用于非经肠给药的药物制剂包括水溶形式的活性化合物的水溶液。此外,可将活性化合物的悬浮液制备成合适的油性注射混悬剂。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油如芝麻油、或合成的脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯、或脂质体。水性注射混悬剂可含有增加悬浮液粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,所述混悬剂还可含有合适的稳定剂或增加所述化合物的溶解性的试剂,以允许制备高度浓缩的溶液。

[0158] 可选地,活性成分可为粉末形式,用于在使用前与合适的载体例如无菌无热原水配制 (constitution)。

[0159] 所述化合物还可按直肠组合物配制,例如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规的栓剂基质,例如可可脂或其他甘油酯。

[0160] 除先前描述的制剂外,还可将所述盐配制成长效制剂 (depotpreparation)。这样的长效制剂可通过植入 (例如皮下或肌肉植入) 或通过肌肉注射进行给药。因此,例如所述盐可与合适的聚合材料或疏水材料 (例如作为在可接受的油中的乳剂) 或离子交换树脂配制,或者作为微溶的衍生物,例如微溶的盐进行配制。

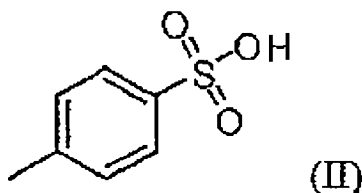
[0161] 可应用许多用于疏水性药用盐的递送系统。脂质体和乳液是用于疏水性药物的递送赋形剂或载体的熟知的例子。也可应用某些有机溶剂例如 N-甲基吡咯烷酮,但通常以更大的毒性作为代价。另外,可使用缓释系统 (例如含有治疗剂的固体疏水聚合物的半透性基质) 递送所述盐。已鉴定了各种缓释材料且为本领域普通技术人员熟知。取决于缓释胶囊剂的化学性质,它们可将所述盐释放几周直至 100 天以上。取决于治疗试剂的化学性质和生物学稳定性,可应用稳定蛋白质的其他策略。

[0162] 本发明提供了式 I 的化合物的特定的药学可接受的盐,其为 PPAR 且特别是 PPAR δ 受体的有效调节剂,其具有用于治疗或预防与能量稳态、脂质代谢、脂肪分化、炎症以及糖尿病或糖尿病病症相关的病症和疾病的独特效用。本发明的此方面提供了式 I 的化合物的盐,包括但不限于硫酸盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、盐酸盐、磷酸盐和对甲苯磺酸盐。

[0163] 在某些实施方案中,本发明提供化合物 1 的对甲苯磺酸 (甲苯磺酸盐) 盐。

[0164] 在式 I 的化合物的对甲苯磺酸盐形式中,对甲苯磺酸根据式 (II) :

[0165]



[0166] 本发明的各个盐可由制备式 I 的化合物制得。式 I 的化合物可根据对本领域技术人员显而易见的任何方法合成或获得。在优选的实施方案中,根据详细描述于美国申请 60/079,813 中的方法制备式 I 的化合物,其内容在此全部引作参考。任何方法制备的式 I 的化合物可与合适的酸 (纯的或在合适的惰性溶剂中的) 接触,以得到本发明的盐形式。

[0167] 例如,可将式 I 的化合物与对甲苯磺酸接触以产生本发明的对甲苯磺酸 (甲苯磺酸盐) 盐形式。通过任何方法制备的式 I 的化合物,包括下文的化合物 1 和化合物 2、它们的外消旋物、以及它们的外消旋混合物,可在合适的溶剂中优选地以 1 : 1 的比例与选自乙酸钙、盐酸、磷酸、硫酸、氢氧化钠、氢氧化钾、乙酸镁和对甲苯磺酸的试剂接触。这样

的溶剂包括但不限于异丙醚、甲苯、二氯甲烷和乙腈。本领域已知的任何技术可用于改变条件,以诱导沉淀或结晶,其非限制性地包括:在不同的环境条件下搅拌不同长度的时间、加入己烷或乙醚、蒸发及降低温度。特别地,可将 4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸与对甲苯磺酸接触以产生 4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸甲苯磺酸盐。本发明提供式 I 的化合物的各个外消旋物的盐,包括 (S)-4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸甲苯磺酸盐(化合物 1 甲苯磺酸盐)。

[0168] 可形成式 I 的化合物的其他盐。特别地,本发明提供了 4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸的盐及每个其分离的外消旋物的盐。

[0169] 如下文实施例中详细示出的,在式 I 的化合物的各种盐中,式 I 的化合物的甲苯磺酸盐显示极好的结晶性质。

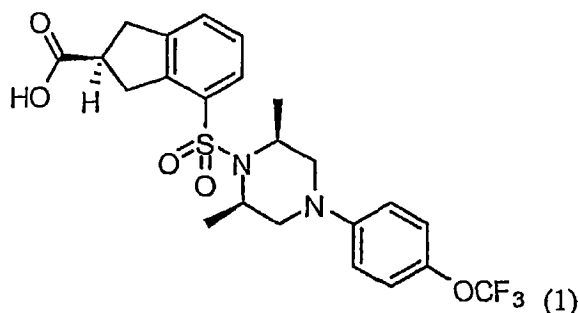
[0170] 在另一方面,本发明提供用于在人类和动物中调节 PPAR δ 活性的药物组合物。

[0171] 在本申请中引用的美国的或其他国家的所有参考文献、专利或申请引入作为参考,如同其写入本文。

[0172] 实施例 1

[0173] 化合物 1 的合成

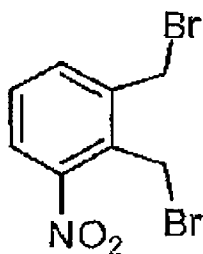
[0174]



[0175] (S)-4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸

[0176] 步骤 1

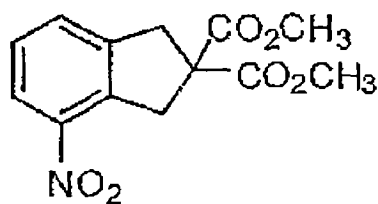
[0177]



