

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95197276.6

[45] 授权公告日 2002 年 5 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1083833C

[22] 申请日 1995.11.15 [24] 颁证日 2002.5.1

[21] 申请号 95197276.6

[30] 优先权

[32] 1994.11.18 [33] US [31] 08/342,197

[32] 1995.6.5 [33] US [31] 08/463,619

[86] 国际申请 PCT/US95/14134 1995.11.15

[87] 国际公布 WO96/16037 英 1996.5.30

[85] 进入国家阶段日期 1997.7.8

[73] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 B·麦基特克 S·杜加 D·A·伯纳特

[56] 参考文献

CN - 1069024A 1993.2.17 C07D205/08

WO - 9414433A 1994.7.7 A61K31/395

审查员 冯吾战

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吴玉和 温宏艳

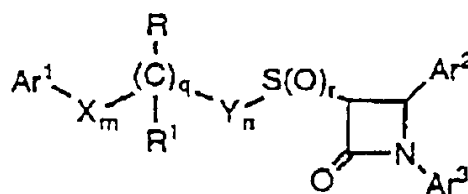
权利要求书 5 页 说明书 31 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用作降胆固醇剂的硫取代的氮杂环丁烷酮类化合物

[57] 摘要

本发明公开了式(I)的硫取代的氮杂环丁烷酮降胆固醇剂或其可药用盐,以及含有它们的药物组合物,单独或与胆固醇生物合成抑制剂一起施用所述化合物以降低血清胆固醇的方法,其中 Ar¹ 为芳基, R¹⁰ - 取代的芳基或杂芳基; Ar² 为芳基或 R⁴ - 取代的芳基; Ar³ 为芳基或 R⁵ - 取代的芳基; X 和 Y 独立地选自 -CH₂-, -CH(低级烷基)-和 -C(二低级烷基)-; R 为 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ 或 -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ 为氢、低级烷基或芳基;或 R 和 R¹ 一起为 =O; q 为 0 或 1; r 为 0, 1 或 2; m 和 n 独立地为 0, 1, 2, 3, 4 或 5; 其条件是 m, n 和 q 之和为 1, 2, 3, 4 或 5; R⁴ 为 1-5 个取代基, 它独立地选自低级烷基, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -, -(低级亚烷基)-COOR⁶ 和 -CH=CH-COOR⁶; R⁵ 为 1-5 个取代基, 它独立地选自 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹,

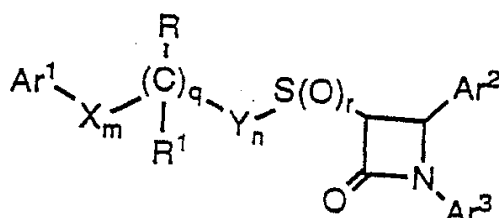
-NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂, 卤素, -(低级亚烷基)-COOR⁶ 和 -CH=CH-COOR⁶; R⁶, R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、低级烷基、芳基和芳基-取代的低级烷基; R⁹ 为低级烷基, 芳基



知识产权出版社出版

权利要求书

1. 下式表示的化合物或其可药用盐:



其中:

Ar^1 为芳基, R^{10} -取代的芳基或杂芳基;

Ar^2 为芳基或 R^4 -取代的芳基;

Ar^3 为芳基或 R^5 -取代的芳基;

X 和 Y 是 $-\text{CH}_2-$;

R 为 $-\text{OR}^6$ 或 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$; R^1 为氢; 或 R 和 R^1 一起为 $=\text{O}$;

q 为 0 或 1;

r 为 0, 1 或 2;

m 和 n 独立地为 0, 1 或 2; 其条件是 m, n 和 q 之和为 1 或 2;

R^4 为 1-5 个取代基, 它独立地选自 C_1-C_6 烷基, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$;

R^5 为 1-5 个取代基, 它独立地选自 $-\text{OR}^6$ 和卤素;

R^6 为氢、 C_1-C_6 烷基、芳基或芳基-取代的 C_1-C_6 烷基;

R^9 为 C_1-C_6 烷基, 芳基或芳基取代的 C_1-C_6 烷基; 和

R^{10} 为 1-5 个取代基, 它独立地选自 C_1-C_6 烷基, $-\text{OR}^6$ 和卤素;

其中所述芳基为苯基、萘基、茚基、四氢萘基或 2, 3-二氢化茚基;

所述杂芳基为吡啶基、异噻唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar^1 为苯基, R^{10} -取代的苯基或噻吩基, Ar^2 为 R^4 -取代的苯基, Ar^3 为苯基, 或 R^5 -取代的苯基; R^{10} 、 R^4 和 R^5 如权利要求 1 所定义。

3. 权利要求 1 的化合物, 它选自:

反式-1-(4-氟苯基)-4-(4-羟基苯基)-3-[(2-苯基乙基)硫基]-2-氮杂环丁烷酮;

反式-4-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-3-[(2-苯基乙基)硫基]-2-氮杂环丁烷酮;

顺式-4-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-3-[(2-苯基乙基)硫基]-2-氮杂环丁烷酮;

反式-1-(4-氟苯基)-4-(4-羟基苯基)-3-[(2-苯基乙基)亚磺酰基]-2-氮杂环丁烷酮;

顺式-1-(4-氟苯基)-4-(4-羟基苯基)-3-[(2-苯基乙基)亚磺酰基]-2-氮杂环丁烷酮;

反式-4-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-3-[(2-苯基乙基)亚磺酰基]-2-氮杂环丁烷酮;

顺式-4-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-3-[(2-苯基乙基)亚磺酰基]-2-氮杂环丁烷酮;

反式-4-[1-(4-氟苯基)-4-氧代-3-[(2-苯基乙基)亚磺酰基]-2-氮杂环丁基]-苯基乙酸酯;

顺式-4-[1-(4-氟苯基)-4-氧代-3-[(2-苯基乙基)亚磺酰基]-2-氮杂环丁基]-苯基乙酸酯;

(+/-)-反式-4-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-3-[(2-苯基乙基)磺酰基]-2-氮杂环丁烷酮;

反式-1-(4-氟苯基)-3-[[2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基]硫基]-4-(4-羟基苯基)-2-氮杂环丁烷酮;

反式-1-(4-氟苯基)-3-[[2-(4-氟苯基)-2-羟基乙基]硫基]-4-(4-羟基苯基)-2-氮杂环丁烷酮;

(3R, 4R) 1-(4-氟苯基)-3-[[2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基]亚磺酰基]-4-(4-羟基苯基)-2-氮杂环丁烷酮;

1-(4-氟苯基)-3(R)-[[2-(4-氟苯基)-2(R)-羟基乙基]亚磺酰基]-4(R)-(4-羟基苯基)-2-氮杂环丁烷酮;

1 - (4-氟苯基) - 3(R) - [[2 - (4-氟苯基) - 2(S) - 羟基乙基]亚磺酰基] - 4(R) - (4-羟基苯基) - 2-氮杂环丁烷酮;

(3R, 4R) 反式 - 1 - (4-氟苯基) - 3 - [[2 - (2-噻吩基) - 2-氧代乙基]硫基] - 4 - (4-羟基苯基) - 2-氮杂环丁烷酮;

5 (3R, 4R) 反式 - 1 - (4-氟苯基) - 3 - [[2 - (3-噻吩基) - 2-氧代乙基]硫基] - 4 - (4-羟基苯基) - 2-氮杂环丁烷酮;

(3R, 4R) 反式 - 1 - (4-氟苯基) - 3 - [[2 - (3-吡啶基) - 2-氧代乙基]硫基] - 4 - (4-羟基苯基) - 2-氮杂环丁烷酮;

10 (3R, 4R) 反式 - 1 - (4-氟苯基) - 3 - [[2 - (4-吡啶基) - 2-氧代乙基]硫基] - 4 - (4-羟基苯基) - 2-氮杂环丁烷酮;

(3R, 4R) 反式 - 1 - (4-氟苯基) - 3 - [[2 - (2-吡啶基) - 2-氧代乙基]硫基] - 4 - (4-羟基苯基) - 2-氮杂环丁烷酮;

(3R, 4R) 反式 - 1 - (4-氟苯基) - 3 - [[2-羟基 - 2 - (3-噻吩基) 乙基]硫基] - 4 - (4-羟基苯基) - 2-氮杂环丁烷酮;

15 (3R, 4R) 反式 - 1 - (4-氟苯基) - 3 - [[2-羟基 - 2 - (4-吡啶基) 乙基]硫基] - 4 - (4-羟基苯基) - 2-氮杂环丁烷酮;

(3S, 4R) 顺式 - 1 - (4-氟苯基) - 3 - [[2 - (4-氟苯基) - 2-氧代乙基]硫基] - 4 - (4-羟基苯基) - 2-氮杂环丁烷酮;

20 (3S, 4R) 顺式 - 1 - (4-氟苯基) - 3 - [[2 - (4-氟苯基) - 2-羟基乙基]硫基] - 4 - (4-羟基苯基) - 2-氮杂环丁烷酮。

4. 一种治疗或预防动脉粥样硬化或降低血浆胆固醇水平的药物组合物, 包括权利要求 1、2 或 3 中任何一项所定义的化合物以及可药用载体。

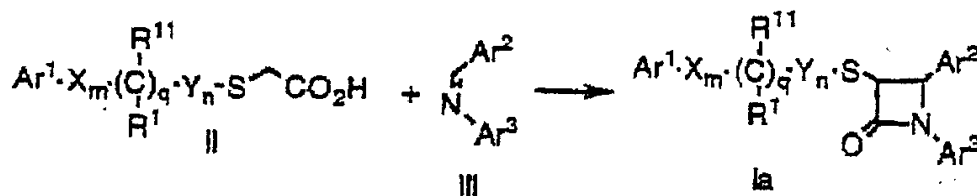
25 5. 权利要求 1、2 或 3 中任一项的化合物在制备用于治疗或预防动脉粥样硬化或降低血浆胆固醇水平的药物方面的应用, 所述药物包括权利要求 1、2 或 3 中任一项的化合物以及可药用载体。

6. 制备权利要求 1 的化合物的方法, 包括

7.9

A)

