



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号

92108760.8

[51] Int.Cl³

C07D205 / 08

[43] 公开日 1993 年 2 月 17 日

[22] 申请日 92.7.22

[30] 优先权

[32] 91.7.23 [33] US [31] 734,426

[32] 91.7.23 [33] US [31] 734,652

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 D·A·宾内特 J·W·克拉达
T·K·蒂卢范加丹姆 谭宙宏
李君宁 T·麦阿里斯特 C·科隆
D·H·R巴顿 R·布雷斯罗
S·杜加 W·瓦卡罗

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 齐曾度

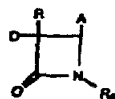
C07D205 / 085 C07D403 / 04
C07D403 / 10 C07D413 / 04
C07D405 / 10 C07D401 / 04
A61K 31 / 395

说明书页数: 105 附图页数:

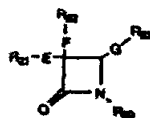
[54] 发明名称 用作降低血中胆固醇药剂的取代的 β -内酰胺化合物及其制备方法

[57] 摘要

公开了上式新的 β -内酰胺化合物及其制备方法和用途, 其中各基团如说明书中所定义。该化合物可用作血低胆固醇剂, 用于预防和治疗动脉粥样硬化症。

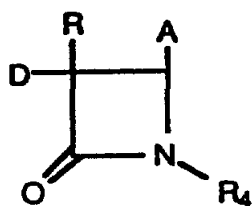


I



II

1. 一种具有以下结构式的化合物或其药用盐:



其中:

A是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$;

$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{B}$;

$-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, p 是 0, 1 或 2 且 X 是一个键, $-\text{NH}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$;

杂芳基, 苯并稠合杂芳基, W -取代的杂芳基或 W -取代的苯并稠合杂芳基, 其中杂芳基选自: 吡咯基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 三嗪基, 咪唑基, 噻唑基, 吡唑基, 噻吩基, 噁唑基和呋喃基, 以及含氮杂芳基的 N -氧化物, 且其中 W 是环碳原子上的 1-3 个取代基, 它们选自低级烷基, 羟基低级烷基, 低级烷氧基, 烷氧基烷基, 烷氧基烷氧基, 烷氧羰基烷氧基, (低级烷氧基亚氨基) 低级烷基, 低级烷二酰基, 低级烷基低级烷二酰基, 烯丙氧基, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, 苄基, R_{14} -苄基, 苄氧基, R_{14} -苄氧基, 苯氧基, R_{14} -苯氧基, 二氧戊环基, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (低级烷基)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (低级烷氧基)-, OH , 卤素, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$, 叔丁基二甲基甲硅烷氧甲基, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ 和 $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{R}_{13}$, 以及其中当取代的杂芳环氮原子上有取代基时, 它们选自低级烷基, 低级烷氧基, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, OH , $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (低级烷基)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (低级烷氧基)-,

$-S(O)_2NH_2$ 和 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基;

$-C(O)-B$; 或

$-(CH_2)_k-N\langle \bigcirc \rangle R_{13}$, 其中 k 是 1 或 2;

D 是 $B'-(CH_2)_mC(O)-$, 其中 m 是 1, 2, 3, 4 或 5;

$B'-(CH_2)_q-$, 其中 q 是 2, 3, 4, 5 或 6;

$B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, 其中 Z 是 $-O-$, $-C(O)-$, 亚苯基,
 $-NR_8-$ 或 $-S(O)_{0-2}-$, e 是 0, 1, 2, 3, 4 或 5 且 r 是 1, 2, 3, 4 或 5, 条件是
 e 和 r 之和是 1, 2, 3, 4, 5 或 6;

$B'-(C_2-C_6 \text{ 亚烯基})-$; $B'-(C_4-C_6 \text{ 亚二烯基})-$;

$B'-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6 \text{ 亚烯基})-$, 其中 Z 定义如上, 且其中 t 是
0, 1, 2, 或 3, 条件是 t 和亚烯基中碳原子数之和是 2, 3, 4, 5 或 6;

$B'(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, 其中 V 是 C_3-C_6 亚环烷基, f 是 1, 2, 3,
4 或 5, g 是 0, 1, 2, 3, 4 或 5, 条件是 f 和 g 之和为 1, 2, 3, 4, 5 或 6;

$B'-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6 \text{ 亚烯基})-$ 或 $B'-(C_2-C_6 \text{ 亚烯基})-V-(CH_2)_t$
其中 V 和 t 如上述, 条件是 t 和该亚烯基链中碳原子数之和 2, 3, 4, 5 或
6;

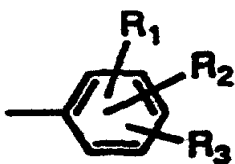
$B'-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, 其中 Z 和 V 定义如上, 且 a ,
 b 和 d 独立地为 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6, 条件是 a , b 和 d 之和是 0, 1, 2, 3, 4, 5
或 6;

$T-(CH_2)_s-$, 其中 T 是 C_3-C_6 环烷基且 s 是 1, 2, 3, 4, 5 或 6;

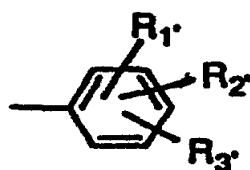
或

萘基甲基, 杂芳基甲基, 或 W -取代的杂芳基甲基, 其中杂芳基
和 W 定义如上;

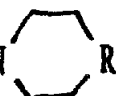
B 是



B' 是萘基，杂芳基或W-取代的杂芳基，其中杂芳基定义如上，或

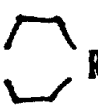


R 是氢，氟， C_1-C_{15} 烷基， C_1-C_{15} 链烯基， C_1-C_{15} 炔基，或 $B-(CH_2)_h-$ ，其中 h 是 0, 1, 2 或 3；

R_1 ， R_2 和 R_3 独立地选自 H，低级烷基，羟基低级烷基，低级烷氧基，烷氧基烷基，烷氧基烷氧基，烷氧羰基烷氧基，（低级烷氧基亚氨基）低级烷基，低级烷二酰基，低级烷基低级烷二酰基，烯丙氧基， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ ，苄基， R_{14} -苄基，苄氧基， R_{14} -苄氧基，苯氧基， R_{14} 苯氧基，二氧戊环基， NO_2 ， $-NR_{10}R_{11}$ ， $NR_{10}R_{11}$ （低级烷基）-， $NR_{10}R_{11}$ （低级烷氧基）-，OH，邻-卤代，间-卤代， $-NHC(O)OR_5$ ， $-NHC(O)R_5$ ， R_6O_2SNH- ， $(R_6O_2S)_2N-$ ， $-S(O)_2NH_2$ ， $-S(O)_{0-2}R_{10}$ ，叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基， $-C(O)R_{12}$ ， $-CH_2-N$  R_{13} 和 $-C(=O)-N$  R_{13} ，或 R_1 是氢且 R_2 和 R_3 与其相连碳原子一起构成二氧戊环；

R_2' ， R_1' ， R_3' 独立地选自 H，低级烷基，羟基低级烷基，低级烷氧基，烷氧基烷基，烷氧基烷氧基，烷氧羰基烷氧基，（低级烷氧基亚氨基）低级烷基，低级烷二酰基，低级烷基烷二酰基，烯丙氧基， $-CF_3$ ，

$-\text{OCF}_3$, 苄基, R_{14} -苄基, 苄氧基, R_{14} -苄氧基, 苯氧基, R_{14} -苯氧基, 二氧戊环基, NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (低级烷基)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (低级烷氧基)-, OH , 卤素, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$, 叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$,

$-\text{CH}_2-\text{N}$  R_{13} 和 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{N}$  R_{13} , 或 R'_1 是氢且 R'_2 和 R'_3 与其相连的碳原子一起构成二氧戊环;

R_4 是 , 其中 n 是 1, 2 或 3; 2, 3-二氢化茚基, 苯并呋喃基, 苯并二氢噻唑基, 四氢化萘基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基或喹啉基;

R_5 是低级烷基, 苯基, R_{14} -苯基, 苄基或 R_{14} -苄基;

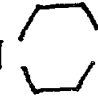
R_6 是 OH , 低级烷基, 苯基, 苄基, R_{14} -苯基或 R_{14} -苄基;

R_7 是低级烷基, 低级烷氧基, OH , 卤素, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, NO_2 , $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -(低级烷基), $-\text{COOR}_9$, $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{COR}_{12}$, 苯氧基, 苄氧基, $-\text{OCF}_3$, 或叔丁基二甲基甲硅烷基氧基, 且当 n 是 2 或 3, R_7 基可相同或不同;

R_8 是 H , 低级烷基, 苯基低级烷基, 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_9$;

R_9 是 H , 低级烷基, 苯基或苯基低级烷基;

R_{10} 和 R_{11} 独立地选自 H 和低级烷基;

R_{12} 是 H , OH , 烷氧基, 苯氧基, 苄氧基, $-\text{N}$  R_{13} , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, 低级烷基, 苯基或 R_{14} -苯基;

R_{13} 是 $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}$ (低级烷基)-; 以及

R_{14} 是 1-3 个基团, 独立地选自低级烷基, 低级烷氧基, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, OH 或卤素。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 是氢。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 D 是 $\text{B}'-(\text{CH}_2)_f-$ 、 $\text{B}'-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-$

$(CH_2)_r-$ 、 $B'-(C_2-C_6 \text{ 亚烯基})-$ 或 $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ ，其中 B' 、 Z 、 V 、 q 、 e 、 r 、 f 和 g 如权利要求 1 中所定义。

4. 权利要求 3 的化合物，其中 D 是 $B'-(CH_2)_q-$ ，式中 B' 是苯基且 q 是 3 或 4； $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$ ，其中 B' 是对-氟苯基或对-甲氧基苯基， e 是 0， Z 是 $-O-$ 且 r 是 2； $B'-(C_2-C_6 \text{ 亚烯基})-$ 是3-苯基-1-丙烯基-；或 $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ ，其中 B' -苯基， f 是 1， V 是亚环丙基，且 g 是 0。

5. 权利要求1, 2, 3 或 4 的化合物，其中 A 是 $-(CH_2)_p-X-B$ ，式中 X 、 B 和 p 如权利要求 1 中所定义。

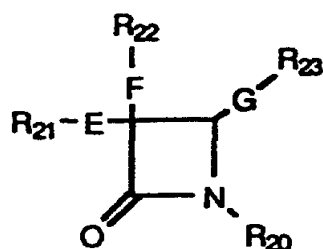
6. 权利要求 5 的化合物，其中 p 是 0 且 X 是单键。

7. 权利要求 6 的化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 是选自 H 、 OH 、低级烷氧基、 NO_2 、烷氧烷氧基、间-卤代、低级烷基低级烷二酰基、 $NR_{10}R_{11}$ (低级烷氧基)-、烯丙氧基、苯氧基、烷氧羰基烷氧基以及 $-C(O)R_{12}$ 。

8. 权利要求1, 2, 3, 4, 5, 6 或 7 的化合物， R_4 是苯基， R_7 取代的苯基或2,3-二氢化茚基。

9. 权利要求 8 的化合物，其中 R_7 选自低级烷基、低级烷氧基、卤素、 $-OCF_3$ 、低级烷硫基、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-CN$ 、 OH 和 $-COR_{12}$ 。

10. 一种包括降低胆甾醇有效量的以下结构式II的化合物或其药用盐以及药用载体的药物组合物：



其中

R_{20} 是苯基, W-取代的苯基, 萘基, W-取代的萘基, 苯并二噁唑基, W-取代的杂芳基, 苯并稠合的杂芳基和W-取代的苯并稠合杂芳基, 其中杂芳基选自吡咯基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 三嗪基, 咪唑基, 噻唑基, 吡唑基, 噻吩基, 噁唑基和呋喃基, 以及其中含氮杂芳基的N-氧化物;

R_{21} , R_{22} 和 R_{23} 独立地选自 H或 R_{20} ;

W是1-3个取代基, 独立地选自低级烷基, 羟基低级烷基, 低级烷氧基, 烷氧基烷基, 烷氧基烷氧基, 烷氧羰基烷氧基, (低级烷氧基亚氨基) 低级烷基, 低级烷二酰基, 低级烷基低级烷二酰基, 烯丙氧基, $-CF_3$, $-OCF_3$, 苄基, R_{14} -苄基, 苄氧基, R_{14} -苄氧基, 苯氧基, R_{14} -苯氧基, 二氧戊环基, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$ (低级烷基)-, $NR_{10}R_{11}$ (低级烷氧基)-, OH, 卤素, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, R_6O_2SNH- , $(R_6O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_{0-2}R_{10}$, 叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲

基, $-C(O)R_{12}$, $-CH_2-N$  R_{13} 和 $-\overset{O}{\underset{||}{C}}-N$  R_{13} ;

