

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480016838.4

[51] Int. Cl.

*C07C 235/20 (2006.01)*

*A61K 31/16 (2006.01)*

*A61P 3/00 (2006.01)*

[43] 公开日 2006 年 7 月 19 日

[11] 公开号 CN 1805922A

[22] 申请日 2004.6.16

[21] 申请号 200480016838.4

[30] 优先权

[32] 2003.6.18 [33] GB [31] 0314136.3

[86] 国际申请 PCT/SE2004/000965 2004.6.16

[87] 国际公布 WO2004/110985 英 2004.12.23

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.16

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 R·拉纳 E·施塔勒

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 王景朝

权利要求书 1 页 说明书 27 页

[54] 发明名称

羧酸衍生物的药用盐

[57] 摘要

(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的钙盐或镁盐。

1.(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的钙盐或镁盐。

2.(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的钙盐。

3.权利要求 1 或 2 所述的盐，其是溶剂化物、水合物、混合溶剂化物/水合物、非溶剂化物或非水合物。

4.权利要求 1-3 任一项所述的盐，其为晶体或部分晶体形式。

5.权利要求 1-4 任一项所述的盐，其为与药学上惰性抗衡离子一起的混合盐的形式。

6.权利要求 2-4 任一项所述的盐，其中所述的药学上惰性抗衡离子是 $[\text{CaCl}]^+$ 。

7.一种药物制剂，其含权利要求 1-6 任一项所述的化合物和与其混合的药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载体。

8.一种治疗或预防无论是否与胰岛素抗性有关的脂质疾病(血脂异常)的方法，包括给予有此需要的哺乳动物权利要求 1-6 任一项所述的化合物。

9.权利要求 1-6 任一项所述的化合物在制备用于治疗无论是否与胰岛素抗性有关的脂质疾病(血脂异常)的药物中的用途。

10.一种治疗或预防 II 型糖尿病的方法，包括给予有此需要的哺乳动物有效量的权利要求 1-6 任一项所述的式 I 化合物。

11.一种药物组合物，包含权利要求 1-6 任一项所述的化合物以及与其结合的、用于治疗与动脉粥样硬化的形成和发展有关的疾病如高血压、高脂血症、血脂异常、糖尿病和肥胖症的另一种治疗剂。

## 羧酸衍生物的药用盐

## 发明领域

- 5 本发明涉及(2S)-3-(4-{2-[氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸衍生物的某些新盐，制备这些化合物的方法，它们在治疗包括无论是否与胰岛素抗性以及代谢综合症的其它表现有关的脂质疾病(血脂异常(dyslipidemias))在内的临床病症中的应用，它们治疗应用的方法以及包含它们的药物组合物。

10

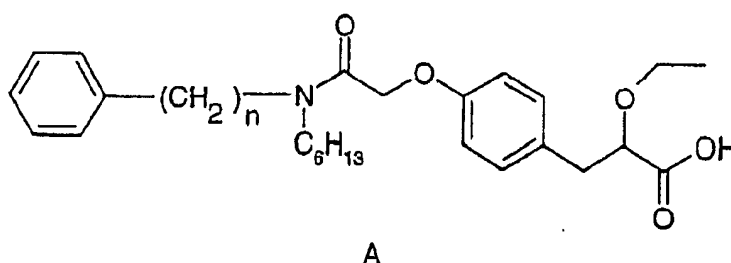
## 发明背景

- 所述的代谢综合症包括 II 型糖尿病，是指一系列表现，包括伴随高胰岛素血症的胰岛素抗性，可能地 II 型糖尿病，高动脉压，向心性(内脏)肥胖症，以脂蛋白水平紊乱形式观察到的血脂异常，其特征典型地是 VLDL(极低密度脂蛋白)升高、低密度 LDL 颗粒、HDL(高密度脂蛋白)浓度减少以及纤维蛋白溶解减少。

- 最新的流行病学研究证明，具有胰岛素抗性的个体的心血管发病率和死亡率的风险大大增加，尤其是患心肌梗死和中风的风险大大增加。在 II 型糖尿病中，由动脉粥样硬化相关的病症所引发的死亡在死亡总数中高达 80%。

- 在临床医学中，意识到需要增加代谢综合症患者的胰岛素敏感性，由此矫正血脂异常，血脂异常被认为是造成动脉粥样硬化进程加速的原因。然而，目前这不是一种普遍接受的具有明确药物治疗指标的

- 25 待审 PCT 申请 PCT/GB02/05743 公开了式 A 的化合物



其中 n 是 1 或 2, 以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、晶体形式及前药是高效的 PPAR $\alpha$ 调节剂。PPAR 是短过氧化物酶体增殖剂-激活的受体(关于 PPARs 的论述, 参见 T.M. Willson 等, J Med Chem 2000, Vol 43, 527)。这些化合物可有效地治疗与胰岛素抗性有关的病症。在  
5 PCT/GB02/05743 中没有公开式 A 化合物的特定的药学上可接受的盐。此外, 关于如何可以制备式 A 化合物的晶体形式以及特别是其盐没有提供信息。在本申请中, n 是 2 的化合物以游离酸的形式制备。然而, 此化合物是一种糖浆, 因此不适合在药物制剂中使用。因此, 需要此化合物的衍生物, 其具有适于在药物制剂中使用的物理和化学  
10 性质。人们试图制备具有许多不同抗衡离子的盐。然而, 由于下列原因之一, 大多数是不能令人满意的。盐不能以固态形式制备, 或者所制得的盐是无定形的, 具有低的玻璃转变温度。

在药物组合物的配制过程中, 重要的是药物物质是一种可方便操作和处理的形式。不仅从获得商业上可行的制备方法的角度来说, 而且从随后制备含该活性化合物的药物制剂的角度来说, 这都是很重要的。  
15

此外, 在制备药物组合物的过程中, 重要的是患者给药后, 提供一种可靠的、可再现的和恒定的药物血浆浓度曲线。

活性成分的化学稳定性、固态稳定性和"储存寿命"同样是非常重要的因素。该药物物质以及包含它的组合物应该优选能够有效地储存相当一段时间, 而活性成分的物理化学特性(例如它的化学组成、密度、吸湿性和溶解度)没有表现出显著变化。  
20

此外, 提供尽可能化学纯形式的药物同样是非常重要的。

本领域熟练技术人员可以理解, 典型地, 如果一种药物可以很容易地以稳定形式获得, 例如稳定的晶体形式, 那么可以提供如下优点:  
25 易于处理、易于制备合适的药物制剂以及具有更可靠的溶解特征。

### 发明描述

本发明提供(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的钙盐或镁盐。  
30

我们现已发现, 本发明的某些化合物具有可以制备成晶体形式的优点。

本发明的另一方面是提供呈基本上晶体形式的本发明的化合物。

虽然我们现已发现，有可能以大于 80%晶体的形式制备本发明的化合物，但是在此的术语"基本上晶体"是指包括大于 20%，优选大于 30%，更优选大于 40%(例如大于 50、60、70、80 或 90%中的任何一种)的晶体。

