



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90109182.0

[51] Int.Cl⁵

C07K 5/06

[43] 公开日 1991 年 5 月 29 日

[22] 申请日 90.11.16

[30] 优先权

[32] 89.11.16 [33] US [31] 437,727

[32] 90.10.9 [33] US [31] 594,484

[71] 申请人 沃纳-兰伯特公司

地址 美国密歇根州

[72] 发明人 威廉·霍华德·罗克

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 孟八一 杨九昌

C07D241/24 C07D211/60

C07D213/54 C07D207/16

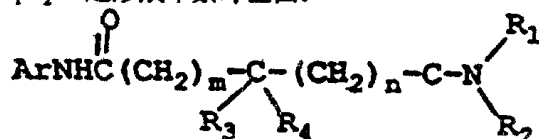
C07D295/14 C07D279/18

说明书页数: 36 附图页数:

[54] 发明名称 酰基辅酶 A: 胆甾醇基转移酶抑制剂

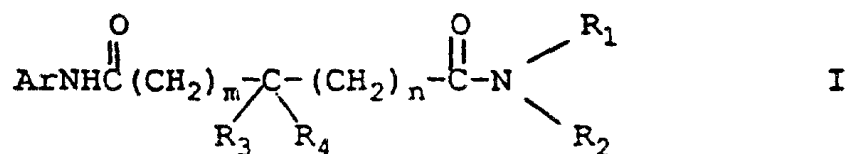
[57] 摘要

下式新化合物, 具有酰基辅酶 A: 胆甾醇基转移酶 (ACAT) 抑制活性, 因而可用于控制血液胆甾醇浓度。式中 Ar 是苯基或 1-或 2-萘基, 其中各 Ar 可以是取代或未取代的, m 和 n 是 0、1 或 2, R₃ 和 R₄ 是氢或末端碳原子可被羟基或胺基取代的烷基, 或者 R₃ 是氢而 R₄ 是 -NHR₁₀ (其中, R₁₀ 是氢、-C(=O)-烷基 C₁₋₆、-C(=O)-O-t-C₄H₉, 或 -C(=O)-OCH₂C₆H₅); 并且, R₁ 和 R₂ 是氢或脂族基团, 取代脂族基团、取代脂环脂族基团、杂脂族基团, 或 NR₁R₂ 一起形成单杂环基团。



权 利 要 求 书

1、下述通式 I 化合物或其药物上可以接受的盐，式 I 为：



式中 Ar 是

(a) 苯基 $(\text{CH}_2)_x$ — 其中 x 是 0 至 2，苯环可以未取代或由 1 至 3 个选自下述基团的取代基取代：

含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基；

含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基；

苯氧基；

羟基；

氟；

氯；

溴；

硝基；

三氟甲基；

—COOH；

—COO 烷基（其中烷基含有 1 至 4 个碳原子）；

—NR₅R₆，其中 R₅ 和 R₆ 分别是氢或含有 1 至 4 个碳原子的烷基；

(b) 取代或未取代的 1-或 2-萘基，所述取代基包括：

含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基；

含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基；羟基；氟；氯；溴；

硝基；三氟甲基； $-\text{COOH}$ ； $-\text{COO}$ 烷基，其中烷基含有 1 至 4

个碳原子； $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ，式中 R_5 和 R_6 的定义如前；

其中 m 和 n 各自独立为 0、1 或 2；

其中 R_3 和 R_4 各自独立为

(a) 氢；

(b) 含有 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基；

(c) 末端碳原子被羟基或 NR_5R_6 (R_5 和 R_6 的定义如前) 取代的含有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基；或者

(d) R_3 是氢， R_4 是 $-\text{NHR}_{10}$ 基团，其中 R_{10} 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 烷基 C_{1-6} ，式中，烷基部分是直链或支链的； R_{10} 还可以是

$-(\text{C}=\text{O})\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ； $-\overset{\text{X}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{NH}$ 烷基 C_{1-6} ，

其中 X 是氧或硫，而烷基部分是直链或支链的； $-\overset{\text{X}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{NHPh}$ ，式中 X 是氧或硫， Ph 是苯基或由 1 至 3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自氟、氯、溴、碘、三氟甲基、含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级烷基、含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级烷氧基，或 NR_5R_6 ，

式中 R_5 和 R_6 的定义如前；或者 R_{10} 代表 $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Ph}$ ，式中 Ph 是苯基或由 1 至 3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自：氟、氯、溴、碘、三氟甲基、含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级烷基、含有

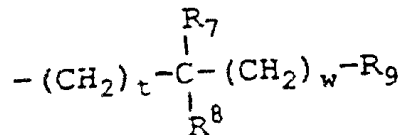
1 至 4 个碳原子的直链或支链低级烷基、或 NR_5R_6 ，其中， R_5 和 R_6 的定义如前；或者

(e) R_3 是氢， R_4 是 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ，其中 R_{12} 和 R_{13} 分别选自氢、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、苯基或苄基、或者是在芳香环的 2 至 6 位中的任何位置含有 1 至 3 个取代基的取代苯基或苄基，所述取代基选自氟、氯、溴、碘、三氟甲基、含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级烷基、含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级烷氧基、或 NR_5R_6 ，式中 R_5 和 R_6 的定义如前；

其中 R_1 和 R_2 分别独立为：

(a) 氢、

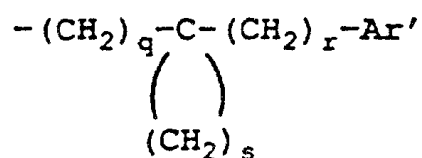
(b) 下式基团



式中 t 是 0 至 4； w 是 0 至 4，其前提是 t 和 w 的总和不能大于 5； R_7 和 R_8 分别选自氢或含有 1 至 6 个碳原子的烷基，或者当 R_7 是氢时， R_8 可以选自定义 R_6 的基团； R_9 是苯基或含有 1 至 3 个取代基的苯基，所述取代基选自含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，

(o)e
 $\parallel$
 含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，式 $-\text{S}-$ 烷基，其中 e 是 0、1 或 2，烷基是含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、苯氧基、羟基、氟、氯、溴、硝基、三氟甲基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}$ 烷基，其中烷基含有 1 至 4 个碳原子、或 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ，其中， R_5 和 R_6 的定义如前；

(c) 下式基团



式中 q 是 0 至 3 ; r 是 0 至 2 ; s 是 2 至 6 ; Ar' 是
苯基、

1-或 2-萘基、

由下述取代基取代的苯基, 1-或 2-萘基, 所述取代基包括
含有 1 至 6 个碳原子的烷基,

含有 1 至 6 个碳原子的烷氧基,

羟基,

苄氧基,

氟,

氯,

溴,

硝基,

三氟甲基,

-NH-COCH₃ ,

-CONH₂ ,

-COOH ,

-COO 烷基, 其中烷基含有 1 至 4 个碳原子,

-CH₂COOH ,

-CH₂CONH₂ ,

$-\text{NR}_5\text{R}_6$ ，其中， R_5 和 R_6 的定义如前；

(d) 含有 1 至 20 个碳原子的直链或支链烃链，该烃链可以是饱和的，也可以含有 1 至 3 个双键；

(e) 含有 1 至 6 个碳原子的烷基，其中末端碳原子由下述基团取代：羟基，式中 R_5 和 R_6 定义如前的式 NR_5R_6 基团、或 $-\text{COO}$ 烷基，式中的烷基是含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基；

(f) $-(\text{CH}_2)_p\text{Q}$ ，式中 p 是数字 0 至 3， Q 是 5- 或 6- 元单杂环或稠合双杂环，并且，在至少一个杂环中至少含有 1 至 4 个氮、氧或硫原子；

(g) 苯基或由 1 至 3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷硫基、 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ （其中 R_5 和 R_6 的定义如前）、羟基、硝基、氟、氯、溴、或三氟甲基；或

(h) NR_1R_2 一起代表吩噻嗪或形成单杂环，所述单杂环选自吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代或哌嗪子基，上述每个杂环都可以是未取代的或者由 1 个取代基取代，所述取代基选自二苯甲基、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、含有 1 至 6 个碳原子的 ω -羟基烷基、苯基、苄基、或取代的苯基或取代的苄基，其中含有 1 至 3 个取代基，这些取代基可以处于芳香环 2 至 6 位中的任何位置，并且上述取代基选自含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基、含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷氧基、羟基、氟、氯、溴、三氟甲基，或硝基。

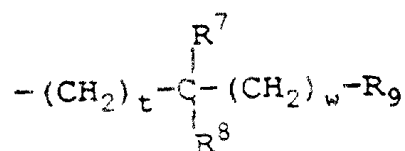
2、按照权利要求 1 的化合物，其中， Ar 是苯基 $(\text{CH}_2)_x$ ，式中 x 是 0 或 2。

