[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D221/06
C07D221/16 C07D221/18
A61P 3/06 A61K 31/435

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01811219.6

[43] 公开日 2003 年 8 月 13 日

[11] 公开号 CN 1436174A

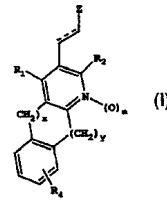
[22] 申请日 2001.6.12 [21] 申请号 01811219.6
[30] 优先权
[32] 2000. 6.15 [33] US [31] 60/211,594
[86] 国际申请 PCT/US01/18868 2001.6.12
[87] 国际公布 WO01/96311 英 2001.12.20
[85] 进入国家阶段日期 2002.12.16
[71] 申请人 布里斯托尔－迈尔斯斯奎布公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 J·A·罗布尔 B·－C·陈
C·－Q·孙
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 周慧敏 刘 玥

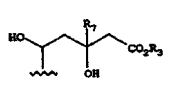
权利要求书 9 页 说明书 75 页

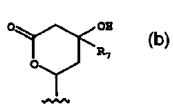
[54] 发明名称 HMG－CoA 还原酶抑制剂及其作为治疗与胆固醇相关疾病的药物的应用

[57] 摘要

下述结构(式(I))所示的化合物及其可药用盐是 HMG CoA 还原酶抑制剂，并因此可用于抑制胆固醇生物合成，调节血清脂类，例如降低 LDL 胆固醇和/或增加 HDL 胆固醇，和治疗高脂血症、异常脂血症、激素替代治疗、高胆固醇血症、高甘油三酯血症和动脉粥样硬化以及阿耳茨海默氏症和骨质疏松。 Z 是式(a)或式(b)； n 是 0 或 1； x 是 0、1、2、3 或 4； y 是 0、1、2、3 或 4，条件是 x 和 y 当中至少有一个不是 0；任选有一个或多个 $(CH_2)_x$ 和/或 $(CH_2)_y$ 的碳与另外的碳形成 3－7 元螺环； R_1 和 R_2 相同或不同，并独立地选自烷基、芳基烷基、环烷基、链烯基、环烯基、芳基、杂芳基或环杂烷基； R_3 是 H 或低级烷基； R_4 和 R_7 如说明书所定义。

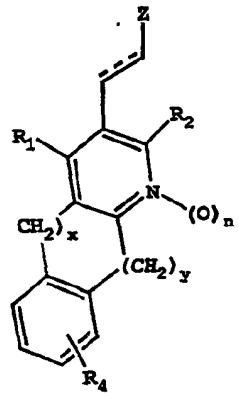






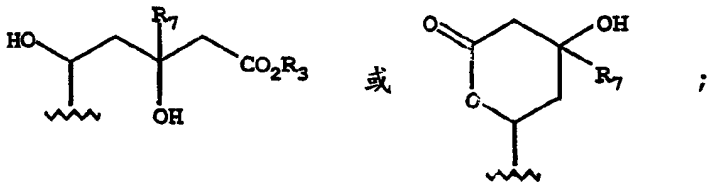
ISSN1008-4274

1. 式 I 化合物



其中

Z 是



n 是 0 或 1;

x 是 0、1、2、3 或 4;

y 是 0、1、2、3 或 4，条件是 x 和 y 当中至少有一个不是 0;

任选一个或多个 $(CH_2)_x$ 的碳和/或一个或多个 $(CH_2)_y$ 的碳与另外的碳形成 3－7 元螺环;

R_1 和 R_2 相同或不同，并独立地选自烷基、芳基烷基、环烷基、链烯基、环烯基、芳基、杂芳基或环杂烷基;

R_3 是 H 或低级烷基;

R_4 是 H、卤素、CF_3、羟基、烷基、烷氧基、链烷酰基氨基、芳酰基氨基或氰基;

R_7 是 H 或低级烷基; 且

 代表单键或双键(双键可以是顺式或反式);

并包括其可药用盐(当 R_3 是氢时)、酯、前药酯、以及所有其立体异构体。

2. 权利要求 1 的化合物，其中


是反式双键。

3. 权利要求 1 的化合物，其中

R_1 是芳基;

R_2 是烷基或环烷基或芳基;

R_4 是 H;

n 是 0;

x 是 3;

y 是 0; 且

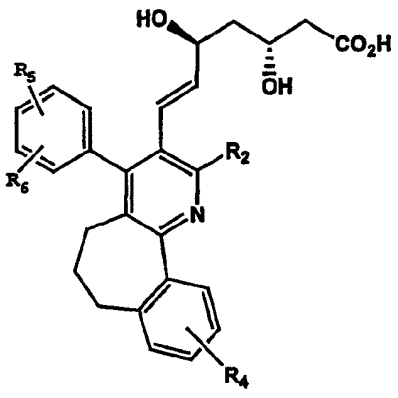

是反式双键，

所述化合物呈游离酸、碱金属盐、碱土金属盐、或氨基酸盐的形式。

4. 权利要求 3 的化合物，其中 R_1 是 4-氟苯基、4-氟-3-甲基苯基、或 3,5-二甲基苯基; 且

R_2 是异丙基、叔丁基或环丙基。

5. 权利要求 1 的化合物，具有下述结构

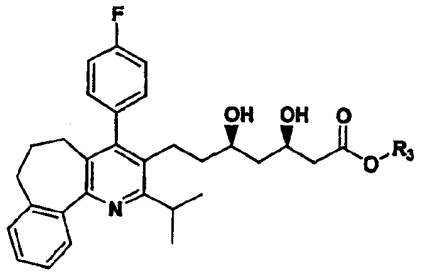


或该结构所示化合物的碱金属盐、碱土金属盐、或氨基酸盐，或经由相应的δ内酯的吡啶形成的酸加成盐，

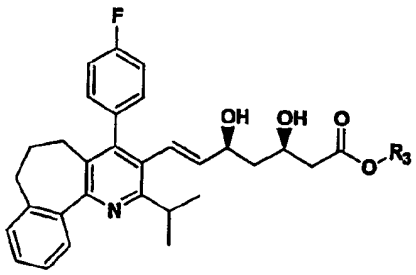
其中 R_5 和 R_6 相同或不同，并独立地选自 H、卤素或烷基，且

R_2 是烷基或环烷基。

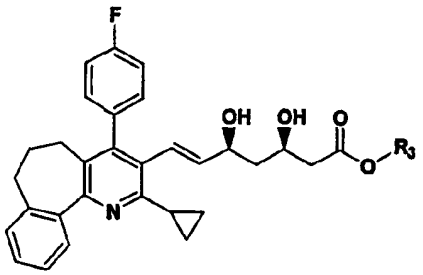
6. 权利要求 1 的化合物，具有下述结构



；

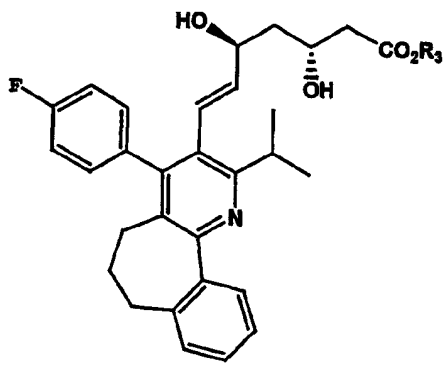


或



其中 R_3 是 H 或碱金属、碱土金属、氨基酸盐、或其它可药用盐，或其内酯，所述化合物呈其钙盐、钠盐或精氨酸盐形式。

7. 下述结构所示的化合物



其中 R_3 是 H 或碱金属或碱土金属离子或氨基酸，或其内酯，所述化合物呈其钙盐、钠盐或精氨酸盐形式。

8. 包含权利要求 1 的化合物及其可药用载体的药物组合物。

9. 药物组合，其中包含如权利要求 1 定义的 HMG CoA 还原酶抑制剂化合物和一种或多种降血脂药或降脂剂，或者脂类物质，或者脂类调节剂，和/或一种或多种其它类型的治疗剂，包括治疗糖尿病药、

减肥药、抗高血压药、血小板凝集抑制剂、治疗痴呆药、抗阿耳茨海默氏病的药物、治疗骨质疏松药、和/或激素替代治疗剂，和/或其它心血管药物(包括抗心绞痛药、抗心律失常药、抗动脉粥样硬化剂、抗炎剂、抗关节炎剂、抗血小板剂、抗心衰药)，抗癌药，抗感染药，激素替代药物，生长激素促分泌剂，选择性雄激素受体调节剂，和/或免疫调节剂。

10. 权利要求 9 的药物组合，其中所用的降血脂药或降脂剂或者其它脂类物质或脂类调节剂或抗动脉粥样硬化剂包括 1、2、3 或更多种 MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、fibric acid 衍生物、PPAR α激动剂、PPAR α/γ双重激动剂、PPAR δ激动剂、ACAT 抑制剂、脂氧合酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、回肠 Na^+/胆酸协同转运蛋白抑制剂、LDL 受体活性上调剂、胆固醇酯转移蛋白抑制剂、胆酸螯合剂、或烟酸及其衍生物、ATP 柠檬酸裂合酶抑制剂、植物雌激素化合物、HDL 上调剂、LDL 分解代谢促进剂、抗氧化剂、PLA-2 抑制剂、抗高半胱氨酸剂、HMG-CoA 合酶抑制剂、羊毛甾醇脱甲基酶抑制剂、或甾醇调节成分结合蛋白-I 物质;

其中可任选采用的治疗糖尿病药是 1、2、3 种或者更多种抗糖尿病药物或抗高血糖药，包括胰岛素促分泌剂或胰岛素敏化剂，它们可包括双胍类、磺酰脲类、PTP-1B 抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、糖苷酶抑制剂、PPAR γ激动剂、PPAR α激动剂、PPAR δ拮抗剂或激动剂，aP2 抑制剂、PPAR α/γ双重激动剂、二肽基肽酶 IV (DP4)抑制剂、SGLT2 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、和/或氯茴苯酸、胰岛素、和/或胰高血糖素-样肽-1(GLP-1)或其模拟物;

其中可任选采用的其它类型治疗剂是 1、2、3 种或者更多种减肥药，包括β 3 肾上腺素能激动剂、脂肪酶抑制剂、血清素(和多巴胺)再摄取抑制剂、aP2 抑制剂、甲状腺受体β药物、减食欲物质、PTP-1B 抑制剂、CCKA 激动剂、神经肽 Y 拮抗剂、melanocortin-4-受体(MC4R)激动剂，PPAR 调节剂，其是 PPAR γ拮抗剂、PPAR α激动剂、和/或 PPAR δ拮抗剂，亮肽素抑制剂例如亮肽素受体激活剂，脂肪酸氧化上调剂或诱导剂;

其中所述脂类调节剂是 MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、fibric acid 衍生物、LDL 受体活性上调剂、脂氧

合酶抑制剂、或 ACAT 抑制剂，并且其它脂类物质是胆甾醇酯转移蛋白抑制剂;

其中所用的高血压治疗剂是 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、NEP 抑制剂、NEP/ACE 抑制剂、钙通道阻滞剂、T-通道钙拮抗剂、β-肾上腺素能阻断剂、利尿剂、α-肾上腺素能阻断剂、双重作用的受体拮抗剂(DARA)、或心衰药。

11. 权利要求 10 的组合，其中所述抗糖尿病药是 1、2、3 种或更多种二甲双胍、格列本脲、格列美脲、glipyride、格列吡嗪、氯磺丙脲、格列齐特、阿卡波糖、米格列醇、吡格列酮、曲格列酮、rosiglitazone、胰岛素、G1-262570、isaglitazone、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、瑞格列奈、nateglinide、KAD1129、AR-H039242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902、P32/98 和/或 NVP-DPP-728A;

其中所述减肥药是奥利司他、ATL962、AJ9677、L750355、CP331648、西步曲明、托吡酯、axokine、右苯丙胺、芬特明、苯丙醇胺和/或马吲哚、P57 或 CP-644673 (Pfizer);

其中所述脂类调节剂是普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、atorvastatin、cerivastatin、氟伐他汀、pitavastatin、rosuvastatin、非诺贝特、吉非贝齐、氯贝丁酯、avasimibe、TS-962、MD-700、cholestagel、烟酸、和/或 LY295427;

其中所述高血压治疗剂是 ACE 抑制剂，其是卡托普利、福辛普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利、贝那普利、fentiapril、雷米普利或莫昔普利;

NEP/ACE 抑制剂，其是 omapatrilat、gemopatrilat、或 CGS 30440;

血管紧张素 II 受体拮抗剂，其是 irbesartan、氯沙坦或缬沙坦;

阿罗地平磺酸盐、盐酸哌唑嗪、维拉帕米、硝苯地平、纳多洛尔、普萘洛尔、或盐酸可乐定、卡维地洛、阿替洛尔、氢氯噻嗪、胺吡磺异丙脲、呋塞米、螺内酯或吲达帕胺;

其中所述血小板凝聚抑制剂是阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定、双嘧达莫、ifetroban、阿昔单抗、tirofiban、eptifibatide 或阿那格雷;

其中所述其它治疗剂是抗阿耳茨海默氏病的药物或治疗痴呆药，其是盐酸他克林(Cognex®)、donepezil (Aricept®)、γ-分泌酶抑制剂、β-分泌酶抑制剂和/或高血压治疗剂；

抗骨质疏松剂，其是甲状旁腺激素、双膦酸酯、阿仑特罗、Ca 受体激动剂或孕激素受体激动剂；

激素替代治疗剂，其是选择性雌激素受体调节剂(SERM)；

酪氨酸激酶抑制剂；

选择性雄激素受体调节剂；

抗心律失常剂，其是β-阻断剂、或钙通道阻断剂、或α-肾上腺素能阻断剂；

辅酶 Q sub. 10；

上调 III 型内皮细胞硝酸合酶的活性剂；

软骨蛋白保护化合物，其是多硫酸化的糖胺聚糖(PSGAG)、葡萄糖胺、硫酸软骨素(CS)、透明质酸(HA)、戊聚糖多硫酸酯(PPS)、多西环素或米诺环素；

环加氧酶(COX)-2 抑制剂，其是 Celebrex® (Searle)或 Vioxx® (Merck)或糖蛋白 IIa/IIIb 受体拮抗剂；

5-HT 再摄取抑制剂；

生长激素促分泌剂；

抗动脉粥样硬化剂；

抗感染剂；或用于移植术的免疫抑制剂，或抗肿瘤剂。

12. 权利要求 10 的组合，其中所述组合是 HMG CoA 还原酶抑制剂化合物与 ACE 抑制剂或 NEP/ACE 抑制剂的组合。

13. 权利要求 12 的组合，其中所述组合是 HMG CoA 还原酶抑制剂化合物与 ACE 抑制剂的组合，ACE 抑制剂是雷米普利；

HMG CoA 还原酶抑制剂与 NEP/ACE 抑制剂的组合，NEP/ACE 抑制剂是 omapatrilat 或 gemopatrilat；

HMG CoA 还原酶抑制剂与血小板聚集抑制剂的组合。

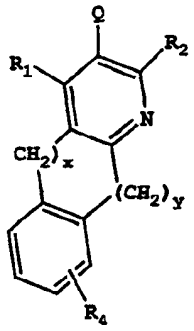
14. 权利要求 13 的组合，其中所述血小板抑制剂是氯吡格雷、阿司匹林、或氯吡格雷与阿司匹林的组合。

15. 抑制胆固醇生物合成或降低血清胆固醇水平和/或调节血清胆固醇水平例如降低 LDL 胆固醇和/或增加 HDL 胆固醇，或治疗异常脂血

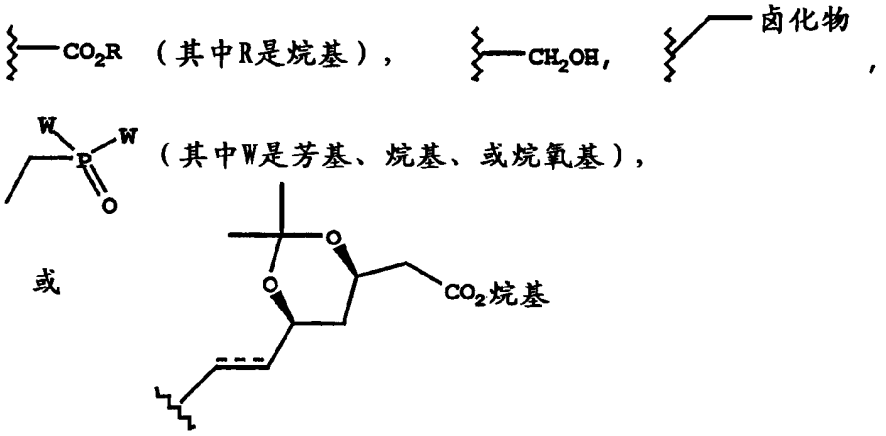
症、混合异常脂血症、LDL Pattern B、LDL Pattern A、高脂血症、高胆固醇血症、低α-脂蛋白血症、高脂蛋白血症或高甘油三酯血症、和其它载脂蛋白 B 代谢紊乱，或降低 Lp (a) 水平，或治疗或预防与胆固醇有关的其它疾病，或治疗或预防或逆转动脉粥样硬化进行，或预防或治疗阿耳茨海默氏病，或预防或治疗骨质疏松和/或骨量减少，或减少炎性标志物例如 C-反应性蛋白，或预防或治疗轻度的血管炎性，或预防或治疗中风，或预防或治疗痴呆，或预防或治疗冠心病，和一级和二级预防心肌梗塞，或预防或治疗稳定和不稳定的心绞痛，或一级预防冠状事件，或二级预防心血管事件，或预防或治疗外周血管病，预防或治疗外周动脉疾病，或预防或治疗急性血管综合征，或预防或减小发生心肌血管重建过程的危险性，或预防或治疗微血管病例如肾病、神经病、视网膜病和肾病性综合征，或预防或治疗高血压，预防或治疗 1 型糖尿病、2 型糖尿病、和相关疾病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症，血脂肪酸或甘油水平增高、肥胖、LDL Pattern B、LDL Pattern A、综合征 X、糖尿病并发症、代谢异常综合征、和相关疾病、以及性功能障碍，预防和治疗恶化损害、恶化前损害、胃肠道恶性肿瘤、脂肉瘤和上皮肿瘤、癌症引起的虚弱(疲劳)、肠应激综合征、节段性回肠炎、胃溃疡、和胆结石、以及 HIV 感染、药物引起的脂肪营养不良、和增殖性疾病，改善凝血内环境稳定，降低 PAI-1 活性、减少纤维蛋白原、和/或减轻血小板聚集、和/或改善内皮功能的方法，包括给需要这种治疗的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

16. 治疗与胆固醇有关的疾病、糖尿病和相关疾病、心血管疾病、脑血管疾病的方法，包括给需要这种治疗的哺乳动物联合施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物与降血脂剂、和/或脂类调节剂和/或糖尿病治疗剂和/或心血管疾病治疗剂、脑血管疾病治疗剂、和/或其它类型治疗剂，包括给需要这种治疗的哺乳动物施用治疗有效量的这样的组合。

17. 下述结构所示的化合物

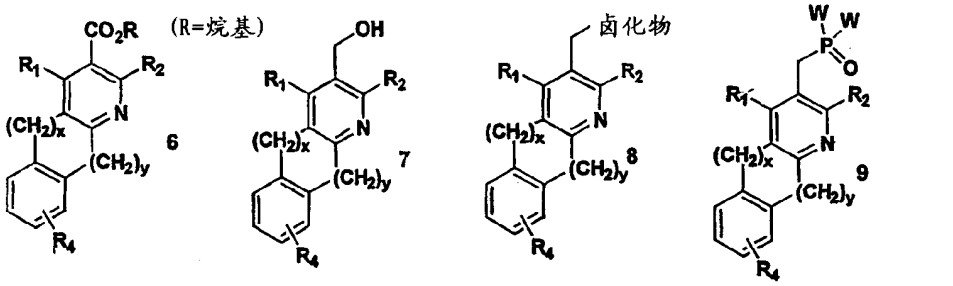


其中 R_1 和 R_2 相同或不同，并独立地选自烷基、芳基烷基、环烷基、链烯基、环烯基、芳基、杂芳基或环杂烷基；Q 是

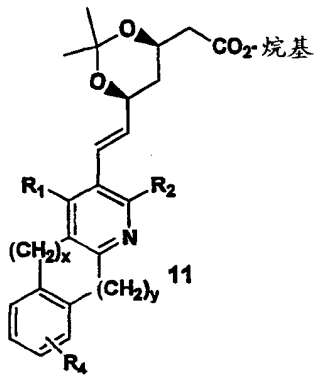


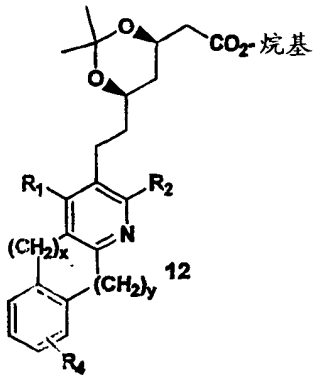
。

18. 权利要求 17 的化合物，具有下述结构：



(W=芳基、烷基或烷氧基)


O
O
CO2-烷基
R1
R2
N
(CH2)x
(CH2)y
11
R4

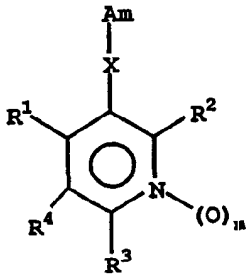

O
O
CO2-烷基
R1
R2
N
(CH2)x
(CH2)y
12
R4

。

HMG-CoA 还原酶抑制剂及其作为治疗与胆固醇相关疾病的药物的应用

本发明涉及可用作降血胆固醇剂和降血脂剂的化合物和药物组合物。更具体来说，本发明涉及(1) 酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)的一些抑制剂，所述抑制剂包含吡啶，该吡啶含有通过连接基团与 HMG 结合域侧链连接的核，(2) 含有所述化合物的药物组合物，和(3) 使用所述药物组合物降低血清胆固醇水平以及调节血清脂类的方法。

Robl 的美国专利 5,686,433 公开了下式所示化合物



其中:

Am 是结合域侧链;

X 是连接基团;

R^1 和 R^2 相同或不同，并分别独立地选自

(i) 氢,

(ii) 烷基,

(iii) 芳基,

(iv) 环烷基,

(v) 芳烷基,

(vi) 芳烷氧基,

(vii) 链烯基,

(viii) 环烯基，和

(ix) 杂环基(例如噻吩基、苯并二氧杂环戊烯基);

R^3选自

(i) 氢,

(ii) 低级烷基,

(iii) 芳基,

(iv) 环烷基,

(v) 烷氧基,

(vi) 芳烷基,

(vii) 芳烷氧基,

(viii) 链烯基,

(ix) 环烯基,

(x) 卤素取代的烷基,

(xi) 金刚烷基, 和

(xii) 杂环基(例如噻吩基、苯并二氧杂环戊烯基);

R^4选自

(i) 氢,

(ii) 低级烷基,

(iii) 芳基,

(iv) 环烷基,

(v) 烷氧基,

(vi) 芳烷基,

(vii) 芳烷氧基,

(viii) 链烯基,

(ix) 环烯基,

(x) 金刚烷基,

(xi) 卤素,

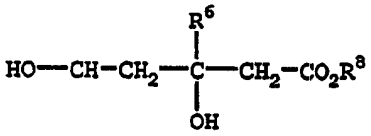
(xii) 卤素取代的烷基(例如三氟甲基), 和

(xiii) 杂环基(例如噻吩基, 苯并二氧杂环戊烯基);

或者 R^3和 R^4可以一起是

$-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_q-$  $-(CH_2)_r-$ 或 $(CH=CH)_2$;

但是当 Am 是



或其δ内酯时，R^3和R^4不能是$(CH=CH)_2$；

R^6是氢或低级烷基；

R^8是氢、低级烷基、碱金属、或碱土金属；

n 是 0 或 1；

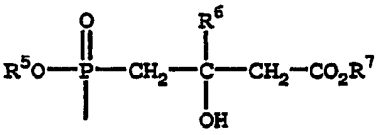
p 是 3、4 或 5；

q 是 0、1、2、或 3；且

r 是 0、1、2、或 3。

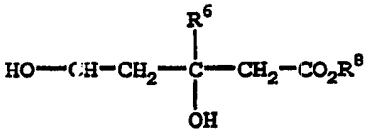
在优选的方案中，(Am)是具有二羟基酸或次膦酸官能团的 HMG-结合域侧链。

次膦酸(或当 X 是 CH_2-O-时膦酸) HMG-结合域侧链(A_1)是

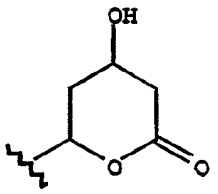


其中R^5和R^7独立地选自氢、低级烷基、碱金属离子和碱土金属离子，且R^6是氢或低级烷基。

二羟基酸结合域侧链(A_2)是



其中R^6是氢或低级烷基，R^8是氢或低级烷基，呈游离酸形式或呈其生理可接受的可水解酯或δ内酯(即 Am 是



)的形式。

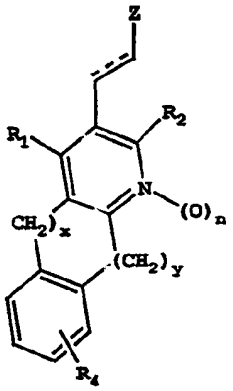
此外，R^8可以是碱金属离子或碱土金属离子。

合适的连接基团(X)是$-(CH_2)_a-$、-CH=CH-、-C≡C-、$-CH_2O-$，其中当Am是A_1时，O连接在磷原子或芳族锚（aromatic anchor）上，当Am是A_2时，O连接在芳族锚上，并且"a"是1、2、或3。

