

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D257/04

C07C317/28

A61K 31/167

A61K 31/41

A61P 9/10



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380101661.3

[43] 公开日 2005 年 12 月 7 日

[11] 公开号 CN 1705648A

[22] 申请日 2003.10.15

[21] 申请号 200380101661.3

[30] 优先权

[32] 2002.10.16 [33] FR [31] 02/12855

[86] 国际申请 PCT/FR2003/003038 2003.10.15

[87] 国际公布 WO2004/035552 法 2004.4.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.18

[71] 申请人 皮埃尔法布雷医药公司

地址 法国布洛涅 - 比扬古

[72] 发明人 J-F·帕图瓦修 J-M·奥坦

A·德洛恩 D·洪克罗

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

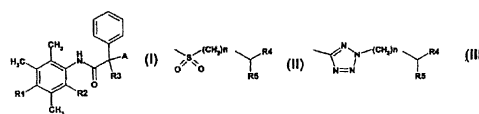
代理人 程伟

权利要求书 2 页 说明书 20 页

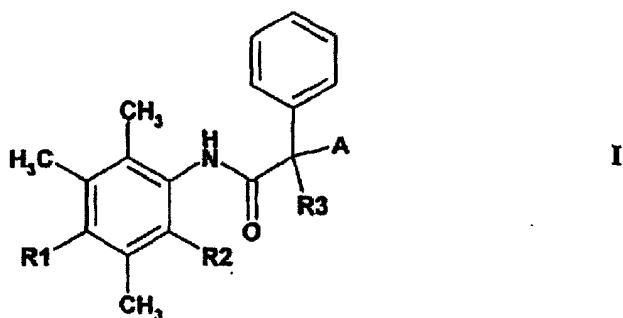
[54] 发明名称 具有 ACAT 抑制活性的  $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺衍生物及其治疗应用

## [57] 摘要

本发明涉及一种具有通式 I 的新颖衍生物，其中  $R_1$  表示氨基或羟基， $R_2$  表示氢或甲基， $R_3$  表示氢或氟原子，和 A 表示基团 a)，通式 (II)，其中 n 表示包括性的 5-11 的整数， $R_4$  和  $R_5$ ，它们可以相同或不同，彼此独立地表示氢或氟原子；基团 b)，通式 (III)，其中 n， $R_4$  和  $R_5$  具有以上相同的意义。本发明也涉及包含至少一种上述化合物作为活性成分的药物组合物和涉及该衍生物用于医药生产的用途，该医药希望用于治疗血胆固醇过多或动脉粥样硬化。



1. 一种 N-乙酰苯胺衍生物，其特征在于它相应于通式 I：



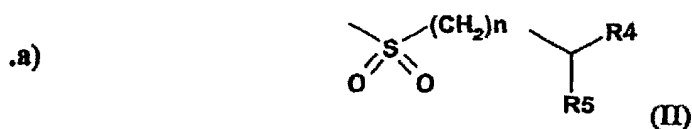
5 其中：

-R<sub>1</sub> 表示羟基或氨基，

-R<sub>2</sub> 表示氢或甲基，

-R<sub>3</sub> 表示氢或氟原子，

-A 表示基团

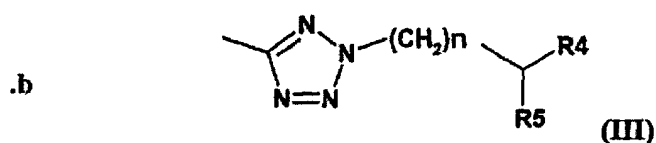


10

其中：

-n 表示 5-11 的整数，端点包括在内，

-R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 相同或不同，彼此独立地表示氢或氟原子



15 其中 n, R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 具有以上相同的意义，

对于含有一个或多个不对称碳的化合物，形式为它们的各种立体异构体、和对映体、及其混合物，和对于可成盐的化合物，形式为药用无机或有机酸盐。

2. 权利要求 1 中相应于通式 I 的化合物，选自：

20 -(S)-2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基-α-十二烷基磺酰基-α-苯基 N-乙

酰苯胺、

- (S)-2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(12, 12-二氟-十二烷基磺酰基)- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺、

5 -2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -十二烷基磺酰基- $\alpha$ -氟- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺、

-2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(2-十二烷基-2H-5-四唑基)- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺、

- (+)-2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(2-十二烷基-2H-5-四唑基)- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺、

10 - (+)-2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(2-己基-2H-5-四唑基)- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺、

-2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(2-癸基-2H-四唑基)- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺、

15 -2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -[(2-(6, 6-二氟-己基)-2H-四唑基)]- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺、

- (+)-2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(2-十二烷基-2H-5-四唑基)- $\alpha$ -氟- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺、

-2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -[(2-(12, 12-二氟-十二烷基)-2H-5-四唑基)]- $\alpha$ -氟- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺、

20 -2', 3', 5', 6'-四甲基-4'-氨基- $\alpha$ -(2-十二烷基-2H-5-四唑基)- $\alpha$ -氟- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺盐酸盐、

-2', 3', 5', 6'-四甲基-4'-氨基- $\alpha$ -(2-己基-2H-5-四唑基)- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺盐酸盐。

3. 作为医药产品的权利要求 1 和 2 中任一项的通式 I 的化合物，  
25 特别地作为用于治疗疾病如血胆固醇过多或动脉粥样硬化的医药产品。

4. 一种药物组合物，其特征在于除药用可接受的载体以外，它包含权利要求 1 和 2 中任一项的通式 I 的至少一种化合物。

5. 权利要求 1 和 2 中任一项的通式 I 的化合物用于生产医药产品的用途，该医药产品希望用于治疗疾病如血胆固醇过多或动脉粥样硬化。  
30

具有 ACAT 抑制活性的 $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺衍生物及其治疗应用

5 本发明涉及新颖的 $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺衍生物，涉及其制备和涉及其在人类中的治疗应用。

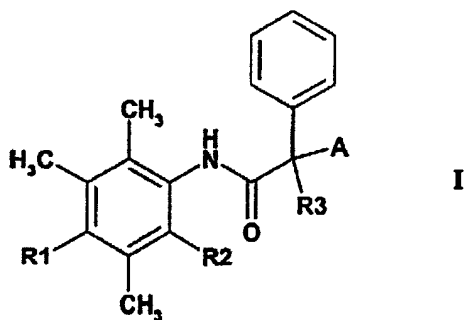
本发明也涉及这些衍生物用于生产医药产品的用途，该医药产品希望用于治疗血胆固醇过多或动脉粥样硬化。

10 ACAT 抑制性化合物先前被早申请人识别(专利 W097/19918)。它们具有降低血液胆固醇和抗氧剂的性能，使得可以对脂质的数量和质量两者起作用，因此降低它们的致动脉粥样硬化潜力和它们对血管壁的长期有害效果。然而，这些化合物具有低生物利用度和对氧化的敏感性，这限制配制易于改进它们生物利用度的药剂的用途。

15 具有四唑本质的杂环结构的化合物已经描述了它们的 ACAT 抑制性能和它们的血液胆固醇降低效果(W093/04052)。

本发明的目的涉及获得的新颖的衍生物，该衍生物具有可以与由申请人描述的那些(W097/19918)可比的活性情况，与增加和生物利用度  
20 度和增加的化学和代谢稳定性。

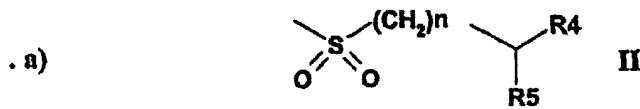
本发明的化合物相应于通式 I:



其中:

- R<sub>1</sub> 表示羟基或氨基,
- 25 -R<sub>2</sub> 表示氢或甲基,
- R<sub>3</sub> 表示氢或氟原子,

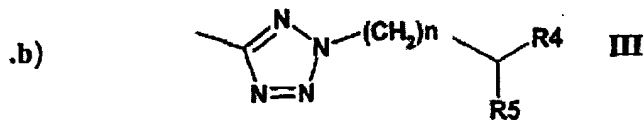
-A 表示基团



其中:

-n 表示 5-11 的整数, 端点包括在内,

5 -R<sub>4</sub>和 R<sub>5</sub>, 它们可以相同或不同, 彼此独立地表示氢或氟原子



其中 n, R<sub>4</sub>和 R<sub>5</sub>具有以上相同的意义。

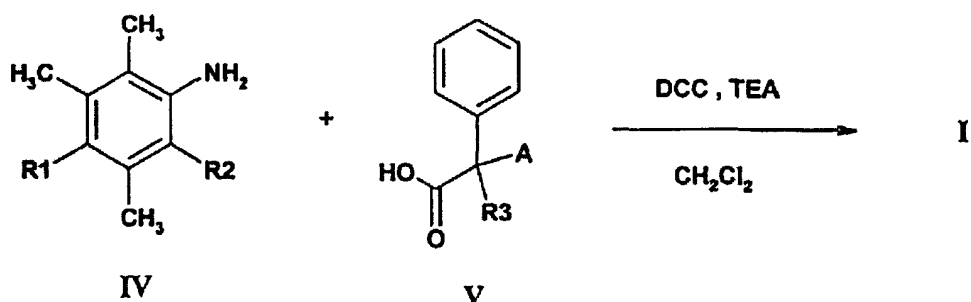
10 由于通式 I 的化合物含有一个或多个不对称中心, 本发明覆盖各种立体异构体或对映体、及其混合物。这些可以由常规方法, 例如在手性柱上的色谱分离获得。

本发明也覆盖通式 I 的化合物的药用无机或有机盐, 该化合物含有可成盐的功能 (R<sub>1</sub>=氨基)。通式 I 的化合物可以用于制备药物组合物或医药产品, 该药物组合物或医药产品希望用于治疗疾病如血胆固醇过多和动脉粥样硬化。

15 本发明的化合物意想不到地显示大于先前所述化合物的体内血液胆固醇降低活性。

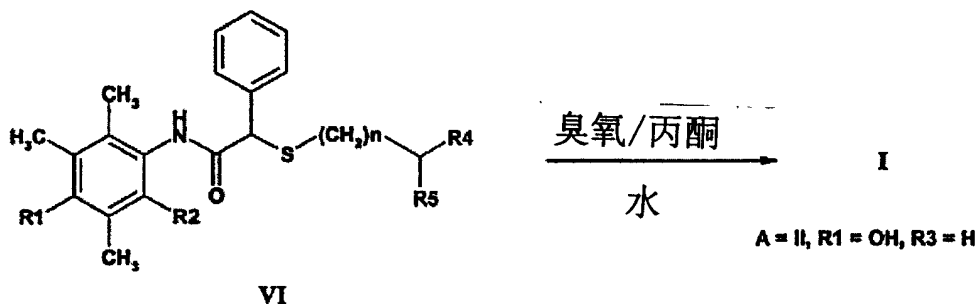
### 通式 I 化合物的合成:

20 可以由如下方式获得通式 I 的化合物: 在活化剂如二环己基碳二亚胺或碘化 2-氯-1-甲基吡啶鎓和三乙胺存在下, 采用衍生物 V 处理非必要地以盐酸盐形式的苯胺 IV, 基团 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>和 A 具有以上相同的意义。



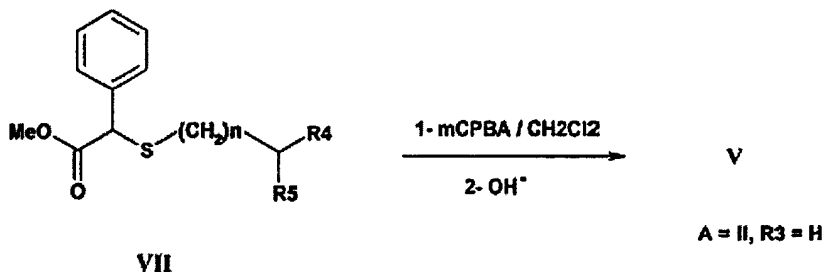
芳族胺 IV 是可商业购买物质或可以由本领域技术人员已知的合成方法获得。

可以从相应的硫醚 VI (根据专利 W007/19918 制备) 由在含水丙酮中采用臭氧的氧化, 获得对于其 A 表示以上定义的基团 II, 与  $R_1=OH$  和  $R_3=H$  的化合物 I。

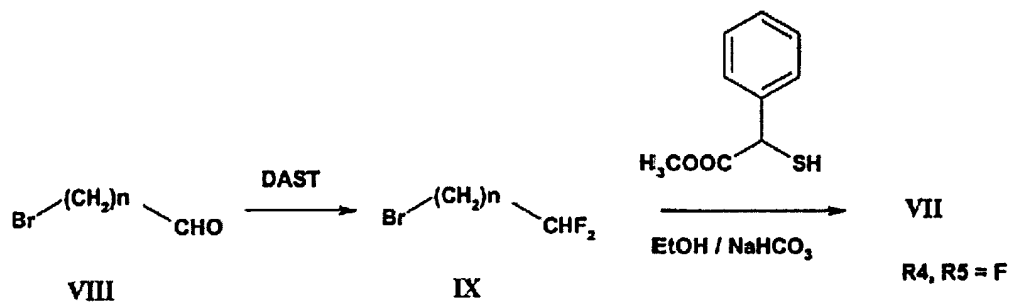


### 通式 V 化合物的合成:

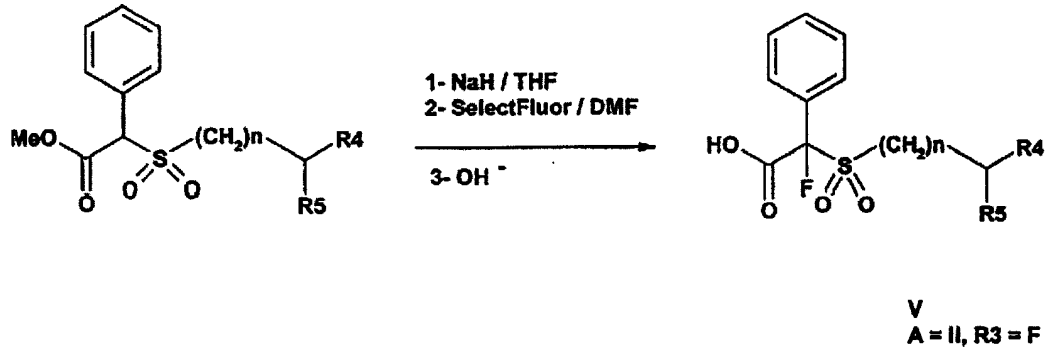
◆可以在二氯甲烷中由采用过酸如间氯过苯甲酸的酯 VII 的氧化, 随后碱性水解而获得对于其 A 表示以上定义的基团 II 和  $R_3=H$  的通式 V 的化合物。



可以由溴代醛 VIII 的 DAST 氟化和然后获得的衍生物对硫代苯乙醇酸酯 IX 的反应, 制备对于其  $R_4$  和  $R_5$  表示氟原子的化合物 VII。