3、按照权利要求2的化合物，其中，苯环是未取代的。

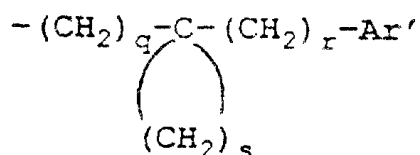
4、按照权利要求2的化合物，其中，苯环是取代的。

5、按照权利要求4的化合物，其中，在苯环的2-，6-位取代。

6、按照权利要求1的化合物，其中， R_1 和 R_2 中的每一个分别是氢或下式基团



7、按照权利要求1的化合物，其中， R_1 和 R_2 中的每一个分别是氢或下式基团



8、按照权利要求1的化合物，它是

$N-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-N'-(2,2-二苯基乙基)丙二酰胺$ ，

$N-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-N'-(1-苯基环戊基)甲基丙二酰胺$ ，

$N'-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-N'-(二苯基甲基)丙二酰胺$ ，

$N'-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-N,N-二(苯基甲基)丙二酰胺$ ，

$N'-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-N-(二苯基甲基)$

—N—(1-甲基乙基)丙二酰胺 ，
 $\text{N—[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]—}\beta\text{—氧—4—苯基—1—哌嗪丙酰胺}$ ，
 $\text{N—[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]—}\beta\text{—氧—4—苯基—1—哌啶丙酰胺}$ ，
 $(S) \text{—N—[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]—2—(羟甲基)—}\beta\text{—氧—1—吡咯烷丙酰胺}$ ，
 $\text{N'—[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]—N—甲基—N—[2—(2—吡啶基)乙基]丙二酰胺}$ ，
 $\text{N'—[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]—N—(1-甲基乙基)—N—(苯基甲基)丙二酰胺}$ ，
 $\text{N, N—二戊基—N'—[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]丙二酰胺}$ ，
 $\text{N—[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]—N'—(苯基甲基)丙二酰胺}$ ，
 $\text{N, N—二—(2—羟基乙基)—N'—[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]丙二酰胺}$ ，
 $\text{N'—[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]—N—[(4—氟苯基)甲基]—N—(1-甲基乙基)丙二酰胺}$ ，
 $\text{N—[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]—N'—(2—二甲基氨基乙基)—N'—(苯基甲基)丙二酰胺}$ ，
 $\text{N—[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]—N'—(2—羟基乙基)—N'—(苯基甲基)丙二酰胺}$ ，
 $\text{N—[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]—N'—(乙基)—}$

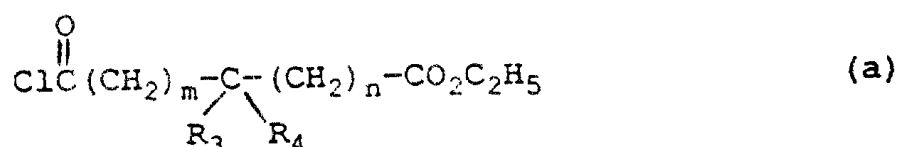
$N'-(2\text{-二乙基氨基乙基})\text{丙二酰胺}$ ，
 $N-[2,6\text{-二}(1\text{-甲基乙基})\text{苯基}]-\beta\text{-氧}-4\text{-(}2\text{-羟基乙基})-1\text{-哌嗪丙酰胺}$ ，
 $N-[2,6\text{-二}(1\text{-甲基乙基})\text{苯基}]-\beta\text{-氧}-1\text{-吗啉丙酰胺}$ ，
 $N-[2,6\text{-二}(1\text{-甲基乙基})\text{苯基}]-\beta\text{-氧}-1\text{-硫代吗啉丙酰胺}$ ，
 $N-[2,6\text{-二}(1\text{-甲基乙基})\text{苯基}]-N'-(2\text{-氰基乙基})-N'-(\text{苯基甲基})\text{丙二酰胺}$ ，
 $N-[2,6\text{-二}(1\text{-甲基乙基})\text{苯基}]-N'-(\text{二苯基甲基})\text{戊酰胺}$ ，
 $N'-[2,6\text{-二}(1\text{-甲基乙基})\text{苯基}]-N-(1\text{-甲基乙基})-N-[4\text{-(甲基亚磺酰基)苯基}]\text{甲基丙二酰胺}$ ，
 $N'-[2,6\text{-二}(1\text{-甲基乙基})\text{苯基}]-2,2\text{-二甲基}-N-(1\text{-甲基乙基})-N-(\text{苯基甲基})\text{丙二酰胺}$ ，
 $N'-[2,6\text{-二}(1\text{-甲基乙基})\text{苯基}]-N-(1\text{-甲基乙基})-N\text{-苯基丙二酰胺}$ ，
 $N-[2,6\text{-二}(1\text{-甲基乙基})\text{苯基}]-N-(1\text{-甲基乙基})-N-[3\text{-吡啶基}]\text{甲基丙二酰胺}$ ，
 $N-[2,6\text{-二}(1\text{-甲基乙基})\text{苯基}]-\beta\text{-氧}-4\text{-(苯基甲基)}-1\text{-哌嗪丙酰胺}$ ，
 $N-[2,6\text{-二}(1\text{-甲基乙基})\text{苯基}]-N-(1\text{-甲基乙基})-N-[4\text{-(甲硫基)苯基}]\text{甲基丙二酰胺}$ ，
 $N-[3-[2,6\text{-二}(1\text{-甲基乙基})\text{苯基}]\text{氨基}]-$

1, 3-二氧丙基]-N-苯基甘氨酸乙酯,
 N-[2, 6-二(1, 1-二甲基乙基)苯基]-4-(2-甲氧基苯基)-β-氧-1-哌嗪丙酰胺,
 N-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-1-(二苯基甲基)-1-哌嗪丙酰胺,
 N-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-β-[[(4-甲氧基苯基)甲基](2-吡啶基)氨基]-β-氧丙酰胺,
 N-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-β-氧-10H-吩噻嗪-10-丙酰胺,
 N'-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-N-(2-嘧啶基)-丙二酰胺,
 N-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-N'-庚基丙二酰胺,
 N, N'-二-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-丙二酰胺,
 N'-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-N-[[4-(二甲基氨基)苯基]甲基]-N-(1-甲基乙基)丙二酰胺,
 N-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-N'-(1, 1, 3, 3-四甲基丁基)丙二酰胺,
 N'-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-N-甲基-N-辛基丙二酰胺,
 N-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-N'-(1, 1-二甲基-2-苯基乙基)丙二酰胺,
 N-[2, 6-二(二甲基氨基)苯基]-2, 6-二(1-甲

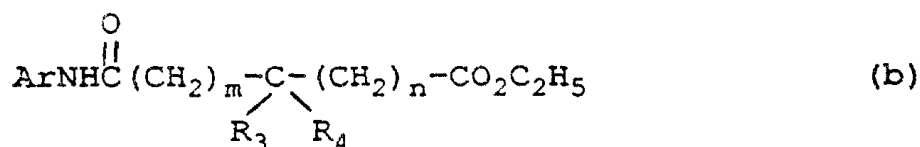
基乙基)苯基]丙二酰胺, 和

N' - [2, 6 - 二(1 - 甲基乙基) 苯基] - N - 甲基 - N - 十八烷基丙二酰胺。

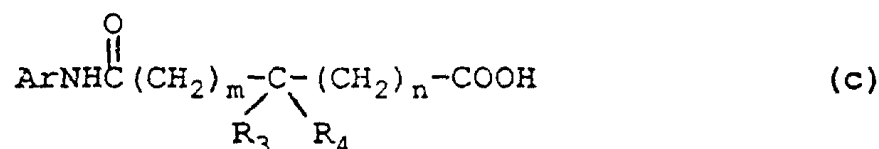
9、制备式中 R_4 不是式 NHR_{10} 或 $NR_{12}R_{13}$ 基团的权利要求 1 所述化合物的方法, 该方法包括: 在非质子性的非极性溶剂中, 在叔胺存在下, 使式 ArH_2 芳胺与式 (a) 酰氯反应, 得到式 (b) 酯酰胺, 式 (a) 为



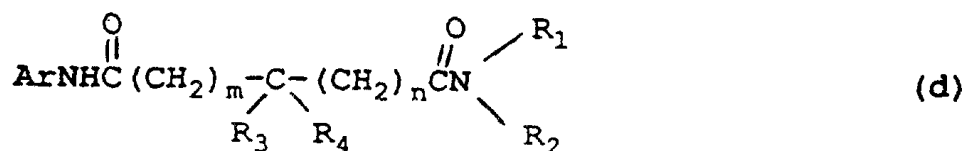
式 (b) 为



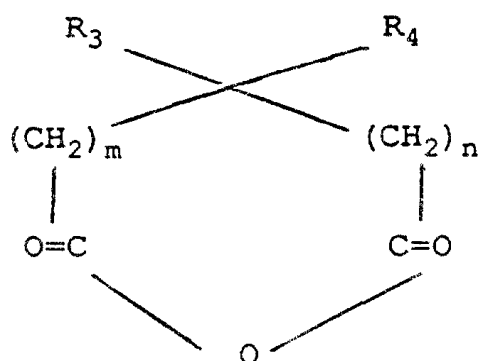
然后用碱性适中的碱水溶液处理式 (b) 化合物得到式 (c) 酸酰胺, 式 (c) 为



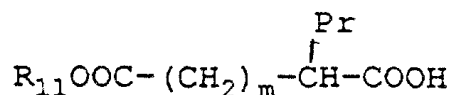
然后使式 (c) 化合物与式 HNR_1R_2 胺反应, 使之转化为式 (d) 二酰胺, 式 (d) 为