E, F 和 G独立地是单键; C_3-C_6 亚环烷基; C_1-C_{10} 亚烷基; C_1-C_{10} 亚烯基; C_1-C_{10} 亚炔基; 被一个或多个独立地选自苯基、W-取代的苯基、杂芳基和W-取代的杂芳基所取代的上述亚烷基、亚烯基或亚炔基链; 被一个或多个独立地选自-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR₈, -C(O)-、 C_3-C_6 亚环烷基、亚苯基、W-取代的亚苯基、亚杂芳基和W-取代的亚杂芳基隔断的上述亚烷基、亚烯基或亚炔基链; 或被一个或多个独立地选自苯基、W-取代的苯基、杂芳基和W-取代的杂芳基所取代的上述隔断的亚烷基、亚烯基或亚炔基链; 或者 R_{21} -E 和 R_{22} -F 之一选自卤素, OH, 低级烷氧基, $-OC(O)R_5$, $-NR_{10}R_{11}$, -SH或-S(低级烷基);

R_5 是低级烷基, 苯基, R_{14} -苯基, 苄基或 R_{14} -苄基;

R_6 是OH, 低级烷基, 苯基, 苄基, R_{14} -苯基或 R_{14} -苄基;

R_8 是 H, 低级烷基, 苯基低级烷基或 $-C(O)R_9$;

R_9 是 H, 低级烷基, 苯基或苯基低级烷基;

R_{10} 和 R_{11} 独立地选自 H 和低级烷基;

R_{12} 是 H, OH, 烷氧基, 苯氧基, 苄氧基, $-N$  R_{13} , $-NR_{10}R_{11}$, 低级烷基, 苯基或 R_{14} -苯基;

R_{13} 是 $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$ 或 $-N$ (低级烷基)-;

R_{14} 是 1-3 个基团, 独立地选自低级烷基, 低级烷氧基, $-COOH$, $-NR_{10}R_{11}$, NO_2 , OH 或卤素;

条件是当 G 是一单键, R_{23} 不为 H, 且当 R_{23} 是 W-取代的苯基时, W 不为对位卤素。

11. 权利要求 1 的化合物, 选自在实施例 1, 1A-1M, 1P, 1AM-1AZ, 1BA-1BZ, 1CA-1CI, 1CM-1CO, 3, 3A-3O, 5, 5B-5M, 5O-5Z, 5AA-5AB, 7, 7A-7I, 7M-7Z, 7AA, 7AB, 7AE, 7AI-7AK, 7AM-7AU, 8B-8F 和 8H 中制备的物质。

12. 权利要求 1 或 10 的化合物, 选自表 1 中所列的物质。

13. 权利要求 1, 10 或 11 的化合物, 该化合物是 (3R, 4S)-1, 4-双(4-甲氧基苯基)-3-(3-苯丙基)-2-氮杂环丁烷酮。

14. 权利要求 10 的化合物, 其中给药的化合物选自实施例 1-40 中制备的物质。

15. 权利要求 1 的化合物在生产能降低血清胆甾醇药品的用途。

16. 权利要求 1 的化合物在生产能抑制酶酰基 CoA: 胆甾醇酰基转移酶的用途。

17. 一种制备如权利要求 10 所述的药物组合物的方法, 该方法包括混合如权利要求 10 所述的化合物和药用载体。

18. 一种在需要治疗的哺乳动物中降低血清胆甾醇含量的方法, 该方法包括服用有效量的权利要求 10 的组合物。

19. 一种抑制酶乙酰基 CoA: 胆甾醇酰基转移酶的方法, 即: 给需要

治疗的哺乳动物服用有效量的权利要求10的组合物。

20. 一种制备权利要求1的化合物的方法，其中R是H, D 和A具有反式相对立体化学构型，该方法包括通过用

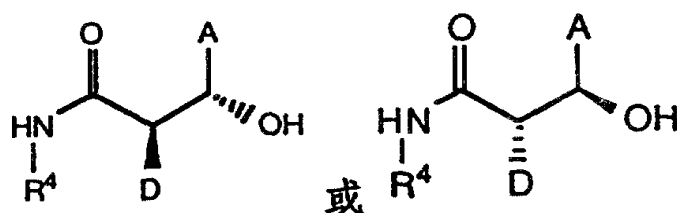
(i) 偶氮二羧酸二烷基酯和三烷基膦处理；或

(ii) 二-或三-氯苯甲酰氯、碱水和相转移催化剂处理，然后再用碱水和相转移催化剂处理所得的二-或三-氯苯甲酸酯；或者

(iii) 氯代磷酸二烷基酯、碱水和相转移催化剂处理；或

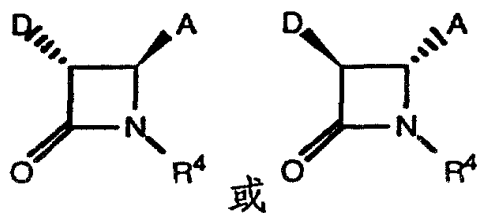
(iv) 二-或三-氯苯甲酰氯和碱金属氢化物处理，

环化下式的羟酰胺



其中A, D 和R⁴如权利要求1中所定义。

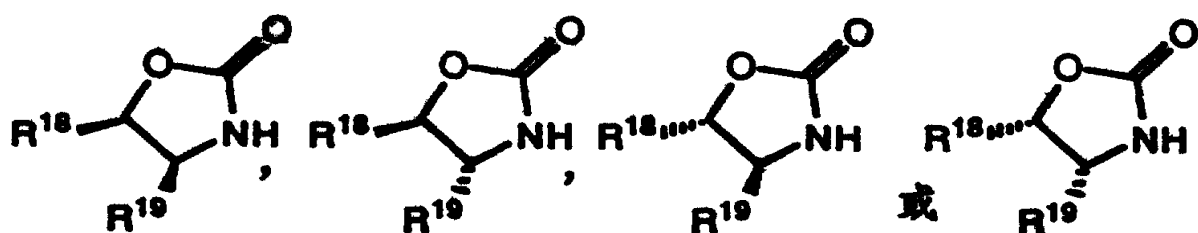
21. 一种制备以下结构式的权利要求1的化合物的方法，



其中D, A 和R⁴如权利要求1中所定义，该方法包括以下步骤：

a) 使式D-CH₂COOH 的羧酸（其中D定义如上）与氯化剂反应，

b) 用强碱将下式手性噁唑烷酮脱质子



其中 R^{18} 和 R^{19} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、苯基、萘基、取代的苯基、取代的萘基和苄基，并用步骤a) 的产物处理所得阴离子；

c) 用以下物质将步骤b) 的产物烯醇化；

(i) 三氯甲磺酸二烷基硼和叔胺碱；或

(ii) $TiCl_4$ 和四甲基乙二胺(TMEDA) 或TMEDA 和三乙胺的混合物；

然后与式A-CHO 的醛 (其中 A定义如上) 缩合，

d) 用碱和过氧化氢水解步骤c) 的产物，

e) 使步骤d) 产物与式 R^4NH_2 的胺 (其中 R^4 定义如上) 进行缩合，

即：用脱水偶合剂处理，任选地加入活化剂，以及

f) 使步骤e) 产物与：

(i) 偶氮二羧酸二烷基酯和三烷基膦反应；或者

(ii) 二- 或三- 氯苯甲酰氯、碱水溶液和相转移催化剂反应，然后用碱水溶液和相转移催化剂处理所得二- 或三- 氯苯甲酸酯；或者

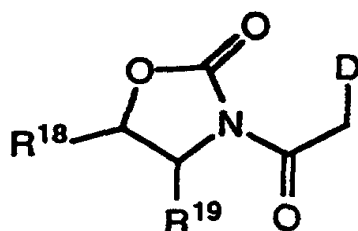
(iii) 氯代磷酸二烷基酯、碱水溶液和相转移催化剂；或者

(iv) 二- 或三- 氯苯甲酰氯和碱金属氢化物反应，

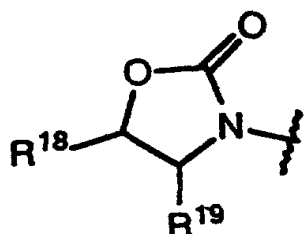
使步骤(c) 产物环化。

22. 一种制备权利要求 1 的化合物的方法，其中 R 是氢，且 D 和 A 具有反式相对立体化学构型，该方法包括：

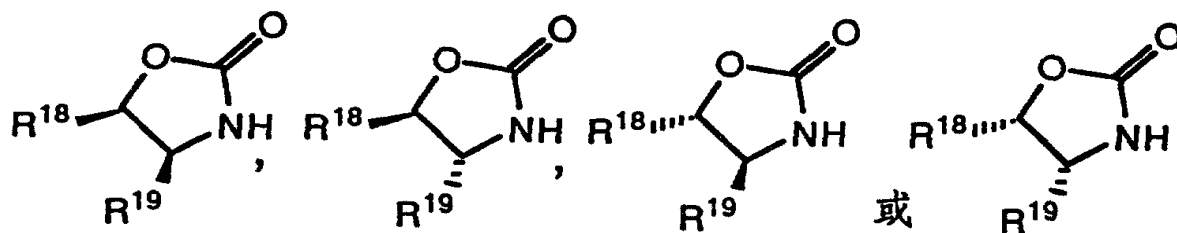
(a) 用 TiCl_4 和四甲基乙二胺(TMEDA) 烯醇化下式化合物，然后与式 $\text{A}-\text{CH}=\text{N}-\text{R}^4$ 的亚胺缩合，式中 A 和 R^4 定义如上，



其中基团



代表下式的手性辅助部分：



其中 R^{18} 和 R^{19} 独立地选自氢， C_1-C_6 烷基、苯基、萘基、取代的苯基、取代的萘基和苄基；以及

b) 用强的非亲核碱处理来环化步骤(a) 的产物。

23. 一种制备权利要求 1 的化合物的方法, 该方法包括:

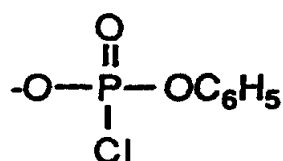
(a) 用强碱处理式 $D-CH(R)-C(O)OR^{17}$ 的酯 (其中 R^{17} 是低级烷基、
~~基~~基或 10-(二异丙基磷酰氨基) 异冰片基), 然后用式 $A-CH=N-R^4$ 的亚
 胺(A和 R^4 如权利要求 1 中定义) 处理; 或

(b) 为制备 R 不为氢的权利要求 1 的化合物, 使权利要求 1 R 为氢
 的化合物与强碱和烷基化剂或酰化剂反应; 或

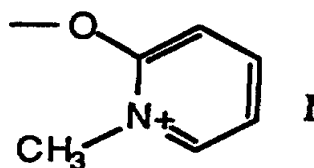
(c) 为制备 R 为氢的权利要求 1 的化合物, 使权利要求 1 R 为氢、
 D 和 A 具有反式相对构型的化合物与强碱于 -80°C 至 -40°C 反应, 然后
 再与质子源反应; 或

(d) 为制备 R 为氢且 D 和 A 具有反式相对立体化学构型的权利要求
 1 的化合物, 使权利要求 1 R 为氢、D 和 A 具有顺式相对立体化学构型
 的化合物与碱金属叔丁醇盐反应, 然后再用酸急停反应; 或

(e) 在叔胺碱存在下, 使式 $D-CH(R)-C(O)-Z$ 的羧酸衍生物, 其中 D
 和 R 如权利要求 1 中所定义, Z 为 Cl,



或



与式 $A-CH=N-R^4$ 的亚胺反应, 其中 A 和 R^4 如权利要求 1 中所定义。

用作降低血中胆甾醇药剂的取代的 β - 内酰胺化合物及其制备方法

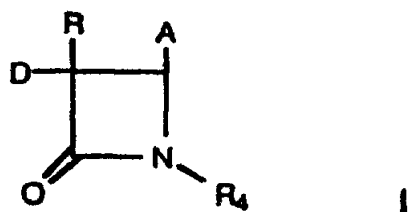
本发明涉及在治疗和预防动脉粥样硬化中用作血低胆甾醇剂的取代的 β -内酰胺化合物, 和制备 β -内酰胺的方法。

在西方国家, 动脉粥样硬化性冠心病成为死亡和心血管病的主要病因。动脉粥样硬化性冠心病的危险因素有高血压、糖尿病、家族史、男性、吸烟和血清胆甾醇。总胆甾醇水平超过225-250mg/dl 危险性显著升高。