本发明提供了一些包含吡啶的化合物，所述化合物由于能够抑制酶3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(HMG-CoA还原酶)而是胆固醇生物合成的有效抑制剂。

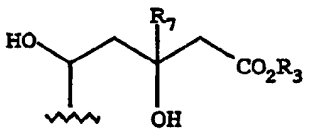
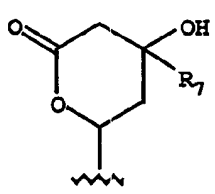
特别是，在其最广的化合物方面，本发明提供了式I化合物

I



其中

Z是


或

；

n是0或1;

x是0、1、2、3或4;

y是0、1、2、3或4，条件是x和y当中至少有一个不是0;

任选一个或多个$(CH_2)_x$和/或$(CH_2)_y$的碳原子可形成3-7元螺环的部分;

R_1和R_2相同或不同，并独立地选自烷基、芳基烷基、环烷基、链烯基、环烯基、芳基、杂芳基或环杂烷基;

R_3是H或低级烷基;

R_4是H、卤素、CF_3、羟基、烷基、烷氧基、链烷酰基氨基、芳酰基氨基或氰基;

R_7是H或低级烷基;且

代表单键或双键(双键可以是顺式或反式);

并包括其可药用盐(当R_3是氢时)、酯、前药酯、以及所有其立体异构体。

基团Z优选呈其游离酸、其生理可接受的可水解酯或δ内酯、或碱金属盐、碱土金属盐或氨基酸盐的形式。

定义如下的本发明式I化合物是优选的，其中

R_1和R_2独立地选自烷基、环烷基和芳基;

R_4是H、烷基、或卤素;

x是2或3;

y是0;且

n是0。

定义如下的本发明式I化合物是更优选的，其中

R_1是芳基(尤其是如下文所定义的取代的芳基);

R_2是烷基或环烷基;

R_4是H;

x是3;

y是0;

n是0;且

是双键。

定义如下的本发明式I化合物是仍然更优选的，其中

R_1是取代的芳基，优选4-氟苯基、4-氟-3-甲基苯基或3,5-二甲

基苯基;

R_2是烷基或环烷基，优选异丙基、叔丁基或环丙基;

R_4是 H;

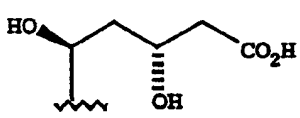
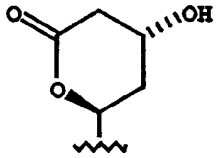
x 是 3;

y 是 0;

n 是 0; 且

 是双键，优选"反式"; 且

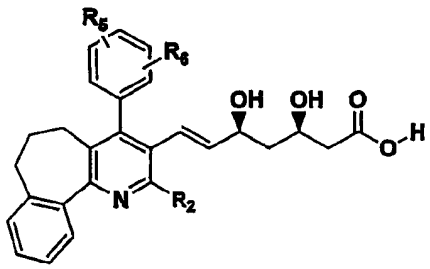
Z 是

 或  ;

或其碱金属盐、碱土金属盐或氨基酸盐。

最优选的本发明式 I 化合物具有结构式 IA

IA



或其碱金属或碱土金属(例如 Na、K 或 Ca)盐、或氨基酸盐(例如精氨酸)，其中 R_5和 R_6相同或不同，并独立地选自氢、卤素和/或烷基(优选 4-氟、4-氟-3-甲基或 3,5-二甲基); 且

R_2是烷基或环烷基，优选异丙基、叔丁基或环丙基。

另一方面，本发明提供了可用作降血胆固醇剂或降血脂剂、或降血甘油三酯剂、或抗阿耳茨海默氏症剂、或抗骨质疏松剂、以及具有如本文所述的其它应用的药物组合物，其中包含降血脂或降血胆固醇或降血甘油三酯或抗阿耳茨海默氏病或抗骨质疏松量的、或其它治疗有效量的(根据应用)本发明式 I 化合物与可药用载体。

另一方面，本发明提供了在需要这种治疗的患者中抑制胆固醇生物合成或降低血清胆固醇水平和/或调节血清胆固醇水平例如降低 LDL 胆固醇和/或增加 HDL 胆固醇，或治疗异常脂血症（dyslipidemia）、混合异常脂血症、高脂血症、高胆固醇血症、低α-脂蛋白血症、LDL Pattern B、LDL Pattern A、高脂蛋白血症或高甘油三酯血症、和其它载脂蛋白 B 代谢紊乱，或降低 Lp (a)水平，或治疗或预防与胆固醇有关的其它疾病，或治疗或预防或逆转动脉粥样硬化进行，或预防或治疗阿耳茨海默氏病，或预防或治疗骨质疏松和/或骨量减少，或减少炎性标志物例如 C-反应性蛋白，或预防或治疗轻度的血管炎性，或预防或治疗中风，或预防或治疗痴呆，或预防和治疗冠心病(包括一级或二级预防（primary and secondary prevention）心肌梗塞)，或预防或治疗稳定和不稳定的心绞痛，或一级预防冠状事件，或二级预防心血管事件，或预防或治疗外周血管病，预防或治疗外周动脉疾病，或预防或治疗急性血管综合征，或预防或减小发生心肌血管重建过程的危险性，或预防或治疗微血管病例如肾病、神经病、视网膜病和肾病性综合征，或预防或治疗高血压的方法，包括施用如上所定义的本发明药物组合物。

此外，本发明提供了预防或治疗糖尿病，尤其是 2 型糖尿病，和相关疾病例如胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、血脂肪酸或甘油水平增高、肥胖、综合征 X、糖尿病并发症、代谢异常综合征、和相关疾病、以及性功能障碍的方法，其中给需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式 I 化合物。

此外，本发明提供了预防和治疗恶性损害(例如在乳房原位的导管癌和在乳房原位的小叶癌、恶化前损害(例如乳房纤维腺瘤和前列腺上皮内瘤形成(PIN))、胃肠道恶性肿瘤、脂肉瘤和各种其它上皮肿瘤(包括乳房、前列腺、结肠、卵巢、胃和肺)、癌症引起的虚弱(疲劳)、肠应激综合征、节段性回肠炎、胃溃疡、和胆结石、以及 HIV 感染、其它感染性疾病、药物引起的脂肪营养不良、和增殖性疾病例如牛皮癣的方法，包括给需要这种治疗的人类患者施用治疗有效量的式 I 化合物。

此外，本发明提供了改善凝血内环境稳定，包括降低纤溶酶原激活抑制剂(PAI)-1 活性、减少纤维蛋白原、和/或减轻血小板聚集、和

/或改善内皮功能的方法，其中给需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式 I 化合物。

此外，本发明提供了治疗如上下文所定义的与胆固醇有关的疾病、糖尿病以及相关疾病、心血管疾病、脑血管疾病和如上所述的其它疾病的方法，其中给需要这种治疗的患者施用治疗有效量的联合形式的式 I 化合物与降血脂剂、和/或脂类调节剂和/或糖尿病治疗剂和/或心血管疾病治疗剂、脑血管疾病治疗剂、和/或其它类型治疗剂。

在联合形式给药的上述本发明方法中，所用的式 I 化合物与其它治疗剂的重量比(根据使用方式)为约 0.01:1 - 约 500:1、优选为约 0.5:1 - 约 100:1。

本发明提供了可用于抑制酶 HMG-CoA 还原酶的化合物，所述抑制剂可用作降血胆固醇剂、异常脂血症治疗剂、降血脂剂、降血甘油三酯剂、抗阿耳茨海默氏病剂、和抗骨质疏松剂以及具有如本文所述的其它应用。

本文所用术语“冠状事件”是指心肌梗塞、心肌血管重建过程、心绞痛、心血管死亡和急性冠状综合征。

本文所用术语“心血管疾病或事件”是指冠状动脉粥样硬化、包括原发性（primary）MI 和继发性（secondary）MI 在内的心肌梗塞、复发性心肌梗塞、心绞痛(包括稳定的和不稳定的心绞痛)、充血性心力衰竭和突发性心死亡。

本文所用术语“脑血管疾病或事件”是指脑梗塞或中风(由血管阻塞或出血引起)、或一过性缺血发作(TIA)、晕厥、颅内和/或颅外动脉粥样硬化等。

本文所用术语“与胆固醇有关的疾病”是指涉及 LDL 胆固醇水平增高的疾病、涉及 LDL 受体调控的疾病、涉及 HDL 胆固醇水平降低的疾病、异常血脂症、高脂血症、增加的 LDL Pattern B、增加的 LDL Pattern A、高胆固醇血脂、低α-脂蛋白血症(低 HDL 胆固醇综合征)、高脂蛋白血症、Lp (a)水平增加、高甘油三酯血症、其它载脂蛋白 B 代谢异常，杂合家族性、假定的家族性联合与非家族性(非-FH)形式的原发性高胆固醇血症(包括 Frederickson 型 IIa 和 IIb)，胆固醇酯贮积疾病、和胆固醇酯转运蛋白疾病、以及相关疾病。

统称为“综合征 X”或代谢障碍综合征(描述于 Johanson, J. Clin.

Endocrinol. Metab., 1997, 82, 727-734,和其它出版物中)的状况、疾病、和疾患包括高血糖和/或糖尿病前胰岛素抗性综合征，并且特征是初期胰岛素抗性，这样的胰岛素抗性导致高胰岛素血症、异常血脂症、和葡萄糖耐量减小，其可以发展成特征是高血糖的 II 型糖尿病，并可能进一步发展成糖尿病并发症。

术语“糖尿病和相关疾病”是指 II 型糖尿病、I 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、肥胖症、高血糖、综合征 X、代谢障碍综合征、糖尿病并发症和高胰岛素血症。

统称为“糖尿病并发症”的病症、疾病、和疾患包括视网膜病、神经病和肾病、以及其它已知的糖尿病并发症。

本文所用术语“其它类型治疗剂”是指一种或多种糖尿病治疗剂(除式 I 化合物以外的)、一种或多种抗肥胖剂、和/或一种或多种降脂剂、一种或多种脂类调节剂(包括抗动脉粥样硬化剂)、其它类型抗动脉粥样硬化剂、和/或一种或多种抗血小板剂、一种或多种高血压治疗剂、一种或多种抗癌药物、一种或多种关节炎治疗剂、一种或多种抗骨质疏松剂、一种或多种免疫调节疾病治疗剂。

本文所用术语“脂类调节”剂是指能降低 LDL 和/或增加 HDL/和/或降低甘油三酯和/或降低总胆固醇的物质和/或治疗脂类障碍的其它已知物质。

本文所用术语“其它类型抗动脉粥样硬化剂”是指常用的抗动脉粥样硬化剂，包括脂氧合酶抑制剂、ACAT 抑制剂、抗氧化剂、PPAR 激动剂、磷脂酶抑制剂(包括 PLA-2 抑制剂)、和/或其它已知的抗动脉粥样硬化剂。

术语可药用“盐”是指与无机碱和有机碱形成的碱加成盐。这样的盐包括铵盐；碱金属盐例如锂盐、钠盐和钾盐(是优选的)；碱土金属盐例如钙盐和镁盐；与有机碱例如胺等形成的盐(例如二环己基胺盐、苯乍生（benzathine）、N-甲基-D-葡糖胺、和哈胺青霉素（hydrabamine）盐)；和与氨基酸例如精氨酸、赖氨酸等形成的盐；和称为“内盐”的两性离子盐。无毒的可药用盐是优选的，但是其它盐也是有用的，例如用于分离或纯化产物。

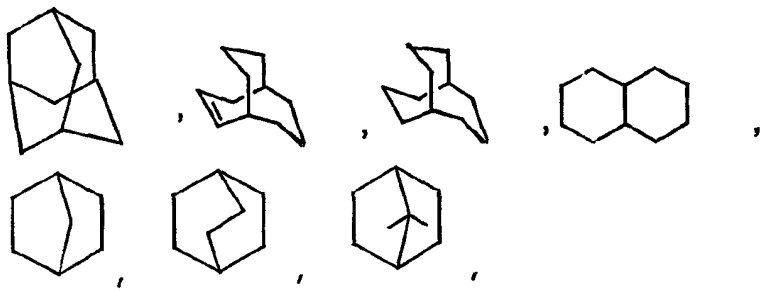
术语可药用“盐”还包括酸加成盐。这些盐是用下列酸形成的:强的无机酸，例如矿物酸如硫酸、磷酸或氢卤酸如 HCl 或 HBr，强的有

机羧酸，例如未取代或被例如卤素取代的具有 1－4 个碳原子的链烷羧酸例如乙酸，例如饱和或不饱和二羧酸如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、邻苯二甲酸或对苯二甲酸，例如羟基羧酸如抗坏血酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸，例如氨基酸(如天冬氨酸或谷氨酸或赖氨酸或精氨酸)，或苯甲酸，或有机磺酸例如未取代或被例如卤素取代的(C1-C4)烷基或芳基磺酸例如甲磺酸或对甲苯磺酸。

所用的关于$(CH_2)_x$和/或$(CH_2)_y$的术语“螺环”是指由$(CH_2)_x$中的一个或多个碳原子和/或$(CH_2)_y$中的一个或多个碳原子与另外的碳原子(以形成 3－7 元环)形成的 3－7 元螺环。

除非另有说明，否则在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“低级烷基”、“烷基”或“alk”包括在正链中含有 1－20 个碳原子、优选 1－10 个碳原子、更优选 1－8 个碳原子的直链和支链烃，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4 二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基，其各种支链异构体，以及包含 1－4 个取代基例如下列取代基的这样的基团：卤素例如 F、Br、Cl 或 I，或CF_3、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基(芳基)或二芳基、芳基烷基、芳基烷氧基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、氨基、羟基、羟基烷基、酰基、环杂烷基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、烷硫基、芳基烷硫基、芳氧基芳基、烷基酰氨基、链烷酰基氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、巯基、卤代烷基、三卤代烷基和/或烷硫基。

除非另有说明，否则在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“环烷基”包括饱和或部分不饱和(含有 1 或 2 个双键)环状烃基，其中包含 1－3 个环，包括单环烷基、二环烷基和三环烷基，总共包含 3－20 个、优选 3-10 个形成环的原子，并且可以与 1 或 2 个如描述芳基所述的芳环稠合，包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基和环十二烷基、环己烯基、



所述基团可任选被 1－4 个取代基例如下列取代基取代：卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳氧基、芳基烷基、环烷基、烷基酰氨基、链烷酰基氨基、氧代基、酰基、芳基羰基氨基、杂芳基、环杂烷基、氨基、烷基氨基、硝基、氰基、巯基和/或烷硫基和/或任意烷基的取代基。

在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“环烯基”是指含有 3－12 个碳、优选 5－10 个碳和 1 或 2 个双键的环状烃。环烯基的实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环己二烯基、和环庚二烯基，所述基团可任选被定义环烷基时所提及的取代基取代。

在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“链烷酰基”是指连接在羰基上的烷基。

除非另有说明，否则在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“低级链烯基”或“链烯基”是指在正链中具有 2－20 个碳、优选 2－12 个碳、更优选 1－8 个碳，并在正链中包含 1－6 个双键的直链或支链基团，例如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基、4-癸烯基、3-十一碳烯基、4-十二碳烯基、4,8,12-十四碳三烯基等，所述基团可任选被 1－4 个下列取代基取代：卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、链烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、氨基、羟基、杂芳基、环杂烷基、链烷酰基氨基、烷基酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、巯基、烷硫基和/或任意本文所列出的烷基的取代基。

除非另有说明，否则在本文中单独使用或者作为另一基团一部分

使用的术语“低级炔基”或“炔基”是指在正链中具有 2－20 个碳、优选 2－12 个碳、更优选 2－8 个碳，并在正链中包含 1 个三键的直链或支链基团，例如 2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基、3-十一碳炔基、4-十二碳炔基等，所述基团可任选被 1－4 个下列取代基取代：卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、链烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、氨基、杂芳基、环杂烷基、羟基、链烷酰基氨基、烷基酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、巯基、和/或烷硫基和/或任意本文所列出的烷基的取代基。

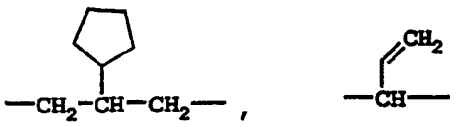
在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“芳基烯基”和“芳基炔基”是指具有芳基取代基的如上所述的链烯基和炔基。

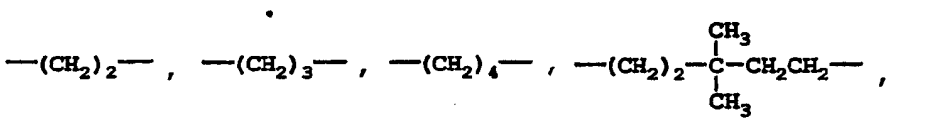
当如上所定义的烷基在两个不同碳原子上具有单键以连接其它基团时，它们称为“亚烷基”，并任选具有 1 或 2 个上文定义“烷基”时所提及的取代基例如烷基、卤素、羟基、烷氧基和/或环烷基。

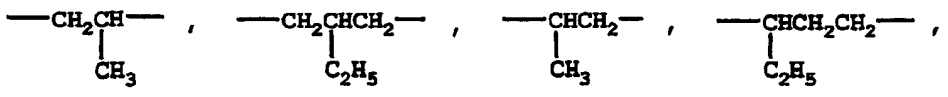
当如上所定义的链烯基和如上所定义的炔基分别在两个不同碳原子上具有单键以供连接时，它们分别称为“亚烯基”和“亚炔基”，可任选被 1 或 2 个上文定义“链烯基”和“炔基”时所提及的取代基取代。

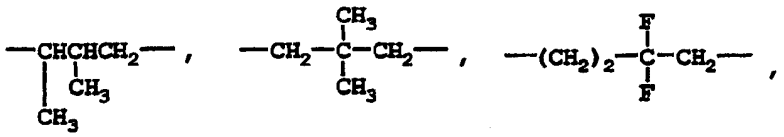
$(CH_2)_x$ 或 $(CH_2)_y$ 包括如本文所定义的亚烷基，所述亚烷基可任选包括 1、2 或 3 个包括烷基、链烯基、卤素、芳基、羟基、烷氧基、或 C_3-C_6 环烷基在内的取代基。

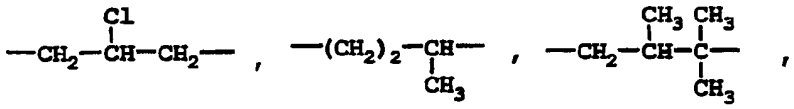
$(CH_2)_x$ 或 $(CH_2)_y$、亚烷基的实例包括-CH_2-、-CH_2CH_2-、

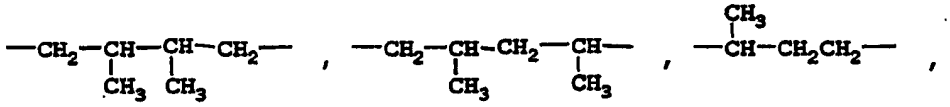


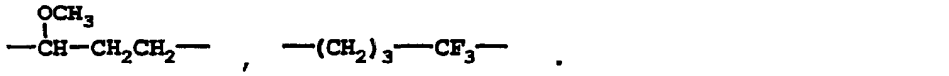








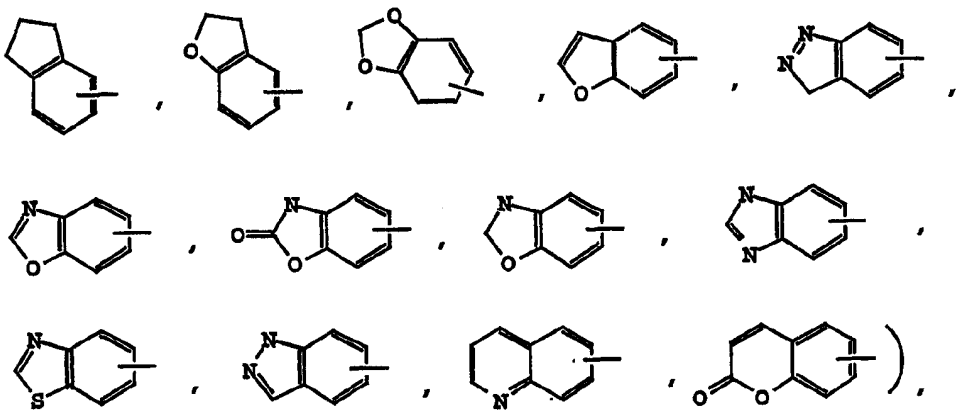




在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“卤素”或“halo”是指氯、溴、氟、和碘以及 CF_3，其中氯或氟是优选的。

术语“金属离子”是指碱金属离子例如钠离子、钾离子或锂离子，和碱土金属离子例如镁离子和钙离子，以及锌离子和铝离子。

除非另有说明，否则在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“芳基”是指在环部分中包含 6－10 个碳的单环和二环芳基(例如苯基或萘基，萘基包括 1-萘基和 2-萘基)，并可任选包含 1－3 个稠合到碳环或杂环上的另外的环(例如芳基、环烷基、杂芳基或环杂烷基环，例如



并且可任选在适于取代的碳原子上被 1、2、或 3 个选自下列的基团取代：氢、卤素、卤代烷基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代苯基、苯甲酰氧基、卤代烷氧基、链烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、环烷基烷基、环杂烷基、环杂烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基烷氧基、芳硫基、芳基偶氮基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂芳基杂芳基、杂芳氧基、羟基、硝基、氰基、氨基、其中氨基包含 1 或 2 个取代基(取代基是烷基、链烷酰基、芳基或在定义中提及的任意其它芳基化合物)的取代的氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳硫基烷基、烷氧基芳硫基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基氨基或芳基磺酰氨基羰基和/或任意在本文中列出的烷基的取代基。

除非另有说明，否则在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“低级烷氧基”、“烷氧基”、“芳氧基”或“芳烷氧基”是指连接在氧原子上的任意上述烷基、芳烷基或芳基。

除非另有说明，否则在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“取代的氨基”是指被 1 或 2 个取代基取代的氨基，所述取代基可相同或不同，并且是例如烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环杂烷基、环杂烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或硫基烷基（thioalkyl）。这些取代基可进一步被羧酸和/或任意上文列出的烷基的取代基取代。此外，氨基取代基可以与其所连接的氮原子一起形成 1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-氮杂䓬基、4-吗啉基、4-硫代吗啉基、1-哌嗪基、4-烷基-1-哌嗪基、4 芳基烷基-1-哌嗪基、4-二芳基烷基-1-哌嗪基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、或 1-氮杂䓬基，所述基团可任选被烷基、烷氧基、烷硫基、卤素、三氟甲基或羟基取代。

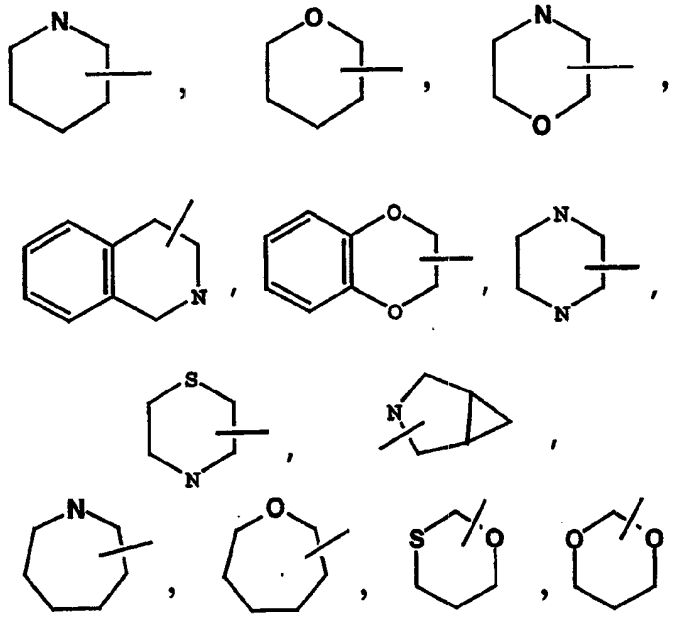
除非另有说明，否则在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“低级烷硫基”、“烷硫基”、“芳硫基”或“芳烷硫基”包括连接在硫原子上的任意上述烷基、芳烷基或芳基。

