

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96196892.3

C07D267/14
A61K 31/55
C07D413/06 C07F 9/38
C07D413/14 C07F 9/40
A61K 31/66

[45] 授权公告日 2001 年 10 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1072649C

[22] 申请日 1996.9.12
[21] 申请号 96196892.3
[30] 优先权
 [32] 1995.9.13 [33] JP [31] 235457/1995
[86] 国际申请 PCT/JP96/02596 1996.9.12
[87] 国际公布 WO97/10224 英 1997.3.20
[85] 进入国家阶段日期 1998.3.11
[73] 专利权人 武田药品工业株式会社
 地址 日本大阪市
[72] 发明人 行政秀文 杉山泰雄 兔泽隆一
[56] 参考文献
 WO-A-9521834 1995.8.17 C07D267/14
 审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司
 代理人 王继文 王维玉

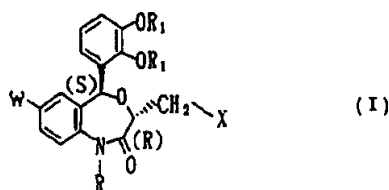
权利要求书 10 页 说明书 69 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 苯并氧杂吡啶因化合物, 其生产方法和用途

[57] 摘要

本发明提供具有降低胆固醇含量活性和降低甘油三酯含量活性, 并可用于预防 和治疗高血脂的由式 (I) 表示的化合物

其中 R 代表选择性地被可被羟基取代的低级烷基, X 代表选择性取代的氨基甲酰基或选择性取代的具有可去质子化氢原子的杂环基, R₁ 代表低级烷或 W 代表卤原子。



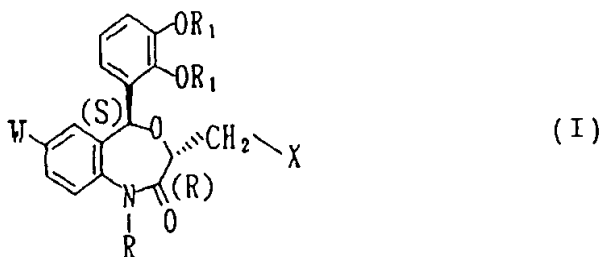
(I)

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 由式(I)表示的化合物或其盐

5



10

其中 R 代表可用羟基进行选择性的取代的低级烷基, X 代表选择性取代的氨基甲酰基或具有可去质子化氢原子的杂环基, R₁ 代表低级烷基和 W 代表卤原子。

15

2. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R 是 C₁₋₆ 烷基, 它可以具有 1-3 个选自由羟基, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 叔丁氧基羰基氧基, 棕榈酰氧基, 二甲基氨基乙酰氧基和 2-氨基丙酰氧基组成的取代基。

20

3. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R 是 C₃₋₆ 支链烷基, 它可以具有 1-3 个选自由羟基, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 叔丁氧基羰基氧基, 棕榈酰氧基, 二甲基氨基乙酰氧基和 2-氨基丙酰氧基组成的取代基。

25

4. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R 是 2,2-二甲基-3-羟基丙基, 3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙基, 3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基, 3-乙酰氧基-2-羟基甲基-2-甲基丙基或 3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基。

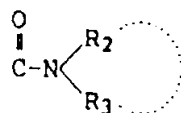
30

5. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R 是 2,2-二甲基-3-羟基丙基。

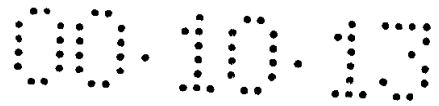
6. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R₁ 是甲基。

7. 如权利要求 1 的化合物, 其中 W 是氯原子。

8. 如权利要求 1 的化合物, 其中 X 是由下式表示的氨基甲酰基



35



其中 R_2 和 R_3 独立地是

- (i) 氢,
- (ii) 选择性取代的烃基,
- (iii) 选择性取代的杂环基, 或
- (iv) 酰基

5

或 R_2 和 R_3 与相邻的氮原子一起形成选择性取代的 5 至 6 员环, 所说的环除了所说的氮原子之外, 可以含有 1 至 4 个选自氮, 氧和硫的杂原子。

10

9. 如权利要求 8 的化合物, 其中 R_2 是氢或 C_{1-7} 烷基, R_3 是

(1) 选自如下组成的一组的烃基

- (a) C_{1-7} 烷基,
- (b) C_{3-7} 环烷基,
- (c) C_{2-6} 链烯基,
- (d) C_{6-10} 芳基和
- (e) C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基,

15

其中各个所说的基团(a), (b)和(c)可以具有 1 至 4 个选自如下组成的一组取代基

(i) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基酯化的羧基,

20

(ii) 可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{2-7} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基单基或双基取代的磷酰基,

(iii) 磺基,

(iv) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基取代的磺酰氨基,

(v) 可以被 C_{1-3} 烷基烷基化的羟基,

25

(vi) 可以被 C_{1-3} 烷基烷基化的巯基,

(vii) 氨基甲酰基,

(viii) 可以被 1-5 个选自由羟基, 氯, 氟, 氨基磺酰基和可以被 C_{1-3} 烷基单基或双基取代的氨基组成的一组取代基的苯基,

(ix) 可以被 C_{1-3} 烷基单基或双基取代的氨基,

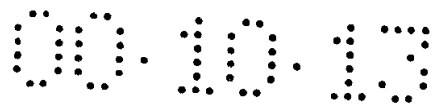
30

(x) 选自由哌啶基, 吡咯烷基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌嗪基, 4-甲基哌嗪基, 4-苄基哌嗪基, 4-苯基哌嗪基, 1,2,3,4-四氢异喹啉基和邻苯二甲酰亚胺基组成的一组环状氨基, 各个所说的基团可以被 C_{1-3} 烷基, 苄基或苯基取代, 和

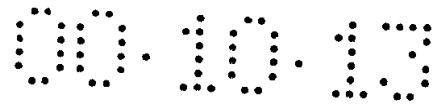
(xi) 选自由吡啶基, 咪唑基, 吡唑基和四唑基组成的 5 至 6 员杂环基,

35

各个所说的基团(d)和(e)可以具有 1 至 4 个选自如下组成的取代基



- (i) 可以用 C_{1-4} 烷基酯化的羧基，
- (ii) 可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{2-7} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基单基或双基取代的磷酰基，
- (iii) 磺基，
- 5 (iv) C_{1-4} 烷基磺酰基， C_{6-10} 芳基磺酰基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基磺酰基，
- (v) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基取代的磺酰氨基，
- (vi) 可以被用 C_{1-4} 烷基选择性酯化的羧基，被 C_{1-6} 烷基单基或双基取代的磷酰基，磺基或可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基取代的磺酰氨基取代的 C_{1-3} 烷基和
- 10 (vii) 卤素，
- (2) 选自由四唑基， 4,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑基， 4,5-二氢-5-硫代-1,2,4-噁二唑基， 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-噁二唑基， 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-噁二唑基， 3,5-二氧化代-1,2,4-噁二唑烷基， 4,5-二氢-5-氧代异噁唑基， 4,5-二氢-5-硫代异噁唑基， 2,3-二氢-2-氧代-1,3,4-噁二唑基， 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-四唑基，和 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-四唑基的组成的杂环基，
- (3) 选自如下组成的酰基
- (i) 可以被 1 至 2 个卤原子取代的 C_{2-7} 烷酰基，
- 20 (ii) C_{6-10} 芳基磺酰基，
- (iii) C_{1-4} 烷基磺酰基， 和
- (iv) C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基磺酰基，
- 各个所说的基团(ii),(iii)和(iv)可以具有 1 至 4 个选自由 C_{1-3} 烷基， C_{1-3} 烷氧基和卤素组成的取代基，
- 25 或 R_2 和 R_3 与相邻的氮原子一起形成 5-至 6-员选自由哌嗪基，哌啶基，吡咯烷基， 2-氧代哌嗪基， 2,6-二氧化代哌嗪基，吗啉基和硫代吗啉基组成的环状氨基，各个所说的基团可以具有 1 至 4 个选自如下组成的取代基
- (A) 可以被 C_{1-3} 烷基或 C_{2-7} 烷酰基取代的羟基，
- 30 (B) 可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基取代的羧基，
- (C) 可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{2-7} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基单基或双基取代的磷酰基，
- (D) 磺基，
- (E) 可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基取代的磺酰氨基，
- 35 (F) 可以被如下基团取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{2-5} 链烯基
- (i) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基酯化的羧基，



- (ii) 可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{2-7} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基单基或双基取代的磷酰基，
- (iii) 磺基，
- (iv) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基取代的磺酰氨基，
- 5 (v) 可以被 C_{1-3} 烷基或 C_{2-7} 烷酰基烷基化的羟基，
- (vi) 可以被 C_{1-3} 烷基烷基化的巯基，
- (vii) 氨基甲酰基，
- (viii) 可以被 1-5 个选自由羟基，卤素，氨基磺酰基和可以被 C_{1-3} 烷基取代的氨基组成的一组取代基取代的苯基，
- 10 (ix) 可以被 C_{1-3} 烷基单基或双基取代的氨基，或
- (x) 四唑基，
- (G) 可以被 C_{1-3} 烷基单基或双基取代的氨基，
- (H) 选自由哌啶基，吡咯烷基，吗啉基，硫代吗啉基，4-甲基哌嗪基，4-苄基哌嗪基，和 4-苯基哌嗪基组成的环状氨基，
- 15 (I) 氰基，
- (J) 氨基甲酰基，
- (K) 氧代基，
- (L) 选自四唑基和 2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑基的杂环基，
- (M) 被 C_{1-4} 烷基磺酰基， C_{6-10} 芳基磺酰基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基磺酰基取代的氨基甲酰基，
- 20 (N) 可以被 C_{1-3} 烷基烷基化的巯基，
- (O) 可以被 1-5 个选自由羟基，卤素，和氨基磺酰基和可以被 C_{1-3} 烷基取代的氨基组成的一组取代基取代的苯基。
- 25 10. 如权利要求 8 的化合物，其中 R_2 和 R_3 与相邻的氨基甲酰基的氮原子一起形成选自由 1-哌嗪基，哌啶基，1-吡咯烷基，2-氧代-1-哌嗪基和 2,6-二氧化代-1-哌嗪基组成的 5 至 6 员环，各个所说的基团可以具有 1 至 2 个 C_{1-6} 烷基取代基，该 C_{1-6} 烷基可以被如下基团取代
- (i) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基酯化的羧基，
- 30 (ii) 可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{2-7} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基单基或双基取代的磷酰基，
- (iii) 磺基，
- (iv) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基取代的磺酰氨基，
- (v) 可以被 C_{1-3} 烷基烷基化的羟基，
- 35 (vi) 可以被 C_{1-3} 烷基烷基化的巯基，
- (vii) 氨基甲酰基，



(viii) 可以被 1-5 个选自由羟基, 卤素, 氨基磺酰基和可以被 C₁₋₃ 烷基取代的氨基组成的一组取代基取代的苯基,

(ix) 可以被 C₁₋₃ 烷基单基或双基取代的氨基, 或

(x) 四唑基。

5

11. 如权利要求 8 的化合物, 其中 R₂ 是氢或 C₁₋₇ 烷基而 R₃ 是 C₁₋₄ 烷基磺酰基。

10

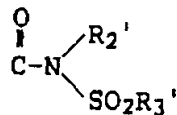
12. 如权利要求 1 的化合物, 其中由 X 表示的杂环基是四唑基, 4,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑基, 4,5-二氢-5-硫代-1,2,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-噁二唑基, 3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷基, 4,5-二氢-5-氧代异噁唑基, 4,5-二氢-5-硫代异噁唑基, 2,3-二氢-2-氧代-1,3,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-四唑基, 和 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-四唑基。

15

13. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R₁ 是甲基, W 是氯原子,

R 是 C₃₋₆ 支链烷基, 它可以具有 1 至 3 个选自由羟基, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 叔丁氧基羰基氧基, 棕榈酰氧基, 二甲基氨基乙酰氧基和 2-氨基丙酰氧基组成的取代基, 而 X 是由下式表示的氨基甲酰基

20



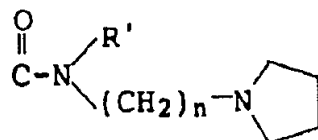
其中 R₂' 是氢或 C₁₋₇ 烷基且 R₃' 是 C₁₋₄ 烷基。

25

14. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R₁ 是甲基, W 是氯原子,

R 是 C₃₋₆ 支链烷基, 它可以具有 1 至 3 个选自由羟基, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 叔丁氧基羰基氧基, 棕榈酰氧基, 二甲基氨基乙酰氧基和 2-氨基丙酰氧基组成的取代基, 和 X 是由下式表示的氨基甲酰基

30



其中 R' 是氢或 C₁₋₇ 烷基和 n 是 1 至 5 的整数。

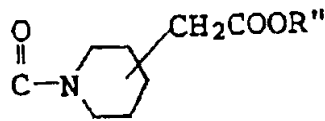
35

15. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R₁ 是甲基, W 是氯原子,

R 是 C₃₋₆ 支链烷基, 它可以具有 1 至 3 个选自由羟基, 乙酰氧基,



丙酰氧基，叔丁氧基羰基氧基，棕榈酰氧基，二甲基氨基乙酰氧基和 2-氨基丙酰氧基组成的取代基，和 X 是由下式表示的氨基甲酰基



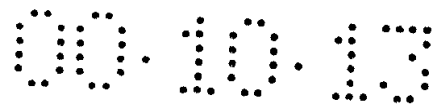
其中 R'' 是氢或 C₁₋₄ 烷基。

16. 如权利要求 1 的化合物，其中 R₁ 是甲基，W 是氯原子，

R 是 C₃₋₆ 支链烷基，它可以具有 1 至 3 个选自由羟基，乙酰氧基，
10 丙酰氧基，叔丁氧基羰基氧基，棕榈酰氧基，二甲基氨基乙酰氧基和 2-氨基丙酰氧基组成的取代基，和 X 是四唑基。

17. 如权利要求 1 的化合物，它是(3R,5S)-N-甲磺酰基-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺，(3R,5S)-N-甲磺酰基-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺，(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙基)-2-氧代-N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺，(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲氧基丙基)-2-氧代-N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺，或其盐。

18. 如权利要求 1 的化合物，它是(3R,5S)-N-甲磺酰基-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺，(3R,5S)-N-甲磺酰基-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺，N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸，N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸，N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸乙酯，N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸乙酯，或其盐。



19. 如权利要求 1 的化合物, 它是(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1,2,3,5-四氢-3-[1H(或 3H)-四唑-5-基]甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-酮, (3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙基)-1,2,3,5-四氢-3-[1H(或 3H)-四唑-5-基]甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-酮, (3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1,2,3,5-四氢-3-[1H(或 3H)-四唑-5-基]甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-酮, (3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1,2,3,5-四氢-3-[1H(或 3H)-四唑-5-基]甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-酮, 或其盐。

10

20. 如权利要求 1 的化合物, 它是(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺, 或其盐。

15

21. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R 是可以被一个或两个羟基取代的低级烷基,

X 是氨基甲酰基, 在氨基甲酰基的氮原子上可以有取代基,

所说的取代基是

(1) 选自如下组成的烃基

20

(a) C₁₋₇ 烷基,

(b) C₃₋₇ 环烷基,

(c) C₂₋₆ 链烯基,

(d) C₆₋₁₀ 芳基和

(e) C₇₋₁₄ 芳基烷基,

25

其中各个所说的基团(a), (b)和(c)可以具有 1 至 4 个选自如下组成的一组取代基

(i) 可以用 C₁₋₆ 烷基或 C₇₋₁₀ 芳基烷基酯化的羧基,

(ii) 膦酰基,

(iii) 磺基,

30

(iv) 可以用 C₁₋₆ 烷基或 C₇₋₁₀ 芳基烷基取代的磺酰氨基,

(v) 可以被 C₁₋₃ 烷基烷基化的羟基,

(vi) 可以被 C₁₋₃ 烷基烷基化的巯基,

(vii) 氨基甲酰基,

(viii) 可以具有选自由羟基, 氯, 氟, 氨基磺酰基和可以被 C₁₋₃ 烷基

35

单基或双基取代的氨基组成的一组取代基的苯基,

(ix) 可以被 C₁₋₃ 烷基单基或双基取代的氨基,



(x) 选自由哌啶基, 吡咯烷基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌嗪基, 4-甲基哌嗪基, 4-苄基哌嗪基, 4-苯基哌嗪基组成的一组环状氨基, 各个所说的基团可以被 C_{1-3} 烷基, 苄基或苯基取代, 和

5 (xi) 选自由吡啶基, 咪唑基, 吡唑基和四唑基组成的 5 至 6 员杂环基,

各个所说的基团(d)和(e)可以具有 1 至 4 个选自如下组成的取代基

(i) 可以用 C_{1-4} 烷基酯化的羧基,

(ii) 膦酰基,

(iii) 磺基,

10 (iv) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{7-10} 芳基烷基取代的磺酰氨基,

(v) 可以被用 C_{1-4} 烷基选择性酯化的羧基, 膦酰基, 磺基或被 C_{1-6} 烷基或 C_{7-10} 芳基烷基选择性取代的磺酰氨基取代的 C_{1-3} 烷基, 和

(vi) 卤素,

15 (2) 选自由四唑基, 4,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑基, 4,5-二氢-5-硫代-1,2,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-噁二唑基, 3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷基, 4,5-二氢-5-氧代异噁唑基, 4,5-二氢-5-硫代异噁唑基, 2,3-二氢-2-氧代-1,3,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-四唑基, 和 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-四唑基组成的杂环基,

20 (3) 选自如下组成的酰基

(i) 可以被 1 至 2 个卤原子取代的 C_{2-7} 烷酰基,

(ii) C_{6-10} 芳基磺酰基,

(iii) C_{1-4} 烷基磺酰基, 和

(iv) C_{7-10} 芳基烷基磺酰基,

25 各个所说的基团(ii), (iii)和(iv)可以具有 1 至 4 个选自自由 C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烷氧基和卤素组成的取代基, 或

(4) 环状氨基羰基, 环状氨基选自由哌嗪基, 哌啶基, 吡咯烷基, 2-氧代哌嗪基, 2,6-二氧代哌嗪基, 吗啉基和硫代吗啉基组成的一组基团,

30 各个所说的基团可以具有 1 至 4 个选自如下组成的取代基

(i) 羟基

(ii) 可以用 C_{1-4} 烷基酯化的羧基,

(iii) 膦酰基,

(iv) 磺基,

35 (v) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{7-10} 芳基烷基取代的磺酰氨基,

(vi) 选择性地被上面定义的(i), (ii), (iii), (iv)或(v)取代的 C_{1-3} 烷

基或 C_{2-5} 链烯基，

(vii) 被 C_{1-3} 烷基选择性地单基或双基取代的氨基，

(viii) 选自自由哌啶基，吡咯烷基，吗啉基，硫代吗啉基，4-甲基哌嗪基，4-苄基哌嗪基，4-苯基哌嗪基组成的一组环状氨基，

5 (ix) 氰基，

(x) 氨基甲酰基

(xi) 氧代基，

(xii) C_{1-3} 烷氧基

(xiii) 选自四唑基和 2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁唑基的杂环基，和

10 (xiv) 用 C_{6-10} 芳基磺酰基， C_{1-4} 烷基磺酰基或 C_{7-14} 芳基烷基磺酰基取代的氨基甲酰基。

22. 包含如权利要求 1 的化合物和药用载体的组合物。

15 23. 用于抑制角鲨烯合成酶的药物组合物，该组合物包含如权利要求 1 的化合物和药用载体。

24. 用于降低甘油三酯含量的药物组合物，该组合物包含如权利要求 1 的化合物和药用载体。

20 25. 用于降低脂质体含量的药物组合物，该组合物包含如权利要求 1 的化合物和药用载体。

25 26. 用于预防或治疗高血脂的药物组合物，该组合物包含如权利要求 1 的化合物和药用载体。

27. 如权利要求 1 的化合物用于生产药物组合物的用途。

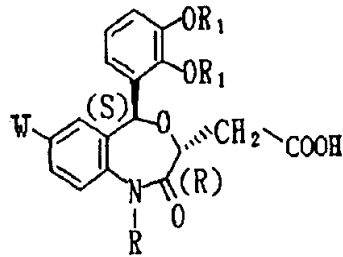
28. 如权利要求 1 的化合物用于生产角鲨烯合成酶抑制剂的用途。

30 29. 如权利要求 1 的化合物用于生产降低甘油三酯含量药物组合物的用途。

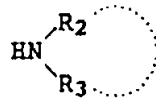
35 30. 如权利要求 1 的化合物用于生产降低脂质体含量药物组合物的用途。

31. 如权利要求 1 的化合物用于生产预防或治疗高血脂或冠状动脉硬化药物组合物的用途。

32. 生产如权利要求 1 的化合物或其盐的方法, 其中 X 是选择性取代的氨基甲酰基, 该方法包括下式化合物或其盐:



其中的符号与在权利要求 1 中的定义相同, 与下式化合物反应:



其中的符号与在权利要求 7 中的定义相同。

说明书

苯并氧杂吡庚因化合物，其生产方法和用途

5 技术领域

本发明涉及具有降低胆固醇含量的活性和降低甘油三酯含量的活性并可以用于预防和治疗高血脂的苯并氧杂吡庚因化合物。

10 现有技术

在血浆中脂质体浓度的异常增加被称为“高血脂”或“血脂过多”。血清脂质体包括胆固醇(胆固醇酯, 游离胆固醇), 磷脂(卵磷脂, 鞘磷脂, 等等), 甘油三酯(中性脂肪), 游离脂肪酸和其它固醇。从临床的观点来看, 胆固醇和甘油三酯的增加特别成问题[参见“常见病系列(19)高血脂”(Common Disease Series No.19 Koshikessho)由 Haruo Nakamura 编辑, Nankodo 出版]。

因此, 充分控制血液中脂质体的浓度对于预防或治疗各种与动脉粥样硬化相关, 典型的例子为局部缺血性心脏病和大脑梗死的疾病是非常重要的。而且, 血甘油三酯过多被认为伴随胰管疾病。

20

作为降低血液中胆固醇的药物组合物, 曾经将注意力指向用于控制胆固醇生物合成的药物, 除通过结合胆汁酸抑制其吸收的药物之外, 包括, 消胆胺, 降脂 2 号树脂(例如, USP4027009), 和通过抑制酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制胆固醇肠吸收的药物包括亚油甲苄胺(法国专利 No.1476569)。作为控制胆固醇生物合成的药物制剂, 洛伐他汀(USP4231938), 西伐他汀(USP4444784), 普伐他汀(USP4346227), 等等, 可以特别抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰基辅酶(HMG - CoA)还原酶, 被提供作医用。然而, 当 HMG-CoA 还原酶被抑制时, 不仅胆固醇的生物合成, 而且一些对于活体必需的其它成分如泛醌, 多萜醇和血红素 A, 也被抑制, 所以担心会出现由此引起的不好的副作用。

30

同时, 作为降低甘油三酯的药剂, 血纤维蛋白类化合物, 例如, 氯贝丁酯(UK 专利 860303)和苯非贝特(德国专利 2250327)被用作医药, 它们被禁止与他汀类化合物一起使用, 因为担心引起肝毒性。

35

角鲨烯合成酶是参与胆固醇生物合成路径重要阶段的酶。此酶催化两分子焦磷酸法呢酯的还原性二个分子的二聚作用形成角鲨烯。

5 另一方面,预期通过抑制角鲨烯合成酶而作为胆固醇生物合成抑制剂的化合物披露于 Journal of Medicinal Chemistry, Vol.51, No.10, p.1869-1871, 1988, JPA H1(1989)-213288, JPA H2(1990)-101088, JPA H2(1990)-235820, JPA H2(1990)-235821, JPA H3(1991)-20226, JPA H3(1993)-68591, JPA H3(1991)-148288, 和 USP 5,019,390, USP 5,135,935, WO9215579 和 WO9309115。

10

顺便地说,高血脂也被称作“血脂蛋白过多症”并根据脂蛋白分为以下六类(WHO 分类)。

类型 I: 表示乳糜微粒增加的血乳糜微粒过多症,

15 类型 IIa: 表示低密度脂蛋白(LDL)增加的 hyperLDLemia(血胆固醇过多症),

类型 IIb: 表示 LDL 和非常低密度脂蛋白(VLDL)增加的复合高血脂,

类型 III: 表示 β 非常低密度脂蛋白(β VLDL)存在的异常 β 脂蛋白病,

20 类型 IV: 内生的高三甘油病, 和

类型 V: 表示 VLDL 和乳糜微粒增加的混合型高血脂。

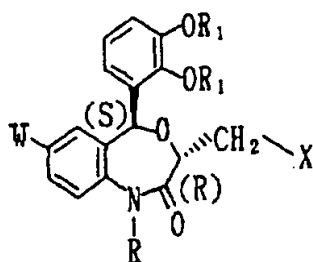
本发明的公开

25 从上述观点出发,通过深入的研究,本发明人第一次合成了其特征在于在 1-, 3-, 5-和 7-位具有特定取代基的 1,4-苯并氧杂吡庚因化合物,并发现这些化合物由于其特殊的化学结构而具有意想不到的优良脂质体含量降低活性,从而完成了本发明。

更具体地,本发明涉及:

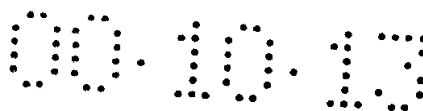
(1) 由式(I)表示的化合物或其盐

30



(I)

35



其中 R 代表用可取代羟基进行选择性的取代的低级烷基，X 代表选择性取代的氨基甲酰基或具有可去质子化氢原子的杂环基，R₁ 代表低级烷基和 W 代表卤原子，

5 (2) 上面定义的(1)的化合物，其中 R 是 C₁₋₆ 烷基，它可以具有 1-3 个选自羟基，乙酰氧基，丙酰氧基，叔丁氧基羰基氧基，棕榈酰氧基，二甲基氨基乙酰氧基和 2-氨基丙酰氧基组成的取代基，

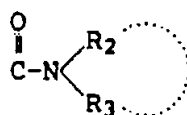
10 (3) 上面定义的(1)的化合物，其中 R 是 C₃₋₆ 支链烷基，它可以具有 1 至 3 个选自羟基，乙酰氧基，丙酰氧基，叔丁氧基羰基氧基，棕榈酰氧基，二甲基氨基乙酰氧基和 2-氨基丙酰氧基组成的取代基，

15 (4) 上面定义的(1)的化合物，其中 R 是 2,2-二甲基-3-羟基丙基，3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙基，3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基，3-乙酰氧基-2-羟基甲基-2-甲基丙基或 3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基，

(5) 上面定义的(1)的化合物，其中 R₁ 是甲基，

20 (6) 上面定义的(1)的化合物，其中 W 是氯原子，

(7) 上面定义的(1)的化合物，其中 X 是由下式表示的氨基甲酰基



25 其中 R₂ 和 R₃ 独立地是

- (i) 氢，
- (ii) 选择性取代的烃基，
- (iii) 选择性取代的杂环基，或
- (iv) 酰基

30 或 R₂ 和 R₃ 与相邻的氮原子一起形成选择性取代的 5 至 6 员环，所说的环除了所说的氮原子之外，可以含有 1 至 4 个选自氮，氧和硫的杂原子，

35 (8) 上面定义的(7)的化合物，其中 R₂ 是氢或 C₁₋₇ 烷基，R₃ 是

1) 选自如下组成的一组的烃基

- (a) C₁₋₇ 烷基,
- (b) C₃₋₇ 环烷基,
- (c) C₂₋₆ 链烯基,
- (d) C₆₋₁₀ 芳基和
- (e) C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基,

5

其中各个所说的基团(a), (b)和(c)可以具有 1 至 4 个选自如下组成的一组取代基

- (i) 可以用 C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基酯化的羧基,
- (ii) 可以被 C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₇ 烷酰氧基-C₁₋₆ 烷基单基或双基取代的磷酰基,
- (iii) 磺基,
- (iv) 可以用 C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基取代的磺酰氨基,
- (v) 可以被 C₁₋₃ 烷基烷基化的羟基,
- (vi) 可以被 C₁₋₃ 烷基烷基化的巯基,
- (vii) 氨基甲酰基,

10

15

(viii) 可以被 1-5 个选自由羟基, 氯, 氟, 氨基磺酰基和可以被 C₁₋₃ 烷基单基或双基取代的氨基组成的一组取代基的苯基,

(ix) 可以被 C₁₋₃ 烷基单基或双基取代的氨基,

20

(x) 选自由哌啶基, 吡咯烷基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌嗪基, 4-甲基哌嗪基, 4-苄基哌嗪基, 4-苯基哌嗪基, 1,2,3,4-四氢异喹啉基和邻苯二甲酰亚氨基组成的一组环状氨基, 各个所说的基团可以被 C₁₋₃ 烷基, 苄基或苯基取代, 和

(xi) 选自由吡啶基, 咪唑基, 吲哚基和四唑基组成的 5 至 6 员杂环基,

25

各个所说的基团(d)和(e)可以具有 1 至 4 个选自如下组成的取代基

- (i) 可以用 C₁₋₄ 烷基酯化的羧基,
- (ii) 可以被 C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₇ 烷酰氧基-C₁₋₆ 烷基单基或双基取代的磷酰基,
- (iii) 磺基,
- (iv) C₁₋₄ 烷基磺酰基, C₆₋₁₀ 芳基磺酰基或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基磺酰基,

30

(v) 可以用 C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基取代的磺酰氨基,

35

(vi) 可以被用 C₁₋₄ 烷基选择性酯化的羧基, 被 C₁₋₆ 烷基单基或双基取代的磷酰基, 磺基或可以被 C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基取代的磺酰氨基取代的 C₁₋₃ 烷基, 和

(vii) 卤素,

2) 选自由四唑基, 4,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑基, 4,5-二氢-5-硫代-1,2,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-噁二唑基, 3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷基, 4,5-二氢-5-氧代异噁唑基, 4,5-二氢-5-硫代异噁唑基, 2,3-二氢-2-氧代-1,3,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-四唑基和 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-四唑基的杂环基, 或其盐,

3) 选自如下组成的酰基

(i) 可以被 1 至 2 个卤原子取代的 C_{2-7} 烷酰基,

(ii) C_{6-10} 芳基磺酰基,

(iii) C_{1-4} 烷基磺酰基, 和

(iv) C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基磺酰基,

各个所说的基团(ii), (iii)和(iv)可以具有 1 至 4 个选自由 C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烷氧基和卤素组成的取代基,

或 R_2 和 R_3 与相邻的氮原子一起形成 5 至 6 员选自由哌嗪基, 哌啶基, 吡咯烷基, 2-氧代哌嗪基, 2,6-二氧代哌嗪基, 吗啉基和硫代吗啉基组成的环状氨基, 各个所说的基团可以具有 1 至 4 个选自如下组成的取代基

(A) 可以被 C_{1-3} 烷基或 C_{2-7} 烷酰基取代的羟基,

(B) 可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基取代的羧基,

(C) 可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{2-7} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基单基或双基取代的膦酰基,

(D) 磺基,

(E) 可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基取代的磺酰氨基,

(F) 可以被如下基团取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{2-5} 链烯基

(i) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基酯化的羧基,

(ii) 可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{2-7} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基单基或双基取代的膦酰基,

(iii) 磺基,

(iv) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基取代的磺酰氨基,

(v) 可以被 C_{1-3} 烷基或 C_{2-7} 烷酰基烷基化的羟基,

(vi) 可以被 C_{1-3} 烷基烷基化的巯基,

(vii) 氨基甲酰基,

(viii) 可以具有 1-5 个选自由羟基, 卤素, 氨基磺酰基和可以被 C_{1-3}

烷基取代的氨基组成的一组取代基的苯基，

(ix) 可以被 C_{1-3} 烷基单基或双基取代的氨基，或

(x) 四唑基，

(G) 可以被 C_{1-3} 烷基单基或双基取代的氨基，

5 (H) 选自自由哌啶基，吡咯烷基，吗啉基，硫代吗啉基，4-甲基哌嗪基，4-苄基哌嗪基，和 4-苯基哌嗪基组成的环状氨基，

(I) 氰基，

(J) 氨基甲酰基，

(K) 氧代基，

10 (L) 选自四唑基和 2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑基的杂环基，

(M) 被 C_{1-4} 烷基磺酰基， C_{6-10} 芳基磺酰基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基磺酰基取代的氨基甲酰基，

(N) 可以被 C_{1-3} 烷基烷基化的巯基，

(O) 可以具有 1-5 个选自自由羟基，卤素，氨基磺酰基和可以被 C_{1-3}

15 烷基取代的氨基组成的一组取代基的苯基，

或其盐，

(9) 上面定义的(7)的化合物，其中 R_2 和 R_3 与相邻的氨基甲酰基的氮原子一起形成选自自由 1-哌嗪基，哌啶基，1-吡咯烷基，2-氧代哌嗪基

20 和 2,6-二氧代哌嗪基组成的 5 至 6 员环，各个所说的基团可以具有 1 至 2 个 C_{1-6} 烷基取代基，该 C_{1-6} 烷基可以被如下基团取代

(i) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基酯化的羧基，

(ii) 可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{2-7} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基单基或双基取代的膦酰基，

25 (iii) 磺基，

(iv) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基取代的磺酰氨基，

(v) 可以被 C_{1-3} 烷基烷基化的羟基，

(vi) 可以被 C_{1-3} 烷基烷基化的巯基，

(vii) 氨基甲酰基，

30 (viii) 可以具有 1 至 5 个选自自由羟基，卤素，氨基磺酰基和可以被 C_{1-3} 烷基取代的氨基组成的一组取代基的苯基，

(ix) 可以被 C_{1-3} 烷基单基或双基取代的氨基，

(x) 四唑基，

35 (10) 上面定义的(7)的化合物，其中 R_2 是氢或 C_{1-7} 烷基和 R_3 是 C_{1-4} 烷基磺酰基，

5 (11) 上面定义的(1)的化合物, 其中由 X 表示的杂环基是四唑基, 4,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑基, 4,5-二氢-5-硫代-1,2,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-噁二唑基, 3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷基, 4,5-二氢-5-氧代异噁唑基, 4,5-二氢-5-硫代异噁唑基, 2,3-二氢-2-氧代-1,3,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-四唑基, 和 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-四唑基,

10 (12) 上面(1)定义的化合物, 其中 R_1 是甲基, W 是氯原子, R 是 C_3-6 支链烷基, 它可以具有 1 至 3 个选自由羟基, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 叔丁氧基羰基氧基, 棕榈酰氧基, 二甲基氨基乙酰氧基和 2-氨基丙酰氧基组成的取代基, 而 X 是由下式表示的氨基甲酰基



其中 R_2' 是氢或 C_{1-7} 烷基且 R_3' 是 C_{1-4} 烷基,

20 (13) 上面(1)定义的化合物, 其中 R_1 是甲基, W 是氯原子, R 是 C_3-6 支链烷基, 它可以具有 1 至 3 个选自由羟基, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 叔丁氧基羰基氧基, 棕榈酰氧基, 二甲基氨基乙酰氧基和 2-氨基丙酰氧基组成的取代基, 而 X 是由下式表示的氨基甲酰基



其中 R' 是氢或 C_{1-7} 烷基而 n 是 1 至 5 的整数,

30 (14) 上面(1)定义的化合物, 其中 R_1 是甲基, W 是氯原子, R 是 C_3-6 支链烷基, 它可以具有 1 至 3 个选自由羟基, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 叔丁氧基羰基氧基, 棕榈酰氧基, 二甲基氨基乙酰氧基和 2-氨基丙酰氧基组成的取代基, 而 X 是由下式表示的氨基甲酰基



其中 R'' 是氢或 C_{1-4} 烷基,

(15) 上面(1)定义的化合物, 其中 R_1 是甲基, W 是氯原子,

R 是 C_3-6 支链烷基, 它可以具有 1 至 3 个选自由羟基, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 叔丁氧基羰基氧基, 棕榈酰氧基, 二甲基氨基乙酰氧基和 2-氨基丙酰氧基组成的取代基, 而 X 是四唑基,

(16) 上面(1)定义的化合物, 它是(3R,5S)-N-甲磺酰基-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺, (3R,5S)-N-甲磺酰基-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺, (3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙基)-2-氧代-N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺, (3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-氧代-N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺, 或其盐,

(17) 上面定义的(1)的化合物, 它是(3R,5S)-N-甲磺酰基-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺, (3R,5S)-N-甲磺酰基-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺, N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸, N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸, N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸乙酯, N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸乙酯或其盐,

(18) 上面定义的(1)的化合物, 它是(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1,2,3,5-四氢-3-[1H(或 3H)-四唑-5-基]甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-酮, (3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙基)-1,2,3,5-四氢-3-[1H(或 3H)-四唑-5-基]甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-酮, (3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1,2,3,5-四氢-3-[1H(或 3H)-四唑-5-基]甲基-4,1-

苯并氧杂吡庚因-3-酮, (3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1,2,3,5-四氢-3-[1H(或 3H)-四唑-5-基]甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-酮或其盐,

5 (19) 上面定义的(1)的化合物, 它是(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺或其盐,

10 (20) 上面定义的(1)的化合物, 其中 R 是可以被一个或两个羟基取代的低级烷基,

X 是氨基甲酰基, 在氨基甲酰基的氮原子上可以有取代基,
所说的取代基是

(1) 选自如下组成的烃基

- 15 (a) C₁₋₇ 烷基,
(b) C₃₋₇ 环烷基,
(c) C₂₋₆ 链烯基,
(d) C₆₋₁₀ 芳基和
(e) C₇₋₁₄ 芳基烷基(C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基),

20 其中各个所说的基团(a), (b)和(c)可以具有 1 至 4 个选自如下组成的一组取代基

(i) 可以用 C₁₋₆ 烷基或 C₇₋₁₀ 芳基烷基(苯基-C₁₋₄ 烷基)酯化的羧基,
(ii) 磷酰基,

25 (iii) 磺基,

(iv) 可以用 C₁₋₆ 烷基或 C₇₋₁₀ 芳基烷基(苯基-C₁₋₄ 烷基)取代的磺酰氨基,
基,

(v) 可以被 C₁₋₃ 烷基烷基化的羟基,

(vi) 可以被 C₁₋₃ 烷基烷基化的巯基,

30 (vii) 氨基甲酰基,

(viii) 可以具有选自由羟基, 氯, 氟, 氨基磺酰基和可以被 C₁₋₃ 烷基单基或双基取代的氨基组成的一组取代基的苯基,

(ix) 可以被 C₁₋₃ 烷基单基或双基取代的氨基,

35 (x) 选自由哌啶基, 吡咯烷基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌嗪基, 4-甲基哌嗪基, 4-苄基哌嗪基, 4-苯基哌嗪基组成的一组环状氨基, 各个所说的基团可以被 C₁₋₃ 烷基, 苄基或苯基取代, 和

(xi) 选自由吡啶基, 咪唑基, 吡唑基和四唑基组成的 5 至 6 员杂环基,

各个所说的基团(d)和(e)可以具有 1 至 4 个选自如下组成的取代基

5 (i) 可以用 C_{1-4} 烷基酯化的羧基,

(ii) 磷酰基,

(iii) 磺基,

(iv) 可以用 C_{1-6} 烷基或 C_{7-10} 芳基烷基(苯基- C_{1-4} 烷基)取代的磺酰氨基,

10 (v) 可以被用 C_{1-4} 烷基选择性酯化的羧基, 磷酰基, 磺基或被 C_{1-6} 烷基或 C_{7-10} 芳基烷基(苯基- C_{1-4} 烷基)取代的磺酰氨基取代的 C_{1-3} 烷基, 和

