



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92105458.0

[51] Int.Cl⁵

C07D307/80

[43] 公开日 1993 年 2 月 3 日

[22] 申请日 92.7.9

[30] 优先权

[32] 91.7.9 [33] JP [31] 195722/91

[71] 申请人 日本新药株式会社

地址 日本京都市

[72] 发明人 叠开庄一 大町伸二
平雅文[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 刘国平

A61K 31/34

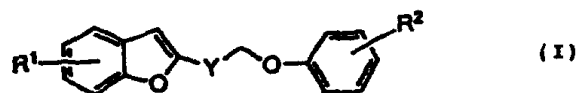
说明书页数: 44 附图页数:

[54] 发明名称 苯并呋喃衍生物及其药物组合物

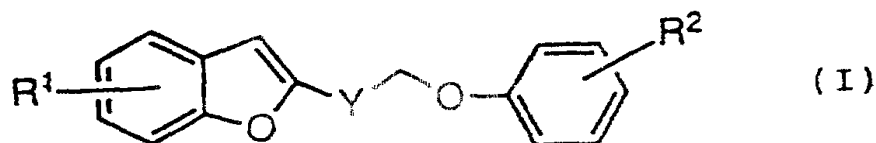
[57] 摘要

本发明披露了由下述通式(I)代表的新型化合物及其药理学上可接受的盐,以及以其为主要成分的药物组合物:

其中 R¹ 为氢、卤素或烷基; R² 为烷氧羰基、芳烷氧羰基、羧基、羟烷基或酰基烷基; Y 为 >CHOH, >CHOZ, >CO 或 >CH₂; Z 为酰基。



1、由下述通式 (I) 代表的苯并呋喃衍生物及其药理学上可接受的盐：



其中 R^1 为氢、卤素或烷基； R^2 为烷氧羰基、芳烷氧羰基、羧基、羟烷基或酰氧烷基；Y 为 $>CHOH$ 、 $>CO$ 、 $>CHOZ$ 或 $>CH_2$ ；Z 为酰基。

2、含有以权利要求 1 的物质为主要成份的、用于治疗因血液中高浓度的脂蛋白 (a) 引起的疾病的药物组合物。

3、含有以权利要求 1 的物质为主要成份的、用于治疗动脉硬化的药物组合物。

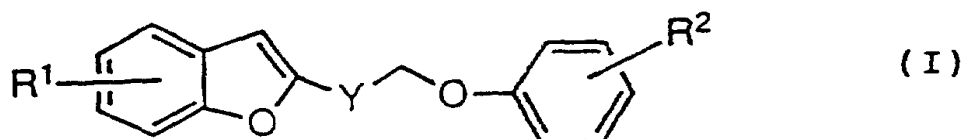
4、含有以权利要求 1 的物质为主要成份的、用于预防或治疗局部缺血性的心脏疾病的药物组合物。

5、含有以权利要求 1 的物质为主要成份的、用于预防或治疗脑栓塞的药物组合物。

6、含有以权利要求 1 的物质为主要成份的、用于预防或治疗经皮穿刺冠状动脉腔内成形术后 (PTCA) 引起的狭窄 (restenosis) 的药物组合物。

苯并呋喃衍生物及其药物组合物

本发明涉及由通式 (I) 代表的新型的苯并呋喃衍生物及其药理学上可接受的盐，它们对由于血液中的高脂蛋白 (a) 引起的疾病有治疗作用，可以降低血液中的脂质浓度，可有效防治冠心病、脑栓塞、高脂血症和动脉硬化：



其中 R^1 为氢、卤素或烷基； R^2 为烷氧羰基、芳烷氧基羰基、羧基、羟烷基或酰氧烷基；Y 为 $>CHOH$ 、 $>CHOZ$ 、 $>CO$ 或 $>CH_2$ ；Z 为酰基。

Lp (a) 或脂蛋白 (a) 最先是在动脉硬化患者的血液中发现的，并认为它是引起动脉硬化的致命因素。现在已经知道有一种脂蛋白，其中心部位有脱辅基蛋白 B-100 (与 LDL 分子相同)，脱辅基蛋白 (a) 与其相连 (参见 (Gendai Iryou, Vol. 22, No. 7, 1990))。

Lp (a) 只能在灵长类动物，包括人类身上检测到。因此，很难用啮齿类动物进行动物实验，这样便推迟了它对动物体内的影响的研究了。

Lp (a) 具有与纤维蛋白溶酶相同的基本结构，因此被认为 Lp (a) 参与抑制血液中纤维蛋白的分解，从而导致抑制血栓的溶解。

Lp (a) 在可能发生动脉硬化的区域的浓度要较其

它区域的浓度更高，因此可以推测出Lp (a) 直接参与动脉硬化的形成。另外，血液中Lp (a) 的浓度并不受常规的降低血脂药物的影响，而且即使在脂质浓度比较低的人的身上也可观察到动脉硬化。因此，Lp (a) 和动脉硬化之间的关系被认为是很重要的。

已经知道，动脉硬化和高脂血症患者的血液中的Lp (a) 的浓度，靠食物疗法永远也降不下来。

已经知道，血液中Lp (a) 的高浓度是受遗传因素支配和决定。

除上面所述之外，人们可以很容易地得出：Lp (a) 决定着对血栓形成溶解的抑制作用，它与动脉硬化直接相关。

自从发现Lp (a) 是一种脂蛋白，它加速动脉硬化的形成，即在通过治疗高血浓度的Lp (a) 的疾病来预防那些疾病方面作了许多尝试（参见：动脉硬化，Vol.

10, No. 5, pp. 672-679, 1990）。

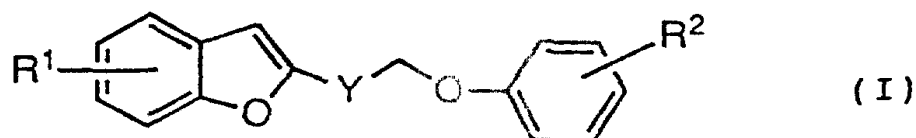
尼克酸是已知的能降低血液中的Lp (a) 的浓度的一种物质，它是通过逆反应，如冲洗而起作用的，但其疗效并不能令人满意。

另外，众所周知的是，除了降低血液中的Lp (a) 的浓度外，能够降低血液中的脂质浓度的物质也能有效地治疗动脉硬化。因此，如果有一种物质既能降低血液中Lp (a) 的浓度，又能降低血液中脂质的浓度，那么这种物质将是一种能够治疗上述疾病的非常有效的物质。

本发明人发现由通式 (I) 表示的化合物能够满足上

述要求，并完成了本发明。

本发明的一个目的是提供由通式 (I) 表示的新型的苯并呋喃衍生物及其药理学上可接受的盐：



其中： R^1 为氢、卤素或烷基； R^2 为烷氧羰基、芳烷氧羰基、羧基、羟烷基或酰氧烷基；Y 为 $>CHOH$ 、 $>CHOZ$ 、 $>CO$ 或 $>CH_2$ ；Z 为酰基。

本发明的另一个目的是提供含有以上述的苯并呋喃为主成分的药物组合物，该组合物可用于治疗由于血液中高浓度的脂蛋白 (a) 引发的疾病；治疗动脉硬化；预防或治疗因局部缺血引发的心脏疾病；预防或治疗脑栓塞；以及预防或治疗经皮穿刺冠状动脉腔内成形手术 (PTCA) 后引起的狭窄 (restenosis)。

本发明的特征是由通式 (I) 所表示的化合物的结构本身。本发明的化合物是新的化合物，现有的文献中未见任何报道。

本发明的药物组合物能有效地预防和/或治疗动脉硬化、局部缺血引发的心脏疾病、脑栓塞以及经皮穿刺冠状动脉腔内成形手术后引起的狭窄 (restenosis)。

通式 (I) 中 R^1 代表的卤素的实例为氟、氯、溴和碘；其代表的烷基的实例为含有一至七个碳原子的直链或支链烷基，优选是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、特丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、正

庚基和异庚基。

由 R^2 表示的烷氧羰基的烷基部分的实例为上述所列的 R^1 所代表的烷基。

由 R^2 表示的优选的芳烷氧羰基为含有 8 至 14 个碳原子的基团。其实例有：苄氧羰基，2-甲基苄氧羰基，3-甲基苄氧羰基，4-甲基苄氧羰基，苄乙氧羰基，3-苄基丙氧羰基，1-萘基甲氧羰基，2-萘基甲氧羰基，2-(1-萘基)乙氧羰基和 3-(1-萘基)丙氧羰基。

优选的羟烷基为含有 1 至 7 个碳原子的直链或支链羟烷基，其实例有：羟甲基，2-羟乙基，1-羟乙基，3-羟丙基，1-羟丙基，4-羟丁基，1-羟丁基，5-羟戊基，1-羟戊基，6-羟己基，1-羟己基，7-羟庚基和 1-羟庚基。

