

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01806837.5

[51] Int. Cl.

C07D 207/325 (2006.01)

C07D 207/34 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 7 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1266129C

[22] 申请日 2001.1.17 [21] 申请号 01806837.5
[30] 优先权
[32] 2000.1.19 [33] IN [31] 57/MUM/2000
[86] 国际申请 PCT/IN2001/000005 2001.1.17
[87] 国际公布 WO2001/053257 英 2001.7.26
[85] 进入国家阶段日期 2002.9.19
[71] 专利权人 卡地拉健康护理有限公司
地址 印度古吉拉特邦
[72] 发明人 布拉杰·布尚·洛瑞
维迪亚·布尚·洛瑞
维贾伊·库马尔·加朱海·巴罗特
审查员 田丁丁

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
代理人 王旭

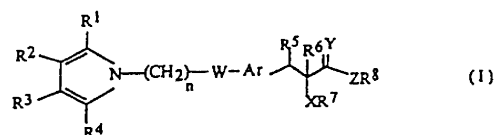
权利要求书 12 页 说明书 42 页

[54] 发明名称

具有降血脂和降低血中胆固醇活性的新化合物、其制备方法和含有它们的药物组合物

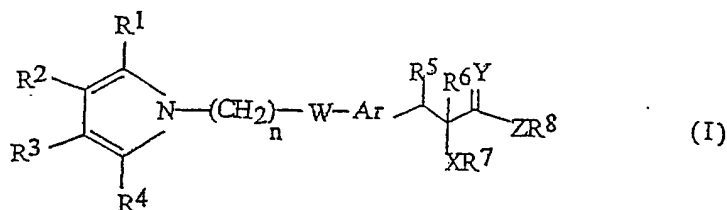
[57] 摘要

本发明涉及新的取代的吡咯化合物，以及其衍生物、类似物、互变异构体、立体异构体、多晶型物、可药用的盐、可药用的溶剂合物、以及含有它们的可药用的组合物。本发明尤其涉及通式(I)的新的取代的吡咯化合物，以及其类似物、衍生物、多晶型物、互变异构体、可药用的盐、可药用的溶剂合物、以及含有它们的可药用的组合物。本发明还涉及这些化合物的制备方法，含有这些化合物的组合物，以及这些化合物和组合物在药物中的用途。



1. 式(I)表示的化合物,

5



(I)

10 以及其互变异构体、立体异构体、可药用的盐、和可药用的溶剂合物, 其中 R¹、R²、R³、R⁴ 中的一个或多个基团可以相同或不同, 表示氢, 卤素, 全卤化烷基, 羟基, 硫基, 氨基, 硝基, 氰基, 甲酰基, 脒基, 胍基, 取代的或未取代的基团, 其选自

- (C₁-C₁₂)烷基, 其为甲基, 乙基, n-丙基, 异-丙基, n-丁基, 异-丁基, 叔丁基, n-戊基, 异-戊基, 新戊基, 己基, 异-己基, 庚基, 辛基, 每个基团可以任选是支链的或被取代的;
- 直链或支链(C₂-C₁₂)链烯基, 其选自亚甲基, 乙烯, n-丙烯, 异-丙烯, n-丁烯, 异-丁烯, 叔丁烯, n-戊烯, 异-戊烯, n-己烯, 异-己烯, n-庚烯, 异-庚烯, 辛烯基团, 每个基团可以任选是支链的或被取代的;
- 15 - (C₃-C₇)环烷基, 其选自环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 每个基团可以任选地被取代;
- (C₃-C₇)环烯基, 其选自环戊烯基, 环己烯基, 环庚烯基, 环庚二烯基, 环庚三烯基, 每个基团可以任选地被取代;
- 双环烷基, 其选自双环辛烷, 双环壬烷, 双环癸烷, 其可以任选地被取代;
- 20 - 双环烯基, 其选自双环辛烯, 双环壬烯, 双环癸烯, 其可以任选地被取代;
- (C₁-C₁₂)烷氧基, 其选自甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 丁氧基, 异-丙氧基, 异-丁氧基, n-戊氧基, 异-戊氧基, 己氧基, 异-己氧基, 庚氧基, 异-庚氧基, 辛氧基, 壬氧基, 每个基团可以任选是支链的;
- 25 - 20

- 环(C₃-C₇)烷氧基, 其选自环丙氧基, 环丁氧基, 环戊氧基, 环己氧基, 环庚氧基, 每个基团可以任选地被取代;
- 芳基, 其选自苯基, 萘基, 苯并-[1,3]间二氧杂环戊烯, 联苯基, 其可以任选地被取代;
- 5 - 芳氧基, 其选自苯氧基, 萘氧基, 联苯氧基, 其可以任选地被取代;
- 芳烷基, 其可以任选地被取代, 其中芳基和烷基如前所定义;
- 芳烷氧基, 其可以任选地被取代, 其中芳烷基如前所定义;
- 杂环基, 其选自吡丙啉基, 吡咯烷基, 吗啉基, 哌啉基, 哌嗪基, 其可以任选地被取代;
- 10 - 杂芳基, 其选自吡啉基, 噻吩基, 呋喃基, 吡咯基, 噁唑基, 噻唑基, 咪唑基, 噁二唑基, 四唑基, 苯并吡喃基, 苯并呋喃基, 其可以任选地被取代;
- 任选取代的杂环基烷基, 其中此前定义的杂环基连接到此前定义的烷基上;
- 15 - 杂芳烷基, 其选自呋喃甲基, 吡啉甲基, 噁唑甲基, 噻唑乙基, 其可以任选地被取代;
- 杂芳氧基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的杂芳基连接到氧原子上;
- 杂芳烷氧基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的杂芳烷基连接到氧原子上;
- 20 - 杂环基烷氧基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的杂环基烷基连接到氧原子上;
- 酰基, 其选自乙酰基, 丙酰基或苯甲酰基, 其可以任选地被取代;
- 酰氧基, 其选自 MeCOO, EtCOO, PhCOO, 其可以任选地被取代;
- 25 - 酰基氨基, 其选自 CH₃CONH, C₂H₅CONH, C₃H₇CONH, C₆H₅CONH, 其可以任选地被取代;
- 一烷基氨基, 其选自(C₁-C₆)一烷基氨基基团, 如 CH₃NH, C₂H₅NH, C₃H₇NH, C₆H₁₃NH, 其可以任选地被取代;
- 二烷基氨基, 其选自(C₁-C₆)二烷基氨基基团, 如 N(CH₃)₂, CH₃(C₂H₅)N, 其可以任选地被取代;
- 30

- 芳基氨基, 其选自 C_6H_5HN , $CH_3(C_6H_5)N$, $C_6H_4(CH_3)NH$, NHC_6H_4-Hal , 其可以任选地被取代;
- 芳烷基氨基, 其选自 $C_6H_5CH_2NH$, $C_6H_5CH_2CH_2NH$, $C_6H_5CH_2NCH_3$, 其可以任选地被取代;
- 5 - 烷氧基羰基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的烷氧基被羰基取代;
- 芳氧基羰基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的芳氧基连接到羰基上;
- 芳烷氧基羰基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的芳烷氧基连接到羰基上;
- 10 - 杂环烷氧基羰基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的杂环烷氧基连接到羰基上;
- 杂芳氧基羰基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的杂芳氧基连接到羰基上;
- 15 - 杂芳烷氧基羰基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的杂芳烷氧基连接到羰基上;
- 羟基烷基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的烷基被羟基取代;
- 氨基烷基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的烷基被氨基取代;
- 一或二取代的烷基氨基烷基, 其中烷基被此前定义的烷基氨基取代;
- 20 - 烷氧基烷基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的烷基连接到此前定义的烷氧基上;
- 芳氧基烷基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的烷基连接到此前定义的芳氧基上;
- 芳烷氧基烷基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的烷基连接到此前定义的芳烷氧基上;
- 25 - 烷硫基或硫代烷基, 其中烷基如此前所定义;
- 烷氧基羰基氨基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的烷氧基羰基连接到氨基上;
- 芳氧基羰基氨基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的芳氧基羰基连接到氨基上;
- 30

- 芳烷氧基羰基氨基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的芳烷氧基羰基连接到氨基上;
- 氨基羰基氨基, 其可以任选地被取代, 其中此前定义的氨基羰基连接到氨基上;

- 5 - 胍基, 羟基氨基, 羧酸; 或相邻的基团 R^2 和 R^3 一起形成五或六元环, 其任选含有一个或多个双键, 并任选含有一个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子, 所述环结构选自: 苯基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 咪唑基, 嘧啶基, 和吡嗪基, 所述环任选地被下列基团所取代: 氧代, 羟基, 卤素原子如氯、溴和碘; 硝基, 氰基, 氨基, 甲酰基, (C_1-C_3) 烷基, (C_1-C_3) 烷氧基, 硫代烷基, 烷硫基, 苯基或苄基基团;
- 10

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示的基团的取代基选自卤素, 羟基, 硝基, 烷基, 环烷基, 烷氧基, 环烷氧基, 芳基, 芳烷基, 芳烷氧基烷基, 杂环基, 杂芳基, 杂芳烷基, 酰基, 酰氧基, 羟基烷基, 氨基, 酰基氨基, 芳基氨基, 氨基烷基, 芳氧基, 芳烷氧基, 烷基氨基, 烷氧基烷基, 烷硫基, 硫代烷基基团, 羧酸, 或磺酸, 其中这些术语的每一个如此前所定义;

15

n 是 1–8 的整数; W 表示 O、S 或 NR^9 , 其中 R^9 表示此前定义的烷基或芳基;

Ar 表示取代的或未取代的二价单或稠合芳香、杂芳香或杂环基团, 其中 Ar 表示的基团的取代基选自直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_3) 烷氧基, 卤素, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 酰基, 氨基, 酰基氨基, 硫基, 羧酸, 或磺酸, 或膦酸, 这些术语的每一个如此前所定义;

20

R^5 和 R^6 都表示氢, 或一起表示一个键; R^5 和 R^6 还可以表示羟基, 烷基, 烷氧基, 卤素, 酰基, 取代的或未取代的芳烷基基团, 其中芳烷基上的取代基为羟基, 卤素, 烷基或烷氧基, 这些术语的每一个如此前所定义;

25 X 表示 O 或 S;

R^7 表示氢, 全氟烷基, 取代的或未取代的基团, 其选自烷基, 环烷基, 芳基, 芳烷基, 杂芳基, 杂芳烷基, 杂环基, 烷氧基烷基, 芳氧基烷基, 烷氧基羰基, 芳氧基羰基, 环烷氧基羰基, 烷基氨基羰基, 芳基氨基羰基, 酰基基团, 其中 R^7 表示的基团上的取代基选自卤素, 羟基, 硝基, 烷基, 环烷基, 烷氧基, 环烷氧基, 芳基, 芳烷基, 芳烷氧基烷基, 杂环基, 杂芳

30

基, 杂芳烷基, 酰基, 酰基氧, 羟基烷基, 氨基, 酰基氨基, 芳基氨基, 氨基烷基, 芳基氧, 烷氧基羰基, 烷基氨基, 烷氧基烷基, 烷硫基, 硫代烷基基团, 羧酸, 或磺酸, 这些术语的每一个如此前所定义;

Y 表示 O 或 S;

5 Z 表示氧或 NR^{10} , 其中 R^{10} 表示氢, 烷基, 芳基, 芳烷基, 羟基烷基, 氨基烷基, 杂芳基, 或杂芳烷基基团, 这些术语的每一个如此前所定义;

R^8 表示氢, 取代的或未取代的基团, 其选自烷基, 芳基, 芳烷基, 杂芳基, 杂芳烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 羟基烷基, 烷氧基烷基, 烷基氨基烷基基团, 其中 R^8 表示的基团上的取代基选自卤素, 羟基, 硝基, 烷基, 环
10 烷基, 烷氧基, 环烷氧基, 芳基, 芳烷基, 芳烷氧基烷基, 杂环基, 杂芳基, 杂芳烷基, 酰基, 酰基氧, 羟基烷基, 氨基, 酰基氨基, 芳基氨基, 氨基烷基, 芳基氧, 芳烷氧基, 烷氧基羰基, 烷基氨基, 烷氧基烷基, 烷硫基, 硫代烷基基团, 羧酸, 或磺酸, 这些术语的每一个如此前所定义;

R^{10} 和 R^8 一起可以形成 5 或 6 元取代的或未取代的环结构, 该环含有
15 碳原子或含有一个或多个选自 O、N 和 S 的杂原子, 其中所述环结构上的取代基选自卤素, 羟基, 烷基, 氧代, 和芳烷基, 所述环结构选自吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基, 哌嗪基, 噁唑啉基, 和二唑啉基。

2. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 表示取代的或未取代的二价
20 亚苯基, 亚萘基, 苯并呋喃基, 吡啶基, 二氢吡啶基, 喹啉基, 氮杂吡啶基, 氮杂二氢吡啶基, 苯并噻唑基或苯并噁唑基基团, 其中在 Ar 所代表的基团上的取代基表示直链或支链烷基, 烷氧基, 卤素, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 酰基, 氨基, 酰基氨基, 硫基, 羧酸, 或磺酸, 其中这些术语中的每一个如权利要求 1 中所定义。

25

3. 按照权利要求 1 的化合物, 其选自

(±) 3-{4-[2-(吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

(+) 3-{4-[2-(吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

(-) 3-{4-[2-(吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

30 (±) 3-{4-[2-(2, 5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

- (+) 3-{4-[2-(2, 5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
(-) 3-{4-[2-(2, 5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
(±) 3-{4-[2-(2, 5-二异丙基-3-苯基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- 5 (+) 3-{4-[2-(2, 5-二异丙基-3-苯基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
(-) 3-{4-[2-(2, 5-二异丙基-3-苯基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
(±) 3-(4-{2-[2-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- 10 (+) 3-(4-{2-[2-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
(-) 3-(4-{2-[2-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
(±) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- 15 (+) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
(-) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- 20 (±) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
(+) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
(-) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- 25 (±) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-苯基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
(+) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-苯基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- 30 酸乙酯

- (-) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-苯基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- (±) 3-[4-[2-[2-(2-苯基-3-羧基-5-(4-氟苯基)吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯
- 5 (+) 3-[4-[2-[2-(2-苯基-3-羧基-5-(4-氟苯基)吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯
- (-) 3-[4-[2-[2-(2-苯基-3-羧基-5-(4-氟苯基)吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯
- (±) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- 10 (+) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- (-) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- (±) 3-(4-{3-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]丙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- 15 (+) 3-(4-{3-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]丙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- (-) 3-(4-{3-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]丙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- 20 (±) 3-{4-[2-(2-异丙基-5-甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- (+) 3-{4-[2-(2-异丙基-5-甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- 25 (-) 3-{4-[2-(2-异丙基-5-甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- (±) 3-{4-[2-[2-(吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (+) 3-{4-[2-[2-(吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (-) 3-{4-[2-[2-(吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- 30 (±) 3-{4-[2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐

用盐

(+) 3-{4-[2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐

5 (-) 3-{4-[2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(±) 3-{4-[2-(2, 5-二异丙基-3-苯基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(+) 3-{4-[2-(2, 5-二异丙基-3-苯基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐

10 (-) 3-{4-[2-(2, 5-二异丙基-3-苯基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(±) 3-(4-{2-[2-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

15 (+) 3-(4-{2-[2-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(-) 3-(4-{2-[2-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(±) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

20 (+) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(-) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

25 (±) 3-(4-(2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基吡咯-1-基]乙氧基)苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(+) 3-(4-(2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基吡咯-1-基]乙氧基)苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(-) 3-(4-(2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基吡咯-1-基]乙氧基)苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

30 (±) 3-(4-(2-[2-(4-氟苯基)-5-苯基吡咯-1-基]乙氧基)苯基)-2-乙氧基丙

酸及其药用盐

(+) 3-(4-(2-[2-(4-氟苯基)-5-苯基吡咯-1-基]乙氧基)苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

