

PPAR γ 激动剂的设计、合成及其胰岛素增敏活性

钟朝斌, 朱学军, 刘忠荣, 高小平, 王学超*

(成都地奥制药集团药物研究所, 四川 成都 610041)

摘要: 目的 寻找新的高效、低毒的 PPAR γ 激动剂。方法 以 JTT-501 和 JTT-20993 为先导化合物, 设计并合成新的丙二酸类和异恶唑类化合物, 并测定其胰岛素增敏活性。结果 共合成了 8 个新化合物, 用核磁共振、质谱和红外光谱进行结构确证, 并用胰岛素筛选模型初步评价了这些化合物的胰岛素增敏活性。化合物 1A - 4A 显示胰岛素增敏活性, 其中化合物 1A 和 3A 有较强活性。结论 化合物 1A 和 3A 值得进一步评价。

关键词: PPAR γ 激动剂; 合成; 胰岛素增敏活性

中图分类号: R916.2; R961.691 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2005)02 - 0136 - 05

Design, synthesis and insulin-sensitizing activity of some peroxisome proliferator-activated γ agonists

ZHONG Chao-bin, ZHU Xue-jun, LIU Zhong-rong, GAO Xiao-ping, WANG Xue-chao*

(R&D Department, Chengdu Diaopharmaceutical Group Co., LTD, Chengdu 610041, China)

Abstract: Aim To find new peroxisome proliferator-activated γ agonists with high activity and low toxicity. **Methods** Based on JTT-501 and JTT-20993, new isoxazolidine-3, 5-dione and noncyclic 1, 3-dicarbonyl compounds were designed and synthesized. Their insulin-sensitizing activities were evaluated. **Results** Eight new compounds were obtained. The structures of synthesized compounds were characterized by NMR, MS and IR. Four compounds (1A - 4A) showed insulin-sensitizing activities. **Conclusion** Compounds (1A and 3A) showed excellent insulin-sensitizing activities and should be worth further investigation.

Key words: PPAR γ agonists; syntheses; insulin-sensitizing activity

糖尿病是由于体内胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗引起的以高血糖和糖尿为特征的内分泌代谢疾病, 现已成为仅次于心血管病和癌症的第三大危害人类健康的疾病。据世界糖尿病组织统计, 现在全球有确诊糖尿病患者 1.94 亿, 预计至 2005 年将达到 3.33 亿。中国现有 5 000 万患者, 其中 1 型只占 1%, 90% 以上为 2 型。

近年新上市的胰岛素增敏剂——噻唑烷二酮类化合物^[1,3], 如图 1 的罗格列酮 (1)、吡格列酮 (2) 是高选择性的过氧化物酶增殖激活受体 γ (PPAR γ) 激

动剂, 通过提高胰岛素敏感性而控制血糖水平, 具有作用更强、肝毒性低的特点, 已成为 2 型糖尿病一线治疗药物^[1-3]。但是服用噻唑烷二酮类药物, 病人普遍都有体重增加、浮肿、LDL 胆固醇水平升高等副作用, 病人还要定期检查肝功能。研究表明噻唑烷二酮类药物引起的肝损伤与噻唑烷二酮结构有关, 因而人们逐渐转向研究非噻唑烷二酮类 PPAR γ 受体激动剂药物。

为了避免噻唑烷二酮类药物的肝毒副作用, 人们尝试用其他基团来取代噻唑烷二酮部分。通过对这类药物的构效关系研究, 人们将噻唑烷二酮类化合物分为碱基部分和酸性部分, 并认为其中酸性部分的噻唑烷二酮环上氮氢的酸性是其药理作用的基础, 所以在对这类化合物进行结构改造时, 很多工作

收稿日期: 2004-03-12.