优选的酰氧基烷基为上述的羟烷基的 O-酰基衍生物，其中优选的酰基为含有 1 至 11 个碳原子的酰基。因此，优选的酰基的实例有：甲酰基，乙酰基，丙酰基，丁酰基，异丁酰基，戊酰基，异戊酰基，仲戊酰基，苯甲酰基，2-甲基苯甲酰基，3-甲基苯甲酰基，4-甲基苯甲酰基，1-萘甲酰基和 2-萘甲酰基。

由 Z 表示的优选的酰基为含有 1 至 11 个碳原子的酰基。其实例有：甲酰基，乙酰基，丙酰基，丁酰基，异丁酰基，戊酰基，异戊酰基，仲戊酰基，苯甲酰基，2-甲基苯甲酰基，3-甲基苯甲酰基，4-甲基苯甲酰基，1-萘甲酰基和 2-萘甲酰基。

当R²为羰基时，制得的化合物可以单体化合物的形式使用，或者是以由常规方法制备的药理学上可接受的盐的形式使用。所述的盐的实例有碱金属盐，如钠盐，以及碱土金属盐，如钙盐。

下面给出的是本发明的举例化合物，应该理解的是，这些化合物只是代表本发明化合物的部分化合物，还包括其他的化合物。不能理解为本发明仅限于这些化合物。

5-叔丁基-2-[2-(3-羧基苯氧基)-1-羟乙基]苯并呋喃；

5-叔丁基-2-[2-(2-羧基苯氧基)-1-羟乙基]苯并呋喃；

5-叔丁基-2-[1-羟基-2-(4-羟甲基苯氧基)乙基]苯并呋喃；

5-叔丁基-2-[1-羟基-2-(3-羟甲基苯氧基)乙基]苯并呋喃；

2-[2-(4-乙氧羰基苯氧基)-1-羟乙基]-5-氟代苯并呋喃；

5-氟代-2-[1-羟基-2-(3-丙氧羰基苯氧基)乙基]苯并呋喃；

5-溴代-2-[1-羟基-2-(4-异丙氧羰基苯氧基)乙基]苯并呋喃；

2-[2-(3-丁氧羰基苯氧基)-1-羟乙基]-5-碘代苯并呋喃；

2-[2-(3-叔丁氧羰基苯氧基)-1-羟乙基]-5-甲基苯并呋喃；

6-乙基-2-[1-羟基-2-(2-戊氧羰基苯氧基)乙基]苯并呋喃;

2-[2-(4-己氧羰基苯氧基)-1-羟乙基]-5-丙基苯并呋喃;

2-[2-(3-庚氧羰基苯氧基)-1-羟乙基]-5-异丙基苯并呋喃;

5-丁基-2-[1-羟基-2-(4-羟甲基苯氧基)乙基]苯并呋喃;

2-[1-羟基-2-[2-(1-羟乙基)苯氧基]乙基]-6-戊基苯并呋喃;

5-己基-2-[1-羟基-2-[4-(3-羟丙基)苯氧基]乙基]苯并呋喃;

6-戊基-2-[1-羟基-2-[4-(1-羟丙基)苯氧基]乙基]苯并呋喃;

2-[1-羟基-2-[2-(4-羟丁基)苯氧基]乙基]苯并呋喃;

6-氟代-2-[1-羟基-2-[4-(1-羟丁基)苯氧基]乙基]苯并呋喃;

2-[1-羟基-2-[4-(2-羟乙基)苯氧基]乙基]-6-甲基苯并呋喃;

5-氯代-2-[1-羟基-2-[4-(1-羟戊基)苯氧基]乙基]苯并呋喃;

5-溴代-2-[1-羟基-2-[3-(1-羟己基)苯氧基]乙基]苯并呋喃;

2-[1-羟基-2-[2-(6-羟乙基)苯氧基]

乙基]-5-丙基苯并呋喃；

5-异丙基-2-[1-羟基-2-[4-(7-羟庚基)苯氧基]乙基]苯并呋喃；

6-叔丁基-2-[1-羟基-2-[4-(1-羟庚基)苯氧基]乙基]苯并呋喃；

5-叔丁基-2-[2-(4-羧基苯氧基)乙基]苯并呋喃；

5-叔丁基-2-[2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙基]苯并呋喃；

2-[2-(4-乙酰氧基甲基苯氧基)乙基]-5-异丙基苯并呋喃；

2-[2-(4-乙酰氧基甲基苯氧基)乙基]-5-氯代苯并呋喃；

2-[1-乙酰氧基-2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙基]-5-叔丁基苯并呋喃；

2-[1-乙酰氧基-2-(4-羧基苯氧基)乙基]-5-叔丁基苯并呋喃；

2-[1-苯甲酰氧基-2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙基]-5-叔丁基苯并呋喃；

2-[1-苯甲酰氧基-2-(4-羧基苯氧基)乙基]-5-叔丁基苯并呋喃；

5-叔丁基-2-[2-(4-甲氧羰基苯氧基)-1-丙酰氧基乙基]苯并呋喃；

5-叔丁基-2-[2-(4-羧基苯氧基)-1-丙酰氧基乙基]苯并呋喃；

5-叔丁基-2-[1-丁酰氧基-2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙基]苯并呋喃;

5-叔丁基-2-[1-丁酰氧基-2-(4-羧基苯氧基)乙基]苯并呋喃;

5-叔丁基-2-[2-(4-甲氧羰基苯氧基)-1-(1-萘甲酰氧基)乙基]苯并呋喃;

5-叔丁基-2-[2-(4-羧基苯氧基)-1-(1-萘甲酰氧基)乙基]苯并呋喃;

5-叔丁基-2-[2-(4-甲氧羰基苯氧基)-1-(2-萘甲酰氧基)乙基]苯并呋喃;

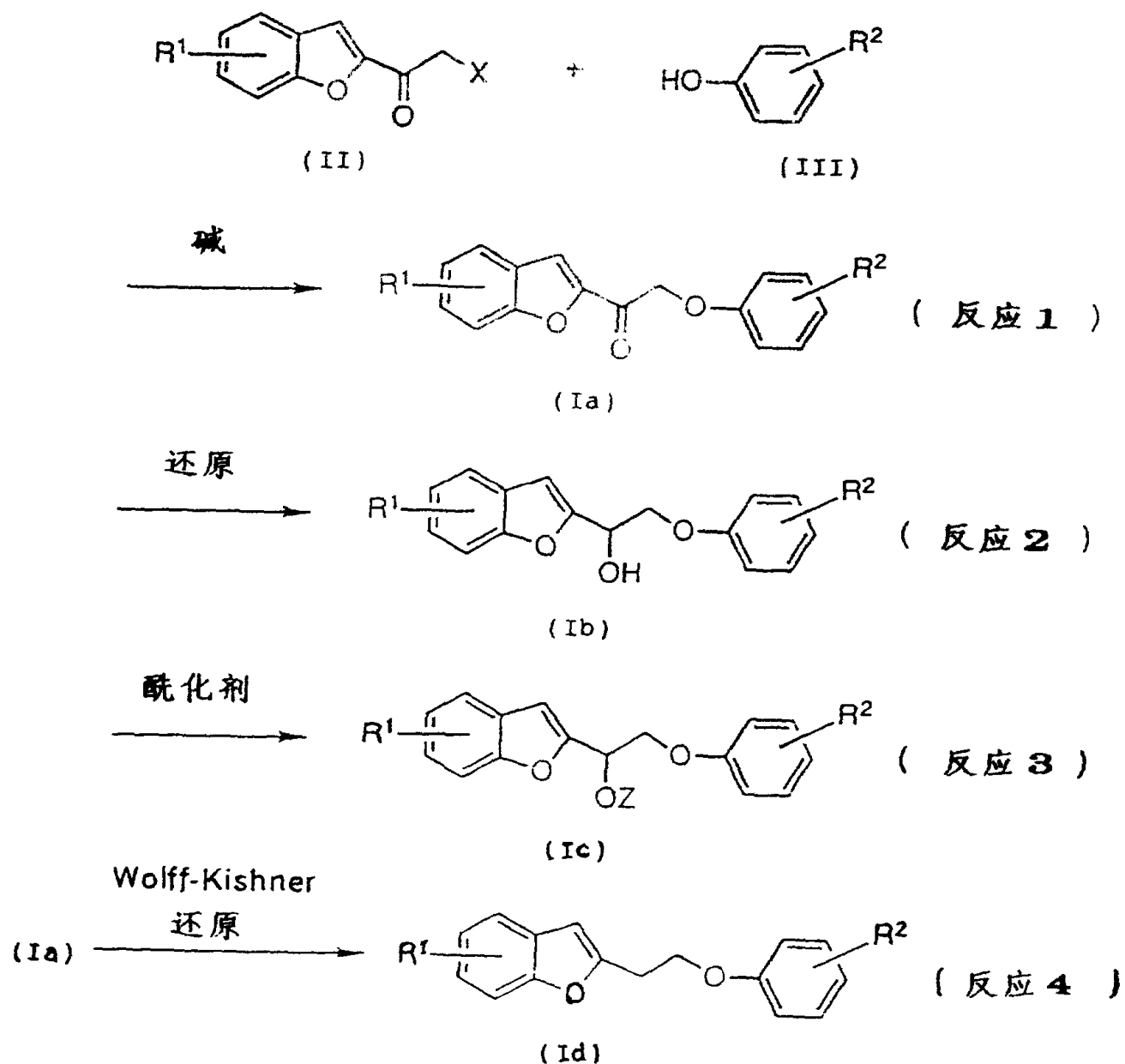
5-叔丁基-2-[2-(4-羧基苯氧基)-1-(2-萘甲酰氧基)乙基]苯并呋喃;

