

[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

C07D281/10

C07D243/14

C07D267/14 C07D223/16

C07D498/04 A61K 31/55

[21] ZL 专利号 94116486.1

[45]授权公告日 2000年7月12日

[11]授权公告号 CN 1054380C

[22]申请日 1994.9.24 [24]颁证日 2000.4.14

[21]申请号 94116486.1

[30]优先权

[32]1993.9.24 [33]JP [31]238273/1993

[32]1993.9.28 [33]JP [31]241062/1993

[73]专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 行正秀文 兔泽隆一

杉山泰雄 郡正城

[56]参考文献

US-A-3340253 1967.9.5

US-A-3562251 1971.2.9

US-A-3644419 1972.2.22

US-A-4237049 1980.12.2

审查员 周胡斌

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 王景朝

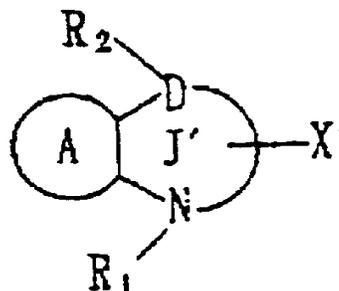
权利要求书 18 页 说明书 149 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 稠环化合物及其用途

[57]摘要

本发明公开了角鲨合成酶抑制剂,它包括下式化合物或其药物可接受的盐:

式中各基团定义见说明书。该化合物可用于预防或治疗哺乳动物的血胆固醇过多或冠状动脉硬化。

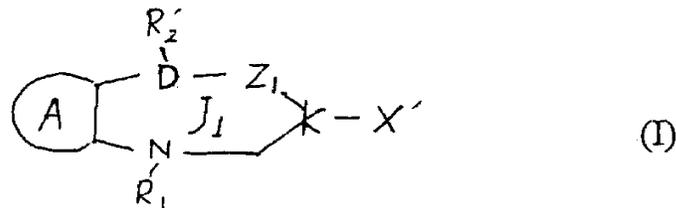


ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物或其盐:

5



其中

10

R_1 是氢或如下所述的烃基:

(1) C_{1-7} 烷基;

(2) C_{2-6} 烯基;

(3) C_{2-6} 炔基;

(4) C_{3-9} 环烷基;

15

(5) 2-环戊烯-1-基、3-环戊烯-1-基、2-环己烯-1-基、3-环己烯-1-基、1-环丁烯-1-基或 1-环戊烯-1-基;

(6) 2,4-环戊二烯-1-基、2,4-环己二烯-1-基、或 2,5-环己二烯-1-基;

(7) 苯基、萘基、蒽基、菲基或茚基,

上述各基团可以是未取代的或被 1-5 个下述取代基取代:

20

(i) 苯基、萘基、蒽基、菲基或茚基, 各基团可以是未取代的或被 1 或 2 个选自 C_{1-3} 烷氧基、卤素原子和 C_{1-3} 烷基的基团所取代,

(ii) 可被 1 或 2 个选自 C_{1-3} 烷氧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的取代基取代的 C_{3-7} 环烷基,

25

(iii) 可被选自 C_{1-3} 烷氧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的 1 或 2 个取代的 C_{3-6} 环烯基,

(iv) 呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、呋咱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑

- 基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、异吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、1,2-苯并异噁唑基、苯并噻唑基、1,2-苯并异噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、5 噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、嘌呤基、喋啶基、卟啉基、 α -卟啉基、 β -卟啉基、 γ -卟啉基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩嗪基、吩氧硫杂环己二烯基、噻蒎基、菲啶基、菲咯啉基、中氮茛基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基、1,2,4-10 三唑并[4,3-b]哒嗪基、氧杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫杂茂烷基、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基或哌嗪基、所述各基团是未取代的或被 C_{1-3} 烷基取代，
- 15 (v) 可被 C_{1-3} 烷基取代的氨基，
 (vi) 可被 C_{1-3} 烷基取代的羟基，
 (vii) 可被 C_{1-3} 烷基取代的硫羟基，
 (viii) 卤素，和
 (ix) 氧代，以及
- 20 (8) 可被 1-5 个卤素取代的 C_{1-6} 酰基；
 R_2' 是可被选自下述基团的 1-3 个取代基取代的苯基，
 (1) 卤素，
 (2) 可被 1-5 个卤素取代的 C_{1-4} 烷基，
 (3) 可被 1-5 个卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基，
- 25 (4) 可被下述基团取代的羟基，
 i) C_{1-4} 烷基，
 ii) C_{3-9} 环烷基，
 iii) 苯基、1-萘基或 2-萘基，或

iv) 苄基或苯乙基,

(5) 硝基, 和

(6) 氰基;

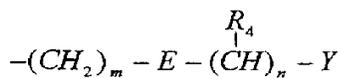
R₂' 是



5

或 R₂' 是 咪喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、
 异噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-
 噁二唑基、呋咱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑
 基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、
 10 三嗪基、苯并咪喃基、异苯并咪喃基、苯并[b]噻吩基、吡啶基、异
 吡啶基、1H-吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、1,2-苯并异噁唑基、
 苯并噻唑基、1,2-苯并异噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、异喹啉
 基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘
 基、嘌呤基、喋啶基、卟啉基、α-卟啉基、β-卟啉基、γ-卟啉基、
 15 吡啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩嗪基、吩氧硫杂环己二烯基、噻
 葱基、菲啶基、菲咯啉基、中氮茛基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、吡唑并
 [1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并
 [1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、或 1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基、
 1,2,4-三唑并[4,3-b]哒嗪基, 所述各基团是未取代的或被 C₁₋₃ 烷基取
 20 代;

X' 是下式基团:



其中 m 和 n 独立表示 0,1,2 或 3; E 表示一个键或氧原子、硫原
 子、-SO₂-、-SO-、-N(R₃)-、-NHCO-、-CON(R₅)-或-NHCONH-;

25

R₄ 和 R₅ 是:

(A) 氢,

(B) 可被下述基团取代的 C₁₋₆ 烷基:

(1) 呋喃基、噻吩基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基或咪唑基、

(2) 氨基、羟基或巯基、所述各基团是未取代的或被 C_{1-3} 烷基取代, 或

5 (3) 羧基、甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、苯氧羰基或 1-萘氧羰基、

(C) 苄基、萘甲基、苯丙基、苯丁基、所述各基团是未取代的或被下述基团取代的、

(D) 可被(1)卤素原子、(2) C_{1-3} 烷氧基或(3) C_{1-3} 烷基取代的苯基、

10 R_3 是(A)氢、

(B) C_{1-4} 烷基、

(C) C_{7-15} 芳烷基、或

(D) 甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、丙烯酰基、丁烯酰基、异丁烯酰基、巴豆酰基、异巴豆酰基、环丙烷羰基、环丁烷羰基、环戊烷羰基、环己烷羰基、甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、苯甲酰基、对甲基苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基、苯乙酰基、苯丙酰基、 α -苯丙酰基、苯丁酰基、肉桂酰基、2-苯基丙烯酰基、苯磺酰基、对甲苯磺酰基;

20 Y 是(A)羧基、甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基、仲丁氧羰基、戊氧羰基、异戊氧羰基、新戊氧羰基、苯氧羰基、1-萘氧羰基或苄氧羰基;

(B) 可被 1 或 2 个下述取代基取代的氨基甲酰基;

(1) 可被 1-3 个下述取代基取代的 C_{1-6} 烷基;

25 (i) 可被 C_{1-5} 烷基酯化的羧基、

(ii) 呋喃基、噻吩基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基或咪唑基、

(iii) 氨基、

(iv)羟基和

(v)苯基,

(2)可被 1-3 个下述取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,

(i)可被 C_{1-5} 烷基酯化的羧基,

5 (ii)呋喃基、噻吩基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基或咪唑基,

(iii)氨基,

(iv)羟基和

(v)苯基,

10 (3)苯基、1-萘基、或 2-萘基、所述各基团是未取代的或被(i)卤素或(ii)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代, 以及

(4)苄基或苯乙基、所述各基团是未取代的或被(i)卤素或(ii)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代,

15 其中在氨甲酰基的氮原子上的两个取代基可以和该氮原子共同形成一个环状氨基、该环状氨基选自 1-氮杂环丁烷基、1-吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代和 1-哌嗪基;

(C)可被下述取代基取代的羟基:

(1) C_{1-4} 烷基,

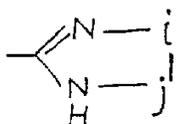
(2) C_{3-6} 环烷基,

20 (3)苯基、1-萘基或 2-萘基、所述各基团是未取代的或被(i)卤素或(ii)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代, 或

(4)苄基或苯乙基、所述各基团是未取代的或被(i)卤素或(ii)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代,

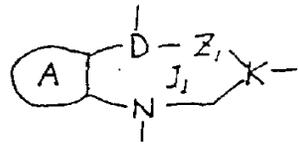
25 其中在所述氨基氮原子上的两个取代基可以和该氮原子共同形成一个环状氨基、该环状氨基选自 1-氮杂环丁烷基、1-吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代和 1-哌嗪基; 或者

(E)四唑-5-基或下式所示的基团:



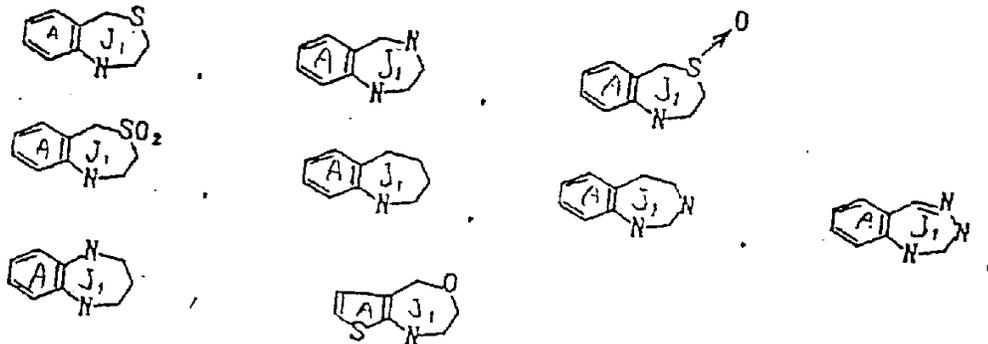
其中 i 代表 $-O-$ 或 $-S-$; j 代表 $-CO-$ 、 $-CS-$ 或 $-SO_2-$; 该基团可被 C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 烷酰基或苯甲酰基取代;

5



是选自下列基团:

10



以及至多含三个成环杂原子的苯并 8 元杂环,

15

环 A 可被 1-3 个选自下述基团的取代基取代:

- (1) 卤素,
- (2) 可被 1-3 个卤素取代的 C_{1-4} 烷基,
- (3) 可被 1-3 个卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基,
- (4) 硝基、和
- (5) 氰基;

20

当环 J_1 中的 Z_1 是氮时、 Z_1 上可有一个选自下述基团的取代基:

- (1) 可被 1-5 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基, 和
- (2) 可被 1-5 个卤素取代的 C_{1-4} 酰基; 或者

环 J_1 的碳原子上可有 1 或 2 个选自下述基团的取代基:

25

- (1) 氧代,
- (2) 硫代,
- (3) 可被下述取代基取代的羟基:
 - (i) C_{1-4} 烷基,

(ii) C_{3-6} 环烷基,

(iii) 苯基、1-萘基或 2-萘基, 所述各基团是未取代的或被(a)卤素或(b)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代, 或

5 (iv) 苄基或苯乙基, 所述各基团是未取代的或被(a)卤素或(b)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代, 以及

(4) 可被下述取代基取代的氨基:

(i) C_{1-4} 烷基,

(ii) C_{3-6} 环烷基,

10 (iii) 苯基、1-萘基或 2-萘基, 所述各基团是未取代的或被(a)卤素或(b)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代, 或

(iv) 苄基或苯乙基, 所述各基团是未取代的或被(a)卤素或(b)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代,

15 其中在该氨基氮原子上的两个取代基可以与该氮原子共同形成一个环状氨基, 该环状氨基选自 1-氮杂环丁烷基、1-吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代和 1-哌嗪基;

D 是 C 或 N; Z_1 是 C、N、 $S(O)_q$ ($q=0, 1$ 或 2) 或 O; K 是 C 或 N;

20 条件是由环 A 和环 J_1 组成的稠环不是 2-氧代-1,2,3,4-四氢-4,1-苯并氧杂氮杂萘环、2-氧代-(2,3-二氢或 2,3,4,5-四氢)-1H-1,4-苯并二氮杂萘、2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1,5-苯并二氮杂萘环、2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘环或 2,3-二氢-2-硫代-1H-1,3,4-苯并三氮杂萘环。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其盐, 其中

R_1 是氢, 或选自下述的烃基:

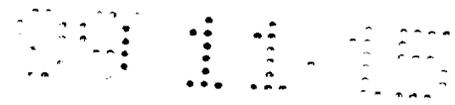
(1) C_{1-7} 烷基,

(2) C_{2-6} 烯基,

25 (3) C_{2-6} 炔基,

(4) C_{3-9} 环烷基,

(5) 2-环戊烯-1-基、3-环戊烯-1-基、2-环己烯-1-基、3-环己烯-1-基、1-环丁烯-1-基或 1-环戊烯-1-基,



(6)2,4-环戊二烯-1-基、2,4-环己二烯-1-基、或2,5-环己二烯-1-基、
(7)苯基、萘基、蒽基、菲基或茚基、所述各基团可以是未取代的或被1-5个选自下述基团的取代基取代:

5 (i)苯基、萘基、蒽基、菲基或茚基、所述各基团可以是未取代的或被1或2个选自 C_{1-3} 烷氧基、卤素原子和 C_{1-3} 烷基的基团所取代,

(ii)未取代的或被1或2个下述基团取代的 C_{3-7} 环烷基,所述基团选自 C_{1-3} 烷氧基、卤素和 C_{1-3} 烷基,

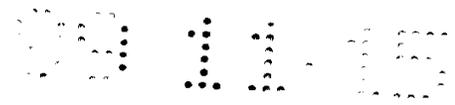
(iii)未取代的或被选自选自 C_{1-3} 烷氧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的1或2个取代基取代的 C_{3-6} 环烯基,

10 (iv)呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、呋咱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、异吲哚基、1H-吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、1,2-苯并异噻唑基、
15 苯并噻唑基、1,2-苯并异噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、嘌呤基、喋啶基、卟啉基、 α -卟啉基、 β -卟啉基、 γ -卟啉基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩嗪基、吩氧硫杂环己二烯基、噻蒽基、菲啶基、菲咯啉基、中氮茛基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、吡唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基、1,2,4-三唑并[4,3-b]哒嗪基、氧杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、硫杂戊烷基、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基或哌嗪基,所述各基团是未取代的或被 C_{1-3} 烷基取代,

(v)可被 C_{1-3} 烷基取代的氨基,

(vi)可被 C_{1-3} 烷基取代的羟基,

(vii)可被 C_{1-3} 烷基取代的硫羟基,



(viii) 卤素, 和

(ix) 氧代; 以及

8) 可被 1-5 个卤素取代的 C_{1-6} 酰基;

R_2' 是可被选自下述基团的 1-3 个取代基取代的苯基,

5

卤素,

(2) 可被 1-5 个卤素取代的 C_{1-4} 烷基,

(3) 可被 1-5 个卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基,

(4) 可被下述基团取代的羟基,

i) C_{1-4} 烷基,

10

ii) C_{3-6} 环烷基,

iii) 苯基, 1-萘基或 2-萘基, 或

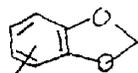
iv) 苄基或苯乙基,

(5) 硝基, 和

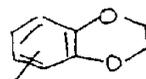
(6) 氰基; 或

15

R_2' 是



或

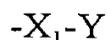


, 或者

R_2' 是 咪喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、
 异噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-
 20 噁二唑基、咪唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑
 基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、
 三嗪基、苯并咪喃基、异苯并咪喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、异
 吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、1,2-苯并异噁唑基、
 25 苯并噻唑基、1,2-苯并异噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、异喹啉
 基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘
 基、嘌呤基、喋啶基、卟啉基、 α -卟啉基、 β -卟啉基、 γ -卟啉基、
 吡啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩嗪基、吩氧硫杂环己二烯基、噻
 蒽基、菲啶基、菲咯啉基、中氮茛基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、吡唑并

[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]噻嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基、或1,2,4-三唑并[4,3-b]噻嗪基，所述各基团是未取代的或被 C_{1-3} 烷基取代；

5 X'是下式基团



其中 X_1 是 C_{1-7} 亚烷基、

Y 是：

10 (A)羧基、甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基、仲丁氧羰基、戊氧羰基、异戊氧羰基、新戊氧羰基、苯氧羰基、1-萘氧羰基或苄氧羰基、

(B)可被 1 或 2 个下述取代基取代的氨基甲酰基：

(1)可被 1-3 个下述取代基取代的 C_{1-6} 烷基：

(i)可被 C_{1-5} 烷基酯化的羧基、

15 (ii)呋喃基、噻吩基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基或咪唑基、

(iii)氨基、

(iv)羟基、和

(v)苯基、

20 (2)可被 1-3 个下述取代基取代的 C_{3-6} 环烷基：

(i)可被 C_{1-5} 烷基酯化的羧基、

(ii)呋喃基、噻吩基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基或咪唑基、

(iii)氨基、

25 (iv)羟基、和

(v)苯基、

(3)苯基、1-萘基、或 2-萘基，所述各基团是未取代的或被(I)卤素或(ii)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代，以及



(4) 苄基或苯乙基、所述各基团是未取代的或被(i)卤素或(ii)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代，

其中在氨基甲酰基的氮原子上的两个取代基可以和该氮原子共同形成一个环状氨基、该环状氨基选自 1-氮杂环丁烷基、1-吡咯烷基、
 5 哌啶子基、吗啉代和 1-哌嗪基，

(C) 可被下述取代基取代的羟基：

- (1) C_{1-4} 烷基，
- (2) C_{3-6} 环烷基，
- (3) 苯基、1-萘基、或 2-萘基，所述各基团是未取代的或被(i)

10 卤素或(ii)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代，或

(4) 苄基或苯乙基、所述各基团是未取代的或被(i)卤素或(ii)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代，

(D) 可被下述取代基取代的氨基：

- (1) C_{1-4} 烷基，
- (2) C_{3-6} 环烷基，
- (3) 苯基、1-萘基、或 2-萘基，所述各基团是未取代的或被(i)

15 卤素或(ii)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代，或

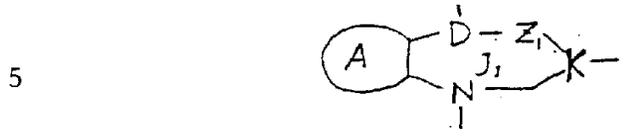
(4) 苄基或苯乙基、所述各基团是未取代的或被(i)卤素或(ii)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代，

20 其中在该氨基的氮原子上的两个取代基可以和该氮原子共同形成一个环状氨基，该环状氨基选自 1-氮杂环丁烷基、1-吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代和 1-哌嗪基、或者

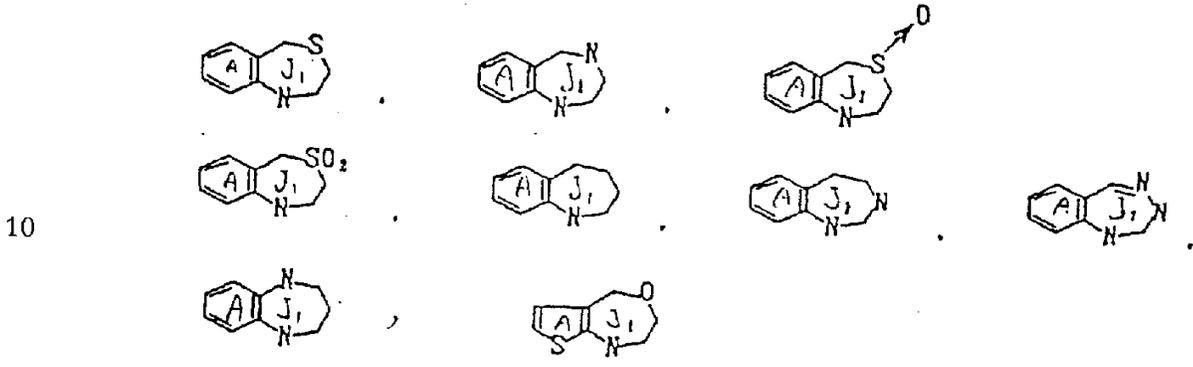
(E) 四唑-5-基、或下式基团



其中 i 代表 -O- 或 -S-; j 代表 -CO-, -CS- 或 -SO₂-, 该基团可被 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₅ 烷酰基或苯甲酰基取代;



是选自下式的基团:



以及至多含三个成环杂原子的苯并 8 元杂环,

环 A 可被 1-3 个下述取代基取代:

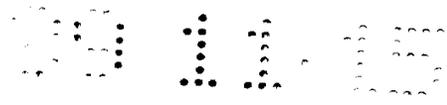
- 15
- (1) 卤素,
 - (2) 可被 1-3 个卤素取代的 C₁₋₄ 烷基,
 - (3) 可被 1-3 个卤素取代的 C₁₋₄ 烷氧基,
 - (4) 硝基, 和
 - (5) 氰基;

20 当环 J₁ 中的 Z₁ 是氮时, Z₁ 上可有一个选自下述的取代基:

- (1) 可被 1-5 个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基, 和
- (2) 可被 1-5 个卤素取代的 C₁₋₄ 酰基; 或者

在环 J₁ 中的碳原子上可有 1 或 2 个选自下述的取代基:

- 25
- (1) 氧代,
 - (2) 硫代,
 - (3) 可被下述取代基取代的羟基:
 - (i) C₁₋₄ 烷基,
 - (ii) C₃₋₆ 环烷基,



(iii) 苯基、1-萘基、或 2-萘基，所述各基团是未取代的或被(a) 卤素或(b)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代，或

(iv) 苄基或苯乙基，所述各基团是未取代的或被(a) 卤素或(b)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代，或

5 (4) 可被下述取代基取代的氨基：

(i) C_{1-4} 烷基，

(ii) C_{3-6} 环烷基，

(iii) 苯基、1-萘基、或 2-萘基，所述各基团是未取代的或被(a) 卤素或(b)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代，或

10 (iv) 苄基或苯乙基，所述各基团是未取代的或被(a) 卤素原子或(b)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代，

其中在该氨基的氮原子上的两个取代基可以和该氮原子共同形成一个环状氨基、该环状氨基选自 1-氮杂环丁烷、1-吡咯烷基、哌啶子基、吗啉基和 1-哌嗪基。

15 3. 权利要求 1 的化合物或其盐，其中环 J_1 的取代基是氧代或硫代。

4. 权利要求 1 的化合物或其盐，其中 K 是 C。

5. 根据权利要求 1 的化合物或其盐，其中化合物是

20 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸，

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸，

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-异丙基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸，

25 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸，

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-乙基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸，



3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并
硫氮杂革-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-异丙基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-
苯并硫氮杂革-3-乙酸,

5 3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-
苯并硫氮杂革-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-
苯并硫氮杂革-3-乙酸,

10 (3R,5S)-1-异丁基-7-氯-5-(2-氯苯基)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1,4-
苯并二氮杂革-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并
硫氮杂革-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并
硫氮杂革-3-乙酸 S-二氧化物,

15 7-氯-5-(2-氯苯基)-1-异丁基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-[1]-苯并氮杂
革-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基 1,2,3,5-四氢-2-硫代-4,1-苯并
氧氮杂革-3-乙酸,

20 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩
并[2,3-e]氧氮杂革-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-
噻吩并[2,3-e]氧氮杂革-3-乙酸,

3,5-顺-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-
噻吩并[2,3-e]氧氮杂革-3-乙酸,

25 3,5-反-7-氯-1-异丁基-5-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-
噻吩并[2,3-e]氧氮杂革-3-乙酸,

3,5-顺-7-氯-1-异丁基-5-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-
噻吩并[2,3-e]氧氮杂革-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂革-3-乙酸,

(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂革-3-乙酸,

5 (3S,5R')-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂革-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂革-3-乙酸,

10 (3S,5R)-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂革-3-乙酸,

(3R,5S)-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂革-3-乙酸,

7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,4,5-四氢-3H-1,3-苯并二氮杂革-3-乙酸,

15 7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-1,2-二氢-2-氧代-3H-1,3,4-苯并三氮杂革-3-乙酸,

7-氯-5-(2-氯苯基)-2,4-二氧代-1-新戊基-2,3,4,5-四氢-1H-1,5-苯并二氮杂革-3-乙酸,

20 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂革-3-乙酸甲酯,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂革-3-乙酸乙酯,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂革-3-乙酸盐酸盐,

25 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂革-3-乙酸盐酸盐,

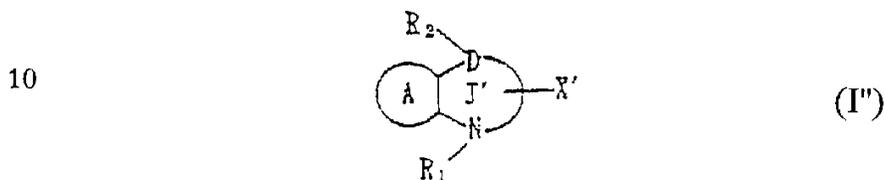
3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)--丙酰基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂革-3-乙酸, 或

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙酰基-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮杂萘-3-乙酸。

6. 权利要求 1 的化合物，它是：

3,6-反-8-氯-6-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-2, 3, 5, 6-四氢-1H-4, 1-苯并噁辛因(benzo-xazocine)-3-乙酸或其可药用的盐。

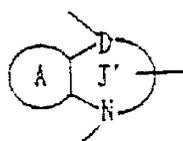
7. 角鲨烯合成酶抑制剂组合物，它包括式(I'') 表示的化合物或其药物可接受的盐：



其中 R₁ 和 X' 如权利要求 1 所述，R₂ 如权利要求 1 中 R₂' 所述，

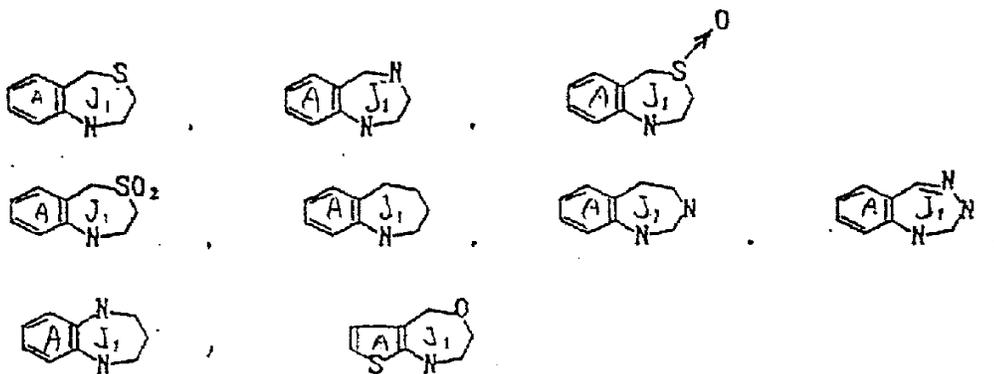
15

其中



是选自下列基团：

20



25

以及至多含三个成环杂原子的苯并 8 元杂环，



环 A 可被 1-3 个选自下述基团的取代基取代:

- (1) 卤素,
- (2) 可被 1-3 个卤素取代的 C_{1-4} 烷基,
- (3) 可被 1-3 个卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基,
- (4) 硝基、和
- (5) 氰基;

环 J 的碳原子上可有 1 或 2 个选自下述基团的取代基:

- (1) 氧代,
- (2) 硫代,
- (3) 可被下述取代基取代的羟基:

- (i) C_{1-4} 烷基,
- (ii) C_{3-6} 环烷基,
- (iii) 苯基、1-萘基或 2-萘基, 所述各基团是未取代的或被(a)卤素或(b)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代, 或

(iv) 苄基或苯乙基, 所述各基团是未取代的或被(a)卤素或(b)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代, 以及

(4) 可被下述取代基取代的氨基:

- (i) C_{1-4} 烷基,
- (ii) C_{3-6} 环烷基,
- (iii) 苯基、1-萘基或 2-萘基, 所述各基团是未取代的或被(a)卤素或(b)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代, 或

(iv) 苄基或苯乙基, 所述各基团是未取代的或被(a)卤素或(b)可被 C_{1-4} 烷基酯化的羧基所取代,

其中在该氨基氮原子上的两个取代基可以与该氮原子共同形成一个环状氨基, 该环状氨基选自 1-氮杂环丁烷基、1-吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代和 1-哌嗪基;

D 是 C 或 N;

条件是由环 A 和环 J 组成的稠环不是 2-氧代-1,2,3,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘环。

8. 权利要求 7 的角鲨烯合成酶抑制剂组合物，其中环 J 的取代基是氧代或硫代。

说明书

稠环化合物及其用途

本发明涉及稠环化合物或其盐，以及包括它们作为有效成分的角鲨烯合成酶抑制剂。

已知胆固醇过多、高血压和吸烟是引起局部缺血性心脏病的三个主要危险因素。充分控制血液中胆固醇的浓度对于预防或治疗这类局部缺血性心脏病以及冠状硬化极为重要。

作为降低血液中的胆固醇的药物组合物，现已注意到控制胆固醇的生物合成的药物组合物，此外还有通过结合胆汁酸包括消胆胺、降胆宁（例如，公开在USP 4027009 中）等来抑制胆固醇吸收的药物组合物，以及通过抑制酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶（ACAT）包括亚油甲苄胺（公开在法国专利1476569 中）来抑制胆固醇的肠吸收的药物组合物。作为控制胆固醇的生物合成的药物制剂，Lovastatin（公开于USP4231938）、Simvastatin（公开于USP4444784）、Pravastatin（USP 4346227）等提供了药物用途，它们能够特别抑制3-羟基-3-甲基戊二酰基辅酶（HMG-CoA）还原酶。然而，当HMG-CoA还原酶被抑制时，不仅胆固醇的生物合成受到抑制，而且生物体所必需的某些其他成分如辅酶Q、多萜醇和血红素A的生物合成也受到抑制，以致于耽忧会出现由此引发的不良的副作用。

角鲨烯合成酶是参与新胆固醇生物合成途径的基本步骤的酶。并且这种酶是形成可催化两分子法呢基焦磷酸的还原性二聚反应的角鲨

烯的酶。

另一方面，下列文献中公开了预期通过抑制角鲨烯合成酶用作胆固醇生物合成抑制剂的化合物：Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 51, No. 10, pp.1869-1871, 1988, 日本公开未审查专利申请 H1-213288/1989(JPA H1(1989)-213288)、JPA H2(1990)-101088, JPA H2(1990)-235820, JPA H2(1990)-235821, JPA H3(1991)-20226, JPA H3(1991)-685591, JPA H3(1991)-148288和USP 5,019,390, USP 5,135,935, WO 9215579, WO 9309155及WO 9313096。

已知通过抑制角鲨烯的合成而表现出抗真菌作用的各种化合物（JPA H4(1992)-279589、EP-475706、EP-494622, EP-503520等）。

关于2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H[1]-苯并氮杂萘衍生物，其公开内容见J. Med. Chem., 14, 849(1971), Chem, pharm, Bull., 38, 3331(1990), J. Chem. Soc, PERKIN TRANS, 1, 353(1991)和J. Med. Chem., 14, 40(1971)。

关于2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘衍生物，其公开内容见J.Prakt. Chem., 36, 5(1967), Arch. Pharm, 300, 299(1967)和USP 3463774。

2,3-二氢-2-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂萘衍生物，其中3-位带有被酯、羧酸或氨基甲酰基取代的烷基，而5-位带有芳基，该类衍生物被公开在J. Heterocycl, Chem, 27, 631(1990) JPA S63(1988).246666, Bull. Chim. Farm., 113, 642(1974), J. Chem, Soc., Chem, Commun., 1973,721, J. Org. Chem., 38, 3502(1973)和Journal of the Takeda Research Laboratories,

29,134 (1970) 中。

关于 2-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-4,1-苯并氧氮杂辛因衍生物，其公开内容见Chem. Pharm. Bull., 34(1), 140 (1986)。

关于 2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1,5-苯并二氮杂萘衍生物，其公开内容见R. Ian Fryer编著的“Heterocyclic Compounds” (1991) John Wiley & Sons, Inc. pp 289-313。

关于 2-氧代-1,2-二氢-3H-1,3,4-苯并三氮杂萘衍生物，其公开内容见日本公开审查专利申请S45-11148/1970(JPB S45 (1970)-11148)。

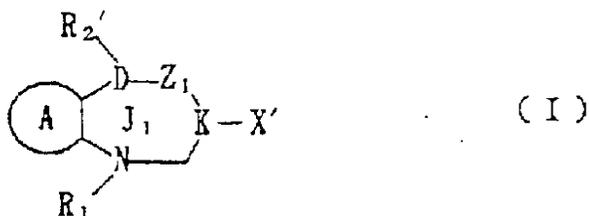
关于 2-氧代-1,2,4,5-四氢3H-1,3-苯并二氮杂萘衍生物，其公开内容见J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(12), 1331(1976)和法国专利2528838。

已知辅酶Q、多萜醇和血红素A是按照胆甾醇生物合成途径由焦磷酸法呢酯合成的。因此，为避免由这些物质的损失而出现的副作用，在胆甾醇生物合成途径中，最好是在焦磷酸法呢酯之后抑制酶体系，特别是角鲨烯合成酶。

考虑到上述情况，本发明者已进行了努力的研究工作，并发现稠环化合物具有良好的抑制角鲨烯合成酶的作用，这样便完成了本发明。

更具体地，本发明提供了：

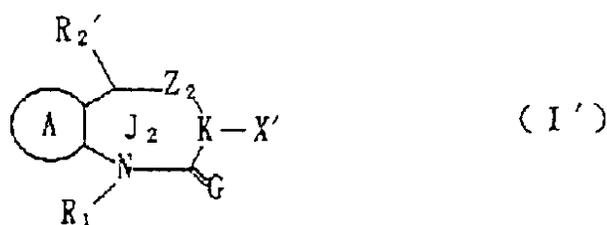
(1) 式(I)化合物或其盐：



其中 R_1 是氢或任意取代的烃基； R_2' 是任意取代的苯基或任意取代的芳杂环基； X' 是任意酯化的羧基、任意取代的氨基甲酰基、任意取代的羟基、任意取代的氨基或具有质子化氢的任意取代的杂环基；环 A 是任意取代的苯环或任意取代的芳杂环；环 J_1 是含有至多三个成环杂原子的 7 元杂环；D 是 C 或 N； Z_1 是 C、N、S(O)。

