

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580014142.2

[51] Int. Cl.

C07D 311/06 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 4 月 18 日

[11] 公开号 CN 1950352A

[22] 申请日 2005.3.1

[21] 申请号 200580014142.2

[30] 优先权

[32] 2004.3.2 [33] JP [31] 057920/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/003838 2005.3.1

[87] 国际公布 WO2005/082879 英 2005.9.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.2

[71] 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 圆井省吾 荻野正树 多和田纭之
矢部治

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 张平元 赵仁临

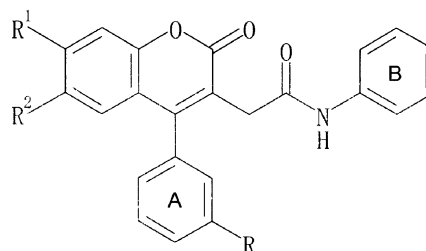
权利要求书 3 页 说明书 60 页 附图 3 页

[54] 发明名称

香豆素衍生物及其用途

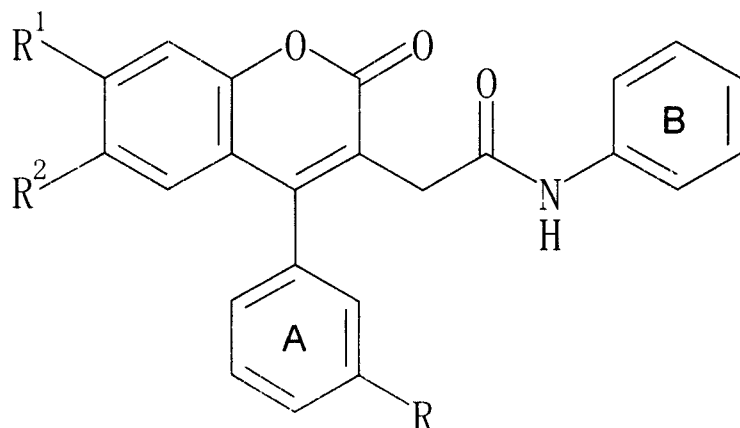
[57] 摘要

本发明涉及式 [I] 所示化合物的碱土金属盐或有机胺盐，其中 R¹和 R²各自是氢原子、卤素原子、或者任选被取代的直链烷基；环 A 是任选被进一步取代的苯环；环 B 是任选被取代的苯环；R 是羧基或被羧基取代的直链烷基等。



[I]

1. 式[I]所示化合物的碱土金属盐或有机胺盐:



其中 R^1 和 R^2 各自是氢原子、卤素原子、或任选被取代的直链烷基；环 A 是任选被进一步取代的苯环；环 B 是任选被取代的苯环；R 是羧基或者被羧基取代的直链烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其为水合物。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R^1 和 R^2 各自是卤素原子或任选被取代的 C_{1-7} 烷基。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其中环 B 是被卤代烷基和/或卤素原子取代的苯环。

5. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R 是式 $-(CH_2)_n-R'$ 所示的基团，其中 R' 是羧基，n 是整数 0-6。

6. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R 是式 $-(CH=CH)_{n''}-R'$ 所示的基团，其中 R' 是羧基， n'' 是整数 1-3。

7. 根据权利要求 1 的化合物，其为碱土金属盐。

8. 根据权利要求 1 的化合物，其中所述碱土金属盐是钙盐。

9. 根据权利要求 1 的化合物，其为有机胺盐。

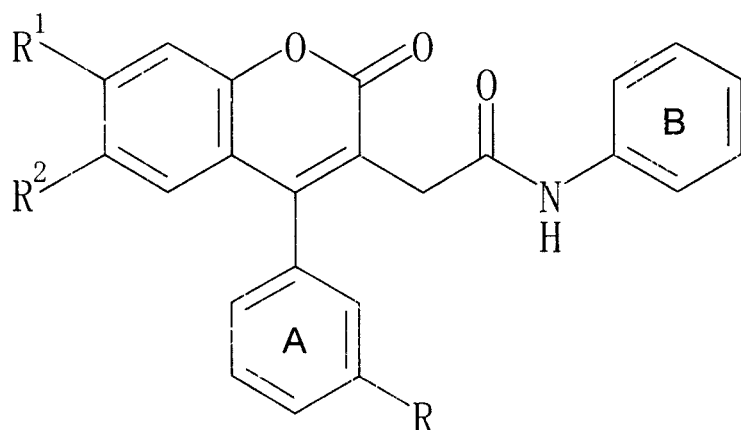
10. 根据权利要求 9 的化合物，其中所述有机胺盐是伯胺盐。

11. 根据权利要求 10 的化合物，其中所述伯胺盐是三(羟甲基)甲胺盐。

12. 选自下述的化合物：二((2E)-3-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙烯酸)单钙盐、(2E)-3-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧

代-2H-色烯-4-基]苯基]丙烯酸三(羟甲基)甲胺盐、(2E)-3-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙烯酸二乙醇胺盐、二(3-[3-[6-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-7-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙酸)单钙盐和二(4-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丁酸)单钙盐、或者它们的水合物。

13. 制备式[I]所示化合物的碱土金属盐的方法:



其中各符号定义同权利要求 1, 所述方法包括将式[I]所示化合物与碱土金属氢氧化物或碱土金属氢化物反应, 或者将式[I]所示化合物的碱金属盐与碱土金属卤化物反应。

14. 根据权利要求 1 的化合物的结晶。

15. 含有根据权利要求 1 的化合物或其结晶的药物。

16. 根据权利要求 15 的药物, 其为口服制剂。

17. 根据权利要求 15 的药物, 其为富脂斑退化剂或 ACAT 抑制剂。

18. 根据权利要求 15 的药物, 其为对抗冠状动脉综合征、心肌梗塞、不稳定心绞痛、PTCA 或放置支架后冠状动脉再狭窄、外周动脉闭塞、高脂血症、脑梗塞、大脑卒中、阿尔茨海默氏病、多重危险综合征或代谢综合征的预防或治疗剂, 或者为用于退化、或稳定动脉硬化或动脉粥样硬化病变或抑制上述病变进展的药剂。

19. 根据权利要求 18 的用于退化、或稳定动脉硬化或动脉粥样硬化病变或抑制上述病变进展的药剂, 其与 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合。

20. 在哺乳动物中退化富脂斑或者抑制 ACAT 的方法, 所述方法包括向该哺乳动物给药有效量的根据权利要求 1 的化合物。

21. 预防或治疗哺乳动物冠状动脉综合征、心肌梗塞、不稳定心绞痛、PTCA 或放置支架后冠状动脉再狭窄、外周动脉闭塞、高脂血症、脑梗塞、大脑卒中、阿尔茨海默氏病、多重危险综合征或代谢综合征，或者退化、或稳定动脉硬化或动脉粥样硬化病变或抑制上述病变进展的方法，所述方法包括向该哺乳动物给药有效量的根据权利要求 1 的化合物。

22. 根据权利要求 21 的退化、或稳定动脉硬化或动脉粥样硬化病变或抑制上述病变进展的方法，所述方法包括给药与 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合的根据权利要求 1 的化合物。

23. 根据权利要求 1 的化合物用于制备富脂斑退化剂或 ACAT 抑制剂的用途。

24. 根据权利要求 1 的化合物用于制备对抗冠状动脉综合征、心肌梗塞、不稳定心绞痛、PTCA 或放置支架后冠状动脉再狭窄、外周动脉闭塞、高脂血症、脑梗塞、大脑卒中、阿尔茨海默氏病、多重危险综合征或代谢综合征的预防或治疗剂，或者用于退化、或稳定动脉硬化或动脉粥样硬化病变或抑制上述病变进展的药剂的用途。

25. 根据权利要求 24 的权利要求 1 化合物用于制备用于退化、或稳定动脉硬化或动脉粥样硬化病变或抑制上述病变进展的药剂的用途，所述化合物与 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合。

香豆素衍生物及其用途

技术领域

本发明涉及具有富脂斑退化活性和/或脂酰辅酶 A 胆固醇酰基转移酶 (ACAT)抑制活性的新香豆素衍生物,其在作为用于预防或治疗冠状动脉综合征例如心肌梗塞、不稳定心绞痛等、外周动脉闭塞、高脂血症、脑梗塞、大脑卒中、动脉硬化、动脉粥样硬化、阿尔茨海默氏病等的药物方面具有出色的特性。

背景技术

冠状动脉综合征(例如不稳定心绞痛、心肌梗塞、缺血性猝死等)是由冠状动脉斑(粉瘤)破裂后形成血栓,导致冠状动脉腔管堵塞而引起的。外周动脉闭塞是由动脉斑(粉瘤)破裂后形成血栓,导致外周动脉腔管闭塞而引起的。这些疾病与斑块的特性密切相关,据信由巨噬细胞维持脂质例如胆固醇大量沉积在血管内壁上所形成的富脂斑可导致冠状动脉综合征和外周动脉闭塞。据信形成在颈动脉或脑内血管中的富脂斑可导致大脑卒中或脑梗塞。因此,富脂斑的退化和去除对于预防或治疗冠状动脉综合征例如心肌梗塞和不稳定心绞痛以及外周动脉闭塞、大脑卒中、或脑梗塞而言非常重要。另外,由于富脂斑是在血液胆固醇水平不高的人中观察到的,并且富脂斑一旦形成就很难去除,因此长期以来一直需要一种能够有效退化这类富脂斑的药剂。

此前,已知具有特殊结构的香豆素衍生物具有富脂斑退化活性和/或 ACAT 抑制活性,因而可用于预防或治疗冠状动脉综合征等(WO02/06264 和 WO03/059900)。

发明内容

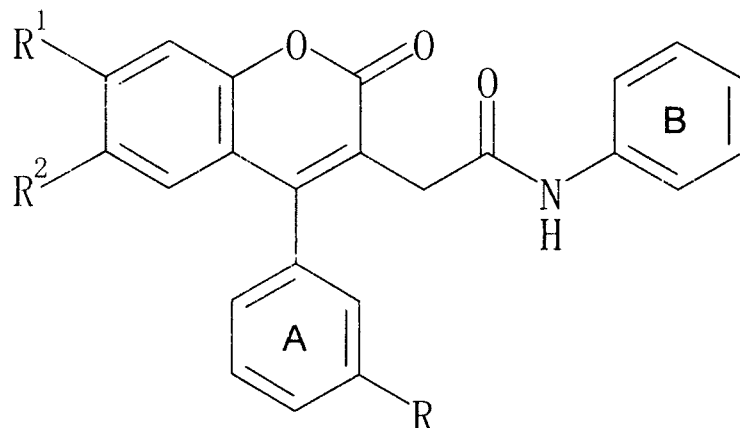
本发明目的在于提供在临床上可进一步用作预防或治疗冠状动脉综合征例如心肌梗塞和不稳定心绞痛、以及外周动脉闭塞、大脑卒中、或脑梗塞的药物的新化合物。

本发明人发现具有特殊结构的香豆素衍生物的新盐具有未曾预料到的

优良特性(例如诸如可结晶性、稳定性等的理化性质)以及口服吸收度、退化富脂斑的体内效力,因而可作为极其出色的化合物,在临床上作用于预防或治疗冠状动脉综合征例如心肌梗塞和不稳定心绞痛、以及外周动脉闭塞、大脑卒中、脑梗塞等的药物,从而使本发明得以完成。

也就是说,本发明涉及:

(1) 式[I]所示化合物的碱土金属盐或有机胺盐:



其中 R^1 和 R^2 各自是氢原子、卤素原子、或任选被取代的直链烷基; 环 A 是任选被进一步取代的苯环; 环 B 是任选被取代的苯环; R 是羧基或者被羧基取代的直链烷基;

(2) 根据上述(1)的化合物, 其为水合物;

(3) 根据上述(1)的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自是卤素原子或任选被取代的 C_{1-7} 烷基;

(4) 根据上述(1)的化合物, 其中环 B 是被卤代烷基和/或卤素原子取代的苯环;

(5) 根据上述(1)的化合物, 其中 R 是式 $-(CH_2)_n-R'$ 所示的基团, 其中 R' 是羧基, n 是整数 0-6;

(6) 根据上述(1)的化合物, 其中 R 是式 $-(CH=CH)_{n''}-R'$ 所示的基团, 其中 R' 是羧基, n'' 是整数 1-3;

(7) 根据上述(1)的化合物, 其为碱土金属盐;

(8) 根据上述(7)的化合物, 其中所述碱土金属盐是钙盐;

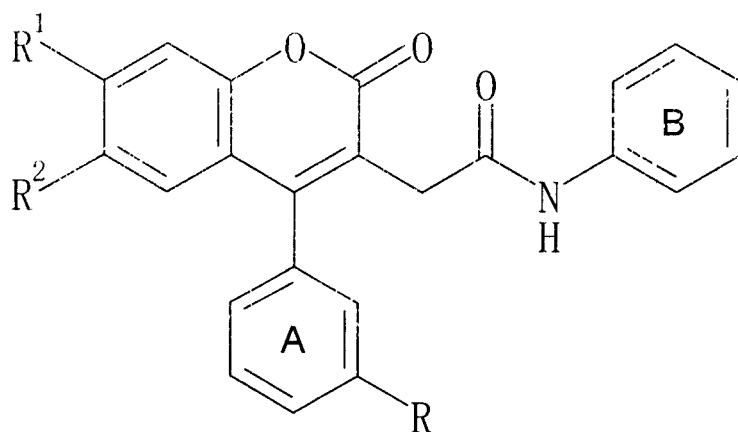
(9) 根据上述(1)的化合物, 其为有机胺盐;

(10) 根据上述(9)的化合物, 其中所述有机胺盐是伯胺盐;

(11) 根据上述(10)的化合物, 其中所述伯胺盐是三(羟甲基)甲胺盐;

(12) 选自下述的化合物: 二((2E)-3-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙烯酸)单钙盐、(2E)-3-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙烯酸三(羟甲基)甲胺盐、(2E)-3-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙烯酸二乙醇胺盐、二(3-[3-[6-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-7-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙酸)单钙盐和二(4-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丁酸)单钙盐、或者它们的水合物;

(13) 制备式[I]所示化合物的碱土金属盐的方法:



其中各符号定义同上, 所述方法包括将式[I]所示化合物与碱土金属氢氧化物或碱土金属氯化物反应, 或者将式[I]所示化合物的碱金属盐与碱土金属卤化物反应;

(14) 根据上述(1)的化合物的结晶;

(15) 含有根据上述(1)的化合物或其结晶的药物;

(16) 根据上述(15)的药物, 其为口服制剂;

(17) 根据上述(15)的药物, 其为富脂斑退化剂或 ACAT 抑制剂;

(18) 根据上述(15)的药物, 其为对抗冠状动脉综合征、心肌梗塞、不稳定心绞痛、PTCA 或放置支架后冠状动脉再狭窄、外周动脉闭塞、高脂血症、脑梗塞、大脑卒中、阿尔茨海默氏病、多重危险综合征或代谢综合征的预防或治疗剂, 或者为用于退化、或稳定动脉硬化或动脉粥样硬化病变或抑制上述病变进展的药剂;

(19) 根据上述(18)的用于退化、或稳定动脉硬化或动脉粥样硬化病变或

抑制上述病变进展的药剂，将其与 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合；

(20) 在哺乳动物中退化富脂斑或者抑制 ACAT 的方法，所述方法包括向该哺乳动物给药有效量的根据上述(1)的化合物；

(21) 在哺乳动物中预防或治疗冠状动脉综合征、心肌梗塞、不稳定心绞痛、PTCA 或放置支架后冠状动脉再狭窄、外周动脉闭塞、高脂血症、脑梗塞、大脑卒中、阿尔茨海默氏病、多重危险综合征或代谢综合征，或者退化、或稳定动脉硬化或动脉粥样硬化病变或抑制上述病变进展的方法，所述方法包括向该哺乳动物给药有效量的根据上述(1)的化合物；

(22) 根据上述(21)的退化、或稳定动脉硬化或动脉粥样硬化病变或抑制上述病变进展的方法，所述方法包括给药与 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合的根据上述(1)的化合物；

(23) 根据上述(1)的化合物用于制备富脂斑退化剂或 ACAT 抑制剂的用途；

(24) 根据上述(1)的化合物用于制备对抗冠状动脉综合征、心肌梗塞、不稳定心绞痛、PTCA 或放置支架后冠状动脉再狭窄、外周动脉闭塞、高脂血症、脑梗塞、大脑卒中、阿尔茨海默氏病、多重危险综合征或代谢综合征的预防或治疗剂，或者用于退化、或稳定动脉硬化或动脉粥样硬化病变或抑制上述病变进展的药剂的用途；

(25) 根据上述(24)的上述(1)化合物用于制备用于退化、或稳定动脉硬化或动脉粥样硬化病变或抑制上述病变进展的药剂的用途，所述药剂与 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合；等等。

附图简述

图 1 为实施例 1 所得到的结晶的 X-射线粉末衍射图案。

图 2 为实施例 2 所得到的结晶的 X-射线粉末衍射图案。

图 3 为实施例 3 所得到的结晶的 X-射线粉末衍射图案。

发明详述

在式[I]中， R^1 和 R^2 各自是氢原子、卤素原子、或任选被取代的直链烷基。

对于如 R^1 和 R^2 所示“任选被取代的直链烷基”中的“直链烷基”，使用

例如烷基、链烯基、链炔基等。或者是烷基中两个或三个碳-碳键转化为双键的基团，可以使用例如链二烯基或链三烯基。

对于烷基，使用例如具有 1-7 个碳原子的直链或支链烷基，优选使用例如具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或者叔丁基。

对于链烯基，使用例如具有 2-6 个碳原子的链烯基，如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基或仲丁烯基等，优选使用例如具有 2-4 个碳原子的链烯基，如乙烯基、丙烯基、异丙烯基或异丁烯基等。

对于链炔基，使用具有 2-6 个碳原子的链炔基，例如乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基、异丁炔基或仲丁炔基，优选使用具有 2-4 个碳原子的链炔基，例如乙炔基、丙炔基、异丙炔基或异丁炔基。

烷基中两个或三个碳-碳键转化为双键的基团的实例包括直链或支链 C_{3-7} 烷基(优选直链烷基)中两个或三个碳-碳键转化为双键的基团，优选使用具有 4-6 个碳原子的链二烯基如丁二烯基、和链三烯基如 1,3,5-己三烯基。

对于直链烃基，优选具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，尤其优选直链或支链 C_{1-4} 烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或者叔丁基等。

如 R^1 和 R^2 所示的“任选被取代的直链烃基”上的取代基实例包括任选被取代的芳基、任选被取代的环烷基、任选被取代的环烯基、任选被取代的杂环基、任选被取代的氨基、任选被取代的羧基、任选被取代的巯基(thiol)、酰基、卤原子(例如氟、氯、溴、碘)、氧代基、羧基、硝基、氰基、任选被取代的烷基等。所述“直链烃基”可以在适当的位置被 1-5 个(优选 1-3 个)上述任选的取代基取代。

所述“任选被取代的芳基”中的“芳基”实例包括 C_{6-16} 芳基，例如苯基、萘基、蒽基、菲基、茈烯基等。其中，优选例如苯基、1-萘基、2-萘基等的 C_{6-10} 芳基。所述芳基上的取代基实例包括：(i) 任选被卤代的 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲氧基等)，(ii) 卤原子(例如氟、氯、溴、碘)，(iii) 任选被卤代的 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、三氟甲基等)等。所述芳基可以被 1-2 个上述任选的取代基取代。

所述“任选被取代的环烷基”中的“环烷基”实例包括 C_{3-7} 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。所述环烷基上的取代基及

取代基的数目与上述任选被取代的芳基上的取代基类似。

所述“任选被取代的环烯基”中的“环烯基”实例包括C₃₋₆环烯基，例如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。所述环烯基上的取代基及取代基的数目与上述任选被取代的芳基上的取代基类似。

所述“任选被取代的杂环基”中的“杂环基”实例包括含有至少1个、优选1-4个选自氧、硫和氮中的杂原子作为构成环系的原子(环原子)的芳族杂环基或者饱和或不饱和非芳族杂环基(脂族杂环基)。优选非芳族杂环基。