5-叔丁基-2-(4-羟甲基苯氧基乙酰基)苯并呋喃;

2-(4-乙酰氧基甲基苯氧基乙酰基)-5-叔丁基苯并呋喃;

2-[1-乙酰氧基-2-(4-乙酰氧基甲基苯氧基)乙基]-5-叔丁基苯并呋喃。

本发明的所有化合物都是新的，没有一篇现有技术文献有报道。它们可以，例如有以下所示的方法制备：



其中， R^1 ， R^2 和 Z 与以上定义的相同， X 为卤素、烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基。

这样，化合物 (II) 与化合物 (III) 在碱存在下反应，得到化合物 (Ia) (反应 1)。将化合物 (I

a) 还原得到化合物 (**I b**) (反应 2)。将化合物 (**I b**) O-乙酰化得到化合物 (**I c**) (反应 3)。化合物 (**I a**) 进行 **Wolff-Kishner** 还原得到化合物 (**I d**) (反应 4)。

反应 1

化合物 (**I I**) 与化合物 (**I I I**) 的反应，通常是在非质子传递溶剂（极性溶剂如乙腈和 **N, N**-二甲基甲酰胺；醚类如四氢呋喃和二乙醚；卤代烃类如氯仿和二氯甲烷；以及烃类如苯、甲苯和正己烷）中，在碱（如碳酸钾，碳酸钠，吡啶和三乙胺）存在下，在 -20°C 至 100°C 下进行。

反应时间随化合物 (**I I**) 和 (**I I I**) 的类型以及反应温度而变化，但通常维持在 30 分钟至 24 小时。它们的用量比优选是 1 摩尔的化合物 (**I I**) 用 1 至 1.2 摩尔的化合物 (**I I I**)。

反应 2

当起始物质是化合物 (**I a**)，而且还原方法发生变化时，则得到具有不同结构的化合物 (**I b**)。下面将从化合物 (**I b**) 中 $\text{R}^{\equiv}$ 的结构顺序来对反应 2 进行说明。

1) 当 $\text{R}^{\equiv}$ 是烷氧羰基，芳烷氧羰基或酰氧烷基时：

使用化合物 (**I a**) 的酯 ($\text{R}^{\equiv}$ = 烷氧羰基，芳烷氧羰基或酰氧烷基)，用金属氢化物复合物（如硼氢化钠或氨基硼氢化钠）或乙硼烷或其类似物或如上所述的化合物

(I a) ($R^{\equiv}$ 为芳氧羰基的情况除外) 为还原剂, 随后进行催化氢化, 得到化合物 (I b)。

当使用金属氢化物复合物或乙硼烷或其类似物时, 反应在 -20°C 至 100°C 的温度, 在适当的溶剂中, 如使用硼氢化钠或氰基硼氢化钠时, 在极性溶剂 (如水, 甲醇, 乙醇, 异丙醇, N, N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜) 中进行, 采用乙硼烷为还原剂时, 则在醚类溶剂 (如四氢呋喃, 二乙醚或二乙醇二乙醚) 中进行。

反应时间随化合物 (I a) 的类型以及反应温度而变化, 但一般是控制在 30 分钟至 24 小时之间。

还原剂的用量随其种类而变化, 但优选是每摩尔化合物 (I a) 使用 0.5 - 2.4 摩尔的还原剂。

当采用催化氢化法时, 氢化是在室温、常压下在适宜的溶剂 (如醇类溶剂 [如甲醇、乙醇等]; 水性醇类溶剂; 或醚类溶剂 [如二恶烷或四氢呋喃]) 中, 在催化剂 (如钯碳、氧化铂、钨碳和雷尼镍) 存在下进行的。根据化合物 (I a) 的类型以及所使用的催化剂, 反应可在冷却或加热或加压的条件下进行。

反应时间随化合物 (I a) 的类型以及所使用的催化剂而变化, 但通常控制在 30 分钟至 24 小时之间。

催化剂的用量随所使用的催化剂的类型而变, 但以化合物 (I a) 的量计, 优选是 1 - 20%。

2) 当 $R^{\equiv}$ 为羧基时:

当使用的化合物 (I a) 为羧酸 ($R^{\equiv}$ 为羧基) 时, 使用金属氢化物复合物 (如硼氢化钠或氰基硼氢化钠) 为

还原剂，反应可按上述 1) 中描述的使用金属氢化物时的相同的方式进行，或是可按上述 1) 中描述的催化氢化方式进行催化氢化反应。

当使用的化合物 (I a) 为苄基酯 (R^2 为苄氧羰基) 时，反应可按上述描述的催化氢化方式进行。

3) 当 R^2 为羟烷基时：

当使用的化合物 (I a) 为羟烷基化合物 (R^2 为羟烷基) 时，使用金属氢化物复合物 (如硼氢化钠，氰基硼氢化钠，氢化锂铝或锂三甲氧基铝氢化物，乙硼烷或其类似物) 为还原剂或是采用上述的相同的化合物 (I a) (R^2 为羟甲基时除外)，随后进行催化还原，得到化合物 (I b)。

当使用的化合物 (I a) 为酯 (R^2 为烷氧羰基，芳烷氧羰基或酰氧烷基) 时，使用金属氢化物复合物 (如氢化锂铝或锂三甲氧基铝氢化物) 为还原剂。

当使用的化合物 (I a) 为羧酸 (R^2 为羧基) 时，使用金属氢化物复合物 (如氢化锂铝或锂三甲氧基铝氢化物)、乙硼烷或其类似物为还原剂。

化合物 (I b) 也可以以氧化烷基化合物 (I a) (R^2 为氧化烷基) 为起始物质 (氧化烷基化合物 (I a) 由化合物 (I I) 和化合物 (I I I) (其中 R^2 为氧化烷基) 反应得到)，采用反应 1) 中，使用羟烷基化合物 (R^2 为羟烷基) 时描述的方式来制备。

当使用金属氢化物复合物或乙硼烷或其类似物时，反应在 -20°C 至 100°C ，采用合适的溶剂—当使用氢化

锂铝或锂三甲氧基铝氢化物为还原剂时，使用醚类溶剂如四氢呋喃，二乙醚或二乙醇二甲醚；而使用硼氢化钠，氰基硼氢化钠或乙硼烷时，所使用的溶剂则与上述1)中使用金属氢化物复合物或乙硼烷时所使用的溶剂相同。

反应时间随化合物(I a)的类型、还原剂以及反应温度而变，但通常控制在30分钟至24小时是有利的。

还原剂的用量随还原剂的类型以及所使用的还原剂而变化，但优选是每摩尔化合物(I a)用0.5至2.4摩尔的还原剂。

反应 3

当化合物(I b)采用适当的酰化试剂酰化或是采用适当的羧酸或缩合剂使化合物(I b)脱水/缩合后，则得到化合物(I c)。

当使用羧酸酐(如乙酸酐，丙酸酐和苯甲酸酐)或羧酸卤化物(如乙酰氯，丙酰氯或苯甲酰氯)为酰化试剂时，使化合物(I b)在-20℃至100℃，在碱(如碳酸钾、碳酸钠、吡啶或三乙胺)存在下，在非质子传递溶剂如极性溶剂(如乙腈或N, N-二甲基甲酰胺)，醚类溶剂(如四氢呋喃或二乙醚)，卤化烃(如氯仿或二氯甲烷)或烃类溶剂(如苯、甲苯或正己烷)存在或不存在下反应。

反应时间随化合物(I b)的类型或酰化试剂以及反应温度而变，但通常是控制在30分钟至24小时之间。酰化试剂的用量以每摩尔化合物(I b)计，优选是1至1.2摩尔。

