

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01137273.7

[51] Int. Cl.

C07F 9/576 (2006.01)
C07F 9/645 (2006.01)
C07F 9/6521 (2006.01)
C07D 295/14 (2006.01)
C07D 295/28 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年5月13日

[11] 授权公告号 CN 100486981C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 209/02 (2006.01)
C07D 317/60 (2006.01)
C07D 307/54 (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

[22] 申请日 2001.11.2 [21] 申请号 01137273.7

[73] 专利权人 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所

地址 100850 北京市海淀区太平路 27 号

[72] 发明人 汪海 杨日芳 山丽梅 赵如胜
陈凯 恽榴红 王倩 赵利枝
龙超良 慕邵峰 张雁芳 费改顺

[56] 参考文献

US3954761A 1976.5.4
US3925245A 1975.12.9

审查员 徐赤

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 唐伟杰

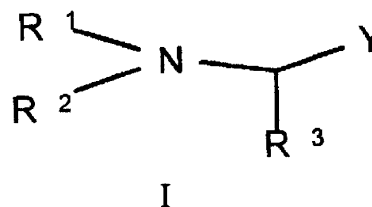
权利要求书 2 页 说明书 47 页 附图 1 页

[54] 发明名称

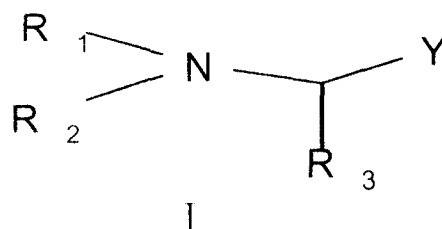
具有预防和治疗动脉粥样硬化功能的化合物及其在生物医药学中的应用

[57] 摘要

本发明提供了通式 I 所表示的具有预防和治疗动脉粥样硬化功能的化合物、其衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、药用盐或其溶剂化物，含它们的药物组合物、其制备方法，以及所述的化合物在制备用于预防或治疗动脉粥样硬化、高血脂、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病的药物中的用途，或作为工具药用于研究研究动脉粥样硬化等心脑血管疾病的用途。



1. 通式 I 所示的化合物或其药用盐在制备可用于预防或治疗心脑血管疾病的药物中的应用, 或作为用于研究这些疾病的工具药的用途



其中:

R_1R_2N 为哌嗪基、4-甲基哌嗪基、4-(2-吡啶基)哌嗪基、4-(4-甲基-2-吡啶基)哌嗪基、4-(4-哌啶甲基-2-吡啶基)哌嗪基、4-(3-吡啶基)哌嗪基、4-(4-吡啶基)哌嗪基、4-(2-嘧啶基)哌嗪基、4-(4-嘧啶基)哌嗪基、4-(5-嘧啶基)哌嗪基、4-(6-嘧啶基)哌嗪基、4-(2-哒嗪基)哌嗪基、4-(4,6-二甲氧基-2-三嗪基)哌嗪基、4-(2-氟苯基)哌嗪基、4-(3-氟苯基)哌嗪基、4-(4-氟苯基)哌嗪基、4-(2-氟苯基)哌嗪基、4-(3-氟苯基)哌嗪基、4-(4-氟苯基)哌嗪基、4-(2-氟苯基)哌嗪基、4-(3,4-二氟苯基)哌嗪基、4-(5-氟-2-甲基苯基)哌嗪基、4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基、4-(3-甲氧基苯基)哌嗪基、4-(4-甲氧基苯基)哌嗪基、4-双(4-氟苯基)甲基哌嗪基;

R_3 代表 C_{6-12} 芳烃基、取代的 C_{6-12} 芳烃基, 其中, 每个带有取代基的基团的取代基选自: 卤素, 羟基, 氰基, 硝基, C_{1-6} 烃基, C_{4-6} 芳烃基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷硫基, 一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基, 氨基, C_{1-10} 烃胺基, C_{1-10} 烃酰氧基, C_{6-10} 芳酰氧基或 C_{1-10} 烃酰胺基, 取代基可有一、二、三或四个, 可相同或不同;

Y 代表膦酸基、一 C_{1-10} 烃氧基膦酰基、二 C_{1-10} 烃氧基膦酰基、 C_{1-10} 烃氧基 C_{1-10} 烃胺基膦酰基、一 C_{1-10} 烃胺基膦酰基、二 C_{1-10} 烃胺基膦酰基。

2. 权利要求 1 的应用, 其中, 所述的 R_1R_2N 为 4-(2-吡啶基)哌嗪基, Y 为二乙氧磷酰基。

3. 如权利要求 1 的应用, 其中, 所述的药用盐是药用酸加成的盐, 选自盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐; 或者是乙酸盐、草酸盐、柠檬盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐或马来酸盐。

4. 权利要求 1 的应用, 其中所述的药用盐是与碱形成的盐, 选自碱金属盐, 碱土金属盐, 与有机碱形成的盐或与手性碱形成的盐。

5. 权利要求 1 或 2 的应用, 其中式 I 化合物选自

2-(3,5-二甲氧基-4-羟基苯基)-2-[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基磷酸二乙酯;

2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基磷酸二乙酯;

2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲基哌嗪基)甲基磷酸二乙酯。

6. 如权利要求 1-3 任一的应用, 其中, 所述的化合物是 2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基磷酸二乙酯·盐酸盐。

7. 如权利要求 6 的应用, 其中, 所述的应用是指在制备预防或治疗动脉粥样硬化、高血脂、冠心病、脑卒中的心脑血管疾病药物中用途。

具有预防和治疗动脉粥样硬化功能的化合物 及其在生物医学中的应用

本发明涉及新的取代的 α -胺基腈、 α -胺基羧酸、 α -胺基膦酸、其衍生物、其立体异构体、其药用盐或其溶剂化物，其制备方法，及其在预防或治疗动脉粥样硬化、高血脂、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病中的应用，以及含有这些化合物的药物组合物。

动脉粥样硬化是冠心病、心肌梗塞、脑卒中等心脑血管疾病的病理学基础，死亡率高、致残率高。美国每年因心脑血管疾病死亡的 100 万人中，冠心病占一半，是西方国家唯一重要的疾病。我国 1995 年，北京地区 19-35 岁意外死亡者病理检查的结果表明，冠心病检出率为 71%，晚期病变者高达 23%，且随着社会经济水平的提高，发病率呈现增长的趋势。急性心肌梗塞病人中 2/3 能存活，但其中的 2/3 不能完全康复。仅在美国，每年因此而造成的医疗和工资损失达 500-1000 亿美元。

流行病学研究揭示了几个主要的环境因素和遗传学的易患因子与动脉粥样硬化相关联。其发病机制颇为复杂，众多的生长因子、细胞因子和血管调节分子参与其过程。如多种因素（高血脂、吸烟及高血压时的血液流变学变化）可激活内皮细胞使其功能发生改变（如表达大量的粘附分子、趋化因子、炎性因子；血管活性物质代谢紊乱；内皮通透性增加以及表面抗血栓形成特性的改变等）。于是，单核细胞对内皮的粘附增加并穿过内皮间隙定位于内皮下转化为巨噬细胞；进入内皮下的低密度脂蛋白增加，并在受损内皮局部产生过量的超氧阴离子的作用下被氧化成氧化低密度脂蛋白，巨噬细胞大量吞噬氧化低密度脂蛋白成为泡沫细胞，形成动脉粥样硬化早期的脂质条纹改变。由于病变区细胞堆积逐渐增多，一些吞噬脂质的巨噬细胞重新进入血流，于是在有涡流和回流等不规则血流的分支和分叉部位血栓形成。血栓中的血小板可释放多种生长调节因子，可与血管壁中激活的巨噬细胞释放的多种调节因子共同作

用于平滑肌细胞，刺激平滑肌细胞迁移和增殖以及形成新的结缔组织导致动脉粥样硬化病变发展成为进行性的复合病变。消除导致病变发生、发展的任一影响因素均可阻止动脉粥样硬化的发生或发展，并可使病变消退。如调节血脂；防止低密度脂蛋白氧化；改善内皮功能；防止单核细胞粘附；防止血小板粘附和血栓形成以及抑制平滑肌细胞迁移和增殖等。本申请的通式 I 化合物及其衍生物是通过调节血脂和防止低密度脂蛋白氧化两个环节发挥其预防和治疗动脉粥样硬化、高血脂、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病作用。

目前临床上用于预防和治疗动脉粥样硬化、高血脂、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病的药物类型包括：调血脂药、抗氧化药、抗血小板药、抗血栓形成药等。上述药物在抗动脉粥样硬化的疗效、安全性和特异性方面均不肯定。近年来，随着对动脉粥样硬化机理认识的深入，抗氧化、抗细胞粘附（如 GPIIb/IIIa 拮抗剂）类抗动脉粥样硬化药成为国际制药业研究的热点，但还未见疗效确切的药物上市。

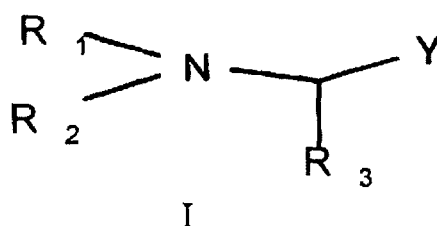
本发明的通式 I 化合物及其衍生物在预防和治疗动脉粥样硬化、冠心病、高血脂、脑卒中等心脑血管疾病等方面的用途尚未见报道。

本发明的目的在于寻找并开发新的具有预防或治疗动脉粥样硬化、冠心病、高血脂、脑卒中等心脑血管疾病的药物。

本发明人经广泛深入研究，现已发现具有确切的抗动脉粥样硬化、调血脂、抗氧化作用的式 I 或式 Ia 所示的新型化合物，该类化合物可用于预防或治疗动脉粥样硬化、冠心病、高血脂、脑卒中等心脑血管疾病。研究表明，式 I 或式 Ia 所示的化合物具有抗动脉粥样硬化、调血脂、抗氧化的作用。进一步的合成与研究表明，本发明所包括的衍生物与适当的无机酸或有机酸或与无机碱或有机碱形成的药用盐也同样具有动脉粥样硬化、冠心病、高血脂、脑卒中等心脑血管疾病的作用。本发明基于上述发现得以完成。

本发明第一方面涉及通式 I 所示的化合物、其衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、其药用盐、或其溶剂化物在制备可用于预防或治疗动脉粥样硬化、冠心病、高血脂、脑卒中等心脑血管疾病的药物中用

途或作为用于研究动脉粥样硬化等的心脏血管疾病工具药的用途,



其中:

R_1 、 R_2 、 R_3 分别代表氢原子、 C_{1-20} 的饱和或不饱和的直链或支链脂肪烃、 C_{3-20} 的环烷烃基、取代 C_{3-20} 环烷烃基、 C_{4-20} 的芳香烃基、取代 C_{5-20} 芳香烃基、 C_{3-20} 杂环烃基、取代 C_{3-20} 杂环烃基、 β -羟基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷羰氧基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{5-14} 芳羰氧基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{5-14} 芳羰氧基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β -巯基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 β -氨基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{1-10} 烷酰胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{5-14} 芳酰胺基 C_{1-10} 烃基、 γ -羟基 C_{2-20} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷羰氧基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{5-14} 芳羰氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-14} 芳羰氧基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{1-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -巯基 C_{2-20} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 γ -氨基 C_{2-20} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷胺基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷酰胺基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基; 或

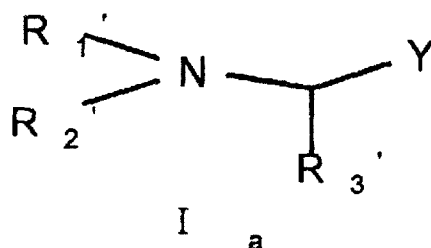
R_1 与 R_2 或 R_3 生成 3-9 元环状结构, 特别是吗啉环、哌嗪环、哌啶环、吡咯啉环、咪唑啉环、吡唑啉环、噻唑啉环、高吗啉环、高哌嗪环、高哌啶环、取代的哌嗪环、N-(取代的 C_{4-6} 芳烃基) 哌嗪环、取代的哌啶环、取代的吡咯啉环、取代的咪唑啉环、N-(取代的 C_{1-6} 芳烃基) 咪唑啉环、取代的吡唑啉环、N-(取代的 C_{4-6} 芳烃基) 吡唑啉环、取代的噻唑啉环、取代的高吗啉环、取代的高哌嗪环、N-(取代的 C_{4-6} 芳烃基)

高哌嗪环、取代的高哌啶环,其中,每个带有取代基的基团的取代基选自:卤素、羟基、氟基、硝基、 C_{1-10} 烷基、 C_{4-6} 芳烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-10} 烃胺基、 C_{1-10} 烃酰氧基、 C_{6-10} 芳酰氧基或 C_{1-10} 烃酰胺基;