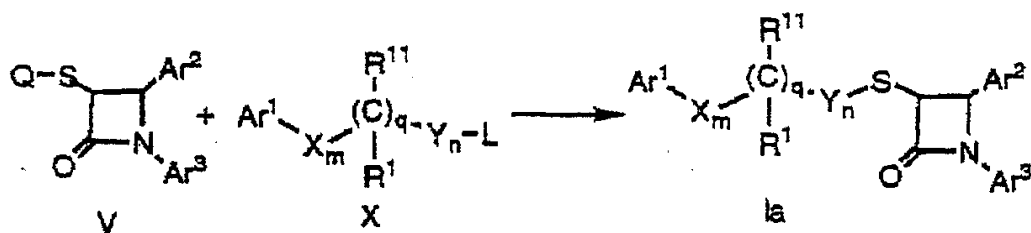
5



使式 II 的羧酸与式 III 的胺在碱和脱水剂存在下反应，接着与酸反应，得到式 Ia 化合物，式 II 中 Ar^1 , X , Y , m , n , q 和 R^1 如权利要求 1 定义， R^{11} 为被保护的羟基，式 III 中 Ar^2 和 Ar^3 如权利要求 1 定义，式 Ia 中各可变基团定义如上，并且，当 R^{11} 不是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基或苄氧基时，将 R^{11} 转化为羟基；或

B)

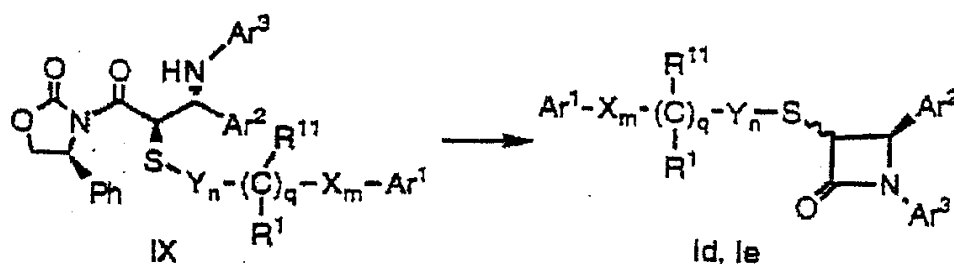
15



用式 X 化合物烷基化式 V 的巯基取代的氮杂环丁烷酮，得到在上述方法 A 中定义的式 Ia 化合物，式 X 中 Ar^1 , X , Y , m , n , q 和 R^1 如权利要求 1 定义， R^{11} 为被保护的羟基，L 为离去基团，式 V 中 Ar^2 和 Ar^3 如权利要求 1 定义，Q 为硫保护基，并且当 R^{11} 不是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基或苄氧基时，将 R^{11} 转化为羟基；或

C)

25



用甲硅烷基化试剂和氟化物催化剂环化手性的式 IX 化合物得到顺式和反

式异构体 Id 和 Ie 的混合物, 式 IX 中 Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 , X, Y, m, n, q 和 R^1 如权利要求 1 定义, R^{11} 为被保护的羟基, Ph 为苯基, 式 Id 和 Ie 中各可变基团如上述方法 A 中式 Ia 的定义, 并且当 R^{11} 不是 C_1-C_6 烷氧基或苄氧基时, 将 R^{11} 转化为羟基, 以及任选分离所述异构体; 或

- 5 D) 将式 Ia、Id 或 Ie 化合物氧化为相应的亚磺酰基和磺酰基化合物; 或
E) 将式 Ia、Id 或 Ie 化合物中的 R^{11} C_1-C_6 烷氧基或苄氧基转化为相应的羟基; 或

F) 将其中 R 为羟基的式 I 化合物转化为式 I 化合物, 其中 R 为 $-OR^6$ 或 $-O(CO)R^6$, 其中 R^6 为氢、 C_1-C_6 烷基、芳基或芳基取代的 C_1-C_6 烷基,

- 10 条件是当 R 是 $-OR^6$ 时, R^6 不是氢, 或其中 R 和 R^1 一起为 $=O$ 。

说明书

用作降胆固醇剂的硫 取代的氮杂环丁烷酮类化合物

5

发明背景

本发明涉及在治疗和预防动脉粥样硬化中用作降胆固醇剂的硫取代的氮杂环丁烷酮类化合物，以及涉及本发明的硫取代的氮杂环丁烷酮与胆固醇生物合成抑制剂结合治疗和预防动脉粥样硬化。

10 在西方世界，动脉粥样硬化冠状动脉心脏病（CHD）是死亡和心血管发病的主要原因。动脉粥样硬化冠状动脉心脏病的危险因素包括高血压、糖尿病、家族病史、男性、吸烟和血清胆固醇。总胆固醇水平超过 225 - 250mg/dl 与 CHD 危险性显著提高有关。

15 胆固醇酯是动脉粥样硬化损伤的主要成分并且是胆固醇在动脉壁细胞中的主要贮存形式。胆固醇酯的形成也是饮食胆固醇肠吸收的关键步骤，因此，抑制胆固醇酯的形成和减少血清胆固醇可能抑制动脉粥样硬化损伤的进程，减少胆固醇酯在动脉壁中的聚集，并且阻滞饮食胆固醇的肠吸收。

20 已有报道一些氮杂环丁烷酮类化合物可用于降低胆固醇和/或抑制在哺乳动物动脉壁中含胆固醇损伤的形成。美国专利 4,983,597 公开了抗胆固醇血剂的 N - 磺酰基 - 2 - 氮杂环丁烷酮类化合物，Ram 等人在 Indian J. Chem., Sect. B. 29B, 12 (1990), p. 1134-7 中公开了作为促使血清脂质减少剂的 4 - (2 - 氧代氮杂环丁烷 - 4 - 基) 苯氧基链烷酸乙酯，欧洲专利公开号 264,231 公开了 1 - 取代的 - 4 - 苯基 - 3 - (2 - 氧代亚烷基) - 2 - 氮杂环丁烷酮类化合物，它作为血
25 小板聚集抑制剂。

欧洲专利 199,630 和欧洲专利申请 337,549 公开了弹性蛋白酶抑制剂取代的氮杂环丁烷酮类化合物，据称可用于治疗与各种病症例如动脉粥样硬化有关的组织破坏导致的炎症。

W093/02048 (1993年4月4日公开)公开了用作血胆固醇过少药的取代的 β -内酰胺。W094/14433 (1994年7月7日公开)公开了在W093/02048中定义的取代的 β -内酰胺与胆固醇生物合成抑制剂的结合给药。

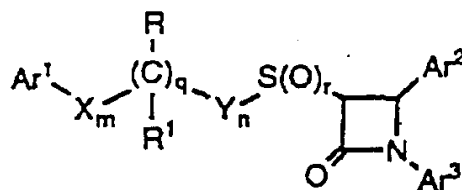
5 人和动物的全身胆固醇体内平衡的调节包括饮食胆固醇的调节和胆固醇生物合成、胆汁酸生物合成的调节以及含胆固醇的血浆脂蛋白的分解代谢。肝脏是负责胆固醇生物合成和分解代谢的主要器官，因此，它是血浆胆固醇水平的主要决定者。肝脏是密度非常低的脂蛋白(VLDL)的合成和分泌部位，接着密度非常低的脂蛋白在循环中可被
10 代谢为低密度脂蛋白(LDL)。LDL为在血浆中主要带有胆固醇的脂蛋白并且其浓度的增加与动脉粥样硬化的增加有关。

当无论通过何种方式减少肠胆固醇吸收时，只有少量胆固醇被送至肝脏。这种作用的结果减少了肝中脂蛋白(VLDL)产生和提高了对肝中血浆胆固醇(大部分为LDL)的清除，因此，抑制肠胆固醇吸收的净
15 作用是降低了血浆胆固醇水平。

通过3-羟基-3-甲基戊二酰基辅酶A(HMG CoA)还原酶(EC 1.1.1.34)抑制剂抑制胆固醇的生物合成已经被证明为一种减少血浆胆固醇(Witzum, *Circulation*, 80, 5 (1989), p.1101 - 1114)和减少动脉粥样硬化的一种有效方法。HMG CoA还原酶抑制剂和胆汁酸
20 螯合剂的结合疗法已经被证明对于高血脂病人来说比单独一种药剂的治疗更为有效(Illingworth, *Drugs*, 36 (Suppl.3) (1988), p.63 - 71)。

发明概述

本发明的降胆固醇剂化合物或其可药用盐用式I表示：



其中:

Ar^1 为芳基, R^{10} - 取代的芳基或杂芳基;

Ar^2 为芳基或 R^4 - 取代的芳基;

Ar^3 为芳基或 R^5 - 取代的芳基;

5 X 和 Y 独立地选自 $-CH_2-$, $-CH$ (低级烷基) - 和 $-C$ (二低级烷基) -;

R 为 $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ 或 $-O(CO)NR^6R^7$;

R^1 为氢、低级烷基或芳基; 或 R 和 R^1 一起为 $=O$;

q 为 0 或 1;

10 r 为 0, 1 或 2;

m 和 n 独立地为 0, 1, 2, 3, 4 或 5; 其条件是 m, n 和 q 之和为 1, 2, 3, 4 或 5;

R^4 为 1 - 5 个取代基, 它独立地选自低级烷基, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)R^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$,
15 $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$,
 $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{低级亚烷基})COOR^6$ 和 $-CH=CH-COOR^6$;

R^5 为 1 - 5 个取代基, 它独立地选自 $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O$
20 $(CO)R^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6$
 $(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-$
 $COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, 卤素,
 $-(\text{低级亚烷基})COOR^6$ 和 $-CH=CH-COOR^6$;

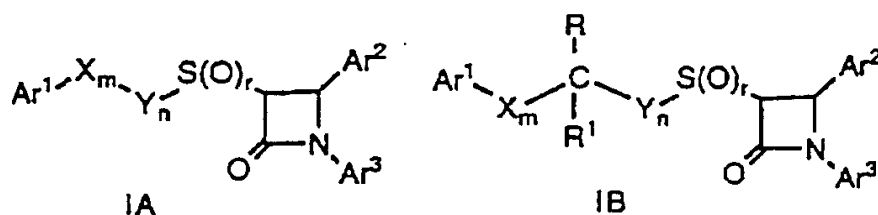
25 R^6 , R^7 和 R^8 独立地选自氢、低级烷基、芳基和芳基 - 取代的低级烷基;

R^9 为低级烷基, 芳基或芳基取代的低级烷基; 和

R^{10} 为 1 - 5 个取代基, 它独立地选自低级烷基, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)R^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$,

- NR⁶ (CO) R⁷, - NR⁶ (CO) OR⁹, - NR⁶ (CO) NR⁷R⁸, - NR⁶SO₂R⁹,
 - COOR⁶, - CONR⁶R⁷, - COR⁶, - SO₂NR⁶R⁷, S (O)₀₋₂R⁹, - O (CH₂)
 1-10 - COOR⁶, - O (CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, - CF₃, - CN, - NO₂和卤素.