当使用 $R^{\equiv}$ 为羟烷基的化合物(I b)时,以每摩尔化合物(I b)计,使用2或更多摩尔的酰化试剂,得到化合物(I c),其中 $R^{\equiv}$ 为酰氧基烷基。

当使用缩合剂(如N, N-二环己基-碳化二亚胺, 2-氯代-N-甲基吡啶 碘化物或三苯基膦和四氯化碳)时,化合物(I b)在上述的非质子传递溶剂中,在-20℃至100℃与合适的羧酸(如乙酸,丙酸或苯甲酸)反应。

反应时间随羧酸类型和所使用的缩合剂以及反应温度而变化,但通常是控制在30分钟至24小时之间。所述的羧酸和缩合剂的用量,以每摩尔的化合物(I b)计,优选是1至1.2摩尔。

当使用 $R^{\equiv}$ 为羟烷基的化合物(I b)时,以每摩尔化合物(I b)计,使用2或更多摩尔的羧酸和缩合剂,得到化合物(I c),其中 $R^{\equiv}$ 为酰氧基烷基。

化合物(I a)也可采用适当的氧化剂(如高锰酸盐,二氧化锰,铬酸, N-卤代酰胺,二甲亚砷等)将化合物(I b)氧化而制备。

反应4

当化合物(I a)(其中 $R^{\equiv}$ 为羧基或羟烷基)与单水合肼和碱(如氢氧化钠或氢氧化钾)在二乙醇中在150-250℃下加热,则得到化合物(I d),其中 $R^{\equiv}$ 为羧基或羟烷基。

当使用化合物(I a)(其中 $R^{\equiv}$ 为烷氧羰基或羟烷

基) 时, 反应可按与上述得到的化合物 (I d) (其中 $R^{\equiv}$ 为羧基) 的相同的方式进行。

当使用化合物 (I a) (其中 $R^{\equiv}$ 为酰氧烷基) 时, 反应可按与上述得到的化合物 (I d) (其中 $R^{\equiv}$ 为羟烷基) 相同的方式进行。

化合物 (I d) (其中 $R^{\equiv}$ 为烷氧羰基或芳烷氧羰基) 可将化合物 (I d) (其中 $R^{\equiv}$ 为羧基) 按下文描述的方式醚化而得到。

化合物 (I d) (其中 $R^{\equiv}$ 为酰氧烷基) 可使化合物 (I d) (其中 $R^{\equiv}$ 为羟烷基) 按与反应 3 中描述的相同的方式进行反应而得到。

将化合物 (I b) 或化合物 (I c) 进行催化氢化, 也可以制备化合物 (I d) ($R^{\equiv}$ 为羟甲基或苄氧羰基的情况除外)。

可使用的优选的溶剂为醇类溶剂 (如甲醇, 乙醇, 丙醇或异丙醇) 或醚类溶剂 (如四氢呋喃或二噁烷)。

反应通常是在 2-8 个大气压下进行, 加入酸性催化剂, 如乙酸或氢氯酸可加速反应。

$R^{\equiv}$ 为羧基的本发明的化合物 (I) 也可通过以上所述的酯 (其中 $R^{\equiv}$ 为烷氧羰基或芳烷氧羰基) 的水解来制备。

所述的水解反应是在一种溶剂 (如水、甲醇、乙醇或其混合物) 中, 在碱 (如碳酸钾, 氢氧化钠或氢氧化钾) 存在下, 在 0-150°C, 优选是 20-100°C 下进行。

所述的碱的用量, 以每摩尔所述的酯计 (其中 $R^{\equiv}$ 为

烷氧羰基或芳烷氧羰基)，为 1 - 5 摩尔，优选是 2 - 3 摩尔。

该水解反应也可以在矿物酸（如氢氯酸，氢溴酸或硫酸）存在下，在适当的溶剂（如含水甲醇，含水乙醇或其他的含水醇类或乙酸）中，在室温至 80℃ 下进行。

所述的酸的用量以每摩尔所述的酯（R²为烷氧羰基或芳烷氧羰基）计为 0.1 - 1.0 摩尔，优选是 0.2 - 3 摩尔。

本发明的化合物（I）（其中 R²为烷氧羰基或芳烷氧羰基）也可以由上述所得到的羧酸（R²为羧基）的酯化而制备。

所述的酯化反应可以采用常规方法来进行，例如采用重氮甲烷，乙醇与酸（如氢氯酸，硫酸，对甲苯磺酸等）或亚硫酸酐与醇。

当所制得的本发明的化合物（I）为游离羧酸（R²=羧基）时，可用常规方法将所述的化合物转化成其药理学上可接受的盐。

例如，其碱金属盐可通过上述所制备的酯（R²为烷氧羰基或芳烷氧羰基）在乙醇或含水乙醇中，使用氢氧化钠或氢氧化钾为催化剂进行水解而制备。另外一种方法是，将所述的羧酸（R²为羧基）用等摩尔量的氢氧化钠，氢氧化钾，金属钠等，优选是在醇类溶剂中进行处理，也可以制备相应的碱金属盐。

在制备其碱土金属盐时，将上述所制得的碱金属盐溶解于水中，然后将等摩尔量的氯化钙或其类似物加入其中，

由此可制得相应的碱土金属盐。

由此制备的目的化合物或其盐可采用常规的分离/纯化方法将其从反应混合物中分离/纯化出来，例如采用萃取、浓缩、中和、过滤、重结晶、柱色谱和薄层色谱法进行分离/纯化。

由于含有不对称碳原子，本发明的一些化合物存在两个或多个立体异构体。这些异构体及其混合物也在本发明的保护范围之内。

在本发明的化合物 (I) 中，由于羟基取代的不对称碳原子而产生的光学活性化合物可通过采用不对称配位体，如 **MCCPM**，**BINAP** 或 **BPPFOH**，采用铑复合物或钌复合物对化合物 (Ia) 进行不对称还原而制备。在这类反应中，通过选择合适的不对称配位体的对映体，可以很容易地制得具有 (R) 或 (S) 构型的光学活性异构体。

所述的不对称还原反应中，也可以使用还原酶。在这种情况下，通过选择合适的还原酶，可以很容易地制得具有 (R) 或 (S) 构型的光学活性异构体。

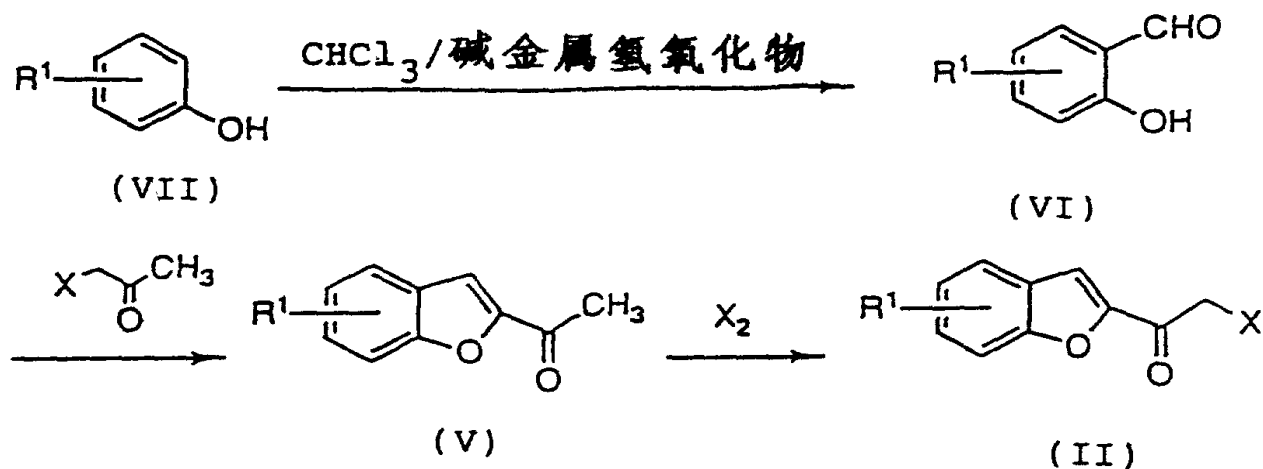
另一种方法是，将外消旋混合物与光学活性的解析反应剂（如顺-苯甲酰氨基环己烷羰基氯化物，反-环己烷二羧酸酐等）反应，得到的非对映体用分级结晶或色谱法进行分离，然后进行水解，得到上述的光学活性物质。当得到的非对映体为羧酸时，所述的非对映体可用合适的碱进行进一步处理，以得到具有良好的结晶度的非对映体。