Y代表氟基、羧基、膦酸基、 C_{1-10} 烷氧基羰基、 C_{3-10} 杂环氧基羰基、取代的 C_{3-10} 杂环氧基羰基、 C_{4-10} 芳氧基羰基、取代的 C_{4-10} 芳氧基羰基、氨甲酰基、 C_{1-10} 烷胺基羰基、 C_{3-10} 杂环胺基羰基、取代的 C_{3-10} 杂环胺基羰基、 C_{4-10} 芳胺基羰基、取代 C_{4-10} 芳胺基羰基、单 C_{1-10} 烷氧基膦酰基、单 C_{3-10} 杂环氧基膦酰基、单(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、单 C_{4-10} 芳氧基膦酰基、单(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、二(C_{1-10} 烷氧基)膦酰基、二(C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、二(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、二(C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、二(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、单 C_{1-10} 烷胺基膦酰基、单 C_{4-10} 杂环胺基膦酰基、单(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)膦酰基、单 C_{4-10} 芳胺基膦酰基、单(取代的 C_{5-10} 芳胺基)膦酰基、二(C_{1-10} 烷胺基)膦酰基、二(C_{4-10} 杂环胺基)膦酰基、二(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)膦酰基、二(C_{4-10} 芳胺基)膦酰基、二(取代的 C_{5-10} 芳胺基)膦酰基、(C_{1-10} 烷胺基)(C_{1-10} 烷氧基)膦酰基、(C_{4-10} 杂环胺基)(C_{1-10} 烷氧基)膦酰基、(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)(C_{1-10} 烷氧基)膦酰基、(C_{4-10} 芳胺基)(C_{1-10} 烷氧基)膦酰基、(取代的 C_{5-10} 芳胺基)(C_{1-10} 烷氧基)膦酰基、(C_{1-10} 烷胺基)(C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(C_{4-10} 杂环胺基)(C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)(C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(C_{4-10} 芳胺基)(C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(取代的 C_{5-10} 芳胺基)(C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(C_{1-10} 烷胺基)(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(C_{4-10} 杂环胺基)(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(C_{4-10} 芳胺基)(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(取代的 C_{5-10} 芳胺基)(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(C_{1-10} 烷胺基)(C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(C_{4-10} 杂环胺基)(C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)(C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(C_{4-10} 芳胺基)(C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(取代的 C_{5-10} 芳胺基)(C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(C_{1-10} 烷胺基)(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(C_{4-10} 杂环胺基)(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、

基)膦酰基、(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(C_{4-10} 芳胺基)(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(取代的 C_{5-10} 芳胺基)(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、四氮唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基, 其中所述“二取代的膦酰基”中的取代基团可以相同, 也可以不同, 杂环指含 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的单或稠合杂环, 每个带有取代基的基团的取代基选自: 卤素, 羟基, 氨基, 硝基, C_{1-6} 烷基, C_{4-6} 芳烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷硫基, 一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基, 氨基, C_{1-10} 烃胺基, C_{1-10} 烃酰氧基, C_{6-10} 芳酰氧基或 C_{1-10} 烃酰胺基。

本发明第二方面涉及用于预防或治疗动脉粥样硬化、冠心病、高血脂、脑卒中等心脑血管疾病的通式 I_a 所示的新化合物、其衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、药用盐或其溶剂化物,

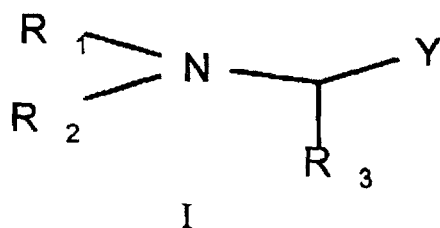


其中:

R_1' 、 R_2' 、 R_3' 分别代表氢原子、 C_{1-20} 的饱和或不饱和的直链或支链脂肪烃、 C_{3-20} 的环烷烃基、取代 C_{3-20} 环烷烃基、 C_{4-20} 的芳香烃基、取代 C_{5-20} 芳香烃基、 C_{3-20} 杂环烃基、取代 C_{3-20} 杂环烃基、 β -羟基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷羰氧 C_{2-10} 烃基、 β - C_{5-14} 芳羰氧基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{5-14} 芳羰氧基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β -巯基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 β -氨基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{1-10} 烷酰胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{5-14} 芳酰胺基 C_{1-10} 烃基、 γ -羟基 C_{2-20} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷羰氧 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{5-14} 芳羰氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-14} 芳羰氧基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{1-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -巯基 C_{2-20}

-₁₀ 杂环胺基) (C₃₋₁₀ 杂环氧基) 膦酰基、(取代的 C₄₋₁₀ 杂环胺基) (C₃₋₁₀ 杂环氧基) 膦酰基、(C₄₋₁₀ 芳胺基) (C₃₋₁₀ 杂环氧基) 膦酰基、(取代的 C₅₋₁₀ 芳胺基) (C₃₋₁₀ 杂环氧基) 膦酰基、(C₁₋₁₀ 烷胺基) (取代的 C₃₋₁₀ 杂环氧基) 膦酰基、(C₄₋₁₀ 杂环胺基) (取代的 C₃₋₁₀ 杂环氧基) 膦酰基、(取代的 C₄₋₁₀ 杂环胺基) (取代的 C₃₋₁₀ 杂环氧基) 膦酰基、(C₄₋₁₀ 芳胺基) (取代的 C₃₋₁₀ 杂环氧基) 膦酰基、(取代的 C₅₋₁₀ 芳胺基) (取代的 C₃₋₁₀ 杂环氧基) 膦酰基、(C₁₋₁₀ 烷胺基) (C₄₋₁₀ 芳氧基) 膦酰基、(C₄₋₁₀ 杂环胺基) (C₄₋₁₀ 芳氧基) 膦酰基、(取代的 C₄₋₁₀ 杂环胺基) (C₄₋₁₀ 芳氧基) 膦酰基、(C₄₋₁₀ 芳胺基) (C₄₋₁₀ 芳氧基) 膦酰基、(取代的 C₅₋₁₀ 芳胺基) (C₄₋₁₀ 芳氧基) 膦酰基、(C₁₋₁₀ 烷胺基) (取代的 C₄₋₁₀ 芳氧基) 膦酰基、(C₄₋₁₀ 杂环胺基) (取代的 C₄₋₁₀ 芳氧基) 膦酰基、(取代的 C₄₋₁₀ 杂环胺基) (取代的 C₄₋₁₀ 芳氧基) 膦酰基、(C₄₋₁₀ 芳胺基) (取代的 C₄₋₁₀ 芳氧基) 膦酰基、(取代的 C₅₋₁₀ 芳胺基) (取代的 C₄₋₁₀ 芳氧基) 膦酰基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、四氮唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基，其中所述“二取代的膦酰基”中的取代基团可以相同，也可以不同，杂环指含 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的单或稠合杂环，每个带有取代基的基团的取代基选自：卤素，羟基，氨基，硝基，C₁₋₆ 烷基，C₄₋₆ 芳烷基，C₁₋₆ 烷氧基，C₁₋₆ 烷硫基，一、二或三卤代 C₁₋₆ 烷基，氨基，C₁₋₁₀ 烃胺基，C₁₋₁₀ 烃酰氧基，C₆₋₁₀ 芳酰氧基或 C₁₋₁₀ 烃酰胺基。

本发明再一方面涉及用于预防或治疗动脉粥样硬化、冠心病、高血脂、脑卒中等心脑血管疾病的通式 I 所示的化合物、其衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、其药用盐或其溶剂化物，



其中：

R₁、R₂、R₃ 分别代表氢原子、C₁₋₂₀ 的饱和或不饱和的直链或支链脂肪

炔、 C_{3-20} 的环烷烃基、取代 C_{3-20} 环烷烃基、 C_{4-20} 的芳香烃基、取代 C_{5-20} 芳香烃基、 C_{3-20} 杂环烃基、取代 C_{3-20} 杂环烃基、 β -羟基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{5-14} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{5-14} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β -巯基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 β -氨基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{1-10} 烷酰胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基、 γ -羟基 C_{2-20} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{5-14} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-14} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{1-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -巯基 C_{2-20} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 γ -氨基 C_{2-20} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷胺基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷酰胺基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基；或

R_1 与 R_2 或 R_3 生成 3-9 元环状结构，特别是吗啉环、哌嗪环、哌啶环、吡咯啉环、咪唑啉环、吡唑啉环、噻唑啉环、高吗啉环、高哌嗪环、高哌啶环、取代的哌嗪环、N-（取代的 C_{4-6} 芳烃基）哌嗪环、取代的哌啶环、取代的吡咯啉环、取代的咪唑啉环、N-（取代的 C_{4-6} 芳烃基）咪唑啉环、取代的吡唑啉环、N-（取代的 C_{4-6} 芳烃基）吡唑啉环、取代的噻唑啉环、取代的高吗啉环、取代的高哌嗪环、N-（取代的 C_{4-6} 芳烃基）高哌嗪环、取代的高哌啶环，其中，每个带有取代基的基团的取代基选自：卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-10} 烃基、 C_{4-6} 芳烃基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-10} 烃胺基、 C_{1-10} 烃酰氧基、 C_{6-10} 芳酰氧基或 C_{1-10} 烃酰胺基；

Y 代表氨基、羧基、磷酸基、 C_{1-10} 烷氧基羰基、 C_{3-10} 杂环氧基羰基、取代的 C_{3-10} 杂环氧基羰基、 C_{4-10} 芳氧基羰基、取代的 C_{4-10} 芳氧基羰基、氨甲酰基、 C_{1-10} 烷胺基羰基、 C_{3-10} 杂环胺基羰基、取代的 C_{3-10} 杂环胺基羰基、 C_{4-10} 芳胺基羰基、取代 C_{4-10} 芳胺基羰基、单 C_{1-10} 烷氧基膦酰基、

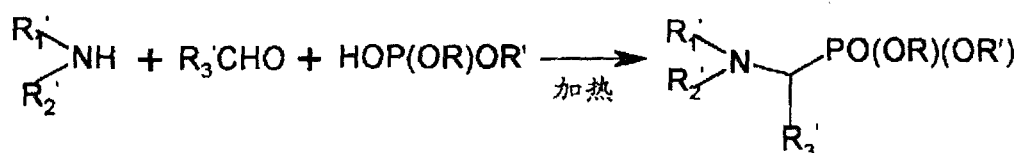
单 C_{3-10} 杂环氧基膦酰基、单(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、单 C_{4-10} 芳氧基膦酰基、单(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、二(C_{1-10} 烷氧基)膦酰基、二(C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、二(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、二(C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、二(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、单 C_{1-10} 烷胺基膦酰基、单 C_{4-10} 杂环胺基膦酰基、单(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)膦酰基、单 C_{4-10} 芳胺基膦酰基、单(取代的 C_{5-10} 芳胺基)膦酰基、二(C_{1-10} 烷胺基)膦酰基、二(C_{4-10} 杂环胺基)膦酰基、二(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)膦酰基、二(C_{4-10} 芳胺基)膦酰基、二(取代的 C_{5-10} 芳胺基)膦酰基、(C_{1-10} 烷胺基)(C_{1-10} 烷氧基)膦酰基、(C_{4-10} 杂环胺基)(C_{1-10} 烷氧基)膦酰基、(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)(C_{1-10} 烷氧基)膦酰基、(C_{4-10} 芳胺基)(C_{1-10} 烷氧基)膦酰基、(取代的 C_{5-10} 芳胺基)(C_{1-10} 烷氧基)膦酰基、(C_{1-10} 烷胺基)(C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(C_{4-10} 杂环胺基)(C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)(C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(C_{4-10} 芳胺基)(C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(取代的 C_{5-10} 芳胺基)(C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(C_{1-10} 烷胺基)(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(C_{4-10} 杂环胺基)(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(C_{4-10} 芳胺基)(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(取代的 C_{5-10} 芳胺基)(取代的 C_{3-10} 杂环氧基)膦酰基、(C_{1-10} 烷胺基)(C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(C_{4-10} 杂环胺基)(C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)(C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(C_{4-10} 芳胺基)(C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(取代的 C_{5-10} 芳胺基)(C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(C_{1-10} 烷胺基)(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(C_{1-10} 杂环胺基)(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(取代的 C_{4-10} 杂环胺基)(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(C_{4-10} 芳胺基)(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、(取代的 C_{5-10} 芳胺基)(取代的 C_{4-10} 芳氧基)膦酰基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、四氮唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基, 其中所述“二取代的膦酰基”中的取代基团可以相同, 也可以不同, 杂环指含 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的单或稠合杂环, 每个带有取代基的基团的取代基选自: 卤素, 羟基, 氰基, 硝基, C_{1-6} 烃基, C_{4-6} 芳烃基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷硫基, 一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基, 氨基, C_{1-10} 烃胺基, C_{1-10} 烃酰氧基, C_{6-10} 芳酰

氧基或 C₁₋₁₀ 烃酰胺基。

本发明再一方面涉及药物组合物，其含有至少一种式 I_a 或式 I 所示的化合物、其衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、其药用盐或其溶剂化物，及药用载体或赋形剂。

本发明还涉及预防或治疗动脉粥样硬化、冠心病、高血脂、脑卒中等心脑血管疾病等疾病的方法，其包括对患有上述心脑血管疾病的患者给予预防或治疗有效量的式 I 或式 I_a 的化合物、其衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、其药用盐或其溶剂化物。

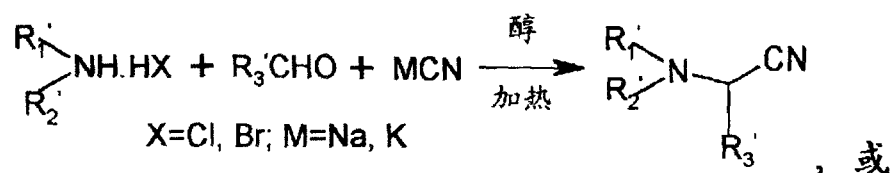
本发明还涉及制备上述式 I_a 化合物的方法：首先，本发明人发现了一类新型的一类 Mannich 反应，即当 R₃'=HO-Ar, Y=PO(OR)OR' 时，