5 (-) 3-(4-(2-[2-(4-氟苯基)-5-苯基吡咯-1-基]乙氧基)苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(±) 3-[4-[2-(2-苯基-3-乙酯基-5-(4-氟苯基)吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(+) 3-[4-[2-(2-苯基-3-乙酯基-5-(4-氟苯基)吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其药用盐

10 (-) 3-[4-[2-(2-苯基-3-乙酯基-5-(4-氟苯基)吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(±) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

15 (+) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(-) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(±) 3-(4-{3-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]丙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

20 (+) 3-(4-{3-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]丙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(-) 3-(4-{3-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]丙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐

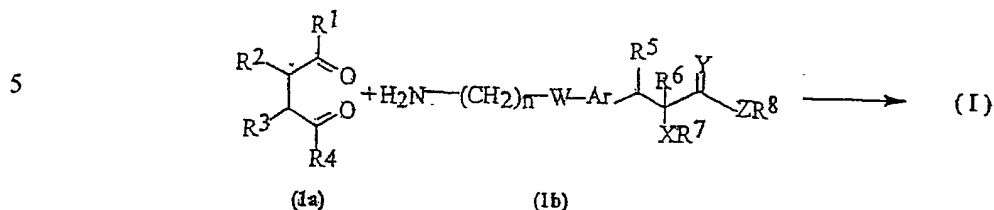
25 (±) 乙基 3-{4-[2-(2-异丙基-5-甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(+) 乙基 3-{4-[2-(2-异丙基-5-甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(-) 乙基 3-{4-[2-(2-异丙基-5-甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐。

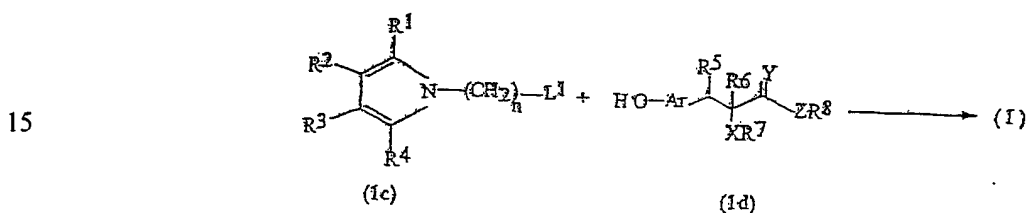
30 4. 按照权利要求 1 的式(I)化合物的制备方法, 其选自:

a. 通式(1a)的化合物与可以是外消旋的或手性的式(1b)的化合物反应, 得到式(I)化合物,



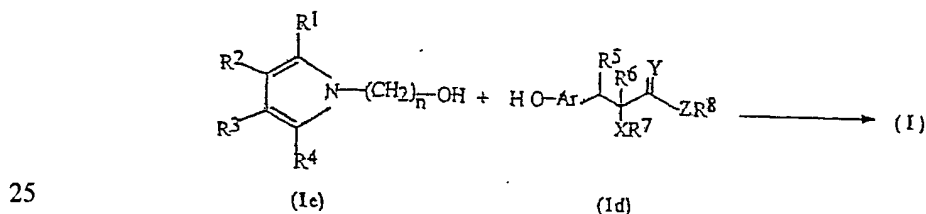
其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、W、X、Y、Z、Ar 和 n 如权利要求 1 或 2 中所定义;

b. 式(1c)的化合物与可以是外消旋的或手性的式(1d)化合物反应, 得到式(I)化合物,



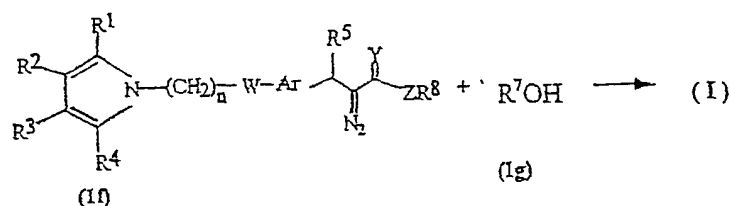
其中 L¹ 表示离去基团, R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、W、X、Y、Z、Ar 和 n 如权利要求 1 或 2 中所定义;

c. 通式(1e)的化合物与可以是外消旋的或手性的式(1d)化合物反应, 得到式(I)化合物,



其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、W、X、Y、Z、Ar 和 n 如权利要求 1 或 2 中所定义;

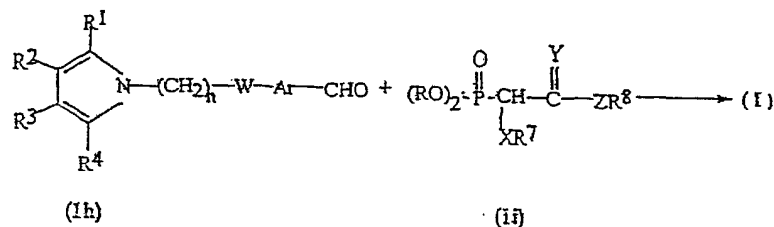
d. 通式(1f)的化合物与式(1g)的醇反应, 其中 R⁷ 为除氢以外的如权利要求 1 所定义的基团, 得到式(I)化合物,



5

其中 X 表示 ‘O’ 原子， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、
W、X、Y、Z、Ar 和 n 如权利要求 1 或 2 中所定义；

e. 通式(1h)的化合物与式(1i)的醇反应，其中所述式(1i)的醇可以是手性的或外消旋的，且 R 表示(C_1 - C_8)烷基，得到式(I)化合物，其中 R^5 和 R^6
10 一起形成键，



15

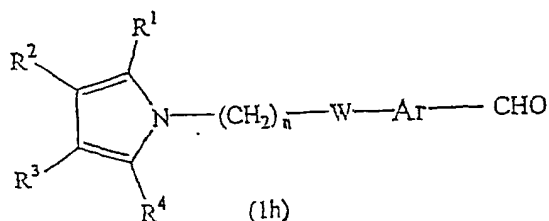
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、W、X、Y、Z、
Ar 和 n 如权利要求 1 或 2 中所定义。

5. 按照权利要求 4 的方法，包括进行一个或多个下列任选步骤：

- i. 将式(I)化合物转化成式(I)的进一步化合物；
- 20 ii. 除去任何保护基团；
- iii. 通过已知方法将外消旋混合物拆分成纯的对映异构体；和
- iv. 制备式(I)化合物的可药用的盐和/或可药用的溶剂合物。

6. 按照权利要求 1-4 所定义的通式(I)的化合物在制备用于治疗 and/或
25 预防高血糖症、高脂血症、高血压、心血管疾病和某些饮食疾病的药物中的用途。

7. 式(1h)所定义的新中间体



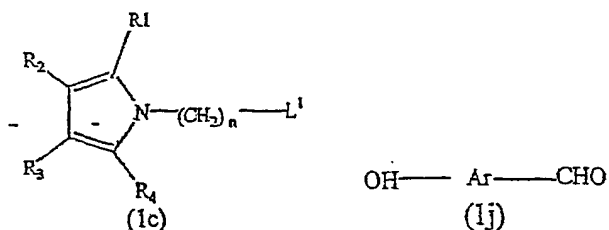
30

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 、 W 和 Ar 如权利要求 1 或 2 中所定义。

8. 用于制备通式(1h)的新中间体的方法，其包括：

a. 通式(1c)的新化合物

5

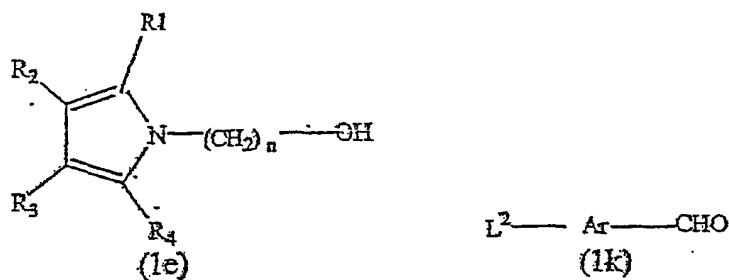


10

与通式(1j)的化合物反应，其中 Ar 如权利要求 1 或 2 中所定义，

b. 通式(1e)的新化合物

15

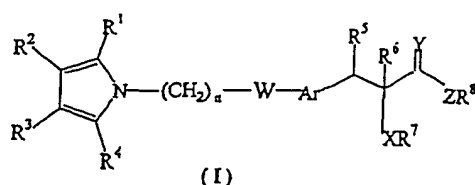


与式(1k)化合物反应，其中 L^2 为卤素原子氟、氯、溴或碘， Ar 如权利要求 1 或 2 中所定义。

具有降血脂和降低血中胆固醇活性的新化合物、
其制备方法和含有它们的药物组合物

发明领域

本发明涉及新的降血脂 (hypolipidemic) 和降低血中胆固醇 (hypocholesterolemic) 的化合物, 以及其衍生物、类似物、互变异构体、立体异构体、多晶型物、可药用的盐、可药用的溶剂合物、以及含有它们的可药用的组合物。



15

更具体地, 本发明涉及新的通式(I)的 β -芳基- α -取代的丙酸, 以及其衍生物、类似物、互变异构体、立体异构体、多晶型物、可药用的盐、可药用的溶剂合物、以及含有它们的可药用的组合物、它们的制备、它们制备中的新的中间体和这些化合物在药物中的用途。

20

本发明还涉及制备上述新化合物、以及其衍生物、类似物、互变异构体、立体异构体、多晶型物、可药用的盐、可药用的溶剂合物、新的中间体和含有它们的可药用的组合物的方法。

25

通式(I)的化合物能降低总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、甘油三酯和游离的脂肪酸, 并能增加高密度脂蛋白。通式(I)的化合物用于治疗代谢疾病, 其被分类为综合症 X。综合症 X 的特征包括最初的胰岛素抵抗性, 其会导致高胰岛素血症、异常脂血症(dyslipidemia)和损害的葡萄糖耐量, 其可以进一步发展成非胰岛素依赖型糖尿病(2 型糖尿病), 它的特征在于高血糖, 其可以导致糖尿病并发症。

30

通式(I)的化合物用于治疗 and/或预防疾病如肥胖、高脂血症、高血糖

尤其是 2 型糖尿病、高血压、心血管疾病尤其是动脉粥样硬化。并且，通式(I)的化合物用于治疗可能与 2 型糖尿病有关的肾疾病，例如糖尿病的肾病，肾小球肾炎肾小球硬化，肾病综合症，高血压的肾硬化，末期肾疾病，用于预防和延缓从微白蛋白尿发展到蛋白尿。本发明的化合物用于治疗和
5 /或预防牛皮癣、多囊卵巢综合症、骨质疏松、炎症和炎性肠疾病、动脉硬化、黄瘤、胰病(pancreatic)、肌强直性营养不良、由于内皮细胞活化的疾病、和高脂血症。本发明的化合物与一种或多种降血糖药，抗高血糖药，降血脂，降脂蛋白药如抑制素、glitazones、磺酰脲、fibric acid 衍生物、 α -糖苷酶抑制剂或抗氧化剂等组合或一起使用用于治疗上述疾病。

10

发明背景

本发明涉及通式(I)表示的化合物，其具有用作降低血中胆固醇、降血脂、降血脂蛋白药、抗肥胖药、抗高血糖药的用途；它们的制备方法和它们的使用方法，以及含有它们的药物组合物。

15

高脂血症已被认为是由于动脉硬化引起心血管疾病的主要危险因素。动脉硬化和其它外周血管疾病影响世界上很多人的生活。在治疗中，重点在于把降低已升高的血浆胆固醇、低密度脂蛋白和血浆甘油三酯作为重要步骤，以防止心血管疾病的发生。Ross 和 Glomset 讨论了动脉硬化和冠状动脉疾病的病因学的详细内容[New Engl. J. Med. 295, 369-377
20 (1976)]。血浆胆固醇通常被多种血清脂蛋白酯化，很多研究提出血清 HDL-胆固醇浓度与心血管疾病间的反比关系。很多研究表明由于提高 LDL 和 VLDL-胆固醇水平而增加发生冠状动脉疾病的风险[Stampfer 等 N. Engl. J. Med. 325, 373-381 (1991)]。在其它研究中，也描述了 HDL 对抑制动脉硬化发展的保护作用。因此，HDL 是治疗胆固醇水平升高疾病的一个重要
25 因素 [Miller 等, Br. Med. J. 282, 1741-1744 (1981); Picardo 等, Arteriosclerosis, 6, 434-441 (1986); Macikinnon 等, J Biol Chem. 261, 2548-2552 (1986)]。

糖尿病影响大量的人，并且其病情与很多其它的并发症有关。通常，该疾病与其它疾病症状如肥胖、高脂血症、高血压和咽峡炎有关。不适当的
30 的治疗可以恶化损害的葡萄糖耐量和胰岛素抵抗性，导致症状明显的(frunk)

糖尿病，这是公知的事实。目前，治疗糖尿病可选择的药物有磺胺类药物和缩二脲以及胰岛素。该治疗的限制包括中至重度的低血糖，其可以导致昏迷甚至在某些情况下会导致死亡，这主要是由于不令人满意的 glycaemic 控制。最近，具有胰岛素敏化活性的噻唑烷二酮类药物与其它抗糖尿病药物组合使用，它们包括 troglitazone, rosiglitazone 和 pioglitazone。这些药物用于治疗糖尿病，影响脂类代谢。具有胰岛素抵抗性和 2 型糖尿病的患者通常具有升高的甘油三酯和低的 HDL-胆固醇浓度，因此具有发生心血管疾病的更大的风险。有报道噻唑烷二酮类药物可能会诱导肿瘤，引起肝功能失常，其可能会导致肝功能衰竭。目前，需要治疗胰岛素抵抗性、糖尿病和高脂血症的安全有效的药物。

肥胖是与增长的发病率和死亡率相关的另一个主要问题。它是一种代谢疾病，其中过多的脂肪在体内累积。尽管肥胖的病因还不清楚，但通常的特征包括摄入比消耗更多的卡路里。以使用多种治疗来对抗肥胖，如饮食、锻炼、意志食欲、脂肪吸收抑制等等。但是，还需要更有效的治疗对这种不正常进行治疗，因为肥胖与几种疾病密切相关，如冠心病、中风、糖尿病、痛风、骨关节炎(osteoarthritis)、高脂血症和受精能力降低。它还会导致社会和心理问题。

过氧化物酶体增殖活化受体(PPAR)是类固醇/类维生素 A/甲状腺激素受体家族中的一元。PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 已被鉴定为 PPARs 的亚型。发现 PPAR γ 活化在开始和调节脂肪细胞分化[Endocrinology 135, 798-800, (1994)]和能量自动动态平衡[Cell, 83, 803-812, (1995)]中起重要的角色。在脂肪细胞分化中，几种高度特异性的蛋白被诱导，其涉及脂类储存和代谢。但是还不清楚从 PPAR γ 活化到葡萄糖代谢改变与肌肉中胰岛素抵抗力降低的确切联系。PPAR α 涉及刺激脂肪酸的 β 氧化[Trends Endocrine. Metabolism, 4, 291-296 (1993)]，导致血浆中循环的游离脂肪酸减少[Current. Biol. 5, 618-621, 1995]。最近，PPAR γ 在脂肪细胞前体终末分化中活化的角色已被暗示用于治疗癌症[Cell, 79, 1147-1156 (1994); Cell, 79, 377-389 (1996); Molecular Cell, 465-470, (1998); Carcinogenesis, 1949-1953 (1998); Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 237-241 (1997); Cancer Research, 58, 3344-3352, (1998)]。由于 PPAR γ 始终在某些细胞中表达，