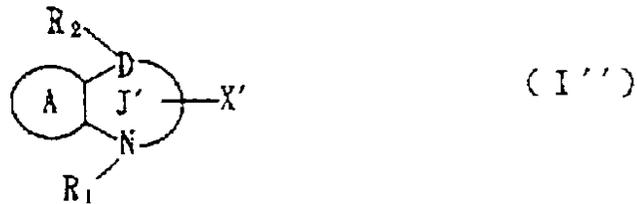
($q = 0, 1$ 或 2) 或 O；K 是 C 或 N；除 R_1 、 R_2' 和 X' 外，环 J_1 任意具有其他取代基；条件是由环 A 和环 J_1 组成的稠环不是 2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂氮杂萘环、2-氧代-(2,3-二氢或 2,3,4,5-四氢)-1H-1,4-苯并二氮杂萘环或 2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1,5-苯并二氮杂萘环；

(2) 如 (1) 中所述的化合物或其盐，其中由式 (I') 表示的化合物或其盐：



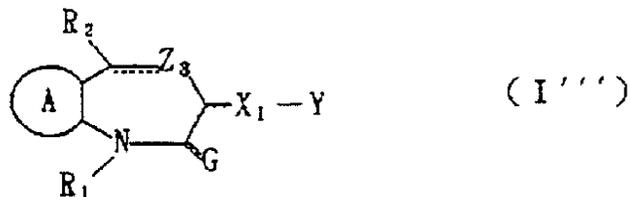
其中 R_1 是氢或任意取代的烃基； R_2' 是任意取代的苯基或任意取代的芳杂环基； X' 是任意酯化的羧基、任意取代的氨基甲酰基、任意取代的羟基、任意取代的氨基或具有质子化氢的任意取代的杂环基；环 A 是任意取代的苯环或任意取代的芳杂环；环 J_2 是 7 元杂环； Z_2 是 S(O) ($q = 0, 1$ 或 2)，C 或 O；K 是 C 或 N；G 是 O 或 S；条件是由环 A 和环 J_2 组成的稠环不是 2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂氮杂萘环；

(3) 角鲨烯合成酶抑制剂，包括由式 (I'') 表示的化合物或其药物可接受的盐：



其中 R_1 是氢或任意取代的烃基； R_2 是氢、任意取代的烷基、任意取代的苯基或任意取代的芳杂环基； X' 是任意酯化的羧基、任意取代的氨基甲酰基、任意取代的羟基、任意取代的氨基或具有质子化氢的任意取代；环 A 是任意取代的苯环或任意取代的芳杂环；环 J' 是含有至多三个成环杂原子的 7 至 8 元杂环；D 是 C 或 N；除 R_1 、 R_2 和 X' 之外环 J' 还任意具有其他取代基；条件是由环 A 和环 J' 组成的稠环不是 2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧杂氮杂萘环；

(4) 如 (3) 中所述抑制剂，其中由式 (I''') 表示 化合物或其药物可接受的盐：



其中 R_1 是氢或任意取代的烃基； R_2 是氢、任意取代的烷基、任意取代的苯基或任意取代的芳杂环基； X_1 是一化学键或二价原子链；Y 是任意酯化的羧基、任意取代的氨基甲酰基、任意取代的羟基、任

意取代的氨基或具有质子化氢的任意取代的杂环基；环A是任意取代的苯环或任意取代的芳杂环； Z_3 是 $=N-$ 、 $-N(R_7)-$ （其中 R_7 代表H、烷基或酰基）、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ；G是O或S；当 Z_3 是 $=N-$ 时符号 \equiv 是双键，而当 Z_3 不是 $=N-$ 时为单键；条件是当 Z_3 是 $-O-$ 且环A是任意取代的苯环时，G是S。

此外，本发明提供了制备式(I)表示的新化合物或其盐的方法。

在上面式(I)、(I')、(I'')和(I''')中， R_1 表示的“任意取代的烃基”中的烃基是脂族链类烃基、脂环烃基和芳基等，其中优选脂族链类烃基。

所述烃基的脂族链类烃基是，例如直链或支链脂族烃基，如烷基、链烯基、炔基等，其中优选烷基。烷基是例如 C_{1-7} 烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、1-甲基丙基、正己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丙基、2-乙基丁基、正庚基，等等，其中优选 C_{3-5} 烷基，如正丙基、异丙基、异丁基、新戊基，等等，进一步优选异丁基、新戊基。所述链烯基是，例如 C_2-6 链烯基，如乙烯基、烯丙基、异丙烯基、2-甲基烯丙基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基，等等，其中特别优选乙烯基、烯丙基、异丙烯基、2-甲基烯丙

基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基，等等。所述炔基是，例如 C_2- 。炔基，如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基，等等，其中特别优选乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基，等等。

所述烃基中的脂环烃基的实例包括饱和或不饱和的脂环烃基，如环烷基、环烯基、环二烯基，等等。对于所述的环烷基、优选 C_3- 。环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基，等等，其中优选 C_3- 。环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环乙基，等等。所述的环烯基是，例如2-环戊烯-1-基、3-环戊烯-1-基、2-环己烯-1-基、3-环己烯-1-基、1-环丁烯-1-基、1-环戊烯-1-基，等等。所述环二烯基是，例如2,4-环戊二烯-1-基、2,4-环己二烯-1-基、2,5-环己二烯-1-基，等等。

所述烃基中的芳基是单环或稠多环芳烃基，例如苯基、萘基、蒽基、菲基、茚基，等等，其中特别优选苯基、1-萘基、2-萘基，等等。

R_1 表示的“任意取代的烃基”中的取代基是任意取代的芳基，任意取代的环烷基或环烯基，任意取代的杂环基，任意取代的氨基，任意取代的羟基，任意取代的硫醇基，卤素（例如，氟、氯、溴、碘），氧代，等等， R_1 表示的烃基可在任意可能的位置被1至5个（优选1至3个）这类取代基任意取代。所述任意取代的芳基中的芳基是苯基、萘基、蒽基、菲基、茚基，等等，其中优选苯基、1-萘基和2

—萘基。所述任意取代的芳基中的取代基是C₁₋₃ 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基，等等），卤原子（例如，氟、氯、溴、碘），C₁₋₃ 烷基（例如，甲基、乙基、丙基，等等），芳基被一个或两个任选的上述取代基任意取代。所述任意取代的环烷基中的环烷基是C₃₋₇ 环烷基，包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基，等等。所述任意取代的环烷基的取代基的种类和数目与上述芳基的情况基本相同。所述任意取代的环烯基中的环烯基是C₃₋₆ 环烯基，如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基，环己烯基，等等。所述任意取代的环烯基的取代基的种类和数目与上述任意取代的芳基的情况基本相同。所述任意取代的杂环基中的杂环基是具有至少一个选自氧、硫和氮杂原子作为构成环系的原子的芳杂环基，及饱和或不饱和的非芳香杂环基（脂族杂环基），优选芳杂环基。所述芳杂环基是芳单环杂环基（例如，呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、呋咱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基，等等），和芳稠杂环基（例如，苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、异吲哚基、1H-吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、1,2-苯并异噁唑基，苯并噻唑基、1,2-苯并异噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、嘌呤基、嘧啶基、咪唑基、 α -咪唑基、 β -咪唑基、 γ -咪唑基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩噻基、吩氧硫杂环己二烯基、噻蒎基、菲啶基、菲咯啉基、中

氮茛基、吡咯并[1,2-b]吡嗪基、吡啶并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基、1,2,4-三唑并[4,3-b]吡嗪基,等等),其中优选咪喃基、噻吩基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基,等等,所述非芳香杂环基的实例包括环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、噁丁烷基、噻丁烷基、吡咯烷基、四氢咪喃基、硫杂茂烷基、哌啶基、四氢吡啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基,等等。所述任意取代的杂环基的取代基是C₁₋₃烷基(例如,甲基、乙基、丙基,等等)。所述任意取代的氨基、任意取代的羟基和任意取代的硫醇基的取代基的实例包括低级(C₁₋₃)烷基(例如,甲基、乙基、丙基,等等)。当R₁表示的任意取代的烃基中的烃基是脂环烃基或芳基时,它们可具有C₁₋₃烷基(例如,甲基、乙基、丙基,等等)作为取代基。

此外,R₁的实例包括任意取代的C₁₋₆酰基,如乙酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、二甲基乙酰基、三甲基乙酰基,等等。所述酰基可以在任何可能的位置具有一至五个适当的取代基。这种取代基包括卤原子(例如,氟、氯、溴)。

在式(I)、(I')、(I'')和(I''')中,R₂或R₂'表示的“任意取代的苯基”中的取代基是卤原子(例如,氟、氯、溴、碘)、任意取代的低级烷基、任意取代的低级烷氧基、任意取代的羧基、硝基、氰基,等等,并且苯基优选可在任何可能的位置被1至3个(优选1至2个)这类取代基取代。低级烷基是,例如C₁₋₄烷基,

包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基，等等，特别优选甲基和乙基。低级烷氧基是 C_{1-4} 烷氧基，包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基，等等，特别优选甲氧基和乙氧基。所述任意取代的低级烷基或任意取代的低级烷氧基的取代基是卤原子（例如，氟、氯、溴、碘，等等），并且一至五个这类取代基可以在任意可能的位置任意地取代。在所述任意取代的羟基上的取代基是，例如 C_{1-4} 烷基（例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基，等等）， C_{3-6} 环烷基（例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基，等等），芳基（例如，苯基、1-萘基、2-萘基，等等），芳烷基（例如，苄基、苯乙基，等等）。这些取代基可以同彼此相邻的取代基一起形成环，例如，由下式表示的这类环：



所述环可以被低级（ C_{1-3} ）烷基（例如甲基、乙基、丙基、异丙基，等等）等取代。

R_2 或 $R_{2'}$ 所表示的“任意取代的芳杂环基”中的芳杂环基是对于 R_1 所详述的芳杂环基，其中优选咪喃基、噻吩基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基，等等。所述芳杂环基的取代基是 C_{1-3} 烷基（例如，甲基、乙基、丙基，等等）。

在式（I''）和（I'''）中， R_2 所表示的“任意取代的烷基”中的烷基是 C_{1-6} 低级烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异

己基，等等)，其中，优选 C₁₋₄ 烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。所述任意取代的烷基中的取代基是卤素（例如，氟、氯、溴、碘）、C₁₋₄ 低级烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基，等等）。

由 R₂ 或 R₂' 所表示的上面例举的基团中，优选任意取代的苯基，最好是取代的苯基，更优选被卤素，低级烷氧基取代的苯基。

在上面式 (I)、(I') 和 (I'') 中，X' 表示的“包括任意酯化的羧基的取代基”是任意酯化的羧基和具有任意酯化羧基的取代基，等等。所述任意酯化的羧基与下述 Y 所表示的任意酯化羧基的情况基本相同。

X' 所表示的“包括任意取代的氨基甲酰基的取代基”是任意取代的氨基甲酰基和具有任意取代的氨基甲酰基的取代基，等等。所述任意取代的氨基甲酰基与下述 Y 所表示的任意取代的氨基甲酰基的情况基本相同。

X' 所表示的“包括任意取代的羟基的取代基”是任意取代的羟基和具有任意取代的羟基的取代基，等等。所述任意取代的羟基与下述 Y 所表示的任意取代的羟基的情况基本相同。

X' 所表示的“包括任意取代的氨基的取代基”是任意取代的氨基和具有任意取代的氨基的取代基，等等。所述任意取代的氨基与下述 Y 表示的任意取代的氨基的情况基本相同。

X' 所表示的“包括具有质子化氢的任意取代的杂环基的取代基”是具有质子化氢的任意取代的杂环基和具有质子化氢的任意取代的杂环基的取代基，等等。所述任意取代的杂环基与下述 Y 表示的任意取代的杂环基的情况基本相同。

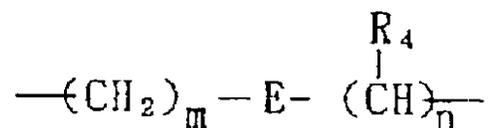
X' 的实例包括由式 (a) 表示的基团 :



其中 X 是直键或二价或三价原子链 ; Y 是任意酯化的羧基、任意取代的氨基甲酰基、任意取代的羟基、任意取代的氨基或具有质子化氢的任意取代的杂环基 ; 符号 $\cdots\cdots$ 是单或双键。

在式 (a) 中, X 所表示的“二价原子键”优选为具有 1 至 7 个原子, 更优选具有 1 至 4 个原子构成直键的任一二价键, 而且它们可以具有侧链。

例如, 由下式表示的链



其中 m 和 n 独立地代表 0、1、2 或 3 ; E 代表直键或氧原子、硫原子、亚砷、砷、 $-\text{N}(\text{R}_3)-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_5)-$ 或 $-\text{NHCONH}-$; 其中 R_4 和 R_5 代表 H、任意取代的低级烷基、任意取代的芳烷基或任意取代的苯基 ; R_3 代表 H、低级烷基、芳烷基或酰基。

R_4 和 R_5 表示的“任意取代的低级烷基”中的烷基是 C_{1-6} 直链或支链低级烷基 (例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基, 等等)。所述任意取代的低级烷基中的取代基是芳杂环基 (例如, 呋喃基、噻吩基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基, 等等), 任意取代的氨基、任意取代的羟基、任意取代的硫醇基、任意酯化的羧基、卤原

子（例如，氟、氯、溴、碘），等等。所述任意取代的氨基，任意取代的羟基和任意取代的硫醇基的取代基是低级（ C_{1-3} ）烷基（例如，甲基、乙基、丙基，等等），等等，所述任意酯化的羧基的实例包括甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、苯氧羰基、1-萘氧羰基，等等。优选甲氧羰基、乙氧羰基和丙氧羰基。

R_4 和 R_5 表示的“任意取代的芳烷基”中的芳烷基是苄基、萘甲基、苯丙基、苯丁基，等等。所述任意取代的芳烷基的取代基是卤原子（例如，氟、氯、溴、碘）、 C_{1-3} 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基）、羟基、氨基、羧基、巯基，等等。

R_4 和 R_5 表示的“任意取代的苯基”中的取代基是卤原子（例如，氟、氯、溴、碘）、 C_{1-3} 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基，等等）， C_{1-3} 烷基（例如，甲基、乙基、丙基）等等。

条件是在每一链中 R_4 可以不同。

R_3 表示的“低级烷基”和“芳烷基”是 C_{1-4} 低级烷基（例如，甲基、乙基、丙基、丁基、叔丁基，等等）， C_7-15 芳烷基（例如，苄基、苯乙基、苯丙基、苯丁基、萘甲基，等等）。

R_3 表示的“酰基”是低级链烷酰基（例如，甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基，等等）、低级链烯酰基（例如，丙烯酰基、异丙烯酰基、丁烯酰基、异丁烯酰基，等等）、环烷羧基（例如，环丙烷羧基、环丁烷羧基、环戊烷羧基、环己烷羧基，等等）、低级烷基磺酰基（例如，甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基，等等）、芳酰基（例如，苯甲酰基、对甲苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基，等等）、芳低级链烷酰基（例如，苯乙酰基、苯丙酰基、 α -苯丙酰基、苯丁酰基，等等）、

芳低级链烯酰基（例如，肉桂酰基、2-苯基丙烯酰基，等等）、芳基磺酰基（例如，苯磺酰基、对甲苯磺酰基，等等），等等。

此外，X为含有双键或 $-L-C(OH)-$ 的碳链（其中L是直键或支链或支链亚烷基链）。所述“含有双键的碳链”优选碳链中构成直链部分的碳数为1至7，优选1至4，它们可以任意含有侧链。尽管在所述碳链上的双键可以含在直链部分和/或支链部分，但优选含在直链部分。在所述碳链中包含的双键的数目在尽可能地不受限制，它优选为1至2。

含有所述双键的碳链的实例包括次甲基、1,2-亚乙烯基、1,3-亚丙烯基、1,4-亚丁烯基、亚丁二烯基、甲基亚丙烯基、乙基亚丙烯基、丙基亚丙烯基、甲基亚丁烯基、乙基亚丁烯基、丙基亚丁烯基、甲基亚丁二烯基、乙基亚丁二烯基、丙基亚丁二烯基、亚戊烯基、亚己烯基、亚庚烯基、亚己二烯基和亚庚二烯基，优选次甲基、1,2-亚乙烯基、1,3-亚丙烯基、1,4-亚丁烯基和亚丁二烯基。当所述碳链为三价时，它通过双键连到在环 J_1 、 J_2 或 J' 上任何可能位置处的碳原子上。

L表示的“直链或支链亚烷基链”的实例包括直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链，更具体地是二价链，如亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、亚丙基、乙基亚甲基、乙基亚乙基、丙基亚乙基、丁基亚乙基、甲基四亚甲基和甲基三亚甲基，优选 C_{1-3} 亚烷基链，如亚甲基、亚乙基、三亚甲基和亚丙基。

在X'所表示的上面例举的基团中，优选式(b)表示的基团：



其中 X_1 是直键或二价原子链；Y 是任意酯化的羧基、任意取代的氨基甲酰基、任意取代的羟基、任意取代的氨基或具有质子化氢的任意取代的杂环基。

在式 (b) 中， X_1 所表示的“二价原子链”与上述 X 所表示的二价原子链的情况基本相同。

在式 (a) 和 (b) 中，X 或 X_1 所表示的“二价原子链”更优选直键或支链亚烷基链，其中构成直链的碳数为 1 至 7 (优选 1 至 4)。所述亚烷基链的实例包括二价亚烷基链，如亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、七亚甲基、亚丙基、乙基亚甲基、乙基亚乙基、丙基亚乙基、丁基亚乙基、甲基四亚甲基和甲基三亚甲基，优选 C_{1-4} 亚烷基链，如亚甲基、亚乙基、三亚甲基和亚丙基。

在式 (a) 和 (b) 中，Y 表示的“任意酯化的羧基”为低级烷氧羰基 (例如，甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基、仲丁氧羰基、戊氧羰基、异戊氧羰基、新戊氧羰基、等等)，芳氧羰基 (例如，苯氧羰基、1-萘氧羰基、苜氧羰基，等等)。其中优选羧基、甲氧羰基和乙氧羰基。

Y 表示的“任意取代的氨基甲酰基”中的取代基包括任意取代的低级 (C_{1-6}) 烷基 (例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基，等等)，任意取代的 C_{3-6} 环烷基 (例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基，等等)，任意取代的芳基 (例如，苯基、1-萘基、2-萘基，等等)，任意取代的芳烷基 (例如，苜基、苜乙基，等等)，一个或两个这类取代基可以独立地取代。在所述任意取代的低级 (C_{1-6})

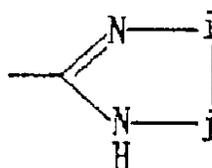
烷基和任意取代的 C_{3-6} 环烷基上的取代基是用低级 (C_{1-5}) 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基, 等等) 任意酯化的羧基, 芳杂环基 (例如, 呋喃基、噻吩基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基, 等等), 氨基, 羟基、苯基, 等等, 一至三个这类取代基可以独立地取代, 所述任意取代的芳基和任意取代的芳烷基上的取代基为卤原子 (例如, 氟、氯、溴、碘), 用低级 (C_{1-4}) 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基, 等等) 任意酯化的羧基。并且, 氮原子上的两个取代基可以与氮原子一起形成环氨基, 这种环氨基的实例包括 1-氮杂环丁烷基、1-吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代、1-哌嗪基, 等等。

Y 表示的“任意取代的羟基”上的取代基的实例包括低级 (C_{1-4}) 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基, 等等)、 C_{3-6} 环烷基 (例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基, 等等), 任意取代的芳基 (例如, 苯基、1-萘基、2-萘基, 等等), 任意取代的芳烷基 (例如, 苄基、苯乙基, 等等), 等等。所述任意取代的芳基和任意取代的芳烷基上的取代基是卤原子 (例如, 氟、氯、溴、碘)、被低级 (C_{1-4}) 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基, 等等) 任意酯化的羧基。

Y 表示的“任意取代的氨基”中的取代基包括低级 (C_{1-4}) 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基, 等等)、 C_{3-6} 环烷基 (例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基, 等等), 任意取代的芳基 (例如, 苯基、1-萘基、2-萘基, 等等), 任意取代的芳烷基 (例如, 苄基、苯乙基, 等等), 等等。所述任意取代

的芳基和任意取代的芳烷基中的取代基是卤原子（例如，氟、氯、溴、碘）、被低级（ C_{1-4} ）烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基，等等）任意酯化的羧基，等等。而且，氮原子上的两个取代基可以与氮原子一起形成环氨基。这种环氨基的实例包括 1-氮杂环丁烷基、1-吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代、1-哌嗪基，等等。

Y 表示的“具有质子化氢的任意取代的杂环基中的杂环基是含有至少一个选自 N、S 和 O 杂原子和 5-7 元（优选 5 元）单环杂环基，更优选含氮杂环基。特别优选的是四唑-5-基和由下式表示的基团：



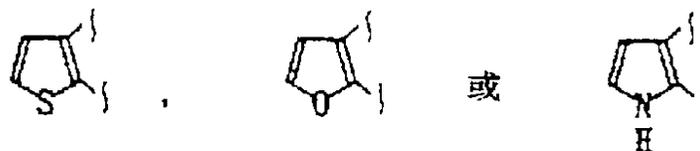
其中 i 代表 $-O-$ 或 $-S-$ ， j 代表 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 $>SO_2$ （特别是 2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基，2,5-二氢-5-硫代-1,2,4-噁二唑-3-基，2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噻二唑-3-基）。

所述杂环基可以用任意取代的低级烷基（优选 C_{1-4} 烷基）、酰基等保护起来。所述任意取代的低级烷基是甲基、三苯甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、对甲氧基苄基、对硝基苄基，等等。所述酰基的实例包括低级（ C_{2-5} ）链烷酰基、苯甲酰基，等等。

在由 X' 表示的上面例举的基团中，优选任意酯化的羧基取代的烷基或用具有质子化氢的任意取代的杂环基取代的烷基。

在式（I）、（I'）、（I''）和（I'''）中，由环 A 表示的

芳杂环是对于 R_1 所详述的芳杂环基。其中优选下式表示的基团：



“任意取代的苯环”和“任意取代的芳杂环基”中的取代基是卤素（例如，氟、氯、溴、碘）、 C_{1-4} 任意取代的低级烷基（例如，甲基、乙基、丙基、丁基、叔丁基，等等）， C_{1-4} 任意取代的低级烷氧基（甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基，等等），硝基、氰基，等等。环 A 可以具有 1 至 3 个，优选 1 至 2 个这些取代基。而且，这些取代基可以分别与相邻取代基一起成环。所述任意取代的低级烷基或任意取代的低级烷氧基之取代基是卤原子（例如，氟、氯、溴、碘），等等，它们可在任何位置含有 1 至 3 个取代基。优选被甲氧基或氯原子取代的环 A，特别优选被氯取代的环 A。

在式 (I) 中，环 J_1 所表示的“含有至多三个成环杂原子的 7 元杂环”的杂环是饱和或不饱和的 7 元杂环，它们含有至少一个选自 O、S (O)_q (q 为 0、1 或 2) 和 N 的杂原子作为成环原子。条件是所述杂环的构成环系的原子（成环原子）中杂原子的数目至多为 3。

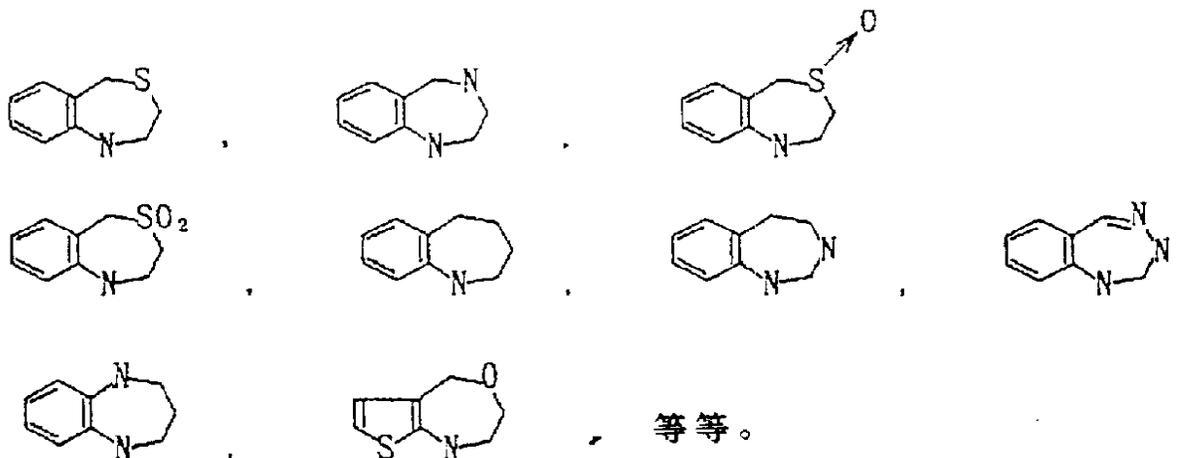
除了由 R_2 、 R_2' 和 X' 所表示的基团外，环 J_1 可以在任何可能的位置任意地具有适当的取代基。当所述取代基连到环 J_1 的氮原子上 (Z_1 是 N) 时，取代基是 C_{1-6} 直链或支链烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基，等等），酰基如 C_{1-4} 酰基（例如，甲酰基、乙酰基、

丙酰基、丁酰基，等等)，等等。所述烷基或所述酰基可以具有一至五个卤原子（例如，氟、氯、溴、碘）。并且，当所述取代基连到碳原子或环 J_1 上时，取代基为氧代、硫代、任意取代的羟基、任意取代的氨基，等等。所述任意取代的羟基和所述任意取代的氨基与 Y 表示的“任意取代的羟基”和“任意取代的氨基”基本相同。

除 R_1 、 R_2' 和 X' 基团外，环 J_1 优选在任何可能的位置被氧代或硫代取代。

D 作为成环原子（成环原子）优选为 C。K 作为成环原子优选为 C。

由环 A 和环 J_1 组成的稠环为下列环系：



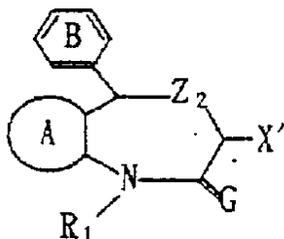
式 (I) 优选为用式 (I') 表示的化合物。

在式 (I') 中，环 J_2 表示的 7-元杂环是含有至少一个选自 O、 $S(O)_q$ (q 是 0、1 或 2) 和 N 杂原子作为成环原子的饱和 7 元杂环。

Z_2 作为成环原子优选为 $S(O)_q$ (q 是 0、1 或 2)。K 作为成环原子优选为 C。

在式 (I') 中, G 优选为 O。

此外, 优选下式表示的式 (I') 化合物:



其中 R₁、X'、环 A、Z₂ 和 G 与上述定义基本相同; 环 B 是取代的苯基, 条件是当 Z₂ 为 -O- 且环 A 为任意取代的苯环时, G 为 S。

环 B 所表示的“取代苯基”的取代基与上述 R₂' 所表示的“任意取代的苯基”的取代基的情况基本相同。

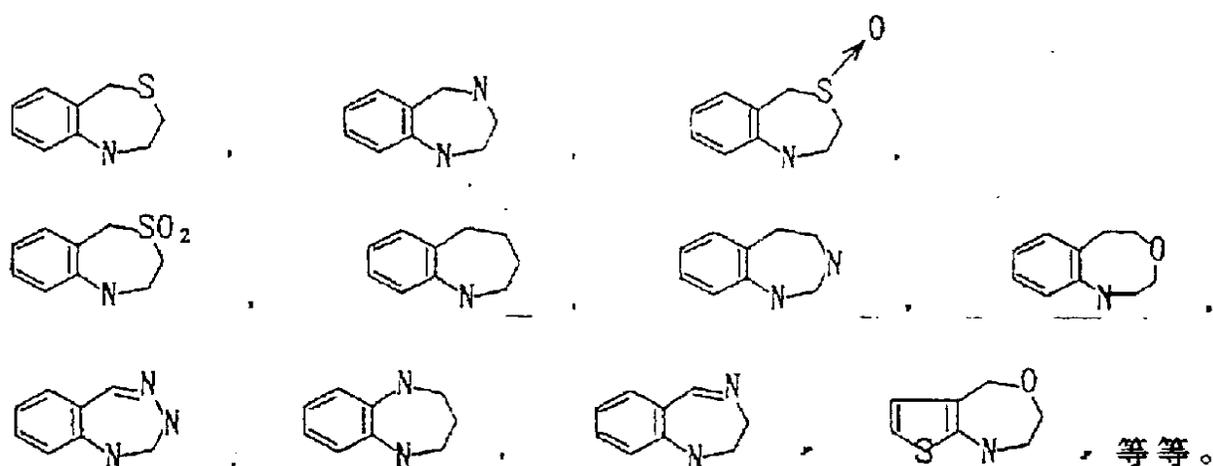
在式 (I'') 中, 环 J' 表示的“含有至多三个成环杂原子的 7 或 8 元杂环”中的杂环为饱和或不饱和的 7 或 8 元杂环, 它们含有至少一个选自 O、S(O)_q (q 中 0、1 或 2) 和 N 的杂原子作为成环原子, 条件是所述杂环的构成环系的原子 (成环原子) 中杂原子的数目至多为 3。

并且, 除 R₁、R₂ 和 X' 所表示的基团外, 环 J' 可以在任何可能的位置任意具有一个或两个适当的取代基。当所述取代基连接到环 J' 的氮原子上时, 取代基为 C₁₋₆ 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、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基, 等等), 酰基如 C₁₋₄ 酰基 (例如, 甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基, 等等), 等等。所述烷基或所述酰基可以具有一至五个卤原子 (例如, 氟、氯、溴、碘)。并且, 当所述取代基连到碳原子或环 J' 上时, 取代基为氧代、硫代、任意取代的羟基、任意取代的

氨基，等等。所述任意取代的羟基和所述任意取代的氨基与 Y 表示的“任意取代的羟基”和“任意取代的氨基”基本相同。

除 R_1 、 R_2 和 X' 外，环 J' 优选在任何可能的位置被氧代或硫代取代。

由环 A 和环 J' 组成的稠环如下：



D 作为成环原子优选 C。

式 (I'') 优选为用式 (I''') 表示的化合物。

Z_3 优选为 $S(O)_q$ (q 是 0、1 或 2)。G 更优选为 O。

在式 (I''') 中， R_7 所表示的烷基为 C_{1-6} 。直链或支链低级烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基，等等），它们可以被 1 至 5 个卤原子任意取代（例如，氟、氯、溴、碘）。

R_7 表示的酰基是 C_{1-4} 酰基（例如，甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基，等等），它们可以被 1 至 5 个卤原子任意取代（例如，氟、氯、溴、碘）。

本发明的化合物被具体公开如下：

3,5-顺-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯,

3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-1-丙基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯,

3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯,

3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

(3R) - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 2, 3 - 二氢 - 1 - 异丁基 - 2 - 氧代 - 1H - 1, 4 - 苯并二氮杂草 - 3 - 乙酸甲酯,

(3R) - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 2, 3 - 二氢 - 1 - 异丁基 - 2 - 氧代 - 1H - 1, 4 - 苯并二氮杂草 - 3 - 乙酸,

(3R, 5S) - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 1 - 异丁基 - 2 - 氧代 - 1H - 1, 4 - 苯并二氮杂草 - 3 - 乙酸,

(3S) - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 2, 3 - 二氢 - 1 - 异丁基 - 2 - 氧代 - 1H - 1, 4 - 苯并二氮杂草 - 3 - 乙酸甲酯,

(3S) - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 2, 3 - 二氢 - 1 - 异丁基 - 2 - 氧代 - 1H - 1, 4 - 苯并二氮杂草 - 3 - 乙酸,

N - [3, 5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酰基] 甘氨酸甲酯,

N - [3, 5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酰基] 甘氨酸,

3, 5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 3 - 二甲氨基羧基甲基 - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂草,

7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 异丁基 - 2 - 氧代 - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 1H - [1] - 苯并氮杂草 - 3 - 乙酸乙酯,

7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 异丁基 - 2 - 氧代 - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 1H - [1] - 苯并氮杂草 - 3 - 乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-1,2,
3,5-四氢-2-硫代-4,1-苯并氧氮杂草-3-乙酸乙酯,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-1,2,
3,5-四氢-2-硫代-4,1-苯并氧氮杂草-3-乙酸,

7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,
3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮杂草-3-乙酸乙
酯,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-
氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮杂草
-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-
2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮
杂草-3-乙酸乙酯,

3,5-顺-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-
2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮
杂草-3-乙酸乙酯,

3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-
2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮
杂草-3-乙酸,

3,5-顺-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-
2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮
杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-1-异丁基-5-(2-甲氧基苯基)-
2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮

杂草-3-乙酸乙酯,

3,5-顺-7-氯-1-异丁基-5-(2-甲氧基苯基)-
2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮
杂草-3-乙酸乙酯,

3,5-反-7-氯-1-异丁基-5-(2-甲氧基苯基)-
2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮
杂草-3-乙酸,

3,5-顺-7-氯-1-异丁基-5-(2-甲氧基苯基)-
2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮
杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊
基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙
酸,

3,5-反-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊
基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙
酸,

3,5-反-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-异丁
基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙
酸,

3,5-反-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-异丁
基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙
酸,

3,5-反-7-氯-5-(3-羟基-2-甲氧基苯基)-1
-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-

3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(3-羟基-2-甲氧基苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(3-乙氧基-2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(4-乙氧基-2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(3-乙氧基-2-甲氧基苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(4-乙氧基-2-甲氧基苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯-3-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3

-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯-3-甲氧基苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯-3-羟基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯-4-羟基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

3,5-反-7-氯-5-(2-氯-3-羟基苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,

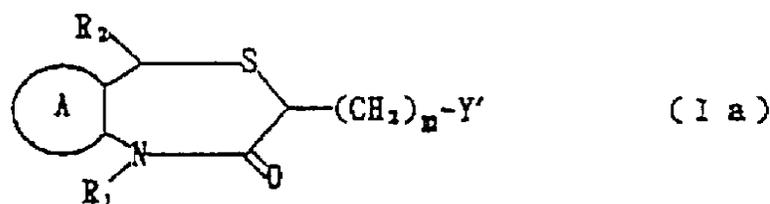
3,5-反-7-氯-5-(2-氯-4-羟基苯基)-1-异丁基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸,等等。