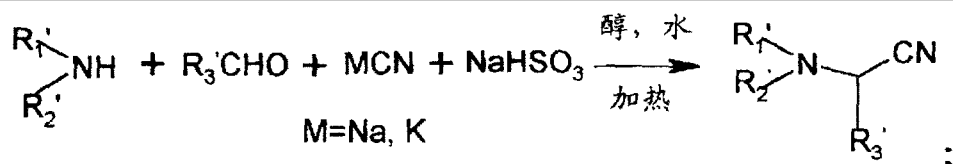


酚醛、仲胺与亚磷酸酯在有/无有机溶剂、有/无催化剂存在下，经加热到 40-300℃ 和/或加压到 0.1-20Mpa 进行反应制备，其中 R₁'、R₂' 和 R₃' 同如上所定义，R 与 R' 为 C₀₋₁₀ 烃基；所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、丙酮、丁酮、甲苯、二甲苯、1,2-二氯乙烷、甲氢吡喃、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜；催化剂为酸或/和碱催化剂，酸催化剂为路易斯酸包括有机酸或无机酸，碱催化剂为路易斯碱包括有机碱叔胺与无机碱。该反应的发现与应用使本发明人得以大量制备高活性的新型 α-胺基膦酸及其衍生物。

其酰胺可按本领域共知的方法，由相应的酸制备酰卤，再与相应的胺缩合而得，或由相应的酸与相应的胺在缩合剂存在下反应制备。

其次，当 Y=CN 时，可应用下述三元 Mannich 反应，

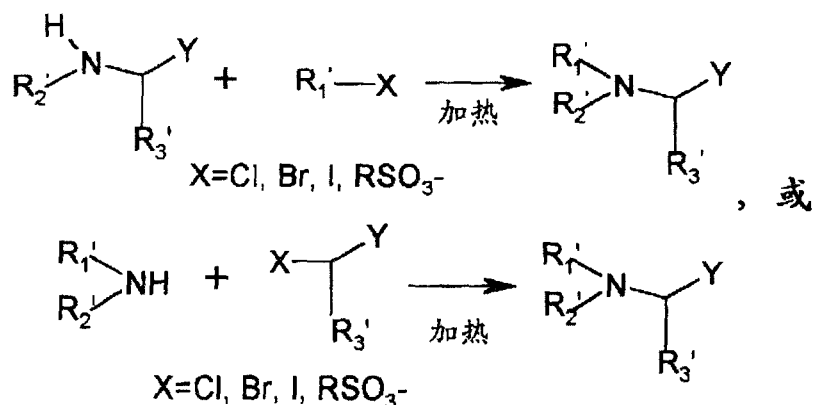




当 Y=COOH 时, 可由相应的胍水解制备, 其水解方法为本领域公知的酸水解法、碱水解法或过氧化氢氧化水解法; 或由相应的酰氨水解制备, 其水解方法为本领域公知的酸水解法或碱水解法。

当 Y=COOR, CONHR 或 CONRR' 时, 均可由相应的羧酸制备, 其制备方法为本领域公知的酯化与酰胺化方法。

再次, 还可由相应的胺与相应的卤代烃或磺酸酯通过烷基化制备,



上述方法还包括将所述的反应得到的产物经不对称反应或进一步拆分制成同分异构体或光学异构体的步骤; 还包括将反应所得到的产物与无机酸或有机酸反应, 形成药学上可接受的盐, 即无机酸如盐酸、硫酸、磷酸和氢溴酸的盐; 或有机酸盐, 即乙酸、草酸、柠檬酸、葡萄糖酸、琥珀酸、酒石酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、苯甲酸、乳酸和马来酸的盐; 还包括将反应所得的产物与无机碱或有机碱反应所形成的药用盐, 即碱金属如 Li, Na 和 K; 与碱土金属如 Ca 和 Mg; 与有机碱如二乙醇胺, 胆碱等; 或与手性碱如烷基苯基胺等形成药用盐。

附图说明

图 1 表示本发明在式 I 或式 Ia 化合物对 TBARS 的影响 A: 药物浓度均为 $25\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; B: 药物浓度均为 $250\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

根据本发明, 动脉粥样硬化相关的疾病是指与动脉粥样硬化形成相关

的疾病如动脉粥样硬化、冠心病、高血脂、脑卒中等心脑血管疾病。

根据本发明通式 I 的化合物, R_1 或 R_2 优选分别为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、2-丙氧基乙基、2-异丙氧基乙基、2-丁氧基乙基、2-异丁氧基乙基、2-叔丁氧基乙基、2-氨基乙基、2-甲胺基乙基、2-乙胺基乙基、2-丙胺基乙基、2-异丙胺基乙基、2-丁胺基乙基、2-异丁胺基乙基、2-叔丁胺基乙基、2-(二甲胺基)乙基、2-(二乙胺基)乙基、2-(二丙胺基)乙基、2-(二丙胺基)乙基、2-(二丁胺基)乙基、2-(二异丁胺基)乙基、2-(二叔丁胺基)乙基、2-吗啉基乙基、2-哌啶基乙基、2-哌嗪基乙基、2-(4-甲基哌嗪基)乙基、3-羟基丙基、3-甲氧基丙基、3-乙氧基丙基、3-丙氧基丙基、3-异丙氧基丙基、3-丁氧基丙基、3-异丁氧基丙基、3-叔丁氧基丙基、3-氨基丙基、3-甲胺基丙基、3-乙胺基丙基、3-丙胺基丙基、3-异丙胺基丙基、3-丁胺基丙基、3-异丁胺基丙基、3-叔丁胺基丙基、3-(二甲胺基)丙基、3-(二丙胺基)丙基、3-(二丙胺基)丙基、3-(二丙胺基)丙基、3-(二丁胺基)丙基、3-(二异丁胺基)丙基、3-(二叔丁胺基)丙基、3-吗啉基丙基、3-哌啶基丙基、3-哌嗪基丙基、3-(4-甲基哌嗪基)丙基; 或者,

R_1R_2N 优选为吗啉基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、4-(2-吡啶基)哌嗪基、4-(4-甲基-2-吡啶基)哌嗪基、4-(4-哌啶甲基-2-吡啶基)哌嗪基、4-(3-吡啶基)哌嗪基、4-(4-吡啶基)哌嗪基、4-(2-嘧啶基)哌嗪基、4-(4-嘧啶基)哌嗪基、4-(5-嘧啶基)哌嗪基、4-(6-嘧啶基)哌嗪基、4-(2-哒嗪基)哌嗪基、4-(4,6-二甲氧基-2-三嗪基)哌嗪基、4-(2-氟苯基)哌嗪基、4-(3-氟苯基)哌嗪基、4-(4-氟苯基)哌嗪基、4-(2-氟苯基)哌嗪基、4-(3-氟苯基)哌嗪基、4-(4-氟苯基)哌嗪基、4-(2-氟苯基)哌嗪基、4-(3,4-二氟苯基)哌嗪基、4-(5-氟-2-甲基苯基)哌嗪基、4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基、4-(3-甲氧基苯基)哌嗪基、4-(4-甲氧基苯基)哌嗪基、4-双(4-氟苯基)甲基哌嗪基、4-氮甲酰基-4-哌啶基哌啶基;

R_3 优选为氢原子、甲基、 C_{2-12} 的烃基、 C_{3-8} 环烃基、 C_{6-12} 芳烃基、取

代的 C_{6-12} 芳烃基、 C_{4-12} 杂环芳烃基、取代的 C_{4-12} 杂环芳烃基，其中，每个带有取代基的基团的取代基选自：卤素，羟基，氨基，硝基， C_{1-6} 烷基， C_{4-6} 芳烃基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷硫基，一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基，氨基， C_{1-10} 烃胺基， C_{1-10} 烃酰氧基， C_{6-10} 芳酰氧基或 C_{1-10} 烃酰胺基，取代基可有一、二、三或四个，可相同或不同；

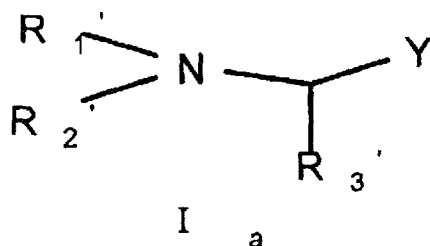
Y 优选为氨基、羧基、 C_{1-10} 烃氧基羰基、氨基甲酰基、 C_{1-10} 烃胺基羰基、膦酸基、一 C_{1-10} 烃氧基膦酰基、二 C_{1-10} 烃氧基膦酰基、 C_{1-10} 烃氧基 C_{1-10} 烃胺基膦酰基、一 C_{1-10} 烃胺基膦酰基、二 C_{1-10} 烃胺基膦酰基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、四氮唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基。

在本发明的一个优选实施方案中，所述的 R_1R_2N 为 4-(2-吡啶基)哌嗪基， R_3 为 4-羟基-3-甲氧基苯基，Y 为二乙氧基膦酰基。

根据本发明，式 I 或式 Ia 化合物的酸加成盐举例讲是无机酸盐如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐；或有机酸盐如乙酸盐、草酸盐、柠檬盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐和马来酸盐；式 I 化合物与碱形成盐举例讲是碱金属盐如锂，钠和钾盐；碱土金属盐如钙和镁盐；有机碱盐如二乙醇胺盐和胆碱盐等；或手性碱盐如烷基苯基胺盐。

本发明的化合物的溶剂化物可以是水合物或包含其它的结晶溶剂如醇类。

本发明进一步涉及新的用于预防或治疗动脉粥样硬化、冠心病、高血脂、脑卒中等心脑血管疾病，或作为工具药用于研究与动脉粥样硬化相关的疾病的通式 I_a 所示的新化合物、其衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、药用盐或溶剂化物，



其中:

R_1' 、 R_2' 、 R_3' 分别代表氢原子、 C_{1-20} 的饱和或不饱和的直链或支链脂肪烃、 C_{3-20} 的环烷烃基、取代 C_{3-20} 环烷烃基、 C_{4-20} 的芳香烃基、取代 C_{5-20} 芳香烃基、 C_{3-20} 杂环烃基、取代 C_{3-20} 杂环烃基、 β -羟基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷羧氧 C_{2-10} 烃基、 β - C_{5-14} 芳羧氧基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{5-14} 芳羧氧基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β -巯基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 β -氨基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{1-10} 烷酰胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{5-14} 芳酰胺基 C_{1-10} 烃基、 γ -羟基 C_{2-20} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷羧氧 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{5-14} 芳羧氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-14} 芳羧氧基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{1-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -巯基 C_{2-20} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 γ -氨基 C_{2-20} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷胺基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷酰胺基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基;或

R_1' 与 R_2' 或 R_3' 生成3-9元环状结构,特别是吗啉环、哌嗪环、哌啶环、吡咯啉环、咪唑啉环、吡唑啉环、噻唑啉环、高吗啉环、高哌嗪环、高哌啶环、取代的哌嗪环、N-(取代的 C_{4-6} 芳烃基)哌嗪环、取代的哌啶环、取代的吡咯啉环、取代的咪唑啉环、N-(取代的 C_{4-6} 芳烃基)咪唑啉环、取代的吡唑啉环、N-(取代的 C_{4-6} 芳烃基)吡唑啉环、取代的噻唑啉环、取代的高吗啉环、取代的高哌嗪环、N-(取代的 C_{4-6} 芳烃基)高哌嗪环、取代的高哌啶环,其中,每个带有取代基的基团的取代基选自:卤素、羟基、氨基、硝基、 C_{1-10} 烃基、 C_{4-6} 芳烃基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-10} 烃胺基、 C_{1-10} 烃酰氧基、 C_{6-10} 芳酰氧基或 C_{1-10} 烃酰胺基;

Y代表氰基、羧基、磷酸基、 C_{1-10} 烷氧基羰基、 C_{3-10} 杂环氧基羰基、 C_{4-10} 芳氧基羰基、取代 C_{4-10} 芳氧基羰基、氨甲酰基、 C_{1-10} 烷胺基羰基、

C_{3-10} 杂环胺基羰基、 C_{4-10} 芳胺基羰基、取代 C_{4-10} 芳胺基羰基、 C_{1-10} 烷氧基膦酰基、 C_{3-10} 杂环氧基膦酰基、 C_{4-10} 芳氧基膦酰基、取代 C_{4-10} 芳氧基膦酰基、 C_{1-10} 烷胺基膦酰基、 C_{4-10} 杂环胺基膦酰基、 C_{4-10} 芳胺基膦酰基、取代 C_{5-10} 芳胺基膦酰基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、四氮唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基，其中所述杂环指含 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的单或稠合杂环，每个带有取代基的基团的取代基选自：卤素，羟基，氨基，硝基， C_{1-6} 烷基， C_{4-6} 芳烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷硫基，一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基，氨基， C_{1-10} 烃胺基， C_{1-10} 烃酰氧基， C_{6-10} 芳酰氧基或 C_{1-10} 烃酰胺基。

优选地，本发明的式 Ia 化合物可选自下面化合物组成的组中的一种：

2-(3,5-二甲氧基-4-羟基苯基)-2-[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基膦酸二乙酯；

2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基膦酸二乙酯；

2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲基哌嗪基)甲基膦酸二乙酯；

2-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2-(4-甲基哌嗪基)乙腈；

2-(2-呋喃基)-2-(4-甲基哌嗪基)乙腈；

2-氟基-1,4-二苄基哌嗪

2-氟基-1-甲基-1-氮杂双环[3,2,1]-2-庚烯(2-氟基-2-托品烯)