所述“芳族杂环基”的实例包括5-至6-元芳族单环杂环基(例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、呋咱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等)以及其中2-3个5-至6-元环(上述5-至6-元芳族单环杂环、苯环等)发生稠合的芳族稠合杂环基(例如苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、异吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、1,2-苯并异噁唑基、苯并噻唑基、1,2-苯并异噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、茶啶基、嘌呤基、蝶啶基、卟啉基、 α -卟啉基、 β -卟啉基、 γ -卟啉基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩嗪基、苯氧硫杂环己二烯基(phenoxathiinyl)、噻蒎基、菲啶基(phenanthrizinyl)、菲咯啉基、中氮茛基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基、1,2,4-三唑并[4,3-b]哒嗪基等)。其中优选5-至6-元芳族单环杂环基，例如呋喃基、噻吩基、吡嗪基、吡啶基和嘧啶基。

所述“非芳族杂环基”的实例包括4-至9-元非芳族单环杂环基，例如环氧乙烷基(oxiranyl)、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、环硫乙烷基(thioranyl)、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基等(特别是除了氮原子以外，还含有1-3个杂原子例如氧原子或硫原子的5-至9-元环状氨基，例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、和3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)；1-2个(优选1个)上述非芳族单环杂环基与1-2个(优选1个)苯环的稠合杂环，例如2,3-二氢吲哚基、1,3-二氢异吲哚基等；1-2个(优选1个)上述非芳族单环杂环基与1-2个(优选1个)上述5-至6-

元芳族单环杂环基的稠合杂环；以及其中上述芳族单环杂环基或芳族稠合杂环基中的部分或全部双键是饱和的非芳族杂环基，例如1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基等。

所述杂环基可以被1-4个、优选1-2个取代基取代。这类取代基的实例包括任选被卤代的 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、正丁基、正己基等)、任选被卤代的 C_{6-12} 芳基(例如苯基)、羟基- C_{6-12} 芳基(例如4-羟基苯基)、任选被卤代的 C_{1-4} 烷基磺酰基(例如甲磺酰基)、 C_{7-15} 芳烷基(例如苄基)、任选被卤代的 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基(例如丙氧乙基等)、除了碳原子以外还含有1-3个杂原子例如氮原子、氧原子和硫原子的5-至9-元杂环基(例如哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基等)、羟基、氧代基、硫代基等。

所述“任选被取代的氨基”(包括氨基和单-或二-取代的氨基)上的取代基实例包括任选被卤代的低级(C_{1-6})烷基(例如甲基、乙基、丙基等)、任选被卤代的 C_{6-12} 芳基(例如苯基)、除了碳原子以外还含有1-3个杂原子例如氮原子、氧原子和硫原子的5-至9-元杂环基(例如噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基等)、任选被卤代的 C_{1-4} 烷羰基(例如甲羰基、乙羰基等)、 C_{6-12} 芳羰基(例如苯甲酰基等)、任选被卤代的 C_{1-4} 烷基磺酰基、以及任选被卤代的 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基。此外，二-取代的氨基上的两个取代基可以与氮原子一起形成“环状氨基”。所述“环状氨基”包括3-至8-元(优选5-至6-元)环状氨基，例如1-氮杂环丁烷基、1-吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基(所述硫原子可以被氧化)、以及1-哌嗪基，其可以在4-位上被任选被卤代的低级烷基(例如 C_{1-6} 烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基等)、任选被卤代的芳烷基(例如 C_{7-10} 芳烷基如苄基、苯乙基等)、任选被卤代的芳基(例如 C_{6-10} 芳基如苯基、1-萘基、2-萘基等)等取代。

所述“任选被取代的烷基”的实例包括可以被卤素原子(例如氟、氯、溴、碘)等取代的 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、正丁基、正己基等)。

所述“任选被取代的羟基”的实例包括羟基，任选被卤代的 C_{1-16} 烷氧基、优选任选被卤代的 C_{1-4} 烷氧基、更优选 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、叔丁氧基等)、 C_{1-6} 烷基羰氧基(例如甲基羰氧基、乙基羰氧基、丁基羰氧基等)、氨基羰氧基，以及单-或二- C_{1-4} 烷基氨基羰氧基等。

所述“任选被取代的巯基”的实例包括巯基, 任选被卤代的 C_{1-16} 烷硫基、优选任选被卤代的 C_{1-4} 烷硫基、更优选 C_{1-4} 烷硫基(例如甲硫基、乙硫基等), 以及 5-至 9-元杂环基硫基, 所述杂环基除了碳原子以外还含有 1-3 个杂原子例如氮原子、氧原子和硫原子(例如噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基等), 例如 2-吡啶硫基。

所述“酰基”的实例包括甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基(优选 C_{1-4} 烷基-羰基(例如甲羰基、乙羰基)), C_{1-4} 烷氧羰基(例如甲氧羰基)、任选被卤代的 C_{1-6} 烷基磺酰基(优选 C_{1-4} 烷基-磺酰基(例如甲磺酰基、乙磺酰基)), 任选被卤代的 C_{1-6} 烷基亚磺酰基(优选 C_{1-4} 烷基-亚磺酰基(例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基)), C_{1-4} 烷氧基磺酰基(例如甲氧基磺酰基)、苄氧羰基、 C_{3-6} 环烷基羰基、氮甲酰基、单-或二- C_{1-4} 烷基氮甲酰基等。

更具体地说, 对于所述直链烃基上的取代基, 使用 1-4 个选自下述的取代基: 卤素原子; 氨基; 单-或二- C_{1-4} 烷基氨基; 羧基; C_{1-4} 烷氧羰基; 羟基; 任选被卤代的 C_{1-4} 烷氧基; C_{3-6} 环烷基; 硝基; 氰基; 任选被卤代的 C_{1-4} 烷硫基; 被 1-2 个选自下述的取代基取代的环状氨基(例如除了氮原子以外还含有 1-3 个杂原子例如氧原子和硫原子的 5-至 9-元环状氨基, 具体例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基等): [i] C_{1-4} 烷基、[ii] C_{1-4} 烷基磺酰基、[iii] 可以被卤素原子或羟基取代的 C_{6-12} 芳基、[iv] C_{7-15} 芳烷基、[v] C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、[vi] 除了碳原子以外还含有 1-3 个杂原子例如氮原子、氧原子和硫原子的 5-至 9-元杂环基、以及[vii] 羟基; C_{1-4} 烷基羰氨基; 氨基羰氧基; 单-或二- C_{1-4} 烷基氨基羰氧基; C_{1-4} 烷基磺酰氨基; C_{1-4} 烷氧羰基; 苄氧羰基; 羧基; C_{1-6} 烷基羰基; C_{3-6} 环烷基羰基; 氮甲酰基; 单-或二- C_{1-4} 烷基氮甲酰基; C_{1-6} 烷基磺酰基; C_{1-6} 烷基羰氧基; 被 C_{1-4} 烷基和除了碳原子以外还含有 1-3 个杂原子例如氮原子、氧原子和硫原子的 5-至 9-元杂环基取代的氨基; 被 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷基羰基取代的氨基; 被 C_{1-4} 烷基和 C_{6-12} 芳基羰基取代的氨基; C_{1-6} 烷基羰氧基; 单-或二- C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基; 除了碳原子以外还含有 1-3 个杂原子例如氮原子、氧原子和硫原子的 5-至 9-元杂环硫基; 以及氧代基等。

对于每个 R^1 和 R^2 , 优选为卤素原子(例如氟原子、氯原子、溴原子)、任选被取代的 C_{1-7} 烷基(优选 C_{1-4} 烷基例如甲基、乙基, 尤其优选甲基)、任

选被取代的 C_{2-6} 链烯基(优选乙烯基)等。其中, 优选卤素原子和任选被取代的 C_{1-7} 烷基。所述“任选被取代的 C_{1-7} 烷基”中的“ C_{1-7} 烷基”可以具有氧代基作为取代基。当 C_{1-7} 烷基在 α -位上被氧代基取代时, 其可以形成 C_{1-7} 烷酰基例如甲酰基和乙酰基。

对于“任选被取代的 C_{1-7} 烷基”上的取代基, 优选例如:

(i) 羟基,

(ii) 单-或二- C_{1-4} 烷基氨基(例如二甲氨基、二乙氨基),

(iii) 被 C_{1-4} 烷基和除了碳原子以外还含有 1-3 个杂原子例如氮原子、氧原子和硫原子的 5-至 9-元杂环基(例如噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基等)取代的氨基(例如甲基(2-吡啶基)氨基),

(iv) 被 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷基羰基取代的氨基(例如甲基(甲基羰基)氨基),

(v) 被 C_{1-4} 烷基和 C_{6-12} 芳基羰基取代的氨基(例如甲基(苯甲酰基)氨基),

(vi) 单-或二- C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基(例如丁氧基丙氨基),

(vii) 除了氮原子以外还含有 1-3 个杂原子例如氧原子和硫原子的 5-至 9-元环状氨基(例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、3,6-二氢吡啶-1(2H)-基), 其可以被下述取代基取代: 被 1-4 个选自 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤素原子、羟基和任选被卤代的 C_{1-4} 烷基中的取代基取代的 C_{6-12} 芳基(例如苯基、4-羟基苯基、4-氯苯基、3-甲基苯基)、 C_{1-4} 烷基磺酰基(例如甲磺酰基)、任选被 1-4 个选自卤素原子、羟基和任选被卤代的 C_{1-4} 烷基中的取代基取代的 C_{7-15} 芳烷基(例如苄基)、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基(例如丙氧基乙基等)、除了碳原子以外还含有 1-3 个杂原子例如氮原子、氧原子和硫原子的 5-至 9-元杂环基(例如哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基等)、羟基等, (环状氨基优选在 4-位上被苯基取代的哌嗪基, 其中所述苯基可以被卤代)。

(viii) C_{1-6} 烷基羰氧基(例如甲基羰氧基、乙基羰氧基、丁基羰氧基等),

(ix) 5-至 9-元杂环基硫基, 所述杂环基除了碳原子以外还含有 1-3 个杂原子例如氮原子、氧原子和硫原子(例如噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基等), 例如 2-吡啶基硫基。

对于所述 C_{2-6} 链烯基上的取代基, 优选例如 C_{1-4} 烷氧羰基(如甲氧羰基)

等。

对于 R^1 和 R^2 , 分别优选为卤素原子、任选被取代的 C_{1-7} 烷基等(特别是甲基), 尤其优选 R^1 是卤素原子、 R^2 是 C_{1-7} 烷基(特别是甲基)。

在式[I]中, 环 A 表示任选被进一步取代的苯环。

在式[I]中, 环 B 表示任选被取代的苯环。

在式[I]中, 如环 A 所示的任选被进一步取代的苯环或者如环 B 所示的任选被取代的苯环上的取代基包括:

(i) 任选被卤代的 C_{1-4} 烷基(例如甲基、氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、丙基、异丙基、3,3,3-三氟丙基、丁基等);

(ii) 被氨基取代的 C_{1-4} 烷基(例如氨基甲基、2-氨基乙基等);

(iii) 被单-或二- C_{1-4} 烷基氨基取代的 C_{1-4} 烷基(例如甲氨基甲基、二甲氨基甲基、2-甲氨基乙基、2-二甲氨基乙基等);

(iv) 被羧基取代的 C_{1-4} 烷基(例如羧甲基、羧乙基等);

(v) 被 C_{1-4} 烷氧羰基取代的 C_{1-4} 烷基(例如甲氧羰基乙基、乙氧羰基乙基等);

(vi) 被羟基取代的 C_{1-4} 烷基(例如羟甲基、羟乙基等);

(vii) 被可以被 C_{1-4} 烷氧基或苯氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基(例如甲氧甲基、甲氧乙基、乙氧乙基等);

(viii) C_{3-6} 环烷基(例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等);

(ix) 卤素原子(例如氟、氯、溴、碘);

(x) 硝基;

(xi) 氰基;

(xii) 羰基;

(xiii) 任选被卤代的 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基等), 可以被 C_{1-4} 烷氧基或苯氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基;

(xiv) 任选被卤代的 C_{1-4} 烷硫基(例如甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基等), 可被 C_{1-4} 烷氧基或苯氧基取代的 C_{1-4} 烷硫基;

(xv) 氨基;

(xvi) 单-或二- C_{1-4} 烷基氨基(例如甲氨基、乙氨基、丙氨基、二甲氨基、二乙氨基等);

(xvii) 环状氨基(例如除了氮原子以外还可以含有1-3个杂原子例如氧原子和硫原子的5-至9-元环状氨基,具体为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基等);

(xviii) C_{1-4} 烷基羰氨基(例如乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基等);

(xix) 氨基羰氧基;

(xx) 单-或二- C_{1-4} 烷基氨基羰氧基(例如甲氨基羰氧基、乙氨基羰氧基、二甲氨基羰氧基、二乙氨基羰氧基等);

(xxi) C_{1-4} 烷磺酰氨基(例如甲磺酰氨基、乙磺酰氨基、丙磺酰氨基等);

(xxii) C_{1-4} 烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丁氧羰基等);

(xxiii) 苄氧羰基;

(xxiv) 羧基;

(xxv) C_{1-6} 烷基羰基(例如甲基羰基、乙基羰基、丁基羰基等);

(xxvi) C_{3-6} 环烷基羰基(例如环己基羰基等);

(xxvii) 氮甲酰基;

(xxviii) 单-或二- C_{1-4} 烷基氮甲酰基(例如甲基氮甲酰基、乙基氮甲酰基、丙基氮甲酰基、丁基氮甲酰基、二乙基氮甲酰基、二丁基氮甲酰基等);

(xxix) C_{1-6} 烷基磺酰基(例如甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基等); C_{3-6} 环烷基磺酰基(例如环戊基磺酰基、环己基磺酰基等);

(xxx) 被环状氨基(例如除了氮原子以外还可以含有1-3个杂原子例如氧原子和硫原子的5-至9-元环状氨基,具体为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、3,6-二氢吡啶-1(2H)-基、[1,3]噻唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基、吗啉基等)取代的 C_{1-6} 烷基(例如吗啉代甲基、4-苄基-1-哌嗪基甲基、2-吗啉代乙基、3-哌嗪丙基、4-甲磺酰基哌嗪甲基、4-苄基-1-哌嗪基甲基、4-(4-羟苄基)-1-哌嗪基甲基、4-羟基哌啶基甲基、4-羟基-4-苄基-哌啶基甲基、4-苄基哌啶基甲基、4-(2-吡啶基)-1-哌嗪基甲基、4-(4-羟苄基)-1-哌嗪基甲基、(4-苄基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲基等),所述环状氨基被1或2个下述取代基取代:(a) C_{1-4} 烷基(例如甲基), (b) C_{1-4} 烷基磺酰基(例如甲磺酰基), (c) 可以具有任选被卤代的 C_{1-4} 烷基(例如甲基、三氟甲基)、卤素(例如氟、氯)或羟基的 C_{6-12} 芳基(例如苄基、

萘基、羟苯基、甲苯基、氯苯基等), (d) C_{7-15} 芳烷基(例如苄基), (e) C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基(例如丙氧基乙基等), (f) 除了碳原子以外还含有 1-3 个杂原子例如氮原子、氧原子和硫原子的 5-至 9-元杂环基(例如哌啶基、哌嗪基、吗啉基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基等), (g) 羟基、巯基、氧代基和硫代基(thioxo);

(xxxix) 被 C_{1-6} 烷基羰氧基(例如甲基羰氧基、乙基羰氧基、丁基羰氧基等)取代的 C_{1-4} 烷基;

(xxxix) 被氨基取代的 C_{1-4} 烷基(例如甲基(2-吡啶基)氨基), 所述氨基被 C_{1-4} 烷基和除了碳原子以外还含有 1-3 个杂原子例如氮原子、氧原子和硫原子的 5-至 9-元杂环基(例如噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基等)取代;

(xxxix) 被氨基取代的 C_{1-4} 烷基(例如甲基(甲基羰基)氨基), 所述氨基被 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷基羰基取代;

(xxxix) 被氨基取代的 C_{1-4} 烷基(例如甲基(苯甲酰基)氨基), 所述氨基被 C_{1-4} 烷基和 C_{6-12} 芳基羰基取代;

(xxxix) 被 C_{1-6} 烷基羰氧基(例如甲基羰氧基、乙基羰氧基、丁基羰氧基等)取代的 C_{1-4} 烷基;

(xxxix) 被单-或二- C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氨基(例如丁氧基丙氨基)取代的 C_{1-4} 烷基;

(xxxix) 被 5-至 9-元杂环基硫基(例如 2-吡啶硫基)取代的 C_{1-4} 烷基, 所述杂环基除了碳原子以外还含有 1-3 个杂原子例如氮原子、氧原子和硫原子(例如噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基等);

(xxxix) 氧代基;

(xxxix) C_{1-4} 烷氧羰基 C_{2-6} 链烯基(例如甲氧羰基乙烯基等);

(xxxix) 被羰基取代的 C_{2-6} 链烯基(例如羰基乙烯基等);

(xxxix) 被氰基取代的 C_{1-4} 烷基(例如氰基甲基);

(xxxix) C_{6-10} 芳基(例如苯基、萘基等)、苯氧基、苄氧基、苯氧羰基、苯基 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、苯基氨基甲酰基、苯基 C_{1-4} 烷基羰基氨基、苯甲酰氨基、苯基 C_{1-4} 烷基磺酰基、苯磺酰基、苯基 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、苯基 C_{1-4} 烷基磺

酰氨基或者苯基磺酰氨基[每个苯基或每个萘基在适当位置上可以被 1-3 个例如下述的取代基取代: C_{1-4} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基等)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基等)、卤素原子(例如氟、溴、碘等)、羟基、苄氧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷氨基(例如甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙氨基、二异丙氨基等)、硝基和 C_{1-6} 烷羰基(例如 1-氧代乙基、1-氧代丙基、1-氧代丁基等)]等。所述苯环或芳族环可以被 1-5 个、优选 1-3 个上述取代基在适当的位置上取代, 其中这些取代基彼此可以相同或不同。

这类取代基的优选实例包括: (i) 卤素原子(例如氟、氯、溴等), (ii) 任选被卤代的 C_{1-4} 烷基(例如甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、乙基、丙基、异丙基等), (iii) C_{3-6} 环烷基(例如环丙基、环丁基等), (iv) 羟基, (v) 任选被卤代的 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、乙氧基等), (vi) 任选被卤代的 C_{1-4} 烷硫基(例如甲硫基、三氯甲硫基、乙硫基等), (vii) 氨基, (viii) 单-或二- C_{1-4} 烷氨基(例如甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基等), (ix) C_{1-4} 烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基等), (x) 被环状氨基(例如除了氮原子以外还可以含有 1-3 个杂原子例如氧原子和硫原子的 5-至 9-元环状氨基, 具体为吡咯烷基、哌啶基、吗啉基)取代的 C_{1-6} 烷基(例如吗啉代甲基、4-苯基-1-哌嗪基甲基、2-吗啉代乙基、3-哌嗪丙基等), 所述环状氨基可以被 C_{6-12} 芳基(例如苯基、萘基等)取代, 以及(xi) 羧基。特别优选的是(i) 卤素原子(例如氟、氯等), (ii) C_{1-4} 烷基(例如甲基、乙基等), (iii) C_{3-6} 环烷基(例如环丙基、环丁基等), (iv) 羟基, (v) C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基等), (vi) 被环状氨基(例如除了氮原子以外还可以含有 1-3 个杂原子例如氧原子和硫原子的 5-至 9-元环状氨基, 具体为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、3,6-二氢吡啶-1(2H)-基、吗啉基等)取代的 C_{1-6} 烷基(例如吗啉代甲基、4-苯基-1-哌嗪基甲基、2-吗啉代乙基、(4-苯基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基甲基)、3-哌嗪丙基等), 所述环状氨基可以被 C_{6-12} 芳基(例如苯基、萘基等)取代, 以及(vii) 羧基。

对于环 A, 优选除了被如 R 所示的取代基取代之外还可以进一步被烷基、卤代烷基或卤素原子取代的苯环, 进一步优选除了被如 R 所示的取代基取代之外还可以进一步被 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基或卤素原子取代的苯环, 尤其优选仅仅被如 R 所示的取代基取代的苯环。