[0178] 1,2-二(溴甲基)-3-硝基苯:在 5 升烧瓶中装入 20g 1,2-二甲基-3-硝基苯(0.13mol)、50g N-溴琥珀酰亚胺(0.28mol)、5g 偶氮二(异丁腈)(3.0mmol)和 200mL 二氯甲烷。将其用 120 瓦的泛光灯照射以实现在氮气下温和回流 18 小时。然后,冷却混合物并通过过滤除去沉淀的琥珀酰亚胺。浓缩滤液,通过在硅胶上层析(5%-50%在己烷中的 CH_2Cl_2)来纯化残留物,得到 2.6g 白色固体(64%)。

[0179] 步骤 2

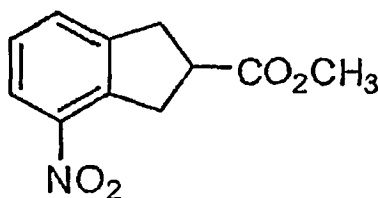
[0180]



[0181] 4-硝基茛满-2,2-二羧酸二甲酯:在室温,向氮气下的 5.0mL 甲醇在 15.0mL 醚中的搅拌溶液中,以小部分加入 0.84g 60%氢化钠 (0.021mol) (使用氢化钠是因为难以得到金属钠)。加毕,将该几乎澄清且无色的溶液搅拌 5 分钟。然后,向其加入 1.3g 丙二酸二甲酯,得到轻微浑浊的无色溶液。向其快速加入 3.1g 1,2-二(溴甲基)3-硝基苯的悬浮液,这立即得到悬浮在深绿色溶液中的沉淀。通过过滤除去沉淀并浓缩滤液。残留物在硅胶上纯化 (20% -100%在己烷中的 CH_2Cl_2),得到 1.93g 灰白色固体 (67%)。

[0182] 步骤 3

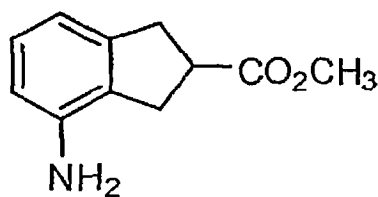
[0183]



[0184] 4-硝基茛满-2-羧酸甲酯:将 4.84g 4-硝基茛满-2,2-二羧酸二甲酯 (0.0167mol)、0.84g 氯化锂 (0.0198mol)、1.1mL 水和 18mL 二甲亚砜的混合物在氮气下加热至 160℃,持续两小时。然后,使其冷却,并在高真空下除去二甲亚砜。在硅胶上 (10% -100%在己烷中的 CH_2Cl_2) 纯化残留物,得到 2.5g 白色固体 (65%)。

[0185] 步骤 4

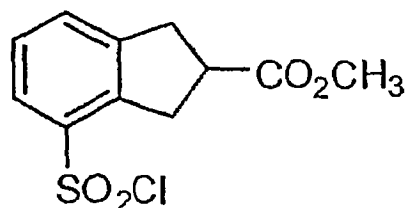
[0186]



[0187] 4-氨基茛满-2-羧酸甲酯:将 2.4g 4-硝基茛满-2-羧酸甲酯 (0.11mol)、1.1g10%钯炭 (0.01mol) 和 15mL 乙酸乙酯的混合物在 55PSI 氢气下振摇 1 小时。然后,将其过滤并浓缩滤液,得到 2.07g 白色固体 (100%)。

[0188] 步骤 5

[0189]



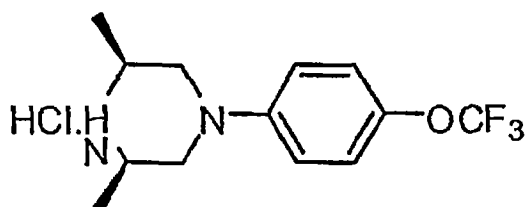
[0190] 4-氯磺酰基-2-羧酸甲酯:将 2.5g 4-氨基茛满-2-羧酸甲酯 (0.013mol)、12.5mL

乙腈和 12.5mL H₂O 的混合物在冰盐浴中冷却至 -5℃。向其加入 2.6mL 浓 HCl (0.014mol)。经 20 分钟,向其滴加在 5mL 水中的 1.0g 亚硝酸钠 (0.021mol) 溶液。加毕,将该溶液搅拌 20 分钟。然后,将其转移至用冰水冷却的夹套式加料漏斗中。将该溶液滴加至在 55℃ 下在氮气下搅拌的在 20mL H₂O 中的 4.2g 硫代黄原酸钾 (0.026mol) 溶液中。当加入发生时,暗层上升至未被加入的重氮离子溶液的顶部。加毕,将该混合物在 55℃ 下搅拌 30 分钟,然后使其冷却,并用 40mL 乙酸乙酯萃取。干燥 (MgSO₄) 有机层并浓缩。残留物被装载在 80mL 在己烷中浆液充填的硅胶上。用 100mL 己烷将其洗脱,然后以 50mL 级分中的己烷中的 1% -50% CH₂Cl₂ 洗脱,得到 1.3g 琥珀色油 (33%)。

[0191] 将在 30mL CCl₄ 和 10mL H₂O 中的 3.6g 上述化合物的混合物剧烈搅拌并冷却至 3℃。以使得温度保持在 10℃ 以下的速率鼓入氯气。在转化完成后,分离各相并用 CH₂Cl₂ 萃取水层。干燥 (MgSO₄) 合并的有机层并浓缩,得到 4.0g 黄色油 (> 100%)。

[0192] 步骤 6

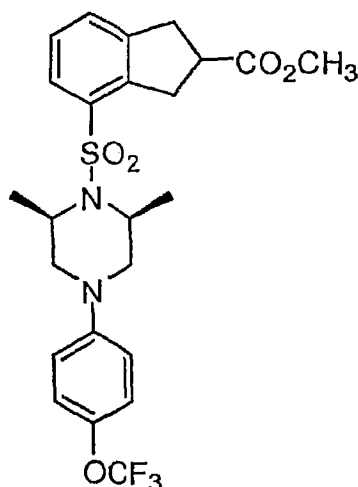
[0193]