8-苄基-6 β -氟基-8-氮杂双环[3,2,1]辛-3-烯-2-酮；和

2-吗啉基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙酸。

根据本发明，式 I_a 所示的胺衍生物、其异构体、消旋体或光学异构体、药用盐或溶剂化物，也具有预防或治疗调节血管内皮细胞功能的作用。其中式 I_a 胺衍生物的酸加成盐举例讲是无机酸盐如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐；或有机酸盐如乙酸盐、草酸盐、柠檬盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、马来酸盐、烟酸盐、肉桂酸盐或 3-羟基-3-甲基戊二酸盐。优选式 I_a 胺衍生物的盐酸盐、马来酸盐、对甲苯磺酸盐、肉桂酸盐和 3-羟基-3-

甲基戊二酸盐。此外，式 Ia 化合物与碱形成的盐和其溶剂化物如上文对式 I 化合物定义。

更具体讲，本发明通式 I 衍生物中， R_1 、 R_2 、 R_3 可相同或不同，分别代表氢原子、 C_{1-20} 的饱和或不饱和的直链或支链脂肪烃、 C_{3-20} 的环烷烃基、取代 C_{3-20} 环烷烃基、 C_{4-20} 的芳香烃基、取代 C_{5-20} 芳香烃基、 C_{3-20} 杂环烃基、取代 C_{3-20} 杂环烃基、 β -羟基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{5-14} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{5-14} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 β -巯基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 β -氨基 C_{2-20} 烃基、 β - C_{1-10} 烷胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{1-10} 烷酰胺基 C_{2-10} 烃基、 β - C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基、 β -取代 C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基、 γ -羟基 C_{2-20} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷氧基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{5-14} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-14} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{1-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-10} 芳氧基 C_{2-10} 烃基、 γ -巯基 C_{2-20} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷硫基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{4-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{5-10} 芳硫基 C_{2-10} 烃基、 γ -氨基 C_{2-20} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷胺基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 γ -取代 C_{4-14} 芳胺基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{1-10} 烷酰胺基 C_{2-10} 烃基、 γ - C_{5-14} 芳酰胺基 C_{2-10} 烃基；或

R_1 与 R_2 或 R_3 生成 3-9 元环状结构，特别是吗啉环、哌嗪环、哌啶环、吡咯啉环、咪唑啉环、吡唑啉环、噻唑啉环、高吗啉环、高哌嗪环、高哌啶环、取代的哌嗪环、N-(取代的 C_{4-6} 芳烃基)哌嗪环、取代的哌啶环、取代的吡咯啉环、取代的咪唑啉环、N-(取代的 C_{4-6} 芳烃基)咪唑啉环、取代的吡唑啉环、N-(取代的 C_{4-6} 芳烃基)吡唑啉环、取代的噻唑啉环、取代的高吗啉环、取代的高哌嗪环、N-(取代的 C_{4-6} 芳烃基)高哌嗪环、取代的高哌啶环，其中，每个带有取代基的基团的取代基选自：卤素、羟基、氨基、硝基、 C_{1-10} 烃基、 C_{4-6} 芳烃基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-10} 烃胺基、 C_{1-10} 烃酰氧基、 C_{6-10} 芳酰氧基或 C_{1-10} 烃酰胺基；

Y 代表氨基、羧基、膦酸基、 C_{1-10} 烷氧基羰基、 C_{3-10} 杂环氧基羰基、 C_{4-10} 芳氧基羰基、取代 C_{4-10} 芳氧基羰基、氨基酰基、 C_{1-10} 烷胺基羰基、 C_{3-10} 杂环胺基羰基、 C_{4-10} 芳胺基羰基、取代 C_{4-10} 芳胺基羰基、 C_{1-10} 烷氧基膦酰基、 C_{3-10} 杂环氧基膦酰基、 C_{4-10} 芳氧基膦酰基、取代 C_{4-10} 芳氧基膦酰基、 C_{1-10} 烷胺基膦酰基、 C_{4-10} 杂环胺基膦酰基、 C_{4-10} 芳胺基膦酰基、取代 C_{5-10} 芳胺基膦酰基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、四氮唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基，其中所述杂环指含 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的单或稠合杂环，每个带有取代基的基团的取代基选自：卤素，羟基，氨基，硝基， C_{1-6} 烷基， C_{4-6} 芳烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷硫基，一、二或三卤代 C_{1-6} 烷基，氨基， C_{1-10} 烃胺基， C_{1-10} 烃酰氧基， C_{6-10} 芳酰氧基或 C_{1-10} 烃酰胺基；

当 $Y=PO(OEt)_2$ 时，优选的式 I 化合物见表 1。

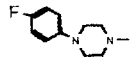
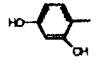
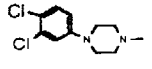
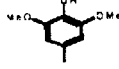
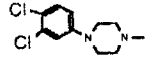

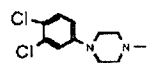
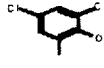
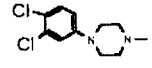
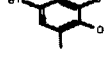
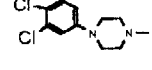

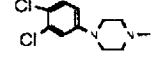

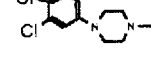

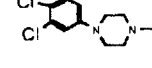

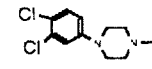

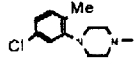
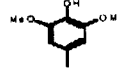
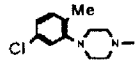

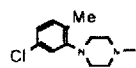
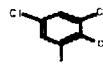
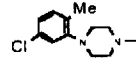

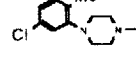

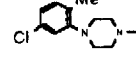

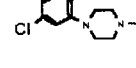

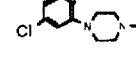

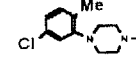

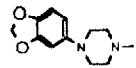
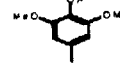
表 1 $Y=PO(OEt)_2$ 时，优选的式 I 化合物及其取代基

化合物编号	R^1R^2N	R^3	Y	分子式
1			$PO(OEt)_2$	$C_{22}H_{32}N_3O_6P$
2			$PO(OEt)_2$	$C_{21}H_{30}N_3O_5P$
3			$PO(OEt)_2$	$C_{20}H_{28}Cl_2N_3O_4P$
4			$PO(OEt)_2$	$C_{20}H_{28}Br_2N_3O_4P$
5			$PO(OEt)_2$	$C_{20}H_{30}N_3O_4P$
6			$PO(OEt)_2$	$C_{20}H_{29}N_4O_6P$
7			$PO(OEt)_2$	$C_{21}H_{31}N_4O_7P$
8			$PO(OEt)_2$	$C_{20}H_{30}N_3O_5P$
9			$PO(OEt)_2$	$C_{20}H_{30}N_3O_5P$
10			$PO(OEt)_2$	$C_{16}H_{29}N_2O_4P$

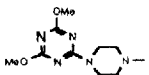
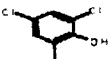
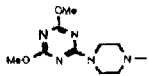

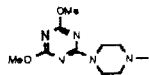

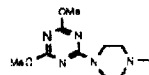
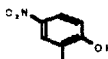
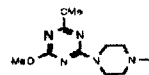
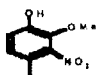
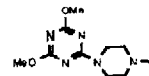
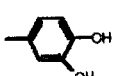
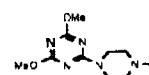
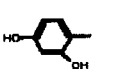
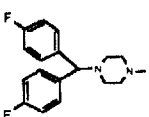
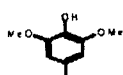
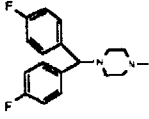
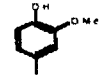
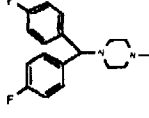
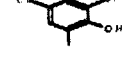
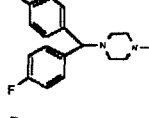

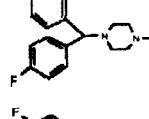

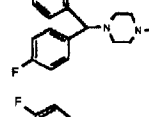

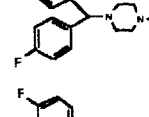
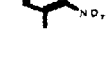
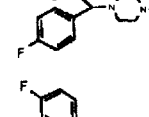
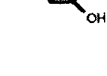
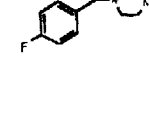

11			PO(OEt) ₂	C ₁₈ H ₃₃ N ₂ O ₆ P
12			PO(OEt) ₂	C ₁₇ H ₃₁ N ₂ O ₅ P
13			PO(OEt) ₂	C ₁₆ H ₂₈ N ₃ O ₆ P
14			PO(OEt) ₂	C ₁₆ H ₃₀ N ₃ O ₇ P
15			PO(OEt) ₂	C ₁₆ H ₂₉ N ₂ O ₅ P
16			PO(OEt) ₂	C ₁₆ H ₂₉ N ₂ O ₅ P
17			PO(OEt) ₂	C ₁₅ H ₂₆ NO ₅ P
18			PO(OEt) ₂	C ₁₇ H ₃₀ NO ₇ P
19			PO(OEt) ₂	C ₁₆ H ₂₈ NO ₆ P
20			PO(OEt) ₂	C ₁₅ H ₂₅ N ₂ O ₇ P
21			PO(OEt) ₂	C ₁₅ H ₂₇ N ₃ O ₈ P
22			PO(OEt) ₂	C ₁₅ H ₂₆ NO ₆ P
23			PO(OEt) ₂	C ₁₅ H ₂₆ NO ₆ P
24			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₃₁ N ₄ O ₆ P
25			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₂₉ N ₄ O ₅ P
26			PO(OEt) ₂	C ₁₉ H ₂₇ Cl ₂ N ₄ O ₄ P
27			PO(OEt) ₂	C ₁₉ H ₂₇ Br ₂ N ₄ O ₄ P
28			PO(OEt) ₂	C ₁₉ H ₂₉ N ₄ O ₄ P
29			PO(OEt) ₂	C ₁₉ H ₂₈ N ₅ O ₆ P
30			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₀ N ₅ O ₇ P

31			PO(OEt) ₂	C ₁₉ H ₂₉ N ₄ O ₅ P
32			PO(OEt) ₂	C ₁₉ H ₂₉ N ₄ O ₅ P
33			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₄ N ₃ O ₆ P
34			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₂ N ₃ O ₅ P
35			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₀ Cl ₂ N ₃ O ₄ P
36			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₀ Br ₂ N ₃ O ₄ P
37			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₂ N ₃ O ₄ P
38			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₁ N ₄ O ₆ P
39			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₃₃ N ₄ O ₇ P
40			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₂ N ₃ O ₅ P
41			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₂ N ₃ O ₅ P
42			PO(OEt) ₂	C ₂₇ H ₄₄ N ₄ O ₆ P
43			PO(OEt) ₂	C ₂₇ H ₄₂ N ₄ O ₅ P
44			PO(OEt) ₂	C ₂₅ H ₄₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ P
45			PO(OEt) ₂	C ₂₅ H ₄₀ Br ₂ N ₄ O ₄ P
46			PO(OEt) ₂	C ₂₅ H ₄₂ N ₄ O ₄ P
47			PO(OEt) ₂	C ₂₅ H ₄₁ N ₅ O ₆ P
48			PO(OEt) ₂	C ₂₆ H ₄₃ N ₅ O ₇ P

49			PO(OEt) ₂	C ₂₅ H ₄₂ N ₄ O ₅ P
50			PO(OEt) ₂	C ₂₅ H ₄₂ N ₄ O ₅ P
51			PO(OEt) ₂	C ₂₃ H ₃₂ FN ₂ O ₆ P
52			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₀ FN ₂ O ₅ P
53			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ FN ₂ O ₄ P
54			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₂₈ Br ₂ FN ₂ O ₄ P
55			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₃₀ FN ₂ O ₄ P
56			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₂₉ FN ₃ O ₆ P
57			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₇ P
58			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₃₀ FN ₂ O ₅ P
59			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₃₀ FN ₂ O ₅ P
60			PO(OEt) ₂	C ₂₃ H ₃₂ FN ₂ O ₆ P
61			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₀ FN ₂ O ₅ P
62			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ FN ₂ O ₄ P
63			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₂₈ Br ₂ FN ₂ O ₄ P
64			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₃₀ FN ₂ O ₄ P
65			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₂₉ FN ₃ O ₆ P
66			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₇ P
67			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₃₀ FN ₂ O ₅ P

68			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₃₀ FN ₂ O ₅ P
69			PO(OEt) ₂	C ₂₃ H ₃₁ Cl ₂ N ₂ O ₆ P
70			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₂ O ₅ P
71			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₂₇ Cl ₄ N ₂ O ₄ P
72			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₂₇ Br ₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ P
73			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₂₉ Cl ₂ N ₂ O ₄ P
74			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ N ₃ O ₆ P
75			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₀ Cl ₂ N ₃ O ₇ P
76			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₂₉ Cl ₂ N ₂ O ₅ P
77			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₂₉ Cl ₂ N ₂ O ₅ P
78			PO(OEt) ₂	C ₂₄ H ₃₄ ClN ₂ O ₆ P
79			PO(OEt) ₂	C ₂₃ H ₃₂ ClN ₂ O ₅ P
80			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₀ Cl ₃ N ₂ O ₄ P
81			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₀ Br ₂ ClN ₂ O ₄ P
82			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₂ ClN ₂ O ₄ P
83			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₁ ClN ₃ O ₆ P
84			PO(OEt) ₂	C ₂₃ H ₃₃ ClN ₃ O ₇ P
85			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₂ ClN ₂ O ₅ P
86			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₁ N ₂ O ₇ P
87			PO(OEt) ₂	C ₂₄ H ₃₃ N ₂ O ₈ P