PPAR γ 激动剂将会达到无毒性的化疗。

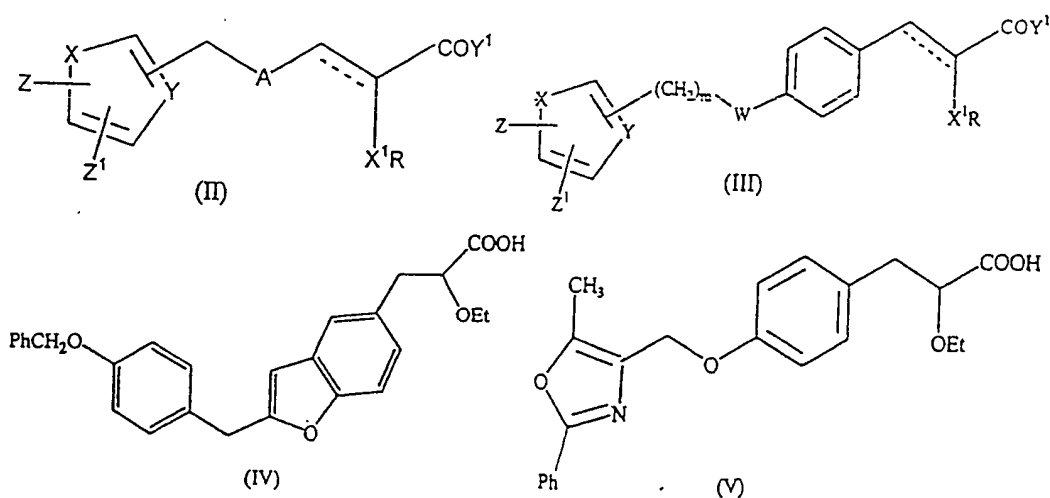
Leptin 是一种蛋白质，当结合到 Leptin 受体上时，其涉及发出过饱的信号到下丘脑。因此 Leptin 体抗性会导致过多的食物摄入，减少能量消耗，肥胖，损害葡萄糖耐量和糖尿病。有报道胰岛素敏化剂能降低血浆中 Leptin 浓度[Proc. Natl. Acad. Sci. 93, 5793- 5796, (1996): WO 98/02159]。

已发现 PPAR α 激动剂能用于治疗肥胖(WO 97/36579)。已建议双重 PPAR α 和 γ 激动剂用于综合症 X (WO 97/25042)。PPAR γ 激动剂和 HMG-CoA 还原酶抑制剂表现出协同作用，表明能够组合用于治疗动脉粥样硬化和黄瘤(EP 0753 298)。

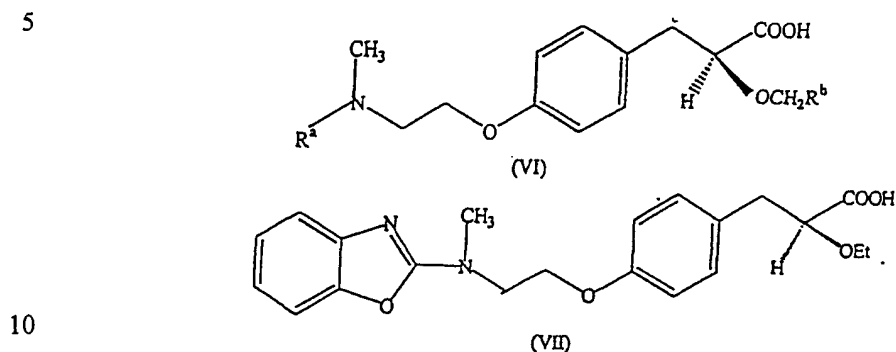
已报道有很多的化合物用于治疗高脂血症、高胆固醇血症和高血糖症 [US 5, 306, 726 US 5, 985, 884, US 6, 054, 453, EP 90 3343, PCT 公开号 WO 91/19702, WO 94/01420, WO 94/13650, WO 95/03038, WO 95/17394, WO 96/04260, WO 96/04261, WO 96/33998, WO 97/25042, WO 97/36579, WO 98/28534, WO 99/08501, WO 99/16758, WO 99/19313, W099/20614, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/23451]。

已报道有一些 β -芳基- α -羟基丙酸及其衍生物和类似物用于治疗高血糖症和高胆固醇血症。现将一些现有技术中描述的这类化合物归纳如下：

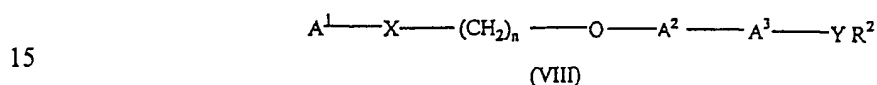
1. 美国专利 5, 306, 726 和 WO 91/19702 公开了作为降血脂(hypolipidemic)和降血糖药(hypoglycemic)的通式(II)和(III)的 3-芳基-2-羟基丙酸衍生物。这些化合物的例子如式(IV)和(V)所示。



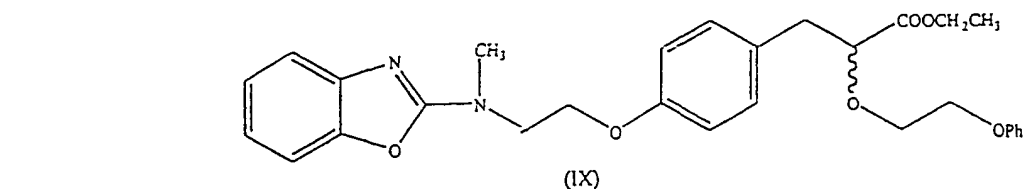
2.国际专利申请 WO 95/03038 和 WO 96/04260 公开了式(VI)的化合物, 其中 R^a表示 2-苯并噁唑基或 2-吡啶基, R^b表示 CF₃, CH₂OCH₃ 或 CH₃。典型的例子为(S)-3-[4-[2-[N-(2-苯并噁唑基) N-甲基氨基]乙氧基] 苯基]-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)丙酸(VII)。



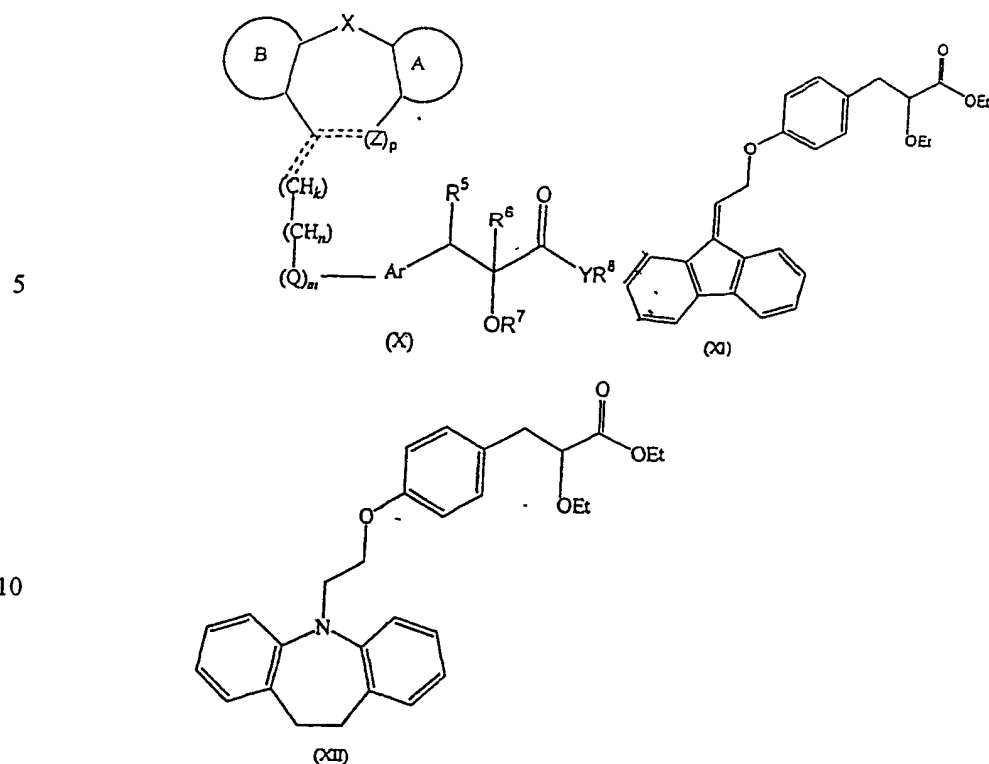
3. 国际专利申请 WO 94/13650 和 WO 94/01420 和 WO/95/17394 公开了通式(VIII)的化合物, 其中



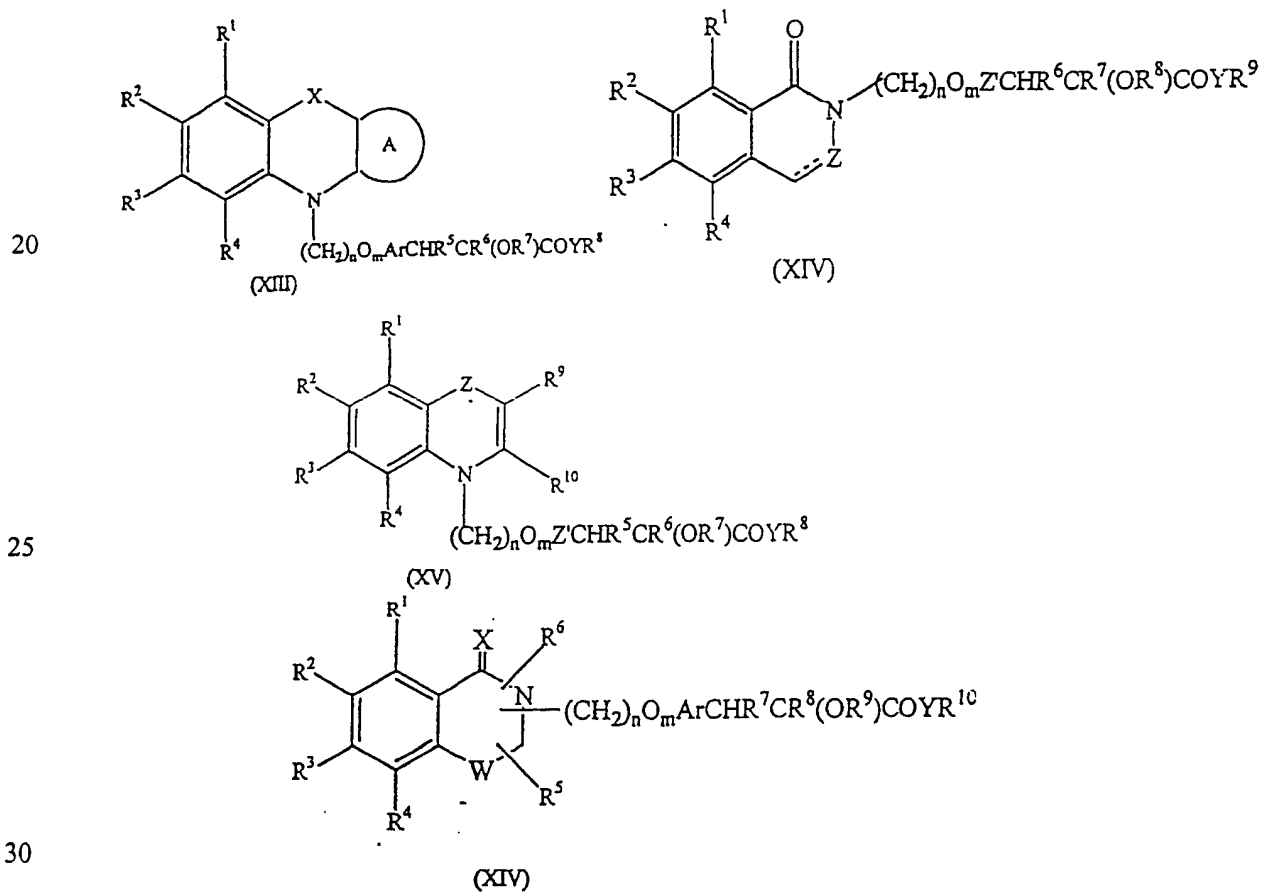
A¹表示芳香杂环部分, A²表示取代的苯环, 和 A³表示式(CH₂)_m-CH- (OR¹)部分, 其中 R¹表示烷基, m 为 1-5 的整数; X 表示取代的或未取代的 N; Y 表示 C=O 或 C=S, R²表示 OR³, 其中 OR³可以是氢, 烷基, 芳烷基, 或芳基基团, 和 n 是 2-6 的整数。这些化合物的例子如式(IX)所示。



4. 国际专利申请 WO 00/23, 445, WO 00/23, 417 和 WO 00123, 451 公开了用于治疗糖尿病和肥胖的式(X)的环状化合物。这些化合物的典型例子如式(XI)和(XII)所示。



5. WO 00/540, 414, WO 99/16, 758, WO 99/19, 313 报道了通式(XIII),
15 (XIV), (XV)和(XVI)的化合物, 其能还原葡萄糖、胆固醇和甘油三酯。



发明概述

本发明的目的在于开发出一种通式(I)表示的新化合物, 其具有用作降低血中胆固醇(hypocholesterolemic)、降血脂(hypolipidemic)、降血脂蛋白药(hypolipoproteinemic)、抗肥胖药和抗高血糖药的用途, 它还另外具有降低体重作用, 对由于高脂血症、冠状动脉疾病、分类为综合症 X 的各种疾病和动脉粥样硬化引起的疾病有良好的治疗和/或预防效果。

本发明的主要目的在于提供通式(I)表示的新的 β -芳基- α -取代的丙酸, 以及其衍生物、类似物、互变异构体、立体异构体、多晶型物、可药用的盐、可药用的溶剂合物、以及含有它们或它们的混合物的药物组合物。

本发明的另一个目的在于提供通式(I)表示的新的 β -芳基- α -取代的丙酸, 以及其衍生物、类似物、互变异构体、立体异构体、多晶型物、可药用的盐、可药用的溶剂合物、以及含有它们或它们的混合物的药物组合物, 其具有提高的活性, 不具有毒性或具有降低的毒性。

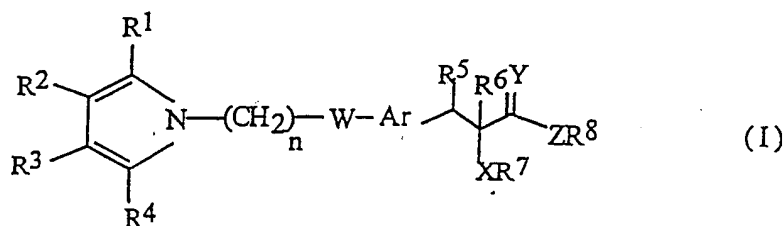
本发明的另一个目的在于提供制备通式(I)表示的新的 β -芳基- α -取代的丙酸, 以及其衍生物、类似物、互变异构体、立体异构体、多晶型物、可药用的盐、可药用的溶剂合物的方法。

本发明的另一个目的在于提供通式(I)的化合物, 以及其衍生物、类似物、互变异构体、立体异构体、多晶型物、可药用的盐、可药用的溶剂合物或它们的混合物与适当的载体、溶剂、稀释剂以及制备这类组合物通常使用的其它介质组合的药物组合物。