本发明的另一方面是提供呈部分晶体形式的本发明的化合物。术语"部分晶体"包括 5%或 5%至 20%之间的晶体。

结晶度(%)可以由本领域熟练技术人员使用 X-射线粉末衍射(XRPD)进行测定。也可以使用其它技术，例如固态 NMR、FT-IR、拉曼光谱、差示扫描量热法(DSC)和微量热法进行测定。

当与 PCT/GB02/05743 中公开的化合物相比时，本发明的化合物特别是本发明的晶体化合物具有改善的稳定性。

在此所定义的术语"稳定性"包括化学稳定性和固态稳定性。

术语"化学稳定性"包括在标准储存条件下有可能以隔离形式或以掺合药理学上可接受的载体、稀释剂或佐剂后获得的制剂形式(例如以口服剂型，如片剂、胶囊等)储存本发明的化合物，具有微不足道程度的化学降解或分解。

术语"固态稳定性"包括在标准储存条件下有可能以隔离固体形式或以掺合药理学上可接受的载体、稀释剂或佐剂后获得的固态剂型的形式(例如以口服剂型，如片剂、胶囊等)储存本发明的化合物，具有微不足道程度的固态转变(例如结晶、重结晶、固态相变、水合、脱水、溶剂化或脱溶剂化)。

"标准储存条件"的例子包括温度在-80 至+ 50℃之间(优选在 0 至 40℃之间，更优选在室温下，例如 15-30℃)，压力在 0.1 至 2 巴之间(优选在大气压下)，相对湿度在 5 至 95%之间(优选 10-60%)和/或暴露于 460 勒克斯 UV/可见光下，经历更长的时间(即大于或等于 6 个月)。在这些条件下，本发明的化合物可以发现小于 15%，更优选小于 10%，尤其是小于 5%被化学降解/分解或视情况固态转化。本领域熟练技术人员知道，上述温度、压力和相对湿度的上下限表示标准储存条件的端值，在标准储存期间(例如 50℃的温度和 0.1 巴的压力)这些端值的某些组合不会经历。

在有或没有存在溶剂体系(例如从熔融中，在超临界条件下，或通

过升华获得结晶)的情况下,有可能获得本发明化合物的结晶盐。然而,我们优选从合适的溶剂体系中获得结晶。

根据本发明的另一方面,本发明提供一种制备本发明晶体化合物的方法,包括将本发明的化合物从合适的溶剂体系中结晶出来。

5 结晶温度和结晶次数取决于待结晶的盐、该盐在溶液中的浓度和所使用的溶剂体系。

结晶还可以通过标准技术方法引发和/或受标准技术方法影响,例如在有或没有本发明合适的晶体化合物作为晶种的情况下进行结晶。

本发明化合物的各种晶体形式可以很容易地使用 X-射线粉末衍射  
10 (XRPD)方法进行表征,例如如下面所述的那样。

为了保证在没有其它晶体形式的情况下制备特定的晶体形式,结晶优选在所需晶体形式的晶核和/或晶种存在下并且基本上完全没有其它晶体形式的晶核和/或晶种存在下进行。合适化合物的晶种例如可以通过从合适盐的部分溶液中缓慢蒸发溶剂后制备。

15 本发明的化合物可以使用本领域熟练技术人员公知的技术进行分离,例如透析、过滤或离心。

化合物可以使用标准技术进行干燥。

可以使用本领域熟练技术人员公知的技术对本发明的化合物进行进一步提纯。例如,杂质可以通过重结晶从合适的溶剂体系中除去。

20 重结晶的合适温度和次数取决于该盐在溶液中的浓度和所使用的溶剂体系。

当本发明的化合物如在此所述进行结晶或重结晶时,所得盐可以是一种上述化学和/或固态稳定性改善的形式。

与现有技术中已知的化合物相比,本发明的化合物更有效、更低  
25 毒性、较长的作用时间、作用范围更大、更有效力、产生更小的副作用、更容易被吸收和/或具有更好的药物动力学曲线(例如更高的口服生物利用度和/或更低的清除率)和/或具有其它有用的药理学、物理或化学性质。此外,与现有技术中已知的化合物相比,本发明的化合物可以以更低的频率给药。

30 本发明的化合物还具有下面的好处:它们是一种操作更方便的形式。此外,本发明的化合物可以制备成化学和/或固态稳定性改善(包括例如具有低的吸湿性)的形式。因此,当在更长的时间内储存时,本

发明的这些化合物可以是稳定的。

本发明的另一方面是提供本发明化合物的盐，其中碱与游离酸的合适化学计量比值在 0.25:1.5-3.0:1 如 0.45:1.25-1.25:1 包括 0.50:1-1:1 的范围内。

5 本发明的化合物还可以以良好收率、高纯度、快速、方便和低成本进行结晶。

本发明的化合物具有作为药物的活性。特别地，所述的化合物是 PPAR $\alpha$  的非常有效的激动剂。此外，所述的化合物还是 PPAR $\gamma$  的激动剂。在此所使用的术语激动剂包括部分激动剂。

10 本发明的化合物还可以是混合盐的形式例如 (2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸氯化钙二水合物。还可以理解，本发明的某些晶体化合物可以以溶剂化物如水合物以及非溶剂化物的形式存在。可以理解，本发明包括所有这些溶剂化物和

15 本发明的具体化合物是：

(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸镁盐；和

(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸氯化钙二水合物。

20 本发明还提供下列实施方案。

(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的钙盐，其通过 X-射线粉末衍射图表征，d-值在 31.1、10.5、7.7 和 4.63Å 处具有峰。

25 (2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的钙盐，其具有基本上与图 A 中所示一样的 XRPD 图。

(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的镁盐，其通过 X-射线粉末衍射图表征，d-值在 30.5 和 10.2Å 处具有峰。

30 (2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸 A 的镁盐，其具有基本上与图 B 中所示一样的 XRPD 图。

## 制备方法

本发明的化合物如下制备：在 0-100℃ 的温度范围，(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸与氢氧化钠在惰性溶剂中反应，然后加入水，接着加入水溶性钙盐或镁盐，例如氯化钙或氯化镁或乙酸镁，然后分离所得盐。通过冷却所述反应溶液并任选用所需产物对该溶液进行种晶和/或浓缩该溶液，可以分离得到该盐。任选地，该产物可以通过向产物在惰性溶剂中的溶液中加入逆溶剂进行分离。合适的溶剂包括异丙醇、乙醇或乙酸异丙酯。合适的逆溶剂包括异辛烷和二异丙醚。所得固体可以通过本领域熟练技术人员已知的方法如过滤或离心进行收集。

本发明的另一方面是提供如下方法获得的化合物：(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸与氢氧化钠在惰性溶剂中反应，生成一种溶液，接着加入氯化钙，然后分离所得产物。

### 15 药物制剂

本发明的化合物通常通过口服、肠胃外、静脉注射、肌肉注射、皮下注射或其它可注射途径、口腔、直肠、阴道、经皮和/或鼻路径和/或通过吸入，以药物制剂的形式以及以药学上可接受的剂型给药。取决于所治疗的疾病和患者以及给药途径，所述组合物可以以不同的剂量给药。