88			PO(OEt) ₂	C ₂₃ H ₃₁ N ₂ O ₇ P
89			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₂ O ₆ P
90			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₂₉ Br ₂ N ₂ O ₆ P
91			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₁ N ₂ O ₆ P
92			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₀ N ₃ O ₈ P
93			PO(OEt) ₂	C ₂₃ H ₃₂ N ₃ O ₉ P
94			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₁ N ₂ O ₇ P
95			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₁ N ₂ O ₇ P
96			PO(OEt) ₂	C ₂₄ H ₄₄ N ₃ O ₇ P
97			PO(OEt) ₂	C ₂₃ H ₄₂ N ₃ O ₆ P
98			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₄₀ Cl ₂ N ₃ O ₅ P
99			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₄₀ Br ₂ N ₃ O ₅ P
100			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₄₂ N ₃ O ₅ P
101			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₄₁ N ₄ O ₇ P
102			PO(OEt) ₂	C ₂₃ H ₄₃ N ₄ O ₈ P
103			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₄₂ N ₃ O ₆ P
104			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₄₂ N ₃ O ₆ P
105			PO(OEt) ₂	C ₂₂ H ₃₄ N ₅ O ₈ P
106			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₃₂ N ₅ O ₇ P

107			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₀ Cl ₂ N ₅ O ₆ P
108			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₀ Br ₂ N ₅ O ₆ P
109			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₂ N ₅ O ₆ P
110			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₁ N ₆ O ₈ P
112			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₃₃ N ₆ O ₉ P
113			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₂ N ₅ O ₇ P
114			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₂ N ₅ O ₇ P
115			PO(OEt) ₂	C ₃₀ H ₃₇ F ₂ N ₂ O ₆ P
116			PO(OEt) ₂	C ₂₉ H ₃₅ F ₂ N ₂ O ₅ P
117			PO(OEt) ₂	C ₂₈ H ₃₃ Cl ₂ F ₂ N ₂ O ₄ P
118			PO(OEt) ₂	C ₂₈ H ₃₃ Br ₂ F ₂ N ₂ O ₄ P
119			PO(OEt) ₂	C ₂₈ H ₃₅ F ₂ N ₂ O ₄ P
120			PO(OEt) ₂	C ₂₈ H ₃₄ F ₂ N ₃ O ₆ P
121			PO(OEt) ₂	C ₂₉ H ₃₆ F ₂ N ₃ O ₇ P
122			PO(OEt) ₂	C ₂₈ H ₃₅ F ₂ N ₂ O ₅ P
123			PO(OEt) ₂	C ₂₈ H ₃₅ F ₂ N ₂ O ₅ P

124			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₃₁ N ₄ O ₆ P
125			PO(OEt) ₂	C ₂₁ H ₂₉ N ₄ O ₅ P
126			PO(OEt) ₂	C ₁₉ H ₂₇ Cl ₂ N ₄ O ₄ P
127			PO(OEt) ₂	C ₁₉ H ₂₇ Br ₂ N ₄ O ₄ P
128			PO(OEt) ₂	C ₁₉ H ₂₉ N ₄ O ₄ P
129			PO(OEt) ₂	C ₁₉ H ₂₈ N ₅ O ₆ P
130			PO(OEt) ₂	C ₂₀ H ₃₀ N ₅ O ₇ P
131			PO(OEt) ₂	C ₁₉ H ₂₉ N ₄ O ₅ P
132			PO(OEt) ₂	C ₋₁₉ H ₂₉ N ₄ O ₅ P

当 Y 为氰基时, 优选的式 I 化合物及其取代基见表 1 所示。

表 2 Y=CN 时, 优选的式 I 化合物及其取代基

化合物编号	R ¹ R ² N	R ³	Y	分子式
133		H	CN	C ₆ H ₁₀ N ₂ O
134		H	CN	C ₇ H ₁₃ N ₃
135			CN	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₄
136			CN	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃
137			CN	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂
128			CN	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS
139			CN	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O
140			CN	C ₁₂ H ₁₃ FN ₂ O
141			CN	C ₁₂ H ₁₃ FN ₂ O
142			CN	C ₁₂ H ₁₃ FN ₂ O
143			CN	C ₁₂ H ₁₂ ClFN ₂ O
144			CN	C ₁₂ H ₁₂ ClFN ₂ O

145			CN	$C_{13}H_{16}N_2O$
146			CN	$C_{13}H_{16}N_2O$
147			CN	$C_{13}H_{16}N_2O$
148			CN	$C_{16}H_{23}N_3O_3$
149			CN	$C_{15}H_{20}N_4O_4$
150			CN	$C_{14}H_{17}N_3O_2$
151			CN	$C_{14}H_{16}ClN_3O_2$
152			CN	$C_{11}H_{15}N_3O$
153			CN	$C_{11}H_{15}N_3S$
154			CN	$C_{13}H_{16}ClN_3$
155			CN	$C_{13}H_{16}FN_3$
156			CN	$C_{13}H_{16}FN_3$
157			CN	$C_{13}H_{16}FN_3$
158			CN	$C_{13}H_{15}ClFN_3$
159			CN	$C_{13}H_{15}ClFN_3$
160			CN	$C_{13}H_{19}N_3$
161			CN	$C_{13}H_{19}N_3$
162			CN	$C_{13}H_{19}N_3$
163			CN	$C_{16}H_{14}N_2O_2$
164			CN	$C_{13}H_{12}N_2O$
165			CN	$C_{17}H_{17}N_3O$
166			CN	$C_{17}H_{19}ClN_4$
167			CN	$C_{19}H_{24}N_4O_3$
168			CN	$C_{19}H_{24}N_4O_3$
169			CN	$C_{18}H_{22}N_4O_3$
170			CN	$C_{17}H_{20}N_4O_2$
171			CN	$C_{16}H_{17}FN_4$

172			CN	$C_{17}H_{20}N_4$
173			CN	$C_{17}H_{20}N_4$
174			CN	$C_{17}H_{20}N_4$
175			CN	$C_{13}H_{20}ClN_3$
176			CN	$C_{16}H_{27}N_3O_3$
177			CN	$C_{16}H_{27}N_3O_3$
178			CN	$C_{13}H_{20}FN_3$
179			CN	$C_{14}H_{23}N_3$
180			CN	$C_{14}H_{23}N_3$
181			CN	$C_{14}H_{23}N_3$
182			CN	$C_{19}H_{21}N_3$
183	$R^1R^2NCR^3=$ 		CN	$C_9H_{12}N_2$
184	$R^1R^2NCR^3=$ 		CN	$C_{15}H_{14}N_2O$

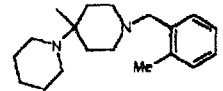
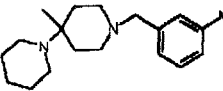
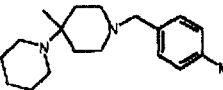
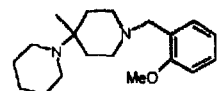
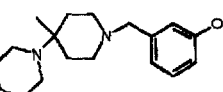
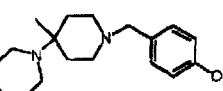
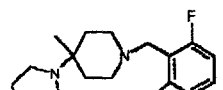
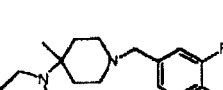
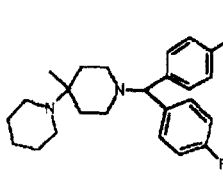
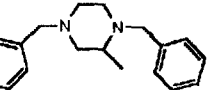
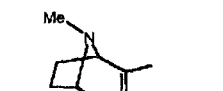
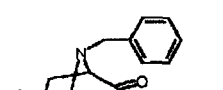
当 $Y=CONH_2$ 时, 优选的化合物与取代基见表 3

表 3 优选式 I 化合物, 其中式 I 中 $Y=CONH_2$

化合物编号	R^1R^2N	R^3	Y	分子式
185		H	$CONH_2$	$C_6H_{12}N_2O_2$
186		H	$CONH_2$	$C_7H_{15}N_3O$
187			$CONH_2$	$C_{15}H_{22}N_2O_5$
188			$CONH_2$	$C_{13}H_{16}N_2O_4$
189			$CONH_2$	$C_{10}H_{14}N_2O_3$
190			$CONH_2$	$C_{10}H_{14}N_2O_2S$
191			$CONH_2$	$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$

192			CONH ₂	C ₁₂ H ₁₅ FN ₂ O ₂
193			CONH ₂	C ₁₂ H ₁₅ FN ₂ O ₂
194			CONH ₂	C ₁₂ H ₁₅ FN ₂ O ₂
195			CONH ₂	C ₁₂ H ₁₄ ClFN ₂ O ₂
196			CONH ₂	C ₁₂ H ₁₄ ClFN ₂ O ₂
197			CONH ₂	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂
198			CONH ₂	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂
199			CONH ₂	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂
200			CONH ₂	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₄
201			CONH ₂	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₅
202			CONH ₂	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃
203			CONH ₂	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ O ₃
204			CONH ₂	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₂
205			CONH ₂	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ OS
206			CONH ₂	C ₁₃ H ₁₈ ClN ₃ O
207			CONH ₂	C ₁₃ H ₁₈ FN ₃ O
208			CONH ₂	C ₁₃ H ₁₈ FN ₃ O
209			CONH ₂	C ₁₃ H ₁₈ FN ₃ O
210			CONH ₂	C ₁₃ H ₁₇ ClFN ₃ O
211			CONH ₂	C ₁₃ H ₁₇ ClFN ₃ O
212			CONH ₂	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O
213			CONH ₂	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O
214			CONH ₂	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O
215			CONH ₂	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃
216			CONH ₂	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂
217			CONH ₂	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂
218			CONH ₂	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₄ O
219			CONH ₂	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₄




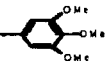

























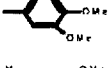

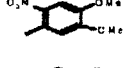
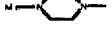

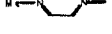



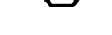









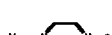





220			CONH ₂	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₄
221			CONH ₂	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₄
222			CONH ₂	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃
223			CONH ₂	C ₁₆ H ₁₉ FN ₄ O
224			CONH ₂	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O
225			CONH ₂	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O
226			CONH ₂	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O
227			CONH ₂	C ₁₃ H ₂₂ ClN ₃ O
228			CONH ₂	C ₁₆ H ₂₉ N ₃ O ₄
229			CONH ₂	C ₁₆ H ₂₉ N ₃ O ₄
230			CONH ₂	C ₁₃ H ₂₂ FN ₃ O
231			CONH ₂	C ₁₄ H ₂₅ N ₃ O
232			CONH ₂	C ₁₄ H ₂₅ N ₃ O
233			CONH ₂	C ₁₄ H ₂₅ N ₃ O
234			CONH ₂	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O
235			CONH ₂	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O
236			CONH ₂	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O
237			CONH ₂	C ₁₈ H ₂₆ FN ₃ O
238			CONH ₂	C ₁₈ H ₂₆ FN ₃ O
239			CONH ₂	C ₁₈ H ₂₆ FN ₃ O

240	$R^1R^2NCR^3=$ 	CONH ₂	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O
241	$R^1R^2NCR^3=$ 	CONH ₂	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O
242	$R^1R^2NCR^3=$ 	CONH ₂	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O
243	$R^1R^2NCR^3=$ 	CONH ₂	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₂
244	$R^1R^2NCR^3=$ 	CONH ₂	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₂
245	$R^1R^2NCR^3=$ 	CONH ₂	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₂
246	$R^1R^2NCR^3=$ 	CONH ₂	C ₁₈ H ₂₅ ClFN ₃ O
247	$R^1R^2NCR^3=$ 	CONH ₂	C ₁₈ H ₂₅ ClFN ₃ O
248	$R^1R^2NCR^3=$ 	CONH ₂	C ₂₄ H ₃₀ F ₂ N ₃ O
249	$R^1R^2NCR^3=$ 	CONH ₂	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O
250	$R^1R^2NCR^3=$ 	CONH ₂	C ₉ H ₁₄ N ₂ O
251	$R^1R^2NCR^3=$ 	CONH ₂	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂

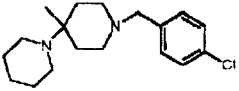
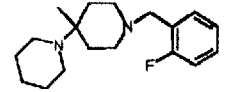
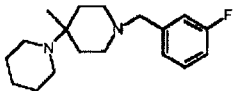
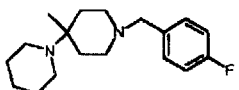
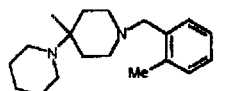
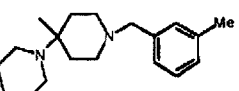
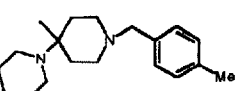
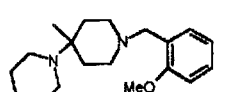
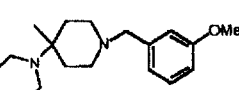
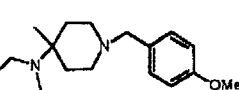
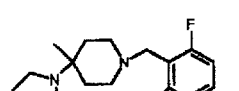
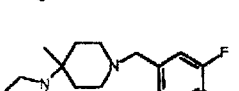
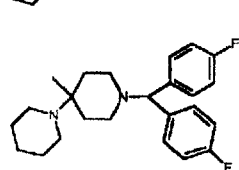
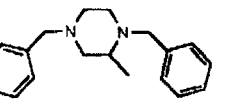
当 Y=CO₂H 时, 优选的化合物与取代基见表 4