* 通讯作者 Tel: 86 - 28 - 82900437, Fax: 86 - 28 - 82900615,
E-mail: wangxuechao@diao.com

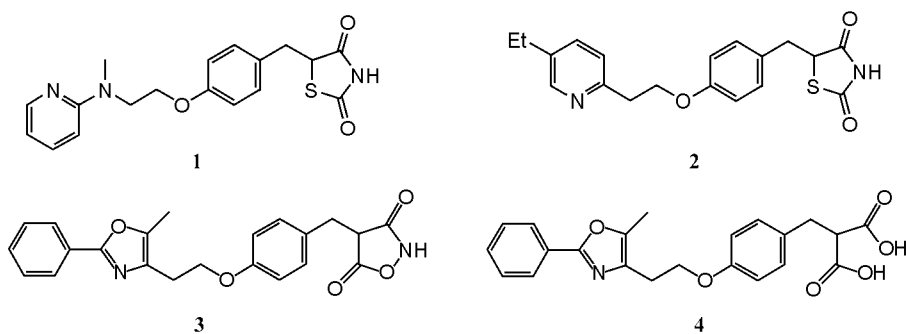
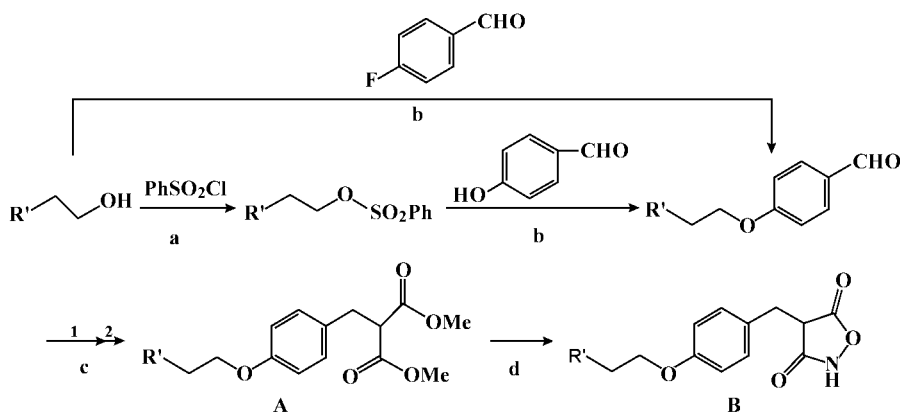


Figure 1 Known compounds with excellent insulin-sensitizing activities

a: Pyridine; b: NaH, DMF; c: 1) Piperidinium acetate, benzene; 2) H₂, 10% Pd/C, MeOH; d: NH₂OH, Na₂CO₃, THF

Scheme 1 Route of synthesis of the title compounds

Table 1 Chemical structure and physical data of the title compounds 1A - 4B

Compd.	R'	Yield/%	Mp/°C
1A		85.0	62.2 - 63.0
1B		46.8	105.7 - 107.0
2A		95.1	64.6 - 65.2
2B		45.0	158.8 - 160.0
3A		95.2	106.5 - 108.5
3B		30.1	129.0 - 131.4
4A		93.1	Sticky state
4B		32.8	88.0 - 90.0

JTT-20993(图 1 4)^[1,4]就是在噻唑烷二酮类化合物结构基础上改造酸性部分而成功的。其中异恶唑类化合物 JTT-501 被认为是丙二酸类化合物 JTT-20993 的前药, JTT-501 现已进入二期临床试验,命名为 Reglitazar。通过对 JTT-501 和 JTT-20993 的结构特点分析,作者分别以丙二酸或异恶唑部分为基础作为酸性部分,借鉴一些已报道过的具有 PPAR γ 受体激动活性的噻唑烷二酮类化合物的碱性部分,通过适当的基团将它们连接起来,合成了下面 8 个化合物(见合成路线 1),并对其活性进行了初步评价。其中丙二酸类化合物都显示了一定的胰岛素增敏活性,但异恶唑类化合物没能显示预期的活性。