在治疗性治疗人体中，本发明化合物的合适日剂量约为 0.0001-100 mg/kg 体重，优选 0.001-10 mg/kg 体重。

口服制剂特别优选是片剂或胶囊，其可以通过本领域熟练技术人员已知的方法进行配制，以便提供在 0.5mg-500mg 范围内的活性化合物的剂量，例如 1 mg、3 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg 和 250 mg。

因此，根据本发明的另一方面，本发明提供一种药物制剂，包括本发明的化合物以及与之混和的药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载体。

### 药理学性质

本发明的化合物可用于预防和/或治疗与内在的或诱发的胰岛素敏

感性降低(胰岛素抗性)和相关代谢疾病(亦称为代谢综合症)有关的临床病症。这些临床病症包括,但不限于,全身性肥胖症、腹部肥胖症、高动脉压、高胰岛素血症、高血糖、II型糖尿病以及特征表现为胰岛素抗性的血脂异常。这种血脂异常,亦称为致动脉粥样化脂蛋白分布,通过如下进行表征:非酯化脂肪酸适当升高、极低密度脂蛋白(VLDL)甘油三酯富集颗粒增加、高Apo B水平、与低apoAI颗粒水平有关的低高密度脂蛋白(HDL)水平以及在小量、稠密、低密度脂蛋白(LDL)颗粒表型B存在下的高Apo B水平。

期望本发明的化合物可用于治疗合并或混合高脂血症或各种程度的高甘油三酯血症以及有或者没有代谢综合症的其它表现的饭后血脂异常的患者。

由于它们的抗血脂异常和抗炎性,期望用本发明化合物进行治疗可以降低与动脉粥样硬化有关的心血管发病和死亡率。所述的心血管疾病病症包括造成心肌梗死、充血性心力衰竭、脑血管疾病和下肢外周动脉机能不全的各种内部器官的大血管疾病。由于它的胰岛素敏化作用,所以还期望所述的化合物可以预防或延迟由代谢综合症和妊娠糖尿病而导致的II型糖尿病的形成。因此,期望其可延迟糖尿病中与慢性高血糖有关的长期并发症的形成,所述的长期并发症例如是造成肾病、视网膜损伤和下肢外周血管疾病的微血管病。此外,所述的化合物可用于治疗无论是否与胰岛素抗性有关的心血管系统外的各种病症,如多囊卵巢综合症、肥胖、癌症和炎症性疾病状态,包括神经变性疾病如轻度认知缺损、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和多发性硬化。

期望本发明的化合物可用于控制II型糖尿病患者的葡萄糖水平。

本发明提供一种治疗或预防血脂异常、胰岛素抗性综合症和/或代谢性疾病(如上所定义)的方法,包括给予需要的哺乳动物(特别是人)本发明的化合物。

本发明提供一种治疗或预防II型糖尿病的方法,包括给予需要的哺乳动物(特别是人)有效量的本发明的化合物。

本发明的另一方面是提供本发明化合物作为药物的用途。

本发明的另一方面是提供本发明化合物在制备用于治疗胰岛素抗性和/或代谢性疾病的药物中的用途。

### 联合治疗

本发明的化合物可以与用于治疗与动脉粥样硬化的形成和发展有关的疾病如高血压、高血脂症、血脂异常、糖尿病和肥胖症的另一种药物联用。本发明的化合物可以与降低 LDL:HDL 比值的另一种药物或造成 LDL-胆固醇循环水平降低的药物联用。在糖尿病患者中，本发明的化合物还可以与治疗与微血管病相关的并发症的药物联用。

本发明的化合物可以与治疗代谢综合症或 II 型糖尿病及其相关并发症的其它治疗剂联用，这些包括双胍类药物，例如二甲双胍、苯乙双胍和丁双胍，胰岛素(合成胰岛素类似物，糊精)和口服抗高血糖药(这些被分成膳食性葡萄糖调节剂和 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂)。α-葡糖苷酶抑制剂的实例是阿卡波糖或伏格列波糖或米格列醇。膳食性葡萄糖调节剂的实例是瑞格列奈或那格列奈。

在本发明的另一方面中，式 I 的化合物或其药学上可接受的盐可以与 PPAR 调节剂一起给药。PPAR 调节剂包括但不限于 PPAR $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 和/或 $\delta$ 激动剂、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这些盐的溶剂化物或其前药。合适的 PPAR $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂、其药学上可接受的盐、溶剂化物、这些盐的溶剂化物或其前药在本领域中是公知的。这些包括在 WO 01/12187、WO 01/12612、WO 99/62870、WO 99/62872、WO 99/62871、WO 98/57941、WO 01/40170、WO 04/000790、WO 04/000295、WO 04/000294、WO 03/051822、WO 03/051821、WO 02/096863、WO 03/051826、WO 02/085844、WO 01/040172、J Med Chem, 1996, 39, 665、Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10(5), 623-634(特别是列于该专利申请的第 634 页中所述的化合物)和 J Med Chem, 2000, 43, 527 中描述的化合物，所有这些文献在此引入作为参考。PPAR $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 和/或 $\delta$ 激动剂特别是指 muraglitazar(BMS 298585)、rivoglitazone(CS-011)、netoglitazone(MCC-555)、balaglitazone(DRF-2593, NN-2344)、氯贝特、非诺贝特、苯扎贝特、吉非贝齐、环丙贝特、匹格列酮、罗格列酮、AVE-0847、AVE-8134、CLX-0921、DRF-10945、DRF-4832、LY-518674、LY-818、LY-929、641597、GW-590735、GW-677954、GW-501516、MBX-102、ONO-5129、KRP-101、R-483(BM131258)、TAK-559 或 TAK-654。PPAR $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 和/或 $\delta$ 激

动剂特别是指 tesaglitazar((S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{4-甲磺酰基-氧代苯基}乙氧基)苯基]丙酸)及其药学上可接受的盐。

此外,本发明的化合物可以与磺酰脲类如格列美脲、格列本脲(优降糖)、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、醋磺己脲、glycopyramide、氯磺丁脲、格列波脲、格列派特、格列塞唑、glibuzole、格列己脲、降糖啉啉、格列平脲、苯磺丁脲、tolcyclamide 和妥拉磺脲联用。所述的磺酰脲类优选是格列美脲或格列本脲(优降糖)。所述的磺酰脲类更优选是格列美脲。本发明包括本发明的化合物与在此联合部分中所述的一种、两种或多种现有治疗剂一起给药。用于治疗 II 型糖尿病及其相关并发症的其它现有治疗剂的剂量在本领域中是已知的并且已经获得了管理机构如 FDA 的批准,并且可以在 FDA 出版的橙皮书中找到。或者,由于联合用药的结果,可以使用更小的剂量。本发明还包括本发明的化合物与降胆固醇药的联用。在本申请中,所述的降胆固醇药包括但不限于 HMG-CoA 还原酶(3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶)抑制剂。HMG-CoA 还原酶抑制剂合适地是一种他汀,其选自阿伐他汀、柏伐他汀、西立伐他汀、达伐他汀、氟伐他汀、伊伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、nicostatin、nivastatin、帕伐他汀和辛伐他汀,或其药学上可接受的盐尤其是钠或钙盐,或溶剂化物,或所述这种盐的溶剂化物。一种特别的他汀是阿伐他汀或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药。更特别的他汀是阿伐他汀钙盐。然而,特别优选的他汀是化学名称为(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲基磺酰基)-氨基]-嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸的化合物[亦称为(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[N-甲基-N-(甲基磺酰基)-氨基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸]或其药学上可接受的盐或溶剂化物或这种盐的溶剂化物。该化合物(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲基磺酰基)-氨基]-嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸及其钙盐和钠盐在欧洲专利申请公告 EP-A-0521471 和在 Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444 中公开。后一种他汀现在是已知的,其通用名称为罗苏伐他汀。