除非另有说明，否则在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“低级烷基氨基”、“烷基氨基”、“芳基氨基”、或“芳

基烷基氨基”是指连接在氮原子上的任意上述烷基、芳基或芳基烷基。

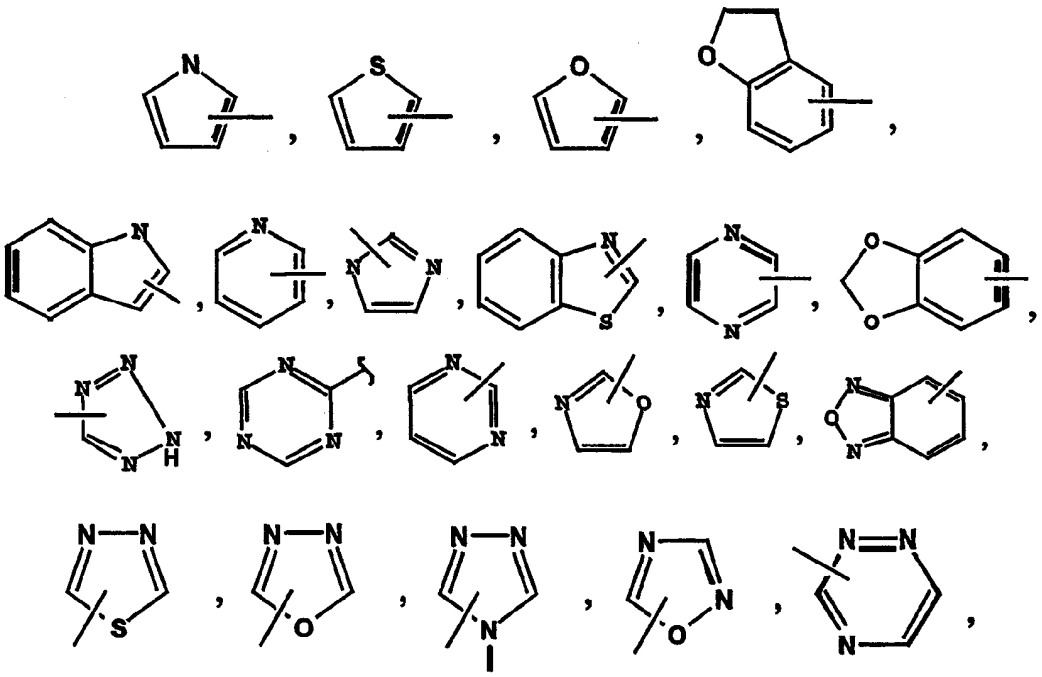
除非另有说明，否则在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“酰基”是指连接在羰基(C=O)上的有机基团；酰基的实例包括连接在羰基上的任意 R^1 基团，例如链烷酰基、链烯酰基、芳酰基、芳烷酰基、杂芳酰基、环烷酰基、环杂烷酰基等。

除非另有说明，否则在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“环杂烷基”是指包含 1－2 个杂原子例如氮、氧和/或硫，经由碳原子或杂原子连接，可能的话任选经由连接基团 $(CH_2)_r$（其中 r 是 1、2 或 3）连接的 5、6 或 7 元饱和或部分不饱和环，例如



等。上述基团可包含 1－4 个取代基例如烷基、卤素、氧代基、和/或任意上文列出的烷基的取代基，此外，任意上述环杂烷基环可以与环烷基、芳基、杂芳基或环杂烷基环稠合。

除非另有说明，否则在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“杂芳基”是指包含 1、2、3 或 4 个杂原子例如氮、氧或硫的 5 或 6 元芳环，这样的环可以与芳基、环烷基、杂芳基或环杂烷基环稠合(例如苯并噻吩基、吲哚基)，并包括可能的 N-氧化物。杂芳基可任选包含 1－4 个取代基例如任意上文列出的烷基的取代基。杂芳基的实例包括下列基团：



等。

在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“环杂烷基烷基”是指经由碳原子或杂原子与$(CH_2)_r$链连接的环杂烷基。

在本文中单独使用或者作为另一基团一部分使用的术语“杂芳基烷基”或“杂芳基烯基”是指经由碳原子或杂原子与如上所定义的$-(CH_2)_r-$链、亚烷基或亚烯基连接的杂芳基。

本文所用术语“多卤代烷基”是指包含 2－9 个、优选 2－5 个卤素取代基例如 F 或 Cl、优选 F 的如上所定义的“烷基”，例如 CF_3CH_2、CF_3 或 $CF_3CF_2CH_2$。

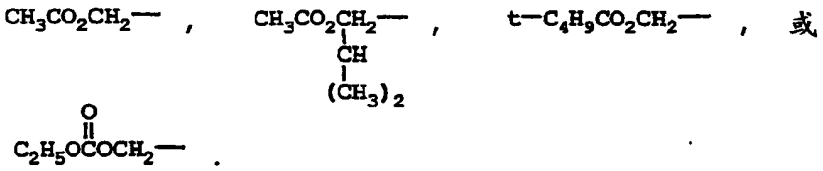
本文所用术语“多卤代烷氧基”是指包含 2－9 个、优选 2－5 个卤素取代基例如 F 或 Cl、优选 F 的如上所定义的“烷氧基”或“烷基氧基”，例如 CF_3CH_2O、CF_3O 或 $CF_3CF_2CH_2O$。

本发明涉及混合物或纯或基本上纯形式的本发明化合物的所有立体异构体。本发明化合物可在包括任意一个或 R 取代基在内的任意碳原子上具有不对称中心。因此，式 I 化合物可以以对映体或非对映体形式或其混合物形式存在。制备方法可使用外消旋体、对映体或非对映体作为原料。当制备非对映体或对映体产物时，它们可通过常规方

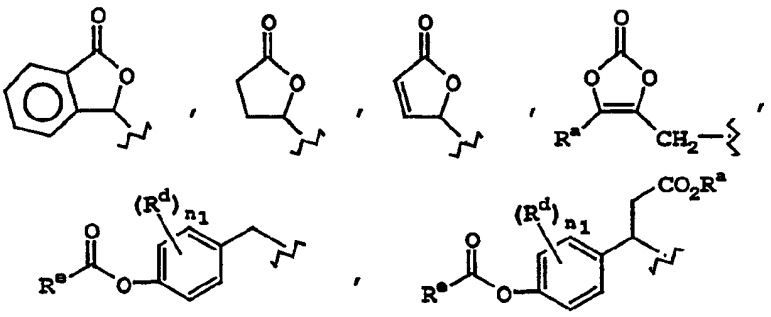
法例如色谱法或分步结晶法来分离。

本文所用术语“前药酯”包括通过采用本领域技术人员已知的方法将式 I 化合物的一个或多个羟基与烷基、烷氧基、或芳基取代的酰化剂反应以生成乙酸酯、新戊酸酯、甲基碳酸酯、苯甲酸酯等而形成的酯和碳酸酯。此外，还有本领域已知的关于羧酸酯和磷酸酯的前药酯例如甲酯、乙酯、苄酯等。

这样的前药酯的实例包括



合适的前药酯的其它实例包括



其中 R^a 可以是 H、烷基(例如甲基或叔丁基)、芳基烷基(例如苄基)或芳基(例如苯基)；R^d 是 H、烷基、卤素或烷氧基，R^e 是烷基、芳基、芳基烷基或烷氧基，且 n_1 是 0、1 或 2。

本发明化合物可通过下列方法制得。

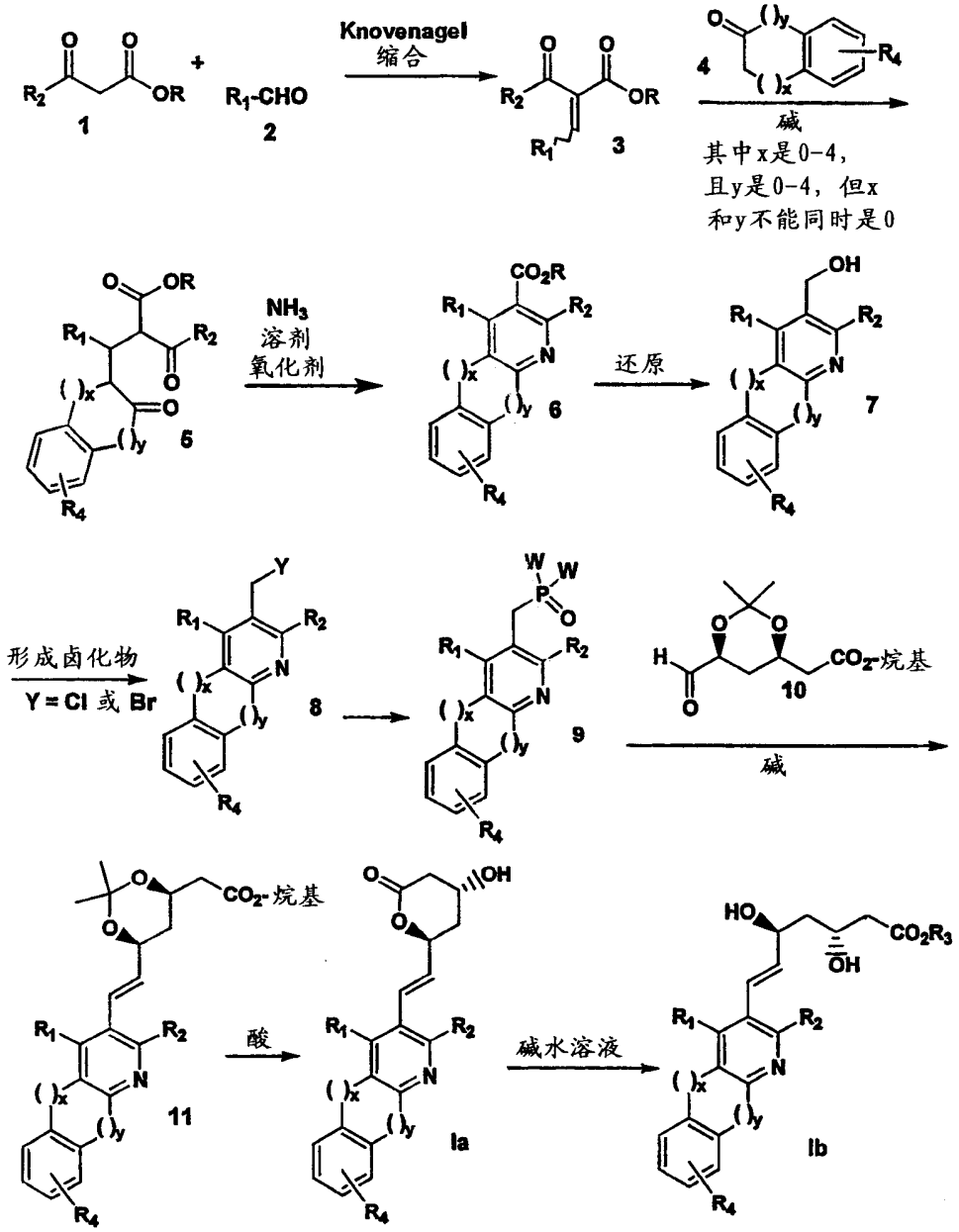
参见反应方案 1，在标准条件下(例如 HOAc、哌啶、甲苯、回流)，将其中 R 是低级烷基的易于获得的β-酮基酯 1 与醛 2 进行 Knovenagel 缩合，获得了相应的加成物 3。进行碱诱导的酮 4 的 1,4-加成(例如在 THF 中的 $LiN(TMS)_2$ 或 NaHDMS，或在 EtOH 中的 EtONa)，获得了加成物 5，通常为非对映体混合物。

通过下述方法将 1,5-二酮 5 转化成吡啶基酯 6：在合适的溶剂(例如回流的 HOAc)中，在氧化剂(例如 $Cu(OAc)_2$ 或氧)存在下用氨源(例如

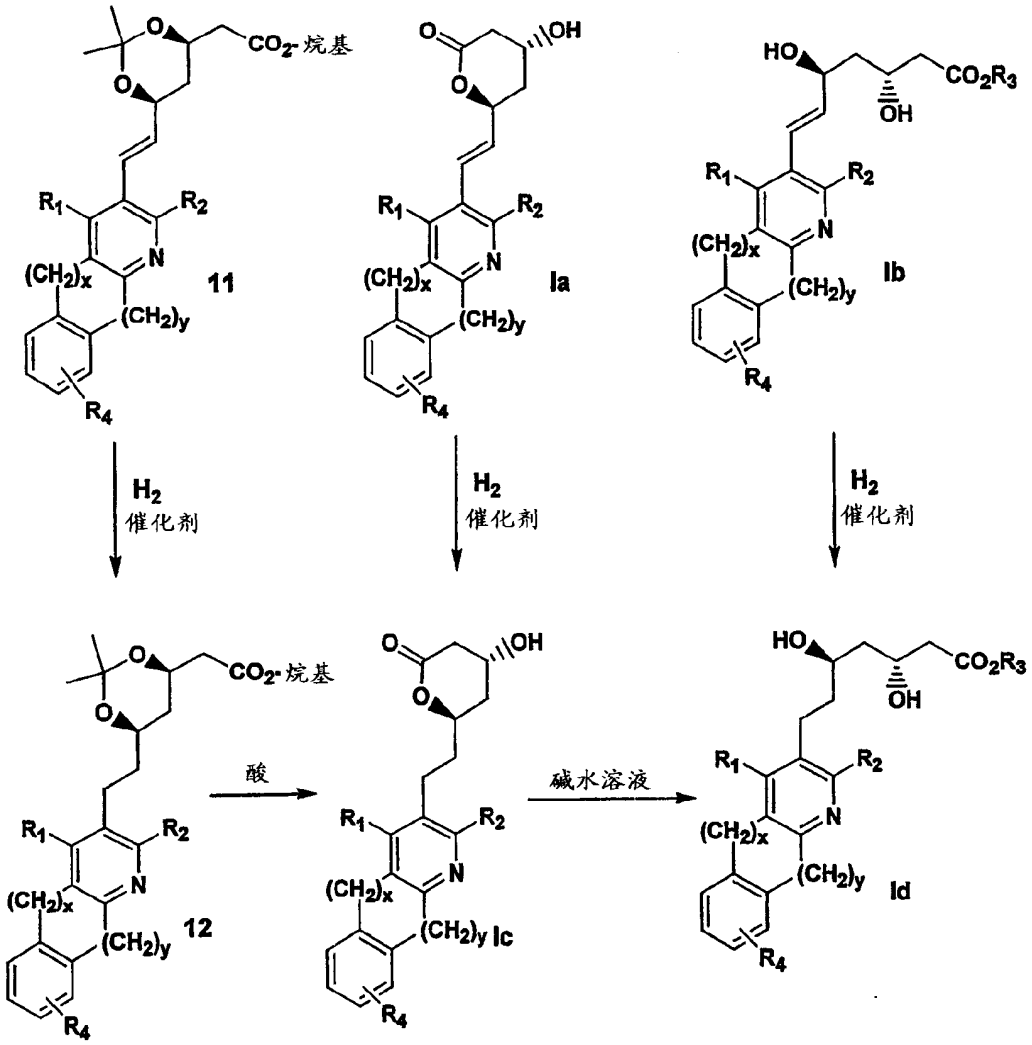
NH_4OAc)处理；或者将 5 与羟基胺盐酸盐在 HOAc 中于加热条件下反应。可通过标准方法($LiAlH_4$、DIBAL、$LiBH_4$)将 6 的酯官能团还原以生成醇 7，然后可将 7 转化成相应的卤化物 8 (例如在 CH_2Cl_2 中用 PBr_3，在 CH_3CN 中用 CBr_4/PPh_3，或 $POCl_3$)。通过在甲苯中用 W_2POEt 处理 8 来将卤化物 8 转化成其中 W 是 Ph 或烷基的磷化合物 9。通过将 8 与 $HOP(OR)_2$/碱/THF 反应或者通过与 $P(OR)_3$ 进行 Arbuzov 反应来将卤化物 8 转化成其中 W 是 OR (R 是低级烷基)的化合物 9。可在标准条件下，在合适的溶剂(THF、Et_2O、甲苯、DMPU)中，用碱(n-BuLi、$LiN(TMS)_2$、LDA)进行 9 与醛 10 (醛 10 已经在前述 US 专利 5,686,433 中描述过)的 Witting 反应，以生成加成物 11。在酸性条件下(例如 TFA、HCl)处理 11，以将 11 转化成内酯 Ia。可通过用碱水溶液处理 Ia 来将 Ia 皂化成 Ib (其中 R_3 是碱金属、或碱土金属)，或然后酸化以生成其中 R_3 是 H 的 Ib。此外，可在碱性条件下用 R_3OH 型醇处理 Ia，以形成相应的 Ib 酯。

如反应方案 2 所示，化合物 I 的饱和衍生物(其中  是 CH_2-CH_2)可通过将 11、Ia 或 Ib 催化(Pd/C、Pt/C、$Pd(OH)_2$)氢化以分别生成 12、Ic、或 Id 来获得。按照将化合物 11 转化成 Ia 和 Ib 的上述方法，可将化合物 12 转化成 Ic 和 Id。

反应方案 1

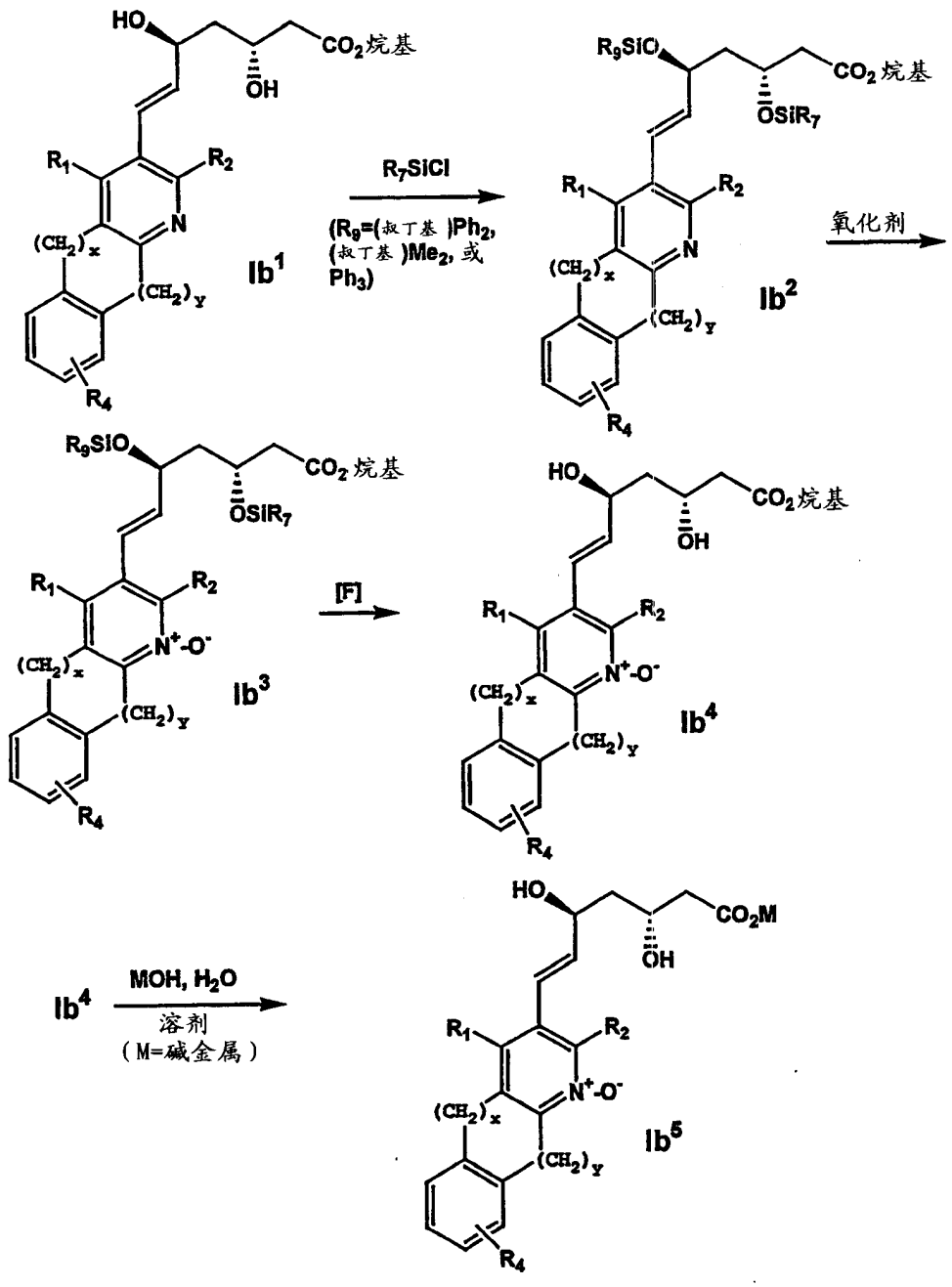

Knovenagel
缩合
1
2
3
4
碱
其中x是0-4，
且y是0-4，但x
和y不能同时是0
NH3
溶剂
氧化剂
5
6
还原
7
形成卤化物
Y=Cl 或 Br
8
9
10
碱
11
酸
Ia
碱水溶液
Ib

反应方案 2



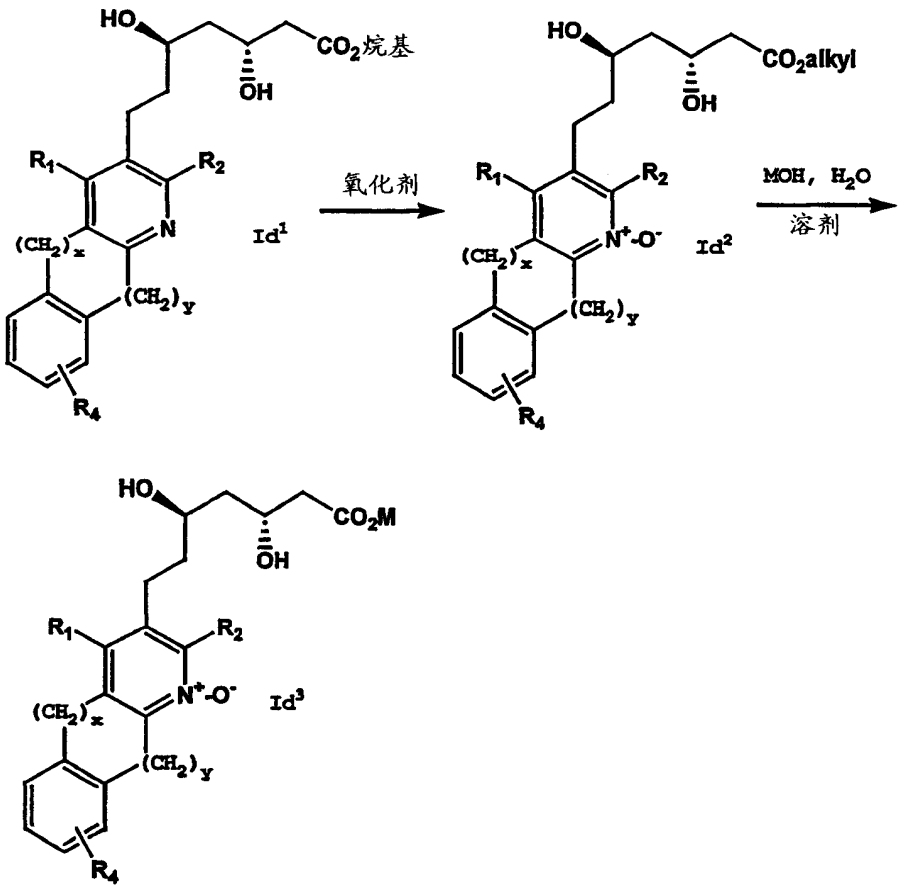
反应方案 3 描述了其中 ⁄⁄ 是 CH=CH，且 n 是 1 的式 I 化合物的合成。在合适的碱(例如 TEA、咪唑、吡啶)和溶剂(例如 CH_2Cl_2, THF)存在下，用大体积的甲硅烷基氯(例如 ClSi(叔丁基)PH_2、ClSi(叔丁基)Me_2、$ClSiPh_3$)将化合物 Ib^1 双硅烷化，获得了化合物 Ib^2。在合适的溶剂例如 CH_2Cl_2 或 HOAc 中用氧化剂例如 m-CPBA 或 CF_3CO_3H 处理 Ib^2，获得了 N-氧化物 Ib^3。将 Ib^3 脱硅烷化(TBAF/HOAc/THF 或 HF/CH_3CN)，生成了 Ib^4，可在适当溶剂(例如 MeOH、二氧杂环己烷)中用碱金属氢氧化物水溶液将 Ib^4 皂化以生成 Ib^5。