胆甾醇酯是闭塞性动脉硬化损害的主要部分和在动脉壁细胞中胆甾醇的主要贮存形式。胆甾醇酯的形成也是饮食胆甾醇的肠内吸收中的关键步骤。胆甾醇的细胞内酯化被酶-酰基CoA: 胆甾醇酰基转移酶 (ACAT, EC 2.3.1.26) 所催化。所以, 抑制ACAT有可能抑制闭塞性动脉硬化损害形成的进行、减少动脉壁中胆甾醇酯的积累, 阻止饮食胆甾醇的肠吸收。

据报道, 有几种 β -内酰胺化合物用于在哺乳动物动脉壁中降低胆甾醇和/或抑制含胆甾醇损害的形成。美国专利4,983,597 公开了用作抗血胆甾醇剂的N-磺酰-2-氮杂环丁酮, Ram 等人在Indian J Chem. Sect. B. 29B, 12(1990), P.1134-7 中公开了用作低血脂剂的4-(2-氧代氮杂环丁烷-4-基) 苯氧基链烷酸乙酯。欧洲专利申请264,231 公开了1-取代的-4-苯基-3-(2-氧代亚烷基)-2-氮杂环丁酮用行血小板聚集抑制剂。

本发明新的血低胆甾醇化合物由下式 I 或其药用盐表示:



其中:

A是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$;

$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{B}$;

$-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, p 是0, 1 或 2且 X 是一个键, $-\text{NH}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$; 杂芳基, 苯并稠合杂芳基, W -取代的杂芳基或 W -取代的苯并稠合杂芳基, 其中杂芳基选自: 吡咯基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 三嗪基, 咪唑基, 噻唑基, 吡唑基, 噻吩基, 噁唑基和呋喃基, 以及含氮杂芳基的 N -氧化物, 且其中 W 是环碳原子上的1-3 个取代基, 它们选自低级烷基, 羟基低级烷基, 低级烷氧基, 烷氧基烷基, 烷氧基烷氧基, 烷氧羰基烷基, (低级烷氧基亚氨基) 低级烷基, 低级烷二酰基, 低级烷基低级烷二酰基, 烯丙氧基, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, 苄基, R_{14} -苄基, 苄氧基, R_{14} -苄氧基, 苯氧基, R_{14} -苯氧基, 二氧戊环基, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (低级烷基)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (低级烷氧基)-, OH , 卤素, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$, 叔丁基二甲基甲硅烷氧甲基, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ 和 $-\text{CH}_2-\text{N}$  R_{13} , 以及其中当取代的杂芳环氮原子上有取代基时, 它们选自低级烷基, 低级烷氧基, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, OH , $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (低级烷基)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (低级烷氧基)-, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 和 2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲基;

$-\text{C}(\text{O})-\text{B}$; 或

$-(\text{CH}_2)_k-\text{N}$  R_{13} , 其中 k 是 1 或 2;

D 是 $\text{B}'-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, 其中 m 是1, 2, 3, 4 或 5;

$B'-(CH_2)_q-$, 其中 q 是 2, 3, 4, 5 或 6;

$B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, 其中 Z 是 $-O-$, $-C(O)-$, 亚苯基, $-NR_8-$ 或 $-S(O)_{0-2}-$, e 是 0, 1, 2, 3, 4 或 5 且 r 是 1, 2, 3, 4 或 5, 条件是 e 和 r 之和是 1, 2, 3, 4, 5 或 6;

$B'-(C_2-C_6 \text{ 亚烯基})-$; $B'-(C_4-C_6 \text{ 亚二烯基})-$;

$B'-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6 \text{ 亚烯基})-$, 其中 Z 定义如上, 且其中 t 是 0, 1, 2, 或 3, 条件是 t 和亚烯基中碳原子数之和是 2, 3, 4, 5 或 6;

$B'(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, 其中 V 是 C_3-C_6 亚环烷基, f 是 1, 2, 3, 4 或 5, g 是 0, 1, 2, 3, 4 或 5, 条件是 f 和 g 之和为 1, 2, 3, 4, 5 或 6;

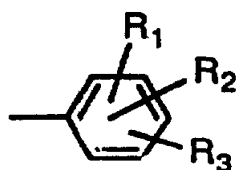
$B'-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6 \text{ 亚烯基})-$ 或 $B'-(C_2-C_6 \text{ 亚烯基})-V-(CH_2)_t$ 其中 V 和 t 如上述, 条件是 t 和该亚烯基链中碳原子数之和 2, 3, 4, 5 或 6;

$B'-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, 其中 Z 和 V 定义如上, 且 a , b 和 d 独立地为 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6, 条件是 a , b 和 d 之和是 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6;

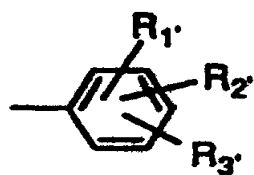
$T-(CH_2)_5-$, 其中 T 是 C_3-C_6 环烷基且 s 是 1, 2, 3, 4, 5 或 6;

或
萘基甲基, 杂芳基甲基, 或 W -取代的杂芳基甲基, 其中杂芳基和 W 定义如上;

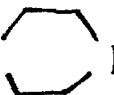
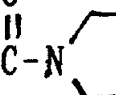
B 是

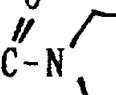


B' 是萘基, 杂芳基或 W -取代的杂芳基, 其中杂芳基定义如上, 或



R是氢, 氟, C_1-C_{15} 烷基, C_1-C_{15} 链烯基, C_1-C_{15} 炔基, 或 $B-(CH_2)_h-$, 其中 h 是 0, 1, 2 或 3;

R_1 , R_2 和 R_3 独立地选自 H, 低级烷基, 羟基低级烷基, 低级烷氧基, 烷氧基烷基, 烷氧基烷氧基, 烷氧羰基烷氧基, (低级烷氧基亚氨基) 低级烷基, 低级烷二酰基, 低级烷基低级烷二酰基, 烯丙氧基, $-CF_3$, $-OCF_3$, 苄基, R_{14} -苄基, 苄氧基, R_{14} -苄氧基, 苯氧基, R_{14} 苯氧基, 二氧戊环基, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$ (低级烷基)-, $NR_{10}R_{11}$ (低级烷氧基)-, OH, 邻-卤代, 间-卤代, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, R_6O_2SNH- , $(R_6O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_{0-2}R_{10}$, 叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基, $-C(O)R_{12}$, $-CH_2-N$  R_{13} 和 $-C(=O)-N$  R_{13} , 或 R_1 是氢且 R_2 和 R_3 与其相连碳原子一起构成二氧戊环;

R_2' , R_1' , R_3' 独立地选自 H, 低级烷基, 羟基低级烷基, 低级烷氧基, 烷氧基烷基, 烷氧基烷氧基, 烷氧羰基烷氧基, (低级烷氧基亚氨基) 低级烷基, 低级烷二酰基, 低级烷基烷二酰基, 烯丙氧基, $-CF_3$, $-OCF_3$, 苄基, R_{14} -苄基, 苄氧基, R_{14} -苄氧基, 苯氧基, R_{14} -苯氧基, 二氧戊环基, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, $NR_{10}R_{11}$ (低级烷基)-, $NR_{10}R_{11}$ (低级烷氧基)-, OH, 卤素, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, R_6O_2SNH- , $(R_6O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_{0-2}R_{10}$, 叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基, $-C(O)R_{12}$, $-CH_2-N$  R_{13} 和 $-C(=O)-N$  R_{13} , 或 R_1' 是氢且 R_2' 和 R_3' 与其相连的碳原子一起构成二氧戊环;

R_4 是 , 其中 n 是 1, 2 或 3; 2, 3-二氢化茛基, 苯并呋喃基, 苯并二噁唑基, 四氢化萘基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基或喹啉基;

R_5 是低级烷基, 苯基, R_{14} -苯基, 苄基或 R_{14} -苄基;

R_6 是 OH, 低级烷基, 苯基, 苄基, R_{14} -苯基或 R_{14} -苄基;

R_7 是低级烷基, 低级烷氧基, OH, 卤素, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, NO_2 , $-CN$, $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}$ -(低级烷基), $-COOR_9$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-COR_{12}$, 苯氧基, 苄氧基, $-OCF_3$, 或叔丁基二甲基甲硅烷基氧基, 且当 n 是 2 或 3, R_7 基可相同或不同;

R_8 是 H, 低级烷基, 苯基低级烷基, 或 $-C(O)R_9$;

R_9 是 H, 低级烷基, 苯基或苯基低级烷基;

R_{10} 和 R_{11} 独立地选自 H 和低级烷基;

R_{12} 是 H, OH, 烷氧基, 苯氧基, 苄氧基, $-N$  R_{13} , $-NR_{10}R_{11}$, 低级烷基, 苯基或 R_{14} -苯基;

R_{13} 是 $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$ 或 $-N$ (低级烷基)-; 以及

R_{14} 是 1-3 个基团, 独立地选自低级烷基, 低级烷氧基, $-COOH$, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, OH 或卤素。

优选式 I 中 R 是 H 的化合物。另一类优选的式 I 化合物中, D 是 $B'-(CH_2)_q-$, $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, $B'-(C_2-C_6 \text{ 亚烯基})-$ 或 $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, 式中 B' , Z , V , q , e , r , f 和 g 定义如上。第三类优选的式 I 化合物是其中 R_4 是苯基、 R_7 -取代的苯基或 2, 3-二氢化茛基的化合物。另一类优选的式 I 化合物中, A 是 $-(CH_2)_p-X-B$, 其中 X , B 和 p 定义如上。

特别优选的式 I 化合物中各基团如下: D 是 $B'-(CH_2)_q-$, 其中 B' 是苯基且 q 是 3 或 4; $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, 其中 B' 是对氟苯基或对甲氧基苯基, e 是 0, Z 是 $-O-$ 且 r 是 2; $B'-(C_2-C_6 \text{ 亚烯基})-$ 是 3-苯基-1-丙烯基; 或 $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, 其中 B' 是苯基, f 是 1, V 是亚环丙基, 且 g 是 0。 A 是 $-(CH_2)_p-X-B$ (p 是 0, X 是单键) 的式 I 化合物

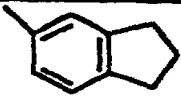
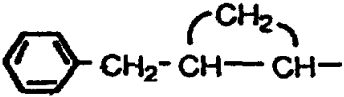
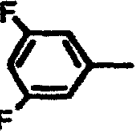
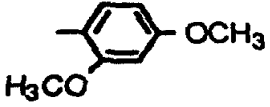
也是特别优选的。 R_1 , R_2 和 R_3 最好选自 H, OH, $-\text{NO}_2$, 低级烷氧基, 烷氧基烷氧基, 低级烷基低级烷二酰基, 间卤代, NR_{10} R_{11} (低级烷氧基), 烯丙氧基, 苯氧基, 烷氧羰基烷氧基和 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ 。 R_1 和 R_3 各为 H且 R_2 在对位的化合物更好。

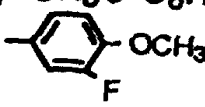
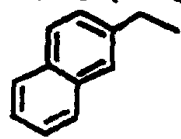
R_7 最好选自低级烷基, 低级烷氧基, 卤素, $-\text{OCF}_3$, 低级烷硫基, $-\text{NR}_{10}$ R_{11} , $-\text{CN}$, OH, 和 $-\text{COR}_{12}$ 。 n 为 1且 R_7 在对位的化合物更好。

特别优选的式 I 化合物 (其中 R 为氢) 示于下表 1:

表 1

D	A	R_4
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_4-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	C_6H_5-
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-OH}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{-O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$p\text{-F}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-O}-(\text{CH}_2)_2-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-F}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$m\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CF}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-(CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{)-O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CH}_3\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-(CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-O)-C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-(C}_6\text{H}_5\text{-O)-C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	$p\text{-(CH}_3\text{CH}_2\text{O}_2\text{C)-C}_6\text{H}_4-$	$p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$

D	A	R ₄
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ CH ₂ CH ₂ -O)-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₅ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-((CH ₃ CH ₂) ₂ N)-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ OH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-((CH ₃) ₂ CH-O)-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -
p-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	N≡C- 
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-(CH ₃ O ₂ C)-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	
C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -

$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	$p-(H_3CC(O))-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$		$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3OCH_2O)-C_6H_4-$	C_6H_5-
$p-CH_3O-C_6H_4-O-(CH_2)_2-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$	C_6H_5-
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3CH_2OC(O)CH_2O)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-(CH_3OC(O)-(CH_2)_2-C(O)-O)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-((CH_3)_2N-(CH_2)_3-O)-C_6H_4-$	$p-CH_3O-C_6H_4-$
$C_6H_5-(CH_2)_3-$	$p-HO-C_6H_4-$	$p-HO-C_6H_4-$
	$p-CH_3O-C_6H_4-$	C_6H_5-