另外，上述的光学活性异构体也可以采用具有光学活

性的柱子，如**CHIRALCEL OD**或**CHIRALCEL OF**，用高性能的液相色谱柱对外消旋体混合物进行分离后得到。

所述的光学活性物质（其中 R^2 为羧基）也可以用下述方法来制备：利用其酸性，将外消旋体混合物用光学活性的碱（如二甲氧基马钱子碱，金鸡纳碱或 α -甲苯苄基胺）处理，得到的非对映体用分级结晶法进行分离，随后用酸处理。

本发明所使用的起始物质（**II**）例如可按下述路线来制备。



其中 R^2 和 X 的意义与上述相同。

在上述路线中，起始物（**VII**）是已知的，或可采用常规方法来制备。

将化合物（**VII**）溶解在醇类溶剂（如甲醇或乙醇）中，并与氯仿和碱金属氢氧化物（如氢氧化钠或氢氧化钾）在 $50-80^\circ C$ 反应，得到化合物（**VI**）。

反应时间随化合物（**VII**）的类型及反应温度而变

化，但通常控制在30分钟至5小时是适宜的。所述的碱金属氢氧化物的用量，以每摩尔的化合物(VII)计，优选是2至10摩尔。

然后，将化合物(VI)与卤代丙酮(如氯代丙酮、溴代丙酮或碘代丙酮)按照化合物(II)与化合物(III)的反应方式进行反应，由此可制得化合物(V)。

随后，将得到的化合物(V)与卤素(如溴、氯或碘)在合适的溶剂(如氯仿、四氯化碳、二乙醚或N,N-二甲基甲酰胺)中，在-20℃至80℃反应，得到化合物(II)(X为卤素)。

反应时间随化合物(V)的类型以及反应温度而变化，但通常控制在30分钟至24小时之间。卤素的用量以每摩尔的化合物(V)计，优选是0.9至1.2摩尔。

化合物(II)(其中X为烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基)也可以以上述制得的化合物(II)(其中X为卤素)为起始物，采用常规方法而制得。

另一种起始物(III)是已知的。或可以采用常规方法制备。

本发明化合物可有效治疗血液中高浓度的Lp(a)病症，也可以有效地治疗由于血液中高浓度的Lp(a)引发的疾病。除了上述的药用效果之外，本发明化合物还对血液中的脂浓度有降低作用。这一事实是本发明的特征之一。

因此，本发明的药物组合物可有效预防和治疗由于高脂血引起的动脉硬化，更进一步地，可用于治疗下述病症。

它们是心脏栓塞，冠状动脉疾患，包括经皮穿刺冠状动脉腔内成形术后引起的狭窄，由冠状动脉疾患引起的心绞痛和缺血性心脏病，脑栓塞包括皮质分支和 **perforater branch** 的栓塞和血栓形成，以及由此引起的动脉硬化。

现已知道一些能够降低血液中脂质浓度的化合物，但是到目前为止，这些化合物中具有本发明的基本构架——**2 - (1 - 羟基 - 2 - 苯氧乙基) 苯并呋喃**——的化合物还未见报道。

当本发明的化合物用作药物时，它们可以直接使用，或者是以药物组合物的形式使用。该药物组合物含有如 **0.1 - 99.5%**，优选是 **0.5 - 90%** 的本发明化合物，其余为药理学上可接受的，对动物包括人类无毒和惰性的载体。

所述的载体是一种或多种选自固体、半固体和液体稀释剂、填料以及药物制品辅剂。推荐将所述的药物组合物以单位体重服用量的形式服用。本发明的药物组合物可以经过静脉、口服、组织、局部（如经皮）或直肠给药。无庸置言，剂量形式应与所选择的施用途径相适应。口服方式是优选的。

用本发明的药物组合物治疗因血液中高浓度的 **Lp (a)** 引起的疾病时，每次的给药量优选是根据患者的状态（如年龄和体重），给药途径、疾病类型和患病程度等来决定。但通常情况下，本发明化合物普通的有效剂量是每人每天 **50 - 600** 毫克，优选是 **100 - 300** 毫克。

在某些情况下，剂量要比上述的低，而在另外一些情况下，则必须服用比上述剂量更多的量。也有可能将上述的每天的剂量分成两天或三天使用。

在预防或治疗动脉硬化和其他疾病时，剂量可能与上述剂量相同或相接近。

口服可服用其固体或液体制剂，如粉剂、稀释的粉剂、片剂、糖衣制剂、胶囊、粒剂、悬浮液、液体制剂、糖浆、滴丸、舌下剂型等等。

将活性物质碾磨成细粉末可制得粉剂。稀释的粉剂是先将活性物质制成细粉末，然后将其与具有相近的粒径的药物载体的细粉末，如淀粉，甘露醇和其他的可食用的碳水化合物等混合而制得。如果需要，也可混入耐候剂、防腐剂、分散剂，着色剂、香料等。

将上述的粉剂、稀释的粉剂或颗粒（称作片剂）填充到例如由明胶制得的胶囊鞘中可制得胶囊剂。也可以将滑润或流化剂（如硅胶、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙和固体聚乙烯醇）与所述的粉末混合，随后进行填充步骤。当制备胶囊剂时，崩解剂或溶解剂，如羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、低取代的羟丙基纤维素、**croscarmellose**，钠，羧甲基淀粉钠、碳酸钙、碳酸钠等的加入，可有效地改善药效。

另外，将本发明化合物的细粉末悬浮/分散于植物油、聚乙烯醇、甘油或表面活性剂中，随后用明胶片将其包起来，可制得软胶囊剂。通过加入稀释剂制备粉末混合物，将其制成粒剂或栓剂，再往其中加入崩解剂或润滑剂，可

制得片剂。所述的粉末混合物可通过下述方法来制得；将合适的粉末物质与上述的稀释剂和基质混合以及，如果需要的话，与粘合剂（如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等）、溶解抑制剂（如石蜡）、解吸剂（如季铵盐）和吸附剂（如膨润土、高岭土、二磷酸钙等）混合。所述的粉末混合物可先用粘合剂溶液（如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶或纤维素）或聚合物水溶液润湿，搅拌/混合并干燥，随后经粉碎得到粒剂。与上述制粒剂的方式不同，也可将所述的粉末先压成片剂，随后将得到的形状不规则的栓剂粉碎得到粒剂。

所制得的粒剂可与润滑剂（如硬脂酸，硬脂酸盐、滑石粉、矿物油等）混合，以避免颗粒间的相互粘连。由此制得经润滑的混合物随后进行压片。由此制得的片剂可涂覆一层膜，如糖衣。

另外一种方法是，将活性物质与流化剂和惰性载体混合后，不经造粒或制栓剂步骤，而直接压片得到药物制剂。也可以使用透明或半透明的保护性的涂膜，所述的涂膜包括封闭的片胶膜、糖衣或聚合物材料膜或刷膜如蜡。

其他类型的口服制剂例如有：溶液、糖浆、酏剂等，它们也可以制成单位剂量形式，其中一定量的药物含有一定浓度的药物活性成分。浆液可通过将本发明的化合物溶解于合适的加有香料的水溶液中来制备。酏剂可通过使用一种醇类和无毒性的载体来制备。将本发明的化合物分散于无毒性的载体中可制得悬浮液。如果需要，可往其中加

入溶解剂或乳化剂（如乙氧基化异硬脂酰醇和聚氧乙烯山梨糖醇酯）、防腐剂、增味剂（如薄荷油和糖精）。

如果需要，口服的单位剂量形式也可以作为微胶囊的形式。所述的制剂形式可包覆或包埋在聚合物或蜡中，由此可延长作用时间，或产生缓释效果。

组织吸收可通过将液体单位剂量形式制剂，以皮下注射、肌肉注射或静脉注射（如注射溶液或悬浮液）的方式进行。它们可通过将一定量的本发明的化合物悬浮或溶解于无毒的液体载体（如水性或油性介质）中，随后将得到的悬浮液或溶液灭菌而制得。所述的液体载体就能满足注射的需要。为了使制得的注射液具有等渗性，可往其中加入无毒性的盐或盐溶液。另外，还可同时使用稳定剂、防腐剂、乳化剂等。

直肠吸收可通过使用栓剂等来进行，所述的栓剂是通过将本发明的化合物溶解或悬浮于低熔点、水溶性或水不溶性的固体如聚乙烯醇、可可脂、半合成脂肪/油（如 **Witepsol**（商品名））、高级酯（如十四烷基棕榈酸酯）及其混合物中而制得。