在式 I 范围内, 有两种优选的结构. 在式 IA 中, q 为 0, 其余的变
 5 量如上定义, 在式 IB 中, q 为 1, 其余的变量如上定义.



10

R⁴, R⁵和R¹⁰各自优选 1 - 3 个独立地选择的取代基. 优选的是如下
 定义的式 I 化合物, 其中 Ar¹为苯基, R¹⁰-取代的苯基或噻吩基, 特别
 是 (4 - R¹⁰) - 取代的苯基或噻吩基. Ar²优选为 R⁴-取代的苯基, 特
 别是 (4 - R⁴) - 取代的苯基. Ar³优选为苯基或 R⁵取代的苯基, 特别
 15 是 (4 - R⁵) - 取代的苯基. 当 Ar¹为 R¹⁰-取代的苯基时, R¹⁰优选为
 卤代, 特别是氟代. 当 Ar²为 R⁴-取代的苯基时, R⁴优选为 - OR⁶, 特
 别是其中的 R⁶为氢或低级烷基. 当 Ar³为 R⁵-取代的苯基时, R⁵优选为
 卤代, 特别是氟代. 特别优选的是如下定义的式 I 化合物, 其中 Ar¹为
 苯基, 4 - 氟苯基或噻吩基, Ar²为 4 - (烷氧基或羟基) 苯基, 和 Ar³
 20 为苯基或 4 - 氟苯基.

X 和 Y 各自优选为 - CH₂ -, m, n 和 q 之和优选为 2, 3 或 4, 更
 优选为 2. 当 q 为 1 时, n 优选为 1 - 5.

X, Y, Ar¹, Ar²和 Ar³的优选值在式 IA 和 IB 中相同.

在式 IA 化合物中, m 和 n 之和优选为 2, 3 或 4, 更优选为 2. 还
 25 优选其中 m 和 n 之和为 2, r 为 0 或 1 的化合物.

在式 IB 化合物中, m 和 n 之和优选为 1, 2 或 3, 更优选为 1. 特
 别优选的是其中 m 为 0 和 n 为 1 的化合物. R¹优选为氢, R 优选为 -
 OR⁶, 其中 R⁶为氢或容易代谢为羟基的基团 (如上面定义的 - O (CO)
 R⁶, - O (CO) OR⁹和 - O (CO) NR⁶R⁷) 或 R 和 R¹一起形成 = O 基团.

本发明还涉及降低需要如此治疗的哺乳动物血清胆固醇水平的方法，包括施用有效量的式 I 化合物。也就是说，还要求保护本发明的化合物用作降胆固醇剂的用途。

5 另一方面，本发明涉及一种药物组合物，包括在可药用载体中的降低血清胆固醇有效量的式 I 化合物。

本发明还涉及降低血浆胆固醇水平的方法和治疗或预防动脉粥样硬化的方法，包括给需要如此治疗的哺乳动物施用有效量的式 I 硫取代的氮杂环丁烷酮胆固醇吸收抑制剂和胆固醇生物合成抑制剂的结合物。也就是说，本发明还涉及式 I 硫取代的氮杂环丁烷酮胆固醇吸收抑
10 制剂用于与胆固醇生物合成抑制剂结合使用（同样，胆固醇生物合成抑制剂用于与式 I 硫取代的氮杂环丁烷酮胆固醇吸收抑制剂结合使用）来治疗或预防动脉粥样硬化或降低血浆胆固醇水平。

再一方面，本发明涉及一种药物组合物，包括有效量的式 I 硫取代的氮杂环丁烷酮胆固醇吸收抑制剂、胆固醇生物合成抑制剂和可药用载体。最后一方面，本发明涉及一种药盒，包括在一个容器中有处于可药用载体中的有效量的式 I 硫取代的氮杂环丁烷酮胆固醇吸收抑制剂，和
15 在分开的另一容器中，有处于可药用载体中的有效量的胆固醇生物合成抑制剂。

详细描述

20 本文所用的术语“低级烷基”是指 1 - 6 个碳原子的直链或支链烷基。

“芳基”是指苯基，萘基，茚基，四氢萘基或 2，3 - 二氢化茚基。

“杂芳基”是指吡啶基、异噻唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基。包括所有位置异构
25 体其中杂芳基环通过碳原子连接，例如 2 - 吡啶基，3 - 吡啶基和 4 - 吡啶基，以及 2 - 噻吩基和 3 - 噻吩基。“卤代”是指氟、氯、溴或碘原子。

在上面描述中 R^6 ， R^7 和 R^8 独立地选自一组取代基是指 R^6 ， R^7 和 R^8 独立地选择，而且 R^6 ， R^7 和 R^8 可在分子中存在一次以上的变化，这些存

在是独立地选择的（例如，如果 R 为 $-OR^6$ 其中 R^6 为氢，那么 R' 可以为 $-OR^6$ 其中 R^6 为低级烷基）。

5 本发明化合物至少有一个不对称原子，因此所有的异构体包括对映体和非对映体都是本发明的一部分。本发明包括 d 和 l 异构体，为纯形式和混合物包括外消旋混合物。可用常规技术通过使手性起始原料反应或通过分离式 I 化合物的异构体制备异构体，异构体还包括几何异构体例如当存在双键时。所有的几何异构体都包括在本发明的范围内。

本领域技术人员将了解到对于一些式 I 化合物来说，一种异构体所表现出的药理活性大于另一种异构体。

10 具有氨基的本发明化合物可与有机酸和无机酸形成可药用盐。形成盐的合适酸的实例为盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸和本领域公知的其它无机酸和羧酸。盐的制备是通过使游离碱与足够量的所需酸反应制得盐，游离碱可通过用合适的稀释的碱水溶液如稀碳酸氢钠水溶液处理再制得。游离碱与其代表性的盐的不同仅在于某些物理性质，
15 例如在极性溶剂中的溶解性，但盐与其代表性的游离碱对于本发明的目的来说是等效的。

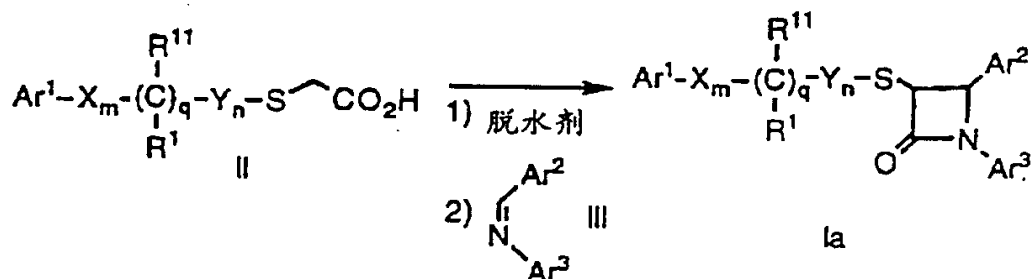
本发明的一些化合物是酸性的（例如具有羧基的那些化合物）。这些化合物与无机碱和有机碱形成可药用盐。这些盐的实例为钠、钾、钙、
20 铝、金和银盐。另外还包括与可药用胺如氨、烷基胺、羟基烷基胺、N-甲基葡糖胺等形成盐。

用于本发明的结合使用的胆固醇生物合成抑制剂包括 HMG CoA 还原酶抑制剂如洛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、西伐他汀和 CI - 981；HMG CoA 合成酶抑制剂例如 L - 659,699（（E，E）- 11 - [3' R - （羟基甲基）- 4' - 氧代 - 2' R - 氧杂环丁烷基] - 3，5，7R - 三甲基 - 2，4 - 十一碳二烯酸）；角鲨烯合成抑制剂例如 squalenstatin 1；和角鲨烯环氧酶抑制剂例如 NB - 598（（E）- N - 乙基 - N - （6，6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基）- 3 - [（3，3' - 联噻吩 - 5 - 基）甲氧基]苯甲胺盐酸盐）和其它胆固醇生物合成

抑制剂如 DMP - 565。优选的 HMG-CoA 还原酶抑制剂为洛伐他汀、普伐他汀和西伐他汀。

式 I 化合物可用例如下列描述的已知方法制备：

方法 A：



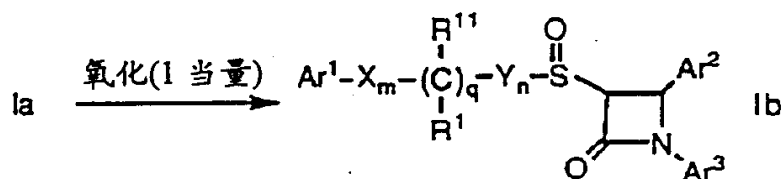
其中 r 为 0， R^{11} 为被保护的羟基（其中保护基如下表 1 所定义），其它可变基团定义如上的式 I 化合物（即式 Ia 化合物）可按照上述反应路线制备，其中使式 II 的羧酸与式 III 的亚胺在碱如三乙胺和合适的脱水剂如二甲基磷酰氨基二氯存在下反应，用酸如盐酸处理所得的化合物得到式 Ia 的硫基化合物。当被保护的羟基 R^{11} 为烷氧基或苄氧基时，这些保护基不必除去得到式 I 化合物，但可使用常规技术除去其它保护基得到 R 为羟基的式 I 化合物。