反应方案 3



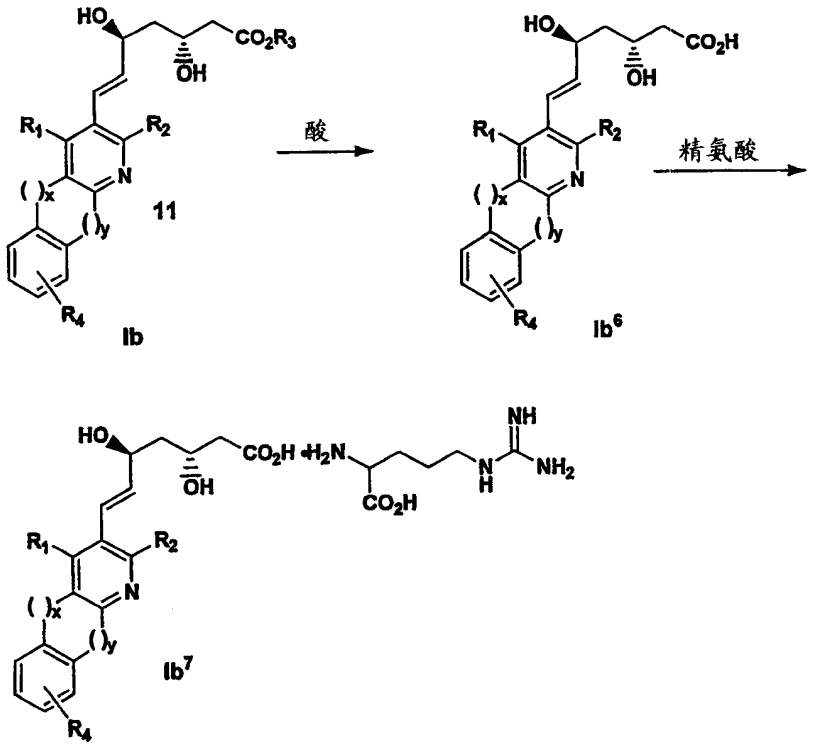
此外，如反应方案 4 所示，可如上所述将化合物 Id^1 氧化并皂化，以获得其中 ⁼⁼ 是 CH_2CH_2，且 n 是 1 的式 I 化合物(例如化合物 Id^2 和 ID^3)。

反应方案 4



参见反应方案 5，本发明式 I 化合物的精氨酸盐可这样制得：用酸 (TFA、HC1)处理碱金属盐(优选钠盐) Ib，以形成酸 Ib^6，在合适的溶剂例如乙醇和 H_2O、乙酸乙酯、乙腈等中用精氨酸处理酸 Ib^6，以形成精氨酸盐 Ib^7。

反应方案 5



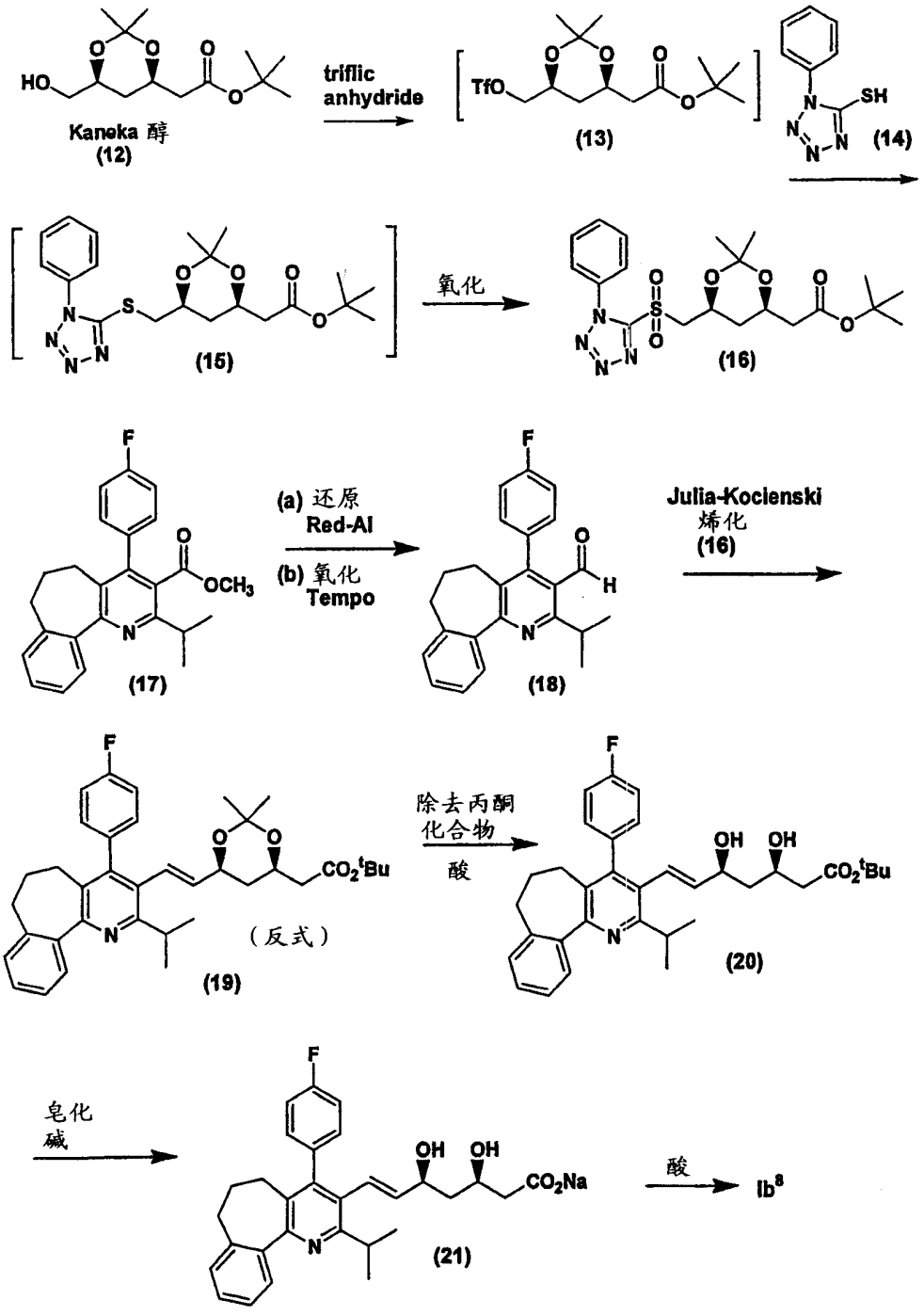
反应方案 6 描述了通过使用 4-吡啶基甲醛(18)和手性砜(16)的 Julia-Kocienski 烯化反应来制备本发明式 I HMG CoA 还原酶抑制剂的优选方法。以高产率和旋光纯度分离到了所需反式中间体(19)，将其转化成本发明终产物。从该反应方案中可以看出，手性砜(16)—Julia-Kocienski 步骤中的关键中间体是以 3 个步骤由市售 Kaneka 醇(12)经由 triflate(13)和硫化物中间体(15)制得的。

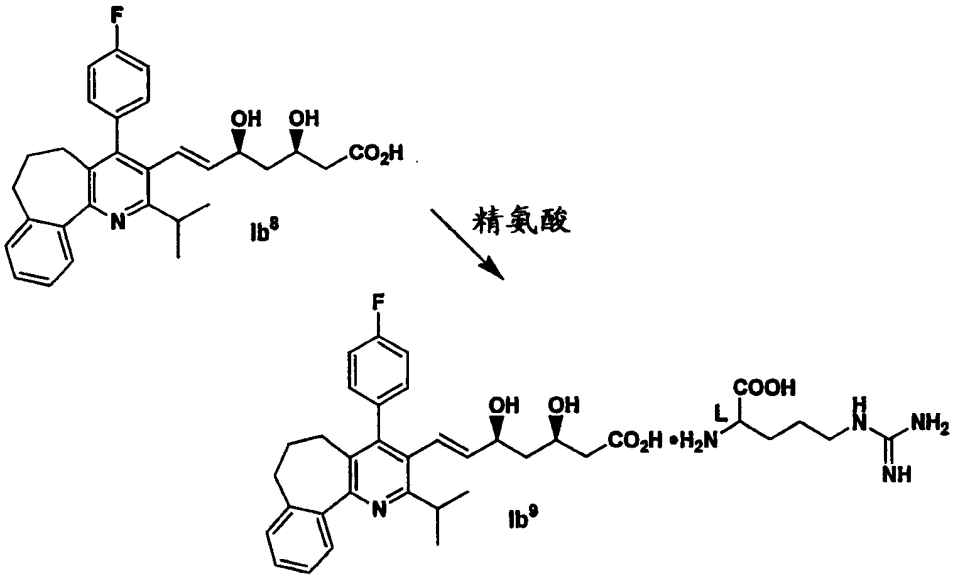
参见反应方案 6，在二氯甲烷中用 triflic anhydride 和三乙胺于低温下（例如 0 - 30℃）处理市售手性醇(12)，获得了 triflate(13)。可使用其它吡啶或胺碱。将 triflate(13)（没有分离）不用进一步纯化直接进行下一步骤。将 triflate(13)的二氯甲烷溶液用 1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(14)处理，以生成手性硫化物(15)，在催化性七钼酸铵四水合物存在下用过氧化氢将该硫化物氧化，以生成砜结晶(16)。可使用其它氧化剂例如间氯过苯甲酸(mCPBA)。

在低温下(-78℃ - -35℃)将 LiHMDS 或 NaHMDS 加到砜(16)和吡啶甲醛(18)在 THF 内的混合物中，以高的非对映体选择性(>99%)获得了反式烯烃(19)。

吡啶醛(18)是作为固体结晶由相应的酯(17)获得的。用 Red-Al 将酯(17)还原，然后用 Tempo (2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧)氧化，以高产率获得了醛(18)。本发明的终化合物 Ib^9 是在一勺烩操作中不用分离任何中间体由(19)制得的。在酸性条件下除去丙酮化合物，获得了二醇(20)，用氢氧化钠进一步处理，获得了酸的钠盐(21)。之后用酸处理 21，然后加入精氨酸，获得了本发明精氨酸盐晶体 Ib^9。

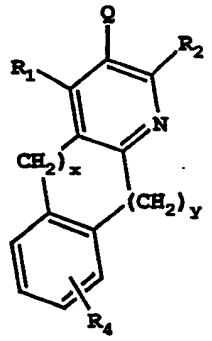
反应方案 6


HO
Kaneka 醇
(12)
triflic
anhydride
TfO
(13)
SH
(14)
(15)
氧化
(16)
F
OCH3
(17)
(a) 还原
Red-Al
(b) 氧化
Tempo
H
(18)
Julia-Kocienski
烯化
(16)
CO2tBu
(反式)
(19)
除去丙酮
化合物
酸
OH
OH
(20)
皂化
碱
CO2Na
(21)
酸
Ib8

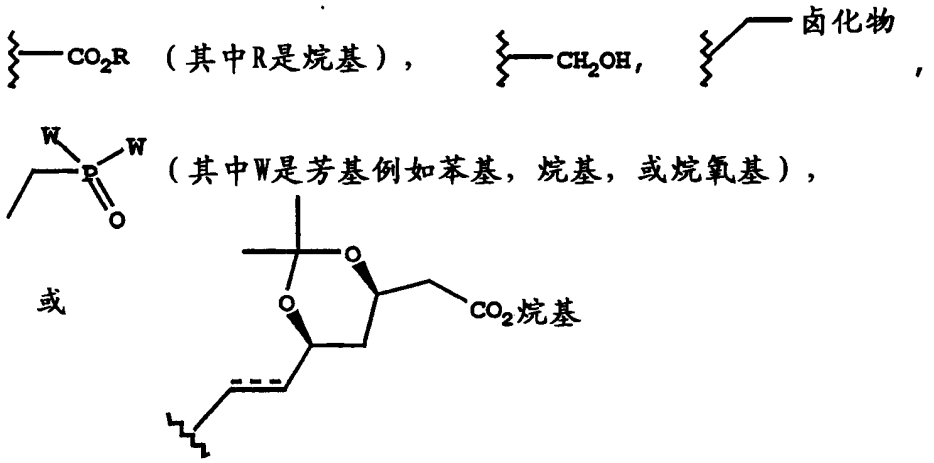


此外，依据本发明，中间体 6、7、8、9、11 和 12 是新化合物，并构成了本发明的一部分。这些化合物具有通式 II

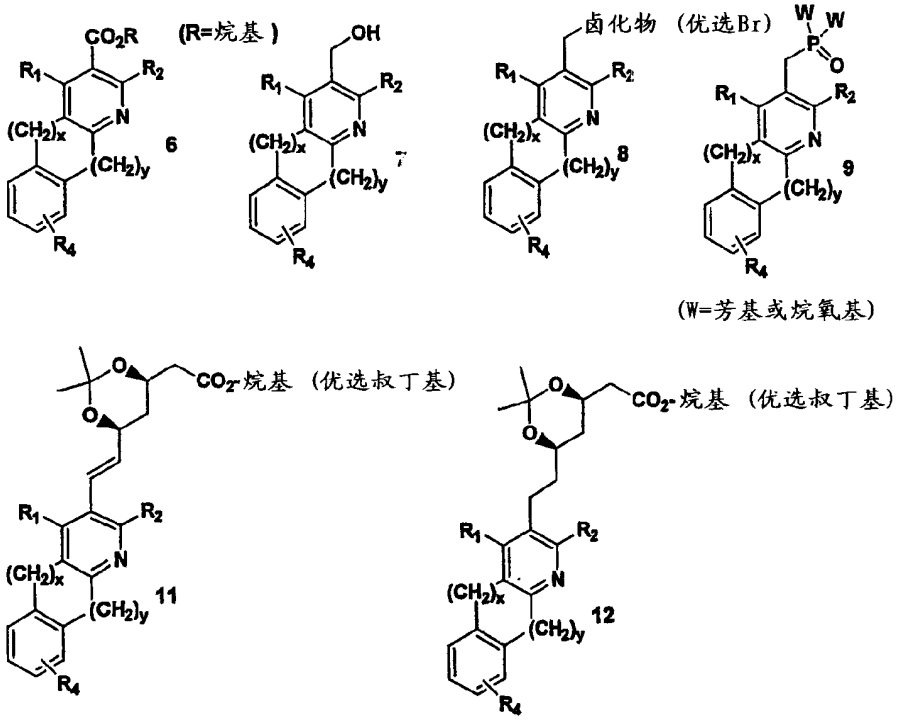
II



其中 x、y、R_1、R_2、R_4 如上所定义，Q 是



因此，本发明中间体可具有下述结构：



含二羟基酸 HMG-CoA 结合区侧链的化合物可制成优选的同手性形式，或者可制成外消旋混合物(3S*,5R*)并且可随后拆分得到 3S,5R 异构体。

本发明化合物是 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂，因此可用于抑制胆固醇的生物合成和/或降低甘油三酯，其作用方式与下列药物类似：atorvastatin、普伐他汀、西伐他汀、洛伐他汀、cerivastatin、visastatin (或 rosuvastatin) (Astra Zeneca ZD4522)、氟伐他汀、itavastatin (或 pitavastatin)等。

本发明另一方面，是包含至少一种本发明式 I 化合物与药物赋形剂或稀释剂的药物组合物。药物组合物可使用常规固体或液体赋形剂或稀释剂和与所需给药方式相适应类型的药物添加剂配制。化合物可例如，以片剂、胶囊、颗粒或粉末形式经口途径给药，或者以注射剂形式经非胃肠途径给药。这类治疗用剂型每剂包含 0.1－1500 mg 活性化合物。给药剂量取决于单位剂量、患者的症状、年龄和体重。

对于哺乳动物，如人、狗、猫等，本发明化合物可以以与用于抑制胆固醇生物合成的已知化合物类似的方式给药，所述已知化合物

是，例如普伐他汀、洛伐他汀、西伐他汀、visastatin（或rosuvastatin）、atorvastatin、cerivastatin、氟伐他汀、itavastatin（或 pitavastatin）等。因此，本发明化合物可以以约0.1－500 mg的量一次给药或者每天给药1－4次，优选以每天0.2－100 mg的量或者以缓释形式给药。

式I的HMG CoA还原酶抑制剂可以与可与HMG CoA还原酶抑制剂联合使用的所有治疗剂联合使用。

因此，如果需要，式I化合物可以与下列药物联合使用：一种或多种降血脂药或降脂剂，或者脂类物质，或者脂类调节剂，和/或一种或多种其它类型的治疗剂，包括抗糖尿病剂、减肥药、抗高血压药、血小板凝集抑制剂、抗阿耳茨海默氏病的药物、抗痴呆剂、抗骨质疏松剂、和/或激素替代治疗剂，和/或其它治疗剂，和/或其它心血管药物（包括抗心绞痛药、抗心律失常药、抗动脉粥样硬化剂、抗炎剂、抗血小板剂、抗心衰药），抗癌药，抗感染药，激素替代剂，生长激素促分泌剂，选择性雄激素受体调节剂，和/或其它治疗剂，它们可以在同一剂型中或以单独的口服剂型形式经口服给药或者经注射给药。

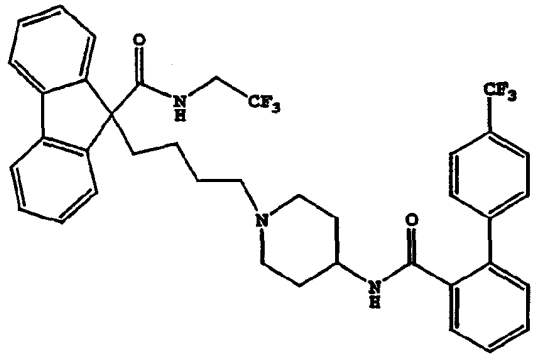
可任选地与本发明式I化合物联合使用的降血脂药或降脂剂或其它脂类物质或脂类调节剂可包括1、2、3或更多种MTP抑制剂、HMG CoA还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、PPAR α激动剂、PPARα/γ双重激动剂、PPAR δ激动剂、fibric acid衍生物、ACAT抑制剂、脂氧合酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、回肠 Na^+/胆酸协同转运蛋白抑制剂、LDL受体活性上调剂、胆固醇酯转移蛋白抑制剂、胆酸螯合剂、和/或烟酸及其衍生物。

本发明使用的MTP抑制剂包括下列文献中公开的MTP抑制剂：美国专利5,595,872、美国专利5,739,135、美国专利5,712,279、美国专利5,760,246、美国专利5,827,875、美国专利5,885,983和1998年10月20日提交的美国专利申请09/175,180，即美国专利5,962,440。优选的是上述各专利和申请中公开的各自优选的MTP抑制剂。

上述所有美国专利和申请均引入本文以供参考。

本发明中使用的最优选的MTP抑制剂包括美国专利5,739,135和5,712,279以及美国专利5,760,246中描述的优选的MTP抑制剂。

最优选的 MTP 抑制剂是 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰基]氨基]-1-哌啶基]丁基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-9H-芴-9-甲酰胺



降血脂药可以是 HMG CoA 还原酶抑制剂，包括，但不限于美国专利 3,983,140 中公开的美伐他汀及相关化合物、美国专利 4,231,938 中公开的洛伐他汀(莫维诺林)及相关化合物、例如美国专利4,346,227 中公开的普伐他汀及相关化合物、美国专利 4,448,784 和 4,450,171 中公开的辛伐他汀及相关化合物。可用于本发明的其它 HMG CoA 还原酶抑制剂包括，但不限于，美国专利 5,354,772 中公开的氟伐他汀、美国专利 5,006,530 和 5,177,080 中公开的 cerivastatin、美国专利 4,681,893、5,273,995、5,385,929 和 5,686,104 中公开的 atorvastatin、美国专利 5,011,930 中公开的 pitavastatin (Nissan/Sankyo 的 nisvastatin (NK-104)或 itavastatin)、美国专利 5,260,440 中公开的 Shionogi-Astra/Zeneca rosuvastatin (visastatin (ZD-4522))、美国专利 5,753,675 中公开的相关的 statin 化合物、美国专利 4,613,610 中公开的甲羟酸内酯(mevalonolactone)衍生物的吡唑类似物、PCT 申请 WO 86/03488 中公开的甲羟酸内酯的茚类似物、美国专利 4,647,576 中公开的 6-[2-(取代的-吡咯-1-基)烷基]吡喃-2-酮及其衍生物、PCT 申请 WO 86/07054 中公开的 Searle 的 SC-45355 (3-取代的戊二酸衍生物)二氯乙酸盐、甲羟酸内酯的咪唑类似物、法国专利 2,596,393 中公开的 3-羧基-2-羟基-丙烷-膦酸衍生物、欧洲专利申请 0221025 中公开的 2,3-二取代的吡咯、呋喃和噻吩衍生物、美国专利 4,686,237 中公开的甲羟酸内酯的萘基类似物、美国专利 4,499,289 中公开的八氢萘、

欧洲专利申请0,142,146 A2中公开的莫维诺林(洛伐他汀)的酮基类似物、及美国专利 5,506,219 和 5,691,322 中公开的喹啉和吡啶衍生物。

此外，适用于本发明的可用于抑制 HMG CoA 还原酶的次膦酸化合物公开于 GB 2205837。

适用于本发明的角鲨烯合成酶抑制剂包括，但不限于美国专利5,712,396 中公开的α-膦酰基磺酸酯; Biller 等人在 J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871 中公开的那些，包括类异戊二烯(氧膦基甲基)磷酸酯; 及其它已知的角鲨烯合成酶抑制剂，如下列文献中公开的那些: 美国专利 4,871,721 和 4,924,024 及 Biller, S. A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M. M. 和 Poulter, C. D., Current Pharmaceutical Design, 2,1-40 (1996)。

此外，适用于本发明的其它角鲨烯合成酶抑制剂包括 P. Ortiz de Montellano 等人在 J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249 中公开的类萜焦磷酸酯; Corey 和 Volante 在 J. Am. Chem. Soc., 1976,98,1291-1293 中公开的法呢基二磷酸酯类似物 A 和 presqualene 焦磷酸酯(PSQ PP)类似物; McClard, R. W. 等人在 J. A. C. S., 1987, 109, 5544 中公开的氧膦基膦酸酯及 Capson, T. L. 于 1987 年 6 月发表的 PhD 论文(Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp16、17、40-43、48-51、Summary)中公开的环丙烷类化合物。

适用于本发明的其它降血脂药包括，但不限于 fibric acid 衍生物，如非诺贝特、吉非贝齐、氯贝丁酯、苯扎贝特、环丙贝特、克利贝特等; 美国专利 3,674,836 中公开的普罗布考及相关化合物; 普罗布考和吉非贝齐是优选的; 胆酸螯合剂，如考来烯胺、考来替泊和 DEAE-Sephadex (Secholex®、Policexide®) 和 cholestagel (Sankyo/Geltex)，以及保脂妥(Rhone-Poulenc)、Eisai E-5050(N-取代的乙醇胺衍生物)、伊马昔尔(HOE-402)、tetrahydrolipstatin (THL)、istigmastanylphosphorylcholine (SPC, Roche)、氨基环糊精(Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814 (茚衍生物)、甲亚油酰胺(Sumitomo)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277,082 和 CL-283,546 (二取代的脲衍生物)、烟酸(尼亚新)、阿西莫司、阿

西呋喃、新霉素、对氨基水杨酸、阿斯匹林、聚(二烯丙基甲基胺)衍生物(如公开于美国专利4,759,923中的)、季铵聚(二烯丙基二甲基氯化铵)和紫罗烯(如公开于美国专利4,027,009中的),以及其它已知的降血清胆固醇药物。

其它降血脂药可以是ACAT抑制剂(该抑制剂也具有抗动脉粥样硬化活性),如公开于下列文献中的:Drugs of the Future 24,9-15(1999),(Avasimibe);"ACAT抑制剂-C1-1011有效预防和减小仓鼠中主动脉脂肪增加区域",Nicolosi等人,Atherosclerosis(Shannon,Irel).(1998),137(1),77-85;"FCE 27677的药理学特性:具有通过选择性抑制肝脏分泌含ApoB100的脂蛋白介导的强降血脂活性的新的ACAT抑制剂",Ghiselli,Giancarlo,Cardiovasc. Drug Rev.(1998),16(1),16-30;"RP 73163:一种可生物利用的烷基亚磺酰基-二苯基咪唑ACAT抑制剂",Smith,C.等人,Bioorg. Med. Chem. Lett.(1996),6(1),47-50;"ACAT抑制剂:在实验动物中降血脂和抗动脉粥样硬化活性的生理机制",Krause等人编辑:Ruffolo,Robert R.,Jr.;Hollinger,Mannfred A.,Inflammation:Mediators Pathways(1995),173-98,Publisher:CRC,Boca Raton,Fla.;"ACAT抑制剂:潜在的抗动脉粥样硬化药",Sliskovic等人,Curr. Med. Chem.(1994),1(3),204-25;"酰基-CoA的抑制剂:作为降血胆固醇药的胆固醇O-酰基转移酶(ACAT).6.具有脂类调节活性的第一水溶性ACAT抑制剂。酰基-CoA的抑制剂:胆固醇酰基转移酶(ACAT).7.具有增强的降血胆固醇活性的系列取代的N-苯基-N′-[(1-苯基环戊基)甲基]脲的开发",Stout等人,Chemtracts:Org. Chem.(1995),8(6),359-62或TS-962(Taisho Pharmaceutical Co. Ltd),以及F-1394,CS-505,F-12511,HL-004,K-10085和YIC-C8-434。

