



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101785772 A

(43) 申请公布日 2010.07.28

(21) 申请号 200910261594.0

(22) 申请日 2002.09.19

(30) 优先权数据

60/323937 2001.09.21 US

(62) 分案原申请数据

02818434.3 2002.09.19

(71) 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 H·R·达维斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 黄可峻

(51) Int. Cl.

A61K 31/4418(2006.01)

A61K 31/397(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 43 页 附图 1 页

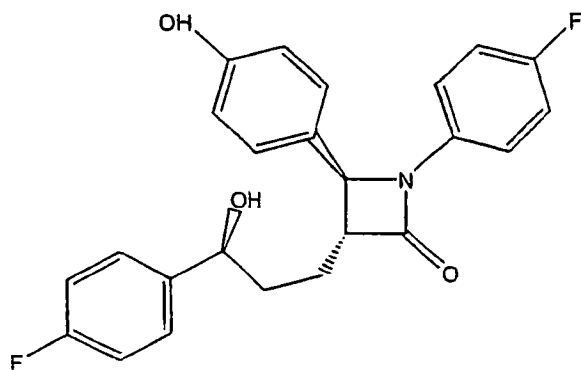
(54) 发明名称

使用甾醇吸收抑制剂治疗或预防脉管炎的方法

(57) 摘要

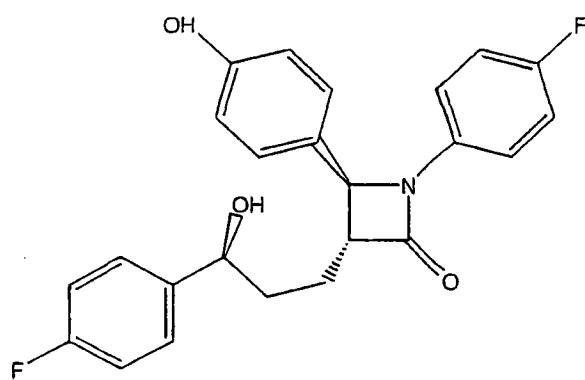
本发明提供使用甾醇吸收抑制剂治疗或预防脉管炎的方法。本发明提供通过给予至少一种甾醇吸收抑制剂和 / 或至少一种 5 α -二氢甾烷醇(stanol) 吸收抑制剂来治疗或预防脉管炎或降低血液中 C- 反应性蛋白水平的方法。

1. 以下化合物在制备在患者中降低 C-反应性蛋白血液水平的药物中的用途：(1) 以下通式 (II) 代表的化合物和 (2) 昔伐他汀。



(II).

2. 权利要求 1 的用途, 其中患者的 C-反应性蛋白血水平大于约 0.4mg/dL。
3. 权利要求 2 的用途, 其中患者的 C-反应性蛋白血水平大于约 1.0mg/dL。
4. 权利要求 3 的用途, 其中患者的 C-反应性蛋白血水平大于约 3.4mg/dL。
5. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物进一步含有至少一种过氧化物酶体增殖活化的受体激活剂。
6. 权利要求 5 的用途, 其中至少一种过氧化物酶体增殖活化的受体激活剂是纤维酸衍生物。
7. 权利要求 6 的用途, 其中纤维酸衍生物选自非诺贝特、氯贝丁酯、吉非贝齐、环丙贝特、bezafibrate、clinfibrate、降酯新和它们的混合物。
8. 权利要求 1 的用途, 其中至少一种甾醇吸收抑制剂的量的范围是每天约 0.1 至约 1000 毫克的甾醇吸收剂。
9. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物进一步含有至少一种胆汁酸多价螯合剂。
10. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物进一步含有尼克酸或其衍生物。
11. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物进一步含有至少一种酰基辅酶 A-胆甾醇酰基转移酶抑制剂。
12. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物进一步含有普罗布考或其衍生物。
13. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物进一步含有至少一种低密度脂蛋白受体激活剂。
14. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物进一步含有至少一种 $\Omega 3$ 脂肪酸。
15. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物进一步含有至少一种天然的水溶性纤维素。
16. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物进一步含有至少一种植物甾醇、植物二氢甾醇或植物二氢甾醇的脂肪酸酯。
17. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物进一步含有至少一种抗氧化剂或维生素。
18. 权利要求 1 的用途, 包括给予治疗有效量的通式 (II) 代表的化合物和可药用载体的步骤。
19. 权利要求 1 的用途, 其中患者是人。
20. 通式 (II) 代表的化合物或其可药用盐或溶剂化物在制备降低 C-反应性蛋白血液水平的药物中的用途



(II)

。

使用甾醇吸收抑制剂治疗或预防脉管炎的方法

[0001] 本申请是申请日为 2002 年 9 月 19 日的发明创造名称为“使用甾醇吸收抑制剂治疗或预防脉管炎的方法”的中国专利申请（国家申请号为 No. 02818434.3, 国际申请号为 PCT/US02/29756）的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求美国临时专利申请序列号 60/323937 (2001 年 9 月 21 日提交) 的优先权, 和本申请是 2002 年 6 月 11 日提交的美国专利申请序列号 10/166942 的部分继续申请, 各自引入本文作为参考。

技术领域

[0004] 本发明涉及对患者治疗或预防脉管炎的方法, 此方法包括给予患者含至少一种甾醇吸收抑制剂和 / 或 5α -二氢甾烷醇 (stanol) 吸收抑制剂的组合物。

背景技术

[0005] 脉管炎是一种病因学现象, 经常出现在冠状动脉粥样硬化心脏病发展和持续过程之前。脉管炎开始于动脉内皮壁的损伤或改变, 可引起内膜层的改变使得血小板在内皮的附着增加。

[0006] 对于哺乳动物的血管刺激物, 如细胞损伤或炎症可以导致体内各种蛋白的产生, 通常被叫做急性应答蛋白。一种特殊类型的急性期蛋白是 C-反应性蛋白 (CRP)。其在肝脏中生成并沉积在受损组织中。发现在炎症体液中和在动脉粥样硬化的内膜层和在动脉粥样硬化斑损伤中 CRP 水平高。

[0007] 研究显示 CRP 与冠状动脉疾病正性相关。例如, 在 388 个年龄在 50-69 岁的英国人的一项调查中, CRP 水平每增加 1 倍, 冠状动脉疾病的患病人数增加至 1.5 倍 (Mendall MA, Patel P, Ballam L 等 “C-reactive protein and its relation to cardiovascular riskfactor: A population based cross sectional study”, BMJ. 1996 ;312 :1061-1065)。多项预期的研究业已证明基线的 CRP 是未来动脉血管疾病很好的指征标记 (Riker P, Haughie P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. J investig Med. 1998 ;46 :391-395)。

[0008] 因此, 本领域需要预防或治疗脉管炎的组合物和方法。另外, 在本领域中需要减少或治疗在血管系统中的 C-反应性蛋白。

发明内容

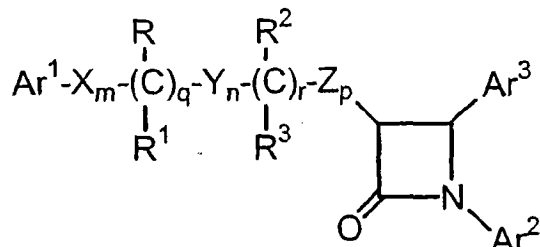
[0009] 本发明的一个实施方案提供了一种治疗或预防脉管炎或减少 C-反应性蛋白水平的方法, 此方法包括给予需要此治疗的患者至少一种甾醇吸收抑制剂, 至少一种 5α -二氢甾烷醇 (stanol) 吸收抑制剂或它们的混合物的步骤。

[0010] 本发明的另一个实施方案提供了一种对患者治疗或预防脉管炎的方法, 此方法包括给予 C-反应性蛋白水平显示脉管炎存在的患者或存在脉管炎潜在威胁的患者至少一种

甾醇吸收抑制剂,至少一种 5 α -二氢甾烷醇 (stanol) 吸收抑制剂或它们的混合物的步骤。

[0011] 本发明的另一个实施方案提供了一种治疗或预防脉管炎或减少 C-反应性蛋白的方法,此方法包括给予患者至少一种选自通式 (I) 化合物或其可药用可接受的盐或其溶剂化物的甾醇吸收抑制剂的步骤,

[0012]



(I)

[0013] 其中：

[0014] Ar¹ 和 Ar² 各自独立地选自芳基和 R⁴-取代的芳基；

[0015] Ar³ 是芳基或 R⁵-取代的芳基；

[0016] X、Y 和 Z 各自独立地选自 -CH₂-、-CH(低级烷基)- 和 -C(二低级烷基)-；

[0017] R 和 R² 各自独立地选自 -OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹ 和 -O(CO)NR⁶R⁷；

[0018] R¹ 和 R³ 各自独立地选自氢、低级烷基和芳基；

[0019] q 是 0 或 1；

[0020] r 是 0 或 1；

[0021] m、n 和 p 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4；前提是 q 和 r 至少一个是 1, 和 m、n、p、q 和 r 的总和是 1、2、3、4、5 或 6；和前提是当 p 是 0 和 r 是 1 时, m、q 和 n 之和是 1、2、3、4 或 5；

[0022] R⁴ 是独立地选自低级烷基、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁₋₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀₋₂R⁹、-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶、-O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷、-(低级亚烷基)COOR⁶、-CH=CH-COOR⁶、-CF₃、CN、-NO₂ 和卤素的 1-5 个取代基；

[0023] R⁵ 是独立地选自 -OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁₋₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀₋₂R⁹、-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶、-O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷、-(低级亚烷基)COOR⁶、-CH=CH-COOR⁶ 的 1-5 个取代基；

[0024] R⁶、R⁷ 和 R⁸ 各自独立地选自氢、低级烷基、芳基和芳基取代的低级烷基；和

[0025] R⁹ 是低级烷基、芳基或芳基取代的低级烷基。

[0026] 除了的操作实施例中,或另有说明,表示组分的量、反应条件等在说明书和权利要求中使用的所有的数被理解为所有情况下可包含有“约”的含义。

[0027] 发明详述

[0028] 在一个实施方案中,本发明涉及通过给予患者治疗有效量的至少一种(一种或多种)甾醇吸收抑制剂,至少一种 5 α -二氢甾烷醇 (stanol) 吸收抑制剂或它们的混合物来治疗或预防脉管炎的方法,此抑制剂例如但不限于下面详细讨论的取代的 β -丙内酰胺 (azetidinone) 或取代的 β -内酰胺甾醇吸收抑制剂。

[0029] 胆甾醇酯是动脉粥样硬化损伤的主要成分,其可导致脉管炎并使血浆中 C- 反应性蛋白水平增加。胆甾醇酯也是胆甾醇的主要成分并是在动脉壁细胞中的胆甾醇的主要储存形式。在肠饮食吸收中的胆甾醇也形成胆甾醇酯。因此,抑制胆甾醇酯形成和减少血清胆甾醇能抑制动脉粥样硬化损伤形成的进程,由此治疗或预防脉管炎。

[0030] 本发明涉及治疗或预防脉管炎和 / 或降低患者的血浆 C- 反应性蛋白水平的组合物 and 治疗方法。给予本发明的甾醇吸收抑制剂组合物通过抑制动脉粥样硬化损伤形成的进程来预防或治疗脉管炎。伴随该给药过程 C- 反应性蛋白水平也下降。

[0031] 据报道, C- 反应性蛋白水平超过约 0.4mg/dL 的患者与低于 0.4mg/dL 水平的患者比较,其患脉管炎的几率和患血管病危险的几率增加。(L. Gruberb, “Inflammatory Markers in Acute Coronary Syndromes: C- 反应性蛋白 (CRP) and Chlamydia”, American Heart Assoc. Scientific Sessions 2000)。据报道, C- 反应性蛋白水平超过 3.4mg/dL 的患者是处于最高的四分点的危险率。在第二个四分点 (0.4 至 1.0mg/dL 的 C- 反应性蛋白) 和第三个四分点 (1.0 至 3.4mg/dL 的 C- 反应性蛋白) 的患者与最低四分点患者 (小于 0.4mg/dL 的 C- 反应性蛋白) 比较也具有增加的血管病危险。

[0032] C- 反应性蛋白检定和所用方法可从 Behring Diagnostics Inc., of Somerville, NJ 中获得。另外,分析 C- 反应性蛋白的方法也描述在美国专利 5358852、6040147 和 6277584 中,这些专利内容引入本文作为参考。一种特别有用的方法描述在本申请的分析操作部分。

[0033] 术语“治疗有效量”是指组合物的治疗剂的量,例如甾醇吸收抑制剂和其他药物或下述治疗剂,其可引起组织,系统或给药者 (如研究者、医生或有经验人员) 发现的患者的生物或药物反应,其包括缓解病症的症状或治疗和预防疾病,延缓或停止脉管炎病症的进程和 / 或降低患者血浆 C- 反应性蛋白的水平。

[0034] 按本发明方法治疗的适合的治疗对象的实例包括哺乳动物,如人或狗和其他动物。

[0035] 本文所用的“血管”是指血液容器,包括但不限于动脉和 / 或静脉,并包括心血管、脑血管、末梢血管和它们的组合。术语“炎症”一般是指损伤或对损伤的机体反应。术语“脉管炎”更具体的指动脉损伤和其可导致动脉粥样硬化或冠心病的机体反应。动脉粥样硬化经常通过变稠和在动脉中斑块沉积显示并典型地在动脉的最内层被胆甾醇、毒素、氧化剂、传染剂等引起损伤时发生。在动脉壁中的受损的内皮细胞产生附着分子使白细胞可以在血管壁中积聚。由白细胞也可构成脂肪和胆甾醇,引起动脉炎症。此构成可增稠使动脉中形成血块引起栓塞导致心脏病发作或休克。

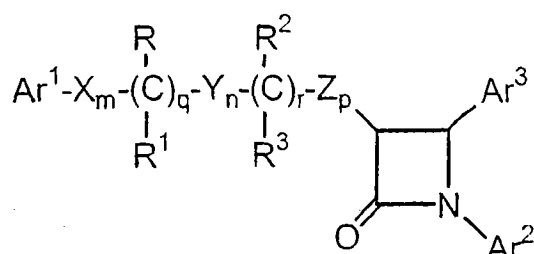
[0036] 本文中“联合治疗”或“治疗的联合”是指给予两种或多种治疗剂,例如甾醇或 5 α -二氢甾烷醇 (stanol) 吸收抑制剂和其它药物或下面讨论的治疗剂,以预防或治疗脉管炎。此给药包括在基本同时给药方式的这些治疗剂的共给药,如具有固定比例的活性组分的单一片剂或胶囊,或在多个单独的胶囊中置放各治疗剂。此给药也可以连续方式使用各个类型的治疗剂。另一种情况,使用联合治疗可提供治疗脉管炎有益的作用。本文公开的联合治疗的潜在好处可以减少单个治疗化合物的所需量或治疗化合物的全部总量,可更有效的治疗脉管炎。通过使用联合治疗剂,比单独治疗可减小各个化合物的副作用,其可改进患者的适应性。治疗剂可以选择,以提供宽范围的令人满意的效果或作用方式。

[0037] 如上所讨论,本发明的组合物、药物组合物和联合治疗包括一种或多种如下具体讨论的甾醇吸收抑制剂。本文中使用的“甾醇吸收抑制剂”是指当给予哺乳动物或人治疗有效量(甾醇或二氢甾烷醇吸收抑制)时,能抑制一种或多种甾醇吸收的化合物,包括但不限于胆甾醇、植物甾醇(如谷甾醇、菜油甾醇、豆甾醇和燕麦甾醇)和“5 α -二氢甾烷醇(stanol)吸收抑制剂”是指能抑制一种或多种 5 α -二氢甾烷醇(如胆甾烷醇、5 α -菜油甾烷醇、5 α -谷甾烷醇)和它们的混合物。

[0038] 这些甾醇和 5 α -二氢甾烷醇吸收抑制剂可以用于治疗或预防脉管炎。另外,这些甾醇和 5 α -二氢甾烷醇吸收抑制剂可以用于在小于约 3.4mg/dL 的 C-反应性蛋白血液水平的患者降低或控制 C-反应性蛋白血液水平。优选,用本发明方法将患者的 C-反应性蛋白血液水平减少或控制至小于 1.0mg/dL。更优选,用本发明方法将患者的 C-反应性蛋白血液水平减少或控制至小于 0.4mg/dL。

[0039] 在一个实施方案中,本发明方法有用的甾醇和 5 α -二氢甾烷醇吸收抑制剂以下式 (I) 表示:

[0040]



(I)

[0041] 或其可药用盐或溶剂化物,其中,在上式 (I) 中:

[0042] Ar¹ 和 Ar² 各自独立地选自芳基和 R⁴-取代的芳基;

[0043] Ar³ 是芳基或 R⁵-取代的芳基;

[0044] X、Y 和 Z 各自独立地选自 -CH₂-、-CH(低级烷基)-和 -C(二低级烷基)-;

[0045] R 和 R² 各自独立地选自 -OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹ 和 -O(CO)NR⁶R⁷;

[0046] R¹ 和 R³ 各自独立地选自氢、低级烷基和芳基;

[0047] q 是 0 或 1;r 是 0 或 1;m、n 和 p 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4;前提是 q 和 r 至少一个是 1,和 m、n、p、q 和 r 的总和是 1、2、3、4、5 或 6;和前提是当 p 是 0 和 r 是 1 时,m、q 和 n 之和是 1、2、3、4 或 5;

[0048] R⁴ 是独立地选自低级烷基、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁₋₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀₋₂R⁹、-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶、-O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷、-(低级亚烷基)COOR⁶、-CH=CH-COOR⁶、-CF₃、-CN、-NO₂ 和卤素的 1-5 个取代基;

[0049] R⁵ 是独立地选自 -OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁₋₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀₋₂R⁹、-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶、-O(CH₂)₁₋₁₀-CONR⁶R⁷、-(低级亚烷基)COOR⁶、-CH=CH-COOR⁶ 的 1-5 个取代基;

[0050] R⁶、R⁷ 和 R⁸ 各自独立地选自氢、低级烷基、芳基和芳基取代的低级烷基;和

[0051] R^9 是低级烷基、芳基或芳基取代的低级烷基。

[0052] 优选, R^4 是 1-3 个独立地选择的取代基, 和 R^5 优选是 1-3 个独立地选择的取代基。

[0053] 本文所用术语“烷基”或“低级烷基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基和“烷氧基”是指具有 1-6 个碳原子的烷氧基。非限制性低级烷基的实例包括例如甲基、乙基、丙基和丁基。

[0054] “链烯基”是指在链中具有一个或多个双键的直链或支链碳链, 共轭或未共轭的。类似地, “炔基”是指在链中具有一个或多个三键的直链或支链碳链。其中烷基、链烯基或炔基链连接两个其他可变基团因而是二价的, 术语使用亚烷基、亚烯基和亚炔基。

[0055] “环烷基”是指 3-6 个碳原子的饱和的碳环, 而“环亚烷基”是指相应的二价环, 其中连接其它基团的位点包括所有的位置异构体。

[0056] “卤代”是指氟、氯、溴或碘基团。

[0057] “芳基”是指苯基、萘基、茚基、四氢萘基或 2,3- 二氢化茚基。

[0058] “亚苯基”是指二价苯基, 包括邻、间和对位取代。

[0059] 陈述中例如 R 、 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自一组取代基是指 R 、 R^1 、 R^2 和 R^3 是独立地选择, 但是其中 R 、 R^1 、 R^2 和 R^3 在分子中变化超过一次, 各变化独立地选择 (例如如果 R 是 $-OR^6$, 其中 R^6 是氢, R^2 可以是 $-OR^6$, 其中 R^6 是低级烷基)。本领域技术人员可认识到取代基的大小和性质将影响可存在的取代基的数目。

[0060] 本发明的化合物具有至少一个不对称碳原子和因而其所有的异构体, 包括通式 I-XII 化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体和外消旋异构体也作为本发明的一部分。本发明包括 d 和 l 异构体的纯形式和混合物, 包括外消旋混合物。异构体可以使用惯用的技术制备, 可通过使用旋光纯或光学富集的起始物反应或分离通式 I-XII 化合物的异构体的方法进行。异构体也可包括几何异构体, 如当存在双键时。