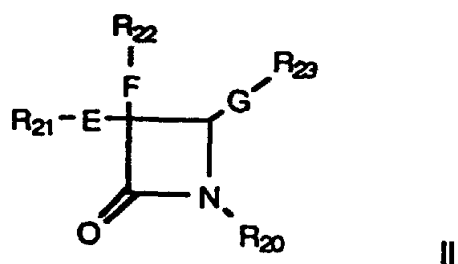
上表中开始所列的具有(3R, 4S) 绝对立体化学构型的化合物更为优

选。

本发明还涉及在需要治疗的哺乳动物中使用本发明的新的式 I 化合物作为低血胆甾醇剂。

另一方面，本发明涉及药物组合物，它含有本发明新的式 I 的 β -内酰胺和药用载体。

又一方面，本发明涉及包括降低胆甾醇有效量的以下结构式 II 的化合物或其药用盐以及药用载体的药物组合物：



其中

R_{20} 是苯基，W-取代的苯基，萘基，W-取代的萘基，苯并二噁唑基，W-取代的杂芳基，苯并稠合的杂芳基和W-取代的苯并稠合杂芳基，其中杂芳基选自吡咯基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，三嗪基，咪唑基，噻唑基，吡唑基，噻吩基，噁唑基和呋喃基，以及其中含氮杂芳基的N-氧化物；

R_{21} ， R_{22} 和 R_{23} 独立地选自 H 或 R_{20} ；

W是1-3 个取代基，独立地选自低级烷基，羟基低级烷基，低级烷氧基，烷氧基烷基，烷氧基烷氧基，烷氧羰基烷氧基，（低级烷氧基亚氨基）低级烷基，低级烷二酰基，低级烷基低级烷二酰基，烯丙氧基， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ ，苄基， R_{14} -苄基，苄氧基， R_{14} -苄氧基，苯氧基， R_{14} -苯氧基，二氧戊环基， NO_2 ， $-NR_{10}R_{11}$ ， $NR_{10}R_{11}$ （低级烷基）-， $NR_{10}R_{11}$ （低级烷氧基）-，OH，卤素， $-NHC(O)OR_5$ ， $-NHC(O)R_5$ ， R_6O_2SNH- ，

$(R_6O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_{0-2}R_{10}$, 叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲

基, $-C(O)R_{12}$, $-CH_2-N$  R_{13} 和 $-\overset{O}{\parallel}C-N$  R_{13} ;

E, F 和 G 独立地是单键; C_3-C_6 亚环烷基; C_1-C_{10} 亚烷基; C_1-C_{10} 亚烯基; C_1-C_{10} 亚炔基; 被一个或多个独立地选自苯基、W-取代的苯基、杂芳基和W-取代的杂芳基所取代的上述亚烷基、亚烯基或亚炔基链; 被一个或多个独立地选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_8$, $-C(O)-$ 、 C_3-C_6 亚环烷基、亚苯基、W-取代的亚苯基、亚杂芳基和W-取代的亚杂芳基隔断的上述亚烷基、亚烯基或亚炔基链; 或被一个或多个独立地选自苯基、W-取代的苯基、杂芳基和W-取代的杂芳基所取代的上述隔断的亚烷基、亚烯基或亚炔基链; 或者 $R_{21}-E$ 和 $R_{22}-F$ 之一选自卤素, OH, 低级烷氧基, $-OC(O)R_5$, $-NR_{10}R_{11}$, $-SH$ 或 $-S$ (低级烷基);

R_5 是低级烷基, 苯基, R_{14} -苯基, 苄基或 R_{14} -苄基;

R_6 是 OH, 低级烷基, 苯基, 苄基, R_{14} -苯基或 R_{14} -苄基;

R_8 是 H, 低级烷基, 苯基低级烷基或 $-C(O)R_9$;

R_9 是 H, 低级烷基, 苯基或苯基低级烷基;

R_{10} 和 R_{11} 独立地选自 H 和低级烷基;

R_{12} 是 H, OH, 烷氧基, 苯氧基, 苄氧基, $-N$  R_{13} , $-NR_{10}R_{11}$, 低级烷基, 苯基或 R_{14} -苯基;

R_{13} 是 $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$ 或 $-N$ (低级烷基)-;

R_{14} 是 1-3 个基团, 独立地选自低级烷基, 低级烷氧基, $-COOH$, $-NR_{10}R_{11}$, NO_2 , OH 或卤素;

条件是当 G 是一单键, R_{23} 不为 H, 且当 R_{23} 是 W-取代的苯基时, W 不为对位卤素。

应指出, 式 I 新的化合物包括在式 II 范围内。

优选的式 II 化合物是那些其中 R_{21} 是 H 且 E 是单键或低级亚烷基的

化合物, 和那些其中 R_{21} 是苯基且 E 是低级亚烷基的化合物。其中 R_{22} 是 H 且 F 是单键的式 II 化合物也是优选的。 另一类优选的式 II 化合物中, G 是单键且 R_{23} 是被 OH、 $-NO_2$ 、低级烷氧基、烷氧基烷氧基、间- 卤代、低级烷基低级烷二酰基、 $NR_{10} R_{11}$ (低级烷氧基)-、烯丙氧基、苯氧基、烷氧羰基烷氧基和 $-C(O)R_{12}$ 取代的苯基。 又一类优选的式 II 化合物中, R_{20} 是苯基或被低级烷基、低级烷氧基、卤素、 $-OCF_3$ 、低级烷硫基、 $-NR_{10} R_{11}$ 、 $-CN$ 、OH 或乙酰基取代的苯基。

某些化合物不在式 I 范围内, 但在式 II 范围内, 它们也是新的化合物。这类化合物的例子由下表 2 表示。

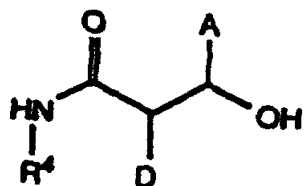
表 2

$R_{21}-E-$	$R_{22}-F-$	$R_{23}-G-$	$R_{20}-$
$C_{10}H_{21}-$	H	C_6H_5-	4- $CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	H	C_6H_5-	2,4,6-tri- $CH_3O-C_6H_2-$
$C_{10}H_{21}-$	CH_3CH_2-	C_6H_5-	4- $CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	C_6H_5-	4- $CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	CH_3CH_2-	C_6H_5-	2,4,6-tri- $CH_3O-C_6H_2-$
$C_{10}H_{21}-$	CH_3CH_2-	$C_6H_5-CH=CH-$	4- $CH_3O-C_6H_4-$
$C_{10}H_{21}-$	CH_3-	C_6H_5-	4- $CH_3O-C_6H_4-$

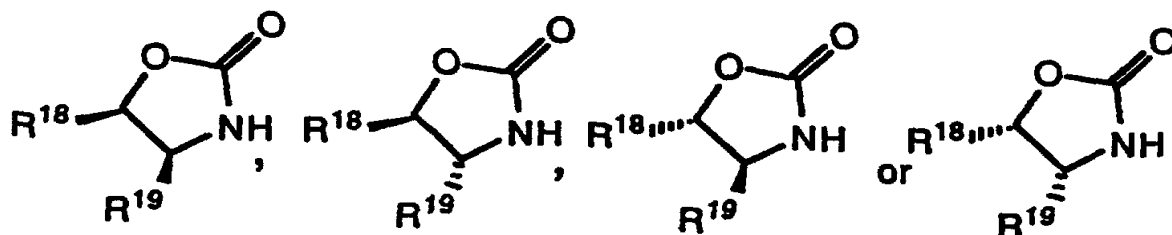
本发明还涉及在需要治疗的哺乳动物中降低血清胆甾醇的方法, 包括给以含式 II 化合物和药用载体的药物组合物。

本发明还涉及式 I 或 II 化合物作为 ACAT 抑制剂的用途。

本发明还涉及一种由下式羟酰胺制备式 I 的 β -内酰胺的立体有择方法, 其中 R 是氢且 D 和 A 具有反式相对立体化学构型



(其中D, A 和 R^4 定义如上), 即: 在下式噁唑烷酮



(其中 R^{18} 和 R^{19} 独立地选自氢, C_1-C_6 烷基, 苯基, 萘基, 取代的苯基, 取代的萘基和苄基) 用作手性助剂的方法中(其中所述助剂优选是R-(+)-4-苄基-噁唑烷酮), 环化所述羟胺, 其中羟胺是由羧酸 DCH_2COOH 、醛 $A-CHO$ 和胺 R^4NH_2 制备的(D, A和 R^4 定义如上)。

这种制备式 I 化合物(其中 R 为氢, 且 D 和 A 具有反式相对立体化学构型)的方法规定为方法 D, 包括以下步骤:

- 使式 $D-CH_2COOH$ 的羧酸(其中 D 定义如上)与氯化剂反应,
- 用强碱或叔胺碱将上述手性噁唑烷酮脱质子(优选 R-(+)-4-苄基噁唑烷酮)并用步骤a)的产物处理所得阴离子,
- 用以下物质将步骤b)的产物烯醇化;
 - 三氟甲磺酸二烷基硼和叔胺碱; 或
 - $TiCl_4$ 和四甲基乙二胺(TMEDA) 或 TMEDA 和三乙胺的混合物;

然后与式 $A-CHO$ 的醛(其中 A 定义如上)缩合,

- 用碱和过氧化氢水解步骤c)的产物,
- 使步骤d)产物与式 R^4NH_2 的胺(其中 R^4 定义如上)进行缩合,

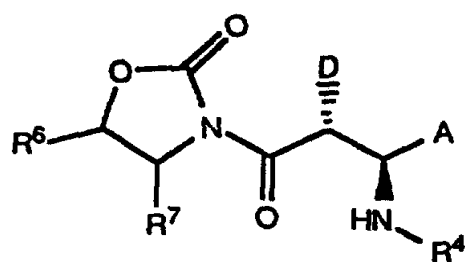
即：用脱水偶合剂处理，任选地加入活化剂，

f) 使步骤e) 产物与：

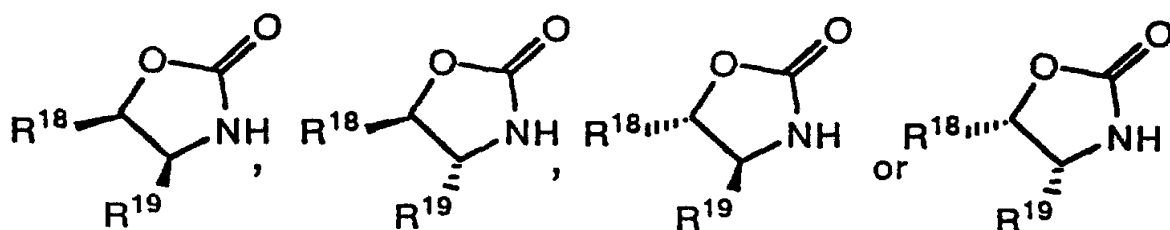
- (i) 偶氮二羧酸二烷基酯和三烷基磷反应；或者
- (ii) 二- 或三- 氯苯甲酰氯、碱水溶液和相转移催化剂反应，然后用碱水溶液和相催化剂处理所得二- 或三- 氯苯甲酸酯；或者
- (iii) 氯代磷酸二烷基酯、碱水溶液和相转移催化剂；或者
- (iv) 二- 或三- 氯苯甲酰氯和金属氢化物反应，

使步骤(e) 产物环化。

在另一方案中，本发明的方法提供了用下式 β -氨基酰胺衍生物制备式I的 β -内酰胺的步骤，其中R是氢，且D和A具有反式相对立体化学构型



即：在下式噁唑烷酮用作手性助剂的方法中，环化该 β -氨基酰胺，其中 β -氨基酰胺是用羧酸 DCH_2COOH 和亚胺 $ACH=N-R^4$ （中D, A 和 R^4 定义如上，



其中 R^{18} 和 R^{19} 定义如上，且其中所述手性助剂优选为R-(+)-4-苄基

噻唑烷酮。

这种制备式 I 化合物(R为氢, D和 A具有反式相对立体化学构型)的方法规定为方法 F, 包括以下步骤:

a) 用 TiCl_4 和四甲基乙二胺(TMEDA) 使方法 D的产物烯醇化, 然后与式 $\text{A}-\text{CH}=\text{N}-\text{R}^4$ 的亚胺(其中 A和 R^4 定义如上) 缩合,

b) 用强的非亲核碱、优选双-三甲基甲硅烷基氨基化钠处理步骤(a)的产物, 使之环化。

本文中所用的术语“低级烷基”意指直链或支链的 C_1-C_6 烷基链, 类似地, “低级烷氧基”指的是 C_1-C_6 烷氧基。

“链烯基”指的是链中具有一个或多个共轭或非共轭双键的直链或支链的碳链, 链二烯基指的是链上有两个双键的链。类似地, 炔基意指链上有一个或多个三键的直链或支链的碳链。

