



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101570510 B

(45) 授权公告日 2011.08.31

(21) 申请号 200810036930.7

A61P 3/06(2006.01)

(22) 申请日 2008.04.30

A61P 9/10(2006.01)

(73) 专利权人 上海医药工业研究院  
地址 200040 上海市北京西路 1320 号  
专利权人 深圳信立泰药业股份有限公司

(56) 对比文件

Mikio Suzuki et al.Synthesis and Biological Evaluations of Quinoline-based HMG-CoA Reductase Inhibitors.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2001, 第9卷 2727 - 2743.

(72) 发明人 蔡正艳 周伟澄 郝群 施振华  
盛雨辰 施明玉 梁清宁

Zhengyan Cai et al.Synthesis and HMG CoA reductase inhibition of 4-thiophenyl quinolines as potential hypocholesterolemic agents.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2007, 第15卷 7809 - 7829.

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司  
31002  
代理人 薛琦 朱水平

(51) Int. Cl.

C07D 215/36(2006.01)

C07D 215/20(2006.01)

A61K 31/47(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

审查员 徐文亮

权利要求书 4 页 说明书 11 页

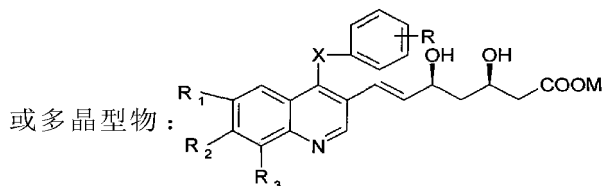
(54) 发明名称

喹啉类化合物及其药物组合物、制备方法和应用

本发明的喹啉类化合物及其药物组合物在体内可产生良好的降血脂作用,可用于高血脂相关疾病的治疗。

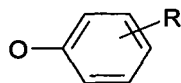
(57) 摘要

本发明公开了一种如通式 A 所示的喹啉类化合物或其药学上可接受的溶剂化物、光学异构体

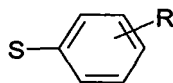


A

其中, X 为 S 原子或 O 原子;M 为 H, Na<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 或 Ca<sup>2+</sup>;R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 分别各自的为 H、卤素、如通式 D 所示或如通式 E 所示的基团;R 为 H、卤素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 烃基或 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 烃氧基。



D



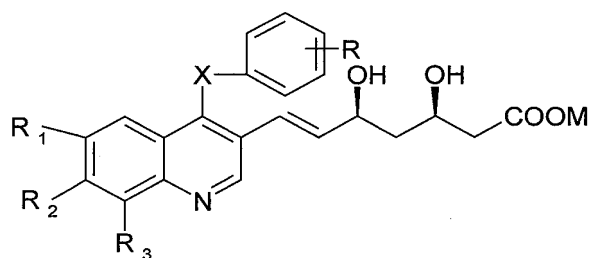
E

本发

明还公开了其药物组合物以及其制备方法和在制备抑制 HMGCoA 还原酶或通过抑制 HMGCoA 还原酶能有效治疗的疾病的治疗或预防药物中的应用。

CN 101570510 B

1. 一种如通式 A 所示的喹啉类化合物，



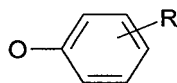
A

其中，

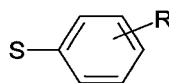
X 为 S 原子或 O 原子；

M 为 H, Na<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 或 Ca<sup>2+</sup>/2；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 分别独自的为 H、卤素、如通式 D 所示或如通式 E 所示的基团；



D



E

R 为 H、卤素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 烷基或 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 烷氧基。

2. 根据权利要求 1 所述的喹啉类化合物，其特征在于，所述的卤素为 F 或 Cl。

3. 根据权利要求 1 所述的喹啉类化合物，其特征在于，所述的 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基或正丁基。

4. 根据权利要求 1 所述的喹啉类化合物，其特征在于，所述的 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基或正丁氧基。

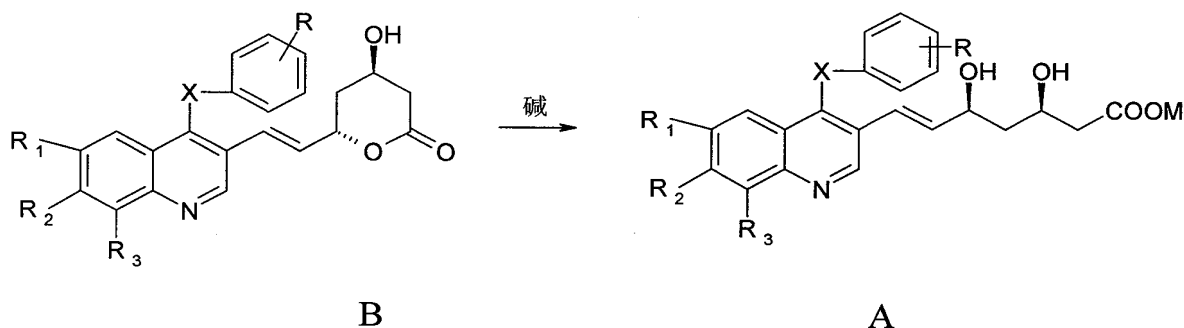
5. 根据权利要求 1 所述的喹啉类化合物，其特征在于，其为 (3R, 5S)-7-[6, 7, 8-三氟-4-(对-氟苯硫基)喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸钠盐，(3R, 5S)-7-[6-氟-4, 7-二-苯硫基喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸铵盐，(3R, 5S)-7-[4, 6, 7, 8-四-(对-异丙基苯硫基)喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸，(3R, 5S)-7-[6-氟-7-氯-4-(间-甲氧基苯硫基)喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸，(3R, 5S)-7-[6-氟-4, 7-二-间-甲氧基苯硫基喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸，(3R, 5S)-7-[6-氟-7-氯-4-(对-氟苯氧基)喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐，(3R, 5S)-7-[6-氟-7-氯-4-(间-甲氧基苯硫基)喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐，(3R, 5S)-7-[6-氟-4, 7-二-苯硫基]喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐，(3R, 5S)-7-[6-氟-4, 7-二-(间-甲氧基苯硫基)喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐，(3R, 5S)-7-[6-氟-4, 7-二-(对-异丙基苯硫基)喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐，(3R, 5S)-7-[6, 7, 8-三氟-4-(对-氟苯硫基)喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐，(3R, 5S)-7-[6, 7, 8-三氟-4-(对-异丙基苯硫基)喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐，(3R, 5S)-7-[6, 8-二氟-4, 7-二-苯氧基喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐或 (3R, 5S)-7-[4, 6, 7, 8-四-苯氧基喹啉-3-基]-3, 5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐。