[0061] 本领域技术人员容易确定对于通式 I-XII 的化合物中的一些来说, 一种异构体将比其它异构体显示更大的药物活性。

[0062] 本发明具有氨基的化合物与有机和无机酸可形成可药用的盐。成盐的适合的酸的实例包括盐酸、硫酸、磷酸、醋酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸和其它本领域已知的无机酸和羧酸。盐可通过将游离碱形式与足量的所需酸接触制备。此游离碱形式可通过以适合的稀释的碱水溶液如稀的碳酸氢钠水溶液处理来再生。游离碱形式与各自的盐形式在某些物理性质 (如在极性溶剂中的溶解度) 上有区别, 但是在本发明目的上该盐在其他方面等价于各自游离碱形式。

[0063] 本发明的某些化合物是酸性的 (如那些具有羧基的化合物)。这些化合物与无机和有机碱形成可药用盐。这些盐的实例是钠、钾、钙、铝、金和银盐。也包括与可药用胺如氨、烷基胺、羟基烷基胺、N- 甲基葡萄糖胺等形成的盐。

[0064] 本文所用“溶剂化物”是指溶剂的分子或离子与溶质分子或离子的分子或离子的分子或离子复合物 (所说溶质例如通式 I-XII 的一个或多个化合物, 通式 I-XII 的化合物的异构体, 或通式 I-XII 的前药)。有用的溶剂非限制性的实例包括极性, 质子溶剂如水和 / 或醇 (例如甲醇)。

[0065] 通式 I-XII 化合物的前药是本发明的组成部分。本文中使用的“前药”是指药物的母体化合物, 在其对患者给药后, 在体内通过一些化学或生理过程释放药物 (如前药在

生理 pH 或通过酶作用转变成所需的药物形式)。

[0066] 优选的通式 (I) 的化合物是其中 Ar^1 是苯基或 R^4 -取代的苯基, 更优选 (4- R^4)-取代的苯基。 Ar^2 优选是苯基或 R^4 -取代的苯基, 更优选 (4- R^4)-取代的苯基。 Ar^3 优选是 R^5 -取代的苯基, 更优选 (4- R^5)-取代的苯基。当 Ar^1 是 (4- R^4)-取代的苯基时, R^4 优选是卤素。当 Ar^2 和 Ar^3 是 R^4 -和 R^5 -取代的苯基时, R^4 优选为卤素或 $-OR^6$ 和 R^5 优选是 $-OR^6$, 其中 R^6 是低级烷基或氢。特别优选的化合物是其中 Ar^1 和 Ar^2 各是 4-氟苯基和 Ar^3 是 4-羟基苯基或 4-甲氧基苯基。

[0067] X 、 Y 和 Z 各自优选是 $-CH_2-$ 。 R^1 和 R^3 各自优选是氢。 R 和 R^2 优选是 $-OR^6$ (其中 R^6 是氢), 或易于代谢羟基的基团 (例如上面定义的 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 和 $-O(CO)NR^6R^7$)。

[0068] m 、 n 、 p 、 q 和 r 之和优选是 2、3 或 4, 更优选是 3。优选的化合物是其中 m 、 n 和 r 各自是 0, q 是 1 和 p 是 2。

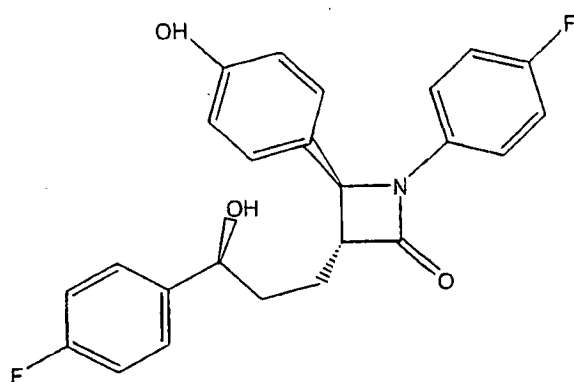
[0069] 也优选其中 p 、 q 和 n 各自是 0, r 是 1 和 m 是 2 或 3 的式 (I) 化合物。更优选的化合物是其中 m 、 n 和 r 各自是 0, q 是 1, p 是 2, Z 是 $-CH_2-$ 和 R 是 $-OR^6$, 特别是当 R^6 是氢时的化合物。

[0070] 也更优选其中 p 、 q 和 n 各自是 0, r 是 1 和 m 是 2, X 是 $-CH_2-$ 和 R^2 是 $-OR^6$, 特别是当 R^6 是氢时的通式 (I) 的化合物。

[0071] 另一组优选的通式 (I) 的化合物是其中 Ar^1 是苯基或 R^4 -取代的苯基, Ar^2 是苯基或 R^4 -取代的苯基和 Ar^3 是 R^5 -取代的苯基。还优选其中 Ar^1 是苯基或 R^4 -取代的苯基, Ar^2 是苯基或 R^4 -取代的苯基和 Ar^3 是 R^5 -取代的苯基, 和 m 、 n 、 p 、 q 和 r 之和优选是 2、3 或 4, 更优选是 3 的化合物。更优选其中 Ar^1 是苯基或 R^4 -取代的苯基, Ar^2 是苯基或 R^4 -取代的苯基, Ar^3 是 R^5 -取代的苯基, 其中 m 、 n 和 r 各自是 0, q 是 1, p 是 2, 或其中 p 、 q 和 n 各自是 0, r 是 1 和 m 是 2 或 3 的化合物。

[0072] 在一优选实施方案中, 在组合物中使用通式 (I) 的甾醇或 5 α -二氢甾烷醇 (stanol) 吸收抑制剂, 与下面通式 (II) 的化合物 (ezetimibe) 或其可药用盐或溶剂化物进行本发明方法和联合治疗。通式 (II) 的化合物可以是无水物或水合形式。

[0073]

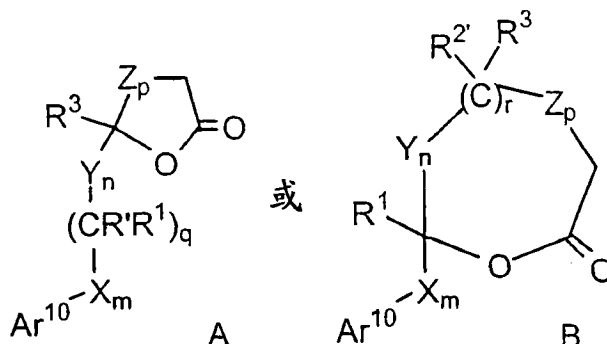


(II)

[0074] 通式 I 的化合物可以通过本领域技术人员熟知的各种方法制备, 例如在美国专利 5631365、5767115、5846966、6207822, 2002 年 3 月 25 日提交的美国专利申请 10/105710 和 PCT 专利申请 W093/02048 中公开的方法, 各自引入本文作为参考, 并在下面实例中使用。例如, 适合的通式 I 的化合物可以通过包括以下步骤的方法制备:

[0075] (a) 用强碱处理通式 A 或 B 的内酯：

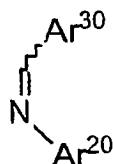
[0076]



[0077] 其中 R' 和 $R^{2'}$ 各自是 R 和 R^2 , 或适宜的保护的羟基; Ar^{10} 是 Ar^1 , 适宜地保护的羟基-取代的芳基或适宜地保护的氨基-取代的芳基; 和剩余的可变基团如上述通式 I 定义, 条件是在通式 B 的内酯中, 当 n 和 r 是 0 时, p 是 1-4;

[0078] (b) 步骤 (a) 的产物与下式的亚胺反应

[0079]



[0080] 其中 Ar^{20} 是 Ar^2 , 适宜地保护的羟基-取代的芳基或适宜地保护的氨基-取代的芳基; 和 Ar^{30} 是 Ar^3 , 适宜地保护的羟基-取代的芳基或适宜地保护的氨基-取代的芳基;

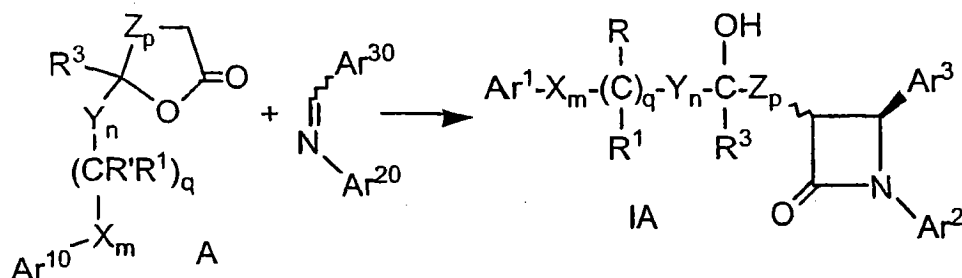
[0081] (c) 用酸终止反应;

[0082] (d) 当存在时, 从 R' 、 $R^{2'}$ 、 Ar^{10} 、 Ar^{20} 和 Ar^{30} 任选地除去保护基; 和

[0083] (e) 在 R 、 R^2 、 Ar^1 、 Ar^2 和 Ar^3 上任选地官能化羟基或氨基取代基。

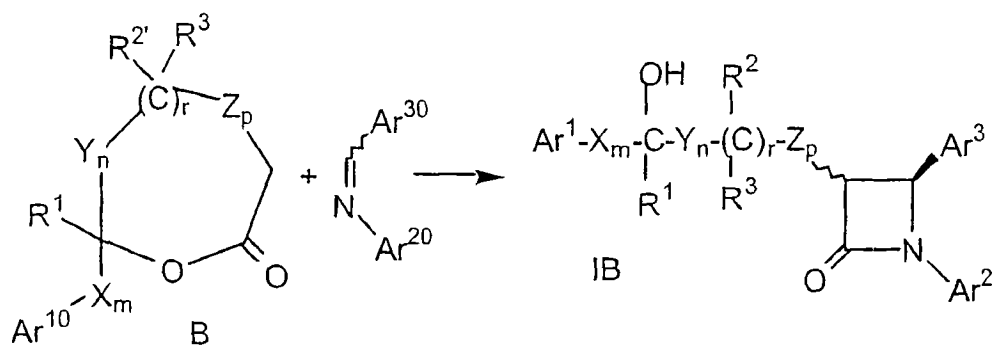
[0084] 使用上面示出的内酯, 按如下获得通式 IA 和 IB 化合物:

[0085]



[0086] 其中可变基团如上定义; 和

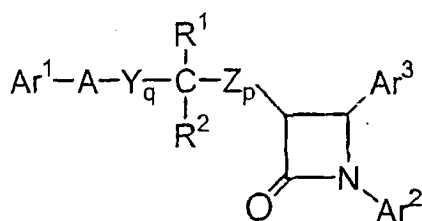
[0087]



[0088] 其中可变基团如上定义。

[0089] 另外的在本发明方法中有用的甾醇吸收抑制剂或其可药用盐或其溶剂化物如下式 (III) 表示：

[0090]



(III)

[0091] 其中在上面式 (III) 中：

[0092] Ar^1 是 R^3 -取代的芳基；

[0093] Ar^2 是 R^4 -取代的芳基；

[0094] Ar^3 是 R^5 -取代的芳基；

[0095] Y 和 Z 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-CH$ (低级烷基)- 和 $-C$ (二低级烷基)-；

[0096] A 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

[0097] R^1 选自 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 和 $-O(CO)NR^6R^7$ ； R^2 选自氢、低级烷基和芳基；或 R^1 和 R^2 一起是 $=O$ ；

[0098] q 是 1、2 或 3；

[0099] p 是 0、1、2、3 或 4；

[0100] R^5 是独立地选自 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2$ - 低级烷基、 $-NR^6SO_2$ - 芳基、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0-2}$ 烷基、 $S(O)_{0-2}$ - 芳基、 $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}-CONR^6R^7$ 、邻卤代、间卤代、邻位低级烷基、间位低级烷基、 $-(\text{低级亚烷基})COOR^6$ 和 $-CH=CH-COOR^6$ 的 1-3 个取代基；

[0101] R^3 和 R^4 是独立地选自 R^5 、氢、对-低级烷基、芳基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 和对-卤代的 1-3 个取代基；

[0102] R^6 、 R^7 和 R^8 是独立地选自氢、低级烷基、芳基和芳基取代的低级烷基；和 R^9 是低级烷基、芳基或芳基取代的低级烷基。

[0103] 优选的通式 I 的化合物是那些其中 Ar^1 是 R^3 -取代的苯基，特别是 $(4-R^3)$ -取代的苯基。 Ar^2 优选是 R^4 -取代的芳基，特别是 $(4-R^4)$ -取代的苯基。 Ar^3 优选是 R^5 -取代的苯基，特别是 $(4-R^5)$ -取代的苯基。每个 Ar^1 、 Ar^2 和 Ar^3 优选是单取代的。

[0104] Y 和 Z 各自优选是 $-\text{CH}_2-$ 。R² 优选是氢。R¹ 优选是 $-\text{OR}^6$ ，其中 R⁶ 是氢或易于代谢成羟基的基团（例如如上定义的 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 和 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ ）。还优选其中 R¹ 和 R² 一起是 $=\text{O}$ 的化合物。

[0105] q 和 p 之和优选是 1 或 2，更优选是 1。优选其中 p 是 0 和 q 是 1 的化合物。更优选其中 p 是 0 和 q 是 1，Y 是 $-\text{CH}_2-$ 和 R¹ 是 $-\text{OR}^6$ ，特别是 R⁶ 是氢的化合物。

[0106] 另一组优选化合物是其中 Ar¹ 是 R³- 取代的苯基，Ar² 是 R⁴- 取代的苯基和 Ar³ 是 R⁵- 取代的苯基。

[0107] 还优选其中 Ar¹ 是 R³- 取代的苯基，Ar² 是 R⁴- 取代的苯基和 Ar³ 是 R⁵- 取代的苯基，和 p 和 q 之和是 1 或 2，特别是 1 的化合物。更优选其中 Ar¹ 是 R³- 取代的苯基，Ar² 是 R⁴- 取代的苯基和 Ar³ 是 R⁵- 取代的苯基，和 p 是 0 和 q 是 1 的化合物。

[0108] A 优选是 $-\text{O}-$ 。

[0109] R³ 优选是 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 烷基、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 芳基、 $-\text{NO}_2$ 或卤素。更优选的 R³ 定义是卤代，特别是氟或氯。

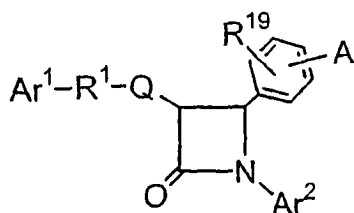
[0110] R⁴ 优选是氢、低级烷基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 或卤代，其中 R⁶ 和 R⁷ 优选独立地是氢或低级烷基，和 R⁹ 优选是低级烷基。更优选的 R⁴ 定义是氢或卤代，特别是氟或氯。

[0111] R⁵ 优选是 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{低级亚烷基})-\text{COOR}^6$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ ，其中 R⁶ 和 R⁷ 优选独立地是氢或低级烷基，和 R⁹ 优选是低级烷基。更优选的 R⁵ 定义是 $-\text{OR}^6$ 、 $-(\text{低级亚烷基})-\text{COOR}^6$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ ，其中 R⁶ 优选是氢或低级烷基。

[0112] 制备通式 III 化合物的方法是本领域技术人员熟知的。适合的方法非限制性实例公开在美国专利 5688990 中，将其引入本文作为参考。

[0113] 在另一实施方案中，本发明方法中有用的甾醇吸收抑制剂或其可药用盐或其溶剂化物如下式 (IV) 表示：

[0114]



(IV)

[0115] 其中在上面式 (IV) 中：

[0116] A 选自 R²- 取代的杂环烷基、R²- 取代的杂芳基、R²- 取代的苯稠合的杂环烷基和 R²- 取代的苯稠合的杂芳基；

[0117] Ar¹ 是芳基或 R³- 取代的芳基；

[0118] Ar² 是芳基或 R⁴- 取代的芳基；

[0119] Q 是键或与 β -丙内酰胺的 3- 位环碳形成螺基 和

[0120] R^1 选自以下基团：

[0121] $-(CH_2)_q-$ ，其中 q 是 2-6，前提是当 Q 形成螺环时， q 也可以是 0 或 1；

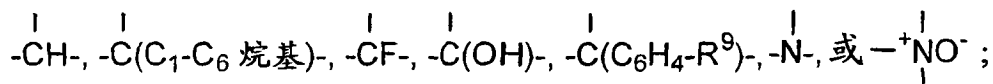
[0122] $-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$ ，其中 G 是 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、亚苯基、 $-NR^8-$ 或 $-S(O)_{0-2}-$ ， e 是 0-5 和 r 是 0-5，前提是 e 和 r 之和是 1-6；

[0123] $-(C_{2-6} \text{ 亚烷基})-$ ；和

[0124] $-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ ，其中 V 是 C_{3-6} 环亚烷基， f 是 1-5 和 g 是 0-5，前提是 f 和 g 之和是 1-6；

[0125] R^5 选自以下基团：

[0126]

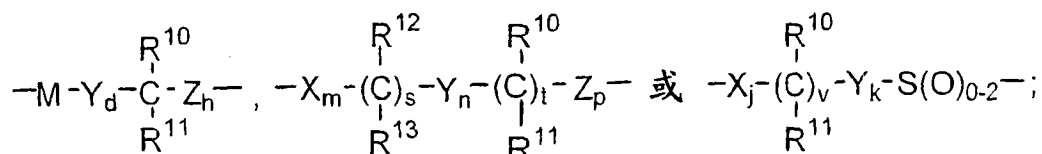


[0127] R^6 和 R^7 是独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{二}-(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}))-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 和 $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})=\text{CH}-$ ；或 R^5 和一个相邻的 R^6 、或 R^5 和一个相邻的 R^7 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 基团；

[0128] a 和 b 独立地是 0、1、2 或 3，前提是不同时为 0；前提是当 R^6 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})=\text{CH}-$ 时， a 是 1；前提是当 R^7 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})=\text{CH}-$ 时， b 是 1；前提是当 a 是 2 或 3 时，各 R^6 可以相同或不同；和前提是当 b 是 2 或 3 时，各 R^7 可以相同或不同；

[0129] 和当 Q 是键， R^1 还可选自以下基团：

[0130]



[0131] 其中 M 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

[0132] X 、 Y 和 Z 独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 和 $-\text{C}(\text{二}-(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}))-$ ；

[0133] R^{10} 和 R^{12} 是独立地选自 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-O(\text{CO})R^{14}$ 、 $-O(\text{CO})\text{OR}^{16}$ 和 $-O(\text{CO})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ；

[0134] R^{11} 和 R^{13} 是独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和芳基；或 R^{10} 和 R^{11} 一起是 $=O$ ，或 R^{12} 和 R^{13} 一起是 $=O$ ；

[0135] d 是 1、2 或 3；

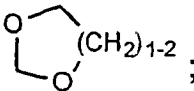
[0136] h 是 0、1、2、3 或 4；

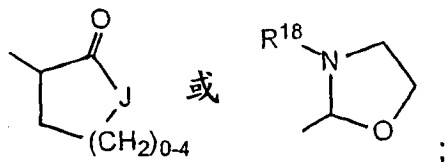
[0137] s 是 0 或 1； m 、 n 和 p 独立地是 0-4；前提是 s 和 t 的至少一个是 1，和 m 、 n 、 p 、 s 和 t 之和是 1-6；前提是当 p 是 0 和 t 是 1 时， m 、 s 和 n 之和是 1-5；和前提是当 p 是 0 和 s 是 1 时， m 、 t 和 n 之和是 1-5；

[0138] v 是 0 或 1；

[0139] j 和 k 独立地是 1-5，前提是 j 、 k 和 v 之和是 1-5；

[0140] R^2 是环上碳原子的 1-3 个取代基，选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 R^{17} -取代的芳基、 R^{17} -取代的苄基、 R^{17} -取代的苄氧基、 R^{17} -取代的芳氧基、卤代、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}(\text{C}_{1-6} \text{ 亚烷基})-$ 、 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ 亚烷基})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 OH 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、羟基 (C_{1-6} 烷基)、 C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6} 烷基)、 NO_2 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$