当烷基、烯基或炔基与其它两个部分连接因此是二价时, 使用术语亚烯基、亚烯基和亚炔基。

“环烷基”意指 C_3-C_6 饱和碳环, 而亚环烷基意指相应的二价环, 其中与其它基团的键合点包括所有位置的异构体。

“卤素”指氟, 氯, 溴或碘基。

“杂芳基”包括上述所给杂芳基的所有位置的异构体, 例如2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基。苯并稠合杂芳基意指通过将苯环键合到杂芳环上相邻的各碳原子上形成的基团, 例子有吲哚基, 喹啉基, 喹唑啉基, 喹喔啉基, 苯并三唑基, 2,3-二氢化茛基, 苯并噁唑基, 苯并噻吩基和苯并呋喃基。

“亚苯基”意指二价苯基, 包括邻、间和对位取代的, 类此, “亚杂芳基”意指二价杂芳基, 包括所有位置的异构体。

“(低级烷氧基亚氨基) 低级烷基”意指(C_1-C_6 低级烷氧基)
 $-\text{N}=\text{CH}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ 低级烷基})$ 。

“低级烷二酰基”意指式-OC(O)(CH₂)₁₋₄C(O)OH的基团，而“低级烷基低级烷二酰基”意指式-OC(O)(CH₂)₁₋₄C(O)O-(低级烷基)。

R₁₄-苄基和R₁₄-苄氧基指的是苯环上被取代的苄基和苄氧基。

“叔胺碱”意指三烷基胺，如三乙胺或二异丙基乙胺，或含氮杂环，如吡啶。

“碱”意指金属氢氧化物碱，如氢氧化锂、钠或钾。

“强碱”意指非水溶液碱，如金属氢化物或烷基锂。

“金属氢化物”意指市售金属氢化物，如氢化锂、钠或钾。

“烷基锂”意指烷基锂试剂，如正丁基锂，仲丁基锂，叔丁基锂或甲基锂。

“脱水偶合剂”意指一种碳化二亚胺，如1-(3'-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸化物(DEC)或二环己基碳化二亚胺(DCC)。

“活化剂”意指用于促进酰胺键形成的试剂，如1-羟基苯并三唑(HOBT)或N-羟基琥珀酰亚胺。

“卤化物盐”意指卤素的金属盐，如溴化钠、锂或钾。

E, F 和 G定义的碳链当被任意取代的苯基或杂芳基取代时，可包括在不同碳原子上独立的取代基，在一个碳原子上的两个取代基，或这二者都有的情况。本领域专业人员都知道，存在的双键或三键的数目、链中碳原子的置换数目和链中碳原子上存在的取代基数目均取决于链长度：短的碳链不能接纳许多双键或三键、多个碳的置换或接纳多个取代基，但长碳链却可以。一般来说，不饱和碳链含有1-4个共轭或非共轭的双键或三键。当碳原子被置换时，可存在1-4个置换基团。类此，当链中的碳原子被取代时，可存在1-4个取代基。

烷基链的例子有甲基、乙基、丙基、丁基和癸基。

不饱和E, F 和 G基的例子有亚乙基和双亚乙基。

其中链中碳原子被置换的E, F 和 G的例子是-CH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂-,

$-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 。

本发明的化合物至少具有一个不对称碳原子，因此所有异构体，包括非对映体和旋光异构体在内也视为本发明的一部分。本发明包括纯态和掺合物形式的 d 和 l 异构体，包括外消旋混合物在内。采用传统方法，通过使用对映的起始物反应或通过拆分式 I 或 II 化合物的异构体，可制备异构体。

异构体可包括几何异构体，例如当 E, F 或 G 含有一个双键时。所有这样的异构体都视为本发明的一部分。

本领域专业人员可以理解，对于某些式 I 和 II 的化合物，一种异构体会比另一种异构体显示出更高的药理活性。

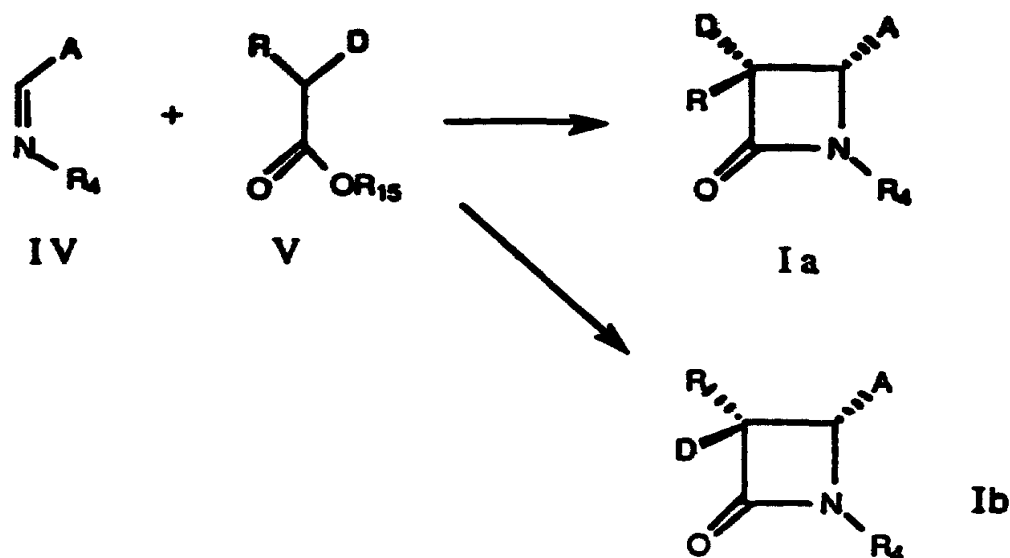
本发明化合物的氨基可与有机和无机酸形成药用盐。成盐用合适的酸的例子有盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸和其它本领域专业人员公知的无机酸和有机酸。这种盐的制备方法是使该游离碱与足够量的所需的酸接触，由此得到盐。通过用合适的稀的碱水溶液如碳酸氢钠稀水溶液处理该盐可再生成该游离碱形式。在某些物理性能方面，例如在极性溶剂中的溶解度，游离碱形式与其各自的盐稍有不同，但对于本发明的目的来说，该盐与其各自的游离碱是等效的。

本发明的某些化合物是酸式的（如，那些具有羧基的化合物）。这些化合物与无机和有机碱形成药用盐。这类盐的例子有钠、钾、钙、铝、金和银盐。也包括与药用胺如氨、烷基胺、羟基烷基胺、N-甲基葡萄糖胺等等所成的盐。

式 I 和 II 的化合物可通过若干公知方法制备。具体地说，具有反式构型的化合物可通过美国专利申请 07/734,426（申请日：1991 年 7 月 23

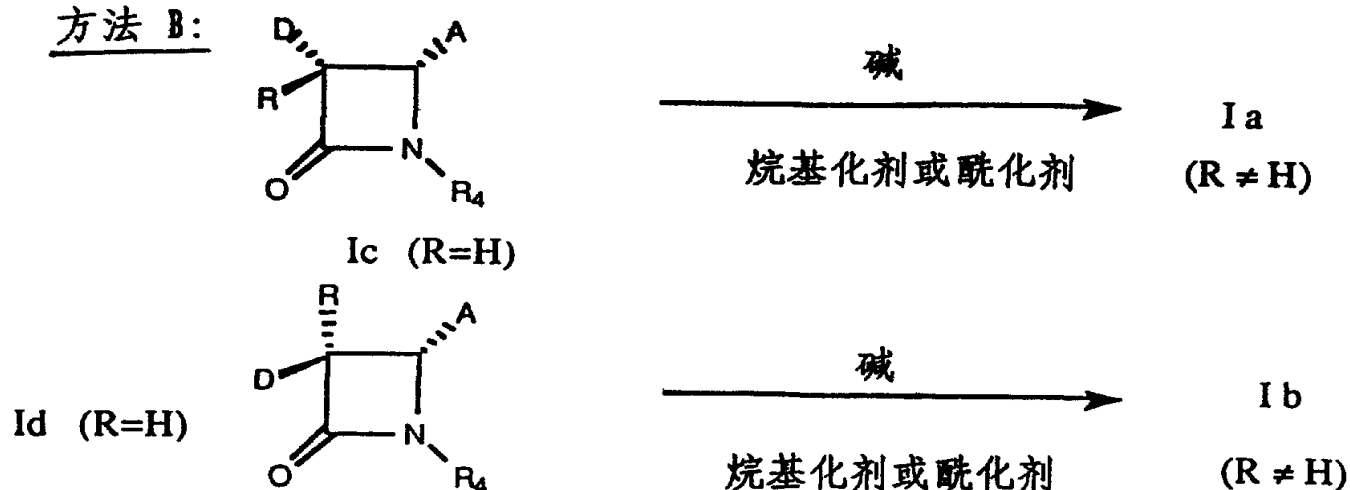
日) 介绍的新方法 D 来制备, 或用新方法 F 来制备。

方法 A



式 Ia 和 Ib 化合物 (其中 A, D, R 和 R_4 定义如上) 可通过以下方法制备: 于 -78°C , 用强碱 (如二异丙基氨基化锂) 在合适的溶剂 (如四氢呋喃, 即 THF) 中处理式 V 的酯, 其中 R_{15} 是低级烷基, 如乙基或手性部分, 如 差基 或 10-(二异丙基磺酰氨基)-异冰片基。可任意地加入六甲基磷三酰胺 (HMPA) 助溶剂。加入式 IV 亚胺, 并将反应混合物升到室温, 采用传统的纯化技术分离产物。当使用式 V 的手性酯时, 所得式 Ia 或 Ib 化合物不是外消旋的。

方法 B:



式 Ic 或 Id 化合物可转化为式 Ia 或 Ib 化合物, 方法是在存

在或不存在HMPA的条件下，于 -78°C 用强碱（如二异丙基氨基化锂）在合适的溶剂（如THF）中进行处理，然后加入烷基化剂 R-R_{17} ，或酰化剂，如 R-C(=O)O-烷基 或 R-C(=O)Cl ，其中R定义如上，只是R不为H且 R_{17} 为离去基团如溴或碘。