本发明进一步的目的在于提供新的中间体及其制备方法。

发明详述

因此, 本发明涉及通式(I)的化合物,



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 中的一个或多个基团可以相同或不同，表示氢，卤素，全卤化烷基，羟基，巯基（thio），氨基，硝基，氰基，甲酰基，脒基，胍基，取代的或未取代的基团，其选自直链或支链 (C_1-C_{12}) 烷基， (C_2-C_{12}) 链烯基， (C_3-C_7) 环烷基， (C_3-C_7) 环烯基，双环烷基，双环烯基， (C_1-C_{12}) 烷氧基，环
5 (C_3-C_7) 烷氧基，芳基，芳基氧，芳烷基，芳烷氧基，杂环基，杂芳基，杂环基烷基，杂芳烷基，杂芳基氧，杂芳烷氧基，杂环基烷基氧，酰基，酰基氧，酰基氨基，一烷基氨基，二烷基氨基，芳基氨基，芳烷基氨基，烷氧基羰基，芳基氧羰基，芳烷氧基羰基，杂环烷氧基羰基，杂芳基氧羰基，杂芳烷氧基羰基，羟基烷基，氨基烷基，一烷基氨基烷基，二烷基氨基烷基，烷氧基烷基，
10 芳基氧烷基，芳烷氧基烷基，烷硫基，硫代烷基，烷氧基羰基氨基，芳基氧羰基氨基，芳烷基氧羰基氨基，氨基羰基氨基，烷基氨基羰基氨基，烷基脒基，烷基胍基，二烷基胍基，胍基，羟基氨基，羧酸及其衍生物，磺酸及其衍生物，膦酸及其衍生物；或相邻的基团 R^2 和 R^3 一起形成五或六元环，其任选含有一个或多个双键，并任选含有一个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子；n 是 1 - 8 的整数；W 表示 O、S 或 NR^9 ，其中 R^9 表示烷基或芳基；Ar 表示取代的或未取代的二价单或稠合芳香、杂芳香或杂环基团， R^5 和 R^6 都表示氢，或一起表示一种键(a bond)； R^5 和 R^6 还可以表示羟基，烷基，烷氧基，卤素，酰基，取代的或未取代的芳烷基基团；X 表示 O 或 S； R^7 表示氢，全氟烷基，取代的或未取代的基团，其选自烷基，环烷基，芳基，
20 芳烷基，杂芳基，杂芳烷基，杂环基，烷氧基烷基，芳基氧烷基，烷氧基羰基，芳基氧羰基，环烷基氧羰基，烷基氨基羰基，芳基氨基羰基，酰基基团；Y 表示 O 或 S；Z 表示氧或 NR^{10} ，其中 R^{10} 表示氢或取代的或未取代的基团，其选自烷基，芳基，芳烷基，羟基烷基，氨基烷基，杂芳基，杂芳烷基基团； R^8 表示氢，取代的或未取代的基团，其选自烷基，芳基，芳烷基，杂芳基，杂芳烷基，杂环基，杂环基烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，烷基氨基
25 烷基基团； R^{10} 和 R^8 一起可以形成 5 或 6 元取代的或未取代的环状环结构，该环含有碳原子或含有一个或多个选自 O、N 和 S 的杂原子。

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示的适当的基团可以选自氢，卤素原子如氟，氯，溴或碘；全卤化烷基，特别是全卤化 (C_1-C_6) 烷基，如氟甲基，二氟甲基，三氟
30 甲基，三氟乙基，氟乙基，二氟乙基等等；羟基，巯基(thio)，氨基，硝基，

氰基, 甲酰基, 脒基, 胍基基团; 取代的或未取代的(C_1 - C_{12})烷基基团, 尤其是直链或支链(C_1 - C_8)烷基基团, 如甲基, 乙基, n-丙基, 异-丙基, n-丁基, 异-丁基, t-丁基, n-戊基, 异-戊基, 己基, 异-己基, 庚基, 辛基等等; 环(C_3 - C_7)烷基基团如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 该环烷基基团可以是被取代的; 环(C_3 - C_7)链烯基基团, 如环戊烯基, 环己烯基, 环庚烯基, 环庚二烯基, 环庚三烯基等等, 该环烯基是可以被取代的; (C_1 - C_{12})烷氧基, 尤其是(C_1 - C_6)烷氧基基团, 如甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 丁氧基, 异-丙氧基等等, 其是可以被取代的; 环(C_3 - C_7)烷氧基基团, 如环丙氧基, 环丁氧基, 环戊氧基, 环己氧基, 环庚氧基等等, 该环烷氧基基团可以是被取代的; 芳基基团, 如苯基或萘基, 该芳基基团可以是被取代的; 芳基氧基团, 如苯氧基, 萘氧基, 该芳基氧基团可以是被取代的; 芳烷基基团, 如苄基, 苯乙基, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$, 萘基甲基等等, 该芳烷基基团可以是被取代的, 该取代的芳烷基为基团如 $CH_3C_6H_4CH_2$, $Hal-C_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ 等等; 芳烷氧基基团, 如苄氧基, 苯乙氧基, 萘基甲氧基, 苯基丙氧基等等, 该芳烷氧基基团可以是被取代的; 杂环基基团, 如吡丙啶基, 吡咯烷基, 吗啉基, 哌啶基, 哌嗪基等等, 该杂环基基团可以是被取代的; 杂芳基基团, 如吡啶基, 噻吩基, 呋喃基, 吡咯基, 噁唑基, 噻唑基, 咪唑基, 噁二唑基, 四唑基, 苯并吡喃基, 苯并呋喃基等等, 该杂芳基基团可以是被取代的; 杂环(C_1 - C_6)烷基, 如吡咯烷烷基, 哌啶烷基, 吗啉烷基, 硫代吗啉烷基, 噁唑啉烷基等等, 该杂环(C_1 - C_6)烷基基团可以是被取代的; 杂芳烷基基团, 如呋喃甲基, 吡啶甲基, 噁唑甲基, 噁唑乙基等等, 该杂芳烷基基团可以是被取代的; 杂芳基氧, 杂芳烷氧基, 杂环烷氧基, 杂环基烷氧基, 其中杂芳基, 杂芳烷基, 杂环烷基和杂环基烷基部分如前所定义, 并且其可以是被取代的; 酰基基团, 如乙酰基, 丙酰基或苯甲酰基, 该酰基基团可以是被取代的; 酰基氧基团, 如 $MeCOO$, $EtCOO$, $PhCOO$ 等等, 其可以是被任选取代的; 酰基氨基基团, 如 CH_3CONH , C_2H_5CONH , C_3H_7CONH , C_6H_5CONH , 其可以是被取代的; (C_1 - C_6)一烷基氨基基团, 如 CH_3NH , C_2H_5NH , C_3H_7NH , $C_6H_{13}NH$ 等等, 其可以是被取代的; (C_1 - C_6)二烷基氨基基团, 如 $N(CH_3)_2$, $CH_3(C_2H_5)N$ 等等, 其可以是被取代的; 芳基氨基基团, 如 C_6H_5HN , $CH_3(C_6H_5)N$, $C_6H_4(CH_3)NH$, NHC_6H_4-Hal 等等, 其可以

是被取代的；芳烷基氨基基团，如 $C_6H_5CH_2NH$ ， $C_6H_5CH_2CH_2NH$ ， $C_6H_5CH_2NCH_3$ 等等，其可以是被取代的；羟基(C_1 - C_6)烷基 其可以是被取代的；氨基(C_1 - C_6)烷基 其可以是被取代的；一(C_1 - C_6)烷基氨基(C_1 - C_6)烷基，二(C_1 - C_6)烷基氨基(C_1 - C_6)烷基基团，其可以是被取代的；烷氧基烷基基团，如甲氧基甲基，乙氧基甲基，甲氧基乙基，乙氧基乙基等等，其可以是被取代的；芳基氧烷基基团，如 $C_6H_5OCH_2$ ， $C_6H_5OCH_2CH_2$ ，萘氧基甲基等等，其可以是被取代的；芳烷氧基烷基基团，如 $C_6H_5CH_2OCH_2$ ， $C_6H_5CH_2OCH_2CH_2$ 等等，其可以是被取代的；(C_1 - C_6)烷硫基，硫代(C_1 - C_6)烷基，其可以是被取代的；烷氧基羰基氨基基团，如 C_2H_5OCONH ， CH_3OCONH 等等，其可以是被取代的；芳基氧羰基氨基基团，如 C_6H_5OCONH ， $C_6H_5OCONCH_3$ ， $C_6H_5OCONC_2H_5$ ， $C_6H_4CH_3OCONH$ ， $C_6H_4(OCH_3)OCONH$ 等等，其可以是被取代的；芳烷氧基羰基氨基基团，如 $C_6H_5CH_2OCONH$ ， $C_6H_5CH_2CH_2OCONH$ ， $C_6H_5CH_2OCON(CH_3)$ ， $C_6H_5CH_2OCON(C_2H_5)$ ， $C_6H_4CH_3CH_2OCONH$ ， $C_6H_4OCH_3CH_2OCONH$ 等等，其可以是被取代的；氨基羰基氨基基团；(C_1 - C_6)烷基氨基羰基氨基基团，二(C_1 - C_6)烷基氨基羰基氨基基团，(C_1 - C_6)烷基脒基基团，(C_1 - C_6)烷基胍基，二(C_1 - C_6)烷基胍基基团，胍基和羟基氨基基团；羧酸或其衍生物，如酰胺，如 $CONH_2$ ，烷基氨基羰基如 $MeNHCO$ ， Me_2NCO ， $EtNHCO$ ， Et_2NCO ，芳基氨基羰基如 $PhNHCO$ ， $NaphthNHCO$ 等等，芳烷基氨基羰基如 $PhCH_2NHCO$ ， $PhCH_2CH_2NHCO$ 等等，杂芳基氨基羰基和杂芳烷基氨基羰基基团，其中该杂芳基基团如前所定义，杂环基氨基羰基，其中该杂环基基团如前所定义；羧酸衍生物如酯，其中该酯部分为烷氧基羰基如甲氧基羰基或乙氧基羰基，其可以是被取代的；芳基氧羰基基团，如未取代的或取代的苯氧基羰基，萘氧基羰基等等；芳烷氧基羰基基团，如苄氧基羰基，苯乙氧基羰基，萘基甲氧基羰基等等，杂芳基氧羰基，杂芳烷氧基羰基，其中该杂芳基基团如前所定义，杂环氧羰基 其中杂环如前所定义，并且这些羧酸衍生物可以是被取代的；磺酸或其衍生物如 SO_2NH_2 ， SO_2NHMe ， SO_2NMe_2 ， SO_2NHCF_3 ， $SO_2NHCO(C_1-C_6)$ 烷基， SO_2NHCO 芳基，其中该芳基基团如前所定义，并且该磺酸衍生物可以是被取代的；膦酸及其衍生物 如 $P(O)(OH)_2$ ， $P(O)(OC_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ ， $P(O)(O \text{ 芳基})_2$ 等等。

当 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示的基团被取代，其取代基选自卤素，羟基，硝基，或未取代的或取代的基团，其选自烷基，环烷基，烷氧基，环烷氧基，芳基，芳烷基，芳烷氧基烷基，杂环基，杂芳基，杂芳烷基，酰基，酰基氧，羟基烷基，氨基，酰基氨基，芳基氨基，氨基烷基，芳基氧，芳烷氧基，烷基氨基，烷氧基烷基，烷硫基，硫代烷基基团，羧酸或其衍生物，或磺酸或其衍生物或膦酸或其衍生物。

优选地，吡咯上的取代基，即 R^1 - R^4 表示卤素原子如氟，氯，溴；羟基基团，任选被卤代的基团，其选自烷基基团，如甲基，乙基，*n*-丙基，异-丙基或 *n*-丁基；环烷基基团，如环丙基，环丁基，环戊基，环己基 其可以是被取代的；芳基基团，如苯基，其可以是被取代的；芳烷基基团，如苄基，其可以是被取代的； (C_1-C_3) 烷氧基，苄氧基，酰基或酰基氧基团；杂芳基(heterorayl)，如噻吩基，吡咯基，呋喃基，吡啶基，嘧啶基，咪唑基，吡啶基，噁唑基，这些基团可以是被取代的；羧酸及其衍生物。

两个相邻的基团 R^2 和 R^3 与连接它们的碳原子一起所形成适当的环结构含有 5-6 个环原子，其可以任选含有一个或多个选自氧、氮或硫的杂原子，并且可以任选含有一个或多个双键。该环结构可以是任选取代的苯基，吡啶基，呋喃基，噻吩基，吡咯基，咪唑基，嘧啶基，吡嗪基等等。 R^2 和 R^3 与连接它们的碳原子一起形成的环结构的适当取代基包括氧代，羟基，卤素原子如氯、溴和碘；硝基，氰基，氨基，甲酰基， (C_1-C_3) 烷基， (C_1-C_3) 烷氧基，硫代烷基，烷硫基 苯基或苄基基团。

n 为 1-8 的整数，优选 n 为 1-4。

Ar 表示的合适的基团包括取代的或未取代的基团，其选自二价亚苯基，亚萘基，吡啶基，喹啉基，苯并呋喃基，二氢苯并呋喃基，苯并吡喃基，吡啶基，二氢吡啶基，氮杂吡啶基，氮杂二氢吡啶基，吡啶基，苯并噻唑基，苯并噁唑基等等。Ar 表示的基团上的取代基可以选自取代的或未取代的直链或支链 (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_3) 烷氧基，卤素，卤代烷基，卤代烷氧基，酰基，氨基，酰基氨基，硫基(thio)，或羧酸或磺酸及其衍生物，或膦酸及其衍生物。

优选 Ar 表示取代的或未取代的二价亚苯基，亚萘基，苯并呋喃基，吡啶基，二氢吡啶基，喹啉基，氮杂吡啶基，氮杂二氢吡啶基，苯并噻唑基或

苯并噁唑基基团。

更优选 Ar 表示二价亚苯基或亚萘基，其可以是未取代的，或被卤素、甲基、卤代甲基、甲氧基或卤代甲氧基基团所取代。

适当的包括氢，低级烷基基团，如甲基，乙基或丙基；羟基，(C₁-C₃)烷氧基，卤素原子如氟，氯，溴，或碘，芳烷基 如苄基，苯乙基，其可以是未取代的或取代的，或 R⁵ 与 R⁶ 一起表示一种键。

适当的 R⁶ 可以是氢，低级烷基基团，如甲基，乙基或丙基；羟基，(C₁-C₃)烷氧基；卤素原子如氟，氯，溴，碘；酰基基团，如直链或支链(C₂-C₁₀)酰基基团，如乙酰基，丙酰基(propanoyl)，丁酰基，戊酰基，苯甲酰基等等；芳烷基 如苄基，苯乙基，其可以是未取代的或取代的，或与 R⁵ 一起形成一种键。

当 R⁵ 或 R⁶ 表示取代的芳烷基，优选的取代基为羟基，卤素，烷基和烷氧基。

优选 R⁵ 或 R⁶ 表示氢原子，或 R⁵ 与 R⁶ 一起表示一种键。

R⁷ 表示的适当基团可以选自氢，取代的或未取代的，直链或支链(C₁-C₆)烷基，优选地(C₁-C₁₂)烷基基团，如甲基，乙基，n-丙基，异-丙基，n-丁基，异-丁基，戊基，己基，辛基等等；(C₅-C₇)环烷基基团，如环丙基，环丁基，环戊基，环己基等等，该环烷基基团可以是被取代的；芳基基团，如苯基，萘基，该芳基基团可以是被取代的；杂芳基基团，如吡啶基，噻吩基，呋喃基等等，该杂芳基基团可以是被取代的；杂芳烷基基团，如呋喃甲基，吡啶甲基，噁唑甲基，噁唑乙基等等，该杂芳烷基基团可以是被取代的；芳烷基基团，其中该烷基部分可以含有 C₁-C₆ 原子，如苄基和苯乙基等，其中该芳基部分可以是被取代的；杂环基基团，如吡丙啶基，吡咯烷基，哌啶基等等，该杂环基基团可以是被取代的；(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基基团，如甲氧基甲基，乙氧基甲基，甲氧基乙基，乙氧基丙基等等，该烷氧基烷基基团可以是被取代的；取代的或未取代的、直链或支链(C₂-C₁₆)酰基基团，如乙酰基，丙酰基，丁酰基，苯甲酰基，辛酰基，癸酰基等等；(C₁-C₆)烷氧基羰基，该烷基基团可以是被取代的；芳基氧羰基，如苯氧基羰基，萘氧基羰基，该芳基基团可以是被取代的；(C₁-C₆)烷基氨基羰基，该烷基基团可以是被取代的；芳基氨基羰基，如 PhNHCO，或萘基氨基羰基，该芳基部