下面用参考例、实施例、试验例以及本发明的药物的制备实施例来进一步说明本发明。

参考例

2-溴乙酰基-5-叔丁基苯并呋喃

步骤 1：5-叔丁基水杨醛

4-叔丁基苯酚（180.3克）溶解于95%的乙

醇中，往其中加入345.6克氢氧化钠溶于800ml水中形成的溶液，搅拌下将229.2克氯仿滴加到其中，保持反应温度为65-75℃。滴加完成后，保持反应温度在70-75℃并搅拌1小时。反应混合物冷却后，将其倾入稀盐酸中，得到的油状物用1.5升乙醚萃取。萃取物水洗二次，无水硫酸镁干燥，真空浓缩，残余物（220克）溶于1.1升异丙醚中，溶液用1.1升3%的氢氧化钠水溶液萃取，然后再用550毫升1%的氢氧化钠水溶液萃取。水层用浓盐酸中和，得到油状物用乙酸乙酯萃取，萃取物水洗二次，无水硫酸镁干燥，真空浓缩，并将残余物真空蒸馏得到97.45克油。

B. p. 129-135℃/5 mmHg

步骤2：2-乙酰基-5-叔丁基苯并呋喃

5-叔丁基水杨醛（163克）溶解于1.5升乙腈中，将252.5克无水碳酸钾加入到其中，并在室温、搅拌下向混合物中滴加84.6克氯代丙酮。滴加完成之后，过滤除去不溶物。滤液真空浓缩，残余物溶解于乙酸乙酯中，随后水洗二次。乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥，并真空浓缩。往残余物中加入异丙醚使其结晶，随后过滤，得到120.5克结晶。

M. p. 99-101℃

步骤3：2-溴乙酰基-5-叔丁基苯并呋喃

2-乙酰基-5-叔丁基苯并呋喃（86.5克）溶于800毫升乙醚中，室温和搅拌下向其中滴加63.9克溴。当结晶开始析出时，将反应混合物用冰水冷却。滴

加完成之后，混合物再搅拌30分钟，然后将反应混合物倾入冰水中。待结晶溶解之后，向其中加入乙酸乙酯。有机层水洗三次，无水硫酸镁干燥，真空浓缩，并将正己烷加到残余物中以使其结晶，随后过滤，得到101克结晶。

M. p. 100-102℃

按照与参考例相同的方式，制得以下的化合物：

2-溴乙酰基-5-氯代苯并呋喃，

2-溴乙酰基-5-异丙基苯并呋喃以及

2-溴乙酰基苯并呋喃

实施例 1

5-叔丁基-2-(4-甲氧羰基苯氧乙酰基)苯并呋喃和5-叔丁基-2-[1-羟基-2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙基]苯并呋喃

1) 5-叔丁基-2-(4-甲氧羰基苯氧乙酰基)苯并呋喃

P-羟基苯甲酸甲酯(72.1克)溶于800毫升乙腈中，向其中加入65.54克无水碳酸钾，室温和搅拌下，2小时内向其中滴加140克2-溴代乙酰基-5-叔丁基苯并呋喃溶于1000毫升乙腈中形成的溶液。滴加完成后，反应混合物再搅拌2小时。随后将反应混合物倾入盐酸水溶液中，过滤收集得到的结晶，随后用水洗涤。然后将结晶溶于乙酸乙酯中，用水洗涤二次，乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥，真空浓缩，将乙醚加到残余物中，随后过滤，得到124克结晶。

M. p. 148--150℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2940, 1700, 1600, 1545, 1510.

2) 5-叔丁基-2-[1-羟基-2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙基]苯并呋喃

5-叔丁基-2-(4-甲氧羰基苯氧乙酰基)苯并呋喃 (124克) 悬浮于980毫升甲醇中，冰冷却和搅拌下，向其中一点一点加入30克硼氢化钠。搅拌2小时后，再加入8.8克硼氢化钠，混合物室温下再搅拌4小时。反应混合物倾入到10升冰水中（用盐酸酸化），过滤收集得到的结晶。将结晶溶于氯仿中，溶液用水洗涤二次，氯仿层用无水硫酸镁干燥，随后真空干燥得到120.1克结晶。

M. p. 110-112℃

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5$ 元素分析:

计算值: C 71.72%, H 6.57%

实测值: C 71.59%, H 6.43%

采用与实施例1相同的方式，可制得下述化合物。

实施例2

5-氯代-2-(4-甲氧羰基苯氧乙酰基)苯并呋喃和5-氯代-2-[1-羟基-2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙基]苯并呋喃

1) 5-氯代-2-(4-甲氧羰基苯氧乙酰基)苯并呋喃

M. p. 145-147℃

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1695, 1600, 1560

2) 5-氯代-2-[1-羟基-2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙基]苯并呋喃

M. p. 100-103℃

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClO}_5$ 元素分析:

计算值: C 62.35%, H 4.36%

实测值: C 62.22%, H 4.57%

实施例 3

5-异丙基-2-(4-甲氧羰基苯氧乙酰基)苯并呋喃和2-[(1-羟基)-2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙基]-5-异丙基苯并呋喃

1) 5-异丙基-2-(4-甲氧羰基苯氧乙酰基)苯并呋喃

M. p. 95-97℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1705, 1695, 1600, 1510。

2) 2-[(1-羟基)-2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙基]-5-异丙基苯并呋喃

M. p. 70-72℃

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$ 元素分析:

计算值: C 71.17%, H 6.26%

实测值: C 71.32%, H 6.15%

实施例 4

5-叔丁基-2-[2-(4-羧基苯氧基)-1-羟乙基]苯并呋喃

实施例 1 得到的 5-叔丁基-2-[1-羟基-2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙基]苯并呋喃 (112 克) 溶于 1.5 升乙醇中, 向其中加入 24.3 克氢氧化钠溶于 400 毫升水中形成的溶液, 混合物加热回流 2 小时。真空浓缩反应混合物, 将冰水加入到残余物中, 混合物用浓盐酸酸化得到结晶。过滤收集结晶, 并将其溶于乙酸乙酯中, 溶液用水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 随后真空浓缩剩余物结晶。将结晶干燥并在乙腈中重结晶, 得到 88.3 克结晶。

M. p. 175-177°C

C₂₁H₂₂O₅ 元素分析:

计算值: C 71.17%, H 6.26%

实测值: C 71.03%, H 6.46%

实施例 5

2-[2-(4-羧基苯氧基)-1-羟乙基]-5-氯代苯并呋喃

使用实施例 2 得到的 5-氯代-2-[1-羟基-2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙基]苯并呋喃为原料, 进行与实施例 4 相同的操作, 得到结晶。

M. p. 157-159°C

C₁₇H₁₃ClO₅ 元素分析:

计算值: C 61.36%, H 3.94%

实测值: C 60.85%, H 4.10%

实施例 6

2 - [2 - (4 - 羧基苯氧基) - 1 - 羟乙基] - 5 - 异丙基 - 苯并呋喃

将实施例 3 得到的 2 - [1 - 羟基 - 2 - (4 - 甲氧羰基苯氧基) 乙基] 苯并呋喃用与实施例 4 相同的方式处理, 得到结晶。

M. p. 148 - 150°C

$C_{20}H_{20}O_5$ 元素分析:

计算值: C 70.58%, H 5.92%

实测值: C 70.39%, H 5.76%

实施例 7

2 - [2 - (4 - 羧基苯氧基) - 1 - 羟乙基] 苯并呋喃

将实施例 1 得到的 2 - [1 - 羟基 - 2 - (4 - 甲氧羰基苯氧基) 乙基] 苯并呋喃用与实施例 4 相同的方式处理, 得到结晶。

M. p. 153 - 155°C

$C_{17}H_{14}O_5$ 元素分析:

计算值: C 68.45%, H 4.73%

实测值: C 68.67%, H 4.59%

实施例 8

2 - [2 - (4 - 羧基苯氧基) - 1 - 羟乙基] - 5 - 异丙基苯并呋喃

2.3克金属钠溶于200毫升乙醇中，并将35.7克实施例6得到的2 - [2 - (4 - 羧基苯氧基) - 1 - 羟乙基] - 5 - 异丙基苯并呋喃溶于其中。

将反应溶液真空浓缩，并向剩余物中加入丙酮使得到结晶。过滤收集结晶，并将结晶在乙醇中重结晶，得到26.5克结晶。

M. p. 305℃ (分解)

$C_{20}H_{18}NaO_5 \cdot 1/2 H_2O$ 元素分析：

计算值：C 64.69%， H 5.43%

实测值：C 64.82%， H 5.27%

实施例 9

2 - [2 - (4 - 羧基苯氧基) - 1 - 羟乙基] - 5 - 异丙基苯并呋喃

2 - [2 - (4 - 羧基苯氧基) - 1 - 羟乙基] - 5 - 异丙基苯并呋喃钠盐 (37.1克) 溶于300毫升水中。向得到的溶液中加入5.55克氯化钙溶于50毫升水中形成的溶液。过滤收集析出的结晶并用水洗涤，随后用丙酮洗涤，得到34.6克结晶。