[0194] 4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪]盐酸盐:将 200g 顺式-2,6-二甲基哌嗪 (1.75mol)、421g 1-溴-4-三氟甲氧基苯 (1.74mol)、200g 叔丁醇钠 (2.08mol)、10g 三(二亚苄基丙酮)二钯 (.011mol)、20g 1,3-二(2,6-二异丙基苯基)咪唑氯化物 (.047mol) 和 4L 甲苯的混合物通过 5 个真空-氮循环 (Firestone 阀) 进行脱气并在氮气下加热至 100℃,持续 2 小时。将反应物冷却,通过硅藻土 (celite) 过滤。在真空下浓缩滤液并用己烷 (2L) 稀释残留物。过滤混合物并用乙醚 (2L) 稀释滤液。向其加入浓 HCl (150ml, 1.8mol) 并将所得混合物简短搅拌,得到产物沉淀,通过过滤将其收集,并在真空下干燥 (2mm Hg, 14 小时),得到 467g 棕褐色固体 (86%)。

[0195] 步骤 7

[0196]



[0197] 4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茚

满-2-甲酯:将 2.13g 4-氯磺酰基-2-羧酸甲酯 (0.0078mol)、3.0g 4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苄基)-哌嗪]盐酸盐 (0.0109mol)、20mL 乙腈和 3.0g K_2CO_3 (0.0217mol) 的混合物在氮气和搅拌下加热至 60°C,持续 20 小时。接着将其过滤并浓缩滤液。残留物通过在硅胶上 (5% -50% 在己烷中的 EtOAc) 层析进行纯化,得到 2.64g 粘稠的黄色油 (66%)。

[0198] 步骤 8

[0199] 4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苄基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸:向在室温的在最小量的 THF (大约 15mL) 中的 2.64g 4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苄基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-甲酯 (0.0052mol) 的搅拌溶液中加入在最小量的水 (大约 2.5mL) 中的 0.14g LiOH (0.0057mol) 的溶液。将该溶液盖上盖并在室温搅拌 12 小时。HPLC 检测显示反应完成 85%,因此,加入另外的 0.020g LiOH (总共 0.125 当量) 并继续搅拌 3 小时。然后,浓缩并除去 THF,并在 EtOAc 和水之间分配。用 0.54mL 浓 HCl 处理水层。然后,用乙酸乙酯萃取溶液。干燥 ($MgSO_4$) 有机层并浓缩,得到 2.38g 黄色无定形的固体 (93%)。

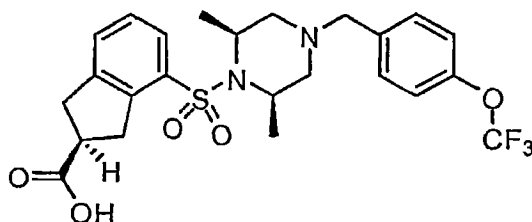
[0200] 步骤 9

[0201] (S)-4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苄基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸:通过手性 HPLC (chiralpak ASH 0.46×15cm Hex/IPA 94 : 6(v/v) 用 0.1% TFA,流速 1ml/min) 分离外消旋物,得到化合物 (S)-4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苄基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸。LCMS 497.1 (M-1)⁻。

[0202] 实施例 2

[0203] 化合物 2 的合成

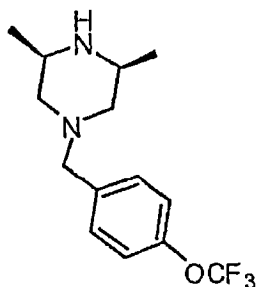
[0204]



[0205] (S)-4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苄基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸

[0206] 步骤 1

[0207]



[0208] 顺式-3,5-二甲基-1-(4-三氟甲氧基-苄基)-哌嗪:向在二氯甲烷 (30mL) 中的 4-(三氟甲氧基)-苯甲醛 (776μL, 4.38mmol) 溶液加入顺式-2,6-二甲基哌嗪 (1.0g,

8.77mmol)。在 1 小时后,向该混合物加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.45g,8.77mmol)。在室温将该溶液再搅拌 4 小时。将反应物真空浓缩,用乙酸乙酯稀释并用 1N HCl (2×50mL) 萃取。然后,用 NaOH 中和水层并用乙酸乙酯萃取 (3×50mL)。干燥 (Na₂SO₄) 有机层并浓缩,得到顺式 -3,5-二甲基 -1-(4-三氟甲氧基 - 苄基) - 哌嗪 (1.01g,80%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.42. (d, 2H), 7.23(d, 2H), 3.54(s, 2H), 2.98-2.88(m, 2H), 2.82-2.74(m, 2H), 1.69(t, 2H), 1.05(d, 6H); LCMS 289.5 (M+1)⁺。

[0209] 步骤 2

[0210] 4-[顺式 -2,6-二甲基 -4-(4-三氟甲氧基 - 苄基) - 哌嗪 -1-磺酰基] - 茛满 -2-羧酸:根据实施例 1 的步骤,使用顺式 -3,5-二甲基 -1-(4-三氟甲氧基 - 苄基) - 哌嗪合成化合物 4-[顺式 -2,6-二甲基 -4-(4-三氟甲氧基 - 苄基) - 哌嗪 -1-磺酰基] - 茛满 -2-羧酸。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.74-7.64(m, 4H), 7.47(d, 1H), 7.39-7.28(m, 2H), 4.42(s, 2H), 4.21-2.18(m, 2H), 3.50-3.34(m, 5H), 3.33-3.19(m, 4H), 1.56(d, 6H); LCMS 497.5 (M+1)⁺。