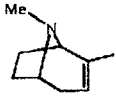
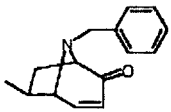
表 4 优选式 I 化合物, 其中式 I 中 Y=CO₂H

化合物编号	R ¹ R ² N	R ³	Y	分子式
-------	---------------------------------	----------------	---	-----

252		H	CO ₂ H	C ₆ H ₁₁ NO ₃
253		H	CO ₂ H	C ₇ H ₁₄ N ₂ O ₂
254			CO ₂ H	C ₁₅ H ₂₁ NO ₆
255			CO ₂ H	C ₁₃ H ₁₅ NO ₅
256			CO ₂ H	C ₁₀ H ₁₃ NO ₄
257			CO ₂ H	C ₁₀ H ₁₃ NO ₃ S
258			CO ₂ H	C ₁₂ H ₁₄ ClNO ₃
259			CO ₂ H	C ₁₂ H ₁₄ FNO ₃
260			CO ₂ H	C ₁₂ H ₁₄ FNO ₃
261			CO ₂ H	C ₁₂ H ₁₄ FNO ₃
262			CO ₂ H	C ₁₂ H ₁₃ ClFNO ₃
263			CO ₂ H	C ₁₂ H ₁₃ ClFNO ₃
264			CO ₂ H	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃
265			CO ₂ H	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃
266			CO ₂ H	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃
267			CO ₂ H	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₅
268			CO ₂ H	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₆
269			CO ₂ H	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄
270			CO ₂ H	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₄
271			CO ₂ H	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₃
272			CO ₂ H	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ S
273			CO ₂ H	C ₁₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₂
274			CO ₂ H	C ₁₃ H ₁₇ FN ₂ O ₂
275			CO ₂ H	C ₁₃ H ₁₇ FN ₂ O ₂
276			CO ₂ H	C ₁₃ H ₁₇ FN ₂ O ₂
277			CO ₂ H	C ₁₃ H ₁₆ ClFN ₂ O ₂
278			CO ₂ H	C ₁₃ H ₁₆ ClFN ₂ O ₂
279			CO ₂ H	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂




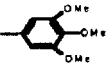

























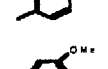
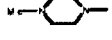
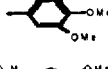


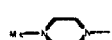

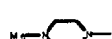

280			CO ₂ H	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂
281			CO ₂ H	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂
282			CO ₂ H	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄
283			CO ₂ H	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃
284			CO ₂ H	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃
285			CO ₂ H	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₃ O ₂
286			CO ₂ H	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₅
287			CO ₂ H	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₅
288			CO ₂ H	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₅
289			CO ₂ H	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₄
290			CO ₂ H	C ₁₆ H ₁₈ FN ₅ O ₂
291			CO ₂ H	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂
292			CO ₂ H	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂
293			CO ₂ H	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂
294			CO ₂ H	C ₁₃ H ₂₁ ClN ₂ O ₂
295			CO ₂ H	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₅
296			CO ₂ H	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₅
297			CO ₂ H	C ₁₃ H ₂₁ FN ₂ O ₂
298			CO ₂ H	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂
299			CO ₂ H	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂
300			CO ₂ H	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂
301	$R^1R^2NCR^3=$		CO ₂ H	C ₁₈ H ₂₅ ClN ₂ O ₂
302	$R^1R^2NCR^3=$		CO ₂ H	C ₁₈ H ₂₅ ClN ₂ O ₂

303	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₁₈ H ₂₅ ClN ₂ O ₂
304	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₁₈ H ₂₅ FN ₂ O ₂
305	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₁₈ H ₂₅ FN ₂ O ₂
306	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₁₈ H ₂₅ FN ₂ O ₂
307	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂
308	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂
309	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂
310	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃
311	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃
312	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃
313	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₁₈ H ₂₄ ClFN ₂ O ₂
314	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₁₈ H ₂₄ ClFN ₂ O ₂
315	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₂₄ H ₂₉ F ₂ N ₂ O ₂
316	$R^1R^2NCR^3=$ 	CO ₂ H	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂

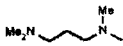

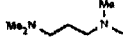

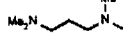

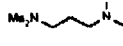


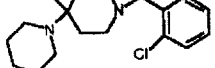

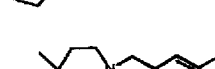

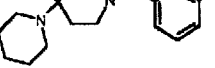
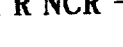
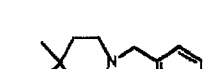

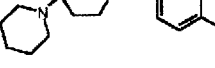
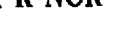
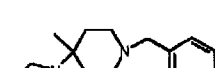

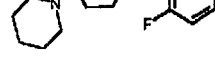

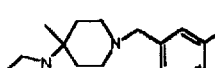



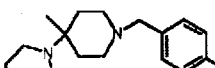



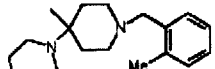
317	$R^1R^2NCR^3=$		CO ₂ H	C ₉ H ₁₃ NO ₂
318	$R^1R^2NCR^3=$		CO ₂ H	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃

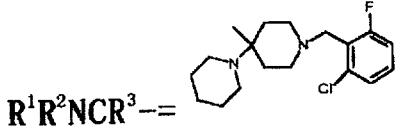
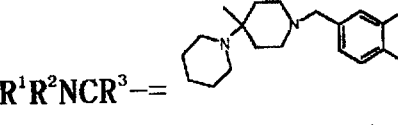
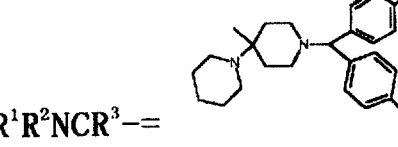
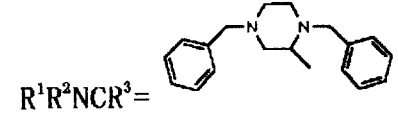
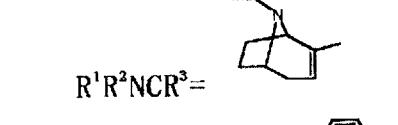
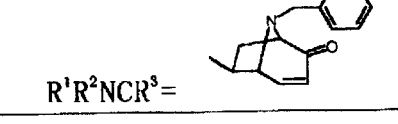
当 Y=CO₂Me 时, 优选的化合物与取代基见表 5

表 5 优选式 I 化合物, 其中式 I 中 Y=CO₂Me

化合物编号	R ¹ R ² N	R ³	Y	分子式
319		H	CO ₂ Me	C ₇ H ₁₃ NO ₃
320		H	CO ₂ Me	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₂
321			CO ₂ Me	C ₁₆ H ₂₃ NO ₆
322			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅
323			CO ₂ Me	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄
324			CO ₂ Me	C ₁₁ H ₁₅ NO ₃ S
325			CO ₂ Me	C ₁₃ H ₁₆ ClNO ₃
326			CO ₂ Me	C ₁₃ H ₁₆ FNO ₃
327			CO ₂ Me	C ₁₃ H ₁₆ FNO ₃
328			CO ₂ Me	C ₁₃ H ₁₆ FNO ₃
329			CO ₂ Me	C ₁₃ H ₁₅ ClFNO ₃
330			CO ₂ Me	C ₁₃ H ₁₅ ClFNO ₃
331			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃
332			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃
333			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃
334			CO ₂ Me	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₅
335			CO ₂ Me	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₅
336			CO ₂ Me	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₄
337			CO ₂ Me	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₄
338			CO ₂ Me	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₃

339			CO ₂ Me	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ S
340			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₁₉ ClN ₂ O ₂
341			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₁₉ FN ₂ O ₂
342			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₁₉ FN ₂ O ₂
343			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₁₉ FN ₂ O ₂
344			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₁₈ ClFN ₂ O ₂
345			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₁₈ ClFN ₂ O ₂
346			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂
347			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂
348			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂
349			CO ₂ Me	C ₁₇ H ₁₉ NO ₄
350			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃
351			CO ₂ Me	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃
352			CO ₂ Me	C ₁₉ H ₂₂ ClN ₃ O ₂
353			CO ₂ Me	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₅
354			CO ₂ Me	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₅
355			CO ₂ Me	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₅
356			CO ₂ Me	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₄
357			CO ₂ Me	C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₂
358			CO ₂ Me	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂
359			CO ₂ Me	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂
360			CO ₂ Me	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂
361			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₂₃ ClN ₂ O ₂
362			CO ₂ Me	C ₁₇ H ₃₀ N ₂ O ₅
363			CO ₂ Me	C ₁₇ H ₃₀ N ₂ O ₅

364			CO ₂ Me	C ₁₄ H ₂₃ FN ₂ O ₂
365			CO ₂ Me	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂
366			CO ₂ Me	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂
367			CO ₂ Me	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂
368	 R ¹ R ² NCR ³ -=		CO ₂ Me	C ₁₉ H ₂₇ ClN ₂ O ₂
369	 R ¹ R ² NCR ³ -=		CO ₂ Me	C ₁₉ H ₂₇ ClN ₂ O ₂
370	 R ¹ R ² NCR ³ -=		CO ₂ Me	C ₁₉ H ₂₇ ClN ₂ O ₂
371	 R ¹ R ² NCR ³ -=		CO ₂ Me	C ₁₉ H ₂₇ FN ₂ O ₂
372	 R ¹ R ² NCR ³ -=		CO ₂ Me	C ₁₉ H ₂₇ FN ₂ O ₂
373	 R ¹ R ² NCR ³ -=		CO ₂ Me	C ₁₉ H ₂₇ FN ₂ O ₂
374	 R ¹ R ² NCR ³ -=		CO ₂ Me	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂
375	 R ¹ R ² NCR ³ -=		CO ₂ Me	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂
376	 R ¹ R ² NCR ³ -=		CO ₂ Me	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂
377	 R ¹ R ² NCR ³ -=		CO ₂ Me	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₃
378	 R ¹ R ² NCR ³ -=		CO ₂ Me	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₃
379	 R ¹ R ² NCR ³ -=		CO ₂ Me	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₃

380		CO ₂ Me	C ₁₉ H ₂₆ ClFN ₂ O ₂
381		CO ₂ Me	C ₁₉ H ₂₆ ClFN ₂ O ₂
382		CO ₂ Me	C ₂₅ H ₃₁ F ₂ N ₂ O ₂
383		CO ₂ Me	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂
384		CO ₂ Me	C ₁₀ H ₁₅ NO ₂
385		CO ₂ Me	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃

进一步，式 I_a 化合物若存在可修饰基团，还可与适当衍生化试剂反应，制备相应的衍生物。如酚羟基的烷基化（如甲基化、羧甲基化与烷氧羰基甲基化）、酯化、酯水解等。

根据本发明，式 I_a 化合物中 Y=PO(OR')OR'' 时，通用的制备方法为本发明人所发现的新型类 Mannich 反应，其通用条件一般为：酚醛、仲胺与亚磷酸酯在有/无有机溶剂存在下加热反应制备，与以往反应不同，该反应不需要酰氯作催化剂。

根据本发明，当通式 I 所代表的化合物中 Y=CN 时，通用的方法可按本领域已知的方法制备，参见 Houben-Weyl. Meth Org Chem, 1952, 8: 282-283.

当通式 I 所代表的化合物中 Y=CONH₂ 时，通用的方法可按本领域已知的方法由相应的腈水解制备，参见 Houben-Weyl. Meth Org Chem, 1952, 8: 661-663; J Am Chem Soc, 1960, 82: 4642-4644.

当通式 I 所代表的化合物中 Y=COOH 时，通用的方法可按本领域已知的方法由相应的腈水解制备，参见 Houben-Weyl. Meth Org Chem, 1952,

8: 428-431; 或由相应的酰氯制备, 参见 Houben-Weyl. Meth Org Chem, 1952, 8: 432.

当通式 I 所代表的化合物中 $Y=COOR'$ 时, 通用的方法可按本领域已知的方法由相应的腈制备, 参见 Houben-Weyl. Meth Org Chem, 1952, 8: 536-537; 或由相应的酸制备, 参见 Houben-Weyl. Meth Org Chem, 1952, 8: 542-547.

通式 I 所代表的化合物还可经由本领域众知的烷基化方法制备, 即由相应的仲胺或酚与适当的卤代物或磺酸酯制备, 参见 Org Synth, 1955, Coll Vol 3: 256-258.