对于环 B, 优选可以被卤代烷基和/或卤素原子取代的苯环, 其中, 尤

其优选可以被卤代 C_{1-4} 烷基(优选三氟甲基)和/或卤素原子取代的苯环(更优选被卤代 C_{1-4} 烷基和/或卤素原子取代的苯环)。

在式[I]中, R 表示羧基或被羧基取代的直链烃基。

对于如 R 所示的“被羧基取代的直链烃基”中的“直链烃基”, 使用例如烷基、链烯基、链炔基等。或者是烷基中两个或三个碳-碳键转化为双键的基团, 可以使用例如链二烯基。

对于烷基, 使用例如具有 1-7 个碳原子的直链或支链烷基, 优选使用例如具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基, 如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或者叔丁基。

对于链烯基, 使用例如具有 2-6 个碳原子的链烯基, 如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基或仲丁烯基, 优选使用例如具有 2-4 个碳原子的链烯基, 如乙烯基、丙烯基、或异丙烯基。

对于链炔基, 使用具有 2-6 个碳原子的链炔基, 例如乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基、异丁炔基或仲丁炔基, 优选使用具有 2-4 个碳原子的链炔基, 例如乙炔基、丙炔基、或异丙炔基。

烷基中两个或三个碳-碳键转化为双键的基团的实例包括直链或支链 C_{3-7} 烷基(优选直链烷基)中两个或三个碳-碳键转化为双键的基团, 优选使用具有 4-6 个碳原子的链二烯基如丁二烯基、和 1,3,5-己三烯基。

对于直链烃基, 优选具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基, 尤其优选直链或支链 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或者叔丁基。

对于 R, 优选如式 $-(CH_2)_n-R'$ 所示的基团, 其中 R' 表示羧基, n 表示整数 0-6; 如式 $-CH=CH-(CH_2)_{n'}-R'$ 所示的基团, 其中 R' 表示羧基, n' 表示整数 0-4; 以及如式 $-(CH=CH)_{n''}-R'$ 所示的基团, 其中 R' 表示羧基, n'' 表示整数 1-3。其中, 优选如式 $-(CH_2)_n-R'$ 所示的基团和如式 $-(CH=CH)_{n''}-R'$ 所示的基团。 n 优选为整数 1-4 (更优选为 2 或 3), n' 优选为整数 0-2 (更优选为 0), n'' 优选为整数 1-2 (更优选为 1)。

式[I]所示化合物的碱土金属盐或有机胺盐(在后文某些情形中简称为本发明的化合物)可以是任意的碱土金属盐或有机胺盐, 只要它们是可药用的碱土金属盐或有机胺盐。这类碱土金属盐的实例包括式[I]所示化合物所具有的羧基与碱土金属例如钙、镁等的盐。这类有机胺盐的实例包括式[I]所示化

合物所具有的羧基与有机碱(例如伯胺如三(羟甲基)甲胺、乙醇胺等;有机胺如三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、N,N'-二苄乙烯二胺等;以及碱性氨基酸例如精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等)的盐。

对于式[I]所示化合物的碱土金属盐,优选钙盐。

对于式[I]所示化合物的有机胺盐,优选伯胺盐,尤其优选三(羟甲基)甲胺盐。

对于本发明化合物,优选式[I]所示化合物的碱土金属盐,尤其优选式[I]所示化合物的钙盐。

本发明的化合物可以是结晶,因此单独的晶型和含有多晶型的混合物均被包括在本发明化合物范围之内。结晶可以通过本身已知的结晶方法结晶制备得到。本发明的化合物优选为结晶。对于本发明化合物的结晶,式[I]所示化合物的碱土金属盐(特别是钙盐)的结晶可以方便获得,也容易分离和纯化。因此,尤其优选式[I]所示化合物的碱土金属盐(特别是钙盐)作为药物的活性成分。

此外,本发明的化合物可以是溶剂化物(例如水合物等),因此溶剂化物和溶剂化物(例如非水合物等)均被包括在本发明范围之内。本发明化合物的水合数可以随湿度不断变化,水合数的范围可以由非水合物至十水合物,优选为单水合物至四水合物。

此外,本发明的化合物可以用同位素(例如³H、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵I等)标记。

在本发明的化合物中,优选使用二((2E)-3-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙烯酸)单钙盐; (2E)-3-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙烯酸三(羟甲基)甲胺盐; (2E)-3-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙烯酸二乙醇胺盐; 二(3-[3-[6-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-7-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙酸)单钙盐; 二(4-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丁酸)单钙盐; 它们的水合物等。

式[I]所示化合物的碱土金属盐可以通过将式[I]所示化合物与碱土金属氢氧化物或碱土金属氢化物反应、或者将式[I]所示化合物的碱金属盐与碱土

金属卤化物反应而制备得到。

或者，式[I]所示化合物的碱土金属盐可以通过将式[I]所示化合物的铵盐与碱土金属卤化物反应而制备得到。

本发明的化合物还可以由式[I]所示化合物通过本身已知的方法或其类似方法制备得到。还可以通过本身已知的方法或其类似方法将盐进行交换。

式[I]所示化合物可以按照公开在例如 EP-A 585913、EP-A 602598、JP-A 6-263736、WO 02/06264 或 WO 03/059900 中的方法制备得到。

如果本发明化合物存在旋光异构体的话，这些单独的旋光异构体及其混合物也被包括在本发明范围之内。如果需要的话，这些异构体可以按照本身已知的方式光学拆分，或者单独制备。

由于本发明的化合物具有低毒性和安全性(例如在急性毒性、慢性毒性、遗传毒性、生殖毒性、心脏毒性、药物相互作用、心原性等方面作为药物更出色)，同时还具有富脂斑退化作用，因此本发明的化合物可用于预防或治疗哺乳动物(例如小鼠、大鼠、兔、狗、猫、牛、猪、猴、人等)的(急性)冠状动脉综合征例如心肌梗塞、不稳定心绞痛等；外周动脉闭塞、经皮冠状成形术后再狭窄(PTCA)、放置支架后再狭窄、缺血性心力衰竭例如心肌梗塞和心绞痛、动脉硬化、间歇性跛行、大脑卒中(例如脑梗塞、脑栓塞、脑出血)、腔隙梗塞、脑血管性痴呆、黄瘤症等，并且可用作消泡剂。

另外，本发明的化合物还具有 ACAT 抑制活性(优选巨噬细胞 ACAT 抑制活性、I 亚型(subtype I)ACAT 抑制活性)，因而可用作对抗哺乳动物(例如小鼠、大鼠、兔、狗、猫、牛、猪、猴、人等)的高胆固醇血症、高甘油三酯血症、次高密度脂蛋白血症、高脂血症、动脉粥样硬化及其衍生疾病(例如缺血性心力衰竭如心肌梗塞、和脑血管病症如脑梗塞或大脑卒中)的安全预防或治疗剂。

本发明的化合物可优选用于预防高危患者(具有诸如吸烟、老化、性(男性)危险，或者高脂血症、糖尿病、高血压、心肌梗塞、心绞痛、大脑卒中等病史或家族病史的患者)初次出现和/或再次出现心血管事件(例如(急性)冠状动脉综合征、脑梗塞等)。

本发明还提供了退化、稳定动脉硬化损伤或者抑制其进展的药剂，所述药剂含有本发明的化合物。这类用于退化、稳定动脉硬化损伤或者抑制其进展的药剂优选与 HMG-CoA 还原酶抑制剂组合使用。

本发明的化合物还可以用作对抗阿尔茨海默氏病、多重危险综合征和代谢综合征的预防或治疗剂。

由于本发明的化合物在口服后可吸收性方面表现出色，因而优选以口服制剂给药。

在治疗上述疾病时，本发明的化合物可以单独使用，也可以组合其它药物组分使用，其它药物组分包括其它降脂剂或降胆固醇剂、心肌保护剂、冠状动脉疾病治疗剂、糖尿病治疗剂、甲状腺机能障碍治疗剂、肾病综合征治疗剂、骨质疏松治疗剂或慢性肾衰竭治疗剂。在这种情形下，所述各化合物优选以口服制剂形式给药，或者如果需要的话，以直肠栓剂形式给药。在该情形下，可以组合的组分实例包括贝特类(例如氟贝特、苯扎贝特、吉非贝齐、非诺贝特、Wy-1463、GW9578等)、烟酸及其衍生物和类似物(例如阿昔莫司)、probcol及其类似物、胆汁酸键合树脂(例如考来烯胺、考来替泊等)、胆固醇吸收抑制化合物(例如谷甾醇、新霉素等)、胆固醇生物合成抑制化合物(例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂，如洛伐他汀、西伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、atrovastatin、匹伐他汀、罗苏伐他汀等)、角鲨烯环氧酶抑制剂(例如 NB-598 和类似物等)、以及因抑制胆固醇酯运载蛋白而提高 HDL 的药剂、胆固醇吸收抑制剂[例如依泽替米贝]、回肠胆汁酸运载抑制剂[例如 HMR-1453-A、S-8921]、角鲨烯合成酶抑制剂[例如 TAK-475]。

可以组合使用的其他组分是氧化角鲨烯-羊毛固醇环化酶，例如十氢萘衍生物、氮杂十氢萘衍生物和二氢化萘衍生物。

此外，当与下述组分组合使用时，优选口服给药：

糖尿病治疗剂[actos、Iodiglitzon、依帕司他、penfill、humalin、优降糖(euglucon)、格列齐特(glimicron)、达安辽(daonil)、诺和灵(novolin)、monotard、胰岛素、拜唐苹(glucobay)、醋磺环乙脲(dimelin)、甲苯磺丁脲(rastinon)、bacilcon、格列吡脲 S (deamelin S)、Iszilins、双胍药物)；甲状腺机能障碍治疗剂(干燥甲状腺(甲状腺)、左甲状腺素钠(甲状腺 S)、liothyronidin sodium (甲状腺氨酸、thyronamin))；

肾病综合征治疗剂：[泼尼松龙(Predonine)、泼尼松龙琥珀酸钠(Predonine)、甲泼尼龙琥珀酸钠(Solu-medrol)、倍他米松(rinderon)]；血管扩张剂[(双嘧达莫(Persantin)、地拉齐普二盐酸盐(comelian))；慢性肾衰竭治疗剂[利尿剂(例如呋塞米(lasix)、布美他尼(lunetron)、阿佐塞米(diart))、降压剂

(例如 ACE 抑制剂(依那普利马来酸盐(renivase))和 Ca 拮抗剂(马尼地平)、 α -受体阻滞剂、 β -受体阻断剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂(坎地沙坦西酯)]。

鉴于本发明化合物具有富脂斑退化活性和 ACAT 抑制活性,本发明化合物适合用于预防和治疗血栓形成。为此,优选通过口服途径将本发明化合物单独或者组合下述已知治疗剂进行给药:

血栓形成预防或治疗剂: 抗凝抑制剂[例如肝素钠、肝素钾、华法令钾(warfarin)、凝血酶抑制剂(例如 ximelagatran)、FXa 抑制剂)、血栓溶解剂(例如 tPA、尿激酶)、抗血小板剂(例如阿司匹林、磺吡酮(anturan)、双嘧达莫(persantin)、噻氯匹定(panaldine)、西洛他唑(pletaal)、GPIIb/IIIa 拮抗剂(ReoPro)、氯吡格雷];

冠状血管扩张剂: 硝苯地平、地尔硫卓、尼可地尔、亚硝酸试剂;

心肌保护剂: 心脏 ATP-K 开放剂、内皮素拮抗剂、硬骨鱼紧张肽(urotensin)拮抗剂等。

为了对抗上述疾病,本发明化合物还可以组合生物制剂(例如抗体、疫苗制剂等)或者以组合基因疗法等的组合疗法使用。所述抗体和疫苗制剂的实例除了抗血管紧张素 II 的疫苗制剂之外,还包括疫苗制剂 CETP、CETP 抗体、TNF α 抗体、抗其它细胞因子的抗体、淀粉样 β 疫苗制剂、以及 1 型糖尿病疫苗(Peptor 的 DIAPEP-277 等)、抗细胞因子、肾素或血管紧张素酶的抗体或疫苗制剂及其产品、抗涉及血脂代谢的酶和蛋白质的抗体或疫苗制剂、抗涉及血液中凝结或纤维蛋白溶解体系的酶和蛋白质的抗体、以及抗涉及糖代谢和胰岛素耐受性的蛋白质的抗体或疫苗制剂。基因疗法的实例包括使用与细胞因子、肾素或血管紧张素酶相关的基因及其产品进行治疗、使用 DNA 诱饵例如 NF κ B 诱饵进行治疗、反义治疗、使用 RNA 干扰进行治疗、使用与涉及血脂代谢相关的基因和蛋白质(例如与胆固醇、甘油三酯、HDL-胆固醇或血磷脂的代谢、排泄和吸收相关的基因)进行治疗、使用涉及针对外周血管阻滞等的血管化治疗的酶和蛋白质相关的基因(例如生长因子如 HGF 和 VEGF)进行治疗、使用与涉及糖代谢或胰岛素耐受性的蛋白质、和反义细胞因子例如 TNF 相关的基因进行治疗。或者,本发明的化合物还可以借助于各种器官再生例如心脏再生、肾脏再生、胰腺再生以及骨髓细胞(骨髓单核细胞、骨髓干细胞等)的血管再生或移植,与血管化治疗组合使用。

本发明化合物可以口服给药,或者通过注射、输注、吸入而非肠道给药、

或者是直肠给药或局部给药，其可以以本身形式或药物组合物形式(例如粉剂、颗粒剂、片剂、丸剂、胶囊剂、注射剂、糖浆剂、乳剂、酏剂、混悬剂、溶液剂等)使用。也就是说，至少一种本发明的化合物既可以单独使用，也可以与可药用载体(助剂、赋型剂、添加剂和/或稀释剂)的混合物形式使用。

药物组合物可以按照常规方法配制。这类制剂通常可以通过将活性组分与各种添加剂例如赋型剂、稀释剂、载体等进行混合/捏合而制备得到。本文中的非肠道给药包括皮下注射、静脉内注射、肌肉注射、腹膜内注射和滴注等。注射剂例如无菌注射水混悬剂或油性混悬剂可以通过本领域已知的方法，利用适宜的分散剂或润湿剂和助悬剂制备得到。注射用无菌制剂可以是在稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液剂或混悬剂，所述稀释剂或溶剂无毒性，并且可以经非肠道给药，例如水溶液。可使用的可接受溶媒或溶剂实例包括水、林格氏溶液和等渗盐水等。通常还可以使用无菌不挥发油作为溶剂或助悬剂。为此，可以使用任何不挥发油或脂肪酸，包括天然或合成或半合成的脂肪油或脂肪酸、以及天然或合成或半合成的单-或二-或三-甘油酯。

用于直肠给药的栓剂可以通过将活性成分与适宜的无刺激性添加剂混合而制备得到，所述无刺激性添加剂例如在常温下为固体、但在肠道温度下为液体的物质，该物质在直肠内融化从而释出活性成分，例如可可脂和聚乙二醇。

为了得到持续释出的制剂，组合适宜的基质(例如丁酸聚合物、乙醇酸聚合物、丁酸与乙醇酸的共聚物、丁酸聚合物与乙醇酸聚合物的混合物、聚甘油脂肪酸酯等)也是有效的。

用于口服给药的固体剂型实例包括上述散剂、颗粒剂、片剂、丸剂、和胶囊剂。具有上述剂型的制剂可以通过将活性成分化合物与至少一种添加剂进行混合和/或捏合而制备得到，所述添加剂例如蔗糖、乳糖、纤维素、甘露糖醇(D-甘露糖醇)、麦芽糖醇、葡聚糖、淀粉(如玉米淀粉)、微晶纤维素、琼脂、藻酸盐、几丁质、壳聚糖、果胶、黄蓍胶、阿拉伯胶、明胶、胶原、酪蛋白、白蛋白、合成或半合成聚合物或甘油酯。这类剂型可以进一步含有各种常见添加剂，包括惰性稀释剂、润滑剂例如硬脂酸镁、防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯和山梨酸)、抗氧化剂例如抗坏血酸、 α -生育酚和半胱氨酸、崩解剂(例如交联羧甲基纤维素钠)、粘合剂(例如羟丙基纤维素)、增稠剂、缓冲剂、甜味剂、芳香剂以及香料等。片剂和丸剂还可以进行肠包衣。口服液

体制剂的实例包括可药用乳剂、糖浆剂、酏剂、混悬剂和溶液剂，它们可以含有本领域常用的惰性稀释剂例如水，以及如果需要的话，还可以含有添加剂。这类口服液体制剂可以按照常规方法制备，例如通过将活性成分、惰性稀释剂以及其它添加剂(如果需要的话)进行混合。口服制剂通常含有大约0.01-99重量%、优选大约0.1-90重量%、通常为大约0.5-50重量%的本发明活性成分化合物，当然所述含量可以因剂型不同而有所变化。

确定针对特定患者的剂量时可以考虑年龄、体重、一般状况、性别、饮食、给药时间、给药方式、排泄速率、组合用药、以及当前所治疗疾病的程度和其它因素。

含有本发明化合物的富脂斑退化剂具有低毒性，因而可以安全使用。其每日剂量取决于患者状况和体重、化合物类型以及给药途径等，例如当用作抗高脂血症的预防或治疗剂时，就成人(大约60 kg)而言，以口服制剂中的式[I]所示化合物计，可以为大约1-500 mg、优选为大约10-200 mg，以非肠道制剂中的式[II]所示化合物计，可以为大约0.1-100 mg、优选为大约1-50 mg、通常为大约1-20 mg。在上述范围内未观察到毒性。

本发明还提供了：

(1) 药物组合物，其中含有本发明化合物与伴随药物(concomitant drug)，(在后文中缩写为伴随制剂(concomitant formulation))，

(2) 退化富脂斑的方法或者抑制ACAT的方法，所述方法包括向哺乳动物给药含有有效量的本发明化合物和有效量的伴随药物的组合(combination)，

(3) 预防或治疗(急性)冠状动脉综合征例如心肌梗塞、不稳定心绞痛等；外周动脉闭塞，经皮冠状成形术后再狭窄(PTCA)，放置支架后再狭窄，动脉粥样硬化，心肌梗塞，缺血性心力衰竭例如心绞痛，动脉硬化，间歇性跛行，脑血管病症例如大脑卒中(如脑梗塞、脑栓塞、脑出血)，腔隙梗塞，脑血管性痴呆，阿尔茨海默氏病，多重危险综合征和代谢综合征，黄瘤症，高脂血症，高胆固醇血症，高甘油三酯血症，次高密度脂蛋白血症或者血栓形成的方法，所述方法包括向哺乳动物给药含有有效量的本发明化合物和有效量的伴随药物的组合，以及

(4) 退化、稳定动脉硬化损伤或者抑制其进展的方法，所述方法包括向哺乳动物给药含有有效量的本发明化合物和有效量的伴随药物的组合。

可以与本发明化合物组合使用的伴随药物实例包括除本发明化合物以外的上述药物组分和其它高脂血症治疗剂、利尿剂、高血压治疗剂、心力衰竭治疗剂、心律失常治疗剂、抗凝剂、抗血小板剂、糖尿病治疗剂、HDL提高剂、不稳定斑稳定剂、血管舒张剂、血管收缩剂、降压剂、抗细菌剂、抗真菌剂、非甾类抗炎剂、甾类药物、免疫调节剂、抗原虫剂、抗溃疡剂、镇咳药或祛痰剂、镇静剂、麻醉剂、抗焦虑剂、抗精神病剂、肌肉弛缓剂、抗癫痫剂、抗抑郁剂、麻醉剂拮抗剂、抗肿瘤剂、抗变态反应剂、维生素、维生素衍生物、骨钙代谢剂、骨质疏松治疗剂、关节炎治疗剂、抗风湿剂、抗哮喘剂、尿频或尿失禁治疗剂、肾衰竭或肾病治疗剂、特应性皮炎治疗剂、变应性鼻炎治疗剂、内毒素拮抗剂或抗体、信号传递抑制剂、炎症介导效应抑制剂、炎症介导效应抑制抗体、抗炎症介导效应抑制剂、以及抗炎症介导效应抑制性抗体。其中，优选高脂血症治疗剂、利尿剂、高血压治疗剂、心力衰竭治疗剂、心律失常治疗剂、抗凝剂、抗血小板剂、糖尿病治疗剂、HDL提高剂、不稳定斑稳定剂。除上述药物组分以外的其它伴随药物实例具体列举如下：