在本申请中,术语"降胆固醇药"还包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂的化学修饰物,如酯、前药和代谢物,不管它们有没有活性。

本发明还包括与胆汁酸螯合剂如考来替泊或消胆胺或考来胶联用的本发明的化合物。

本发明还包括与回肠胆汁酸转运系统抑制剂(IBAT 抑制剂)联用的本发明的化合物。

5 已经对具有 IBAT 抑制活性的合适化合物进行了描述, 例如参见在 WO 93/16055、WO 94/18183、WO 94/18184、WO 96/05188、WO 96/08484、WO 96/16051、WO 97/33882、WO 98/07449、WO 98/03818、WO 98/38182、WO 99/32478、WO 99/35135、WO 98/40375、WO 99/35153、WO 99/64409、WO 99/64410、WO 00/01687、WO 00/47568、  
10 WO 00/61568、WO 00/62810、WO 01/68906、DE 19825804、WO 00/38725、WO 00/38726、WO 00/38727、WO 00/38728、WO 00/38729、WO 01/68906、WO 01/66533、WO 02/32428、WO 02/50051、EP 864 582、EP489423、EP549967、EP573848、EP624593、EP624594、EP624595 和 EP624596 中所述的化合物, 这些专利申请的内容在此引入作为参  
15 考。其它具有 IBAT 抑制活性的合适化合物已经在 WO 94/24087、WO 98/56757、WO 00/20392、WO 00/20393、WO 00/20410、WO 00/20437、WO01/34570、WO 00/35889、WO 01/68637、WO 02/08211、WO03/020710、WO 03/022825、WO 03/022830、WO 03/022286、WO 03/091232、WO 03/106482、JP10072371、US 5070103、EP251 315、  
20 EP 417 725、EP 869 121、EP1 070 703 和 EP 597 107 中进行了描述, 这些专利申请的内容在此引入作为参考。

适合在本发明中使用的 IBAT 抑制剂的特定类型是苯并硫氮杂革类, 以及在 WO 00/01687、WO 96/08484 和 WO 97/33882(这些文献  
25 在此引入作为参考)的权利要求中特别是在权利要求 1 中所述的化合物。IBAT 抑制剂的其它合适类型是 1,2-苯并硫氮杂革类、1,4-苯并硫氮杂革类和 1,5-苯并硫氮杂革类。IBAT 抑制剂的其它合适类型是 1,2,5-苯并硫二氮杂革类。

一种具有 IBAT 抑制活性的特别合适的化合物是(3R,5R)-3-丁基-3-乙基-1,1-二氧桥-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并硫氮杂革-8-基-D-吡喃葡萄糖醛酸(EP864 582)。其它合适的 IBAT 抑制剂包括下面中的一种:  
30 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂

草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

5 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)-1'-苯基-1'-[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)-1'-苯基-1'-[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

10 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

15 1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

20 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-羧基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(5-羧基戊基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

25 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-(( $\alpha$ -[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-2-氟苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

30 1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(R)-(2-羟基-1-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-

苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(R)-(2-羟基-1-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

- 5 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- $\alpha$ -(N'-{(R)-1-[N''-(R)-(2-羟基-1-羧基乙基)氨基甲酰基]-2-羟基乙基}氨基甲酰基)苄基]氨基甲酰基甲氧基}-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{ $\alpha$ -[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

- 10 1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{ $\alpha$ -[N'-((乙氧基)(甲基)磷酰基-甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- $\alpha$ -(N'-{2-[(羟基)(甲基)磷酰基]乙基}氨基甲酰基)苄基]氨基甲酰基甲氧基}-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

- 15 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(2-甲硫基-1-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- $\alpha$ -(N'-{2-[(甲基)(乙基)磷酰基]乙基}氨基甲酰基)-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基}-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

- 20 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- $\alpha$ -(N'-{2-[(甲基)(羟基)磷酰基]乙基}氨基甲酰基)-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基}-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

- 25 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[(R)-N'-(2-甲基亚磺酰基-1-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

- 30 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲氧基-8-[N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四

- 氢-1,2,5-苯并硫二氮杂草;
- 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂草;
- 5 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂草;
- 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丁基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂草;
- 10 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂草;
- 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂草;
- 15 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟基丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂草;
- 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟基丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂草;
- 20 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂草;
- 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂草;
- 25 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-2-甲基硫乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂草;
- 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-[N-((S)-2-羟基-1-羧基乙基)氨基甲酰基]丙基}氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂草;
- 30 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-

甲基丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂革;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂革;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R/S)- $\alpha$ -{N-[1-(R)-2-(S)-1-羟基-1-(3,4-二羟基苯基)丙-2-基]氨基甲酰基}-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂革;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂革; 和

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫二氮杂革;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这些盐的溶剂化物或其前药。

本发明的另一方面是提供一种联合治疗, 其包括任选地与药学上可接受的稀释剂或载体一起给予有效量的式 A 的本发明的化合物以及同时、依次或单独给予一种或多种下列药剂:

CETP(胆固醇酯转移蛋白)抑制剂, 例如在 WO 00/38725(其在此引入作为参考)第 7 页第 22 行-第 10 页第 17 行中所引用和描述的那些;

胆固醇吸收拮抗剂, 例如氮杂环丁烷酮类如 SCH58235 和在 US 5,767,115(其在此引入作为参考)中描述的那些;

MTP(微粒体转移蛋白)抑制剂, 例如在 Science, 282, 751-54,1998(其在此引入作为参考)中描述的那些;

烟酸衍生物, 包括缓释和组合产品, 例如, 烟酸(烟碱酸)、阿西莫司和烟酸戊四醇酯;

植物甾醇类化合物, 例如甾烷醇;

普罗布考;

$\omega$ -3 脂肪酸, 例如 Omacor<sup>TM</sup>;

抗肥胖化合物, 例如奥利司他(EP 129,748)和西布曲明(GB 2,184,122 和 US 4,929,629);

抗高血压药化合物, 例如血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管

紧张素 II 受体拮抗剂、肾上腺素能阻滞剂、 $\alpha$ 肾上腺素能阻滞剂、 $\beta$ 肾上腺素能阻滞剂、例如美托洛尔、混合 $\alpha/\beta$ 肾上腺素能阻滞剂、肾上腺素能兴奋剂、钙通道阻滞剂、AT-1 阻滞剂、促尿食盐排泄药、利尿药或血管舒张药；