实验部分

熔点用 YRT-3 熔点仪测定,温度未校正。紫外采用 2F-I 型紫外分析仪测定。IR 由 Nicolet 460 型红外光谱仪测定(KBr 压片), NMR 由 US Varian unity Inova 300 型核磁仪测定, TMS 为内标。质谱用 Agolent 946B 型 L-MS 质谱仪测定。

所用试剂均为市售商品,主要原料来自 ACROS 公司,分析纯,未经处理,直接使用。

都是围绕它进行的。现在日本烟草公司研制开发的丙二羧酸类 PPAR γ 受体激动剂 JTT-501(图 1 3)和

化合物物理数据和光谱数据分别见表 1, 2。

1 化合物 1A 和 1B 的合成

1.1 4-[2-(N-甲基-N-(2-苯并噻唑基)氨基)乙氧基]苯甲醛的合成 在 1 L 三口反应瓶中加入 2-[N-甲基-N-(2-苯并噻唑基)氨基]乙醇 20.8 g (0.1 mol) 和 DMF 200 mL, 氮气保护下分 4 次加入 NaH (60%) 4.4 g, 搅拌至不再溢出气体后, 加入 4-氟苯甲醛 16.2 mL (0.15 mol), 油浴升温至 80 °C, 反应 16 h, 冷至室温, 加水 500 mL, 乙醚萃取 (1 L × 2), 合并有机相, 再用饱和食盐水洗 (100 mL × 2), 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩得浅黄色固体 39.4 g, 用无水乙醇重结晶, 得白色粉末状产物 25 g (80%), mp 84.7 - 85.2 °C。EIMS (*m/z*): 313 (M + 1); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.57 (3H, s), 4.46 (2H, t, *J* = 3.6 Hz), 4.55 (2H, t, *J* = 3.6 Hz), 7.0 - 8.06 (8H, m), 9.89 (1H, s)。

1.2 4-[2-(N-甲基-N-(2-苯并噻唑基)氨基)乙氧基]苄基丙二酸二甲酯的合成 参照文献 [5] 的合成方法, 4-[2-(N-甲基-N-(2-苯并噻唑基)氨基)乙氧基]苯甲醛 15.6 g (50 mmol) 和丙二酸二甲酯 11.5 mL, 得透明油状产物 19.1 g (90%)。EIMS

(*m/z*): 427 (M + 1); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.35 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.11 (2H, t, *J* = 3.5 Hz), 4.36 (2H, t, *J* = 3.5 Hz), 6.9 - 7.6 (8H, m), 7.7 (1H, s)。

1.3 4-[2-(N-甲基-N-(2-苯并噻唑基)氨基)乙氧基]苄基丙二酸二甲酯 (1A) 的合成 将实验 1.2 所得化合物 19.1 g (44.8 mmol) 溶于甲醇 500 mL 中, 加入 Pd/C (10%) 2.0 g, 常压下, 通入氢气, 反应过夜, TLC 确定加氢完全后, 滤去 Pd/C, 浓缩得白色固体产物, 再用乙酸乙酯重结晶, 得白色粉末状化合物 1A 16.3 g (85.0%)。EIMS (*m/z*): 429 (M + 1)。

1.4 4-[4-(2-(N-甲基-N-(2-苯并噻唑基)氨基)乙氧基)苄基]-3,5-异恶唑二酮 (1B) 的合成 冰浴下, 将 NH₂OH·HCl 8.06 g (116 mmol) 溶于无水甲醇 300 mL 中, 然后加入甲醇钠 6.6 g (122 mmol), 搅拌反应 2 h 后, 过滤除去生成的氯化钠固体, 得 NH₂OH 溶液备用^[5]。

参照文献 [5] 的合成方法, 4-[2-(N-甲基-N-(2-苯并噻唑基)氨基)乙氧基]苄基丙二酸二甲酯 9 g (21 mmol) 和上述制备的 NH₂OH 共得白色粉末状化合物 1B 3.9 g, EIMS (*m/z*): 398 (M + 1)。