降血脂药可以是LDL受体活性的上调剂,如MD-700(Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)和LY295427(Eli Lilly)。

降血脂药可以是胆固醇吸收抑制剂,优选Schering-Plough的SCH48461(ezetimibe)以及Atherosclerosis 115,45-63(1995)和J. Med. Chem. 41,973(1998)中公开的那些。

其它脂类物质或脂类调节剂可以是胆固醇转移蛋白抑制剂(CETP)

如 Pfizer 的 CP-529,414 及公开于 WO/0038722、EP 818448 (Bayer) 和 EP 992496 中的那些,以及 Pharmacia 的 SC-744 和 SC-795 及 CETi-1 和 JTT-705。

降血脂药可以是回肠 Na^+/胆酸协同转运蛋白抑制剂，如 Drugs of the Future, 24,425-430 (1999)中公开的。

可用于本发明联合给药中的 ATP 柠檬酸裂合酶抑制剂可包括，例如美国专利 5,447,954 中公开的那些。

其它脂类物质还包括植物雌激素化合物，如 WO 00/30665 中公开的，包括分离的大豆蛋白、大豆蛋白浓缩物或大豆面以及异黄酮，例如金雀异黄素、大豆黄素、黄豆黄素或牛尿酚；或者如公开于 WO 2000/015201 的植物甾醇、phytostanol 或 tocotrienol;

如公开于 EP 675714 的β-内酰胺胆固醇吸收抑制剂;

HDL 上调剂，如 LXR 激动剂、PPAR α-激动剂和/或 FXR 激动剂;

如公开于 EP 1022272 的α-糖苷酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂和/或 LDL 分解代谢促进剂;

如公开于 DE 19622222 的钠-质子交换抑制剂;

如公开于美国专利 5,698,527 和 GB 2304106 的 LDL-受体诱导剂或甾族糖苷;

如公开于 WO 94/15592 的抗氧剂，如β-胡萝卜素、抗坏血酸、α-生育酚或维生素 A 以及维生素 C 和抗高半光氨酸药物，如叶酸、folate、维生素 B6、维生素 B12 和维生素 E;

如公开于 WO 97/35576 的异烟肼;

如公开于 WO 97/48701 的胆固醇吸收抑制剂、HMG-CoA 合成酶抑制剂或羊毛甾醇脱甲基酶抑制剂;

用于治疗异常脂血症的 PPAR δ 激动剂;

或公开于 WO 2000/050574 的甾醇调节成分结合蛋白-I (SREBP-1)，例如鞘脂，如神经酰胺，或者中性神经鞘磷脂酶(N-SMase)或其片断。

优选的降血脂药是普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、atorvastatin、氟伐他汀、cerivastatin、pitavastatin 和 rosuvastatin，以及烟酸和/或 cholestagel。

上面提及的美国专利均引入本文以供参考。使用的量和剂量遵从

Physician's Desk Reference 和/或按上述患者或者本领域已知的其它情况所指示的。

本发明式 I 化合物与降血脂药(存在时)的使用重量比为约 500:1 - 约 1:500，优选约 100:1 - 约 1:100。

给药剂量须按照患者的年龄、体重和状况，以及给药途径、剂型及治疗方案和需要的效果进行仔细调整。

降血脂药或其它脂类物质或脂类调节剂的剂量和制剂如上面讨论的各专利和申请中所公开。

如果适当，使用的其它降血脂药或其它脂类物质或脂类调节剂的剂量和制剂可按照最新版的 Physicians' Desk Reference 中所述。

对于口服给药，使用约 0.01 mg - 约 500 mg，优选约 0.1 mg - 约 100 mg 量的 MTP 抑制剂，每天 1 - 4 次，可获得令人满意的结果。

优选的口服剂型是，例如片剂或胶囊，它们包含约 1 - 约 500 mg，优选约 2 - 约 400 mg，更优选约 5 - 约 250 mg 量的 MTP 抑制剂，每天 1 - 4 次。

对于口服给药，使用 Physician's Desk Reference 中所示剂量，如约 1 - 2000 mg，优选约 4 - 约 200 mg 量的 HMG CoA 还原酶抑制剂，如普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、atorvastatin、氟伐他汀或 cerivastatin，可获得令人满意的结果。

角鲨烯合成酶抑制剂的使用剂量为约 10 mg - 约 2000 mg 并且优选约 25 mg - 约 200 mg。

优选的口服剂型，如片剂或胶囊将包含约 0.1 - 约 100 mg，优选约 0.5 - 约 80 mg，并且更优选约 1 - 约 40 mg 的 HMG CoA 还原酶抑制剂。

优选的口服剂型，如片剂或胶囊将包含约 10 - 约 500 mg，优选约 25 - 约 200 mg 的角鲨烯合成酶抑制剂。

抗动脉粥样硬化剂包括脂氧合酶抑制剂，包括公开于 WO 97/12615 的 15-脂氧合酶(15 LO)抑制剂，如苯并咪唑衍生物；公开于 WO 97/12613 的 15-LO 抑制剂；公开于 WO 96/38144 的异噻唑酮；和下述文献中公开的 15-LO 抑制剂：Sendobry 等人，“缺乏明显抗氧特性的高选择性 15-脂氧合酶抑制剂对兔的饮食诱发的动脉粥样硬化的缓解”，Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206，和 Cornicelli

等人，“15-脂氧合酶及其抑制：一种血管疾病的新治疗靶”，Current Pharmaceutical Design, 1999,5,11-20。

一起使用的式 I 化合物和降血脂剂可以是同一口服剂型形式或者是同时服用的单独的口服剂型形式。

上述组合物可以以如上所述的剂型形式每天单次给药或者分成 1-4 次给药。对于患者，开始以低剂量联合给药，逐渐过渡至高剂量联合给药可能是适宜的。

可任选地与式 I 的 HMG-CoA 还原酶抑制剂联合使用的抗糖尿病药可以是 1、2、3 种或者更多种抗糖尿病药物或抗高血糖药，包括胰岛素促分泌剂或胰岛素敏化剂，它们可包括双胍类、磺酰脲类、糖苷酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、PPARγ-激动剂(如噻唑烷二酮类)、PPARα激动剂(如 fibric acid 衍生物)、PPARδ拮抗剂或激动剂，aP2 抑制剂、PPARα/γ双重激动剂、二肽基肽酶 IV (DP4)抑制剂、SGLT2 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、和/或氯茴苯酸，以及胰岛素，和/或胰高血糖素-样肽-1(GLP-1)，和/或 PTP-1B 抑制剂(蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂)。

抗糖尿病药可以是口服的抗高血糖药，优选双胍类，如二甲双胍或苯乙福明或它们的盐，优选盐酸二甲双胍。

当抗糖尿病药是双胍时，式 I 化合物与双胍的使用重量比为约 0.001:1 - 约 10:1，优选约 0.01:1 - 约 5:1。

抗糖尿病药还优选是磺酰脲，如格列本脲(也称为优降糖)、格列美脲(公开于美国专利 4,379,785)、格列吡嗪、格列齐特或氯磺丙脲，其它已知的磺酰脲类或作用于β-细胞的 ATP-依赖性通道的其它抗高血糖药，格列本脲和格列吡嗪是优选的，它们可以以同一口服剂型或者单独的口服剂型形式给药。

式 I 化合物与磺酰脲的使用重量比为约 0.01:1 - 约 100:1，优选约 0.02:1 - 约 5:1。

口服抗糖尿病药也可以是糖苷酶抑制剂，如阿卡波糖(公开于美国专利 4,904,769)或米格列醇(公开于美国专利 4,639,436)，它们可以以同一口服剂型或者单独的口服剂型形式给药。

式 I 化合物与糖苷酶的使用重量比为约 0.01:1 - 约 100:1，优选约 0.05:1 - 约 10:1。

式 I 化合物可与 PPAR γ 激动剂联合使用，所述 PPAR γ 激动剂是如噻唑烷二酮类口服抗糖尿病药或其它胰岛素敏化剂(在 NIDDM 患者中，胰岛素敏化剂具有胰岛素敏感作用)，如曲格列酮 (Warner Lambert 的 Rezulin®，公开于美国专利 4,572,912)、rosiglitazone (SKB)、吡格列酮 (Takeda)、Mitsubishi 的 MCC-555 (公开于美国专利 5,594,016)、Glaxo-Welcome 的 GL-262570、恩格列酮(CP68722, Pfizer) 或达格列酮(CP-86325, Pfizer)、isaglitazone (MIT/J & J)，JTT-501 (JPNT/P & U)、L-895645 (Merck)、R-119702 (Sankyo/WL)、NN-2344 (Dr. Reddy/NN)或 YM-440 (Yamanouchi)，优选 rosiglitazone 和吡格列酮。

式 I 化合物与噻唑烷二酮的使用重量比为约 0.01:1 - 约 100:1，优选约 0.05:1 - 约 10:1。

量低于约 150 mg 的口服抗糖尿病药磺酰脲和 PPAR γ 激动剂可包括在含式 I 化合物的单一片剂中。

式 I 化合物亦可以与抗高血糖药联合使用，后者是，如胰岛素或胰高血糖素-样肽-1(GLP-1)或类似物，如 GLP-1(1-36)酰胺、GLP-1 (7-36)酰胺、GLP-1 (7-37) (公开于 Habener 的美国专利 5,614,492，该文献的公开内容引入本文以供参考)，以及 AC2993 (Amylen)和 LY-315902 (Lilly)，它们可通过注射、鼻内、吸入或者经透皮或颊装置给药。

如果存在，二甲双胍；磺酰脲类，如格列本脲、glimepiride、glipyride、格列吡嗪、氯磺丙脲和格列齐特；和糖苷酶抑制剂阿卡波糖、miglitol 或胰岛素(可注射的、肺部给药、颊给药或口服的)可以以上述制剂形式和 Physician's Desk Reference (PDR)中所示的量和剂量使用。

如果存在，二甲双胍或其盐可以以每天约 500 - 约 2000 mg 的量使用，可单次给药或者每天分成 1 - 4 次给药。

如果存在，PPAR 抗糖尿病药可以约 0.01 - 约 2000 mg/天的量使用，可单次给药或者每天分成 1 - 4 次给药。

如果存在，胰岛素和上述的其它抗糖尿病药可按照 Physician's Desk Reference 所示的制剂形式、量和剂量使用。

如果存在，GLP-1 肽和类似物可以以口腔颊制剂通过鼻腔给药或非

胃肠途径给药，如美国专利 5,346,701(TheraTech)、5,614,492 和 5,631,224 中所述， 这些文献引入本文以供参考。

抗糖尿病药和其它脂类物质还可以是 PPAR 调节剂，如 PPAR α/γ 双重激动剂，如 AR-HO39242 (Astra/Zeneca)、GW-409544 (Glaxo Wellcome)、KRP297 (Kyorin Merck)以及下列文献中公开的那些：Murakami 等人，“作为过氧物酶体增殖活化受体α (PPAR α)和 PPAR γ 的辅助配体的新的胰岛素敏化剂. PPAR α活化对 Zucker 脂肪大鼠肝脏中异常脂类代谢的影响”，Diabetes 47, 1841-1847 (1998)，和 2000 年 9 月 18 日提交的美国专利申请 09/664,598 (代理案号 LA29)，其公开内容引入本文以供参考，使用其中所述剂量，其中指定为优选的化合物也优选用于本发明。

抗糖尿病药可以是 SGLT2 抑制剂，如公开于 2000 年 10 月 4 日提交的美国专利申请 09/679,027 (代理案号 LA49)中的，使用其中所述剂量，其中指定为优选的化合物也优选用于本发明。

抗糖尿病药可以是 aP2 抑制剂，如公开于 1999 年 9 月 7 日提交的美国专利申请 09/391,053 和 2000 年 3 月 6 日提交的美国专利申请 09/519,079 (代理案号 LA27)，使用其中所述的剂量。优选的化合物是上述申请中指定为优选的化合物。

抗糖尿病药可以是 DP4 抑制剂，如公开于 2001 年 2 月 16 日提交的美国专利申请 09/788,173(代理案号 LA50)、WO 99/38501、WO 99/46272、WO 99/67279 (PROBIODRUG)、WO 99/67278 (PROBIODRUG)、WO 99/61431 (PROBIODRUG)、NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基]氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷) (Novartis)(优选的，公开于 Hughes 等人，Biochemistry, 38 (36), 11597-11603, 1999)、TSL-225 (色氨酰-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸，公开于 Yamada 等人， Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540)、2-氰基吡咯烷酰胺(pyrrolidides)和 4-氰基吡咯烷酰胺(公开于 Ashworth 等人， Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 和 2745-2748 (1996))，使用上述文献中描述的剂量。

可任选地与本发明式 I 化合物联合使用的氯茴苯酸可以是瑞格列奈(repaglinide)或 Starlix® (Novartis)、nateglinide (Novartis)

或 KAD1229 (PF/Kissei)，优选是瑞格列奈。

抗糖尿病化合物可以是 melanocortin 受体激动剂，如公开于 WO 99/64002 的螺哌啶(spiropiperidine)。

式 I 的 HMG CoA 还原酶抑制剂与下列药物的使用重量比为约 0.01:1－约 100:1，优选约 0.05:1－约 10:1，所述药物是氯茴苯酸、PPAR 调节剂(如 PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂、PPAR δ 激动剂或拮抗剂、PPAR α/γ 双重激动剂)、aP2 抑制剂、DP4 抑制剂或 SGLT2 抑制剂或者其它抗糖尿病药物。

可任选地与式 I 的 HMG CoA 还原酶抑制剂一起使用的其它类型治疗剂可以是 1、2、3 种或更多种减肥药，包括β 3 肾上腺素能激动剂、脂肪酶抑制剂、血清素(和多巴胺)再摄取抑制剂、aP2 抑制剂、甲状腺受体β药物、PTP-1B 抑制剂、减食欲物质、PPAR 调节剂(包括 PPAR γ 拮抗剂、PPAR α 激动剂、PPAR δ 拮抗剂)、CCKA 激动剂、亮肽素抑制剂(如亮肽素受体激活剂)、神经肽 Y 拮抗剂、melanocortin-4-受体 (MC4R) 激动剂、脂肪酸氧化上调剂或诱导剂(如 Famoxin® Genset)。

可任选地与式 I 化合物联合使用的β 3 肾上腺素能激动剂可以是 AJ9677 (Takeda/Dainippon)、L750355 (Merck) 或 CP331648 (Pfizer)，或者公开于美国专利 5,541,204、5,770,615、5,491,134、5,776,983 和 5,488,064 中的其它已知的β 3 激动剂，但优选 AJ9677、L750,355 和 CP331648。

可任选地与式 I 化合物联合使用的神经肽 Y 拮抗剂包括 WO 0113917 (BMS)或美国专利 6,218,408 (Synaptic)以及 WO 0114376 (Banyu)中所述的那些。

可任选地与式 I 化合物联合使用的脂肪酶抑制剂可以是奥利司他或 ATL-962 (Alizyme)，优选是奥利司他。

可任选地与式 I 化合物联合使用的血清素(和多巴胺)再摄取抑制剂可以是西步曲明、托吡酯(Johnson & Johnson)或 axokine (Regeneron)，优选是西步曲明和托吡酯。

可任选地与式 I 化合物联合使用的甲状腺受体β化合物可以是甲状腺受体配体，如公开于 WO 97/21993 (U.Cal SF)、WO 99/00353 (KaroBio)、GB98/284425 (KaroBio)和 2000 年 2 月 17 日提交的美国

临时申请 60/183,223 中的，其中优选 KaroBio 申请和上述美国临时申请中的化合物。

可任选地与式 I 化合物联合使用的减食欲物质可以是右苯丙胺、芬特明、苯丙醇胺或马吲哚，其中优选右苯丙胺。

可用于本发明的 CCKA 激动剂包括 Glaxo-SmithKline 的 GI-181,771 和 Sanofi 的 SR146,131。

可以是减肥药和/或抗糖尿病药的 PTP-1B 抑制剂包括 WO 99/585,521、WO 99/58518、WO 99/58522 和 WO 99/61435 中公开的那些。

使用的减肥药也可以是 Pfizer 的 P57 或 CP-644,673 (得到了 Phytopharm 的许可)。

上述各种减肥药与式 I 化合物可以以同一剂型或不同剂型的形式、本领域或 PDR 中通常已知的剂量和给药方案使用。

可以与本发明的HMG CoA还原酶抑制剂联合使用的降压药包括ACE抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、NEP 抑制剂(如坎沙曲)、NEP/ACE 抑制剂以及钙通道阻滞剂(如维拉帕米和氨氯地平 besylate)、T-通道钙拮抗剂(如 mibefradil)、β-肾上腺素能阻断剂、利尿剂、α-肾上腺素能阻断剂(如多沙唑嗪甲磺酸盐和 terazosin HCl)、双重作用的受体拮抗剂(DARA)、心衰药(如地高辛)、及其它类型的降压药。

可用于本发明的血管紧张素转化酶抑制剂包括含巯基(-S-)的那些，如取代的脯氨酸衍生物，公开于 Ondetti 等人的美国专利 4,046,889 中的那些，其中优选卡托普利，即 1-[(2S)-3-巯基-2-甲基丙酰基]-L-脯氨酸；取代的脯氨酸的巯基酰基衍生物，例如公开于美国专利 4,316,906 中的那些，其中优选佐芬普利。

可用于本发明的含巯基的 ACE 抑制剂的其它实例包括伦唑普利(fentiapril, Santen)，其公开于 Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983)；以及匹伏普利和 YS980。

可用于本发明的血管紧张素转化酶抑制剂的其它实例包括公开于上述美国专利 4,374,829 中的那些，其中优选 N-(1-乙氧羰基-3-苯基丙基)-L-丙氨酰-L-脯氨酸，即依那普利；公开于美国专利 4,452,790 的膦酸酯取代的氨基酸或亚氨基酸或它们的盐，其中优选(S)-1-[6-氨基-2-[[羟基-(4-苯基丁基)氧膦基]氧]-1-氧代己基]-L-脯氨酸或

(西罗普利)；公开于上述美国专利 4,168,267 的氧膦基链烷酰基脯氨酸，其中优选福辛普利；公开于美国专利 4,337,201 的氧膦基链烷酰基取代的脯氨酸；和公开于上述美国专利 4,432,971 的膦酰胺化物。

可用于本发明的 ACE 抑制剂的其它实例包括 Beecham 的 BRL 36,378，其公开于欧洲专利申请 80822 和 60668；Chugai 的 MC-838，其公开于 C. A. 102: 72588v 和 Jap. J. Pharmacol. 40: 373 (1986)；Ciba-Geigy 的 CGS 14824 (3-([1-乙氧羰基-3-苯基-(1S)-丙基]氨基)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1-(3S)-苯并氮杂䓬-1-乙酸盐酸盐)，其公开于英国专利 2103614；和 CGS 16,617，即(3(S)-[[(1S)-5-氨基-1-羧基戊基]氨基]-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并氮杂䓬-1-乙酸)，其公开于美国专利 4,473,575；cetapril (alacepril, Dainippon)，其公开于 Eur. Therap. Res. 39: 671 (1986)和 40: 543 (1986)；ramipril (Hoechsst)，其公开于欧洲专利 79-022 和 Curr. Ther. Res. 40: 74(1986)；Ru 44570 (Hoechst)，其公开于 Arzneimittelforschung 34: 1254 (1985)，西拉普利(Hoffman-LaRoche)，其公开于 J. Cardiovasc. Pharmacol. 9: 39 (1987)；R 31-2201 (Hoffman-LaRoche)，其公开于 FEBS Lett. 165: 201 (1984)；赖诺普利(Merck)，indalapril (地拉普利)，其公开于美国专利 4,385,051；吲哚普利(Schering)，其公开于 J. Cardiovasc. Pharmacol. 5: 643,655 (1983)，螺普利(Schering)，其公开于 Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp. 5): 173 (1986)；培哚普利(Servier)，其公开于 Eur. J. clin. Pharmacol. 31: 519 (1987)；喹那普利(Warner-Lambert)，其公开于美国专利 4,344,949 和 CI925 (Warner Lambert) ([3S-[2[R(*)R(*)]3R(*)]-2-[2-[[1-(乙氧羰基)-3-苯基丙基]氨基]-1-氧代丙基]-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基-3-异喹啉甲酸盐酸盐)，其公开于 Pharmacologist 26: 243, 266 (1984)，WY44221 (Wyeth)，其公开于 J. Med. Chem. 26: 394 (1983)。

优选的 ACE 抑制剂是卡托普利、福辛普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利、贝那普利、fentiapril、雷米普利(rampipril)和莫昔普利。

NEP/ACE 抑制剂也可用于本发明，因为它们具有中性内肽酶(NEP)抑制活性和血管紧张素转化酶(ACE)抑制活性。适用于本发明的 NEP/ACE 抑制剂包括下列文献中公开的那些：美国专利 5,362,727、

5,366,973、5,225,401、4,722,810、5,223,516、4,749,688，美国专利5,552,397，美国专利5,504,080，美国专利5,612,359，美国专利 5,525,723，欧洲专利申请 0599,444、0481,522、0599,444、0595,610，欧洲专利申请 0534363A2、534,396 和 534,492，及欧洲专利申请 0629627A2。

优选的是上述专利/申请中称为优选的那些 NEP/ACE 抑制剂及其剂量，其中美国专利引入本文以供参考；最优选的是 omapatrilat、gemopatrilat ([S[(R*,R*)]-六氢-6-[(2-巯基-1-氧代-3-苯基丙基)氨基]-2,2-二甲基-7-氧代-1H-氮杂䓬-1-乙酸)和 CGS 30440。

适用于本发明的血管紧张素 II 受体拮抗剂(本文也称为血管紧张素 II 拮抗剂或 AII 拮抗剂)包括，但不限于 irbesartan、氯沙坦、缬沙坦、candesartan、tasosartan 或 eprosartan，其中优选 irbesartan、氯沙坦或缬沙坦。

优选的口服剂型例如片剂或胶囊将含有约 0.1－约 500 mg、优选约 5－约 200 mg、更优选约 10－约 150 mg ACE 抑制剂或 AII 拮抗剂。

对于非胃肠道给药，ACE 抑制剂或血管紧张素 II 拮抗剂或 NEP/ACE 抑制剂的用量为约 0.005 mg/kg－约 10 mg/kg、优选为约 0.01 mg/kg－约 1 mg/kg。

当药物是用于静脉内给药时，将其在常规载体例如蒸馏水、盐水、林格氏溶液或其它常用载体中配制。

应当知道，ACE 抑制剂和 AII 拮抗剂的优选剂量列在最后一版 Physician's Desk Reference (PDR)中。

适用于本发明的双重作用受体拮抗剂(DARA)包括在下列两件美国专利申请中公开的那些：其中一件的申请号是 09/513,779，于 2000 年 2 月 25 日提交，另一件的申请号是 09/604,322，于 2000 年 6 月 26 日提交。

适用于本发明的优选的抗高血压剂的其它实例包括 omapatrilat (Vanlev®)、gemopatrilat、阿罗地平磺酸盐(Norvasc®)、盐酸哌唑嗪(Minipress®)、维拉帕米、硝苯地平、地尔硫䓬、非洛地平、尼索地平、伊拉地平、尼卡地平，β-阻断剂例如纳多洛尔、阿替洛尔(Tenormin®)、索他洛尔、特拉唑嗪、多沙唑嗪、卡维地洛、和普萘洛尔，以及盐酸可乐定(Catapres®)。

可以与式 I 化合物联合使用的利尿剂包括氢氯噻嗪、胺吡磺异丙脲、呋塞米、螺内酯、和吲达帕胺。

可以与式 I 化合物联合使用的抗血小板剂包括阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定、双嘧达莫、阿昔单抗、tirofiban、eptifibatide、阿那格雷、和 ifetroban，其中氯吡格雷和阿司匹林是优选的。