- 5        CB1 拮抗剂或反激动剂，例如 WO 01/70700 和 EP65635 中所述的那些；

      阿斯匹林；

      黑色素浓缩激素(MCH)拮抗剂；

      PDK 抑制剂；或

- 10        核受体调节剂，例如 LXR、FXR、RXR 和 ROR $\alpha$ ；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药，任选与药学上可接受的稀释剂或载体一起给予需要这种治疗的温血动物如人。

- 特定的 ACE 抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药，包括活性代谢物，其可与本发明的化合物联合使用，包括但不限于下列化合物：阿拉普利、alatriopril、莫维普利钙、血管紧张肽转化酶抑制肽、贝那普利、盐酸贝那普利、贝那普利拉、苯甲酰基卡托普利、卡托普利、卡托普利-半胱氨酸、卡托普利-谷胱甘肽、西那普利、ceranopril、西罗普利、西拉普利、西拉普利拉、地拉普利、地拉普利-二酸、依那普利、依那普利拉、enapril、
- 20        epicaptopril、foroxymithine、fosfenopril、fosenopril、fosenopril 钠、福辛普利、福辛普利钠、福辛普利拉、fosinoprilic acid、glycopril、hemorphan-4、伊曲普利、咪达普利、吲哚普利、吲哚普利拉、赖苯普利、赖诺普利、lyciumin A、lyciumin B、mixonpril、莫昔普利、莫昔普利拉、莫维普利、muracein A、muracein B、muracein C、喷
- 25        托普利、培哚普利、培哚普利拉、pivalopril、匹伏普利、喹那普利、盐酸喹那普利、喹那普利拉、雷米普利、雷米普利拉、螺普利、盐酸螺普利、螺普利拉、spiropril、盐酸 spiropril、替莫普利、盐酸替莫普利、替普罗肽、群多普利、群多普利拉、乌替普利、扎普利、扎普利拉、佐芬普利和佐芬普利拉。在本发明中使用的优选 ACE 抑制剂
- 30        是雷米普利、雷米普利拉、赖诺普利、依那普利和依那普利拉。在本发明中使用的更优选的 ACE 抑制剂是雷米普利和雷米普利拉。

      与本发明的化合物联用的优选的血管紧张素 II 拮抗剂、其药学上

可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药包括但不限于限于下面的化合物：坎地沙坦、坎地沙坦西酯、氯沙坦、缬沙坦、依贝沙坦、他索沙坦、替米沙坦和依普沙坦。在本发明中使用的特别优选的血管紧张素 II 拮抗剂或其药学上可接受的衍生物是坎地沙坦和坎地沙坦西酯。

因此，本发明的另一特征是提供一种治疗需要这种治疗的温血动物如人的 II 型糖尿病及其有关并发症的方法，其包括给予所述动物有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药，并且同时、依次或单独给予有效量的一种在联合部分所述的其它化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药。

因此，本发明的另一特征是提供一种治疗需要这种治疗的温血动物如人的治疗高血脂病症的方法，其包括给予所述动物有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药，并且同时、依次或单独给予有效量的一种在联合部分所述的其它化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药。

本发明的另一方面是提供一种药物组合物，其包含本发明的化合物以及在联合部分中所述的其它化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药，以及药学上可接受的稀释剂或载体。

本发明的另一方面是提供一种试剂盒，其包含本发明的化合物以及在联合部分中所述的其它化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药。

本发明的另一方面是提供一种试剂盒，包含：

a) 第一单位剂型的本发明的化合物；

b) 第二单位剂型形式的一种在此联合部分中所述的其它化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药；和

c) 用于包含所述第一和第二剂型的容器装置。

本发明的另一方面是提供一种试剂盒，包含：

a) 第一单位剂型形式的与药学上可接受的稀释剂或载体一起的本发明的化合物，

b)第二单位剂型形式的一种以及此联合部分中所述的其它化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药, 和  
c)用于包含所述第一和第二剂型的容器装置。

5 本发明的另一特征是提供本发明的化合物和一种在此联合部分中所述的其它化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药在制备用于治疗温血动物如人的代谢综合症或 II 型糖尿病及其有关并发症的药物中的用途。

10 本发明的另一特征是提供本发明的化合物和一种在此联合部分中所述的其它化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药在制备用于治疗温血动物如人的高血脂病症的药物中的用途。

15 本发明的另一方面是提供一种联合治疗, 包括给予需要这种治疗的温血动物如人有效量的本发明的化合物任选与药学上可接受的稀释剂或载体一起, 以及同时、依次或单独给予有效量的在此联合部分中所述的一种其它化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这种盐的溶剂化物或其前药, 任选与药学上可接受的稀释剂或载体一起。

术语"惰性溶剂"是指不与起始物质、试剂、中间体或产物发生如下反应的溶剂, 该反应在某种意义上不利地影响所需产物的收率。

## 20 实验

$^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 测量是用 Varian Mercury 300 或 Varian UNITY 加 400、500 或 600 光谱仪进行的, 其分别是在 300、400、500 和 600 MHz 的  $^1\text{H}$  频率下和 75、100、125 和 150 MHz 的  $^{13}\text{C}$  频率下进行的。测量是以 $\delta$ 刻度( $\delta$ )为基础进行的。

25 除非另有说明, 化学位移以 ppm 给出, 使用溶剂作为内标。

X-射线粉末衍射分析(XRPD)是使用可变狭缝根据标准方法制备的样品在有和/或没有使用内标的情况下进行的。标准方法例如在 Giacobazzo, C.等(1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R.和 Snyder, R. L.(1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W.(1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London ; 或  
30 Klug, H. P. & Alexander, L. E.(1974), X-ray Diffraction Procedures,

John Wiley and Sons, New York 中描述。X-射线分析使用西门子 D5000 衍射仪或菲利普 X' Pert MPD 进行。下图中 X 轴是 2- $\theta$ , Y 轴是强度。

差示扫描量热法(DSC)使用 Mettler DSC820、Mettler DSC820E 或 Perkin Elmer DSC 7 仪进行,采用标准方法,例如在 Höhne, G.W. H. 等(1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlin 中所述的那些。

热重分析(TGA)使用 Mettler Toledo TGA850、Mettler Toledo TG851 或 Perkin Elmer TGA 7 仪进行。

本领域熟练技术人员可以理解,本发明化合物的晶体形式可以类似地通过在此所述的和/或根据下面实施例中所述的方法进行制备,并且表现出与在此公开的那些基本上相同的 XRPD 衍射图和/或 DSC 和/或 TGA 温谱图。关于措辞"基本上相同的"XRPD 衍射图和/或 DSC 和/或 TGA 温谱图,我们包括那些情况,当从相关图和/或温谱图(考虑到实验误差)中明显看出,形成基本上相同的晶体形式。当提供时, DSC 起始温度可以在 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ (例如 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ )的范围内变化,以及 XRPD 距离值可以在最小数位上的 $\pm 2$ 的范围内变化。本领域熟练技术人员可以理解,当测量基本上相同的晶体形式时,由于各种原因例如包括择优取向, XRPD 强度可能变化。