◆可以从其中 A=II 和 R<sub>3</sub>=H 的衍生物 V 的酯, 由在 THF 中采用氢氧化钠的处理和然后在 DMF 中采用选择性氟荧光素 [1-氯甲基-4-氟-1, 4-二氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷双(四氟硼酸酯)] 的处理, 随后碱性水解获得对于其 A 表示以上定义的基团 II 和 R<sub>3</sub> 表示氟原子的通式 V 的化合物。

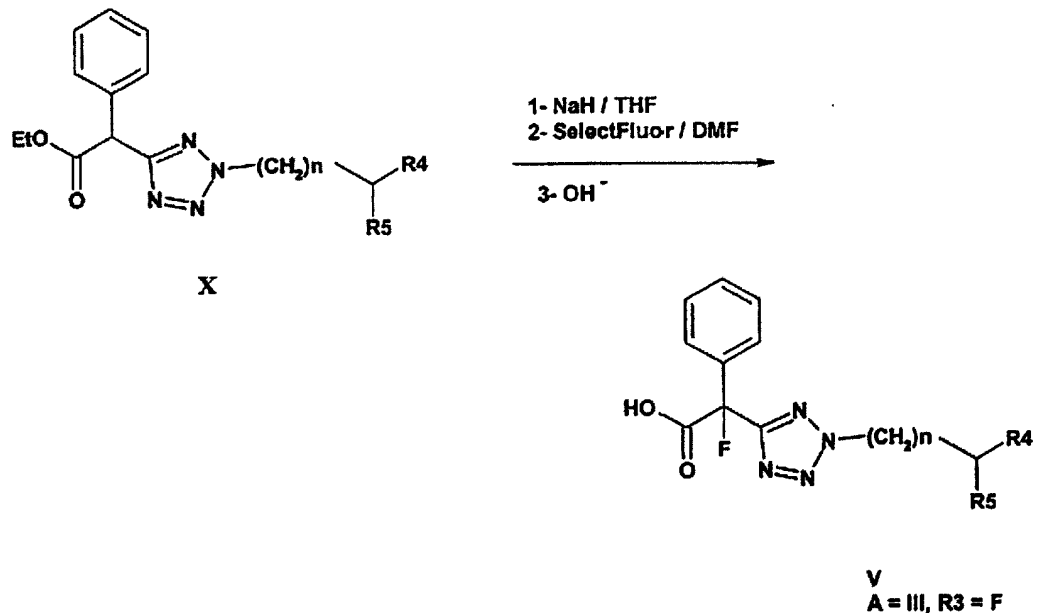


5

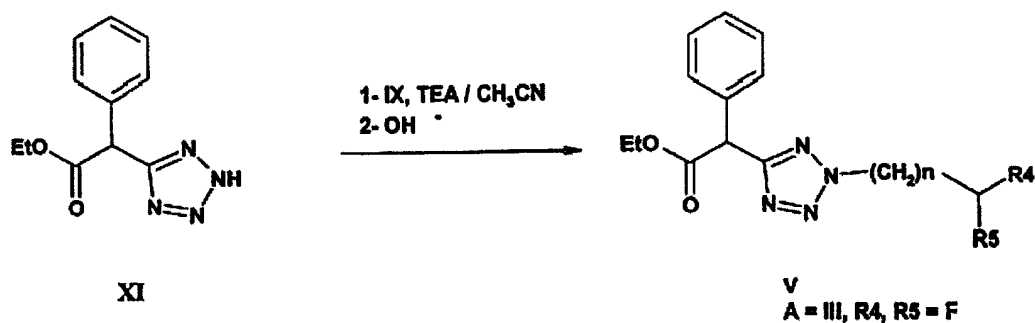
◆可以根据已知方法, 例如 J. Med. Chem. 1996, 39, 2354-2366 获得对于其 A 表示以上定义的基团 III 和 R<sub>3</sub>=氢的通式 V 的化合物。

◆可以从衍生物 X, 由在 THF 中采用碱如氢氧化钠的处理和然后在 DMF 中采用选择性氟荧光素的处理, 随后碱性水解获得对于其 A 表示以上定义的基团 III 和 R<sub>3</sub> 表示氟原子的通式 V 的化合物。

10



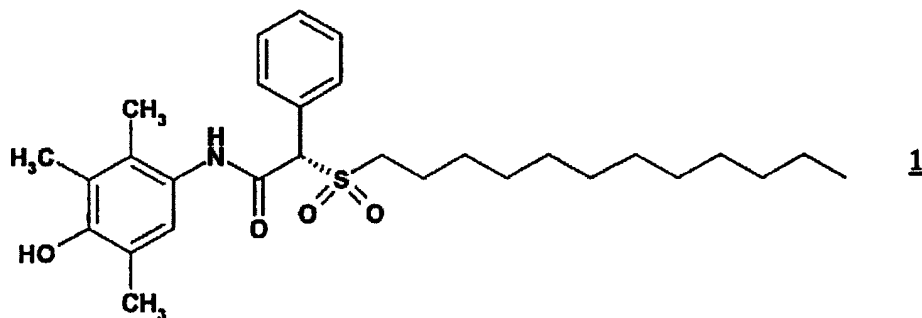
◆可以通过在乙腈中在三乙胺的存在下采用溴化衍生物 IX 处理酯 XI, 随后碱性水解获得对于其 A 表示以上定义的基团 III, 和 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 是氟原子的通式 V 的化合物。



可以通过如下的非限制性实施例说明本发明，该实施例构成本发明化合物的有利实施方案。

### 实施例 1

5 (S)-2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -十二烷基磺酰基- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺 1



在一次加料中，向 2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -十二烷基硫代- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺 (23.5g, 0.05mol) 在丙酮中的溶液中加入臭氧  
10 (32.43g, 0.053mol) 在水 (150ml) 中的溶液。

在环境温度下搅拌 24 小时之后，将溶液过滤，蒸发到干燥然后采用乙酸乙酯 (800ml) 吸收，采用 0.1N 盐酸洗涤和采用盐水洗涤，和干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )。在浓缩到干燥之后，将残余物采用乙酸乙酯 (100ml) 吸收和过滤，以在干燥之后得到固体 (21g)。

15 由快速色谱的精制，采用 90-10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc 混合物的洗脱在脱离溶剂和干燥之后得到化合物 1 (13.4g)。

白色晶体

Mp=115°C

$\alpha_D^{25}=12.9^\circ$  (EtOH, c=0.46)

20 TLC: Merck 硅胶 60 F254

Rf: 0.87 (70-30  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc)

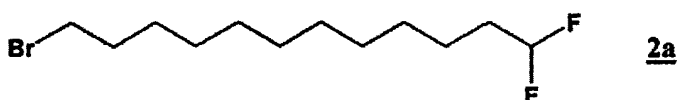


RMN (DMSO  $d_6$ )  $\delta$ : 0,85 (t, 3H); 1,2 - 1,4 (m, 18H); 1,60 (m, 2H); 1,95 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 2,98 - 3,25 (m, 2H); 5,42 (s, 1H); 6,74 (s, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 3H); 7,6 - 7,7 (m, 2H), 8,15 (s, 1H); 9,77 (s, 1H).