6. 一种药物组合物，其特征在于，含有治疗有效量的权利要求 1 ~ 5 任一项所述的喹啉

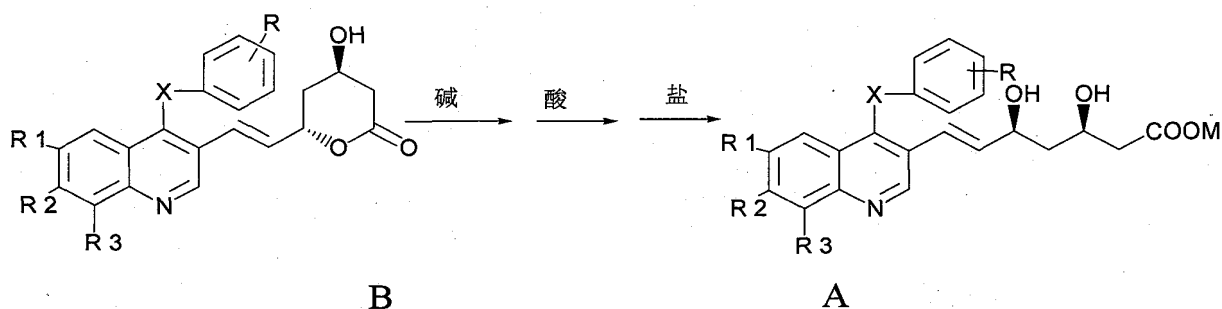
类化合物和药学上可接受的载体。

7. 一种权利要求 1~5 任一项所述的喹啉类化合物的制备方法,其特征在于,其选自下述五种方法中的任一种:

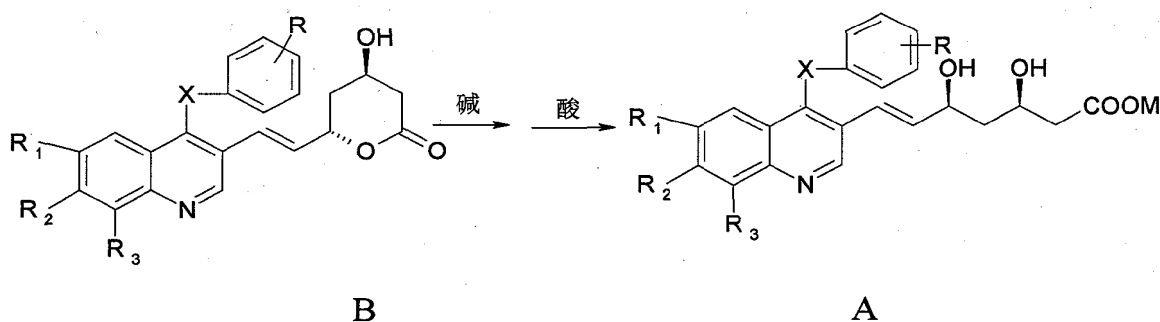
方法一包括如下步骤,通式 B 的化合物在有机溶剂中,在碱的作用下发生水解反应,形成通式 A 的化合物,其中所述的碱分别为氢氧化钠、氨的醇溶液或氢氧化钙, M 分别为  $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  或  $\text{Ca}^{2+}/2$ ;



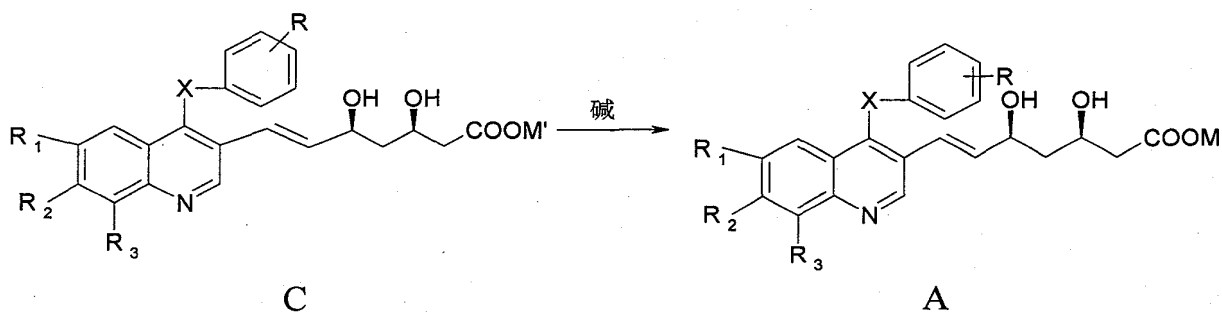
方法二包括如下步骤,通式 B 的化合物在有机溶剂中,在碱的作用下,发生水解反应,用酸调 pH 值至 7~7.5,然后加入钙盐,形成通式 A 的化合物,其中所述的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾和氨的醇溶液, M 为  $\text{Ca}^{2+}/2$ ;



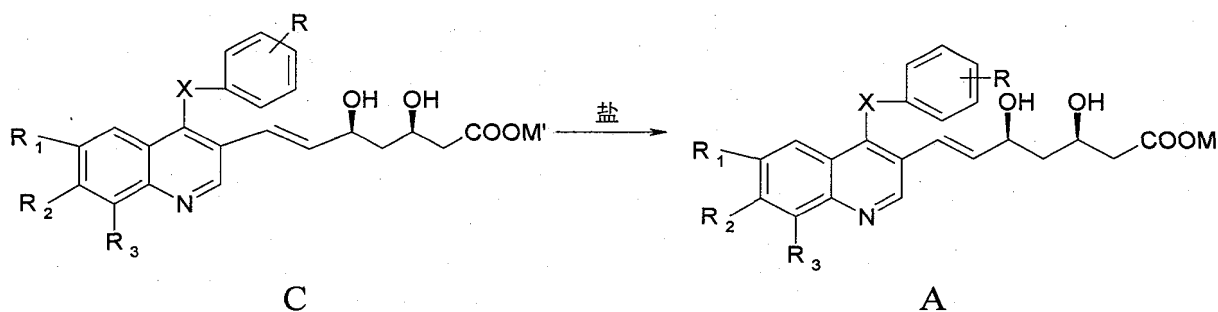
方法三包括如下步骤,通式 B 的化合物在有机溶剂中,在碱的作用下发生水解反应,然后加入酸至 pH 值为 2~3,反应形成通式 A 的化合物,其中所述的碱选自氢氧化钠、氨的醇溶液和氢氧化钙, M 为 H;



方法四包括如下步骤,通式 C 的化合物在有机溶剂中与碱反应,形成通式 A 的化合物;其中所述的碱分别为氢氧化钠、氨的醇溶液或氢氧化钙,  $\text{M}'$  为 H, M 分别为  $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  或  $\text{Ca}^{2+}/2$ ;



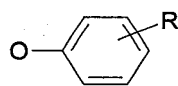
方法五包括如下步骤,通式 C 的化合物在有机溶剂或水中,与钙盐反应,形成通式 A 的化合物,其中 M' 为  $\text{Na}^+$  或  $\text{NH}_4^+$ , M 为  $\text{Ca}^{2+}/2$ ;



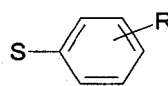
上述五种方法的各化合物的通式中,

X 为 S 原子或 O 原子;

$R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  分别独自的为 H、卤素、如通式 D 所示或如通式 E 所示的基团;



D



E

R 为 H、卤素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  烷基或  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  烷氧基。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,所述方法二中的酸选自盐酸、硫酸、乙酸和三氟乙酸;钙盐选自氯化钙或乙酸钙。

9. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,所述方法三中的酸选自盐酸、硫酸、乙酸和三氟乙酸。

10. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,所述方法五中的钙盐选自氯化钙或乙酸钙。

11. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,所述五种方法中的有机溶剂均分别独立的选自四氢呋喃、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、氯仿、甲苯、甲醇、乙醇、叔丁醇、异丙醇、丙酮和乙腈中的一种或几种。

12. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,所述五种方法中,反应的温度均分别独立的为  $0^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ ,时间均分别独立的为 10 分钟~8 小时。

13. 权利要求 1~5 任一项所述的喹啉类化合物或权利要求 6 所述的药物组合物在制备抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的药物中的应用。

14. 权利要求 1~5 任一项所述的喹啉类化合物或权利要求 6 所述的药物组合物在制备通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶能有效治疗的疾病的药物中的应用。

15. 根据权利要求 14 所述的应用,其特征在於,所述的疾病为心血管疾病。

16. 根据权利要求 15 所述的应用,其特征在於,所述的心血管疾病为高胆固醇血症、高脂血症或动脉粥样硬化。

## 喹啉类化合物及其药物组合物、制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学合成技术领域，具体涉及一类新的喹啉类化合物及其药物组合物、制备方法和在医药领域中的应用。

### 背景技术

[0002] 自从高胆固醇血症被认为是动脉粥样硬化和心血管疾病的主要危险因素以后，降血脂药物的研究得到了飞速的发展，3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG CoA) 还原酶抑制剂（又称“他汀”类）是降血脂药的主流产品（蔡正艳，周伟澄 . HMG CoA 还原酶抑制剂的研究进展 . 中国新药杂志 . 2006, 15 (22) :1907-1911）。已上市的全合成他汀药物有氟伐他汀，阿托伐他汀，瑞舒伐他汀和匹伐他汀。现有技术中，全合成他汀药物的结构由母环（喹啉环、吲哚环、吡咯环、嘧啶环等）和侧链两部分组成。以匹伐他汀为代表的喹啉类结构改造表明：喹啉环 3 位与侧链连接，有较好的抑制 HMG CoA 还原酶活性；喹啉环上 6、7 和 8 位引入甲基、氯原子或甲氧基等也具有较好的抑酶活性（蔡正艳，周伟澄 . HMG CoA 还原酶抑制剂的研究进展 . 中国新药杂志 2006, 15 (22) :1907-1911）。申请号为 200610148118.4 和 200710036427.7 中国发明专利申请分别公开了 4-取代苯硫基和 4-取代苯氧基喹啉类衍生物，其中侧链为内酯结构，两者在体外试验中均显示出较好的抑制 HMG CoA 还原酶活性。但相对于人类的需求，还必须寻找更加高效的新型药物。

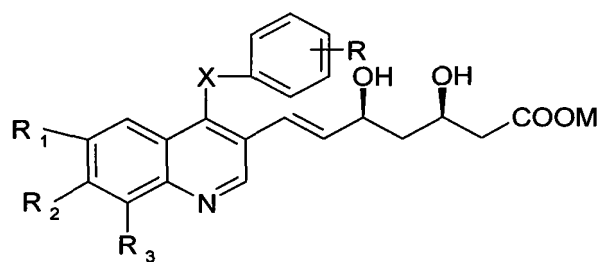
### 发明内容

[0003] 因此，本发明要解决的技术问题是：针对现有的侧链为内酯结构的 HMGCoA 还原酶抑制剂的降血脂药效相对于人类而言不够高的不足，分别提供一种药效更高的新型降血脂的喹啉类化合物、及其药物组合物、制备方法和应用。

[0004] 本发明人经过研究发现，有人报道了侧链为开环的 3,5-二羟基戊酸（或盐）的化合物的降血脂活性优于相应的内酯化合物（J Med Chem, 1985 年, 28 卷, 第 347-358 页），并且目前上市的他汀类药物的化学结构特征也均是 3,5-二羟基庚烯羧酸盐。因此，本发明人在上述基础上，通过大量的实验研究，将现有的喹啉类衍生物侧链中的内酯结构开环制备成相应的羧酸或羧酸盐，并且证实其在体内可产生良好的降血脂作用，完成了本发明。

[0005] 因此，本发明解决上述第一个技术问题所采用的技术方案是：一种如通式 A 所示的喹啉类化合物或其药学上可接受的溶剂化物、光学异构体或多晶型物，

[0006]



A

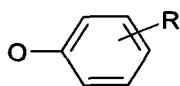
[0007] 其中,

[0008] X 为 S 原子或 O 原子;

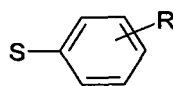
[0009] M 为 H, Na<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 或 Ca<sup>2+</sup>;

[0010] R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 分别独自的为 H、卤素、如通式 D 所示或如通式 E 所示的基团;

[0011]



D



E

[0012] R 为 H、卤素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 烷基或 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 烷氧基。

[0013] 本发明中,所述卤素指 F、Cl、Br 或 I, 优选 F 或 Cl; 所述的 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 烷基较佳的为甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基或正丁基; 所述的 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 烷氧基较佳的为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基或正丁氧基。

[0014] 本发明中,所述的喹啉类化合物的优选例为 (3R,5S)-7-[6,7,8-三氟-4-(对-氟苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸钠盐, (3R,5S)-7-[6-氟-4,7-二-苯硫基喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸铵盐, (3R,5S)-7-[4,6,7,8-四-(对-异丙基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸, (3R,5S)-7-[6-氟-7-氯-4-(间-甲氧基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸, (3R,5S)-7-[6-氟-7-氯-4-(间-甲氧基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸, (3R,5S)-7-[6-氟-7-氯-4-(对-氟苯氧基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐, (3R,5S)-7-[6-氟-7-氯-4-(间-甲氧基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐, (3R,5S)-7-[6-氟-4,7-二-苯硫基]喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐, (3R,5S)-7-[6-氟-4,7-二-(间-甲氧基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐, (3R,5S)-7-[6-氟-4,7-二-(对-异丙基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐, (3R,5S)-7-[6,7,8-三氟-4-(对-氟苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐, (3R,5S)-7-[6,7,8-三氟-4-(对-异丙基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐, (3R,5S)-7-[6,8-二氟-4,7-二-苯氧基喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐或 (3R,5S)-7-[4,6,7,8-四-苯氧基喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐。

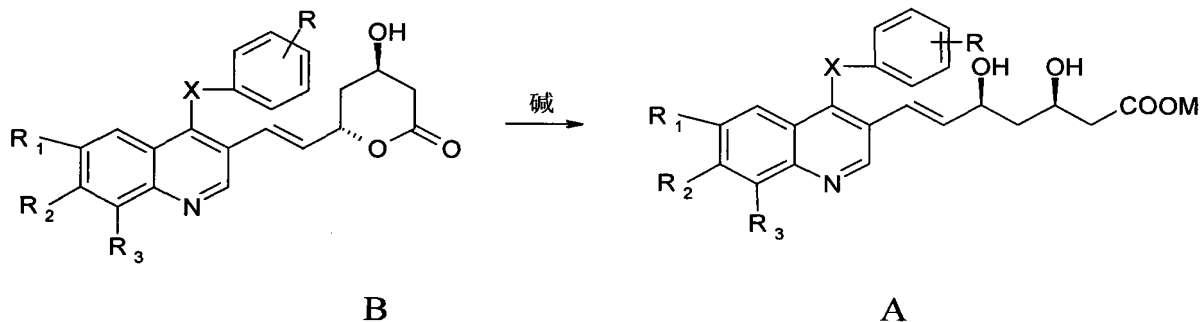
[0015] 本发明中,所述的药学上可接受的溶剂化物较佳的为水合物、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 醇或其它有机溶媒的溶剂化物。