## 缩写

|      |        |
|------|--------|
| DMSO | 二甲亚砜   |
| THF  | 四氢呋喃   |
| Pd/C | 钯/炭    |
| DMAP | 二甲氨基吡啶 |
| t    | 三重峰    |
| s    | 单峰     |
| d    | 双峰     |
| q    | 四重峰    |
| m    | 多重峰    |
| bs   | 宽单峰    |
| dm   | 两组多重峰  |
| bt   | 宽三重峰   |

|      |          |
|------|----------|
| dd   | 两组双峰     |
| XRPD | X-射线粉末衍射 |
| TGA  | 热重分析     |
| DSC  | 差示扫描量热法  |

5

## 实施例

### 原材料的制备

#### 方法 1

(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸

10 (i)(2S)-3-{4-[2-(苄氧基)-2-氧代乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

向(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯(23.8 g, 100 mmol, 如 WO 99/62872 中所述制备)在乙腈(200 mL)中的溶液中加入无水碳酸钾(31.9 g, 231 mmol), 接着加入溴代乙酸苄基酯(17.4 mL, 110 mmol), 然后将所得反应混合物回流过夜。将所述反应混合物冷却至室温, 滤掉不溶性盐, 接着将所得溶液在真空中进行浓缩。所得残余物导入到乙酸乙酯(300 mL)中, 有机相用碳酸氢钠水溶液(3 x 100 mL)和盐水(100 mL)洗涤, 在无水硫酸镁中干燥, 接着在真空中进行浓缩。在硅胶上提纯, 用二氯甲烷洗脱, 收集纯馏分, 得到 22.4 g(58%)黄色油。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.16 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.93–2.97 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.32–7.39 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.3, 15.2, 38.6, 60.9, 65.6, 66.3, 67.0, 80.4, 114.6, 128.5, 128.6, 128.7, 130.6, 135.3, 156.7, 169.0, 172.6.

20

(ii){4-[(2S)-2,3-二乙氧基-3-氧代丙基]苯氧基}乙酸

向(2S)-3-{4-[2-(苄氧基)-2-氧代乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯在新蒸馏的 THF(209 mL)中的溶液中加入 Pd/C(10%, 3.1 g), 接着将所得反应混合物在大气压下在室温氢化过夜。所得混合物通过硅藻土塞过滤, 滤液在真空中进行浓缩, 得到 16.6 g(97%)的浅黄色油。

25

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.15 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 2.93–2.98 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 8.48 (bs, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.3, 15.1, 38.5, 61.0, 65.1, 66.4, 80.3, 114.6, 130.7, 130.9, 156.4, 172.7, 173.7

**(iii)(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸乙酯**

向{4-[(2S)-2,3-二乙氧基-3-氧代丙基]苯氧基}乙酸(0.110 g, 0.37 mmol)在二氯甲烷(3.7 mL)中的溶液中加入己基-(2-苯乙基)胺(0.080 g, 0.39 mmol)和 DMAP(0.045 g, 0.37 mmol), 接着加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.071 g, 0.37 mmol), 然后将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。所述混合物用二氯甲烷(25 mL)稀释, 所得有机相用 5% HCl(3 x 25 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(25 mL)和盐水(25 mL)洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 中干燥, 接着在真空中进行浓缩。在硅胶预填充柱(Isolute® SPE 柱, 5 g Si/25 mL)上提纯, 用甲醇(0-1%梯度)在二氯甲烷中进行洗脱, 得到 0.125 g(70%)无色油。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.82–0.92 (m, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.19–1.33 (m, 9H), 1.45–1.65 (m, 2H), 2.82–2.90 (m, 2H), 2.91–2.98 (m, 2H), 3.12–3.21 和 3.29–3.42 (2m, 3H, 旋转异构体), 3.50–3.65 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.39 和 4.65 (2s, 2H, 旋转异构体), 6.75 and 6.86 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.10–7.34 (m, 7H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.0, 14.1, 14.3, 15.1, 22.6, 26.5, 26.7, 27.4, 29.0, 31.5, 31.6, 33.9, 35.3, 38.5, 45.9, 48.1, 48.3, 48.9, 60.8, 66.2, 67.5, 80.4, 114.5, 126.4, 126.9, 128.5, 128.9, 130.1, 130.2, 130.5, 130.5, 138.3, 139.2, 156.9, 157.0, 167.6, 167.8, 172.5.

(由于旋转异构体的原因, 峰数目比碳原子数目更大。)

**(iv)(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸**

向(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸乙酯(0.081 g, 0.17 mmol)在 THF(8.6 mL)中的溶液中加入 4.3 mL 0.10 M 的 LiOH 溶液, 将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。所述的

反应混合物用 2M HCl 酸化, 接着用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。合并的有机相用盐水(25 mL)洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 中干燥, 接着在真空中进行浓缩, 得到 0.073 g(96%)无色油。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.82–0.93 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.20–1.35 (m, 6H), 1.47–1.62 (m, 2H), 2.80–2.99 (m, 3H), 3.00–3.09 (m, 1H), 3.11–3.21 和 3.31–3.44 (2m, 3H, 旋转异构体), 3.50–3.67 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.40 和 4.66 (2s, 2H, 旋转异构体), 6.75 和 6.85 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.10–7.35 (m, 7H), 8.86 (bs, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.0, 14.1, 15.1, 22.6, 22.6, 26.6, 26.7, 27.3, 28.9, 31.5, 31.6, 33.8, 35.2, 38.1, 46.1, 48.3, 48.4, 49.0, 66.7, 67.4, 79.9, 114.6, 126.4, 127.0, 128.6, 128.9, 130.0, 130.1, 130.6, 130.7, 138.2, 139.1, 156.9, 157.0, 168.1, 168.2, 175.6.

(由于旋转异构体的原因, 峰数目比碳原子数目更大。)

## 方法 2

### (2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸

10 a)在甲苯(100 mL)中的苯乙胺(30.0 g)用 6M 氢氧化钠水溶液(61.5 mL)处理。在温度控制下, 加入氯乙酰氯(28.0 g)在甲苯(50 mL)中的溶液。完成反应后, 温热反应淤浆直到得到一种完全的溶液为止, 接着除去水相。有机相用氯化氢水溶液和水洗涤。蒸发减少所得甲苯相的体积, 接着向该甲苯溶液中加入二异丙醚。将所得溶液冷却, 过滤收  
15 集 1-氯-N-苯乙基乙酰胺(42.3 g), 洗涤并干燥。产物用 LC(99.8 面积%)和 NMR 分析。

<sup>1</sup>H NMR δ<sub>H</sub>(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.88 (t, 2H), 3.60 (dd, 2H), 4.05 (s, 2H), 6.62 (bs, 1H), 7.19–7.58 (m, 5H).