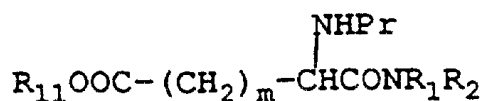
式中，Ar、R₁、R₂、R₃、R₄、m、和n的定义如权利要求1所述，其不同之处在于R₄不是NHR₁₀或NR₁₂R₁₃，或者，在非质子性的非极性溶剂中，由式ArNH₂芳胺与下式酸酐反应，



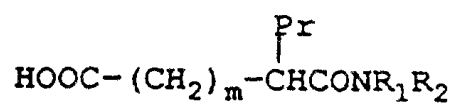
得到前述式(c)酰胺酸，按前述方法将(c)转化成式(d)二酰胺，并且，当欲制备式中R₄是NHR₁₀或NR₁₂R₁₃的权利要求1化合物时，由下式化合物与碳化二亚胺反应，



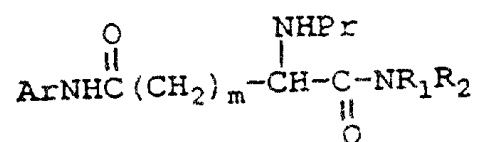
式中m的定义同权利要求1所述，R₁₁是低级烷基，Pr是叔丁氧羰基或苄氧羰基，然后加入式中R₁和R₂的定义同权利要求1所述的式HNR₁R₂胺，得到下式酯酰胺，



然后将该酯酰胺水解成相应的下式酰胺酸



用碳化二亚胺处理该酰胺酸，并使之与式中 Ar 的定义同权利要求 1 所述的式 ArNH₂ 胺反应，得到下式化合物



将后者去保护，并酰化或烷化，即可制得式中 R₄ 是 NHR₁₀ 或 NR₁₂R₁₃ 的权利要求 1 所述化合物。

酰基辅酶 A：胆甾醇基转移酶抑制剂

本发明涉及具有药理活性的化合物、含有所述化合物的药用组合物和药物治疗方法。更具体地讲，本发明涉及能抑制酰基辅酶 A：胆甾醇基转移酶（ACAT）的某些新化合物、含有这些化合物的药用组合物以及治疗高胆甾醇血症和动脉粥样硬化的方法。

近年来，胆甾醇血浆浓度过高在人体病理变化中所起的作用一直深受重视。据认为：血管系统中胆甾醇的沉积是多种病理变化（包括冠心病）的起因。

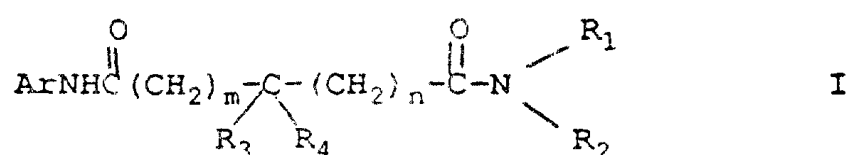
最初对这一问题的研究着眼于寻找能有效地降低血清胆甾醇总浓度的治疗剂。现已清楚：胆甾醇在血液中是以复合微粒的形式转运的，所述复合微粒的中心是胆甾烯基酯和甘油三酯，而外层主要由磷脂和能被特异受体识别的各种蛋白组成。例如，胆甾醇以低密度脂蛋白胆甾醇（LDL胆甾醇）的形式被转运到血管沉积部位，而以高密度脂蛋白胆甾醇（HDL胆甾醇）的形式从上述部位转运走。

根据这些发现，寻找控制血清胆甾醇治疗剂的研究转向寻求其作用更有选择性的化合物，即，这些化合物能有效地升高血清 HDL 胆甾醇浓度和/或降低 LDL 胆甾醇浓度。尽管这些药物在调节血清胆甾醇浓度方面是有效的，但它们在控制膳食胆甾醇在体内通过肠壁的早期吸收方面其作用甚微或完全无效。

在小肠粘膜细胞中，膳食胆甾醇以游离胆甾醇的形式被吸收，该游离胆甾醇必须通过酰基辅酶 A：胆甾醇基转移酶（ACAT）的作用被酯化后，才能够被包裹成乳糜微粒，进而释放入血流。因此，能

有效地抑制 ACAT 作用的治疗剂可以阻止膳食胆固醇由肠道吸收进血流或阻止已排入肠道的胆固醇由于机体自身调节作用而被再吸收。

本发明提供了一类具有 ACAT 抑制活性的化合物及其药物上可以接受的盐、用于制备所述化合物的中间体，这类化合物的结构式为：



式中 Ar 是

(a) 苯基 $(\text{CH}_2)_x$ — 其中 x 是 0 至 2，苯环可以未取代或由 1 至 3 个选自下述基团的取代基取代：

含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基；

含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基；

苯氧基；

羟基；

氟；

氯；

溴；

硝基；

三氟甲基；

—COOH；

—COO 烷基（其中烷基含有 1 至 4 个碳原子）；

—NR₆R₆，其中 R₆ 和 R₆ 分别是氢或含有 1 至 4 个碳原子的烷基；

(b) 取代或未取代的 1-或 2-萘基，所述取代基包括：

含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基；

含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基；羟基；氟；氯；溴；

硝基；三氟甲基； $-\text{COOH}$ ； $-\text{COO}$ 烷基，其中烷基含有 1 至 4

个碳原子； $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ，式中 R_5 和 R_6 的定义如前；

其中 m 和 n 各自独立为 0、1 或 2；

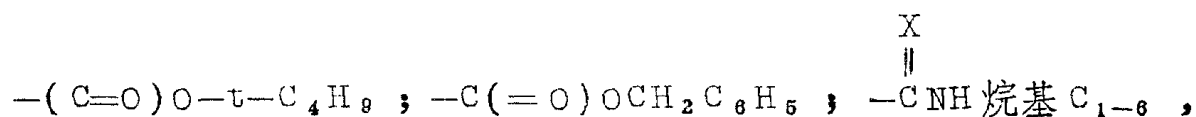
其中 R_3 和 R_4 各自独立为

(a) 氢；

(b) 含有 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基；

(c) 末端碳原子被羟基或 NR_5R_6 (R_5 和 R_6 的定义如前) 取代的含有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基；或者

(d) R_3 是氢， R_4 是 $-\text{NHR}_{10}$ 基团，其中 R_{10} 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 烷基 C_{1-6} ，式中，烷基部分是直链或支链的； R_{10} 还可以是



其中 X 是氧或硫，而烷基部分是直链或支链的； $-\overset{\text{X}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{NHPh}$ ，式中 X 是氧或硫， Ph 是苯基或由 1 至 3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自氟、氯、溴、碘、三氟甲基、含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级烷基、含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级烷氧基，或 NR_5R_6 ，

式中 R_5 和 R_6 的定义如前；或者 R_{10} 代表 $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Ph}$ ，式中 Ph 是苯基或由 1 至 3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自：氟、氯、溴、碘、三氟甲基、含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级烷基、含有

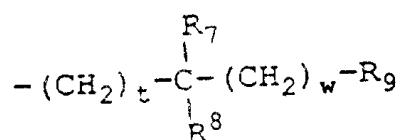
1 至 4 个碳原子的直链或支链低级烷基、或 NR_5R_6 ，其中， R_5 和 R_6 的定义如前；或者

(e) R_3 是氢， R_4 是 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ，其中 R_{12} 和 R_{13} 分别选自氢、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、苯基或苄基、或者是在芳香环的 2 至 6 位中的任何位置含有 1 至 3 个取代基的取代苯基或苄基，所述取代基选自氟、氯、溴、碘、三氟甲基、含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级烷基、含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级烷基、或 NR_5R_6 ，式中 R_5 和 R_6 的定义如前；

其中 R_1 和 R_2 分别独立为：

(a) 氢、

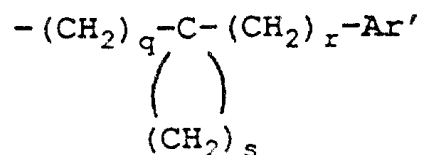
(b) 下式基团



式中 t 是 0 至 4； w 是 0 至 4，其前提是 t 和 w 的总和不能大于 5； R_7 和 R_8 分别选自氢或含有 1 至 6 个碳原子的烷基，或者当 R_7 是氢时， R_8 可以选自定义 R_9 的基团； R_9 是苯基或含有 1 至 3 个取代基的苯基，所述取代基选自含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，

(o)e
 $\parallel$
 含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，式 $-\text{S}-$ 烷基，其中 e 是 0、1 或 2，烷基是含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、苯氧基、羟基、氟、氯、溴、硝基、三氟甲基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}$ 烷基，其中烷基含有 1 至 4 个碳原子、或 $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ，其中， R_5 和 R_6 的定义如前；

(c) 下式基团



式中 q 是 0 至 3 ; r 是 0 至 2 ; s 是 2 至 6 ; Ar' 是

苯基、

1-或 2-萘基、

由下述取代基取代的苯基, 1-或 2-萘基, 所述取代基包括含有 1 至 6 个碳原子的烷基,

含有 1 至 6 个碳原子的烷氧基,

羟基,

苄氧基,

氟,

氯,

溴,

硝基,

三氟甲基,

$-\text{NH}-\text{COCH}_3$,

$-\text{CONH}_2$,

$-\text{COOH}$,

$-\text{COO}$ 烷基, 其中烷基含有 1 至 4 个碳原子,

$-\text{CH}_2\text{COOH}$,

$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$,

$-NR_5R_6$ ，其中， R_5 和 R_6 的定义如前；

(d) 含有 1 至 20 个碳原子的直链或支链烃链，该烃链可以是饱和的，也可以含有 1 至 3 个双键；

(e) 含有 1 至 6 个碳原子的烷基，其中末端碳原子由下述基团取代：羟基，式中 R_5 和 R_6 定义如前的式 NR_5R_6 基团、或 $-COO$ 烷基，式中的烷基是含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基；