用公知的技术可将其中 R 为羟基的化合物转化为其它式 I 化合物其中 R 被官能化，即它为 $-\text{OR}^{6a}$ ， $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ ， $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ 或 $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ ，其中 R^6 ， R^7 和 R^9 定义如上， R^{6a} 为低级烷基，芳基或芳基低级烷基。例如，用烷基卤在合适碱如 NaH 存在下处理醇得到烷氧基取代的化合物（即 R 或 R^2 为 OR^6 ，其中 R^6 为低级烷基）；用酰化剂如乙酰氯处理醇得到其中 R 或 R^2 为 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 的化合物；用光气处理醇接着用式 HOR^9 醇处理得到被 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^9$ 基团取代的化合物；用光气处理醇接着用式 HNR^6R^7 胺处理得到其中 R 或 R^2 为 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 的化合物。

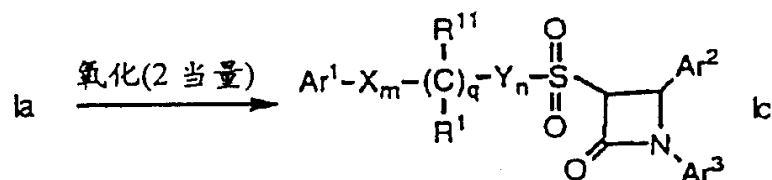
通过用还原剂如硼氢化钠处理使其中 q 为 1， R 和 R^1 形成 $=\text{O}$ 基的式 Ia 化合物转化为相应的化合物其中 R^1 为氢和 R 为 OH 。

为了制备相应的亚磺酰基化合物即其中 r 为 1，其余可变基团如上定义的式 I 化合物（式 Ib 化合物），用 1 当量的氧化剂如过酸例如间氯

过苯甲酸或偏高碘酸钠处理羟基被保护的式 Ia 硫基化合物:

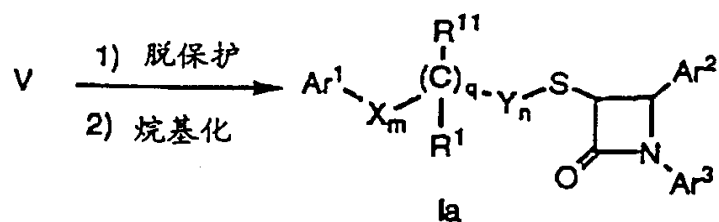
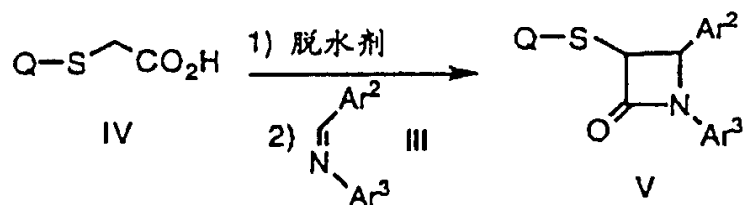


为了制备相应的磺酰基化合物即其中 r 为 2，其余可变基团如上定义的式 I 化合物 (式 Ic 化合物)，用 2 当量的上述氧化剂处理羟基被保护的式 Ia 硫基化合物:

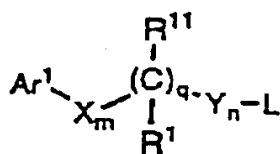


如果必须的话，将式 Ib 和 Ic 化合物在 R¹¹ 上脱保护得到式 I 化合物。

方法 B:



式 Ia 化合物 (其中可变基团定义如上) 可通过使被保护的式 IV 硫基乙酸 (其中 Q 为硫基保护基如苄基或取代的苄基) 与在方法 A 中描述的亚胺反应制备。



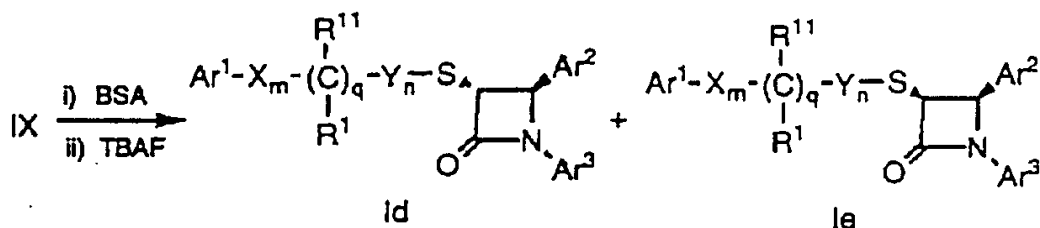
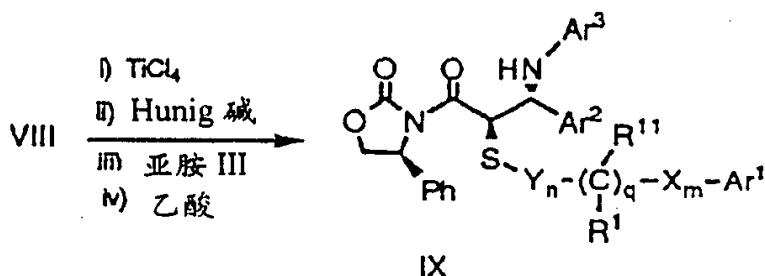
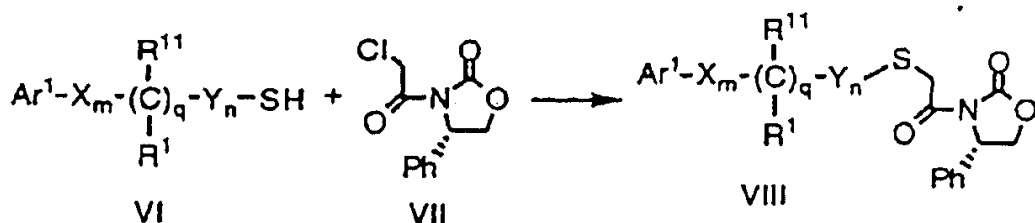
然后除去保护基 Q，巯基用式
5 离去基团如溴或碘）烷基化。

化合物（其中 L 为

使用在方法 A 中描述的方法，将方法 B 制备的式 Ia 化合物转化为亚磺酰基和磺酰基化合物，其中 R 和 R¹ 为 = O 的化合物可转化为其中 R 为 H 和 R¹ 为 OH 的化合物，其中 R 为羟基的化合物可转化为官能化的羟基。

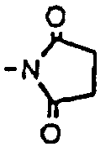
方法 C:

10 用如下所示的对映选择方法制备其中 r 为 0 和其余可变基团定义如上的式 I 化合物:



在碱如三乙胺存在下在惰性溶剂如二氯甲烷中使式 VII 氯乙酰化的氧杂氮杂环戊烷酮辅助剂与式 VI 的硫醇（其中可变基团定义如上）反应。在碱如二异丙基乙胺（Hunig 碱）存在下用 TiCl₄ 处理所得的式 VIII

表 1

被保护的基团	被保护的基团和保护基
-COOH	-COO 烷基, -COO 苄基, -COO 苯基
>NH	$\begin{array}{l} \diagup \text{NCO 烷基} \diagdown, \text{NCO 苄基} \diagdown, \text{NCO 苯基} \diagdown \\ \diagdown \text{NCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3 \diagup, \text{NC(O)OC(CH}_3)_3 \diagup \end{array}$
-NH ₂	$\begin{array}{l} \diagdown \text{N-benzyl} \diagup, \diagdown \text{NSi}(\text{CH}_3)_3 \diagup, \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \diagdown \text{NSi-C(CH}_3)_3 \diagup \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$ 
-OH	$\begin{array}{l} -\text{OCH}_3, -\text{OCH}_2\text{OCH}_3, \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{OSi-C(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ -\text{OSi}(\text{CH}_3)_3, \text{ or } -\text{OCH}_2 \text{ 苯基} \end{array}$

我们发现本发明的化合物可降低血清脂质水平，特别是血清胆固醇水平。已经发现本发明的化合物可抑制动物模型的胆固醇肠吸收并且显著减少肝脏胆甾烯酯的形成。由于本发明化合物具有抑制肠吸收和/或胆固醇酯化的能力，因此本发明化合物为降胆固醇剂；所以可用于治疗和预防哺乳动物特别是人的动脉粥样硬化。

式 I 化合物的体内活性可用下列方法测定：

使用高血脂的仓鼠进行降血脂剂的体内试验

将仓鼠分组每组 6 只，并且给予控制胆固醇的食物（含有 0.5% 胆固醇的 Purina Chow #5001）共七天。测量食物的消耗以确定暴露于试验化合物的食物胆固醇。给予动物试验化合物每天一次，用食物开始。通过口管饲法仅服用 0.2mL 玉米油（对照组）或试验化合物在玉米油中的溶液（或悬浮液）。将濒死和身体状况差的所有动物处死。七天后，通过肌肉注射氯胺酮麻醉动物和通过断头将其杀死，将血收集到含有 EDTA 的 vacutainer 管中进行血浆脂质分析，切取肝脏进行组织脂质分析。脂质分析按公开的方法进行（Schnitzer-Polokoff, R. 等人，

Comp. Biochem. Physiol., 99A, 4 (1991), p.665 - 670), 数据以与对照组相比脂质减少的百分数表示。

5 本发明还涉及含有式 I 化合物和可药用载体的药物组合物。式 I 化合物可以任何常规剂型给药, 优选口服剂型如胶囊剂、片剂、粉剂、扁囊剂、悬浮液或溶液。使用常规可药用赋型剂和添加剂以及常规技术制备制剂和药物组合物。这些可药用赋型剂和添加剂包括无毒的可相容的填料、粘合剂、崩解剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、调味剂、增稠剂、着色剂、乳化剂等。

10 式 I 化合物的降胆固醇日剂量为大约 0.1 至大约 30mg/kg 体重/天, 优选大约 0.1 至大约 15mg/kg。对于平均体重 70kg 来说, 剂量为大约 5mg 至大约 1000mg 药物/天, 可以单剂量或 2 - 4 个分剂量给药。然而, 精确的剂量由临床主治医师决定, 它取决于所服用的化合物的药效、患者的年龄、体重、状况和反应。