### 实施例 2

(S)-2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(12, 12-二氟-十二烷基磺酰基)- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺 **2**

5 a) 12, 12-二氟-1-溴十二烷 **2a**



将 12-溴-1-癸醇 (12.31g, 0.046mol) 在二氯甲烷 (70ml) 中的溶液快速加入到氯铬酸吡啶鎓 (14.2g, 0.066mol) 在二氯甲烷 (90ml) 中的溶液中。在环境温度下搅拌 5 小时之后, 将反应混合物采用乙醚大量稀  
10 释和通过 celite 过滤。在蒸发和在二氧化硅上的精制之后, 采用 5-95 EtOAc-石油醚混合物进行洗脱, 获得粗 12-溴十二醛 (8.74g)。

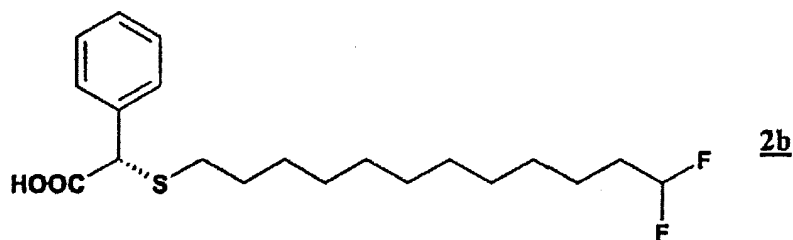
将醛 (8.74g, 0.033mol) 在二氯甲烷 (170ml) 中吸收和向其中滴加在二氯甲烷 (120ml) 中的二乙基氨基硫化物三氟化物 (DAST) (5.3ml, 0.04mol)。

15 在环境温度下反应 4 小时之后, 将混合物浓缩到干燥和采用乙酸乙酯吸收, 和采用水洗涤和然后采用盐水洗涤。在干燥 ( $MgSO_4$ ), 过滤和溶剂的蒸发之后, 获得暗色油, 在二氧化硅上由色谱精制该暗色油。通过采用石油醚的洗脱, 获得化合物 **2a** (6.18g)。

TLC: Merck 硅胶 60 F254

20  $R_f$ =0.27 (石油醚)

b) (S)- $\alpha$ -(12, 12-二氟十二烷基硫代)苯基乙酸 **2b**



将化合物 **2a** (6.18g, 0.022mol) 在乙醇 (15ml) 中的溶液加入到 (S)-硫代苯乙醇酸 (3.04g, 0.018mol) 在乙醇 (70ml) 中的溶液中, 随后以小

部分加入在水(70ml)中的碳酸氢钠(3.64g)。

在回流下反应7小时之后,蒸发出乙醇。然后将溶液酸化(1N HCl)和然后采用乙酸乙酯萃取。

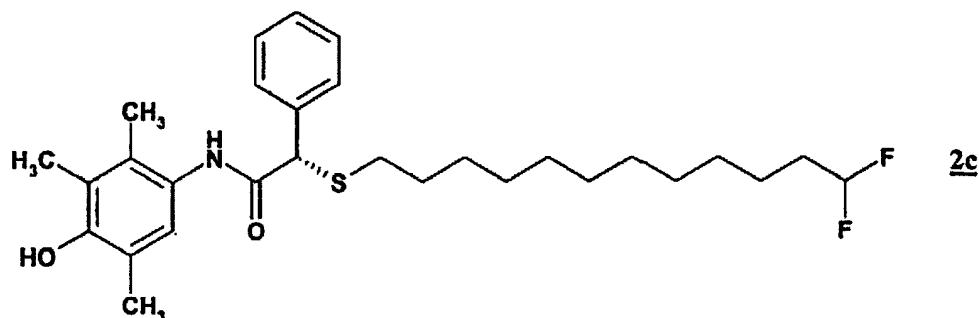
在干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤和蒸发到干燥之后,获得油,由快速色谱精  
5 制油。通过采用98-2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH混合物的洗脱,在溶剂的脱除之后获得化合物 2b(4.0g)。

Mp=48°C

TLC: Merck 硅胶 60 F254

Rf=0.34(95-5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH)

10 c) (S)-2',3',5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(12,12-二氟-十二烷基硫代)- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺



将三乙胺(1.33ml)和然后化合物 2b(3.8g, 0.01mol)在二氯甲烷  
(45ml)中的溶液和二环己基碳二亚胺(2.2g, 0.01mol)加入到2,3,5-三  
15 甲基-4-氨基苯酚盐酸盐(1.76g, 0.0095mol)在二氯甲烷(100ml)中的  
溶液中,在氮气下保持。

在环境温度下搅拌8小时之后,将形成的二环己基脲过滤和将滤液浓缩到干燥和然后采用乙酸乙酯吸收。

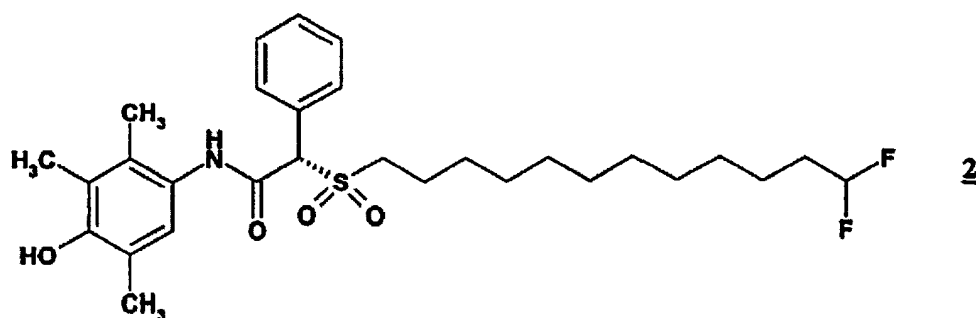
在采用0/1N盐酸和采用水洗滌,干燥(MgSO<sub>4</sub>),和然后在真空下的  
20 蒸发之后,获得红色固体,由快速色谱精制该固体。

采用EtOAc-石油醚混合物的洗脱在溶剂的蒸发之后得到化合物 2c(4.12g)。

TLC: Merck 硅胶 60 F254

Rf=0.2(30-70 EtOAc-石油醚)

25 d) (S)-2',3',5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(12,12-二氟十二烷基磺酰基)- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺



根据实施例 1 中描述的方法使用以上获得的化合物 2c 制备此化合物。

白色晶体

5 Mp=106°C

$\alpha_D^{25} = +20^\circ\text{C}$  (EtOH, c=0.310)

TLC: Merck 硅胶 60 F254

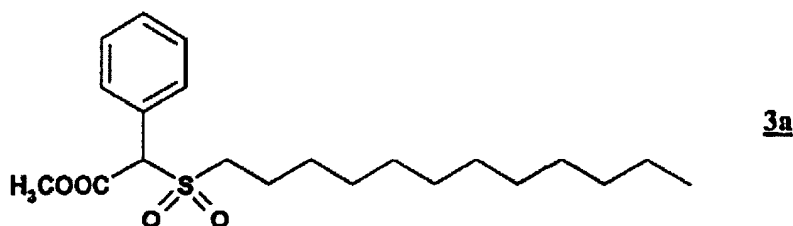
Rf=0.46 (30-70 EtOAc-石油醚)

RMN (DMSO  $d_6$ )  $\delta$ : 1,20 - 1,35 (m, 18H); 1,6 (m, 2H); 1,95 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 2,98 - 3,25 (m, 2H); 5,42 (s, 1H); 6,03 (t, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,4 - 7,5 (m, 3H); 7,6 - 7,7 (m, 2H); 8,15 (s, 1H); 9,78 (s, 1H)

10 实施例 3

2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -十二烷基磺酰基- $\alpha$ -氟- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺

a)  $\alpha$ -十二烷基磺酰基苯基乙酸甲酯 3a



15 将间氯过苯甲酸(11.53g, 0.05mol)缓慢加入到 $\alpha$ -十二烷基硫代苯基乙酸甲酯(8.6g, 0.025mol)在二氯甲烷(120ml)中的溶液中。