化合物(I)、(I')、(I'')和(I''')的盐为药物可接受的盐,例如,无机盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐,等等;有机

酸盐，如乙酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐，等等；金属盐，如钠盐、钾盐、钙盐、铝盐，等等，与碱的盐，如三乙胺盐、胍盐、铵盐、胍盐、奎宁盐、辛可宁盐，等等。

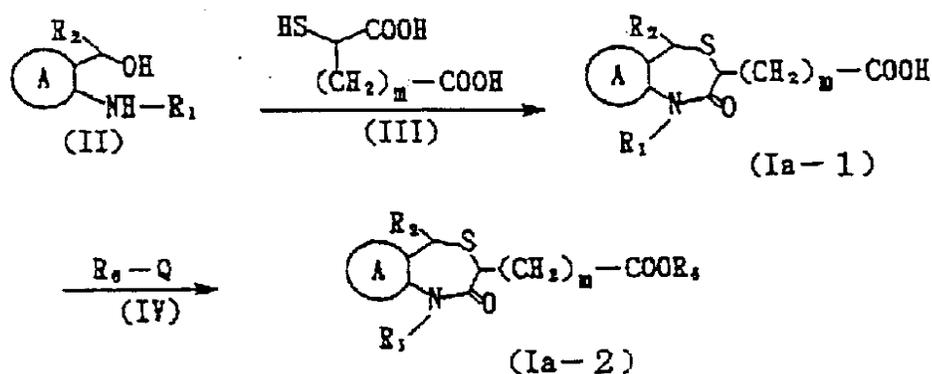
本发明化合物的制备方法描述如下。

式 (I a) 化合物可以通过下列方法制备：

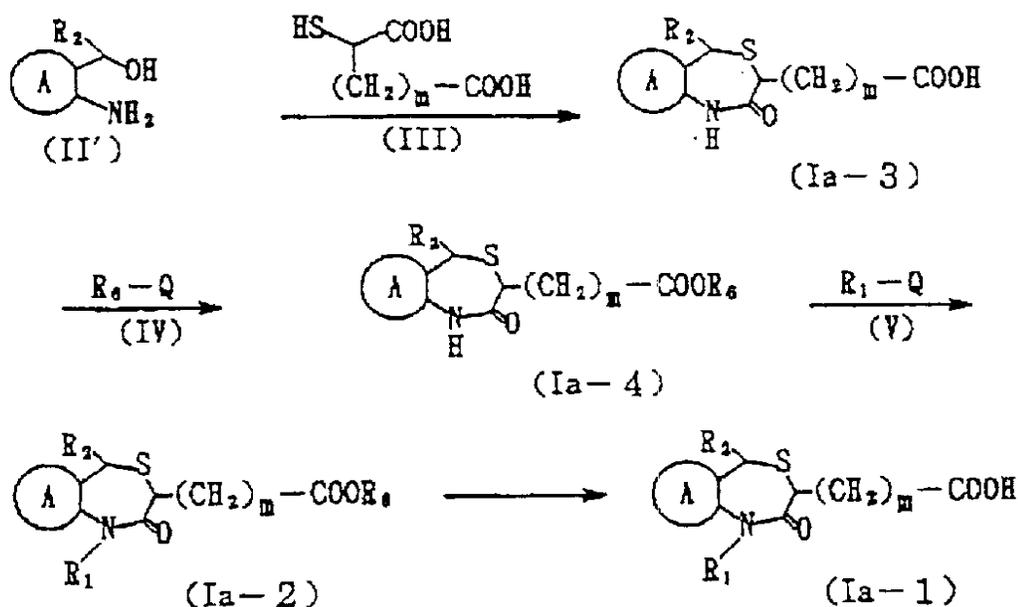


其中 Y' 代表在 Y 所定义的基团中的任意酯化的羧基，其他符号与上述定义相同。

(方法 A)



(方法 B)



其中 R_6 代表 Y' 所定义的酯化羧基的烷基部分， Q 代表卤素，其他符号与上述定义相同。

在(方法 A)中由式(II)制备式(Ia-1)和在(方法 B)中由式(II')制备式(Ia-3)可以在溶剂中进行，例如，醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷，等等，烃类溶剂如苯、甲苯、己烷、庚烷，等等，醇类溶剂如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇，等等；丙酮，二甲基甲酰胺、二甲亚砜和乙酸，必要时，可以在酸的存在下进行(盐酸、溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、甲苯磺酸)。相对于一摩尔式(II)或(II')化合物，式(III)化合物的用量通常为1至10摩尔，优选约1至2摩尔。反应温度为0至200°C，优选约50至100°C。反应时间通常为1至24小时，优选约1至3小时。

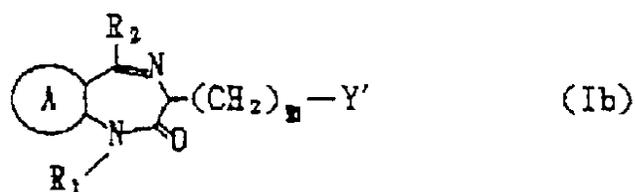
在(方法 B)中由式(Ia-4)制备式(Ia-2)的方法可以在溶

剂中进行，例如，醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷，等等，烃类溶剂如苯、甲苯、己烷、庚烷，等等，二甲基甲酰胺或二甲亚砜，并且根据需要可以在碱存在下进行（例如，氢化钠、氢化锂，等等）。相对于一摩尔式（Ia-4）化合物，式（V）化合物的用量一般为1至10摩尔，优选约1至2摩尔。反应温度范围为0至200℃，优选约20至100℃，反应时间范围为1至24小时，优选约1至5小时。

在（方法A）中由式（Ia-1）制备式（Ia-2）的方法和（方法B）中由式（Ia-3）制备（Ia-4）的方法可以在溶剂中进行，例如水或醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃、二噁烷，等等，烃类溶剂，如苯、甲苯、己烷、庚烷，等等，醇类溶剂，如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇，等等，丙酮或二甲基甲酰胺，并且根据需要可以有碱存在（例如，碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、氢化钠、氢化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡，等等）。相对于一摩尔式（Ia-1）或式（Ia-3）化合物，式（IV）化合物的用量一般为1至10摩尔，优选约1至2摩尔。反应温度范围为0至100℃，优选约25至50℃。反应时间范围通常为1至24小时，优选约3至10小时。

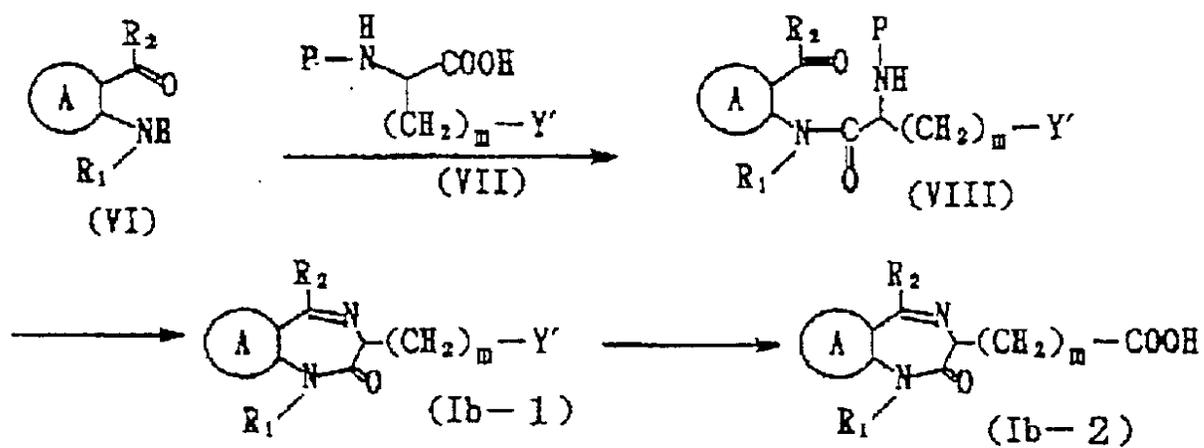
在（方法B）中由式（Ia-2）制备式（Ia-1）的方法可以在溶剂中进行，例如，水或醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃、二噁烷，等等，烃类溶剂，如苯、甲苯、己烷、庚烷，等等，醇类溶剂，如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇，等等，丙酮或二甲基甲酰胺，并且根据需要，可以有碱存在（例如，碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、氢化钠、氢化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡，等等）。反应温度范围为0至100℃，优选约20至50℃。反应时间范围通常为1至24小时，优选约3至10小时。

式 (I b) 化合物可以通过下列方法制备：

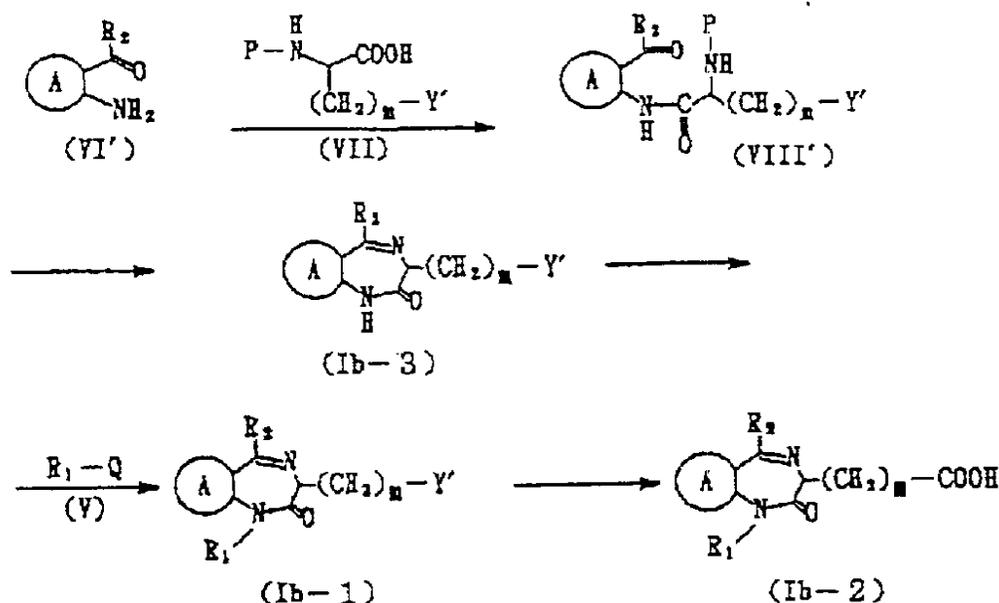


其中的符号与上述定义相同，

(方法 C)



(方法 D)



其中 P 代表胺保护基，如苄氧羰基、叔丁氧羰基，等等，其他符号的意义与上述定义相同。

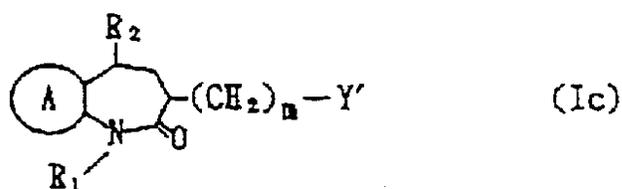
在(方法 C)、(方法 D)中，由式(VI)制备式(VIII)或由式(VI')制备式(VIII')可以在溶剂中进行，例如，醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃、二噁烷，等等，烃类溶剂，如苯、甲苯、己烷、庚烷，等等，卤素类溶剂，如二氯甲烷、氯仿，等等，乙腈或二甲基甲酰胺，并使用缩合剂，如氰基磷酸二乙酯、二环己基碳化二亚胺，等等，并且根据需要，可以有碱存在(例如，三乙胺、4-二甲氨基吡啶、N-甲基哌啶，等等)。相对于一摩尔式(VI)或式(VI')化合物，式(VII)化合物的用量一般为1至5摩尔，优选约1至1.5摩尔。反应温度范围为0至100℃，优选约20至50℃。反应时间范围为1至24小时，优选约2至5小时，在此情况下，相对于一摩尔式

(VI)或式(VI')化合物, 缩合剂的用量通常为1至5摩尔, 优选约1至2摩尔。

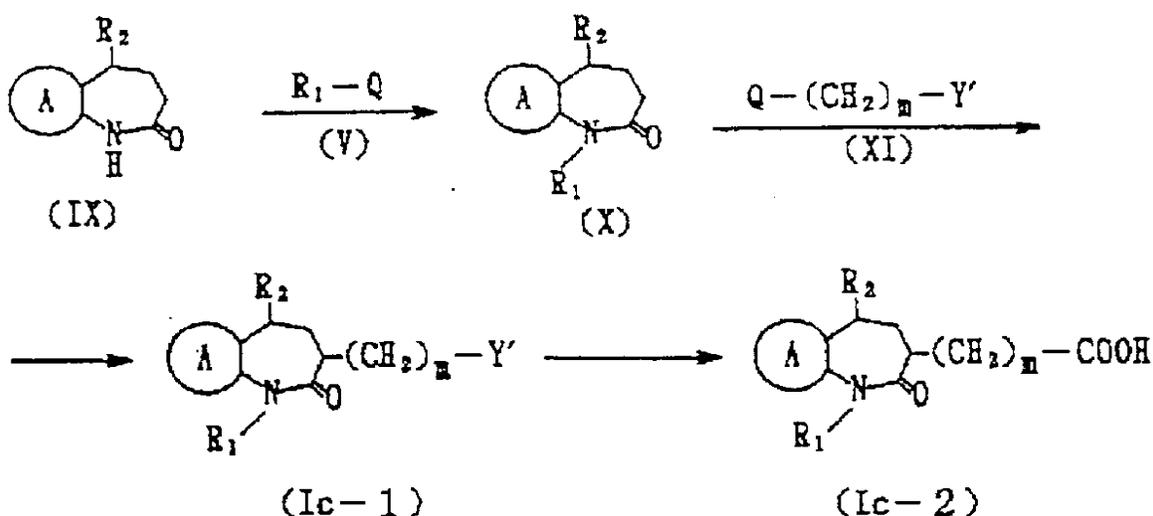
在(方法C)中由式(VIII)化合物制备式(Ib-1)化合物或在(方法D)中由式(VIII')制备式(Ib-3)化合物可以在溶剂中进行, 例如, 醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷, 等等, 烃类溶剂如苯、甲苯、己烷、庚烷, 等等, 醇类溶剂如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇, 等等, 丙酮、二甲基甲酰胺、乙腈、卤素类溶剂如二氯甲烷、氯仿, 等等, 通过本身已知的方法, 例如, 当P代表苄氧羰基时, 用钨、铂等作催化剂进行催化还原, 而当P代表叔丁氧羰基时, 将除去了胺保护基P所得到的化合物溶于或悬浮于酸(例如, 盐酸、溴酸、三氟乙酸)中, 并在溶剂中进行催化还原, 例如在醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷, 等等, 烃类溶剂如苯、甲苯、己烷、庚烷, 等等, 醇类溶剂如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇, 等等, 二甲基甲酰胺、乙腈溶剂中, 根据需要可以有酸存在(例如, 盐酸、溴酸、乙酸、丙酸、甲磺酸、甲苯磺酸、硫酸, 等等)。反应温度范围为0至100℃, 优选约30至70℃。反应时间范围一般为1至24小时, 优选3至10小时。

在(方法D)中由式(Ib-3)制备式(Ib-1)化合物可以按照与如上所述的为制备式(Ia)化合物, 在(方法B)中由(Ia-4)化合物制备式(Ia-2)化合物的基本相同的方法进行, 而且, 在(方法C)中由式(Ib-1)化合物制备式(Ib-2)化合物和在(方法D)中由式(Ib-1)化合物制备式(Ib-2)化合物可以按照与上述为制备式(Ia)化合物, 在(方法B)中由式(Ia-2)化合物制备式(Ia-1)化合物的基本相同的方法进行。

式(Ic)化合物可以通过下列方法制备:



其中符号的意义与上述定义相同，

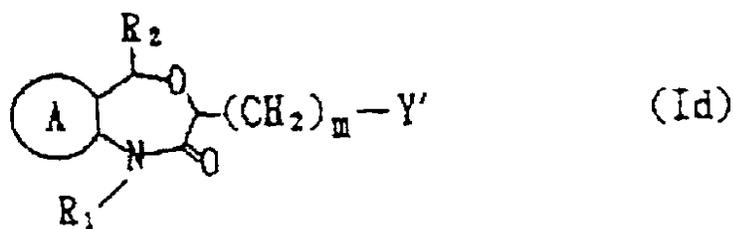


其中符号的意义与上述定义相同。

由基本上按照J. Med. Chem., 27, 1508 (1984), J. Med. Chem., 14, 851 (1971) 中公开的方法制得的化合物 (IX) 制备化合物 (X), 可以按照与为制备式 (Ia) 化合物, 在 (方法 B) 中由式 (Ia-4) 化合物制备式 (Ia-2) 化合物的方法基本相同的方式进行。由式 (X) 化合物制备式 (Ic-1) 化合物可以在溶剂中, 例如醚类溶剂, 如乙醚、四氢呋喃、二噁烷, 等等, 烃类溶剂, 如苯、甲苯、己烷、庚烷, 等等, 二甲基甲酰胺或二甲亚砜, 在氯化钠、氯化锂、二异丙基氨基化锂, 等存在下进行。相对于一摩尔式 (X) 化

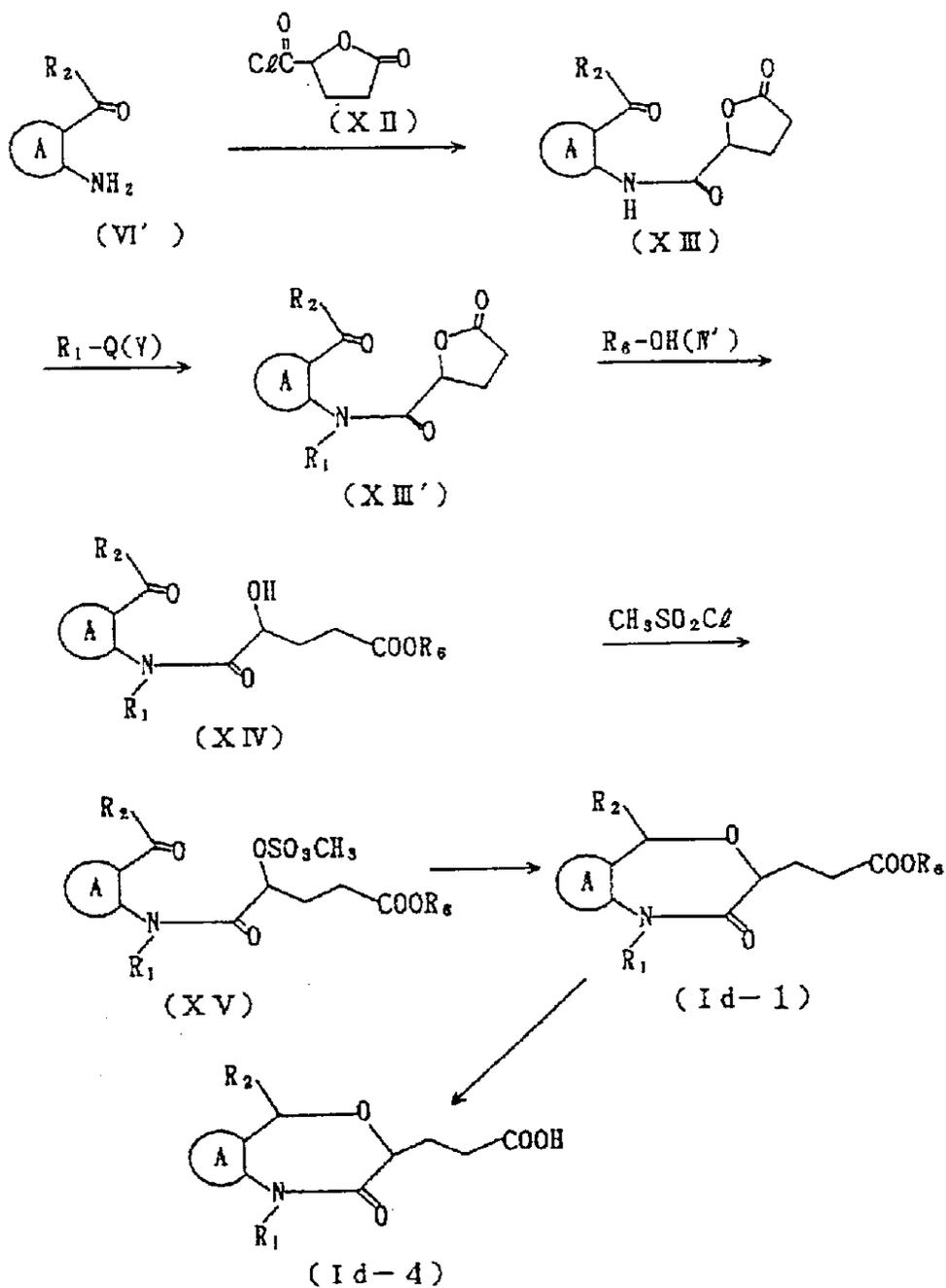
合物，式 (XI) 化合物的用量一般为 1 至 5 摩尔，优选约 1 至 2 摩尔。反应温度范围为 -78°C 至 50°C ，优选 -78°C 至 0°C 。反应时间范围一般为 1 至 24 小时，优选约 3 至 10 小时。由式 (Ic-1) 化合物制备式 (Ic-2) 化合物是按照与在 (方法 B) 中由式 (Ia-2) 化合物制备式 (Ia-1) 化合物的方法基本相同的方法进行的。

式 (Id) 化合物可以通过下列方法制备：

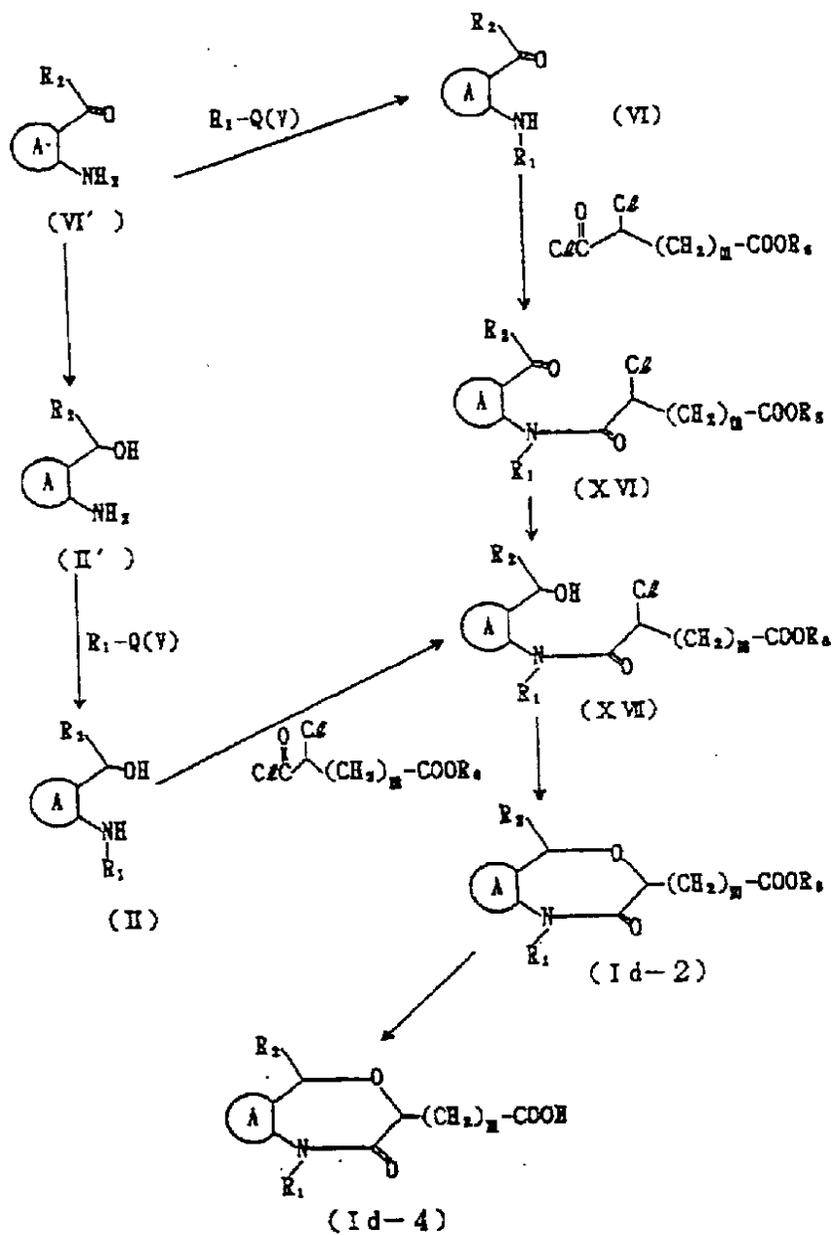


其中，符号的意义与上述定义相同，

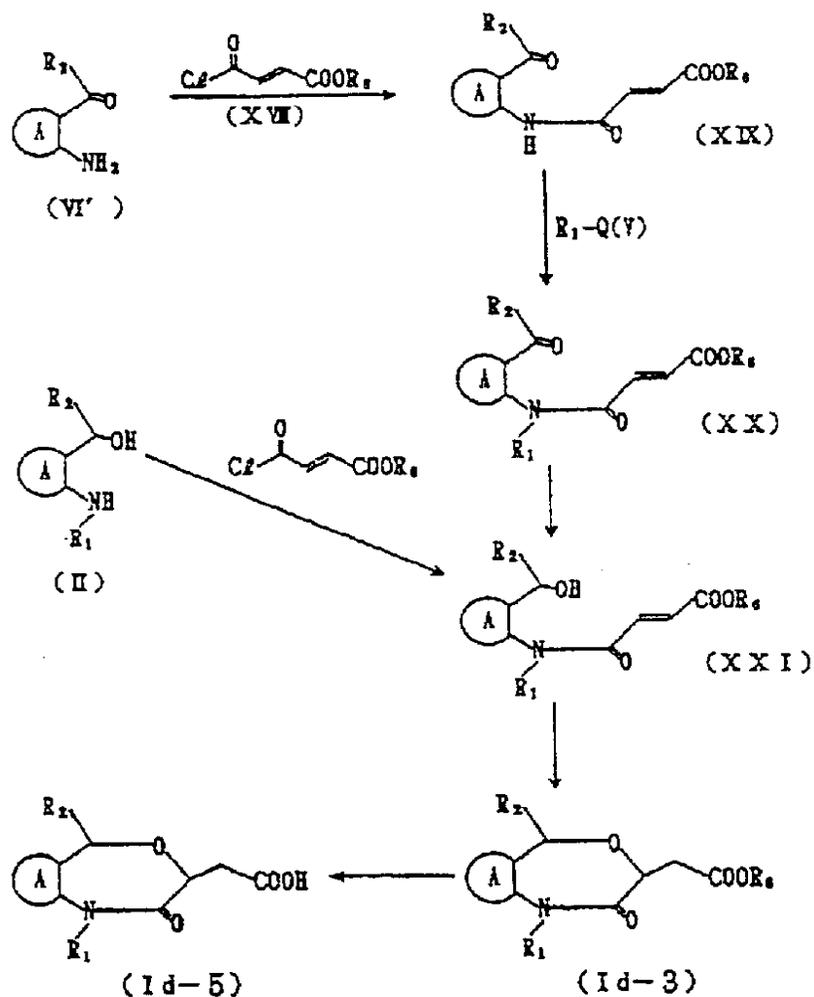
[方法 E]



[方法 F]



(方法 C)



其中，每一符号的意义与上述定义相同。

在上面(方法E)中由(VI')制备(XIII)、由(XIV)制备(XV)，或在(方法F)中由(VI)制备(XVI)、由(II)制备(XVII)可以通过使用本身已知的酰化反应来进行。酰化反应可以在溶剂中进行，例如，醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷，等等，卤素类溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳，烃类溶剂

如苯、甲苯、己烷、庚烷，等等，二甲基甲酰胺、二甲亚砜，等等，并且根据需要，可以有水和碱存在（例如，有机碱如4-二甲氨基吡啶、三乙胺、三乙二胺、四甲基乙二胺，等等，碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、氯化钠、氯化钾，等等）。相对于一摩尔式（VI'）、（XIV）、（VI）或（II）化合物，酰氯或甲磺酰氯的用量一般为1至10摩尔，优选约1至3摩尔。反应温度范围为-50至100℃，优选约0至50℃。反应时间范围一般为1至48小时，优选约5至10小时。

在上述（方法E）中由（XIII）制备（XIII'）、在（方法F）中由（VI'）制备（VI）和由（II'）制备（II）可以在溶剂中进行，例如醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃、二噁烷，等等，烃类溶剂如苯、甲苯、己烷、庚烷，等等，醇类溶剂如甲醇、乙醇、丙醇，等等，丙酮，二甲基甲酰胺，等等，并根据需要，可以有碱存在（例如，碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、氯化钠、氯化钾，等等）。相对于一摩尔式（XIII）、（VI'）或（II'）化合物，式（V）化合物的用量一般为1至10摩尔，优选约1至2摩尔。反应温度范围为0至100℃，优选约20至50℃。反应时间范围一般为1至24小时，优选约3至10小时。

在（方法E）中由（XV）制备式（Id-1）、在（方法F）中由（VI'）制备（II'）及由（XVI）还原羰基制备（XVII）可以通过用金属氢配合物处理来进行（例如，氢化铝锂、氢化铝钠、氢化三乙氧基铝钠、硼氢化钠，等等），该反应可在质子溶剂（甲醇、乙醇、丙醇、丁醇，等等）中或非质子溶剂（例如，乙醚、四氢呋喃、二噁烷，等等）中进行。相对于一摩尔（XV）、（VI'）或

(XVI) 化合物，这种金属氢配合物的用量一般为 0.3 至 5 摩尔，优选 0.5 至 2 摩尔。反应温度范围为 -20 至 100°C，优选约 20 至 50°C。

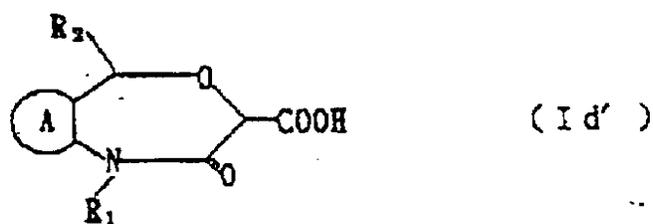
在 (方法 F) 中由式 (XVII) 环化制备 (Id-2) 是在溶剂中进行的，例如，醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷，等等，烃类溶剂如苯、甲苯、己烷、庚烷，等等，醇溶剂如甲醇、乙醇、丙醇，丁醇，等等，丙酮，二甲基甲酰胺，等等，并且根据需要，可以有碱存在 (例如，碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、氯化钠、氯化钾，等等)。相对于一摩尔式 (XVII) 化合物，这些碱的用量一般为 1 至 5 摩尔，优选约 1 至 2 摩尔。反应温度范围为 -20 至 100°C。反应时间范围通常为 1 至 20 小时，优选约 2 至 5 小时。

在 (方法 E) 中由 (XIII') 反应制备 (XIV) 可以在式 (VI') 醇中进行，并且根据需要可以有无机酸如硝酸、盐酸、氢溴酸、硫酸等，或有机酸如甲苯磺酸、甲磺酸等的存在。反应温度范围为 -20 至 100°C，优选约 20 至 50°C，反应时间范围通常为 10 至 100 小时，优选 10 至 48 小时。

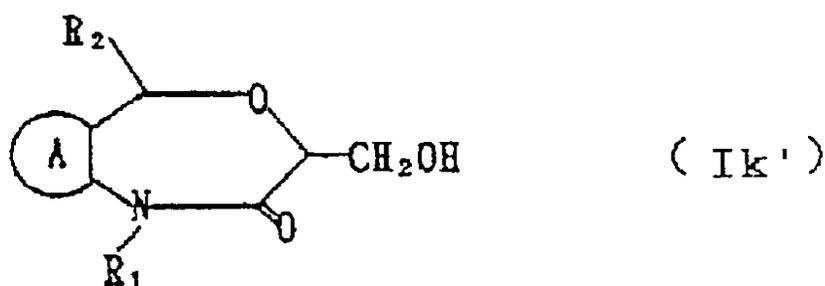
在 (方法 E) 中由 (Id-1) 制备 (Id-4) 和在 (方法 F) 中由 (Id-2) 制备 (Id-4) 可以按照与在合成式 (Ia) 化合物时在 (方法 B) 中由 (Ia-2) 制备 (Ia-1) 的方法基本相同的方式进行。