分可以是被取代的。该取代基可以选自卤素, 羟基, 硝基, 或未取代的/取代的基团, 其选自烷基, 环烷基, 烷氧基, 环烷氧基, 芳基, 芳烷基, 芳烷氧基烷基, 杂环基, 杂芳基, 杂芳烷基, 酰基, 酰基氧, 羟基烷基, 氨基, 酰基氨基, 芳基氨基, 氨基烷基, 芳基氧, 烷氧基羰基, 烷基氨基, 烷氧基烷基, 烷硫基, 硫代烷基基团, 羧酸或其衍生物, 或磺酸或其衍生物。

R^8 表示的适当基团可以选自氢, 取代的或未取代的、直链或支链(C_1 - C_{16})烷基, 优选地(C_1 - C_{12})烷基基团, 如甲基, 乙基, n -丙基, 异-丙基, n -丁基, 异-丁基, 戊基, 己基, 辛基等等; (C_3 - C_7)环烷基, 如环丙基, 环戊基, 环己基等等, 该环烷基基团可以是被取代的; 芳基基团, 如苯基, 萘基, 该芳基基团可以是被取代的; 杂芳基基团, 如吡啶基, 噻吩基, 呋喃基等等, 该杂芳基基团可以是被取代的; 杂芳烷基基团, 如呋喃甲基, 吡啶甲基, 噁唑甲基, 噁唑乙基等等, 该杂芳烷基基团可以是被取代的; 芳烷基基团, 如苄基和苯乙基, 该芳烷基基团可以是被取代的; 杂环基基团, 如吡丙啶基, 吡咯烷基, 哌啶基等等, 该杂环基基团可以是被取代的。 R^8 上的取代基可以选自卤素, 羟基, 硝基或未取代的或取代的基团, 其选自烷基, 环烷基, 烷氧基, 环烷氧基, 芳基, 芳烷基, 芳烷氧基烷基, 杂环基, 杂芳基, 杂芳烷基, 酰基, 酰基氧, 羟基烷基, 氨基, 酰基氨基, 芳基氨基, 氨基烷基, 芳基氧, 芳烷氧基, 烷氧基羰基, 烷基氨基, 烷氧基烷基, 烷硫基, 硫代烷基基团, 羧酸或其衍生物, 或磺酸或其衍生物。

Z 表示氧或 NR^{10} 。

R^{10} 表示的适当的基团可以选自氢, 取代的或未取代的、直链或支链(C_1 - C_{16})烷基, 优选地(C_1 - C_{12})烷基; 羟基(C_1 - C_6)烷基; 芳基基团, 如苯基, 萘基; 芳烷基基团, 如苄基和苯乙基; 杂环基基团, 如吡丙啶基, 吡咯烷基, 哌啶基等等; 杂芳基基团, 如吡啶基, 噻吩基, 呋喃基等等; 或杂芳烷基基团, 如呋喃甲基, 吡啶甲基, 噁唑甲基, 噁唑乙基等等。

R^8 和 R^{10} 与它们相连接的碳原子一起形成的环结构可以是取代的或未取代的5或6元环结构, 该环结构含有碳原子, 其任选含有一个或两个选自O、N和S的杂原子。该环结构可以含有一个或多个双键。

R^8 和 R^{10} 一起形成的适当的环结构可以选自吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基, 哌嗪基, 噁唑啉基, 二唑啉基(diazolinyl)等等。 R^8 和 R^{10} 一起形成的适

当环结构的适当取代基可以选自卤素, 羟基, 烷基, 氧代, 芳烷基等等。

对于任何可以被取代的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 Ar, 取代基如在本说明书中任何位置所定义。

适合的 n 是 1-6 的整数, 优选地 n 表示 2-4 的整数。

- 5 作为本发明一部分的药用盐定义如下, 但并不仅限于此: 羧酸部分的盐, 如碱金属盐如 Li、Na 和 K 盐; 碱土金属盐如 Ca 和 Mg 盐; 有机碱盐, 如赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、氨丁三醇等等; 铵或取代的铵盐和铝盐。盐可以是酸加成盐, 其包括但不限于硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、硼酸盐、氢卤化物、醋酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、棕榈酸盐(palmoates)、甲磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、羟基萘甲酸盐、苯磺酸盐、抗坏血酸盐、甘油磷酸盐、酮戊二酸盐等等。可药用的溶剂合物可以是水合物, 或含有其它结晶溶剂如醇。
- 10

按照本发明特别有用的化合物包括:

- (±) 3-{4-[2-(吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- 15 (+) 3-{4-[2-(吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- (-) 3-{4-[2-(吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- (±) 3-{4-[2-(2, 5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- (+) 3-{4-[2-(2, 5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- (-) 3-{4-[2-(2, 5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- 20 (±) 3-{4-[2-(2, 5-二异丙基-3-苯基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- (+) 3-{4-[2-(2, 5-二异丙基-3-苯基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- (-) 3-{4-[2-(2, 5-二异丙基-3-苯基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- 25 (±) 3-(4-{2-[2-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- (+) 3-(4-{2-[2-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- 30 (-) 3-(4-{2-[2-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

基丙酸乙酯

(±) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

5 (+) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

(-) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

(±) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

10 (+) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

(-) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

15 (±) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-苯基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

(+) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-苯基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

(-) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-苯基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

20 (±) 3-[4-[2-[2-(2-苯基-3-乙酯基-5-(4-氟苯基)吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

(+) 3-[4-[2-[2-(2-苯基-3-乙酯基-5-(4-氟苯基)吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

25 (-) 3-[4-[2-[2-(2-苯基-3-乙酯基-5-(4-氟苯基)吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

(±) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

(+) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

30 (-) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]

- 乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- (±) 3-(4-{3-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]丙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- (+) 3-(4-{3-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]丙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- 5 (-) 3-(4-{3-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]丙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯
- (±) 3-{4-[2-(2-异丙基-5-甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- 10 (+) 3-{4-[2-(2-异丙基-5-甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- (-) 3-{4-[2-(2-异丙基-5-甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯
- (±) 3-{4-[2-[2-(吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- 15 (+) 3-{4-[2-[2-(吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (-) 3-{4-[2-[2-(吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (±) 3-{4-[2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (+) 3-{4-[2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- 20 (-) 3-{4-[2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (±) 3-{4-[2-(2,5-二异丙基-3-苯基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- 25 (+) 3-{4-[2-(2,5-二异丙基-3-苯基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (-) 3-{4-[2-(2,5-二异丙基-3-苯基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (±) 3-(4-{2-[2-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- 30

- (+) 3-(4-{2-[2-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (-) 3-(4-{2-[2-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- 5 (±) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (+) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (-) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- 10 (±) 3-(4-(2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基吡咯-1-基]乙氧基)苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (+) 3-(4-(2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基吡咯-1-基]乙氧基)苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (-) 3-(4-(2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基吡咯-1-基]乙氧基)苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- 15 (±) 3-(4-(2-[2-(4-氟苯基)-5-苯基吡咯-1-基]乙氧基)苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (+) 3-(4-(2-[2-(4-氟苯基)-5-苯基吡咯-1-基]乙氧基)苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- 20 (-) 3-(4-(2-[2-(4-氟苯基)-5-苯基吡咯-1-基]乙氧基)苯基)-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (±) 3-[4-[2-(2-苯基-3-乙酯基-5-(4-氟苯基)吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (+) 3-[4-[2-(2-苯基-3-乙酯基-5-(4-氟苯基)吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- 25 (-) 3-[4-[2-(2-苯基-3-乙酯基-5-(4-氟苯基)吡咯-1-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其药用盐
- (±) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯及其药用盐
- 30

(+) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯及其药用盐

(-) 3-(4-{2-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯及其药用盐

5 (±) 3-(4-{3-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]丙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯及其药用盐

(+) 3-(4-{3-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]丙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯及其药用盐

10 (-) 3-(4-{3-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-苯基氨基甲酰基吡咯-1-基]丙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯及其药用盐

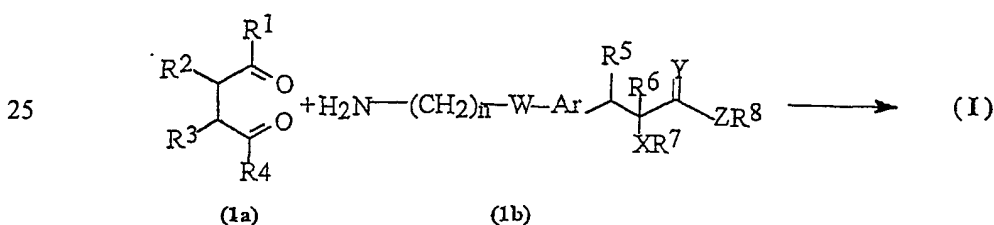
(±) 3-{4-[2-(2-异丙基-5-甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐

(+) 3-{4-[2-(2-异丙基-5-甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐

15 (-) 3-{4-[2-(2-异丙基-5-甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸及其药用盐。

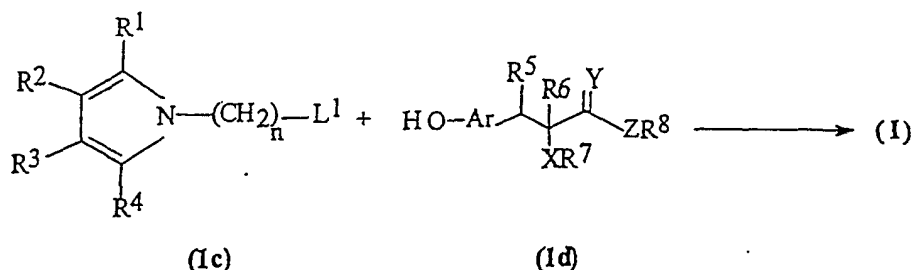
本发明提供了通式(I)的本发明新化合物, 它们的互变异构体、衍生物、类似物、立体异构体、多晶型物、可药用的盐、和可药用的溶剂合物的制备方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、W、X、Y、Z、Ar 和 n 如前所定义, 其可以通过下述的任何方法制备:

反应路线 1:



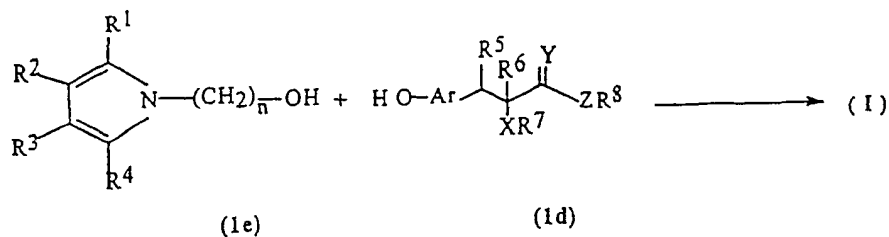
应用 Paal-Knorr 环化, 通式(1a)的化合物(其中所有符号如前所定义)与式(1b)的化合物(其可以是手性的或外消旋的, 其中所有符号如前所定义)反应, 得到通式(1)的化合物, 其中所有符号如前所定义(Paal C. Ber., 1885, 18, 367; Knorr, L., Ber., 1885, 18, 299)。该反应可以以纯净物反应, 或在一种溶剂或多种溶剂混合物存在下进行反应, 该溶剂例如是四氢呋喃, 己烷, 甲苯, 乙醇, 庚烷, 石油醚, 二甲苯, 苯, 乙酸乙酯, 乙酸叔-丁基酯, 1, 2-二氯乙烷, 异-丙醇, 二噁烷, 环己烷等等。反应温度可以在 0℃至使用溶剂的回流温度。产生的水可以通过应用 Dean Stark 水分离器或水清除剂如分子筛除去。该反应可以在惰性气氛如 N₂、He 或 Ar 存在下进行。该反应可以在酸存在下进行, 如乙酸, 丙酸, 丁酸, 异丁酸, 新戊酸, p-甲苯磺酸, 樟脑磺酸, 苯磺酸, 三氟乙酸, 氯代乙酸, 氯代丙酸, 苯基乙酸, 苯基丙酸, 丙二酸, 琥珀酸, 苯甲酸, 卤化苯甲酸, 甲苯甲酸等等, 也可以使用无机酸如 HCl 或 HBr。反应时间范围可以是 5 分钟至 72 小时, 优选 1-48 小时。

反应路线 2:



式(1c)的化合物, 其中所有符号如前所定义, L¹ 表示离去基团, 如卤素原子、p-甲苯磺酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根等等, 与式(1d)化合物(其可以是手性的或外消旋的, 其中所有符号如前所定义), 得到通式(I)化合物的反应, 其中所有符号如前所定义, 可以在溶剂存在下进行, 如在丙酮, THF, DMSO, 二噁烷, DMF, DME 等, 或其混合物存在下进行。可以使用碱如碱金属碳酸盐如 K₂CO₃、Na₂CO₃, 碱金属氢化物如 NaH、KH。反应可以在 0-150℃的温度下进行, 反应时间可以在 1-48 小时。

反应路线 3:



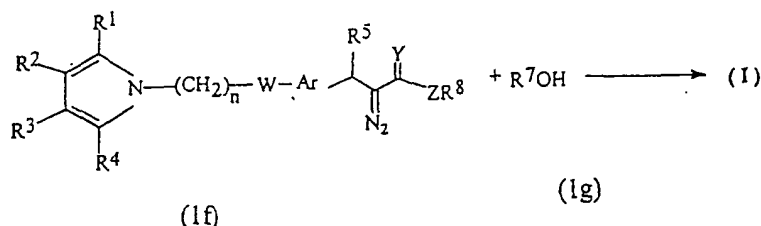
5

通式(1e)的化合物(其中所有符号如前所定义)与式(1d)化合物(其可以是手性的或外消旋的, 其中所有符号如前所定义)的反应可以应用偶合剂如 DCC、EDC、三芳基磷/二烷基氮杂二羧酸酯如 PPh_3/DEAD 或 PPh_3/DIAD 等等进行。可以应用 N_2 、Ar 或 He 维持惰性气氛。可以使用溶剂如 THF、二噁烷、DME、甲苯、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、 CCl_4 、乙腈等等。可以使用 0.05-2 当量的化合物如 DMAP、HOBT。反应温度为 0°C 至使用溶剂的回流温度, 优选 $20-80^\circ\text{C}$ 。反应时间可以为 0.5-24 h, 优选 0.5-12 小时。

10

反应路线 4:

15



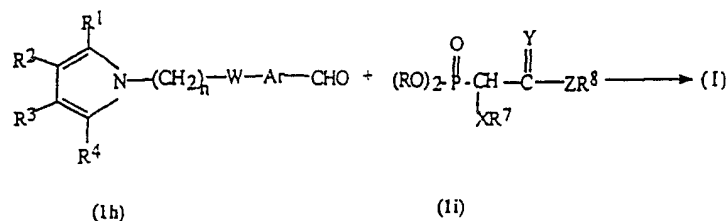
20

通式(1f)的化合物(其中所有符号如前所定义)与式(1g)的醇(其中 R^7 如前所定义, 除了不为氢)生成式(I)化合物(其中所有符号如前所定义和 X 表示 O 原子)的反应可以在铯盐如醋酸铯(II)存在下进行。可以使用溶剂如苯, 甲苯, 乙醚, THF, 二噁烷等等。也可以使用 ROH 作为溶剂以提高反应速率。可以应用 N_2 、Ar 或 He 维持惰性气氛。反应时间可以为 0.25-48 小时, 优选 0.25-8 小时。

25

反应路线 5:

30

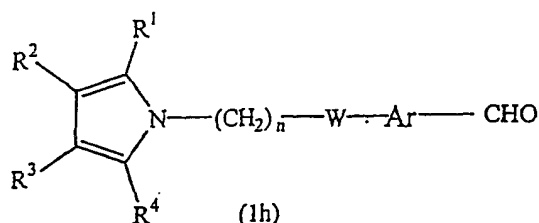


5

通式(1h)的化合物(其中所有符号如前所定义)与式(1i)的醇(其中所有符号如前所定义和 R 表示(C₁-C₈)烷基)生成式(I)化合物(其中 R⁵ 和 R⁶ 表示一种键, 并且所有的其它符号如前所定义)的反应可以在 Wittig Horner 反应条件下, 在碱存在下, 如碱金属氢化物如 NaH 或 KI, 碱金属醇盐如 NaOMe、NaOEt、K⁺t-BuO⁻或它们的混合物, 有机锂如 CH₃Li、BuLi、sec-BuLi、LDA 等等存在下进行。可以使用非质子溶剂如 THF、二噁烷、DMF、DMSO、DME 等等或它们的混合物。HMPA 对反应的进行是优选的, 但不是必须的。反应可以在温度-80℃至 50℃下进行, 优选在 0℃至 30℃下进行。在无水条件下能更有效地进行反应。