(vi) 卤素,

15 (2) 选自由四唑基, 4,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑基, 4,5-二氢-5-硫代-1,2,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-噁二唑基, 3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷基, 4,5-二氢-5-氧代异噁唑基, 4,5-二氢-5-硫代异噁唑基, 2,3-二氢-2-氧代-1,3,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-四唑基, 和 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-四唑基组成的杂环基,

(3) 选自如下组成的酰基

(i) 可以被 1 至 2 个卤原子取代的 C_{2-7} 烷酰基,

(ii) C_{6-10} 芳基磺酰基,

25 (iii) C_{1-4} 烷基磺酰基, 和

(iv) C_{7-10} 芳基烷基磺酰基(C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基磺酰基),

各个所说的基团(ii), (iii)和(iv)可以具有 1 至 4 个选自由 C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烷氧基和卤素组成的取代基,

30 (4) 环状氨基羰基, 环状氨基选自由哌嗪基, 哌啶基, 吡咯烷基, 2-氧代哌嗪基, 2,6-二氧代哌嗪基, 吗啉基和硫代吗啉基组成的一组, 各个所说的基团可以具有 1 至 4 个选自如下组成的取代基

(i) 羟基

(ii) 可以用 C_{1-4} 烷基酯化的羧基,

35 (iii) 磷酰基,

(iv) 磺基,

(v) 可以用 C₁₋₆ 烷基或 C₇₋₁₀ 芳基烷基(苯基-C₁₋₄ 烷基)选择性取代的磺酰氨基,

(vi) 选择性地被上面定义的(i), (ii), (iii), (iv)或(v)取代的 C₁₋₃ 烷基或 C₂₋₅ 链烯基,

5 (vii) 被 C₁₋₃ 烷基选择性地单基或双基取代的氨基,

(viii)选自自由哌啶基, 吡咯烷基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 4-甲基哌嗪基, 4-苄基哌嗪基, 4-苯基哌嗪基组成的一组环状氨基,

(ix) 氰基,

(x) 氨基甲酰基

10 (xi) 氧代基,

(xii) C₁₋₃ 烷氧基

(xiii)选自四唑基和 2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁唑基的杂环基, 和

(xiv)用 C₆₋₁₀ 芳基磺酰基, C₁₋₄ 烷基磺酰基或 C₇₋₁₀ 芳基烷基磺酰基(苯基-C₁₋₄ 烷基磺酰基)取代的氨基甲酰基,

15

(21) 包含上面定义的(1)的化合物和药用载体的组合物,

(22) 用于抑制角鲨烯合成酶的药物组合物, 包含上面定义的(1)的化合物和药用载体,

20

(23) 用于降低甘油三酯含量的药物组合物, 该组合物包含上面定义的(1)的化合物和药用载体,

(24) 用于降低脂质体含量的药物组合物, 该组合物包含上面定义的(1)的化合物和药用载体,

25

(25) 用于预防或治疗高血脂的药物组合物, 该组合物包含上面定义的(1)的化合物和药用载体,

30

(26) 上面定义的(1)的化合物用于生产药物组合物的用途,

(27) 上面定义的(1)的化合物用于生产角鲨烯合成酶抑制剂的用途,

35

(28) 上面定义的(1)的化合物用于生产降低甘油三酯含量药物组合物的用途,

(29) 上面定义的(1)的化合物用于生产降低脂质体含量药物组合物的用途,

5 (30) 上面定义的(1)的化合物用于生产预防或治疗高血脂或冠状动脉硬化药物组合物的用途,

(31) 用于对哺乳动物抑制角鲨烯合成酶的方法, 包括对所说的哺乳动物施用有效量的上面(1)定义的化合物,

10

(32) 用于对哺乳动物降低甘油三酯含量的方法, 包括对所说的哺乳动物施用有效量的上面(1)定义的化合物,

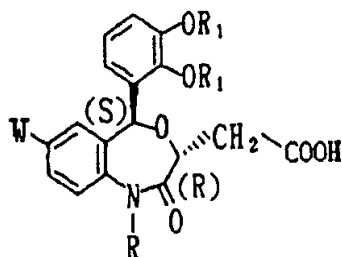
(33) 用于对哺乳动物降低脂质体含量的方法, 包括对所说的哺乳动物施用有效量的上面(1)定义的化合物,

15

(34) 用于对哺乳动物预防或治疗高血脂或冠状动脉硬化的方法, 包括对所说的哺乳动物施用有效量的上面(1)定义的化合物,

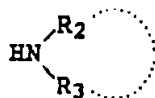
20 (35) 生产上面定义的(1)的化合物或其盐的方法, 其中 X 是选择性取代的氨基甲酰基, 该方法包括下式化合物或其盐:

25



其中的符号与在(1)中的定义相同, 与下式化合物或其盐反应:

30



其中的符号与在(7)中的定义相同。

(36) 上面(1)定义的化合物, 其中 R 是 2,2-二甲基-3-羟基丙基。

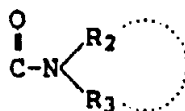
35

如由 R 表示的低级烷基, 可以提到的有 C₁₋₆ 烷基如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 正戊基, 异戊基, 新戊基和己基。总

5 之， C_{3-6} 烷基是优选的而 C_{4-5} 烷基是更优选的。特别地，支链 C_{4-5} 烷基如异丁基和新戊基是最优选的。由 R 表示的低级烷基的取代基包括可以被例如 C_{2-20} 烷酰基， C_{1-7} 烷基等等取代的羟基。特别地，由 R 表示的低级烷基的取代基包括羟基，乙酰氧基，丙酰氧基，叔丁氧羰基氧基，棕榈酰氧基，二甲基氨基乙酰氧基和 2-氨基丙酰氧基。上面取代基的数量范围为 1 至 3。

10 R 的例子包括 2,2-二甲基-3-羟基丙基，3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙基，3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基，3-乙酰氧基-2-羟基甲基-2-甲基丙基和 3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基。

“选择性取代的氨基甲酰基”由下式表示



20 在说明书中所述的术语“烃基”包括选择性取代的 C_{1-7} 直链或支链烷基(例如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，1，1-二甲基乙基，正戊基，3-甲基丁基，2-甲基丁基，1-甲基丁基，1-乙基丙基，正己基，4-甲基戊基，3-甲基戊基，2-甲基戊基，2-乙基丁基，1-乙基丁基，新戊基，己基和庚基)，选择性取代的 C_{3-7} 环烷基(例如环丙基，环丁基，环戊基，环己基和环己基甲基)，选择性取代的 C_{2-6} 直链或支链链烯基(例如乙链烯基，烯丙基，异丙链烯基，2-甲基烯丙基，1-丙链烯基，2-甲基-1-丙链烯基，2-甲基-2-丙链烯基，1-丁链烯基，2-丁链烯基，3-丁链烯基，2-乙基-1-丁链烯基，2-甲基-2-丁链烯基，3-甲基-2-丁链烯基，1-戊链烯基，2-戊链烯基，3-戊链烯基，4-戊链烯基，4-甲基-3-戊链烯基，1-己链烯基，2-己链烯基，3-己链烯基，4-己链烯基和 5-己链烯基)，选择性取代的 C_{6-10} 芳基(例如苯基和萘基)和选择性取代的 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基(例如苄基，苯乙基和萘甲基)。

30 “选择性取代的 C_{1-7} 直链或支链烷基，选择性取代的 C_{3-7} 环烷基和 C_{2-6} 直链或支链链烯基”的取代基的例子有选择性地用 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基(例如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，叔丁基，苯基和苄基)酯化的羧基，磷酰基可以被 C_{1-6} 烷基如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，正戊基，异戊基，新戊基和己基，或 C_{2-7} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基如乙酰氧基甲基和戊酰氧基甲基单基或双基取代，磺基，
35 选择性地被 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基(例如甲基，乙基，丙基，异

丙基, 丁基, 叔丁基和苄基)取代的磺酰氨基, 选择性地由 C_{1-3} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基)烷基化的羟基和巯基, 氨基甲酰基, 选择性地被 1 至 5 个取代基[例如羟基, 氯, 氟, 氨基磺酰基, 和选择性地由 C_{1-3} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基)取代的氨基]取代的苯基, 选择性地由 C_{1-3} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基)单基或双基取代的氨基, 进一步具有选自氧和硫作为成环原子, 并可以被 C_{1-3} 烷基, 苄基或苯基取代的环状氨基, 如(哌啶基, 吡咯烷基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌嗪基, 4-甲基哌嗪基, 4-苄基哌嗪基, 4-苯基哌嗪基, 1, 2,3, 4-四氢异喹啉基, 和邻苯二甲酰亚氨基)和含有 1 至 4 个选自 N, O 和 S 的杂原子的芳香 5 至 6 员杂环基(例如吡啶基, 咪唑基, 吡啶基和四唑基)。

进一步地, 作为由 X 表示的“选择性取代的氨基甲酰基”的形成氨基甲酰基的选择性取代的氨基的 C_{6-10} 芳基和 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基的取代基的例子包括由 C_{1-4} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基和叔丁基)选择性酯化的羧基, 被 C_{1-6} 烷基如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 正戊基, 异戊基, 新戊基和己基, 或 C_{2-7} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基如乙酰氧基甲基和戊酰氧基甲基单基或双基取代的磷酰基, 磺基, C_{1-4} 烷基磺酰基(例如甲磺酰基, 乙磺酰基, 正丙基磺酰基, 异丙基磺酰基和正丁基磺酰基), C_{6-10} 芳基磺酰基(例如苯磺酰基和萘磺酰基)或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基磺酰基(例如苄基磺酰基, 苯乙基磺酰基和萘甲基磺酰基), 磺酰氨基, 该基团选择性地被 C_{1-6} 烷基和 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 叔丁基和苄基)取代, 选择性地被(i)选择性地由 C_{1-4} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基和丁基)酯化的羧基, (ii)被 C_{1-6} 烷基如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 正戊基, 异戊基, 新戊基和己基, 或 C_{2-7} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基如乙酰氧基甲基和戊酰氧基甲基单基或双基取代的磷酰基, (iii)磺基和(iv)选择性地被 C_{1-6} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基和己基)或 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基(苄基和苯乙基), 和卤素(氟和氯)取代的磺酰氨基取代的 C_{1-3} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基和异丙基)。

“选择性取代的烃基”的取代基数量是 1 至 4, 优选地 1 至 2。

在说明书中所述的“选择性取代的杂环基”优选的例子包括具有可去质子化的氢原子, 选择性地具有 1 和 2 个, 优选 1 个如氧代基和硫代基的取代基的杂环。作为这类杂环基, 由 1 至 4 个, 优选 2 至 3 个, 选自 S, O 和 N 的杂原子的 5 至 6 员杂环基是优选的。具体的例子有四唑

基, 4,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑基, 4,5-二氢-5-硫代-1,2,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-噁二唑基, 3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑烷基, 4,5-二氢-5-氧代异噁唑基, 4,5-二氢-5-硫代异噁唑基, 2,3-二氢-2-氧代-1,3,4-噁二唑基, 2,3-二氢-3-氧代-1,2,4-四唑基, 和 2,3-二氢-3-硫代-1,2,4-四唑基组成的杂环基。尤其是四唑基是优选的。

在说明书中所述的术语“酰基”指从羧酸衍生的羧酸酰基(C₂₋₇ 羧酸酰基例如乙酰基, 丙酰基, 丁酰基和苯甲酰基)和选择性取代的 C₆₋₁₀ 芳基磺酰基, C₁₋₄ 烷基磺酰基和 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基磺酰基(例如甲磺酰基, 乙磺酰基, 苯磺酰基, 萘磺酰基, 苯基甲磺酰基, 苯基乙磺酰基, 萘基甲磺酰基和萘基乙磺酰基)。作为芳基-, 烷基-和芳基烷基磺酰基的取代基, 可以提到的有, 例如 C₁₋₃ 烷基(例如甲基, 乙基和丙基), C₁₋₃ 烷氧基(例如甲氧基, 乙氧基和丙氧基), 卤素(氯, 氟和溴), 并且它们的 1 至 4, 优选 1 至 2 个可以在任何位置被选择性地取代。

上述羧酸酰基可以选择性地具有 1 至 2 个卤原子(氯, 氟和溴)作为取代基。

由 R₂ 和 R₃ 与相邻的氨基甲酰基的氮原子一起形成的环指可以进一步具有 1 至 3 个选自氮, 硫和氧的杂原子作为环构成原子的选择性取代的 5 或 6 员环状氨基如哌嗪基, 哌啶基, 1-吡咯烷基, 2-氧代-1-哌嗪基, 2,6-二氧代-1-哌嗪基, 吗啉基和硫代吗啉基。这些环状氨基可以选择性地具有 1 至 4, 优选 1 至 2 个取代基。这些取代基的例子包括可以被 C₁₋₃ 烷基或 C₂₋₇ 烷酰基取代的羟基, 由 C₁₋₄ 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基和叔丁基)或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基选择性酯化的羧基, 被 C₁₋₆ 烷基如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 正戊基, 异戊基, 新戊基和己基, 或 C₂₋₇ 烷酰氧基-C₁₋₆ 烷基如乙酰氧基甲基和戊酰氧基甲基单基或双基取代的膦酰基, 磺基和选择性地被 C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 叔丁基或苄基)取代的磺酰氨基, 可以被如下基团取代的 C₁₋₆ 烷基

- (i) 可以由 C₁₋₆ 烷基, 或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基酯化的羧基,
- (ii) 可以被 C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₇ 烷酰氧基-C₁₋₆ 烷基单基或双基取代的膦酰基,
- (iii) 磺基,

(iv) 可以被 C₁₋₆ 烷基和 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基取代的磺酰氨基,

(v) 可以被 C₁₋₃ 烷基或 C₂₋₇ 烷酰基烷基化的羟基,

(vi) 可以被 C₁₋₃ 烷基烷基化的巯基,

(vii) 氨基甲酰基,

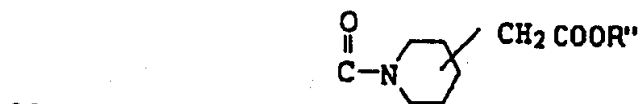
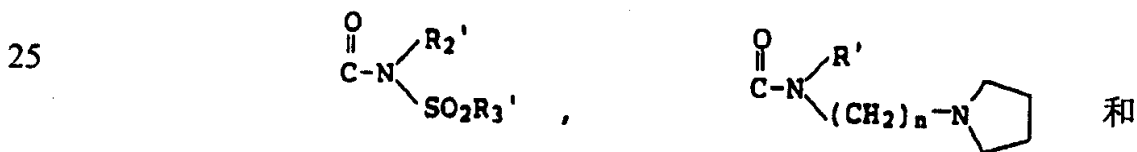
5 (viii) 可以被 1 至 5 个选自由羟基, 卤素, 氨基磺酰基, 可以被 C₁₋₃ 烷基取代的氨基组成的取代基的苯基和

(ix) 可以被 C₁₋₃ 烷基单基或双基取代的氨基, 或

(x) 四唑基,

10 和可以被与上面对于 C₁₋₆ 烷基所述的选自(i)至(x)的相同取代基取代的 C₂₋₅ 链烯基(例如乙链烯基和烯丙基), 选择性地被 C₁₋₃ 烷基单基或双基取代的氨基, 从 5 或 6 员环状胺衍生的, 进一步具有选自氮, 硫和氧, 并可以被 C₁₋₃ 烷基, 苄基或苯基取代的环状氨基, 如哌啶基, 吡咯烷基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 4-甲基哌嗪基, 4-苄基哌嗪基, 4-苯基哌嗪基, 15 氰基, 氨基甲酰基, 氧代基, 如上所述具有可去质子化的氢原子, 选择性地被氧代基和硫代基取代的杂环基(例如四唑基和 2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑基), 被 C₁₋₄ 烷基磺酰基, C₆₋₁₀ 芳基磺酰基和 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基芳基磺酰基(甲磺酰基, 乙磺酰基, 丙基磺酰基, 丁基磺酰基, 异丙基磺酰基, 叔丁基磺酰基, 苯磺酰基和苄基磺酰基), 可以被 C₁₋₃ 20 烷基和可以具有 1 至 5 个取代基如羟基, 卤素, 氨基磺酰基和可以被 C₁₋₃ 烷基取代的氨基的苯基烷基化的巯基。

由 X 表示的“选择性取代的氨基甲酰基”的例子包括



R₂'和 R'的例子包括氢和 C₁₋₇ 烷基。其中, 氢是优选的。

R₃'的例子包括 C₁₋₄ 烷基如甲基, 乙基, 丙基和丁基。

由 R₂, R₂', R'表示的 C₁₋₇ 烷基的例子与在“烃基”中所述的相同。

R''的例子包括氢和 C₁₋₄ 烷基。其中, 氢是优选的。

35 由 R₃'和 R''表示的 C₁₋₄ 烷基的例子包括甲基, 乙基, 丙基异丙基, 正丁基和叔丁基。

n 的例子包括 1, 2, 3, 4 和 5。

5 由 X 表示, 具有可去质子化的氢原子的选择性取代的杂环基的优选的例子包括具有 Bronsted 酸类活性质子的含-N(优选地 1 至 4 个氮原子)的 5 至 6 员杂环基, 而包含 1 至 4, 优选 2 或 3 个氮原子, 硫原子和氧原子的是优选的。这些取代基的例子有氧代基和硫代基, 而且 1 或 2, 优选 1 个取代基可以存在。作为由 X 表示的“具有可去质子化的氢原子的选择性取代的杂环基”, 可以提到的有, 例如, 对于由 X 表示的“选择性取代的氨基甲酰基”的取代基举例的“选择性取代的杂环基”, 如
10 四唑基, 2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑基。

15 作为由 R₁ 表示的“低级烷基”, 可以提到的有 C₁₋₆ 烷基如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 叔丁基, 戊基和己基。其中 C₁₋₃ 烷基是特别优选的。作为 R₁, 从药理活性的观点来看, 甲基是特别优选的。

15 作为由 W 表示的“卤原子”, 可以提到的有氯, 氟, 溴和碘原子。其中, 氯原子是特别优选的。

特别地, 下列化合物是优选的:

20 (3R,5S)-N-甲磺酰基-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶因-3-乙酰胺,

(3R,5S)-N-甲磺酰基-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶因-3-乙酰胺,

25 (3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙基)-2-氧代-N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶因-3-乙酰胺,

(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-2-氧代-N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶因-3-乙酰胺,

30 (3R,5S)-N-甲磺酰基-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶因-3-乙酰胺,

(3R,5S)-N-甲磺酰基-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧基-2-甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶因-3-乙酰胺,

35 N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶因-3-乙酰基]吡啶-4-乙酸,

N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸,

5 N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸乙酯,

N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸乙酯,

10 (3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1,2,3,5-四氢-3-[1H(或 3H)-四唑-5-基]甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-酮,

(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-(3-羟基-2-羟基甲基-2-甲基丙基)-1,2,3,5-四氢-3-[1H(或 3H)-四唑-5-基]甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-酮,

15 (3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1,2,3,5-四氢-3-[1H(或 3H)-四唑-5-基]甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-酮,

(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧基甲基-2-甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1,2,3,5-四氢-3-[1H(或 3H)-四唑-5-基]甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-酮,

20 (3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺, 等等。

25 作为化合物(I)的盐, 提到的有药用盐, 包括无机酸盐如盐酸盐, 氢溴酸盐, 硫酸盐, 硝酸盐和磷酸盐, 有机酸盐如乙酸盐, 酒石酸盐, 柠檬酸盐, 马来酸盐, 甲苯磺酸盐和甲磺酸盐, 金属盐如钠盐, 钾盐, 钙盐和铝盐, 和碱盐如三乙胺盐, 胍盐, 铵盐, 胍盐, 奎宁盐和辛可宁盐。