(1) 高脂血症治疗剂

HMG-CoA 还原酶抑制剂(例如氟伐他汀、西立伐他汀、阿托伐他汀、西伐他汀等)、贝特类(例如双贝特、氯贝特铝、克利贝特、非诺贝特等)、阴离子交换树脂(例如考来烯胺等)、烟酸制剂(例如尼可莫尔、戊四烟酯、烟酸生育酚等)、多价不饱和脂肪酸衍生物(例如二十碳五烯酸乙酯、多烯磷脂酰胆碱、亚油甲苄胺等)、植物固醇(例如 γ -硫胺醇、大豆固醇等)、弹性蛋白酶、葡聚糖硫酸钠、角鲨烯合成酶抑制剂、CETP 抑制剂、胆固醇吸收抑制剂[例如依泽替米贝]、回肠胆汁酸运载抑制剂[例如 HMR-1453-A、S-8921]、2-氯-3-[4-(2-甲基-2-苯基丙氧基)苯基]丙酸乙酯[Chem. Pharm. Bull. (化学与药学通报), 38, 2792, 2796 (1990)]、PPAR α 激动剂、PPAR γ 激动剂、PPAR δ 激动剂、LXR 激动剂、FXR 拮抗剂、DGAT 抑制剂、MGAT 抑制剂、MTP 抑制剂等。

(2) 利尿剂

噻嗪利尿剂(苄基氢氯噻嗪、环戊噻嗪、乙噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、五氟噻嗪、泊利噻嗪、三氯甲噻嗪等)、袢利尿剂(clortharidone、氯非那胺、吲达帕胺、美夫西特、美替克仑、sotolazone、曲帕胺、喹乙宗、

美扎拉宗、呋塞米、美夫西特等)、保钾利尿剂(螺内酯、氨苯蝶啶等)。

(3) 高血压治疗剂

[1] 交感神经抑制剂

α_2 刺激剂(例如可乐定、胍那苄、胍法辛、甲基多巴等)、神经节阻滞剂(例如六甲铵、樟磺咪芬等)、突触前阻滞剂(例如蛇根混合碱、二甲氨基利血平酸酯、瑞西那明、利血平、昔洛舍平等)、神经元阻滞剂(例如甜菜碱、胍乙啶等)、 α_1 阻滞剂(例如布那唑嗪、多沙唑嗪、哌唑嗪、特拉唑嗪、乌拉地尔等)、 β 阻滞剂(例如普萘洛尔、纳多洛尔、噻吗洛尔、尼普地洛、布尼洛尔、茚诺洛尔、喷布洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、吲哚洛尔、醋丁洛尔、替洛尔、比索洛尔、美托洛尔、拉贝洛尔、氯磺洛尔、阿罗洛尔等)。

[2] 血管舒张剂

钙通道拮抗剂(例如马尼地平、尼卡地平、尼伐地平、尼索地平、尼群地平、贝尼地平、氨氯地平、阿雷地平等)、酞嗪衍生物(例如布屈嗪、卡屈嗪、乙胍苯吡嗪、胍屈嗪、托屈嗪等)等。

[3] ACE 抑制剂

阿拉普利、卡托普利、西拉普利、地拉普利、伊那普利、赖诺普利、替莫普利、群多普利、喹那普利、咪达普利、贝那普利、培哚普利等。

[4] 血管紧张素 II 受体拮抗剂

氯沙坦、坎地沙坦西酯、缬沙坦、替米沙坦、依贝沙坦、福拉沙坦、奥美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、2-乙氧基-1-[[2'-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸等。

[5] 利尿剂(例如上述利尿剂)

[6] β -阻断剂(例如普萘洛尔、阿普洛尔、布非洛尔、氧烯洛尔、阿替洛尔、美托洛尔、比索洛尔、吲哚洛尔、卡替洛尔、阿罗洛尔等)。

(4) 心力衰竭治疗剂

强心剂(例如洋地黄毒苷、地高辛、甲基地高辛、毛花苷 C、海葱次苷等)、 α, β -刺激剂(例如肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、多巴胺、多卡巴胺、多巴酚丁胺、地诺帕明等)、磷酸二酯酶抑制剂(例如氨力农、米力农、盐酸奥普力农等)、钙通道敏感性促进剂(例如匹莫苄等)、硝酸酯药物(例如硝酸甘油、硝酸异山梨醇等)、ACE 抑制剂(例如上述 ACE 抑制剂等)、利尿剂(例如上述利尿剂等)、卡培立肽、泛癸利酮、维司力农、氨茶碱等。

(5) 心律失常治疗剂

钠通道阻滞剂(例如奎尼丁、普鲁卡因酰胺、双异丙吡胺、阿义马林、西苯唑啉、利多卡因、二苯乙内酰脲、美西律、普罗帕酮、氟卡尼、吡西卡尼、苯妥英 β 等)、 β -阻滞剂(例如普萘洛尔、阿普洛尔、布非洛尔、氧烯洛尔、阿替洛尔、醋丁洛尔、美托洛尔、比索洛尔、吲哚洛尔、卡替洛尔、阿罗洛尔等)、钾通道阻滞剂(例如胺碘酮等)、钙通道阻滞剂(例如维拉帕米、地尔硫卓等)等。

(6) 抗凝血剂和抗血小板剂

柠檬酸钠、活化C蛋白、组织因子途径抑制剂、抗凝血酶III、达肝素钠、阿加曲班、加贝酯、奥扎格雷钠、二十碳五烯酸乙酯、贝拉普罗钠、前列地尔、己酮可可碱、替来激酶、链激酶、肝素钠、肝素钾、苜蓿香豆素钾(warfarin)、凝血酶抑制剂(例如ximelagatran)、FXa抑制剂、溶解血栓剂[例如tPA、尿激酶]、抗血小板剂[例如阿司匹林、磺吡酮(anturan)、双嘧达莫(persantin)、噻氯匹定(panaldine)、西洛他唑(pletaal)、GPIIb/IIIa拮抗剂(ReoPro)、氯吡格雷等。

(7) 糖尿病治疗剂

磺酰脲(例如甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、格列吡脲、醋磺己脲、妥拉磺脲、格列本脲、格列丁唑等)、双胍(例如盐酸甲福明、盐酸丁福明等)、 α -糖苷酶抑制剂(例如伏格列波糖、阿卡波糖等)、胰岛素致敏物(例如吡格列酮、曲格列酮等)、胰岛素、胰高血糖素、糖尿病并发症治疗剂(例如伊帕司他等)等。

(8) HDL 提高剂

角鲨烯合成酶抑制剂、CETP抑制剂、LPL活化剂、内皮脂肪酶抑制剂等。

(9) 不稳定斑稳定剂

MMP抑制剂、激酶抑制剂等。

(10) 血管舒张剂

Oxyphedrine、地尔硫卓、妥拉唑林、海索苯定、巴美生、可乐定、甲基多巴、胍那苄等。

(11) 血管收缩剂

多巴胺、多巴酚丁胺、地诺帕明等。

(12) 高血压剂

多巴胺、多巴酚丁胺、地诺帕明、洋地黄毒苷、地高辛、甲基地高辛、毛花苷 C、G-毒毛旋花子苷等。

(13) 抗细菌剂

[1] 磺胺

磺胺甲噁唑、磺胺异噁唑、磺胺间甲氧嘧啶、磺胺甲噁唑、柳氮磺胺吡啶、磺胺嘧啶银等。

[2] 喹诺酮

萘啶酮酸、吡哌酸三水合物、伊诺沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、甲苯磺酸托氟沙星、盐酸环丙沙星、盐酸洛美沙星、司氟沙星、氟罗沙星等。

[3] 抗结核剂

异烟肼、乙胺丁醇(盐酸乙胺丁醇)、对氨基水杨酸(对氨基水杨酸钙)、吡嗪酰胺、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、利福平、硫酸链霉素、硫酸卡那霉素、环丝氨酸等。

[4] 耐酸性制菌剂

二苯基砷、利福平等。

[5] 抗病毒剂

碘苷、阿昔洛韦、阿糖腺苷、更昔洛韦等。

[6] 抗 HIV 剂

齐多夫定、去羟肌苷、扎西他滨、硫酸茚地那韦乙醇加合物、利托那韦等。

[7] 抗螺旋体剂

[8] 抗生素

盐酸四环素、氨苄西林、哌拉西林、庆大霉素、地贝卡星、卡拉霉素 B、利维霉素、妥布霉素、阿米卡星、新霉素、西索米星、四环素、土霉素、罗利环素、多西环素、氨苄西林、哌拉西林、替卡西林、头孢噻吩、头孢匹林、头孢噻啶、头孢克洛、头孢氨苄、头孢沙定、头孢羟氨苄、头孢孟多、cefotoam、cefroxime、头孢替安、己酸头孢替安、乙酸头孢呋辛、头孢地尼、戊酸头孢托仑、头孢他啶、头孢吡胺、头孢磺啶、头孢甲肟、丙酸头孢泊肟、头孢匹罗、头孢唑兰、头孢吡肟、头孢磺啶、头孢甲肟、头孢美唑、头孢克肟、头孢西丁、头孢拉宗、拉氧头孢、氟氧头孢、头孢唑啉、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢唑肟、拉氧头孢、沙纳霉素、磺胺噻唑、氨基曲南或者它们的盐、灰黄霉

素、兰卡杀菌素[J. Antibiotics (抗生素杂志), 38, 877-885 (1985)]等。

(14) 抗真菌剂

[1] 聚乙烯类抗生素(例如两性霉素 B、制霉菌素、曲古霉素)。

[2] 灰黄霉素、吡咯尼群等。

[3] 胞嘧啶代谢拮抗剂(例如氟胞嘧啶)。

[4] 咪唑衍生物(例如益康唑、克霉唑、硝酸咪康唑、联苯苄唑、氟康唑)。

[5] 三唑衍生物(例如氟康唑、伊曲康唑、唑类化合物 2-[(1R,2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-4-[4-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苯基]-3-(2H,4H)-1,2,4-三唑酮)。

[6] 硫代氨基甲酸衍生物(例如联三萘酚)。

[7] 棘白菌素类衍生物(例如卡泊芬净、FK-463、V-棘白菌素)等。

(15) 非甾类抗炎剂

对乙酰氨基酚、非那西丁、乙水杨胺、舒比林、安替比林、米格来宁、阿司匹林、甲芬那酸、氟芬那酸、双氯芬酸钠、洛索洛芬、苯丁氮酮、消炎痛、布洛芬、酮洛芬、萘普生、奥沙普秦、氟比洛芬、芬布芬、普拉洛芬、夫洛非宁、依匹唑、盐酸塞拉米特、扎托洛芬、甲磺酸加贝酯、甲磺酸卡莫司他、乌司他丁、秋水仙碱、丙磺舒、磺吡酮、苯溴马隆、别嘌醇、硫羟苹果酸金钠、透明质酸钠、水杨酸钠、盐酸吗啡、水杨酸、阿托品、东莨菪碱、吗啡、哌替啶、左吗啡、酮洛芬、萘普生、羟吗啡酮或者它们的盐。

(16) 甾类药物

地塞米松、己烷雌酚、甲疏咪唑、倍他米松、曲安西龙、曲安奈德、fluorocinonide、fluorocinolone acetonide、泼尼松龙、甲泼尼龙、醋酸可的松、氢化可的松、氟米龙、二丙酸倍氯米松、雌三醇等。

(17) 免疫调节剂

环孢菌素、他克莫司、胍立莫司、硫唑嘌呤、抗淋巴血清、干燥磺化免疫球蛋白、红细胞生成素、集落刺激因子、白介素、干扰素等。

(18) 抗原虫剂

甲硝唑、替硝唑、柠檬酸乙胺嗪、盐酸奎宁、硫酸奎宁等。

(19) 抗溃疡剂

甲氧氯普胺、盐酸组氨酸、兰索拉唑、甲氧氯普胺、哌仑西平、西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、尿抑胃素、奥昔卡因、丙谷胺、奥美拉唑、硫糖

铝、舒必利、西曲酸酯、吉法酯、尿囊素铝、替普瑞酮、前列腺素等。

(20) 解除支气管痉挛的祛痰剂(bronchospasmodic expectorant)

盐酸麻黄素、盐酸那可丁、磷酸可待因、磷酸二氢可待因、盐酸异丙肾上腺素、盐酸麻黄素、盐酸甲基麻黄碱、盐酸那可丁、aroclamide、chlorfesianol、哌吡苯胺、氯哌斯汀、普罗托醇、异丙肾上腺素、沙丁胺醇、特布他林、羟蒂巴酚、盐酸吗啡、氢溴酸右甲吗南、盐酸羟考酮、磷酸二甲啡烷、替培定羟苯酰苯酸酯、柠檬酸喷托维林、盐酸氯苯达诺、苯佐那酯、愈创甘油醚、盐酸溴己新、盐酸氨溴索、乙酰半胱氨酸、盐酸乙基半胱氨酸、羧甲半胱氨酸等。

(21) 镇静剂

盐酸氯丙嗪、硫酸阿托品、苯巴比妥、巴比妥、异戊巴比妥、戊巴比妥、硫喷妥钠、硫戊巴比妥钠、硝西洋、艾司唑仑、氟硝西洋、卤哌唑仑、三唑仑、氟硝西洋、溴戊酰脲、水合氯醛、三氯福司钠等。

(22) 麻醉剂

(22-1) 局部麻醉剂

盐酸可卡因、盐酸普鲁卡因、利多卡因、盐酸二丁卡因、盐酸丁卡因、盐酸甲哌卡因、盐酸布比卡因、盐酸奥布卡因、氨基苯甲酸乙酯、奥昔卡因等。

(22-2) 全身麻醉剂

[1] 吸入麻醉剂(例如乙醚、氟烷、一氧化氮、恩氟烷)。

[2] 静脉内麻醉剂(例如氯胺酮、氟哌利多、硫喷妥钠、硫戊巴比妥钠、戊巴比妥)等。

(23) 抗焦虑剂

地西洋、劳拉西洋、奥沙西洋、利眠宁、美达西洋、咪唑仑、氯咪唑仑、氯噻西洋、普拉西洋、伊替唑仑、氟地西洋、羟嗪等。

(24) 抗精神病剂

盐酸氯丙嗪、普鲁氯嗪、三氟拉嗪、盐酸硫利达嗪、盐酸奋乃静、马来酸奋乃静、庚酸氟奋乃静、马来酸普鲁氯嗪、马来酸左美丙嗪、盐酸异丙嗪、氟哌啶醇、溴哌利多、螺哌隆、利血平、盐酸氯米帕明、舒必利、佐替平等。

(25) 肌肉弛缓药

普立地诺、筒箭毒碱、泮库溴铵、盐酸托吡酮、氨基甲酸氯苯甘醚、巴

氯芬、氯美扎酮、美芬新、氯唑沙宗、乙哌立松、替扎尼定等。

(26) 抗癫痫剂

苯妥英、乙琥胺、乙酰唑胺、利眠宁、三甲双酮、卡马西平、苯巴比妥、扑米酮、舒噻嗪、丙戊酸钠、氯硝西洋、地西洋、硝西洋等。

(27) 抗抑郁剂

丙咪嗪、氯丙咪嗪、诺昔替林、苯乙利定、盐酸阿米替林、盐酸去甲替林、阿莫沙平、盐酸米安色林、盐酸马普替林、舒必利、马来酸氟伏沙明、盐酸曲唑酮等。

(28) 麻醉剂拮抗剂

左洛啡烷、纳洛芬、纳洛酮或者它们的盐等。

(29) 抗肿瘤剂

6-O-(N-氯乙酰基氨基甲酰基)、fumagilol、博莱霉素、甲氨蝶呤、放线菌素 D、丝裂霉素 C、柔红霉素、阿霉素、新制癌菌素、胞嘧啶阿糖苷、氟尿嘧啶、四氢呋喃基-5-氟尿嘧啶、溶链菌(picibanil)、香菇多糖、左旋咪唑、贝他定、阿齐美克、甘草甜素、盐酸阿霉素、盐酸阿柔比星、盐酸博莱霉素、硫酸培洛霉素、硫酸长春新碱、硫酸长春花碱、盐酸伊立替康、环磷酰胺、美法仑、zisulphan、噻替派、盐酸丙卡巴肼、顺铂、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、替加氟、卡莫氟、阿糖胞苷、甲萘酮、丙酸萘酮、庚酸萘酮、美雄烷、磷雌酚、氯地孕酮、乙酸亮丙瑞林、乙酸布舍瑞林等。

(30) 抗变态反应剂

苯海拉明、氯苯那敏、曲吡那敏、methidiramine、克立咪唑、二苯拉林、甲氧那明、色甘酸钠、曲尼司特、瑞吡司特、氨来咕诺、异丁司特、酮替芬、特非那定、美喹他嗪、氮 斯汀、依匹斯汀、盐酸奥扎格雷、普仑司特水合物、塞曲司特等。

(31) 脂溶性维生素

[1] 维生素 A 族: 维生素 A₁、维生素 A₂ 和棕榈酸视黄醇。

[2] 维生素 D 族: 维生素 D₁、D₂、D₃、D₄ 和 D₅。

[3] 维生素 E 族: α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚、烟酸 dl- α -生育酚。

[4] 维生素 K 族: 维生素 K₁、K₂、K₃ 和 K₄。

[5] 叶酸(维生素 M)等。

(32) 维生素衍生物

各种维生素衍生物,例如微生物 D₃ 衍生物,包括 5,6-反式-胆钙化固醇、2,5-羟基胆钙化固醇、1- α -羟基胆钙化固醇等,维生素 D₂ 衍生物,包括 5,6-反式-麦角骨化醇等。

(33) 抗哮喘剂

盐酸异丙肾上腺素、硫酸沙丁胺醇、盐酸丙卡特罗、硫酸特布他林、盐酸曲托喹酚、盐酸妥洛特罗、硫酸奥西那林、氢溴酸非诺特罗、盐酸麻黄素、异丙托溴铵、氧托溴铵、氟托溴铵、茶碱、氨茶碱、色甘酸钠、曲尼司特、瑞吡司特、氨来咕诺、异丁司特、酮替芬、特非那定、美喹他嗪、普仑司特水合物、塞曲司特、地塞米松、泼尼松龙、氢化可的松、二丙酸倍氯米松等。

(34) 尿频/尿失禁治疗剂

盐酸黄酮哌酯等。

(35) 特应性皮炎治疗剂

色甘酸钠等。

(36) 变应性鼻炎治疗剂

色甘酸钠、马来酸氯苯那敏、酒石酸阿利马嗪、富马酸氯马斯汀、盐酸高氯环秦、特非那定、美喹他嗪等。

(37) 痴呆治疗剂

乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐、他克林、利伐斯的明、加兰他敏等)等。

(38) 其它

羟基樟脑(hydroxycam)、diaserine、醋酸甲地孕酮、麦角溴烟酯、前列腺素类等。

借助含有本发明化合物与伴随药物的组合,获得诸如下述的效果。

(1) 本发明化合物或伴随药物的剂量或副作用可以低于当其单独给药时的剂量或副作用。

(2) 可以获得针对诸如下述疾病的协同治疗作用:(急性)冠状动脉综合征例如心肌梗塞和不稳定心绞痛,外周动脉闭塞,间歇性跛行,经皮冠状成形术(PTCA)后再狭窄,放置支架后再狭窄,高胆固醇血症,高甘油三酯血症,高脂血症,次高密度脂蛋白血症,动脉粥样硬化,心肌梗塞,缺血性心力衰竭例如心绞痛,脑血管病症例如大脑卒中或脑梗塞,腔隙梗塞,脑血管性痴

呆，黄瘤症，阿尔茨海默氏病，血栓形成等。

(3) 可以获得针对诸如下述疾病的各种并发症的广泛性治疗作用：(急性) 冠状动脉综合征例如心肌梗塞和不稳定心绞痛，外周动脉闭塞，间歇性跛行，经皮冠状成形术(PTCA)后再狭窄，放置支架后再狭窄，高胆固醇血症，高甘油三酯血症，高脂血症，次高密度脂蛋白血症，动脉粥样硬化，心肌梗塞，缺血性心力衰竭例如心绞痛，脑血管病症例如大脑卒中或脑梗塞，腔隙梗塞，脑血管性痴呆，黄瘤症，阿尔茨海默氏病，血栓形成等。