在催化剂如 5-10 % Pd/C、Rh/C、Pt/C Raney Ni 等等存在下或使用上述 5-100 % w/w 的混合物, 式(I)化合物(其中 R⁵ 和 R⁶ 表示一种键)通过与氢气反应, 可以还原成式(I)化合物(其中 R⁵ 和 R⁶ 表示氢)。氢气的压力可以是 1 大气压至 80 psi。适合的溶剂为醇如乙醇、甲醇等, 乙酸乙酯、乙酸等。也可以使用金属-溶剂如在乙醇中的镁或在乙醇中的钠汞齐。

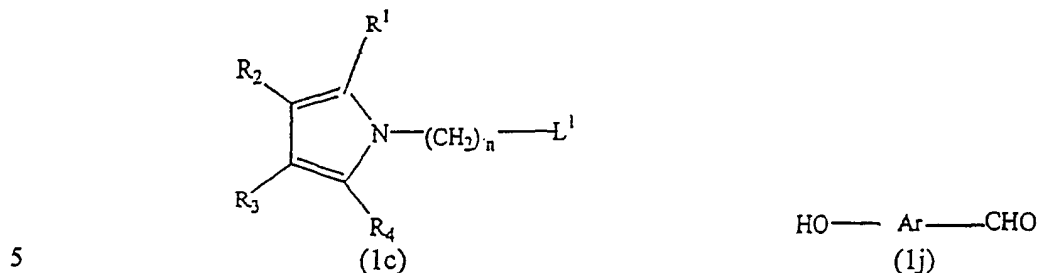
按照本发明的特征, 还提供了式(1h)的中间体, 其中 R¹、R²、R³、R⁴、W、n 和 Ar 如前所定义。



25

按照本发明的另一个特征, 还提供了如前所定义的通式(1h)的新中间体的制备方法, 其包括通式(1c)的化合物

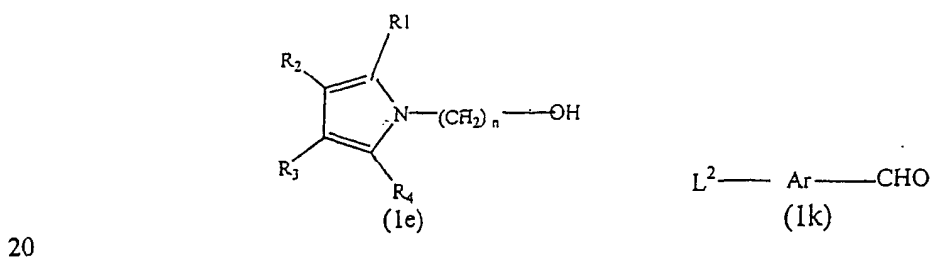
30



其中 R^1 - R^4 、 n 如前所定义和 L^1 为卤素原子如氯、溴或碘或离去基团如甲烷磺酸根、三氟甲烷磺酸根、*p*-甲苯磺酸根等，与式(1j)的化合物反应，其中 Ar 如前所定义。

10 式(1c)的化合物与式(1j)的化合物生成式(1h)的化合物的反应可以在溶剂如 THF, DMF, DMSO, DME 等存在下进行。可以使用这些溶剂的混合物。可以应用 N_2 、Ar 或 He 维持惰性气氛。反应可以在碱如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、NaH 或其混合物存在下进行。反应可以在温度 20°C 至 150°C 下进行，优选在 30°C 至 100°C 下进行。反应时间范围在 1-24 小时，优选 2-6 小时。

15 备选地，通式(1h)的新中间体还可以通过通式(1e)化合物：



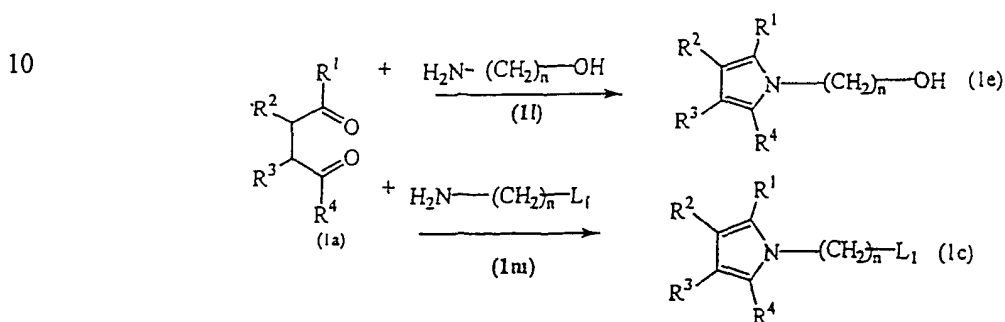
其中 R^1 - R^4 、 n 如前所定义与式(1k)的化合物(其中 Ar 如前所定义和 L^2 为卤素原子如氟、氯、溴或碘)反应进行制备。式(1e)的化合物与式(1k)的化合物生成式(1h)的化合物的反应可以在溶剂如 THF, DMF, DMSO, DME 等存在下进行。可以使用这些溶剂的混合物。通过应用惰性气体 N_2 、Ar 或 He 可以维持惰性气氛。反应可以在碱如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、NaH 或其混合物存在下进行。反应可以在温度 20°C 至 150°C 下进行，优选在 30°C 至 100°C 下进行。反应时间范围在 1-24 小时，优选 2-6 小时。

通过如前定义的化合物(1e)与如前定义的式(1j)化合物进行反应也可以得到上述定义的式(1h)的新的中间体。

30 通式(1e)的化合物与式(1j)的化合物的反应可以应用适当的偶联剂进

行, 如二环己基脲, 三芳基磷/二烷基氮杂二羧酸酯如 PPh_3/DEAD 等。该反应可以在溶剂如 THF, DME, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , 甲苯, 乙腈, 四氯化碳等存在下进行。通过应用惰性气体 N_2 、Ar 或 He 可以维持惰性气氛。在 DMAP、HOBT 存在下反应可以有效进行, 它们的使用范围必须在 0.05 - 2 当量, 5 优选 0.25 - 1 当量。反应温度范围在 0°C 至 100°C 下进行, 优选在 20°C 至 80°C 。反应时间范围在 0.5-24 小时, 优选 6-12 小时。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了制备通式(1c)和(1e)的化合物的制备方法, 其包括通式(1a)的化合物



其中 $\text{R}^1\text{-R}^4$ 如前所定义, 或者与取代的氨基醇(1l), 其中 n 如前所定义, 或与取代的胺(1m), 其中 n 和 L^1 如前所定义, 得到通式(1c)或(1e)的中间体。通式(1a)的化合物与通式(1l)或(1m)的化合物反应可以以纯净物反应, 或在一种溶剂或多种溶剂混合物存在下进行反应, 该溶剂例如是四氢呋喃, 己烷, 甲苯, 乙醇, 庚烷, 石油醚, 二甲苯, 苯, 乙酸乙酯, 乙酸叔-丁基酯, 1, 2-二氯乙烷, 异-丙醇, 二噁烷, 环己烷等等。反应温度可以在 0°C 至使用溶剂的回流温度。产生的水可以通过应用 Dean Stark 水分分离器或水清除剂如分子筛除去。该反应可以在惰性气氛如 N_2 、He 或 Ar 存在下进行。该反应可以在酸存在下进行, 如乙酸, 丙酸, 丁酸, 异丁酸, 新戊酸, p-20 甲苯磺酸, 樟脑磺酸, 苯磺酸, 三氟乙酸, 氯代乙酸, 氯代丙酸, 苯基乙酸, 苯基丙酸, 丙二酸, 琥珀酸, 苯甲酸, 卤化苯甲酸, 甲苯甲酸等等。

本发明的化合物含有一个或多个手性中心, 因此它们也可以以立体异构体形式存在。本发明的立体异构体可以通过下列的一种或多种方法制备:

30 i. 一种或多种试剂可以使用其单一的异构体。例如, 化合物(1b)或(1d)

可以是纯的立体异构体。

ii. 在反应过程中可以使用旋光纯的催化剂或手性配体。该金属催化剂可以是铑、钌和铟等。该手性配体可以优选为手性的膦 (Principles of Asymmetric synthesis J E Baldwin Ed. Tetrahedron series, Volume 14, Page no. 311-316)。

iii. 立体异构体的混合物可以通过常规方法如微生物拆分, 拆解与手性酸或手性碱形成的非对映体的盐。手性酸可以是酒石酸、扁桃酸、乳酸、樟脑磺酸、氨基酸等。手性碱可以是金鸡纳生物碱、马钱子碱或碱性氨基酸如赖氨酸、精氨酸等。

iv. 立体异构体的混合物的拆分也可以通过化学方法进行, 它是通过用手性化合物如手性胺、手性酸、手性氨基醇、氨基酸将该化合物衍生成非对映体的 1:1 混合物, 该非对映体可以通过分步结晶、色谱等常规方法, 然后裂解衍生物进行分离 (Jaques 等 "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981)。

作为本发明一部分的可药用盐可以通过用 1-6 当量的碱处理式(I)的化合物进行制备, 所述碱例如是氢化钠, 甲醇钠, 乙醇钠, 氢氧化钠, 叔-丁醇钾, 氢氧化钙, 乙酸钙, 氯化钙, 氢氧化镁, 氯化镁等等。可以使用溶剂如水, 丙酮, 乙醚, THF, 甲醇, 乙醇, t-丁醇, 二噁烷, 异丙醇, 异丙基醚, 或它们的混合物。可以使用有机碱如赖氨酸, 精氨酸, 甲基苄基胺, 乙醇胺, 二乙醇胺, 氨丁三醇, 胆碱, 胍, 以及其衍生物。通过用在溶剂中的酸处理可以获得酸加成盐, 所述酸例如是酒石酸, 扁桃酸, 富马酸, 马来酸, 乳酸, 水杨酸, 柠檬酸, 抗坏血酸, 苯磺酸, p-甲苯磺酸, 羟基萘甲酸, 甲烷磺酸, 苹果酸乙酸, 苯甲酸, 琥珀酸, 棕榈酸, 盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 硝酸等, 所述溶剂例如是水, 醇, 醚, 乙酸乙酯, 二噁烷, DMF, 或低级烷基酮如丙酮, 或它们的混合物。

通过在不同的条件下结晶式(I)的化合物可以制备不同的多晶型, 如不同的重结晶溶剂或不同比例的溶剂混合物, 多种结晶方法如在结晶中缓慢冷却、快速冷却、非常迅速冷却或逐渐冷却。通过加热该化合物、熔化该化合物、通过逐渐或快速冷却固化、在真空或惰性气氛下加热或熔化、和在真空或惰性气氛下冷却, 可以获得不同的多晶型。不同的多晶型可以通

过差示扫描量热计、粉末 X-射线衍射、IR 光谱或固体探针 NMR 光谱进行鉴别。

本发明的另一个方面包括一种药物组合物，其含有至少一种通式(I)的化合物，以及其衍生物、类似物、互变异构体、立体异构体、多晶型物、
5 可药用的盐、可药用的溶剂合物作为活性成分，以及可药用的载体稀释剂等。

含有本发明化合物的药物组合物可以通过常规方法制备，例如在 Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed., 1995 中描述。该组合物可以是常规的剂型如胶囊、片剂、粉末、溶液、混悬液、糖浆、气
10 溶胶、或局部给药形式。它们可以含有适当的固体或液体载体，或在适当的无菌介质中形成注射溶液或混悬液。该组合物可以含有 0.5-20 %、优选 0.5-10 %重量的活性化合物，余量为可药用的载体、赋型剂、稀释剂、溶剂等。

典型的组合物含有式(I)的化合物或其可药用的酸加成盐，以及可药用的
15 的赋型剂，其可以是载体或稀释剂，或被载体稀释，或被包装到载体中，其可以是胶囊、小袋、纸或其它容器的形式。当载体用作稀释剂时，它可以是固体、半固体或液体物质，其可以用作活性化合物的载体、赋型剂或介质。该活性化合物可以以在容器例如小袋中的颗粒状固体的形式被吸收。一些适合的载体为水，盐溶液，醇，聚乙二醇，聚羟基乙氧基化蓖麻
20 油，花生油，橄榄油，明胶，乳糖，石膏粉，蔗糖，环糊精，直链淀粉，硬脂酸镁(magnesium stearate)，滑石，明胶，琼脂，果胶，阿拉伯胶，硬脂酸或纤维素的低级烷基醚，硅酸，脂肪酸，脂肪酸胺，脂肪酸甘油单酯和甘油二酯，季戊四醇脂肪酸酯，聚氧乙烯，羟基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。同样地，载体或稀释剂可以包括任何本领域已知的缓释材料，如
25 单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，其单独使用或与蜡混合。制剂中还可以包括润湿剂，乳化剂，混悬剂，防腐剂，甜味剂或增香剂。可以通过本领域已知的方法配制本发明的制剂，以提供活性成分给药患者后的快速、持续或延迟释放。

该药物组合物可以是无菌的，并且如果需要可以与辅剂、乳化剂、缓
30 冲剂和/或着色剂等混合，只要其不有害地与活性化合物反应。

可以以任何途径给药，只要其有效地将活性药物传送到适当的或所需的活性部位，例如口服，鼻腔，经皮，肺部，或肠胃外(parental)给药，例如直肠、贮库、皮下、静脉内、尿道内、肌肉内、鼻内、眼用溶液或油膏，优选通过口服途径给药。

- 5 如果固体载体用于口服给药，该制剂可以被压成片剂，以粉末或小球形式装入硬明胶胶囊中，或者它可以是锭剂或糖锭形式。如果使用液体载体，该制剂可以是糖浆剂、乳剂、软明胶胶囊或无菌注射液，如水性或非水性液体混悬液或溶液。

- 10 对于鼻内给药，该制剂可以含有溶解或混悬于液体载体，尤其是水性载体中的式(I)化合物，作为气溶胶给药。该载体可以含有添加剂，如增溶剂例如丙二醇，表面活性剂，吸收促进剂如卵磷脂(磷脂酰胆碱)或环糊精，或防腐剂如对羟基苯甲酸酯类。

对于肠胃外给药，特别适合的是注射溶液或混悬液，优选活性化合物溶剂于多羟基化蓖麻油中的水性溶液。

- 15 具有滑石和/或碳水化合物载体或粘合剂等片剂、糖衣丸或胶囊特别适合于口服给药。优选地，片剂、糖衣丸或胶囊的载体包括乳糖、玉米淀粉和/或马铃薯淀粉。当可以使用加糖载体时，可以使用糖浆剂或酏剂。

可以通过常规压片技术制备的典型的片剂可以含有：

芯：

- | | | |
|----|-------------------|---------|
| 20 | 活性化合物(游离化合物或其盐) | 5.0 mg |
| | 胶体二氧化硅(Aerosil) | 1.5 mg |
| | 微晶纤维素(Avicel) | 70.0 mg |
| | 改性纤维素胶(Ac-Di-Sol) | 7.5 mg |
| | 硬脂酸镁 | 适量(ad.) |

25

包衣层：

- | | |
|---------------------|-----------|
| HPMC | 大约 9.0 mg |
| *Mywacett 9-40 T | 大约 0.9 mg |
| *酰基化单酸甘油酯用作薄膜包衣的增塑剂 | |