Table 2 IR and ¹H NMR data of the title compounds 1A - 4B

Compd.	IR/cm ⁻¹	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ)	Elemental analysis/%		
			Found(Calcd.)		
			C	H	N
1A	3 438, 2 954, 1 752, 1 730, 1 594, 1 544, 1 513, 1 432, 1 241, 760	3.17 (2H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz, Ar-CH ₂), 3.32 (3H, s, N-CH ₃), 3.63 (1H, t, <i>J</i> = 7.8 Hz, CH), 3.70 (6H, s, O-CH ₃), 4.00 (2H, t, <i>J</i> = 5.1 Hz, N-CH ₂), 4.27 (2H, t, <i>J</i> = 5.1 Hz, O-CH ₂), 6.8 - 7.6 (8H, m, ArH)	61.49 (61.67)	5.59 (5.65)	6.48 (6.54)
1B	3 442, 2 930, 1 703, 1 622, 1 547, 1 511, 1 432, 1 451, 1 242, 754	3.01 (1H, t, <i>J</i> = 5.0 Hz, CH), 3.21 (3H, s, N-CH ₃), 3.28 (2H, d, <i>J</i> = 5.0 Hz, Ar-CH ₂), 3.90 (2H, t, <i>J</i> = 5.4 Hz, N-CH ₂), 4.18 (2H, t, <i>J</i> = 5.4 Hz, O-CH ₂), 6.8 - 7.8 (8H, m, ArH)	60.38 (60.44)	4.80 (4.82)	10.51 (10.57)
2A	3 448, 3 036, 2 942, 1 750, 1 645, 1 584, 1 514, 1 463, 1 249, 155, 742	3.15 (2H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz, Ar-CH ₂), 3.36 (3H, s, N-CH ₃), 3.63 (1H, t, <i>J</i> = 7.8 Hz, CH), 3.70 (6H, s, O-CH ₃), 3.96 (2H, t, <i>J</i> = 5.1 Hz, N-CH ₂), 4.25 (2H, t, <i>J</i> = 5.1 Hz, O-CH ₂), 6.8 - 7.5 (8H, m, ArH)	63.92 (64.07)	5.66 (5.87)	6.57 (6.79)
2B	3 206, 2 926, 1 648, 1 585, 1 512, 1 463, 1 241, 746	2.9 (2H, d, <i>J</i> = 5.8 Hz, Ar-CH ₂), 3.0 (1H, t, <i>J</i> = 5.8 Hz, CH), 3.22 (3H, s, N-CH ₃), 3.87 (2H, t, <i>J</i> = 6 Hz, N-CH ₂), 4.20 (2H, t, <i>J</i> = 6 Hz, O-CH ₂), 6.8 - 7.5 (8H, m, ArH)	62.84 (62.99)	4.95 (5.02)	10.88 (11.02)
3A	3 443, 3 004, 2 954, 1 754, 1 734, 1 642, 1 615, 1 512, 1 239, 752	3.14 (3H, s, N-CH ₃), 3.17 (2H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz, Ar-CH ₂), 3.63 (1H, t, <i>J</i> = 7.8 Hz, CH), 3.70 (6H, s, O-CH ₃), 3.97 (2H, t, <i>J</i> = 5.7 Hz, N-CH ₂), 4.16 (2H, t, <i>J</i> = 5.7 Hz, O-CH ₂), 6.5 - 8.2 (8H, m, ArH)	64.36 (64.50)	6.41 (6.50)	7.43 (7.52)
3B	3 423, 3 062, 2 929, 1 697, 1 643, 1 566, 1 509, 1 242, 765	2.9 (1H, t, <i>J</i> = 5 Hz, CH), 3.07 (3H, s, N-CH ₃), 3.17 (2H, d, <i>J</i> = 5 Hz, Ar-CH ₂), 3.57 (2H, t, <i>J</i> = 5.4 Hz, N-CH ₂), 4.08 (2H, t, <i>J</i> = 5.4 Hz, O-CH ₂), 6.5 - 8.0 (8H, m, ArH)	63.12 (63.33)	5.49 (5.61)	12.17 (12.31)
4A	3 460, 3 050, 2 949, 2 613, 1 729, 1 620, 1 515, 1 473, 1 298, 1 238, 771	3.15 (2H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz, Ar-CH ₂), 3.27 (2H, t, <i>J</i> = 6.6 Hz, O-CH ₂ -CH ₂), 3.61 (1H, t, <i>J</i> = 7.8 Hz, CH), 3.70 (6H, s, O-CH ₃), 4.35 (2H, t, <i>J</i> = 6.6 Hz, O-CH ₂), 6.8 - 8.0 (8H, m, ArH)	66.03 (66.46)	6.02 (6.16)	3.97 (4.08)
4B	3 438, 2 954, 1 752, 1 730, 1 594, 1 544, 1 513, 1 432, 1 241, 760	3.02 (2H, d, <i>J</i> = 5.4 Hz, Ar-CH ₂), 3.13 (2H, t, <i>J</i> = 6.6 Hz, O-CH ₂ -CH ₂), 3.40 (1H, t, <i>J</i> = 5.4 Hz, CH), 4.26 (2H, t, <i>J</i> = 6.6 Hz, O-CH ₂), 6.70 - 8.5 (8H, m, ArH)	65.02 (65.38)	5.11 (5.16)	8.77 (8.97)