30 化合物(I)的一水合物和非水合物也包括在本发明的范围内。

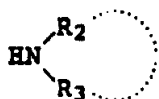
在由式(I)代表的化合物或其盐中, 在 3-和 5-位存在的不对称碳原子, 和反式化合物, 其中在 3-位的取代基和在 5-位的取代基是指向 7 员环面的相反方向是优选的。特别地, 其中在 3-位的绝对构型是 R-构型和在 5-位的绝对构型是 S-构型的化合物是优选的。

35 例如, 由上述式(I)代表的化合物或其盐可以根据在 EPA567026 ,

WO95/21834[以日本专利申请平 6(1994)-15531]为基础的 PCT 申请],
EPA645377[以日本专利申请平 6(1994)-229159 为基础的 申请]和
EPA645378[以日本专利申请平 6(1994)-229160 为基础的 申请]中披露的
方法, 或类似于它们的方法生产, 它们也可以由, 例如, 如下方法生产。

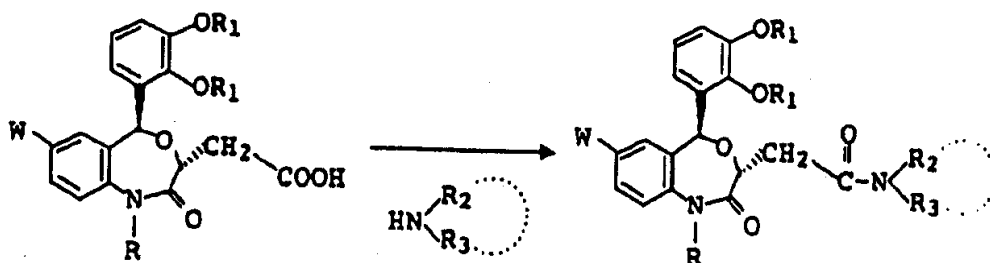
5

更具体地, 例如, 式(I)化合物或其盐可以通过由下式表示的, 通过
使相应的 3-羧基甲基化合物(I')与由下式表示的化合物缩合而生产



10

(R₂ 和 R₃ 如前定义)



15

20

(I')

或盐

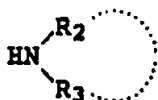
(I)

或盐

[其中各个符号与前面定义意义相同]。

25

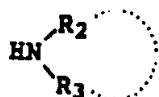
化合物(I)或其盐可以通过使式(I')表示的化合物在溶剂中, 当需要
时在碱存在下, 用缩合剂与下式表示的化合物缩合而生产。



30

溶剂的例子包括烃如苯, 甲苯, 己烷和庚烷, 卤代溶剂如二氯甲烷,
二氯乙烷, 氯仿和四氯化碳, 醚如乙醚, 四氢呋喃和二噁烷, 乙腈和二
甲基甲酰胺。作为碱, 可以提到的有三乙胺, 4-二甲基氨基吡啶, 三亚
乙基二胺和四甲基亚乙二胺。作为缩合剂, 可以提到的有用于合成肽所
用的缩合剂, 如二环己基碳二亚胺, 氰基磷酸二乙酯和 1-乙基-3-(3-二
甲基氨基丙基)碳二亚胺。下式表示的化合物

35



5 以相对于 1 摩尔由式(I')表示的化合物 0.5 至 2 摩尔当量, 优选 1 至 1.2 摩尔当量范围的量使用, 而缩合剂以 0.5 至 5 摩尔当量, 优选 1 至 2 摩尔当量范围的量使用。反应温度范围为 0 至 100 °C, 优选地 20 至 50 °C。反应时间范围为 0.5 至 24 小时, 优选地约 1 至 5 小时。

10 X 作为由 X 表示的选择性取代的具有可去质子化的氢原子的杂环基, 或被选择性取代的具有可去质子化的氢原子的杂环基取代的氨基甲酰基的化合物(I)或其盐可以通过将由 X 表示的在被羧基或具有羧基的取代基取代的氨基甲酰基中的羧基转化为羧酸酰胺, 使羧酸酰胺脱水进一步转化为氰基, 然后将氰基转化为选择性取代的具有可去质子化的氢原子的杂环基。

15 上述羧酸向羧酸酰胺的转化可以根据本身已知的方法进行。例如, 带有羧基的化合物与氨或氯化铵, 当需要时, 在碱(例如三乙胺, 二甲基氨基苯, 吡啶, 碳酸钾, 碳酸钠, 碳酸氢钾或碳酸氢钠)存在下, 用缩合剂如氰基磷酸二乙酯或二环己基碳二亚胺进行缩合。作为被使用的溶剂, 被提到的有醚如乙醚, 四氢呋喃或二噁烷, 卤素类溶剂如二氯甲烷, 氯仿或四氯化碳, 二甲基甲酰胺和乙腈。在这些溶剂中, 相对于 1 摩尔具有羧基的化合物, 1 至 100 摩尔当量, 优选地约 1 至 5 摩尔当量的氨或氯化铵被使用。反应温度范围为 0 至 100 °C, 优选地 0 至 50 °C, 反应时间范围为 0.1 至 24 小时, 优选地约 0.5 至 5 小时。

25 对于将上述得到的羧酸酰胺转化为氰基, 具有羧酸酰胺的化合物与亚硫酰氯在溶剂如苯, 己烷, 甲苯或二甲苯中反应提供相应的氰基化合物。

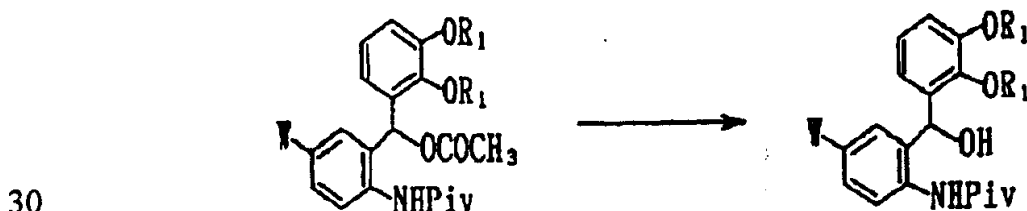
30 所用亚硫酰氯的量相对于 1 摩尔具有羧酸酰胺的化合物, 其范围为 1 至 10 摩尔当量, 优选地 1 至 3 摩尔当量。反应温度为 50 至 200 °C, 优选地 70 至 150 °C。反应时间范围为 0.5 至 10 小时, 优选地约 0.5 至 3 小时。

35 上述氰基向选择性取代的具有可去质子化的杂环基, 例如四唑基的转化, 可以通过使具有氰基的化合物与三甲基甲硅烷基叠氮化物和二丁

基锡(IV)氧化物在溶剂如苯, 己烷, 甲苯或二甲苯中反应而进行。

5 三甲基甲硅烷基叠氮化物的量相对于 1 摩尔具有氰基的化合物, 其范围为 0.5 至 10 摩尔当量, 优选地 1 至 3 摩尔当量, 而二丁基锡(IV)氧化物的量的范围为 0.01 至 3, 优选地约 0.05 至约 1 摩尔当量。反应温度范围为 0 至 200 °C, 优选地 50 至 150 °C。反应时间范围为 10 至 48 小时, 优选地 15 至 30 小时。而且, 转化为例如 2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑环可以通过使羟胺与具有氰基的化合物反应, 然后进一步将产生的化合物羰基化而进行。使羟胺(相对于 1 摩尔具有氰基的化合物, 1 至 10, 优选地 1 至 3 摩尔当量)与具有氰基的化合物在溶剂如醇溶剂如 10 甲醇, 乙醇和丙醇, 二甲基甲酰胺或乙腈中, 在碱如碳酸氢钠, 碳酸氢钾或碳酸钾存在下, 在 30 至 150 °C, 优选地 50 至 100 °C 的温度范围, 反应 1 至 24 小时, 优选地 5 至 10 小时进行反应。对于这样得到的化合物的羰基化, 例如碳二亚胺或碳酰氯被用作羰基化剂, 并且, 作为溶剂, 15 例如, 醚类溶剂如乙醚, 四氢呋喃或二噁烷, 卤素类溶剂如二氯甲烷或氯仿, 和乙酸乙酯被使用。羰基化剂的量在 1 至 10, 优选地 1 至 3 摩尔当量的范围。反应温度的范围为 30 至 150 °C, 优选地 50 至 100 °C, 反应时间范围为 1 至 24, 优选地约 3 至 100 小时。

20 在上述反应中, 相对于合成中间体的 X 的部分是酯化的羧基或光学活性的羧基的化合物, 例如可以通过在 WO095/21834 中披露的方法得到。更特定地, 首先得到相应的外消旋化合物, 然后使其与光学活性的氨基酸反应形成酰胺键, 接着将产生的化合物蒸馏, 重结晶并柱层析以分离和纯化光学活性的异构体, 然后, 再将酰胺键断裂产生(3R,5S) 25 化合物。另外, 通过如下式表示的裂解反应步骤:



[其中 Piv 代表戊酰基, 其它符号与前面的定义相同], 进行酶催化的不对称水解产生苜基醇衍生物的光学活性的异构体(S-构型), 然后, 用此光学活性的异构体作原料, 根据 EPA567026 中公开的方法, 产生 35 上述如前定义的(3R,5S)化合物(I')。

在本发明中由式(I)代表的化合物或其盐[以后有时称作式(I)化合物或化合物(I)]是低毒性的, 具有角鲨烯合成酶抑制活性和降低甘油三酯含量的活性, 并且具有突出的降低脂质体含量的活性, 被用于预防或治疗哺乳动物(例如小鼠, 大鼠, 兔子, 狗, 猫, 牛, 猪和人)的高血脂如血胆固醇过多症, 和血甘油三酯过多症, 也可用于预防或治疗肾病如肾炎和肾病, 动脉粥样硬化, 局部缺血病, 心肌梗塞, 心绞痛, 动脉瘤, 脑动脉粥样硬化, 周身动脉粥样硬化, 血栓形成, 糖尿病(例如胰岛素抵抗型糖尿病), 胰管病和经皮透腔的冠状血管成形术(PTCA)之后的再狭窄。

本发明的用途进一步在下面详细说明。

从式(I)化合物降低甘油三酯活性, 降低胆固醇活性和生物学性质出发, 该化合物对于治疗和预防高血脂, 尤其是血甘油三酯过多症, 血脂蛋白过多症和血胆固醇过多症, 和由其引起的动脉粥样硬化病, 或其第二病症, 例如冠状动脉病, 脑局部缺血, 间歇性跛行和坏疽。

为了治疗这些疾病, 通式(I)的化合物可以单独使用, 或与任何其它含有脂质体含量降低剂或胆固醇含量降低剂的医药成分结合使用。在这种情况下, 这些化合物优选地口服给药, 并且, 根据需要, 它们可以以栓剂的形式直肠施用的药剂给药。可以与化合物(I)结合使用的医药的例子包括血纤维蛋白酸酯[例如氯代血纤维蛋白酸酯, 苯甲基血纤维蛋白酸酯和吉非贝齐], 烟酸, 其衍生物和类似物[例如阿西莫司和丙丁酚], 胆酸结合树脂[例如消胆胺和胆甾树脂], 抑制胆固醇吸收的化合物[例如谷甾醇或新霉素], 控制胆固醇合成的化合物[例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂如洛伐他汀, 西伐他汀和普伐他汀], 和角鲨烯环氧酶抑制剂[例如 NB-598 和类似化合物]。可被用于与化合物(I)结合使用的其它药剂有, 例如, 氧化角鲨烯-羊毛甾醇环化酶如萘烷衍生物, 氮杂萘烷衍生物和 1, 2-二氢化萘衍生物。

另外, 通式(I)的化合物可以用于治疗与血乳糜微粒过多有关的疾病, 例如, 急性胰腺炎。胰腺炎发生的机理被认为是通过乳糜微粒的作用或通过伴随由于血乳糜微粒过多由胰脂酶分解甘油三酯产生的游离脂肪酸的增加的强表面刺激在胰毛细血管中产生的微小血栓导致的。从上述观点看, 因为本发明的式(I)化合物具有降低甘油三酯含量的活性, 所以它们可以用于治疗胰腺炎, 并可以单独或与已知方法结合治疗胰腺炎。为了

治疗此病，式(I)化合物可以口服或局部给药，或可以单独或与已知活性化合物结合使用。作为可以为此目的结合的药剂，可以提到的有，例如，抑肽酶，加贝酯 甲磺酸盐(FOY)，萘莫司他甲磺酸盐(Futhan)，胞二磷胆碱和砒化脲(miraclide)。而且，为了去痛，抗胆碱能药，非麻醉止痛和麻醉止痛药可被使用。

5

其它可以使用式(I)化合物的疾病的例子有继发性高血脂包括，例如，糖尿病，甲状腺机能减退，肾病综合症或慢性肾衰竭。在很多情况下，这些疾病引起高血脂和后期加重这些疾病，引起所谓的嗜性循环。考虑到其脂质体含量降低活性，通式(I)的化合物可以用于治疗和预防这些疾病的加重。为此，式(I)化合物可以单独或与下面列出的举例性的医药结合给药。用于糖尿病的医药：kinedak, benfil, 苜蓿素(humulin), 优降糖(euglucon), glimicon, 优降糖(daonil), 优降糖(novarin), 单缓青霉素(monotard), 胰岛素, 葡萄糖湾(glucobay), 醋酸环己脲(dimelin), 甲磺丁脲(rastinon), bacilcon, 氯磺吡脲(deamiline S), iszilins;

10

15

用于甲状腺机能减退的医药：类甲状腺素(thyreoid), 甲状腺素钠(thyradin S), 环宁钠(cylonine, cylomin);

20

用于肾病综合症的医药：用甾族化合物作为首选的治疗，例如可以用强的松龙丁二酸钠(predonine), 强的松龙丁二酸钠甲酯(solu-medrol)和倍他米松(renderon)。并且，对于抗凝血治疗，可以用的有抗血小板药如潘生丁(persantine)和盐酸克冠卓(comelian);

25

用于慢性肾衰竭的医药：利尿剂[例如速尿(lasix), 丁苯氧酸(lunetoron)和阿佐塞米(diart)], 降压药(例如 ACE 抑制剂(苯丁酯脯酸马来酸酯(renivace)和钙拮抗剂(钙拮抗药)(maninhilone), α -受体阻断剂的结合被给药，优选地口服给药。

30

本发明通式(I)化合物其它可能的用途是抑制血栓的形成。基于在血液中甘油三酯的含量与血液凝固因子 VII 正相关，和 ω -3 型脂肪酸的摄取用于降低甘油三酯含量，而且，同时，凝固被抑制的事实，人们认为血甘油三酯过高症可能促进血栓的形成。因为患有高血脂的患者的VLDL(非常低密度脂蛋白)比患有普通脂血症的患者更强地增加从血管内皮细胞分泌血浆酶原活化因子抑制剂，所以认为甘油三酯(以后写作TG)的作用是降低纤维蛋白的活性。因此，考虑 TG 降低作用，通式(I)

35

的化合物可以有效地用于预防和治疗血栓的形成。化合物(I)可以单独给药或与任何下列举例性已知的治疗剂结合给药, 优选地口服给药。

5 用于预防和治疗血栓形成的医药:血液凝固抑制剂[例如肝素钠, 肝素钙, 苜丙酮香豆素钙(苜丙酮香豆素)], 血栓溶解剂[例如尿激酶], 抗血小板药[例如阿司匹林, 哑磺基吡唑啉酮(anturane), 潘生丁(persantine), 百乃定(panaldin), 西洛他唑(pletaal)]。

10 化合物(I)可以作为医药组合物(例如粉剂, 粒剂, 片剂, 丸剂, 胶囊, 注射剂, 糖浆, 乳剂, 弛剂, 悬浮液和溶液)以注射, 滴注, 吸入, 直肠给药或局部给药的方式口服或非口服使用。换句话说, 至少一类本发明的化合物可以单独或与药用载体(例如佐剂, 赋形剂, 形成辅助剂和/或稀释剂)结合使用。

15 这些药物组合物可以通过常规方法制备。这些组合物可以通过常用的活性成分与添加剂如赋形剂, 稀释剂和载体混合/捏合而制备。在本说明书中, “非口服给药”包括皮下注射, 静脉注射, 肌肉注射, 腹膜注射或滴注。可注射的组合物例如无菌可注射的水悬浮液或油悬浮液, 可以通过在相关领域已知的方法用合适的分散剂或湿润剂制备。无菌可注射组合物可以是在可以非口服给药的无-毒稀释剂或溶剂中在无菌条件下可注射的溶液或悬浮液例如水溶液。作为可以应用的载体或溶剂, 可被提到的有例如水, 林格溶液和等渗食盐水溶液。另外, 无菌非挥发性油也可以被用作普通溶剂或悬浮溶剂。为此, 任何非挥发性油和脂肪酸都可以被应用, 包括天然或合成或半合成脂肪油或脂肪酸以及天然或合成或半合成甘油一-或二-或三-酯。

20

25

用于直肠使用的栓剂可以通过将药物与合适的非刺激性赋形剂, 例如可可脂或在常温为固体, 在肠管内温度下为液体, 并在直肠内熔化且释放药物的聚乙二醇混合而制备。

30 作为用于口服给药的固体剂量形式, 可被提到的有例如上述的粉剂, 粒剂, 片剂, 丸剂和胶囊。这类如上所述的剂量形式的组合物可以通过将作为活性成分的化合物与至少一种添加剂混合/捏合而制备, 添加剂的例子有蔗糖, 乳糖, 纤维素, 甘露糖醇(D-甘露糖醇), 多醇, 糊精, 淀粉(例如玉米淀粉), 微晶纤维素, 琼脂, 藻酸盐, 几丁质, 脱乙酰壳多糖, 果胶, 黄蓍胶, 阿拉伯胶, 明胶, 胶原, 酪蛋白, 清蛋白, 合成

35

5 或半合成聚合物或甘油酯。这些组合物可以进一步如在一般情况下，选
择性地含有添加剂例如惰性稀释剂，润滑剂如硬脂酸和硬脂酸镁，防腐
剂如对羟苯甲酸酯类和山梨糖，抗氧化剂如抗坏血酸， α -生育酚和半胱
氨酸，崩解剂(例如 floscaromelose sodium)，粘结剂(例如羟基丙基纤维
10 素)，增稠剂，缓冲剂，甜味剂，调味剂和香味剂。片剂和丸剂可以选
择性地带有肠衣制备。作为用于口服给药的液体制剂，可被提到的有例
如药用乳化剂，糖浆，悬液，悬浮液和溶液，它们可以选择性地含有惰
性稀释剂如水，而且，根据需要，含有添加剂。这些用于口服给药的液
体组合物可以通过常规方法例如将作为活性成分的化合物与惰性稀释
剂和需要时任何其它添加剂混合而制备。

可口口服给药的组合物，随着形式的变化，掺有一般 0.01 至 99W%，
优选地 0.1 至 90W%，通常为 0.5 至 50%本发明化合物作为活性成分。
对于具体病人的剂量，考虑年龄，体重，一般健康状况，性别，饮食，
15 给药时间，给药方法，分泌速率，药物的结合，病情，然后是患者接受
的治疗和其它因素而确定。包含本发明化合物(I)的脂质体含量降低剂如
甘油三酯含量降低剂在毒性方面相对较低并可以安全使用。尽管日剂量
随患者状况和体重，化合物种类，给药途径和任何其它因素而变化，但
20 在例如，用于预防和治疗高血脂时口服给药的情况下，每个成人(约 60kg
体重)的日剂量的范围为 1 至 500mg，优选地 10 至 200mg 有效成分[化
合物(I)]，而对于非口服给药组合物，日剂量范围为 0.1 至 100mg，优选
地 1 至 50mg，一般为 1 至 20mg 有效成分。在此范围内，都没有观察到
毒性。