(f) $-(CH_2)_pQ$ ，式中 p 是数字 0 至 3， Q 是 5-或 6-元单杂环或稠合双杂环，并且，在至少一个杂环中至少含有 1 至 4 个氮、氧或硫原子；

(g) 苯基或由 1 至 3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷硫基、 $-NR_5R_6$ （其中 R_5 和 R_6 的定义如前）、羟基、硝基、氯、氟、溴、或三氟甲基；或

(h) NR_1R_2 一起代表吩噻嗪或形成单杂环，所述单杂环选自吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代或哌嗪子基，上述每个杂环都可以是未取代的或者由 1 个取代基取代，所述取代基选自二苯甲基、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、含有 1 至 6 个碳原子的 ω -羟基烷基、苯基、苄基、或取代的苯基或取代的苄基，其中含有 1 至 3 个取代基，这些取代基可以处于芳香环 2 至 6 位中的任何位置，并且上述取代基选自含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基、含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷氧基、羟基、氟、氯、溴、三氟甲基，或硝基。

本发明还提供了含有式 I 化合物的药用组合物和用式 I 化合物治疗高胆甾醇血症和动脉粥样硬化的方法。式 I 中 R_1 和 R_2 均为氢的

化合物是用作制备本发明药用化合物的中间体。所有其它式 I 化合物都是 ACAT 抑制剂。

本发明化合物提供了一类新的二酰胺类化合物，它们是 ACAT 抑制剂，因而可用于治疗高胆固醇血症和动脉粥样硬化。

含 1 至 20 个碳原子的直链或支链饱和烃链的示范实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、正庚基、正辛基、正十一烷基、正十二烷基、正十六烷基、2, 2-二甲基十二烷基、2-乙基十四烷基和正十八烷基。

可列举的具有 1 至 20 个碳原子和 1 至 3 个双键的直链或支链烃链是乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-戊烯基、2-辛烯基、5-壬烯基、4-十一碳烯基、5-十七碳烯基、3-十八碳烯基、9-十八碳烯基、2, 2-二甲基-11-二十碳烯基、9, 12-十八碳二烯基和十六碳烯基。

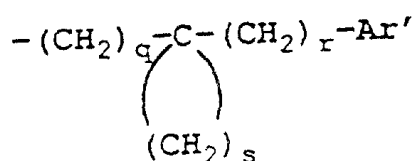
含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基包括：例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、叔丁氧基和戊氧基。

术语含有 1 至 6 个碳原子的烷硫基意指基团 C_{1-6} 烷基-S-，其中烷基部分是直链或支链的。

5 或 6 元单杂环或稠合双杂环是至少在一个环上至少含有 1 至 4 个杂原子的单环或稠合双环芳香环，所述杂原子是例如氮、氧或硫或它们的混合。这类杂环基团包括例如：噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、苯并噻唑基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、或含氮杂环的 N-氧化物。

更具体地讲，这类杂环可以是 2-或 3-噻吩基；2-或 3-呋

优选的本发明化合物是式中 Ar 是苯基或 Ar' 是苯基或取代苯基的那些化合物，更优选的是式中 Ar' 是在 2, 6 一位取代的苯基的那些化合物。本发明的其他优选化合物是式中 R₁ 或 R₂ 代表下式基团


$$-(\text{CH}_2)_t-\overset{\overset{\text{R}_7}{|}}{\underset{\underset{\text{R}_8}{|}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_w-\text{R}_9$$

21

式 I 化合物的药学上可接受的盐也是本发明的一部分。

酸成盐可按下列法制得：将本发明化合物的游离碱与一当量适宜的、无毒的、药学上可接受的酸反应，然后蒸发反应所用的溶剂，必要时可将得到的盐重结晶。该游离碱也可从酸成盐中回收，其方法是：将酸成盐与适宜碱（如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、氢氧化钠等）的水溶液反应。

制备本发明化合物酸成盐的适宜酸包括（但不限制于）：乙酸、苯甲酸、苯磺酸、酒石酸、溴氢酸、盐酸、柠檬酸、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乳酸、苹果酸、马来酸、甲磺酸、Pamoic acid、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸等。适宜于制备药学上可接受的无毒盐的酸的等级是制药专业人员熟知的，可参见：例如，Stephen N. Berge, et al. J. Pharm. Sciences, 66 : 1-19 (1977)。

由于化合物中有不对称中心存在，本发明化合物也可以存在不同的立体异构形式。本发明包括化合物的所有立体异构体及它们的混合物，其中包括外消旋混合物。必要时可通过本专业公知的方法（例如在手性色谱柱中分离立体异构体），得到单一的立体异构体。

此外，用药学上可接受的溶剂（如水、乙醇等），本发明化合物可以溶剂化形式存在，也可以以非溶剂化形式存在。就本发明目的而言，一般可以认为溶剂化形式与非溶剂化形式相当。

如下面表 1 中的数据所示，本发明化合物是酰基辅酶 A：胆甾醇酰基转移酶（ACAT）的高效抑制剂，因此它能有效地抑制胆甾醇的酯化和通过肠细胞壁的转运。本发明化合物可用于药物制剂，以治疗高胆甾醇血症和动脉粥样硬化。

用体外试验〔详见 Field, F.J. and Malone, R.G.,
Biochemica et Biophysica 712:557-570(1982)〕
 测定了本发明的代表化合物抑制 ACAT 的能力。该试验通过测定放射
 标记的胆甾醇油酸酯的量来评价受试化合物抑制胆甾醇被油酸酰化的
 能力，所述放射标记的胆甾醇油酸酯是在含有兔肠微粒体的组织制备
 物中由放射标记的油酸形成的。

数据列于表 1，它们是以 IC_{50} 值表示的，即：抑制酶的 50%
 活性所需的受试化合物浓度。

表 1

化 合 物	IC_{50} (μM)
N-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基] -N'-(2, 2-二苯基乙基)丙二酰胺	0.77
N-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基] -N'-(1-苯基环戊基)甲基丙二酰胺	0.99
N-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基] -N'-(二苯基甲基)丙二酰胺	0.49
N'-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基] -N, N-二(苯甲基)丙二酰胺	0.013
N'-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基] -N-(二苯基甲基)-N-(1-甲基乙基) 丙二酰胺	0.020

在一次称为 APCC 的体内筛选试验中，将 Sprague-Dawley
 雄性大鼠 (200-225 g) 随机分成几个试验组，在下午 4 点，
 给予载体 (CMC/Tween) 或化合物与载体的混悬液，按规定，用含

有1%或0.5%胆酸的PCC饲料代替正常饲料，让大鼠在晚间自由地消耗饲料，第二天上午8点，处死取血样，用标准方法分析血中胆甾醇含量。采用方差分析，然后用Fisher最小显著性检验来确定同一载体的平均胆甾醇值之间的统计学差异。本发明的代表化合物的试验结果列于表2。

表 2

实施例化合物	变化%
(mg/dl)	
N-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]	+7
-N'-(1-苯基环戊基)甲基丙二酰胺	
N-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]	-20
-N'-(二苯基甲基)丙二酰胺	
N'-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]	-42
-N,N-二(苯基甲基)丙二酰胺	
N'-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]	-41
-N-(二苯基甲基)-N-(1-甲基乙基)丙二酰胺	

在治疗中，将本发明的式I化合物或其药物上可以接受的盐用于治疗高胆甾醇血症或动脉粥样硬化，其给予病人的剂量为每天250—3000mg。对于体重为约70kg的正常成人而言，上述剂量可换算为每天5—40mg/kg体重。然而所用的具体剂量是可以改变的，它取决于病人的需要、待治疗病情的严重程度及所用化合物的活性。对于具体病例的最佳剂量的确定是专业人员熟知的。

就用本发明化合物制备药用组合物而言，惰性的、药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、可分散颗粒、胶囊和扁囊剂。

固体载体可以是一种或数种物质，所述物质也可以用作稀释剂、芳香剂、增溶剂、润滑剂、混悬剂、粘合剂、崩解剂；固体载体也可以是包胶囊物质。

在粉剂中，载体是一种细分散固体，该固体与细分散的活性成分组成混合物。在片剂中，活性成分与具有必要的粘合性质的载体按适宜比例混合，然后压成所需的形状和大小。

粉剂和片剂最好含有约5—70%（重量）的活性成分。适宜的载体是碳酸氢镁、硬脂酸镁、滑石粉、乳糖、糖、果胶、糊精、淀粉、黄蓍质、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

“制剂”一词也包括活性化合物与作为载体的包胶囊物质组成的制剂，所述包胶囊物质提供一个包裹活性成分（含或不合其它载体）的胶囊，于是该胶囊便与活性成分结合成一体。同法也可包括扁囊制剂。