2 化合物 2A和 2B的合成

2.1 2-[N-甲基-N-(2-苯并恶唑基)氨基]乙醇对甲苯磺酸酯的合成^[6,7] 参照文献[6,7]的合成方法,投入 2-[N-甲基-N-(2-苯并恶唑基)氨基]乙醇 28.8 g(125 mmol),得透明晶体状产物 29 g(66.6%), mp 119.0 - 121.0 °C,与文献相同。

2.2 4-[2-[N-甲基-N-(2-苯并恶唑基)氨基]乙氧基]苯甲醛的合成 参照文献[6,7]的合成方法,对羟基苯甲醛 10.9 g和 NaH(60%) 4.0 g,酯 26 g(100 mmol),得固体 20 g,乙醇重结晶得白色粉末状产物 16.6 g(75%), mp 99.4 - 100.6 °C。EIMS (m/z): 297($M+1$); ¹H NMR(CDC $_3$) δ : 3.6(3H, s), 4.31(2H, t, $J=5$ Hz), 4.49(2H, t, $J=5$ Hz), 7.0 - 7.9(8H, m), 9.89(1H, s)。

2.3 4-[2-[N-甲基-N-(2-苯并恶唑基)氨基]乙氧基]苯亚甲基丙二酸二甲酯的合成 参照实验 1.2 的合成方法,投入实验 2.2 所得的醛 8.8 g(30 mmol),得透明的油状产物 10.5 g(86%), EIMS (m/z): 411($M+1$); ¹H NMR(CDC $_3$) δ : 3.62(3H, s), 3.83(3H, s), 3.85(3H, s), 4.34(2H, t, $J=5$ Hz), 4.44(2H, t, $J=5$ Hz), 6.8 - 7.8(9H, m)。

2.4 4-[2-[N-甲基-N-(2-苯并恶唑基)氨基]乙氧基]苄基丙二酸二甲酯(2A)的合成 参照实验 1.3 的合成方法,投入实验 2.3 所得的酯 10.5 g(25.8 mmol),得白色固体化合物 2A 10.1 g(95%), EIMS (m/z): 413($M+1$)。

2.5 4-[4-[2-[N-甲基-N-(2-苯并恶唑基)氨基]乙氧基]苄基]-3,5-异恶唑二酮(2B)的合成 参照实验 1.4 的合成方法,投入实验 2.4 所得的酯 10.1 g(24.5 mmol),得白色粉末状化合物 2B 4.5 g, EIMS (m/z): 382($M+1$)。