30

通式(I)的化合物或其组合物用于治疗 and/或预防代谢紊乱引起的疾病如高脂血症、胰岛素抵抗性、Leptin 抵抗性、高血糖症、肥胖或炎症。

这些化合物用于治疗高胆固醇血症，家族性高胆固醇血症，高甘油三酯血症，II-型糖尿病，异常脂血症，涉及综合症 X 的疾病，如高血压，肥胖，胰岛素抵抗性，冠心病，动脉粥样硬化，黄瘤，中风，外周血管疾病及相关疾病，糖尿病并发症，某些肾疾病，如肾小球肾炎，肾小球硬化症，肾病综合症，高血压肾硬化，视网膜病，肾病，牛皮癣，多囊性卵巢综合症，骨质疏松，炎症性肠病，肌强直性营养不良，动脉硬化，黄瘤，胰腺炎，以及治疗癌症。

本发明的化合物可以给需要治疗、预防、除去、减轻或改善上述疾病的哺乳动物，尤其是人给药。

本发明的化合物在很宽的剂量范围内都有效，但是，准确的剂量、给药方式和组合物的剂型根据要进行治疗的受试者确定，由负责受试者治疗的医生或兽医决定。通常地，每天可以使用的剂量为大约 0.025 至大约 200 mg，优选大约 0.1 至大约 100 mg。通常，该单位剂量含有大约 0.01 至 100 mg 的式(I)的化合物作为活性成分，以及可药用的载体。通常，鼻内、口服、经皮或肺部给药的适当剂型含有与可药用的载体或稀释剂混合的大约 0.001 mg 至大约 100 mg，优选大约 0.01 至大约 50 mg 的活性成分。

在本发明的另一个方面，还提供了治疗和/或预防上述疾病的方法。

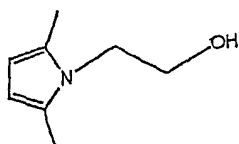
在本发明的另一个方面，还提供了一种或多种通式(I)的化合物或其药用盐在制备用于治疗 and/或预防在本说明书中提到的疾病的药物中的用途。

在本发明的另一个方面，还提供了本发明的化合物与 statins, glitazones, 磺酰脲类, fibric acid 衍生物, α -糖苷酶抑制剂或抗氧化剂联合使用的用途。

通过下面的实施例详细解释本发明，这些实施例只是举例说明，绝不是为了限制本发明的范围。

制备 1:

1-(2-羟基乙基)-2, 5-二甲基-1H-吡咯(第 2 号化合物)的制备:



5

(第2号化合物)

在 110-120°C 下, 将己烷-2, 5-二酮(5 g)、乙醇胺(26.7 g)、新戊酸(23.26 g)和含有 n-庚烷: 四氢呋喃: 甲苯(4: 1: 1, 5 mL)的溶剂混合物的混合物在搅拌下回流。在 3-4 小时中共沸除去反应中形成的水。冷却该混合物, 除去溶剂。将得到的残渣溶解于二氯甲烷(30 mL)中, 用饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)、水(30 mL)洗涤, 然后用盐水 (30 mL)洗涤, 干燥(硫酸钠), 蒸发溶剂。得到油状物的粗制化合物, 通过柱色谱(硅胶 100-200)纯化, 应用乙酸乙酯: 己烷(2: 8)作为洗脱剂, 得到题述化合物。

按照类似于制备 1 描述的方法, 从适当取代的二酮制备下列式(1e)化合物(表 1 中给出)。其中适当取代的二酮可以应用文献中描述的多种反应路线制备。

20

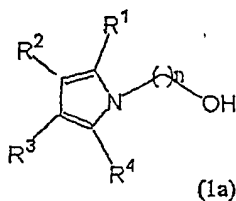
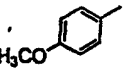
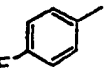
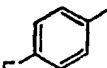
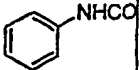
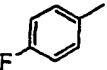
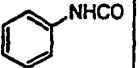
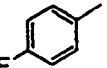
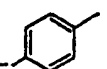


表 1

化合物 号	(Ie) 中吡咯环上的取代基				n =	分子量 (mp°C)	收率 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ , CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
1.	H	H	H	H	2	111	98	—
2.	CH ₃	H	H	CH ₃	2	139	65	2.21 (6H, s); 3.70-3.72 (2H, m); 3.89 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.76 (2H, s).
3.	i-Pr		H	i-Pr	2	271	42	1.25 (12H, 4d, J=6.5 Hz); 2.97 (1H, sept, J = 6.7 Hz); 3.24 (1H, sep, J = 6.7 Hz); 3.85 (2H, m); 4.1 (2H, t, J = 7 Hz); 5.87 (1H, s); 7.19-7.32 (5H, m)
4.	i-Pr	H	H		2	259	84	1.27 (6H, d, J = 6.5 Hz); 2.99-3.04 (1H, m); 3.53 (2H, t, J = 6.15 Hz); 3.82 (3H, s); 4.09 (2H, t, J = 6.2 Hz); 5.96 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.67 (1H, d, J = 3.48 Hz); 6.91 (2H, d, J = 8.9 Hz); 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz)
5.	i-Pr	H	H		2	247	—	1.27 (6H, d, J = 6.0 Hz); 2.97-3.06 (1H, m); 3.53 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.08 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.99 (1H, d, J = 3.60 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.3 Hz); 7.05-7.1 (2H, t, J = 8.8 Hz); 7.34-7.37 (2H, m)
6.	i-Pr	H			2	323.2 (109°C)	55	1.34 (6H, d, J = 7 Hz); 3.09 (1H, sep, J = 7 Hz); 3.57 (2H, t, J = 4.5 Hz); 4.02 (2H, t, J = 4.5 Hz); 7.03-7.30 (9H, m)
7.	i-Pr				2	442 (175 - 178°C)	52	1.47 (6H, d, J = 7.2 Hz); 3.5 - 3.6 (1H, m); 3.59 (2H, t, J = 6.2 Hz); 3.99 (2H, t, J = 6.6 Hz); 6.79 (1H, s); 6.91 - 7.0 (3H, m) 7.08 - 7.19 (10H, m).
8.	i-Pr				3	456 (58 - 62°C)	50	—
9.		H	H		2	281	79	1.55 (1H, s); 3.3 (2H, dd, J = 6.0 Hz); 4.2 (2H, t, J = 6.0 Hz); 6.25 (2H, dd, J = 3.6 Hz); 7.1 (2H, t, J = 7.0 Hz); 7.4 (1H, m, J = 9.0 Hz); 7.42 - 7.47 (6H, m)

化合物号	(1e) 中吡咯环上的取代基				N =	分子量 (mp°C)	收率 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
10.		-COOEt	H		2	353	55	1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz); 1.60 (1H, s, OH); 3.35 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.00 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.10 (2H, t, J = Hz); 6.69 (1H, s); 7.10 (2H, t, J = 9.9 Hz); 7.39–7.46 (7H, m)
11.	i-Pr	H	H	CH ₃	2	167	68	1.2 (6H, d, J = 8 Hz); 2.2 (3H, s); 2.94 (1H, septet); 3.77 (2H, t, J = 6.9 Hz); 3.97 (2H, t, J = 6.9 Hz)

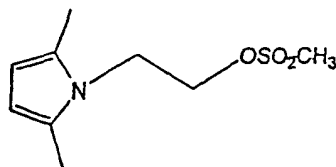
制备 2:

在表 1 中描述了化合物 8, 也可以通过应用相应的醛的备选反应路线制备, 得到更好的产率。该方法给出如下:

相应的醛(2g)和硼氢化钠(0.167 g)的混合物溶解于无水酒精(20 mL)中。将其在 0-5°C 下搅拌大约 2 小时。将得到的固体产物用冰-冷却的水(40 mL)稀释, 搅拌 15 分钟, 过滤, 用水洗涤(2 x 10 mL), 在真空干燥器中通过五氧化磷干燥(2g, 100%)。

制备 3:

2-(2, 5-二甲基-1H-吡咯-1-基)乙基磺酸甲酯(第 13 号化合物)的制备:

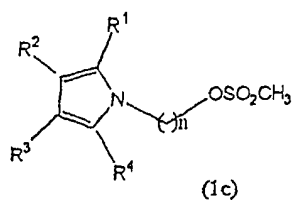


向制备 1 中得到的化合物 2(3.0 g)、三乙胺(1 mL)溶液中加入在 0°C 下的甲烷磺酰氯, 将其在氮气氛、0°C 下搅拌 1 小时。将该混合物升温至大约 20-25°C, 在该温度下搅拌大约 2 小时(TLC)。反应完成后, 加入水(30 mL), 分离有机层。混合物用饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)、水(20 mL)洗涤,

然后用盐水 (20 mL)洗涤, 硫酸钠干燥。在减压下蒸发有机层。粗产物不经过纯化直接用于下一步。按照类似于制备 3 描述的方法, 从表 1 中描述的适当取代的吡咯衍生物(1a)制备下列式(1c)化合物(表 2 中给出)。

表 2:

5



10

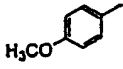
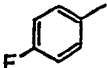
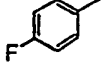
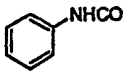
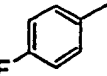
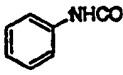
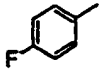
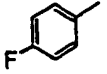
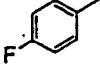
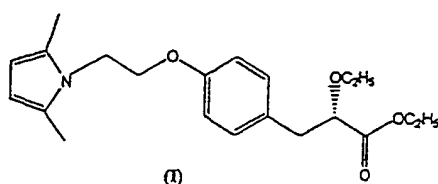
化合物号	(1c) 中吡咯环上的取代基				n =	分子量 (mp °C)	收率 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
12.	H	H	H	H	2	189	26	2.7 (3H, s); 4.43 (2H, t, J = 5.2 Hz); 6.17 (2H, t, J = 2.1 Hz); 6.7 (2H, t, J = 2.1 Hz);
13.	CH ₃	H	H	CH ₃	2	217	64	2.23 (6H, s); 2.68 (3H, s); 4.08 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.34 (2H, t, J = 5.8 Hz); 5.78 (2H, s)
14.	i-Pr		H	i-Pr	2	349	97	—
15.	i-Pr	H	H		2	337	99	—
16.	i-Pr	H	H		2	325	72	1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz); 2.69 (3H, s); 2.92 – 2.99 (1H, m); 4.05 (2H, t, J = 6.0 Hz); 4.27 (2H, t, J = 6.0 Hz); 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.1 (1H, d, J = 3.4 Hz); 7.07 – 7.1 (2H, t, J = 6.0 Hz); 7.30 – 7.35 (2H, m)
17.	i-Pr	H			2	369	61	1.35 (6H, d, J = 7 Hz); 2.76 (3H, s); 3.0 – 3.05 (1H, m); 4.05 (2H, t, J = 6.2 Hz); 4.15 (2H, t, J = 6 Hz); 6.22 (1H, s); 7.07 – 7.30 (9H, m)
18.	i-Pr				2	520 (160 – 162 °C)	85	—
19.	i-Pr				3	534	100	—
20.		H	H		2	359	98	—

表 2 续

化合物号	(1c 中吡咯环上的取代基)				n =	分子量 (mp ^o C)	收率 (%w/w)	H-NMR (300 MHz, δ , CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
21.		-COOEt	H		2	431	98.3	—
22.	i-Pr	H	H	CH ₃	2	245	97.1	1.28 (6h, d, J = 7.7 Hz); 2.25 (3H, s); 2.83 - 2.92 (1H, m); 4.14 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.34 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.83 (2H, s).

实施例 2:

3-{4-[2-(2, 5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯的制备

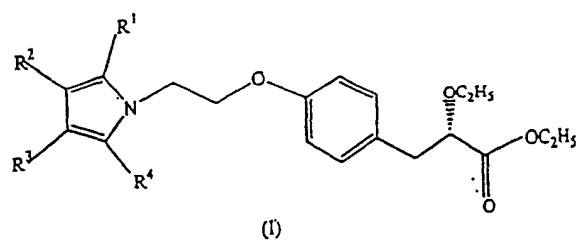


在 70-80℃下, 将 3-(4-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯(1.12 g)和碳酸钾(2.37 g)在二甲基甲酰胺(20 mL)中的溶液搅拌 10 分钟, 其后加入在二甲基甲酰胺(10 mL)中的磺酸甲酯(第 13 号化合物)(2.3 g)。将该反应混合物在 70-80℃下搅拌小时, 保持在 25 -30℃下过夜(大约 16 h)。用水(40 mL)稀释该反应混合物。用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取产物。反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(65 mL)、水(2 x 80 mL)、盐水 (80 mL)洗涤, 硫酸钠干燥。在减压下蒸发乙酸乙酯, 得到油状产物。

通过应用氯仿: 乙酸乙酯(9: 1)作为洗脱剂的硅胶色谱纯化粗产物(3 g), 得到题述化合物(2.6 g, 89 %)。

按照上述实施例描述的方法, 从表 2 中描述的适当取代的吡咯衍生物制备下列式(I)化合物(表 3 中给出)。

表 3



实施例号	(I) 中吡咯环上的取代基				n =	分子量 (mp °C)	收率 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
1.	H	H	H	H	2	331	37	1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.94 (2H, dd); 3.33–3.38 (1H, m); 3.54–3.65 (1H, m); 3.95 (1H, dd); 4.12–4.26 (6H, m); 6.16 (2H, t, J = 2.1 Hz); 6.7 (2H, t, J = 2.1 Hz); 6.8 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).
2	CH ₃	H	H	CH ₃	2	359	57	1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.25 (3H, t, J = 6.9 Hz); 2.27 (6H, s); 2.91–2.94 (2H, m); 3.32–3.60 (2H, m); 3.97–4.2 (7H, m); 5.78 (2H, s); 6.78 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).
3	i-Pr		H	i-Pr	2	491	35	1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.2–1.3 (15H, m); 2.94–2.96 (3H, m); 3.31–3.34 (2H, m); 3.96 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.1–4.2 (4H, m); 4.3 (2H, t, J = 6.9); 5.89 (1H, s); 6.8 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.2–7.33 (5H, m)
4	i-Pr	H	H		2	479	33	1.1 (3H, t, J = 7 Hz); 1.2 (3H, t, J = 7 Hz); 1.31 (6H, d, J = 6 Hz); 3.0–3.1 (1H, m); 2.90 (2H, dd); 3.33 (2H, m); 3.8 (3H, s); 3.85 (2H, t); 3.92 (1H, t); 4.12–4.16 (2H, q, J = 7.14 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6.8 Hz); 5.98 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.07 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.56 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.93 (2H, d, J = 8.7 Hz); 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz);

表 3: 续

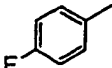
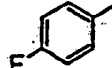
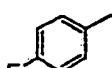
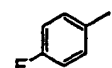
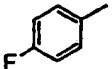
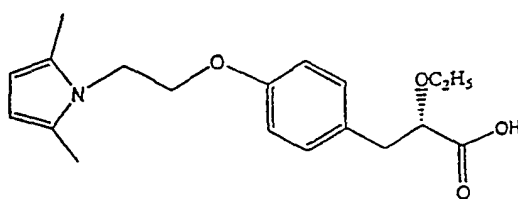
实施例号	(I) 中吡咯环上的取代基				n =	分子量 (mp°C)	收率 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
5	i-Pr	H	H		2	467	51	1.15 (3H, t, J=6.9Hz); 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz); 1.31 (6H, d, J=6 Hz); 2.90 (2H, dd); 3.33-3.35 (1H, m); 3.84 (2H, t, J=6.6 Hz); 3.33 - 3.58 (2H, m); 3.91 - 3.95 (1H, dd); 4.12-4.19 (2H, q, J= 7.0 Hz); 4.29 (2H, t, J=6.6 Hz); 6.55 (2H, d, J=8.6 Hz); 6.10 (1H, d, J=3.5 Hz); 5.98 (1H, d, J=3.4 Hz); 7.0 - 7.1 (4H, m); 7.3 - 7.38 (2H, m)
6	i-Pr	H			2	543	48	1.1 (3H, t, J= 6.99 Hz); 1.2 (3H, t, J= 7.1 Hz); 1.36 (6H, d, J= 7 Hz); 2.9 (2H, d, J= 6.29 Hz); 3.0 - 3.1 (1H, m); 3.3 - 3.58 (2H, m); 3.8 (2H, t, J= 6.8 Hz); 3.9 (2H, t, J= 7 Hz); 4.1 - 4.2 (4H, m); 6.2 (1H, s); 6.5 - 7.3 (13H, m).
7	i-Pr				2	662	44	1.08 (3H, t, J= 7.0 Hz); 1.16 (3H, t, J= 7.0 Hz); 1.49 (6H, d, J= 7 Hz); 2.85 (2H, dd); 3.26 (1H, m); 3.5 (2H, m), 3.87 (2H, t); 3.9 (1H, t); 4.09 (2H, q); 4.19 (2H, t); 6.53 (2H, d, J= 8.5 Hz) 6.79 (1H, s); 6.90 - 7.18 (16H, m)
8	i-Pr				3	676	89	1.14 (2H, t, J= 6.9 Hz) 1.22 (3H, t, J= 7 Hz); 1.53 (6H, d, J= 7 Hz); 1.97 (2H, m); 2.91 (2H, dd) 3.32 (1H, m); 3.56 (2H, m); 3.76 (2H, t); 3.93 (1H, t); 4.07 (2H, t); 4.15 (2H, q, J= 7 Hz); 6.62 - 6.65 (2H, d); 6.84 (1H, s); 6.9 - 6.98 (3H, m); 7.03 - 7.05 (2H, d); 7.09 - 7.18 (10H, m).
9		H	H		2	501	15	1.12 (3H, t, J= 7.0 Hz); 1.21 (3H, t, J= 7.0 Hz); 2.88 (2H, d, J= 6.0 Hz); 3.3 (1H, m); 3.6 (1H, m); 3.61 (2H, t); 3.9 (1H, m); 4.1 (2H, t, J= 7.9 Hz); 4.37 (2H, t, J= 6.0 Hz); 6.26 (2H, dd, J= 3.3 Hz); 6.9 (2H, d, J= 9.0 Hz); 7.1 (2H, m); 7.41 - 7.49 (9H, m).