当使用本发明的伴随制剂时，对于本发明化合物和伴随药物的给药时间没有特别限制，本发明化合物或其药物组合物和伴随药物或其药物组合物可以同时，也可以按照一定时间间隔向对象给药。伴随药物的剂量可以采取临床上使用的剂量，同时可以根据给药对象、给药途径、疾病、组合物等适当进行选择。

对于本发明伴随制剂的给药方式没有特别限制，只要本发明化合物和伴随药物在给药时被合并即可。这类给药方式的实例包括：(1) 通过同时配制本发明化合物和伴随药物实现单一制剂的给药，(2) 通过单独配制本发明化合物和伴随药物、经由相同途径实现两种制剂的同时给药，(3) 通过单独配制本发明化合物和伴随药物、经由相同途径实现两种制剂的先后和间歇给药，(4) 通过单独配制本发明化合物和伴随药物、经由不同途径实现两种制剂的同时给药，(5) 通过单独配制本发明化合物和伴随药物、经由不同途径实现两种制剂的先后和间歇给药(例如本发明化合物或其药物组合物之后接着伴随药物或其药物组合物，或者顺序颠倒)等。

本发明伴随制剂具有低毒性，因此将本发明化合物和/或上述伴随药物与可药用载体按照本身已知的方法混合，形成药物组合物，例如片剂(包括糖衣片剂和薄膜包衣片剂)、散剂、颗粒剂、胶囊剂(包括软胶囊剂)、溶液剂、注射剂、栓剂、持续释出制剂等，它们可以安全地通过口服或非肠道给药(例如局部、直肠、静脉内给药)。注射剂可以通过静脉内、肌肉、皮下方式给药至器官或者直接给药到损伤部位。

可用于制备本发明伴随制剂的可药用载体实例包括各种通常用作药物材料的有机或无机载体材料，例如固体制剂中的赋型剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂，或者液体制剂中的溶剂、助溶剂、助悬剂、等渗剂、缓冲剂和安抚剂。此外，如果需要的话，通常还可以加入适量的常用添加剂，例如防腐剂、

抗氧化剂、着色剂、甜味剂、吸附剂、润湿剂等。

在本发明伴随制剂中，本发明化合物与伴随药物之间的比例可以根据给药对象、给药途径、疾病等适当加以选择。

例如，本发明化合物在本发明伴随制剂中的含量随剂型不同而不同，基于整个制剂而言，其通常为大约 0.01-100 重量%，优选为大约 0.1-50 重量%，更优选为大约 0.5-20 重量%。

伴随药物在本发明伴随制剂中的含量随剂型不同而不同，基于整个制剂而言，其通常为大约 0.01-100 重量%，优选为大约 0.1-50 重量%，更优选为大约 0.5-20 重量%。

诸如载体等的添加剂在本发明伴随制剂中的含量随剂型不同而不同，基于整个制剂而言，其通常为大约 1-99.99 重量%，优选为大约 10-90 重量%。

此外，当本发明化合物和伴随药物被单独配制时，也可以使用上述含量。这类制剂可以通过药学工艺中常用的本身已知的方法制备。

本发明伴随制剂的剂量可以随本发明化合物的类型、年龄、体重、症状、剂型、给药方法、给药时间等不同而有所变化。例如，针对高脂血症患者(成人，体重大约 60 kg)的日剂量为大约 0.01 至大约 100 mg/kg，优选为大约 0.01 至大约 100 mg/kg，更优选为大约 0.1 至大约 100 mg/kg，特别是大约 0.1 至大约 50 mg/kg，尤其是大约 1.5 至大约 30 mg/kg 本发明化合物，一次或分成若干份静脉内给药。当然，由于剂量随上述各种因素变化而变化，因此低于上述剂量的用量有时可能足矣，或者超过上述范围的用量有时也是需要的。

伴随药物的剂量可以设定在任意范围内，只要这样不会产生出现问题的副作用。对于伴随药物的日剂量没有特别限制，其可以随疾病的严重性、受治疗者的年龄、性别、体重与敏感性、给药时间与间隔、药物制剂的性质、制备和类型、活性成分的类型等不同而不同。每 kg 体重哺乳动物的口服日剂量通常为大约 0.001-2000 mg，优选为大约 0.01-500 mg，更优选为大约 0.1-100 mg 伴随药物，通常将其分成 1-4 份给药。

在给药本发明的伴随制剂时，本发明化合物与伴随药物可以同时给药，但是在给药伴随药物之后，也可以给药本发明化合物。或者，在给药本发明化合物之后给药伴随药物。当它们以一定时间间隔给药时，所述间隔取决于所给药的活性成分、剂型方法等。例如，当首先给药伴随药物时，可以在伴随药物给药之后 1 分钟至 3 天、优选 10 分钟至 1 天、更优选 15 分钟至 1 小

时内给药本发明的化合物。例如，当首先给药本发明的化合物时，可以在给药本发明化合物之后1分钟至1天、优选10分钟至6小时、更优选15分钟至1小时内给药伴随药物。

作为优选的给药方法，以日剂量计算，首先口服大约0.001-200 mg/kg配制成口服制剂的伴随药物，在大约15分钟后，口服大约0.005-100 mg/kg配制成口服制剂的本发明化合物。

本发明化合物具有出色的富脂斑退化活性或/和ACAT抑制活性。

下述实施例、制剂实施例和实验实施例进一步对本发明进行描述，但本发明并不受其限制。

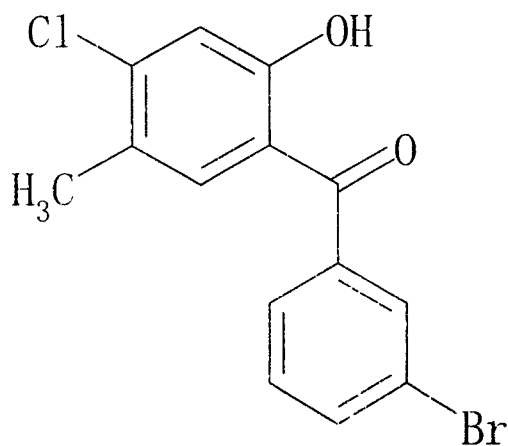
$^1\text{H-NMR}$ 波谱是通过Varian Mercury 300 (300MHz)波谱仪测量的，使用四甲基硅烷作为内标，各 δ 值以ppm表示。X-射线粉末衍射使用RIGAKU RINT2100Ultima+ (CuK α -射线($\lambda=1.5418\text{\AA}$))测得。除非另有限定，混和溶剂所示的数值是每种溶剂的体积比。除非另有限定，%表示重量%。此外除非另有限定，硅胶柱色谱中洗脱溶剂的比例为体积比。本文中的室温(常温)表示温度为大约20至大约30 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例中的各个符号表示下述含义。

Et: 乙基, Bu: 丁基, DBU: 二氮杂二环十一碳烯(diazabicycloundecene), s: 单峰, d: 双峰, t: 三重峰, q: 四重峰, quint: 五重峰, sext: 六重峰, dd: 双双峰, dt: 双三重峰, m: 多重峰, br: 宽峰, J: 偶合常数。

参考实施例1

(3-溴苯基)(4-氯-2-羟基-5-甲基苯基)甲酮



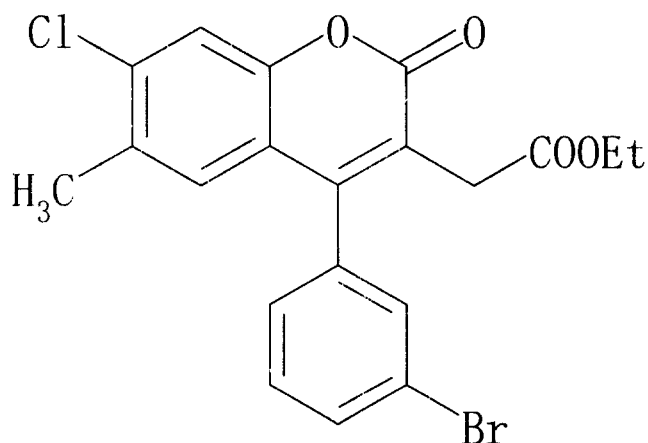
在25-30 $^{\circ}\text{C}$ 下，将氯化铝(20.4 g)加入至3-氯-4-甲基苯甲醚(20 g)的氯苯

(56 ml)溶液中, 然后再在 25 至 30°C 下在大约 30 分钟内滴加入 3-溴苯甲酰氯(28 g)。加料完毕后, 混合物在 25°C 下搅拌 1 小时, 然后在 40°C 下加热 1 小时。反应完成后, 使混合物冷却, 在 20-30°C 下, 逐滴加入甲苯/四氢呋喃(1:1, 200 ml)。然后逐滴加入 4N 盐酸(80 ml)。有机层分离后, 依次用 2N 盐酸(60 ml)和 10%氯化钠水溶液洗涤。有机层浓缩至 80 g。加入甲醇(100 ml)后, 混合物再次浓缩至 90 g。向残余物中加入甲醇(80 ml), 混合物在室温下搅拌 30 分钟, 再在 5°C 以下搅拌 1 小时。结晶收集后, 用冷却的甲醇(40 ml)洗涤, 减压干燥得到标题化合物(35.4 g, 收率 85.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.36-7.42 (2H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.72-7.80 (2H, m), 11.7 (1H, s)。

参考实施例 2

[4-(3-溴苯基)-7-氯-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-3-基]乙酸乙酯

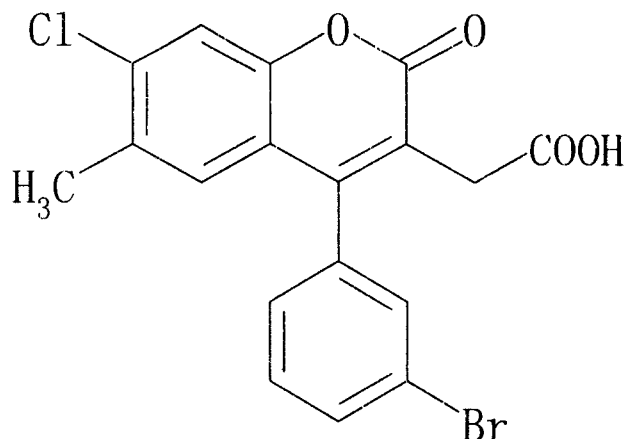


在 25-30°C 下, 将 DBU (211 ml)加入至(3-溴苯基)(4-氯-2-羟基-5-甲基苯基)甲酮(170 g)的乙腈(510 ml)溶液中。然后在 25-40°C 下, 在 30 分钟内逐滴加入乙基琥珀酰氯(146 g)的乙腈(340 ml)溶液。滴加完毕后, 混合物在 30°C 下搅拌 1 小时。逐滴加入水(94 ml), 保持反应溶液在 25-30°C 下。混合物在该温度下搅拌 1 小时后, 过滤所得到的结晶, 将其用乙腈和水的混合物(9/1, 170 ml)洗涤四次, 减压干燥得到标题化合物(174 g, 收率 76.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.30 (3H, s), 3.35 (2H, s), 4.14 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.80 (1H, s), 7.20-7.23 (1H, s), 7.42-7.45 (3H, m), 7.65-7.68 (1H, m)。

参考实施例 3

[4-(3-溴苯基)-7-氯-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-3-基]乙酸

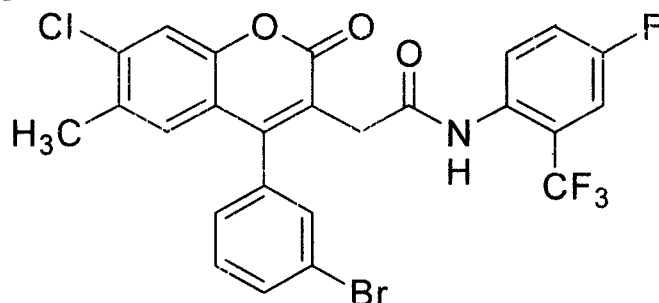


将 2N NaOH (51.6 ml) 加入至 [4-(3-溴苯基)-7-氯-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-3-基] 乙酸乙酯 (15 g) 和乙醇 (135 ml) 的混合物中, 混合物在 70°C 下搅拌 1 小时。混合物冷却至 25°C 后, 通过在该温度下逐滴加入 6N HCl (17.7 ml) 调节 pH 至 2.0, 从而使结晶析出。混合物在 25°C 下搅拌 1 小时后, 收集结晶, 将其用乙醇/水 (2/1, 30 ml) 洗涤, 减压干燥得到标题化合物 (13.5 g, 收率 96.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 3.35 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, s), 7.41-7.47 (3H, m), 7.65-7.69 (1H, m)。

参考实施例 4

2-[4-(3-溴苯基)-7-氯-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-3-基]-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺



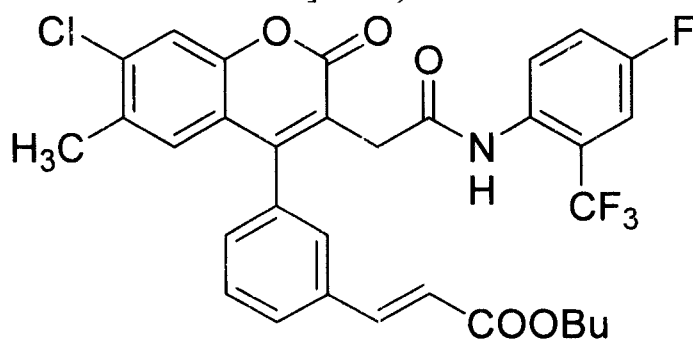
将 N,N-二甲基甲酰胺 (0.2 ml) 加入至 [4-(3-溴苯基)-7-氯-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-3-基] 乙酸 (13.5 g) 的四氢呋喃 (135 ml) 溶液中, 然后向所得到的混合物中逐滴加入亚硫酸氯 (thionyl chloride) (5.12 g), 同时在 25°C 下向反应器中通入氮气。加料完毕后, 混合物温热至 40°C, 搅拌 1.5 小时。然后向其中加

入 2-氨基-5-氟三氟甲苯(6.53 g), 混合物温热至 60°C 后搅拌 2.5 小时。在 40-50°C 下, 向其中依次逐滴加入乙腈(67.5 ml)和水(67.5 ml)。所得到的混合物在 40°C 下搅拌 1 小时, 在 5°C 小搅拌 1 小时。通过过滤收集析出的结晶, 用冷四氢呋喃/乙腈/水(2/1/1, 40.5 ml)洗涤。所得到的结晶(17.3 g)加热溶解于丙酮(173 ml)中。向溶液中加入活性炭(0.865 g), 混合物搅拌 10 分钟。过滤除去活性炭, 然后用丙酮(86.5 ml)洗涤。合并的滤液和洗涤液保持在 40°C 下, 向其中逐滴搅拌加入水(51.9 ml)。混合物冷却至 5°C, 搅拌 1 小时。通过过滤收集结晶, 用冷丙酮/水(5/1, 51.9 ml)洗涤, 得到标题化合物(16.1 g, 收率 85.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 3.35-3.52 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.19-7.32 (3H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.11 (1H, brs)。

参考实施例 5

(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸丁酯



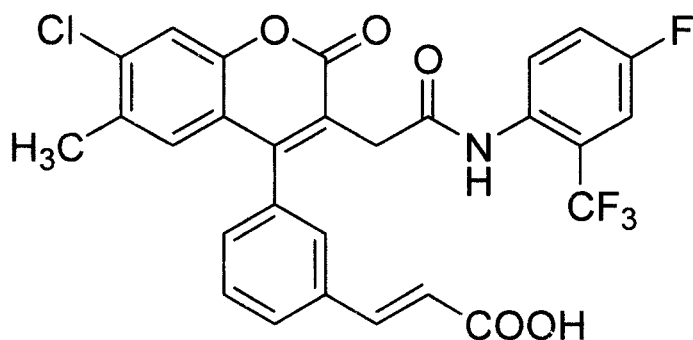
将含有 2-[4-(3-溴苯基)-7-氯-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-3-基]-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺(2.00 g)、醋酸钨(0.0079 g)和三邻甲苯基膦(0.0214 g)的混合物置于反应器中, 向反应器中通入氮气 10 分钟, 用氮气置换出反应器中的空气。向其中依次加入 N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)、丙烯酸丁酯(0.677 g)和醋酸钠(0.317 g), 混合物在室温下搅拌大约 20 分钟。然后混合物在 110°C 下搅拌 3 小时, 冷却至室温。向反应混合物中倾入乙酸乙酯(20 ml)和水(20 ml), 搅拌后, 分离有机层。有机层依次用含有 10% 盐水(18 ml)和浓盐酸(2 ml)的混合物、以及 10% 盐水(20 ml)洗涤。向有机层中加入活性炭(0.1 g)和三丁基膦(0.0712 g), 混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后通过过滤除去活性炭, 用

乙酸乙酯(4 ml)洗涤。合并的滤液和洗涤液减压浓缩至 6.0 g, 向残余物中逐滴加入正庚烷(12 ml)使结晶析出。在 5°C 下搅拌 1 小时后, 通过过滤收集结晶, 用冷乙酸乙酯/正庚烷(1/3, 4 ml)洗涤。所得到的结晶(2.06 g)和丙酮(10 ml)的混合物加入至 50°C 以溶解混合物, 向其中加入活性炭(0.1 g), 混合物搅拌 10 分钟。通过过滤除去活性炭, 用丙酮(4 ml)洗涤。向合并的滤液和洗涤液中逐滴加入水(4.6 ml), 混合物在 5°C 下搅拌 1 小时。通过过滤收集结晶, 用冷丙酮/水(2/1, 4 ml)洗涤, 得到标题化合物(1.84 g, 收率 84.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.95 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.42 (2H, sext, $J=7.4\text{Hz}$), 1.68 (2H, quint, $J=6.7\text{Hz}$), 2.29 (3H, s), 3.39-3.50 (2H, m), 4.20 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.86 (1H, s), 7.19-7.32 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.56-7.61 (1H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 7.98-8.01 (1H, m), 8.17 (1H, brs)。

参考实施例 6

(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸丙酮溶剂化物



0.9 mol 丙酮

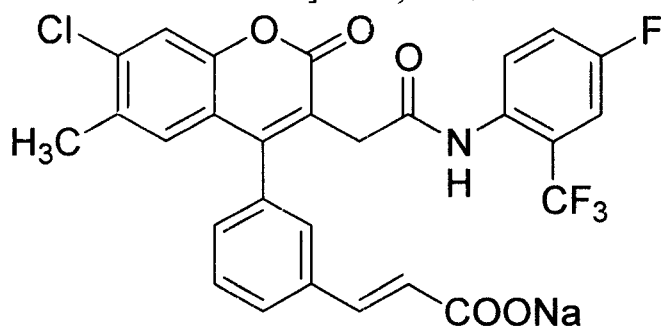
将(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸丁酯(3.0 g)、乙醇(9 ml)和 2N NaOH (9 ml)的混合物在 50°C 下搅拌 1.5 小时。反应完毕后, 在 50°C 下向反应混合物中加入丙酮(27 ml), 向其中逐滴加入 6N HCl (3.5 ml), 调节 pH 至 0.6。混合物在 50°C 下搅拌 30 分钟, 然后在 25°C 下搅拌 1 小时, 通过过滤收集结晶, 用丙酮/水(2/1, 6 ml)洗涤。在室温下, 向含有所得到的结晶(2.79 g)、丙酮(2 ml)和水(6 ml)的混合物中搅拌逐滴加入 5% 氨水(2.1 ml), 调节 pH 至