在 (方法 G) 中式 (Id-3) 和 (Id-5) 化合物可以根据本身已知的方法制备。

式 (Id') 化合物可以通过使式 (Ik') 化合物发生氧化反应来制备：

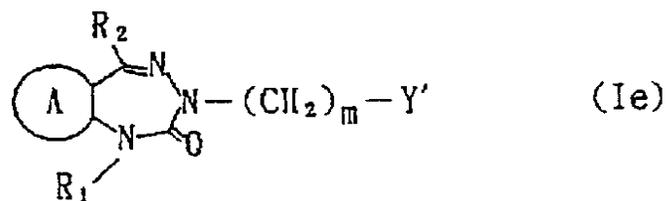


其中，符号的意义与上述定义相同，

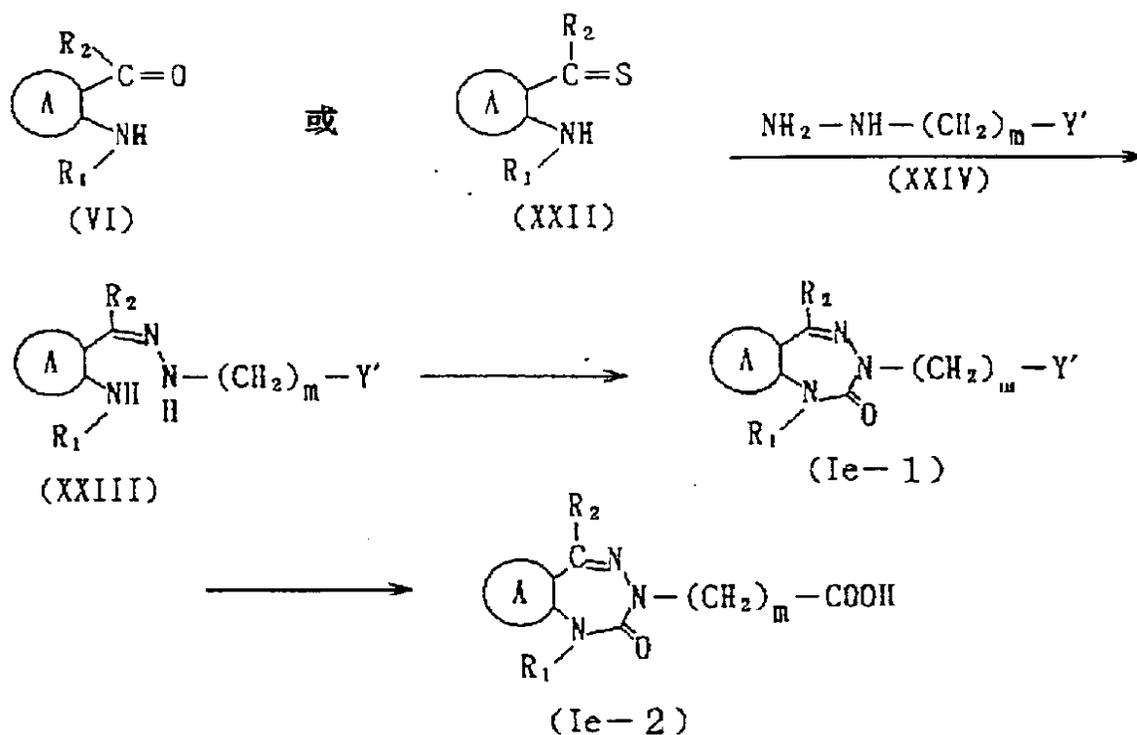


其中，符号的意义与上述定义相同。对于所用的溶剂，可以使用任何溶剂，只要它不妨碍反应，可以例举丙酮、二噁烷、四氢呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿，等等，对于氧化剂，可以使用高锰酸盐、铬酸、过氧化镍，等等。相对于一摩尔式 (I k') 化合物，氧化剂的用量范围为 0.5 至 2.0 摩尔当量，优选 1 至 3 摩尔当量。反应温度范围为 0 至 100℃，优选约 15 至 50℃。反应时间范围为 0.5 至 5 小时，优选约 1 至 2 小时。

式 (I e) 化合物可以通过下列方法制备：



其中符号的意义与上述定义相同，



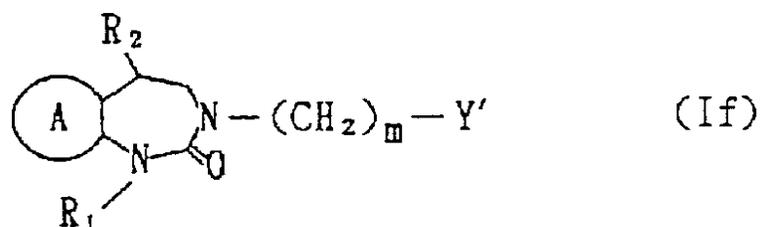
其中符号的意义与上述定义相同。

由式 (VI) 或式 (XXII) 化合物制备式 (XXIII) 化合物可以通过使用下列条件进行：相对于一摩尔式 (VI) 或式 (XXII) 化合物，通常使用 1 至 10 摩尔，优选 1 至 2 摩尔式 (XXIV) 化合物，反应在溶剂中进行，例如，醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷，等等；烃类溶剂如苯、甲苯、己烷或庚烷；醇类溶剂如甲醇、乙醇、丙醇，丁醇，等等；或溶剂例如二甲基甲酰胺、二甲亚砜，等等。反应温度范围为 0 至 200℃，优选约 50 至 100℃。反应时间范围为 1 至 48 小时，优选约 10 至 24 小时。

由式 (XXIII) 化合物制备式 (Ie) 化合物可以使用下列条件

进行：相对于一摩尔式 (X X III) 化合物，通常使用 1 至 10 摩尔，优选 1 至 2 摩尔羧基化剂，包括三光气、1,1'-羰基二咪唑、氯甲酸 4-硝基苯基酯，等等，反应在不妨碍一般反应的溶剂中进行，例如，醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃或二噁烷；烃类溶剂如苯、甲苯、己烷或庚烷；醇类溶剂如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇；溶剂如二甲基甲酰胺或二甲亚砜。反应温度范围为 0 至 200°C，优选约 50 至 100°C。反应时间范围为 0.5 至 24 小时，优选约 1 至 5 小时。

式 (I f) 化合物可以通过下列方法制备：



其中，符号的意义与上述定义相同，

其中，符号的意义与上述定义相同。

由式 (XXV) 和式 (XXVI) 表示的化合物制备式 (XXVII) 表示的化合物可通过使用相对于一摩尔的式 (XXV) 表示的化合物为 1 - 5 摩尔当量优选 1 - 1.5 摩尔当量的式 (XXVI) 表示的化合物，并在醚类溶剂如二甲基酰胺、乙醚、四氢呋喃、二噁烷等中在氢化钠、氢化锂、烷基锂等存在下进行。反应温度范围为 -78 至 100°C，优选大约 -20 至 30°C。反应时间范围为 0.1 - 5 小时，优选大约 0.5 - 2 小时。

由式 (XXVII) 表示的化合物制备式 (XXVIII) 表示的化合物可通过用金属氢配合物处理（例如氢化铝锂、氢化铝钠、硼氢化钠、硼氢化锂等）且在溶剂如质子溶剂（甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等）或在非质子溶剂（例如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等）中进行。上述金属氢配合物相对于一摩尔的式 (XXVII) 表示的化合物用量为 0.3 - 5 摩尔当量，优选大约 0.5 - 2 摩尔当量。反应温度范围为 -20 至 100°C，优选大约 0 至 20°C。反应时间范围通常为 0.5 - 10 小时，优选 1 - 5 小时。

式 (XXIX) 表示的化合物可通过氧化式 (XXVIII) 表示的化合物来制备。使用的溶剂可以是只要不阻碍反应的任何溶剂。例如，在溶剂如二噁烷、四氢呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等中使用二甲亚砜和草酰氯，或吡啶、三氧化硫可制得化合物。在此情况下，相对于一摩尔的式 (XXVIII) 表示的化合物，氧化剂的用量为 0.5 - 20 摩尔当量，优选 1 - 3 摩尔当量。反应温度范围为 -78 至 50°C，优选 -78°C 至 20°C。反应时间范围为 0.1 - 10 小时，优选大约 0.2 - 2 小时。若有必要，反应可在碱（例如 4 - 二甲基氨基吡

啉、三乙胺、三乙二胺、四甲基乙二胺等)存在下进行。

式(X X X)表示的化合物可通过还原胺化式(X X IX)表示的化合物和式(X X X V)表示的化合物来制备。例如,相对于一摩尔的式(X X IX)表示的化合物,使用0.5-1.0摩尔当量优选0.5-1.5摩尔当量的式(X X X V)表示的化合物和0.3-5摩尔当量优选0.5-1.5摩尔当量金属氢配合物(例如硼氢化钠、氢化铝锂、氰基硼氢化钠等),且在醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等;烃类溶剂如苯、甲苯、己烷、庚烷等;或醇类溶剂如甲醇、乙醇、丙醇等中进行。反应温度范围为0至100℃,优选大约30至60℃。反应时间范围通常为1-24小时,优选大约3-10小时。

式(X X XI)表示的化合物可通过使式(X X X)表示的化合物与三氟乙酐或三氟乙酰氯反应来制备。该反应可通过使用相对于一摩尔的式(X X X)表示的化合物为0.5-3摩尔当量优选1-2摩尔当量的三氟乙酐或三氟乙酰氯,且在醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等;烃类溶剂如苯、甲苯、己烷、庚烷等;卤素类溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等;或二甲基甲酰胺中,在温度0至100℃,优选大约20至50℃,大约5分钟至5小时,优选大约0.1至1小时下进行。根据需要,该制备也可在碱存在下进行(例如,有机碱如4-二甲基氨基吡啉、三乙胺、三乙二胺、四甲基乙二胺等或碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾等)。

式(X X XII)表示的化合物可通过使用钌/炭催化剂催化氢化式(X X XI)表示的化合物来制备,该反应在醇类溶剂如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等;二甲基甲酰胺、乙腈、乙酸乙酯等中进行。氢气压范围为1-100个大气压,优选1-10个大气压,反应温度范围为0

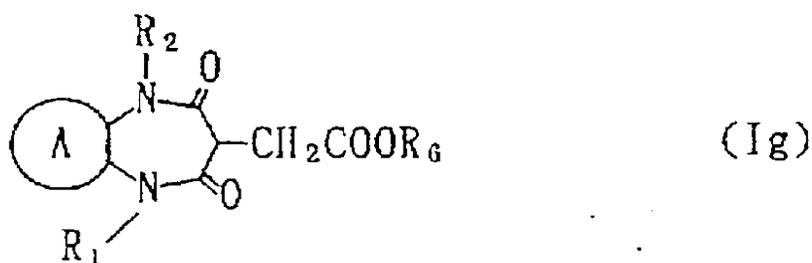
至200℃，优选大约20至50℃。

使式（XXVII）表示的化合物与卤代烃基反应，或与醛或酮基进行还原胺化反应可制得式（XXXIII）表示的化合物，制备的条件基本上与制备上述式（Ia）表示的化合物时在（方法B）中由化合物（Ia-4）制备化合物（Ia-2）的条件相同；或者基本上与制备式（If）表示的化合物时由化合物（XXIX）制备化合物（XXX）的条件相同。

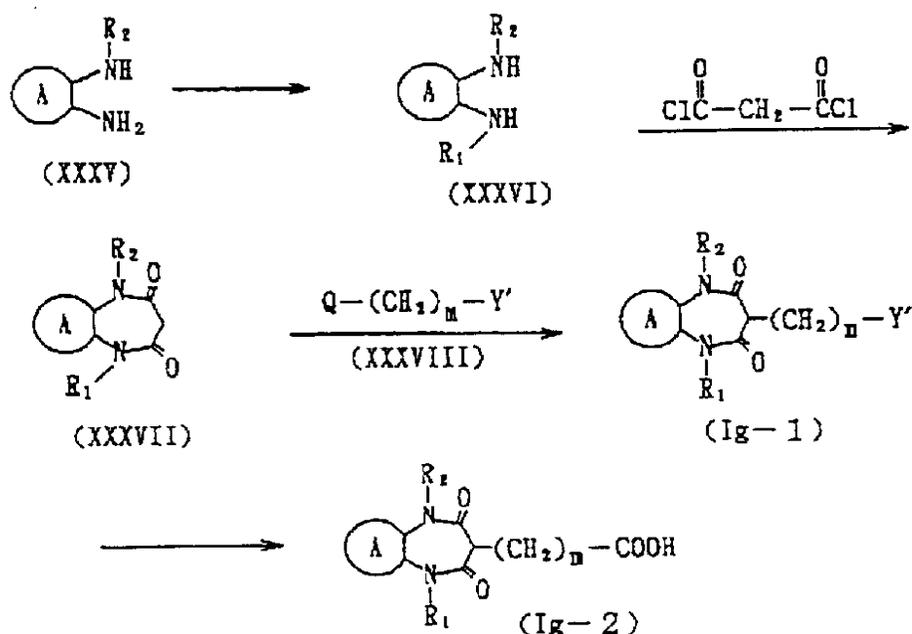
式（XXXIV）表示的化合物的制备可通过水解式（XXXIII）表示的化合物来进行，水解在醇类溶剂如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等；或醚类溶剂如四氢呋喃、二噁烷等中在酸如盐酸、硫酸、磷酸等存在下进行。反应温度范围为0至100℃，优选30至70℃，反应时间范围为1-48小时，优选大约10-20小时。

由化合物（XXXIV）制备式（If-1）表示的化合物可基本上按照在制备式（Ie）表示的化合物时由化合物（XXXIII）制备化合物（Ie-1）的同样方法进行。由化合物（If-1）制备式（If-2）表示的化合物可基本上按照在制备式（Ia）表示的化合物时在（方法B）中由化合物（Ia-2）制备化合物（Ia-1）的同样方法进行。

式（Ig）表示的化合物



其中符号的意义与上述定义相同，可用下述方法制备：



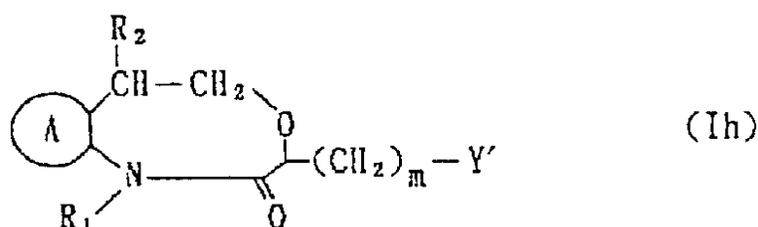
其中符号的意义与上述定义相同。

基本上按照在制备式 (Ia) 表示的化合物时在 (方法 B) 中由化合物 (Ia-4) 制备化合物 (Ia-2) 的同样方法，或基本上按照制备式 (If) 表示的化合物时由化合物 (XXIX) 制备化合物 (XXX) 的同样的还原胺化方法，制得式 (XXXVI) 表示的化合物。

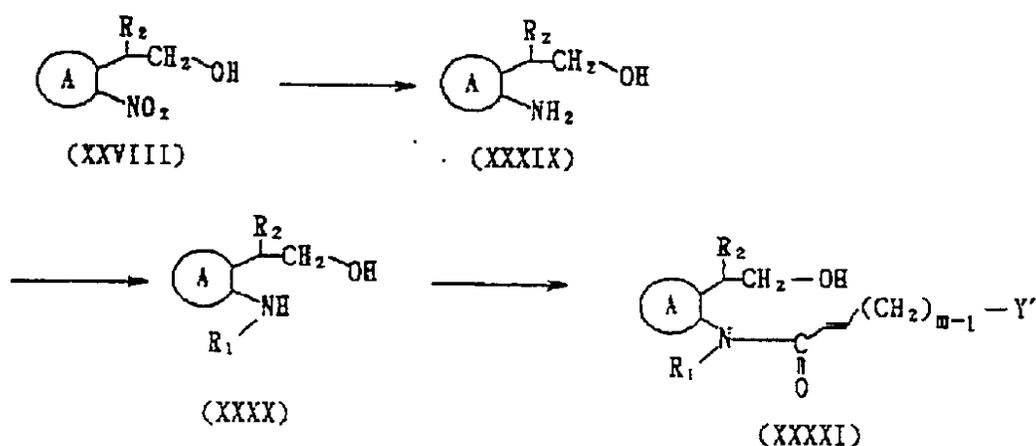
式 (XXXVII) 表示的化合物的制备可通过使式 (XXXVI) 表示的化合物与丙二酰二氯反应来进行，反应在醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等；卤素类溶剂如二氯甲烷、氯仿等；溶剂如乙酸乙酯、乙腈、水等中进行。相对于一摩尔的化合物 (XXXVI)，丙二酰二氯的用量为 1 - 10 摩尔当量，优选大约 1 - 2 摩尔当量。反应温度范围为 -20 至 100℃，优选 0 至 70℃。反应时间范围为 0.5 - 24 小时，优选大约 1 - 3 小时。

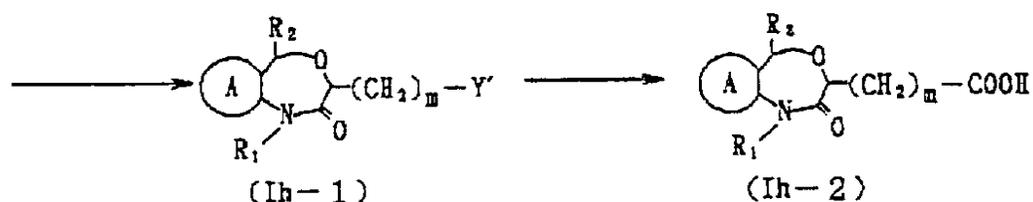
式 (I g-1) 化合物可通过使式 (XXXVII) 表示的化合物与式 (XXXVIII) 表示的化合物反应来制备, 反应在氯化钠、烷基锂等存在下在溶剂如二甲基甲酰胺、乙腈、乙醚、四氢呋喃、二噁烷等中进行, 相对于一摩尔的式 (XXXVII) 表示的化合物, 式 (XXXVIII) 表示的化合物的用量为 0.5 - 5 摩尔当量, 优选 1 - 2 摩尔当量, 氯化钠或烷基锂的用量为 0.5 - 3 摩尔当量, 优选 1 - 1.5 摩尔当量。反应温度范围为 -20 至 100°C, 优选 0 至 30°C, 反应时间范围为 0.5 - 24 小时, 优选大约 1 - 3 小时。

式 (I h) 表示的化合物



其中符号的意义与上述定义相同, 可用下列方法制备:

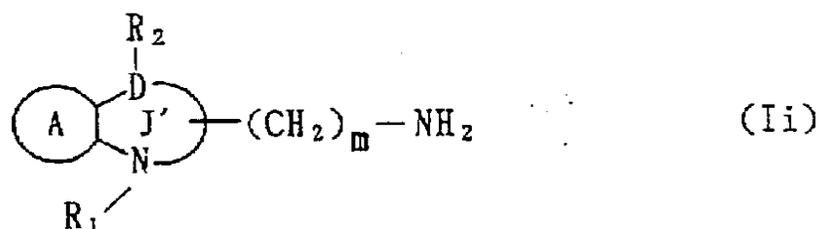




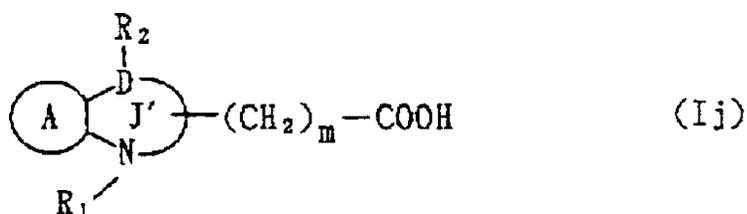
式 (XXXIX) 表示的化合物可通过在钯催化剂或胍和阮内镍催化剂等存在下氢化式 (XXVIII) 表示的化合物来制备, 作为溶剂可以使用醇类溶剂如甲醇、乙醇、丙醇等, 乙酸乙酯、四氢呋喃、二甲基甲酰胺或乙腈。

式 (XXXX)、(XXXXI)、(Ih-1) 和 (Ih-2) 表示的化合物的制备可基本上按照方法 G 中制备式 (Id) 表示的化合物的同样方法进行。

式 (Ii) 表示的化合物的制备



(其中符号的意义与上述定义相同), 可通过使式 (Ij) 表示的化合物

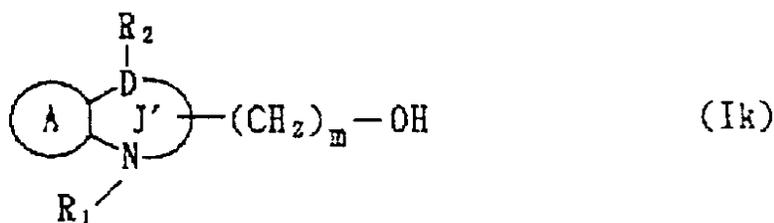


(其中符号的意义与上述定义相同), 与二苯基膦酰基叠氮化物在溶剂中

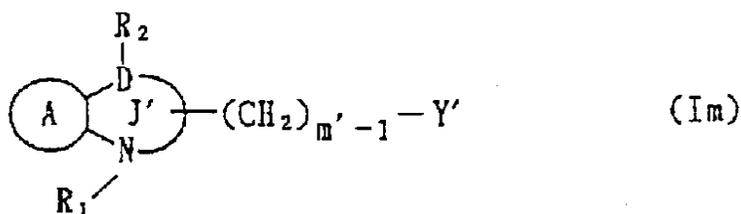
在碱存在下反应，然后用酸在溶剂中处理反应产物，式 (Ij) 表示的化合物与二苯基磷酰基叠氮化物的反应中所用的溶剂可以是只要不阻碍反应的任何溶剂，例如卤素类溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等，醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等，二甲基甲酰胺。所用的碱可以提及的是三乙胺、4-二甲基氨基吡啶、三乙二胺、四甲基乙二胺等，相对于一摩尔的式 (Ij) 表示的化合物，二苯基磷酰基叠氮化物用量为 1 - 10 摩尔当量，优选 1.5 - 3 摩尔当量。反应温度范围为 -20 至 50 °C，优选大约 0 至 20 °C。反应时间范围为 0.5 - 5 小时，优选大约 1 - 2 小时。

当用酸处理上面所得反应产物时，所用溶剂可以是水、二噁烷、二甲基甲酰胺等，所用酸可以是无机酸如硫酸、盐酸、硝酸、氢溴酸等。反应温度范围为 20 至 200 °C，优选大约 50 至 100 °C。反应时间范围为 0.5 - 5 小时。优选大约 1 - 2 小时。

式 (Ik) 表示的化合物，



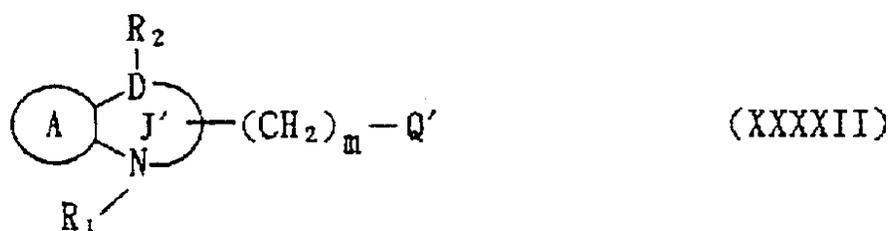
其中符号的意义与上述定义相同，可通过还原式 (Im) 表示的化合物来制备。



其中 m' 表示 1、2 或 3；其他符号的意义与上述定义相同。例如，用金属氢配合物（例如氢化铝锂、氢化铝钠、硼氢化钠等）在质子溶剂（甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等）或在非质子溶剂（例如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等）中处理化合物（ I_m ）可制得化合物（ I_k ）。相对于一摩尔的式（ I_m ）表示的化合物，金属氢配合物的用量通常为 0.3 - 5 摩尔当量，优选大约 0.5 - 2 摩尔当量。反应温度范围为 -20 至 100℃，优选大约 0 至 20℃。反应时间范围通常为 0.5 - 10 小时。优选大约 1 - 3 小时。

式（ I_k ）表示的化合物也可通过使式（ I_i ）表示的化合物的胺部分，转化为羟基来制备。例如，化合物（ I_k ）的制备可通过将亚硝酸钠加到在溶剂中在酸存在下的化合物（ I_i ）中，然后在溶剂中在碱存在下处理所得的叠氮化合物。为了制备重氮基化合物，相对于一摩尔的式（ I_i ）表示的化合物、亚硝酸钠的用量为 0.5 - 3 摩尔当量，优选 1 - 1.5 摩尔当量，且在溶剂如水、含水二噁烷或含水二甲基甲酰胺中进行。所用酸可以使用只要不阻碍反应的任何酸，在大多数情况下如用乙酸、硫酸。反应温度范围为 -20 至 20℃，优选 0 至 5℃，反应时间范围为 5 - 60 分钟，优选大约 10 - 30 分钟。

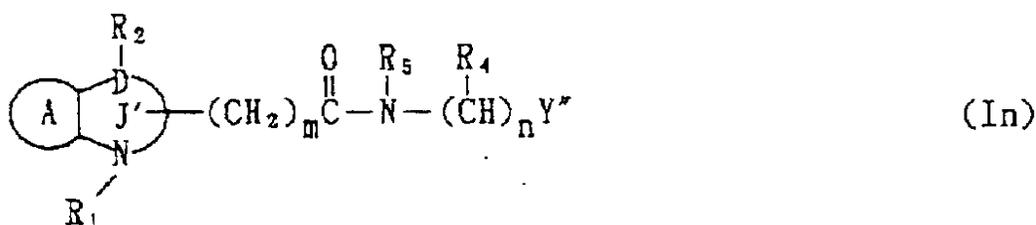
式（XXXXII）表示的化合物：



其中 Q' 表示卤素（氯、溴、碘），其他符号的意义与上述定义相同，

即用于合成的中间体化合物，可基本上按照由式 (Ii) 表示的化合物制备式 (Ik) 表示的化合物的同样方法进行制备，即用在盐酸、氢溴酸或氢碘酸中的亚硝酸钠重氮化式 (Ii) 表示的化合物，然后加热所得产物。反应温度范围为 20 至 200°C，优选 50 至 100°C。反应时间范围为 5 分钟至 2 小时，优选大约 15 - 30 分钟。

式 (In) 表示的化合物：



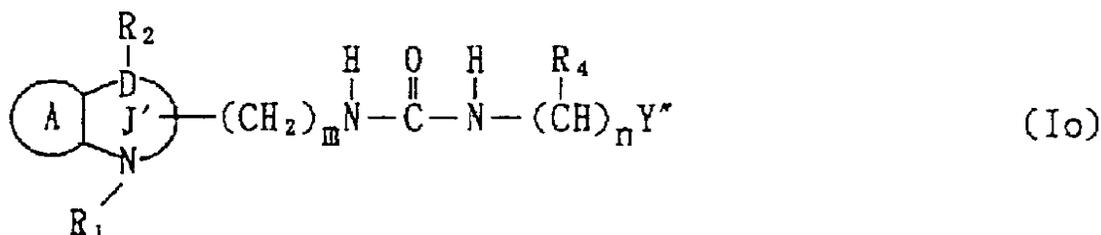
其中 Y'' 表示 Y 定义中的酯化羧基、任意取代的氨基甲酰基、羟基、氢、卤素 (氯、溴、碘)，其他符号的意义与上述定义相同，可通过使式 (Ij) 表示的化合物与式 (XXXXIII) 表示的化合物缩合来制备。



其中符号的意义与上述定义相同。式 (Ij) 表示的化合物和式 (XXXXIII) 表示的化合物与缩合剂在溶剂中若必要在碱存在下缩合。所用溶剂可以例举的是烃类溶剂如苯、甲苯、己烷、庚烷等，卤素类溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等，醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等，乙腈、二甲基甲酰胺等。碱的实例包括三乙胺、4-二甲基氨基吡啶、三乙二胺、四甲基乙二胺等。作为缩合剂，可以使用肽合成领域中所用的缩合剂，例如二环己基碳化二亚胺、氰基

磷酸二乙酯、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺等。相对于一摩尔的式(Ij)表示的化合物，式(XXXIII)表示的化合物的用量为0.5-2摩尔当量，优选1-1.2摩尔当量，缩合剂的用量为0.5-5摩尔当量，优选1-2摩尔当量。反应温度范围为0至100℃，优选2至50℃。反应时间范围为0.5-24小时，优选大约1-5小时。

式(Io)表示的化合物的制备，

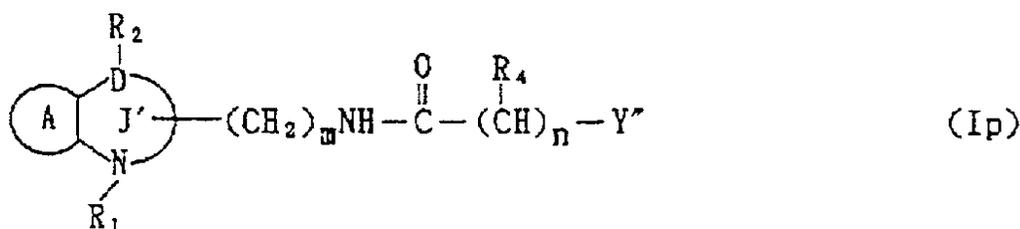


其中符号的意义与上述定义相同，可通过使式(Ij)表示的化合物与二苯基磷酰基叠氮化物在溶剂中在碱存在下反应，然后使反应产物与式(XXXIII)表示的化合物在溶剂中反应，式(Ij)表示的化合物与二苯基磷酰基叠氮化物的反应中所用的溶剂可以是只要不阻碍反应的任何溶剂，例如卤素类溶剂如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷等，醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等，或二甲基甲酰胺。所用碱可以提及的是三乙胺、4-二甲基氨基吡啶、三乙二胺、四甲基乙二胺。相对于一摩尔的式(Ij)表示的化合物，二苯基磷酰基叠氮化物用量为1-10摩尔当量，优选1.5-3摩尔当量。反应温度范围为-20至50℃，优选0至20℃。反应时间范围为0.5-5小时，优选大约1-2小时。

所得反应产物与式(XXXIII)表示的化合物的反应中所用的溶

剂的实例包括卤素类溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等，醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等，乙腈、二甲基甲酰胺等。根据需要，可使用碱，作为碱可以提及的是有机碱如三乙胺、4-二甲基氨基吡啶、三乙二胺、四甲基乙二胺等。相对于一摩尔的式(Ij)表示的化合物，式(XXXIII)表示的化合物的用量为0.5-3摩尔当量，优选1-1.5摩尔当量。反应温度范围为0至150℃，优选30至100℃。反应时间范围为0.5-24小时，优选大约1-3小时。

式(Ip)表示的化合物

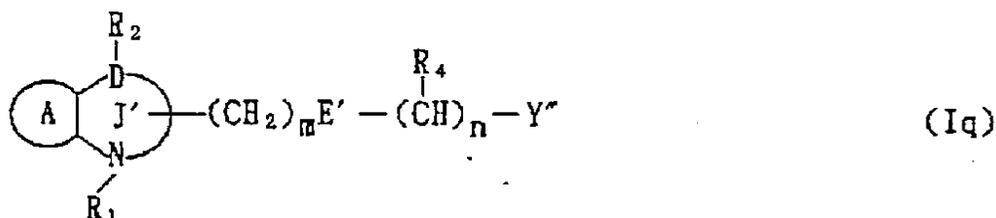


其中符号的意义与上述定义相同，可通过使式(Ii)表示的化合物与式(XXXIV)表示的化合物缩合来制备。



其中符号的意义与上述定义相同。该反应可按照制备式(In)表示的化合物的完全相同的方法进行。

式(Iq)表示的化合物

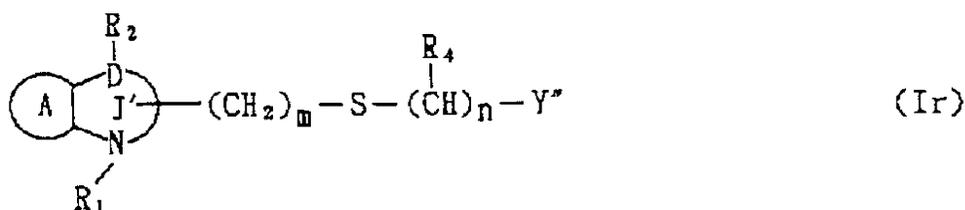


其中 E' 表示在上述 E' 定义的基团中的氧原子或 -NH-，其他符号与上述定义相同，可通过分别使式 (Ii) 表示的化合物和式 (Ik) 表示的化合物与式 (XXXXV) 表示的化合物反应来制备。



其中符号的意义与上述定义相同。更具体地，使式 (Ii) 表示的化合物或式 (Ik) 表示的化合物与式 (XXXXV) 表示的化合物反应，反应在溶剂如醇溶剂如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等，二甲基甲酰胺等中在碱存在下进行，例如无机碱如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾等，有机碱如三乙胺、4-二甲基氨基吡啶、三乙二胺、四甲基乙二胺等，氢化钠等。相对于一摩尔式 (Ii) 或式 (Ik) 表示的化合物，式 (XXXXV) 表示的化合物的用量为 0.5 - 1.5 摩尔当量，相对于一摩尔式 (Ii) 表示的化合物或式 (Ik) 表示的化合物，所用碱的用量为 1 - 5 摩尔当量，优选 1 - 2 摩尔当量。反应温度范围为 0 至 200℃，优选 20 至 100℃，反应时间范围为 0.5 - 24 小时，优选大约 1 - 3 小时。

式 (Ir) 表示的化合物



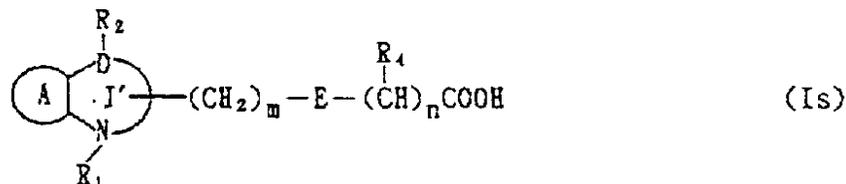
其中符号的意义与上述定义相同，可通过使式 (XXXXII) 表示的化合

物与式 (XXXXVI) 表示的化合物反应来制备。

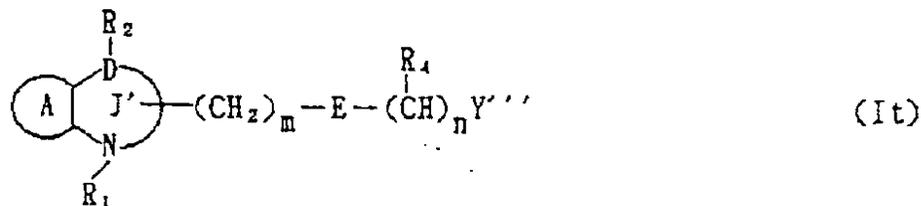


其中符号的意义与上述定义相同。所用溶剂的实例包括非质子溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、二甲基甲酰胺等，若有必要，可以使用无机碱如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾等，有机碱如三乙胺、4-二甲基氨基吡啶、三乙二胺、四甲基乙二胺等，氯化钠、氟化铯等。相对于1摩尔式 (XXXII) 表示的化合物，式 (XXXXVI) 表示的化合物的用量为0.5 - 5摩尔当量，优选1 - 2摩尔当量。反应温度范围为0至200°C，优选20至100°C。反应时间范围为10分钟至5小时，优选大约30分钟至2小时。

式 (Is) 表示的化合物



其中符号的意义与上述定义相同，可通过水解式 (It) 表示的化合物来制备：



其中 Y''' 表示在上述 Y 定义的基团中的酯化羧基。更具体地，式

(It) 表示的化合物的水解在溶剂中进行如水、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，且在碱金属氢氧化物（例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、氢氧化锂等）或碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠或碳酸钾存在下，或在无机酸（例如硝酸、盐酸、氢溴酸、叶酸、硫酸等）或三氟乙酸存在下进行，反应温度为 10 至 150℃，优选 10 至 50℃。反应时间随反应温度而变化，通常为 1 - 24 小时，优选大约 2 - 10 小时。