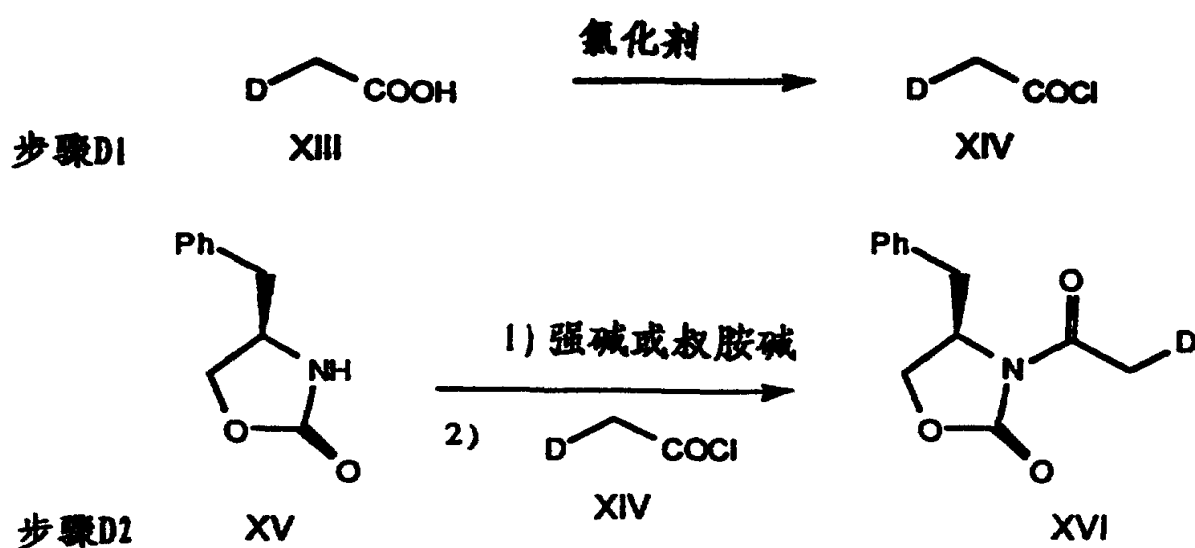
方法B'：

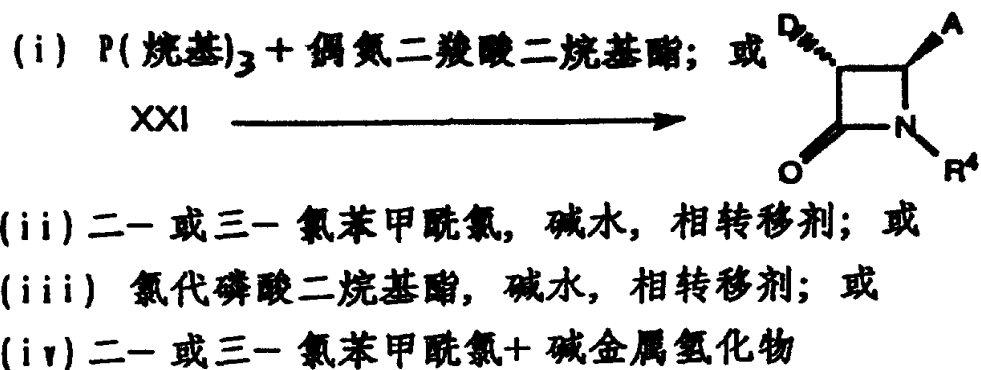
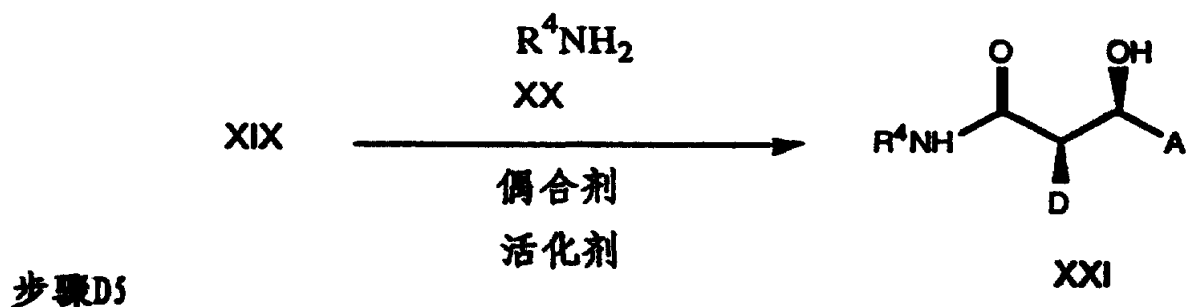
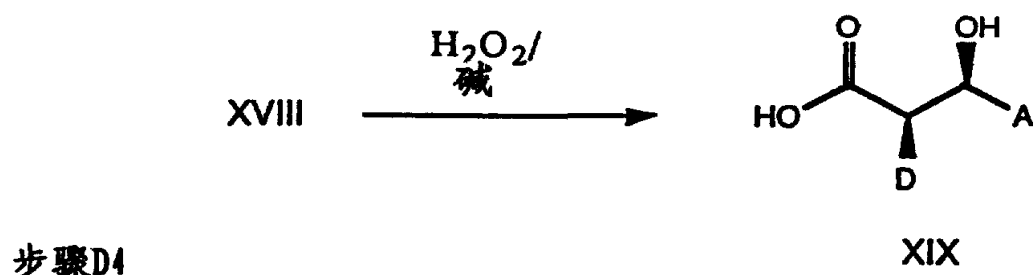
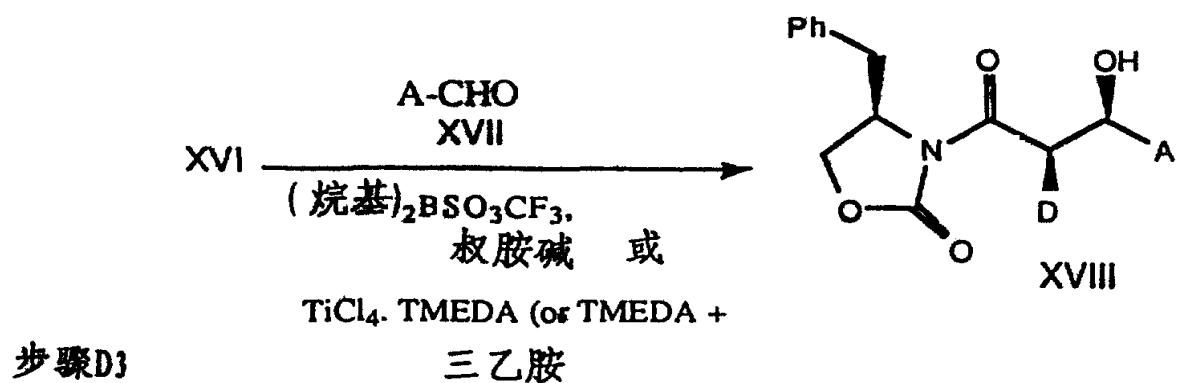
采用以上方法B，但用诸如乙酸之类的质子源替代该烷基化剂，式Id的反式化合物可转化成相应式Ic的顺式化合物。

方法C：

可制备式Id的反式化合物（其中R是氢，A、D和 R_4 定义如上），方法是在合适的溶剂（如THF）中用强碱（如二异丙基氨基化锂或叔丁醇钾）处理式Ic的顺式化合物。本领域专业人员可以理解，由于方法C的反应条件可与方法A的类似，在方法A的条件下，有时就地发生顺式转化为反式的反应。

方法D：





步骤D6

在方法 D 的步骤D₁ 中, 在干燥气氛、纯态或在合适的情性有机溶剂

(如甲苯) 中, 于 10°C , 用氯化试剂 (如亚硫酸氯或草酰氯) 处理羧酸 XIII, 得到化合物 XIV。

在步骤D₂中, 化合物 XV 分两步反应转化为化合物 XVI: 第一步, 用烷基锂之类的强碱 (如正丁基锂) 或金属氢化物 (如氢化钠), 或叔胺碱 (如三乙胺) 在合适的无水有机溶剂 (如无水 THF) 中, 在干燥的惰性气氛 (如氮气) 下, 于约 0°C 至约 -85°C 、优选约 -78°C , 脱质子化约 30–90 分钟、优选约 60 分钟; 第二步, 在干燥惰性气氛 (如氮气) 下, 于约 -50°C 至 -85°C 、优选约 -78°C 下, 在合适的无水有机溶剂 (如无水 THF) 中, 使所得阴离子在不经分离的条件下与化合物 XIV 反应约 30–60 分钟、优选约 45 分钟, 然后在约 -10°C 至 10°C 、优选约 0°C 继续反应约 30–约 90 分钟、优选约 60 分钟, 然后用萃取的方法分离产物即化合物 XVI。

在步骤D₃中, 在干燥的惰性气氛 (如氮气) 下, 在约 -60°C 至 10°C 、优选约 -10°C 至 0°C , 在合适的惰性有机溶剂 (如 CH_2Cl_2) 中, 用三氟甲磺酸二烷基硼如三氟甲磺酸二正丁基硼 $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{BSO}_3\text{CF}_3$ 处理化合物 XVI 约 10 分钟。于约 -10°C 至约 0°C 、优选约 -6°C 至约 -3°C 加入叔胺碱如二异丙基乙胺, 历时约 20–约 40 分钟, 优选约 30 分钟。将混合物于约 -50°C 至约 -85°C 、优选约 -78°C 搅拌约 20–40 分钟、优选约 30 分钟, 然后用化合物 XVII 于 -50°C 至 -85°C 、优选约 -78°C 处理约 20–40 分钟, 优选约 30 分钟。将混合物于约 -10°C 至约 5°C 、优选约 0°C 搅拌约 30–90 分钟、优选约 60 分钟, 然后用 pH7 缓冲水溶液 (如 KH_2PO_4 和 NaOH 的水溶液) 骤停反应, 并用甲醇、过氧化氢 (优选 30% 过氧化氢) 于约 -5°C 至约 5°C 、优选约 0°C 处理约 1 小时。产物用萃取法分离, 用合适的溶剂 (如己烷/乙酸乙酯) 结晶, 得到化合物 XVIII。

另一方式, 步骤D₃也可以在合适的惰性有机溶剂 (如 CH_2Cl_2) 中、于约 -60°C 至约 0°C 、优选约 -25°C 至约 15°C 、最佳约 -20°C 用四氯化

钛(TiCl_4) 处理化合物 XVI 约 10 分钟。用约 10 分钟的时间缓慢加入四甲基乙二胺(TMEDA) 或 TMEDA 与三乙胺的混合物, 同时将温度维持在约 -25°C 至约 -10°C 。将混合物于约 -25°C 至约 -10°C 、优选约 -15°C 至约 -10°C 搅拌 30-90 分钟, 优选约 60 分钟, 然后用式 XVII 化合物处理。将混合物于约 -25°C 至约 10°C 、优选约 -15°C 至约 10°C 搅拌 30-90 分钟, 优选约 60 分钟, 然后搅拌 30-60 分钟, 优选约 40 分钟, 同时升温到约 0°C 至约 10°C , 优选约 10°C 。混合物用酒石酸水溶液、优选约 10% 酒石酸水溶液骤停反应。产物用合适的溶剂(如乙酸乙酯) 萃取分离, 并用合适的溶剂(如乙酸乙酯/己烷) 重结晶, 得到化合物 XVIII。

在步骤 D4 中, 将化合物 XVIII 用过氧化氢、优选 30% 过氧化氢在惰性有机溶剂(如 THF / 水) 中于约 -5°C 至约 5°C 、优选约 0°C 处理约 10-20 分钟、优选约 15 分钟, 然后用碱(如氢氧化锂) 于约 -5°C 至约 5°C 、优选约 0°C 处理, 在约 2-4 小时内, 优选约 3 小时, 直到按薄层色谱法测定无残存起始物为止。通过往混合物中缓慢加入亚硫酸钠水溶液(约 30-90 分钟, 优选约 70 分钟), 还原过量的过酸。真空除去大部分溶剂, 残余物用水稀释。用合适的情性有机溶剂(如甲苯) 萃取, 从混合物中回收化合物 IV。剩下的水溶液用盐酸酸化到 pH 约 2.0-约 3.0、优选 pH 约 2.4。产物用合适的情性有机溶剂(如乙酸乙酯) 萃取分离, 得到化合物 XIX。

在步骤 D5 中, 化合物 XIX 与化合物 XX、脱水偶合剂(如二环己基碳化二亚胺, 即 DCC) 和活化剂(如 1-羟基苯并三唑, 即 HOBT) 反应, 反应在合适的情性有机溶剂(如二甲基甲酰胺或乙腈) 中进行, 反应温度约为 25°C 至 50°C 、优选约 40°C 。继续进行反应, 在约 4 小时内, 直到用薄层色谱测知消耗掉起始物为止。

在步骤D6中,XXI化合物通过用三苯膦或优选三烷基膦(如三正丁基膦)和偶氮二羧酸二烷基酯(如偶氮二甲酸二乙酯,即DEAD)处理而环化。环化在合适的无水有机溶剂(如无水THF)中进行,并采用干燥的惰性气氛(如氮气);环化温度约为 -50°C 至 -85°C 。优选约 -70°C ,时间约为1-3小时,优选约2小时。然后,反应在约室温下持续约12-约24小时。用制备高效液体色谱法纯化产物,得到具有反式相对立体化学构型的式I化合物。在该步骤中使用三丁基膦,使反应产率显著高于用三苯膦得到的产率。

另一方式,步骤D6也可在合适的溶剂(如二氯甲烷)中将化合物XXI和合适的相转移催化剂(如四正丁基硫酸氢铵)混合。搅拌混合物,同时冷却到约 0°C - 20°C 、优选约 10° -约 20°C ,然后用碱(如碱金属氢氧化物)水溶液、优选50%氢氧化物水溶液处理。在20-60分钟、优选约30分钟内,缓慢加入二-或三-氯苯甲酰氯、优选2,6-二氯苯甲酰氯或2,4,6-三氯苯甲酰氯。将混合物于约 0°C -约 25°C 、优选约 15°C -约 20°C 搅拌2-4小时,优选约3小时,然后倒入冷水中。分离有机层,并用水洗成中性pH。用二氯甲烷/庚烷结晶法分离产物二-或三-氯苯甲酸酯。在合适的溶剂,如二氯甲烷和甲基叔丁基醚的混合物中,将该二-或三-氯苯甲酸酯产物与合适的相转移催化剂(如苄基三乙基氯化铵)混合。混合物于约 0°C -约 25°C 、优选约 15°C -约 20°C 进行搅拌,并用碱(如碱金属氢氧化物)水溶液、优选50%氢氧化钠水溶液处理。搅拌2-6小时、优选约4小时之后,把混合物倒入冰水中。有机层用水洗成中性pH。通过除溶剂分离产物,然后色谱纯化,并用合适的溶剂重结晶,得到具有反式相对立体化学构型的式I化合物。