片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊剂可用作适宜于口服给药的固体剂型。

液体形式的制剂包括适宜于口服的溶液、混悬液和乳化液。将活性化合物溶于水，必要时加入适宜的芳香剂、着色剂、稳定剂和增稠剂，可制得供口服的水溶液。将细分散的活性成分与粘稠物质（如天然的或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和制药专业公知的其它混悬剂）一起分散于水中，可制得供口服的水混悬剂。

优选的药物制剂是单元剂型，在这种剂型中，制剂被分成含有适量活性成分的单元剂量。单元剂型是一种包装的制剂，该包装内含有

制剂的独立剂量，例如，包装于小瓶或安瓿中的片剂、胶囊和粉剂。单元剂型也可以是胶囊、扁囊或片剂本身，还可以是适宜数量的任何上述包装形式。

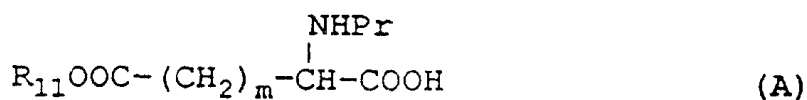
可以采用各种方法制备本发明化合物，所有这些方法包括众所周知的已知方法。在反应式 1 中，所列出的反应路线用于制备式中 R_4 不是 $-NHR_{10}$ 或 $NR_{12}R_{13}$ 的式 I 化合物。芳胺 (1) 与适宜的酰卤，例如，与酰氯 (2) 在下述溶剂中及在下述叔胺存在下，于约 0°C 至 25°C 反应约 1 至 24 小时，得到酰胺 (3)，所述溶剂是非质子性的非极性溶剂，例如，乙酸乙酯、四氢呋喃、乙醚或二氯甲烷；所述叔胺的例子是三乙胺、二异丙基乙胺或吡啶。用碱性适中的碱水（例如，氢氧化钠）在低级醇（例如，甲醇或乙醇）中，处理酰胺 (3)，使之转化成游离酸 (4)，反应温度是 $25-80^{\circ}\text{C}$ ，反应时间约为 1 至 20 小时。可以采用各种方法将游离酸转化成二酰胺 (5)，只要能加入适宜式 NHR_1R_2 胺而得到活性酯的所有方法基本上均可采用，式中 R_1 和 R_2 的定义如式 I 所述。例如，可在二氯甲烷中用碳化二亚胺（例如，二环己基碳化二亚胺）处理酸 (4)，然后使其在约 0°C 至 25°C 下与胺反应。另外，在叔胺（如：三乙胺）存在下，酸 (4) 与下述氯甲酸酯反应，得到一混合酸酐，所述氯甲酸酯包括氯甲酸的甲酯、乙酯或异丁基酯，然后再使所得酸酐与式 NHR_1R_2 胺反应。另外，酸 (4) 可以经羰基二咪唑处理，然后与适宜的胺反应，或者通过用亚硫酸酐或草酰酐/DMF 处理，可以将酸 (4) 转化成相应的酰氯，然后在碱存在下与适宜的式 NHR_1R_2 胺反应。式 NHR_1R_2 胺可从市场购得或按本技术领域已知方法制得。

按照反应式 2 所示的方法也可制得式中 R_4 不是式 $-NHR_{10}$ 基团

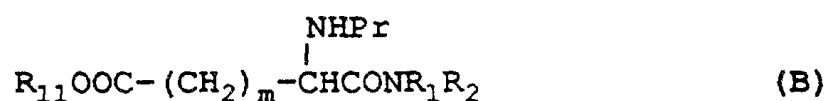
的本发明化合物，即，在非质子性的非极性溶剂中使适宜的芳胺(1)与酸酐(6)反应，得到酸(4)，然后，再按上述方法将酸(4)转化为二酰胺。可以理解，在反应式2所示的反应路线中，氨基的加成是可以逆转的。也就是说，可以先使酸酐与 NHR_1R_2 胺反应，得到反应式1列出的式7化合物，然后，可采用前述能提供活性酯的方法处理化合物(7)，使其加上适宜的式 ArNH_2 芳胺，转化成式(5)化合物。

此外，按照下述方法可以制得式中 R_3 和 R_4 不是氢的式I化合物，即，由相应的式中 R_3 和 R_4 是氢的化合物与碱度适中的碱(例如，氢化钠或碳酸钠)在DMF反应，然后用适宜的式 R_3X 或 R_4X 卤代烷进行烷化即可，式中 R_3 和 R_4 的定义除了不是氢外与式I所述相同，卤素是例如氯。

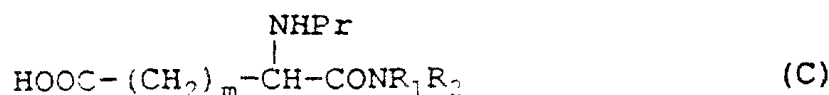
采用下述方法可以制得式中 R_3 是氢， R_4 是式 $-\text{NHR}_{10}$ 或 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 的本发明化合物，即：式(A)化合物与碳化二亚胺(如：二环己基碳化二亚胺)反应，然后加入式 NHR_1R_2 胺，反应温度的变化范围是约 0°C 至 25°C ，式(A)为



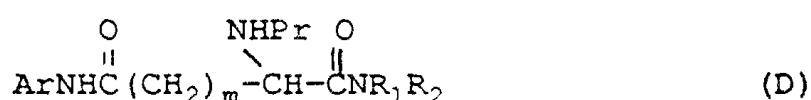
式中 R'' 是 C_{1-4} 低级烷基， m 是0、1或2，Pr是保护基，例如，叔丁氧羰基或苄氧羰基，式 NHR_1R_2 中 R_1 和 R_2 的定义如前。然后将所得式(B)酰胺酯用碱性适中的碱水解转化成酰胺，得到式(C)化合物，式(B)为



式 (C) 为

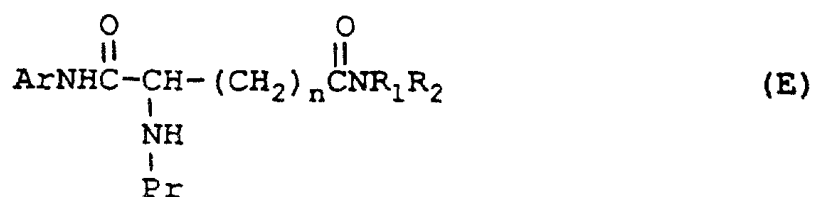


使式 (C) 化合物与前述碳化二亚胺反应，然后加入适宜的式 ArNH_2 芳胺 (式中 Ar 的定义如前)，得到式 (D) 化合物



如有必要，除去保护基，得到式中 R_3 是氢， R_4 是式 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 基团 (其中， R_{12} 和 R_{13} 是氢) 的式 I 化合物。按照公知方法，可以将后一化合物酰化，例如，使后一化合物与适宜的酰氯或异氰酸酯或硫代异氰酸酯反应，得到式中 R_3 是氢， R_4 是 NHR_{10} 的式 I 化合物，或者，按本领域的公知方法将后一化合物烷化，可以制得式中 R_3 是氢， R_4 是 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ (其中 R_{12} 和 R_{13} 中不都是氢) 的式 I 化合物。

从前文描述中显而易见的是：按照前述一般方法，只将加入胺的次序颠倒，即可制得式中 n 是 0、1 或 2 的下述式 (E) 化合物。



式 (A) 化合物可从市场购得，也可从相应的 2 酯衍生物制得。

实施例 1

N-〔2, 6-二(1-甲基乙基)苯基〕-N'-(2, 2-二苯基乙基)丙二酰胺

(a) 在0℃, 将36.7 g (0.24 mole) 乙基丙二酰氯 (工艺纯) 滴加到由43.30 g (0.24 mole) 2, 6-二异丙基苯胺、过量的三乙胺及400 ml 乙酸乙酯组成的混合物中, 随着反应混合物变成浆状, 再加入乙酸乙酯。将该反应混合物在0℃搅拌1小时, 然后在室温放置30分钟。滤出所形成的白色沉淀, 在旋转蒸发器上浓缩, 将剩下的油结晶, 在结晶物中加入己烷, 过滤收集固体, 得到3-〔〔2, 6-二(1-甲基乙基)苯基〕氨基〕-3-氧丙酸乙酯。

(b) 在室温下, 将17ml 1M NaOH 加到含有4.6 g (0.016 mole) 前述所得乙酯的50 ml 甲醇中, 然后加入水, 直到溶液变得混浊为止。将该溶液在室温下放置2小时, 然后用旋转蒸发器浓缩, 用水和乙酸乙酯稀释, 并用1N HCl 酸化。加入盐水, 分层, 用盐水洗涤有机层, 用MgSO₄ 干燥, 过滤, 汽提成白片状固体。该固体经用己烷重结晶, 得到3-〔〔2-双(2-甲基)苯基〕氨基〕-3-氧丙酸。

(c) 在室温下, 将0.41 g (0.002 mole) 二环己基碳化二亚胺加到由0.52 g (0.002 mole) 所得上述酸、0.40 g (0.002 mole) 2, 2-二苯基乙胺及25 ml CH₂Cl₂ 组成的混合物中。将该反应混合物在室温下放置4天, 然后用乙酸乙酯稀释, 用H₃PO₄ 和盐水洗涤, 用MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至粘稠状透明油状物。将该浓缩物用乙酸乙酯和乙酸乙酯/己烷

(50 : 50) 重结晶, 得到题目化合物。

IR-IB 890914; MS-MB 891126; NBR-ND 893682.