高血压治疗剂、利尿剂和抗血小板药物可以以 PDR 中给出的量使用。Ifetroban 可以以美国专利 5,100,889 中列出的量使用。

适于与本发明 HMG CoA 还原酶抑制剂联合使用的抗阿耳茨海默氏病的药物和治疗痴呆药包括盐酸他克林(Cognex®)和 donepezil (Aricept®)，以及γ-分泌酶抑制剂、β-分泌酶抑制剂和/或高血压治疗剂。所用剂量可以如 PDR 中所示。

适于与本发明 HMG CoA 还原酶抑制剂联合使用的抗骨质疏松剂包括甲状旁腺激素或双膦酸酯例如 MK-217 (阿仑特罗) (Fosamax®)以及 Ca 受体激动剂和孕激素受体激动剂。所用剂量可以如 PDR 中所示。

当存在时，激素替代治疗剂将以最后一版 PDR 中列出的剂量使用。这样的治疗剂的实例包括选择性雌激素受体调节剂(SERMs)例如雷洛昔芬、他莫昔芬或 lasoxifen。

本发明 HMG CoA 还原酶化合物还可以与酪氨酸激酶抑制剂例如 WO 2000/053605 中公开的那些联合使用;

适用于本发明的选择性雄激素受体调节剂可以是 LGD-2226 (Ligand);

适用于本发明的抗心律失常剂包括本文列出的β-阻断剂，包括索他洛尔和 amioderome，本文列出的钙通道阻断剂，包括维拉帕米、硝苯地平、阿罗地平磺酸盐、和地尔硫䓬，它们还可以与 debrillator 装置例如起搏器联合使用;

辅酶 Q sub. 10 例如在美国专利 5,316,765、4,933,165、4,929,437 中公开的那些;

上调 III 型内皮细胞硝酸合酶的活性剂例如在 WO 2000/003746 中公开的那些;

软骨蛋白保护化合物例如多硫酸化的糖胺聚糖(PSGAG)、葡萄糖胺、硫酸软骨素(CS)、透明质酸(HA)、戊聚糖多硫酸酯(PPS)、多西环素或米诺环素，例如在 EP 970694 中公开的那些;

环加氧酶(COX)-2抑制剂例如celecoxib (Celebrex® (Searle))或rofecoxib (Vioxx® (Merck))或糖蛋白IIa/IIIb受体拮抗剂例如在WO 99/45913中公开的那些和tirofiban或阿昔单抗;

5-HT再摄取抑制剂例如在WO 99/44609中公开的那些;

抗心绞痛剂例如血管扩张剂，如二硝酸异山梨酯、或硝酸甘油;

生长激素促分泌剂例如在下列两篇美国专利申请中公开的那些:其中一件的申请号是09/662,448，于2000年9月14日提交，另一篇临时申请的申请号是60/203,335，于2000年5月11日提交;和MK-677 (Merck)，Pfizer的CP-424391和Lilly的LY 444,711;

抗动脉粥样硬化剂例如本文描述的ACAT抑制剂和脂氧合酶抑制剂以及磷脂酶A-2抑制剂如S-3013和SB-435,495 (还是抗炎剂);

抗感染剂例如喹诺酮如环丙沙星、氧氟沙星、和Tequin® (Bristol Myers Squibb)，大环内酯例如红霉素和甲红霉素(Biaxin® (Abbott))，以及阿齐红霉素(Zithromax (Pfizer));或

免疫抑制剂(用于移植术)例如山地明、霉酚酸莫非替克、硫唑嘌呤等。

本发明使用的短语“抗肿瘤剂”是指阻止癌细胞繁殖的化合物。通常，本发明使用的抗肿瘤剂通过以下机制阻止癌细胞繁殖:(1)妨碍细胞复制DNA的能力，或者(2)在癌细胞中诱导细胞凋亡。

适用于本发明联合给药的抗肿瘤剂的实例包括，但不限于微管-稳定剂，如紫杉烷类，例如紫杉醇(也称为Taxol®)、docetaxel (也称为Taxotere®)、7-O-甲硫基-甲基紫杉醇(公开于美国专利5,646,176)、3′-叔丁基-3′-N-叔丁氧羰基-4-脱乙酰基-3′-脱苯基-3′-N-脱苯甲酰基-4-O-甲氧基羰基紫杉醇(公开于2000年2月3日提交的USSN 60/179,965，和其中的实施例17)、C-4甲基碳酸酯紫杉醇(公开于WO 94/14787)、epothilone(如epothilone A、epothilone B、epothilone C、epothilone D、desoxyepothilone A、desoxyepothilone B)、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-二羟基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-甲基-4-噻唑基)乙烯基]-4-氮杂-17-氧杂二环[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮(公开于WO 99/02514)、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(氨基甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7,11-二羟

基-8,8,10,12,16-五甲基-4,17-二氧杂二环[14.1.0]-十七烷-5,9-二酮(公开于2000年2月17日提交的USSN 09/506,481，和其中的实施例 7 和 8)及其衍生物；微管-分裂剂；烷化剂；抗代谢剂；epidophyllotoxin；抗肿瘤的酶；拓扑异构酶抑制剂；丙卡巴肼；米托蒽醌；铂配位复合物；生物反应调节剂；生长抑制剂；激素/抗激素治疗剂；及造血生长因子。

适用于本发明方法的其它类型的抗肿瘤剂包括，但不限于蒽环类（anthracycline family）药物、长春花属药物、丝裂霉素类、博莱霉素类、细胞毒素性核苷类、discodermolide、蝶啶类药物、diynenes、aromatase 抑制剂、和鬼臼毒素类。前面没有提及的那些类别的特别有用的具体药物包括，例如阿霉素、洋红霉素、柔红霉素、氨基蝶呤、甲氨蝶呤、甲基叶酸、二氯-甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、泊非霉素、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、gemcitabine、胞嘧啶阿糖苷、鬼臼毒素或鬼臼毒素衍生物(如依托泊苷、依托泊苷磷酸盐或替尼泊苷)、美法仑、长春花碱、长春新碱、异长春碱、长春地辛、环氧长春碱等。其它有用的抗肿瘤剂包括雌莫司汀、顺铂、卡铂、环磷酰胺、博莱霉素、他莫昔芬、异环磷酰胺、美法仑、六甲基三聚氰胺、噻替派、阿糖孢苷、idatrexate、三甲曲沙、达卡巴嗪、L-天冬酰胺酶、喜树碱、CPT-11、topotecan、阿糖胞嘧啶、bicalutamide、氟他胺、亮丙瑞林、吡啶并苯并吲哚衍生物、干扰素类和白介素。

应该清楚，除非另有说明，与本发明化合物联合使用的治疗剂的剂量方案如 PDR 中所述。

在实施本发明的治疗血胆甾醇过多症、高脂血症、高脂蛋白血症、高甘油三酯血症、或动脉粥样硬化，和相关疾病，或者阿尔茨海默氏病或骨质疏松，或者上述的其它疾病的方法中，使用包含式 I 化合物和药物载体或稀释剂的药物组合物，该组合物中含或不含其它降胆固醇药、骨质疏松药、阿尔茨海默氏病药物、一种或多种治疗糖尿病的药物和/或抗高脂血症剂和/或其它类治疗剂。药物组合物可使用常规的固体或液体载体或稀释剂和适于所需给药方式类型的药物添加剂，如可药用载体、赋形剂、粘合剂等来配制。本发明化合物可以，例如以片剂、胶囊、珠粒剂、颗粒或粉末形式通过口服途径对包括人、猴、狗等的哺乳动物给药，或者它们可以以注射剂形式经非胃肠途径给药，或者

它们可通过鼻内或以透皮贴剂形式给药。典型的固体制剂将包含约 0.1 - 约 500 mg 的式 I 化合物。成人剂量优选为 0.5 - 1,000 mg/天，该剂量可每天单次给药或者分 1 - 4 次给药，也可每周给药一次(5 - 1000 mg)。

如下制备典型的注射剂：将 250 mg 式 I 化合物无菌置于小玻璃瓶中，进行无菌冻干并密封。使用时，将小玻璃瓶中的内容物与 2 mL 生理盐水混合制成注射剂。

在实施例和本文别处使用下列缩写：

Ph = 苯基

Bn = 苄基

i-Bu = 异丁基

Me = 甲基

Et 乙基

TMS = 三甲基甲硅烷基

FMOC = 芴基甲氧基羰基

Boc = 叔丁氧基羰基

Cbz = 苄氧羰基或苄氧基羰基

DIPEA = 二异丙基乙胺

PTSH = N-苯硫基四唑

PPh_3 = 三苯基膦

NMO = 甲基吗啉 N-氧化物

TPAP = 四丙基过钌酸铵

DEAD = 偶氮二甲酸二乙酯

HOAc 或 AcOH = 乙酸

TFA = 三氟乙酸

Et_2NH = 二乙胺

NMM = N-甲基吗啉

n-BuLi = 正丁基锂

Pd/C = 披钯碳

PtO_2 = 氧化铂

MTBE = 甲基叔丁基醚

DI 水 = 去离子水

TEA = 三乙胺

EDAC = 3-乙基-3′-(二甲基氨基)丙基-碳二亚胺盐酸盐(或 1-[(3-(二甲基)氨基)丙基])-3-乙基碳二亚胺盐酸盐)

HOBT 或 HOBT.H_2O = 1-羟基苯并三唑水合物

HOAT = 1-羟基-7-氮杂苯并三唑

PyBOP 试剂 = 苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷正离子(tripyrrolidino)鏻六氟磷酸盐

$LiN(TMS)_2$ = 二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂

DIBAL = 二异丁基氢化铝

LDA = 二异丙基氨基化锂

DMPU = 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮

AcCN = 乙腈

LiHMDS = 二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂

NaHMDS = 二(三甲基甲硅烷基)氨基化钠

Red-AL = 二(2-甲氧基乙氧基)氢化钠铝

mCPBA = 间氯过苯甲酸

min = 分钟

h 或 hr = 小时

L = 升

mL = 毫升

μL = 微升

g = 克

mg = 毫克

mol = 摩尔

mmol = 毫摩尔

meq = 毫当量

RT, rt = 室温

sat 或 sat′d = 饱和

aq. = 水液

TLC = 薄层色谱法

HPLC = 高效液相色谱法

LC/MS = 高效液相色谱法/质谱

MS 或 Mass Spec = 质谱

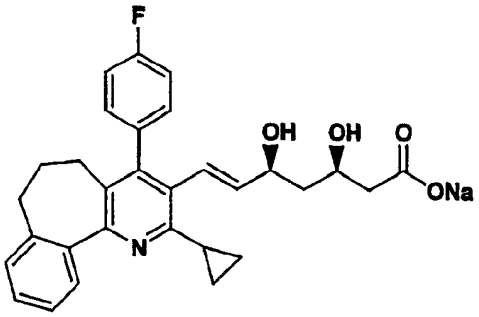
NMR = 核磁共振

mp = 熔点

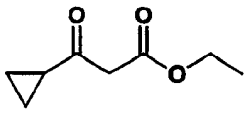
Bp = 沸点

下列实施例代表本发明的优选实施方案。除非另有说明，否则所有温度都是摄氏度。

实施例 1

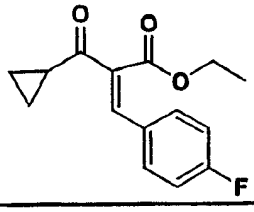


A.



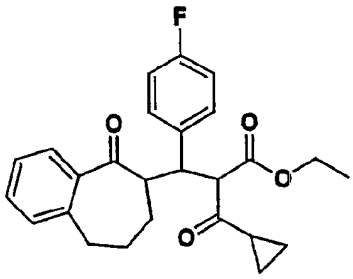
在室温向在 1L 三颈圆底烧瓶内的 NaH (19.20 g, 480 mmol)和碳酸二乙酯(80 mL)的浆液中加入环丙基甲基酮(23.5 mL, 238 mmol)在 Et_2O (30 mL)中的溶液。加入约 10%该溶液，然后向反应浆液中加入 0.25 mL EtOH。加入余下的酮溶液，之后轻轻地释放出气体。加入所有酮溶液后，该反应放热，并剧烈放出 H_2。定时用冰浴冷却该反应混合物以将温度保持在 35℃－50℃。1 小时后，气体停止释放，并将该反应混合物在室温搅拌 2 小时。将该反应混合物在冰浴中冷却，用 Et_2O (200 mL)稀释，并用 1N HCl 和一些冰处理以将 pH 调节至约 3。用 Et_2O (3×150 mL)萃取该反应混合物。合并 Et_2O 萃取液，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(200 mL)、H_2O (200 mL)和盐水(200 mL)洗涤，并干燥(Na_2SO_4)，过滤并减压浓缩，获得了黄色油状物。将该油状物真空蒸馏，获得了本标题化合物，为无色油状物，28.5 g，77%。B. p. = 94-96℃/8 mmHg。

B.



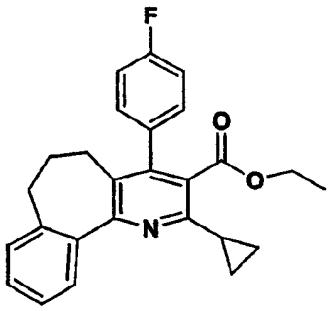
向标题 A 化合物(28.24 g, 181 mmol)在苯(128 mL)内的搅拌溶液中加入 4-氟苯甲醛(19.4 mL, 181 mmol)、HOAc (0.31 mL, 5.4 mmol)和哌啶(1.8 mL, 18.2 mL)。将该反应混合物加热回流，并用迪安斯塌克分水器收集共沸物。16 小时后，将该反应冷却至室温，用 Et_2O (250 mL)稀释，并用 0.5 N 盐酸、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、H_2O 和盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)，过滤并减压浓缩。通过快速色谱法(1:10 EtOAc/己烷)纯化，获得了本标题化合物，为浅黄色油状物，29 g，产率为 61 %。

C.



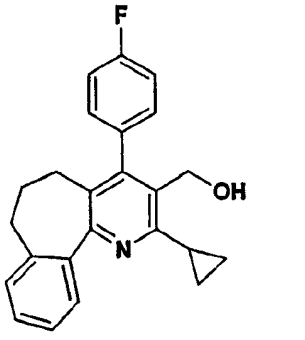
在-78℃、氮气氛下，向 1-苯并环庚烯酮(7.35 g, 45.9 mmol)在 THF (3 mL)内的溶液中加入二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂(1 M THF 溶液, 40.5 mL, 40.5 mmol)。将该反应混合物在-78℃搅拌 1 小时，然后滴加标题 B 化合物(7.07 g, 26.95 mmol)在 THF (3 mL)中的溶液。将该反应混合物在-78℃搅拌 1 小时，然后在 0℃搅拌 30 分钟。用 HOAc (8 mL)处理该反应混合物，并倒入饱和 NH_4Cl 水溶液(250 mL)中，然后用 Et_2O (3 × 60 mL)萃取。将合并的 Et_2O 萃取液用 H_2O 和盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩，获得了本标题化合物，为浅黄色油状物。所得粗产物不用进一步纯化直接用于下一步骤中。

D.



向标题C化合物粗产物(26.9 mmol)在HOAc (128 mL)内的搅拌溶液中加入乙酸铵(9.14 g, 118.6 mmol)和乙酸铜(II)一水合物(19.7 g, 99.7 mmol)。将该反应混合物在氩气氛下加热回流过夜。冷却至室温后，将该反应混合物倒入NH_4OH (150 mL)和冰(~300 g)的混合物中，然后用Et_2O (3×100 mL)萃取。将合并的Et_2O萃取液用H_2O和盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(2:20:80-EtOAc/CH_2Cl_2/己烷)，获得了本标题化合物，为白色泡沫状物，7.7 g，产率为71%(按标题B化合物计)。

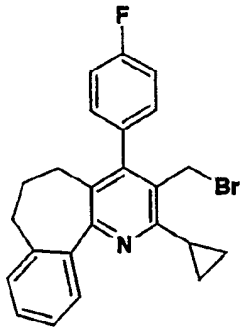
E.



在0℃、氩气氛下，向标题D化合物(7.7 g, 19.2 mmol)在THF (30 mL)内的搅拌溶液中以将温度保持在10℃以下的速度加入氢化锂铝溶液(1 M THF溶液, 60 mL, 60 mmol)。加入后，将该反应混合物在室温搅拌1.5小时，并冷却至0℃，然后小心地用H_2O (15mL)、10%NaOH水溶液(15 mL)和H_2O (15mL)处理。将该反应混合物在室温搅拌15分

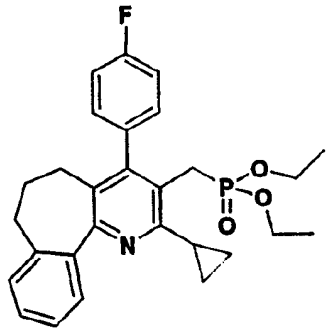
钟，并过滤。用 Et_2O 和 EtOAc 洗涤固体。将合并的有机萃取液/洗涤液用 H_2O 和盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。用 EtOAc-己烷重结晶，获得了本标题化合物，为白色固体，5.25 g，产率为 76%。

F.



在 0℃、氩气氛下，向标题 E 化合物(5.2 g，14.5 mmol)在 CH_2Cl_2 (40 mL)内的浆液中滴加 PBr_3 (29 mL，29 mmol)在 CH_2Cl_2 中的溶液，将温度保持在 0－10℃。加入完成后，将该反应混合物在 0℃搅拌 1 小时，然后用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(100 mL)处理，并用 EtOAc (3×80 mL)萃取。将合并的有机萃取液用 H_2O 和盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(1:3 CH_2Cl_2/己烷)，获得了本标题化合物，为白色粉末，3.85 g，产率为 63%。

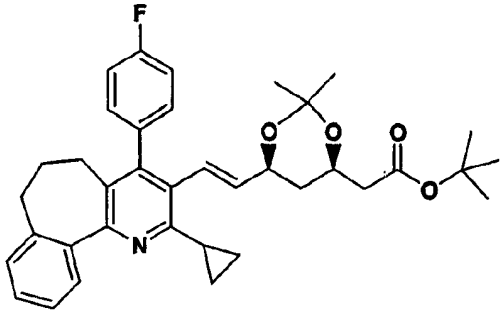
G.



在氩气氛下将亚磷酸二乙酯(1.50 g，10.9 mmol)在 THF (10 mL)中的溶液冷却至-10℃，然后滴加二(三甲基甲硅烷基)氨基化钠溶液(1

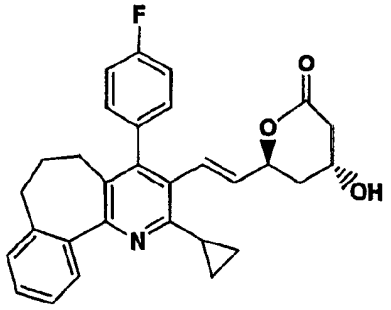
M THF 溶液，10.7 mL，10.7 mmol)。将该反应混合物在-10℃搅拌 30 分钟，然后加入标题 F 化合物(3.82 g，9.05 mmol)在 THF (15 mL)中的溶液，同时将温度保持在-10℃－0℃。将该反应混合物在-10℃搅拌 1 小时。将该反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液(150 mL)处理，然后用 EtOAc (3×100 mL)萃取。将合并的 EtOAc 萃取液用饱和 NH_4Cl 水溶液(150 mL)、H_2O 和盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO)，过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(1:2-EtOAc:己烷)，获得了本标题化合物，为白色泡沫状物，4.1 g，产率为 94%。

H.



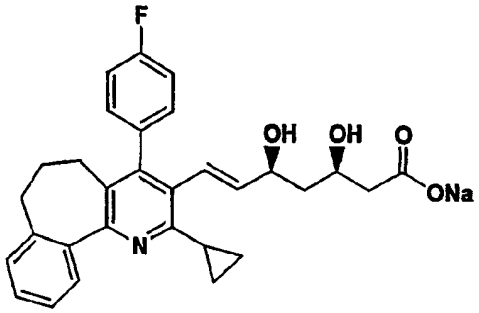
向火焰干燥的 200 mL 圆底烧瓶中加入标题 G 化合物(2.062 g，4.3 mmol)，并用无水甲苯(2×10 mL)冲洗，然后在高度真空下干燥，并用氩气吹扫。将残余物溶解在 THF (15 mL)中，在氩气氛下冷却至-78℃。滴加 n-BuLi 溶液(2.4 M 己烷溶液，1.90 mL，4.52 mmol)，并将温度保持在约-78－-74℃。滴加实施例 2 标题 G 醛化合物(1.332 g，5.16 mmole)在 THF (10 mL)中的溶液。将该反应混合物在-78℃搅拌 40 分钟，在-10℃搅拌 1 小时，在室温搅拌 1 小时。将该反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液(100 mL)处理，然后用 EtOAc (2×100 mL)萃取。将合并的 EtOAc 层用 H_2O 和盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(27:973-EtOAc:CH_2Cl_2)，获得了本标题化合物，为白色泡沫状物，804 mg，产率为 34%。

I.



在 0℃、氩气氛下，向标题 H 化合物(804 mg, 1.38 mmol)在 CH_2Cl_2 (18 mL)内的溶液中加入三氟乙酸(1.59 mL, 20.7 mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 5 小时，用 EtOAc (100 mL)稀释，并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(60 mL × 2)、H_2O 和盐水洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(45:55-EtOAc:己烷)，获得了本标题化合物，为白色泡沫状物，540 mg，产率为 83%。

J.

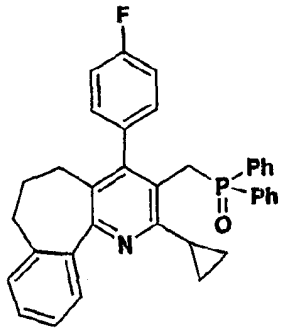


向标题 I 化合物(515 mg, 1.1 mmol)在 THF (10 mL)内的溶液中加入 1N NaOH 水溶液(1.37 mL, 1.37 mmol)，并在室温搅拌 10 分钟。将该反应混合物真空浓缩，通过 SP207 (Na^+形式)树脂纯化，用 3:7-H_3CN:H_2O 洗脱。合并所需级分，冷冻干燥，获得了本标题化合物，为白色粉末，506 mg，产率为 91%。LRMS 给出了所需化合物的正确分子离子[$(M-Na^+ + 2H^+)$=488]。

实施例 1A

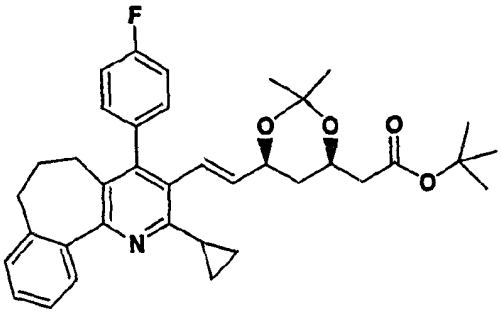
制备实施例 1 标题 H 化合物的另一方法

(1).



向实施例 1 标题 E 化合物(13.07 g, 31.0 mmol)在甲苯(300 mL)内的搅拌溶液中一次性加入 O-乙基二苯基次膦酸酯(8.65 mL, 40.0 mmol)。将该反应混合物加热至回流，使用迪安斯塔克分水器除去约 15 mL 溶剂。2 小时后，将该溶液冷却，并蒸发以几乎除去所有溶剂。将残余物在己烷(~100 mL)中研制，收集所得固体，并在 60℃真空干燥，获得了标题(1)化合物，为白色固体，15.25 g，产率为 91%，mp 201-203℃。

(2).

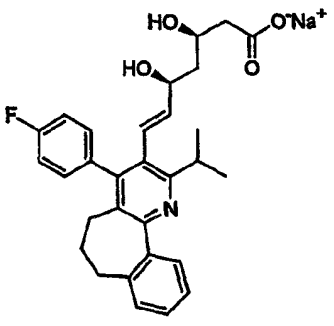


将 1L 三颈圆底烧瓶火焰干燥，然后装配上机械搅拌器、充满氩气的气球和真空接取装置以及热电偶。在 0℃用 20 分钟向标题(1)化合物(7.00 g, 12.9 mmol)在 THF (200 mL)内的搅拌浆液中加入正丁基锂溶液(5.4 mL, 2.5 M 己烷溶液, 13.5 mmol)。形成了深红-橙色溶液。

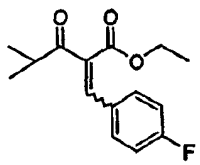
30分钟后，经由套管加入氯化锌-N,N,N′,N′-四甲基乙二胺络合物(在60℃真空干燥2小时，3.42 g，13.5 mmol)在THF (100 mL)中的溶液，并搅拌30分钟。30分钟后，在室温用20分钟通过套管将所得溶液加到实施例2标题G醛(4.30 g，16.6 mmol)在THF (20 mL)内的溶液中。立即形成了浅橙色溶液，然后形成了沉淀。3小时后，将该反应用盐水(50 mL)和水(50 mL)处理，并用乙酸乙酯萃取(100 mL)3次。合并橙色萃取液，干燥($MgSO_4$)，并蒸发。粗产物的LCMS表明存在未反应的标题(1)化合物，并且是所需(E)异构体/不需要的(Z)异构体的89/11混合物。

重复该反应，以两个相等的批量通过快速硅胶色谱纯化合并的粗产物(28 g) (12 × 22 cm柱，1.5L 1:99 EtOAc/CH_2Cl_2，2L 1:39 EtOAc/CH_2Cl_2，然后是1.5L 3:7 EtOAc/己烷)。合并部分纯的E/Z混合物，再纯化，获得了标题(2)化合物(与实施例1标题H化合物相同)(99.2%(E)异构体)，为固体结晶(从甲苯中蒸发后获得的)，mp 146-147℃，7.14 g(产率为68%，按收集的标题(1)化合物计算的)。

实施例2

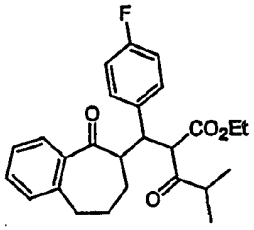


A.