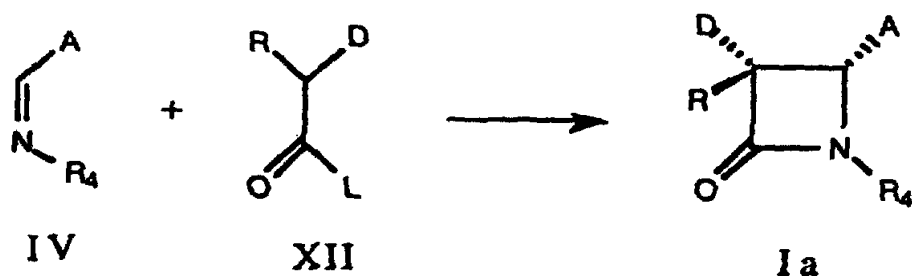
步骤D6的第三种供选择的方案是在相转移催化剂如四正丁基硫酸氢铵或苄基三乙基氯化铵存在下,在合适的溶剂(如 CH_2Cl_2)中用氯代磷酸二烷基酯(优选氯代磷酸二乙酯)和碱(如碱金属氢氧化物)水溶

液、优选50%的氢氧化钠水溶液处理化合物XXI。

步骤D6的另一种供选择的方案是用二-或三-氯苯甲酰氯(优选2,6-二氯苯甲酰氯或2,4,6-三氯苯甲酰氯)和合适的碱(如氢氧化钠)在合适的溶剂(如 CH_2Cl_2 , 二甲基甲酰胺, 或其混合物)中处理化合物XXI。产物经分离, 色谱纯化, 然后用合适的溶剂(如乙醚/己烷)重结晶。

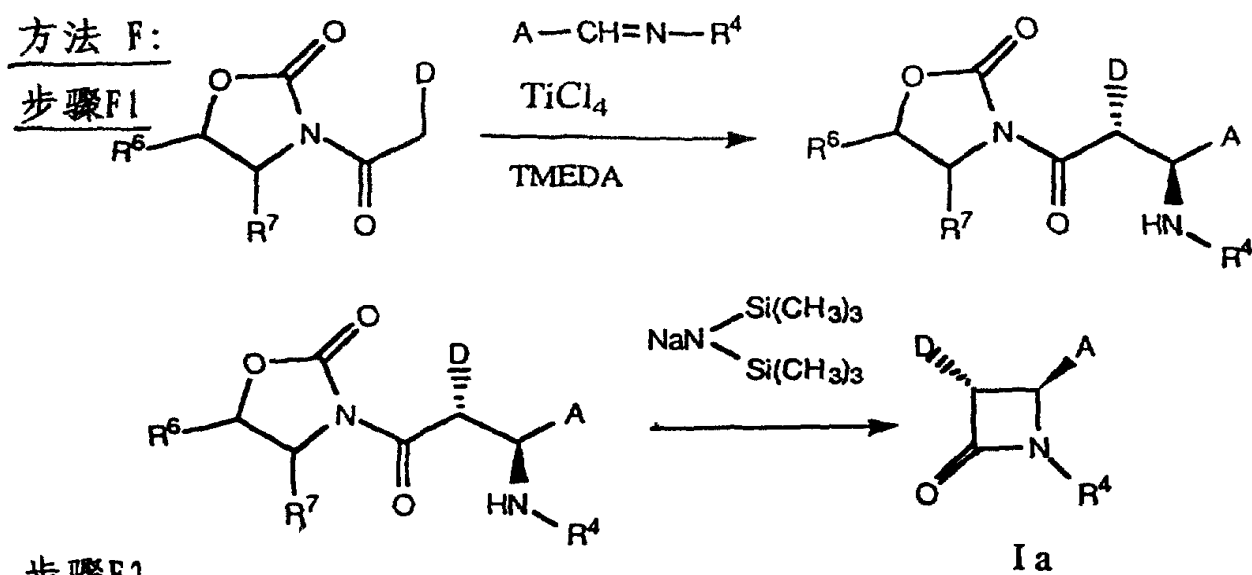
原料化合物XIII, XV, XVII和XX均为市售品或本领域公知品, 并可借助已知方法制备。

方法 E:



式Ia化合物也可这样制备: 在三乙胺、三丁胺或二乙基异丙胺之类的碱存在下, 在 CH_2Cl_2 、庚烷或甲苯之类的情性溶剂中, 用式XII的活化的羧酸衍生物处理式IV亚胺。式XII的活化的羧酸衍生物的例子有酰氯($\text{L}=\text{Cl}$), 由苯基磷二氯化物($\text{L}=\text{OP}(\text{O})(\text{Cl})\text{OC}_6\text{H}_5$)形成的混合酸酐, 以及由酸和N-甲基-2-氯碘化吡啶鎓($\text{L}=2\text{-氧-N-甲基碘化吡啶鎓}$)反应形成的N-甲基吡啶鎓酯。

式IV和V的起始物是已知的或可按本领域公知方法制备。



在步骤F1中，将化合物XVI（得自方法D，步骤2）溶于合适的溶剂如二氯甲烷，然后在干燥的惰性气氛（优选氮气）下，在约 -60°C 至约 0°C 、优选约 -25°C 至约 -15°C 用四氯化钛处理约5分钟。加入TMEDA，在约 -60°C 至约 -10°C 、优选约 -25°C 至约 20°C 下搅拌混合物约1小时。用20-40分钟、优选约30分钟缓慢加入亚胺（ $\text{A}-\text{CH}=\text{N}-\text{R}^4$ ），并将混合物于 -60°C 至约 0°C 、优选约 -25°C 至约 -15°C 搅拌20-40分钟、优选约30分钟。然后，将混合物升温到约 0°C ，并用高效液体色谱法监测反应，直至反应完全。然后把混合物倒入酒石酸的水溶液（优选10%酒石酸）中。用合适的溶剂（如乙酸乙酯）萃取分离产物，然后用结晶法纯化。

在步骤F2中，步骤F1的产物在合适的情性有机溶剂（如 CH_2Cl_2 ）中于约 -20°C 至约 10°C 、优选约 0°C 用强的非亲核碱（如，双三甲基甲硅烷基氨基化锂或钠）处理。搅拌混合物，同时逐渐升温到约 20°C -约 25°C ，然后用高效液相色谱监测反应直到消耗掉原料（一般在1~2小时后）。把反应混合物倒入酒石酸水溶液（优选10%酒石酸），并从有机层中分离出产物。

按照本领域公知的方法，从式 $\text{A}-\text{CHO}$ 的醛和式 R^4-NH_2 的胺制备出式

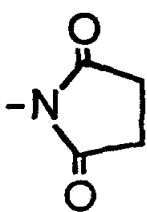
$A-CH=N-R^4$ 的亚胺。式 $A-CHO$ 的醛和式 R^4-NH_2 的胺是市售品或可按已知方法制备。

式 II 化合物可按照式 I 化合物介绍的类似方法制备。

显然，本领域专业人员参考以下实施例后可将式 I 和 II 化合物用公知方法转变成同一通式的不同化合物。例如，其中 A 包括双键或三键的式 I 化合物或其中 G 包括双键或三键的式 II 化合物可通过在催化剂（如钯/炭或铂/炭）存在下用氢气处理而转变成相应的饱和化合物。

在以上方法中不涉及的反应活性基团可在反应中与能在反应之后用标准方法除去的常用的保护基保护。下表 3 示出了一些典型的保护基：

表 3

被保护基	被保护基和保护基
$-COOH$	$-COOalkyl, -COObenzyl, -COOphenyl$
$>NH$	$>NCOalkyl, >NCObenzyl, >NCOphenyl,$ $>NCH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3, >NC(O)OC(CH_3)_3,$ $>N-benzyl, >NSi(CH_3)_3, >NSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$
$-NH_2$	
$-OH$	$-OCH_3, -OSi(CH_3)_3, -OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$

本发明人发现，本发明的化合物可降低血清类脂水平，特别是血清胆甾醇含量。业已发现，本发明的化合物可抑制胆甾醇的肠吸收和显著降低动物体中肝胆甾醇酯的形成。某些化合物在体外试验中也能抑制ACAT。所以，本发明的化合物根据其抑制胆甾醇的酯化和/或肠吸收性，为低血胆甾醇剂；因此它们可用于治疗和预防哺乳动物、特别是人的动脉粥样硬化。

除了该化合物方面，本发明还涉及一种降低血清胆甾醇水平的方法，该方法包括给需要这种治疗的哺乳动物服用低血胆甾醇有效量的本发明的式 I 或 II 的化合物。这种化合物最好在宜口服的药用载体中给药。

用以下方法测定式 I 或 II 化合物的体外和活体内活性。

ACAT 试验 (体外)

本试验测定ACAT活性，即测定ACAT中介的、氟化油酸由酰基-CoA转移至甾醇以得到标记油酸胆甾醇酯的情况。大鼠的肝微生物用作ACAT源。试验是在圆底微滴定板中进行，其总的培育体积为50 μ l。各培育孔接受10 μ l 试验缓冲液(0.5M KH_2PO_4 , 10 μ M 二硫苏糖醇, pH7.4)

7.5 μ l 40mg/ml BSA(牛血清白蛋白) 和12.5 μ g 微粒蛋白质。加入试验化合物(足够量，以使最终浓度为0.1-25 μ M)、参比化合物或在载体对照物，并使最终体积为47 μ l。然后，将微滴定板浮在37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴表面上放15分钟。加入3 μ l ^3H -酰基CoA (1 μ Ci/孔，最终浓度为10 μ M 酰基CoA) 开始培育。然后，将测板再拿到水浴中放15分钟。到中止培育，从每个培育孔取15 μ l 加到薄层色谱板的(Silica Gel GF20 $\times$ 20cm) 各行道。将标准物加到几个行道中以便能鉴定胆甾醇酯带。干燥之后，将各板用90:10:1 石油醚: 乙醚: 乙酸洗脱。借助于碘蒸汽目测标准物，并将相当于胆甾醇酯的区域刮入7ml 闪烁管中。各管中加入4ml 闪烁剂，并测定放射性。用煮过的对照物测定本底数。由在载体物存在下的

活性测定全活性。从对照和试验样品中减去本底数，计算抑制率%，试验值以对照组的百分率计。对于IC₅₀测定，在对数坐标上画出抑制率对药物剂量的关系曲线，并确定得到50%抑制率的浓度。

用高血脂仓鼠的低血脂剂活体内试验

将仓鼠分成6组，给它们吃控制胆甾醇的饮食(Purina Chow#5001, 含0.5%胆甾醇)，共7天。监测饮食消耗以确定饮食的胆甾醇在试验化合物前的暴露情况。一旦每日开始按量饮食，用试验化合物给动物下药。下药是采用口服(管饲法)0.2ml单独玉米油(对照组)或试验化合物于玉米油中的溶液(或悬浮液)。给所有濒死的或体力差的动物实施安死术。7天后，注射IM克他命麻醉并断头杀死。将血液收集到含EDTA的管中进行血浆类脂分析和组织活化的肝的类脂分析。数据以类脂相对对照组的降低百分数表示。

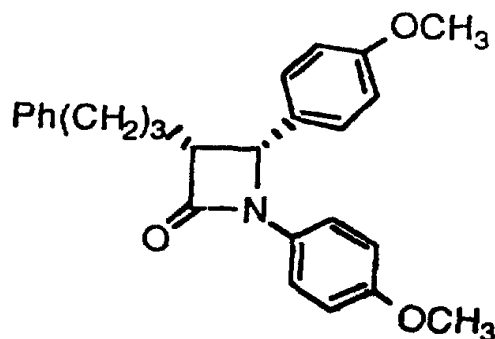
本发明还涉及含有本发明式I或II的化合物和药用载体的药物组合物。式I式II化合物可以任何传统的口服剂型给药，例如胶囊、片剂、粉末、扁囊剂、悬浮液或溶液。采用常用的药用赋形剂和添加剂和传统的技术可制备制剂和药物组合物。这类药用赋形剂和添加剂包括无毒的相容性填料、粘合剂、崩解剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、香味剂、增稠剂、着色剂、乳化剂等等。

式I或II化合物的低血胆甾醇剂的日剂量为约7-约30mg/千克体重天。因此，对于70千克的平均体重，剂量水平为约500-约2000mg药/天，并可一次或分2-4次给药。但是，确切的剂量由临床医师决定，并取决于患者的年龄、体重、症状和反应情况以及对药物的响应。

以下是制备式I和II化合物的例子。所列的立体化学构型是相对立体化学构型，除非另外注明。术语顺式/反式意指当各为单取代时(即R=H)在 β -内酰胺的3-和4-位处的相对方向。

以下实施例中: mp = 熔点, p = 对位, m = 间位, o = 邻位, cis = 顺, trans = 反, Me = 甲基, Et = 乙基, Bu = 丁基, Ph = 苯基, MS = 质谱, NMR = 核磁共振。