[0211] 步骤 3

[0212] (S)-4-[顺式 -2,6-二甲基 -4-(4-三氟甲氧基 - 苄基) - 哌嗪 -1-磺酰基] - 茛满 -2-羧酸:用下列方案获得实施例 2 的单个对映体。使用实施例 9 步骤 6 概述的条件,将实施例 2 步骤 1 的产物与实施例 1 步骤 5 的产物反应,产生外消旋的甲酯。使用 OJ-H, 25% 甲醇在 5mL/min 的 CO₂ (100 巴) 中进行手性分离,随后使用实施例 1 步骤 7 概述的条件进行水解,得到 (S)-4-[顺式 -2,6- NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.66(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.41(d, 2H), 7.36-7.30(m, 1H), 7.19(d, 2H), 4.08-3.99(m, 1H), 3.94-3.8(m, 1H), 3.56-3.49(m, 2H), 3.43(s, 2H), 3.40-3.22(m, 3H), 2.57(t, 2H), 2.09-1.92(m, 2H), 1.56(d, 6H); LCMS 513.5。

[0213] 实施例 3

[0214] 化合物 1 的盐的制备

[0215] 苄星 (benzathine):

[0216] 将化合物 1 和苄星碱以 1 : 1 的摩尔比率在 DCM 溶剂中混合;无沉淀。使其蒸发,产生透明膜。置于真空干燥箱中 1 天,得到发粘的淡黄色膜。

[0217] 钙:

[0218] 将化合物 1 和碱 (Ca(OAc)₂) 以 1 : 1 的摩尔比率在甲醇溶剂中混合。无沉淀出现,因此使溶液蒸发。干燥后,形成白色固体和碎玻璃状物。加入醚溶剂;大多数固体溶解,因此将溶液置于冰箱中 1 天,得到具有很少固体的澄清溶液。将该溶液在环境条件下放置以蒸发,得到具有双折射区的固体。

[0219] 盐酸盐:

[0220] 将化合物 1 和盐酸以 1 : 1 的摩尔比率在甲醇中混合。无沉淀出现,因此使溶液蒸发,干燥后产生澄清的油。将该油溶解在 DCM 中并加入己烷,得到白色溶液,其接着盖上盖并在环境条件下放置一天。置于冰箱中得到澄清溶液。

[0221] 磷酸盐:

[0222] 将化合物 1 和磷酸以 1 : 1 的摩尔比率在乙腈 (ACN) 溶剂中混合。无沉淀出现。加入四氢呋喃 (THF) 反溶剂,直到无沉淀产生。使溶液在环境条件下蒸发,产生不透明膜。将其置于室温真空干燥箱中 1 天。回收白色固体。

[0223] 硫酸盐:

[0224] 将化合物 1 和硫酸在甲醇溶剂中以 1 : 1 的摩尔比率混合。无沉淀出现,因此使得溶液蒸发,产生透明膜。将其置于室温真空干燥箱中 3 天,得到整体具有棕色条纹的透明膜。

[0225] 钾:

[0226] 将化合物 1 和 KOH 碱在乙醇溶剂中以 1 : 1 的摩尔比率混合。无沉淀出现,因此允许溶液蒸发,产生浅黄色膜。将其再溶解于 EtOH 中,并通过加入己烷试图制得沉淀,得到模糊的溶液,随后将其过滤。过滤后无固体被回收;使滤液蒸发,得到透明膜。将其溶解在 ACN 中并蒸发至一半体积以浓缩该溶液。加入乙醚,未产生沉淀。使该溶液蒸发,产生透明膜。将其在环境条件下放置以蒸发三天,得到浅黄色固体。

[0227] 镁:

[0228] 将化合物 1 和乙酸镁在甲醇溶剂中以 1 : 1 的摩尔比率混合。无沉淀出现,因此使得溶液蒸发,产生具有乳状膜的透明油。加入乙醚并将该透明油溶解,而乳状膜在反应容器的底部凝结成小滴。将溶液置于冰箱中一天,产生具有不混溶油滴的澄清溶液。将其在环境条件下放置以蒸发,得到透明膜。将其在室温真空干燥箱中放置一天,产生灰白色固体。

[0229] 钠:

[0230] 将化合物 1 和氢氧化钠在乙醇溶剂中以 1 : 1 的摩尔比率混合。加入己烷;无沉淀出现,因此使得溶液蒸发,产生浅黄色膜。将其溶解在 MeOH 中,并且通过加入乙醚试图进行沉淀。无沉淀出现,因此使得溶液蒸发,产生透明膜。将其溶解在二氯甲烷 (DCM) 中并放置以蒸发至一半的体积,以浓缩该溶液。加入己烷产生白色沉淀,将其置于室温浆料盘 (ambient slurrywheel) 中四天,得到透明的在溶液中的不混溶的油。该油在环境条件下用磁力搅拌棒搅拌两天,得到在溶液底部的透明的油。将其置于室温真空干燥箱中一天,得到灰白色固体。

[0231] 对甲苯磺酸盐:

[0232] 将化合物 1 和对甲苯磺酸在四氢呋喃 (THF) 溶剂中以 1 : 1 的摩尔比率混合。将化合物 1 和对甲苯磺酸在四氢呋喃 (THF) 溶剂中以 1 : 1 的摩尔比率混合。无沉淀出现。该澄清溶液在冰水浴中冷却,并使其在干燥氮气吹扫下蒸发,产生灰白色固体。

[0233] 实施例 4

[0234] 化合物 1 的甲苯磺酸盐的可选直接制备

[0235] 步骤 1

[0236] 在 0°C,将 32% HCl 加至亚硝酸钠在水和乙腈中的溶液中。将溶液冷却至 -5°C,并加入 (R, S)-4-氨基-茛满-2-羧酸甲酯盐酸盐在水、乙腈和 32% HCl 中的溶液,将温度保持在 -7 和 -10°C 之间。将得到的冷的重氮溶液加至 60°C 的乙基黄原酸钾 (potassium ethixanthogenate) 在水和乙腈中的溶液中。在 60°C 加热后,混合物被冷至室温,并通过二氯甲烷萃取。该有机溶液被装入反应器中并减压浓缩。加入二氯甲烷和水,将混合物冷却至 5°C,并将氯气通过该混合物。分离该有机溶液,并用二氯甲烷萃取水溶液。经硫酸镁干燥合并的有机溶液并减压浓缩,得到 (R, S)-4-氯磺酰基-茛满-2-羧酸。HPLC 可用于监测反应。