25 实施本发明的最佳方案

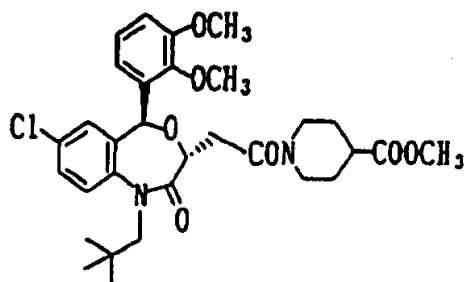
下面的实施例、配制实施例和试验实施例将更详细说明本发明，而
决不是限制本发明。

实施例

30 实施例 1

N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-
4, 苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-羧酸甲酯

5



10

在室温下向(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酸(0.5g)和 0.25g 哌啶-4-羧酸甲酯盐酸化物的二甲基甲酰胺(10ml)的溶液中, 加入氰基磷酸二乙酯(0.28g)和三乙胺(0.38ml), 并搅拌该混合物 1 小时, 向混合物中加入水(10ml)和乙酸乙酯(100ml)。用 1N HCl 和碳酸氢钠的饱和水溶液洗涤有机相, 接着于无水硫酸镁上干燥, 蒸出溶剂, 残余物用硅胶色谱法(洗脱剂: 己烷: 乙酸乙酯=1 : 1(v/v)纯化, 得 0.62g 无色结晶产品, 熔点 124-126

15

元素分析: $C_{31}H_{39}ClN_2O_7 \cdot 0.3H_2O$

计算值: C, 62.84; H, 6.74; N, 4.73

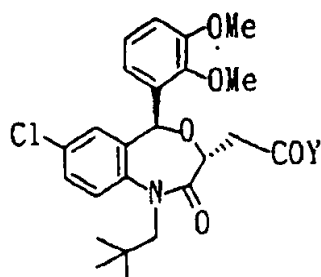
实测值: C, 62.78; H, 6.69; N, 4.72

20

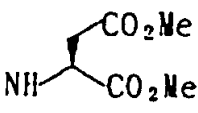
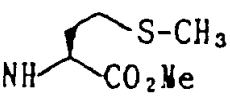
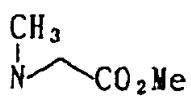
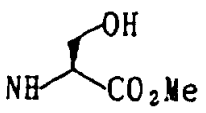
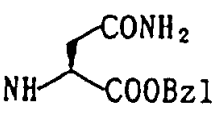
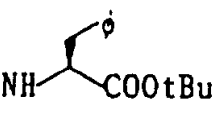
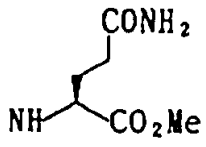
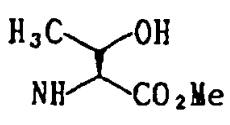
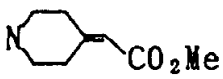
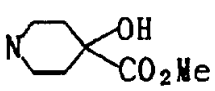
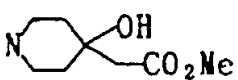
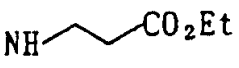
实施例 2

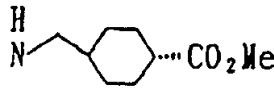
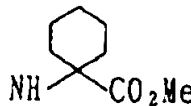
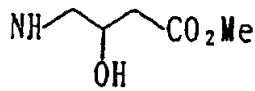
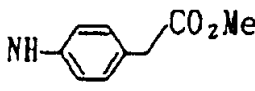
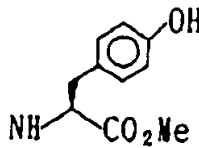
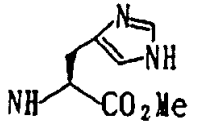
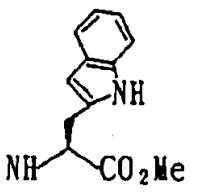
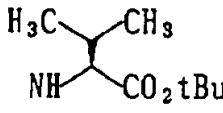
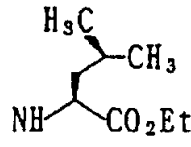
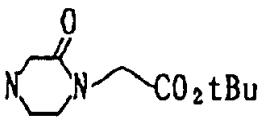
用实施例 1 基本上相同操作, 得出[表 1]所示的化合物。

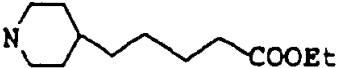

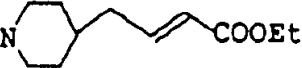
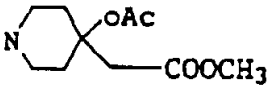



[表 1]



化合物编号	Y	熔点(°C)
2-1		159-160
2-2		110-112
2-3		200-202
2-4		123-125
2-5		196-198
2-6		169-171
2-7		256-258
2-8		175-177
2-9		86-89

化合物编号	Y	熔点(°C)
2-10		154-155
2-11		141-142
2-12		146-148
2-13		111-113
2-14		125-127
2-15		180-180.5
2-16		195-197
2-17		203-204
2-18		132-134
2-19		197-200
2-20		165-166
2-21		142-145

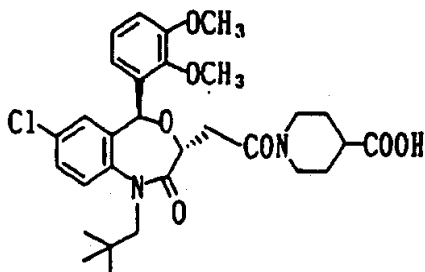
化合物编号	Y	熔点(°C)
2-22		209-210
2-23		123-125
2-24		96-98
2-25		107-108
2-26		142-144
2-27		216-218
2-28		132-134
2-29		非晶形固体
2-30		非晶形固体
2-31		非晶形固体

化合物编号	· y	熔点(°C)
5 2-32		104-106
2-33		115-116
10 2-34		103-105
15 2-35		193-195
2-36		126-128
20 2-37		124-127
2-38		150-151

实施例 3

N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-羧酸。

5



10

把实施例 1 所得化合物(0.5g)溶于 1N 氢氧化钠(4ml)、甲醇(10ml)和四氢呋喃(5ml)的混合物中。在室温搅拌该溶液 1 小时,把 1N HCl(50ml)和乙酸乙酯(100ml)加到该混合物中,用水洗有机相,于无水硫酸镁上干燥,除去溶剂,残余物用己烷-二乙醚重结晶,得 0.47g 无色晶体,熔点 145-147 °C。

15

元素分析: $C_{30}H_{37}ClN_2O_7 \cdot 0.3H_2O$

计算值: C, 62.29; H, 6.55; N, 4.84

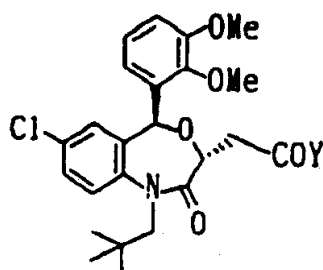
实测值: C, 62.20; H, 6.65; N, 4.83

20

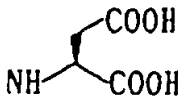
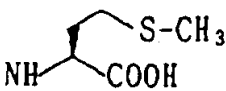
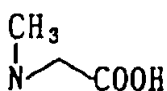
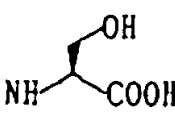
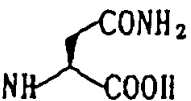
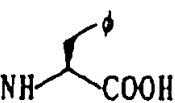
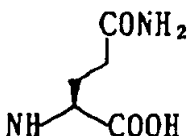
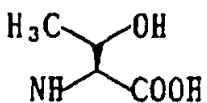
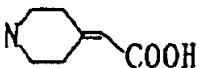
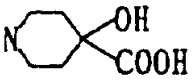
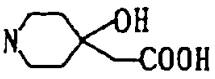

实施例 4

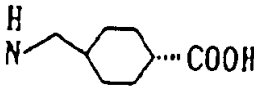
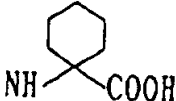
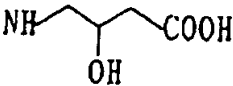
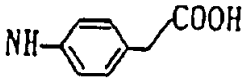
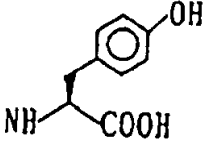
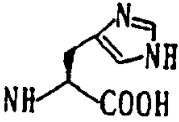
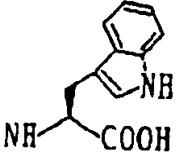
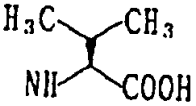
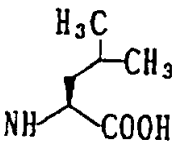
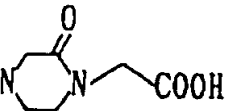
把实施例 2 所得的化合物,用实施例 3 基本上相同操作,得到[表 2]所示的化合物。

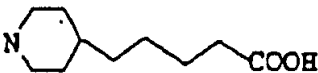

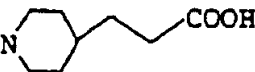
[表 2]



化合物编号	Y	熔点(°C)
4-1		非晶形固体
4-2		137-140
4-3		214-217
4-4		132-136
4-5		136-144
4-6		157-160
4-7		160-170
4-8		137-139
4-9		152-155

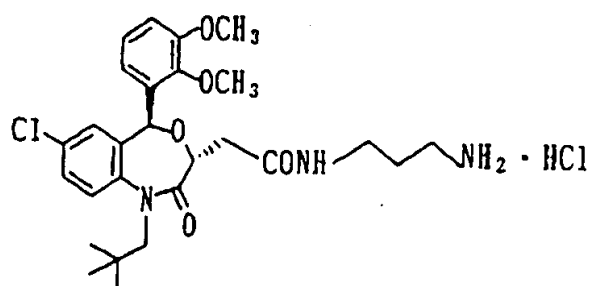
化合物编号	Y	熔点(°C)
4-10		145-150
4-11		107-110
4-12		134-136
4-13		135-140
4-14		147-150
4-15		134-136
4-16		140-142
4-17		137-140
4-18		228-230
4-19		156-159
4-20		163-166
4-21		165-167

化合物编号	Y	熔点(°C)
4-22		145-147
4-23		非晶形固体
4-24		122-124
4-25		158-160
4-26		160-162
4-27		200-205
4-28		非晶形固体
4-29		129-132
4-30		87-92
4-31		162-164

化合物编号	Y	熔点(°C)
4-32		非晶形固体
4-33		128-131
4-34		142-145

实施例 5

3-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰氨基]丙胺盐酸化物。



在 70 °C 下把实施例 6-31 所得化合物(0.2g)和胍水合物(0.10g)的乙醇溶液搅拌 1 小时。把乙酸乙酯(50ml)加到反应混合物中,用水洗混合物,并干燥,接着蒸出溶剂,残余物溶于乙酸酯(50ml)中,向溶液加入氯化氢(4N 乙酸乙酯溶液)(0.1ml)。蒸出溶剂,残余物用乙醇-二乙醚重结晶,得 50mg 无色晶体,熔点 158-163 °C。

元素分析: $C_{27}H_{37}Cl_2N_3O_5 \cdot 1.7H_2O$

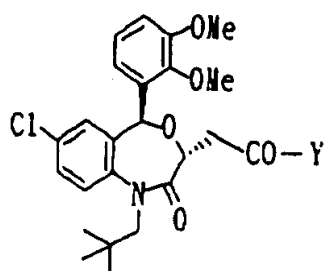
计算值: C, 55.42; H, 6.92; N, 7.18

实测值: C, 55.21; H, 6.90; N, 7.12

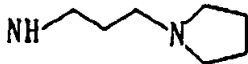

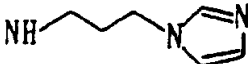
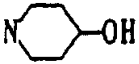
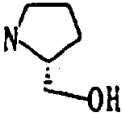
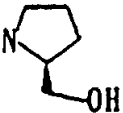
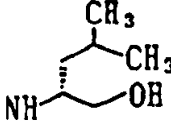
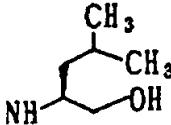
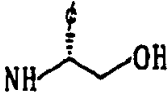
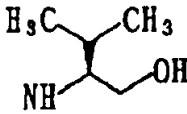
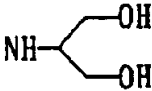

实施例 6

用(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酸,用实施例 1 基本上相同步骤,可以得到[表 3]所示的化合物。

[表 3]



化合物编号	Y	熔点(°C)
6-1		95-101
6-2		135-230 (分解)
6-3		101-105
6-4		270-283 (分解)
6-5		109-111
6-6		243-245
6-7		非晶形固体
6-8		133-135
6-9		164-165

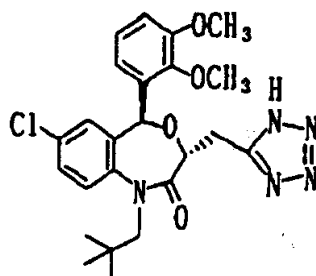
化合物编号	Y	熔点(°C)
6-10		99-103
6-11		96-98
6-12		143-145
6-13		136-140
6-14		119-122
6-15		119-121
6-16		106-109
6-17		非晶形固体
6-18		204-206
6-19		106-108
6-20		111-121
6-21		118-120

化合物编号	Y	熔点(°C)
6-22		112-119
6-23		115-117
6-24		112-114
6-25		145-148
6-26		184-185
2-27		125-127
2-28		145-150
6-29		173-174
6-30		181-183
6-31		油
6-32		90-95
6-33		118-120

化合物编号	Y	熔点(°C)
5	6-34	147-148
	6-35	118-121
10	6-36	97-100
	6-37	227-228
15	6-38	非晶形固体
20	6-39	192-194

实施例 7

(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-(1H(或 3H)四唑-5-基)甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-2-酮



(1) 把(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酸(2.0g), 氯化铵(1.2g)和三乙胺(1.0ml)的二甲基甲酰胺溶液于冰浴中冷却。向该溶液加入氰基磷酸二乙酯(0.85g)和三乙胺(0.5ml), 搅拌混合物又 20 分钟, 冰水加入其中, 接着用乙酸乙

酯提取，用水洗有机物，于无水硫酸镁上干燥，蒸出溶剂，残余物用二乙醚重结晶，得 1.0g(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺无色晶体，熔点 170-172 °C。

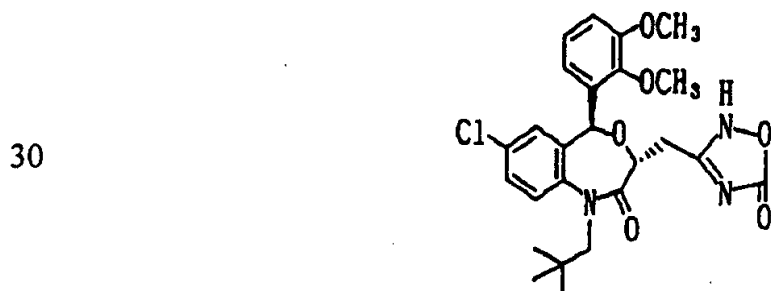
5 (2) 把(1)所得的化合物(3.2g)和亚硫酸氯(1.8ml)悬浮在甲苯(40ml)中，温度从 110 到 120 °C 范围搅拌悬浮液 1 小时，除去溶剂，向残余物中加入乙酸乙酯(100ml)和碳酸氢钠(50ml)的饱和水溶液，于无水硫酸钠上干燥有机相，蒸出溶剂，用硅胶柱色谱法(洗脱液：己烷：乙酸乙酯=3:1V/V)纯化残余物，得 1.7g(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-2-酮无色晶体，熔点 193-194 °C。

15 (3) 向(2)所得的化合物(1.7g)的甲苯(20ml)溶液中，加入三甲基硅叠氮化物(0.45g)和氧化二丁锡(IV)(30mg)。温度从 110 到 120 °C 范围搅拌混合物 24 小时。浓缩反应混合物，向其中加入二乙醚(20ml)，接着用氢氧化钠水溶液洗涤。用 1N HCl 酸化水相，然后用乙酸乙酯提取，用水洗有机相，然后于无水硫酸钠上干燥，蒸出溶剂，用二氯甲烷-己烷重结晶残余物，得无色晶体，熔点 148-150 °C。

20 元素分析：C₂₄H₂₈ClN₅O₄ · 0.5H₂O
计算值：C, 58.24；H, 5.91；N, 14.15
实测值：C, 58.43；H, 6.18；N, 13.76

实施例 8

25 (3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-2-酮



35 向乙醇(15ml)中加入实施例 7-(2)所得的化合物(0.5g)，盐酸羟胺(0.25g)和碳酸钠(0.55g)。混合物回流加热 8 小时。减压浓缩反应混合物，向其中加入乙酸乙酯(20ml)和水(20ml)。用水洗有机相，并于无水硫酸

钠上干燥，蒸出溶剂，残余物(0.55g)羰基二咪唑(0.5g)和三乙胺(0.3ml)溶于乙酸乙酯(30ml)中。溶液回流加热 6 小时，反应混合物用水洗，并干燥。蒸出溶剂，用硅胶柱色谱法(洗脱液：二氯甲烷：甲醇：H₂O=250：5：0.5(v/v))纯化残余物，得 0.44g 无色晶体，熔点 130-133 °C。

5

元素分析：C₂₅H₂₈ClN₃O₆

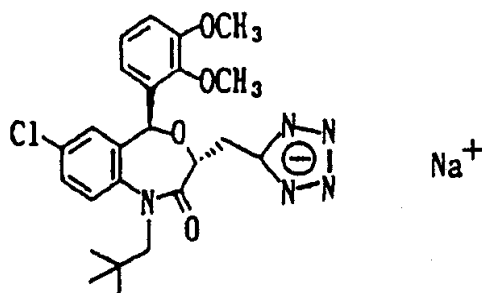
计算值：C, 59.82；H, 5.62；N, 8.37

实测值：C, 59.57；H, 5.78；N, 7.97

10 实施例 9

(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-1,2,3,5-四氢-3-(四唑-5-基)甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-2-酮钠盐

15



20

把 1N NaOH(1.02ml) 加到实施例 7 所得化合物(0.6g)的甲醇(10ml)溶液中，减压浓缩，浓缩液溶于乙酸乙酯(30ml)中，减压浓缩留下粉状残余物，二乙醚(20ml)加到粉状残余物中，过滤收集 0.61g 白色粉状产品。

元素分析：C₂₄H₂₇ClN₅O₄Na · H₂O

25

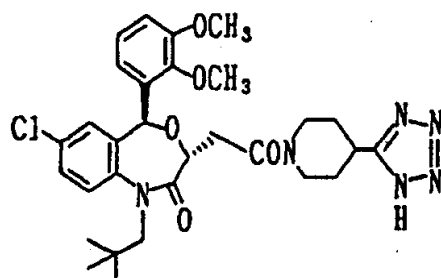
计算值：C, 54.81；H, 5.56；N, 13.31

实测值：C, 54.59；H, 5.82；N, 13.03

实施例 10

5-[2-(N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-基]]1H(或 3H)四唑

30



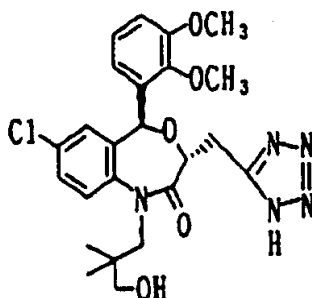
35

实施例 6-29 所得的化合物(0.3g)用实施例 7-(3)基本上相同的步骤, 得 0.25g 无色晶体, 熔点 185-187 °C。

5 元素分析: $C_{30}H_{37}ClN_6O_5 \cdot H_2O$:
计算值: C, 58.58; H, 6.39; N, 13.36
实测值: C, 58.84; H, 6.15; N, 13.46

10 实施例 11

(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲丙基)-1,2,3,5-四氢-3-[(1H(或 3H)四唑-5-基)甲基]-4,1-苯并氧杂吡庚因-2-酮