15 对于本发明的结合给药来说, 即其中硫取代的氮杂环丁烷酮与胆固醇生物合成抑制剂结合给药, 胆固醇生物合成抑制剂的典型日剂量为 0.1 - 80mg/kg 哺乳动物体重/天, 可单剂量或分剂量给药, 通常一天一次或两次; 例如, 对于 HMG CoA 还原酶抑制剂来说, 为大约 10 至大约 40mg/剂量, 一天给药 1 - 2 次, 所给的总日剂量为大约 10 - 80mg/天, 对于其它胆固醇生物合成抑制剂来说, 为大约 1 至大约 1000mg/剂量, 20 一天给药 1 - 2 次, 所给的总日剂量为大约 1mg - 大约 2000mg/天, 结合给药的任何组份的精确剂量由临床主治医师决定, 它取决于所服用的化合物的药效、患者的年龄、体重、状况和反应。

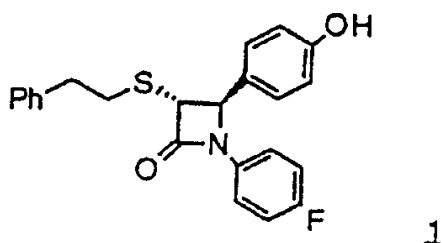
当分别施用结合给药的各组份时, 每天所给的各组份的剂量不必相同, 例如, 当一种组份具有较大的活性期时, 需要给药的频率可少一些。

25 因为本发明涉及通过用活性成分结合给药治疗来降低血浆胆固醇水平, 其中所述活性成分可分别给药, 本发明还涉及将分开的药物组合物组装在药盒中。也就是说, 药盒是由两个分开单位组合而成: 胆固醇生物合成抑制剂药物组合物和硫取代的氮杂环丁烷酮胆固醇吸收抑制剂药物组合物。药盒最好包括分开的组份给药的说明书。当分开的组份

必须以不同的剂型（例如口服和肠胃外给药）或以不同的剂量间隔给药时，特别优选药盒形式。

下面是制备式 I 化合物的实施例。术语顺式和反式是指氮杂环丁烷酮 3 - 和 4 - 位的相对取向，除非另有说明。术语“J”是指在氮杂环丁烷酮的 3 - 和 4 - 取代的质子之间的质子 NMR 偶合常数（赫兹 Hz）。CD 谱是用甲醇溶液得到的。

实施例 1



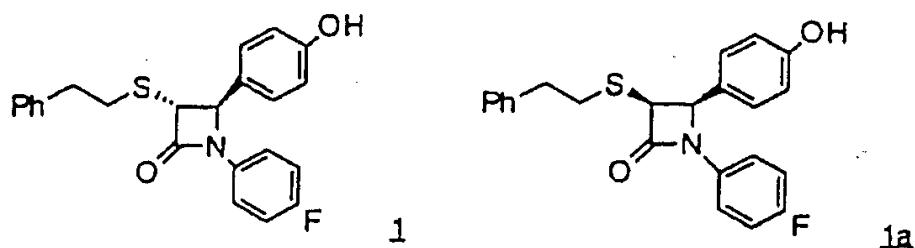
步骤 1：在迪安 - 斯达克榻分水器中将 4 - 氟苯胺（128ml）和 4 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基苯甲醛（290g）在甲苯（1.2L）中的混合物加热回流，24 小时后，真空浓缩，将残余物溶于热己烷（0.2L）中，冷却至 - 20 °C，过滤收集所得的亚胺（378g，94 % 产率）；mp 51.4 - 52.2 °C。

步骤 2：在 0 °C 下向苯乙基巯基乙酸（0.55g）[由两步制得：i）将苯乙基硫醇和溴乙酸乙酯反应，ii）用乙醇的氢氧化钠水溶液皂化]，步骤 1 制得的亚胺和三乙胺（TEA）（1.2ml）在二氯甲烷（20ml）中的混合物中加入二甲基氨基磷酸二氯。在加热反应混合物至室温（rt）下搅拌反应混合物过夜，使混合物在乙酸乙酯（EtOAc）和 10 % NaHCO₃ 之间分配。洗涤（H₂O）、干燥（MgSO₄）并且浓缩有机层，然后通过硅胶快速色谱纯化残余物，用己烷/EtOAc（20：1）洗脱得到黄色油状物（0.48g，34 %）。使用己烷/异丙醇（66：1）用手性 OD 柱的 HPLC 拆分油状物，收集第二峰的物质。

步骤 3：在 0 °C 下用 48 % HF（2.5ml）处理步骤 2 的产物（215mg）的 CH₃CN（21ml）溶液，在加热反应混合物至室温下搅拌反应混合物过

夜，混合物在乙醚 (Et₂O) 和冷水之间分配，用 10 % NaHCO₃ 和水洗涤有机层，干燥 (MgSO₄) 和浓缩有机层并且通过快速硅胶色谱纯化残余物，用己烷/EtOAc (5 : 1) 洗脱，收集标题化合物 (1)，为无色固体 (0.16g, 96 %)。SIMS 394 (M + H)，256 (100 %)；元素分析：计算值 C₂₃H₂₀NO₂SF · 0.25H₂O : C 69.41, H 5.19, N 3.52；实测值：C 69.42, H 5.26, N 3.45；[α]_D²⁵ = + 44.8° (1.25mg/ml CH₃OH)；¹H NMR CDCl₃: 2.95 (m, 4H), 3.93 (d, J = 2.4Hz, 1H), 4.67 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.92 (dd, 2H), 7.15 - 7.3 (9H)。

方法 B:



步骤 1：将氯乙酰基氯 (9.76ml) 的 CH₂Cl₂ (110ml) 溶液滴加到 0 °C 的 (S) - 4 - 苯基氧杂氮杂环戊烷酮 (10.0g)、TEA (35ml) 和二甲基氨基吡啶 (DMAP) (0.5g) 的 CH₂Cl₂ (150ml) 溶液中，将反应混合物逐步加热至室温，然后加入硅胶 (大约 50g) 并且真空浓缩。用快速硅胶色谱纯化残余物，用 EtOAc/己烷 (1 : 4) 洗脱，得到无色固体 (11.3g, 77 %)。

步骤 2：将苯乙基硫醇加入到步骤 1 产物 (6.0g) 和 TEA (5.1ml) 的 CH₂Cl₂ (0.1L) 溶液中，在室温下搅拌 16 小时，然后硅胶 (大约 50g) 并且真空浓缩。用快速硅胶色谱纯化残余物，用 EtOAc/己烷 (1 : 4) 洗脱，得到无色固体 (7.81g, 92 %)，用 EtOAc/己烷 (1 : 4) 结晶。

步骤 3：在 0 °C 下将四异丙醇钛 (7.5ml) 加入到搅拌着的 TiCl₄ (75ml

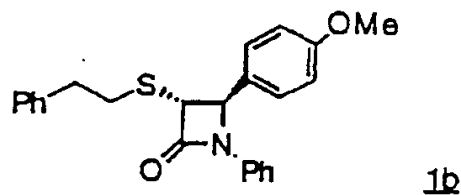
1N TiCl_4 的 CH_2Cl_2 溶液) 的 CH_2Cl_2 (200ml) 溶液中, 15 分钟后, 加入步骤 2 的产物 (34.1g), 5 分钟后, 加入方法 A 步骤 1 的亚胺 (66g)。将反应混合物冷却至 -40°C , 等待 20 分钟后, 加入二异丙基乙胺 (35ml), 在 -40°C 下 15 小时后, 将反应混合物冷却至 -70°C , 加入异丙醇 (250ml), 逐步加热至室温, 并且在此温度下保持 6 小时, 然后加入 0.1N HCl (500ml), 用 Et_2O 分配反应混合物, 洗涤 (H_2O), 干燥 (MgSO_4) 有机层, 浓缩和通过用 CH_3OH 结晶纯化残余物, 得到无色固体 (30.9g, 46%)。

步骤 4: 将步骤 3 的产物 (10g) 的甲苯 (0.5L) 溶液加热至 90°C , 加入 *N*, *O*-双 (三甲基甲硅烷基) 乙酰胺 (BSA) (7.4ml)。1 小时后, 将反应混合物冷却至 45°C , 加入四丁基氟化铵 (TBAF) (0.47g)。在接着的 18 小时内加入 BSA (总计 3 摩尔当量) 并且继续在 45°C 下搅拌。总计 24 小时后, 用 CH_3OH (150ml) 稀释反应混合物, 并且在室温下搅拌 1 小时, 真空浓缩混合物, 通过快速硅胶色谱纯化, 用己烷/ EtOAc (10: 1) 洗脱得到反式异构体, 继续用己烷/ EtOAc (5: 1) 洗脱得到顺式异构体。

步骤 5: 按照方法 A 步骤 3 的方法, 用 HF 水溶液分别处理步骤 4 的反式和顺式异构体的 CH_3CN 溶液分别得到反式和顺式氮杂环丁烷酮类化合物 1 和 1a。

1a: CIMS 394 ($\text{M} + \text{H}$) 100%; 元素分析: 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{SF}$: C 70.21, H 5.13, N 3.56, S 8.15; 实测值: C 70.33, H 5.43, N 3.71, S 8.20. $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : 2.78 (m, 4H), 4.52 (d, $\text{J} = 5\text{Hz}$, 1H), 5.23 (d, $\text{J} = 5\text{Hz}$, 1H), 6.82 - 7.3 (13H)。

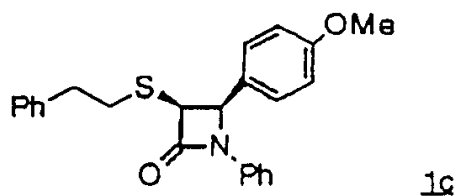
使用实施例 1 方法 B 步骤 3 和 4 描述的方法, 用 4 - 甲氧基亚苄基甲氧基苯胺制备下式化合物:



5

1b: 元素分析: 计算值 $C_{24}H_{23}NO_2S$: C 74.01, H 5.95, N 3.6, S 8.22; 实测值: C 74.19, H 6.0, N 3.73, S 8.03; $[\theta]_{232nm} = +3.4 \times 10^4$, $[\theta]_{248nm} = -3.07 \times 10^4$; 1H NMR $CDCl_3$: 2.95 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.95 (d, $J=2.2Hz$, 1H), 4.72 (d, $J=2.2Hz$, 1H), 6.9 - 7.3 (14H); SIMS 390 (M + H), 252 (100%).