M. p. 不低于300℃

$C_{40}H_{38}CaO_{10} \cdot 2H_2O$ 元素分析：

计算值：C 63.65%， H 5.61%

实测值：C 63.48%， H 5.77%

IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 2950, 1600, 1540

实施例 10

2 - [1 - 羟基 - 2 - (4 - 羟甲基苯氧基) 乙基] - 5 - 异丙基苯并呋喃

步骤 1: 5 - 异丙基 - 2 - (4 - 甲酰苯氧乙酰基) 苯并呋喃

对 - 羟基苯甲醛 (12.2克) 溶于200毫升N, N - 二甲基甲酰胺中, 向其中加入13.8克无水碳酸钾, 室温和搅拌下, 30分钟内向其中加入28.1克2 - 溴乙酰基 - 5 - 异丙基苯并呋喃。反应混合物在室温下再搅拌2小时。将反应混合物倾入到盐酸水溶液中, 过滤收集得到的结晶, 并用水洗涤。然后将结晶溶于乙酸乙酯中, 溶液用水洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥, 并真空浓缩使剩余物结晶。往结晶加入乙醚, 得到18.1克结晶。

步骤 2: 2 - [1 - 羟基 - 2 - (4 - 羟甲基苯氧基) 乙基] - 5 - 异丙基苯并呋喃

5 - 异丙基 - 2 - (4 - 甲酰基苯氧乙酰基) 苯并呋喃 (18.1克) 溶于200毫升甲醇中。冰冷却和搅拌下, 向其中加入硼氢化钠 (2克), 将混合物搅拌1小时。反应混合物倾入盐酸水溶液中, 过滤收集析出的结晶, 随后将结晶在乙酸乙酯/正己烷中重结晶, 得到16.5克结晶。

M. p. 98-100°C

C₂₀H₂₂O₄ 元素分析:

计算值: C 73.60%, H 6.79%

实测值: C 73.45%, H 6.68%

实施例 11

(+)-5-叔丁基-2-[2-(4-羧基苯氧基)-1-羟乙基]苯并呋喃

实施例 1 得到的 5-叔丁基-2-[1-羟基-2-(4-甲氧羰基苯氧基)乙基]苯并呋喃 (4.16 克) 溶于 30 毫升甲苯中, 加入 1.7 克三乙胺, 然后在室温和搅拌下, 向其中滴加 3.0 克 (+)-顺-2-苯甲酰氨基环己烷酰氯, 混合物再搅拌 18 小时。混合物 80°C 继续搅拌 1.5 小时, 将反应混合物倾入冰水中。混合物用乙酸乙酯萃取, 萃取物用氢氧化钠水溶液洗涤, 随后用水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩得到棕黑色油。将甲醇 (25 毫升) 加入所得到的油中, 混合物加热溶解, 并冷却得到 1.26 克结晶。甲醇重结晶得到 760 毫克白色结晶, m. p. 147-148°C。

将得到的结晶在 40 毫升甲醇和 11 毫升 20% 的氢氧化钠水溶液的混合物中加热回流 1.5 小时, 将反应混合物浓缩, 残余物溶于水中, 溶液用盐酸中和, 并用乙酸乙酯萃取, 萃取物先用 5% 的醋酸钾水溶液洗涤, 然后用水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 并浓缩, 剩余物在乙腈中重结晶, 得到 283 毫克白色结晶。

M. p. 133-135℃

C₂₁H₂₂O₅元素分析:

计算值: C 71.17%, H 6.26%

实测值: C 70.97%, H 6.45%

[α]_D = +1.98° (MeOH, C=1.00)

实施例 12

(-)-5-叔丁基-2-[2-(4-羧基苯氧基)-1-羟乙基]苯并呋喃

使用(-)-顺-2-苯甲酰氨基环己烷酰氯为原料, 进行与实施例11相同的操作, 得到结晶。

M. p. 134-136℃

C₂₁H₂₂O₅元素分析:

计算值: C 71.17%, H 6.26%

实测值: C 71.07%, H 6.38%

[α]_D = -1.90° (MeOH, C=1.00)。

实施例 13

2-(4-苄氧羰基苯氧乙酰基)-5-叔丁基苯并呋喃

进行与实施例1相同的操作, 得到结晶。

M. p. 153-155℃

IR (KBr) cm⁻¹: 2940, 1695, 1600, 1505。

实施例 14

5-叔丁基-2-(4-羧基苯氧乙酰基)苯并呋喃

实施例 13 得到的 2-(4-苄氧羰基苯氧乙酰基)-5-叔丁基苯并呋喃 (1 克) 悬浮于 15 毫升乙酸和 2 毫升 47% 的氢溴酸中, 混合物在 60℃ 搅拌 15 小时。将反应混合物冷却, 并倾入到冰水中, 混合物用乙酸乙酯萃取, 萃取物用水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 真空浓缩, 将乙醚加到剩余物中, 并将混合物过滤, 随后在乙腈中重结晶, 得到 510 毫克结晶。

M. p. 209.5-211℃

$C_{21}H_{20}O_6$ 元素分析:

计算值: C 71.58%, H 5.72%

实测值: C 71.38%, H 5.65%

实施例 15

5-叔丁基-2-[2-(4-羧基苯氧基)-1-羟乙基]苯并呋喃钠盐

实施例 4 得到的 5-叔丁基-2-[2-(4-羧基苯氧基)-1-羟乙基]苯并呋喃用与实施例 8 相同的方式处理, 得到结晶。

M. p. 不低于 300℃

$C_{21}H_{21}NaO_6 \cdot 1/4 H_2O$ 元素分析:

计算值: C 66.22%, H 6.69%

实测值: C 66.22%, H 6.66%

IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1600, 1

590, 1540

实施例 16

2 - [1 - 乙酰氧基 - 2 - (4 - 乙酰氧甲基苯氧基) 乙基] - 5 - 异丙基苯并呋喃

实施例 10 得到的 2 - [1 - 羟基 - 2 - (4 - 羟甲基苯氧基) 乙基] - 5 - 异丙基苯并呋喃 (10 克) 溶于 100 毫升吡啶中, 加入 20 毫升乙醇, 混合物室温下搅拌 24 小时, 将反应混合物倾入冰水中, 过滤析出的结晶, 并干燥, 在甲醇中重结晶, 得到 7.3 克结晶。

M. p. 74 - 76 °C

C₂₄H₂₆O₅ 元素分析:

计算值: C 70.23%, H 6.38%

实测值: C 70.46%, H 6.14%

实施例 17

2 - [1 - 乙酰氧基 - 2 - (4 - 羧基苯氧基) 乙基] - 5 - 异丙基苯并呋喃

2 - [1 - 羟基 - 2 - (4 - 羟甲基苯氧基) 乙基] - 5 - 异丙基苯并呋喃 (10 克) 溶于 100 毫升吡啶中, 混合物中加入 10 毫升乙醇并在室温搅拌 24 小时, 将混合物倾入冰水中, 得到的混合物用浓盐酸酸化, 过滤析出的结晶, 干燥后在乙酸乙酯/正己烷中重结晶, 得到 8.2 克结晶。

M. p. 135 - 137 °C

C₂₂H₂₂O₆ 元素分析:

计算值: C 69.09%, H 5.79%

实测值: C 68.86%, H 5.93%

实施例 18

5-叔丁基-2-[2-(4-羧基苯氧基)乙基]苯并呋喃

向二亚乙基乙二醇 (10毫升) 和 285毫克水合肼中加入实施例 14 得到的 5-叔丁基-2-(4-羧基苯氧乙酰基) 苯并呋喃 (1克), 混合物 90℃ 搅拌 40 分钟。向混合物中加入 398 毫克氢氧化钾, 随后搅拌下 120℃ 加热 2 小时, 然后在 180-190℃ 再加热 3 小时。将反应混合物倾入到盐酸水溶液中, 经过滤从其中分离析出的结晶, 得到 0.86 克结晶。

C₂₁H₂₂O₄ 元素分析:

计算值: C 74.53%, H 6.55%

实测值: C 74.36%, H 6.68%

质谱分析: M⁺: 338

试验例

下面的药理学试验结果说明了本发明的代表性的化合物的实用性。

1) 对普通的猕猴的血清中的总胆固醇的降低作用

试验方法: 采用 2-5 岁的雄性猕猴 (体重: 3.0-6.4 千克; 实验编号为 1) 或 2-6 岁的雄性猕猴 (

体重：3.5-8.0千克；实验编号为2，3和4）进行实验。实验过程中，每天喂给150克的固体饲料（由东方酵母公司制造）。每组有2至6只猴子。试验物质悬浮于0.5%的甲基纤维素溶液中，形成悬浮液。悬浮液以30、50或100毫克/千克的剂量用橡胶饲管（rubber probe）口服7天（实验编号为1和2（2））或28天（实验编号为2（1），3和4）。服药前7天和服用所述的悬浮液之后7、14、21和28天从猕猴的下肢隐静脉中采血，并测定其中的血清TC（总胆固醇）。血清TC的变化率用下式表示： $(ATC - BTC) / BTC \times 100$ 。