和 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})COOR^{14}$; 当 R^2 是在杂环烷基环上的取代基时, R^2 是同上定义或是 $=O$ 或 ; 和当 R^2 是在取代的环氮上的取代基时它是氢、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{1-6} 烷基羰基、芳基羰基、羟基、 $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$ [0141]



[0142] 其中 J 是 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^{18}-$ 或 $-CH_2-$;

[0143] R^3 和 R^4 是独立地选自 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-O(CO)R^{14}$ 、 $-O(CO)OR^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$ 、 $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}(CO)R^{15}$ 、 $-NR^{14}(CO)OR^{16}$ 、 $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{16}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-CONR^{14}R^{15}$ 、 $-COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_{0-2}R^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}-CONR^{14}R^{15}$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})COOR^{14}$ 、 $-CH=CH-COOR^{14}$ 、 $-CF_3$ 、 CN 、 $-NO_2$ 和卤素的 1-3 个取代基;

[0144] R^8 是氢、 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{14}$ 或 $-COOR^{14}$;

[0145] R^9 和 R^{17} 是独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 OH 和卤代的 1-3 个基团;

[0146] R^{14} 和 R^{15} 是独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、芳基和芳基 - 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0147] R^{16} 是 C_{1-6} 烷基、芳基或 R^{17} - 取代的芳基;

[0148] R^{18} 是氢或 C_{1-6} 烷基; 和

[0149] R^{19} 是氢、羟基或 C_{1-6} 烷氧基。

[0150] 在上面通式 (IV) 中, “A” 优选是 R^2 - 取代的含 1 或 2 个氮原子的 6 元杂环烷基。优选的杂环烷基环是哌啶基、哌嗪基和吗啉基。环 “A” 优选通过环氮连接至苯环。优选 R^2 取代基是氢和低级烷基。 R^{19} 优选是氢。

[0151] Ar^2 优选是苯基或 R^4 - 苯基, 特别是 $(4-R^4)$ - 取代的苯基。 R^4 的优选定义是低级烷氧基, 特别是甲氧基和卤代, 特别是氟代。

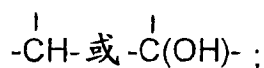
[0152] Ar^1 优选是苯基或 R^3 - 取代的苯基, 特别是 $(4-R^3)$ - 取代的苯基。

[0153] $-R^1-Q-$ 联合的可变基团的一些优选定义如下:

[0154] Q 是键和 R^1 是低级亚烷基, 优选亚丙基;

[0155] Q 是上面定义的螺基, 其中优选 R^6 和 R^7 各自是亚乙基和 R^5 是

[0156]



[0157] Q 是键和 R^1 是 $-M-Y_d-\overset{\overset{R^{10}}{|}}{\underset{\underset{R^{11}}{|}}{C}}-Z_h-$, 其中的可变基团可选择如 R^1 是 $-O-CH_2-CH(OH)-$;

[0158] Q 是键和 R^1 是 $-X_m-\overset{\overset{R^{12}}{|}}{\underset{\underset{R^{13}}{|}}{(C)}_s}-Y_n-\overset{\overset{R^{10}}{|}}{\underset{\underset{R^{11}}{|}}{(C)}_t}-Z_p-$, 其中的可变基团可选择如 R^1

是 $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-$; 和

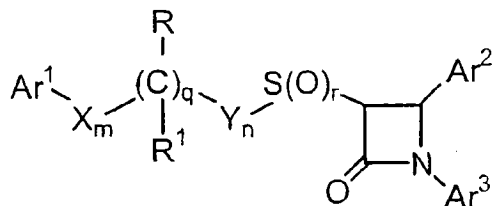
[0159] Q 是键和 R^1 是 $-\text{X}_j-\overset{\text{R}^{10}}{\underset{\text{R}^{11}}{\text{C}}}_v-\text{Y}_k-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, 其中的可变基团可选择如 R^1

是 $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 。

[0160] 制备通式 IV 化合物的方法是本领域技术人员熟知的。适合的方法的非限制性实例公开在美国专利 5656624 中, 将其引入本文作为参考。

[0161] 在另一个实施方案中, 本发明方法中有用的甾醇吸收抑制剂如下式 (V) 表示:

[0162]



(V)

[0163] 或其可药用盐或其溶剂化物, 其中在上面式 (V) 中:

[0164] Ar^1 是芳基、 R^{10} - 取代的芳基或杂芳基;

[0165] Ar^2 是芳基或 R^4 - 取代的芳基;

[0166] Ar^3 是芳基或 R^5 - 取代的芳基;

[0167] X 和 Y 独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}$ (低级烷基)- 和 $-\text{C}$ (二低级烷基)-;

[0168] R 是 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 或 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$; R^1 是氢、低级烷基或芳基; 或 R 和 R^1 一起是 $=\text{O}$;

[0169] q 是 0 或 1;

[0170] r 是 0、1 或 2;

[0171] m 和 n 独立地是 0、1、2、3、4 或 5; 前提是 m、n 和 q 之和是 1、2、3、4 或 5;

[0172] R^4 是独立地选自低级烷基, $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{低级亚烷基})\text{COOR}^6$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ 的 1-5 个取代基;

[0173] R^5 是独立地选自 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$, 卤素, $(\text{低级亚烷基})\text{COOR}^6$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ 的 1-5 个取代基;

[0174] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、低级烷基、芳基或芳基-取代的低级烷基;

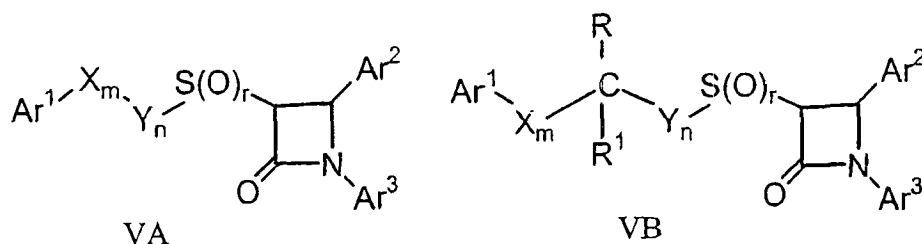
[0175] R^9 是低级烷基、芳基或芳基-取代的低级烷基; 和

[0176] R^{10} 是独立地选自低级烷基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 卤素的 1-5 个取

代基。

[0177] 在通式 V 的范围中包括两个优选结构。在通式 VA 中, q 是 0 和它的可变基团如上定义, 和在式 VB 中, q 是 1 和它的可变基团如上定义:

[0178]



[0179] R^4 、 R^5 和 R^{10} 各自独立地优选上面定义的 1-3 个取代基。优选其中 Ar^1 是苯基、 R^{10} -取代的苯基或噻吩基, 特别是 (4- R^{10})-取代的苯基或噻吩基的通式 (V) 的化合物。 Ar^2 优选是 R^4 -取代的苯基, 特别是 (4- R^4)-取代的苯基。 Ar^3 优选是苯基或 R^5 -取代的苯基, 特别是 (4- R^5)-取代的苯基。当 Ar^1 是 R^{10} -取代的苯基时, R^{10} 优选是卤代特别是氟代。当 Ar^2 是 R^4 -取代的苯基时, R^4 优选是 $-OR^6$, 特别是其中 R^6 是氢或低级烷基。当 Ar^3 是 R^5 -取代的苯基时, R^5 优选是卤代特别是氟代。特别优选的通式 (V) 化合物, 其中 Ar^1 是苯基、4-氟苯基或噻吩基, Ar^2 是 4-(烷氧基或羟基) 苯基和 Ar^3 是苯基或 4-氟苯基。

[0180] X 和 Y 各自优选是 $-CH_2-$ 。m、n 和 q 之和优选是 2、3 或 4, 更优选 2。当 q 是 1, n 优选是 1-5。

[0181] 在各通式 (VA) 和 (VB) 中优选 X、Y、 Ar^1 、 Ar^2 和 Ar^3 是相同的。

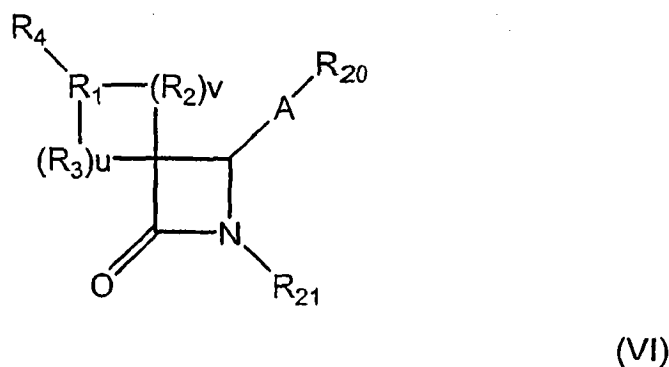
[0182] 在式 (VA) 的化合物中, m 和 n 之和优选是 2、3 或 4, 更优选 2。还优选其中 m 和 n 之和是 2, 和 r 是 0 或 1 的化合物。

[0183] 在式 (VB) 的化合物中, m 和 n 之和优选是 1、2 或 3, 更优选 1。特别优选其中 m 是 0, 和 n 是 1 的化合物。 R^1 优选氢和 R 优选是 $-OR^6$, 其中 R^6 是氢、或易于代谢成羟基的基团 (如 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 和 $-O(CO)NR^6R^7$, 如上定义) 或 R 和 R^1 一起是 = O。

[0184] 制备通式 V 化合物的方法是本领域技术人员熟知的。适合的方法的非限制性实例公开在美国专利 5624920 中, 将其引入本文作为参考。

[0185] 在另一个实施方案中, 本发明方法中有用的甾醇吸收抑制剂如下式 (VI) 表示或其可药用盐或其溶剂化物:

[0186]

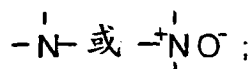


[0187] 其中 R_1 是

[0188]



[0189]



[0190] R_2 和 R_3 独立地选自： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{低级烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{二-低级烷基})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 和 $-\text{C}(\text{低级烷基})=\text{CH}-$ ；或 R_1 与相邻的 R_2 ，或 R_1 与相邻的 R_3 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{C}(\text{低级烷基})-$ ；

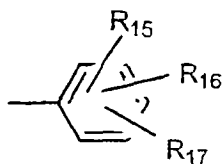
[0191] u 和 v 独立地是 0、1、2 或 3，前提是不同时为 0；前提是当 R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}(\text{低级烷基})=\text{CH}-$ 时， v 是 1，前提是当 R_3 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}(\text{低级烷基})=\text{CH}-$ 时， u 是 1；前提是当 v 是 2 或 3 时，各 R_2 可相同或不同；和前提是当 u 是 2 或 3 时，各 R_3 可相同或不同；

[0192] R_4 选自 $\text{B}-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ ，其中 m 是 0、1、2、3、4 或 5； $\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$ ，其中 q 是 0、1、2、3、4、5 或 6； $\text{B}-(\text{CH}_2)_e\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$ ，其中 Z 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、亚苯基、 $-\text{N}(\text{R}_8)-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ ， e 是 0、1、2、3、4 或 5 和 r 是 0、1、2、3、4 或 5，前提是 e 和 r 之和是 0、1、2、3、4、5 或 6； $\text{B}-(\text{C}_{2-6}\text{亚烯基})-$ ； $\text{B}-(\text{C}_{4-6}\text{链二亚烯基})-$ ； $\text{B}-(\text{CH}_2)_t\text{Z}-(\text{C}_{2-6}\text{链亚烯基})-$ ，其中 Z 如上定义，和其中 t 是 0、1、2 或 3，前提是 t 和在链烯亚基链中的碳原子之和是 2、3、4、5 或 6； $\text{B}-(\text{CH}_2)_f\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$ ，其中 V 是 C_{3-6} 环亚烷基， f 是 1、2、3、4 或 5 和 g 是 0、1、2、3、4 或 5，前提是 f 和 g 之和是 1、2、3、4、5 或 6； $\text{B}-(\text{CH}_2)_t\text{V}-(\text{C}_{2-6}\text{链亚烯基})-$ 或 $\text{B}-(\text{C}_{2-6}\text{链亚烯基})-\text{V}-(\text{CH}_2)_t-$ ，其中 V 和 t 如上定义，前提是 t 和在链亚烯基链中的碳原子数之和是 2、3、4、5 或 6； $\text{B}-(\text{CH}_2)_a\text{Z}-(\text{CH}_2)_b\text{V}-(\text{CH}_2)_d-$ ，其中 Z 和 V 如上定义和 a 、 b 和 d 独立地是 0、1、2、3、4、5 或 6，前提是 a 、 b 和 d 之和是 0、1、2、3、4、5 或 6；或 $\text{T}-(\text{CH}_2)_s-$ ，其中 T 是 3-6 个碳原子的环烷基和 s 是 0、1、2、3、4、5 或 6；或

[0193] R_1 和 R_4 一起形成 $\text{B}-\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}-$ ；

[0194] B 选自二氢化茛基、茛基、萘基、四氢化萘基、杂芳基或 W - 取代的杂芳基，其中杂芳基选自吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、噻吩基、噁唑基和呋喃基，和对于含氮杂芳基，其氮氧化物，或

[0195]



[0196] W 是独立地选自以下 1-3 个取代基：低级烷基、羟基低级烷基、低级烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、(低级烷氧基亚氨基)-低级烷基、低级链烷二醇基、低级烷基低级链烷二醇基、烯丙氧基、 $-\text{CF}_3-$ 、 $-\text{OCF}_3-$ 、苄基、 R_7 -苄基、苄氧基、 R_7 -苄氧基、苯氧基、 R_7 -苯氧基、二氧戊环基、 NO_2- 、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ -低级亚烷基、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ -低级亚烷基氧基、 $-\text{OH}$ 、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}\text{O}_2\text{SNH}-$ 、 $(\text{R}_{11}\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_8-$ 、叔丁基二甲基-甲硅烷氧基甲基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{COOR}_{19}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、-低级亚烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{10}\text{C}(\text{O})$ (低级亚烷基氧基)-、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})$ (低级亚烷

基氧基)-和 $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{R}_{13}$ 对于环碳原子的取代,和在取代的杂芳基环氮原子上的取代基(当存在时),取代基选自低级烷基、低级烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 OH 、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ -低级亚烷基、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ -低级亚烷基氧基-、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 和2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基甲基;

[0197] R_7 是独立地选自低级烷基、低级烷氧基、 $-\text{COOH}$ 、 NO_2 -、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 OH 和卤代的1-3个基团;

[0198] R_8 和 R_9 独立地选自H或低级烷基;

[0199] R_{10} 选自低级烷基、苯基、 R_7 -苯基、苄基或 R_7 -苄基;

[0200] R_{11} 选自 OH 、低级烷基、苯基、苄基、 R_7 -苯基或 R_7 -苄基;

[0201] R_{12} 选自H、 OH 、烷氧基、苯氧基、苄氧基、

[0202] $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{R}_{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、低级烷基、苯基或 R_7 -苯基;

[0203] R_{13} 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}$ (低级烷基)-或 $\text{NC}(\text{O})\text{R}_{19}$;

[0204] R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 独立地选自H和对W所定义的基团;或 R_{15} 是氢和 R_{16} 和 R_{17} 一起与其相邻的碳原子形成二氧戊环基环;

[0205] R_{19} 是H、低级烷基、苯基或苯基低级烷基;和

[0206] R_{20} 和 R_{21} 独立地选自苯基、W-取代的苯基、萘基、W-取代的萘基、茛基、二氢化茛基、四氢化萘基、苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、杂芳基、W-取代的杂芳基、苯稠合的杂芳基、W-取代的苯稠合的杂芳基和环丙基,其中杂芳基同上定义。

[0207] 一组优选的通式VI的化合物是其中 R_{21} 选自苯基、W-取代的苯基、茛基、苯并呋喃基、苯并间二氧杂环戊烯基、四氢化萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基或环丙基,

[0208] 其中W是低级烷基、低级烷氧基、 OH 、卤代、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 NO_2 -、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -(低级烷基)、 $-\text{COOR}_{19}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 $-\text{COR}_{12}$ 、苯氧基、苄氧基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ 或叔丁基二甲基甲硅烷氧基,其中 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 和 R_{19} 同对通式IV的定义。当W是2或3个取代基时,取代基可以相同或不同。

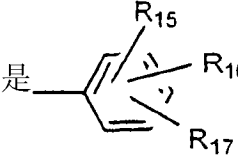
[0209] 另一组优选的通式VI的化合物是其中 R_{20} 是苯基或W-取代的苯基,其中W优选的是同上面对 R_{21} 优选的定义。

[0210] 更优选的通式VI的化合物是其中 R_{20} 是苯基或W-取代的苯基和 R_{21} 是苯基、W-取代的苯基、茛基、苯并呋喃基、苯并间二氧杂环戊烯基、四氢化萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基或环丙基;W是低级烷基、低级烷氧基、 OH 、卤代、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 NO_2 -、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -(低级烷基)、 $-\text{COOR}_{19}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 $-\text{COR}_{12}$ 、苯氧基、苄氧基、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 或叔丁基二甲基甲硅烷氧基,其中当W是2或3个取代基时,取代基可以相同或不同。和其中 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 和 R_{19} 同通式VI的定义。

[0211] 通式VI的化合物还优选其中 R_1 是 $\begin{array}{c} | \\ \text{CH}- \\ | \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} | \\ \text{C}(\text{OH})- \\ | \end{array}$ 。

[0212] 另一组优选的通式VI的化合物是其中 R_2 和 R_3 各自是 $-\text{CH}_2-$ 和u和v之和是2、3、或4, $u=v=2$ 更优选。

[0213] R_4 优选是 $\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$ 或 $\text{B}-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$,其中B、Z、q、e和r同上定义。B优选

是  ,其中 R_{16} 和 R_{17} 各自是氢和其中 R_{15} 优选是 H、OH、低级烷氧基,特别是甲

氧基,或卤代特别是氯代。

[0214] 优选 Z 是 -O-, e 是 0 和 r 是 0。

[0215] 优选 q 是 0-2。

[0216] R_{20} 优选是苯基或 W- 取代的苯基。

[0217] 优选 R_{20} 的 W 取代基是低级烷氧基,特别是甲氧基和乙氧基、OH 和 $-C(O)R_{12}$, 其中 R_{12} 优选是低级烷氧基。

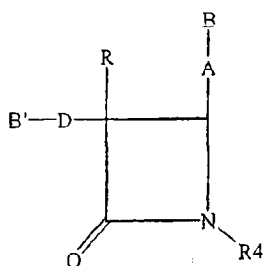
[0218] 优选 R_{21} 选自苯基、低级烷氧基 - 取代的苯基和 F- 苯基。

[0219] 特别优选的通式 VI 的化合物是其中 R_1 是 -CH- 或 -C(OH)- , R_2 和 R_3 各自是 $\text{-CH}_2\text{-}$, $u = v = 2$, R_4 是 $\text{B-(CH}_2\text{)}_q\text{-}$, 其中 B 是苯基或低级烷氧基或氯取代的苯基, q 是 0-2, R_{20} 是苯基、OH- 苯基、低级烷氧基 - 取代的苯基或低级烷氧基羰基 - 取代的苯基和 R_{21} 是苯基、低级烷氧基 - 取代的苯基或 F- 苯基。

[0220] 制备通式 VI 化合物的方法是本领域技术人员熟知的。适合的方法的非限制性实例公开在美国专利 5698548 中, 将其引入本文作为参考。

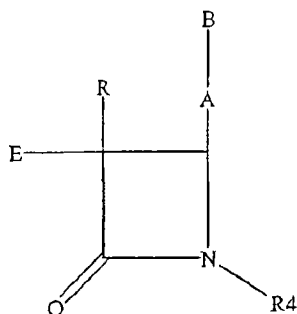
[0221] 在另一个实施方案中, 本发明方法中有用的甾醇吸收抑制剂如下式 (VIIA) 和 (VIIB) 表示或其可药用盐或其溶剂化物:

[0222]



(VIIA)

和



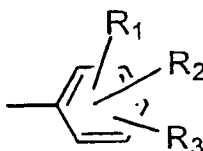
(VIIB)

[0223] 其中:

[0224] A 是 -CH=CH- 、 $\text{-C}\equiv\text{C-}$ 或 $\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$ 其中 p 是 0、1 或 2;