9.2, 使混合物溶解。向所得到的溶液中加入甲苯(4.5 ml), 混合物搅拌 5 分钟后, 放置 5 分钟分离出水层。向所得到的水层中加入丙酮(12 ml)和活性炭(0.15 g), 混合物在室温下搅拌 15 分钟。通过过滤除去活性炭, 然后用丙酮(6 ml)洗涤。滤液和洗涤液合并后温热至 50°C, 向其中逐滴加入 6N HCl(1.25 ml), 同时保持温度大致不变, 搅拌调节 pH 至 0.5, 使结晶析出。混合物在 50°C 下搅拌 30 分钟, 然后在大约 25°C 下搅拌 1 小时, 结晶通过过滤收集, 用丙酮/水(2/1, 6 ml)洗涤, 得到标题化合物(2.54 g, 收率 84.8%)。该产物含有 0.9 mol 丙酮。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.07 (6H \times 0.9, s), 2.29 (3H, s), 3.38-3.51 (2H, m), 6.43 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.85 (1H, s), 7.24-7.38 (3H,m), 7.46 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.57-7.62 (1H, m), 7.69-7.75 (2H, m), 7.97-8.01 (1H, m), 8.15 (1H, brs)。

参考实施例 7

(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸钠

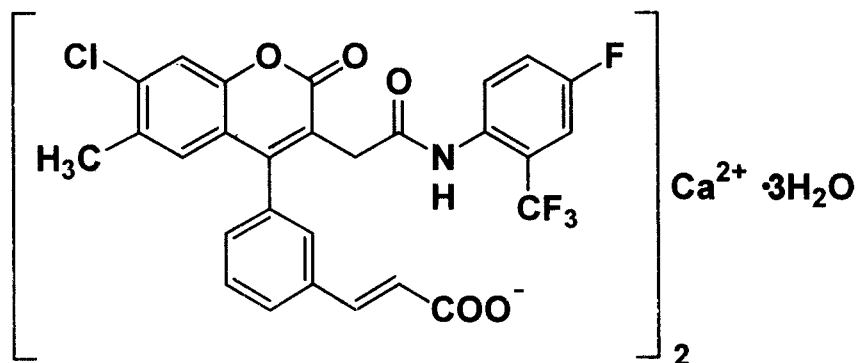


将(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸丙酮溶剂化物(1.13 g)和丙酮(20.5 ml)的混合物加热至 50°C, 然后向其中搅拌逐滴加入 2N NaOH(0.91 ml)。混合物在 50°C 下搅拌 2 小时, 然后在 5°C 下搅拌 1 小时, 通过过滤收集析出的结晶。结晶依次用冷丙酮/水(95/5, 2 ml)和冷丙酮(2 ml)洗涤, 得到标题化合物(0.974 g, 收率 91.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.23 (3H, s), 3.37 (2H, br), 6.44 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.94 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.20-7.22 (1H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.52-7.61 (3H, m), 7.67-7.69 (2H, m), 9.70 (1H, brs)。

实施例 1

二((2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸)单钙盐·三水合物



将(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸钠(5.0 g)、乙醇(45 ml)和水(9 ml)的混合物通过加热至 60°C 溶解。通过过滤除去溶液中的杂质,用温乙醇/水(5/1, 6 ml)洗涤。在 60°C 下,向合并的滤液和洗涤液中搅拌逐滴加入氯化钙(0.524 g)的水(10 ml)溶液。混合物在 60°C 下搅拌 3 小时,然后在 25°C 下搅拌 1 小时。通过过滤收集结晶,依次用乙醇/水(1/1, 10 ml)和水(10 ml, 三次)洗涤得到为无色结晶的标题化合物(4.47 g, 收率 89.8%)。所得到的结晶显示出如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图案,结晶度为 66%。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.17 (3H, s), 3.32 (2H, br), 6.47 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.87 (1H, s), 7.21-7.23 (1H, m), 7.32-7.54 (6H, m), 7.66 (2H, s), 9.65 (1H, brs)。

依赖于湿度,观察到标题化合物的水合数在单水合物至四水合物之间变化。

实施例 2

二((2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸)单钙盐·三水合物

将含有(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸丙酮溶剂化物(60 g)、乙醇(540 ml)和水(108 ml)的混合物加热至 60°C,然后向其中搅拌逐滴加入 5%氨水(54

ml), 使混合物溶解。溶液在该温度左右搅拌 30 分钟, 过滤后, 溶液用乙醇 (60 ml) 和水 (12 ml) 的混合物洗涤。滤液与洗涤液合并后得到 (2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸铵的溶液。将该溶液温热至 75°C, 向其中逐滴加入氯化钙水溶液 (5.9 g/120 ml), 同时保持温度大致不变并搅拌。反应混合物加热至 78°C 后, 在该温度左右搅拌 3 小时, 然后在 25°C 下搅拌 1 小时。通过过滤收集结晶, 用乙醇/水 (120 ml/120 ml) 洗涤, 干燥后贮存在室温下得到为无色结晶的标题化合物 (49 g, 收率 80.1%)。所得到的结晶显示出如图 2 所示的 X-射线粉末衍射图案, 且具有下述代表性晶格间距。结晶度为 75%。

3.1 埃, 弱

3.4 埃, 中等

3.5 埃, 弱

3.6 埃, 弱

4.1 埃, 弱

4.4 埃, 弱

4.5 埃, 弱

5.9 埃, 弱

6.2 埃, 中等

6.7 埃, 中等

6.9 埃, 中等

8.1 埃, 强

8.8 埃, 强

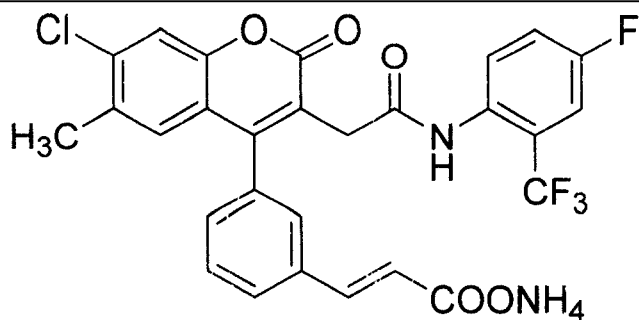
10.2 埃, 中等

10.9 埃, 中等

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.17 (3H, s), 3.32 (2H, br), 6.47 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.87 (1H, s), 7.21-7.23 (1H, m), 7.32-7.54 (6H, m), 7.66 (2H, s), 9.65 (1H, brs)。

参考实施例 8

(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸铵

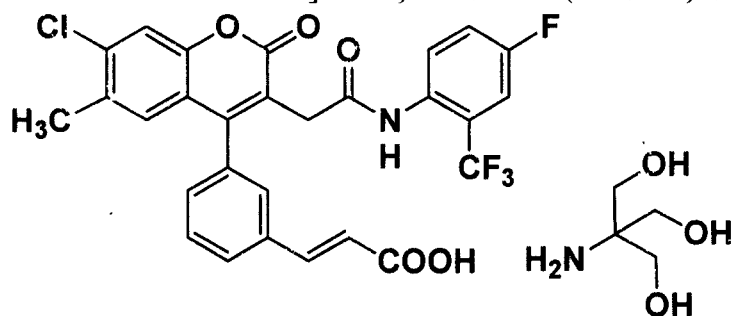


将含有(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸丙酮溶剂化物(6.18 g)、乙醇(56 ml)和水(11 ml)的混合物加热至 60°C, 然后向其中搅拌逐滴加入 5%氨水(6 ml), 使混合物溶解。溶液减压浓缩后, 所得到的结晶在 45°C 下减压干燥 8 小时后, 得到为无色结晶的标题化合物(5.20 g, 收率 90.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.18 (3H, s), 3.34 (2H, br), 3.80 (4H, brs), 6.46 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.85 (1H, s), 7.25-7.60 (8H, m), 7.76 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.68 (1H, brs)。

实施例 3

(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸三(羟甲基)甲胺盐

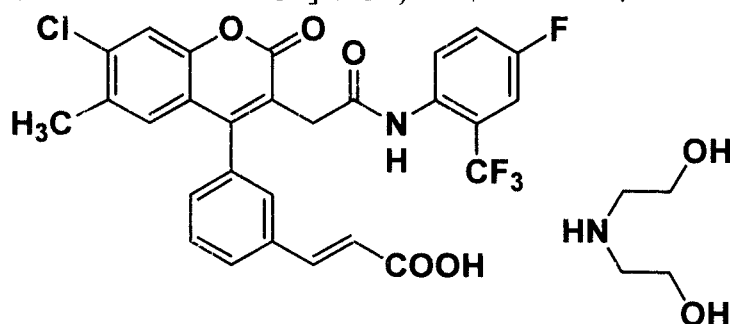


将含有(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸(10.0 g)、三(羟甲基)甲基胺(2.2 g)、乙醇(70 ml)和乙腈(100 ml)的混合物在 70°C 下加热并搅拌, 使混合物溶解。向反应混合物中缓慢加入乙腈(200 ml), 混合物在 70°C 下搅拌 3 小时, 逐渐冷却至室温, 然后在室温下搅拌过夜。通过过滤收集所得到的结晶, 用乙腈洗涤, 然后在 60°C 下减压干燥 8 小时, 得到为无色结晶的标题化合物(10.5 g, 收率 86%)。所得到的结晶显示出如图 3 所示的 X-射线粉末衍射图案, 结晶度为 64%。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.54 (3H, s), 3.38 (8H, m), 6.52 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 7.3-7.4 (3H, m), 7.5-7.6 (4H, m), 7.71 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.67 (1H, brs).

实施例 4

(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸二乙醇胺盐

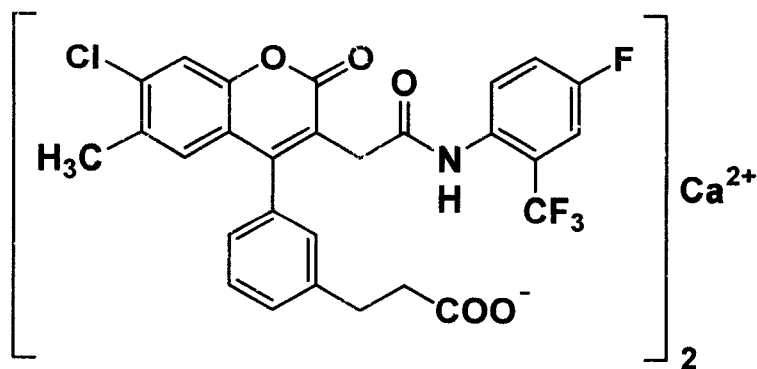


将二乙醇胺(0.20 g)的乙醇(20 ml)溶液加入至(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸(1.0 g)在含有四氢呋喃(30 ml)和乙醇(100 ml)的混合物中的溶液中,混合物在室温下搅拌 1 小时。减压蒸发除去溶剂,所得到的结晶用乙醇洗涤,然后在 60°C 下减压干燥 8 小时,得到为无色结晶的标题化合物(0.8 g, 收率 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 2.75 (4H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.36 (2H, m), 3.54 (4H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 7.30-7.4 (3H, m), 7.5-7.7 (4H, m), 7.71 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 9.67(1H, brs).

实施例 5

二(3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙酸)单钙盐

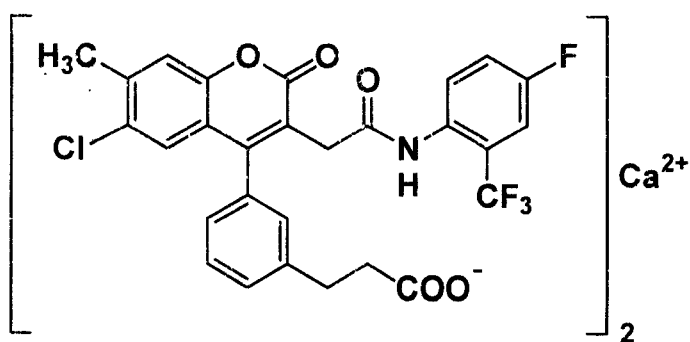


将含有 3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙酸(100 mg)和丙酮(2 ml)的混合物加热至 50°C, 然后向其中搅拌逐滴加入 1N NaOH (0.18 ml)。混合物在 50°C 下搅拌 2 小时, 再在 5°C 下搅拌 1 小时, 通过过滤收集析出的结晶。结晶依次用冷丙酮/水(95/5, 2 ml)和冷丙酮(2 ml)洗涤, 得到相应的钠盐。将所得到的钠盐、乙醇(1 ml)和水(0.2 ml)的混合物加热至 50°C, 使混合物溶解, 然后向其中逐滴加入氯化钙(11 mg)的水(0.2 ml)溶液, 同时在 60°C 下搅拌。在 60°C 下搅拌 2 小时后, 混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤收集结晶, 依次用乙醇/水(1/1)和水(10 ml × 3)洗涤, 得到为无色结晶的标题化合物(63 mg, 收率 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.20 (3H,s), 2.2-2.4 (2H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.36 (2H, m), 6.90 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.3-7.7 (5H, m), 7.69 (1H, s), 9.78 (1H, brs)。

实施例 6

二(3-{3-[6-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-7-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙酸)单钙盐



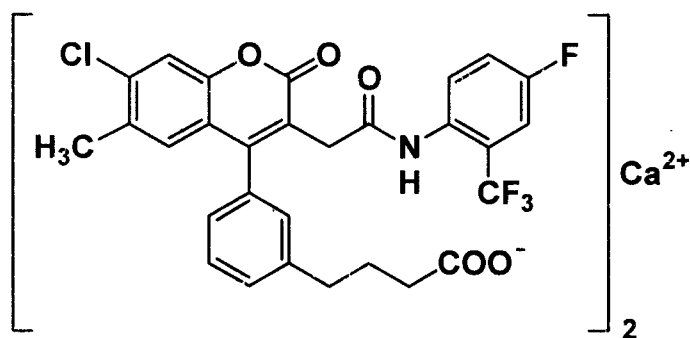
将含有 3-{3-[6-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-7-

甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙酸(100 mg)和丙酮(2 ml)的混合物加热至 50°C, 然后向其中搅拌逐滴加入 1N NaOH (0.18 ml)。混合物在 50°C 下搅拌 2 小时, 在 5°C 下搅拌 1 小时, 通过过滤收集析出的结晶。结晶依次用冷丙酮/水(95/5, 2 ml)和冷丙酮(2 ml)洗涤, 得到相应的钠盐。将所得到的钠盐、乙醇(1 ml)和水(0.2 ml)的混合物加热至 50°C, 使混合物溶解, 然后向其中逐滴加入氯化钙(11 mg)的水(0.2 ml)溶液, 同时在 60°C 下搅拌。在 60°C 下搅拌 2 小时后, 混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤收集结晶, 依次用乙醇/水(1/1)和水(10 ml × 3)洗涤, 得到为无色结晶的标题化合物(70 mg, 收率 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.2-2.4 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.7-2.9 (2H, m), 3.38 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.3-7.6 (6H, m), 9.75 (1H, brs)。

实施例 7

二(4-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丁酸)单钙盐



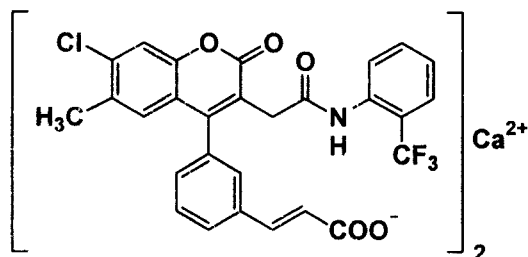
将含有 4-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丁酸(100 mg)和丙酮(2 ml)的混合物加热至 50°C, 然后向其中搅拌逐滴加入 1N NaOH (0.18 ml)。混合物在 50°C 下搅拌 2 小时后, 冷却并减压浓缩至干。残余物溶解于乙醇(1 ml)和水(0.2 ml)的混合物中, 然后向其中逐滴加入氯化钙(11 mg)的水(0.2 ml)溶液, 在 50°C 下搅拌。混合物在 60°C 下搅拌 2 小时, 然后在室温下搅拌过夜。通过过滤收集结晶, 依次用乙醇/水(1/1)和水(10 ml × 3)洗涤, 得到为无色结晶的标题化合物(89 mg, 收率 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m),

2.19 (3H, s), 2.5-2.7 (2H, m), 3.36 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=7.2Hz), 7.10 (1H, s), 7.3-7.6 (5H, m), 7.64 (1H, s), 9.82 (1H, brs).

实施例 8

二((2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{2-(三氟甲基)苯基}氨基)-2-氧代乙基]-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基}苯基}丙烯酸)单钙盐

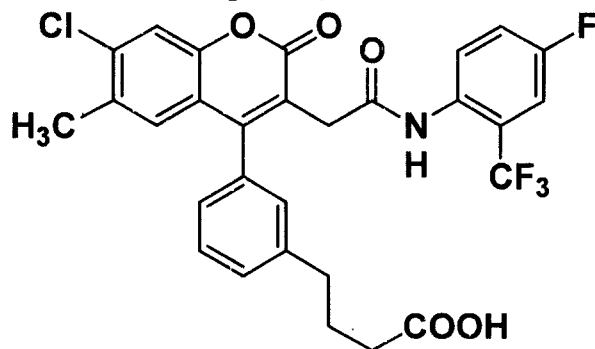


根据与实施例 7 所述相同的方式, 得到标题化合物(收率 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.20 (3H, s), 3.35 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=16Hz), 7.2-7.8 (10H, m), 9.60 (1H, br).

参考实施例 9

4-{3-[7-氯-3-(2-{4-氟-2-(三氟甲基)苯基}氨基)-2-氧代乙基]-7-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基}苯基}丁酸



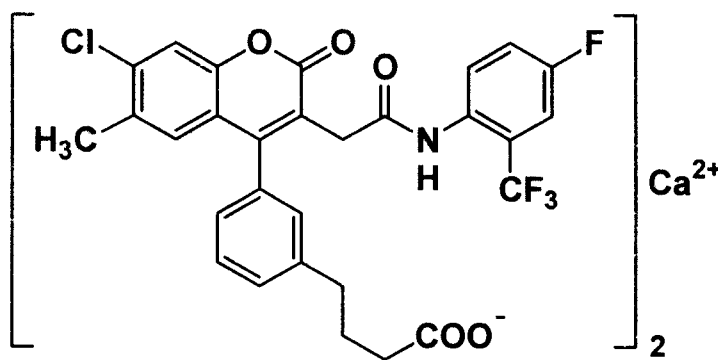
在室温和氮气气氛下, 将 0.4N 9-硼杂二环 [3.3.1] 壬烷 (9-borabicyclo[3.3.1]nonane) 的四氢呋喃 (300 ml, 0.12 mol) 溶液逐滴加入至 3-丁烯酸甲酯 (12.01 g, 0.12 mol) 的四氢呋喃 (5 ml) 溶液中, 然后混合物搅拌 3 小时。在室温和氮气气氛下, 将上述反应混合物逐滴加入至在参考实施例 4 中得到的 2-[4-(3-溴苯基)-7-氯-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-3-基]-N-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺 (34.12 g, 0.06 mol)、甲氧基钠 (9.72 g, 0.18 mol) 以及 (1,1'-二-(二苯基膦)二茂铁) 二氯化钪 (9.8 g, 0.012 mol) 在四氢呋喃 (150 ml) 中的溶液

中，混合物回流 17 小时。向反应混合物中加入 1N 盐酸水溶液，混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用水和饱和盐水洗涤，硫酸镁干燥。萃取物浓缩后，通过硅胶柱色谱法初步纯化，得到粗产物 4-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-7-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丁酸甲酯(34.96 g)。将其溶解于乙醇(300 ml)和四氢呋喃(300 ml)的混和溶剂中，向其中加入 2N 氢氧化钠水溶液(118.5 ml, 0.237 mol)，然后混合物在室温下搅拌 12 小时。反应混合物用水萃取。萃取物用二乙醚洗涤，6N 盐酸中和，乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤，硫酸镁干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化，然后由乙腈重结晶，得到标题化合物(12.04 g): mp 196°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.77-1.89 (2H, m), 2.17-2.28 (5H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 3.34 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.33-7.43 (2H, m), 7.47-7.63 (3H, m), 7.68 (1H, s), 9.62 (1H, s), 12.04 (1H, s)。