上式中，ATC为服用试验物质后的TC值，而BTC为服用试验物质前的TC值（一周后以及服药前的TC值的平均值）。试验结果列于表1中。从表1可以很清楚地看出，本发明化合物具有降低血清TC的作用。

表 1

实验 编号	所用物质 (实施例号)	剂量 (mg/kg)	每组的 动物数	服药后TC变化率 (%)			
				7	14	21	28天
1(1)	(对照组)	-	2	7			
1(2)	实施例6	100	2	-42			
2(1)	(对照组)	-	4	-1	3	7	4
2(2)	实施例10	100	2	-32*			

3 (1) (对照组)	-	4	-8	-5	-8	-11
3 (2) 实施例8	50	3	-31**	-31	-44*	-51*
4 (1) (对照组)	-	6	10	1	1	1
4 (2) 实施例9	30	3	-19**	-34**	-29**	-24**
4 (3) Bezafibrate 100		3	-13*	-10	3	-7

注：*和**表示分别在5%和1%危险处可见显著性差异。

2) 对普通的食蟹macaques血清TC的降低作用

试验方法：采用雄性食蟹macaques (crab-eating macaques) (体重：2.5-6.6千克) 进行实验。实验过程中，采用含0.1% (实验编号为1) 或0.3% (实验编号为2) 的本发明的实施例4化合物的饲料 (由东方酵母公司制造)，以35克/千克的剂量每天喂给一次，喂养5周 (0.1%) 或8周 (0.3%)。对照组的猴子喂给普通饲料。在喂给含有0.1%的本发明化合物的混合饲料时，喂料前以及喂料后1，2和5周后，以及在喂给含有0.3%的本发明化合物的混合饲料时，喂料前以及喂料后2，4和8周后，取血化验。所有的取血操作都是在喂料前进行，并测定其中的血清TC。血清TC的变化率用下式计算：

$$(ATC - BTC) / BTC \times 100.$$

上式中，ATC表示取用试验化合物之后、BTC表示服用试验化合物之前的TC值。结果列于表2和3。从表中可以很清楚地看出，本发明化合物具有降低血清TC

的作用。

表 2

实验 编号	所用物质 (实施例号)	饲料中物 质的浓度	每组 动物数	服药后TC变化率 (%)		
				1	2	5周
1 (1)	(对照组)	-	5	6	14	2
1 (2)	实施例 4	0. 1%	7	16	-18**	-31**

**表示在 1 %危险处可见显著性差异。

表 3

实验 编号	所用物质 (实施例号)	饲料中物 质的浓度	每组 动物数	服药后TC变化率 (%)			
				2	4	6	8周
2 (1)	(对照组)	-	6	1	-5	-7	-3
2 (2)	实施例 4	0. 3%	3	-32*	-46**	-42**	-37*

*和**表示分别在 5 %和 1 %危险处可见显著性差异

3) 急性毒性试验:

选 ddY 种 (ddY-strain) 小鼠 (7 周龄: 每组 4 只) 禁食过夜, 然后以 2 克/ 千克的剂量口服将本发明实施例 4 的化合物悬浮于 0. 5% 的甲基纤维素溶液中形成的悬浮液, 三小时后一直到一周后观察其症状。

结果表示没有小鼠死亡, 也未见异常症状。

4) 本发明化合物对 Lp (a) 的影响

将 5 至 6 只食蟹猴 (crab-eating monkeys) (雄性: 体重在 5-6 千克之间) 作为一组 (给该组猴子服用试验样品) 服用含有 0. 3% 本发明化

合物（实施例4）的饲料，对照组服用普通饲料。按下述方法测量血浆中的Lp（a）的浓度：服用之初、服用后13周以及服用结束后5周测定血浆中的Lp（a）的浓度。

结果列于表4中。从表4中可以很清楚地看出：本发明的化合物能够显著降低食蟹猴的血浆中Lp（a）的浓度。

表4 本发明化合物（实施例4）对食蟹猴的血浆中的Lp（a）的降低作用

试验组	动物数	血浆中Lp（a）浓度（mg/l）	服用之初	服用13周后	服用完成之后5周
对照组	6	71.5±11.1	59.1±19.3	71.3±12.8	
服药组	5	73.2±8.5	9.2±1.2*	60.1±7.9	

*P<0.05（用学生实验作实验对照）

给出的数值为±S.E.的平均值。

测定Lp（a）值的方法

使用由Biopool公司制造的商品试剂盒（Kit）。

按照试剂盒中给出的步骤制备PET缓冲剂和试样（sample）缓冲剂。向20微升血浆中加入1毫升的试样缓冲剂，然后向10或20微升得到的稀释液中再加1.01毫升或1毫升的试样缓冲剂，以得到稀释52

0.2倍或2601倍的稀释液。按照所述的试剂盒中给出的步骤，向每个槽中加入20微升所述的稀释液，然后进行重复测量。根据试剂盒中由标准的人体Lp(a)数据给出的工作曲线计算出结果。

5) 通过对鼠肝的组织切片观察本发明的化合物对脂的生物合成的作用

试验方法：将 ^{14}C -乙酸浓度为1mM以及含有试验物质(10mg/ml)的克雷伯氏-林格氏-二碳酸盐溶液(1ml)加入到100毫克的鼠肝的组织切片中，将空气用混合气体(氧：二氧化碳=95：5)代替，并在37℃培养2小时。反应完成之后，向其中加入15%的氢氧化钾的乙醇溶液，尔后在75℃皂化2小时。测定一部分皂化液中的蛋白质。剩余的皂化液用石油醚萃取，并测定萃取物的放射性以测定其胆固醇合成活性。水层用6N盐酸酸化并用石油醚萃取，测定萃取物的放射性以测定其脂肪酸合成活性。计算 ^{14}C -乙酸掺入到每一种萃取物中的每一种细胞蛋白质中的摩尔数(nmol/mg蛋白质)，数据以与对照组的百分数来表示。

结果列于表5中，从表5可以很清楚地看出本发明化合物对于脂肪酸的合成以及胆固醇的合成有抑制作用。

表 5

化合物 (实施例号)	加入量 ($\mu\text{g/ml}$)	脂肪酸的合成 (%)		胆固醇的合成	
		实验1	实验2	实验1	实验2
对照组	-	100	100	100	100

实施例4	10	20	12	41	27
实施例11	10	12	18	35	24
实施例12	10	16	14	33	27

6) 通过对鼠肝的组织切片观察考察本发明的化合物对脂的生物合成的作用 (第二部分)

按照与上述5) 相同的方式测量本发明的化合物的活性。计算¹⁴C-乙酸的掺入量, 然后以占对照组数值的百分比来表示。结果列于表6中。从表6中可以很清楚地看出本发明化合物对脂肪酸以及胆固醇的合成有抑制作用。

表6

化合物 实施例号	加入量 (μ g/ml)	脂肪酸合成 (%)	胆固醇的合成 (%)
对照组	-	100	100
实施例4	10	29	61
实施例14	10	32	64
实施例17	10	33	66

制备实施例1

用于口服的片剂

处方: 每片(180毫克)含:

实施例4的化合物	100mg
乳糖	45mg
玉米淀粉	20mg

低置换度的羟丙基纤维素	9mg
部分水解的聚乙烯醇	5mg
硬脂酸镁	1mg

将上述组分中除聚乙烯醇和硬脂酸镁的其他组分混合均匀，然后采用聚乙烯醇的水溶液作为粘结剂，采用湿法制片方法制得颗粒。将这些颗粒与硬脂酸镁混合，制得直径为**8毫米**、每片重**180毫克**用于口服的片剂。

制备实施例 2

硬胶囊

处方：每个胶囊（**285毫克**）含：

实施例 4 的化合物	100mg
乳糖	107mg
微晶纤维素	10mg
硬脂酸镁	3mg

将上述组分混合均匀，并将**220mg**所得到的混合物用胶囊填充机填充到一个胶囊鞘中（**#2**），由此得到每个胶囊重量为**285毫克**的胶囊。

制备实施例 3

粒剂

处方：每克颗粒含：

实施例 4 的化合物	100mg
乳糖	790mg
低置换度的羟丙基纤维素	70mg

羟丙基纤维素

40mg

上述组分混合均匀，用制粒机挤出和造粒，得到粒剂（每个颗粒的直径为0.7毫米）。