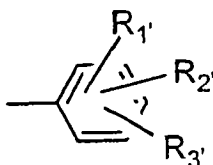
[0225] B 是

[0226]

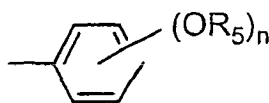


[0227] B' 是

[0228]

[0229] D 是 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(0)-$ 或 $(\text{CH}_2)_q-$ 其中 m 是 1、2、3 或 4 和 q 是 2、3 或 4；[0230] E 是 C_{10-20} 烷基或 $-\text{C}(0)-\text{C}_{9-19}$ 烷基, 其中烷基是直链或支链的饱和或含一个或多个双键的；[0231] R 是氢、直链或支链的饱和或含一个或多个双键的 C_{1-15} 烷基、或 $\text{B}-(\text{CH}_2)_r-$, 其中 r 是 0、1、2 或 3；[0232] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' 和 R_3' 独立地选自氢、低级烷基、低级烷氧基、羧基、 NO_2- 、 NH_2 、 OH 、卤代、低级烷氨基、二低级烷氨基、 $-\text{NH}-\text{C}(0)\text{OR}_5$ 、 $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$ 、和 $-\text{S}(0)_2\text{NH}_2$ ；[0233] R_4 是

[0234]

[0235] 其中 n 是 0、1、2 或 3；[0236] R_5 是低级烷基；和[0237] R_6 是 OH 、低级烷基、苯基、苄基或取代的苯基, 其中的取代基是 1-3 个取代基独立地选自低级烷基、低级烷氧基、羧基、 NO_2- 、 NH_2 、 OH 、卤代、低级烷氨基和二低级烷氨基；或其可药用盐或前药。[0238] 优选其中 R 是氢、饱和或单不饱和的 C_{1-10} 烷基或苯基的通式 (VIIA) 的化合物。另一组优选的通式 (VIIA) 的化合物是其中 D 是丙基 (即 $-(\text{CH}_2)_q-$ 和 q 是 3)。第三组优选的通式 (VIIA) 的化合物是其中 R_4 是对甲氧基苯基或 2,4,6-三甲氧基苯基。另外优选的通式 (VIIA) 的化合物是其中 A 是亚乙基或键 (即 $-(\text{CH}_2)_p-$ 和 p 是 0)。 R_1' 、 R_2' 和 R_3' 优选各自是氢, 并优选 R_1 是氢、羟基、硝基、低级烷基、氨基或叔丁氧羰基-氨基和 R_2 和 R_3 各自是氢。[0239] 更优选的通式 (VIIA) 的化合物是其中 R_1' 、 R_2' 和 R_3' 各自是氢； R_1 是氢、羟基、硝基、低级烷基、氨基或叔丁氧羰基-氨基和 R_2 和 R_3 各自是氢；R 是氢、乙基或苯基；D 是丙基； R_4 是对甲氧基苯基或 2,4,6-三甲氧基苯基；和 A 是亚乙基或键。

[0240] 优选其中 B' 是苯基的通式 (VIIA) 的化合物, 显示在下表中：

[0241]

D	R	A	B	R ₄
-(CH ₂) ₃ -	H	---	p-MeO-苯基	p-MeO-苯基
-CH ₂ C(O)-	苯基	---	苯基	p-MeO-苯基
-(CH ₂) ₃ -	H	---	苯基	p-MeO-苯基
-(CH ₂) ₃ -	H	---	p-OH-苯基	p-MeO-苯基
-(CH ₂) ₃ -	H	亚乙基	p-MeO-苯基	p-MeO-苯基
-(CH ₂) ₃ -	H	---	3-MeO-苯基	p-MeO-苯基
-(CH ₂) ₃ -	乙基	---	苯基	p-MeO-苯基
-(CH ₂) ₃ -	苯基	---	苯基	p-MeO-苯基
-(CH ₂) ₃ -	乙基	---	苯基	2,4,6-三-MeO-苯基
-(CH ₂) ₃ -	甲基	---	苯基	p-MeO-苯基
-(CH ₂) ₃ -	H	---	p-NH ₂ -苯基	p-MeO-苯基

[0242] 在上表中首先列出的化合物优选具有 (3R, 4S) 的绝对立体化学构型。

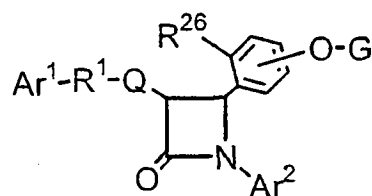
[0243] 优选其中 R 是氢、甲基、乙基、苯基或苯基丙基的通式 (VIIB) 的化合物。另一组优选的通式 (VIIB) 的化合物是其中 R₄ 是对甲氧基苯基或 2,4,6-三甲氧基苯基。另外优选的通式 (VIIB) 的化合物是其中 A 是亚乙基或键。另一组优选的通式 (VIIB) 的化合物是其中 E 是癸基、油酰或 7-Z-十六碳烯基。优选 R₁、R₂ 和 R₃ 各自是氢。

[0244] 更优选的通式 (VIIB) 的化合物是其中 R 是氢、甲基、乙基、苯基或苯基丙基；R₄ 是对甲氧基苯基或 2,4,6-三甲氧基苯基；A 是亚乙基或键；E 是癸基、油酰或 7-Z-十六碳烯基；和 R₁、R₂ 和 R₃ 各自是氢。

[0245] 优选的通式 (VIIB) 的化合物是其中 E 是癸基、R 是氢、B-A 是苯基和 R₄ 是对甲氧基苯基。

[0246] 在另一个实施方案中，本发明方法中有用的甾醇吸收抑制剂如下式 (VIII) 表示或其可药用盐或其溶剂化物：

[0247]



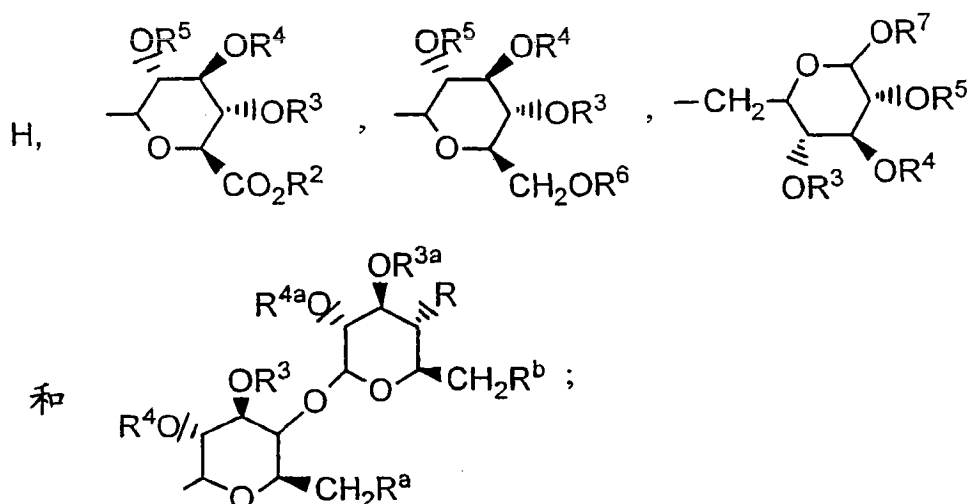
(VIII)

[0248] 其中,在上面通式 (VIII) 中,

[0249] R^{26} 是 H 或 OG^1 ;

[0250] G 和 G^1 独立地选自

[0251]



[0252] 前提是当 R^{26} 是 H 或 OH 时, G 不是 H;

[0253] R、 R^a 和 R^b 各自独立地选自 H、-OH、卤代、-NH₂、叠氮基、 C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6} 烷基) 或 -W- R^{30} ;

[0254] W 独立地选自 -NH-C(O)-、-O-C(O)-、-O-C(O)-N(R^{31})、-NH-C(O)-N(R^{31})- 和 -O-C(S)-N(R^{31})-;

[0255] R^2 和 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、芳基和芳基 C_{1-6} 烷基;

[0256] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{3a} 和 R^{4a} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、-C(O) C_{1-6} 烷基和 -C(O) 芳基;

[0257] R^{30} 选自 R^{32} -取代的 T、 R^{32} -取代的 -T- C_{1-6} 烷基、 R^{32} -取代的 - C_{2-4} 链烯基、 R^{32} -取代的 - C_{1-6} 烷基、 R^{32} -取代的 - C_{3-7} 环烷基和 R^{32} -取代的 - C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷基;

[0258] R^{31} 选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

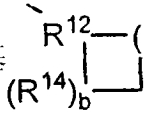
[0259] T 选自苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、苯并噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基和吡啶基;

[0260] R^{32} 独立地选自卤代、 C_{1-4} 烷基、-OH、苯氧基、-CF₃、NO₂-、 C_{1-4} 烷氧基、亚甲基二氧基、氧代、 C_{1-4} 烷基硫烷基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、-N(CH₃)₂-、-C(O)-NHC₁₋₄ 烷基、-C(O)-N(C_{1-4} 烷基)₂、-C(O)- C_{1-4} 烷基、-C(O)- C_{1-4} 烷氧基和吡咯烷基羰基;或 R^{32} 是共价键和 R^{31} 和与其相连的氮和 R^{32} 形成吡咯烷基、哌啶基、N-甲基-哌啶基、二氢吡啶基或吗啉基,或 C_{1-4} 烷氧基羰基-取代的吡咯烷基、哌啶基、N-甲基哌啶基、二氢吡啶基或吗啉基的

1-3 个取代基；

[0261] Ar^1 是芳基或 R^{10} - 取代的芳基；

[0262] Ar^2 是芳基或 R^{11} - 取代的芳基；

[0263] Q 是键或与 β -丙内酰胺的 3- 位环碳原子形成螺基 ; 和

[0264] R^1 选自：

[0265] $-(\text{CH}_2)_q-$, 其中 q 是 2-6, 前提是当 Q 形成螺环时, q 也可以是 0 或 1；

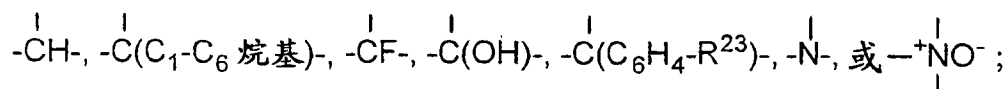
[0266] $-(\text{CH}_2)_e-\text{E}-(\text{CH}_2)_f-$, 其中 E 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、亚苯基、 $-\text{NR}^{22}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, e 是 0-5 和 f 是 0-5, 前提是 e 和 f 之和是 1-6；

[0267] $-(\text{C}_{2-6} \text{ 亚烷基})-$ ；和

[0268] $-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$, 其中 V 是 C_{3-6} 环亚烷基, f 是 1-5 和 g 是 0-5, 前提是 f 和 g 之和是 1-6；

[0269] R^{12} 是：

[0270]



[0271] R^{13} 和 R^{14} 是独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{二}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}))-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 和 $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})=\text{CH}-$ ；或 R^{12} 和相邻的 R^{13} 、或 R^{12} 和相邻的 R^{14} 一起形成 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ ；

[0272] a 和 b 独立地是 0、1、2 或 3, 前提是不同时为 0；

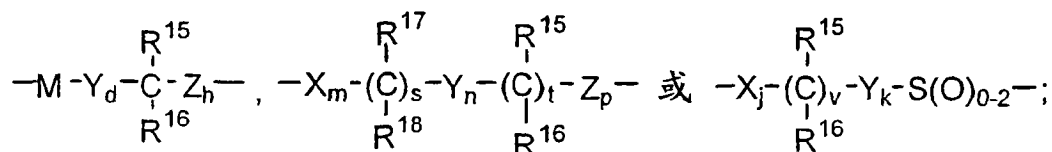
[0273] 前提是当 R^{13} 是 $\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})=\text{CH}-$ 时, a 是 1；

[0274] 前提是当 R^{14} 是 $\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})=\text{CH}-$ 时, b 是 1；

[0275] 前提是当 a 是 2 或 3 时, 各 R^{13} 可以相同或不同；和前提是当 b 是 2 或 3 时, 各 R^{14} 可以相同或不同；

[0276] 和当 Q 是键时, R^1 还可以是：

[0277]



[0278] 其中 M 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

[0279] X、Y 和 Z 独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 和 $-\text{C}(\text{二}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}))-$ ；

[0280] R^{10} 和 R^{11} 是独立地选自 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{NR}^{20}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{21}$ 、 $-\text{COOR}^{19}$ 、 $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{COR}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^{19}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-(\text{C}_{1-6} \text{ 亚烷基})\text{COOR}^{19}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{19}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和卤素的 1-3 个取代基。

[0281] R^{15} 和 R^{17} 是独立地选自 $-\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{21}$ 和 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ；

[0282] R^{16} 和 R^{18} 是独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和芳基；或 R^{15} 和 R^{16} 一起是 $=\text{O}$, 或 R^{17} 和 R^{18} 一起是 $=\text{O}$ ；

[0283] d 是 1、2 或 3；

[0284] h 是 0、1、2、3 或 4；

[0285] s 是 0 或 1；t 是 0 或 1；m、n 和 p 独立地是 0-4；

[0286] 前提是 s 和 t 至少一个是 1，和 m、n、p、s 和 t 之和是 1-6；

[0287] 前提是当 p 是 0 和 t 是 1 时，m、s 和 n 之和是 1-5；和前提是当 p 是 0 和 s 是 1 时，m、t 和 n 之和是 1-5；

[0288] v 是 0 或 1；

[0289] j 和 k 独立地是 1-5，前提是 j、k 和 v 之和是 1-5；

[0290] 和当 Q 是键和 R^1 是 $-X_j-\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{(C)}_v}-Y_k-S(O)_{0-2}-$ 时， Ar^1 还可以是吡啶基、异噁唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基；

[0291] R^{19} 和 R^{20} 是独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、芳基和芳基取代的 C_{1-6} 烷基；

[0292] R^{21} 是 C_{1-6} 烷基、芳基或 R^{24} 取代的芳基；

[0293] R^{22} 是 H、 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{19}$ 或 $-COOR^{19}$ ；

[0294] R^{23} 和 R^{24} 是独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-OH$ 和卤代；和

[0295] R^{25} 是 H、 $-OH$ 或 C_{1-6} 烷氧基。

[0296] Ar^2 优选是苯基或 R^{11} - 苯基，特别是 $(4-R^{11})$ - 取代的苯基。 R^{11} 优选定义是低级烷氧基，特别是甲氧基和卤代，特别是氟代。

[0297] Ar^1 优选是苯基或 R^{10} - 取代的苯基，特别是 $(4-R^{10})$ - 取代的苯基。 R^{10} 优选是卤代，更优选是氟代。

[0298] $-R^1-Q-$ 结合的可变基团的一些优选定义如下：

[0299] Q 是键和 R^1 是低级亚烷基，优选亚丙基；

[0300] Q 是上面定义的螺基，其中优选 R^{13} 和 R^{14} 各自是亚乙基和 R^{12} 是 $-\overset{|}{CH}-$ 或 $-\overset{|}{C}(OH)-$ ，和 R^1 是 $-O-(CH_2)_q-$ ，其中 q 是 0-6；

[0301] Q 是键和 R^1 是 $-M-Y_d-\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{(C)}}-Z_h-$ ，其中的可变基团的选择要使 R^1 是 $-O-CH_2-CH(OH)-$ ；

[0302] Q 是键和 R^1 是 $-X_m-\overset{\overset{R^{17}}{|}}{\underset{\underset{R^{18}}{|}}{(C)}}_s-Y_n-\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{(C)}}_t-Z_p-$ ，其中的可变基团的选择要使 R^1 是 $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ ；和

[0303] Q 是键和 R^1 是 $-X_j-\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{(C)}}_v-Y_k-S(O)_{0-2}-$ ，其中的可变基团的选择要使 R^1 是 $-CH(OH)-CH_2-S(O)_{0-2}-$ 。

[0304] 因而优选通式 (VIII) 化合物是其中 G 和 G¹ 具有上面定义和剩余的可变基团具有以下定义：

[0305] Ar¹ 是苯基或 R¹⁰- 取代的苯基，其中 R¹⁰ 是卤代的；

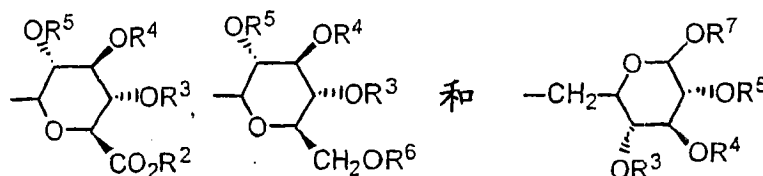
[0306] Ar² 是苯基或 R¹¹- 取代的苯基，其中 R¹¹ 是独立地选自 C₁₋₆ 烷氧基和卤代的 1-3 个取代基；

[0307] Q 是键和 R¹ 是低级亚烷基；Q 与 β-丙内酰胺的 3- 位环碳原子形成螺基

其中优选 R¹³ 和 R¹⁴ 各自是亚乙基和 a 和 b 各自是 1，和其中 R¹² 是 -CH- 或 -C(OH)-；Q 是键和 R¹ 是 -O-CH₂-CH(OH)-；Q 是键和 R¹ 是 -CH(OH)-(CH₂)₂-；或 Q 是键和 R¹ 是 -CH(OH)-CH₂-S(O)₀₋₂-。

[0308] 优选 G 和 G¹ 的可变基团为以下通式基团

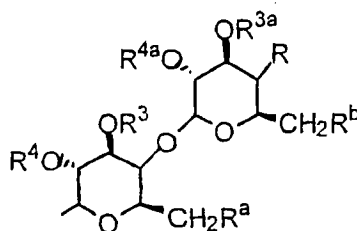
[0309]



[0310] 其中 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、苄基和乙酰基；

[0311] 优选 G 和 G¹ 的可变基团为以下通式的基团：

[0312]



[0313] 其中 R³、R^{3a} 和 R⁴ 和 R^{4a} 选自 H、C₁₋₆ 烷基、苄基和乙酰基；

[0314] R、R^a 和 R^b 各自独立地选自 H、-OH、卤代、-NH₂、叠氮基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基和 -W-R³⁰；

[0315] 其中 W 是 -O-C(O)- 或 -O-C(O)-NR³¹，R³¹ 是 H 和 R³⁰ 是 C₁₋₆ 烷基、-C(O)C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₆ 烷基、T、T-C₁₋₆ 烷基或 T 或 T-C₁₋₆ 烷基，其中 T 是被一个或两个卤素或 C₁₋₆ 烷基取代。

[0316] 优选 R³⁰ 取代基选自：2- 氟苯基、2,4- 二氟 - 苯基、2,6- 二氯苯基、2- 甲基苯基、2- 噻吩基甲基、2- 甲氧基 - 羰基乙基、噻唑 -2- 基 - 甲基、2- 呋喃基、2- 甲氧基羰基丁基和苯基。

[0317] 优选 R、R^a 和 R^b 具有如下组合：

[0318] 1) R、R^a 和 R^b 独立地是 OH- 或 -O-C(O)-NH-(R³⁰)，特别其中 R^a 是 -OH 和 R 和 R^b 是 -O-C(O)-NH-(R³⁰) 和 R³⁰ 选自上面定义的取代基，或其中 R 和 R^a 各自是 -OH 和 R^b 是 -O-C(O)-NH-(R³⁰)，其中 R³⁰ 是 2- 氟苯基、2,4- 二氟苯基、2,6- 二氯苯基；

[0319] 2) R^a 是 -OH、卤代、叠氮基或 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基，R^b 是 H、卤代、叠氮基或 C₁₋₆ 烷

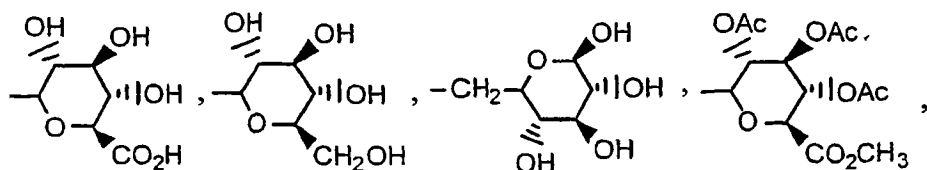
氧基 C_{1-6} 烷氧基, 和 R 是 $-O-C(O)-NH-(R^{30})$, 特别是其中 R^a 是 $-OH$ 、 R^b 是 H 和 R^{30} 是 2- 氟苯基的化合物;