[0016] 本发明解决上述第二个技术问题所采用的技术方案是:任一种所述的喹啉类化合物或其药学上可接受的溶剂化物、光学异构体或多晶型物的制备方法,可选自下述五种方

法中的任一种：

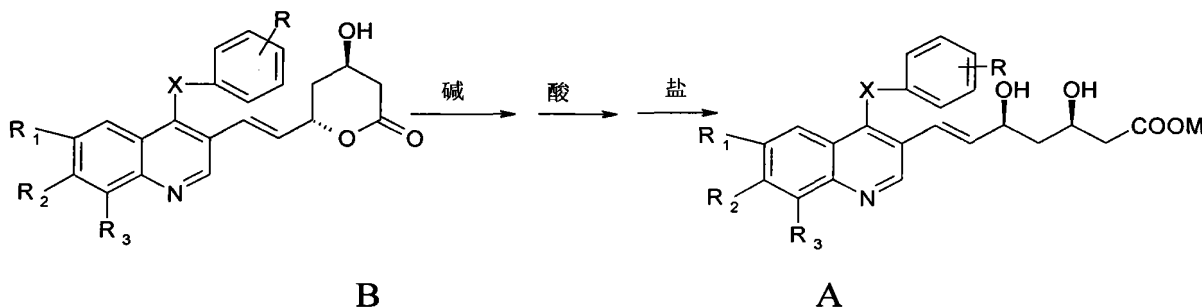
[0017] 方法一包括如下步骤，通式 B 的化合物在有机溶剂中，在碱的作用下发生水解反应，形成通式 A 的化合物，其中所述的碱分别为氢氧化钠、氨的醇溶液或氢氧化钙，M 分别为  $\text{Na}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$  或  $\text{Ca}^{2+}$ ；

[0018]



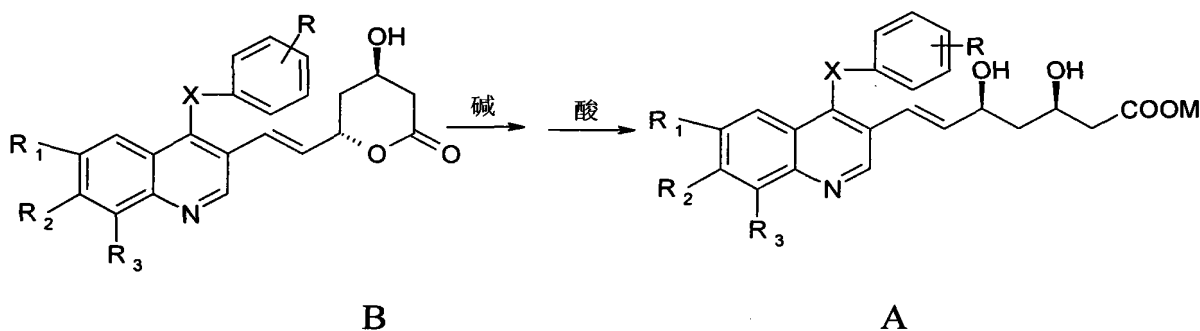
[0019] 方法二包括如下步骤，通式 B 的化合物在有机溶剂中，在碱的作用下，发生水解反应，用酸调 pH 值至 7 ~ 7.5，然后加入钙盐，形成通式 A 的化合物，其中所述的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾和氨的醇溶液，M 为  $\text{Ca}^{2+}$ ；

[0020]



[0021] 方法三包括如下步骤，通式 B 的化合物在有机溶剂中，在碱的作用下发生水解反应，然后加入酸至 pH 值为 2 ~ 3，反应形成通式 A 的化合物，其中所述的碱选自氢氧化钠、氨的醇溶液和氢氧化钙，M 为 H；

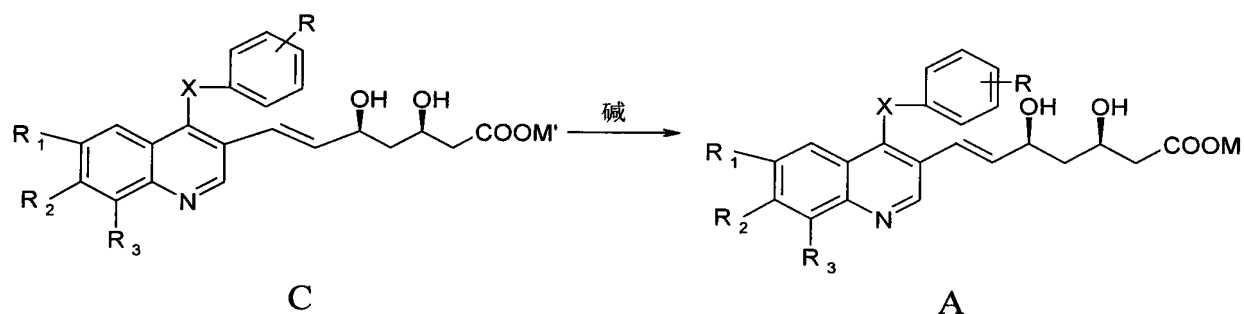
[0022]



[0023] 方法四包括如下步骤，通式 C 的化合物在有机溶剂中与碱反应，形成通式 A 的化合物；其中所述的碱分别为氢氧化钠、氨的醇溶液或氢氧化钙，M' 为 H，M 分别为  $\text{Na}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$  或  $\text{Ca}^{2+}$ ；

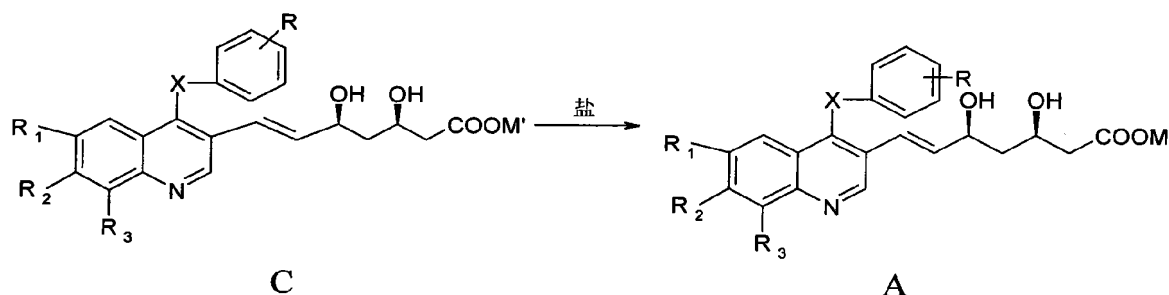
[0024]





[0025] 方法五包括如下步骤,通式 C 的化合物在有机溶剂或水中,与钙盐反应,形成通式 A 的化合物,其中  $M'$  为  $Na^+$  或  $NH_4^+$ ,  $M$  为  $Ca^{2+}$ ;