(1) 向(S)-4-氯-2-[α -羟基-(2,3-二甲氧苯基)甲基]苯胺(2.0g)和碳酸氢钠(0.86g)的乙酸乙酯(20ml)溶液中滴入二甲基丙二酰氯的单乙酯(1.3g)的乙酸乙酯(20ml)溶液。混合物于冰冷却下搅拌 3 小时。水(30ml)加入溶液中, 有机相于无水硫酸钠上干燥, 蒸发溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法纯化, 得(S)-2-[N-[2-(2,3-二甲氧基- α -羟苄基)-4-氯苄基]氨基甲酰基]-2,2-二甲基乙酸乙酯(2.92g)无色油状化合物。

25 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.22(3H,t,J=7.4Hz), 1.37(3H,s), 1.42(3H,s), 3.84(3H,s), 3.89(3H,s), 4.05-4.19(3H,m), 6.01(1H,s), 6.61(1H,dd,J=1.8,7.4Hz), 6.90-7.05(3H,m), 7.28(1H,dd,J=3.0,8.8Hz), 8.07(1H,d,J=8.4Hz), 9.49(1H,br)

30 (2) 在冰冷却下, 把氢化铝锂(0.5g)加到(1)所得的化合物(2.83g)的四氢呋喃(30ml)溶液中, 混合物于室温搅拌 3 小时, 1NNaOH(13ml)水溶液和水(50ml)加到反应混合物中, 然后过滤出不溶物。用乙酸乙酯提取滤液, 提取物用水洗, 干燥, 然后蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法(洗脱液: 己烷: 乙酸乙酯=1: 1(v/v))纯化, 得(S)-[5-氯-2-(2,2-二甲基-3-羟丙基)氨基苄基](2,3-二甲氧苯基)甲醇(0.88g)无色油状化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.91(3H,s), 0.93(3H,s), 2.95(2H,s), 3.37(2H,s),
3.83(3H,s), 3.88(3H,s), 5.99(1H,s), 6.63(1H,d,J=8.8Hz),
6.77(1H,dd,J=1.6,7.6Hz), 6.90(1H, dd, J=1.6,7.6Hz), 7.03(1H,d,J=2.6Hz),
7.03(1H,t,J=7.6Hz), 7.13(1H,dd,J=2.6,8.8Hz)

5

(3) 向(2)所得化合物(0.88g)的乙酸乙酯(10ml)溶液中加入碳酸氢钠(0.39g), 向该混合物中加入富马酰氯单乙酯(0.45g)的乙酸乙酯(10ml)溶液, 室温搅拌 30 分钟, 用水洗反应混合物, 干燥, 蒸出溶剂, 残余物溶于乙醇(10ml), 向其中加入碳酸钾(0.70g), 混合物于室温搅拌过夜,
10 向反应混合物中加入乙酸乙酯(50ml), 用水洗并干燥, 蒸出溶剂, 用乙酸乙酯-己烷重结晶残余物, 得(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-(2,2-二甲基-3-羟丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶-3-乙酸乙酯(0.57g)无色晶体, 熔点 188-190 $^{\circ}\text{C}$ 。

15

(4) 由(3)所得化合物(0.5g)溶于四氢呋喃(5ml)和乙醇(3ml)的混合物中, 向溶液加入 1N 氢氧化钠(1ml)水溶液, 于 60 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 20 分钟, 向反应混合物中加水(50ml), 用乙酸乙酯提取, 干燥提取液, 蒸出溶剂, 残余物用乙酸乙酯-己烷重结晶, 得(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-(3-羟基-2,2 二甲丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶-3-乙酸
20 (0.33g)的无色晶体, 熔点 199-202 $^{\circ}\text{C}$ 。

25

(5) 向(4)所得化合物(2g)和 3-氨基丙腈(0.29g)的二甲基甲酰胺(20ml)溶液中于室温加入氰基膦酸二乙酯(0.75g)和三乙胺(0.51g), 搅拌混合物 30 分钟, 向其中加入乙酸乙酯(100ml), 该混合物用水洗并干燥, 然后蒸出溶剂, 残余物用己烷重结晶, 得 3-[[[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-(3-羟基-2,2 二甲丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶-3-乙酰基]氨基]丙腈(2.25g)的无色晶体, 熔点 118-121 $^{\circ}\text{C}$ 。

30

(6) 由(5)所得化合物(2g)和乙酰(0.39g)溶于吡啶(20ml)中, 向溶液中加入二甲氨基吡啶(0.1g), 混合物于室温搅拌 30 分钟, 蒸出溶剂, 残余物溶于乙酸乙酯(100ml), 该溶液用 1N HCl 和水洗, 接着于无水硫酸镁上干燥, 蒸出溶剂, 留下 3-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶-3-乙酰基]氨基丙腈(2.2g)的无色非晶形固体产品。

35

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.95(3H,s), 1.01(3H,s), 2.03(3H,s), 2.55-2.71(2H,m),
2.92(1H,dd,J=8.0,14.4Hz), 3.41-3.59(3H,m), 3.62(3H,s),

3.72(1H,d,J=11.2Hz), 3.86(1H,d,J=11.2Hz), 3.90(3H,s),
4.33(1H,dd,J=5.0,8.0Hz), 4.56(1H,d,J=14.2Hz), 6.26(1H,s)
6.50-6.60(1H,br), 6.64(1H,s), 6.97-7.38(5H,m)

5 (7) 在 60 °C 下由(6)所得的化合物(2.2g), 三苯膦(2.0g), 偶氮二羧
酸二乙酯(0.87g)和三乙基甲硅烷基叠氮化物(1.3g)的四氢呋喃(10ml)溶
液搅拌 2 小时, 反应混合物减压浓缩, 用硅胶柱色谱法(洗脱液: 己烷:
乙酸乙酯=1 : 1(v/v))纯化浓缩液, 得(3R,5S)-7-氯-3-[1-(2-氰乙基)-1H-
10 四唑-5-基]甲基-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-(2,2 二甲基-3-羟丙基)-1,2,3,5-四
氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-2-酮的无色油状化合物, 这个化合物溶于甲醇
(10ml)和四氢呋喃(10ml)的混合物中, 向其中加入 1N 氢氧化钠(8ml)水
溶液。60 °C 搅拌混合物 1 小时。向反应混合物中加水(50ml), 用 1N HCl
酸化, 接着用乙酸乙酯提取, 干燥提取液蒸出溶剂, 用乙酸乙酯-己烷
重结晶残余物, 得 0.96g 无色晶体, 熔点 158-160 °C。

15

元素分析: $C_{24}H_{28}ClN_5O_5$:

计算值: C, 57.43; H, 5.62; N, 13.95

实测值: C, 57.55; H, 5.58; N, 13.75

20

实施例 12

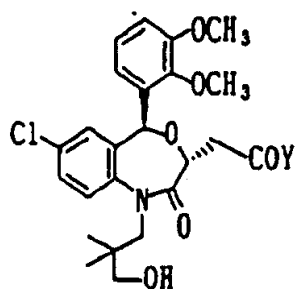
实施例 11-(4)所得的化合物用实施例 1 基本相同步骤操作, 得[表 4]
所示的化合物。

25

30

35

[表 4]

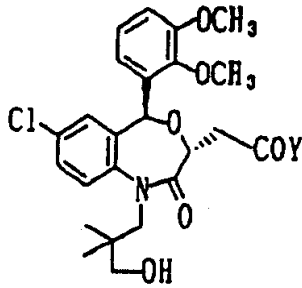


化合物编号	Y	熔点(°C)
12-1		115-116
12-2		121-124
12-3		133-135
12-4		134-137
12-5		160-161
12-6		116-119

实施例 13

实施例 12 所得的化合物用实施例 3 基本相同步骤操作, 得[表 5]所示化合物。

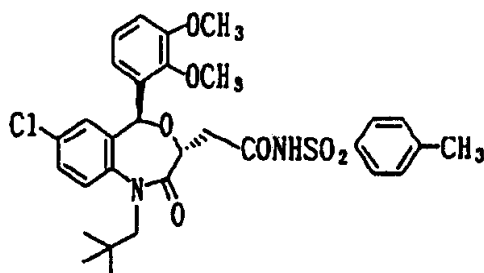
[表 5]



化合物编号	Y	熔点(°C)
13-1		135-140
13-2		162-165
13-3		228-230
13-4		161-165
13-5		155-158

实施例 14

N-甲苯磺酰基-(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺

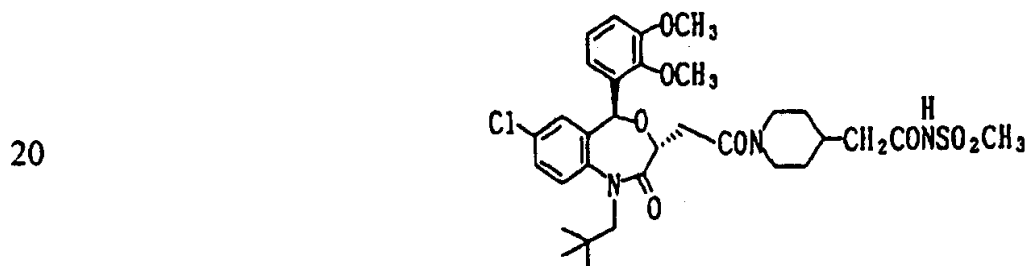


向(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶-3-乙酸(0.5g)和对甲苯磺酰胺(0.22g)的二氯甲烷溶液中加入 1-乙基-3-(3'-二甲氨基丙基)碳化二亚胺(0.27g)和二甲氨吡啶(20mg)。混合物于室温搅拌 3 小时,减压浓缩,浓缩液溶于乙酸乙酯(100ml),用水洗溶液,并干燥,然后蒸出溶剂,残余物用硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷:甲醇:水=200:10:1(v/v))纯化,得 0.6g 无色晶体,熔点 110-113 °C。

10 元素分析: $C_{31}H_{35}ClN_2O_7S \cdot H_2O$
 计算值: C, 58.81; H, 5.89; N, 4.42
 实测值: C, 58.73; H, 5.73; N, 4.62

实施例 15

15 N-甲基磺酰基-[N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶-3-乙酰基]哌啶]-4-乙酰胺

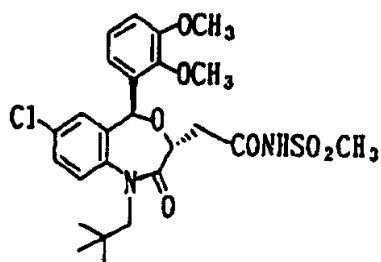


基本上用实施例 14 相同的步骤,用实施例 4-2 所得 N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸(0.5g)和甲磺酰胺(0.4g),得 0.3g 无色晶体,熔点 158-160 °C。

30 元素分析: $C_{32}H_{42}ClN_3O_8S \cdot 0.5H_2O$
 计算值: C, 57.09; H, 6.44; N, 6.24
 实测值: C, 56.85; H, 6.47; N, 6.09

实施例 16

35 N-甲基磺酰基-(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡啶-3-乙酰胺



5

10

(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-
 苯并氧杂吡庚因-3-乙酸和甲磺酰胺，用实施例 14 基本相同步骤操作，
 得无色晶体，熔点 212 °C。

元素分析: $C_{25}H_{31}ClN_2O_7$

计算值: C, 55.70 ; H, 5.80 ; N, 5.20

实测值: C, 55.95 ; H, 6.01 ; N, 4.99

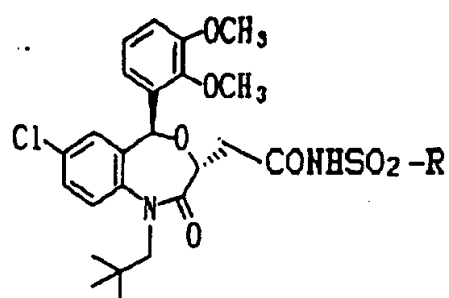
15

实施例 17

20

用(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-
 4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酸分别与邻甲磺酰胺，苯磺酰胺，异丙磺酰胺
 和乙磺酰胺反应，基本上用实施例 14 相同方法，得出表 6 所示相应化
 合物。

[表 6]



5

10

化合物编号	R	熔点(°C)
17-1		非晶形固体
17-2		158-161
17-3		149-150
17-4	Et	135-140

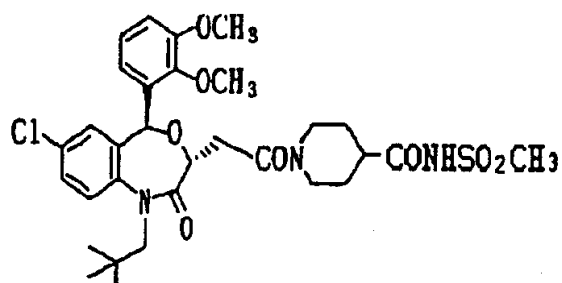
15

20

实施例 18

25

N-甲磺酰基-[N-(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶]-4-甲酰胺。



30

35

用实施例 3 制备的化合物(0.5g)和甲磺酰胺(0.1g),基本上用实施例 14 的同样步骤,得 0.4g 无色晶体产品,熔点 187-189 °C。

元素分析: $C_{31}H_{40}ClN_3O_8S \cdot 1/2H_2O$

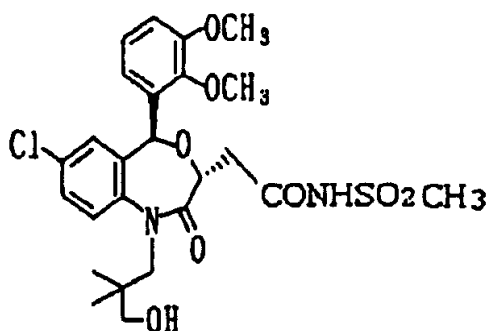
计算值: C, 56.48; H, 6.27; N, 6.73

实测值: C, 56.28; H, 6.41; N, 6.29

5 实施例 19

(3R,5S)-N-甲磺酰基-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺

10



15

用实施例 11-(4)产生的化合物(0.4g)和甲磺酰胺(0.1g), 用实施例 14基本上相同的步骤, 得 0.075g 无色晶体产品, 熔点 221-223 °C。

元素分析: $C_{25}H_{31}ClN_2O_8S$

计算值: C, 54.10; H, 5.63; N, 5.05

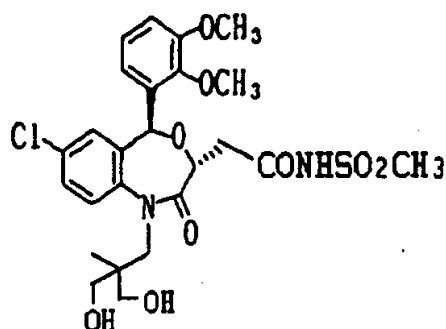
实测值: C, 54.30; H, 5.69; N, 4.87

20

实施例 20

(3R,5S)-N-甲磺酰基-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-(3-羟基-2-羟甲基-2-甲丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺

25



30

35

(1) 在-78 °C下向草酰氯(2.2ml)的二氯甲烷(120ml)溶液中, 滴入二甲亚砜(2.4ml)的二氯甲烷溶液(20ml)。在-78 °C搅拌混合物 10 分钟, 向其中加入 5-(羟甲基)-2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷(2g)的二氯甲烷(40ml)溶液。在-78 °C搅拌混合物又 15 分钟。向该溶液中加入三乙胺(13.2ml)。混合物温热到 0 °C, 向其中加入氯化铵饱和水溶液(40ml)。有机相用水洗, 于无水硫酸钠上干燥。接着蒸出溶剂, 用硅胶柱色谱法[洗脱液:

己烷: 乙酸乙酯(3:1)]纯化残余物, 得 2g 无色油状醛化合物, 向该醛(2g)的甲醇溶液中, 加入(S)-4-氯-2-[α -羟基-(2,3-二甲氧苯基)甲基]苯胺(3.3g)和乙酸(0.75g)。混合物于室温搅拌 10 分钟, 向其中加入氰基硼氢化钠(0.8g)。混合物于 60 °C 搅拌过夜, 其中加入水, 接着用乙酸乙酯提取。提取液顺序地用 1N 氢氧化钠水溶液和水洗, 于无水硫酸钠上干燥, 蒸出溶剂, 用硅胶柱色谱法[洗脱液: 己烷: 乙酸乙酯(2:1)]纯化残余物, 得 3.7g(S)-[2-(2,2,5-三甲基-1, 3-二噁烷-5 基甲基)氨基-5-氯苯基](2,3-二甲氧苯基)甲醇无色油状化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.81(3H,s), 1.38-1.45(6H,m),
3.22(2H,s), 3.30-3.40(1H,br), 3.60(4H,s), 3.83(3H,s),
3.89(3H,s), 4.90-5.00(4H,br), 5.97(1H,s), 6.71-7.27(6H,m)

(2) 向(1)制备化合物(3.7g)的乙酸乙酯(40ml)溶液, 加入碳酸氢钠(1.78g)。在 0 °C 把富马酰氯的单乙酯(1.41g)加入到该混合物中。室温搅拌混合物 30 分钟, 向该溶液中加入水, 用水洗涤有机相, 然后于无水硫酸钠上干燥, 接着蒸出溶剂。残余物(5.2g)溶于乙醇(100ml)中, 向其中加入碳酸钾(1.1g)。混合物于室温搅拌过夜。向反应混合物中加水, 用乙酸乙酯提取, 提取液于无水硫酸钠上干燥, 然后蒸出溶剂, 用硅胶柱色谱法[洗脱液: 己烷: 乙酸乙酯=2:1]纯化残余物, 得 2.65g(3R,5S)-7-氯-1-(2,2,5-三甲基-1, 3-二噁烷-5-基甲基)-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酸乙酯(A)和 1.12g(3R,5S)-7-氯-1-(3-羟基-2-羟甲基-2-甲丙基)-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酸乙酯(B), 二者均为无色非晶形固体产品。

A: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.95(3H,s), 1.24(3H,t,J=7.0Hz),
1.36&1.39(各 3H,s), 2.77(1H,dd,J=5.8,16.4Hz),
3.04(1H,dd,J=7.8,16.4Hz), 3.29(1H,d,J=12.2Hz)
3.40(1H,d,J=12.2Hz), 3.58(3H,s), 3.68(2H,s),
3.89(3H,s), 4.07-4.19(3H,m), 4.40(1H,dd,J=5.8,7.8Hz)
4.48(1H,d,J=14.2Hz), 6.16(1H,s), 6.63(1H,d,J=1.8Hz),
6.95-7.45(6H,m)

B: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.62(3H,s), 1.25(3H,t,J=7.0Hz),
2.78(1H,dd,J=5.2,16.6Hz), 3.07(1H,dd,J=8.2,16.6Hz),
3.39-3.80(4H,m), 3.60(3H,s), 3.89(3H,s)
4.13(2H,dq,J=1.8,7.0Hz), 4.20-4.28(1H,m),
4.41(1H,dd,J=5.2,18.2Hz), 4.85(1H,d,J=14.6Hz)
6.12(1H,s),6.63(1H,s), 6.89-7.39(6H,m)

5 (3) 把 1N 氢氧化钠水溶液(40ml)加到(2)制备的化合物(A)的乙醇溶液中，混合物于 60 °C 搅拌 1 小时，向其中加入水，接着用 1N HCl 中和。用乙酸乙酯提取反应混合物，提取液于无水硫酸钠上干燥，然后蒸出溶剂，得 2.3g(3R,5S)-7-氯-1-(2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基甲基)-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酸无色非晶形固体产品。

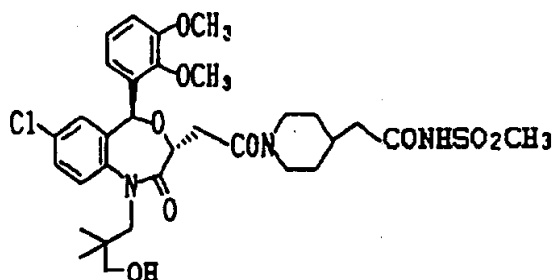
¹H-NMR(CDCl₃) δ:0.95(3H,s), 1.35&1.39(各 3H,s),
2.84(1H,dd,J=5.4,16.4Hz), 3.08(1H,dd,J=7.8,16.4Hz),
10 3.28(1H,d,J=12.2Hz), 3.41(1H,d,J=12.2Hz), 3.58(3H,s),
3.69(2H,s), 3.89(3H,s), 4.16(1H, d, J=13.8Hz),
4.35(1H,dd,J=5.4,7.8Hz), 4.89(1H,d,J=13.8Hz)
6.16(1H,s),6.65(1H,d,J=2.0Hz), 6.96-7.47(5H,m)