20 b)搅拌碳酸钾(31.5 g)、1-氯-N-苯乙基乙酰胺(15.0 g)、(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯(18.1 g)(参见 WO 99/62871)和乙腈(150 mL)的混合物, 在回流下使该混合物产生沸腾。完成反应后, 冷却所述混合物, 滤掉无机盐, 接着用乙腈洗涤。剩余溶液通过蒸馏减少体积, 产物用乙酸乙酯和己烷结晶。过滤收集(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-氧代-2-[(2-苯乙基)氨基]乙氧基}苯基)丙酸乙酯(24.5 g), 洗涤并干燥。产物用 LC(98.6 面积%)和 NMR 分析。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}(400 \text{ MHz, CDCl}_3)$ : 1.18 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.86 (t, 2H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.37 (dq, 1H), 3.58-3.68 (m, 3H), 4.00 (dd, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.65 (bs, 1H), 6.79 (dm, 2H), 7.14-7.36 (m, 7H).

c)将(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-氧代-2-[(2-苯乙基)氨基]乙氧基}-苯基)丙酸乙酯(36.0 g)在 THF(270 ml)中的溶液加入到氢氧化锂(6.51 g)溶于水(360 ml)中的溶液中。所得混合物在室温下搅拌。完成反应后，所述混合物在蒸发减压下以除去 THF。蒸发后，将所得反应混合物冷却至室温，然后用盐酸酸化。所得酸化产物用乙酸乙酯萃取。所得乙酸乙酯溶液用水洗涤，接着蒸发至减少的体积。产物用乙酸乙酯和二异丙醚结晶。滤出(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-氧代-2-[(2-苯乙基)氨基]乙氧基}苯基)-丙酸(28.0 g)，用二异丙醚洗涤，接着在真空中干燥。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}(400 \text{ MHz, CDCl}_3)$ : 1.20 (t, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.00 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.46 (dq, 1H), 3.56-3.71 (m, 3H), 4.07 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.68 (bs, 1H), 6.78 (dm, 2H), 7.10-7.38 (m, 7H).

d)将二甲亚砜(DMSO)(2750 mL)、氢氧化钾粉末(244 g)和(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-氧代-2-[(2-苯基乙基)氨基]乙氧基}苯基)丙酸(250 g)在约 18℃下搅拌约 20 分钟。在 2.5 小时内加入 1-溴己烷(344 g, 292 mL)。将所得反应混合物搅拌约 10 分钟。加入二异丙醚(1000 mL)，接着过滤，萃取和分离该混合物。所得 DMSO 层进一步用二异丙醚(2 x 1000 mL)萃取。所得 DMSO 层用 4M HCl (水溶液) (950 mL)酸化。加入二异丙醚(3000 mL)和水(2500 mL)，接着萃取。分离层(pH~2 的水层)，二异丙醚层用水(2500 mL)洗涤。所述二异丙醚层在真空中浓缩至澄清、非常粘性的油。收率 317 g，分析 88.1%，校正收率 91.1%，LC-纯度 97.2%，e.e. 97.8%。LC-纯度和 kiral LC 按照参考样品。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}(400 \text{ MHz, CDCl}_3)$ : 0.75-0.85 (m, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.14-1.29 (m, 6H), 1.40-1.55 (m, 2H), 2.76-2.93 (m, 3H), 2.97-3.06 (m, 1H), 3.06-3.14 和 3.28-3.43 (2m, 3H, 旋转异构体), 3.45-3.58 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.32 和 4.59 (2s, 2H, 旋转异构体), 6.68 和 6.80 (2dm, 2H, 旋转异构体), 7.02-7.31 (m, 8H).

(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的钙盐

### 实施例 1

将(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸(0.52 g)溶于异丙醇(23 ml/g)中, 与水(0.5 ml/g)一起加入 NaOH(0.94 摩尔当量), 接着加入  $\text{CaCl}_2$ (0.95 摩尔当量)。所得溶液在 40℃ 下搅拌并生成 NaCl。然后滤掉 NaCl, 使用 IPA 与水进行共沸蒸馏以除去滤液中过量的水。所述溶液浓缩至 5 ml/g, 然后加入逆溶剂(乙酸异丙酯和异辛烷的混合物, 50/50, 23 ml/g)。过滤收集产物(0.48 g)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):

7.4-7.1 (6H, m), 7.05 (1H, d), 6.7 (1H, d), 6.5 (1H, d), 4.7 (1H, s), 4.3 (1H, s), 3.65 (1H, m), 3.55-3.35 (3H, m), 3.25 (1H, t), 3.15 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.75 (1H, t), 2.6 (1H, m), 1.45 (2H, br s), 1.2 (6H, br s), 0.95 (3H, m), 0.8 (3H, m)。

### 10 实施例 2

将(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸(5.27 g)溶于乙酸异丙酯(10 ml/g)中, 然后加入 NaOH(2.3 摩尔当量), 接着加入水(5 ml/g)和  $\text{CaCl}_2$ (1 摩尔当量)。所得溶液在室温下进行搅拌, 接着弃去水相。有机相用 IPA(10 ml/g)蒸发, 然后在升高的温度(50℃)下, 加入溶于水(0.5 ml/g)中的又一份  $\text{CaCl}_2$ , 然后加入逆溶剂、二异丙醚(10 ml/g)。将所得淤浆冷却至 0℃, 接着滤出产物(3.48 g), 产物经过鉴定为(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸氯化钙二水合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $D_6$ ):

7.4-7.0 (7H, m), 6.7 (1H, d), 6.6 (1H, d), 4.7 (1H, s), 4.5 (1H, s), 3.7 (1H, m), 3.5 (2H, m), 3.3 (2H, t), 3.2 (2H, m), 2.9 (2H, m), 2.7 (2H, m), 1.5 (2H, br m), 1.2 (6H, br s), 1.0 (3H, t), 0.9 (3H, m)

### 20 (2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的镁盐

### 实施例 3

将(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸溶于 95%乙醇中, 接着加入  $\text{Mg}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1 摩尔当量)。所得溶液在室温下进行搅拌, 接着蒸发至干, 然后加入异辛烷(10 ml/g)。

所得淤浆在室温下进行搅拌，过滤收集产物，得到(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的镁盐，其通过XRPD分析。

#### 5 实施例 4

将(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸酯(0.10 g)溶于异丙醇(19 ml/g)中，与水(19 ml/g)一起加入NaOH(1 摩尔当量)，接着加入  $MgCl_2$ (1.1 摩尔当量)。所得溶液在 40 °C 下搅拌过夜。然后，所述溶液进行澄清过滤，将滤液蒸发至干，接着加入己烷(11 ml/g)和 IPA(2 ml/g)，然后将所得淤浆在环境温度下进行搅拌，过滤收集(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的镁盐。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3CN$ ):

7.4-7.1 (7H, m), 6.8 (1H, d), 6.6 (1H, d), 4.7 (1H, s), 4.4 (1H, s), 3.8 (1H, m), 3.5 (3H, m), 3.35 (1H, m), 3.2 (2H, m), 2.9 (2H, m), 2.7 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.3 (6H, br s), 1.0 (3H, t), 0.85 (3H, br s).