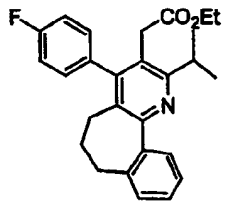
向 4-氟-苯甲醛(5g, 40.3 mmol)和异丁酰基乙酸乙酯(6.5 mL, 40.3 mmol)在苯(50 mL)内的溶液中加入哌啶(400 μl, 4.04 mmol), 然后加入乙酸(100 μl, 1.66 mmol)。将该反应回流16小时, 并在盐酸水溶液(1N, 20 mL)和乙酸乙酯(50 mL × 2)之间分配。将合并的有机层用饱和 $NaHCO_3$ (20 mL)、盐水(10 ml)洗涤, 用硫酸钠(Na_2SO_4)干燥。真空除去溶剂。以 300 mm Hg 的压力于 140℃蒸馏, 获得了 9.06 g (产率为 85%)化合物 A, 为黄色油状物。ESI-LC/MS $(M+H)^+ = 264$。

B.



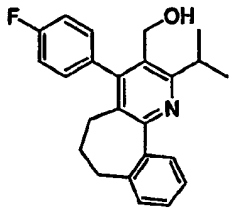
在-78℃、氮气氛下, 向六甲基二叠氮化锂溶液(50 mL, 50 mmol)中加入 benzosuborone(9 g, 56.1 mmol)的 THF (3 mL)溶液。在加入期间将反应温度保持在-75℃以下。然后将该反应在-78℃搅拌 1 小时, 并将化合物 A (9 g, 34.1 mmol, 在 3 mL THF 中)缓慢地加到该反应中。加入完成后, 将该反应在-74℃搅拌 1 小时, 然后温热至 0℃, 并搅拌 20 分钟。将该反应用 HOAc (9 mL)处理, 并倒入饱和氯化铵溶液(NH_4Cl, 20 mL)中。用乙醚(100 mL × 3)萃取水层。将合并的有机层用水(30 mL)和盐水(30 mL)洗涤, 然后用硫酸钠(Na_2SO_4)干燥。真空除去溶剂, 并用甲苯汽提 2 次, 获得了化合物 B 的粗产物。化合物 B 粗品直接用于下一步骤。ESI-LC/MS $(M+H)^+ = 425$。

C.



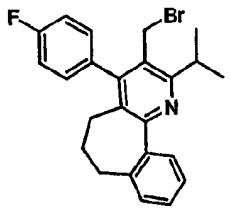
向化合物 B 粗品(12 g)在含水 HOAc (100 mL)内的溶液中加入乙酸铵(9.5g, 123.2 mmol)，然后加入乙酸铜一水合物(20.7g, 113.9 mmol)。将该反应回流 20 小时，冷却至室温，然后倒入氢氧化铵在冰中的溶液(1:1; v/v)。用乙醚(200 mL × 3)萃取水层。将合并的有机层用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。通过快速色谱法纯化(10% 乙酸乙酯在己烷中的混合物)，获得了 10.2 g (产率为 88%)化合物 C，为白色粉末。ESI-LC/MS $(M+H)^+$ =404; m.p. 138-140℃。

D.



在 0℃向化合物 C (10 g, 24.78 mmol)在无水 THF (240 mL)内的溶液中加入 1.0 M 氢化锂铝在 THF 中的溶液(74 mL, 74 mmol)。将该反应在 0℃搅拌 1 小时，然后温热至室温，并搅拌 16 小时。然后将该反应冷却至 0℃，并缓慢地加入冰，之后加入氢氧化钠(10% NaOH, 20 mL)。用乙醚(50 mL × 2)萃取该混合物，并过滤。然后用乙醚(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)洗涤滤饼。将合并的有机层用水(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤，然后用硫酸钠(Na_2SO_4)干燥。通过快速色谱法纯化(20% 乙酸乙酯在己烷中的混合物)，获得了 6.5 g (产率为 73%)化合物 D。ESI-LC/MS $(M+H)^+$ = 362; m.p. 170-171℃。

E.



在 0℃向化合物 D (8.5 g, 23.54 mmol)在无水 CH_2Cl_2 (100 mL)内的溶液中缓慢地加入 1.0M 三溴化磷在 CH_2Cl_2 中的溶液(47 mL, 47.1

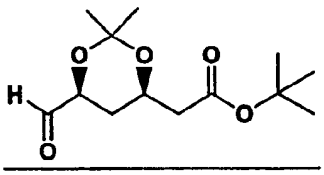
mmol)，同时将温度保持在10℃以下。加入完成后，将该反应在0℃搅拌1小时，然后在搅拌下倒入冷的饱和$NaHCO_3$溶液(200mL)中。用CH_2Cl_2(50ml×2)萃取水层，将合并的有机层用水(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤，然后用硫酸钠(Na_2SO_4)干燥。通过快速色谱法纯化(10%乙酸乙酯在己烷中的混合物)，获得了8.6 g (产率为86%)化合物E，为白色固体。ESI-LC/MS $(M+H)^+$ =424; m.p. 157-159℃。

F.



在-10℃、氩气氛下，向亚磷酸二乙酯(785 μL, 6.09 mmol)在无水THF (25 mL)内的溶液中加入1.0 M六甲基二叠氮化钠的THF溶液(6 mL, 6.09 mmol)。将该反应混合物在-10℃搅拌30分钟。将化合物E (2.15g, 5.08 mmol)在THF中的溶液加到该反应中，同时将温度保持在-10℃。加入完成后，将该反应搅拌1小时，并用水(20mL)处理。用乙酸乙酯(30mL×2)萃取水层，将合并的有机层用1N HCl溶液(5 mL)洗涤。真空除去有机溶剂。通过快速色谱法纯化，使用20%-30%乙酸乙酯在己烷中的混合物作为洗脱剂，获得了2.29 g (产率为94%)化合物F，为白色固体。ESI-LC/MS $(M+H)^+$ = 482; m.p. 102-105℃。

G.

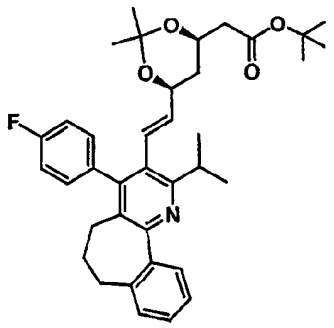


在氩气氛下向装配有温度传感探针、125-mL恒压加液漏斗和隔片的烘箱干燥的1-L三颈烧瓶中加入无水CH_2Cl_2 (300 mL)和无水DMSO (20.9 mL, 0.2944 mol, 2.5当量)；冷却至-7℃。经由注射器用15

分钟滴加纯净的草酰氯(13.6 mL, 0.156 mol, 1.32 当量)(温度升至-66℃)，然后搅拌 15 分钟。用 30 分钟从加液漏斗中滴加原料醇 2-[(4R,6S)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4-基]乙酸叔丁酯(30.66 g, 0.1178 mol, 1 当量)在无水 CH_2Cl_2 (80 mL)中的溶液(温度升至-68℃)。将所得白色混合物在-76℃搅拌 70 分钟，用 35 分钟从加液漏斗中滴加三乙胺(82 mL, 0.5889 mol, 5 当量) (温度升至-65℃)，然后将该浅黄色混合物在-76℃剧烈搅拌。TLC (SiO_2, 20 % EtOAc/CH_2Cl_2, Rf=0.52)。30 分钟后，移去冷却浴，并通过依次缓慢地加入冷的 20 % KH_2PO_4 水溶液(35 mL)和冷 H_2O (300 mL)来处理该反应；搅拌 15 分钟(温度升至-7℃)。倒入 2-L 分液漏斗中，并用己烷(500 mL)萃取。用冷的 10% KH_2PO_4 水溶液(3 × 300 mL)和饱和 NaCl 水溶液(300 mL)洗涤有机萃取液。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层，过滤并真空浓缩，获得了黄色油状物。通过 SiO_2 快速色谱法纯化(10 cm × 20 cm 柱)，用 35:65 EtOAc/己烷洗脱，获得了本标题化合物，为白色固体(22.2 g, 0.0859 mol, 73%)：

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.267-1.465 (m, 16H), 1.802 (dd, J=12.7 Hz, 2.2 Hz, 1H), 2.290-2.464 (m, 2H), 4.314 (d, J=18.4 Hz, 2H), 9.555 (d, J=1.3 Hz, 1H).

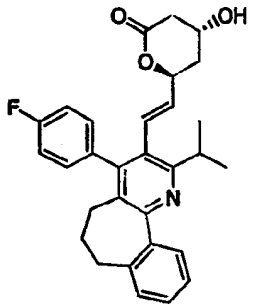
H.



在氩气氛下，用 40 分钟向化合物 F (2.02 g, 4.19 mmol)在无水 THF (30 mL)内的冷(-78℃)溶液中缓慢地加入 2.5 M 正丁基锂的 THF 溶液(2.1 mL)。在加入期间将温度维持在-75℃以下。加入完成后，将该反应混合物在-78℃搅拌 40 分钟。在-78℃、氩气氛下，经由套管将

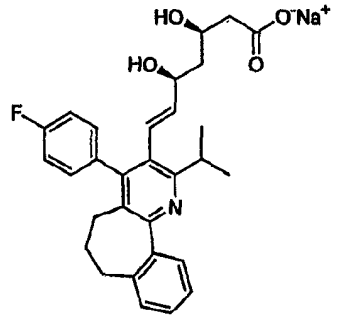
化合物 G (2.2 g, 8.52 mmol)在 THF 中的溶液加到该膦酸酯混合物中。加入完成后，将该反应在-78℃搅拌 1 小时。然后将该反应温热至-10℃，并搅拌 1 小时，之后在室温搅拌 1 小时。将该反应用饱和氯化铵溶液(5mL)处理，并用乙酸乙酯(60 mL × 3)萃取。将合并的有机层用水(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤，然后用硫酸钠(Na_2SO_4)干燥并过滤。将滤液真空浓缩。通过快速色谱法纯化，用 5% - 10% 乙酸乙酯在己烷中的混合物洗脱，获得了 1.48 g (产率为 60%)化合物 H，为白色固体。ESI-LC/MS $(M+H)^+$ =586; m.p. 148-149℃。

I.



在氩气氛下向化合物 H (500 mg, 0.854 mmol)在无水 CH_2Cl_2 (12mL)内的冷(0℃)溶液中缓慢地加入三氟乙酸(987 mL, 12.82 mmol)。加入完全后，将该反应混合物在 0℃搅拌 10 分钟，在室温搅拌 3 小时，然后真空除去溶剂。用磷酸盐溶液(pH 7.5, 12 mL)处理该反应混合物，并用 CH_2Cl_2 (20 mL × 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10 mL)洗涤，用硫酸钠(Na_2SO_4)干燥，并过滤。真空除去溶剂。通过硅胶色谱纯化，使用 30% - 50% 乙酸乙酯在己烷中的混合物洗脱，获得了 331mg (产率为 80%)化合物 I，为白色粉末。ESI-LC/MS $(M+H)^+$ = 588; m.p. = 199-200℃。

J.



在室温向化合物 I (316 mg, 0.671 mmol)在无水 THF (6mL)内的溶液中加入氢氧化钠水溶液(1N NaOH, 839 μl, 0.839 mmol)。将该反应在室温搅拌 10 分钟。真空除去溶剂，并置于水(5mL)中。使用 SP-207 树脂通过色谱法纯化该溶液，用水洗脱，然后用 25% - 40% 乙腈在水中的混合物洗脱。将所需级分汽提，再溶解在水中，冷冻干燥，获得了本标题化合物(308 mg，产率为 94%)，为白色粉末。ESI-LC/MS $(M+H)^+$=490; ESI-MS $(M+H)^+$ = 490;

^{1}H NMR (DMSO-D6; 400mHz) δ 0.97-1.01 (m, 1H), 1.24-1.46 (m, 7H), 1.73-1.78 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 5H), 2.49-2.52 (m, 2H), 3.40-3.53 (m, 2H), 4.03-4.08 (m, 1H), 5.34 (dd, 1H, J = 5.72, 10.56 Hz), 6.29 (d, 1H, J = 16.24 Hz), 7.21-7.19 (m, 5H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, J = 7.48Hz);

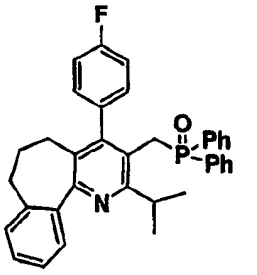
^{13}C NMR (DMSO-D6, 400mHz) δ 175.6, 162.5, 161.3, 160.1, 154.2, 147.8, 140.5, 138.8, 134.5, 130.7, 130.5, 129.6, 128.5, 128.1, 126.3, 115.1, 114.9, 68.2, 66.6, 43.7, 43.3, 38.4, 32.3, 30.6, 30.1, 26.4, 24.8, 22.8, 22.7.

元素分析 $C_{30}H_{32}NO_4FNa \cdot 0.9\,H_2O$ 的计算值:C, 68.14; H, 6.44; N, 2.65; F, 3.59; Na, 4.35. 实测值: C, 67.79 ; H, 5.97; N, 2.51; F, 3.86; Na, 4.83。

实施例 2A

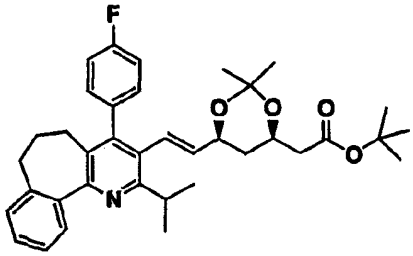
制备实施例 2 标题 H 化合物的另一方法

H(1).



向实施例 2 标题 E 化合物(3.34 g, 7.9 mmol)在甲苯(40 mL)内的搅拌溶液中一次性加入 O-乙基二苯基次膦酸酯(2.65 g, 11.5 mmol)。将该反应加热回流 2 小时，然后冷却至室温。通过过滤收集白色沉淀，并用庚烷洗涤。将残余物真空干燥过夜，获得了本标题化合物，为白色固体，4.3 g，产率为 99%，mp 264-265℃。

H(2).

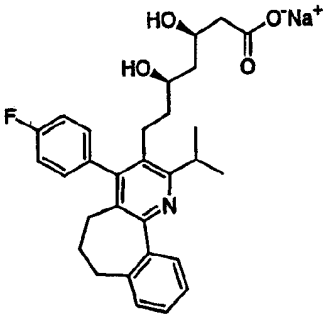


向在 25 mL 两颈圆底烧瓶(火焰干燥的，并装配有充满氩气的气球、真空接取装置以及热电偶)内的标题 H (1)化合物(109 mg, 0.2 mmol)中加入 0.5 mL DMPU (用 CaH_2 减压蒸馏，与 4Å 分子筛一起贮存)。在搅拌下将所得浆液温热直至形成澄清溶液，用 THF (1.5 mL)稀释。将该反应混合物抽空，用氩气吹扫 3 次，然后冷却至-78℃。向该冷却的反应混合物中滴加 0.42 mL 0.5 M LDA 的 THF 溶液[1] (0.21 mmol)。形成了琥珀色溶液。在-78℃搅拌 30 分钟后，通过注射器加入实施例 2 标题 G 醛(67 mg, 0.26 mmol)在 THF (0.5 mL)中的溶液。加入完成

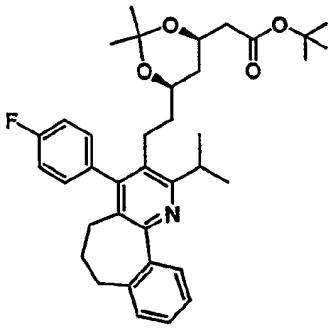
后，将所得黄色溶液在-78℃搅拌 30 分钟，然后在 0℃搅拌 1 小时，之后用氯化铵水溶液处理。用乙酸乙酯(10 mL)将该反应混合物萃取 3 次。合并有机萃取液，用水和盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)并蒸发。使用快速硅胶色谱纯化粗产物，用 5%EtOAc/己烷洗脱。合并所需级分并浓缩，将收集的残余物真空干燥过夜，获得了标题 H (2)化合物，为白色泡沫状物，80 mg (产率为 68%)。

[1]0.5 M LDA 在 THF 中的贮备液是使用常规方法由二异丙基胺(再蒸馏过的，Aldrich)和 2.5M BuLi 的己烷溶液(Aldrich)制得的，并在-20℃贮存。

实施例 3



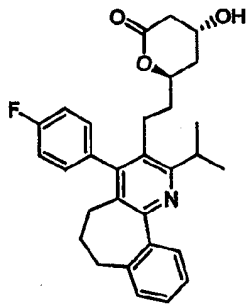
A.



向实施例 2 标题 H 化合物(500 mg，0.854 mmol)在 MeOH 和 EtOH 的混合物(10 mL)内的溶液中加入 10%钯/C (100 mg)，并用氢气(H_2)吹扫。然后将该反应混合物在 55 psi 于氢气下搅拌 2 小时。反应完全后，过滤出催化剂，真空除去溶剂，获得了 500 mg (产率为 99%)产

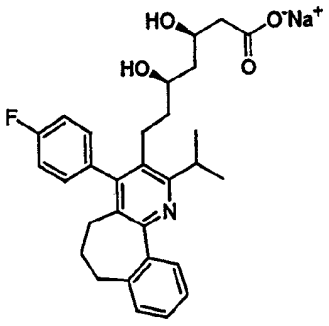
物，为白色泡沫状物。ESI-LC/MS $(M+H)^+$=588。

B.



在氩气氛下向化合物 A (450 mg, 0.766 mmol)在无水 CH_2Cl_2 (9mL)内的冷(0℃)溶液中缓慢地加入三氟乙酸(886 mL, 12.5 mmol)。加入完全后，将该反应混合物在 0℃搅拌 10 分钟，在室温搅拌 3 小时，然后真空除去溶剂。用磷酸盐溶液(pH 7.5, 12 mL)处理该反应混合物，并用 CH_2Cl_2 (20 mL × 2)萃取。将合并的有机层用盐水(饱和 NaCl 溶液，10 mL)洗涤，用硫酸钠(Na_2SO_4)干燥，并过滤。真空除去溶剂。通过硅胶快速色谱纯化，使用 30% - 50% 乙酸乙酯在己烷中的混合物洗脱，获得了 330 mg (产率为 91%)标题 B 化合物，为白色粉末。ESI-LC/MS $(M+H)^+$=474, MP (℃) = 253-254℃。

C.



在室温向标题 B 化合物(330mg, 0.698 mmol)在无水 THF (8mL)内的溶液中加入氢氧化钠水溶液(1N NaOH, 872 μl, 0.872 mmol)。将该反应在室温搅拌 10 分钟。真空除去溶剂，并置于水(5mL)中。通过 SP-207 树脂结合色谱法纯化，用水、随后用 20% - 40% 乙腈在水

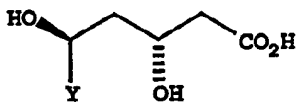
中的混合物洗脱，获得了 315 mg (产率为 92%)标题 C 化合物，为白色冻干物。将 SP-207 树脂用饱和碳酸氢钠水溶液($NaHCO_3$, 50 mL)预洗涤，然后用饱和氯化钠溶液(NaCl, 50 mL)、和水(200 mL)洗涤。ESI-LC/MS $(M+H)^+$=492, ESI-MS $(M+H)^+$ = 492;

^1H NMR (DMSO-D6; 400mHz) δ 1.05-1.09 (m, 1H), 1.23-1.29 (m, 8H), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 6H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.62-3.65 (m, 1H,), 4.70 (s, 1H), 7.25-7.41 (m, 7H), 7.67 (d, 1H, J = 7.48Hz);

^{13}C NMR (DMSO-D6, 400mHz) δ 175.8, 162.4, 160.6, 160.0, 155.0, 146.8, 141.0, 140.3, 138.9, 134.7, 131.2, 130.9, 129.5, 128.8, 128.3, 126.3, 68.6, 65.6, 44.7, 44.3, 40.0, 32.6, 31.1, 30.6, 26.3, 22.2.