[0320] 3) R 、 R^a 和 R^b 独立地是 $-OH$ 或 $-O-C(O)-(R^{30})$, 和 R^{30} 是 C_{1-6} 烷基、T 或被一个或两个卤素或 C_{1-6} 烷基取代的 T, 特别是其中 R 是 $-OH$ 和 R^a 和 R^b 是 $-O-C(O)-R^{30}$, 其中 R^{30} 是 2- 呋喃基的化合物; 和

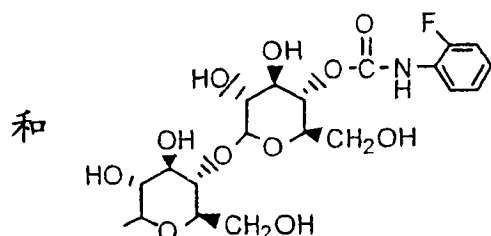
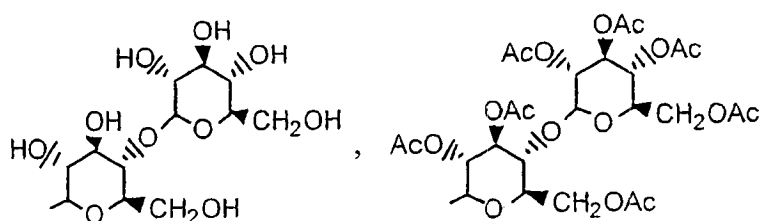
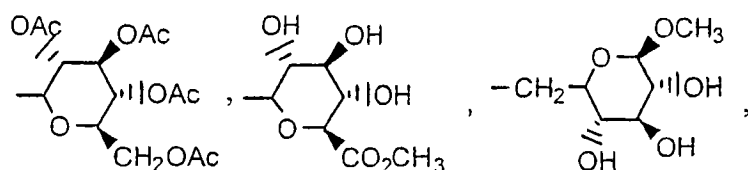
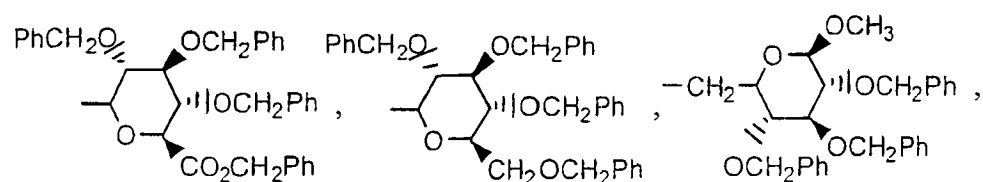
[0321] 4) R 、 R^a 和 R^b 独立地是 $-OH$ 或卤代的。另外三类优选的化合物是其中 $C^{1'}$ 异头氧是 β , 其中 $C^{2'}$ 异头氧是 β , 和其中 R 基团是 α 。

[0322] G 和 G^1 优选自:

[0323]



[0324]



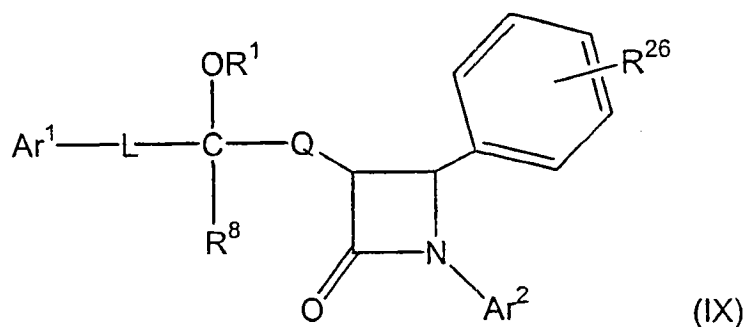
[0325] 其中 Ac 是乙酰基和 Ph 是苯基。

[0326] 优选 R^{26} 是 H 或 OH, 更优选是 H。-O-G 取代基优选在与其相连的苯环的 4- 位。

[0327] 在另一个实施方案中, 在本发明组合物和方法中有用的甾醇吸收抑制剂如下式

(IX) 表示或其可药用盐或其溶剂化物：

[0328]

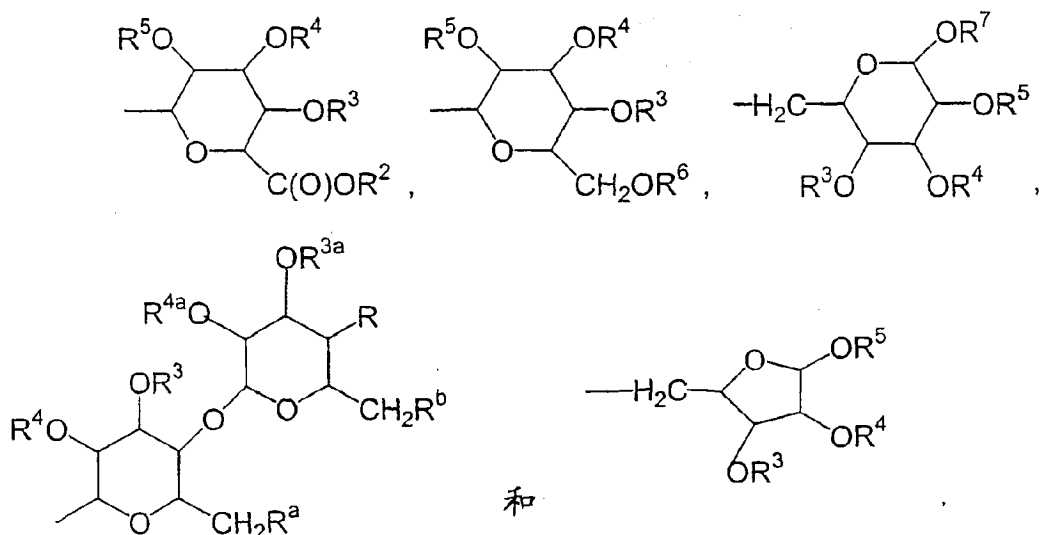


[0329] 其中在式 (IX) 中：

[0330] R^1 选自氢、G、 G^1 、 G^2 、 $-SO_3H$ 和 $-PO_3H$ ；

[0331] G 选自：H，

[0332]



[0333] (糖衍生物)

[0334] 其中 R 、 R^a 和 R^b 各自独立地选自 H、 $-OH$ 、卤代、 $-NH_2$ 、叠氮基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基和 $-W-R^{30}$ ；

[0335] W 独立地选自 $-NH-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{31})-$ 、 $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ 和 $-O-C(S)-N(R^{31})-$ ；

[0336] R^2 和 R^6 是独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、乙酰基、芳基和芳基 C_{1-6} 烷基；

[0337] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{3a} 和 R^{4a} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、乙酰基、芳基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)$ 芳基；

[0338] R^{30} 独立地选自 R^{32} -取代的 T、 R^{32} -取代的 $-T-C_{1-6}$ 烷基、 R^{32} -取代的 $-C_{2-4}$ 链烯基、 R^{32} -取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、 R^{32} -取代的 $-C_{3-7}$ 环烷基和 R^{32} -取代的 $-C_{3-7}$ 环烷基 C_{1-6} 烷基；

[0339] R^{31} 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

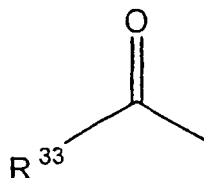
[0340] T 独立地选自苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、苯并噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基和吡啶基；

[0341] R^{32} 独立地选自 H、卤代、 C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、苯氧基、 $-CF_3$ 、 NO_2 、 C_{1-4} 烷氧基、亚甲基二氧基、氧代、 C_{1-4} 烷基硫烷基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NHC_{1-4}$ 烷

基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ 和吡咯烷基羰基；或 R^{32} 是共价键和 R^{31} 和与其相连的氮和 R^{32} 形成吡咯烷基、哌啶基、N-甲基-哌嗪基、二氢吲哚基或吗啉基，或 $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基羰基}$ -取代的吡咯烷基、哌啶基、N-甲基哌嗪基、二氢吲哚基或吗啉基的 1-3 个取代基；

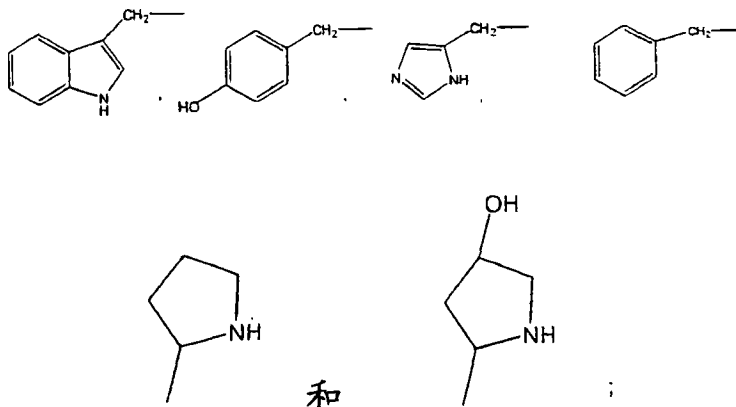
[0342] G^1 由以下结构表示：

[0343]



[0344] 其中 R^{33} 独立地选自未取代的烷基、 R^{34} -取代的烷基、 $(\text{R}^{35})(\text{R}^{36})$ 烷基-，

[0345]



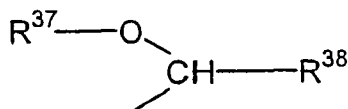
[0346] R^{34} 是 1-3 个取代基，各个 R^{34} 独立地选自 $\text{HOO}-$ 、 $\text{HS}-$ 、 $(\text{CH}_3)\text{S}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-$ 、 $(\text{NH}_2)(\text{NH})$ $\text{C}(\text{NH})-$ 、 $(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})-$ 和 $\text{HOOCH}(\text{NH}_3^+)\text{CH}_2\text{SS}-$ ；

[0347] R^{35} 独立地选自 H 和 NH_2- ；

[0348] R^{36} 独立地选自 H、未取代的烷基、 R^{34} -取代的烷基、未取代的环烷基和 R^{34} -取代的环烷基；

[0349] G^2 由以下结构表示：

[0350]



[0351] 其中 R^{37} 和 R^{38} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和芳基；

[0352] R^{26} 是 1-5 个取代基，各个 R^{26} 独立地选自：

[0353] a) H；

[0354] b) $-\text{OH}$ ；

[0355] c) $-\text{OCH}_3$ ；

[0356] d) 氟；

[0357] e) 氯；

[0358] f) $-\text{O}-\text{G}$ ；

[0359] g) $-O-G^1$;

[0360] h) $-O-G^2$;

[0361] i) $-SO_3H$;和

[0362] j) $-PO_3H$;

[0363] 前提是当 R^1 是氢时, R^{26} 不是 H 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-O-G$;

[0364] Ar^1 是芳基、 R^{10} -取代的芳基、杂芳基或 R^{10} -取代的杂芳基 ;

[0365] Ar^2 是芳基、 R^{11} -取代的芳基、杂芳基或 R^{11} -取代的杂芳基 ;

[0366] L 选自

[0367] a) 共价键 ;

[0368] b) $-(CH_2)_q-$, 其中 q 是 1-6 ;

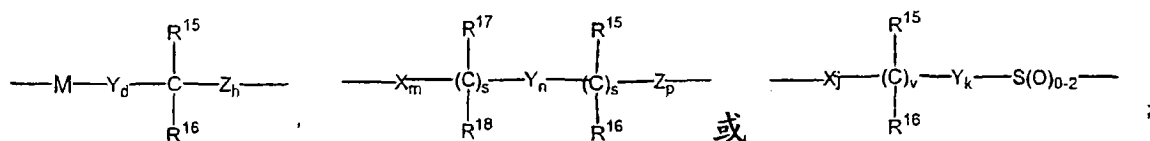
[0369] c) $-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$, 其中 E 是 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、亚苯基、 $-NR^{22}-$ 或 $-S(O)_{0-2}-$, e 是 0-5 和 r 是 0-5, 前提是 e 和 r 之和是 1-6 ;

[0370] d) $-(C_{2-6} \text{ 亚烷基})-$;

[0371] e) $-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, 其中 V 是 C_{3-6} 环亚烷基, f 是 1-5 和 g 是 0-5, 前提是 f 和 g 之和是 1-6 ;和

[0372]

f)



[0373] 其中 M 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、或 $-S(O)_2-$;

[0374] X 、 Y 和 Z 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_{1-6} \text{ 烷基})-$ 和 $-C(\text{二 } -C_{1-6} \text{ 烷基})-$;

[0375] R^8 选自 H 和烷基 ;

[0376] R^{10} 和 R^{11} 是独立地选自 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{19}$ 、 $-OC(O)R^{19}$ 、 $-O(CO)OR^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$ 、 $-O(CO)NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)OR^{21}$ 、 $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{21}$ 、 $-COOR^{19}$ 、 $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-COR^{19}$ 、 $SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $S(O)_{0-2}R^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{19}$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 亚烷基})COOR^{19}$ 、 $-CH=CH-COOR^{19}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和卤素的 1-3 个取代基。

[0377] R^{15} 和 R^{17} 是独立地选自 $-OR^{19}$ 、 $-OC(O)R^{19}$ 、 $-O(CO)R^{21}$ 和 $-O(CO)NR^{19}R^{20}$;

[0378] R^{16} 和 R^{18} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和芳基 ;

[0379] 或 R^{15} 和 R^{16} 一起是 $=O$, 或 R^{17} 和 R^{18} 一起是 $=O$;

[0380] d 是 1、2 或 3 ;

[0381] h 是 0、1、2、3 或 4 ;

[0382] s 是 0 或 1 ;

[0383] t 是 0 或 1 ;

[0384] m 、 n 和 p 独立地是 0-4 ;

[0385] 前提是 s 和 t 至少一个是 1, 和 m 、 n 、 p 、 s 和 t 之和是 1-6 ;

[0386] 前提是当 p 是 0 和 t 是 1 时, m 、 n 和 p 之和是 1-5 ;和前提是当 p 是 0 和 s 是 1

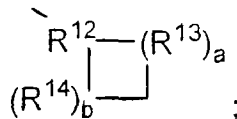
时, m、t 和 n 之和是 1-5 ;

[0387] v 是 0 或 1 ;

[0388] j 和 k 各自独立地是 1-5, 前提是 j、k 和 v 之和是 1-5 ;

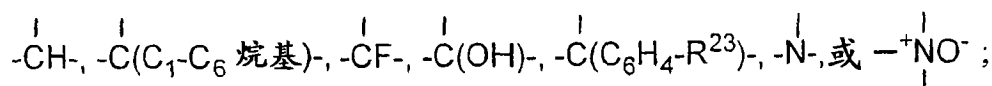
[0389] Q 是键、 $-(CH_2)_q-$, 其中 q 是 1-6, 或与 β -丙内酰胺的 3-位环碳原子形成螺基

[0390]



[0391] 其中 R^{12} 是 :

[0392]



[0393] R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-C(\text{二}(C_{1-6} \text{ 烷基}))-$ 、 $-CH=CH-$ 和 $-C(C_{1-6} \text{ 烷基})=CH-$; 或 R^{12} 和一个相邻的 R^{13} 、或 R^{12} 和一个相邻的 R^{14} 一起形成 $-CH=CH-$ 或 $-CH=C(C_{1-6} \text{ 烷基})-$;

[0394] a 和 b 各自独立地是 0、1、2 或 3, 前提是不同时为 0 ;

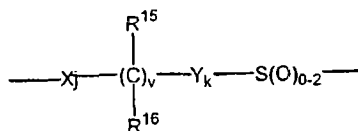
[0395] 前提是当 R^{13} 是 $CH=CH-$ 或 $-C(C_{1-6} \text{ 烷基})=CH-$ 时, a 是 1 ;

[0396] 前提是当 R^{14} 是 $-CH=CH-$ 或 $-C(C_{1-6} \text{ 烷基})=CH-$ 时, b 是 1 ;

[0397] 前提是当 a 是 2 或 3 时, 各 R^{13} 可以相同或不同 ; 和前提是当 b 是 2 或 3 时, 各 R^{14} 可以相同或不同 ;

[0398] 和当 Q 是键和 L 是

[0399]



[0400] 时, Ar^1 还可以是吡啶基、异噁唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基 ;

[0401] R^{19} 和 R^{20} 是独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、芳基和芳基取代的 C_{1-6} 烷基 ;

[0402] R^{21} 是 C_{1-6} 烷基、芳基或 R^{24} 取代的芳基 ;

[0403] R^{22} 是 H、 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{19}$ 或 $-COOR^{19}$;

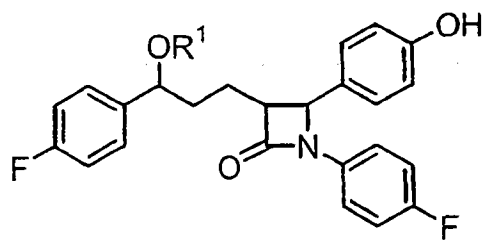
[0404] R^{23} 和 R^{24} 是独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-OH$ 和卤代的 1-3 个取代基 ; 和

[0405] R^{25} 是 H、 $-OH$ 或 C_{1-6} 烷氧基。

[0406] 在本发明方法中和联合治疗制剂中有用的通式 (IX) 的化合物和制备此类化合物的方法的实例公开在美国专利申请序列号 10/166942 (2002 年 6 月 11 日提交) 中, 将其引入本文作为参考。

[0407] 本发明有用化合物的实例用通式 X 表示 :

[0408]

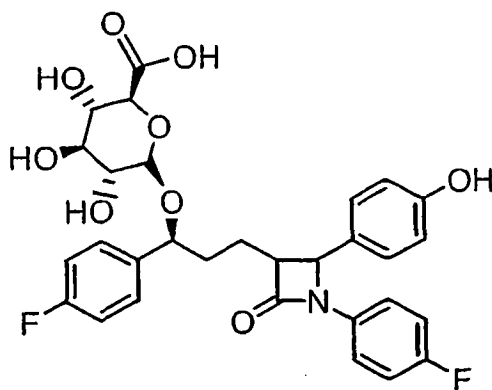


X

[0409] 其中 R¹ 定义如上。

[0410] 更优选的化合物用通式 XI 表示：

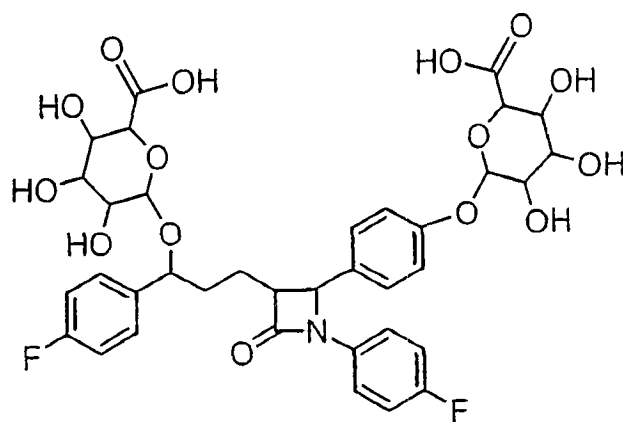
[0411]



(XI)

[0412] 另一种有用的化合物以通式 XII 表示：

[0413]



XII

[0414] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗或预防脉管炎或降低 C-反应性蛋白的方法,该方法包括给哺乳动物至少一种取代的 β-丙内酰胺化合物或取代的 β-内酰胺化合物或其可药用盐或前药。适合的取代的 β-丙内酰胺化合物或取代的 β-内酰胺化合物可以选自任意的上面讨论的通式 I-XII 的化合物。其它有用的取代的 β-丙内酰胺化合物包括 N-磺酰基-2-β-丙内酰胺如在美国专利 4983597 中公开的和 4-(2-氧代氮杂环丁烷-4-基)苯氧基链烷酸乙酯如在 Ram 等, Indian J. Chem. Sect. B. 29B, 12(1990), 1134-1137 页中公开的,它们已引入本文作为参考。