10

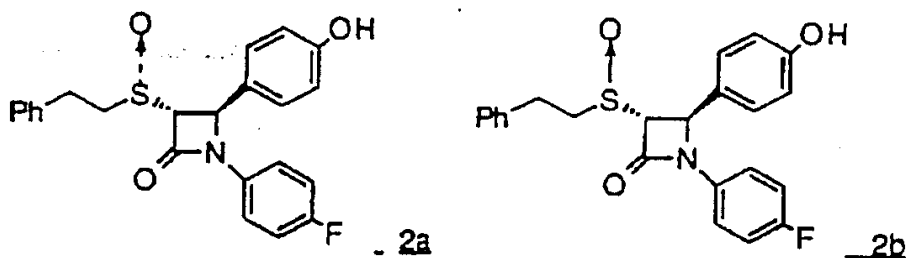


15

1c: 1H NMR $CDCl_3$: 2.78 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 4.53 (d, $J=5.5Hz$, 1H), 5.27 (d, $J=5.5Hz$, 1H), 6.9 - 7.3 (14H).

20

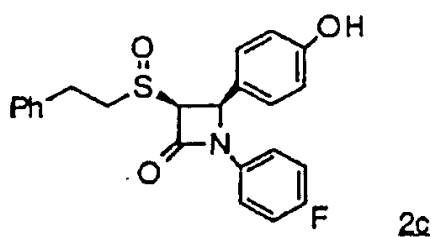
实施例 2



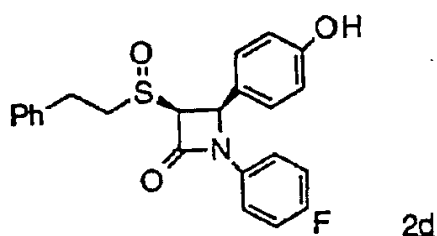
25

将实施例 1 的化合物 (2.3g) 和 (1S) - (+) - (10 - 樟脑磺酰基) 氧杂丙啶 (1.48g) 的四氢呋喃 (THF) (40ml) 溶液加热回流,

14 小时后，浓缩反应混合物，通过快速硅胶色谱纯化，使用二氯甲烷/异丙醇（100：1）洗脱得到第一种非对映体 2a（0.6g，25%）；元素分析：计算值 $C_{23}H_{20}NO_3SF$ ：C 67.47，H 4.92，N 3.42；实测值：C 67.12，H 5.02，N 3.43； $[\theta]_{219nm} = -5.49 \times 10^4$ ， $[\theta]_{254nm} = +5.2 \times 10^4$ ； $[\alpha]_D^{25} = +214.4^\circ$ （1.25mg/ml CH_3OH ）； 1H NMR $CDCl_3$ ：3.15（m，3H），3.92（m，2H），5.25（d， $J = 2.5Hz$ ，1H），6.0（bs，1H），6.8 - 6.9（4H），7.15 - 7.35（8H）；CIMS 410（M + H）。接着洗脱得到非对映体 2b，然后用异丙醇（IPA）结晶非对映体 2b 得到无色固体（1.48g，62%）。元素分析：计算值 $C_{23}H_{20}NO_3SF$ ：C 67.47，H 4.92，N 3.42；实测值：C 67.28，H 4.89，N 3.45； $[\theta]_{233nm} = +5.56 \times 10^4$ ， $[\theta]_{251nm} = -2.79 \times 10^4$ ； $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$ （1.25mg/ml CH_3OH ）； 1H NMR $CDCl_3$ ：3.1 - 3.4（m，4H），4.2（d， $J = 2Hz$ ，1H），5.39（d， $J = 2Hz$ ，1H），6.7（d，2H），6.95（m，2H），7.15 - 7.35（8H）；CIMS 410（M + H）。使用实施例 2 的方法，用实施例 1 的化合物 1a，得到下式化合物：

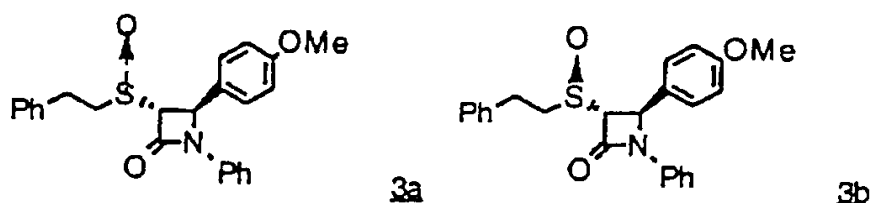


2c：元素分析：计算值 $C_{23}H_{20}NO_3SF$ ：C 67.47，H 4.92，N 3.42，S 7.83；实测值：C 67.21，H 5.0，N 3.5，S 7.48。



2d: 元素分析: 计算值 $C_{23}H_{20}NO_3SF$: C 67.47, H 4.92, N 3.42, S 7.83; 实测值: C 67.5, H 5.11, N 3.6, S 7.71.

实施例 3

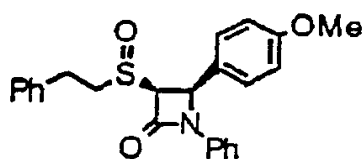


用 -78°C 的间氯过苯甲酸 (mCPBA) (0.16g) 处理 0°C 下的实施例 1 的化合物 1b (0.36g) 的 CH_2Cl_2 (15ml) 溶液。2 小时后, 加入稀 NaHSO_3 并且将混合物加热至室温。用 EtOAc 分配, 接着用 10% NaHCO_3 和盐水洗涤有机层, 然后干燥 (MgSO_4) 并且真空浓缩。用硅胶 HPLC 纯化残余物, 用 EtOAc /己烷 (1: 2) 洗脱得到化合物 3a (0.185g) 和 3b (0.10g)。

3a: 元素分析: 计算值 $C_{24}H_{23}NO_3S$: C 71.09, H 5.72, N 3.45; 实测值: C 70.87, H 5.55, N 3.52; $[\theta]_{220\text{nm}} = -5.36 \times 10^4$, $[\theta]_{257\text{nm}} = +5.46 \times 10^4$; $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : 3.15 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 3.94 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 5.33 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.9 - 7.35 (14H)。

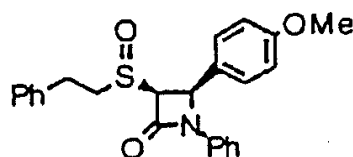
3b: 元素分析: 计算值 $C_{24}H_{23}NO_3S$: C 71.09, H 5.72, N 3.45, S 7.83; 实测值: C 70.90, H 5.72, N 3.55; $[\theta]_{220\text{nm}} = -4.8 \times 10^3$, $[\theta]_{233\text{nm}} = +7.4 \times 10^4$; $[\theta]_{250\text{nm}} = -4.0 \times 10^4$, $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : 3.18 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 4.12 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 5.5 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.9 - 7.35 (14H)。

使用实施例 3 的方法, 用化合物 1C 得到下列产物:



3c

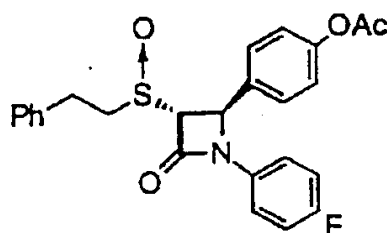
3c: 元素分析: 计算值 $C_{24}H_{23}NO_3S \cdot 0.2H_2O$: C 70.46, H 5.77, N 3.42; 实测值: C 70.49, H 5.78, N 3.52; 1H NMR $CDCl_3$: 2.85 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.4 (d, $J = 5.6Hz$, 1H), 5.35 (d, $J = 5.6Hz$, 1H), 6.9 - 7.35 (14H).



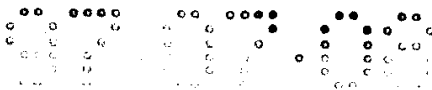
3d

3d: 元素分析: 计算值 $C_{24}H_{23}NO_3S \cdot 0.2H_2O$: C 70.46, H 5.77, N 3.42; 实测值: C 70.32, H 5.78, N 3.46; 1H NMR $CDCl_3$: 3.17 (m, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.69 (d, $J = 5.2Hz$, 1H), 5.55 (d, $J = 5.2Hz$, 1H), 6.9 - 7.4 (14H); $[\alpha]_D^{25} = -136^\circ$ (CH_3OH)

实施例 4



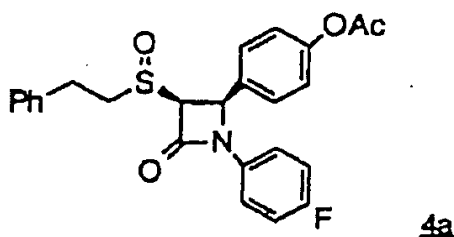
4



用 TEA (0.025ml) 和 乙酰 (0.017ml) 处理化合物 2b (60mg) 的 CH₂CH₂ (5ml) 溶液, 2 小时后, 浓缩反应混合物, 通过快速硅胶色谱纯化残余物, 用 EtOAc/己烷 (1: 1) 洗脱得到白色固体, 元素分析: 计算值 C₂₅H₂₂NO₄SF: C 66.5, H 4.91, N 3.1, S 7.1; 实测值: C 66.28, H 5.10, N 3.29, S 6.99.

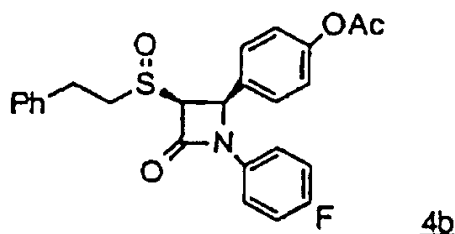
用上面制备化合物 4 的方法, 使用化合物 2c 和 2d, 分别得到下列产物 4a 和 4b.