计算值: C, 78.70; H, 7.74; N, 6.33.

实验值: C, 78.42; H, 7.74; N, 6.30.

采用实施例 1 (c) 的方法, 用下述表 3 所列出的适宜量的胺代替 2, 2-二苯基乙胺, 得到了表 3 列出的各个产物:

表 3

胺	产 物
1-苯基环戊基甲基胺	N-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-N'-(1-苯基环戊基)甲基丙二酰胺; IR(KBr) 3278, 2962, 1670, 1653, 1628, 1497 cm ⁻¹
二苯基甲基胺	N-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-N'-(二苯基甲基)丙二酰胺; IR(KBr) 3262, 1664, 1644, 1521, 699 cm ⁻¹
N, N-二(苯基甲基)胺	N'-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-N, N-二(苯基甲基)丙二酰胺; IR(KBr) 3224, 2962, 1674, 1614, 1533, 1449, 703 cm ⁻¹

表 3 (续)

胺	产 物
N-二苯基甲基-N-(1-甲基乙基)胺	N'-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-N-(二苯基甲基)-N-(1-甲基乙基)丙二酰胺 IR(KBr) 3280, 2964, 1676, 1627, 708 cm ⁻¹
N-苯基哌嗪	N-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-β-氧-4-苯基-1-哌嗪丙酰胺 IR(KBr) 3216, 2961, 1684, 1628, 1506, 1459, 1230, 758 cm ⁻¹
N-苯基哌啶	N-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-β-氧-4-苯基-1-哌啶丙酰胺 IR(KBr) 2965, 1660, 1645, 1496, 1445, 1214, 699 cm ⁻¹
2-羟基甲基吡咯烷	(S)-N-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-2-(羟基甲基)-β-氧-1-吡咯烷丙酰胺; IR(KBr) 3371, 3248, 1640, 1534, 1451, 1067 cm ⁻¹

表 3 (续)

胺	产 物
N-苯基甲基-N-(1-甲基乙基)胺	N'-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-N-(1-甲基乙基)-N-(苯基甲基)丙二酰胺; IR(KBr) 3245, 2961, 1682, 1618, 1067, 1533, 1449, 716 cm ⁻¹
N-(2-吡啶基乙基)-N-甲基胺	N'-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-N-甲基-N-[2-(2-吡啶基)乙基]丙二酰胺; IR(KBr) 3294, 2963, 1666, 1652, 1644, 1509, 1434, 748 cm ⁻¹
N, N-二戊基胺 苯基甲基胺	N, N-二戊基-N-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]丙二酰胺; N-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]-N'-(苯基甲基)丙二酰胺; IR(KBr) 3316, 3234, 1650, 1546, 1528, 1256, 746 cm ⁻¹
N, N-二-(2-羟基乙基)胺	N, N-二-(2-羟基乙基)-N'-[2, 6-二(1-甲基乙基)苯基]丙二酰胺; IR(KBr) 3410, 3252, 3245, 1655, 1634, 1363, 624 cm ⁻¹

表 3 (续)

胺	产 物
N-(4-氟苯基甲基)- N-(1-甲基乙基) 胺	N'-[2,6-二(1-甲基乙基) 苯基]-N-[(4-氟苯基)甲基] -N-(1-甲基乙基)丙二酰胺; IR(KBr) 3293, 1671, 1630, 1512, 1223, 797 cm^{-1}
N-(2-二甲基氨基乙 基)-N-苯基甲基胺	N-[2,6-二(1-甲基乙基) 苯基]-N'-(2-二甲基氨基乙基) -N'-(苯基甲基)丙二酰胺; IR(KBr) 3185, 2964, 1623, 1609, 1531, 1459, 703 cm^{-1}
N-(2-羟基乙基)- N-苯基甲基胺	N-[2,6-二(1-甲基乙基) 苯基]-N'-(2-羟基乙基)- N'-(苯基甲基)丙二酰胺; IR(KBr) 3249, 2964, 1654, 1627, 1533, 700 cm^{-1}
N-乙基-N-(2-二 乙基氨基乙基)胺	N-[2,6-二(1-甲基乙基) 苯基]-N'-(乙基)-N'-(2- 二乙基氨基乙基)丙二酰胺; IR(Q膜) 3243, 2937, 2931, 1685, 1670, 1624, 1203, 785 cm^{-1}

表 3 (续)

胺	产 物
N - (2 - 羟基乙基) 哌 嗪	N - [2 , 6 - 二 (1 - 甲基乙基) 苯基] - β - 氧 - 4 - (2 - 羟基乙 基) - 1 - 哌嗪丙酰胺 ; IR (KBr) 3426, 2961, 1638, 1525, 1054, 733 cm^{-1}
吗啉	N - [2 , 6 - 二 (1 - 甲基乙基) 苯基] - β - 氧 - 1 - 吗啉丙酰胺 ; IR (KBr) 3235, 1669, 1529, 1440, 1224, 798 cm^{-1}
硫代吗啉	N - [2 , 6 - 二 (1 - 甲基乙基) 苯基] - β - 氧 - 硫代吗啉丙酰胺 ; IR (KBr) 3439, 1654, 1467, 1343, 961, 796 cm^{-1}
N - (2 - 氰基乙基) - N - (苯基甲基) 胺	N - [2 , 6 - 二 (1 - 甲基乙基) 苯基] - N' - [2 - 氰基乙基] - N' - (苯基甲基) 丙二酰胺 ; IR (KBr) 3259, 2969, 1642, 1533, 1335, 742 cm^{-1}
异丙基苯基胺	N' - [2 , 6 - 二 (1 - 甲基乙基) 苯基] - N - (1 - 甲基乙基) - N - 苯基丙二酰胺

表 3 (续)

胺	产 物
	IR(KBr) 3261, 2966, 1645, 1629, 1538, 1531, 1522, 1353, 703 cm ⁻¹
异丙基-2-吡啶基甲 基胺	N-[2, 6-二(1-甲基乙基) 苯基]-N-(1-甲基乙基)-N -[(3-吡啶基)甲基]丙二酰胺; IR(KBr) 2967, 1666, 1630, 1539, 1413, 971, 713 cm ⁻¹
N-苄基哌嗪	N-[2, 6-二(1-甲基乙基) 苯基]-β-氧-4-(苯基甲基) -1-哌嗪-丙酰胺; IR(KBr) 3263, 2961, 1681, 1618, 1521, 1457, 1000, 699 cm ⁻¹
二苯基胺	N'-[2, 6-二(1-甲基乙基) 苯基]-N,N-二苯基丙二酰胺; IR(KBr) 3243, 1661, 1646, 1540, 1349, 695 cm ⁻¹
异丙基-4-甲硫基苯 基胺	N'-[2, 6-二(1-甲基乙基) 苯基]-N-(1-甲基乙基)-N -[(4-(甲硫基)苯基)甲基] 丙二酰胺;

表 3 (续)

胺	产 物
苯基氨基乙酸乙酯	IR(KBr) 3248, 2965, 1684, 1601, 1331, 799 cm^{-1} N-[3-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]氨基]-1,3-二 氧丙基]-N-苯基甘氨酸乙酯; IR(KBr) 3238, 1738, 1646, 1389, 1208, 763 cm^{-1}
N-(2-甲氧基苯基) 哌嗪	N-[2,6-二(1,1-二甲基 乙基)苯基]-4-(2-甲氧基苯 基)- β -氧-1-哌嗪丙酰胺; IR(KBr) 3265, 1654, 1629, 1489, 1040, 935 cm^{-1}
N-二苯甲基哌嗪	N-[2,6-二(1-甲基乙基) 苯基]-1-(二苯甲基)-1-哌 嗪丙酰胺; IR(KBr) 3391, 3291, 2963, 1634, 1452, 796, 706 cm^{-1}
4-甲氧基苄基-2- 吡啶基胺	N-[2,6-二(1-甲基乙基) 苯基]- β -[[(4-甲氧基苯基) 甲基](2-吡啶基)氨基]- β - 氧丙酰胺;

表 3 (续)

胺	产 物
吩噻嗪	IR(KBr) 3254, 3248, 2931, 1654, 1467, 1250, 799 cm^{-1} N-[2, 6-二(1-甲基乙基) 苯基]- β -氧-10H-吩噻嗪- 10-丙酰胺;
4-甲氧基苯基-2- 嘧啶基胺	IR(KBr) 3330, 2963, 1654, 1474, 1344, 739 cm^{-1} N'-[2, 6-二(1-甲基乙基) 苯基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲 基]-N-(2-嘧啶基)丙二酰胺;
庚胺	IR(KBr) 3298, 3238, 2962, 1669, 1514, 1414, 808 cm^{-1} N-[2, 6-二(1-甲基乙基) 苯基]-N'-庚基丙二酰胺;
2, 6-二异丙基苯胺	IR(KBr) 3327, 3273, 1671, 1523, 1443, 748 cm^{-1} N, N'-二[2, 6-二(1-甲基 乙基)苯基]丙二酰胺;
(4-二甲基氨基苄基) (异丙基)胺	IR(KBr) 3233, 1648, 1520, 1257, 715 cm^{-1} N'-[2, 6-二(1-甲基乙基) 苯基]-N-[(4-(二甲基氨基)