在环境温度下搅拌 2 小时之后, 过滤和蒸发反应混合物。由快速色谱精制获得的残余物。

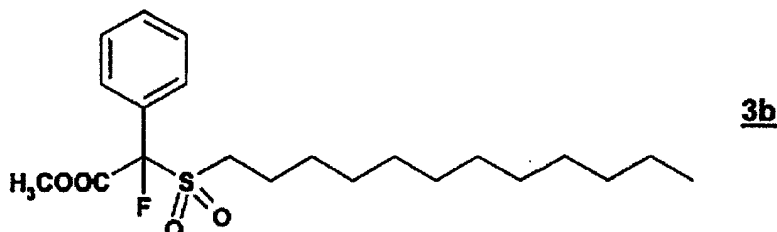
20 采用 EtOAc-石油醚混合物的洗脱在溶剂的蒸发之后得到化合物 3a(7.62g)。

Mp=59°C

TLC: Merck 硅胶 60 F254

Rf=0.45 (20-80 EtOAc-石油醚)

b)  $\alpha$ -氟- $\alpha$ -十二烷基磺酰基苯基乙酸甲酯 **3b**



5

在保持温度在 7°C 以下的同时, 在 0°C 下在氮气下将化合物 **3a** (7.62g, 0.02mol) 在 THF (200ml) 中的溶液加入到氢氧化钠 (0.8g, 0.02mol) 在 THF (50ml) 中的悬浮液。

在 0°C 下 30 分钟和在环境温度下 30 分钟之后, 加入 DMF (20ml) 和选择性荧光素 (7.07g, 0.02mol), 和然后采用搅拌将混合物保持在环境温度下 5 小时。

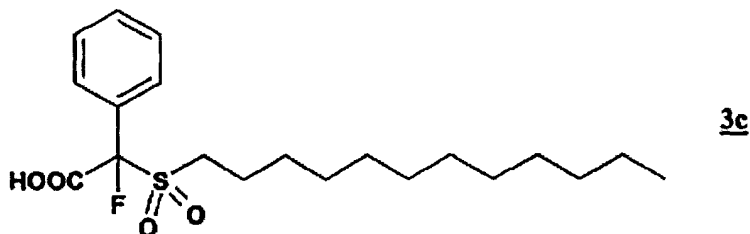
将在 THF 蒸发之后获得的残余物采用 N 盐酸吸收和采用乙酸乙酯萃取。在采用水和采用盐水洗涤和干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 之后, 获得油, 在蒸发之后, 由快速色谱精制该油。

15 采用 EtOAc-石油醚混合物的洗脱在溶剂的蒸发之后得到化合物 **3b** (6.49g)。

TLC: Merck 硅胶 60 F254

Rf=0.37 (10-90 EtOAc-石油醚)

c)  $\alpha$ -氟- $\alpha$ -十二烷基磺酰基苯基乙酸 **3c**



20

将 1N 氢氧化钠 (31.7ml) 加入到化合物 **3b** (6.49g, 0.016mol) 在乙醇 (160ml) 中的溶液中。

在环境温度下 2 小时之后, 采用搅拌蒸发出甲醇和将浓缩物采用

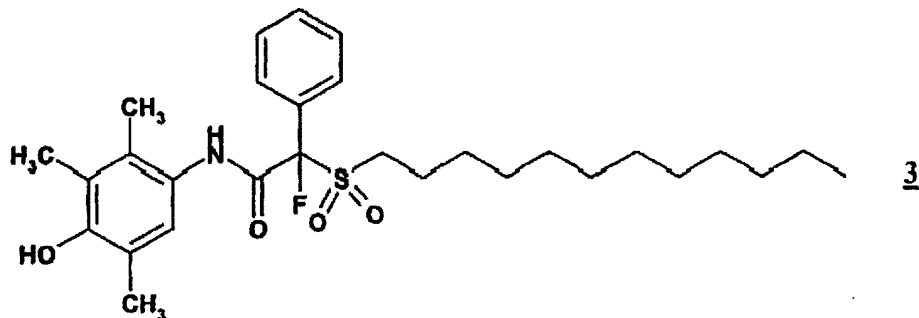
1N 盐酸酸化和然后采用乙酸乙酯萃取。

在干燥(MgSO<sub>4</sub>)和溶剂的蒸发之后,回收油,将该油采用石油醚吸收。将形成的晶体滤出和干燥,以得到化合物 3c。

TLC: Merck 硅胶 60 F254

5 R<sub>f</sub>=0.3 (85-15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> MeOH)

d) 2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -十二烷基磺酰基- $\alpha$ -氟- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺 3



10 根据实施例 2c 中描述的方法使用以上获得的化合物 3c 代替化合物 2b 制备此化合物。

淡白色晶体

Mp=81°C

TLC: Merck 硅胶 60 F254

R<sub>f</sub>=0.23 (20-80 EtOAc-石油醚)

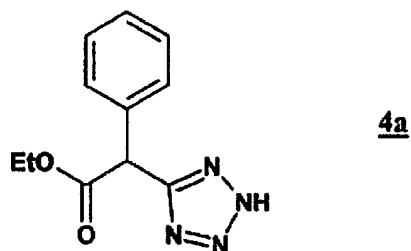
RMN (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0,85 (t, 3H), 1,19 - 1,35 (m, 18H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,92 (s, 3H) ; 2,09 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 3,1 - 3,30 (m, 2H) ; 6,65 (s, 1 H) ; 7,53 - 7,59 (m, 3H) ; 7,82 - 7,84 (m, 2 H) ; 8,21 (s, 1H) ; 10,24 (s, 1H).

15

#### 实施例 4

2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(2-十二烷基-2H-5-四唑基)- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺 4

a)  $\alpha$ -(2H-5-四唑基)苯基乙酸乙酯 4a



20

将三甲基甲硅烷基叠氮化物(22.6mg, 0.17mol)和然后氧化二丁基锡(2.49g, 0.01mol)加入到苯基氰基乙酸乙酯(17.4ml, 0.1mol)在甲苯(225ml)中的溶液中, 和将反应混合物在 85°C下加热 6 小时。

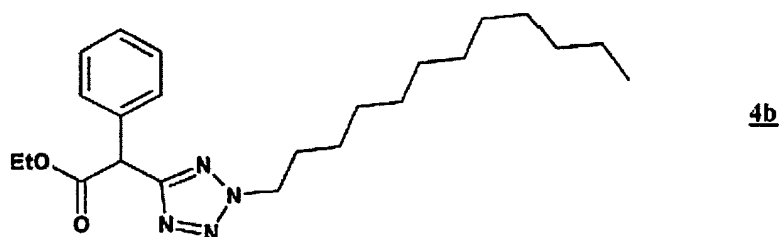
在甲苯的蒸发之后, 将油性残余物采用乙醇(200ml)吸收和然后再次蒸发一次。将残余物采用乙酸乙酯吸收。将溶液采用 1N 盐酸洗涤, 采用水洗涤, 和然后采用盐水洗涤, 和将溶液干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和在真空中蒸发, 以得到从乙醚结晶的油(16g)。

Mp=107~108°C

TLC: Merck 硅胶 60 F254

10 Rf=0.42 (90-10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH)

b)  $\alpha$ -(2-十二烷基-2H-5-四唑基)苯基乙酸乙酯 4b

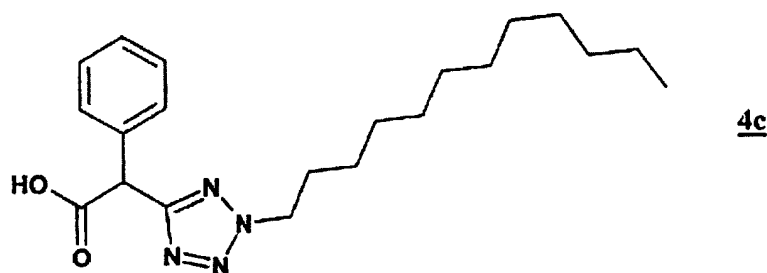


将化合物 4a(13.9g, 0.06mol), 三乙胺(16.7ml, 0.12mol)和十二烷基溴(15.8ml, 0.066mol)在乙腈(250ml)中的溶液回流 20 小时。在真空下溶剂的蒸发之后, 将残余物采用乙酸乙酯吸收和通过过滤消除三乙基氢溴酸盐。将滤液浓缩和由快速色谱精制。通过采用 10-90 EtOAc-石油醚混合物的洗脱, 在溶剂的消除之后获得油性化合物 4b(16.5g)。