15 (4) 向(3)制备化合物(0.15g)的二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入甲磺酰胺(29mg)，1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺·盐酸化物(65mg)和二甲氨基吡啶(10mg)。混合物于室温搅拌过夜，向其中加入乙酸乙酯(50ml)。用水洗混合物，接着于无水硫酸钠上干燥，蒸出溶剂，残余物溶于丙酮(2ml)，向溶液中加入对甲苯磺酸水合物(0.1g)，混合物于室温
20 搅拌过夜，向其中加入乙酸乙酯(50ml)。混合物用水洗，并于无水硫酸钠上干燥，接着蒸出溶剂，残余物用乙酸乙酯和己烷(1:1)混合物洗涤，过滤得 40mg 无色非晶形固体产品。

¹H-NMR(CDCl₃) δ:0.63(3H,s), 2.85-2.92(2H,m),
3.28(3H,s), 3.25-3.70(5H,m), 3.59(3H,s), 3.89(3H,s),
25 4.43(1H,t,J=6.1Hz), 4.78(1H,d,J=14.2Hz), 8.16(1H,s),
6.67(1H,s), 6.95-7.40(6H,m)

实施例 21

30 N-甲基磺酰基-[N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶]-4-乙酰胺



35

用实施例 13-1 制得化合物(0.5g)和甲磺酰胺(0.1g), 用实施例 14 基本上相同步骤, 得 90mg 无色晶体, 熔点 175-180 °C。

5

元素分析: $C_{32}H_{42}ClN_3O_9S$

计算值: C, 56.50; H, 6.22; N, 6.18

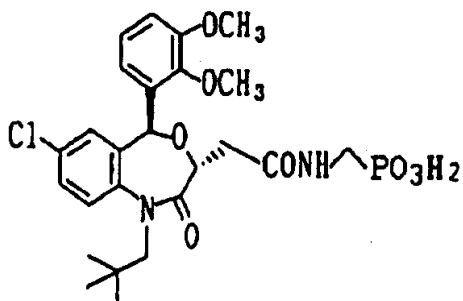
实测值: C, 56.70; H, 6.50; N, 5.90

实施例 22

10

(3R,5S)-N-膦酰基甲基-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺

15



把三甲基硅烷基溴(0.38g)加实施例 2-38 制备化合物(1.0g)的二氯甲烷(5ml)溶液中。混合物室温搅拌过夜, 其中加入乙酸乙酯, 混合物用 0.5N 氢氧化钠水溶液, 氯化铵饱和水溶液和水洗涤, 接着于无水硫酸钠上干燥, 蒸出溶剂, 残余物用乙醇和二乙醚(1:10)混合物重结晶, 得无色晶体 0.41g, 熔点 152-155 °C。

20

元素分析: $C_{25}H_{32}ClN_2O_8P \cdot 1.7H_2O$

25

计算值: C, 51.28; H, 6.09; N, 4.78

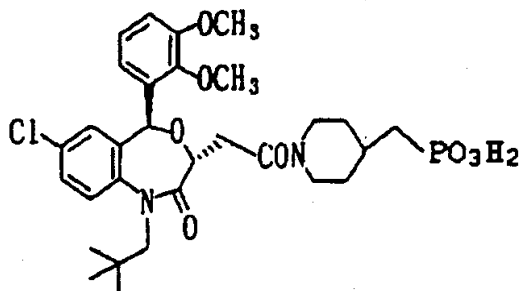
实测值: C, 51.20; H, 6.11; N, 4.77

实施例 23

30

N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]-4-膦酰基甲基哌啶

35



用实施例 2-37(2g)制得的化合物, 用实施例 22 基本上相同步骤, 得 1g 无色晶体, 熔点 174-175 °C。

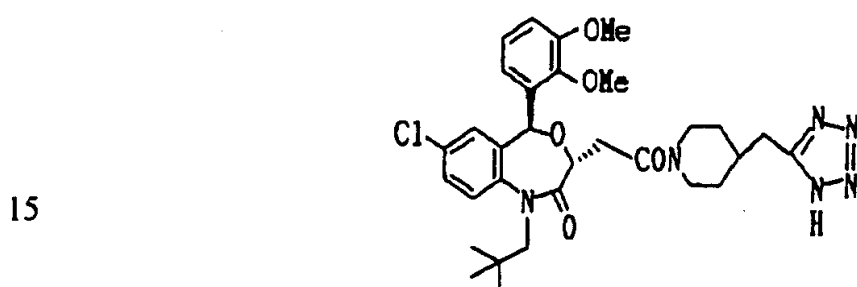
元素分析: $C_{30}H_{41}ClN_2O_8P$:

5 计算值: C, 56.12; H, 6.75; N, 4.36

实测值: C, 55.95; H, 6.58; N, 4.05

实施例 24

10 5-[[N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-基]甲基]1H(或 3H)-四唑



20 (1) 在 0 °C 下把三乙胺(2.0ml)和氰基膦酸二乙酯(0.5g)加到实例 4-2 所制得的化合物(1.5g)和氯化铵(0.7g)的二甲基甲酰胺(12ml)溶液中, 混合物搅拌 40 分钟, 并加入水, 用乙酸乙酯提取混合物, 提取溶液用水洗, 并用硫酸钠干燥, 接着蒸出溶剂, 残余物用己烷-乙酸乙酯重结晶, 得 1.3g 酰胺化合物, 熔点 189-190 °C。

25 (2) 向(1)制得化合物(1.0g)的甲苯悬浮液(20ml)中加入亚硫酸氯(1ml)。混合物于 90 °C 搅拌 30 分钟, 把饱和碳酸氯钠水溶液加到反应混合物中, 用乙酸乙酯提取混合物, 有机相干燥, 蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法[洗脱液: 己烷: 乙酸乙酯: 甲醇(15:10:1)]纯化, 得无色晶体, 熔点 150-152 °C。

30 (3) 用(2)制得化合物(0.4g), 三甲基硅叠氮化物(0.16g)和氧化二丁基锡(IV)(20mg), 用实施例 7-(3)基本相同步骤, 得 0.37g 无色晶体, 熔点 168-170 °C。

元素分析: $C_{31}H_{39}ClN_6O_5 \cdot H_2O$

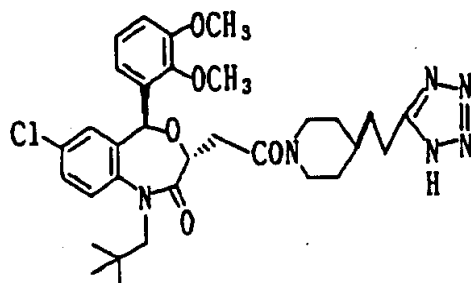
计算值: C, 59.18; H, 6.58; N, 13.36

35 实测值: C, 59.16; H, 6.43; N, 13.03

5
10
15
20
25
30
35

实施例 25

5-[2-[N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-基]乙基]1H(或 3H)-四唑



实施例 4-34 制得的化合物(0.3g), 用实施例 24 基本相同步骤, 得 0.25g 无色晶体, 熔点 155-158 °C。

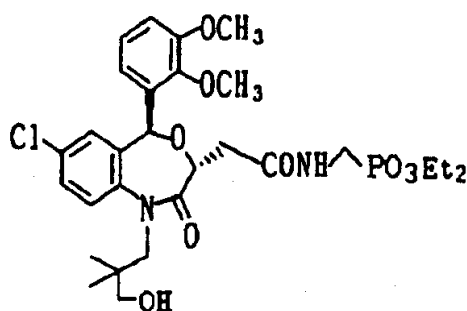
元素分析: $C_{32}H_{41}ClN_6O_5 \cdot H_2O$

计算值: C, 59.76; H, 6.74; N, 13.07

实测值: C, 59.91; H, 6.75; N, 12.87

实施例 26

(3R,5S)-N-双(乙氧基)膦酰基甲基-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺



用实施例 11-(4)产生的化合物(1.0g)和氨甲基磷酸二乙酯(0.38g), 用实施例 1 基本上相同步骤, 得 1.24g 无色晶体, 熔点 138-140 °C。

元素分析: $C_{29}H_{40}ClN_2O_9P$

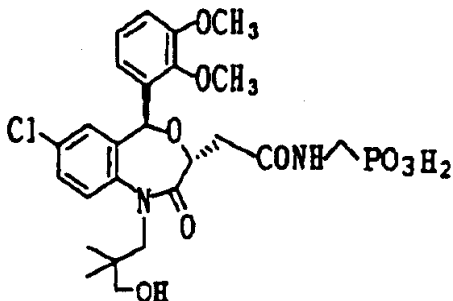
计算值: C, 55.55; H, 6.43; N, 4.47

实测值: C, 55.25; H, 6.47; N, 4.44

实施例 27

(3R,5S)-N-膦酰基甲基-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-(3-羟基-2,2-二甲丙基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺

5



10

用实施例 26 所得的化合物(0.3g), 用实施例 22 基本上相同步骤, 得 0.26g 非晶形固体化合物。

15

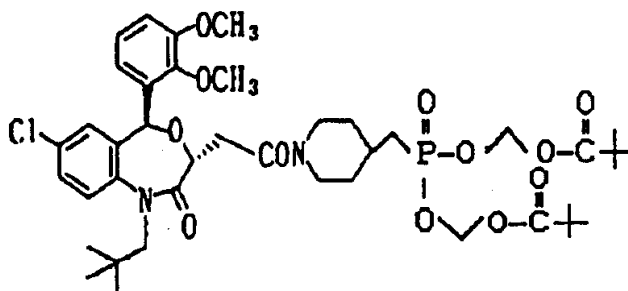
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta: 0.84(3\text{H}, \text{s}), 0.93(3\text{H}, \text{s}), 2.75-2.82(2\text{H}, \text{m}), 3.20(1\text{H}, \text{d}, J=11.4\text{Hz}), 3.40-3.70(3\text{H}, \text{m}), 3.58(3\text{H}, \text{s}), 3.89(3\text{H}, \text{s}), 4.35-4.46(2\text{H}, \text{m}), 6.18(1\text{H}, \text{s}), 6.53(1\text{H}, \text{d}, J=2.2\text{Hz}), 7.08-7.61(5\text{H}, \text{m})$

20

实施例 28

N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-基]-4-双(新戊酰氧甲基)膦酰基甲基哌啶

25



30

向实施例 23 所制得的化合物(0.15g)和氢氧化钾(28.2mg)的水溶液(1.5ml)加入硝酸银(102mg)溶液。搅拌混合物 15 分钟, 过滤收集所得不溶物, 用水和二乙醚洗涤, 接着减压干燥, 所得固体物质悬浮在二氯甲烷(2ml)中, 向该悬浮液中加入分子筛(3A)(200mg), 搅拌混合物 40 分钟, 向反应混合物中加苯甲醚(0.1g)和新戊酰甲基碘(0.27g), 室温搅拌 40 分钟, 接着滤出不溶物。乙酸乙酯(50ml)加到滤液中, 用水洗该混合物,

35

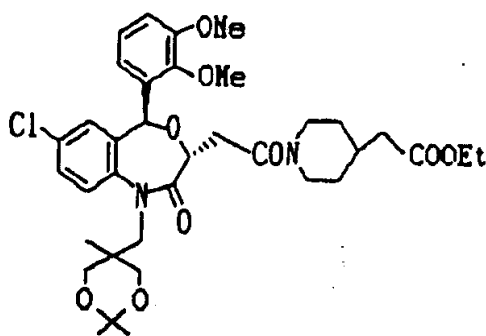
干燥，接着蒸出溶剂。残余物用硅胶柱色谱法[洗脱液：己烷：乙酸乙酯(1:1)]纯化，得 56mg 无色非晶形固体产品。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.94(9H,s), 1.23(18H,s), 1.50-1.95(7H,m),
2.54-2.75(2H,m), 2.97-3.18(2H,m),
5 3.37(1H,d,J=14.4Hz), 3.62(3H,s), 3.89(3H,s), 3.90-4.00(1H,m),
4.48-4.54(3H,m), 5.64(2H,s), 5.70(2H,s),
6.27(1H,s), 6.59(1H,s), 6.95(1H,s), 6.95-7.33(5H,m)

实施例 29

10 N-[(3R,5S)-7-氯-1-(2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基甲基)-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸乙酯

15



20

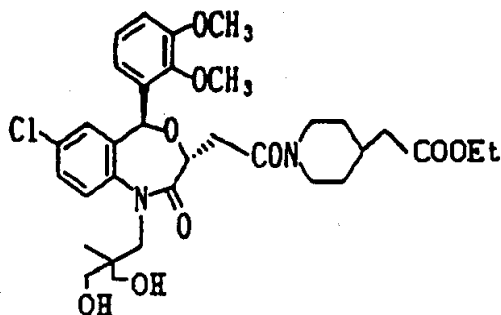
用实施例 20-(3)所得化合物(2g)和哌啶-4-乙酸乙酯盐酸化物(0.7g)，用实施例 1 基本相同步骤，得 2.4g 无色非晶形固体产品。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.96(3H,s), 1.25(3H,t,J=7.2Hz),
1.36&1.39(各 3H,s), 1.65-1.82(4H,m), 1.95-2.08(1H,m),
25 2.18-2.26(2H,m), 2.49-2.63(1H,m),
2.73(1H,dd,J=4.8,15.8Hz), 2.92-3.06(1H,m),
3.12(1H,dd,J=8.2,15.8Hz), 3.31(1H,d,J=12.0Hz),
3.10(1H,d,J=12.0Hz), 3.58(3H,s), 3.65(1H,d,J=11.8Hz),
3.73(1H,d,J=11.8Hz), 3.89(3H,s), 3.94-3.99(1H,m), 4.04-4.18(3H,m),
30 4.46-4.56(3H,m), 6.16(1H,s), 6.60-6.62(1H,m),
6.95-7.46(5H,m)

实施例 30

35 N-[(3R,5S)-7-氯-1-(3-羟基-2-羟甲基-2-甲丙基)-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸乙酯

5



10

向实施例 29 制得的化合物(2.0g)的丙酮(20ml)溶液中, 加入对甲苯磺酸一一水合物(35mg)和水(2ml), 在 50 °C 下混合物搅拌 6 小时, 向反应混合物中加入乙酸乙酯(50ml), 混合物用 1N 氢氧化钠水溶液和水洗涤, 接着于无水硫酸钠上干燥, 蒸出溶剂, 得 1.62g 无色非晶形固体产品。

15

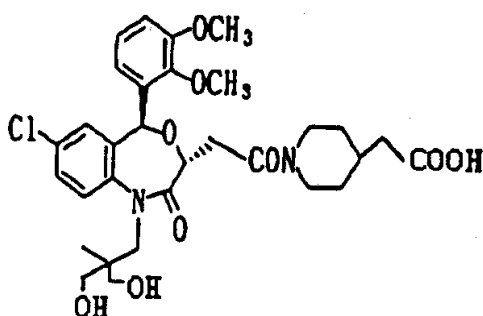
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.62(3H,s), 1.00-1.34(2H,m),
 1.26(3H,t,J=7.4Hz), 1.70-1.81(2H,m), 1.95-2.08(1H,m),
 2.19-2.28(2H,m), 2.51-2.78(2H,m), 3.01-3.08(1H,m),
 3.17(1H,dd,J=9.0, 15.2Hz), 3.40-3.74(5H,m) 3.60(3H,s),
 3.89(3H,s), 3.89-3.94(1H,m), 4.13(2H,q,J=7.4Hz), 4.48-4.54(2H,m),
 4.83(1H,d,J=14.6Hz), 6.13(1H,s),
 6.61(1H,d,J=1.8Hz), 6.97-7.44(5H,m)

20

实施例 31

N-[(3R,5S)-7-氯-1-(3-羟基-2-羟甲基-2-甲丙基)-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸

25



30

把 1N 氢氧化钠水溶液加到实施例 30 所得化合物的乙醇溶液中。60 °C 搅拌混合物 2 小时, 向反应混合物中加水(100ml)和乙酸乙酯(50ml)。用 1N HCl 酸化, 有机相用水洗, 并于无水硫酸钠上干燥, 蒸出溶剂, 得 0.94g 无色非晶形固体产品。

35

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.63(3H,s), 1.05-1.36(2H,m), 1.70-1.85(2H,m),
 1.92-2.05(1H,m), 2.23-2.32(2H,m), 2.51-2.80(2H,m),

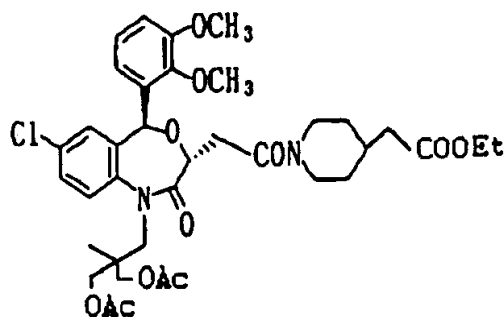
2.96-3.23(2H,m), 3.44-3.70(5H,m),
3.60(3H,s), 3.89(3H,s), 3.91-4.00(1H,m), 4.48-4.54(2H,m),
4.78(1H,d,J=15.2Hz), 6.12(1H,s),
6.61(1H,s), 6.97-7.39(5H,m)

5

实施例 32

N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧甲基-2-甲丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸乙酯

10



15

向实施例 30 所得的化合物(0.5g)于吡啶溶液(5ml)中, 加入乙酐(0.20g)和二甲氨基吡啶(10mg), 混合物于室温搅拌 30 分钟, 把乙酸乙酯(50ml)加入反应混合物中, 用 1N HCl 和水洗该混合物, 干燥, 接着蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法(洗脱液: 乙酸乙酯)纯化, 得 0.50g 无色非晶形固体产品。

20

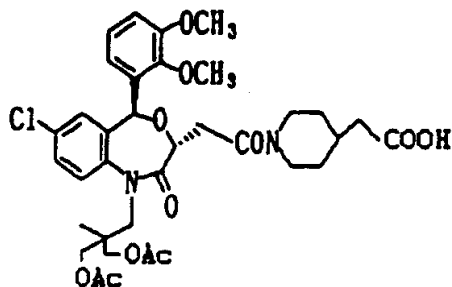
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.02(3H,s), 1.00-1.40(2H,m),
1.25&1.26(总 3H, 各 t,J=7.2Hz), 1.60-1.80(2H,m),
1.92-2.05(1H,m), 2.00(3H,s), 2.03(3H,s), 2.16-2.26(2H,m),
2.46-2.65(1H,m), 2.67-2.77(1H,m), 2.99-3.19(2H,m),
3.60(3H,s), 3.64-4.19(6H,m), 3.89(3H,s),
4.44-4.54(2H,m), 4.67(1H,d,J=14.6Hz), 6.23(1H,s),
6.65(1H,s),6.96-7.34(5H,m)

30

实施例 33

N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧甲基-2-甲丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸

35



5

用实施例 31 所得化合物，用实施例 32 基本相同步骤，得 0.28g 无色非晶形固体产品。

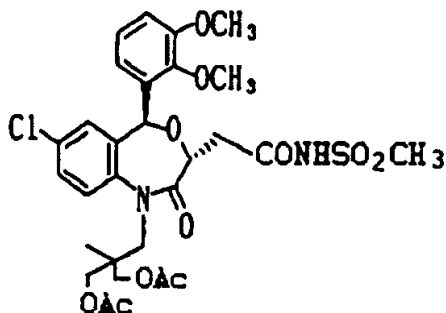
¹H-NMR(CDCl₃) δ:0.95-1.36(2H,m), 1.03(3H,s), 1.71-1.83(2H,m),
 10 1.93-2.07(1H,m), 2.00(3H,s), 2.05(3H,s),
 2.23-2.33(2H,m), 2.48-2.63(1H,m), 2.65-2.78(1H,m),
 3.00-3.18(2H,m), 3.60(3H,s), 3.65-4.14(6H,m),
 3.89(3H,s), 4.46-4.56(2H,m),4.66(1H,d,J=14.8Hz),
 6.24(1H,s), 6.64(1H,s), 6.96-7.34(5H,m)