[0237] 步骤 2

[0238] 将碳酸钾加至顺式-3,5-二甲基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪盐酸盐在二

氯甲烷和水的混合物中。在室温搅拌后,收集有机相并用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机溶液装入反应器中并减压浓缩。随后加入乙腈和碳酸钾。将(R,S)-4-氯磺酰基-茛满-2-羧酸在乙腈中的溶液加至该反应混合物中。在50°C加热后,将反应混合物冷至20°C。将该混合物转移至装有硅藻土的200L活动搅拌供应槽中,并搅拌该悬浮液。将该悬浮液过滤,用乙腈洗涤滤饼,并将滤液减压浓缩,冷却至0-5°C,并加入32% HCl。在进一步的浓缩和过滤后,浓缩滤液以得到油,该油通过硅胶色谱纯化,并从异丙醇中重结晶,得到产物(R,S)-4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸甲酯(通过HPLC测得,>95%)。

[0239] 模拟移动床(SMB)色谱法用于分离(R,S)-4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸甲酯的S-对映体和R-对映体。该SMB法使用Chiralpak AS柱和正庚烷/异丙醇(1:1v/v),以得到S-异构体,(S)-4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸甲酯(通过手性HPLC测得,>99.0%)。

[0240] 步骤4

[0241] 向(S)-4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸甲酯在THF中的溶液中加入氢氧化锂水溶液,其在20°C搅拌并减压浓缩。将反应混合物冷却至9°C,用32% HCl中和并用甲苯萃取。通过共沸蒸馏从该有机溶液中除去水。蒸馏后,将该有机溶液冷却至室温并转移至进料容器中。反应器装有在甲苯中的对甲苯磺酸,并通过共沸蒸馏除去水。将溶液冷却至60°C,随后加入来自该进料容器的有机溶液。在83°C搅拌混合物,然后冷却至10°C以诱导结晶。过滤产物悬浮液,用庚烷洗涤滤饼,并在旋转蒸发仪(rotovap)上在40°C干燥,得到(S)-4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸甲苯磺酸盐。¹H NMR δ 1.60(d), 1.62(d), 2.33(s), 3.23(m), 3.49(m), 3.39(m), 4.05(m), 4.49(m), 3.40(dd), 3.23(dd), 7.14(d), 7.14(d), 7.09(d), 7.09(d), 7.59(d), 7.59(d), 7.71(d), 7.26, dd, 7.57(d), 7.57(d), 7.40(d)。

[0242] 化合物1的甲苯磺酸盐的XRPD表征

[0243] 因为化合物1甲苯磺酸盐晶体不适合X射线结构确定,因此(S)-4-[顺式-2,6-二甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-磺酰基]-茛满-2-羧酸甲苯磺酸盐(下文任选地称为“化合物1甲苯磺酸盐”)的甲酯前体用于本实验中代替化合物1甲苯磺酸盐。化合物1甲苯磺酸盐甲酯通过化合物1甲苯磺酸盐的酯化,随后从异丙醇重结晶制备。其他实验已确定,在该甲酯向化合物1甲苯磺酸盐的转化中保持立体化学。

[0244] 提交用于分析的样品含有许多大的、良好成形的矩形块(rectangular block)。一个这样的块被切割(trim)至0.4×0.3×0.3mm³的尺寸,其涂有矿物油,在尼龙环上拾取并在装配有APEX检测器和KryoCool低温装置的Broker三轴平台衍射计的测角仪上冷却至100K。在随后的数据采集、处理和精修中所用的所有软件包含在Bruker-AXS, Madison, WI维护的库中。

[0245] 通过以0.3deg间隔的三个二十次照射依次进行的六十次随机选择的照射,特别指定(assign)晶体具有所报告的晶胞尺寸的正交晶系是可能的。通过衍射数据中的系统消光(absence),确定特定的正交空间群为P2₁2₁2,并从晶胞的体积确定它含有八个分子。

在 100K 下采集整个半球形的数据,得到 40547 个反射,其中 10238 个在正交对称下是结晶学非依赖性的,提供上至四倍的覆盖度冗余和非常低的合并 R 因子 (merging R factor)。数据首先通过 SAINT 处理,SAINT 是一个程序,其整合 1,800 个单独的照射并准备一栏反射和强度。使用 SADABS,对吸收、极化和洛仑兹畸变进行校正。使用直接法 (TREF) 解析结构,随后,差异图被用于定位所有非氢原子。采用 SHELXTL 程序对模型精修用于产生具有非常低的残差和键参数 esd' s 的最终结构,所述模型结合用于所有非氢原子和氢原子的非均质性热参数作为理想化的各向同性 (isotropic) 分布。表 1 提出化合物 1 甲苯磺酸盐的晶体数据和结构精修。表 2 提出化合物 1 甲苯磺酸盐的原子坐标和等价各向同性位移参数。表 3 提出化合物 1 甲苯磺酸盐的键长。表 4 提出化合物 1 甲苯磺酸盐的键角。

[0246]

表 1

[0247]

标识码	化合物 1 甲苯磺酸盐
经验式	C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₅ S
化学式量	512.54
温度	100 (2) K
波长	0.71073 Å
晶系	正交
空间群	P2 (1) 2 (1) 2
晶胞尺寸	a=17.322 (3) Å α=90° b=25.036 (4) Å β=90° c=10.8883 (18) Å γ=90°

[0248]