TLC: Merck 硅胶 60 F254

Rf=0.24 (5-95 EtOAc-石油醚)

20 c)  $\alpha$ -(2-十二烷基-2H-5-四唑基)苯基乙酸 4c



将氢氧化钠粒料(2g, 0.05mol)加入到化合物 4b(10g, 0.025mol)在

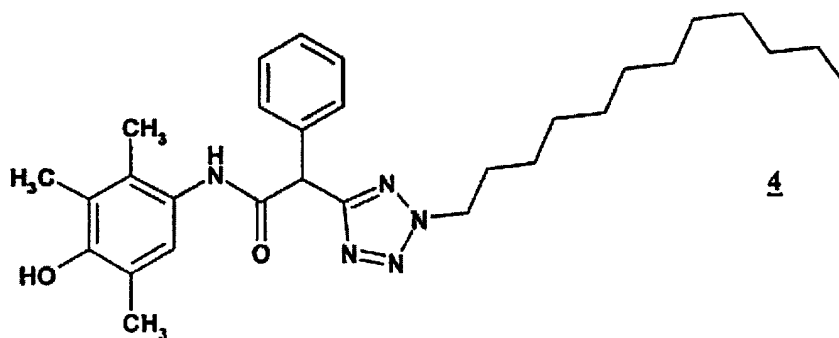
乙醇(100ml)中的溶液中, 和将混合物在环境温度下搅拌 5 小时。在浓缩到干燥之后, 将残余物采用水吸收, 采用 1N 盐酸酸化, 和采用乙醚萃取。采用水洗涤的有机相干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和在真空下浓缩, 以得到从石油醚结晶的油(8.9g)。

5 Mp=58°C

TLC: Merck 硅胶 60 F254

Rf=0.38 (95-5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH)

d) 2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(2-十二烷基-2H-5-四唑基)- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺 4



10

根据实施例 2c 中描述的方法使用以上获得的化合物 4c 代替化合物 2b 制备此化合物。

白色晶体

Mp=94°C

15 TLC: Merck 硅胶 60 F254

Rf=0.64 (50-50 EtOAc-己烷)

RMN (DMSO  $d_6$ )  $\delta$ : 0,84 (t, 3H), 1,21 - 1,34 (m, 18H); 1,87 (m, 5H); 2,06 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 4,58 (t, 2H); 5,5 (s, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,25 - 7,40 (m, 3H); 7,51 - 7,53 (m, 2H); 8,06 (s, 1H); 9,60 (s, 1H).

实施例 5

2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(2-十二烷基-2H-5-四唑基)- $\alpha$ -苯基  
20 N-乙酰苯胺 5

将化合物 4 (23.9g) 在少量乙醇中吸收和在手性的填装 AD 柱上色谱分离。通过采用 20-80 EtOH-己烷混合物的洗脱, 在溶剂的蒸发之后获得化合物 5 (10.9g)。

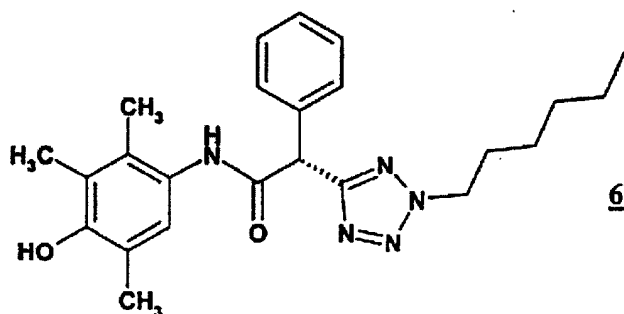
白色晶体

Mp=105°C

$\alpha_D^{25}=42.3^\circ$  (EtOH, c=0.362)

实施例 6

- 5 (+)-2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(2-己基-2H-5-四唑基)- $\alpha$ -苯基  
N-乙酰苯胺 6



- 根据实施例 4 中描述的方法，在阶段 4b 中，通过采用己基溴代替  
十二烷基溴，和然后根据实施例 5 中描述的方法拆分获得此化合物，  
10 洗脱采用 70-30 己烷-乙醇混合物进行。

白色晶体

Mp=108°C

TLC: Merck 硅胶 60 F254

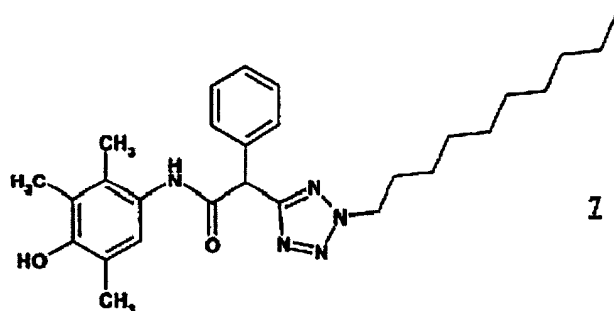
Rf=0.14 (10-90 EtOAc-石油醚)

- RMN (DMSO  $d_6$ )  $\delta$ : 0,84 (t, 3H); 1,24 (m, 6H); 1,87 (m, 5H); 7,06 (s, 3 H); 2,08 (s,  
3H); 4,64 (t, 2H); 5,5 (s, 1H) 6,7 (s, 1 H); 7,29 - 7,39 (m, 3H); 7,51 - 7,53 (m, 2H), 8,05  
15 (s, 1H); 9,60 (s, 1H).

实施例 7

- 2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(2-癸基-2H-四唑基)- $\alpha$ -苯基 N-乙酰  
苯胺 7





根据实施例 4 中描述的方法，在阶段 4b 中，通过采用癸基溴代替十二烷基溴得此化合物。

白色晶体

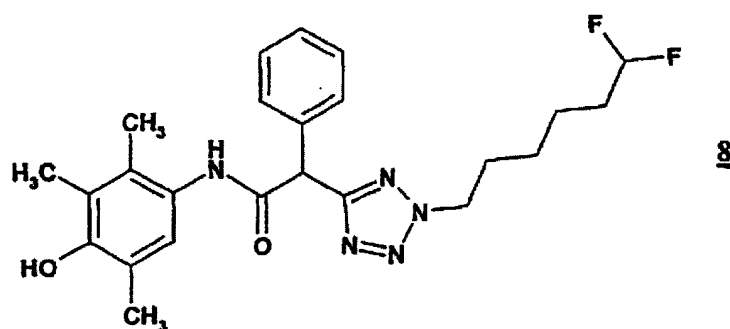
5 Mp=87°C

TLC: Merck 硅胶 60 F254

Rf=0.71 (80-20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc)

实施例 8

2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -[(2-(6,6-二氟-己基)-2H-四唑  
10 基)- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺] 8



根据实施例 4 中描述的方法，在阶段 4b 通过采用 1-溴-6,6-二氟己烷代替癸基溴，获得此化合物，1-溴-6,6-二氟己烷自身根据实施例 2a 通过采用 6-溴己醇代替 12-溴癸醇获得。