[0415] 通式 I-XII 的化合物可通过已知的方法制备,包括上述讨论的方法,例如 W093/02048 描述的其中 -R¹-Q- 是亚烷基、亚烯基或被杂原子间断的亚烷基、亚苯基或亚环烷基的化合物的制备; W094/17038 描述了其中 Q 是螺环基的化合物的制备; W095/08532

描述的其中 $-R^1-Q-$ 是羟基取代的亚烷基的化合物的制备;PCT/US95/03196 描述了其中 $-R^1-Q-$ 是羟基取代的亚烷基与 Ar^1 部分通过 $-O-$ 或 $S(O)_{0-2}-$ 基团连接的化合物的制备;和 1995 年 6 月 5 日提交的美国序列号 08/463619 中描述的其中 $-R^1-Q-$ 是羟基取代的亚烷基与 β -丙内酰胺环通过 $S(O)_{0-2}-$ 基团连接的化合物的制备。

[0416] 给予患者甾醇吸收抑制剂或 5α -二氢甾烷醇 (stanol) 吸收抑制剂的日剂量可从约 0.1 至约 1000mg/天,优选约 0.25 至约 50mg/天,更优选约 10mg/天,一次给药或分 2-4 次剂量。但是确切的计量通过临床医生的医嘱和所给化合物的效力、患者的年龄、体重、状况和对药物的反应来确定。

[0417] 对于给予上述化合物的可药用盐,上示的重量应考虑衍生自此盐的治疗化合物的酸当量或碱当量的重量。

[0418] 在另一个实施方案中,本发明治疗或预防脉管炎或降低血液中 C-反应性蛋白水平的方法可进一步包括一种或多种过氧化物酶增殖活化的受体激活剂与甾醇吸收抑制剂协同或联合给药。这些激活剂作为过氧化物酶体增殖活化的受体 (PPAR) 的激动剂。已鉴别出三种亚型的 PPAR,这三种分别被标记为过氧化物酶体增殖活化的受体 α (PPAR α),过氧化物酶体增殖活化的受体 γ (PPAR γ) 和过氧化物酶体增殖活化的受体 δ (PPAR δ)。应注意的是在文献中 PPAR δ 也称作 PPAR β 和 NUC1,并且它们每个名字是指相同的受体。

[0419] PPAR α 调节脂类的代谢。PPAR α 通过纤维酸衍生物 (fibrates) 和一些介质和长链脂肪酸活化,并涉及刺激脂肪酸的 β 氧化。PPAR γ 受体亚型涉及激活脂肪细胞分化的进程但不涉及刺激在肝脏中过氧化物酶体增殖。PPAR δ 被证实可增加人体内高密度脂蛋白 (HDL) 水平。见如 W097/28149。

[0420] PPAR α 激活剂化合物是有用的,尤其可降低甘油三酯,缓和地降低 LDL 水平和增高 HDL 水平。有用的 PPAR α 激活剂包括纤维酸衍生物 (fibrates)。

[0421] 适合的纤维酸衍生物 (“fibrates”) 的非限制性实例包括氯贝丁酯 (如 2-(对氯苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯,例如从 Wyeth-Ayerst 商购的 ATROMID-**S**® 胶囊);吉非贝齐 (如 5-(2,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸,例如从 Parke Davis 商购的 LOPID® 片);环丙贝特 (C.A.S. 注册号 52214-84-3,参见美国专利 3948973,引入本文作为参考);苯扎贝特 (C.A.S. 注册号 41859-67-0,参见美国专利 3781328,引入本文作为参考);clinfibrate (C.A.S. 注册号 30299-08-02,参见美国专利 3716583,引入本文作为参考);binifibrate (C.A.S. 注册号 69047-39-8,参见 BE884722,引入本文作为参考);降脂哌啶 (C.A.S. 注册号 96609-16-4);非诺贝特 (如 TRICOR® 微粒非诺贝特 (2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸,1-甲基乙基酯),其可从雅培实验室商购或 LIPANTHYL® 微粒非诺贝特,其可从法国 Laboratoire Fournier 商购)和它们的混合物。这些化合物可以各种形式使用,包括但不限于酸形式、盐形式、外消旋物、对映体、两性离子和互变异构体。

[0422] 对于本发明实践有用的 PPAR α 激活剂的其它实例包括在美国专利 6028109 中公开的适合的氟苯基化合物,引入本文作为参考;某些取代的苯基丙酸化合物公开在 W000/75103 中,引入本文作为参考;和公开在 W098/43081 中的 PPAR α 激活剂引入本文作为参考。

[0423] 适合的 PPAR γ 激活剂的非限制性实例包括 glitazones 或噻唑烷二酮类衍生物,如 troglitazone (如 REZULIN® troglitazone (-5-[[4-[3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四

甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基]甲氧基]苯基]甲基)-2,4-噻唑烷二酮)从 Parke-Davis 商购);rosiglitazone(如**AVANDIA®**rosiglitazone 马来酸盐(-5-[[4-[2-(甲基-2-吡啶氨基)乙氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮,2-丁烯二酸盐)从 SmithKline Beecham 商购)和 pioglitazone(如 ACTOS™pioglitazone 盐酸化物(5-[[4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮单盐酸化物)从 Takeda Pharmaceuticals 商购)。其它有用的噻唑烷二酮类包括在 W098/05331 中公开的 ciglitazone、englitazone、darglitazone 和 BRL49653,引入本文作为参考;在 W000/76488 中公开的 PPAR γ 激活剂化合物引入本文作为参考;和在美国专利 5994554 中公开的 PPAR γ 激活剂化合物引入本文作为参考。

[0424] 其它有用类型的 PPAR γ 激活剂化合物包括如在美国专利 5859051 中公开的某些乙酰基酚,其内容引入本文作为参考;在 W099/20275 中公开的某些喹啉苯基化合物,其内容引入本文作为参考;在 W099/38845 中公开的芳基化合物,其内容引入本文作为参考;在 W000/63161 中公开的某些 1,4-二取代的苯基化合物;在 W001/00579 中公开的某些芳基化合物,其内容引入本文作为参考;在 W001/12612 和 W001/12187 中公开的某些苯甲酸化合物,其内容引入本文作为参考;和在 W097/31907 中公开的取代的 4-羟基-苯基乙醇酸化合物,其内容引入本文作为参考。

[0425] PPAR δ 化合物尤其对于降低甘油三酯或升高 HDL 水平有用。PPAR δ 激活剂非限制性实例包括适宜的噻唑和噻唑衍生物,如 C. A. S. 注册号 317318-32-4,在 W001/00603 中公开的,将其引入本文作为参考;在 W097/28149 中公开的某些氟、氯或硫代苯氧基苯乙酸化合物,其内容引入本文作为参考;如公开在美国专利 5093365 中的适合的非- β -氧化的脂肪酸类似物,其内容引入本文作为参考;和在 W099/04815 中公开的 PPAR δ 化合物,其内容引入本文作为参考。

[0426] 此外,具有活化 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 各种联合的多官能度的化合物在本发明的实践中也是有用的。非限制性实例包括在美国专利 6248781、W000/23416、W000/23415、W000/23425、W000/23445、W000/23451 和 W000/63153 中公开的某些取代的芳基化合物,其内容全部引入本文作为参考,作为有用的 PPAR α 和 / 或 PPAR γ 激活剂化合物。其它有用的 PPAR α 和 / 或 PPAR γ 激活剂化合物非限制性实例包括在 W097/25042 中公开的激活剂化合物,其内容引入本文作为参考;在 W000/63190 中公开的激活剂化合物,其内容引入本文作为参考;在 W001/211810 中公开的激活剂化合物,引入本文作为参考;在 W001/161200 中公开的二芳基噻(噻)唑化合物,引入本文作为参考;在 W000/63196 和 W000/63209 中公开的化合物,引入本文作为参考;在美国专利 6008237 中公开的取代的 5-芳基-2,4-噻唑烷二酮化合物其内容引入本文作为参考;在 W000/78312 和 W000/78313G 中公开的芳基噻唑烷二酮化合物,其内容引入本文作为参考;在 W098/05331 中公开的 GW2331 或 (2-(4-[二氟苯基]-1-庚基脲基)乙基)苯氧基)-2-甲基丁酸化合物,其内容引入本文作为参考;在美国专利 6166049 中公开的芳基化合物,其内容引入本文作为参考;在 W001/17994 中公开的噻唑化合物,其内容引入本文作为参考;和在 W001/25225 和 W001/25226 中公开的二硫戊环化合物,其内容引入本文作为参考。

[0427] 其它有用的 PPAR 激活剂化合物包括在 W001/14349、W001/14350 和 W001/04351 中公开的苄基噻唑烷 2,4-二酮化合物,其内容引入本文作为参考;W000/50392 公开的巯基羧

酸化合物其内容引入本文作为参考;W000/53563 公开的壳二孢呋喃酮化合物其内容引入本文作为参考;W099/46232 公开的羧酸化合物其内容引入本文作为参考;W099/12534 公开的化合物其内容引入本文作为参考;W099/15520 公开的苯唑化合物其内容引入本文作为参考;W001/21578 公开的邻茴香酰胺化合物其内容引入本文作为参考;和 W001/40192 公开的 PPAR 激活剂化合物其内容引入本文作为参考。

[0428] 过氧化物酶体增殖活化的受体激活剂可按特定病症的治疗有效量给药,例如日剂量优选为约 50 至约 3000mg/天,更优选约 50 至约 2000mg/每天,一次给药或分 2-4 次服用。但是确切的计量通过临床医生的医嘱和所给化合物的效力、患者的年龄、体重、状况和对药物的反应来确定。

[0429] 在本发明的另一个实施方案中,方法、组合物或联合治疗制剂可进一步包括一种或多种药物的或治疗剂或药物如胆甾醇生物合成抑制剂和 / 或下面讨论的降脂剂。

[0430] 在治疗或预防脉管炎或降低血液的 C- 反应性蛋白水平的方法中使用的胆甾醇生物合成抑制剂的非限制性实例包括 HMG CoA 还原酶竞争抑制剂,在胆甾醇的生物合成中是限速步骤,角鲨烯合成酶抑制剂、角鲨烯环氧酶抑制剂和它们的混合物。适宜的 HMG CoA 还原酶抑制剂的非限制性实例包括他汀类如洛伐他汀(例如得自 Merck 公司的 **MEVACOR®**)、普伐他汀(例如从 Bristol Meyers Squibb 获得的 **PRAVACHOL®**)、氟伐他汀、昔伐他汀(例如从 Merck 公司获得的 **ZOCOR®**)、阿托伐他汀、cerivastatin、CI-981 和 pitavastatin(如日本 Negma Kowa 的 NK-104);HMG CoA 合成酶抑制剂例如 L-659699((E, E)-11-[3'-R-(羟基-甲基)-4'-氧代-2'-R-oxetanyl(氧杂环丁烷基)]-3,5,7R-三甲基-2,4-十一碳二烯酸);角鲨烯合成酶抑制剂例如 squalenstatin;和角鲨烯环氧酶抑制剂例如 NB-598((E)-N-乙基-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-3-[(3,3'-并噻吩-5-基)甲氧基]苯-甲胺盐酸化物)和其它甾醇生物合成抑制剂如 DMP-565。优选的 HMG CoA 还原酶抑制剂包括洛伐他汀、普伐他汀和昔伐他汀。最优选的 HMG CoA 还原酶抑制剂是昔伐他汀。

[0431] 一般地,胆甾醇生物合成抑制剂的总日剂量可从约 0.1 至约 160mg/天,优选约 0.2 至约 80mg/天,一次或分 2-3 次服用。

[0432] 在本发明的另一个优选的实施方案中,在治疗或预防脉管炎或降低血液的 C- 反应性蛋白水平的组合物或治疗的方法包括通式 (II) 的化合物与一种或多种过氧化物酶体增殖-活化的受体激活剂和一种或多种胆甾醇生物合成抑制剂联合使用。在此实施方案中,优选过氧化物酶体增殖-活化的受体激活剂是纤维酸衍生物,选自吉非贝齐、环丙贝特和 / 或非诺贝特。优选的胆甾醇生物合成抑制剂包括一种或多种 HMGCoA 还原酶抑制剂例如洛伐他汀、普伐他汀和 / 或昔伐他汀。更优选此方法包括通式 (II) 化合物与昔伐他汀或非诺贝特的联合。

[0433] 在另一个实施方案中,本发明的治疗或预防脉管炎或降低血液的 C- 反应性蛋白水平的方法可进一步包括一种或多种胆汁酸多价螯合剂(不溶的阴离子交换树脂),与纤维酸衍生物和上面讨论的甾醇吸收抑制剂协同给药或联合给药。

[0434] 胆汁酸多价螯合剂在肠中黏附胆汁酸,阻断胆汁酸的肠循环并引起在肠中类甾醇排泄增加。因为它们的非-系统作用方式使胆汁酸多价螯合剂是合意的。胆汁酸多价螯合剂可降低肝内胆甾醇和促进 apoB/E(LDL) 受体的合成,其从血浆中黏附 LDL 进一步减少在

血中的胆甾醇水平。

[0435] 适合的胆汁酸多价螯合剂的非限制性实例包括清胆胺（苯乙烯-丁二烯苯共聚物含可键合胆汁酸的季铵阳离子基团，例如得自 BristolMeyers Squibb 的 **QUESTRAN®** 或 **QUESTRAN LIGHT®**）清胆胺、考来替泊（二亚乙基三胺和 1-氯-2,3-环氧丙烷的共聚物，如从 Pharmacia 获得的 **COLESTID®** 片），colesevelam 盐酸化物（如 **WelChol®** 片（聚（烯丙胺盐酸化物）与表氯醇交联和用 1-溴癸烷和（6-溴己基）-三甲基溴化铵烷基化）其从 Sankyo 获得），水溶性衍生物如 3,3-iodene, N-（环烷基）烷基胺和 poliglusam, 不溶的季铵化的聚苯乙烯，皂草苷和它们的混合物。其它有用的胆汁酸多价螯合剂在 PCT 专利申请 W097/11345 和 W098/57652 和美国专利 3692895 和 5703188 中公开，将其引入本文作为参考。适合的无机胆甾醇多价螯合剂包括水杨酸铋加蒙脱石黏土，氢氧化铝和碳酸钙抗酸剂。

[0436] 一般地，胆汁酸多价螯合剂的总日剂量可从约 1 至约 50mg/天，优选约 2 至约 16mg/天，一次或分 2-4 次服用。

[0437] 另一个实施方案中，本发明的治疗或预防脉管炎或降低血液的 C-反应性蛋白水平的方法可进一步包括一种或多种回肠胆汁酸转送（“IBAT”）抑制剂（或尖端钠共依赖胆汁酸转送（“ASBT”）抑制剂）与过氧化物酶体增殖-活化的受体激活剂和上面讨论的甾醇吸收抑制剂协同给药或联合给药。IBAT 抑制剂可抑制胆汁酸转送以降低 LDL 胆甾醇水平。适合的 IBAT 抑制剂非限制性实例包括 benzothiepinines 如含 2,3,4,5-四氢-1-benzothiepinel, 1-二氧化物结构如在 PCT 专利申请 W000/38727 中公开的治疗化合物，其内容引入本文作为参考。

[0438] 一般地，IBAT 抑制剂的总日剂量可从约 0.01 至约 1000mg/天，优选约 0.1 至约 50mg/天，一次或分 2-4 次服用。

[0439] 另一个实施方案中，本发明的治疗或预防脉管炎或降低血液的 C-反应性蛋白水平的方法可进一步包括尼克酸（烟酸）和/或其衍生物与过氧化物酶体增殖-活化的受体激活剂和上面讨论的甾醇吸收抑制剂协同给药或联合给药。

[0440] 本文使用的“尼克酸衍生物”是指含吡啶-3-羧酸酯结构或吡嗪-2-羧酸酯结构，包括可获得的酸形式、盐、酯、两性离子化合物和互变异构体。尼克酸衍生物的实例包括 niceritrol、nicofuranose 和阿昔莫司（5-甲基吡嗪-2-羧酸 4-氧化物）。尼克酸和其衍生物抑制肝脏生成 VLDL 和其代谢物 LDL 并增加 HDL 和 apo A-1 水平。适合的尼克酸产物的实例是 **NIASPAN®**（烟酸缓释片），其可从 Kos 获得。

[0441] 一般地，尼克酸或其衍生物总日剂量可从约 500 至约 10000mg/天，优选约 1000 至约 8000mg/天，更优选约 3000 至约 6000mg/天，一次或分次服用。

[0442] 另一个实施方案中，本发明的治疗或预防脉管炎或降低血液的 C-反应性蛋白水平的方法可进一步包括一种或多种酰基辅酶 A：胆甾醇 O-酰基转移酶（“ACAT”）抑制剂，其可降低 LDL 和 VLDL 水平，与过氧化物酶体增殖-活化的受体激活剂和上面讨论的甾醇吸收抑制剂协同给药或联合给药。ACAT 是负责酯化过量的细胞内胆甾醇的酶并可减少由胆甾醇酯化生成的 VLDL 的合成，和含脂蛋白的 apo B-100- 的过量生成。

[0443] 有用的 ACAT 抑制剂的非限制性实例包括 avasimibe（[[2,4,6-三（1-甲基乙基）苯基]乙酰基]氨基磺酸，2,6-双（1-甲基乙基）苯基酯，已知为 CI-1011）、HL-004、

lecimibide (DuP-128) 和 CL-277082 (N-(2,4-二氟苯基)-N-[[4-(2,2-二甲基丙基)苯基]甲基]-N-庚基脲)。见 P.Chang 等“Current, New and Future Treatments in Dyslipidaemia and Atherosclerosis”, *Drugs* 2000 Jul ;60(1) ;55-93, 将其引入本文作为参考。

[0444] 一般地, ACAT 抑制剂的总日剂量可从约 0.1 至约 1000mg/天, 一次或分 2-4 次服用。

[0445] 另一个实施方案中, 本发明的治疗或预防脉管炎或降低血液的 C-反应性蛋白水平的方法可进一步包括一种或多种胆甾醇酯转移蛋白 (“CETP”) 抑制剂与过氧化物酶体增殖-活化的受体激活剂和上面讨论的甾醇吸收抑制剂协同给药或联合给药。CEPT 是负责在带有 HDL 和在 VLDL 中的甘油三酯的胆甾醇酯的交换或转移。

[0446] 适合的 CEPT 抑制剂的非限制性实例公开在 PCT 专利申请 W000/38721 和美国专利 6147090 中, 将其引入本文作为参考。胰胆甾醇酯水解酶 (pCEH) 抑制剂如 WAY-121898 也可与过氧化物酶体增殖-活化的受体激活剂和上面讨论的甾醇吸收抑制剂协同给药或联合给药。

[0447] 一般地, CEPT 抑制剂的总日剂量可从约 0.01 至约 1000mg/天, 优选约 0.5 至约 20mg/公斤体重/天, 一次或分次服用。

[0448] 另一个实施方案中, 本发明的治疗或预防脉管炎或降低血液的 C-反应性蛋白水平的方法可进一步包括普罗布考或其衍生物 (如在美国专利 6121319 和 6147250 中公开的 AGI-1067 和其它衍生物), 其可降低 LDL 水平, 与过氧化物酶体增殖-活化的受体激活剂和上面讨论的甾醇吸收抑制剂协同给药或联合给药。

[0449] 一般地, 普罗布考或其衍生物的总日剂量可从约 10 至约 2000mg/天, 优选约 500 至约 1500mg/天, 一次或分 2-4 次服用。

[0450] 另一个实施方案中, 本发明的治疗或预防脉管炎或降低血液的 C-反应性蛋白水平的方法可进一步包括低密度脂蛋白 (LDL) 受体激活剂, 与过氧化物酶体增殖-活化的受体激活剂和上面讨论的甾醇吸收抑制剂协同给药或联合给药。适合的 LDL-受体激活剂的非限制性实例包括 HOE-402、咪唑烷基-嘧啶衍生物可直接刺激 LDL 受体活性。见 M.Huettinger 等, “Hypolipidemic activity of HOE-402 is Mediated by Stimulation of the LDL Receptor Pathway”, *Arterioscler. Thromb.* 1993 ;13 :1005-12。