表 3 (续)

胺	产 物
1, 1, 3, 3-四甲基 丁基胺	苯基〕甲基〕-N-(1-甲基乙基) 丙二酰胺； IR(KBr) 3262, 2963, 1617, 1525, 1447, 1346, 1069, 743 cm^{-1}
(甲基)(辛基)胺	N-[2, 6-二(1-甲基乙基) 苯基〕-N'-(1, 1, 3, 3-四甲基丁 基)丙二酰胺； IR(KBr) 3438, 3297, 2936, 1653, 1540, 1473, 1230 cm^{-1} N'-(2, 6-二(1-甲基乙基) 苯基〕-N-甲基-N-辛基丙二酰 胺；
1, 1-二甲基-2-苯 基乙基胺	IR(KBr) 3284, 3263, 2927, 1654, 1508, 1129, 717 cm^{-1} N-[2, 6-二(1-甲基乙基) 苯基〕-N'-(1, 1-二甲基-2-苯 基乙基)丙二酰胺； IR(KBr) 3297, 2964, 1643, 1559, 1457, 1364, 702 cm^{-1}
2, 6-二(二甲基氨基) 苄基胺	N-[2, 6-二(二甲基氨基)苯 基〕-2, 6-二(1-甲基乙基)

表 3 (续)

胺	产 物
(甲基)(十八烷基)胺	苯基}丙二酰胺; IR(KBr) 3462, 3243, 1658, 1507, 1324, 727 cm ⁻¹ N'-[2, 6-二(1-甲基乙基) 苯基]-N-甲基-N-十八烷基丙 二酰胺; IR(KBr) 3297, 2961, 2923, 1653, 1629, 1512, 1406, 719 cm ⁻¹

按照实施例6的通法, 仅用适量的吡啶-3-甲醛或4-二甲基氨基苯甲醛代替4-硫甲基苯甲醛, 即可分别制得N-(1-甲基乙基)-3-吡啶甲胺和4-(二甲基氨基)-N-(1-甲基乙基)苯甲胺。

实施例2

N-(1-甲基乙基)二苯基甲胺

将由9.88 g (0.04 mole) 二苯甲基溴、2.4 g (0.04 mole) 异丙胺、过量三乙胺及300 ml 乙酸乙酯组成的混合物在室温下搅拌过夜。先将该反应混合物减压浓缩, 然后再加入一部分三乙胺, 并将该反应混合物在蒸汽浴上加热。加入过量的浓HCl, 然后用乙酸乙酯洗涤该混合物, 用氢氧化钠使之碱化, 用乙酸乙酯提取, 用硫酸镁干燥, 得到油状题目化合物。

实施例 3

N-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-N'-(二苯基甲基)戊二酰胺

(a) 将置于 50 ml 乙酸乙酯中的 3.34 g (0.02 mole) 2,6-二异丙基苯胺和 2.31 g (0.02 mole) 戊二酸酐的混合物在蒸汽浴上加热过夜,然后在室温下放置 3 昼夜。将该混合物移入乙酸乙酯,用 1 N 的 HCl 和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,汽提成一粘油。加入 1/1 己烷/乙酸乙酯使之产生白色结晶沉淀,得到 4-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基氨基羰基]丁酸。

(b) 在 0℃,将 0.44 g (0.0021 mole) 二环己基碳化二亚胺一次加入由 0.58 g (0.002 mole) 前述所得酸、0.40 g (0.0022 mole) 二苯甲基胺及 100 ml CH_2Cl_2 组成的混合物中。连续搅拌,并将反应混合物温热至室温反应过夜。将该反应混合物在室温下放置 2 天,过滤,减压浓缩。将浓缩液移至 CH_2Cl_2 中,经 SiO_2 (70-250) 过滤,用 CH_2Cl_2 洗脱,得到题目化合物。IR(KBr) 3262, 1655, 1638, 1524, 697 cm^{-1}

实施例 4

4-[(2,2-二苯基乙基)氨基羰基]丁酸

在蒸汽浴上加热由 0.99 g (0.005 mole) 2,2-二苯基乙基胺、0.58 g (0.005 mole) 戊二酸酐及 50 ml 乙酸乙酯组成的混合物,直到形成溶液为止。将该溶液减压浓缩成油,后者经 SiO_2 (70-250) 过滤,用乙酸乙酯洗脱,得到题目化合物。

按实施例 4 的方法,用适量的二苯甲胺或二苄基胺代替 2,2-

二苯基乙胺，分别制得了下述酸：

4-〔〔(二苯基甲基)氨基〕羰基〕丁酸。

4-〔〔N, N-二(苯基甲基)氨基〕羰基〕丁酸。

实施例5

3-〔(2, 2-二苯基乙基)氨基羰基〕丙酸

将由0.99 g (0.005 mole) 2, 2-二苯基乙胺和0.50 g (0.005 mole) 琥珀酸酐及50 ml 乙酸乙酯组成的混合物加热，直到形成溶液为止。将该溶液在室温下放置过夜，然后减压浓缩。将浓缩液移至乙酸乙酯和己烷中，过滤收集所产生的固体，用乙酸乙酯洗涤该固体，得到题目化合物。

按实施例5的方法，用适量的二苯基甲胺或二苄基胺代替2, 2-二苯基乙胺，制得下述酸：

3-〔(二苯基甲基)氨基羰基〕丙酸，

3-〔〔N, N-二(苯基甲基)氨基〕羰基〕丙酸。

实施例6

N-(1-甲基乙基)-4-(甲硫基)苄胺

在200 ml 甲醇中，将4-硫甲基苯甲醛(15.3 g, 100 mole)和异丙胺(8.0 g, 140 mole)与约40 g作为干燥剂的硫酸钙一起混合。将该混合物在室温下搅拌过夜，然后用半小时的时间加入3.9 g 硼氢化钠。将该反应混合物在室温下搅拌过夜，然后经过滤元件过滤。将滤液浓缩至干，将所得残留物在150 ml 1 N 氢氧化钠和乙酸乙酯之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用MgSO₄干燥，过滤，汽提成一澄清的油，由此得到题目化合物。IR(KBr) 3248, 1684, 1601, 1522, 1331, 799 cm⁻¹。

实施例 7

N' - [2, 6 - 二 (1 - 甲基乙基) 苯基] - N - (1 - 甲基乙基)
- N - [[4 - (甲基亚硫酰基) 苯基] 甲基] 丙二酰胺

将 N' - [2, 6 - 二 (1 - 甲基乙基) 苯基] - N - (1 - 甲基乙基) - N - [[4 - (甲硫基) 苯基] 甲基] 丙二酰胺
(1.40 g, 3.2 mmole) 和间氯过苯甲酸 (0.69 g, 80%) 于室温下搅拌过夜。将该反应混合物浓缩至干, 移入乙酸乙酯中, 依次用 NaHSO₃ 水溶液、K₂CO₃ 水溶液和 NaCl 水溶液洗涤, 干燥 (MgSO₄), 浓缩。经 SiO₂ (70 - 230 目) 过滤, 用乙酸乙酯洗脱, 将产物纯化, 得到白色泡沫状产物。0.51 g, 35%
IR (KBr) 3253, 2965, 1677, 1637, 1521, 799 cm⁻¹。

实施例 8

N' - [2, 6 - 二 (1 - 甲基乙基) 苯基] - 2, 2 - 二甲基 - N
- (1 - 甲基乙基) - N - (苯基甲基) 丙二酰胺

将草酰氯 (50 ml) 加到 5.0 g 二甲基丙二酸中, 室温下加入几滴 DMF, 立即发生反应。用旋转蒸发器除去过量的草酰氯, 留下可流动黄色油。在室温下, 将该油加到由 6.7 g 2, 6 - 二异丙基苯胺、5.6 g N - 苄基异丙基胺、过量三乙胺及 250 ml 乙酸乙酯组成的混合物中。在室温下放置 30 分钟后, 将该反应混合物浓缩至干。将残留物移至乙酸乙酯中, 再次用旋转蒸发器浓缩。将残留物移至乙酸乙酯中, 用 200 ml 1N HCl 和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩得到棕色油。试图用己烷和 1 / 1 己烷 / 乙酸乙酯结晶, 但只得到不纯的产物。将该棕色油经硅胶 (70 - 230 目) 过滤, 用 1 / 1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱, 得到一油状产物, 该油经乙醚

结晶，得到 1.66 g (10.4%) 产物。IR(KBr) 3335, 2967, 1670, 1624, 1497 cm^{-1} 。

实施例 9

(±) [1-[[[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]氨基]羰基]-2-[(1-甲基乙基)(苯基甲基)氨基]-2-氧乙基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯

(a) 将 31.7 g (150 mmole) 氨基丙二酸二乙酯盐酸盐溶于 400 ml 1/1 THF/ H_2O 中，将该溶液冷却至 0℃，加入 20 ml 三乙胺，然后加入 35 g 二碳酸二叔丁基酯。将该反应混合物在 0℃ 搅拌 1.25 小时，然后，迅速温热至 50℃。将该反应混合物在室温下搅拌过夜，浓缩除去 THF，用乙酸乙酯稀释，用 200 ml 10% 柠檬酸溶液和盐水洗涤，干燥 (MgSO_4)，过滤，浓缩，得到一澄清粘稠液体，由此得到 N-[[二(乙氧羰基)甲基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯。43.3 g, 100%，IR(LF) 2938, 1761, 1720, 1506, 1370, 1163, 780 cm^{-1} 。