根据本发明, 式 I 或式 I_a 化合物可以立体异构体形式存在。式 (I) 化合物中存在的不对称中心可具有 R 构型或 S 构型。本发明包括所有可能的立体异构体如对映体或非对映体, 以及两种或多种立体异构体的混合物, 例如对映体和/或非对映体的任何所需比例的混合物。因此, 本发明涉及对映体, 例如以对映体纯形式存在的左旋-和右旋-对映体, 和不同比例存在的两种对映体的混合物或外消旋物。如果存在顺/反异构体, 本发明涉及顺式形式和反式形式以及这些形式的混合物。如果需要, 单一立体异构体的制备可根据常规方法拆分混合物, 或通过例如立体选择合成制备。如果存在机动的氢原子, 本发明也涉及式 I 化合物的互变异构形式。

根据本发明, 式 I 或 I_a 化合物及其立体异构体具有抗动脉粥样硬化、抗氧化、调血脂作用。可用于预防或治疗动脉粥样硬化、冠心病、高血脂、脑卒中等心脑血管疾病。因此可作为预防或治疗动脉粥样硬化、冠心病、高血脂、脑卒中等心脑血管疾病的药物, 此类药物可用于动物, 优选用于哺乳动物, 特别是人。

本发明因此还涉及含有作为活性成份的有效剂量的至少一种式 I 或式 I_a 化合物, 或其药用盐和/或其立体异构体以及常规药物赋形剂或辅剂的药物组合物。通常本发明药物组合物含有 0.1-90 重量%的式 I 或式 I_a 化合物和/或其生理上可接受的盐。药物组合物可根据本领域已知的方法制备。用于此目的时, 如果需要, 可将式 I 或式 I_a 化合物和/或立体异

构体与一种或多种固体或液体药物赋形剂和/或辅剂结合，制成可作为人用的适当的施用形式或剂量形式。

本发明的式 I 或式 I_a 化合物或含有它的药物组合物可以单位剂量形式给药，给药途径可为肠道或非肠道，如口服、肌肉、皮下、鼻腔、口腔粘膜、皮肤、腹膜或直肠等。给药剂型例如片剂、胶囊、滴丸、气雾剂、丸剂、粉剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、脂质体、透皮剂、口含片、栓剂、冻干粉针剂等。可以是普通制剂、缓释制剂、控释制剂及各种微粒给药系统。为了将单位给药剂型制成片剂，可以广泛使用本领域公知的各种载体。关于载体的例子是，例如稀释剂与吸收剂，如淀粉、糊精、硫酸钙、乳糖、甘露醇、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、碳酸钙、白陶土、微晶纤维素、硅酸铝等；湿润剂与粘合剂，如水、甘油、聚乙二醇、乙醇、丙醇、淀粉浆、糊精、糖浆、蜂蜜、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶浆、羧甲基纤维素钠、紫胶、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解剂，例如干燥淀粉、海藻酸盐、琼脂粉、褐藻淀粉、碳酸氢钠与枸橼酸、碳酸钙、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、十二烷基磺酸钠、甲基纤维素、乙基纤维素等；崩解抑制剂，例如蔗糖、三硬脂酸甘油酯、可可脂、氢化油等；吸收促进剂，例如季铵盐、十二烷基磺酸钠等；润滑剂，例如滑石粉、二氧化硅、玉米淀粉、硬脂酸盐、硼酸、液体石蜡、聚乙二醇等。还可以将片剂进一步制成包衣片，例如糖包衣片、薄膜包衣片、肠溶包衣片，或双层片和多层片。为了将给药单元制成丸剂，可以广泛使用本领域公知的各种载体。关于载体的例子是，例如稀释剂与吸收剂，如葡萄糖、乳糖、淀粉、可可脂、氢化植物油、聚乙烯吡咯烷酮、Gelucire、高岭土、滑石粉等；粘合剂如阿拉伯胶、黄耆胶、明胶、乙醇、蜂蜜、液糖、米糊或面糊等；崩解剂，如琼脂粉、干燥淀粉、海藻酸盐、十二烷基磺酸钠、甲基纤维素、乙基纤维素等。为了将给药单元制成栓剂，可以广泛使用本领域公知的各种载体。关于载体的例子是，例如聚乙二醇、卵磷脂、可可脂、高级醇、高级醇的酯、明胶、半合成甘油酯等。为了将给药单元制成胶囊，将有效成分式 I 或式 I_a 化合物或其立体异构体与上述的各种载体混合，并将由此得到的混

合物置于硬的明明胶囊或软胶囊中。也可将有效成分式 I 或式 I_a 化合物或其立体异构体制成微囊剂，混悬于水性介质中形成混悬剂，亦可装入硬胶囊中或制成注射剂应用。为了将给药单元制成注射用制剂，如溶液剂、乳剂、冻干粉针剂和混悬剂，可以使用本领域常用的所有稀释剂，例如，水、乙醇、聚乙二醇、1,3-丙二醇、乙氧基化的异硬脂醇、多氧化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯等。另外，为了制备等渗注射液，可以向注射用制剂中添加适量的氯化钠、葡萄糖或甘油，此外，还可以添加常规的助溶剂、缓冲剂、pH 调节剂等。

此外，如需要，也可以向药物制剂中添加着色剂、防腐剂、香料、矫味剂、甜味剂或其它材料。

本发明式 I 或式 I_a 化合物，或其药用盐或其立体异构体的给药剂量取决于许多因素，例如所要预防或治疗疾病的性质和严重程度，患者或动物的性别、年龄、体重及个体反应，所用的具体化合物，给药途径及给药次数等。上述剂量可以单一剂量形式或分成几个，例如二、三或四个剂量形式给药。

实施例

本发明可通过下列实施例得到进一步说明，但这些实施例子不意味着对本发明的任何限制。

实施例 1 2-(3,5-二甲氧基-4-羟基苯基)-2-[4-(2-吡啶基)哌嗪基]甲基膦酸二乙酯—化合物 1 的制备

称取 26.60g(0.146mol) 3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲醛、23.20 g (0.141mol) 1-(2-吡啶基)哌嗪与 21.10 g(0.153mol) 亚磷酸二乙酯，加入 50ml 无水乙醇溶解，于 60℃ 左右浴温中搅拌 3.5 天，蒸除溶剂，硅胶柱层析，先以氯仿洗去过量的原料，再以氯仿-乙醇(4:1)洗脱，回收溶剂，再以异丙醇-1,4-二氧六环结晶，得无色结晶 46.8g，产率 71.3%，mp 125-127℃。元素分析 C₂₂H₃₂N₃O₆P (%) 计算值 C 56.76, H 6.93, N 9.02, 实测值 C 56.80, H 6.92, N 8.88。¹H-NMR(CDCl₃, ppm) 1.05-1.12(t, J=7.04Hz, 3H), 1.35-1.38(t, J=7.04Hz, 3H),

2.60-2.70 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.45-3.75 (m, 4H), 3.785
3.821 (d, $J=20.33\text{Hz}$, 1H), 3.902 (s, 6H), 3.90-4.00 (m, 2H),
4.20-4.30 (m, 2H), 5.542 (s, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 6.739 (s, 2H),
7.50-7.60 (m, 1H), 8.15-8.17 (dd, 1H). MS (FAB⁺, m/z) 466.2 (M+1),
328.1 (B, M-PO(OEt)₂). 以异丙醇溶解化合物 1, 再以 HCl-Et₂O 成盐, 即
得盐酸盐: mp 135-136 °C, ¹H-NMR (D₂O, ppm) 1.00-1.20 (m, 6H),
3.40-3.50 (m, 4H), 3.65-4.05 (m, 16H), 4.385 5.007 (dd, $J=11-15\text{Hz}$,
1H), 6.726 (d, $J=2.20\text{Hz}$, 1H), 6.874 (s, 1H), 7.021 (t, $J=6.59\text{Hz}$, 1H),
7.23-7.28 (m, 1H), 8.013 (d, $J=2.20\text{Hz}$, 1H), 8.025 (m→d, $J=2.20\text{Hz}$,
1H). MS (FAB⁺, m/z) 466.2 (M+1), 328.1 (B, M-PO(OEt)₂).

实施例 2 2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-[4-(2-吡啶基)哌嗪基]
甲基膦酸二乙酯—化合物 2 的制备

按实施例 1 的方法, 以香草醛代替 3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲醛制备,
以异丙醇-环己烷重结晶, 得白色粒状结晶, 产率 64.9%, mp 130-132
°C. 元素分析 C₂₁H₃₀N₃O₅P (%) 计算值 C 57.92, H 6.94, N 9.65; 实测
值 C 57.86, H 7.01, N 9.48; ¹H-NMR (CO (CD₃)₂, ppm) 0.97-1.00 (t,
 $J=7.17\text{Hz}$, 3H), 1.27-1.30 (t, $J=7.02\text{Hz}$, 3H), 2.48-2.53 (m, 2H),
2.88-2.92 (m, 2H), 3.071 (s, 1H), 3.45-3.49 (t, $J=5.04\text{Hz}$, 2H),
3.66-3.74 (m, 1H), 3.785 (s, 3H), 3.81-3.92 (m, 1H), 3.940 3.978 (d,
 $J=23.19\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 6.50-6.52 (m, 1H), 6.668 6.683 (d,
 $J=8.85\text{Hz}$, 1H), 6.757 6.770 (d, $J=7.94\text{Hz}$, 1H), 6.90-6.93 (d, $J=7.94\text{Hz}$,
1H), 7.138 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 8.00-8.02 (dd, 1H). MS (EI, m/z)
435.1 (M⁺), 298.1 (B, M-PO(OEt)₂). 盐酸盐: mp 208-209 °C,
¹H-NMR (D₂O, ppm) 1.00-1.25 (m, 6H), 3.38-3.50 (m, 4H), 3.65-4.05 (m,
13H), 4.405 5.004 (dd, $J=11-14\text{Hz}$, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H),
6.96-7.04 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 2H), 7.774 (m→s, $J=2.20\text{Hz}$, 1H),
8.025 (m, 1H). MS (FAB⁺, m/z) 436.2 (M+1), 298.1 (B, M-PO(OEt)₂).

实施例 3 2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-(4-甲基哌嗪基)甲基膦酸二
乙酯—化合物 11 的制备

按实施例 1 的方法, 以 N-甲基哌嗪反应制备, 以乙醚-乙醇结晶, 产率 94.1%, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) 1.05-1.09 (t, $J=7.08\text{Hz}$, 3H), 1.34-1.38 (t, $J=7.08\text{Hz}$, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.38-2.53 (m, 4H), 2.80-2.94 (m, 2H), 3.62-3.74 (m, 2H), 3.745 3.801 (d, $J=22.46\text{Hz}$, 1H), 3.862 (s, 3H), 3.80-3.98 (m, 2H), 4.08-4.32 (m, 2H), 6.765 6.786 (d, $J=8.30\text{Hz}$, 1H), 6.830 6.849 (d, $J=7.81\text{Hz}$, 1H), 7.034 (s, 1H). MS (EI^+ , m/z) 372.2 (M^+), 274.1 (M-MP^+), 235.1 (B, $\text{M-PO}(\text{OEt})_2$).

实施例 4 N-(氯甲基)吗啉—化合物 133 的制备

称取 8.30 g (0.11mol) 氯乙腈, 加入 50 ml 无水乙醚, 搅拌及冰水冷却下, 滴入 17.50 g (0.20mol) 吗啉与 20 ml 无水乙醚, 滴毕, 放置过夜, 次日, 过滤, 以无水乙醚充分洗涤, 合并乙醚溶液, 旋转蒸去低沸点部分, 得浅红色液体 12.20 g (96.8%), 即化合物 1. 取 2.60 g (0.020mol) 液体, 溶于 20 ml 无水乙醚, 以 $\text{HCl-Et}_2\text{O}$ 成盐, 得白色固体 3.20 g (95.4%), 即 N-(氯乙基)吗啉盐酸盐, mp, 元素分析 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (%) 理论值 C44.32, H6.82, N17.23; 实测值 C44.36, H6.83, N17.31. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , ppm) 3.37-3.46 (m, 4H), 3.95-4.02 (t, $J=4.58\text{Hz}$, 4H), 4.37-4.43 (m, 2H).

实施例 5 1-(氯甲基)-4-甲基哌嗪—化合物 134 的制备

按实施例 1 的方法, 以 N-甲基哌嗪代替吗啉制备, 化合物 2 的产率 98.1%; 成盐产率 97.2%. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , ppm) 2.70-2.80 (m, 2H), 2.92-2.93 (d, $J=1.10\text{Hz}$, 3H), 3.12-3.24 (m, 4H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.82-3.84 (d, $J=1.10\text{Hz}$, 2H).

实施例 6 2-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2-(4-甲基哌嗪基)乙腈—化合物 150 的制备

称取 1.10g (0.0224mol) 氰化钠、2.21g (0.0213mol) 亚硫酸氢钠与 3.10g (0.0206mol) 胡椒醛, 加入 20ml 水, 摇匀, 再加入 2.10g (0.0210mol) N-甲基哌嗪和 10ml 乙醇, 于 50°C 左右浴温及搅拌下反应 40 小时, 冷却, 加水, 以乙醚提取 3 次, 无水硫酸镁干燥, 回收溶剂, 以乙醚-石油醚结晶, 得白色晶体 3.50g (65.8%), mp $87-88^\circ\text{C}$. 元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (%) 理论值 C 64.85, H 6.61, N 16.20; 实测值 C 64.88, H 6.59, N 16.27.

IR(KBr 压片, cm^{-1}) 3457.92, 2905.61, 2244.99, 2220.27, 2187.02, 1504.49, 1504.49, 1496.79, 1460.03, 1452.37, 1258.70, 1113.09, 932.23, 825.46; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) 2.293(s, 3H), 2.40-2.55(m, 4H), 2.55-2.64(m, 4H), 4.721(s, 1H), 5.993(s, 2H), 6.793 6.814(d, $J=8.30\text{Hz}$, 1H), 6.994(s, 1H), 7.005 7.025(d, $J=8.30\text{Hz}$, 1H); MS(FAB $^+$, m/z) 260.2(M+1) $^+$, 259.2 (M $^+$), 258.2(M-1) $^+$, 233.2(M-CN) $^+$, 160.0(B, (M-MP) $^+$).