[0026]

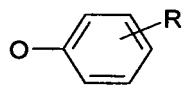


[0027] 上述五种方法的各化合物的通式中,

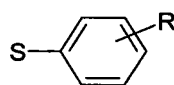
[0028] X 为 S 原子或 O 原子;

[0029]  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  分别独自的为 H、卤素、如通式 D 所示或如通式 E 所示的基团;

[0030]



D



E

[0031] R 为 H、卤素、 $C_1 \sim C_4$  烷基或  $C_1 \sim C_4$  烷氧基。

[0032] 本发明所述的方法一包括如下步骤,通式 B 的化合物在有机溶剂中,在碱的作用下发生水解反应,形成通式 A 的化合物,其中所述的碱分别为氢氧化钠、氨的醇溶液或氢氧化钙, $M$  分别为  $Na^+$ 、 $NH_4^+$  或  $Ca^{2+}$ 。根据本发明,所述有机溶剂优选的选自四氢呋喃、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、氯仿、甲苯、甲醇、乙醇、叔丁醇、异丙醇、丙酮和乙腈中的一种或几种,最优选的为甲醇;较佳的反应温度为  $0^\circ C \sim 80^\circ C$ ,优选的反应温度为  $0^\circ C \sim 25^\circ C$ ;反应时间为 10 分钟  $\sim$  8 小时。

[0033] 本发明所述的方法二包括如下步骤,通式 B 的化合物在有机溶剂中,在碱的作用下,发生水解反应,用酸调 pH 值至  $7 \sim 7.5$ ,然后加入钙盐,形成通式 A 的化合物,其中所述的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾和氨的醇溶液, $M$  为  $Ca^{2+}$ 。根据本发明,通式 B 的化合物的制备方法见中国发明专利 200610148118.4 和 200710036427.7;所述的酸较佳的可选自盐酸、硫酸、乙酸和三氟乙酸;所述的钙盐较佳的可选自氯化钙或乙酸钙;所述有机溶剂优选的选自四氢呋喃、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、氯仿、甲苯、甲醇、乙醇、叔丁醇、异丙醇、丙酮和乙腈中的一种或几种,最优选的为甲醇;较佳的反应温度为  $0^\circ C \sim 80^\circ C$ ,优选的反应温度为  $0^\circ C \sim 25^\circ C$ ;反应时间为 10 分钟  $\sim$  8 小时。

[0034] 本发明所述的方法三包括如下步骤,通式 B 的化合物在有机溶剂中,在碱的作用下发生水解反应,然后加入酸至 pH 值为 2 ~ 3,反应形成通式 A 的化合物,其中所述的碱选自氢氧化钠、氨的醇溶液和氢氧化钙, M 为 H。根据本发明,通式 B 的化合物的制备方法同上所述,即见中国发明专利 200610148118.4 和 200710036427.7;所述的酸较佳的选自盐酸、硫酸、乙酸和三氟乙酸,最优选盐酸;所述有机溶剂优选的选自四氢呋喃、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、氯仿、甲苯、甲醇、乙醇、叔丁醇、异丙醇、丙酮和乙腈中的一种或几种,最优选的为甲醇;较佳的反应温度为 0°C ~ 80°C,优选的反应温度为 0°C ~ 25°C;反应时间为 10 分钟 ~ 8 小时。

[0035] 本发明所述的方法四包括如下步骤,通式 C 的化合物在有机溶剂中与碱反应,形成通式 A 的化合物;其中所述的碱分别为氢氧化钠、氨的醇溶液或氢氧化钙, M' 为 H, M 分别为 Na<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 或 Ca<sup>2+</sup>。根据本发明,通式 C 的化合物可通过上述方法三制备;所述有机溶剂优选的选自四氢呋喃、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、氯仿和甲苯中的一种或几种,最优选的为四氢呋喃;较佳的反应温度为 0°C ~ 80°C,优选的反应温度为 25°C;反应时间为 10 分钟 ~ 8 小时。

[0036] 本发明所述的方法五包括如下步骤,通式 C 的化合物在有机溶剂或水中,与钙盐反应,形成通式 A 的化合物,其中 M' 为 Na<sup>+</sup> 或 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, M 为 Ca<sup>2+</sup>。根据本发明,通式 C 的化合物可通过上述方法一制备;所述的钙盐较佳的选自氯化钙或乙酸钙,最优选的为氯化钙;所述有机溶剂优选的选自四氢呋喃、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、氯仿和甲苯中的一种或几种,最优选的为四氢呋喃;较佳的反应温度为 0°C ~ 80°C,优选的反应温度为 25°C;反应时间为 10 分钟 ~ 8 小时。

[0037] 本发明解决上述第三个技术问题所采用的技术方案是:一种药物组合物,该药物组合物含有治疗有效量的任一种上述的如通式 A 所示的喹啉类化合物或其药学上可接受的溶剂化物、光学异构体或多晶型物和药学上可接受的载体。

[0038] 本发明的喹啉类化合物或其药学上可接受的溶剂化物、光学异构体或多晶型物可以与药学上可接受的载体以组合物的形式施加于需要治疗的患者。所述的药学上可接受的载体是指药学领域常规的药物载体,其中,稀释剂、赋形剂如水等;粘合剂如纤维素衍生物、明胶或聚乙烯吡咯烷酮等;填充剂如淀粉等;崩裂剂如碳酸钙或碳酸氢钠;另外,还可以在组合物中加入其他辅助剂如香味剂和 / 或甜味剂。

[0039] 本发明的该药物组合物可采用医学领域常规的方法,将本发明的喹啉类化合物或其药学上可接受的溶剂化物、光学异构体或多晶型物作为活性成分,与所述的药学上可接受的载体制成各种剂型。当用于口服时,可将其制备成常规的固体制剂如片剂、粉剂或胶囊剂等;用于注射时,可将其制备成注射液。在各种制剂中,活性成分的重量含量为 0.1% ~ 99.9%,优选的重量含量为 0.5 ~ 90%。

[0040] 本发明的该药物组合物可以按剂型通过静脉注射、皮下注射或口服的形式施加于需要这种治疗的患者。施加给需要治疗的患者的一般的剂量为 1 ~ 1000mg/公斤体重/天,具体可根据患者的年龄、病情等进行变化。

[0041] 本发明解决上述第四个技术问题所采用的技术方案是:任一项所述的喹啉类化合物或其药学上可接受的溶剂化物、光学异构体或多晶型物,或所述的药物组合物在制备抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶还原酶或通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶能

有效治疗的疾病的治疗或预防药物中的应用。其中,所述的疾病较佳的可为高胆固醇血症、高脂血症、动脉粥样硬化或心血管疾病。

[0042] 本发明中所述的试剂均市售可得。

[0043] 相比于现有技术,本发明的有益效果如下:本发明的喹啉类化合物在体内可产生良好的降血脂作用,可用于高血脂相关疾病的治疗。

### 具体实施方式

[0044] 下面用实施例来进一步说明本发明,但本发明并不受其限制。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。

[0045] 下面结合实施例对本发明作进一步阐述,但这些实施例不是对本发明的任何限制。

[0046] 实施例 1:(3R,5S)-7-[4,6,7,8-四-(对-异丙基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸(A1)