式 (Iu) 表示的化合物



(其中 Y'''' 表示在上述 Y 定义的基团中的任意取代的氨基甲酰基，其他符号的意义与上述定义相同)，可通过使式 (Iv) 表示的化合物



(其中符号的意义与上述定义相同)，与具有与 Y'''' 定义的“任意取代的氨基甲酰基”相同的取代基的胺缩合来制备，反应可在与制备式 (In) 表示的化合物基本上相同的条件下进行。

式 (Iw) 表示的化合物



(其中 R_8 表示 Y 定义中的“任意取代的羟基”取代基，其他符号的意义与上述定义相同)，可基本上按照制备式 (Iq) 化合物的同样方法由式 (Ix) 表示的化合物：



(其中符号和意义与上述定义相同) 和式 (XXXXVII) 表示的化合物 $HO - R_8$ (其中符号和意义与上述定义相同) 来制备。

式 (Iy) 表示的化合物



(其中 R_9 表示 Y 定义中的任意取代的氨基，其他符号的意义与上述定义相同)，可基本上按照制备式 (Iq) 化合物的相同方法由式 (XXXXVIII) 表示的化合物 $H - R_9$ ，其中符号的意义与上述定义相同，和式 (Ix) 表示的化合物来制备。

式 (Iz) 表示的化合物

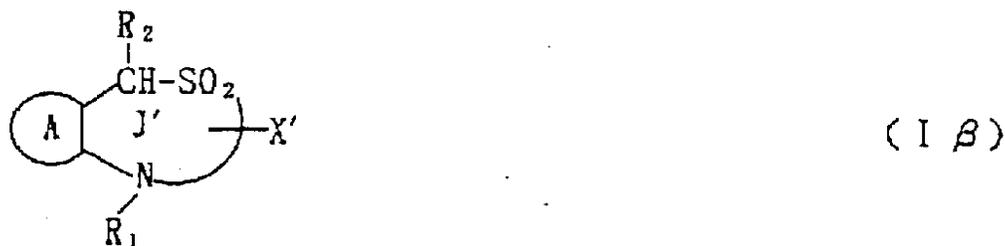


其中符号的意义与上述定义相同，可通过使式 (Iα) 表示的化合物



其中符号的意义与上述定义相同，与间氯过苯甲酸在溶剂中反应来制备，溶剂如醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等，烃类溶剂如苯、甲苯、己烷、庚烷等，卤素类溶剂如二氯甲烷、氯仿等，乙腈、二甲基甲酰胺等。相对于一摩尔的化合物 (Iα)，间氯过苯甲酸的用量通常为 1 - 5 摩尔，优选大约 1 - 1.5 摩尔。反应温度范围为 0 至 100℃，优选 0 至 30℃。反应时间范围为 1 - 10 小时，优选大约 1 - 2 小时。

式 (Iβ) 表示的化合物



其中符号的意义与上述定义相同，可通过使用式 (I z) 或式 (I a) 化合物作为起始原料，基本上按照由式 (I a) 化合物制备式 (I z) 化合物的同样方法进行制备。

式 (I γ) 表示的化合物

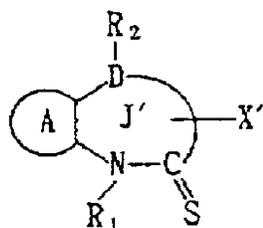


其中符号的意义与上述定义相同，可通过在溶剂中还原式 (I δ) 表示的化合物来制备，



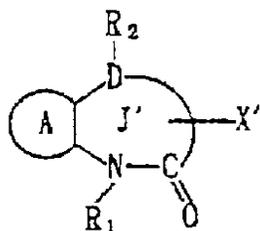
其中符号的意义与上述定义相同，所用溶剂例如水、醇溶剂如甲醇、乙醇、丙醇等，醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等，烃类溶剂如苯、甲苯、己烷、庚烷等，卤素类溶剂如二氯甲烷、氯仿等，可使用的还原剂为硼氢化钠、氢化铝锂、氰基硼氢化钠等。相对于一摩尔的式 (I δ) 表示的化合物，还原剂的用量为 0.2 - 5 摩尔当量，优选大约 0.3 - 1 摩尔当量。反应温度范围为 0 至 100℃，优选 20 至 50℃。反应时间范围为 0.5 - 10 小时，优选大约 1 - 3 小时。

式 (I θ) 表示的化合物



(I θ)

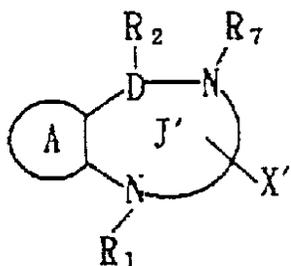
其中符号的意义与上述定义相同，可通过使式 (I π) 表示的化合物



(I π)

其中符号的意义与上述定义相同，与Lawesson试剂或五硫化二磷在溶剂中反应来制备。所用溶剂例如醇溶剂如甲醇、乙醇、丙醇等，醚类溶剂如乙醚、四氢呋喃、二噁烷等，烃类溶剂如苯、甲苯、己烷、庚烷等，卤素类溶剂如二氯甲烷、氯仿等，六甲基磷酰胺，二甲亚砜等。相对于一摩尔式 (I π) 化合物，Lawesson试剂或五硫化二磷的用量为1-10摩尔当量，优选1-3摩尔当量。反应温度范围为0至150℃，优选大约50至100℃。反应时间范围为1-24小时，优选大约3-10小时。

式 (I λ) 表示化合物



(I λ)

其中符号的意义与上述定义相同，可通过使式（I V）表示的化合物与式（XXXIX）表示的化合物 $R_7 - Q'$ （其中符号的意义与上述定义相同）反应来制备，其反应条件基本上与在式（Id）表示的化合物中制备式（XIII）化合物（方法E），式（VI）、（II）化合物（方法F）时所用的条件相同。

尽管本发明的通式（I）、（I'）、（I''）和（I'''）表示的化合物具有角鲨烯合成酶抑制作用或抗真菌作用，但在本发明所用的化合物中，有些化合物能够抑制胆甾醇生物合成途径中的其他酶。因此，式（I）、（I'）、（I''）和（I'''）表示的化合物可抑制胆甾醇的生物合成，可用于预防或治疗哺乳动物（例如小鼠、鼠、兔子、狗、母牛、猪和人）的血胆甾醇过多或冠状硬化，也可用于预防或治疗真菌感染。

这些化合物可口服或非口服给药于人。口服给药组合物可采用固体或液体形式，更具体的是片剂（包括糖衣片和薄膜衣片）、丸剂、粒剂、粉剂、胶囊（包括软胶囊）、糖浆剂、乳剂、悬浮剂等。这些组合物可用本身已知的方法制备且含有药物制造领域中常用的载体或赋形剂，例如用于制造片剂的载体或赋形剂如乳糖、淀粉、蔗糖或硬脂酸镁。

非口服给药组合物可以例举的是注射液和栓剂，注射液包括皮下注射液、真皮内注射液和肌肉注射液。这些注射液可按本身已知的方法制备，更具体的是：将本发明的化合物悬浮于或乳化于制备注射组合物常用的无菌水或油中。用于制备注射液的含水液体包括生理盐水溶液和等渗溶液，若有必要，还可一起使用合适的悬浮剂如羧甲基纤维钠，非离子表面活性剂等。作为油，可以提及的是芝麻油、大豆油

等，还可一起使用苯甲酸苄酯、苄醇作为稳定剂。所制备的注射液通常装入合适的安瓿中。

化合物(I)、(I')、(I'')和(I''')或其盐具有较低的毒性，因此可安全使用。尽管日剂量随受治疗的病人的状况或体重、化合物的种类、给药途径等变化，但当施用本发明的化合物治疗血胆固醇过多时，成年人的日口服剂量为大约1-500mg，优选大约10-200mg。在此范围内，未观察到毒性。

当作为角鲨烯合成酶抑制剂施用于哺乳动物(例如人)时，化合物(I)、(I')、(I'')和(I''')的成人有效日剂量，当口服给药时为大约1-500mg，优选大约10-200mg，而当非口服给药(例如注射、栓剂)时，为大约0.1-100mg，优选大约1-50mg。

另外，通过液体培养基或琼脂稀释方法，测定，化合物(I)、(I')、(I'')和(I''')表现出广谱抗菌活性。

为抗真菌目的施用于哺乳动物(例如人等)时，化合物(I)、(I')、(I'')和(I''')的成人有效日剂量，当口服给药时，为大约0.1-100mg，优选大约1-50mg，而当非口服给药(例如注射、栓剂等)时，为大约0.1-100mg，优选1-50mg。

在本说明书中，当用缩写表示氨基酸等时，它们是依据IUPAC-IUB委员会的生物化学命名法或者有关领域常用的方法进行。例如，Trp：色氨酸，Ser：丝氨酸，Asp：天冬氨酸，Glu：谷氨酸，Gly：甘氨酸，Leu：亮氨酸、Ala：丙氨酸，Me：甲基，Et：乙基，Ph：苯基。当氨基酸具有旋光异构体时，它们是L-异构体。除非另有说明。

[实施例]

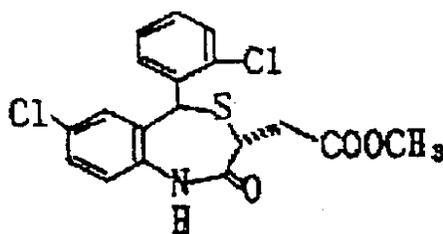
下列实施例、制剂实施例和试验实施例是用来更详细地说明本发

明，而不是 构成对本发明范围和边界的限定。

在下列描述中，当基团 X' 和 R₂ 或 R₂' 与饱和碳原子键连时，根据化合物的种类，可得到立体异构体。基团 X' 和 R₂ 或 R₂' 的取向与相对于环 J₁，J₂ 或 J' 的平面为相同方向时的异构体称为顺式异构体，而基团 X' 和 R₂ 或 R₂' 的取向彼此为相反方向时的其他异构体称为反式异构体。

实施例 1

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯



将 2-氨基-5-氯- α -(2-氯苯基)苄醇 (6 g) 和硫羧苹果酸 (3.42g) 溶于浓盐酸 (60 ml) 和乙酸 (60 ml) 的混合物中，并将溶液在 100°C 下搅拌 3 小时。冷却反应混合物，向其中加入 100ml 3 N 氢氧化钠水溶液。用含有 10% (v/v) 四氢呋喃的二氯甲烷溶液萃取混合物。萃取溶液用饱和氯化铵水溶液洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂，残余物溶于含有 3% (v/v) 二甲基甲酰胺的二甲苯溶液中，并将溶液加热回流过夜。蒸除溶剂，向残余物中加入甲醇 (50 ml) 和浓硫酸 (0.5 ml)。将混合物加热回流 3 小时。蒸除溶剂。残余物溶于二氯甲烷中，溶液用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水水溶液洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂，用二

氯甲烷/石油醚的混合溶剂重结晶残余物，得到无色晶体 5.6 g，
m. p. 200-205°C。

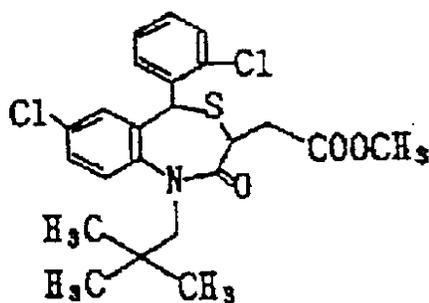
元素分析： $C_{18}H_{15}Cl_2NO_3S \cdot 0.3H_2O$ ：

计算值： C 53.82； H 3.91； N, 3.49

实测值： C 53.78； H 4.04； N, 3.22

实施例 2

3,5-顺-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯



基本上按照实施例 1 的同样方法，处理 5-氯- α -(2-氯苯基)-2-(新戊基氨基)苄醇 (6.5 g) 和硫羧苹果酸 (2.85g)。然后将所得残余物用二氯甲烷/石油醚的混合溶剂重结晶得到 2.31g 无色晶体，m. p. 153-156°C。

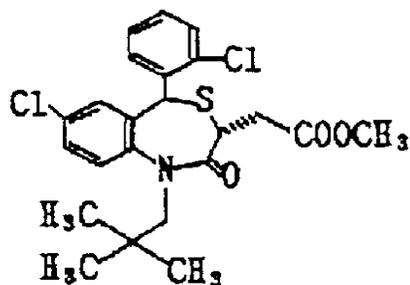
元素分析： $C_{23}H_{25}Cl_2NO_3S$ ：

计算值： C, 59.23； H, 5.40； N, 3.00； S, 6.87

实测值： C, 58.99； H, 5.32； N, 2.76； S, 6.80

实施例 3

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯



将实施例 2 重结晶过滤除去顺式异构体得到的母液浓缩得到的残余物溶于甲醇 (30 ml) 中, 向溶液中加入碳酸钾 (0.87g), 混合物在室温下搅拌 3 小时, 浓缩反应混合物, 然后将其溶于二氯甲烷中, 用水洗涤溶液, 然后用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1 (v/v) 作为洗脱剂) 得到固体产物, 用二氯甲烷/石油醚重结晶得到 2.73g 无色晶体, m. p. 133-136°C。

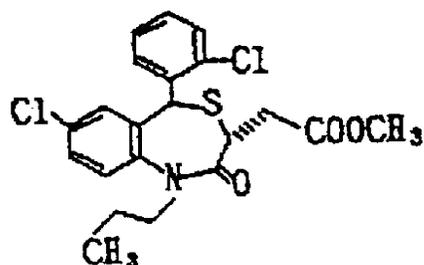
元素分析: $C_{23}H_{25}Cl_2NO_3S$:

计算值: C, 59.23; H, 5.40; N, 3.00; S, 6.87

实测值: C, 59.36; H, 5.30; N, 2.84; S, 6.86

实施例 4

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸甲酯



将实施例 1 得到的 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸甲酯 (0.5 g) 的二甲基甲酰胺 (5 ml) 溶液冷却至 0 °C。向溶液中加入氢化钠 (36 mg)，混合物在 0 °C 下搅拌 5 分钟。向该溶液中加入 1-溴丙烷 (0.19g)，混合物在室温下搅拌 3 小时。向反应混合物加入水、并用二氯甲烷萃取。萃取溶液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，然后蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1 (v/v) 作为洗脱剂) 得到 0.56g 无色油状化合物。

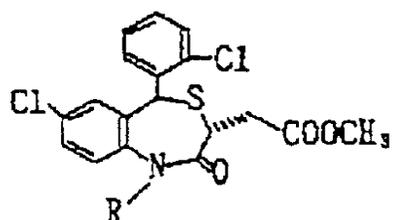
IR ν_{\max} (纯样) cm^{-1} : 1740, 1670.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.978 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.563-1.881 (2H, m), 2.445 (1H, dd, $J=4.0, 17.0\text{Hz}$), 3.170 (1H, dd, $J=10.6, 17.0\text{Hz}$), 3.477 (1H, ddd, $J=5.2, 10.2, 13.6\text{Hz}$), 3.673 (3H, s), 3.720 (1H, dd, $J=4.0, 10.6\text{Hz}$), 4.215 (1H, ddd, $J=6.0, 10.4, 13.6\text{Hz}$), 6.023 (1H, s), 6.633 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.214-7.477, 7.766-7.798 (6H, m)

实施例 5

基本上按照实施例 4 的同样方法，得到下列化合物。

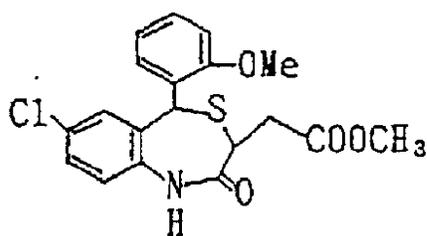
[表 1]



化合物号	R	m. P. (°C)	分子式	元素分析 (实验值)		
				C	H	N
1	CH ₃	183-185	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ NO ₃ S	55.62 (55.40)	4.18 (4.04)	3.41 (3.47)
2	CH ₂ CH ₃	142-143	C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ NO ₃ S	56.61 (56.55)	4.51 (4.50)	3.30 (3.39)
3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	157.5-158.5	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ NO ₃ S	58.41 (58.60)	5.12 (5.21)	3.10 (3.16)

实施例 6

7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯



基本上按照实施例 1 的同样方法, 处理 2-氨基-5-氯-α-(2-甲氧基苯基) 苄醇 (1g) 和硫羧苹果酸 (0.60g), 得到 1.34g

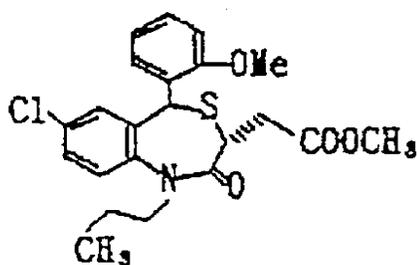
浅黄色非晶体形固体。

IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1740, 1680.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.394-2.535(1H,m), 3.031-3.187(1H,m), 3.674, 3.691(6H,each s), 3.792-3.925(1H,m), 5.512, 6.237(1H,), 6.744-7.783(7H,m)

实施例 7

3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-1-丙基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸甲酯



基本上按照实施例 4 的同样方法, 处理实施例 6 所得的 7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸甲酯 (0.5 g), 得到 0.17g 无色晶体, m. p. 81-107°C。

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$:

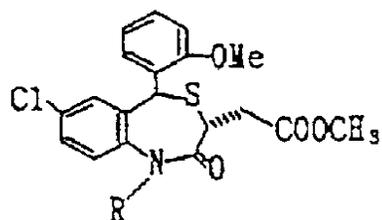
计算值: C, 60.14; H, 5.64; N, 3.19

实测值: C, 59.97; H, 5.81; N, 3.01

实施例 8

基本上按照实施例 2 和 3 的同样方法, 处理 5-氯- α -(2-甲氧基苯基)-2-(新戊基氨基)苄醇或 2-异丁基氨基-5-氯- α -(2-甲氧基苯基)苄醇, 得到下列化合物。

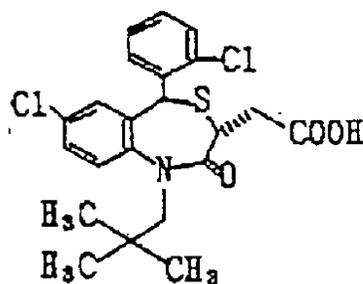
[表 2]



化合物号	R	m. p. (°C)	分子式	元素分析 (实验值)		
				C	H	N
1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	178-179	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₄ S	61.67 (61.48)	5.85 (5.81)	3.13 (3.06)
2	CH ₂ C(CH ₃) ₃	208-211	C ₂₄ H ₂₈ ClNO ₄ S	62.39 (62.13)	6.11 (6.15)	3.03 (2.99)

实施例 9

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸



向水 (2 ml) 和甲醇 (4 ml) 的混合物中加入实施例 3 得到的 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-

1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸甲酯(0.15g)和碳酸钾(0.07g)。将混合物在60℃下加热回流2小时,向其中加入水(50ml)。用1N HCl将溶液酸化,并用二氯甲烷萃取。萃取溶液用饱和氯化铵水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥。然后蒸除溶剂。残余物用二氯甲烷/石油醚重结晶,得到0.12g无色晶体, m. p. 269-271℃。

元素分析: $C_{22}H_{23}Cl_2NO_3S$:

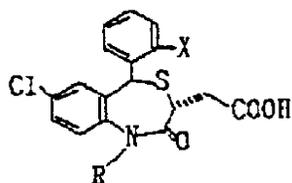
计算值: C, 58.41; H, 5.12; N, 3.10; S, 7.09

实测值: C, 58.39; H, 5.19; N, 2.84; S, 6.78

实施例 10

基本上按照实施例9的同样方法,合成下列化合物。

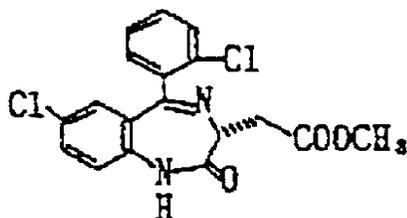
表 3



化合物号	R	X	m. p. (°C)	分子式 Formula	元素分析 (Exp(实验值).ues)		
					C	H	N
1	H	Cl	270-283 (分解)	$C_{17}H_{13}Cl_2NO_3S$	53.41 (53.08)	3.43 (3.71)	3.66 (3.38)
2	$(CH_2)_4CH_3$	Cl	237-241	$C_{20}H_{19}Cl_2NO_3S$	56.61 (56.34)	4.51 (4.63)	3.30 (3.13)
3	CH_3	Cl	183-185	$C_{18}H_{15}Cl_2NO_3S$	55.62 (55.40)	4.18 (4.04)	3.41 (3.47)
4	CH_2CH_3	Cl	236-239	$C_{19}H_{17}Cl_2NO_3S$ -0.3H ₂ O	54.89 (54.93)	4.27 (4.20)	3.37 (3.41)
5	$CH_2CH(CH_3)_2$	Cl	225-228	$C_{21}H_{21}Cl_2NO_3S$ -0.3H ₂ O	56.84 (56.86)	4.91 (5.08)	3.16 (3.06)
6	$(CH_2)_2CH_3$	OCH ₃	206-208	$C_{21}H_{22}ClNO_4S$	60.07 (60.10)	5.28 (5.17)	3.34 (3.38)
7	$CH_2CH(CH_3)_2$	OCH ₃	247-248 (分解)	$C_{22}H_{24}ClNO_4S$ -0.2H ₂ O	60.39 (60.31)	5.62 (5.60)	3.20 (2.95)
8	$CH_2C(CH_3)_3$	OCH ₃	270-285 (分解)	$C_{23}H_{28}ClNO_4S$	61.67 (61.33)	5.85 (5.92)	3.13 (2.97)

实施例 1 1

(3R)-7-氯-5-(2-氯苯基)-2,3-二氢-2-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-乙酸甲酯



(1). (3R)-3-苄氧羰基氨基-3-[N-[4-氯-2-(2-氯苯甲酰基)苯基]氨基甲酰基]丙酸甲酯

将N-苄氧羰基-D-天冬氨酸β-甲酯(4.3g)溶于二氯甲烷(50ml)中。将溶液冷却至0℃,向其中加入N-甲基吗啉(1.6g)和氯甲酸异丁酯(2.2g)。混合物在室温下搅拌10分钟。向其中加入2-氨基-2',5-二氯二苯酮(4.1g)的二氯甲烷(20ml)溶液。将混合物加热回流20分钟。反应混合物在室温下搅拌2天,然后向其中加入二氯甲烷(100ml)。用10%柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水水溶液洗涤混合物。接着用无水硫酸钠干燥。然后蒸除溶剂,残余物用己烷/乙酸乙酯(3:1(v/v))重结晶得到3.73g浅黄色晶体, m. p. 160-162℃。

(2). (3R)-7-氯-5-(2-氯苯基)-2,3-二氢-2-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂草-3-乙酸甲酯

向步骤(1)所得化合物(3.76g)的甲醇(60ml)溶液中加入10% Pd/C(0.5g)和浓盐酸(0.59ml)。混合物在室温大气压下进行催化还原。除去催化剂并蒸除溶剂。将残余物溶于混合溶

剂（二氯甲烷：四氢呋喃 = 9 : 1）（100ml）中。用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水水溶液洗涤溶液。接着用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂，将残余物溶于二甲基甲酰胺（20ml）中，向其中加入乙酸（1ml），接着在60℃下搅拌2小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯（50ml），并将其在60℃下搅拌2小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯（50ml），用5%硫酸氢钾水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水水溶液洗涤。然后蒸除溶剂，残余物用乙醚重结晶，得到2.97g无色晶体，m.p. 168-170℃。

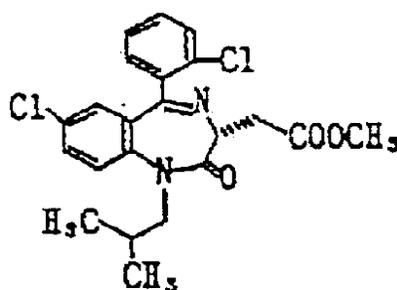
元素分析： $C_{18}H_{14}Cl_2N_2O_3 \cdot 0.75H_2O$ ：

计算值： C, 55.33; H, 4.00; N, 7.17

实测值： C, 54.92; H, 3.60; N, 7.21

实施例 1 2

(3R) - 1 - 异丁基 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 2, 3 - 二氢 - 2 - 氧代 - 1H - 1, 4 - 苯并二氮杂革 - 3 - 乙酸甲酯



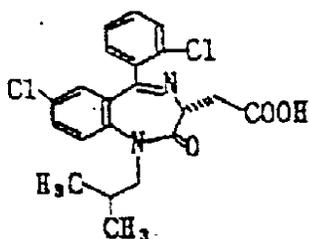
基本上按照实施例 4 的同样方法，处理实施例 1 1 所得的 (3R) - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 2, 3 - 二氢 - 2 - 氧代 - 1H - 1, 4 - 苯并二氮杂革 - 3 - 乙酸甲酯 (0.5g) 和异丁基溴 (0.23g)，得到 0.3g 无色油状化合物。

IR ν_{\max} (纯样) cm^{-1} : 1740, 1680, 1600

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.795(3H,d,J=6.4Hz),
0.882(3H,d,J=6.6Hz), 1.759(1H,m), 3.220(1H,dd,J=7.0,
16.8Hz), 3.438(1H,dd,J=7.4, 16.8Hz), 3.528(1H,qd,J=4.8,
14.2Hz), 3.723(3H,s), 4.167(1H,t,J=7.1Hz),
4.332(1H,dd,J=10.0, 14.2Hz), 7.078(1H,d,J=2.4Hz),
7.371-7.532(6H,m)

实施例 1 3

(3R)-1-异丁基-7-氯-5-(2-氯苯基)-2,3-二氢-2-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-3-乙酸



基本上按照实施例 9 的同样方法, 处理实施例 1 2 所得的 (3R)-1-异丁基-7-氯-5-(2-氯苯基)-2,3-二氢-2-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-3-乙酸甲酯 (0.23g), 得到 0.11g 无色晶体, m.p. 175-178°C。

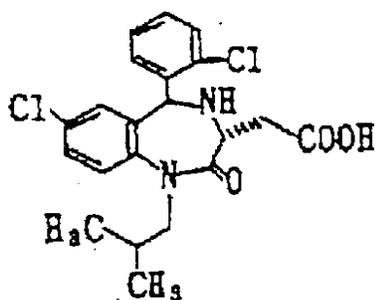
元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

计算值: C, 59.65; H, 4.86; N, 6.62

实测值: C, 59.65; H, 4.96; N, 6.62

实施例 1 4

(3R,5S)-1-异丁基-7-氯-5-(2-氯苯基)-2,3,4,5-二氢-2-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-3-乙酸



将实施例 1 3 所得的 (3 R) - 1 - 异丁基 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 2 , 3 - 二氢 - 2 - 氧代 - 1 H - 1 , 4 - 苯并二氮杂革 - 3 - 乙酸 (30mg) 溶于混合溶剂 (甲醇 : 水 = 6 : 1) (0.7ml) 中。向溶液中加入硼氢化钠 (1 0 mg)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 向其中加入二氯甲烷 (5 0 ml) 和水 (5 0 ml)。使水层酸化, 然后用饱和盐水水溶液洗涤有机层, 接着用无水硫酸钠干燥。除去溶剂, 残余物用二氯甲烷 / 石油醚重结晶, 得到 1 7 mg 无色晶体, m . p . 184 - 188 ° C。

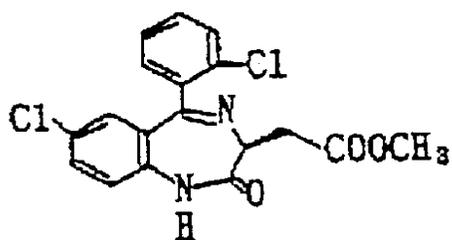
元素分析: $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_3 \cdot H_2O$:

计算值: C, 57.41; H, 5.50; N, 6.38

实测值: C, 57.56; H, 5.16; N, 6.40

实施例 1 5

(3 S) - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 2 , 3 - 二氢 - 2 - 氧代 - 1 H - 1 , 4 - 苯并二氮杂革 - 3 - 乙酸甲酯



基本上按照实施例 1 1 的同样方法，处理 N - 苄氧羰基 - L - 天冬氨酸 β - 甲酯，得到非晶状固体产物。

IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 1740, 1690, 1610.

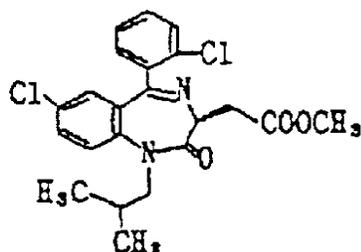
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.218(1H, dd, $J=6.8, 17.0\text{Hz}$),

3.447(1H, dd, $J=7.4, 17.0\text{Hz}$), 3.756(3H, s),

4.234(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.069-7.130, 7.353-7.486(7H, m)

实施例 1 6

(3 S) - 1 - 异丁基 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 2, 3 - 二氢 - 2 - 氧代 - 1 H - 1, 4 - 苯并二氮杂萘 - 3 - 乙酸甲酯



基本上按照实施例 4 的同样方法，处理实施例 1 5 所得的 (3 S) - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 2, 3 - 二氢 - 2 - 氧代 - 1 H - 1, 4 - 苯并二氮杂萘 - 3 - 乙酸甲酯，得到浅黄色油状化合物。

IR ν_{\max} (纯样) cm^{-1} : 1740, 1680, 1610.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.794(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$),

0.881(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.728(1H, m), 3.219(1H, dd, $J=7.0,$

16.8Hz), 3.437(1H, dd, $J=7.4, 16.8\text{Hz}$), 3.528(1H, qd, $J=4.4,$

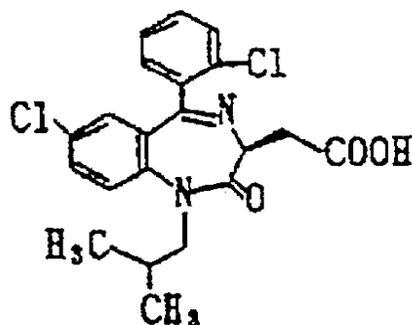
14.2Hz), 3.723(3H, s), 4.166(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$),

4.332(1H, dd, $J=10.0, 14.2\text{Hz}$), 7.077(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$),

7.370-7.530(6H, m)

实施例 17

(3S)-7-氯-5-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1-异丁基-2-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-3-乙酸



基本上按照实施例 9 的同样方法，处理 (3S)-1-异丁基-7-氯-5-(2-氯苯基)-2,3-二氢-2-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂革-3-乙酸甲酯，得到无色固体化合物，m.p. 171-179°C。

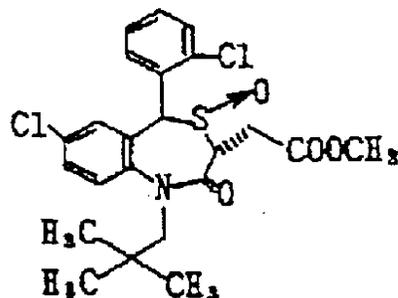
元素分析： $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_3$ ：

计算值： C, 60.15; H, 4.81; N, 6.68

实测值： C, 60.41; H, 4.89; N, 6.85

实施例 18

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂革-3-乙酸甲酯 S-氧化物



向实施例 3 所得的 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯(1g)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入间氯过苯甲酸(0.37g),并在室温下搅拌10分钟,向反应混合物中加入二氯甲烷(50ml),用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后用二氯甲烷进一步萃取水层,有机层用饱和盐水水溶液洗涤,并用无水硫酸钠干燥,然后蒸除溶剂。残余物用二氯甲烷-己烷重结晶,得到0.59g无色晶体, m. p. 166-169°C。

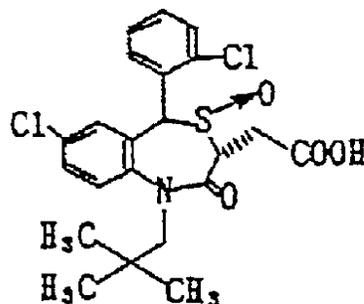
元素分析: $C_{23}H_{25}Cl_2NO_4S \cdot 1.7H_2O$:

计算值: C, 53.85; H, 5.58; N, 2.73

实测值: C, 53.70; H, 5.27; N, 2.36

实施例 19

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸 S-氧化物



基本上按照实施例 9 的同样方法,处理实施例 18 所得的 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯 S-氧化物(0.5g),得到0.38g无色晶体, m. p. 230-235°C。

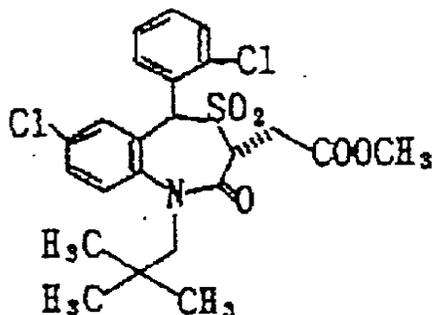
元素分析： $C_{22}H_{23}Cl_2NO_4S$ ：

计算值： C, 56.41; H, 4.95; N, 2.99

实测值： C, 56.36; H, 5.04; N, 3.04

实施例 2 0

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸甲酯 S-二氧化物



向实施例 3 所得的 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸甲酯 (0.3g) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液中加入间氯过苯甲酸 (0.25g), 混合物在室温下搅拌 2 小时。接着基本上按照实施例 18 的同样方法处理反应, 得到 1.01g 无色晶体, m.p. 218-224°C。

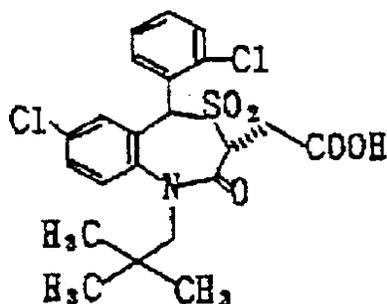
元素分析： $C_{23}H_{25}Cl_2NO_5S$ ：

计算值： C, 46.14; H, 5.06; N, 2.81

实测值： C, 46.22; H, 5.16; N, 2.69

实施例 2 1

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸 S-二氧化物



基本上按照实施例 18 和实施例 20 的同样方法，使实施例 9 所得的 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸(0.3g)进行反应，得到0.14g无色晶体，m.p. 245-249℃。

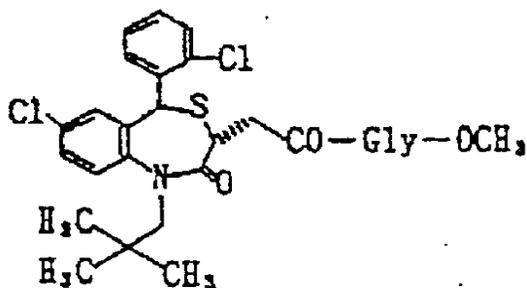
元素分析：C₂₂H₂₃Cl₂NO₂S·0.2H₂O:

计算值：C, 54.15; H, 4.83; N, 2.87

实测值：C, 54.08; H, 4.83; N, 2.65

实施例 22

N-[3,5-反-1-新戊基-7-氯-5-(2-氯苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酰基]甘氨酸甲酯



将实施例 9 所得的 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-

1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸(0.1g)和甘氨酸甲酯盐酸盐(31mg)溶于二氯甲烷(2ml)中。0℃下,向此溶液中加入氨基磷酸二乙酯(54mg)和三乙胺(49mg)。混合物在室温下搅拌30分钟。向反应混合物中加入二氯甲烷(50ml),用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水水溶液洗涤,接着用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂,残余物用二氯甲烷/石油醚重结晶,得到99mg无色晶体, m. p. 188-189。

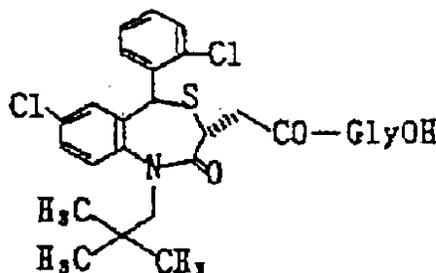
元素分析: $C_{25}H_{28}Cl_2N_2O_4S$:

计算值: C, 57.36; H, 5.39; N, 5.35

实测值: C, 57.36; H, 5.39; N, 5.19

实施例 2 3

N-[3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酰基]甘氨酸



基本上按照实施例 9 的同样方法,使实施例 2 2 所得的化合物(50mg)进行水解,得到35mg无色晶体, m. p. 229-230℃。

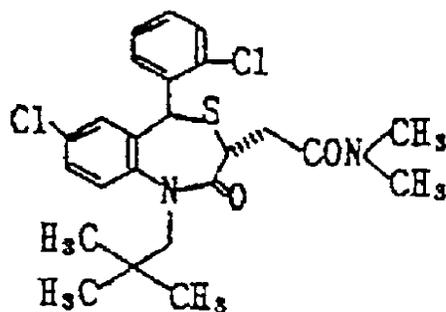
元素分析: $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_4S \cdot 0.3H_2O$:

计算值: C, 55.99; H, 5.21; N, 5.44

实测值：C, 55.98; H, 5.09; N, 5.29

实施例 2 4

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-3-二甲基氨基羧基甲基-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草



向实施例 9 所得的 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸 (1g) 和二胺盐酸盐 (0.2g) 的二氯甲烷 (20ml) 溶液中加入氨基膦酸二乙酯 (375mg) 和三乙胺 (558mg), 混合物在室温下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入二氯甲烷 (100ml), 用 5% HCl、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水水溶液洗涤, 然后蒸除溶剂。残余物用二氯甲烷/石油醚重结晶, 得到 0.98g 无色晶体, m.p. 190-193°C。

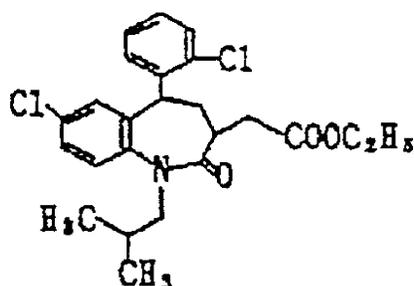
元素分析: $C_{24}H_{28}Cl_2N_2O_2S$:

计算值: C, 60.12; H, 5.89; N, 5.84

实测值: C, 59.99; H, 5.88; N, 5.92

实施例 2 5

7-氯-5-(2-氯苯基)-1-异丁基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-[1]-苯并氮杂草-3-乙酸乙酯



按照J. Med. Chem., 27, 1508(1984), J. Med. Chme., 14, 851(1971)所公开的方法, 合成下列中间体化合物。

(1). 3-(乙氧羰基)-4-(2-氯苯基)-4-苯基-3-丁烯酸, 油状化合物,

IR ν_{\max} (纯样) cm^{-1} : 1730, 1715, 1705。

(2). 4-(2-氯苯基)-4-苯基丁酸乙酯, 油状化合物

IR ν_{\max} (纯样) cm^{-1} : 1730。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.2-2.5(4H, m), 4.10(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.45-4.6(1H, m), 7.0-7.4(9H, m)

(3). 4-(2-氯苯基)-4-苯基丁酸, m. p. 133-135°C。

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$:

计算值: C, 69.95; H, 5.50

实测值: C, 70.10; H, 5.42

(4). 4-(2-氯苯基)-1-四氢萘酮, 油状化合物

IR ν_{\max} (纯样) cm^{-1} : 1685。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.2-2.5(2H, m), 2.6-2.8(2H, m), 4.85(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.7-7.5(7H, m), 8.05-8.2(1H, m)

(5). 4-(2-氯苯基)-1-四氢萘酮

m. p. 114-115°C

(6). 5-(2-氯苯基)-2,3,4,5-四氢-1H-[1]苯并
氮杂萘-2-酮

m. p. 226-227°C

元素分析: $C_{16}H_{14}ClNO$:

计算值: C, 70.72; H, 5.19; N, 5.15

实测值: C, 70.94; H, 5.20; N, 5.20

(7). 5-(2-氯苯基)-1-异丁基-2,3,4,5-四氢-1H-
-[1]-苯并氮杂萘-2-酮

在0°C下,向5-(2-氯苯基)-2,3,4,5-四氢-1H-
-[1]-苯并氮杂萘-2-酮(2.8g)和异丁基溴(2.24ml)的二
甲基甲酰胺(20ml)溶液中加入氢化钠(0.82g,60%油液)。
混合物在室温下搅拌4小时,然后蒸除溶剂,残余物通过硅胶柱色谱
纯化,得到2.98g无色晶体,m. p. 139-140°C。

元素分析: $C_{20}H_{22}ClNO$:

计算值: C, 73.27; H, 6.76; N, 4.27

实测值: C, 73.08; H, 6.69; N, 4.36

(8). 7-氯-5-(2-氯苯基)-1-异丁基-2,3,4,5-四
氢-1H-[1]-苯并氮杂萘-2-酮

将5-(2-氯苯基)-1-异丁基-2,3,4,5-四氢-1H-
-[1]-苯并氮杂萘-2-酮(2.7g)和N-氯琥珀酰亚胺(1.65g)
的二甲基甲酰胺(10ml)溶液在70°C下搅拌7小时。向反应混合
物中加入乙酸乙酯(100ml),用稀盐酸和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,

接着用无水硫酸钠干燥。除去溶剂，残余物用己烷/乙酸乙酯重结晶，得到2.39g 无色晶体，m. p. 152-154°C。

(9). 7-氯-5-(2-氯苯基)-1-异丁基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-[1]-苯并氮杂萘-3-乙酸乙酯

向无水四氢呋喃(5 ml)中加入异丙烷(0.25ml)，并将混合物冷却至-15°C，向其中加入1.58M正丁基锂的己烷溶液(1.14ml)，并将混合物在-15°C下搅拌45分钟。向反应混合物中加入溶在四氢呋喃(5 ml)中的7-氯-5-(2-氯苯基)-2,3,4,5-四氢-1H-[1]-苯并氮杂萘-2-酮(0.5 g)，并在0°C下搅拌15分钟。将反应混合物冷却至-78°C，向其中加入碘代乙酸乙酯(0.25ml)。混合物在-78°C下搅拌15分钟，然后在0°C下搅拌1小时。向反应混合物中加入1 N 盐酸(50 ml)，并用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，接着用无水硫酸镁干燥。蒸除溶剂，残余物通过硅胶柱色谱纯化，得到0.1 g油状化合物。

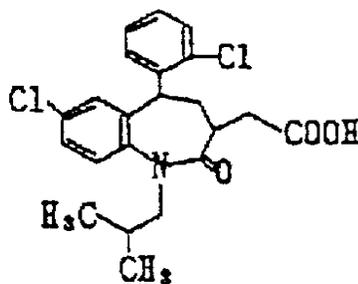
IR ν_{\max} (neat) cm^{-1} : 1730, 1660.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.5-1.15(6H,m), 1.15-1.4(3H,m), 1.7-3.1(5H,m), 3.1-3.9(2H,m), 4.0-4.1(2H,m), 4.4-4.8(1H,m), 6.4-7.6(7H,m)

SIMS (m/z) : 449 (MH^+)

实施例 2 6

7-氯-5-(2-氯苯基)-1-异丁基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-[1]-苯并氮杂萘-3-乙酸



基本上按照实施例 9 的同样方法，处理实施例 2 5 所得化合物 (9 0 mg)，得到 5 0 mg 无色晶体，m . p . 165 - 171 °C。

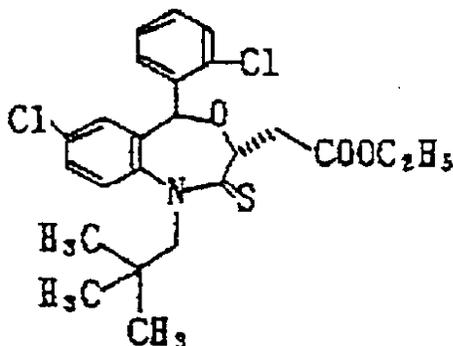
元素分析： $C_{22}H_{23}Cl_2NO_3$ ：

计算值： C, 62.86； H, 5.51； N, 3.33

实测值： C, 62.77； H, 5.61； N, 3.29

实施例 2 7

3, 5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 新戊基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 硫代 - 4, 1 - 苯并氧氮杂草 - 3 - 乙酸乙酯



将 3, 5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 4, 1 - 苯并氧氮杂草 - 3 - 乙酸乙酯 (1 . 0 g) 和 Lawesson 试剂 (1 . 3 g) 的甲苯 (1 5 ml) 溶液加热回流 8 小时。滤除不溶物，减压浓缩滤液。浓缩物通过硅胶柱色谱纯化，

得到0.68g黄色晶体，m . p . 200-201°C。

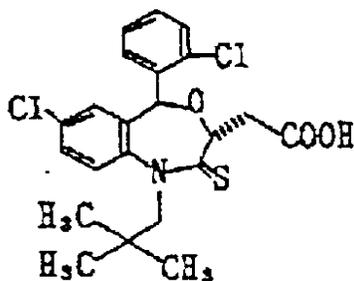
元素分析： $C_{24}H_{27}Cl_2NO_3S$ ：

计算值： C, 60.00; H, 5.66; N, 2.92

实测值： C, 60.10; H, 5.78; N, 2.65

实施例 2 8

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-1,2,3,4-四氢-2-硫代-4,1-苯并氧氮杂草-3-乙酸



基本上按照实施例 9 的同样方法，处理实施例 2 7 所得化合物 (0.4 g)，得到 0.1 g 黄色晶体，m . p . 248-249°C。

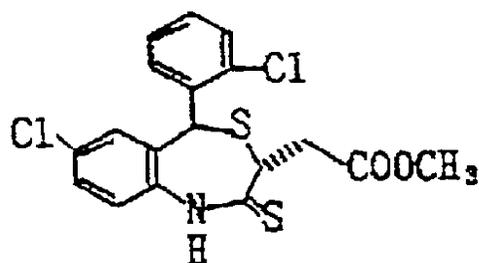
元素分析： $C_{22}H_{23}Cl_2NO_3S$ ：

计算值： C, 58.41; H, 5.12; N, 3.10

实测值： C, 58.48; H, 5.33; N, 3.01

实施例 2 9

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1,2,3,5-四氢-2-硫代-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯



基本上按照实施例 27 的同样方法，处理实施例 1 所得的 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸乙酯(1.0g)，得到0.95g黄色晶体，m.p. 194-197°C。

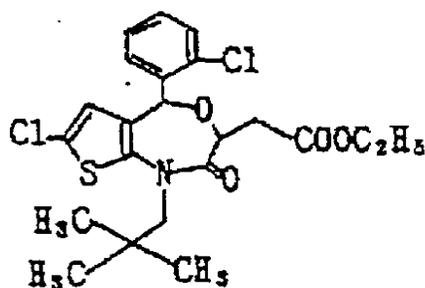
元素分析： $C_{18}H_{15}Cl_2NO_2S_2$ ：

计算值： C, 52.43； H, 3.67； N, 3.40

实测值： C, 52.41； H, 3.53； N, 3.10

实施例 30

7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮杂草-3-乙酸乙酯



(1). 5-氯-3-(2-氯苯甲酰基)-2-新戊基氨基噻吩

将 2-氨基-5-氯-3-(2-氯苯甲酰基)噻吩(10.89g)溶于甲醇(200ml)和乙酸(100ml)的混合溶剂中。向溶液中加入新

戊醛 (8.69ml) 和分子筛 3A (0.5g)。混合物在 60 °C 下搅拌 2 小时，向其中滴加入氨基硼氢化钠 (2.51g) 的甲醇 (10 ml) 溶液。混合物在室温下搅拌 2.5 小时。蒸除溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯中。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。蒸除溶剂，残余物通过硅胶柱色谱纯化，得到 4.85g 浅黄色晶体，m. p. 74 - 76 °C。

元素分析：C₁₆H₁₇Cl₂NOS:

计算值：C, 56.14; H, 5.01; N, 4.09

实测值：C, 56.18; H, 5.17; N, 3.89

(2). 3 - [N - [5 - 氯 - 3 - (2 - 氯苯甲酰基) - 2 - 噻吩基] - N - 新戊基氨基甲酰基] 丙烯酸乙酯

向 5 - 氯 - 3 - (2 - 氯苯甲酰基) - 2 - 新戊基氨基噻吩 (4.85g)、三乙胺 (5.92ml) 和少量二甲基氨基吡啶的二甲基甲酰胺 (60 ml) 溶液中滴加入富马酸氯 - 乙酯 (4.60g) 的二甲基甲酰胺 (20 ml) 溶液。反应混合物在室温下搅拌过夜，然后倾入水中，接着用乙酸乙酯萃取。用 1 M 硫酸氢钾水溶液和饱和盐水水溶液洗涤萃取溶液，接着用无水硫酸镁干燥。蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱纯化，接着用己烷 / 乙酸乙酯重结晶，得到 4.3 g 无色晶体，m. p. 79 - 81 °C。

元素分析：C₂₂H₂₃Cl₂NO₄S.0.5H₂O:

计算值：C, 55.35; H, 5.07; N, 2.93

实测值：C, 55.25; H, 4.83; N, 3.00

(3). 3 - [N - [5 - 氯 - 3 - (α - 羟基 - 2 - 氯苄基) - 2 - 噻吩基] - N - 新戊基氨基甲酰基] 丙烯酸乙酯

在室温下，向 3 - [N - [5 - 氯 - 3 - (2 - 氯苯甲酰基) - 2 - 噻吩基] - N - 新戊基氨基甲酰基] 丙烯酸乙酯 (2.37g) 和三氯化钨七水合物 (2.98g) 的甲醇 (100ml) 溶液中逐渐加入硼氢化钠 (303mg)。混合物在室温下搅拌 20 分钟，向其中加入丙酮，然后蒸除溶剂。向残余物中加入 1 M 硫酸氢钾和乙酸乙酯。有机层用饱和盐水水溶液洗涤，接着用无水硫酸镁干燥。蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱纯化，得到非晶状固体 (2.47g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91, 1.00(9H), 1.20-1.35(3H,m), 2.50-2.59(1H,m), 2.90-4.28(4H,m), 5.95, 6.05(总计 1H), 6.52-7.60(7H,m)

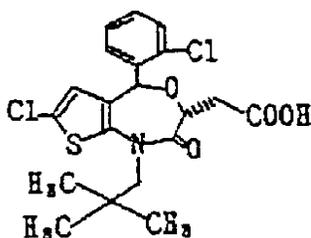
(4) . 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5-四氢 - 4,1-噻吩并 [2,3-e] 氧氮杂草 - 3 - 乙酸乙酯

向 3 - [N - [5 - 氯 - 3 - (α - 羟基 - 2 - 氯苯基) - 2 - 噻吩基] - N - 新戊基氨基甲酰基] 丙烯酸乙酯 (2.37g) 的乙醇 (50 ml) 溶液中加入碳酸钾 (700mg)。混合物在室温下搅拌 8 小时。将反应混合物倾入水中，用乙酸乙酯萃取。萃取溶液用饱和盐水水溶液洗涤，接着用无水硫酸镁干燥。蒸除溶剂，残余物通过硅胶柱色谱纯化，得到浅黄色油状化合物 (1.73g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99, 1.02(9H, 各个 s), 1.26, 1.28(3H, 各个 t), 2.60-3.09(3H,m), 4.08-4.25(2H,m), 4.38, 4.57(1H, 各个 d), 4.67, 4.92(1H, 各个 dd), 5.87, 6.42(1H, 各个 s), 6.06, 6.51(1H, 各个 s), 7.20-7.66(4H,m)

实施例 3 1

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]苯并氧氮杂草-3-乙酸



将实施例 3 0 所得化合物 (1.64g) 溶于甲醇 (30 ml) 和四氢呋喃 (30 ml) 的混合溶剂中, 向溶液中加入碳酸钾, 然后在 60℃ 下搅拌 2 小时。用 1 N 盐酸使反应混合物酸化, 然后倾入水中, 接着用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥有机层。蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱纯化得到固体物质, 用己烷/乙酸乙酯重结晶, 得到 68mg 无色晶体, m. p. 202-204℃。

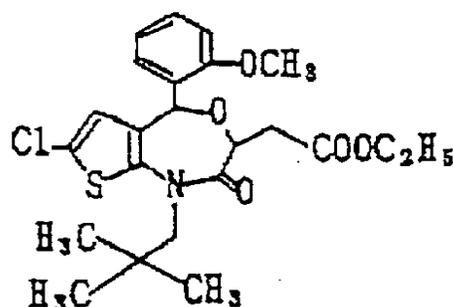
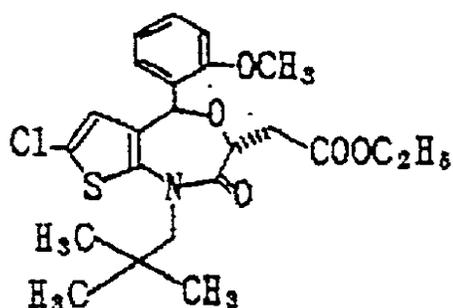
元素分析: $C_{20}H_{21}Cl_2NO_4S$:

计算值: C, 54.30; H, 4.78; N, 3.17

实测值: C, 54.20; H, 4.62; N, 3.16

实施例 3 2

3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮杂草-3-乙酸乙酯和 3,5-顺-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮杂草-3-乙酸乙酯



基本上按照实施例 30 的同样方法，制得这些化合物：

- (1) . 5 - 氯 - 3 - (2 - 甲氧基苯甲酰基) - 2 - 新戊基氨基噻吩 m . p . 117 - 118°C

元素分析： $C_{17}H_{20}ClNO_2S$:

计算值： C, 60.43; H, 5.97; N, 4.15

实测值： C, 60.15; H, 5.92; N, 4.10

- (2) . 3 - [N - [5 - 氯 - 3 - (2 - 甲氧基苯甲酰基) - 2 - 噻吩基] - N - 新戊基氨基甲酰基] 丙烯酸乙酯，油状化合物

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 0.96(9H,s), 1.26(3H,t,J=7.2Hz),
3.57(1H,d,J=13.7Hz), 3.73(3H,s), 3.74(1H,d,J=13.7Hz),
4.18(2H,q,J=7.2Hz), 6.75(1H,s), 6.81(1H,d,J=15.3Hz),
6.90-7.04(2H,m), 7.12(1H,d,J=15.3Hz), 7.31-7.51(2H,m)

- (3) . 3 - [N - [5 - 氯 - 3 - (α - 羟基 - 2 - 甲氧基苄基) - 2 - 噻吩基] - N - 新戊基氨基甲酰基] 丙烯酸乙酯，油状化合物

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 0.91, 1.00(9H, 各个 s), 1.24,
1.28(3H, 各个 t), 2.80-2.91, 3.32(1H), 3.74,
3.82(3H, 各个 s), 4.06-4.27(3H,m), 5.81, 5.93(1H, 各个 d), 6.40-7.34(7H,m)

(4). 3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮杂草-3-乙酸乙酯

m. p. 148-150°C

元素分析: $C_{23}H_{28}ClNO_5S$:

计算值: C, 59.28; H, 6.06; N, 3.01

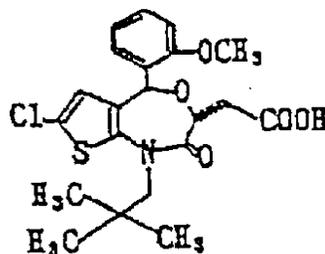
实测值: C, 59.17; H, 5.95; N, 2.90

3,5-顺-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮杂草-3-乙酸乙酯

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 0.97(9H,s), 1.26(3H,t,J=7.1Hz),
 2.81(1H,dd,J=8.1,17.0Hz), 2.96(1H,d,J=14.2Hz),
 3.01(1H,dd,J=5.8,17.0Hz), 3.89(3H,s), 4.10-4.23(2H,m),
 4.54(1H,d,J=14.2Hz), 4.90(1H,dd,J=5.8,8.1Hz),
 6.42(1H,s), 6.56(1H,s), 6.88-6.97(2H,m), 7.22-
 7.32(1H,m), 7.35-7.41(1H,m)

实施例 3 3

3,5-反-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮杂草-3-乙酸



基本上按照实施例 3 1 的同样方法，处理实施例 3 2 所得的反式乙酯（0.51g），得到0.18g无色晶体，m . p . 220-222℃。

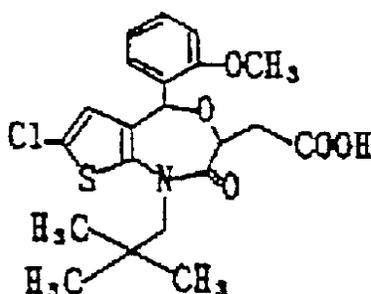
元素分析： $C_{21}H_{24}ClNO_5S$ ：

计算值： C, 57.59; H, 5.52; N, 3.20

实测值： C, 57.54; H, 5.58; N, 3.18

实施例 3 4

3, 5-顺-7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮杂草-3-乙酸



基本上按照实施例 3 1 的同样方法，处理实施例 3 2 所得的顺式乙酯（0.28g），得到0.16g无色晶体，m . p . 189-191℃。

元素分析： $C_{21}H_{24}ClNO_5S$ ：

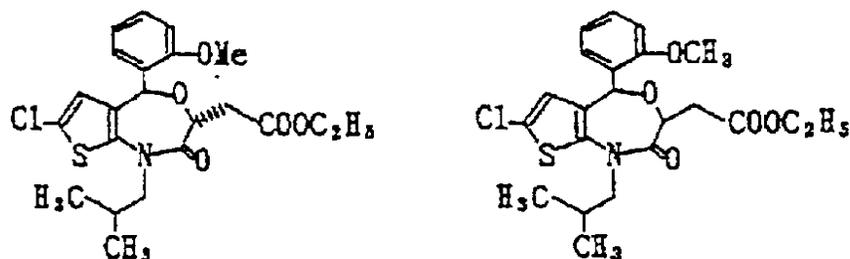
计算值： C, 57.59; H, 5.52; N, 3.20

实测值： C, 57.36; H, 5.42; N, 3.11

实施例 3 5

3, 5-反-7-氯-1-异丁基-5-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮杂草-3-乙酸乙酯和 3, 5-顺-7-氯-1-异丁基-5-(2-甲氧基

苯基) - 2 - 氯代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4,1 - 噻吩并 [2,3 - e]
 氧氮杂草 - 3 - 乙酸乙酯



基本上按照实施例 30 的同样方法，制得下述化合物。

(1) . 5 - 氯 - 2 - 异丁基氨基 - 3 - (2 - 甲氧基苯甲酰基) 噻吩

m . p . 83 - 84 °C

元素分析： C₁₆H₁₈ClNO₂S:

计算值： C, 59.34; H, 5.60; N, 4.33

实测值： C, 59.41; H, 5.63; N, 4.30

(2) . 3 - [N - [5 - 氯 - 3 - (2 - 甲氧基苯甲酰基) - 2 - 噻吩基] - N - 异丁基氨基甲酰基] 丙烯酸乙酯
 油状化合物

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (6H, br),

1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.89-2.12 (1H, m), 3.12-3.27 (1H, m),
 3.75 (3H, s), 3.80-4.00 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.1Hz), 6.76-
 7.54 (7H, m)

(3) . 3 - [N - [5 - 氯 - 3 - (α - 羟基 - 2 - 甲氧基苄基)
 - 2 - 噻吩基] - N - 异丁基氨基甲酰基] 丙烯酸乙酯
 油状化合物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.80-1.00(6H,m), 1.19-1.32(3H,m),
1.88-2.16(1H,m), 2.69-3.24(2H,m), 3.74,3.79(3H, 各个s),
3.87-4.26(3H,m), 5.80-5.99(1H,m), 6.49-7.64(7H,m)

(4). 3,5-反-7-氯-1-异丁基-5-(2-甲氧基苯基)
-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]
氧氮杂萘-3-乙酸乙酯

m. p. 126-128°C

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5\text{S}$:

计算值: C, 58.46; H, 5.80; N, 3.10

实测值: C, 58.23; H, 5.72; N, 3.03

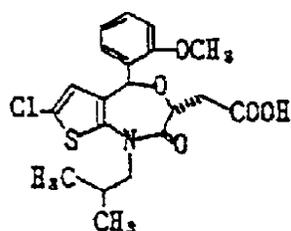
3,5-顺-7-氯-1-异丁基-5-(2-甲氧基苯基)
-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]
氧氮杂萘-3-乙酸乙酯

油状化合物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.96(6H,d,J=6.6Hz),
1.27(3H,t,J=7.1Hz), 2.05-2.24(1H,m),
2.81(1H,dd,J=8.1,17.0Hz), 3.00(1H,dd,J=5.6,17.0Hz),
3.09(1H,dd,J=5.3,14.1Hz), 3.88(3H,s),
4.17(2H,q,J=7.1Hz), 4.31(1H,dd,J=9.3,14.1Hz),
4.89(1H,dd,J=5.6,8.1Hz), 6.41(1H,s), 6.48(1H,s), 6.86-
6.96(2H,m), 7.20-7.34(2H,m)

实施例 36

3,5-反-7-氯-1-异丁基-5-(2-甲氧基苯基)-2-
氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮杂萘-3
-乙酸



基本上按照实施例 3 1 的同样方法，处理实施例 3 5 所得的反式酯 (0.68g)，得到 0.22g 无色晶体，m . p . 183-185℃。

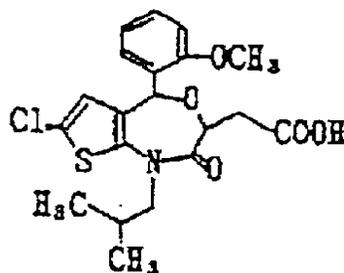
元素分析： $C_{20}H_{22}ClNO_5S$ ：

计算值： C, 56.67; H, 5.23; N, 3.30

实测值： C, 56.40; H, 5.18; N, 3.29

实施例 3 7

3,5-顺-7-氯-1-异丁基-5-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-噻吩并[2,3-e]氧氮杂草-3-乙酸



基本上按照实施例 3 1 的同样方法，处理实施例 3 5 所得的顺式酯 (0.59g)，得到 0.27g 无色固体物质，m . p . 144-146℃。

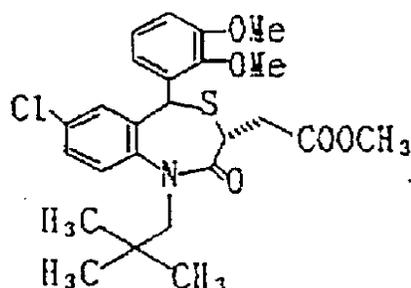
元素分析： $C_{20}H_{22}ClNO_5S$ ：

计算值： C, 56.67; H, 5.23; N, 3.30

实测值： C, 56.94; H, 5.24; N, 3.58

实施例 3 8

3,5-反-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂卓-3-乙酸甲酯



基本上按照实施例 1 的同样方法, 处理 5-氯- α -(2,3-二甲氧基苯基)-2-(新戊基氨基)苄醇 (1.0 g) 和硫羟苹果酸 (0.41g), 得到 0.38g 无色晶体, m. p. 193-196°C。

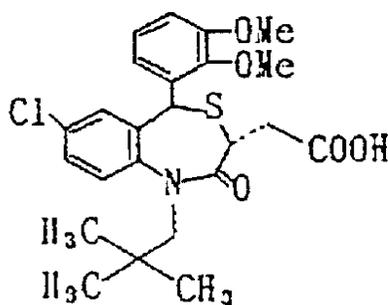
元素分析: $C_{25}H_{30}ClNO_5S \cdot 0.3H_2O$:

计算值: C, 60.36; H, 6.20; N, 2.86

实测值: C, 60.43; H, 6.21; N, 2.75

实施例 3 9

3,5-反-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂卓-3-乙酸



基本上按照实施例 9 的同样方法，处理实施例 38 所得的 3,5-反-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯(10g)，得到 7.7g 无色晶体，m.p. 263-277°C。

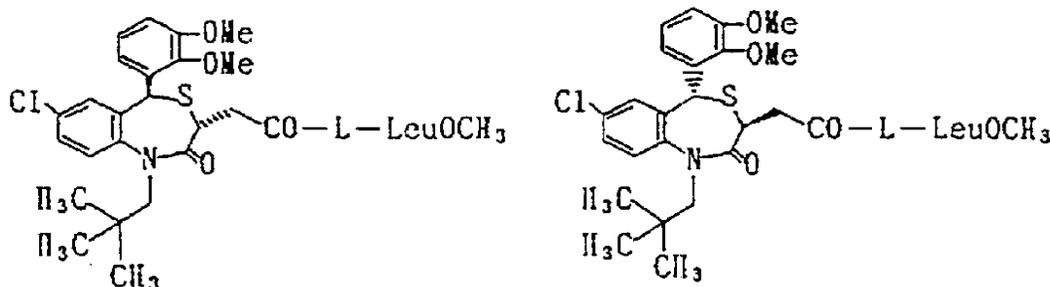
元素分析：C₂₄H₂₈ClNO₅S：

计算值：C, 60.31；H, 5.91；N, 2.93

实测值：C, 60.03；H, 5.86；N, 2.84

实施例 40

N-[(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酰基]-L-亮氨酸甲酯和 N-[(3S,5R)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酰基]-L-亮氨酸甲酯



将 3,5-反-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸(7.1g)和 L-亮氨酸甲酯(2.7g)溶于二氯甲烷(150ml)中。向溶液中加入氨基膦酸二乙酯(3.6g)和三乙胺(3.3g)。混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后用 5% HCl、饱和碳酸氢钠水溶

液和饱和盐水水溶液洗涤。接着蒸除溶剂，残余物通过硅胶柱色谱纯化（己烷：乙酸乙酯 = 4 : 1 - 3 : 1 v/v 作为洗脱剂），由第一馏分得到 4.13g N - [(3 R , 5 S) - 7 - 氯 - 5 - (2 , 3 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4 , 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酰基] - L - 亮氨酸甲酯，为无色晶体，m . p . 121 - 123°C。

$[\alpha]_D^{22} - 235.2^\circ$ (c=0.39, MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.932(6H, t, J=6.2Hz), 0.989
(9H, s), 1.49-1.67(3H, m),
2.322(1H, dd, J=3.2, 14.2Hz),
2.97(1H, dd, J=10.6, 14.2Hz)
3.187(1H, d, J=14.0Hz), 3.696(3H, s),
3.715(3H, s),
3.779(1H, dd, J=3.2, 10, 6Hz),
3.889(3H, s), 4.420(1H, d, J=14, 0Hz),
4.47-4.59(1H, m), 6.05-6.10(1H, br),
6.270(1H, s), 6.814-7.400(6H, m)

由第二馏分得到 4.15g N - [(3 S , 5 R) - 7 - 氯 - 5 - (2 , 3 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4 , 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酰基] - L - 亮氨酸甲酯，为非晶状固体产物。

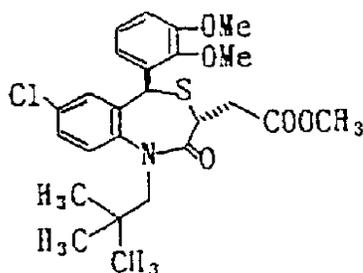
$[\alpha]_D^{22} + 178.6 \text{ deg.}$ (c=0.47, MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.89-0.92(6H, m), 0.996(9H, s), 1.51-
1.66(3H, m),
2.323(1H, dd, J=4.2, 14.4Hz),
2.990(1H, dd, J=10.2, 14.4Hz),
3.226(1H, d, J=13.8Hz), 3.69-

3.78(7H,m), 3.890(3H,s), 4.44-
 4.54(2H,m), 6.281(1H,s), 6.37-
 6.41(1H,br), 6.801-7.396(6H,m)

实施例 4 1

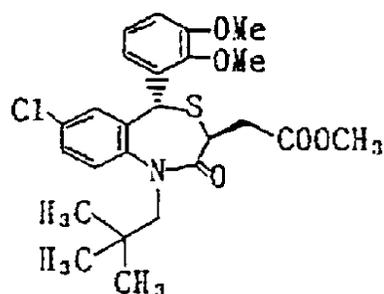
(3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯



向实施例 4 0 得到的 N - [(3 R , 5 S) - 7 - 氯 - 5 - (2 , 3 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4 , 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酰基] - L - 亮氨酸甲酯 (4.13g) 的甲醇 (100ml) 溶液中加入浓盐酸 (5 0 ml) 。将混合物加热回流 2 4 小时。用二氯甲烷萃取反应混合物, 萃取液用无水硫酸钠干燥, 然后蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1 v / v 作为洗脱剂) 。用二氯甲烷 - 石油醚的混合溶剂重结晶所得的固体产物, 得到 2.87g 无色晶体, m . p . 170 - 171 ° C 。

实施例 4 2

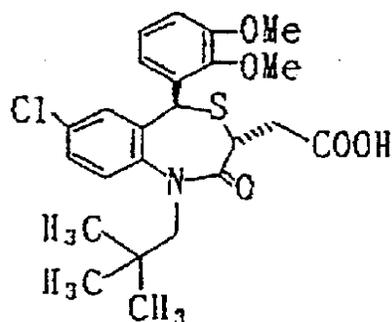
(3S,5R)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯



基本上按照实施例 4 1 的同样方法，处理实施例 4 0 所得的 N - [(3 S , 5 R) - 7 - 氯 - 5 - (2 , 3 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4 , 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酰基] - L - 亮氨酸甲酯 (4.15g) ， 得到 2.70g 无色晶体， m . p . 168 - 170 ° C 。

实施例 4 3

(3 R , 5 S) - 7 - 氯 - 5 - (2 , 3 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4 , 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酸



基本上按照实施例 9 的同样方法，处理实施例 4 1 所得的 (3 R , 5 S) - 7 - 氯 - 5 - (2 , 3 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4 , 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酸甲酯 (2 . 6 g) ， 得到 1.98g 无色晶体， m . p . 263 - 271 ° C 。

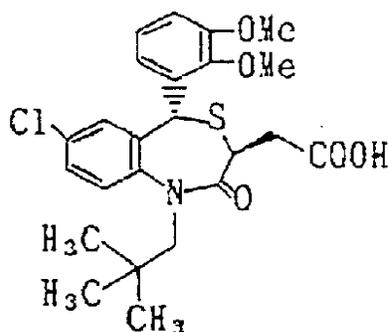
元素分析： $C_{24}H_{28}ClNO_5S$ ：

计算值： C, 60.31; H, 5.90; N, 2.93

实测值： C, 60.09; H, 6.08; N, 2.99

实施例 4 4

(3S, 5R) - 7 - 氯 - 5 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂萘 - 3 - 乙酸



基本上按照实施例 9 的同样方法，处理实施例 4 2 所得的 (3S, 5R) - 7 - 氯 - 5 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂萘 - 3 - 乙酸甲酯 (2.5g)，得到 1.88g 无色晶体，m. p. 261 - 270°C。

$[\alpha]_D^{22} + 290.2^\circ$ (c=0.61, MeOH)

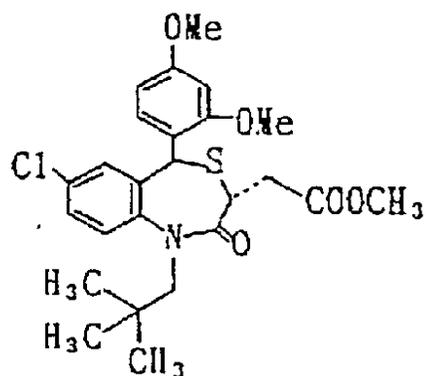
元素分析： $C_{24}H_{28}ClNO_5S$ ：

计算值： C, 60.31; H, 5.90; N, 2.93

实测值： C, 60.13; H, 5.89; N, 2.97

实施例 4 5

3, 5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2, 4 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂萘 - 3 - 乙酸甲酯



基本上按照实施例 1 的同样方法，处理 5 - 氯 - α - (2, 4 - 二甲氧基苯基) - 2 - (新戊基氨基) 苄醇 (38.9g) 和硫羧苹果酸 (16.1g)，得到 32.5g 无色晶体。m . p . 190 - 191°C。

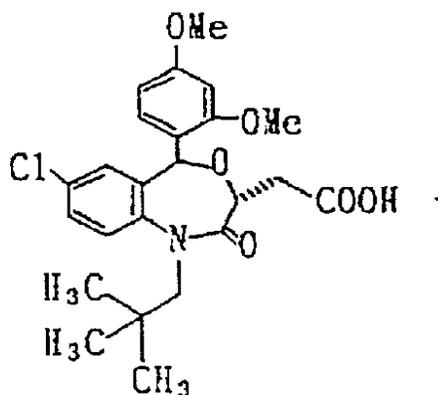
元素分析： $C_{25}H_{30}ClNO_5S$ ：

计算值： C, 61.03; H, 6.15; N, 2.85

实测值： C, 60.95; H, 6.12; N, 2.75

实施例 4 6

3, 5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2, 4 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酸



基本上按照实施例 9 的同样方法，处理实施例 4 5 所得的 3, 5

-反-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸甲酯(27g), 得到26.6g无色晶体。m. p. 157-160°C。

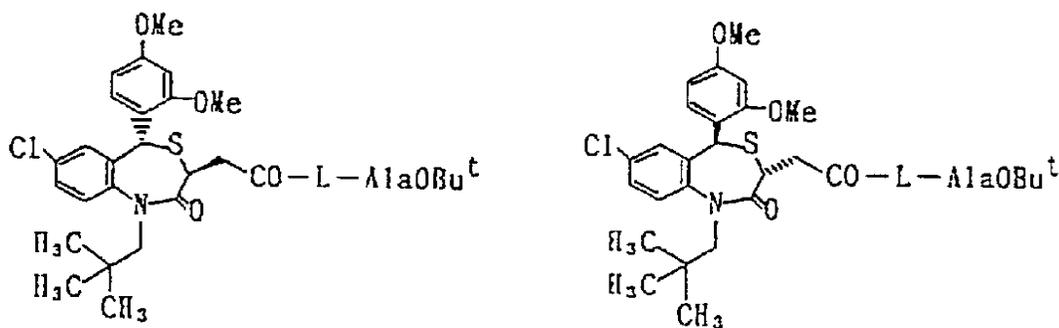
元素分析: $C_{24}H_{28}ClNO_5S$:

计算值: C, 60.31; H, 5.91; N, 2.93

实测值: C, 60.57; H, 5.83; N, 2.66

实施例 4 7

N-[(3S, 5R)-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酰基]-L-丙氨酸叔丁酯和N-[(3R, 5S)-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-4-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酰基]-L-丙氨酸叔丁酯



基本上按照实施例 4 0 的同样方法, 处理 3, 5-反-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸(15g)和L-丙氨酸叔丁酯盐酸盐(6.0g), 由第一馏分得到6.31g N-[(3S, 5R)-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酰基]-L-丙氨酸叔丁酯

酸叔丁酯，为非晶状固体产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.975(9H,s), 1.322(3H,d,J=7.0Hz),
1.463(9H,s),
2.300(1H,dd,J=3.8,14.6Hz),
2.993(1H,dd,J=10.0,14.6Hz),
3.205(1H,d,J=13.8Hz), 3.663(3H,s),
3.713(1H,dd,J=3.8,10.0Hz),

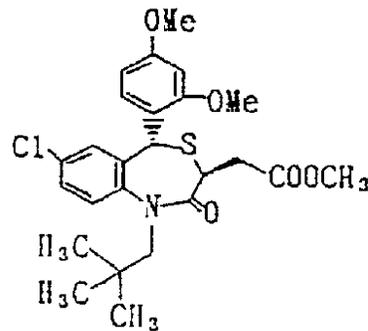
3.858(3H,s), 4.358(1H,q,J=7.0Hz),
4.472(1H,d,J=13.8Hz), 6.243(1H,s),
6.471(1H,d,J=2.4Hz),
6.606(1H,dd,J=2.4,8.4Hz),
6.836(1H,d,J=1.8Hz), 7.264(2H,m),
7.624(1H,d,J=8.6Hz)

由第二馏分得到7.91g N - [(3 R , 5 S) - 7 - 氯 - 5 -
(2 , 4 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢
- 4 , 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酰基] - L - 丙氨酸叔丁酯，为非
晶状固体产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.968(9H,s), 1.338(3H,d,J=7.0Hz),
1.440(9H,s),
2.332(1H,dd,J=3.6,15.2Hz),
2.937(1H,dd,J=10.4,15.2Hz),
3.186(1H,d,J=13.8Hz), 3.660(3H,s),
3.781(1H,dd,J=3.6,10.4Hz),
4.369(1H,q,J=7.0Hz),
4.447(1H,d,J=13.8Hz), 6.240(1H,s),
6.470(1H,d,J=2.4Hz),
6.603(1H,dd,J=2.4,8.6Hz),
6.841(1H,s), 7.264(2H,m),
7.629(1H,d,J=8.6Hz)

实施例 4 8

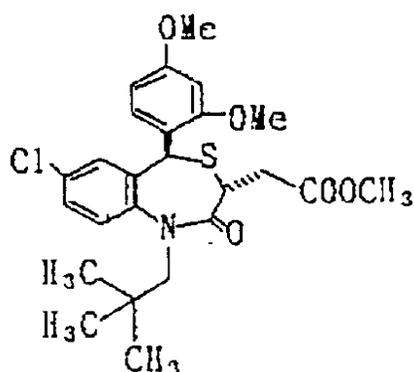
(3S, 5R) - 7 - 氯 - 5 - (2,4 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4,1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酸甲酯



基本上按照实施例 4 1 的同样方法，处理实施例 4 7 所得的 N - [(3S, 5R) - 7 - 氯 - 5 - (2,4 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4,1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酰基] - L - 丙氨酸叔丁酯 (6.31g)，得到 4.0g 无色晶体，m.p. 187 - 188°C。

实施例 4 9

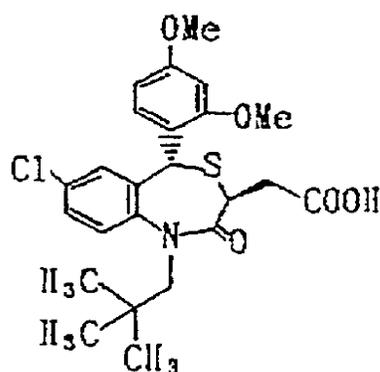
(3R, 5S) - 7 - 氯 - 5 - (2,4 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4,1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酸甲酯



基本上按照实施例 4 1 的同样方法，处理实施例 4 7 所得的 N - [(3 R , 5 S) - 7 - 氯 - 5 - (2 , 4 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4 , 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酰基] - L - 丙氨酸叔丁酯 (7.91g) ， 得到 3.89g 无色晶体， m . p . 188 - 190 ° C 。

实施例 5 0

(3 S , 5 R) - 7 - 氯 - 5 - (2 , 4 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4 , 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酸



基本上按照实施例 9 的同样方法，处理实施例 4 8 所得的 (3 S , 5 R) - 7 - 氯 - 5 - (2 , 4 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4 , 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酸甲酯

(3.5 g), 得到3.22g无色晶体, m. p. 147-151°C。

$[\alpha]_D^{22} +255.9^\circ$ (c=0.35, MeOH)

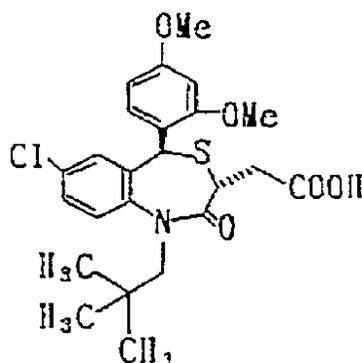
元素分析: $C_{24}H_{28}ClNO_5S$:

计算值: C, 60.31; H, 5.91; N, 2.93

实测值: C, 60.58; H, 5.82; N, 2.79

实施例 5 1

(3R, 5S) - 7 - 氯 - 5 - (2, 4 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酸



基本上按照实施例 9 的同样方法, 处理实施例 4 9 所得的 (3R, 5S) - 7 - 氯 - 5 - (2, 4 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酸甲酯 (3.37g), 得到3.28g无色晶体。m. p. 148-152°C。

$[\alpha]_D^{22} -252.3^\circ$ (c=0.47, MeOH)

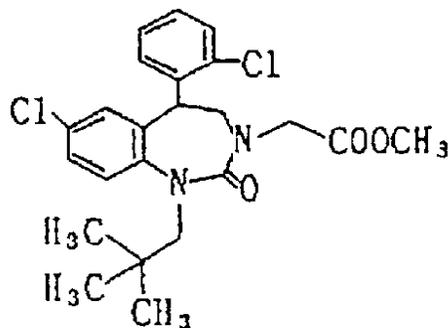
元素分析: $C_{24}H_{28}ClNO_5S$:

计算值: C, 60.31; H, 5.91; N, 2.93

实测值: C, 60.32; H, 5.83; N, 2.87

实施例 5 2

7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,4,5-四氢-3H-1,3-苯并二氮杂革-3-乙酸甲酯



(1). α -(5-氯-2-硝基苯基)-2-氯苯基乙酸甲酯

将氢氧化钠(3.4g)、2-氯苯基乙酸甲酯(28.3g)和4-氯-1,2-二硝基苯(27g)和二甲基甲酰胺(100ml)溶液在0℃下搅拌1小时。将反应混合物加到稀盐酸(300ml)中,接着用乙酸乙酯萃取。萃取溶液用饱和盐水水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后蒸除溶剂。残余的油状产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=10:1v/v作为洗脱剂),接着用己烷重结晶,得到26.3g黄色晶体, m.p. 96-97℃。

元素分析: $C_{15}H_{11}Cl_2NO_4$:

计算值: C, 52.96; H, 3.26; N, 4.12

实测值: C, 53.04; H, 3.34; N, 4.06

(2). 2-(2-硝基-5-氯苯基)-2-(2-氯苯基)乙醇

将 α -(5-氯-2-硝基苯基)-2-氯苯基乙酸甲酯(26.3g)和硼氢化锂(2g)的四氢呋喃(200ml)混合物溶液在室温下搅拌4

小时。将混合物溶液加到20%乙酸水溶液(50ml)中,用乙酸乙酯萃取。用水洗涤萃取溶液,用无水硫酸钠干燥,然后蒸除溶剂。残余的油状化合物通过硅胶柱色谱纯化,得到11.0g油状化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.90(1H,br), 4.15-4.33(2H,m), 5.270
(1H,t,J=6.2Hz), 7.20-7.40(6H,m),
7.867(1H,d,J=8.4Hz)

(3). α -(5-氯-2-硝基苯基)-2-氯苯基乙醛

在-78℃下,将二甲亚砜(6.7ml)的二氯甲烷(30ml)溶液加到草酰氯(6.2ml)的二氯甲烷(300ml)溶液中。混合物在-78℃下再搅拌10分钟。在-78℃下,向溶液中加入2-(2-硝基-5-氯苯基)-2-(2-氯苯基)乙醇(11.04g)的二氯甲烷(100ml)溶液,混合物在-78℃下再搅拌15分钟。

向反应混合物中加入三乙胺(37ml),加热至0℃,加入饱和氯化铵水溶液(124ml)。有机层用水洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后蒸除溶剂,残余的油状化合物通过硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=3:1v/v作为洗脱剂),得到9.15g油状化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 6.299(1H,s), 6.836(1H,d,J=2.2Hz),
7.14-7.65(5H,m),
8.096(1H,d,J=88Hz), 9.887(1H,s)

(4). N-[2-(2-氯苯基)-2-(2-硝基-5-氯苯基)乙基]甘氨酸甲酯

向 α -(5-氯-2-硝基苯基)-2-氯苯基乙醛(1.68g)的甲醇(15ml)溶液中加入甘氨酸甲酯盐酸盐(0.69g)和乙酸钠(0.45g)。混合物在室温下搅拌30分钟,向其中加入氰基硼氢化

钠 (0.35g)。向该混合物中加入氯化氢历时 5 分钟。混合物溶液在 50 °C 下搅拌 3 小时，向其中加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (50 ml)，接着用二氯甲烷萃取。用水洗涤萃取溶液，然后蒸除溶剂。残余的油状产物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1 v/v 作为洗脱剂)，得到 1.1 g 油状化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.200(1H, dd, J=6.8, 12.2Hz),
3.366(1H, dd, J=7.6, 12.2Hz),
3.482(2H, s), 3.731(3H, s),
5.255(1H, t, J=7.2Hz), 7.22-
7.44(6H, m), 7.846(1H, d, J=8.6Hz)

(5). N - [2 - (2 - 氯苯基) - 2 - (2 - 硝基 - 5 - 氯苯基)
乙基] - N - (三氟乙酰基) 甘氨酸甲酯

向 N - [2 - (2 - 氯苯基) - 2 - (2 - 硝基 - 5 - 氯苯基)
乙基] 甘氨酸甲酯 (4.9 g) 和吡啶 (3.0 g) 和二氯甲烷 (50 ml)
溶液中加入三氟乙酰酐 (2.97g)，混合物在室温下搅拌 10 分钟。用
1 N 氢氧化钠水溶液和饱和盐水水溶液洗涤溶液，然后用无水硫酸钠
干燥。接着蒸除溶剂，残余物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷 : 乙酸乙酯
= 5 : 1 v/v 作为洗脱剂)，得到 5.95g 油状化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.786(3H, s), 4.138(1H, dd, J=7.0,
14.0 Hz), 4.215(2H, s),
4.434(1H, dd, J=8.8, 14.0Hz),
5.473(1H, dd, J=7.0, 8.8Hz), 7.27-
7.52(6H, m), 7.874(1H, d, J=8.4Hz)

(6). N - [2 - (2 - 氨基 - 5 - 氯苯基) - 2 - (2 - 氯苯基)

乙基] - N - (三 氟 乙 酰 基) 甘 氨 酸 甲 酯

向 N - [2 - (2 - 氯 苯 基) - 2 - (2 - 硝 基 - 5 - 氯 苯 基) 乙 基] - N - (三 氟 乙 酰 基) 甘 氨 酸 甲 酯 (1 g) 的 乙 酸 乙 酯 (20ml) 溶 液 中 加 入 1 0 % Pd / C 催 化 剂 (100mg) 。 混 合 物 在 室 温 大 气 压 下 进 行 催 化 还 原 。 反 应 后 ， 除 去 催 化 剂 ， 蒸 除 溶 剂 ， 残 余 物 通 过 硅 胶 柱 色 谱 纯 化 (己 烷 : 乙 酸 乙 酯 = 4 : 1 v / v 作 为 洗 脱 剂) ， 得 到 0.39g 油 状 化 合 物 。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.705 (1/4 x 3H, s), 3.742 (3/4 x 3H, s), 3.473-4.247(4H, m), 4.72-4.80(1/4 x 1H, m), 4.874(3/4 x 1H, dd, J=5.8, 9.4Hz), 6.57-6.63(7H, m), 7.05-7.44(6H, m)

(7) . N - [2 - (5 - 氯 - 2 - 新 戊 基 氨 基 苯 基) - 2 - (2 - 氯 苯 基) 乙 基] - N - 三 氟 乙 酰 基 甘 氨 酸 甲 酯

向 N - [2 - (2 - 氨基 - 5 - 氯 苯 基) - 2 - (2 - 氯 苯 基) 乙 基] - N - (三 氟 乙 酰 基) 甘 氨 酸 甲 酯 (0.39g) 的 甲 醇 (5ml) 溶 液 中 加 入 乙 酸 (0.05ml) 和 新 戊 醛 (7 8 mg) 。 混 合 物 在 室 温 下 搅 拌 3 0 分 钟 ， 向 其 中 加 入 氰 基 硼 氢 化 钠 (5 7 mg) 。 混 合 物 在 室 温 下 搅 拌 1 小 时 ， 接 着 加 入 二 氯 甲 烷 (5 0 ml) 。 溶 液 用 1 N 氢 氧 化 钠 水 溶 液 洗 涤 ， 然 后 用 水 洗 涤 ， 接 着 蒸 除 溶 剂 。 残 余 物 通 过 硅 胶 柱 色 谱 纯 化 (己 烷 : 乙 酸 乙 酯 = 5 : 1 v / v 作 为 洗 脱 剂) ， 得 到 0.27g 油 状 化 合 物 。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.851(9H, s), 2.65-2.83(2H, m), 3.316(1/4 x 1H, d, J=17.4Hz), 3.51-3.60(1H, m), 3.702(1/4 x 3H, s),

3.748(3/4 x 3H,s),
3.873(1H,dd,J=9.8, 13,4Hz),
4.055(3/4 x 1H,d,J=17.9Hz),
4.274(1H,dd,J=5.8, 13.4 Hz), 4.72-
4.86(1H,m), 6.53-6.60(1H,m), 7.11-
7.40(6H,m)

(8). N - [2 - (5 - 氯 - 2 - 新戊基氨基苯基) - 2 - (2 - 氯苯基) 乙基] 甘氨酸甲酯

向 N - [2 - (5 - 氯 - 2 - 新戊基氨基苯基) - 2 - (2 - 氯苯基) 乙基] - N - 三氟乙酰基甘氨酸甲酯 (0.2 g) 的甲醇 (3 ml) 溶液中加入浓盐酸 (0.6 ml) , 并加热回流 1 天。向反应混合物中加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (8 ml) , 接着用二氯甲烷萃取。萃取溶液用水洗涤, 然后蒸除溶剂, 得到 7.2 mg 油状化合物。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.823(9H,s), 2.659(1H,d),J=11.2Hz),
2.769(1H,d,J=11.2Hz),
3.029(1H,dd,J=5.2,11.8Hz),
3.279(1H,dd,J=8.4,11.8Hz),
3.427(1H,d,17.6Hz),
3.528(1H,d,J=17.6Hz), 3.741(3H,s),
4.563(1H,dd,J=5.2, 8.4Hz),
6.538(1H,d,J=8.8Hz), 6.99-
7.42(6H,m)

(9). 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1, 2,3,5 - 四氢 - 3 H - 1, 3 - 苯并二氮杂草 - 3 - 乙酸甲酯

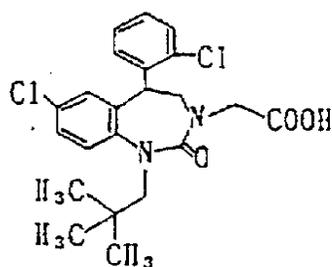
向 N - [2 - (5 - 氯 - 2 - 新戊基氨基苯基) - 2 - (2 - 氯苯基) 乙基] 甘氨酸甲酯 (0.47g) 和三乙胺 (0.21g) 的甲苯 (5 ml) 溶液中加入三光气 (0.14g) 。混合物在 70 °C 下加热 5 小时, 向反

应混合物中加入二氯甲烷 (5 0 ml) , 用 1 N 盐酸和水洗涤, 然后蒸除溶剂。残余物用己烷重结晶得到 0.30g 无色晶体, m.p. 142-148°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.940(9H, s), 3.492(1H, d, J=14.4Hz),
3.639(1H, d, J=17.2Hz), 3.715(3H, s),
3.876(2H, d, J=8.6Hz),
4.038(1H, d, J=17.2Hz),
4.308(1H, d, J=14.4Hz),
5.317(1H, d, J=8.6Hz),
6.645(1H, d, J=1.8Hz), 7.14-
7.50(6H, m)

实施例 5 3

7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,4,5-四氢-3H-1,3-苯并二氮杂草-3-乙酸



基本上按照实施例 9 的同样方法, 处理 7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,4,5-四氢-3H-1,3-苯并二氮杂草-3-乙酸甲酯 (0.30g), 得到 0.21g 无色晶体, m. p. 228-231°C。

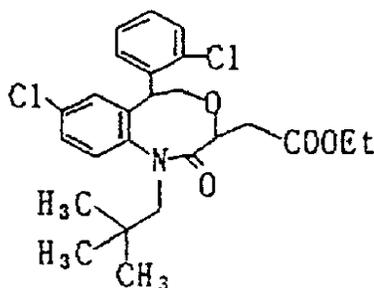
元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$:

计算值: C, 60.70; H, 5.56; N, 6.43

实测值: C, 60.37; H, 5.49; N, 6.15

实施例 5 4

3,6-反-8-氯-6-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-4,1-苯并氧氮杂辛因-3-乙酸乙酯



(1). 2-(2-氨基-5-氯苯基)-2-(2-氯苯基)乙醇
向实施例 5 2-(2) 所得的 2-(2-硝基-5-氯苯基)-2-(2-氯苯基)乙醇 (7.0 g) 和乙醇 (70 ml) 溶液中加入水合肼 (3.4 g) 和阮内镍 (0.1 g)。混合物在室温下搅拌 30 分钟, 除去催化剂, 蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 2:1 v/v 作为洗脱剂), 得到 4.44g 油状化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :
4.107 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$),
4.587 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$),
6.597 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.01-
7.43 (6H, m)

(2). 2-(5-氯-2-新戊基氨基苯基)-2-(2-氯苯基)乙醇

向 2-(2-氨基-5-氯苯基)-2-(2-氯苯基)乙醇 (4.44g) 的甲醇 (50 ml) 溶液中加入乙酸 (1.4 ml) 和新戊醛 (2.0 g)。混合物在室温下搅拌 30 分钟。向溶液中加入氰基硼氢

化钠 (1.5 g), 混合物在室温下搅拌 1 小时。然后基本上按照实施例 5 2 - (7) 的同样方法, 处理反应混合物得到 5.5 g 油状化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.813(9H,s), 2.654(1H,d,J=11.4Hz),
2.766(1H,d,J=11.4Hz), 4.11-
4.15(2H,m), 4.590(1H,t,J=6.3Hz),
6.549(1H,d,J=8.6Hz), 7.01-
7.44(6H,m)

(3) . 3 - [N - [2 - [1 - (2 - 氯苯基) - 2 - 羟基乙基]
- 4 - 氯苯基] - N - 新戊基氨基甲酰基] 丙烯酸乙酯

向二氯甲烷 (300ml) 中加入 2 - (5 - 氯 - 2 - 新戊基氨基苯基) - 2 - (2 - 氯苯基) 乙醇 (5.5 g) 和碳酸氢钠 (1.7 g) 。向混合物中加入富马酸氯 - 乙酯 (2.6 g) , 并在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入二氯甲烷 (100ml) 。用水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。然后蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1 v/v 作为洗脱剂) , 得到 6.9 g 油状化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.679(1/2x9H,s), 0.941(1/2x9H,s),
1.210(1/2x3H,t,J=7.2Hz),
1.249(1/2x3H,t,J=7.2Hz),
2.300(1/2x1H,d,J=13.8Hz),
2.879(1/2x1H,d,J=13.4Hz), 3.96-
4.29(4H,1/2x1H,m), 4.60-4.67(1H,m),
4.821(1/2x1H,t,J=7.0Hz),
5.863(1/2x1H,d,J=15.2Hz),
6.167(1/2x1H,d,J=15.2Hz), 6.69-
7.81(8H,m)

(4) . 8 - 氯 - 6 - (2 - 氯苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 2,

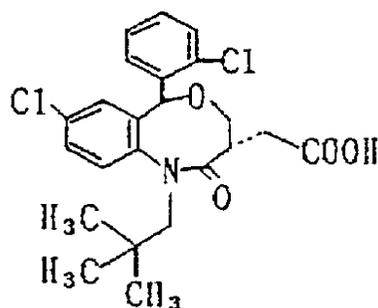
3,5,6-四氢-1H-4,1-苯并氧氮杂辛因-3-乙酸乙酯

向二氯甲烷(70 ml)中加入3-[N-[2-[1-(2-氯苯基)-2-羟基乙基]-4-氯苯基]-N-新戊基氨基甲酰基]丙烯酸乙酯(6.8 g), 18-冠醚-6(3.78g)和碳酸钾。混合物在室温下搅拌3天。滤除不溶物, 然后蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=5:1 v/v作为洗脱剂), 得到1.64g非晶状固体产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.028(9H, s), 1.227(3H, t, J=7.2Hz),
2.740(1H, dd, J=6.6, 17.2Hz),
2.974(1H, dd, J=7.8, 17.2Hz),
3.716(1H, d, J=13.4Hz), 3.94-
4.14(5H, m),
4.417(1H, dd, J=1.4, 11.4Hz),
4.671(1H, dd, J=1.4, 8.8Hz),
7.014(1H, d, J=2.2Hz), 7.23-
7.43(6H, m)

实施例 5 5

3,6-反-8-氯-6-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-4,1-苯并氧氮杂辛因-3-乙酸



基本上按照实施例 9 的同样方法，处理实施例 5 4 所得的 3, 6-反-8-氯-6-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-4,1-苯并氧氮杂辛因-3-乙酸乙酯(1.2g)，得到0.23g无色晶体，m.p. 127-133°C。

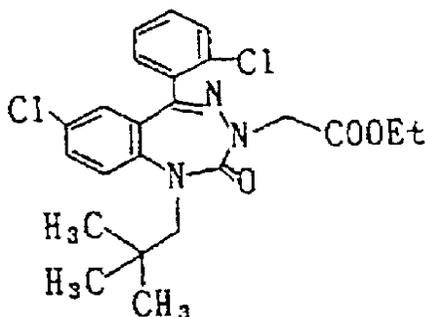
元素分析：C₂₃H₂₅Cl₂NO₄·H₂O：

计算值：C, 58.98；H, 5.81；N, 2.99

实测值：C, 58.82；H, 5.43；N, 2.97

实施例 5 6

7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-1,2-二氢-2-氧代-3H-1,3,4-苯并三氮杂草-3-乙酸乙酯



(1). 5-氯-2-新戊基氨基苯基2-氯苯基硫酮

向2-氨基-2',5-二氯二苯酮(10g)的甲醇(50ml)溶液中加入新戊醛(3.4g)和乙酸(5ml)。混合物在0°C下搅拌30分钟。向此溶液中加入氨基硼氢化钠(3.1g)，混合物在60°C下搅拌一天。浓缩溶液，向其中加入二氯甲烷(100ml)，混合物用水洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后蒸除溶剂，残余物通过硅胶柱色谱纯化(己烷：乙酸乙酯=20：1 v/v作为洗脱剂)，得到6.3g黄色固体化合物。向该化合物(0.5g)的甲苯(5ml)溶液中加入

Lawesson试剂 (0.3 g) , 并将混合物加热回流 2 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (50 ml) , 用水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂, 得到0.54g红色油状化合物。

(2) . 2 - 新戊基氨基 - 2' , 5 - 二氯二苯酮乙氧羰基甲基脞

向 5 - 氯 - 2 - 新戊基氨基苯基 2 - 氯苯基硫酮 (0.54g) 的乙醇 (7 ml) 溶液中加入胍基乙酸乙酯盐酸盐 (0.11g) 。混合物在 70 °C 下搅拌 1 天, 向反应混合物中加入二氯甲烷 (50 ml) , 用水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 15 : 1 v / v 作为洗脱剂) , 得到0.16g 油状产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.95 (9H, s), 1.273 (3H, t, J=7.2Hz),
2.964 (2H, d, J=5.8Hz), 4.04-
4.27 (4H, m), 5.969 (1H, t, J=5.8Hz),
6.681 (1H, d, J=9.0Hz),
6.879 (1H, d, J=2.6Hz), 7.15-
7.50 (5H, m)

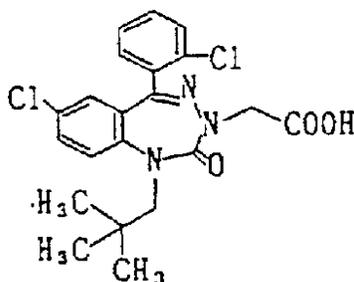
(3) . 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 新戊基 - 1 , 2 - 二氢
- 2 - 氧代 - 3 H - 1 , 3 , 4 - 苯并三氮杂草 - 3 - 乙酸乙
酯

向 2 - 新戊基氨基 - 2' , 5 - 二氯二苯酮乙氧羰基甲基脞 (0.16g) 和三乙胺 (90 mg) 的甲苯 (2 ml) 溶液中加入三光气 (54 mg) 。混合物在 70 °C 下搅拌 1 小时, 向其中加入乙酸乙酯 (50 ml) 。混合物用水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。然后蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1 v / v 作为洗脱剂) , 得到0.16g 油状化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.883(9H,s), 1.238(3H,t,J=7.0Hz),
 3.376(1H,d,J=14.0Hz),
 4.184(2H,q,J=7.0Hz),
 4.319(1H,d,J=16.8Hz),
 4.363(1H,d,J=14.0Hz),
 4.484(1H,d,J=16.8Hz),
 6.857(1H,d,J=2.6Hz), 7.20-
 7.50(6H,m)

实施例 5 7

7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-1,2-二氢-2-氧代-3H-1,3,4-苯并三氮杂萘-3-乙酸



向实施例 5 6 得到的 7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-1,2-二氢-2-氧代-3H-1,3,4-苯并三氮杂萘-3-乙酸乙酯 (0.16g) 的乙醇 (3 ml) 溶液中加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (0.3 ml) 混合物在室温下搅拌 4 小时。向反应混合物中加入水 (50 ml), 用 1N HCl 使其酸化, 然后浓缩溶液, 向浓缩物中加入二氯甲烷 (50 ml), 用水洗涤, 然后蒸除溶剂, 残余物用二氯甲烷-石油醚重结晶, 得到 91 mg 无色晶体, m. p. 181-183°C。

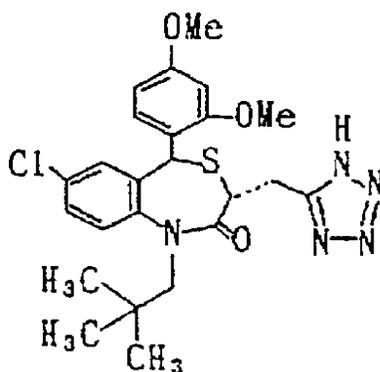
元素分析： $C_{21}H_{21}Cl_2N_3O_3$ ：

计算值：C, 58.07; H, 4.87; N, 9.67

实测值：C, 57.90; H, 5.13; N, 9.46

实施例 5 8

3,5-反-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-3-(四唑-5-基)甲基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-2-酮



(1). 3-[3,5-反-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酰氨基]丙腈

向实施例 4 6 所得的 3,5-反-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸(1g)和 3-氨基丙腈(150mg)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入氰基膦酸二乙酯(340mg)和三乙胺(320mg)。混合物在室温下搅拌 10 分钟。向反应混合物中加入二氯甲烷(100ml),用 1N NaOH 水溶液和水洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂,残余物用己烷重结晶得到 1.07g 无色晶体, m . p . 83-103℃。

元素分析： $C_{27}H_{32}ClN_3O_4S$ ：

计算值：C, 61.18; H, 6.08; N, 7.93

实测值：C, 61.41; H, 6.11; N, 7.84

(2). 3,5-反-7-氯-3-[1-(2-氰基乙基)四唑-5-基]甲基-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-2-酮

将3-[3,5-反-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酰氨基]丙腈(0.1g)、三苯基膦(99mg)、偶氮二甲酸二乙酯(66mg)和三甲基甲硅烷基叠氮化物(44mg)的四氢呋喃(2ml)溶液在室温下搅拌1天。减压下浓缩反应混合物。浓缩物通过硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=1:1 v/v作为洗脱剂),得到59mg非晶状固体化合物。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 0.938(9H,s), 2.96-3.16(4H,m), 3.17-3.52(1H,m), 3.667(3H,s), 3.867(3H,s), 3.92-3.99(1H,m), 4.16-4.28(1H,m), 4.73-4.81(2H,m), 6.290(1H,s), 6.49-7.65(6H,m)

(3). 3,5-反-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-3-(四唑-5-基)甲基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-2-酮