实施例 9

二(4-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丁酸)单钙盐



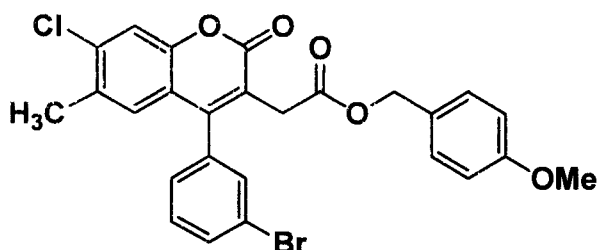
在 50°C 下，向在参考实施例 9 中得到的 4-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丁酸(26.7 g, 0.0463 mol)的丙酮(534 ml)溶液中加入 25%氨水(4 ml)，混合物在相同温度下搅拌 15 分钟。反应混合物减压浓缩后，残余物溶解于乙腈(534 ml)和水(107 ml)的混合物中。反应混合物加热至 70°C，缓慢向其中滴加入氯化钙(3.14 g, 0.0255 mol)的水(107 ml)溶液。反应混合物在 70°C 下搅拌 3.5 小时，向其中加入水(214 ml)，混合物进一步在 70°C 下搅拌 1 小时，在室温下搅拌 12 小时。通过过滤收集所得到的结晶，将其用水(100 ml)洗涤并在 50°C 下减压干

燥得到标题化合物(26.67 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.71-1.85 (2H, m), 2.03 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.20 (3H, s), 2.62(2 H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.30-3.44 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.07-7.16 (2H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.50-7.61 (2H, m), 7.65 (1H, s), 9.77 (1H, s)。

参考实施例 10

[4-{3-溴苯基}-7-氯-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}乙酸]4-甲氧基苄基酯

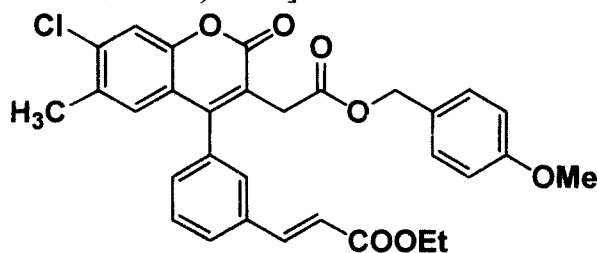


将碳酸钾(1.52 g)加入至在参考实施例 3 中得到的[4-(3-溴苯基)-7-氯-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-3-基]乙酸(4.08 g)和对甲氧基苄基氯(1.63 ml)在 DMF (20 ml)中的溶液中, 混合物在室温下搅拌 60 小时。反应混合物倾入水中, 用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗涤, 硫酸镁干燥并浓缩得到标题化合物(4.35 g, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.88 (2H, ddd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.8Hz, 2.0 Hz), 7.12-7.17 (1H, m), 7.26 (2H, ddd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.8Hz, 2.0 Hz), 7.32-7.41 (3H, m), 7.56 (1H, ddd, $J=8.8\text{ Hz}$, 1.8 Hz, 1.2 Hz)。

参考实施例 11

(2E)-3-[3-(7-氯-3-{2-[(4-甲氧基苯甲酰基)氧基]-2-氧代乙基}-6-甲基-2-氧代-2-色烯-4-基)苯基]丙烯酸乙酯

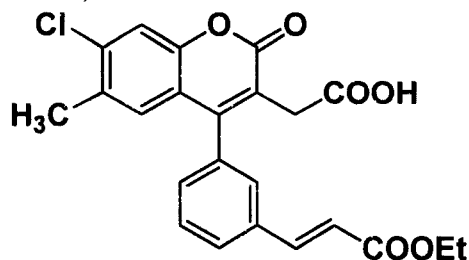


将醋酸钨(850 mg)和三苯基膦(2.0 g)加入至在参考实施例 10 中得到的 [4-(3-溴苯基)-7-氯-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-3-基]乙酸 4-甲氧基苄基酯(20 g)、丙烯酸乙酯(5.1 ml)以及三乙胺(6.3 ml)在 DMF (100 ml)中的溶液中,混合物在 100°C 下搅拌 4 小时。反应混合物用水稀释,乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗涤,硫酸镁干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(展开溶剂:乙酸乙酯-己烷=1:3),得到为结晶的标题化合物(17 g, 36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.34 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 3.39 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.05 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 6.78 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.20-7.25 (3H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.51 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.64-7.72 (2H, m)。

参考实施例 12

(7-氯-4-{3-[(1E)-3-乙氧基-3-氧代-1-丙烯-1-基]苯基}-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-3-基)乙酸

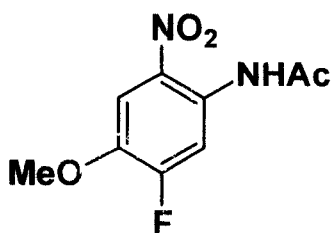


将三氟乙酸(12 ml)加入至含有在参考实施例 11 中得到的(2E)-3-[3-(7-氯-3-{2-[(4-甲氧基苯甲酰基)氧基]-2-氧代乙基}-6-甲基-2-氧代-2-色烯-4-基)苯基]丙烯酸乙酯(2.95 g)和苯甲醚(2 ml)的混合物中,混合物在室温下搅拌 30 分钟。减压蒸发除去溶剂,向残余物中加入水,混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗涤,硫酸镁干燥并浓缩,得到为结晶的标题化合物(2.0 g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.33 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 3.36 (1H, d, $J=16.8\text{Hz}$), 3.44 (1H, d, $J=16.8\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 6.80 (1H, s), 7.26-7.29 (1H, m), 7.40-7.42 (2H, m), 7.59 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.67-7.73 (2H, m)。

参考实施例 13

N-(5-氟-4-甲氧基-2-硝基苯基)乙酰胺

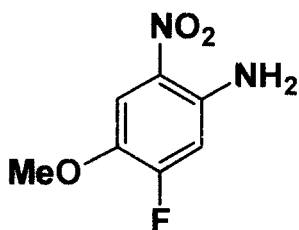


将乙酸酐(5 ml)加入至3-氟-4-甲氧基苯胺(5.0 g)中,混合物搅拌30分钟。反应混合物冷却至室温后,向其中逐滴加入硝酸(2.3 ml)。混合物搅拌30分钟,向其中加入水。收集所得到的沉淀,用水洗涤得到为结晶的标题化合物(5.7 g, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.80 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 10.39 (1H, brs)。

参考实施例 14

5-氟-4-甲氧基-2-硝基苯胺

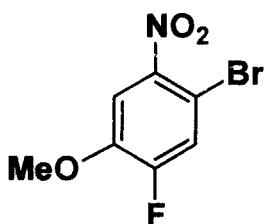


将在参考实施例 13 中得到的 N-(5-氟-4-甲氧基-2-硝基苯基)乙酰胺(5.7 g)悬浮于乙醇(20 ml)中,向其中加入 6N 盐酸(100 ml)。混合物回流 30 分钟。反应混合物用冰冷却后,收集所得到的沉淀,用水洗涤得到为结晶的标题化合物(4.1 g, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.87 (3H, s), 6.00 (1H, brs), 6.54 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)。

参考实施例 15

1-溴-5-氟-4-甲氧基-2-硝基苯

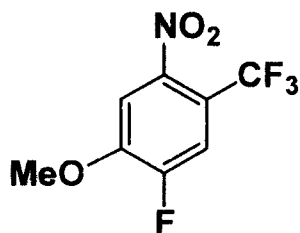


将在参考实施例 14 中得到的 5-氟-4-甲氧基-2-硝基苯胺(4.1 g)溶解于水(20 ml)和 1,4-二噁烷(10 ml)的混和溶剂中, 向回流的溶液中加入 48%氢溴酸(12 ml), 然后将混合物回流 15 分钟。反应混合物冷却至 0°C, 向其中逐滴加入亚硝酸钠, 混合物在 0°C 下搅拌 15 分钟。在 0°C 下, 将所得到的混合物逐滴加入至溴化亚铜(I) (3.6 g)在含有水(20 ml)和 48%氢溴酸(12 ml)的混合物中的溶液中。混合物在 60°C 下搅拌 15 分钟, 冷却至室温, 继续搅拌 1 小时。反应混合物用乙酸乙酯萃取, 萃取物用水洗涤, 硫酸镁干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(展开溶剂:乙酸乙酯-己烷=1:8), 得到为结晶的标题化合物(5 g, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.96 (3H, s), 7.46 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)。

参考实施例 16

1-氟-2-甲氧基-4-硝基-5-(三氟甲基)苯

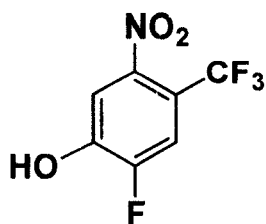


将溴化亚铜(I) (0.16 g)和 $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (4.2 ml)加入至在参考实施例 15 中得到的 1-溴-5-氟-4-甲氧基-2-硝基苯(5 g)的 DMF (40 ml)溶液中, 混合物在 80°C 和气氛下搅拌过夜。反应混合物冷却至室温后, 向其中加入碳酸氢钠的饱和水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗涤, 硫酸镁干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(展开溶剂:乙酸乙酯-己烷=1:8), 得到为油状物的标题化合物(3.1 g, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.03 (3H, s), 7.53 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$)。

参考实施例 17

2-氟-5-硝基-4-(三氟甲基)苯酚

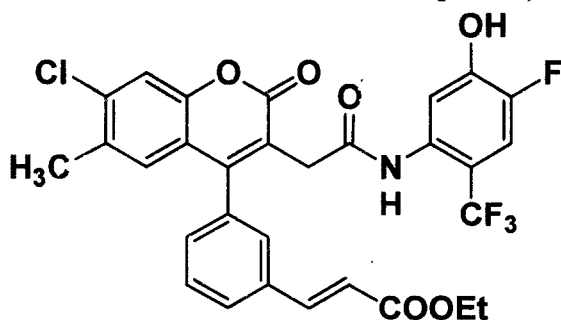


将 1N 三溴化硼的二氯甲烷(15 ml)溶液逐滴加入至在参考实施例 16 中得到的 1-氟-2-甲氧基-4-硝基-5-(三氟甲基)苯(1.4 g)的二氯甲烷(5 ml)溶液(用冰冷却)中。在室温下搅拌过夜后,向反应混合物中加入水和 1N 盐酸。搅拌 30 分钟后,分离有机层,用水洗涤,硫酸镁干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(展开溶剂:乙酸乙酯-己烷=1:3),得到为结晶的标题化合物(0.5 g, 38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.72 (1H, brs), 7.55 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)。

参考实施例 18

(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-5-羟基-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸乙酯



将阮内(Raney)-Ni (0.5 g)加入至在参考实施例 17 中得到的 2-氟-5-硝基-4-(三氟甲基)苯酚(0.5 g)的 THF (5 ml)溶液中,混合物在氢气氛下搅拌 2 小时。通过过滤除去结晶,结晶用 THF 洗涤。合并的滤液和洗涤液用 THF 洗涤,得到 5-氨基-2-氟-4-(三氟甲基)苯酚的 THF (50 ml)溶液。

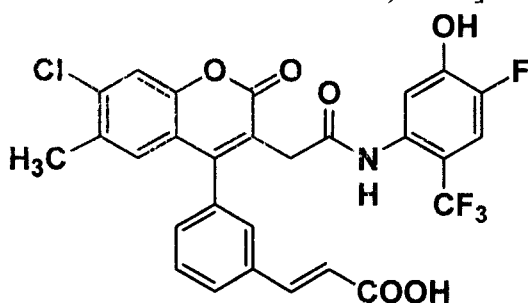
将 DMF (一滴)加入至在参考实施例 12 中得到的(7-氯-4-{3-[(1E)-3-乙氧基-3-氧代-1-丙烯-1-基]苯基}-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-3-基)乙酸(800 mg)的 THF (20 ml)溶液中,向其中逐滴加入草酰氯(0.2 ml)。搅拌 30 分钟后,反应混合物浓缩,向残余物中加入上述 5-氨基-2-氟-4-(三氟甲基)苯酚的 THF (50 ml)溶液,混合物搅拌过夜。反应混合物浓缩后,残余物通过柱色谱法纯化(展

开溶剂:乙酸乙酯-己烷=1:3), 得到为结晶的标题化合物(0.84 g, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.31 (1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 3.42 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 3.62 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 4.23 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.56-7.75 (5H, m), 8.16 (1H, brs), 8.50 (1H, brs)。

参考实施例 19

(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-5-羟基-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸

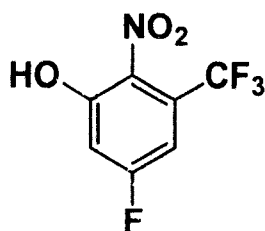


将在参考实施例 18 中得到的(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-5-羟基-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸乙酯(0.84 g)溶解于 THF (40 ml)和乙醇(40 ml)的混合物中, 向其中加入 2N 氢氧化钠水溶液(5 ml)。搅拌 5 小时后, 反应混合物浓缩, 向残余物中加入 1N 盐酸, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗涤, 硫酸镁干燥并浓缩得到为结晶的标题化合物(0.346 g, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 3.34 (2H, m), 6.57 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 6.92 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 7.61-7.66 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.52 (1H, brs), 10.94 (1H, brs), 12.41 (1H, brs)。

参考实施例 20

5-氟-2-硝基-3-(三氟甲基)苯酚

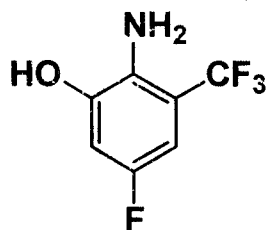


将 5-氟-3-(三氟甲基)苯酚(1.27 g)溶解于乙酸(3 ml)和水(1.5 ml)中, 向其中加入硝酸(3.0 ml)。反应混合物在 50°C 下搅拌 30 分钟。冷却后, 向反应混合物中加入水, 混合物用乙醚萃取。萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 硫酸镁干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(展开溶剂: 乙酸乙酯-己烷=1:3), 得到为油状物的标题化合物(0.33 g, 21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.06 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.7Hz), 7.15 (1H, m). 25 油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.92 (1H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, 2.7Hz), 7.02 (1H, m)。

参考实施例 21

2-氨基-5-氟-3-(三氟甲基)苯酚

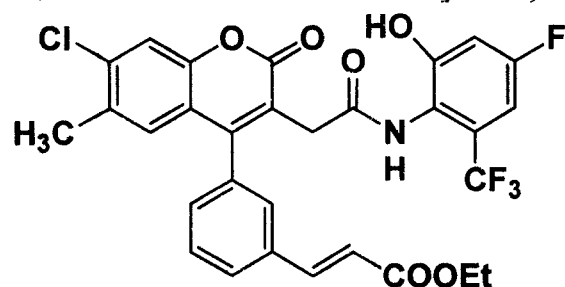


将在参考实施例 20 中得到的 5-氟-2-硝基-3-(三氟甲基)苯酚溶解于乙醇(15 ml)中, 向溶液中加入 10% Pd-C (100 mg), 混合物在氢气气氛下搅拌过夜。通过过滤除去结晶, 反应混合物浓缩得到为油状物的标题化合物(0.22 g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.67 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)。

参考实施例 22

(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-羟基-6-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸乙酯

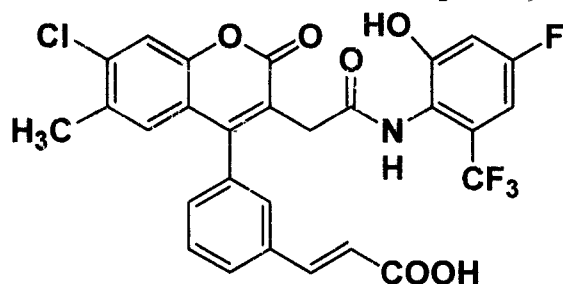


将 DMF (一滴)加入至(7-氯-4-{(3-[(1E)-3-乙氧基-3-氧代-1-丙烯-1-基]苯基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-3-基}乙酸(430 mg)的 THF (20 ml)溶液中,向其中逐滴加入草酰氯(0.11 ml)。搅拌 1 小时后,反应混合物浓缩。残余物溶解于 THF (10 ml)中,向其中加入在参考实施例 21 中得到的 2-氨基-5-氟-3-(三氟甲基)苯酚(0.22 g),混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入水,混合物用水萃取。萃取物用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤,硫酸镁干燥并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(展开溶剂:乙酸乙酯-己烷=1:3),得到为结晶的标题化合物(0.31 g, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.33 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.31 (3H, s), 3.48 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 3.54 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35 (1H, m), 7.48 (2H, m), 7.61 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.72 (2H, m), 8.21 (1H, brs)。

参考实施例 23

(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-羟基-6-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸



将在参考实施例 22 中得到的(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-羟基-6-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基}丙烯酸乙酯(0.31 g)溶解于 THF (5 ml)和乙醇(5 ml)的混合物中,向其中加入 2N 氢氧化钠水溶液(1.5 ml)。搅拌 5 小时后,反应混合物浓缩。向残余物中加入 1N 盐酸,混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗涤,硫酸镁干燥并浓缩得到为结晶的标题化合物(0.155 g, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 3.33 (2H, m), 6.57 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 6.89-6.99 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.57-7.69 (4H, m), 7.91 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 9.17 (1H, brs), 10.53 (1H, brs), 12.32 (1H, brs)。

在下述制剂实施例和试验实施例中,化合物 A-E 是指下述化合物。

化合物 A: 二((2E)-3-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙烯酸)单钙盐三水合物

化合物 B: (2E)-3-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙烯酸三(羟甲基)甲胺盐

化合物 C: (2E)-3-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙烯酸二乙醇胺盐

化合物 D: 二(3-[3-[6-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-7-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丙酸)单钙盐

化合物 E: 二(4-[3-[7-氯-3-(2-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4-基]苯基]丁酸)单钙盐

制剂实施例

含有本发明化合物作为活性成分的富脂斑退化剂或 ACAT 抑制剂可以由例如下述制剂制备得到。

在下述制剂中,除活性成分以外的其它成分(添加剂)可以使用 Japanese Pharmacopoeia、Japanese Pharmaceutical Codex 或者 Japanese Pharmaceutical Excipients 中列举的产品。

1. 胶囊剂

(1) 化合物 A:	10 mg
(2) 乳糖:	90 mg
(3) 微晶纤维素:	70 mg
(4) 硬脂酸镁:	10 mg
一枚胶囊剂	180 mg

将(1)、(2)、(3)和 1/2 的(4)混合后,制粒。向其中加入剩余的(4),全部包囊入明胶胶囊中。

2. 片剂

(1) 化合物 A:	2.705 mg
(2) 甘露醇:	438.295 mg
(3) 微晶纤维素:	90 mg
(4) 聚维酮:	30 mg

(5) 交联羧甲基纤维素钠:	30 mg
(6) 硬脂酸镁:	9 mg
(7) 羟丙基甲基纤维素:	16.72 mg
(8) 聚乙二醇:	3.6 mg
(9) 二氧化钛:	3.6 mg
(10) 氧化铁:	0.08 mg
一枚片剂	624 mg

将(1)、(2)、(3)和(4)制粒。向上述颗粒中加入(5)和(6)，压制成片剂。所得到的片剂用含有(7)、(8)、(9)和(10)的混合物的水溶液包衣，得到薄膜包衣的片剂。

3. 注射剂

(1) 化合物 A:	10 mg
(2) 肌醇:	100 mg
(3) 苄基醇:	20 mg
一支安瓿	130 mg

将(1)、(2)和(3)溶解于注射用蒸馏水中，使总体积达到 2 ml，然后装料入安瓿中。全部步骤均在无菌条件下操作。

4. 胶囊剂

(1) 化合物 B:	10 mg
(2) 乳糖:	90 mg
(3) 微晶纤维素:	70 mg
(4) 硬脂酸镁:	10 mg
一枚胶囊剂	180 mg

将(1)、(2)、(3)和 1/2 的(4)混合后，制粒。向其中加入剩余的(4)，全部包囊入明胶胶囊中。

5. 片剂

(1) 化合物 B:	2.705 mg
------------	----------

(2) 甘露醇:	438.295 mg
(3) 微晶纤维素:	90 mg
(4) 聚维酮:	30 mg
(5) 交联羧甲基纤维素钠:	30 mg
(6) 硬脂酸镁:	9 mg
(7) 羟丙基甲基纤维素:	16.72 mg
(8) 聚乙二醇:	3.6 mg
(9) 二氧化钛:	3.6 mg
(10) 氧化铁:	0.08 mg
一枚片剂	624 mg