3 化合物 3A和 3B的合成

3.1 4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]苯甲醛的合成 参照实验 1.1 的合成方法,投入 2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙醇 30.4 g(0.2 mmol),得透明油状产物 45 g(79%), EIMS (m/z): 257($M+1$); ¹H NMR(CDC $_3$) δ : 3.2(3H, s), 3.9(2H, t, $J=5$ Hz), 4.1(2H, t, $J=5$ Hz), 6.5 - 8.2(8H, m), 9.9(1H, s)。

3.2 4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]苯亚甲基丙二酸甲酯的合成 参照实验 1.2 的合成方法,投入实验 3.1 所得的醛 25.7 g,得无色透明的油状产物 29.8 g(81%)。EIMS (m/z): 371($M+1$); ¹H NMR(CDC $_3$) δ : 3.15(3H, s), 3.84(3H, s), 3.86

(3H, s), 4.00(2H, t, $J=5.7$ Hz), 4.23(2H, t, $J=5.7$ Hz), 6.5 - 7.5(7H, m), 7.7(1H, s), 8.17(1H, m)。

3.3 4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]苄基丙二酸二甲酯(3A)的合成 参照实验 1.4 的合成方法,投入实验 3.2 所得酯 40 g,得白色粉状固体产物 3A 38.1 g(95%), EIMS (m/z): 373($M+1$)。

3.4 4-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]苄基]-3,5-异恶唑二酮(3B)的合成 参照实验 1.4 的合成方法,投入实验 3.3 所得的酯 38 g,得白色粉末状产物 3B 11.7 g(30%), EIMS (m/z): 342($M+1$)。

4 化合物 4A和 4B的合成

4.1 4-[2-(2-吡啶基)乙氧基]苯甲醛的合成 合成方法参见实验 2.3,将 2-(2-吡啶基)乙醇对甲苯磺酸酯(100 g)投入,最后得白色晶体产物 58 g(71%), mp 39.7 - 42.0 °C, EIMS (m/z): 228($M+1$); ¹H NMR(CDC $_3$) δ : 3.31(2H, t, $J=5$ Hz), 4.46(2H, t, $J=5$ Hz), 7 - 8.6(8H, m), 9.86(1H, s)。

4.2 4-[2-(2-吡啶基)乙氧基]苯亚甲基丙二酸二甲酯的合成 合成方法参见实验 2.4,投入 22.7 g(100 mmol)前一步所得化合物,得到透明油状产物 20.9 g(收率 76%), EIMS (m/z): 342($M+1$); ¹H NMR(CDC $_3$) δ : 3.28(2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.83(3H, s), 3.87(3H, s), 4.42(2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.8 - 7.7(7H, m), 7.7(1H, s), 8.56(1H, m)。

4.3 4-[2-(2-吡啶基)乙氧基]苄基丙二酸甲酯(4A)的合成 合成方法参见实验 1.3,投入前一步所得化合物 20.9 g,得透明油状产物 4A 19.4 g(收率 93%), EIMS (m/z): 344($M+1$)。

4.4 4-[4-[2-(2-吡啶基)乙氧基]苄基]-3,5-异恶唑二酮(4B)的合成 合成方法参见实验 1.4,投入前一步所得化合物 19.4 g(56.6 mmol),得白色粉状产物 4B 5.8 g(33%), EIMS (m/z): 313($M+1$)。

5 胰岛素增敏活性实验

5.1 实验方法及评价标准

受体-配体结合实验 PPAR γ 与配体结合后,PPAR γ 的磷酸化增强,其构象转为活化型,这种变化可通过结合配体前后受体的凝胶电泳迁移位置、蛋白酶消化敏感性的不同得以检测。如 TZDs 药物与 PPAR γ 结合之前,PPAR γ 对蛋白酶作用敏感,结合后则抵抗蛋白酶的水解作用,于分子中出现 25 - 29 ku 抵抗蛋白酶的特异片段^[8,9]。本实验的主要操作方法是合成样品与 PPAR γ 在适当条件下进