15 白色晶体

Mp=120°C

Merck 硅胶 60 F254

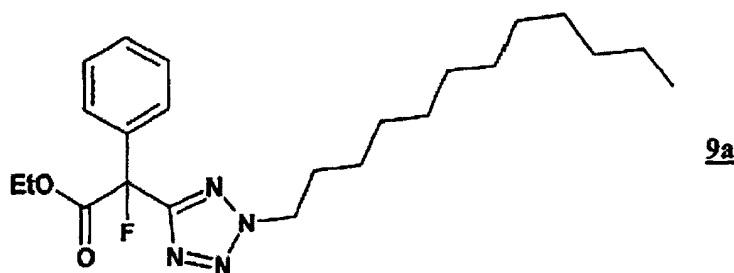
Rf=0.53 (70-30 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc)

RMN (DMSO<sub>d</sub>) δ : 1,26 - 1,41 (m, 4H) ; 1,75 - 1,90 (m, 4H) ; 1,92 (s, 3H) ; 2,06 (s, 3H) ;  
2,08 (s, 3H) ; 4,65 (t, 7H) ; 5,52 (s, 1H) ; 6,01 (t, 1H) ; 6,71 (s, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 3H) ;  
7,51 - 7,54 (m, 2H) ; 8,05 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

### 实施例 9

(+)-2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基-α-(2-十二烷基-2H-5-四唑基)-α-氟-α-苯基 N-乙酰苯胺 9

5 a) α-(2-十二烷基-2H-5-四唑基)-α-氟苯基乙酸乙酯 9a



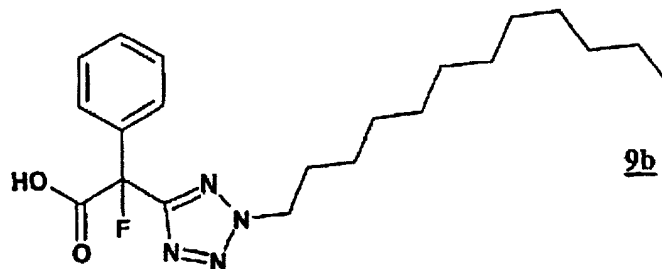
在 -8 °C 下在氮气下，将在 THF(120ml) 的溶液中的化合物 4b(10.65g, 0.027mol) 滴加到氢化钠(1.06g, 0.027mol) 在 THF(60ml) 的悬浮液中。在 30 分钟之后，加入 DMF(25ml) 和选择性荧光素  
10 (9.61g, 0.027mol)，和在环境温度下保持搅拌 20 小时。

将在真空下在浓缩之后获得的残余物采用乙醚吸收，和采用盐酸，采用水和采用盐水洗涤。在干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 之后，获得粗油性化合物 9a(10.9g)。

TLC: Merck 硅胶 60 F254

15 R<sub>f</sub>=0.66 (5-95 EtOAc-石油醚)

b) α-(2-十二烷基-2H-5-四唑基)-α-氟苯基乙酸 9b

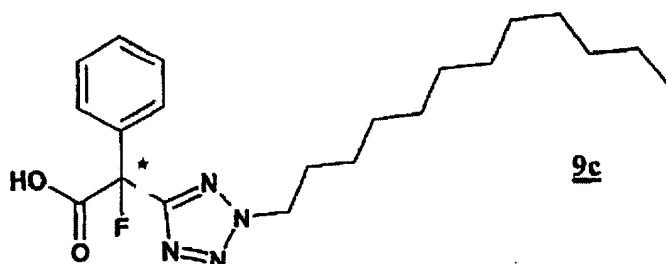


根据实施例 4c 中描述的方法，从以上获得的化合物 9b 开始获得此化合物。

20 Merck 硅胶 60 F254

Rf=0.45 (85-15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH)

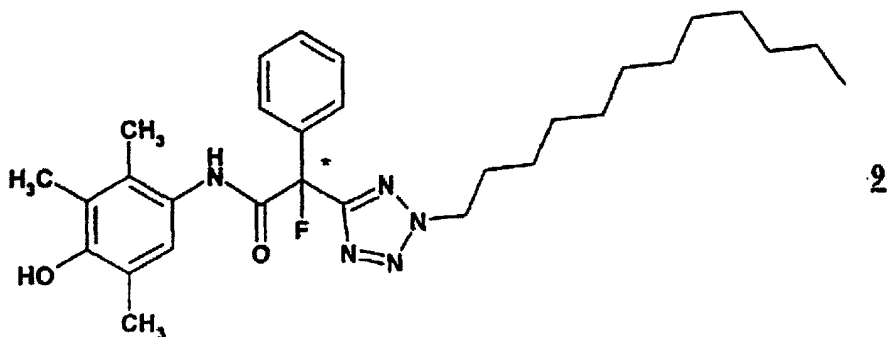
c) (+)- $\alpha$ -(2-十二烷基-2H-5-四唑基)- $\alpha$ -氟苯基乙酸 9c



将氯甲酸异丁酯 (13.3ml, 0.1mol) 和然后 N-甲基吗啉 (11.5ml, 0.1mol) 加入到化合物 9b (35g, 0.09mol) 在二氯甲烷 (300ml) 中的溶液中, 保持在 -10°C 下。在搅拌 30 分钟之后, 加入 (+)-降麻黄碱和将混合物在环境温度下搅拌 3 小时。将反应混合物采用水, 采用含水碳酸氢钠和采用盐水洗涤, 和然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 和在真空下浓缩。

由快速色谱分离这样获得的非对映异构体酰胺。通过采用 20-80 EtOAc-石油醚混合物的洗脱, 将最少的极性酰胺分离 (14.9g) 和采用浓盐酸 (300ml) 在二噁烷 (300ml) 中处理。在回流下搅拌 3 小时之后, 将混合物浓缩和然后采用二氯甲烷吸收, 和然后采用水, 采用 1N 盐酸和采用盐水洗涤。在干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 和在真空下的溶剂消除之后, 获得化合物 9c。

d) (+)-2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -(2-十二烷基-2H-5-四唑基)- $\alpha$ -氟- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺 9



根据实施例 2c 中描述的方法使用以上获得的化合物 9c 代替化合物 2b 制备此化合物。

白色晶体

Mp=126°C

$\alpha_D^{25}$ =66.1° (EtOH, c=0.31)

TLC: Merck 硅胶 60 F254

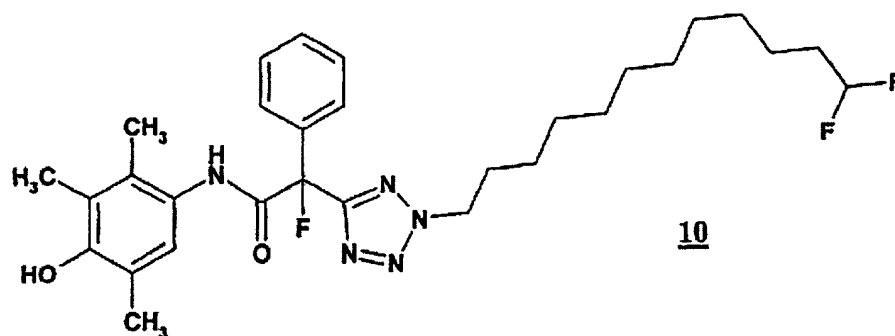
Rf: 0.40 (EtOAc)

RMN (DMSO  $d_6$ )  $\delta$ : 0,85 (t, 1s); 1,23 (m, 18H); 1,90 (m, 2H); 1,92 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 4,71 (t, 2H); 6,67 (s, 1H); 7,48 - 7,51 (m, 3H); 7,59 - 7,62 (m, 2H), 8,13 (s, 1H); 10,17 (s, 1H).