体积	4721.9 (13) Å ³
Z	8
密度 (经计算的)	1.442 g/cm ³
吸收系数	0.200 mm ⁻¹
F (000)	2144
晶体尺寸	0.40 x 0.30 x 0.30 mm ³
数据采集的 θ 范围	1.43 至 27.61°
指数范围	-21 ≤ h ≤ 21, -31 ≤ k ≤ 31, -13 ≤ l ≤ 13
采集的反射数	40547
独立反射	10238 [R (int) = 0.0318]
对 $\theta = 27.61^\circ$ 的完全度	95.70%
吸收校正	0.200 mm ⁻¹
最大和最小透射	0.9424 和 0.9242
精修方法	对 F2 的全矩阵最小二乘法
数据/约束/参数	10238 / 0 / 631
对 F2 的拟合优度	1.026
最终 R 指数 [$I > 2\sigma(I)$]°	R1 = 0.0344, wR2 = 0.0914
R 指数 (所有数据)	R1 = 0.0373, wR2 = 0.0930
绝对结构参数	0.03 (4)

[0249]

表 2

[0250]

	x	y	z	U(eq)
S(1)	8077(1)	3662(1)	3670(1)	17(1)
S(1')	2973(1)	3589(1)	-8615(1)	19(1)
F(1)	12175(1)	4789(1)	-4796(1)	37(1)
F(1')	6004(1)	4999(1)	-582(1)	52(1)
F(2')	7218(1)	4842(1)	-411(1)	38(1)
F(2)	11782(1)	5189(1)	-3162(1)	38(1)
F(3')	6773(1)	5256(1)	-1993(1)	43(1)
F(3)	10979(1)	4991(1)	-4587(1)	38(1)
O(1)	6577(1)	4385(1)	-1742(1)	27(1)
O(1')	11507(1)	4332(1)	-3503(1)	28(1)
O(2)	7363(1)	3950(1)	3590(1)	22(1)
O(2')	2239(1)	3841(1)	-8433(1)	24(1)
O(3')	3307(1)	3584(1)	-9822(1)	27(1)

[0251]

O(3)	8472(1)	3642(1)	4827(1)	23(1)
O(4)	6185(1)	3206(1)	-901(1)	47(1)
O(4')	199(1)	2692(1)	-5704(1)	32(1)
O(5)	5166(1)	2750(1)	-220(1)	30(1)
O(5')	700(1)	2883(1)	-3860(1)	25(1)
N(1)	9584(1)	4134(1)	625(1)	18(1)
n(1')	4574(1)	4142(1)	-5757(1)	18(1)
N(2)	8649(1)	3903(1)	2633(1)	17(1)
N(2')	3574(1)	3857(1)	-7655(1)	19(1)
C(1')	6049(1)	4342(1)	-2736(2)	21(1)
C(1)	11000(1)	4301(1)	-2471(2)	20(1)
C(2)	11327(1)	4232(1)	-1324(2)	22(1)
C(2')	6348(1)	4293(1)	-3901(2)	21(1)
C(3')	5849(1)	4227(1)	-4885(2)	19(1)
C(3)	10847(1)	4176(1)	-316(2)	20(1)
C(4)	10046(1)	4188(1)	-444(2)	17(1)
C(4')	5052(1)	4204(1)	-4707(2)	17(1)
C(S)	9734(1)	4259(1)	-1616(2)	20(1)
C(S)	4765(1)	4250(1)	-3515(2)	21(1)
C(6')	5264(1)	4316(1)	-2523(2)	24(1)
C(6)	10214(1)	4315(1)	-2637(2)	23(1)
C(7')	4716(1)	3653(1)	-6463(2)	20(1)
C(7)	9732(1)	3651(1)	1352(2)	19(1)
C(8)	9460(1)	3724(1)	2673(2)	18(1)
C(8')	4394(1)	3705(1)	-7762(2)	19(1)
C(9)	8395(1)	4325(1)	1769(2)	16(1)
C(9')	3342(1)	4296(1)	-6820(2)	18(1)
C(10')	3748(1)	4217(1)	-5583(2)	18(1)
C(10)	8759(1)	4223(1)	506(2)	18(1)
C(11)	7916(1)	2991(1)	3218(2)	16(1)
C(11')	2897(1)	2913(1)	-8151(2)	19(1)
C(12')	3378(1)	2540(1)	-8716(2)	22(1)
C(12)	8369(1)	2595(1)	3768(2)	19(1)
C(13')	3345(1)	2007(1)	-8366(2)	25(1)
C(13)	8289(1)	2067(1)	3397(2)	21(1)
C(14)	7749(1)	1923(1)	2519(2)	22(1)

C(14')	2832(1)	1838(1)	-7471(2)	24(1)
C(15)	7291(1)	2317(1)	1996(2)	19(1)
C(15')	2350(1)	2210(1)	-6918(2)	20(1)
C(16)	6669(1)	2255(1)	1039(2)	23(1)
C(16')	1722(1)	2113(1)	-5992(2)	21(1)
C(17')	1576(1)	2677(1)	-5454(2)	20(1)
C(17)	6235(1)	2801(1)	1106(2)	23(1)
C(18')	1802(1)	3065(1)	-6499(2)	21(1)
C(18)	6845(1)	3198(1)	1557(2)	22(1)
C(19)	7380(1)	2854(1)	2319(2)	18(1)
C(19')	2389(1)	2750(1)	-7231(2)	17(1)
C(20)	11602(1)	4816(1)	-3989(2)	28(1)

[0252]

C(20')	6631(1)	4857(1)	-1200(2)	30(1)
C(21')	4868(1)	4077(1)	-8577(2)	25(1)
C(21)	9980(1)	4095(1)	3421(2)	23(1)
C(22)	8570(1)	4886(1)	2219(2)	21(1)
C(22')	3488(1)	4849(1)	-7354(2)	22(1)
C(23')	750(1)	2748(1)	-5048(2)	21(1)
C(23)	5875(1)	2947(1)	-108(2)	25(1)
C(24)	4791(1)	2862(1)	-1389(2)	34(1)
C(24')	-75(1)	2959(1)	3404(2)	28(1)

[0253]

表 3

[0254]