将(1)、(2)、(3)和(4)制粒。向上述颗粒中加入(5)和(6)，压制成片剂。所得到的片剂用含有(7)、(8)、(9)和(10)的混合物的水溶液包衣，得到薄膜包衣的片剂。

6. 注射剂

(1) 化合物 B:	10 mg
(2) 肌醇:	100 mg
(3) 苄基醇:	20 mg
一支安瓿	130 mg

将(1)、(2)和(3)溶解于注射用蒸馏水中，使总体积达到 2 ml，然后装料入安瓿中。全部步骤均在无菌条件下操作。

7. 胶囊剂

(1) 化合物 C:	10 mg
(2) 乳糖:	90 mg
(3) 微晶纤维素:	70 mg
(4) 硬脂酸镁:	10 mg
一枚胶囊剂	180 mg

将(1)、(2)、(3)和 1/2 的(4)混合后，制粒。向其中加入剩余的(4)，全部包囊入明胶胶囊中。

8. 片剂

(1) 化合物 C:	2.705 mg
(2) 甘露醇:	438.295 mg
(3) 微晶纤维素:	90 mg
(4) 聚维酮:	30 mg
(5) 交联羧甲基纤维素钠:	30 mg
(6) 硬脂酸镁:	9 mg
(7) 羟丙基甲基纤维素:	16.72 mg
(8) 聚乙二醇:	3.6 mg
(9) 二氧化钛:	3.6 mg
(10) 氧化铁:	0.08 mg
一枚片剂	624 mg

将(1)、(2)、(3)和(4)制粒。向上述颗粒中加入(5)和(6)，压制成片剂。所得到的片剂用含有(7)、(8)、(9)和(10)的混合物的水溶液包衣，得到薄膜包衣的片剂。

9. 注射剂

(1) 化合物 C:	10 mg
(2) 肌醇:	100 mg
(3) 苄基醇:	20 mg
一支安瓿	130 mg

将(1)、(2)和(3)溶解于注射用蒸馏水中，使总体积达到 2 ml，然后装料入安瓿中。全部步骤均在无菌条件下操作。

10. 胶囊剂

(1) 化合物 D:	10 mg
(2) 乳糖:	90 mg
(3) 微晶纤维素:	70 mg
(4) 硬脂酸镁:	10 mg

一枚胶囊剂	180 mg
-------	--------

将(1)、(2)、(3)和 1/2 的(4)混合后, 制粒。向其中加入剩余的(4), 全部包囊入明胶胶囊中。

11. 片剂

(1) 化合物 D:	2.705 mg
(2) 甘露醇:	438.295 mg
(3) 微晶纤维素:	90 mg
(4) 聚维酮:	30 mg
(5) 交联羧甲基纤维素钠:	30 mg
(6) 硬脂酸镁:	9 mg
(7) 羟丙基甲基纤维素:	16.72 mg
(8) 聚乙二醇:	3.6 mg
(9) 二氧化钛:	3.6 mg
(10) 氧化铁:	0.08 mg
一枚片剂	624 mg

将(1)、(2)、(3)和(4)制粒。向上述颗粒中加入(5)和(6), 压制成片剂。所得到的片剂用含有(7)、(8)、(9)和(10)的混合物的水溶液包衣, 得到薄膜包衣的片剂。

12. 注射剂

(1) 化合物 D:	10 mg
(2) 肌醇:	100 mg
(3) 苄基醇:	20 mg
一支安瓿	130 mg

将(1)、(2)和(3)溶解于注射用蒸馏水中, 使总体积达到 2 ml, 然后装料入安瓿中。全部步骤均在无菌条件下操作。

13. 胶囊剂

(1) 化合物 E:	10 mg
------------	-------

(2) 乳糖:	90 mg
(3) 微晶纤维素:	70 mg
(4) 硬脂酸镁:	10 mg
一枚胶囊剂	180 mg

将(1)、(2)、(3)和 1/2 的(4)混合后, 制粒。向其中加入剩余的(4), 全部包囊入明胶胶囊中。

14. 片剂

(1) 化合物 E:	2.705 mg
(2) 甘露醇:	438.295 mg
(3) 微晶纤维素:	90 mg
(4) 聚维酮:	30 mg
(5) 交联羧甲基纤维素钠:	30 mg
(6) 硬脂酸镁:	9 mg
(7) 羟丙基甲基纤维素:	16.72 mg
(8) 聚乙二醇:	3.6 mg
(9) 二氧化钛:	3.6 mg
(10) 氧化铁:	0.08 mg
一枚片剂	624 mg

将(1)、(2)、(3)和(4)制粒。向上述颗粒中加入(5)和(6), 压制成片剂。所得到的片剂用含有(7)、(8)、(9)和(10)的混合物的水溶液包衣, 得到薄膜包衣的片剂。

15. 注射剂

(1) 化合物 E:	10 mg
(2) 肌醇:	100 mg
(3) 苄基醇:	20 mg
一支安瓿	130 mg

将(1)、(2)和(3)溶解于注射用蒸馏水中, 使总体积达到 2 ml, 然后装料入安瓿中。全部步骤均在无菌条件下操作。

试验实施例 1 (口服吸收度)

本发明化合物的口服吸收度可以通过下述试验实施例加以示例性说明。

[方法] 给雄性新西兰白兔(n=3)强迫口服化合物 A、B 或 X (0.5%的甲基纤维素混悬剂, 就化合物 X 而言, 剂量为 10 mg/kg)。随时测量化合物 X 的血液浓度, 以测量最大血液浓度(C_{max})以及达到最大血液浓度所需的时间(T_{max})。

化合物 X: 描述在国际公开 WO02/06264 中的(2E)-3-{3-[7-氯-3-(2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-氧代乙基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-4 基]苯基}丙烯酸。

[结果] 结果如表 1 所示。当口服化合物 A 或 B 时, 观察到比口服化合物 X 更高的血液浓度。

表 1

	化合物 A	化合物 B	化合物 X
C _{max} (ng/mL)	132±29	150±60	17±3
T _{max} (h)	0.67±0.29	1.17±0.76	1.33±0.58

由上述结果可见, 本发明的化合物具有出色的口服吸收度。

试验实施例 2 (ACAT 抑制活性)

[制备小鼠腹部巨噬细胞微粒体 ACAT]

按照 Hakamada 等人的方法(Experimental Medicine Supplement vol. 14, No. 12, Circulation Research Protocol, p. 49-52, 1996), 从接受巯基乙醇酸盐(thioglycolate)刺激后的 C57BL6J 小鼠中取出腹部巨噬细胞, 在含有已由 Ishii 等人的方法(Ishii I 等人, Arterioscler, Thromb., 12, 1139-1145, 1992)制得的兔 β-极低密度脂蛋白(β-VLDL, 150 μg 胆固醇/ml)的 RPMI 1640-25 mM HEPES (pH7.0)溶媒中培养 24 小时。然后通过离心(4°C, 1,000 rpm, 5 分钟)收集腹部巨噬细胞并进行超声波处理。将超声波处理后的液体离心(4°C, 5,000 rpm, 15 分钟), 再超速离心(4°C, 50, 000 rpm, 90 分钟)制得微粒体。所得到的微粒体用于测量测试化合物作为小鼠腹部巨噬细胞微粒体 ACAT 的 ACAT 抑制活性。

[测量 ACAT 抑制活性的方法]

将含有测试化合物、含胆固醇-白蛋白的 Tris-HCL 缓冲液(pH 7.5)和小鼠腹部巨噬细胞微粒体 ACAT 的混合物在 37°C 下预培养 10 分钟,然后加入 ^3H -油基-CoA 在 37°C 下反应 20 分钟。加入由氯仿-甲醇-蒸馏水(2:2:1 v/v)组成的溶液终止反应,振摇萃取所得到的胆固醇酯(CE)。萃取物经硅胶薄层色谱法处理(石油醚:二乙醚:乙酸 = 9:1:0.1 v/v),所得到的 ^3H -CE 级分用闪烁计数器测量。

由基于无测试化合物的 ACAT 活性的比例计算 ACAT 抑制比例,将显示出 50%的 ACAT 抑制比例的测试化合物浓度计算为 IC_{50} 值。其结果为化合物 A 的 IC_{50} 值是 1956 nM。

由上述结果明显可以看出,本发明化合物具有出色的 ACAT 抑制活性,因而可用作引起抑制动脉硬化损伤形成和退化动脉硬化损伤的新动脉硬化治疗剂。

工业实用性

由于本发明化合物具有出色的富脂斑退化活性或/和 ACAT 抑制活性、出色的理化性质以及口服吸收度,因而它们可用于预防或治疗哺乳动物(例如小鼠、大鼠、兔、狗、猫、牛、猪、猴、人等)中冠状动脉综合征例如心肌梗塞和不稳定心绞痛;外周动脉闭塞,高脂血症,脑梗塞,大脑卒中,动脉硬化,动脉粥样硬化,阿尔茨海默氏病,多重危险综合征和代谢综合征等,或者用于预防或治疗 PTCA 后或放置支架后再狭窄的药物。

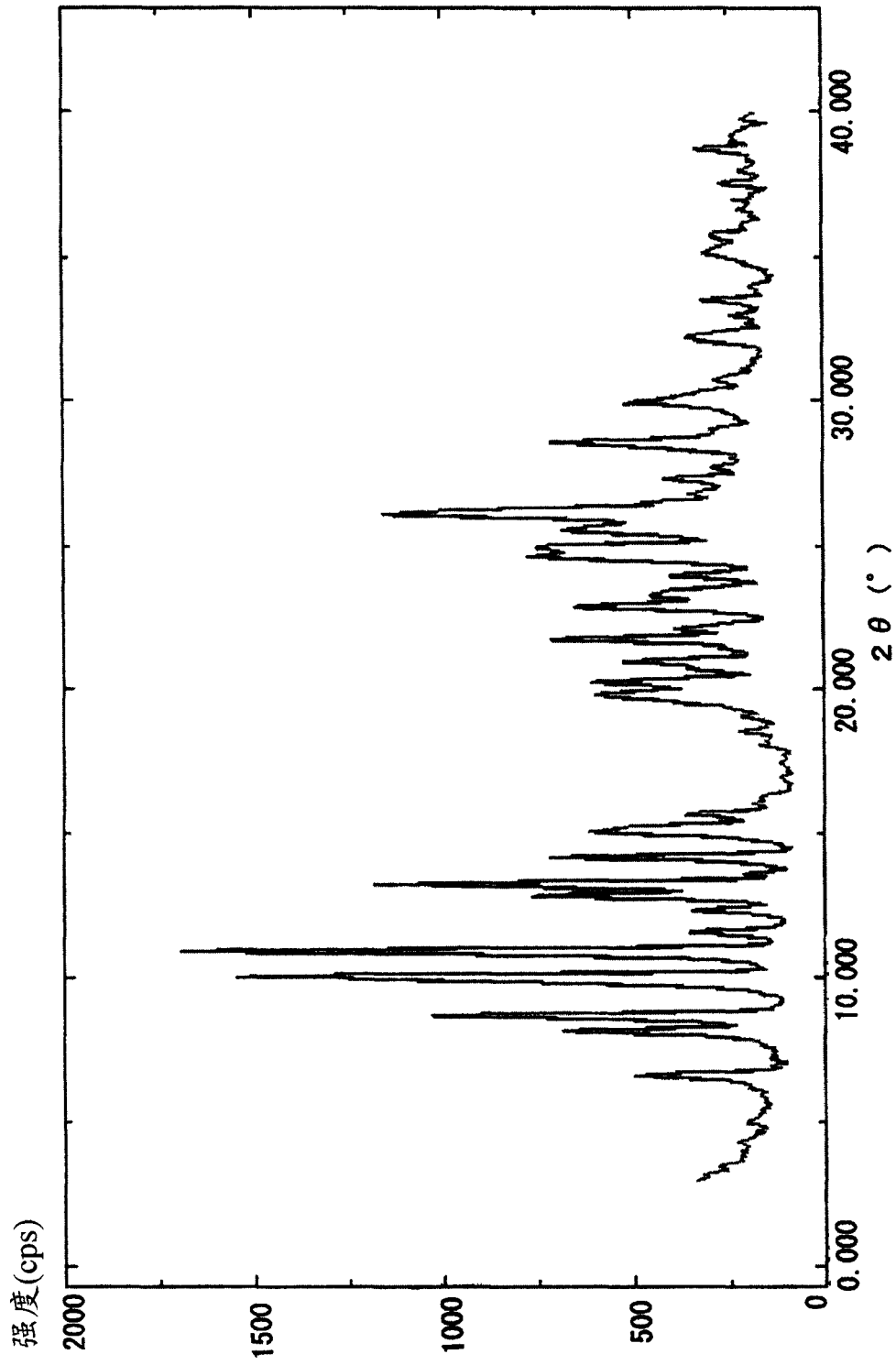


图 1

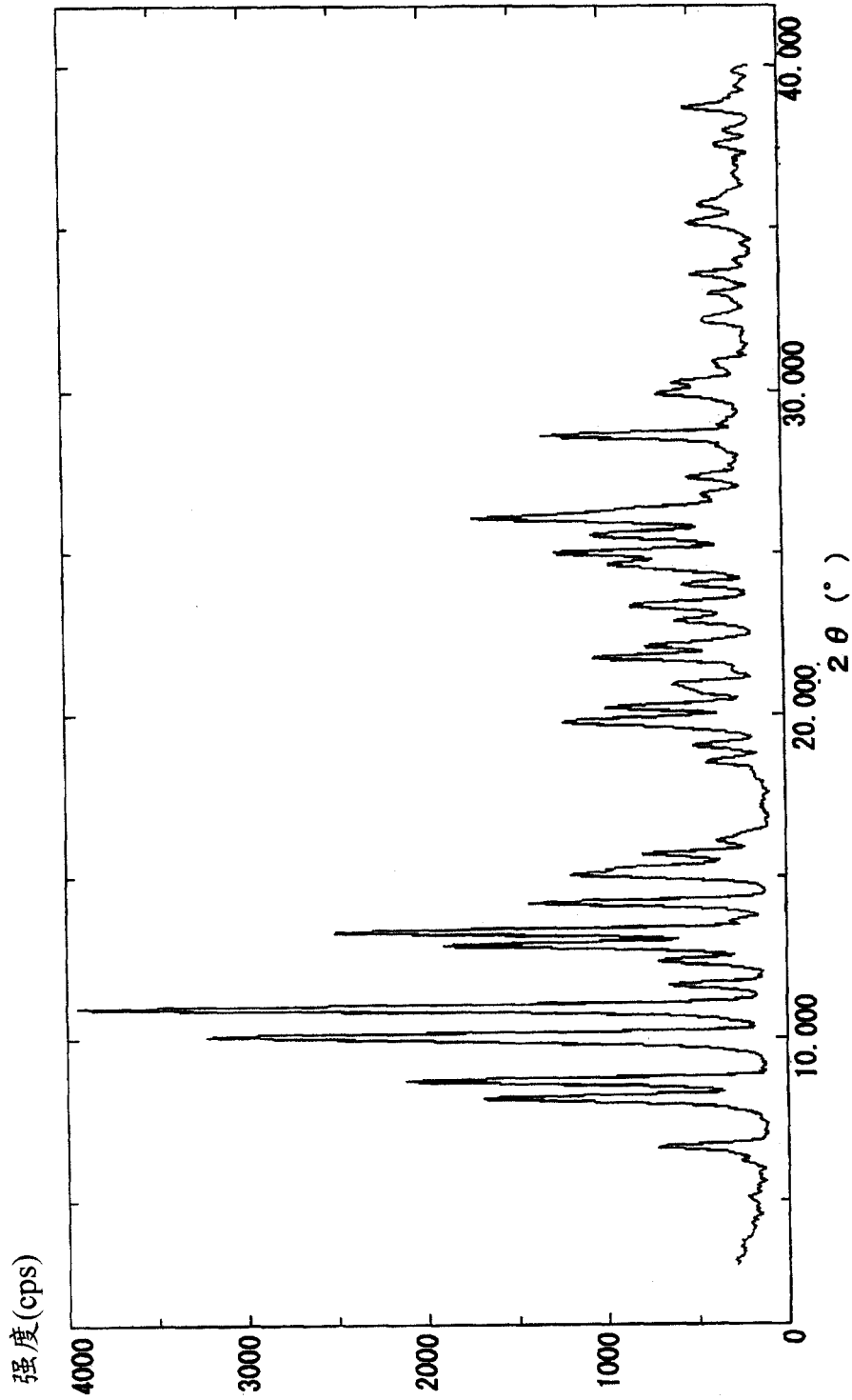


图 2

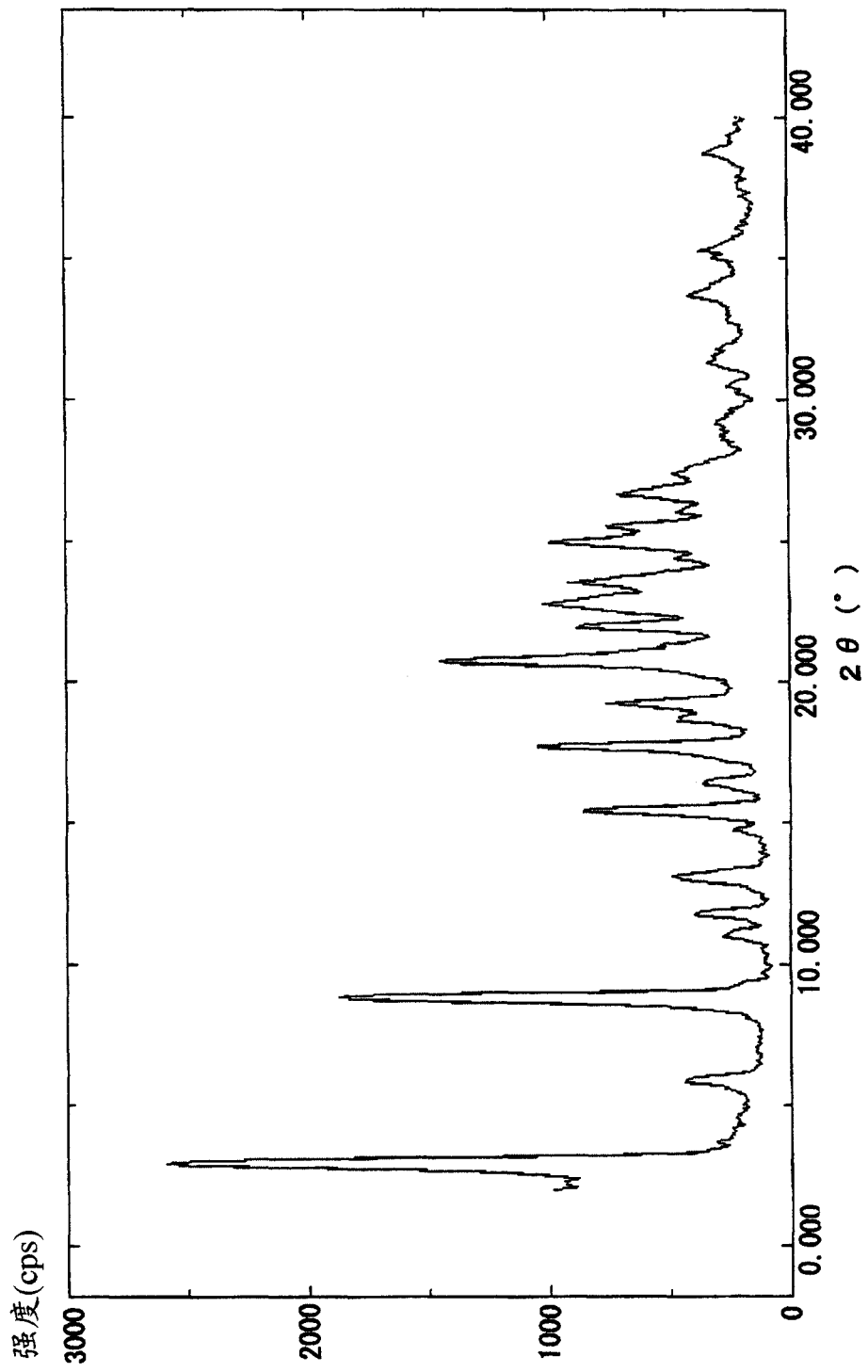


图 3