#### 性质

1) (2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸氯化钙二水合物的性质的例子。

DSC 表明吸热，外推起始温度为 80 °C。TGA 表明在 24-150 °C 之间的重量损失为 7.8% w/w。对更纯样品重复 DSC 分析，可以得到更高的熔点。(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的氯化钙盐的晶体(通过上面实施例和/或通过其它方法获得)用 XRPD 分析，结果在下表列出并表示在图 A 中

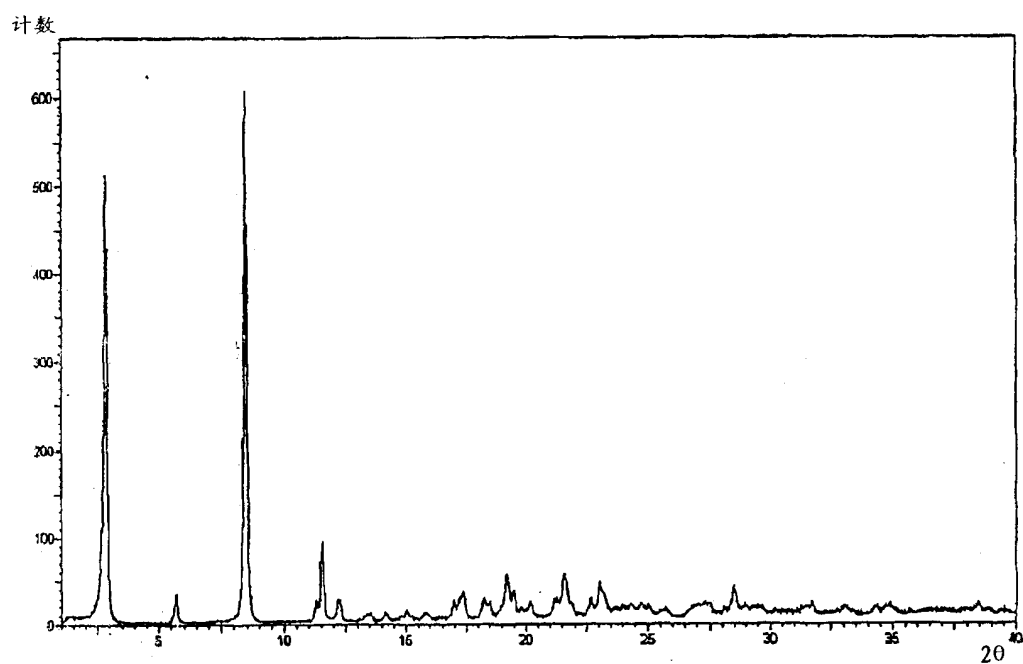


图 A, (2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的氯化钙盐的 XRPD 图

| d-值<br>(埃) | 强度<br>(相对) |
|------------|------------|
| 31.1       | vs         |
| 15.6       | m          |
| 10.5       | vs         |
| 7.8        | w          |
| 7.7        | m          |
| 7.3        | w          |

|      |   |
|------|---|
| 7.2  | w |
| 5.2  | w |
| 5.1  | w |
| 4.9  | w |
| 4.8  | w |
| 4.63 | m |
| 4.56 | w |
| 4.19 | w |
| 4.12 | m |
| 3.92 | w |
| 3.86 | w |
| 3.14 | w |

2)(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的镁盐的性质的例子

- 5 DSC 表明吸热，外推起始温度为 131℃。TGA 表明在 24-70℃之间的重量损失为 1.8% w/w，在 70-110℃之间的重量损失为 2.6% w/w，在 110-160℃之间的重量损失为 3.3% w/w。对更纯样品重复 DSC 分析，可以得到更高的熔点。(2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的镁盐的晶体(通过上面实施例和/或通过其它方法获得)用 XRPD 分析，结果在下表列出并表示在图 B 中

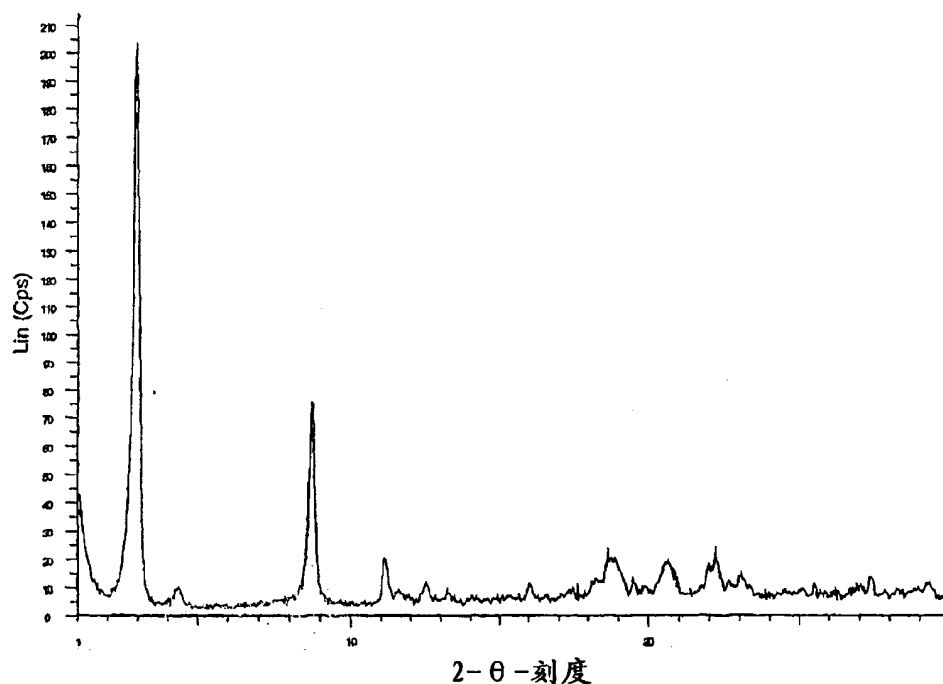


图 B, (2S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[己基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)丙酸的镁盐的 XRPD 图

| d-值<br>(埃) | 强度<br>(相对) |
|------------|------------|
| 30.5       | vs         |
| 20.5       | w          |
| 10.2       | m          |
| 7.9        | w          |
| 4.73       | w          |
| 4.30       | w          |
| 4.00       | w          |

## 5 生物学活性

化合物 A 按照 WO 03/051821 中所述的测试法进行测试。

本发明化合物对于 PPAR $\alpha$ 的 EC<sub>50</sub> 小于 0.5  $\mu\text{mol/l}$ 。本发明的化合物对 PPAR $\alpha$ 比对 PPAR $\gamma$ 更有效。人们相信, 这种关系对化合物的药理学活性以及它们的治疗特征是重要的。

此外, 本发明的化合物表现出改善的 DMPK(药物代谢和药物动力学)性质, 例如它们在体外表现出改善的代谢稳定性, 以及在体内表现出有利的剂量响应曲线。所述化合物还具有理想的毒理学特征。