[0451] 一般地, LDL 受体激活剂的总日剂量可从约 1 至约 1000mg/天, 一次或分 2-4 次服用。

[0452] 另一个实施方案中, 本发明的治疗或预防脉管炎或降低血液的 C-反应性蛋白水平的方法可进一步包括鱼油, 其含有 Ω 3 脂肪酸 (3-PUFA), 其可降低 VLDL 和甘油三酯水平, 与过氧化物酶体增殖-活化的受体激活剂和上面讨论的甾醇吸收抑制剂协同给药或联合给药。一般地, 鱼油或 Ω 3 脂肪酸的总日剂量可从约 1 至约 30g/天, 一次或分 2-4 次服用。

[0453] 另一个实施方案中, 本发明的治疗或预防脉管炎或降低血液的 C-反应性蛋白水平的方法可进一步包括天然水溶性纤维, 如叶黄素、瓜耳胶、燕麦和果胶, 其可降低胆甾醇水平, 与过氧化物酶体增殖-活化的受体激活剂和上面讨论的甾醇吸收抑制剂协同给药或联合给药。一般地, 天然水溶性纤维的总日剂量可从约 0.1 至约 10g/天, 一次或分 2-4 次服用。

[0454] 另一个实施方案中,本发明的治疗或预防脉管炎或降低血液的 C- 反应性蛋白水平的方法可进一步包括植物甾醇、植物二氢甾烷醇和 / 或植物二氢甾烷醇的脂肪酸酯,如在 **BENECOL®** 人造奶油中使用的谷甾烷醇酯,其可降低胆甾醇水平,与过氧化物酶体增殖 - 活化的受体激活剂和上面讨论的甾醇吸收抑制剂协同给药或联合给药。一般地,植物甾醇、植物二氢甾烷醇和 / 或植物二氢甾烷醇的脂肪酸酯的总日剂量可从约 0.5 至约 20g/天,一次或分 2-4 次服用。

[0455] 另一个实施方案中,本发明的治疗或预防脉管炎或降低血液的 C- 反应性蛋白水平的方法可进一步包括抗氧化剂如普罗布考、生育酚、抗坏血酸、 β -胡萝卜素和硒,或维生素如维生素 B₆ 或维生素 B₁₂,与过氧化物酶体增殖 - 活化的受体激活剂和上面讨论的甾醇吸收抑制剂协同给药或联合给药。一般地,抗氧化剂或维生素的总日剂量可从约 0.05 至约 10g/天,一次或分 2-4 次服用。

[0456] 另一个实施方案中,本发明的治疗或预防脉管炎或降低血液的 C- 反应性蛋白水平的方法可进一步包括单核细胞和巨噬细胞抑制剂如多不饱和的脂肪酸 (PUFA)、甲状腺激素包括甲状腺素类似物如 CGS-26214 (带有一个氟化环的甲状腺素化合物),基因疗法和使用重组蛋白如重组的 apo E,与过氧化物酶体增殖 - 活化的受体激活剂和上面讨论的甾醇吸收抑制剂协同给药或联合给药。一般地,这些药物的总日剂量可从约 0.01 至约 1000mg/天,一次或分 2-4 次服用。

[0457] 本发明有用的组合物或联合治疗制剂进一步包括激素替代剂和组合物。本发明用于激素替代疗法的有用的激素剂和组合物包括雄激素、雌激素、孕激素,它们的可药用盐和衍生物。这些药剂的联合和组合物也是有用的。

[0458] 雄激素和雌激素联合的剂量可变化,合宜地从约 1mg 至约 4mg 雄激素和从 1mg 至约 3mg 雌激素。实例包括但不限于雄激素和雌激素的联合如酯化的雌激素 (雌酮硫酸钠和马烯雌酮 (equilin) 硫酸钠) 和甲基睾酮 (17- 羟基 -17- 甲基 -, (17 β)- 雄甾 -4- 烯 -3- 酮),得自 Solvay Pharmaceuticals, Inc, Marietta, GA, 商品名 Estratest。

[0459] 雌激素和雌激素联合可以在约 0.01mg 到高至 8mg 的量,优选从约 0.3mg 至约 3.0mg。有用的雌激素和雌激素联合的实例包括:

[0460] (a) 九种 (9) 合成的雌激素物质的混合物,包括雌酮硫酸钠、马烯雌酮 (equilin) 硫酸钠、17 α -二氢马烯雌酮硫酸钠、17 α -雌二醇硫酸钠、17 β -二氢马烯雌酮硫酸钠、17 α -二氢马烯雌酮 (dihydroequilenin) 硫酸钠、17 β -二氢马烯雌酮 (dihydroequilenin) 硫酸钠、马烯雌酮 (equilenin) 硫酸钠和 17 β -雌二醇硫酸钠;得自 Duramed Pharmaceuticals, Inc, Cincinnati, OH, 商品名 Cenestin;

[0461] (b) 乙炔基雌二醇 (19- 去甲 -17 α -孕 -1,3,5(10)-三烯 -20- 炔 -3,17- 二醇;可从 Schering Plough Corporation, Kenilworth, NJ 获得,商品名 Estinyl;

[0462] (c) 酯化的雌激素联合如雌酮硫酸钠和马烯雌酮 (equilin) 硫酸钠;得自 Solvay (商品名 Estratab) 和 Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TN, 商品名 Menest;

[0463] (d) 硫酸雌酮哌嗪 (哌嗪雌 -1,3,5(10)-三烯 -17- 酮,3-(磺氧基)-硫酸雌酮);从 Pharmacia 和 Upjohn, Peapack, NJ 获得,商品名为 Ogen 和从 Women First Health Care, Inc, San Diego, CA 获得,商品名 Ortho-Est;和

[0464] (e) 共轭的雌激素 (17 α -二氢马烯雌酮、17 α -雌二醇和 17 β -二氢马烯雌酮);

可从 Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, Philadelphia, PA 获得, 商品名 Premarin。

[0465] 孕激素和雌激素也可以变动剂量给药, 一般从约 0.05 至约 2.0mg 孕激素和约 0.001 至约 2mg 雌激素, 合宜地为约 0.1 至约 1mg 孕激素和约 0.01 至约 0.5mg 雌激素。孕激素和雌激素联合的实例包括:

[0466] (a) 雌二醇 (雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇半水合物) 和炔诺酮 (17 β -乙酰氧基-19-去甲-17 α -孕-4-烯-20-炔-3-酮) 的联合; 从 Pharmacia 和 Upjohn, Peapack, NJ 获得, 商品名为 Activella;

[0467] (b) 左炔诺孕酮 (d(-)-13 β -乙基-17 α -乙炔基-17 β -羟基孕-4-烯-3-酮) 和乙炔雌二醇的联合; 可从 Wyeth-Ayerst (商品名 Alesse), 从 Watson Laboratories, Inc, Corona, CA (商品名 Levora 和 Trivora), 从 Monarch Pharmaceuticals (商品名 Nordette), 和从 Wyeth-Ayerst (商品名 Triphasil) 获得;

[0468] (c) ethynodiol 二乙酸盐 (19-去甲-17 α -孕-4-烯-20-炔-3 β ,17-二醇二乙酸盐) 和乙炔雌二醇的联合; 从 G. D. Searle & Co., Chicago, IL (商品名 Demulen) 和从 Watson (商品名 Zovia) 获得;

[0469] (d) 去氧孕烯 (13-乙基-11-亚甲基-18,19-二去甲-17 α -孕-4-烯-20-炔-17-醇) 和乙炔雌二醇的联合; 可从 Organon (商品名 Desogen 和 Mircette), 和从 Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ (商品名 Ortho-Cept) 获得;

[0470] (e) 炔诺酮和乙炔雌二醇的联合; 可从 Parke-Davis, Morris Plains, NJ (商品名 Estrostep 和 femhrt), 从 Watson (商品名 Microgestin、Necon 和 Tri-Norinyl), 从 Ortho-McNeil (商品名 Modicon 和 Ortho-Novum), 和从 Warner Chilcott Laboratories, Rockaway, NJ (商品名 Ovcon) 获得;

[0471] (f) 炔诺孕酮 (($\pm$)-13-乙基-17-羟基-18,19-二去甲-17 α -孕-4-烯-20-炔-3-酮) 和乙炔雌二醇的联合; 从 Wyeth-Ayerst (商品名 Ovral 和 Lo/Ovral), 和从 Watson (商品名 Ogestrel 和 Low-Ogestrel) 获得;

[0472] (g) 炔诺酮、乙炔雌二醇和类雌醇 (3-甲氧基-19-去甲-7 α -孕-1,3,5(10)-三烯-20-炔-17-醇) 的联合, 从 Watson (商品名 Brevicon 和 Norinyl) 获得;

[0473] (h) 17 β -雌二醇 (雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇) 和微粒化的炔孕酮 (17 α -17-(乙酰氧基)-13-乙基-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 3-肟) 的联合; 从 Ortho-McNeil (商品名 Ortho-Prefest) 获得;

[0474] (i) 炔孕酮 (18,19-二去甲-17-孕-4-烯-20-炔-3-酮, 17-(乙酰氧基)-13-乙基-, 肟, 17(α)-(+)) 和乙炔雌二醇的联合; 从 Ortho-McNeil (商品名 Ortho Cyclen 和 Ortho Tri-Cyclen) 获得; 和

[0475] (j) 共轭的雌激素 (雌酮硫酸钠和马烯雌酮硫酸钠) 和醋酸甲羟孕酮 (20-二酮, 17-(乙酰基氧基)-6-甲基-, (6(α))-孕-4-烯-3) 的联合; 从 Wyeth-Ayerst (商品名 Premphase 和 Prempro) 获得。

[0476] 一般地, 孕激素可在约 0.05mg 至约 10mg 或如果微粒化的孕酮可高至约 200mg 的范围内给药。孕酮的实例包括炔诺酮; 可从 ESILederle, Inc., Philadelphia, PA, (商品名 Aygestin), 从 Ortho-McNeil (商品名 Micronor) 和从 Watson (商品名 Nor-QD) 获得;

炔诺孕酮,从 Wyeth-Ayerst(商品名 Ovrette)获得;微粒化的孕酮(孕-4-烯-3,20-二酮);从 Solvay(商品名 Prometrium)获得;和醋酸甲羟孕酮,从 Pharmacia&Upjohn(商品名 Provera)获得。

[0477] 本发明的组合物、治疗联合或方法可进一步包括一种或多种肥胖症控制药物。有用的肥胖症控制药物包括但不限于减少能量摄取或抑制食欲,增加能量消耗和营养分配的药物。适合的肥胖症控制药物包括但不限于去肾上腺素试剂(如安非拉酮、马吲哚、苯丙醇胺、芬特明、苯甲曲秦、phendamine 酒石酸盐、methamphetamine、苯甲曲秦和酒石酸盐);血清素激活剂(如西布曲明、芬氟拉明、去芬氟拉明、氟西汀、氟法拉明和帕罗西汀);产热剂(如麻黄碱、咖啡因、茶碱和选择性 β 3-肾上腺素激动剂);和 α -阻断剂;kainite 或 AMPA 受体拮抗剂;leptin lipolysis 刺激的受体;磷酸二酯酶抑制剂;具有 mahogany 基因核苷酸序列的化合物;结缔组织细胞生长因子-10 多肽;单胺氧化酶抑制剂(如贝氟沙通、吗氯贝胺、溴法罗明、phenoxathone、乙磺普隆、befol、toloxatone、吡吲哚、阿米夫胺、sercloreline、巴嗪普令、拉扎贝胺、米拉醋胺和卡罗沙酮);增加类脂代谢的化合物(如 evodiamine 化合物);和脂酶抑制剂(如 orlistat)。一般地,上述肥胖症控制药物的总剂量可从 1-3000mg/天;优选约 1-1000mg/天和更优选约 1-200mg/天,一次或分 2-4 次服用。

[0478] 本发明的组合物、治疗联合或方法可进一步包括一种或多种血液改善剂。有用的血液改善剂包括但不限于抗凝血剂(阿加曲班、bivalirudin、达肝素钠、地西卢定、双香豆素、阿朴羧酸钠、萘莫司他甲磺酸盐、苯丙香豆素、亭扎肝素钠、华法令钠);抗血栓形成剂(阿那格雷盐酸化物、bivalirudin、西洛他唑、达肝素钠、danaparoid 钠、哒唑氧苯盐酸化物、efegatran 硫酸盐、依诺肝素钠、氟瑞托芬、ifetroban、ifetroban 钠、lamifiban、lotrafiban 盐酸化物、napsagatran、orbofiban 醋酸盐、roxifiban 醋酸盐、sibrafiban、亭扎肝素钠、三苯格雷、阿昔单抗、阿左莫单抗);纤维蛋白原受体拮抗剂(roxifiban 醋酸盐、fradafiban、orbofiban、lotrafiban 盐酸化物、tirofiban、xemilofiban、单克隆抗体 7E3、sibrafiban);血小板抑制剂(西洛他唑、氯吡格雷硫酸氢盐、依前列醇、依前列醇钠、噻氯匹定盐酸化物、阿司匹林、布洛芬、萘普生、舒林酸、idomethacin、甲芬那酸、屈嗪昔康、双氯芬酸、磺吡酮、吡罗昔康、双嘧达莫);血小板凝集抑制剂(阿卡地新、贝前列素、贝前列素钠、西前列烯钙、伊地格雷、利法利嗪、lotrafiban 盐酸化物、orbofiban 醋酸盐、氧格雷酯、fradafiban、orbofiban、tirofiban、xemilofiban);血液流变剂(己酮可可碱);脂蛋白相关的凝固抑制剂;因子 VIIa 抑制剂(4H-31-苯并噁嗪-4-酮,4H-3,1-苯并噁嗪-4-硫酮、喹唑啉-4-酮、喹唑啉-4-硫酮、苯并噁嗪-4-酮、咪唑基-硼酸衍生的肽类似物 TFPI-衍生的肽、萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)-苄基]-2-氧基-吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟醋酸盐、二苯并呋喃-2-磺酸 {1-[3-(氨基甲基)-苄基]-5-氧基-吡咯烷-3-基} 酰胺、甲苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟醋酸盐、3,4-二氢-1H-异喹唑啉-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟醋酸盐);因子 Xa 抑制剂(二取代的吡唑啉、二取代的三唑啉、取代的 n-[(氨基亚氨基甲基)苯基]丙酰胺、取代的 n-[(氨基甲基)苯基]丙酰胺,组织因子通道抑制剂(TFPI)、低分子量肝素、heparinoids、苯并咪唑啉、苯并噁唑酮、苯并哌嗪酮、2,3-二氢-1-茛酮、二元(脒基芳基)丙酸衍生物、脒基苯基-吡咯烷、脒基苯基-吡咯啉、脒基苯基-异噁唑烷、脒基吲哚、脒基噁唑、双-芳基磺酰基氨基苯甲酰胺衍生

物、肽因子 Xa 抑制剂)。

[0479] 本发明的组合物、治疗联合或方法可进一步包括一种或多种心血管药。有用的心血管药包括但不限于钙通道阻断剂(克仑硫^葶马来酸盐、氨氯地平 besylate、伊拉地平、尼莫地平、非洛地平、尼伐地平、硝苯地平、替鲁地平盐酸化物、diltiazem 盐酸化物、贝磷地尔、维拉帕米盐酸化物、福司地尔);肾上腺素能神经阻断剂(芬司匹利盐酸化物、拉贝洛尔盐酸化物、普洛克生、阿夫唑嗪盐酸化物、醋丁洛尔、醋丁洛尔盐酸化物、阿普洛尔盐酸化物、阿替洛尔、布诺洛尔盐酸化物、卡替洛尔盐酸化物、塞利洛尔盐酸化物、塞他洛尔盐酸化物、环丙洛尔盐酸化物、右普萘洛尔盐酸化物、二醋洛尔盐酸化物、地来洛尔盐酸化物、艾司洛尔盐酸化物、己丙洛尔盐酸化物、氟司洛尔硫酸化物、拉贝洛尔盐酸化物、左倍他洛尔盐酸化物、左布诺洛尔盐酸化物、美他洛尔盐酸化物、美托洛尔、美托洛尔酒石酸盐、纳多洛尔、帕马洛尔硫酸盐、喷布洛尔硫酸盐、普拉洛尔、普萘洛尔盐酸化物、索他洛尔盐酸化物、噻吗洛尔噻吗洛尔马来酸盐、替普洛尔盐酸化物、妥拉洛尔、比索洛尔、比索洛尔富马酸盐、奈必洛尔);肾上腺素能刺激剂;血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂(贝那普利盐酸化物、贝那普利拉、卡托普利、地拉普利盐酸化物、福辛普利钠、赖苯普利、莫昔普利盐酸化物、喷托普利、培哌普利、喹那普利盐酸化物、喹普利拉、雷米普利、螺普利盐酸化物、螺普利拉、替普罗肽、依那普利马来酸盐、赖诺普利、佐芬普利钙、培哌普利 erbumine);抗高血压药(阿尔噻嗪、苄噻嗪、卡托普利、卡维地洛、氯噻嗪钠、可乐定盐酸化物、环噻嗪、地拉普利、地来洛尔盐酸化物、多沙唑嗪马来酸盐、福辛普利钠、胍法辛盐酸化物、甲基多巴、美托洛尔琥珀酸盐、莫昔普利盐酸化物、莫那匹尔马来酸盐、培兰色林盐酸化物、酚苄明盐酸化物、哌唑嗪盐酸化物、普米洛尔、喹那普利盐酸化物、喹普利拉、雷米普利、特拉唑嗪盐酸化物、candesartan、candesartan cilexetil、替米沙坦、氨氯地平 besylate、amlodipine 马来酸盐、贝凡洛尔盐酸化物);血管紧张素 II 受体拮抗剂(candesartan、irbesartan、氯沙坦钾、candesartan cilexetil、替米沙坦);抗绞痛药(氨氯地平 besylate、amlodipine 马来酸盐、陪他洛尔盐酸化物、贝凡洛尔盐酸化物、布托丙茛盐酸化物、卡维地洛、桂哌酯马来酸盐、美托洛尔琥珀酸盐、吗多明、莫那匹尔马来酸盐、普米洛尔、雷诺嗪盐酸化物、托西芬、维拉帕米盐酸化物);心血管舒张药(福司地尔、氨氯嗪盐酸化物、卡波罗孟盐酸化物、氯硝甘油、地尔硫^葶盐酸化物、双嘧达莫、氢普拉明、四丁硝酯、二硝酸异山梨醇、单硝酸异山梨醇化物、利多氟嗪、米氟嗪盐酸化物、米克昔定、吗多明、尼可地尔、硝苯地平、尼索地平、硝酸甘油、氧烯洛尔盐酸化物、戊硝醇、哌克昔林马来酸盐、普尼拉明、丙帕硝酯、特罗地林盐酸化物、妥拉地尔、维拉帕米);利尿药(盐酸噻嗪和螺甾内酯的联合产物和盐酸噻嗪和 triamterene 的联合产物)。

[0480] 本发明的组合物、治疗联合或方法可进一步包括一种或多种抗糖尿病药以降低人的血糖水平。有用的抗糖尿病药的非限制性的包括减少能量摄取或抑制食欲,增加能量消耗和营养分配的药物。适合的抗糖尿病药非限制性实例包括磺酰脲类(如醋酸己脲、氯磺丙脲、格列胺脲、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列本脲、妥拉磺脲和甲苯磺丁脲), meglitinide(如瑞格列奈和 nateglinide), 双胍(如二甲双胍和丁福明), 噻嗪二酮(如曲格列酮、rosiglitazone、吡格列酮、环格列酮、恩格列酮和达格列酮), α -葡萄糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖、米格列醇、卡格列波糖和优格列波糖), 某些肽类(如 amlintide、pramlintide、exendin 和 GLP-1 激活肽), 和口服给药的胰岛素或肠内传递的胰岛素组合

物。一般地,上述抗糖尿病药的总剂量为 0.1-1000mg/天,单次或 2-4 次服用。

[0481] 上述任何药物或治疗剂的混合物可在本发明的这些和其它实施方案的组合物和联合治疗剂剂中使用。

[0482] 本发明的组合物和联合治疗剂剂可以有效量给予需要此治疗的哺乳动物以治疗脉管炎或降低 C- 反应性蛋白水平。组合物和治疗可通过适合的方式使这些化合物与身体的作用位点接触给药,例如在血浆、肝或哺乳动物的小肠中。