15

实施例 34

(3R,5S)-N-甲磺酰基-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧甲基-2-甲丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺

20



25

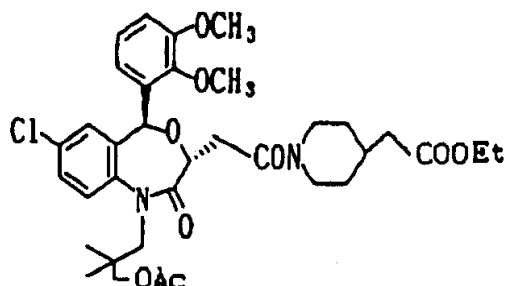
用实施例 20 所得化合物(0.1g)，乙酰(39mg)和二甲氨基吡啶(5mg)，用实施例 32 基本相同步骤得 70mg 无色非晶形固体产品。

¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.00(3H,s), 2.00&2.02(各 3H,s),
 30 2.85(1H,dd,J=5.4,15.4Hz), 2.98(1H,dd,J=7.2,15.4Hz),
 3.26(3H,s), 3.61(3H,s), 3.70(1H,d,J=14.2Hz),
 3.84(1H,d,J=11.4Hz), 3.89(3H,s), 3.94-3.99(2H,m),
 4.11(1H,d,J=11.4Hz), 4.40(1H,d,J=6.2Hz),
 4.46(1H,d,J=14.2Hz), 6.28(1H,s), 6.69(1H,d,J=1.6Hz),
 35 6.97-7.43(5H,m)

5
10
15
20
25
30
35

实施例 35

N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸乙酯

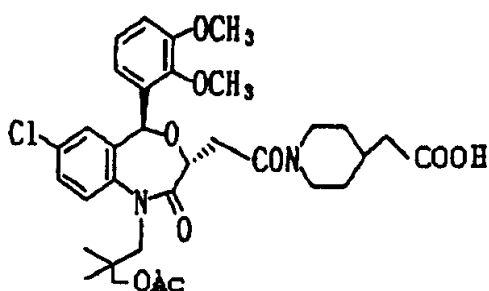


用实施例 12-1 所得化合物(0.5g), 用实施例 32 基本相同步骤, 得 0.35g 无色非晶形固体产品。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.93(3H,s), 1.02(3H,s), 1.26(3H,t), 2.02(3H,s), 3.61(3H,s), 3.89(3H,s), 4.14(2H,q), 4.5(3H,m), 6.26(1H,s), 6.62(1H,s), 6.9-7.4(5H,m)

实施例 36

N-[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸



用实施例 13-1 所得的化合物(0.37g), 用实施例 32 基本相同步骤, 得 0.35g 无色结晶产品, 熔点 194-196 °C。

元素分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_9$

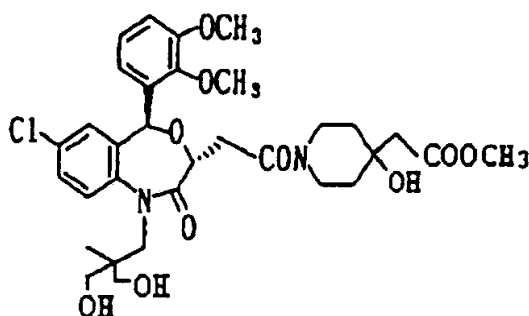
计算值: C, 61.44; H, 6.41; N, 4.34

实测值: C, 61.23; H, 6.18; N, 4.39

实施例 37

N-[(3R,5S)-7-氯-1-(3-羟基-2-羟甲基-2-甲丙基)-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]-4-羟基哌啶-4-乙酸甲酯

5



10

(1) 向(3R,5S)-7-氯-1-(3-羟基-2-羟甲基-2-甲丙基)-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酸乙酯(1.0g)的乙醇溶液(10ml)中加入 1N 氢氧化钠水溶液。60 °C 搅拌混合物 1 小时。向反应混合物中加水，用 1N HCl 中和，接着用乙酸乙酯提取。提取溶液于无水硫酸钠上干燥，蒸出溶剂，残余物用乙酸乙酯和己烷混合物重结晶，得 0.38g(3R,5S)-7-氯-1-(3-羟基-2-羟甲基-2-甲丙基)-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酸，熔点 208-210 °C。

15

(2) 使用(1)所得化合物(0.25g)和 4-羟基哌啶-4-乙酸甲酯盐酸化物(0.105g)，用实施例 1 基本上相同步骤，得 0.125g 无色非晶形固体产品。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.35-1.84(6H,m), 2.47(2H,d), 2.65-2.85(1H,m), 2.95-3.28(2H,m), 3.35-3.78(7H,m), 3.62(3H,s), 3.73(3H,s), 3.90(3H,s), 4.22-4.40(2H,m), 4.52(1H,dd), 4.84(1H,dd), 6.13(1H,d), 6.62(1H,m), 6.95-7.43(5H,m)

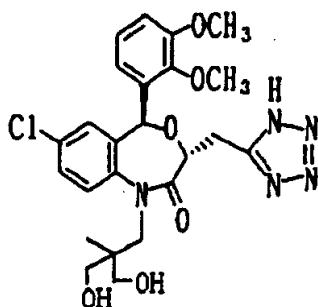
20

25

实施例 38

(3R,5S)-7-氯-1-(3-羟基-2-羟基甲基-2-甲丙基)-1,2,3,5-四氢-5-(2,3-二甲氧苯基)-3-(1H(或 3H)-四唑-5-基)甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-2-酮

30



35

5 (1) 向实施例 20-(3)所得化合物(0.5g), 氯化铵(0.25g)和三乙胺(0.17g)的二甲基甲酰胺的溶液(5ml)中, 加入氰基膦酸二乙酯(0.21g)和三乙胺(0.17g), 混合物于室温搅拌 30 分钟, 向其中加入乙酸乙酯(50ml), 用水洗混合物, 然后于无水硫酸钠上干燥, 接着蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法(洗脱液: 乙酸乙酯)纯化, 得 0.52g 酰胺化合物, 为非晶形固体

10 (2) 向二甲基甲酰胺(41mg)的乙腈溶液(1.5ml)中于 0 °C 加入草酰氯(65mg), 搅拌混合物 10 分钟, 向其中加入(1)所得的化合物(0.25g)的乙腈(1.5ml)和吡啶溶液(82mg), 在 0 °C 搅拌混合物 10 分钟, 把乙酸乙酯(50ml)加入反应混合物中。混合物用水洗, 并于无水硫酸钠上干燥, 接着蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法[洗脱液: 己烷: 乙酸乙酯(2:1)]纯化, 得 0.31g 腈化合物。

15 (3) 把(2)所得化合物(1.0g)的甲苯溶液(15ml), 用实例 7-(3)的基本相同步骤, 用三甲基硅叠氮化物(0.43g)和氧化二丁基锡(45mg), 得(3R,5S)-7-氯-1-(2,2,5-三甲基-1, 3-二噁烷-5-基甲基)-5-(2,3-二甲氧苯基)-1,2,3,5-四氢-3-(四唑-5-基)甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-2-酮(1.03g)无色非晶形固体产品。

20 (4) 把对甲苯磺酸一水合物(50mg)和水(1ml)加到(3)制得的化合物(1.0g)的丙酮溶液(10ml)中, 60 °C 搅拌混合物过夜, 向反应混合物中加水(50ml), 用乙酸乙酯提取, 有机相于无水硫酸钠上干燥, 蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法[洗脱液: 乙酸乙酯: 甲醇(20:1)]纯化, 得 0.87g 无色非晶形固体产品。

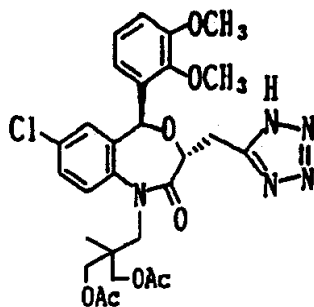
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.69(3H,s), 3.45(1H,dd,J=4.4,14.4Hz),
3.56-3.75(5H,m), 3.62(3H,s), 3.90(3H,s),
4.29(1H,dd,J=4.4,8.8Hz), 4.63(1H,d,J=15.2Hz),
6.18(1H,s), 6.67(1H,d,J=2.2Hz), 7.05-7.43(5H,m)

30

实施例 39

(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2-乙酰氧甲基-2-甲丙基)-7-氯-1,2,3,5-四氢-5-(2,3-二甲氧苯基)-3-(1H(或 3H)-四唑-5-基)-4,1-苯并氧杂吡庚因-2-酮

35



5

向实施例 38 所得化合物(0.77g)的吡啶溶液(7ml)中加入乙酰(0.335g)和二甲氨基吡啶(40mg), 室温搅拌混合物 30 分钟, 向其中加入乙酸乙酯(50ml), 混合物用 1N HCL 和水洗, 然后于无水硫酸镁上干燥, 接着蒸出溶剂, 残余物用乙酸乙酯/己烷(1:1)洗涤, 过滤收集 0.80g 无色非晶形固体产品。

10

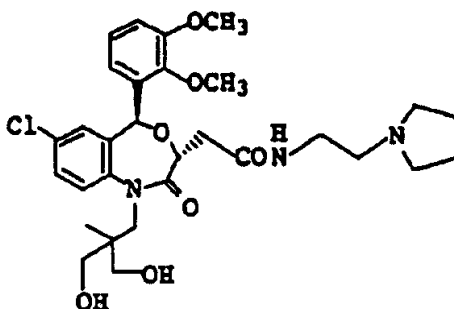
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.98(3H,s), 2.03,2.04(各 3H,s), 3.40(1H,dd,J=5.1,15.8Hz), 3.55-3.67(2H,m), 3.65(3H,s), 3.82-3.91(2H,m), 3.89(3H,s), 4.04(1H,d,J=11.6Hz), 4.18(1H,d,J=11.2Hz), 4.30(1H,dd,J=5.2,6.6Hz), 4.66(1H,d,J=14.6Hz), 6.27(1H,s), 6.69(1H,d,J=2.2Hz), 6.95-7.42(5H,m)

15

实施例 40

(3R,5S)-N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-7-氯-1-(3-羟基-2-羟甲基-3-甲丙基)-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺

20



25

(1) 把 1-(2-氨基乙基)吡咯烷(0.16g)加到实施例 20-(3)所得化合物(0.5g)和氰基磷酸二乙酯(54mg)的二甲基甲酰胺(1.5ml)的溶液中。室温搅拌混合物 30 分钟, 向其中加入乙酸乙酯(50ml)混合物, 用水洗, 并干燥, 接着蒸出溶剂。残余物用硅胶柱色谱法[洗脱液: 乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(10:1:0.1)]纯化, 得(3R,5S)-N-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-7-氯-1-(2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基甲基)-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺(0.19g)无色非晶形固体产品。

30

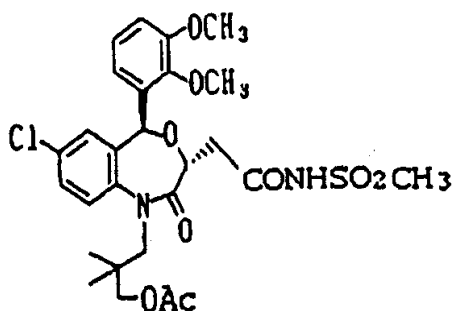
35

(2) 把浓盐酸(1ml)加到(1)所得化合物(0.19g)的四氢呋喃溶液(2ml)中, 混合物于 60 °C 搅拌 30 分钟, 向其中加入水(50ml), 接着用 1N NaOH 中和, 所得物被乙酸乙酯提取, 用水洗, 干燥, 接着蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法[洗脱液: 乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(2:1:0.1)纯化], 得 97mg 无色非晶形固体产品。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.62(3H,s), 1.75-1.80(4H,m), 2.50-2.72(7H,m), 2.87(H,dd,J=7.0,14.2Hz), 3.31-3.76(7H,m), 3.59(3H,s), 3.89(3H,s), 4.45(1H,t), J=6.4Hz), 4.82(1H,d,J=15.0Hz), 6.12(1H,s), 6.35-6.50(1H,br), 6.62(1H,s), 6.99-7.37(5H,m)

实施例 41

(3R,5S)-N-甲磺酰基-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰胺



实施例 19 所得化合物(1.2g), 用实施例 39 基本相同步骤, 得 1.01g 无色晶体产品, 熔点 108-112 °C。

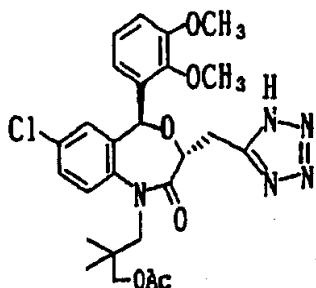
元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_9\text{S} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 51.96; H, 5.81; N, 4.49

实测值: C, 52.01; H, 5.82; N, 4.30

实施例 42

(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1,2,3,5-四氢-3-[1H(或 3H)四唑-5-基]甲基-4,1-苯并氧杂吡庚因-2-酮



实施例 11 所得的化合物(80mg), 用实施例 39 大体相同步骤, 得 25mg 无色非晶形固体产品。

¹H-NMR(CDCl₃) δ:0.97(3H,s), 0.99(3H,s), 2.05(3H,s),
5 3.3-3.8(4H,m), 3.65(3H,s), 3.89(3H,s), 4.05(1H,d),
4.28(1H,dd), 4.62(1H,d), 6.27(1H,s), 6.68(1H,d), 6.9-7.4(5H,m)

配制实施例

10 根据如下处方可以配制含本发明化合物(1)或其盐作有效成分的血脂过多治疗剂。

1. 胶囊

15	(1) N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸	10mg
	(2) 乳糖	90mg
	(3) 微晶纤维素	70mg
	(4) 硬脂酸镁	10mg

1 胶囊 180mg

20 混合(1), (2), (3)和一半(4), 使混合物形成颗粒, 向其中加入余下(4), 混合物填入明胶胶囊中。

2. 片剂

25	(1) N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸	10mg
	(2) 乳糖	35mg
	(3) 玉米淀粉	150mg
	(4) 微晶纤维素	30mg
30	(5) 硬脂酸镁	5mg

一片 230mg

把(1), (2), (3), (4)的 2/3, 和一半(5)混合, 使混合物形成颗粒, 向其中加入余下(4)和(5)。混合物被压模成片剂。

3. 注射液

(1) N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-

	1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂吡庚因-3-乙酰基]哌啶-4-乙酸	10mg
	(2) 环己六醇	100mg
	(3) 苜醇	20mg
5	—安甌	230mg

把(1), (2)和(3)溶于蒸馏水用作注射液, 使整个体积为 2ml, 并装入安甌中, 安甌封口, 全部过程在消毒条件下进行。

试验实施例 1

10 角鲨烯合成酶抑制活性

测定方法

依据下面所述方法制得酶溶液测定角鲨烯合成酶抑制活性。

更具体地说, 依据下面所述方法制得的酶溶液(蛋白含量 $0.8 \mu\text{g}$), 加到含 $5 \mu\text{M}$ [$1\text{-}^3\text{H}$ 焦磷酸法呢酯(特效活性 $25 \mu\text{Ci/摩尔}$), 1mM NADPH(还原型的尼古酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸), 5mM MgCl_2 , 6mM 谷胱甘肽, 100mM 磷酸钾缓冲溶液(pH 7.4)和试验药物(用作水溶液或 DMSO 溶液)的溶液中, 然后反应在 37°C 进行 45 分钟, 向反应混合物中加入 $150 \mu\text{l}$ 氯仿和甲醇(1:2)混合物以悬浮反应物, 接着加入 $50 \mu\text{l}$ 氯仿和 $50 \mu\text{l}$ 3N 氢氧化钠溶液, 把含有角鲨烯作主要成份的反应混合物 $50 \mu\text{l}$ 氯仿层(低层)和 50ml 3N 氢氧化钠溶液, 把含有角鲨烯作主要成份的反应混合物 $50 \mu\text{l}$ 氯仿层(低层)和 3ml 甲苯基质液态闪烁体混合, 并通过液体闪烁计算器测定其放射性。

25 依据吸收氯仿层(IC_{50} , 摩尔浓度(M)的 50%放射性的浓度抑制来表示角鲨烯合成酶抑制活性, 如表 7 所示

人衍生的酶的制备

30 通过含 10%胎牛血清孵育在 Dulbecco-可缓和伊格尔介质(37°C 5% CO_2 存在)方式所得的人肝癌细胞 H_2pH_2 (约 1×10^9 细胞)悬浮在 10ml 冰冷却缓冲溶液中[100mM 磷酸钾缓冲(pH 7.4), 30mM 尼古酰胺和 2.5mM MgCl_2], 通过超声波(30 秒/种, 二次)撞坏细胞, 由此所得声波于 $10000 \times g$ 离心 20 分钟(4°C)。清液层(4°C)用 $105000 \times g$ 离心 90 分钟。然后沉积物悬浮在冰冷却 100mM 磷酸钾缓冲液(pH 7.4)上, 在(4°C)用 $105000 \times g$ 又离心 90 分钟, 这部分悬浮在冰冷却 100mM 磷酸钾缓冲溶液(pH 7.4)(约 4mg/ml 蛋白浓度)上, 这个悬浮液用作酶溶液。

表 7

	化合物编号	抑制活性 (IC ₅₀ , 10 ⁻⁹ M)
5	4-2	22
	4-8	11
	4-9	11
	4-10	11
	4-12	11
	4-15	19
	4-18	18
	4-19	18
	4-20	17
	4-21	11
10	4-24	14
	4-26	15
	4-29	15
	4-30	12
	4-31	20
	7	11
	8	12
	9	9.5
	13-2	18
	17-1	13
15	17-2	9.3
	17-3	11
	17-4	9.3
	18	15
	19	32
	20	48
	21	26
	22	8.5
	23	12
	24	17
20	25	29
	27	20

25

从上面结果清楚知道, 本发明化合物具有优秀的角鲨烯合成酶抑制活性。

30

试验实施例 2

测定肝中胆甾醇产生

35

鼠肝中胆甾醇生物合成测定如下, 六周老年的 Wistar 胖鼠口服试验化合物[化合物 4-2(悬浮在 0.5% 甲基纤维素溶液中)], 而对照组只口服 0.5% 甲基纤维素溶液。一小时后, 用放射性同位素 ¹⁴C (Amasham 制造) 标记的醋酸钠静脉注入尾部 (10 μ Ci/0.3ml 生理盐水/鼠), 一小时后, 用断头法杀死鼠, 并移走 1.5g 第一个叶肝, 并在 100 °C 通过浸入 3.9ml 碱性

乙醇溶液(KOH:EtOH=1:2)皂化 2 小时肝,接着用每份 5ml 石油醚提取三次,干燥提取溶液,并溶于 3ml 乙醇,丙酮(1 : 1)中,向溶液中加入 2ml 0.5%毛地黄皂苷:乙醇溶液,混合物静置一小时。收集所得沉淀物作总的甾醇。用液体闪烁计算器测定放射性。

5

所得结果表示如下:

给定量	胆固醇产生抑制率(%)
0.6 mg/kg	80.1%
2.0 mg/kg	90.4%

10

如上面结果所示,本发明化合物表现了抑制胆固醇产生优异效果达 80%或更多。

工业实用性

15

本发明化合物具有角鲨烯合成酶抑制活性,胆固醇降低活性和甘油三酯降低活性,和作为降低脂剂用于预防和治疗血脂过高,尤其是用于预防和治疗动脉硬化。