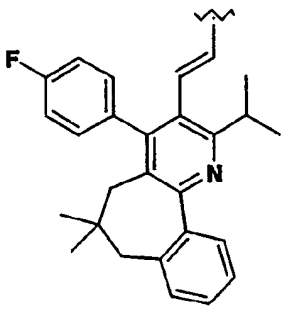
按照实施例 1 - 3 的方法可以制得下列化合物。

实施例4-18

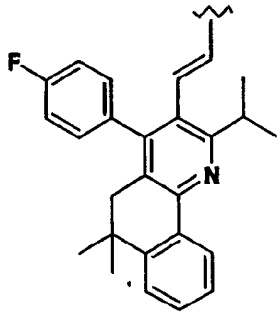


其中Y如下所述

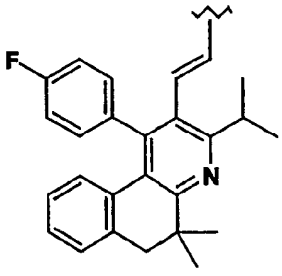
实施例 4



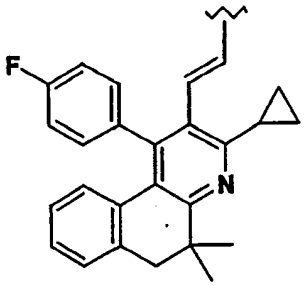
实施例 5



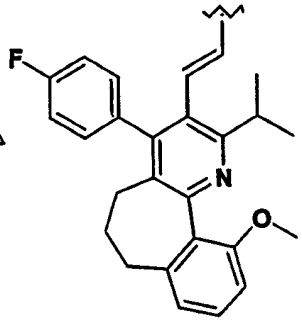
实施例 6



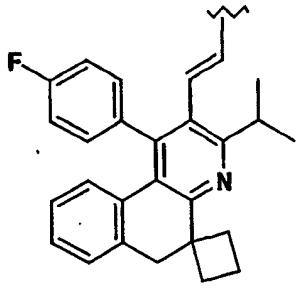
实施例 7



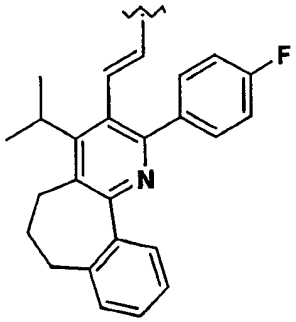
实施例 8



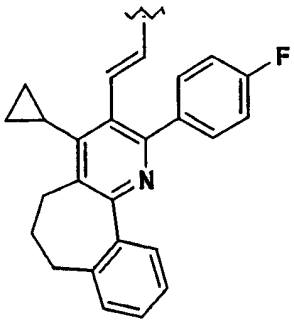
实施例 9



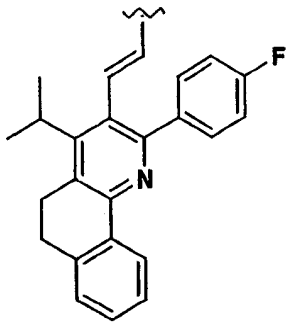
实施例 10



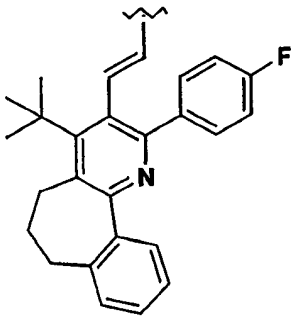
实施例 11



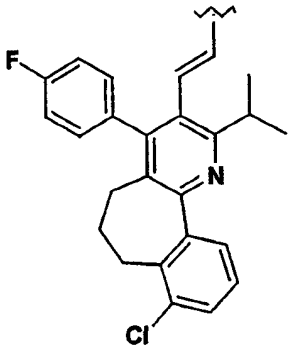
实施例 12



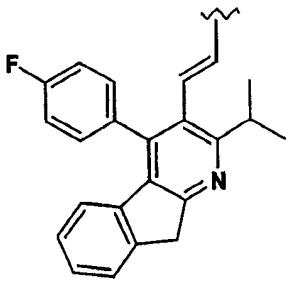
实施例 13



实施例 14

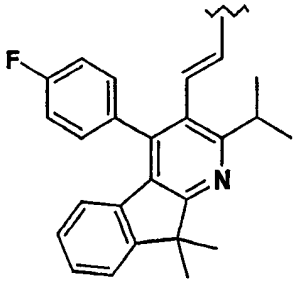


实施例 15

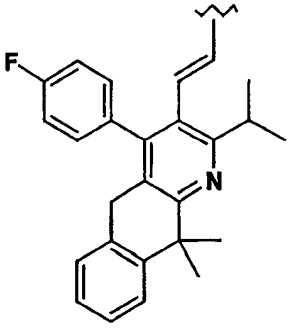


5

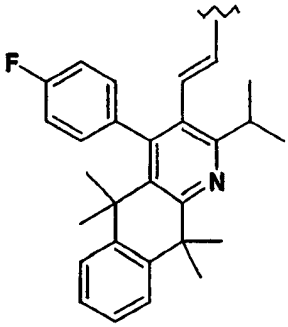
实施例 16



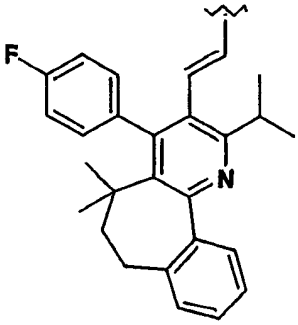
实施例 17



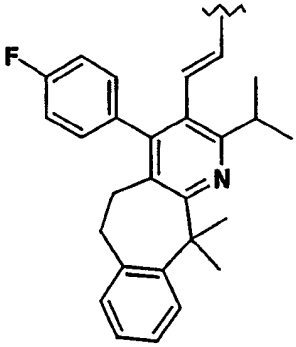
实施例 18



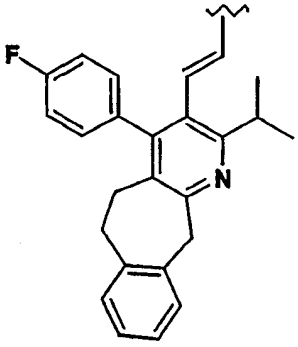
实施例 19



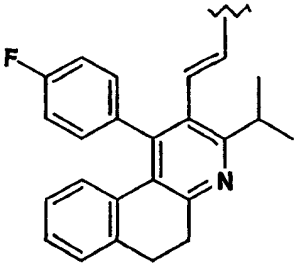
实施例 20



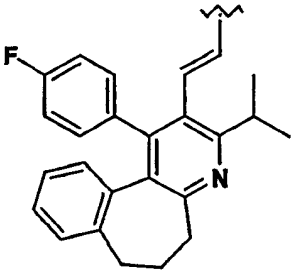
实施例 21



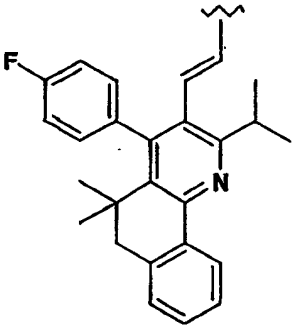
实施例 22



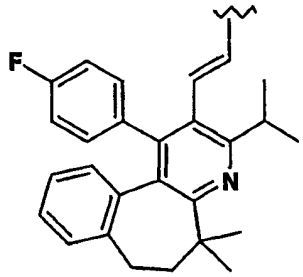
实施例 23



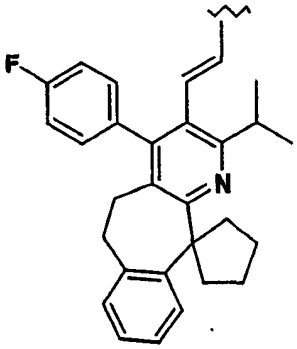
实施例 24



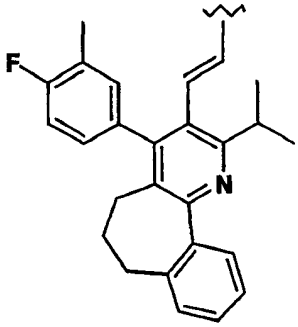
实施例 25



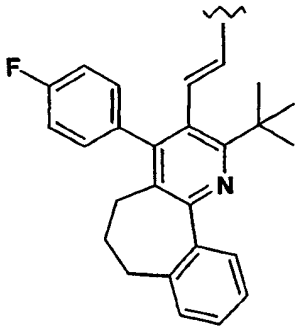
实施例 26



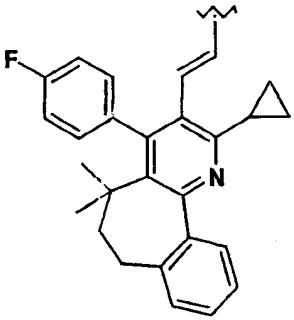
实施例 27



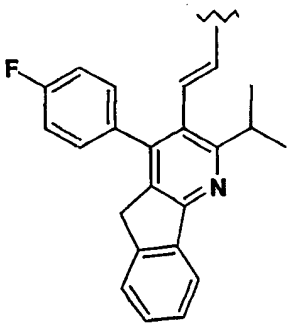
实施例 28



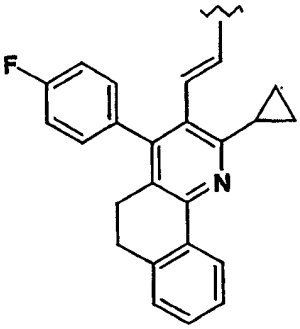
实施例 29



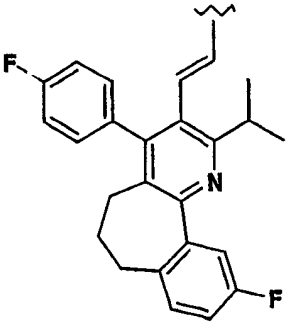
实施例 30



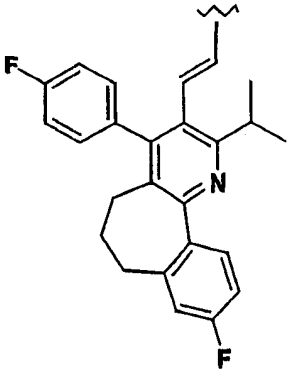
实施例 31



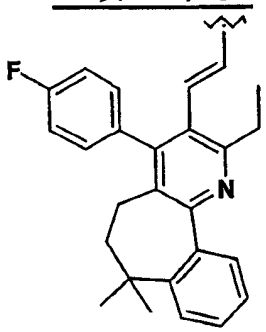
实施例 32



实施例 33



实施例 34

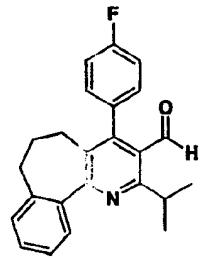


应当理解，可将实施例 1－34 的化合物转化成其相应的内酯和/或盐。

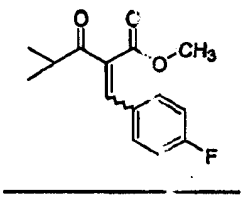
实施例 35－38 请参见反应方案 6。

实施例 35

制备吡啶醛(18) (反应方案 6)



A.



向 4-氟苯甲醛(935.8 g, 7.54 mol)和异丁酰基乙酸甲酯(1087 g, 7.54 moles)的混合物中加入哌啶(64.2 g, 0.75 mol)，然后加入乙酸(22.6 g, 0.38 mol)。将该混合物在 80－85℃加热约 2 小时。加入 16 升(4×4L)甲苯，并与该反应混合物混合。使用旋转蒸发仪(50-65℃/20-90 托)除去甲苯，获得了黄色油状物。将黄色油状物溶解在 5L MTBE 中，并用下列物质洗涤:

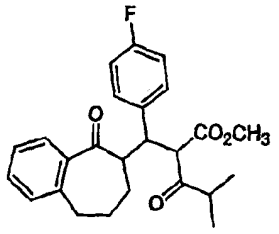
1×3L HCl (0.5N)

1×3L $NaHCO_3$ (饱和溶液)

1×3L DI 水。

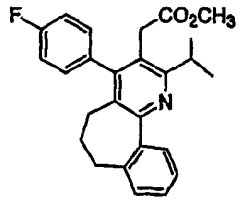
将 MTBE 蒸发。然后加入 1.5 L MTBE，将该混合物蒸发以除去水，获得了约 1780 g (产率为 88%)本标题化合物，为黄色油状物。

B.



在氮气氛下向 7.35 L NaHMDS (7.35 mol, 1.05 当量) (冷却至 -72 - -65℃)中加入 1-benzosuborone(1177 g, 7.35 mol, 1.05 当量)的 THF (6 L)溶液。在加入期间将反应温度保持在-50℃以下。然后将该反应在-72 - -65℃搅拌 1 小时，并向该反应中缓慢地加入化合物 A 的溶液(1751.5g, 7.0 mol, 在 6 L THF 中)，同时将温度保持在-50℃以下。加入完全后，将该反应在-72 - -65℃搅拌 2 - 3 小时。用 HOAc (1.4L)在-72 - -50℃处理该反应。让该混合物升至室温，加入饱和氯化铵溶液(NH_4Cl, 15L)和 7L DI-水，并将该混合物搅拌 5 - 10 分钟。用 1 × 8L MTBE 萃取水层。将合并的有机层用水(2 × 9L)和盐水(1 × 9L)洗涤，然后干燥。除去溶剂，获得了化合物 B 粗品(3.08 kg)。化合物 B 粗品直接用于下一步骤。

C.



向化合物 B 粗品(3078 g)在含水 HOAc (16L)内的溶液中加入乙酸铵(1446 g)，然后加入乙酸铜一水合物(1859 g)。将该反应在 120 - 124℃回流 12 - 15 小时。将大约 90% 乙酸蒸发，获得了绿色浆液。然后将该浆液与 14L MTBE 混合。将所得溶液经由 Celite 垫(177g Celite, 在 7" × 8", WxH, 漏斗中)过滤，并用 16L MTB 洗涤滤饼。将有机相用下列物质洗涤:

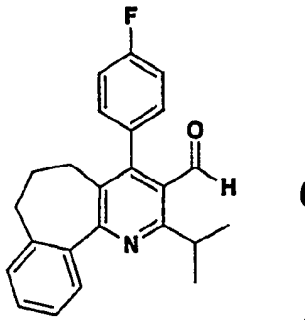
－2×9 L DI-水，合并的洗涤液的 pH = 4.2

－2×3 L $NaHCO_3$，合并的洗涤液的 pH =6.4

－1×9 L DI-水，pH=6.0。

将溶剂蒸发，制得了黑色油状物(2883 g)。加入 2.5 L 甲醇，并将该混合物搅拌约 2－3 小时。将产物过滤，并用 2L 冷的甲醇(-10－0℃)洗涤。将产物在 40－50℃/约 20"Hg 干燥，获得了灰白色固体，793 g，HPLC AP=97.8。产率= 27%。

D.



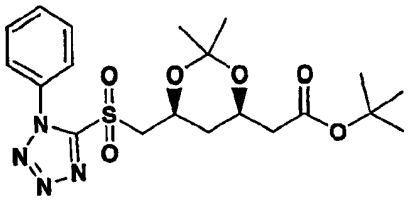
(18)

向装配有磁搅拌器和氮气入口的 500 mL 圆底烧瓶中加入标题 C 化合物(17) (反应方案 6) (50.0g, 128.4 mmol)和甲苯(170 mL)。将该混合物在 20－25℃搅拌直至获得澄清的溶液。加入 65%Red-Al 在甲苯中的溶液(57.8 mL, 192.6 mmol)，并将该反应混合物在 80℃加热直至 HPLC 表明反应完全。将该反应混合物冷却至-20℃，并将其倒入冷的(0-5℃) 20%HCl (495 mL)中。分离各相，并弃去用过的甲苯相。用 10N NaOH 将水相的 pH 调节至< 0 至 4-5。加入乙酸乙酯(500 mL)，将 pH 调节至 7－8。分离各相。用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取水相。将合并的富含产物的乙酸乙酯溶液用水(3×250 mL)洗涤，并减压浓缩至～465 mL。将该溶液进行下一氧化步骤。

将富含产物的乙酸乙酯溶液从上述容器转移到装配有磁搅拌器、温度控制器、和加液漏斗的三颈 1-L 烧瓶中，并冷却至 0－5℃。向该浆液中加入溴化钾(1.53 g, 12.8 mmol)和 TEMPO (2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧) (0.20 g, 1.28 mmol)。将 NaOCl (次氯酸钠)溶液(212.1 mL)的 pH 调节至～9.1，并以将温度保持在 0－5℃的速度加到浆液中。继续在 0－5℃搅拌直至 HPLC 表明反应完全。用 EtOAc (2×200 mL)

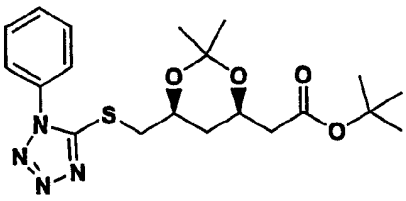
萃取水相。将合并的富含产物的有机相用 1:1 饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(硫代硫酸钠) (75 mL)和水(75 mL)的溶液洗涤，然后用 1N NaOH (250 mL)洗涤该富含产物的有机相。用水(250 mL)洗涤该富含产物的有机相，并减压浓缩至~100 mL。加入异丙醇(IPA) (400 mL)，并将所得混合物加热回流(80-85℃)。将该溶液蒸馏至体积为~250 mL。加入水(50 mL)，将结晶浆液在 70-80℃搅拌 1 小时，然后用至少 1 小时冷却至 20-25℃。将该浆液在 20-25℃保持至少 1 小时，然后通过在布氏漏斗上过滤来收集固体。用冷的(0℃) IPA/水(4:1) (2×50 mL)洗涤滤饼，并在 40℃真空干燥至恒重，获得了 41.5 g (90%)标题醛，为白色结晶固体。

实施例 36



(16) (反应方案6)

A. 制备硫化物(15)

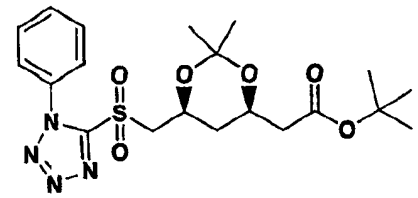


(15)(反应方案6)

向 250 mL 烧瓶中加入 Kaneka 醇(12) (反应方案 6) (10.0 g, 38.41 mmol)、二氯甲烷(100 mL)、和三乙胺(11.75 mL, 84.51 mmol)，并冷却至-30℃。经由注射器用约 15 分钟以将温度保持在-35℃--25℃的速度加入三氟甲磺酸酐(Triflic anhydride) (7.11 mL, 42.25 mmol)。将该反应混合物在-30℃搅拌约 30 分钟，并通过 TLC 检查 Kaneka 醇的消失。将 1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(7.19 g, 40.34 mmol)

在二氯甲烷(50 mL)中的浆液加到该三氟甲磺酸酯溶液中。反应完全后，加入水(100 mL)，并将该混合物搅拌约 5 分钟。分离各相，并倾出水相。将富含产物的有机相用水(100 mL)洗涤约 5 分钟，并分离各相。将富含产物的有机相用饱和 $NaHCO_3$ (100 mL)洗涤约 15 分钟，并分离各相。将富含产物的有机相浓缩至～50 mL。将该溶液在下一步骤中进行进一步转化。

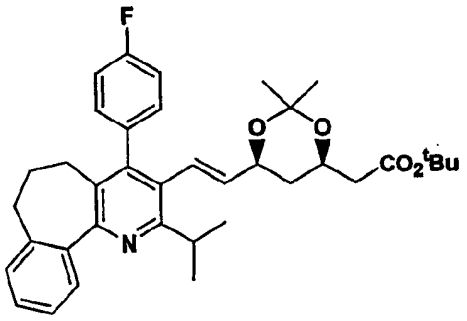
B. 制备砜(16)



将 IPA (150 mL)加到得自上一步骤的标题 A 硫化物中。将该溶液冷却至 0－5℃。用约 15 分钟向该硫化物的搅拌溶液中滴加 $(NH_4)_6MO_7O_{24}\cdot 4H_2O$ (七钼酸铵四水合物) (4.75 g, 3.84 mmol)在 30 % H_2O_2 (过氧化氢)中的溶液，同时将该溶液的温度保持在 0－5℃。在约 24 小时期间通过 HPLC 监测硫化物向砜的转化。反应完全后，蒸馏出二氯甲烷。将反应器温度保持在不超过 25℃。用 IPA 将晶体浆液蒸馏至体积为约 230 mL，并在 20－22℃搅拌至少 1 小时。通过真空过滤收集固体，用 IPA/水(4:1, 25 mL)洗涤滤饼，然后在 40℃真空干燥至恒重，获得了 12.8 g (74％)本标题砜，为白色结晶固体。

实施例 37

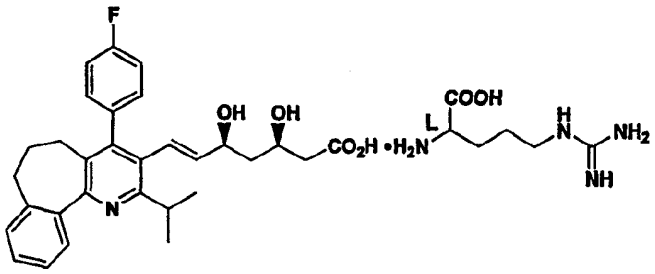
制备烯烃(19)



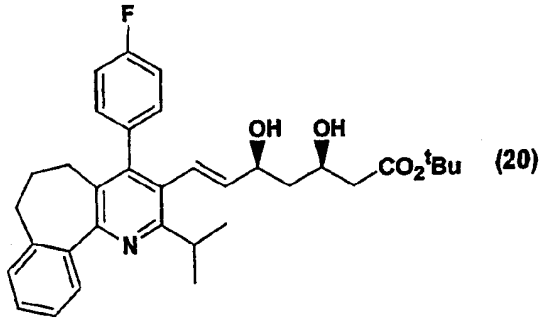
向用氮气吹扫过的 250 mL 三颈圆底烧瓶中加入实施例 35 吡啶衍生物(18) (5.0 g, 13.9 mmol)、实施例 36 砜(16) (6.92 g, 15.3 mmol)和 THF (75 mL)。将该搅拌的溶液冷却至-74 - -78℃。以将温度保持在-70℃ - -78℃的速度缓慢加入 1M LiHMDS (二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂) (15.3 mL, 15.3 mmol)在 THF 中的溶液。该碱的加入完成后，用约 15 分钟将该反应混合物温热至约-45％。在-70℃通过缓慢地加入饱和 NH_4Cl 水溶液(7.5 mL)和水(38 mL)来处理该搅拌着的反应。移去干冰浴，将该溶液从反应混合物温热至 20 - 25℃。加入乙酸乙酯(50 mL)，搅拌该混合物，并分离各层。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液(2 × 38 mL)洗涤，然后用盐水(25 mL)洗涤，并浓缩至体积为 50 mL。加入乙腈(50 mL)，并将该溶液浓缩至体积为 50 mL。重复该步骤。将水(约 5 - 6 mL)缓慢地加到该热溶液(60 - 70℃)中直至达到浊点。将该稀薄的浆液在高温下保持 30 分钟，然后用数小时在搅拌下缓慢地冷却。过滤出产物，将滤饼用 5:1 乙腈与水的混合物洗涤，并干燥，获得了 7.5 g (91％)本标题化合物，为白色结晶物质。

实施例 38

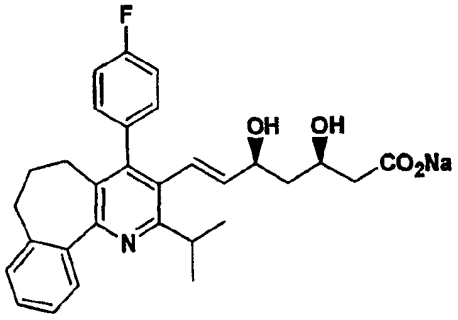
制备精氨酸盐形式的终化合物(Ib^9)



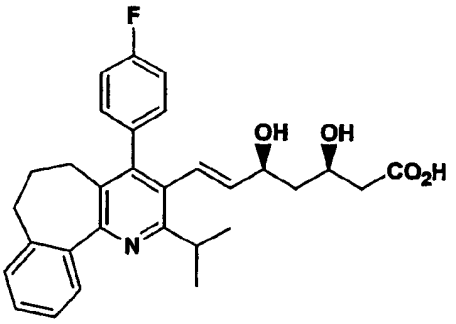
在环境温度向装配有磁搅拌器、温度计和隔片的 3.0 升圆底烧瓶中加入实施例 37 反式烯烃(19) (92.0 g, 157 mmol)和 THF (600 mL)。在搅拌下于环境温度向所得澄清的浅黄色溶液中加入 6N HCl (水溶液, 74.6 mL, 447 mmol)以形成(20)



将该反应混合物搅拌 5.0－6.0 小时，然后加入 2 N NaOH (水溶液, 389 mL, 777 mmol)，形成了浅黄色悬浮液。在室温维持搅拌直至反应过程中的 HPLC 分析表明反应完全((20)的皂化)。用旋转蒸发仪在约 45℃将 THF 蒸发。用 1000 mL 水将白色浆状残余物稀释，并用 MTBE (甲基叔丁基醚) (230 mL × 2)萃取。分离出 MTBE 层后，将含有(21)



的水层转移到装配有机械搅拌器、温度计和隔片的5.0升圆底烧瓶中。在将温度控制在< 29℃的条件下，将1 N HCl (水溶液)加到上述水层中直至pH=6.94。然后将330 mL乙酸乙酯加到水层中，之后再加入1 N HCl (水溶液)直至 pH=2.82。分离出并保存乙酸乙酯层之后，用乙酸乙酯(330 mL × 3)萃取水层。将含有本发明酸 Ib^8



(Ib^8) (反应方案6)

的合并的乙酸乙酯层用50%盐水(265 mL)、盐水(427 mL)洗涤，分离并与 L-精氨酸(27.4 g, 157 mmol)在乙醇(276 mL)和水(138 mL)中的悬浮液混合。将该混合物在约45－50℃减压蒸发至干。向所得白色固体中加入乙酸乙酯(450 mL)、乙醇(316 mL)、和水(145 mL)，然后将该白色悬浮液加热至50℃。再加入36.7 mL水以将所有固体在56℃溶解；然后将1720 mL乙酸乙酯加到该热溶液中以引起结晶。将白色悬浮液在50℃搅拌1.5小时，在室温搅拌13小时。过滤后，将固体结晶用143 mL EtOAc (200 mL)、EtOH (12 mL)和 H_2O (6 mL)的混合物洗涤，并在40－50℃真空干燥24小时。获得了本标题产物，为白色固体，重78.9 (g)。产率为75.7%。$[a]^{25}_D$ = +23.0 (c 0.31, $CH_3CN:H_2O$, 1:1, v/v)。

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.74 (dd, J=2.5 Hz, J'=1.0 Hz, 1H), 7.41 (dt, J=7.0 Hz, J'=6.1 Hz, 1H), 7.37 (dt, J=7.3 Hz, J'=1.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=15.4 Hz, J'=7.0Hz, 2H), 7.20 (d, J=7.0 Hz, 2H), 6.45 (d, J=16.5 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=16.5 Hz, J'=6.5 Hz, 1H), 4.24 (q, J=6.5 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.62 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.16 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.87 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.34 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.31 (m, 1H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 180.1, 174.7, 164.5, 163.1, 162.5, 158.7, 157.8, 149.1, 141.9, 141.0, 140.8, 136.4, 132.6, 132.3, 131.6, 130.5, 130.1, 129.7,129.2, 127.6, 126.6, 116.3, 116.0, 71.5, 68.0, 55.6, 45.0, 41.9,34.2, 33.1, 32.2, 29.6, 27.7, 25.8, 22.5.

MS: $C_{36}H_{46}FN_5O_6$ ($M^+ + H$)的计算值为 490 和 175，实测值为 490 和 175。

IR (KBr): 3341, 3200, 3070, 2960, 2934, 2860, 1670, 1629, 1602, 1580, 1509, 1465, 1450, 1397, 1357, 1221, 842, 766, 740 cm^{-1}.

元素分析 $C_{36}H_{46}FN_5O_6$ 的计算值: C, 65.14, H, 6.98, N, 10.55.
实测值: C, 65.15, H, 6.97, N, 10.53。