10



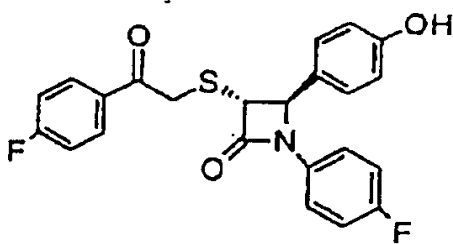
4a: 元素分析: 计算值 C₂₅H₂₂NO₄SF: C 66.5, H 4.91, N 3.1, S 7.1; 实测值: C 66.36, H 5.13, N 3.23, S 7.02; ¹H NMR CDCl₃: 2.32 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.42 (d, J = 5.7Hz, 1H), 5.38 (d, J = 5.8Hz, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.12 - 7.35 (9H), 7.44 (d, 2H).

20



4b: ¹H NMR CDCl₃: 2.32 (s, 3H), 3.15 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.3Hz, 1H), 5.58 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.15 - 7.35 (9H), 7.40 (d, 2H).

实施例 5



5

5

10

15

20

25

步骤 1: 在氮气气氛下将 TEA (14ml) 加入到 4 - 甲氧基苄基氯 (13ml) 和 2 - 巯基乙酸乙酯 (10ml) 的 CH₂CH₂ (0.2L) 溶液中。 48 小时后, 用 Et₂O (0.5L) 稀释反应混合物, 接着用 0.3N HCl (3X) 和 10 % NaHCO₃ 洗涤有机相, 干燥和浓缩有机层得到油状物 (22g), 将一部分油状物 (5g) 溶于 THF (75ml) 和水 (75ml) 中, 加入 LiOH (1g), 搅拌 72 小时后, 用水 (0.15L) 稀释反应混合物, 用己烷 (0.2L) 萃取。用 1N HCl 酸化水相, 用 EtOAc 萃取, 洗涤 (H₂O) 和干燥 (MgSO₄) 有机层并且浓缩得到黄色固体 (4.25g, 96 %)。

步骤 2: 在 0 °C 下用二甲基氨基磷酸二氯 (0.56ml) 处理步骤 1 的产物 (1g) 和实施例 1 方法 A 步骤 1 的亚胺 (1.55g) 的 CH₂CH₂ (40ml) 溶液的混合物, 加热至室温, 搅拌 16 小时。用 Et₂O (100ml) 稀释反应混合物, 接着用 1N HCl、10 % NaHCO₃ 和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 和浓缩有机相, 通过快速硅胶色谱纯化所得的残余物, 用己烷: EtOAc (20: 1) 洗脱, 得到油状物 (0.75g, 30 %)。

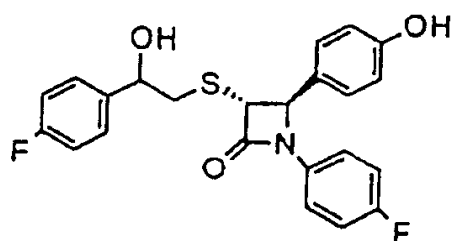
步骤 3: 在 0 °C 下将乙酸汞 (121mg) 加入到步骤 2 的产物 (0.2g) 的三氟乙酸 (5ml) 溶液中, 15 分钟后, 将反应混合物在 H₂O 和 Et₂O 之间分配, 洗涤、干燥和浓缩有机层和快速硅胶色谱纯化残余物, 用己烷: EtOAc (10: 1) 洗脱, 得到油状物 (0.15g)。

步骤 4: 在室温氮气气氛下将 2 - 溴 - 4' - 氟苯乙酮 (86mg) 加入到步骤 3 的产物 (0.15g) 和 TEA (0.06ml) 在 CH₂Cl₂ (5ml) 中的混合物中, 5 小时后, 用 Et₂O 稀释反应混合物, 接着用 1N HCl、10 % NaHCO₃ 和盐水洗涤, 干燥和浓缩有机层, 通过快速硅胶色谱纯化残余物, 用己

烷: EtOAc (9 : 1) 洗脱, 得到油状物. 使用手性 AS 柱通过 HPLC 拆分, 用己烷: IPA (85 : 15) 洗脱得到对映体 5 (1) ($[\theta]_{228\text{nm}} = -3.77 \times 10^3$, $[\theta]_{244\text{nm}} = +3.34 \times 10^3$) 和接着得到对映体 5 (2) ($[\theta]_{228\text{nm}} = +3.65 \times 10^3$, $[\theta]_{244\text{nm}} = -3.24 \times 10^3$).

- 5 步骤 5: 按照实施例 1 方法 A 步骤 3 的方法, 用 HF 处理对映体 5 (2) 得到化合物 5. 元素分析: 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{SF}_2$: C 64.93, H 4.03, N 3.29, S 7.52; 实测值: C 64.87, H 4.39, N 3.31, S 7.25.

实施例 6



6a (非对映体 a)

6b (非对映体 b)

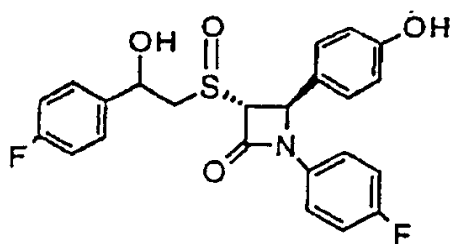
15 步骤 1: 将 NaBH_4 (28mg) 加入到实施例 5 的步骤 4 的对映体 5 (2) (0.4g) 的 CH_3OH (20ml) 溶液中, 2 小时后, 将反应混合物在 Et_2O 和 H_2O 之间分配, 干燥和浓缩有机层, 通过快速色谱纯化残余物, 用 EtOAc: 己烷 (1 : 6) 洗脱, 得到非对映体 6 (1) 和 6 (2).

- 20 步骤 2: 按照实施例 1 方法 A 步骤 3 的方法, 用 HF 单个处理非对映体 6 (1) 和 6 (2) 得到 6a 和 6b.

6a: $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : 2.85 (dd, $J = 6, 12\text{Hz}$, 1H), 3.04 (dd, $J = 3, 12\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.7 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.9 (d, $J = 3, 9\text{Hz}$, 1H), 6.85 – 7.35 (12H).

- 25 6b: $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : 3.01 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.7 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.92 (d, $J = 4, 8\text{Hz}$, 1H), 6.85 – 7.36 (12H).

实施例 7



7a: 非对映体 a

7b: 非对映体 b

7c: 非对映体 c

7d: 非对映体 d

步骤 1: 按实施例 3 描述的方法, 用 mCPBA 处理实施例 6 步骤 1 的非对映体 6 (1), 通过硅胶 HPLC 纯化产物, 用 EtOAc: 己烷 (1: 2) 洗脱得到非对映体 7 (1) 和 7 (2)。

步骤 2: 按照实施例 1 方法 A 步骤 3 的方法, 用 HF 单个处理非对映体 7 (1) 和 7 (2) 得到 7a 和 7b。

¹H NMR 有 10 % CD₃OD 的 CDCl₃:

7a: 3.35 (d, 1H), 3.75 (dd, 1H), 4.22 (s, 1H), 5.20 (m, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.9 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.38 (m, 2H)。

7b: 3.02 (dd, 1H), 3.26 (m, 1H), 4.21 (d, J = 2.1Hz, 1H), 5.14 (dd, 1H), 5.41 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.9 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.18 (m, 4H), 7.28 (m, 2H)。

熔点: 7a: 207 - 211 °C; 7b: 110 °C (分解)。

使用步骤 1 和 2 的方法, 处理实施例 6 步骤 1 的非对映体 6 (2), 得到 7c 和 7d。

¹H NMR 有 10 % CD₃OD 的 CDCl₃:

7c: 3.12 (dd, 1H), 3.30 (m, 1H), 4.45 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.04 (dd, 1H), 5.39 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 7.20 (m, 6H)。

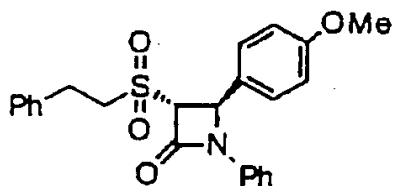
7d: 3.10 (dd, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.07 (d, J = 2.5Hz, 1H), 5.09 (dd, J=2.3, 11.0Hz, 1H), 5.17 (d, J=2.5Hz,

1H), 6.78 (d, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.18 (m, 4H), 7.30 (m, 2H).

熔点: 7c: 98 °C (分解); 7d: 106.5 °C (分解).

5

实施例 8



8 (+/-)

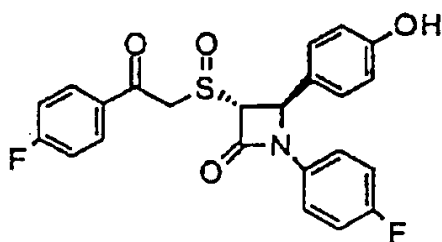
10

用 mCPBA 处理实施例 1 方法 A 步骤 2 的外消旋产物 (0.185g) 的 CH₂Cl₂ (20ml) 溶液, 3 小时后, 加入 NaHSO₃ 和 NaHCO₃, 搅拌 10 分钟, 然后用 EtOAc 萃取, 通过快速硅胶色谱纯化有机馏份, 用己烷: EtOAc (4: 1) 洗脱得到化合物 8, 为白色固体 (0.15g, 76 %)。元素分析: 计算值 C₂₄H₂₃NO₄S: C 68.39, H 5.5, N 3.32; 实测值: C 68.12, H 5.49, N 3.37. EIMS 421 (M⁺). ¹H NMR: 3.2 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.23 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.53 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.28 (11H).

20

实施例 9

25



9a: 非对映体 a

9b: 非对映体 b

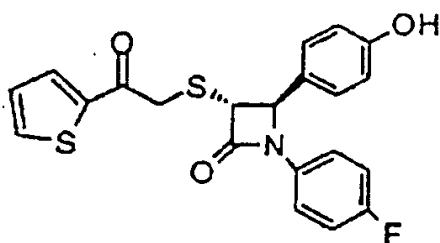
步骤1:按照实施例3的方法,处理实施例5步骤4的产物对映体5(2),通过快速色谱纯化产物,用EtOAc:己烷(1:3)洗脱得到非对映体9(1)和非对映体9(2)。

步骤2:按照实施例1方法A步骤3的方法,用HF单个处理非对映体9(1)和9(2)得到9a和9b。

9a: ^1H NMR CDCl_3 : 4.39 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 5.25 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.55 (bs, 1H), 6.85 - 6.95 (m, 4H), 7.18 - 7.30 (m, 6H), 8.05 - 8.09 (m, 2H); m. p. 112.5 - 117 $^\circ\text{C}$.