键	长度 Å	键	长度 Å
S(1)-O(2)	1.4327(12)	C(2)-C(3)	1.384(2)
S(1)-O(3)	1.4352(12)	C(2')-C(3')	1.387(2)
S(1)-N(2)	1.6186(14)	C(3')-C(4')	1.395(2)
S(1)-C(11)	1.7737(16)	C(3)-C(4)	1.396(2)
S(1')-O(2')	1.4336(12)	C(4)-C(5)	1.397(2)
S(1')-O(3')	1.4363(13)	C(4')-C(5')	1.395(2)
S(1')-N(2')	1.6206(14)	C(5)-C(6)	1.395(2)
S(1')-C(11')	1.7716(17)	C(5')-C(6')	1.393(2)
F(1)-C(20)	1.328(2)	C(7')-C(8')	1.526(2)
F(1')-C(20')	1.327(2)	C(7)-C(8)	1.525(2)
F(2')-C(20')	1.331(2)	C(8)-C(21)	1.530(2)
F(2)-C(20)	1.333(2)	C(8')-C(21')	1.527(2)
F(3')-C(20')	1.343(2)	C(9)-C(22)	1.519(2)
F(3)-C(20)	1.334(2)	C(9)-C(10)	1.534(2)
O(1')-C(20')	1.325(2)	C(9')-C(22')	1.524(2)
O(1')-C(1')	1.4214(19)	C(9')-C(10')	1.532(2)
O(1)-C(20)	1.334(2)	C(11)-C(19)	1.393(2)
O(1)-C(1)	1.4281(19)	C(11)-C(12)	1.399(2)
O(4)-C(23)	1.207(2)	C(11')-C(19')	1.394(2)
O(4)-C(23')	1.200(2)	C(11')-C(12')	1.395(2)
O(5)-C(23)	1.328(2)	C(12')-C(13)	1.389(2)
O(5)-C(24)	1.456(2)	C(12)-C(13)	1.388(2)
O(5')-C(23')	1.340(2)	C(13')-C(14')	1.385(3)
O(5')-C(24')	1.444(2)	C(13)-C(14)	1.385(2)
N(1)-C(4)	1.418(2)	C(14)-C(15)	1.388(2)
N(1)-C(10)	1.453(2)	C(14')-C(15')	1.387(2)
N(1)-C(7)	1.467(2)	C(15)-C(19)	1.400(2)
N(1')-C(4')	1.421(2)	C(15)-C(16)	1.507(2)
N(1')-C(10')	1.456(2)	C(15')-C(19')	1.396(2)
N(1')-C(7')	1.465(2)	C(15')-C(16')	1.503(2)
N(2)-C(8)	1.4757(19)	C(16)-C(17)	1.562(2)
N(2)-C(9)	1.481(2)	C(16')-C(17')	1.550(2)
N(2')-C(8')	1.475(2)	C(17')-C(23')	1.508(2)
N(2')-C(9')	1.482(2)	C(17')-C(18')	1.546(2)
C(1')-C(2')	1.376(2)	C(17)-C(23)	1.506(2)

[0255]

C(1')-C(6')	1.380(2)	C(17)-C(18)	1.531(2)
C(1)-C(6)	1.374(3)	C(18')-C(19')	1.514(2)
C(1)-C(2)	1.382(3)	C(18)-C(19)	1.511(2)

[0256]

[0257]

表 4

键	角度°	键	角度°
O(2)-S(1)-O(3)	118.86(8)	C(22)-C(9)-C(10)	111.24(13)
O(2)-S(1)-N(2)	107.41(7)	N(2')-C(9')-C(22')	113.32(14)
O(3)-S(1)-N(2)	109.45(7)	N(2)-C(9')-C(10')	108.65(12)
O(2)-S(1)-C(11)	108.90(7)	C(22)-C(9')-C(10')	112.10(13)
O(3)-S(1)-C(11)	106.57(7)	N(1')-C(10')-C(9')	110.68(13)
N(2)-S(1)-C(11)	104.80(7)	N(1)-C(10)-C(9)	110.45(13)
O(2)-S(1')-O(3')	119.20(8)	C(19)-C(11)-C(12)	120.04(15)
O(2')-S(1')-N(2)	107.42(7)	C(19)-C(11)-S(1)	122.16(12)
O(3')-S(1')-N(2')	109.51(8)	C(12)-C(11)-S(1)	117.76(13)
O(2')-S(1')-C(11')	108.40(7)	C(19')-C(11')-C(12')	119.80(15)
O(3')-S(1')-C(11')	106.44(8)	C(19')-C(11')-S(1')	122.17(12)
N(2')-S(1')-C(11')	104.99(7)	C(12')-C(11')-S(1')	118.02(13)
C(20')-O(1')-C(1')	116.85(13)	C(13')-C(12')-C(11')	119.85(16)
C(20)-O(1)-C(1)	115.87(13)	C(13)-C(12)-C(11)	119.64(16)
C(23)-O(5)-C(24)	114.96(14)	C(12')-C(13')-C(14')	120.85(16)
C(23')-O(5')-C(24')	115.20(14)	C(12)-C(13)-C(14)	121.09(15)
C(4)-N(1)-C(10)	117.82(14)	C(15)-C(14)-C(13)	118.91(15)
C(4)-N(1)-C(7)	115.03(12)	C(15')-C(14')-C(13')	119.14(16)
C(10)-N(1)-C(7)	110.23(13)	C(14)-C(15)-C(19)	121.20(16)
C(4')-N(1')-C(10')	116.99(14)	C(14)-C(15)-C(16)	128.27(15)
C(4')-N(1')-C(7)	114.59(13)	C(19)-C(15)-C(16)	110.53(14)
C(10')-N(1')-C(7')	110.00(13)	C(14')-C(15')-C(19')	120.94(16)
C(8)-N(2)-C(9)	121.21(13)	C(14')-C(15')-C(16')	128.19(16)
C(8)-N(2)-S(1)	116.69(11)	C(19')-C(15')-C(16')	110.82(14)
C(9)-N(2)-S(1)	121.78(11)	C(15)-C(16)-C(17)	102.80(13)
C(8')-N(2')-C(9')	120.03(13)	C(15')-C(16')-C(17')	102.93(13)
C(8')-N(2')-S(1')	117.51(11)	C(23')-C(17')-C(18')	112.40(14)
C(9')-N(2')-S(1')	121.86(11)	C(23')-C(17')-C(16')	111.90(14)
C(2')-C(1')-C(6')	121.47(16)	C(18')-C(17')-C(16')	104.64(13)
C(2')-C(1')-O(1')	117.75(14)	C(23)-C(17)-C(18)	114.25(15)
C(6')-C(1')-O(1')	120.65(16)	C(23)-C(17)-C(16)	111.73(14)
C(6)-C(1)-C(2)	121.86(16)	C(18)-C(17)-C(16)	104.57(14)
C(6)-C(1)-O(1)	120.28(16)	C(19')-C(18')-C(17')	103.31(13)
C(2)-C(1)-O(1)	117.79(15)	C(19)-C(18)-C(17)	103.26(13)
C(1)-C(2)-C(3)	118.90(15)	C(11)-C(19)-C(15)	119.05(15)
C(1)-C(2')-C(3')	119.21(15)	C(11)-C(19)-C(18)	130.90(15)
C(2')-C(3)-C(4')	120.96(16)	C(15)-C(19)-C(18)	110.04(14)
C(2)-C(3)-C(4)	121.05(16)	C(11')-C(19')-C(15')	119.37(15)
C(5)-C(4)-C(3)	118.60(16)	C(11')-C(19')-C(18')	130.45(15)
C(5)-C(4)-N(1)	122.97(15)	C(15')-C(19')-C(18')	110.09(14)
C(3)-C(4)-N(1)	118.43(15)	F(1)-C(20)-F(2)	107.96(15)