[0047] (4R,6S)-6-[(E)-2-(4,6,7,8-四-对-异丙基苯硫基喹啉-3-)-乙烯基]-3,4,5,6-四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮 0.5g(0.58mmol)与 5ml THF(四氢呋喃)降温至 0℃,加入 1N NaOH 0.8ml(0.8mmol),搅拌 1h,0℃下用 1N HCl 调节 pH 值至 2,减压浓缩反应液,加入水和乙酸乙酯,分出有机层,水层用乙酸乙酯萃取三次,合并有机层,水洗至中性,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,得固体 0.4g,收率 78%,Mp(熔点):118-120℃,  $[\alpha]_D^{26} = 18.2$  (c 1, THF)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.17-1.11(m, 18H), 1.25(d, 6H, J = 6.8Hz), 1.62-1.53(m, 2H), 2.29-2.12(m, 2H), 2.86-2.74(m, 3H), 3.03-2.94(m, 1H), 3.93-3.92(m, 1H), 4.37-4.34(m, 1H), 6.72-6.64(m, 3H), 6.88(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.14-7.00(m, 8H), 7.34-7.14(m, 5H), 7.83(s, 1H), 9.13(s, 1H); TOF MS(ES+):1775(2M+H), 888(M+H); TOF MS(ES-):1773(2M-H), 886(M-H)。

[0048] 实施例 2:(3R,5S)-7-[6-氟-7-氯-4-(间-甲氧苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸(A2)

[0049] (4R,6S)-6-[(E)-2-(6-氟-7-氯-4-间甲氧苯硫基喹啉-3-基)乙烯基]-3,4,5,6-四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮 0.27g(0.58mmol)与 5ml 甲醇降温至 10℃,加入 1N KOH 0.8ml(0.8mmol),搅拌 5h,25℃下用 1NHCl 调节 pH 值至 2,减压浓缩反应液,加入水和乙酸乙酯,分出有机层,水层用乙酸乙酯萃取三次,合并有机层,水洗至中性,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,得固体 0.26g,收率 94.7%,Mp:178-180℃,  $[\alpha]_D^{26} = 31.8$  (c 1, 甲醇)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69-1.59(m, 2H), 2.42-2.25(m, 2H), 3.67(s, 3H), 4.04-4.01(m, 1H), 4.39-4.37(m, 1H), 6.57(d, 1H, J = 8.0Hz), 6.81-6.69(m, 3H), 7.16(t, 1H, J = 8.0Hz), 7.28(d, 1H, J = 16.0Hz), 8.13(d, 1H, J = 10.8Hz), 8.33(d, 1H, J = 7.2Hz), 9.3(s, 1H) 12.1-11.9(brs, 1H); TOF MS(ES+):478(M+H); TOF MS(ES-):476(M-H)。

[0050] 实施例 3:(3R,5S)-7-[6-氟-4,7-二-间-甲氧苯硫基喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸(A3)

[0051] 25℃,1N NaOH 0.8ml(0.8mmol)加入 (4R,6S)-6-[(E)-2-(6-氟-4,7-二-间甲氧苯硫基喹啉-3-基)乙烯基]-3,4,5,6-四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮 0.33g(0.58mmol)与 5ml 丙酮的溶液中,搅拌 8h,0℃下用 1N HCl 调节 pH 值至 2,减压浓缩反应液,加入水

和乙酸乙酯,分出有机层,水层用乙酸乙酯萃取三次,合并有机层,水洗至中性,无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,浓缩,得固体 0.29g,收率 85.3%,  $\text{Mp}: 154-156\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{26} = 21.6$  (c 1, 甲醇)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.68-1.58(m, 2H), 2.5-2.24(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.78(s, 3H), 4.01(brs, 1H), 4.36(brs, 1H), 4.69(brs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交换消失), 5.05(d, 1H,  $J = 4.0\text{Hz}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  交换消失), 6.56(d, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.78-6.67(m, 3H), 7.18-7.07(m, 4H), 7.26(d, 1H,  $J = 15.6\text{Hz}$ ), 7.44(t, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.60(d, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 8.00(d, 1H,  $J = 11.2\text{Hz}$ ), 9.13(s, 1H), 11.9(brs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交换消失); TOF MS(ES+): 582(M+H); TOF MS(ES-): 580(M-H)。

[0052] 实施例 4: (3R, 5S)-7-[6-氟-4,7-二-苯硫基喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸铵 (A4)

[0053] 按照实施例 1, 以 (4R, 6S)-6-[(E)-2-(6-氟-4,7-二-苯硫基喹啉-3-基)乙烯基]-3,4,5,6-四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮为原料制备得 (3R, 5S)-7-[6-氟-4,7-二-苯硫基喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸的固体。

[0054] 取上述固体 0.5g 加入 10ml 甲醇得到一混浊液, 加入 10ml 氨气的甲醇溶液(氨的质量百分比为 18.5%), 反应液逐渐溶清, 室温搅拌 30min。减压蒸除溶剂得到一油状物约 0.48g。用乙酸乙酯和乙醇的混合溶剂重结晶, 得到白色固体 0.39g, 收率 74%,  $\text{Mp}: 142-144\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{26} = 13.4$  (c 1, 甲醇)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.18(s, 4H), 1.61-1.48(m, 2H), 2.29-2.10(m, 2H), 3.96-3.89(m, 1H), 4.37-4.33(m, 1H), 6.70(dd, 1H,  $J = 16.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.09-7.07(m, 2H), 7.18(t, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.28-7.23(m, 3H), 7.59-7.51(m, 5H), 8.00(d, 1H,  $J = 11.2\text{Hz}$ ), 9.17(s, 1H); TOF MS(ES+): 522(M+H), 544(M+Na), 1043(2M+H); TOF MS(ES-): 520(M-H), 1041(2M-H)。

[0055] 实施例 5: (3R, 5S)-7-[6-氟-4,7-二-(间-甲氧基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐 (A5)

[0056] (4R, 6S)-6-[(E)-2-(6-氟-4,7-二-间-甲氧基苯硫基喹啉-3-基)乙烯基]-3,4,5,6-四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮 0.7g(1.2mmol) 与 7ml 乙醇降温至  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 加入 1N KOH 1.5ml(1.5mmol), 搅拌 2h,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  下用 1N HCl 调节 pH 值至 7-8, 减压蒸除溶剂, 加入水 10ml 搅拌溶解, 加入 0.14g  $\text{CaCl}_2$  的水溶液, 搅拌过夜, 析出固体, 抽滤, 水洗, 所得固体置于真空干燥箱中干燥 24h, 得淡黄色固体 0.6g, 收率 80%,  $156\text{ }^\circ\text{C}$  分解,  $[\alpha]_D^{26} = 3$  (c 1, THF)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.63-1.51(m, 2H), 2.18-1.97(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.89-3.86(m, 1H), 4.39-4.36(m, 1H), 6.55(d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 6.77-6.65(m, 3H), 7.18-7.06(m, 4H), 7.24(d, 1H,  $J = 16.0\text{Hz}$ ), 7.43(t, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.61(d, 1H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.99(d, 1H,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 9.17(s, 1H); TOF MS(ES+): 1201(M+H), 1163[(M-Ca)+3H], 582[(M-Ca)/2+2H]; TOF MS(ES-): 1161[(M-Ca)+H], 580(M-Ca)/2。