(b) 将上述 (a) 所得酯 (11.02 g, 40 mmole) 置于 30 ml 乙醇中，并使之与 40 ml 1N NaOH 混合，然后温和地加热 (40℃)，与此同时在旋转蒸发器上缓慢除去溶剂。加入水，将该混合物浓缩，得到一粘稠油。将该油移至 H_2O 中，在室温下放置过夜。用水将该水溶液稀释，用 10% 柠檬酸溶液使之酸化，用乙醚提取两次。将该醚溶液干燥 (MgSO_4) 过滤，浓缩，得到油状 N-[(羧基)(乙氧基羰基)甲基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯 (9.19 g, 92.8%)，该油放置结晶。IR(KBr) 3288, 2985, 1767, 1757, 1665, 1656, 1369, 1169, 777 cm^{-1} 。

(c) 将前述(b)所得酯(9.0 g, 36.4 mmole) 和 2,6-二异丙基苯胺(7.0 g) 的混合物置于400 ml 二氯甲烷中, 冷却至0℃, 一次加入8.0 g 二环己基碳化二亚胺。在0℃ 搅拌该反应混合物, 将其慢慢温热至室温, 并在室温下搅拌过夜。将该反应混合物温和地回流2小时, 然后浓缩至干。将残留物移至乙酸乙酯中, 依次用10%柠檬酸溶液、NaHCO₃水溶液和NaCl水溶液洗涤。用MgSO₄干燥有机层, 过滤, 浓缩, 得到灰白色固体, 在己烷中制浆, 过滤收集, 得到3-[[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]氨基]-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-3-氧丙酸乙酯, 9.51 g (64%)。IR(KBr) 3267, 2966, 1666, 1528, 1311, 735 cm⁻¹。

(d) 将上述(c)所得酯(7.7 g, 19 mmole) 置于50 ml 甲醇中, 于室温下加入25 ml 1N NaOH。用旋转蒸发器浓缩该反应混合物, 加入水, 再加入5 ml 1N NaOH 和10 ml 甲醇。用蒸汽浴短暂地(约5分钟)加热该混合物, 然后用旋转蒸发器浓缩除去甲醇, 用水稀释, 用乙酸乙酯洗涤。用柠檬酸溶液使水层酸化, 并用氯化钠使之饱和, 再用乙酸乙酯提取。将乙酸乙酯溶液干燥(MgSO₄), 过滤, 浓缩, 得到白色固体状3-[[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]氨基]-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-3-氧代丙酸, 5.69 g, 79.5%。IR(KBr) 3307, 2968, 1692, 1661, 1507, 1166, 744 cm⁻¹。

(e) 在室温下, 将羰基二咪唑(2.5 g) 加到0.5 g (13.2 mmole) 前述(d)所得酸及200 ml CH₂Cl₂ 的混合物中。将所得黄色溶液温热至30℃, 时间是约5分钟, 然后加入

2.5 g N-苄基异丙胺。将该反应混合物在室温下搅拌过夜，浓缩至干，将残留物移至乙酸乙酯中。依次用 H_2O 、10% 柠檬酸溶液、 $NaHCO_3$ 水溶液及盐水洗涤该溶液，干燥 ($MgSO_4$)，过滤，浓缩，得到一黄色油。该油经硅胶 (70-230 目) 过滤纯化，用 8/2 己烷/乙酸乙酯洗脱，得到油/泡沫状题目化合物，4.96 g (73.7%)，IR(KBr) 3278, 1729, 1669, 1499, 1364, 1282, 781 cm^{-1} 。

实施例 10

2-氨基-N'-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-N-(1-甲基乙基)-N-(苯基甲基)丙二酰胺

在室温下，将三氟乙酸 (15 ml) 加到实施例 9 产物 (2.47 g, 4.8 mmole) 中。将该反应混合物在室温下放置 2 天，将该反应混合物浓缩，得到一粘油，后者在 $NaHCO_3$ 水溶液和乙酸乙酯之间分配。用氯化钠水溶液洗涤该乙酸乙酯溶液，干燥 ($MgSO_4$)，过滤，浓缩，得到灰白色泡沫状题目化合物，2.81 g (94.3%)。IR(KBr) 3297, 2965, 1646, 1496, 925, 729 cm^{-1} 。

实施例 11

N'-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-N-(1-甲基乙基)-N-(苯基甲基)-2-[[(丙基氨基) 羰基] 氨基] 丙二酰胺

将异氰酸丙酯 (0.5 ml) 在室温下加到溶于 15 ml 乙酸乙酯的实施例 10 产物 (0.36 g, 0.88 mmole) 中。用旋转蒸发器浓缩该反应混合物，将残留物在乙酸乙酯中再用异氰酸丙酯 (5 ml) 处理一次。减压除去挥发物，残留物在室温下放置过夜。

加入己烷/乙酸乙酯(1:1)使之产生白色固体沉淀,过滤收集之,得到0.32g(75%)题目化合物。IR(KBr) 3362, 1631, 1466, 732 cm^{-1} 。

实施例 12

N'-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-2-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-(1-甲基乙基)-N-(苯基甲基)丙二酰胺

使实施例10产物(0.33g, 0.81 mmole)和过量三乙胺的混合物在乙酸乙酯中于室温下与0.17g 4-氟苯甲酰氯反应。将该反应混合物在室温下放置5天,然后用乙酸乙酯稀释该反应混合物,依次用 Na_2CO_3 水溶液、1N盐酸、NaCl水溶液洗涤,干燥(MgSO_4);过滤,浓缩,得到白色固体状题目化合物,0.38g(88.4%)。IR(KBr) 3272, 2967, 1625, 1489, 1237, 768 cm^{-1} 。

实施例 13

N'-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-2-[[[(2-甲氧基苯基)氨基]羰基]氨基]-N-(1-甲基乙基)-N-(苯甲基)丙二酰胺

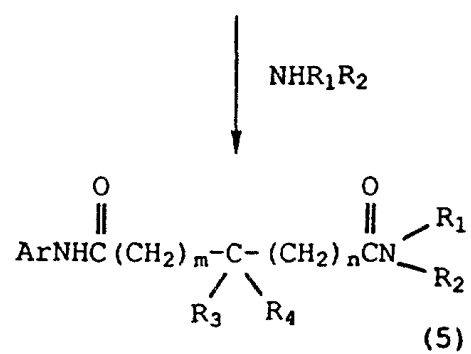
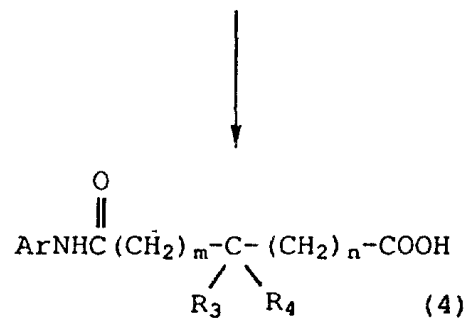
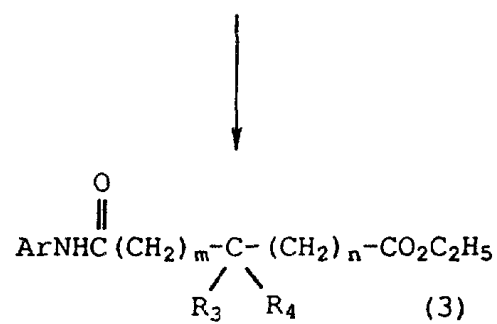
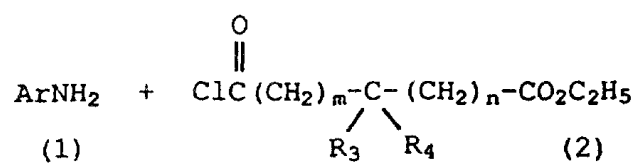
将实施例10产物(0.35g, 0.85 mmole)溶于15 ml 乙酸乙酯中,然后使之与0.14g 异氰酸2-甲氧基苯基酯反应。将该反应混合物浓缩,得到一粘油,将后者溶于乙酸乙酯中,于室温下放置5天。加入己烷,形成白色固体,过滤收集,得到题目化合物,0.33g,(70%)。IR(KBr) 3374, 1686, 1546, 1516, 1443, 743 cm^{-1} 。

实施例 14

N' - [2, 6 - 二 (1 - 甲基乙基) 苯基] - 2 - [[[[4 - (二甲基氨基) 苯基] 氨基] 硫代甲基] 氨基] - N - (1 - 甲基乙基)
- N - (苯基甲基) 丙二酰胺

将实施例 10 产物 (0.32 g, 0.78 mmole) 和
0.16 g 异硫氰酸 4 - 二甲基氨基苯基酯的混合物在乙酸乙酯中于
室温下放置 8 天。将该反应混合物浓缩成粘稠的油, 加入 9 / 1 己烷
/ 乙酸乙酯使该油结晶。过滤收集产物, 得到题目化合物, 0.40 g
(87%)。IR (KBr) 3316, 3199, 1515, 1362, 1173,
732 cm⁻¹。

反应式 I



反应式 II