5

### 实施例 10

2', 3', 5'-三甲基-4'-羟基- $\alpha$ -[(2-(12, 12-二氟-十二烷基)-2H-四唑基)- $\alpha$ -氟- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺] 10



10

10 根据实施例 4b 中描述的方法, 通过采用实施例 2a 中所述获得的 1-溴-12, 12-二氟十二烷代替十二烷基溴制备此化合物。根据实施例 9a, b, d 中描述的方法处理这样获得的中间体化合物以得到化合物 10。

白色晶体

Mp=96°C

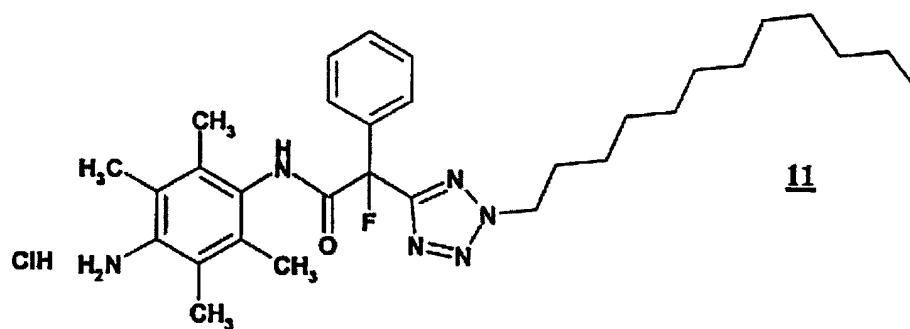
15 Merck 硅胶 60 F254

Rf=0.44 (30-70 EtOAc-石油醚)

RMN (DMSO  $d_6$ )  $\delta$ : 1,22 - 1,35 (m, 16H); 1,76 - 1,78 (m, 2H); 1,79 - 1,92 (m, 5H); 2,08 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 4,72 (t, 2H); 6,03 (t, 1H); 6,67 (s, 1H); 7,48 - 7,50 (m, 3H); 7,60 - 7,62 (m, 2H); 8,13 (s, 1H); 10,06 (s, 1H).

### 实施例 11

20 2', 3', 5', 6'-四甲基-4'-氨基- $\alpha$ -(2-十二烷基-2H-5-四唑基)- $\alpha$ -氟- $\alpha$ -苯基 N-乙酰苯胺; 盐酸盐



在 0°C 下在氮气下，采用在 THF (5ml) 中草酰氯 (0.2ml) 的溶液滴加处理，在实施例 9 中获得的化合物 9b (0.80g, 0.002mol) 在 THF (5ml) 中的溶液。在环境温度下搅拌 4 小时之后，将反应混合物滴加到二异丙基乙胺 (0.42ml) 和 2,3,5,6-四甲基-1,4-苯二胺 (0.37g, 0.0022mol) 在 THF 中的溶液中，在氮气下保持。

在搅拌 3 小时之后，将混合物在真空下浓缩，采用乙酸乙酯吸收，和采用水和采用盐水洗涤。在干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 和在真空下溶剂消除之后，回收油，由快速色谱精制该油，采用 95-5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 混合物进行洗脱。

将洗脱剂在真空下浓缩，采用丙酮 (10ml) 吸收和采用在异丙醇 (0.18ml) 中的 3.16N 盐酸处理。

将形成的沉淀物滤出，采用乙醚洗涤和干燥，以得到化合物 11 (220mg)。

15 白色晶体

Mp=168°C

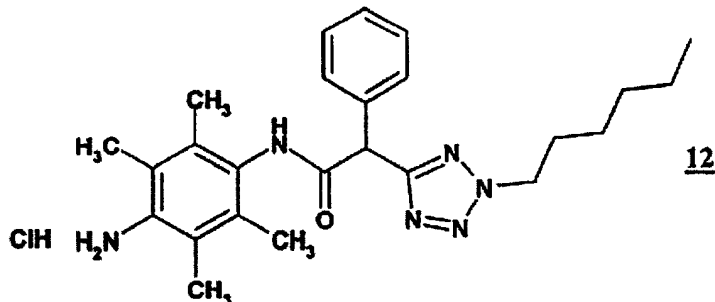
TLC:Merck 硅胶 60 F254

R<sub>f</sub>=0.20 (95-5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc-石油醚)

RMN (DMSO d<sub>6</sub>) δ : 0,85 (t, 3 H) ; 1,23 (m, 18 H) ; 1,94 (s, 3 H) ; 1,88 - 1,92 (m, 2 H) ; 1,99 (s, 3 H) ; 2,05 (s, 3 H) ; 2,07 (s, 3 H) ; 4,73 (t, 2 H) ; 7,49 - 7,50 (m, 3 H) ; 7,61 - 7,63 (m, 2 H) ; 10,28 (s, 1 H).

20 实施例 12

2',3',5',6'-四甲基-4'-氨基-α-(2-己基-2H-5-四唑基)-α-苯基 N-乙酰苯胺盐酸盐 12



根据实施例 2c 中描述的方法, 通过采用 2, 3, 5, 6-四甲基苯二胺代替 2, 3, 5-三甲基氨基苯酚, 和采用 $\alpha$ -(2-己基-2H-5-四唑基)苯基乙酸代替 $\alpha$ -(12, 12-二氟十二烷基硫代)苯基乙酸获得此化合物。

5 在采用盐酸的成盐之后, 在异丙醇中, 由采用乙醚的沉淀获得化合物 12。

白色晶体

Mp=252°C

TLC:Merck 硅胶 60 F254

10 Rf=0.48 (80-20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc)

将本发明的化合物进行药理学试验, 该试验显示它们在血胆固醇过多的治疗中和在动脉粥样硬化疾病的治疗中的潜在优点。

研究化合物它们的体内 ACAT 抑制效果和小鼠中血液胆固醇降低效果。

15 1-ACAT 抑制

使用 H. Chantan 等人的技术在鼠肝微粒体中体外评价化合物的 ACAT(酰基 COA:胆固醇 O-酰基转移酶)抑制活性 (Analytical Biochemistry, 173, 436-439, 1988)。

20 通过在下表 I 中的实施例报导活性, 该活性表达为采用本发明某些产物和 eflucimibe(由申请人提交的专利 W097/19918 的实施例 16) 获得的 50%抑制浓度(IC 50):

化合物 No.	IC <sub>50</sub> (nμ)
1	135
3	48
4	43
5	11

9	20
10	28
Eflucimibe	60

### 2-血液胆固醇降低活性

将雄性大鼠(160-180g)进行 Altromic C 1061 血胆固醇过多的饮食 4 天和采用悬浮液中化合物在悬浮液中, 在蒸馏水中 2% Tween 80 的溶液中口服平行处理。

- 5 在第 5 天, 将不禁食的动物采用乙醚麻醉, 和通过腹主动物将血液流至 EDTA 中。将血液立即离心和将血浆在 4℃ 下贮存。

然后由 CHOD-PAP 方法评定血浆胆固醇 (Boehringer Mannheim Ref. 237574)。50%有效剂量 (ED<sub>50</sub>) 相应于与对照动物相比降低血浆胆固醇浓度一半的剂量。

化合物 No.	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
1	0.25
3	0.022
4	0.029
5	0.025
9	0.012
10	0.029
Eflucimibe	0.12

- 10 本发明的化合物是有效的 ACAT 抑制性血液胆固醇降低剂, 它可用于疾病如血胆固醇过多和动脉粥样硬化的治疗。

药物组合物可以采用适用于口服、胃肠外或局部给药的形式, 例如采用胶囊、片剂、颗粒、明胶胶囊、液体固体、糖浆或口服悬浮液的形式提供, 和可包含适当的赋形剂。

- 15 每日剂量可以为 5-1000mg。