将3,5-反-7-氯-3-[1-(2-氰基乙基)四唑-5-基]甲基-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-2-酮(59mg)溶于甲醇(1ml)

和四氢呋喃（1 ml）的混合物溶剂中。向溶液中加入 1 N 氢氧化钠水溶液（0.11 ml），并在室温下搅拌 6 小时。向反应混合物中加入水（50 ml）。使溶液酸化，接着用二氯甲烷萃取。萃取溶液用饱和氯化铵水溶液洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂，残余物用二氯甲烷重结晶，得到 26 mg 无色晶体，m. p. 168-173°C。

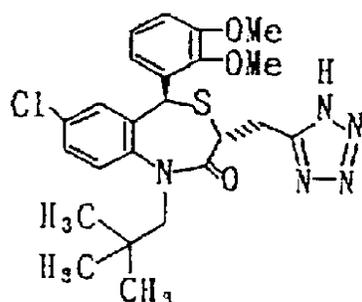
元素分析：C₂₄H₂₈ClN₅O₃S:

计算值：C, 57.42; H, 5.62; N, 13.95

实测值：C, 57.28; H, 5.22; N, 13.84

实施例 5 9

(3R, 5S) - 7 - 氯 - 5 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 3 - (四唑 - 5 - 基) 甲基 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂草 - 2 - 酮



基本上按照实施例 5 8 的同样方法，使用 (3R, 5S) - 7 - 氯 - 5 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酸，得到标题化合物。

(1) . 3 - [(3R, 5S) - 7 - 氯 - 5 - (2, 3 - 二甲氧基苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酰氨基] 丙腈

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.991(9H,s), 2.336(1H,dd,J=3.8, 14.8Hz), 2.54-2.63(2H,m), 2.938(1H,dd,J=10.6,14.8Hz), 3.217(1H,d,J=13.6Hz), 3.39-3.50(2H,m), 3.720(3H,s), 3.778(1H,dd,(J=3.8,10.6Hz), 3.892(3H,s), 4.455(1H,d,J=13.6Hz), 6.279(1H,s), 6.60-6.66(1H,br), 6.821(1H,d,J=1.8Hz), 6.981(1H,dd,J=1.4, 8.0Hz), 7.16-7.39(4H,m)

(2). (3R,5S)-7-氯-3-[1-(2-氟基乙基)四唑-5-基]甲基-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-2-酮

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.962(9H,s), 2.97-3.17(4H,m), 3.473(1H,dd,J=10.6,14.6Hz), 3.729(3H,s), 3.902(3H,s), 4.020(1H,dd,J=3.6, 10.6Hz), 4.306(1H,d,J=14.0Hz), 4.74-4.81(2H,m), 6.333(1H,s), 6.84-7.77(6H,m)

(3). (3R,5S)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-1-新戊基-3-(四唑-5-基)甲基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-2-酮
m. p. 139-144°C

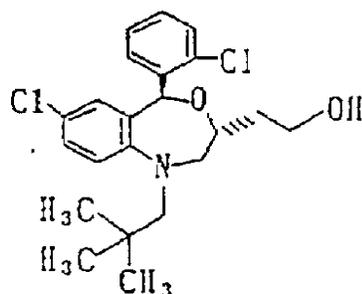
元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$:

计算值: C, 57.42; H, 5.62; N, 13.95

实测值： C, 57.55; H, 5.76; N, 13.78

实施例 6 1

(3R, 5S) - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 3 - (2 - 羟基乙基) - 1 - 新戊基 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4,1 - 苯并氧氮杂草



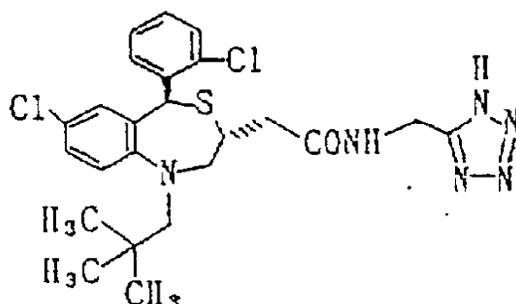
向四氢呋喃 (20 ml) 中加入 (3R, 5S) - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 新戊基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4,1 - 苯并氧氮杂草 - 3 - 乙酸 (2 g) 和氯化铝锂 (0.4 g)。将混合物加热回流 6 小时, 向其中加入水。然后滤除不溶物。浓缩滤液, 通过硅胶柱色谱纯化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1 v/v 作为洗脱剂)。得到 1.65g 非晶状固体物质。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.963(9H, s), 1.69-1.83(2H, m),
2.45(1H, br), 2.563(1H, d, J=14.6Hz),
3.090(1H, d, J=10.6Hz), 3.72-
3.84(4H, m), 3.96-4.14(1H, m),
6.344(1H, d, J=2.4Hz), 6.596(1H, s),
7.05-7.71(6H, m)

实施例 6 2

3,5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 新戊基 - 3 - (四唑 - 5 - 基) 甲基氨基羰基甲基 - 2 - 氧代 - 1,2,3,5 - 四氢 - 4,1

— 苯并硫氮杂草



向实施例 9 所得的 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸 (0.2g) 和氨基乙腈硫酸氢盐 (0.12g) 的二甲基甲酰胺溶液中加入氰基膦酸二乙酯 (0.12g) 和三乙胺 (0.14ml)。混合物在 0℃ 下搅拌 40 分钟, 向反应混合物中加入冰水, 用乙酸乙酯萃取。萃取溶液用水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂, 残余物用己烷重结晶, 得到 0.19g 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-3-(氰基甲基氨基羧基甲基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草, m. p. 233-234℃。向该化合物 (0.2g) 的甲苯 (2ml) 溶液中加入三甲基甲硅烷基叠氮化物 (50mg) 和二丁基氧化钛 (IV) (33mg)。混合物在 110-120℃ 下搅拌 24 小时。浓缩反应混合物, 向其中加入乙醚 (20ml), 接着用稀的氢氧化钠水溶液洗涤。用 1N HCl 使水层酸化, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂, 残余物用二氯甲烷-己烷重结晶, 得到 0.21g 无色晶体, m. p. 264-265℃。

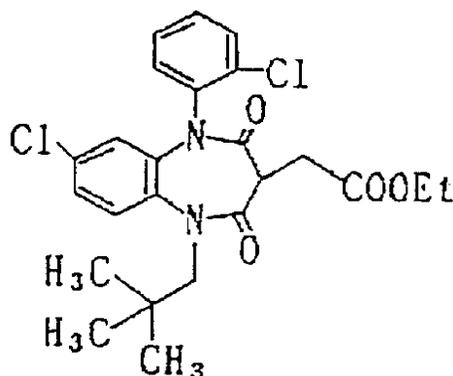
元素分析: $C_{24}H_{26}Cl_2N_5O_2 \cdot 0.8H_2O$:

计算值: C, 53.31; H, 5.00; N, 15.54

实测值： C, 53.58; H, 5.14; N, 15.33

实施例 6 3

7-氯-5-(2-氯苯基)-2,4-二氧代-1-新戊基-2,3,4,5-四氢-1H-1,5-苯并二氮杂革-3-乙酸乙酯



(1). 2',5-二氯-2-新戊基氨基二苯基胺

向2-氨基-2',5-二氯二苯基胺(2.35g)的乙醇(50ml)溶液中加入新戊醛(1.21ml)和乙酸(0.67g)。混合物在室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入氰基硼氢化钠(0.97g),并搅拌过夜。浓缩反应混合物,向其中加入乙酸乙酯(100ml)。混合物用水洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,接着蒸除溶剂,残余物通过硅胶柱色谱纯化(己烷:甲苯=5:1 v/v作为洗脱剂),得到1.7g油状化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.89(9H,s), 2.86(2H,d,J=5.2Hz),
4.08(1H,br), 5.66(1H,br), 6.5-
6.85(3H,m), 7.0-7.2(3H,m),
7.34(1H,dd,J=8.0,1.6Hz)

(2). 7-氯-5-(2-氯苯基)-2,4-二氧代-1-新戊

基-2,3,4,5-四氢-1H-1,5-苯并二氮杂萘

在 0℃下，向 2',5-二氯-2-新戊基氨基二苯基胺 (3.7g) 的四氢呋喃 (25 ml) 溶液中滴加入丙二酰二氯 (1.33ml) 的四氢呋喃 (5 ml) 溶液。混合物在室温下搅拌 1 小时。然后在 60℃下搅拌 2 小时。浓缩反应混合物，向其中加入乙酸乙酯 (100ml)。混合物用水洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，接着蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷：乙酸乙酯 = 2 : 1 v/v 作为洗脱剂)，得到 1.20g 无色晶体，m.p. 245-246℃。

元素分析：C₂₀H₂₀Cl₂N₂O₂：

计算值：C, 61.39; H, 5.15; N, 7.16

实测值：C, 61.10; H, 5.04; N, 6.99

(3). 7-氯-5-(2-氯苯基)-2,4-二氧化-1-新戊基-2,3,4,5-四氢-1H-1,5-苯并二氮杂萘-3-乙酸乙酯

向 7-氯-5-(2-氯苯基)-2,4-二氧化-1-新戊基-2,3,4,5-四氢-1H-1,5-苯并二氮杂萘 (0.3g) 和氯乙酸乙酯 (0.11ml) 的二甲基甲酰胺 (2 ml) 溶液中加入氯化钠 (60%，油液，40 mg)，混合物在室温下搅拌 30 分钟。向反应混合物中再加入氯化钠 (40 mg × 3) 和氯乙酸乙酯 (0.11ml)，并搅拌 3 小时。然后向混合物中加入乙酸乙酯 (50 ml)，并用水洗涤。蒸除溶剂，残余物通过硅胶柱色谱纯化 (己烷：乙酸乙酯 = 4 : 1 v/v 作为洗脱剂)，得到 0.25g 无色晶体，m.p. 152-153℃。

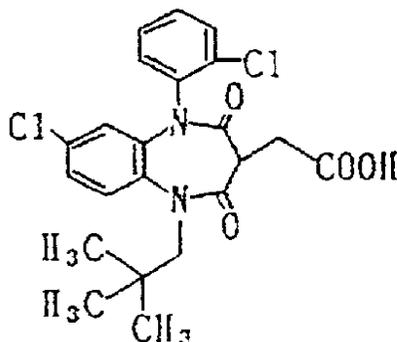
元素分析：C₂₄H₂₆Cl₂N₂O₄：

计算值：C, 60.38; H, 5.49; N, 5.87

实测值： C, 60.22; H, 5.61; N, 6.05

实施例 6 4

7-氯-5-(2-氯苯基)-2,4-二氧代-1-新戊基-2,3,4,5-四氢-1H-1,5-苯并二氮杂革-3-乙酸



基本上按照实施例 5 7 的同样方法，处理实施例 6 3 所得的 7-氯-5-(2-氯苯基)-2,4-二氧代-1-新戊基-2,3,4,5-四氢-1H-1,5-苯并二氮杂革-3-乙酸乙酯 (0.2 g)，得到 0.18g 无色晶体，m. p. 282-285°C。

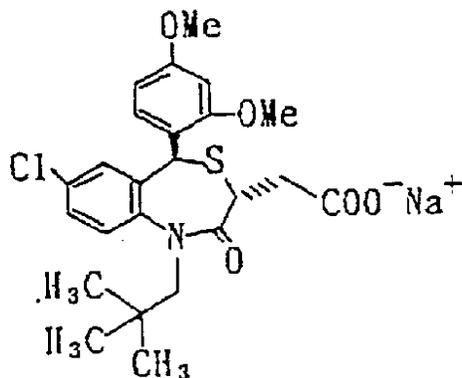
元素分析： $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_4$ ：

计算值： C, 58.81; H, 4.94; N, 6.23

实测值： C, 58.71; H, 5.15; N, 6.21

实施例 6 5

(3R,5S)-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂革-3-乙酸钠



将实施例 5 1 得到的 (3R,5S)-7-氯-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸 (1.275g) 溶于甲醇 (50 ml) 中。向溶液中加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (2.57ml), 并浓缩。用乙酸乙酯洗涤浓缩物得到 1.23g 无色晶体, 熔点不低于 300°C。

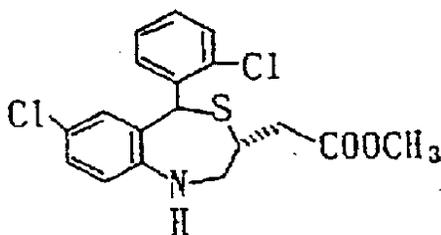
元素分析: $C_{24}H_{27}ClNO_5SNa \cdot 0.7H_2O$:

计算值: C, 56.24; H, 5.58; N, 2.73

实测值: C, 56.16; H, 5.80; N, 2.81

实施例 6 6

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂萘-3-乙酸甲酯



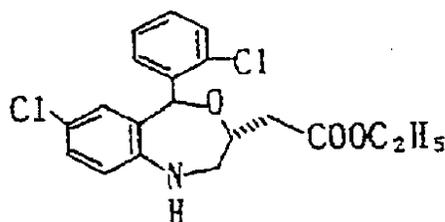
向 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-2-氧代-1,2,3,

5-四氢-4,1-苯并氧氮杂萘-3-乙酸甲酯(0.5g)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入硼氢化四丁基铵(0.96g)。将混合物回流7小时,蒸除溶剂。向残余物中加入1N HCl(8ml),并将混合物回流10分钟,用1N氢氧化钠水溶液中和溶液,并用二氯甲烷萃取。萃取溶液用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂,残余物通过硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=3:1 v/v作为洗脱剂),得到0.13g无色油状产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.97(1H, dd, $J=5.8, 16.0\text{Hz}$),
3.20(1H, dd, $J=8.0, 16.0\text{Hz}$), 3.26(1H, dd, $J=2.4, 13.4\text{Hz}$),
3.35-3.42(1H, m), 3.61(1H, dd, $J=4.8, 13.4\text{Hz}$), 3.68(3H, s),
5.96(1H, s), 6.55(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$); 6.83(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$),
7.03(1H, dd, $J=2.4, 8.2\text{Hz}$), 7.28-7.56(4H, m)

实施例 67

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂萘-3-乙酸乙酯



(1). 5-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基氨基)- α -(2-氯苯基)苄醇

基本上按照实施例30的同样方法,处理2-氨基-5-氯- α -(2-氯苯基)苄醇(20g)和2,4-二甲氧基苯甲醛(12.5g),

得到 3.3g 油状化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.75(3H,s), 3.76(3H,s), 4.23(2H,s),
6.10(1H,s), 6.35-6.44(2H,m), 6.63(1H,d,J=8.8Hz),
6.88(1H,d,J=2.6Hz), 7.03-7.12(2H,m), 7.24-7.45(4H,m)

(2). 3-[N-[4-氯-2-(2-氯- α -羟苄基)苯基]
-N-(2,4-二甲氧基苄基)氨基甲酰基丙烯酸乙酯

基本上按照实施例 30 的同样方法, 处理 5-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基氨基)- α -(2-氯苄基)苄醇(3.3g)和富马酸氯-乙酯(12.8g), 得到 48.9g 油状化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.18-1.35(3H,m), 3.46(3H,s),
3.78(3H,s), 3.82,3.83(2H, each s), 3.94-4.34(2H,m),
4.64(1/2x1H,d,J=14.2Hz), 5.48(1/2x1H,d,J=14.2Hz), 6.02-
8.00(12H,m)

(3). 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苄基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂草-3-乙酸乙酯

向上述步骤(2)所得的化合物(48.9g)的乙醇(500ml)溶液中加入碳酸钾(12.4g)。混合物在室温下搅拌过夜。蒸除溶剂。向残余物中加入二氯甲烷(200ml), 用水洗涤并用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂, 残余物用二氯甲烷-己烷的混合物溶剂重结晶, 得到 41.4g 无色晶体, m.p. 135-136°C。

(4). 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苄基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂草-3-乙酸乙酯

将上述步骤(3)所得的化合物(5g), 过硫酸钾(10g)和磷

酸氢二钾 (3.3g) 加到乙腈 (80ml) 和水 (40ml) 的混合物溶剂中, 并回流 2 小时。向反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取。萃取溶液用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂, 残余物通过硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1 V/V 作为洗脱剂), 得到 1.83g 无色晶体, m.p. 132-137°。

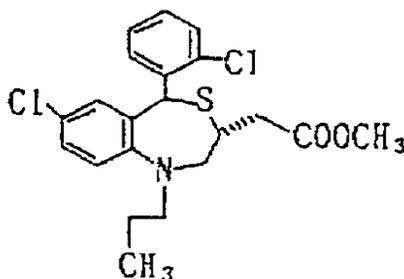
(5). 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂草-3-乙酸乙酯

基本上按照实施例 66 的同样方法, 处理上述步骤 (4) 所得的化合物 (1.8g), 得到 0.69g 无色油状产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.14(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.54(1H, dd, $J=6.6, 15.0\text{Hz}$), 2.73(1H, dd, $J=7.4, 15.0\text{Hz}$), 3.29-3.32(2H, m), 4.05(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.20-4.32(1H, m), 6.33(1H, s), 6.64(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.04-7.43(5H, m)

实施例 68

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯



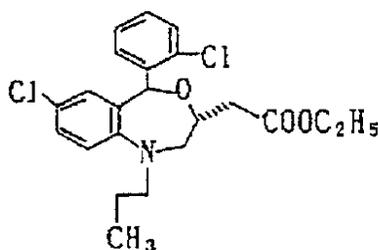
向实施例 66 所得的 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)

- 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酸甲酯 (0.1g) 的甲醇 (2 ml) 溶液中加入丙醛 (76 mg) 和乙酸 (24 mg)。混合物在室温下搅拌30分钟。向反应混合物中加入氰基硼氢化钠 (25mg), 并在室温下再搅拌1小时。向反应混合物中加入二氯甲烷 (50ml), 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂, 得到0.13g无色油状产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.46-1.63 (2H, m), 2.76-3.05 (5H, m), 3.24-3.46 (2H, m), 3.68 (3H, s), 6.43 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.05-7.42 (5H, m), 7.73-7.77 (1H, m)

实施例 6 9

3, 5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 丙基 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并氧氮杂草 - 3 - 乙酸乙酯



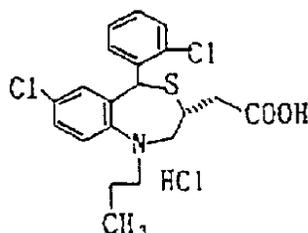
基本上按照实施例 6 8 的同样方法, 处理实施例 6 7 所得的 3, 5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并氧氮杂草 - 3 - 乙酸乙酯 (0.1g), 得到无色油状产物 (0.06g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.98 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.19 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.57-1.74 (2H, m), 2.53 (1H, dd, $J=5.8, 15.0\text{Hz}$), 2.74 (1H, dd, $J=7.6, 15.0\text{Hz}$), 2.92-3.06 (2H, m),

3.27-3.47(2H,m), 4.10(2H,dq,J=1.4,7.2Hz), 4.17-4.25(1H,m), 6.39(1H,d,J=2.4Hz), 6.43(1H,s), 6.90(1H,d,J=8.6Hz), 7.14(1H,dd,J=2.6,8.6Hz), 7.28-7.63(4H,m)

实施例 7 0

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸盐盐酸盐



向实施例 6 8 所得的 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸甲酯(0.13g)的二噁烷(1 ml)溶液中加入 6 N HCl(1 ml),并将混合物回流 3 0 分钟。蒸除溶剂,残余物用乙醇-己烷重结晶,得到 5 7 mg 无色晶体, m . p . 165-168°C。

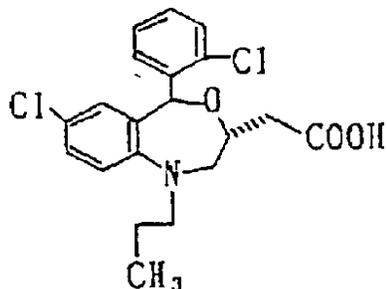
元素分析: $C_{20}H_{21}Cl_2NO_2S \cdot HCl \cdot 0.3H_2O$:

计算值: C, 53.12; H, 5.04; N, 3.10

实测值: C, 53.21; H, 5.03; N, 3.34

实施例 7 1

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂草-3-乙酸



基本上按照实施例 7 0 的同样方法，处理 3, 5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 丙基 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并氧氮杂草 - 3 - 乙酸乙酯 (0.15 g)，得到 50 mg 无色晶体，m.p. 105-112°C。

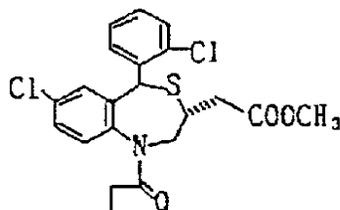
元素分析： $C_{20}H_{21}Cl_2NO_3 \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ ：

计算值： C, 54.40； H, 5.30； N, 3.17

实测值： C, 54.33； H, 5.37； N, 3.31

实施例 7 2

3, 5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 丙酰基 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酸甲酯



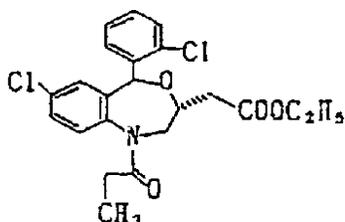
向实施例 6 6 所得 3, 5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并硫氮杂草 - 3 - 乙酸甲酯 (100mg) 的二氯甲烷 (2 ml) 溶液中加入碳酸氢钠 (59mg)。向混合物中加入

丙酰基氯 (60mg)。混合物在室温下搅拌 2 小时。向其中加入二氯甲烷 (50 ml)。用水洗涤混合物，然后蒸除溶剂。残余物用乙醚-石油醚重结晶，得到 90mg 无色晶体，m. p. 191-194°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.14(3H, t, J=7.2Hz), 2.07-2.33(2H, m), 2.83(1H, dd, J=7.6, 16.8Hz), 3.02(1H, dd, J=7.2, 16.8Hz), 3.24(1H, dd, J=3.0, 13.6Hz), 3.32-3.44(1H, m), 3.68(3H, s), 4.85(1H, dd, J=5.0, 13.6Hz), 6.00(1H, s), 6.60(1H, d, J=2.2Hz), 7.11-7.63(6H, m)

实施例 7 3

3, 5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙酰基-1, 2, 3, 5-四氢-4, 1-苯并氧氮杂草-3-乙酸乙酯

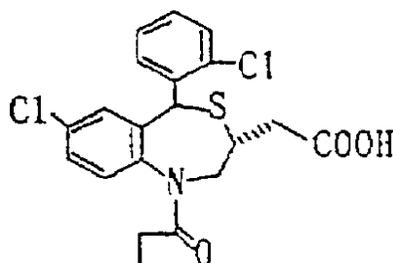


基本上按照实施例 7 2 的同样方法，处理实施例 6 7 所得的 3, 5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1, 2, 3, 5-四氢-4, 1-苯并氧氮杂草-3-乙酸乙酯 (100mg)，得到 70mg 油状产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.07(3H, t, J=7.0Hz), 1.16(3H, t, J=7.4Hz), 2.14-2.52(2H, m), 2.61(1H, dd, J=5.4, 15.4Hz), 2.88(1H, dd, J=9.2, 15.4Hz), 3.25(1H, dd, J=3.2, 13.6Hz), 3.85-4.16(2H, m), 4.24-4.40(1H, m), 4.56(1H, dd, J=6.0; 13.6Hz), 6.29(1H, s), 6.50(1H, d, J=2.2Hz), 7.16-7.68(6H, m)

实施例 7 4

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙酰基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并硫氮杂草-3-乙酸



向实施例 7 2 所得的 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙酰基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂草-3-乙酸甲酯 (90 mg) 的二噁烷 (2 ml) 溶液中加入 2 N HCl (1 ml)。将混合物回流 2 小时, 向其中加入二氯甲烷 (50 ml)。用水洗涤混合物, 然后蒸除溶剂。残余物用乙醚-己烷重结晶, 得到 52 mg 无色晶体, m.p. 230-232°C。

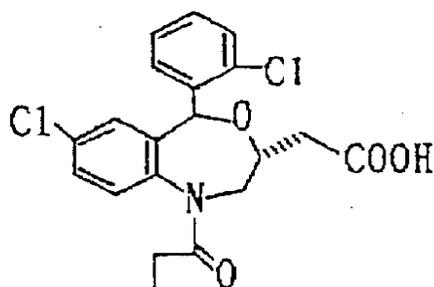
元素分析: $C_{20}H_{19}Cl_2NO_3S$:

计算值: C, 56.61; H, 4.51; N, 3.30

实测值: C, 56.26; H, 4.65; N, 3.51

实施例 7 5

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙酰基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂草-3-乙酸



基本上按照实施例 7 4 的同样方法，处理实施例 7 3 所得的 3, 5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-丙酰基-1, 2, 3, 5-四氢-4, 1-苯并氧氮杂草-3-乙酸乙酯 (70 mg)，得到 43mg 无色晶体。m. p. 187-190°C。

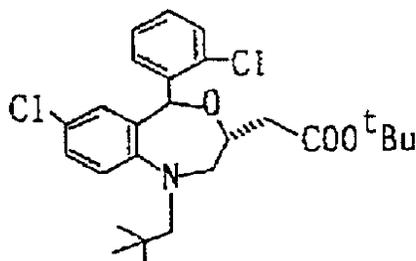
元素分析： $C_{20}H_{19}Cl_2NO_4$ ：

计算值： C, 58.84； H, 4.69； N, 3.43

实测值： C, 58.75； H, 4.67； N, 3.59

实施例 7 6

3, 5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-1, 2, 3, 5-四氢-4, 1-苯并氧氮杂草-3-乙酸叔丁酯



(1) . 3, 5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1, 2, 3, 5-四氢-4, 1-苯并氧氮杂草-3

- 乙酸叔丁酯

向 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂草-3-乙酸(2g)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入异丁烯(1ml)和浓硫酸(0.05mg)。将混合物在密封的容器中放置 24 小时。溶液用水洗涤,用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂,残余物通过硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=5:1 V/V 作为洗涤脱剂),得到 1.67g 无色晶体, m.p. 145-147°C。

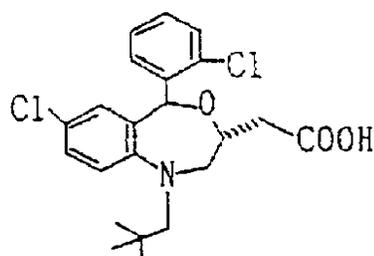
(2). 3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂草-3-乙酸叔丁酯

向上述步骤(1)所得化合物(1g)的二氯甲烷溶液中加入硼氢化四丁基铵(1.57g)。基本上按照实施例 66 的同样方法处理混合物,得到 0.52g 无色油状产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.95(9H,s), 1.44(9H,s), 2.33(1H,dd,J=5.0, 15.4Hz), 2.55(1H,dd,J=7.8,15.4Hz), 2.56(1H,d,J=13.2Hz), 3.09(1H,dd,J=1.8,11.2Hz), 3.63-3.78(2H,m), 4.12-4.26(1H,m), 6.32(1H,s), 6.59(1H,s), 7.11-7.76(6H,m)

实施例 77

3,5-反-7-氯-5-(2-氯苯基)-1-新戊基-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂草-3-乙酸



向实施例 7 6 所得的 3, 5 - 反 - 7 - 氯 - 5 - (2 - 氯苯基) - 1 - 新戊基 - 1, 2, 3, 5 - 四氢 - 4, 1 - 苯并氧氮杂萘 - 3 - 乙酸叔丁酯 (0.5g) 的二噁烷 (5 ml) 溶液中加入 2N 盐酸水溶液 (1ml)。将混合物回流 3 小时。用 1 N NaOH 中和反应混合物, 向其中加入二氯甲烷 (100ml), 接着用水洗涤, 蒸除溶剂。残余物通过硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷 : 甲醇 : 水 = 0 : 1 : 0.1 V/V 作为洗脱剂), 得到 8.5 mg 无色晶体, m. p. 195 - 208°C。

元素分析: $C_{22}H_{25}Cl_2NO_3 \cdot 0.2H_2O$:

计算值: C, 62.04; H, 6.01; N, 3.29

实测值: C, 62.14; H, 6.01; N, 3.42

角鲨烯合成酶抑制剂活性的试验方法

用下列实验实施例 1 和 2 所述的酶溶液试验角鲨烯合成酶抑制剂活性。

更具体地, 将实验实施例 1 或 2 所制备的酶溶液 (蛋白含量 $0.8 \mu g$) 加到含有 $5 \mu m [1-^3H]$ 焦磷酸法呢酯 (特定活性 $25 \mu Ci / mole$)、 $1 mM$ NADPH、 $5 mM$ $MgCl_2$ 、 $6 mM$ 谷胱甘肽、 $100 mM$ 磷酸钾的缓冲溶液 (pH 7.4) 和试验药物 (以水溶液或 DMSO 溶液使用) 的溶液 (总体积 $50 \mu l$) 中。然后在 $37^\circ C$ 下反应 4.5 分钟, 向反应混合物中加

入 150 μ l 氯仿和甲醇 (1 : 2) 的混合物且悬浮于反应混合物中，接着加入 50 μ l 氯仿和 50 μ l 3N 氢氧化钠水溶液。使含有角鲨烯作为主要组分的反应混合物的 50 μ l 氯仿层 (低层) 和 3 ml 甲基液体闪烁剂混合，用液体闪烁计数器测定放射活性。

角鲨合成酶抑制剂活性用进入氯仿层的 50% 放射活性的抑制浓度表示。(IC₅₀，摩尔浓度 (M))。

实验实施例 1

取自鼠的酶的制备

通过放血杀死 SD 雄性鼠 (6 周龄)，然后切取其肝。将大约 10 g 的肝用经冰冷却的盐水溶液洗涤，然后在 15 ml 冰冷却的缓冲溶液 [100mM 磷酸钾 (pH7.4)、15mM 烟酰胺、2 mM MgCl₂] 中均化，接着在 10000 xg (4 °C) 下离心 20 分钟。分离上层清液，并在 10500 xg (4 °C) 下离心 90 分钟。然后将沉积物悬浮于冰冷却的 100mM 磷酸盐缓冲溶液 (pH7.4) 中，在 105000 xg (4 °C) 再离心 90 分钟。接着将所得的沉积物 (微粒体部分) 悬浮冰冷却的 100mM 磷酸钾缓冲液 (pH7.4) (大约 40mg/ml 蛋白浓度，用 Pias Co., Ltd. 的 BCA 蛋白试验箱测定) 中。该悬浮液用作酶溶液。

实验实施例 2

取自人的酶的制备

将在 Dulbecco 改进的 Eagle 介质 (37 °C 在 5% CO₂) 中培养得到的人肝癌细胞 Hep G2 (大约 1 × 10⁹ 细胞) 悬浮于 10 ml 冰冷却缓冲溶液 [100mM 磷酸钾缓冲液 (pH7.4)，30 mM 烟酰胺和 2.5mM MgCl₂] 中。用超声波撞击细胞 (30 秒，两次)。由所得的声波处理物，按照实验实施例 1 的同样方法得到微粒体组分，将其悬

浮于冰冷却的100mM磷酸钾缓冲液 (pH7.4) (大约 4 mg/ml 蛋白浓度) 中。该悬浮液用作酶溶液。结果列于 [表 4] 中。

表 4

化合物号	取自鼠的酶 ($10^{-7}M$)	取自人的酶 ($10^{-7}M$)
实施例 8-1		20
9	1.8	0.39
10-2	0.62	0.42
10-3	9.2	
10-4	1.0	
10-5	0.51	0.25
10-6	0.39	0.31
10-7	0.26	0.13
10-8	0.23	0.13
13	39	
14	4.3	1.6
19	7.0	
21	33	
23	0.22	0.13
26	3.9	1.2
28	4.6	
31	1.7	
33	0.88	0.73
34	>10	
36	4.9	
43	0.093	0.059
44	9.6	
50	>10	
51	0.21	0.18
53	2.9	1.3
59	0.16	0.10

制剂实施例

含有本发明的式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 化合物或其盐作为有效成份的角鲨烯合成酶抑制剂，当其用作血胆固醇过多治疗剂时，可按照下列处方配制。

1. 胶囊

(1) 实施例 10 - 8 所得化合物	10 mg
(2) 乳糖	90 mg
(3) 微晶纤维素	70 mg
(4) 硬脂酸镁	10 mg
一个胶囊	180 mg

将成份 (1)、(2) 和 (3) 以及一半成份 (4) 混合，并将混合物造粒，向其中加入其余的成份 (4)。将混合物装入明胶胶囊中。

2. 片剂

(1) 实施例 10 - 8 所得化合物	10 mg
(2) 乳糖	35 mg
(3) 玉米淀粉	150 mg
(4) 微晶纤维素	30 mg
(5) 硬脂酸镁	5 mg
一片	230 mg

将成份 (1)、(2) 和 (3) 以及三分之二的成份 (4) 和一半的成份 (5) 混合，并将混合物洗粒。向其中加入其余的成份 (4) 和 (5)、将混合物模压成片。

3. 注射液

(1) 实施例 10 - 8 所得化合物的钠盐	10 mg
(2) 肌醇	100 mg
(3) 苜醇	20 mg
一安瓿	130 mg

将成份 (1)、(2) 和 (3) 溶于注射蒸馏水中, 使得总体积为 2 ml, 将其放入安瓿中, 密封安瓿。所有的操作均在无菌条件下进行。

4. 胶囊

(1) 实施例 9 所得化合物	10 mg
(2) 乳糖	90 mg
(3) 微晶纤维素	70 mg
(4) 硬脂酸镁	10 mg
一个胶囊	180 mg

将成份 (1)、(2) 和 (3) 以及一半成份 (4) 混合, 并将混合物造粒, 向其中加入其余的成份 (4)。将混合物装入明胶胶囊中。

5. 片剂

(1) 实施例 9 所得化合物	10 mg
(2) 乳糖	35 mg
(3) 玉米淀粉	150 mg
(4) 微晶纤维素	30 mg
(5) 硬脂酸镁	5 mg
一片	230 mg

将成份(1)、(2)和(3)以及三分之二的成份(4)和一半的成份(5)混合,并将混合物造粒。向其中加入其余的成份(4)和(5),将混合物模压成片。

6. 注射液

(1) 实施例9所得化合物的钠盐	10mg
(2) 肌醇	100mg
(3) 苜醇	20mg
一安瓿	130mg

将成份(1)、(2)和(3)溶于注射蒸馏水中,使得总体积为2ml,将其放入安瓿中,密封安瓿。所有的操作均在无菌条件下进行。