实施例 7 2-(2-咪喃基)-2-(4-甲基咪嗪基)乙腈—化合物 152 的制备

称取 1.40g(0.0103mol) N-甲基咪嗪盐酸盐、1.01g(0.0105mol) 咪喃甲醛与 0.52g(0.0106mol) 氰化钠, 溶于 10 ml 水和 20 ml 乙醇, 于 55℃ 左右浴温中搅拌反应约 6 小时, 冷却, 加入 50 ml 水, 再以乙酸乙酯(70 ml \times 2)提取, 无水硫酸钠干燥, 回收溶剂, 残留物即为化合物 2, 以 EtOH-AcOEt-Et $_2$ O 溶解, HCl-Et $_2$ O 成盐, 即得 2-(2-咪喃基)-2-(4-甲基咪嗪基)乙腈·盐酸盐 2.05g(84.7%), mp 174-175℃. IR(KBr 压片, cm^{-1}) 3435.79(br), 2800-2400(m), 1460.65, 1184.56, 1143.60, 1111.70, 1015.64, 983.75, 878.48, 752.43; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) 2.826 2.837(d, $J=4.39\text{Hz}$, 3H), 2.90-3.05(m, 4H), 3.06-3.24(m, 2H), 3.50-3.62(m, 2H), 4.945(s, 1H), 6.42-6.44(m, 1H), 6.604 6.611(d, $J=2.93\text{Hz}$, 1H), 7.483(s, 1H), 12.925(br, 1H); MS(FAB $^+$, m/z) 447.2(2M-Cl $^{-1}$) $^+$, 206.1(M-Cl $^{-1}$) $^+$, 179.1(B, (B-CN) $^+$).

实施例 8 2-氨基-1,4-二苄基咪嗪—化合物 182 的制备

称取 10.65g(0.050mol) 2,3-二溴丙腈, 加入 40ml 干燥苯, 于 40℃ 及搅拌下滴入溶有 10.20g(0.101mol) 三乙胺和 12.05g(0.050mol) N,N'-二苄基乙二胺的 20ml 干燥苯溶液, 滴毕, 回流 3 小时, 冷却, 过滤, 固体以苯洗涤, 合并苯液, 回收苯, 硅胶柱层析, 得淡黄色稠状液体, 即化合物; 取 1.0g 产品, 以 20ml 乙醚溶解, 以盐酸乙醚成盐, 析出稠状固体, 弃去溶剂, 以异丙醇-乙醚结晶, 得盐酸盐 0.90g(80.0%), mp 170-171℃.

实施例 9 2-氟基-1-甲基-1-氮杂双环[3, 2, 1]-2-庚烯 (2-氟基-2-托品烯) — 化合物 183 的制备

称取 30.20g (0.258mol) 2, 4, 6-环庚三烯腈, 置入反应釜中, 加入 200ml 甲胺醇溶液, 置于 85-90℃ 油浴中加热反应 28 小时, 冷却, 开釜, 旋转蒸去低沸点部分, 然后减压蒸馏, 得浅黄色液体 33.80g (88.5%), bp 95-98℃ / 2-3mmHg. 以 HCl-Et₂O 成盐, 得白色固体, mp 181-184℃.

实施例 10 8-苄基-6β-氟基-8-氮杂双环[3, 2, 1]辛-3-烯-2-酮 — 化合物 184 的制备

称取 11.20g (0.050mol) 氯化 N-苄基-3-羟基吡啶和 0.10g 对苯二酚, 加入 25ml 丙烯腈和 10ml 三乙胺及 65ml 四氢呋喃, 回流搅拌反应过夜. 次日, 过滤, 旋转蒸去溶剂, 加入 100ml 乙醚, 过滤, 回收溶剂, 残渣以乙醇重结晶, 得黄色晶体 6.35g (53.4%), mp 87-89℃.

实施例 11 2-氧甲酰基-1-甲基-1-氮杂双环[3, 2, 1]-2-庚烯 (脱水芽子碱酰胺) — 化合物 250 的制备

取 3.05g (0.0206mol) 2-氟基-2-托品烯, 溶于 20ml 浓盐酸, 回流反应 6 小时, 减压蒸去水, 以无水乙醇结晶, 得白色固体 3.46g (82.5%), mp 218-221℃.

实施例 12 2-吗啉基-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基) 乙酸 — 化合物 254 的制备

参照实施例 11 的方法, 取 2-吗啉基-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基) 乙腈盐酸盐 1.80g (6.46mmol), 溶于 25ml 浓盐酸和 15ml 水, 回流反应过夜, 次日, 旋转蒸干, 残留物以无水乙醇溶解, 加乙醚沉淀, 过滤, 固体以乙醚洗涤, 再以无水乙醇重结晶.

实施例 13 8-苄基-6β-甲氧羰基-8-氮杂双环[3, 2, 1]辛-3-烯-2-酮 — 化合物 385 的制备

按照实施例 10 的方法, 以丙烯酸甲酯代替丙烯腈制备, 得 6.50g (48.0%), mp 90-92℃.

下面的生物活性实验进一步说明本发明。

生物活性实验实施例 1. 新化合物抗氧化效应的实验 本发明通式 I 化合物对体外 Cu^{2+} 诱导正常人低密度脂蛋白 (LDL) 氧化的终产物硫代巴比妥酸反应物质 (TBARS) 生成的抑制作用的影响。

如图 1 所示 正常人低密度脂蛋白与 Cu^{2+} 孵育, 可诱发 LDL 氧化修饰, 其氧化终产物硫代巴比妥酸反应物质显著增加。新结构化合物化合物浓度为 $25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 在 LDL 氧化反应体系中与 LDL 温育 5h 时, 对 TBARS 生成的抑制率分别为化合物 2 (50.72%)、化合物 4 (33.75%)、Vite (27.67%)、化合物 135 (20.08%)、化合物 149 (17.74%)、化合物 155 (17.67%)、化合物 148 (13.87%)、化合物 134 (6.21%)。浓度为 $250 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 在 LDL 氧化反应体系中与 LDL 温育 5h 时, 对 TBARS 生成的抑制率分别为化合物 149 (82.06%)、化合物 2 (74.32%)、化合物 155 (70.88%)、化合物 133 (65.66%)、化合物 1 (48.65%)、化合物 135 (44.31%)、化合物 4 (30.71%)、化合物 148 (24.50%)、化合物 134 (15.04%)、化合物 5 (8.97%)、化合物 136 (8.90%)。

生物效应实验实施例 1. 新化合物抗氧化效应的实验提示, 本发明通式 I 化合物具有显著的抗氧化作用, 并且其代表性化合物 2 与 4 抗氧化作用比 VitE 强。研究显示, 具有抗氧化作用的药物, 如丙丁酚既能阻滞动脉粥样硬化病变的发展, 也具促进病变消退的效应 (参见文献 1)。化合物 2 较强的抗氧化作用有希望用于动脉粥样硬化性疾病的治疗及与自由基相关的疾病治疗。

文献 1 Nagano Y, Naramura T, Matsuzawa Y, et al. Probucol and atherosclerosis in the WHHR lone term antiatherosclerotic effect

and affects on established plaques. *Atherosclerosis*, 1992; 92:131.

生物效应实验实施例 1. 新化合物抗氧化效应的实验的研究方法: 取一定量经不含 EDTA 的磷酸盐缓冲液 (PBS) 透析, 调蛋白浓度为 $2.0\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 LDL, 依次加入等体积 PBS (空白对照)、Vit E (阳性对照) 和不同浓度的待测样品 (终浓度为 250 和 $25\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 然后再分别加入 Cu^{2+} , 37°C 孵育诱发 LDL 氧化, 每隔 1h 取样待测。待测样品加入一定量硫代巴比妥酸, 使之发生反应, 比色法测定氧化产物的生成量。观察药物的抗氧化作用。

生物效应实验实施例 2 本发明式代表性化合物 2 对高胆固醇诱导的血脂升高抑制作用的影响。

如表 1 所示, 用高胆固醇饲养大耳白兔, 同时给大耳白兔口服化合物 2 $10\text{mg}/\text{kg}$, 观察药物对高胆固醇饲养诱发高血脂的影响。化合物 2 可显著降低高胆固醇饲养诱发的血浆总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的升高, 且有抑制 TG 升高的趋势。高脂饮食一个月, 兔 TC、LDL-C、TG 水平显著增高, 与正常饮食组比较, 升高幅度分别为 53 倍、95 倍和 1.5 倍, 化合物 2 给药组 TC、LDL-C 相应的升高幅度分别为 14.52、27.47 倍, TG 与正常饮食组比没有区别。提示化合物 2 可显著降低高胆固醇诱发的 TC、LDL-C 的升高 (与高脂饮食组比较 $P<0.01$), 且有抑制 TG 升高的趋势。

表 1. 化合物 2 对高胆固醇饲养 1 个月兔血脂的影响

	TC	LDL-C	HDL-C	TG
正常饮食组	1.66 ± 0.48	0.78 ± 0.26	0.34 ± 0.16	0.94 ± 0.19
高脂饮食组	88.37 ± 22.17	74.02 ± 19.26	0.40 ± 0.14	1.41 ± 0.15
化合物 2 组	$24.11 \pm 28.77^{**}$	$21.43 \pm 27.64^{**}$	0.38 ± 0.09	0.99 ± 0.80

注: 血脂浓度为 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 与正常饮食组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。与高脂饮食组比较:

$P<0.05$, ## $P<0.01$ 。数据处理应用 SAS 软件 D2P8 程序。

生物效应实验实施例 2 提示, 化合物 2 具有显著的调节血脂作用。

近年来,几个大系列临床研究已证实,降低血浆TC,特别是LDL可减少冠心病的危险性,在高危人群中降低血清LDL有望使21世纪CHD的发病率和死亡率减少三分之一(参见文献2,3,4)。化合物2显著的调血脂作用,显示了良好的预防和治疗冠心病的前景。

文献2 Scandinavian Simvastatin survival study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease:the scandinavian simvastatin survival study(4s) [J]. Lancet, 1994; 344:1383-389.

文献3 Shepherd J, Cbbesm, Ford L, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia west of scotland coronary prevention study group [J]. N Engl J Med; 1995, 333: 1301-307.

文献4 Scott MG. Cholesterol and coronary heart disease- the 21th century[J]. Arch Intern Med; 1997, 157: 1177-184

生物效应实验实施例3 本发明式代表性化合物2对高胆固醇饲养兔诱导血脂升高导致的动脉粥样硬化的影响。

用高胆固醇饲养大耳白兔,同时给大耳白兔口服化合物2 10mg/kg,观察药物对兔主动脉斑块形成的影响。高胆固醇饲养组动脉壁显著增厚,内膜表面隆起的乳黄色斑块融合成片,覆盖整个胸主动脉和腹主动脉表面。化合物2给药组动脉壁略有增厚,病变以主动脉根、弓部较重,波及整个胸主动脉,少量波及腹主动脉,斑块未融合成片。提示化合物2可抑制高胆固醇饲养诱发高血脂导致的动脉粥样硬化。

生物效应实验实施例3提示,高胆固醇饲养可以诱发高血脂并导致动脉粥样硬化,化合物2可抑制高血脂导致的动脉粥样硬化形成。

生物效应实验实施例2、例3的研究方法:大耳白兔,♂,体重2kg左右。每只定量给予高脂饲料120g.d⁻¹(含1.2克胆固醇),正常饮食组给予基础饲料120g.d⁻¹。给药组口服化合物2 10mg/kg.d。实验1个月时,采集兔耳静脉血液标本,分离血清,测定血浆总胆固醇、低密度脂

蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三脂。观察药物对高胆固醇诱发的血脂升高的影响。实验 1.5 个月时，处死动物，常规处理主动脉，肉眼观察药物对高胆固醇诱发兔高血脂导致的动脉粥样斑块形成的大体分布的影响。

实验方法详见参考文献：陈凯，张雁芳，王倩，等。高胆固醇饲养兔、鹌鹑和大鼠诱发高血脂和动脉粥样硬化的特征；解放军药学学报，17（3）：117-124

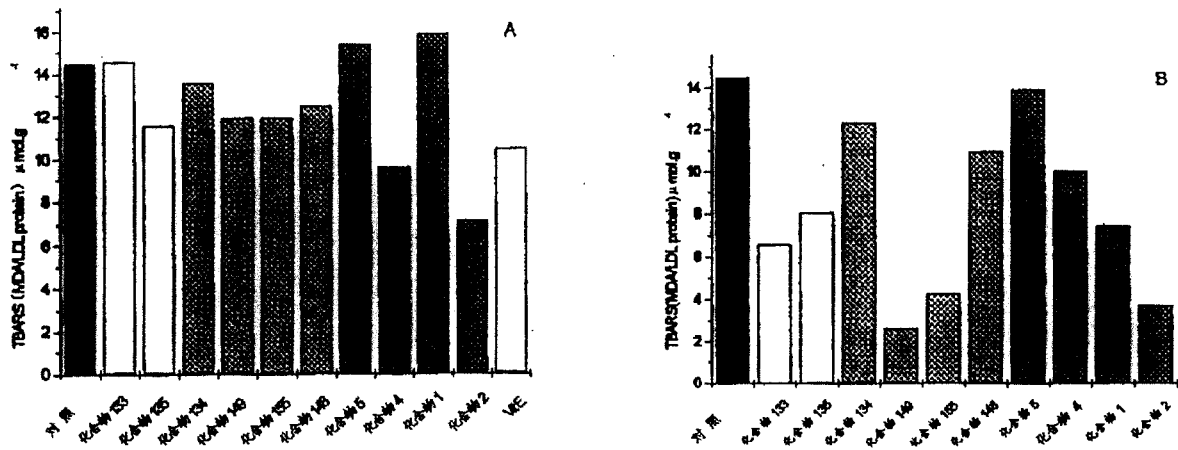


图 1