表 3 续

实施 例号	(I) 中吡咯环上的取代基				n =	分子量 (mp°C)	收率 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
10		-COOEt	H		2	573	13.5	1.1 - 1.25 (9H, m); 2.8 (2H, d, J = 6.3 Hz); 3.3 (1H, m); 3.6 (1H, m); 3.61 (2H, m); 3.9 (1H, t); 4.1 - 4.21 (6H, m); 6.3 (1H, s); 6.9 (2H, d, J = 9.0 Hz); 7.1 (2H, m); 7.42 - 7.47 (9H, m)
11	i-Pr	H	H	CH ₃	2	387	32.4	1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.2 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz); 2.27 (3H, s); 2.9 - 3.0 (3H, m); 3.3 - 3.63 (2H, m); 3.96 (1H, dd,); 4.06 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.14 - 4.24 (4H, m); 5.83 (2H, s); 6.73 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).

实施例 13:

3-{4-[2-(2, 5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸的制备



实施例 13

将取代的酯(实施例 2 中制备)(1.38 g)、氢氧化钠(3.0 %, 15 mL)在甲醇(20 mL)中的混合物在 20-25°C 下搅拌 10 小时。在减压下蒸发甲醇。残渣用水(20 mL)稀释, 并将其用稀盐酸酸化。用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取产物。有机层用饱和碳酸氢钠溶液(65 mL)、水(2 x 80 mL)、盐水(80 mL)洗涤, 硫酸钠干燥。在减压下蒸发乙酸乙酯, 得到油状产物(1.2 g, 94 %).

通过应用己烷: 乙酸乙酯(9: 1)作为洗脱剂的硅胶柱色谱纯化粗产物(3 g),

得到题述化合物(0.75 g, 59 %).

按照实施例 13 描述的方法, 从适当取代的吡咯衍生物类似地制备下列式(I)化合物(表 4 中给出):

5

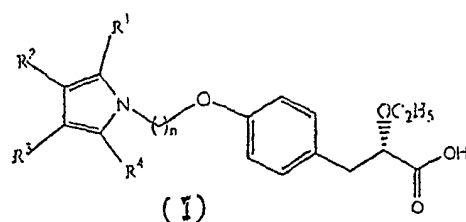


表 4

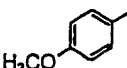
实施 例号	(I) 中吡啶环上的取代基				n =	分子量 (mp°C)	收率 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ, CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
12	H	H	H	H	2	303	79	1.16 (3H, t, J = 6.9Hz); 2.97 (1H, dd); 3.0 (1H, dd); 3.36-3.6 (2H, m); 4.01 (1H, dd); 4.17-4.28 (4H, m); 6.16 (2H, t, J = 2.1Hz); 6.75-6.80 (4H, m); 6.7 (2H, t, J = 2.1Hz); 6.8 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz).
13	CH ₃	H	H	CH ₃	2	331.2 (102)	59	1.18 (3H, t, J = 7 Hz); 2.28 (6H, s); 2.93-3.08 (2H, m); 3.45-3.59 (2H, m); 4.03-4.18 (5H, m); 5.79 (1H, s); 6.78 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz).
14	i-Pr		H	i-Pr	2	463	48	1.12 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.2-1.3 (12H, m); 2.96-3.76 (7H, m); 4.03-4.05 (2H, m); 4.30 (2H, t, J = 6.9 Hz); 5.89 (1H, s); 6.80 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.15 (2H, d, J = 8.5Hz); 7.2-7.33 (5H, m).
15	i-Pr	H	H		2	451	84	1.2 (3H, t, J = 7 Hz); 1.29 (6H, d, J = 6 Hz); 2.90 (2H, dd); 3.04-3.06 (1H, m); 3.33-3.59 (2H, m); 3.8 (3H, s); 4.0 (1H, t); 3.84 (2H, t, J = 6 Hz); 4.28 (2H, t, J = 6.7 Hz); 5.98 (1H, d, J = 3.4 Hz); 6.56 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.08 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.93 (2H, d, J = 8.7Hz); 7.03 (2H, t, J = 8.5Hz); 7.32 (2H, d, J = 8.5Hz).

表 4: 续

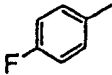
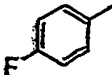
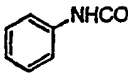
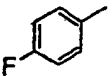
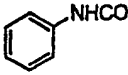
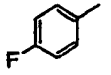
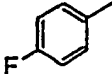
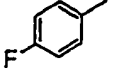
实施 例号	(I) 中吡啶环上的取代基				n =	分子量 (mp°C)	收率 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ , CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
16	i-Pr	H	H		2	439	36	1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.31 (6H, d, J = 6.9 Hz); 2.93 (2H, dd); 3.03 - 3.1 (1H, m); 3.33 - 3.58 (2H, m); 3.84 (2H, t, J = 6.5 Hz); 4.0 (1H, m); 4.29 (2H, t, J = 6.6 Hz); 6.56 (2H, d, J = 8.6 Hz); 6.10 (1H, d, J = 3.5 Hz); 6.00 (1H, d, J = 3.5 Hz); 7.0 - 7.1 (4H, m); 7.3 - 7.38 (2H, m).
17	i-Pr	H			2	515 (127- 128)	53	1.19 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.36 (6H, d, J = 7 Hz); 2.95 (2H, dd, J = 7.1 Hz); 3.0 - 3.1 (1H, m); 3.45 - 3.57 (2H, m); 3.83 (2H, t, J = 6.5 Hz); 4.0 - 4.04 (1H, m); 4.2 (2H, t, J = 6.7 Hz); 6.2 (1H, s); 6.5 - 7.28 (13H, m).
18	i-Pr				2	634 (112- 114)	61	0.91 (3H, t, J = 6.7 Hz); 1.45 (6H, d, J = 6.8 Hz); 2.91 (2H, dd); 3.13 (1H, m); 3.32 - 3.49 (2H, m); 3.80 (3H, m); 4.15 (2H, t, J = 6.5 Hz); 6.46 (2H, d); 6.78 (1H, s); 6.86 - 7.18 (16H, m).
19	i-Pr				3	648 (114- 116)	24	1.1 (3H, t, J = 7 Hz); 1.47 (6H, d, J = 7 Hz); 1.91 (2H, m); 3.01 (2H, dd); 3.41 (1H, m); 3.98 (1H, t); 3.71 (2H, t, J = 6 Hz); 4.02 (2H, t, J = 7.2 Hz); 6.59 (1H, t); 6.78 (1H, s); 6.9 (2H, m); 7.1 (10H, m).
20		-H	H		2	473	60.3	0.9 (3H, t); 2.6 (1H, t); 2.9 (2H, d); 3.2 (1H, m); 3.5 (2H, t); 3.6 (1H, m); 6.21 (2H, dd, J = 3 Hz); 6.9 (2H, d); 7.0 (2H, t, J = 9.0 Hz); 7.31 - 7.6 (9H, m).

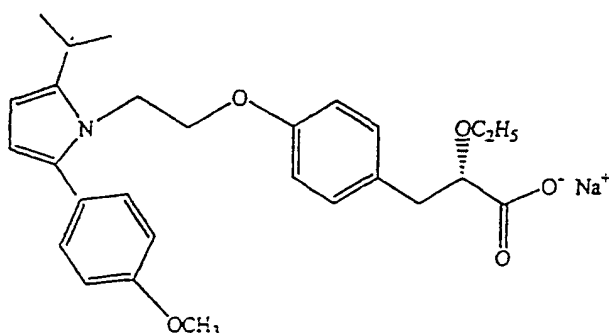
表 4 续

实施 例号	(I) 中吡咯环上的取代基				n =	分子量 (mp ^o C)	收率 (%w/w)	¹ H NMR (300 MHz, δ , CDCl ₃)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				
21		-COOEt	H		2	545	83	0.9 (3H, t); 2.6 (1H, t); 2.9 (2H, d); 3.2 (1H, m); 3.5 (2H, t); 3.6 (1H, m); 6.7 (1H, s); 6.9 (2H, d); 7.1 (2H, t); 7.29–7.6 (9H, m).
22	i-Pr	H	H	CH ₃	2	359	20	1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz); 1.26 (6H, d, J = 6.7 Hz); 2.27 (3H, s); 2.9–3.0 (1H, m); 3.07 (1H, dd); 3.42–3.58 (2H, m); 4.02–4.08 (3H, m); 4.2 (2H, t, J = 6.3 Hz); 5.83 (2H, s); 6.7 (2H, d, J = 8 Hz); 7.15 (2H, d, J = 8 Hz).

实施例 23-33 为按照下列方法制备的实施例 12-22 中的酸的相应的钠盐。

实施例 26:

3-{4-[2-(2, 5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸的钠盐的制备



实施例 26

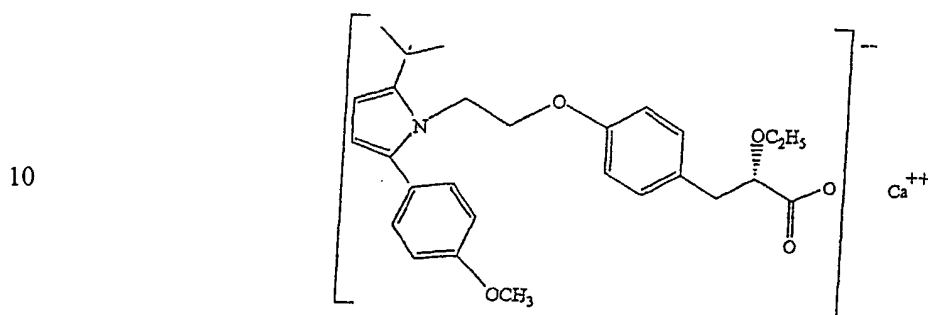
向置于 20 mL 甲醇中的酸化合物(上述实施例 15 中制备) (0.64 g)中,
加入氢氧化钠(0.056 g), 在 20-25℃下搅拌 3 小时。此后在减压下用甲醇

蒸馏，得到题述化合物(0.5 g)。

实施例 34-44 为按照下列方法制备的实施例 12-22 中的酸的相应的钙盐。

5 实施例 37:

3-{4-[2-(2, 5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸钙盐的制备



实施例 37

将钠盐(实施例 26 中获得)(0.5 g)溶解于甲醇(20 ml)中，在 20-25℃下
15 用乙酸钙(0.195 g)处理。并且，当出现钙盐沉淀时，加入 50 mL 水。过滤
沉淀，用水洗涤，然后用二-异丙基醚(2 x 20 mL)得到题述化合物。

类似地，可以应用适当的酸/碱根据上述类似的方法或按照文献已知
的方法制备其它药用盐。

本发明的化合物能降低随机的血糖水平、甘油三酯、总胆固醇、LDL、
20 VLDL，和增加 HDL。这可以通过体内动物实验而得以证明。

化合物的体内效果证明：

1. 在瑞士小白鼠中降低血浆甘油三酯和总胆固醇活性

雄性瑞士小白鼠(Swiss albino mice, SAM)从 NIN, Hyderabad, India 获
得，喂养于 Zydus 动物室中。所有这些动物维持在 12 小时光照和黑暗的
25 循环、25±1℃下。动物喂食标准实验室食物(NIN, Hyderabad, India)，并
随意饮水。使用体重范围 20-25 g 的 SAM。

测试化合物以 0.3-50 mg/kg/天的剂量口服给药瑞士白化病小鼠 6 天。
对照小鼠给药载体(0.25%羧甲基纤维素；剂量 10 ml/kg)。

在治疗的 0 和 6 天给药 1 小时后在喂食状态下收集血样。通过非肝素
30 化的(non-heparinised)毛细管从后眼眶窦采血，分析血清中的甘油三酯和

总胆固醇(Wieland, O. 酶分析方法. Bergermeyer, H., O., Ed., 1963.211-214; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969.6: 24-27)。应用市售试剂盒(Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India)测定血浆中的甘油三酯和总胆固醇。

计算公式

5 甘油三酯和总胆固醇的降低百分比按照下式计算：

$$\text{降低百分比(\%)} = \frac{\left[\frac{\text{TT/TO}}{1 - \frac{\text{TC/OC}}{\text{TC/OC}}} \right] \text{TT}}{\text{TC/OC}} \times 100$$

10 OC = 0 天对照组的值 OT = 0 天治疗组的值

TC = .测试天对照组的值 TT = 测试天治疗组的值

2. 在高血胆固醇大鼠模型中降低胆固醇的活性

15 将 Zydus 动物室喂养的雄性 Sprague Dawley 大鼠维持在 12 小时光照和黑暗的循环、25±1℃下。180-200 g 体重的大鼠用于该实验。给动物喂食 15 天与标准实验室食物(NIN, Hyderabad, India)混合的 2%胆固醇和 1%胆酸钠，并随意饮水。在整个实验中，动物维持相同的饮食(Petit, D., Bonnefis, M.T., Rey, C 和 Infante, R. 环丙贝特对正常和高血脂鼠肝脂类和脂蛋白的影响, Atherosclerosis. 1988.74: 215225)。

20 以 0.1-50 mg/kg/天的剂量口服给药测试化合物 6 天。对照组只用载体(0.25%羧甲基纤维素；剂量 10 ml/kg)治疗。

25 在治疗 0 和 6 天，给药 1 小时后在喂食状态下收集血样。通过非肝素化的(non-heparinised)毛细管从后眼眶窦采血，应用市售试剂盒(Zydus-Cadila, Pathline, Ahmedabad, India)分析血清中的甘油三酯、总胆固醇和 HDL。从总胆固醇、HDL 和甘油三酯得到的数据计算 LDL 和 VLDL 胆固醇。按照下式计算各种检查的参数的减少。

按照下式计算 LDL 和 VLDL 胆固醇水平的减少：

LDL 胆固醇(mg/dl) = 总胆固醇- HDL 胆固醇-甘油三酯

VLDL 胆固醇(mg/dl) = 总胆固醇- HDL 胆固醇- LDL 胆固醇