行反应,并经胰蛋白酶消化处理后,加入上样缓冲液终止反应,通过凝胶电泳分离结合的 PPAR γ ,以 PPAR γ 在电泳胶上的迁移位置或构型变化即蛋白质中出现特异的分子条带,判定样品与 PPAR γ 的结合效率,与 PPAR γ 结合的样品判为“+”,未结合样品为“-”(表 3)。

胰岛素增敏实验 3T3-L1 前脂肪细胞培养至生长汇合,参照文献 [10] 进行脂肪细胞分化,在分化的 3T3-L1 脂肪细胞中继续加入地塞米松,处理 6 - 9 d。加入合成化合物样品,以胰岛素增敏剂吡格列酮作为阳性对照,同时加入胰岛素,确定样品对脂肪细胞摄取葡萄糖的影响,以细胞外培养上清液中葡萄糖的含量变化反映或判定胰岛素增敏作用。

Table 3 Insulin-sensitizing activity of synthesized compounds

Group	Insulin-sensitizing activity	Content of glucose /mmol \cdot L $^{-1}$
Control		0.14
Resistant group		1.92
Pioglitazone	+	1.19
3A	+	1.27
1A	+ ⁻	1.42
2A	+ ⁻	1.41
4A	+ ⁻	1.46

5.2 结论 在 PPAR γ 结合实验中,1A,2A,3A,4A 显示阳性,在地塞米松诱导的胰岛素抗性脂肪细胞中,1A,2A,3A,4A 降低培养上清液中的葡萄糖含量,增加细胞对葡萄糖的摄取,具有显著的胰岛素增敏途径,其中 3A 与阳性药物结合 PPAR γ 的效率相近,作用效果最佳。

References:

- [1] Cheng F, Sheng JH, Nuo XM, *et al.* Advances in the study of the PPAR γ agonist [J]. *Chin J Med Chem* (中国药物化学杂志), 2003, **13**(2):110 - 118.
- [2] Pan MG, Liang YJ, Li BH. Syntheses an hypoglycemia activities of *N*-(*trans*-4-isopropylcyclohexylcarbonyl)- β -ring substituted phenylalanines [J]. *Chin J Med Chem* (中国药物化学杂志), 2003, **13**(5):249 - 253.
- [3] Wang G, Chen JJ, Ni PZ. PPAR α subtype and new drug research using it [J]. *Proc Pharm Sci* (药学进展), 2004, **28**(1):15 - 19.
- [4] Shibata T, Takeuchi S, Yokota S, *et al.* Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- α and - γ agonist, JTT-501, on diabetic complications in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, **130**:495 - 504.
- [5] Shinkai H, Onogi S, Tanaka M, *et al.* Isoxazolidine-3,5-dione and noncyclic 1,3-dicarbonyl compounds as hypoglycemic agents [J]. *J Med Chem*, 1998, **41**(11):1927 - 1933.
- [6] Hindley RM. Novel compounds [P]. *US Pat.* 5002953, 1991-03-26.
- [7] Takatsuki AK, Asaka MS. Process for producing isoxazolidinedione compound [P]. *US Pat.* 6248897, 2001-06-19.
- [8] Berger J, Leibowitz MD, Doebber TW, *et al.* Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) and PPAR δ ligands produce distinct biological effects [J]. *J Biol Chem*, 1999, **274**(10):6718 - 6725.
- [9] Dowell P, Peterson VJ, Zabriskie TM, *et al.* Ligand-induced peroxisome proliferator-activated receptor α conformational change [J]. *J Biol Chem*, 1997, **272**(3):2013 - 2020.
- [10] Yang GZ, Gao XP, Yan JF, *et al.* Molecular mechanism of dexamethasone and insulin induce insulin resistance in 3T3-L1 adipocyte [J]. *J Southwest China Normal Univ (Nat Sci)* [西南师范大学学报(自然科学版)], 2003, **28**(3):460 - 464.