[0258]

C(5)-C(4')-C(3')	118.60(15)	F(1)-C(20)-O(1)	107.93(15)
C(5')-C(4')-N(1')	123.37(15)	F(2)-C(20)-O(1)	113.46(15)
C(3)-C(4')-N(1')	118.02(15)	F(1)-C(20)-F(3)	107.35(14)
C(6)-C(5)-C(4)	120.69(15)	F(2)-C(20)-F(3)	106.83(15)
C(6')-C(5')-C(4')	120.65(15)	O(1)-C(20)-F(3)	113.04(16)
C(1')-C(6')-C(5')	119.10(16)	O(1')-C(20')-F(1')	114.08(17)
C(1)-C(6)-C(5)	118.90(16)	O(1')-C(20')-F(2')	108.41(15)
N(1')-C(7')-C(8')	110.72(13)	F(1')-C(20')-F(2')	107.79(15)
N(1)-C(7)-C(8)	110.88(13)	O(1')-C(20')-F(3')	112.95(16)

N(2)-C(8)-C(7)	107.60(13)	F(1')-C(20')-F(3')	106.07(16)
N(2)-C(8)-C(21)	113.06(14)	F(2')-C(20')-F(3')	107.22(15)
C(7)-C(8)-C(21)	113.12(14)	O(4')-C(23')-O(5')	123.55(16)
N(2')-C(8')-C(7')	107.50(13)	O(4')-C(23')-C(17')	124.49(16)
N(2')-C(8')-C(21')	113.94(14)	O(5')-C(23')-C(17')	111.97(14)
C(7')-C(8')-C(21')	113.22(14)	O(4)-C(23)-O(5)	1122.99(17)
N(2)-C(9)-C(22)	113.35(13)	O(4)-C(23)-C(17)	125.01(17)
N(2)-C(9)-C(10)	109.16(12)	O(5)-C(23)-C(17)	112.01(15)

[0259] 生物活性测定

[0260] 如下所述,测定化合物 1 和 2,以在调节 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 的 EC₅₀ 值和效能方面测定它们的生物活性。以在 CV-1 细胞中的瞬时转染测定中化合物的功能潜能,筛选它们激活 PPAR 亚型的能力(反式激活测定)。使用先前确定的嵌合受体系统,以允许比较受体亚型对相同合成反应元件的相对转录活性,以及防止内源性受体的激活使结果的解释复杂化。参见例如:Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkinson, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPAR δ), J. Biol. Chem., 1995, 270, 12953-6。鼠类和人类 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 的配体结合结构域各自与酵母转录因子 GAL4 DNA 结合结构域融合。CV-1 细胞用各自的 PPAR 嵌合体连同报道基因构建体的表达载体瞬时转染,该报道基因构建体含有 GAL4 DNA 结合位点的四或五个拷贝,所述 GAL4 DNA 结合位点驱动荧光素酶的表达。在 8-16h 后,细胞被再铺入多孔测定板中,培养基更换成添加 5% 脱脂小牛血清的无酚红 DME 培养基。细胞再铺后 4 小时,用化合物或 1% DMSO 将细胞处理 20-24 小时。然后,按照生产商方案用 Britelite (Perkin Elmer) 测定荧光素酶活性,并用 Perkin Elmer Viewlux 或 Molecular Devices Acquest 测量荧光素酶活性(参见例如:Kliewer, S. A. 等人, Cell 1995, 83, 813-819)。罗格列酮在 PPAR γ 测定中被用作阳性对照。Wy-14643 和 GW7647 在 PPAR α 测定中被用作阳性对照。GW501516 在 PPAR δ 测定中被用作阳性对照。结果示于下文的表 5 中:

[0261] 表 5

[0262]

化合物	PPAR α	PPAR δ	PPAR γ
	A = > 100 μ M	A = > 100 μ M	A = > 100 μ M
	B = 5-100 μ M	B = 5-100 μ M	B = 5-100 μ M
	C = < 5 μ M	C = < 5 μ M	C = < 5 μ M
1	A	C	A
2	A	C	B

[0263] 该表由 2006 年 9 月 14 日公布的 US2006/0205736 中的表 1 改编而得,该申请的公开内容引入作为参考,如同其全部内容写入本文。

[0264] 通过前面的描述,本领域普通技术人员可容易地确定本发明的基本特征,并且在不背离其主旨和范围的情况下,可对本发明进行各种改变和修饰,以适应不同用途和条件。