[0057] 实施例 6: (3R, 5S)-7-[6,7,8-三氟-4-(对-异丙基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐 (A6)

[0058]  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 1N KOH 1.5ml(1.5mmol) 滴加到 (4R, 6S)-6-[(E)-2-(6,7,8-三氟-4-对-异丙基苯硫基喹啉-3-基)乙烯基]-3,4,5,6-四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮 0.57g(1.2mmol) 与 7ml 乙腈的溶液中, 搅拌 1h,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  下用 1N HCl 调节 pH 值至 7-8, 减压蒸除溶剂, 加入水 10ml 搅拌溶解, 加入 0.26g 一水合乙酸钙的水溶液, 搅拌过夜, 析出固体, 抽

滤,水洗,所得固体置于真空干燥箱中干燥 24h,得固体 0.49g,收率 80%,Mp:118-119°C,  $[\alpha]_D^{26} = 15.3$  (c 1, THF)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64-1.10(m, 6H), 1.68-1.61(m, 2H), 2.43-2.26(m, 2H), 2.84-2.71(m, 1H), 4.06-4.02(m, 1H), 4.41-4.37(m, 1H), 6.77(dd, 1H, J = 16.4, 5.2Hz), 7.16-7.05(m, 4H), 7.31(dd, 1H, J = 16.4, 4.0Hz), 8.12-8.07(m, 1H), 9.32(s, 1H); TOF MS(ES+): 2042(2M+2H), 1021(M+1), 492[(M-Ca)/2+2H]。

[0059] 实施例 7:(3R,5S)-7-[6,7,8-三氟-4-(对-氟苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸钠盐(A7)

[0060] (4R,6S)-6-[(E)-2-(6,7,8-三氟-4-对-氟苯硫基喹啉-3-基)乙烯基]-3,4,5,6-四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮 0.43g(0.96mmol)与 10ml 甲醇混合,降温至 0°C,加入 1N NaOH 1.4ml(1.4mmol),反应 1h,减压浓缩反应液,所得粗品用乙醇和水重结晶的固体 0.3g,收率 64.2%。Mp:102-104°C,  $[\alpha]_D^{26} = 10.8$  (c 1, 甲醇)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.62-1.45(m, 2H), 2.12-1.87(m, 2H), 3.81(t, 1H, J = 4.0Hz), 4.39(d, 1H, J = 2.8Hz), 6.75(dd, 1H, J = 16.0, 4.8Hz), 7.28-7.09(m, 5H), 8.13-8.08(m, 1H), 9.30(s, 1H); TOF MS(ES+): 490(M+H), 512(M+Na), 1001(2M+Na)。

[0061] 实施例 8:(3R,5S)-7-[6,7,8-三氟-4-(对-氟苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐(A8)

[0062] (3R,5S)-7-[6,7,8-三氟-4-(对-氟苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸钠盐(3g,6mmol)溶于 30ml 水中,加入 CaCl<sub>2</sub>(1g,9mmol)的水溶液,室温搅拌 2h,抽滤,水洗,得 2.6g(3R,5S)-7-[6,7,8-三氟-4-(对-氟苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐,收率 90%,172°C 分解,  $[\alpha]_D^{26} = 10.8$  (c 1, THF)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.66-1.52(m, 2H), 2.24-2.06(m, 2H), 3.96-3.94(m, 1H), 4.42-4.37(m, 1H), 6.76-6.71(dd, 1H, J = 16.4, 5.2Hz), 7.27-7.07(m, 5H), 8.06-8.02(m, 1H), 9.24(s, 1H); TOF MS(ES+): 1946(2M+2H), 973(M+1), 582[(M-Ca)/2+2H]; TOF MS(ES-): 933[(M-Ca)+H], 466(M-Ca)/2。

[0063] 实施例 9:(3R,5S)-7-[4,6,7,8-四-苯氧基喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐(A9)

[0064] 10°C, 1N KOH 1.5ml(1.5mmol)滴加到(4R,6S)-6-[(E)-2-(4,6,7,8-四-苯氧基喹啉-3-基)乙烯基]-3,4,5,6-四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮 0.76g(1.2mmol)与 15ml 甲基叔丁基醚的溶液中,搅拌 8h,0°C 下用 1N HCl 调节 pH 值至 7-8,减压蒸除溶剂,加入水 10ml 搅拌溶解,加入 0.26g 一水合乙酸钙的水溶液,搅拌过夜,析出固体,抽滤,水洗,所得固体置于真空干燥箱中干燥 24h,得固体 0.66g,收率 81%,140°C 分解,  $[\alpha]_D^{26} = 13.9$  (c 1, THF)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64-1.49(m, 2H), 2.37-2.20(m, 2H), 3.97-3.91(m, 1H), 4.28-4.24(m, 1H), 4.95(br, 1H), 6.85-6.79(m, 8H), 6.68-6.66(m, 3H), 7.00-6.96(m, 2H), 7.13-7.05(m, 3H), 7.31-7.21(m, 7H), 9.09(s, 1H); TOF MS(ES+): 1349(M+H), 1311[(M-Ca)+3H], 656[(M-Ca)/2+2H]。

[0065] 实施例 10:(3R,5S)-7-[6-氟-4,7-二-苯硫基喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐(A10)

[0066] 0°C, 1N NaOH 1.5ml(1.5mmol)滴加到(4R,6S)-6-[(E)-2-(6-氟-4,7-二-苯硫

基喹啉-3-)-乙烯基]-3,4,5,6-四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮 0.6g(1.2mmol) 与 15ml 甲醇的溶液中,搅拌 1h,0℃下用 1NHCl 调节 pH 值至 7-8,减压蒸除溶剂,加入水 10ml 搅拌溶解,加入 0.14g 氯化钙的水溶液,搅拌过夜,析出固体,抽滤,水洗,所得固体置于真空干燥箱中干燥 24h,得固体 0.49g,收率 75%。Mp :136-138℃,  $[\alpha]_D^{26} = -13.3$  (c 1, 甲醇)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.66-1.56 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 2H), 4.02-3.95 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H, J = 16.4, 4.8Hz), 7.08 (d, 2H, J = 7.2Hz), 7.18 (t, 1H, J = 6.8Hz), 7.26 (t, 3H, J = 7.2Hz), 7.59-7.51 (m, 5H), 7.99 (d, 1H, J = 11.6Hz), 9.17 (s, 1H); TOF MS (ES+) :1081 (M+H), 1043 [(M-Ca)+3H], 522 [(M-Ca)/2+H]; TOF MS (ES-) : 1041 [(M-Ca)+H], 520 (M-Ca)/2。

[0067] 实施例 11 : (3R,5S)-7-[6-氟-7-氯-4-(间-甲氧基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐 (A11)

[0068] 按照实施例 5, 以 (4R,6S)-6-[(E)-2-(6-氟-7-氯-4-间-甲氧基苯硫基)喹啉-3-)-乙烯基]-3,4,5,6-四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮为原料制备得 (3R,5S)-7-[6-氟-7-氯-4-(间-甲氧基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐, 收率 82%, 176℃分解,  $[\alpha]_D^{26} = 16.8$  (c 1, THF: H<sub>2</sub>O=2: 1)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.65-1.54 (m, 2H), 2.24-2.05 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.97-3.93 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 6.65 (t, 1H, J = 2.0Hz), 6.78-6.72 (m, 2H), 7.13 (t, 1H, J = 8.0Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 16.0, 1.2Hz), 8.06 (d, 1H, J = 10.8Hz), 8.23 (d, 1H, J = 3.8Hz), 9.24 (s, 1H); TOF MS (ES+) :993 (M+H), 478 [(M-Ca)/2+2H]。

[0069] 实施例 12 : (3R,5S)-7-[6,8-二氟-4,7-二-(苯氧基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐 (A12)

[0070] 按照实施例 5, 以 (4R,6S)-6-[(E)-2-(6,8-二氟-4,7-二-苯氧基)喹啉-3-)-乙烯基]-3,4,5,6-四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮为原料制备得 (3R,5S)-7-[6,8-二氟-4,7-二-(苯氧基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐, 收率 82%, Mp :146-148℃,  $[\alpha]_D^{26} = 17.7$  (c 1, THF: H<sub>2</sub>O=2: 1)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.66-1.56 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H, J = 16.0, 5.2Hz), 7.28-7.07 (m, 6H), 7.59-7.51 (m, 5H), 7.99 (d, 1H, J = 11.2Hz), 9.16 (s, 1H); TOF MS (ES+) :2105 (2M+H), 1053 (M+1), 508 [(M-Ca)/2+2H]。

[0071] 实施例 13 : (3R,5S)-7-[6-氟-4,7-二-(对-异丙基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐 (A13)

[0072] 按照实施例 5, 以 (4R,6S)-6-[(E)-2-(6-氟-4,7-二-对-异丙基苯硫基)喹啉-3-)-乙烯基]-3,4,5,6-四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮为原料制备得 (3R,5S)-7-[6-氟-4,7-二-(对-异丙基苯硫基)喹啉-3-基]-3,5-二羟基-6(E)-庚烯酸半钙盐, 收率 78%, Mp :206-209,  $[\alpha]_D^{26} = 7.0$  (c 1, THF)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.09 (d, 6H, J = 6.8Hz), 1.22 (d, 6H, J = 6.8Hz), 1.61-1.55 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 4.37-4.36 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H, J = 16.0, 5.2Hz), 6.97 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.24 (d, 1H, J = 16.0Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.41 (d, 1H, J = 7.2Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.94 (d, 2H, J =

11. 2Hz), 9. 07 (s, 1H) ;TOF MS (ES+) :1249 (M+1) , 606 [ (M-Ca) /2+2H] 。

[0073] 实施例 14 : (3R, 5S)-7-[6- 氟 -7- 氯 -4-( 对 - 氟苯氧基 ) 喹啉 -3- 基 ]-3, 5- 二羟基 -6 (E)- 庚烯酸半钙盐 (A14)

[0074] 按照实施例 5, 以 (4R, 6S)-6-[(E)-2-(6- 氟 -7- 氯 -4- 对 - 氟苯氧基 喹啉 -3-) 乙 烯 基 ]-3, 4, 5, 6- 四 氢 -4- 羟 基 -2H- 吡 喃 -2- 酮 为 原 料 制 备 得 (3R, 5S)-7-[6- 氟 -7- 氯 -4-( 对 - 氟苯氧基 ) 喹啉 -3- 基 ]-3, 5- 二羟基 -6 (E)- 庚烯酸半钙盐, 收率 87. 0 % , Mp :158-160 °C,  $[\alpha]_D^{26} = 20.0(\text{c } 1, \text{THF:H}_2\text{O}=2:1)$ 。  $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  1. 62 ~ 1. 54 (m, 2H) , 2. 37-2. 20 (m, 2H) , 3. 96-3. 92 (m, 1H) , 4. 30-4. 28 (m, 1H) , 6. 76-6. 65 (m, 2H) , 6. 92-6. 90 (m, 2H) , 7. 17-7. 13 (m, 2H) , 7. 65 (d, 1H, J = 10. 0Hz) , 8. 33 (d, 1H, J = 7. 2Hz) , 9. 26 (s, 1H) ;TOF MS (ES+) :937 (M+H) , 450 [ (M-Ca) +2H] 。

[0075] 下面通过试验例来进一步说明本发明的有益效果。

[0076] 效果实施例 1

[0077] 本发明的化合物 A14、A6、A5、A1、A10、A8、A9、A11、A12、A13 在高脂血症鹌鹑中进行了体内降血脂活性试验。以阿托伐他汀 (20mg/kg) 阳性对照。A14、A6、A5、A1、A10、A8、A9、A11、A12、A13 十个样品各两个剂量组 (L :5mg/kg、H :20mg/kg)。正常饲料喂养 1 周后, 除正常组外, 模型组和给药组均改为高脂饲料喂养, 给药组同时给予相应药物, 四周后采血检测血脂, 包括甘油三脂、胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白的含量。测定结果见表 1。

[0078] 表 1. 部分本发明的化合物在高血脂症鹌鹑体内的降血脂作用

[0079]

	CHO (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	H/L
1.正常组	4.67	0.81	2.97	1.69	2.18
2.模型组	12.42	0.57	4.73	8.25	0.71
3.阳性组	6.51	0.76	4.39	2.51	2.19
4.A14 L	11.64	0.74	6.63	6.40	1.15
5.A14 H	7.61	0.96	4.66	3.62	1.44
6.A6 L	8.65	0.70	4.89	4.61	1.21
7.A6 H	8.66	4.47	4.74	3.66	1.37
8.A5 L	9.66	1.95	5.35	5.07	1.29
9.A5 H	10.55	0.58	5.35	6.40	1.06
10.A1 L	8.72	0.59	5.84	3.99	1.91
11.A1 H	8.05	0.51	5.31	3.63	1.54

[0080]

12.A10 L	11.16	0.53	6.61	6.33	1.23
13.A10 H	7.54	1.46	4.93	2.73	2.19
14.A8 L	9.11	1.50	4.75	3.46	1.58
15.A8 H	5.57	0.45	3.73	1.94	2.21
16.A9 L	9.75	1.24	4.98	5.16	1.56
17.A9 H	9.18	1.26	4.98	4.08	1.54
18.A11 L	11.63	0.56	6.32	6.51	1.24
19.A11 H	8.53	0.42	5.06	4.30	1.33
20.A12 L	12.40	0.54	6.21	6.75	1.43
21.A12 H	6.25	0.97	3.77	2.52	2.11
22.A13 L	14.13	0.56	6.93	9.23	0.92
23.A13 H	8.88	0.35	5.64	3.95	1.79

[0081] 试验结果表明样品 A14、A6、A5、A1、A10、A8、A11、A12、A9、A13 口服给药均有明显降脂作用,除 A13 通过降低 TG、升高 H/L 比值发挥降脂作用外,其余样品均通过降低实验性高脂血症鹌鹑的 CHO、升高 H/L 比值发挥降脂作用。