[0483] 上述的各种组合物和治疗联合的日剂量可以单次或如果需要分多次给予患者服用。例如可分 2-6 次/天。可使用维持释放量。其中甾醇吸收抑制剂和其它治疗剂分开剂量给药,每种组分的每天剂量不必是相同的,如一种组分可以具有很好的持续活性并因此需要减少给药频率。

[0484] 本发明的组合物、联合治疗剂剂或药物可进一步包括一种或多种可药用载体,一种或多种赋形剂和/或一种或多种添加剂。药物组合物可包括约 1- 约 99% (重量) 的活性成分(一种或多种通式 I-XII 的化合物),优选约 5- 约 95% (重量) 的活性成分。

[0485] 有用的可药用载体可是固体、液体或气体。可药用载体的非限制性实例包括固体和/或液体如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、乙醇、甘油、水等。在治疗组合物或治疗联合中的载体用量可占治疗组合物或治疗联合的总重量的约 5- 约 99% (重量)。适合的可药用赋形剂和添加剂的非限制性实例包括无毒性可压缩填充剂、黏合剂如淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或纤维素醚,崩解剂如淀粉甘醇酸钠、交联的聚乙烯吡咯烷酮或 croscarmellose 钠、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、调味剂、增稠剂、着色剂、润湿剂如十二烷基硫酸钠、乳化剂等。在治疗组合物或治疗联合中的载体用量可占治疗组合物或治疗联合的总重量的约 0.1- 约 95% (重量)。本领域的技术人员知道载体、赋形剂和添加剂(如果存在)的量是可改变的。可药用载体和各种组合物制备方法的进一步实例见 A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20 版 (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD。

[0486] 有用的固体制剂形式包括粉末、片剂、分散的颗粒剂、胶囊、扁囊剂和栓剂。优选固体形式制剂的处方的实例见下。

[0487] 有用的液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液。可提及的实例有用于胃肠外注射液用水或水-丙二醇溶液或口服溶液、悬浮液和乳剂用的甜味剂和遮光剂。液体形式的制剂也可包括鼻内给药的溶液。

[0488] 适于吸入的气溶胶制剂可包括溶液和固体粉末形式,其可与可药用载体如惰性可压缩气体如氮气联合使用。

[0489] 有用的固体形式制剂可在临用前转变成口服或胃肠外给药的液体制剂。此液体形式包括溶液、悬浮液和乳剂。

[0490] 本发明的化合物也可经皮输送。经皮吸收的组合物可包括乳膏、洗剂、气溶胶和/或乳剂并可包括本领域用于此目的的基体型或储备型经皮贴剂。

[0491] 优选化合物口服给药。在另一个实施方案中,本发明提供至少一种通式 (I-XII) 化合物用于制备治疗脉管炎或降低 C- 反应性蛋白水平的药物(如上面讨论的一种组合物)。

[0492] CRP 测量的分析方法

[0493] 测量法：用贝林格比浊计 II 测量血清中的 C- 反应性蛋白 (CRP) 原理

[0494] 以 CRP 抗体包覆的聚苯乙烯颗粒当与含 CRP 的样品混合时产生凝集。在比浊计中光散射强度与样品中 CRP 浓度成比例。结果通过与已知浓度的 CRP (和 ASL 和 RF) 标准品比较进行评价。

[0495] 防腐剂：叠氮钠 ($< 1\text{g/L}$)。

[0496] 提供 N/T 风湿病学对照物备用并在 $2-8^{\circ}\text{C}$ 保存时，在标签日期内稳定。一旦打开，盖紧存放在 $2-8^{\circ}\text{C}$ 14 天内稳定。试剂 N-CRP LatexMono Catalog#0QIY20/21 (包覆有 CRP 鼠单克隆抗体的聚苯乙烯颗粒悬浮液)、N- 补充试剂 /Precipitation (沉淀) Catalog#0UMU (含氯化钠的磷酸盐缓冲液)、N 风湿病学标准 SL Catalog#0QKZ13 (含内包装所列的 CRP 浓度)、N- 稀释剂 Catalog#61 (磷酸盐缓冲的盐水) 和 N- 反应缓冲剂 Catalog#0QMS61 (聚乙二醇和氯化钠的磷酸盐缓冲液) 从 Behring Diagnostics 公司获得。贝林格比浊计 II 可从 BehringDiagnostics, Inc., Somerville, NJ 购得。

[0497] 试验操作方法

[0498] 涡动混合样品

[0499] 选择“ROUTINE”菜单并选择“ENTER JOB LIST”。

[0500] 输入适宜的患者身份如研究 \ 序列 \ 编号 (Study \ Sequence \ ID)。

[0501] 选择 CRP 测量分析 No. 71。

[0502] 当所有要运行的样品设置完后，退出“ROUTINE”菜单。

[0503] 选择“LOADING”键，在分析仪适合的位置装载试剂和样品。

[0504] 选择“LAB JOURNAL”回顾控制条件。

[0505] 对于干扰：给出高强度结果。选择检查标记键。检查标记将在下一个结果显示出来。给患者的结果的右侧显示 H。选择打印键打印结果。

[0506] 对于 CRP 值浓度小于 0.2mg/L 的样品用高灵敏度分析 #99 记录。

[0507] 结果使用对数值 - 对数坐标函数自动计算。

[0508] 参考范围： $0.0-8.4\text{mg/L}$

[0509] 通过随机选择的不同年龄和性别的 216 个患者的血清样品分析建立参考范围。

[0510] 报告结果：

[0511] CRP 值大于或等于 0.2mg/L 时，报告一位小数。

[0512] CRP 值小于 0.2mg/L 时，使用高灵敏度方法再分析并报告 3 位小数。

[0513] 操作注意

[0514] 不能使用超出有效期的试剂。试剂和样品不需要在室温下运行。各装置允许直接使用保存在 $2-8^{\circ}\text{C}$ 的试剂和样品。

[0515] 操作限度

[0516] 测量的灵敏度通过参考曲线的低限确定，并取决于该标准的 CRP 浓度。因此对于每个参考曲线可能具有不同的灵敏度。

[0517] 用 1 : 2000 的稀释度可测量 CRP 浓度高至 1100mg/L 。

[0518] 样品 CRP 浓度大于 1100mg/L 时，在比浊计分析前用 N- 稀释剂稀释样品。稀释因子必须使用正确的 CRP 浓度。

[0519] 血红蛋白高至 350mg/dl 显示不显著的干扰。

[0520] 高脂血样品（甘油三酯 > 500mg/DL）不能通过离心（15000g 10 分钟）澄清，必须从测定中排除。

[0521] 制剂处方

[0522] 以下的制剂实例是本发明的一个剂量形式。在制剂处方中，术语“活性化合物 I”是指如上文所述的 5 α -二氢甾烷醇（stanol）吸收抑制剂。

[0523] 实施例

[0524] 表

[0525]	号	组分	mg/片
[0526]	1	活性化合物 I	10
[0527]	2	乳糖一水合物 NF	55
[0528]	3	微晶纤维素 NF	20
[0529]	4	聚乙烯吡咯烷酮 USP (K29-32)	4
[0530]	5	Croscarmellose 钠 NF	8
[0531]	6	十二烷基硫酸钠 NF	2
[0532]	7	硬脂酸镁 NF	1
[0533]		总量	100

[0534] 在本发明中，上述片剂可与含活性化合物 II（例如上述心血管剂或血液改善剂）的片、胶囊等协同给药。

[0535] 制备方法

[0536] 在适合的混合器中用纯水混合 4 号组分以形成黏合剂溶液。将该黏合剂溶液和然后将水喷洒在 1、2 和 6 和部分的 5 号组分上在流化床中进行组分制粒。连续的流化使潮湿的颗粒干燥。将干燥的颗粒过筛并与 3 号组分和剩余的 5 号组分混合。加入 7 号组分并混合。将此混合物在适合的压片机上压制成适合的尺寸和重量的片。

[0537] 对于在分开的片或胶囊的协同给药，代表性的制剂包含如上所讨论的本领域熟知的胆甾醇吸收抑制剂和代表性的制剂包含其它如上所讨论的本领域熟知的心血管剂或血液改善剂。也可将其中两种活性组分作为单个组合物给药，上述讨论的甾醇吸收抑制剂的剂量形式可应用本领域技术人员知识方便地改变。

[0538] 由于本发明涉及以联合的活性成分治疗脉管炎或控制或降低 C- 反应性蛋白水平的治疗，其中活性成分可分开给药，所以本发明也涉及联合分离药物组合物的套盒的形式。也就是说，套盒是其中分开的单元的联合：含至少一种上述甾醇吸收抑制剂的药物组合物和一种或多种治疗剂如心血管剂、血液改善剂或其它上述讨论的活性组分。当分开的组分必须以不同剂量形式（如口服和胃肠外给药）或不同的给药间隔时间给药时使用套盒形式是特别有利的。

[0539] 本发明的治疗组合物和联合治疗可治疗脉管炎和 / 或控制或降低血液中的 C- 反应性蛋白水平并可用地治疗和预防血管病症如动脉粥样硬化、高胆甾醇症和谷甾醇血症、卒中、肥胖症和降低患者的固醇的血浆水平和 / 或 5 α -二氢甾烷醇（stanol）水平，特别是人，如植物甾醇（如谷甾醇、菜油甾醇、豆甾醇和燕麦甾醇）和 5 α -二氢甾烷醇（如胆甾醇、5 α -菜油甾醇、5 α -谷甾醇）胆甾醇和它们的混合物。血浆浓度可通过给需要此治疗的患者有效量的至少一种治疗组合物或含至少一种上述甾醇吸收抑制

剂的治疗联合来降低。血浆中甾醇的浓度降低从约 1- 约 70%，并优选约 10-50%。血清总胆固醇和总 LDL 胆固醇的测定方法是本领域技术人员熟知的并例如包括在 PCT WO 99/38498 的 11 页中公开的那些方法，其引入本文作为参考。在血清中其它甾醇的水平测定方法公开在 H.Gylling 等“Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population”，J.Lipid Res. 40 :593-600(1999)，引入本文作为参考。

具体实施方式

[0540] 本发明通过以下通式 (II) 化合物的制备实例说明，但是，这些具体细节不是用来限制本发明。除非另外说明，在下面实施例和整个说明书中所有份和百分比是按重量。

[0541] 实施例

[0542] 通式 (II) 化合物的制备

[0543] 步骤 1)：向 (S)-4- 苄基 -2- 噁唑烷酮 (41g, 0.25mol) 的二氯甲烷 (200ml) 溶液中加入 4- 二甲氨基吡啶 (2.5g, 0.02mol) 和三乙胺 (84.7ml, 0.61mol) 并将反应混合物冷却至 0℃。在 1 小时内滴加入 4-(氯甲酰基) 丁酸甲酯 (50g, 0.3mol) 的二氯甲烷 (375ml) 溶液，并将此反应混合物温热至 22℃。17 小时后，加入水和硫酸 (2N, 100ml) 使分层，并依次用 NaOH(10%)、NaCl(饱和的) 和水洗涤有机层。在硫酸镁上干燥有机层并浓缩得到半结晶产物。

[0544] 步骤 2)：在 0℃ 下，向 TiCl_4 (18.2ml, 0.165mol) 的二氯甲烷 (600ml) 溶液中加入异丙氧化钛 (16.5ml, 0.055mol)。15 分钟后，加入步骤 1 产物 (49.0g, 0.17mol) 的二氯甲烷溶液 (100ml)。5 分钟后，加入二异丙基乙胺 (DIPEA) (65.2ml, 0.37mol) 并将此反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时，将反应混合物冷却至 -20℃，并加入苄氧基亚苄基 (4- 氟) 苯胺 (114.3g, 0.37mol) 固体。将此反应混合物在 -20℃ 下剧烈搅拌 4 小时，然后在 15 分钟内滴加醋酸的二氯甲烷溶液，将反应混合物温热至 0℃，并加入硫酸 (2N)。将反应混合物再搅拌 1 小时，分层，用水洗涤，分离并干燥有机层。粗产物从乙醇 / 水中结晶，获得纯的中间体。

[0545] 步骤 3)：在 50℃ 下，向步骤 2 产物 (8.9g, 14.9mmol) 的甲苯溶液 (100ml) 中加入 N, 0- 双 (三甲基甲硅烷基) 乙酰胺 (BSA) (7.50ml, 30.3mmol)。0.5 小时后，加入 TBAF 固体 (0.39g, 1.5mmol) 并将此反应混合物在 50℃ 再搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至 22℃，加入甲醇 (10ml)。用盐酸 (1N)、碳酸氢钠 (1N) 和 NaCl(饱和的) 洗涤反应混合物，并在硫酸镁上干燥有机层。

[0546] 步骤 4)：向步骤 3 产物 (0.94g, 2.2mmol) 的甲醇 (3ml) 溶液中加入水 (1ml) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (102mg, 2.4mmol)。将反应混合物在 22℃ 搅拌 1 小时然后加入另外的 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (54mg, 1.3mmol)。2 小时后，加入盐酸 (1N) 和乙酸乙酯，分层，干燥有机层并真空浓缩。在 22℃ 下，向所得的产物 (0.91g, 2.2mmol) 的二氯甲烷溶液中加入 ClCOCl (0.29ml, 3.3mmol) 并将此混合物搅拌 16 小时。真空除去溶剂。

[0547] 步骤 5)：在 4℃，向充分搅拌的从 4- 氟苯基溴化镁 (1M 在 THF 中, 4.4ml, 4.4mmol) 和氯化锌 (0.6g, 4.4mmol) 制备的 4- 氟苯基锌氯化物 (4.4mmol) 的悬浮液中加入四 (三苯基膦) 钯 (0.25g, 0.21mmol)，接着加入步骤 4 产物 (0.94g, 2.2mmol) 的 THF (2ml) 溶液。将反应在 0℃ 搅拌 1 小时，然后在 22℃ 搅拌 0.5 小时。加入盐酸 (1N, 5ml) 并用乙酸乙酯萃取此混

合物。浓缩有机层,得到的油状物通过硅胶色谱法提纯,得到 1-(4-氟苯基)-4(S)-(4-羟基苯基)-3(R)-(3-氧代-3-苯基丙基)-2-β-丙内酰胺:HRMS 计算值 $C_{24}H_{19}F_2NO_3 = 408.1429$, 实测值 408.1411。

[0548] 步骤 6): 向在 THF (3ml) 中的步骤 5 产物 (0.95g, 1.91mmol) 中加入 (R)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯-[1,2-c][1,3,2]oxazaborole (120mg, 0.43mmol) 并将此混合物冷却至 -20°C。5 分钟后,在 0.5 小时内滴加入硼氢化物-二甲硫复合物 (2M 在 THF 中, 0.85ml, 1.7mmol)。总共 1.5 小时后,加入甲醇,接着加入 HCl (1N) 并用乙酸乙酯萃取反应混合物,获得 1-(4-氟苯基)-3(R)-[3(S)-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-4(S)-[4-(苯基甲氧基)苯基]-2-β-丙内酰胺 (化合物 6A-1), 为油状物。 1H 在 $CDCl_3$ d H3 = 4.68. J = 2.3Hz. Cl (M^H) 500。

[0549] 使用 (S)-四-氢-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯-[1,2-c][1,3,2]oxazaborole 得到相应的 3(R)-羟基丙基 β-丙内酰胺 (化合物 6B-1)。 1H 在 $CDCl_3$ d H3 = 4.69. J = 2.3Hz. Cl (M^H) 500。

[0550] 向化合物 6A-1 (0.4g, 0.8mmol) 的乙醇 (2ml) 溶液中加入 10% Pd/C (0.03g) 并将反应混合物在氢气加压 (60psi) 下搅拌 16 小时。将反应混合物过滤并浓缩溶剂,获得化合物 6A。熔点 164-166°C; Cl (M^H) 410。 $[\alpha]_D^{25} = -28.1^\circ$ (c 3, CH₃OH)。元素分析 $C_{24}H_{21}F_2NO_3$ 计算值: C70.41; H5.17; N3.42; 实测值 C70.25; H5.19; N3.54。

[0551] 类似地处理化合物 6B-1, 得到化合物 6B。熔点 129.5-132.5°C; Cl (M^H) 410。元素分析 $C_{24}H_{21}F_2NO_3$ 计算值: C70.41; H5.17; N3.42; 实测值 C70.30; H5.14; N3.52。

[0552] 步骤 6' (另外的): 向步骤 5 产物 (0.14g, 0.3mmol) 的乙醇 (2ml) 溶液中加入 10% Pd/C (0.03g) 并将反应混合物在氢气加压 (60psi) 下搅拌 16 小时。将反应混合物过滤并浓缩溶剂,获得化合物 6A 和 6B 的混合物 (1 : 1)。

[0553] 在高胆甾醇血症患者中的研究

[0554] 以原发的高胆甾醇血症患者 (n = 668) 进行双盲的、随机的、空白对照随行的分析。按 NCEP 饮食指导,停药 4 周,单盲,安慰剂期间患者的基线 LDL-C $\geq 145 \leq 250$ mg/dl 和 TG ≤ 350 mg/dl,随机的对于以下一种药物日剂量连续给药 12 周:上述具有 10 毫克通式 (II) 化合物的片剂“组合 A”;SIMVASTATIN 10、20、40 或 80mg (从默克公司获得);组合 A+SIMVASTATIN 10、20、40 或 80mg 协同给药;或空白。

[0555] 研究结果见图 1。

[0556]

[0557]

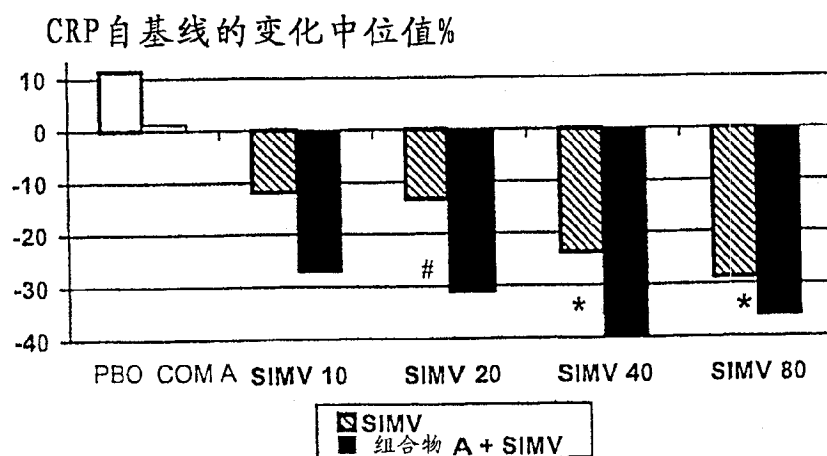
[0558]

[0559]

[0560] 以组合 A+SIMVASTATIN 治疗的患者 LDL-C 从基线下降了 49.9% vs. 仅用 SIMVASTATIN 治疗的患者 (36.1%, $P < .01$) 和组合 A+SIMVASTATIN 协同给药比单独使用 SIMVASTATIN 各个剂量时显示更强的作用。总之,组合 A+SIMVASTATIN 比单独使用 SIMVASTATIN 在 CRP 自基线下降中位值百分数显示超过 2 倍效果 (-34.8% 比 -18.2%, $P < .01$)。在组合 A+SIMVASTATIN 中位值 CRP 降低至 0.180mg/dl 和以 SIMVASTATIN 降低至 0.215mg/dl ($P = 0.03$)。通过使用组合 A+SIMVASTATIN 的 CRP 的降低可与 SIMVASTATIN 80

相比。

[0561] 本领域的技术人员可在不脱离本发明内涵的较宽范围内改变进行上述实施方案的方式。因而可以理解为本发明不限于公开的特定的实施方案,而是可包括在本发明精神和范围内的改进,如通过权利要求定义的。



* $P < 0.05$ 对于组合物 A+ SIMVASTATIN vs. SIMVASTATIN 在各自剂量水平;
$P=0.09$ vs. SIMVASTATIN20

图 1