9b: ^1H NMR 有5% CD_3OD 的 CDCl_3 : 4.39 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.46 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 4.62 (d, $J = 15\text{Hz}$, 1H), 5.42 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.9 (dd, 2H), 7.08 - 7.20 (m, 6H), 7.90 (m, 2H); m. p. 188 - 195 $^\circ\text{C}$.

实施例10

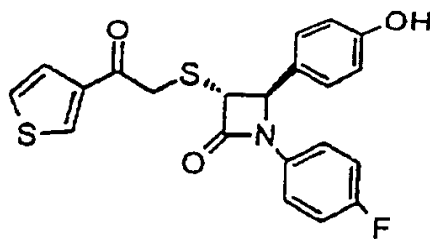


步骤1:使用实施例1方法B步骤1-4的方法,用步骤2中的对甲氧基苄基硫醇代替苯乙基硫醇。

步骤2:用乙酸汞处理步骤1的反式异构体,得到实施例5步骤3的产物,为旋光纯形式。

步骤3:按照实施例5步骤4和5的方法,使步骤2的产物与1'-溴-2-乙酰基噻吩反应得到固体标题化合物, m. p 148 - 150 $^\circ\text{C}$ 。

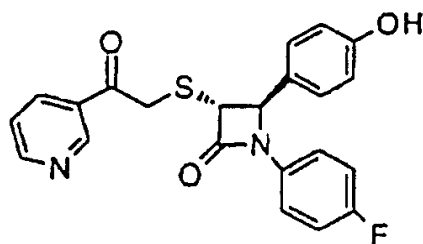
实施例 11



5

进行实施例 10 步骤 3 的方法, 使用 1' - 溴 - 3 - 乙酰基噻吩, 得到固体标题化合物, m. p. 176 - 178 °C. 元素分析: 计算值 $C_{21}H_{16}NO_3S_2F$:
10 C 61.01, H 3.90, N 3.39, S 15.48; 实测值: C 61.33, H 4.12, N 3.51, S 15.37.

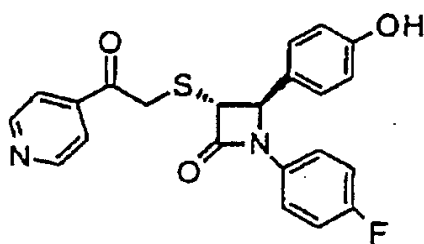
实施例 12



15

20 进行实施例 10 步骤 3 的方法, 使用 1' - 溴 - 3 - 乙酰基吡啶, 得到固体标题化合物, m. p. 74 - 90 °C. FAB MS (M^+H).

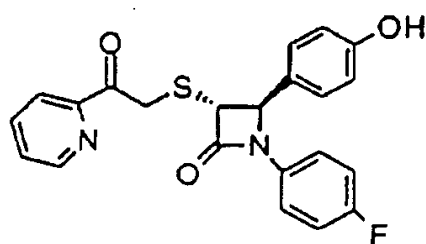
实施例 13



25

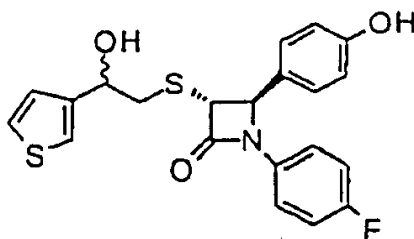
进行例 10 步骤 3 的方法, 使用 1' - 溴 - 4 - 乙酰基吡啶, 得到标题化合物, m. p. 65 - 69 °C, 元素分析: 计算值 $C_{22}H_{17}N_2O_3SF$: C 64.69, H 4.20, N 6.86, S 7.85; 实测值: C 65.00, H 4.43, N 6.77, S 7.65.

实施例 14



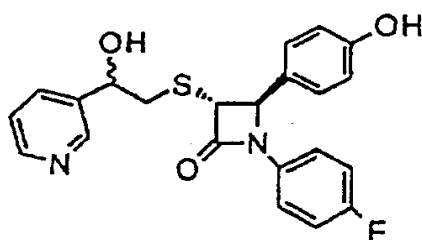
进行例 10 步骤 3 的方法, 使用 1' - 溴 - 2 - 乙酰基吡啶, 得到标题化合物, m. p. 59 - 64 °C.

实施例 15



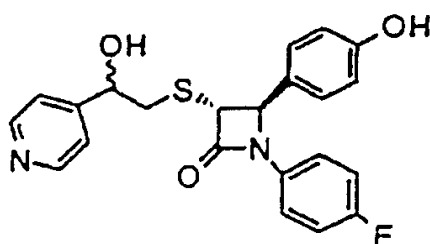
用 $NaBH_4$ 的 CH_3OH 溶液处理实施例 11 的化合物, 得到固体的非对映体混合物, m. p. 65 - 70 °C, 元素分析: 计算值 $C_{21}H_{18}NO_3S_2F$: C 60.71, H 4.37, N 3.37, S 15.4; 实测值: C 60.67, H 4.48, N 3.40, S 15.87.

实施例 16



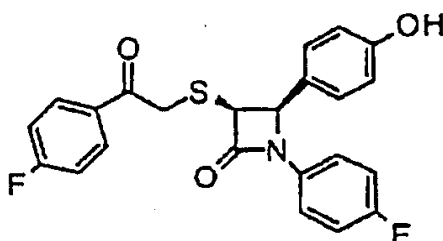
在 0 °C 用 NaBH₄ 的 CH₃OH 溶液处理实施例 12 的化合物, 30 分钟后, 倒入 CH₂Cl₂-水中, 分离出 CH₂Cl₂ 层, 通过快速硅胶色谱纯化产物, 用 CH₂Cl₂: CH₃OH (95: 5)洗脱得到固体标题化合物, m. p. 85 - 90 °C.

实施例 17



使用实施例 16 的方法, 处理实施例 13 的化合物, 得到标题化合物, m. p. 95 - 98 °C, 元素分析: 计算值 C₂₂H₁₉N₂O₃SF: C 64.38, H 4.67, N 6.82, S 7.81; 实测值: C 64.09, H 4.95, N 6.67, S 8.06.

实施例 18

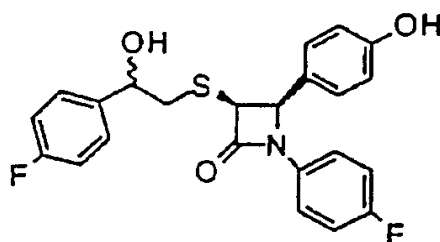


步骤 1: 按照实施例 10 步骤 2 的方法, 处理实施例 10 步骤 1 制备的顺

式异构体，得到固体。

步骤 2：按照实施例 5 步骤 4 和 5 的方法，使步骤 1 的产物反应，得到固体标题化合物， m. p. 180 - 185 °C。元素分析：计算值 C₂₃H₁₇NO₂SF₂：C 64.93， H 4.03， N 3.29， S 7.54；实测值：C 65.13， H 4.16，
5 N 3.43， S 7.70。

实施例 19



按照实施例 16 的方法，用 NaBH₄ 处理实施例 18 步骤 1 的产物，按照实施例 1 方法 A 步骤 3 的方法，用 HF 处理所得的产物，得到标题化合物， m. p. 95 - 105 °C。

下列制剂例举了本发明的一些剂型。在各实例中，“活性化合物”表示式 I 化合物。

实施例 A 片剂

编号	成分	mg/片剂	mg/片剂
1	活性成分	100	500
2	乳糖 USP	122	113
3	玉米淀粉，食品级， 为 10 % 在纯水浆料	30	40
4	玉米淀粉，食品级，	45	40
5	硬脂酸镁	3	7
总计		300	700

制备方法

在合适的混合器中将原料 1 和 2 混合 10 - 15 分钟，将混合物与原料 3 造粒，如果必要的话，用粗筛（例如 1/4' '，0.63cm）研磨湿颗粒，干燥湿颗粒，如果必要的话，将干燥的颗粒过筛，并且与原料 4 混合，混合 10 - 15 分钟，加入原料 5，混合 1 - 3 分钟，在合适的成片机上将混合物压制成合适大小和重量。

实施例 B

胶囊剂

10

<u>编号</u>	<u>成分</u>	<u>mg/片剂</u>	<u>mg/片剂</u>
1	活性成分	100	500
2	乳糖 USP	106	123
3	玉米淀粉，食品级，	40	70
15 4	硬脂酸镁 NF	4	7
总计		250	700

制备方法

在合适的混合器中将原料 1、2 和 3 混合 10 - 15 分钟，加入原料 4，混合 1 - 3 分钟，在合适的胶囊剂机器上将混合物装入合适的两节硬明胶胶囊中。

包含胆固醇生物合成抑制剂的代表性制剂在本领域中是公知的，预期两种活性成分可作为单一组合物给药，运用本领域技术人员知识，可以很容易改变上述取代的氮杂环丁烷酮化合物的剂型。

25 使用上述试验方法，对于代表性的式 I 化合物来说，可得到下列体内数据。数据用与对照组比较的百分数的变化表示，负数表示正降低脂质作用。

	% 减少		
Ex. #	血清胆固醇	胆固醇酯	剂 量 mg/kg
1	-27	-83	1
3b	-20	-82	1
4a	-22	-55	1
10	-57	-87	3

对于外消旋的式 I 化合物或活性非对映体或对映体式 I 化合物来说, 以 0.1 - 25mg/kg 的剂量施用化合物表现出胆固醇酯 - 21 至 - 97 % 的减少, 血清胆固醇 - 57 至 0 % 的减少。在剂量范围为 0.1 至 3mg/kg 时化合物优选表现出胆固醇酯 - 21 至 - 97 % 的减少, 在剂量范围为 0.1 至 1mg/kg 时化合物更优选表现出胆固醇酯 - 21 至 - 97 % 的减少。