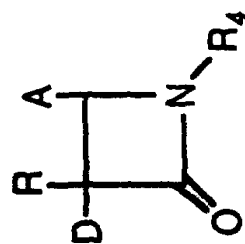
实施例 1



在 78°C 氮气下, 通过将 23.96 ml (17.39 g , 172 mmol) 二异丙胺溶于 230 ml 无水THF(四氢呋喃) 新制备二异丙基氨基化锂(LDA)。加入 103.9 ml (166 mmol , 1.6 M , 于己烷中) 正丁基锂并于 -78°C 搅拌1小时。往该冷溶液中加入 32.58 g (158 mmol) 5-苯基戊酸乙酯的 195 ml 无水THF 溶液, 历时约1小时, 同时使反应温度保持在低于 -65°C 。于 -78°C 搅拌1小时, 然后加入 38.13 g (158 mmol) 4-甲氧基亚苄基茴香胺的 350 ml 无水CHCl₃ 溶液。让反应物缓慢升到室温, 溶液中开始形成沉淀。于室温搅拌反应混合物16小时。将混合物分配在 1.2 升 1 N 盐酸水溶液和 1 升乙醚之间。用 300 ml 1 N HCl 洗涤醚层。合并酸层并用 1 升乙醚萃取。合并醚萃取液, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。用约 200 ml 乙酸乙酯-己烷(1:1) 结晶残余物(35.08 g , 55%), 得到 32.05 g 标题外消旋化合物。灰白色晶体, mp = $90-93^{\circ}\text{C}$ 。

用类似方法也可得到表 4 和4A所示的以下化合物:

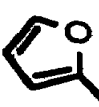
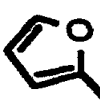
表 4

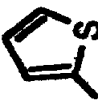
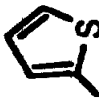


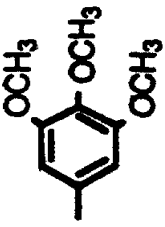
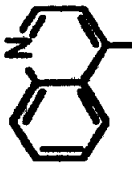
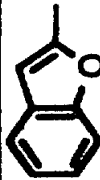
实例号	D	R	A	相对立体 化学构型	R ₄	数据
1A	C ₆ H ₅ -CH ₂ C(O)-	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=120.5-122.0°C
1B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₅ -	3R,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=120.5-121.5°C
1C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₅ -	3S,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=92.0-92.5°C
1D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	H	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=151-152°C
1E	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	H	C ₆ H ₅ -	3S,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=156-158°C
1F	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	C ₆ H ₅ -	4:1 cis to trans	2,4,6-tri-MeO- C ₆ H ₄ -	CI MS: (M+1)432
1G	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	3S,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=116-117°C
1H	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	3R,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=120.5-122.0°C
1I	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	-C ₆ H ₅ CH=CH-	3S,4S	2,4,6-tri-MeO- C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1)486.2
1J	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH=CH-	3R,4S	2,4,6-tri-MeO- C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1)486.2

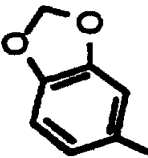
1K	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-}$	3S, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=119.5-120.5°C
1L	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H	p-OH-C ₆ H ₄ -	3S, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=152.5-155.0°C
1M	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H	p-MeO-C ₆ H ₄ - CH=CH-	3S, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=86-88°C
1P	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H	3-MeO-C ₆ H ₄ -	3S, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=90.5-91.0°C
1AM	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H	p-MeO-C ₆ H ₄ -	trans	3-吡啶基	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.20(m, 8H), 6.90(d, 2H), 4.63(s, 1H), 3.80(s, 3H), 3.20(t, 1H), 1.85(m, 4H)
1AN	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H	p-MeO-C ₆ H ₄ -	trans	p-CF ₃ O-C ₆ H ₄ -	元素分析: 计算值 C=68.56, H=5.31, N=3.08; 实验值 C=68.32, H=5.12, N=2.97
1AO	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{-}$	H	4-MeO-C ₆ H ₄ -	cis	p-Cl-C ₆ H ₄ -	元素分析: 计算值 C=73.97, H=5.96, N=3.45, Cl=8.73; 实验值 C=73.63, H=5.92, N=3.52, Cl=9.12

1AP	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-MeO-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	元素分析 : 计算值 C=81.01, H=7.06, N=3.63; 实验值C=80.97, H=7.06, N=3.74
1AQ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	p-C ₆ H ₅ O- C ₆ H ₄ -	元素分析 : 计算值 C=80.32, H=6.31, N=3.02; 实验值C=80.26, H=6.27, N=3.18
1AR	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=101.5-102.5°C
1AS	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	(CH ₃) ₃ CSi(CH ₃) ₂ - OCH ₂ -C ₆ H ₄ -	trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	EIMS (M+1)=516
1AT	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	(CH ₃) ₃ CSi(CH ₃) ₂ - OCH ₂ -C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=84-85°C
1AU	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=103-104°C
1AV	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	 CH ₂ O(CH ₂) ₂ Si(CH ₃) ₃	trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	FABMS (M+1)=492
1AW	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	 CH ₂ O(CH ₂) ₂ Si(CH ₃) ₃	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=108.5-110°C

1AX	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H			p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	EIMS (M)=443
1AY	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-((CH ₃) ₂ CH-O)- C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=96-97°C
1AZ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(CH ₃ (CH) ₂ -O)- C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=96-97°C
1BA	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=91.5-92.5°C
1BB	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=86.0-87.0°C
1BC	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=130.0-131.0°C
1BD	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=111.0-112.5°C
1BE	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=74.5-75°C
1BF	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=79.5-80.5°C
1BG	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=94.5-96.0°C
1BH	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=114.0-115.5°C

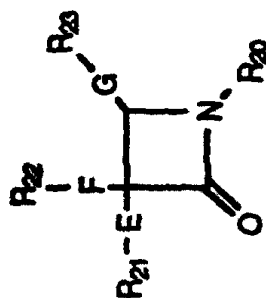
1BI	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=117-120°C
1BJ	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=88.5-90.5°C
1BK	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	3-CF ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=66.0-68.0°C
1BL	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	3-CF ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CI MS (M+1)=456.2
1BM	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=124-125°C
1BN	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂ -O)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=131-132°C
1BO	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ CH ₂ -O-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=84-85°C
1BP	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=68-70°C
1BQ	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		trans	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=50-52°C
1BR	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ -O-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=71.0-72.5°C
1BS	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(C ₆ H ₅ -O)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=108-109°C
1BT	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=127.5-128.5°C
1BU	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(CH ₂ =CH-CH ₂ -O)-C ₆ H ₄ -	cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=77.0-77.5°C

1BV	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=116-117°C
1BW	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=129.5-130.5°C
1BX	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=170.0-170.5°C
1BY	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-(CH ₃ CH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	mp=89.5-90.0°C
1BZ	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		cis	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=100-104°C
1CA	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H		trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=91-92°C
1CB	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	(CH ₃) ₃ CSi(CH ₃) ₂ -O-C ₆ H ₄ -	mp=93-94°C
1CC	$C_6H_5-(CH_2)_2-$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=128-129°C
1CD	$C_6H_5-O-(CH_2)_2-$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=120-121°C
1CE	$C_6H_5-(CH_2)_6-$	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=80-81°C
1CF	 -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=101-102°C

1CG	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	元素分析 : 计算值 C=71.25, H=5.74, N=3.32; 实验值 C=71.34, H=5.73, N=3.43
1CH	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	元素分析 : 计算值 C=73.64, H=5.67, N=3. ; 实验值 C=73.39, H=5.51, N=3.54
1CI	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₄ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	元素分析 : 计算值 C=78.04, H=7.03, N=3.37; 实验值 C=77.69, H=6.98, N=3.60
1CM	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ S-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=104-105.5°C
1CN	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H		cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=144.0-144.5°C
1CO	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-((CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₃ -O)- C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=92-94°C

1CP	$C_6H_5-(CH_2)_3-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	cis	C_6H_5-	元素分析 : 计算值 C=80.83, H=6.78, N=3.77; 实验值 C=80.69, H=6.78, N=3.90
-----	--------------------	---	-------------------	-----	-----------	--

表 4A

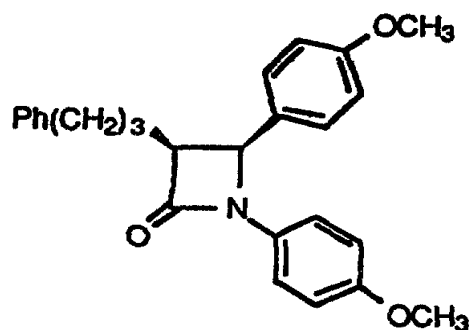


实例号	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	R ₂₀	相对立体 化学构型	数据
1S	C ₁₀ H ₂₁ -	H	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	mp=176.0-177.0°C
1T	C ₁₀ H ₂₁ -	H	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4R	mp=83.5-84.0°C
1U	C ₁₀ H ₂₁ -	H	C ₆ H ₅ -	2,4,6-tri-MeO- C ₆ H ₄ -	3R,4R 3.6:1 cis/trans	
1V	H	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	mp=158.5-159.0°C
1W	H	i-Pr	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	mp=162-164°C
1X	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	mp=185.0-186.0°C
1Y	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	mp=123.0-124.5°C

1Z	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	mp=101.0-102.5°C
1AA	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	mp=73.5-75.0°C
1AB	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	mp=134.0-135.5°C
1AC	cyc-C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	1:1 混合的順 / 反 苯基	mp=57.5-62.5°C
1AD	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	mp=107-109°C
1AE	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	2,4,6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	CI MS: (M+1)342
1AF	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ - CH=CH-	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	FAB MS:(M+1)307.9
1AG	H	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ - CH=CH-	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	mp=84-86°C
1AH	H	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	mp=122-123°C
1AI	H	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4R	mp=93-94°C
1AJ	H	CH ₃ CH ₂ -	p-NO ₂ - C ₆ H ₄ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4R	mp=115-116°C
1AK	H	CH ₃ CH ₂ -	4-NO ₂ - C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4R	mp=101-102°C
1AL	H	CH ₃ CH ₂ -	4-MeO- C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	mp=96-103°C

1CJ	(CH ₃) ₂ -N-	H	4-MeO-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	cis	mp=115-117°C
1CK	C ₆ H ₅ -	CH ₃ CH ₂ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	trans	mp=56-58°C
1CL	C ₁₀ H ₂₁ -	H	4-MeO-C ₆ H ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄ -	cis	e元素分析: 计算值C=76.56, H=8.80, N=3.31; 实验值C=76.60, H=8.77, N=3.48

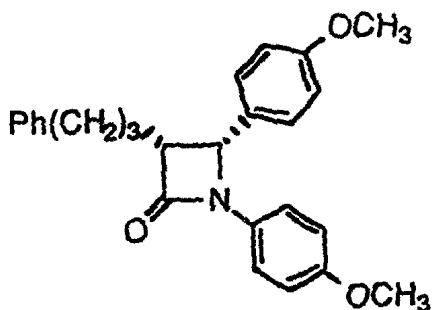
实施例 2



步骤 1: 将39.1ml (117.2mmol) 乙基溴化镁加到31.00g (97.6mmol) (一)-10-(二异丙基磺酰氨基) 异冰片 (见Oppolzer 等人, Tet. Lett. 25(1984), P. 5885) 的370ml 无水THF 溶液(0℃) 。于 0℃搅拌混合物 0.5 小时, 然后室温下搅拌0.5 小时。将37.74ml (39.67g, 117.2mmol) 5-苯基戊酸酐加到该混合物中(0℃) , 室温搅拌过夜。把混合物倒入 1 升的半饱和的NaHCO₃并用两份各800ml 的己烷萃取。用Na₂SO₄干燥合并的己烷层并真空浓缩。在约800g SiO₂ 上, 分三份色谱分离残余物 (57.35g), 用2%乙酸乙酯-CH₂Cl₂ 洗脱, 得到所需酯(42.07g, 90.2%), FAB MS: (M+1)479 。

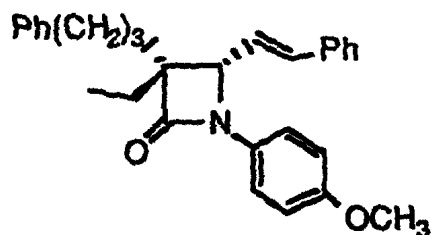
步骤 2: 用实施例 1类似的方法, 处理步骤 1的酯, 用200ml 1N HCl 水溶液洗涤醚层, 用MgSO₄ 干燥并真空浓缩。在1kg SiO₂上色谱分离残余物, 用20% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到24.19g (79%) 回收的醇和 25.66g (66%) 标题富含对映体的β-内酰胺。可在ChiralcelTM OD 柱 (Daicel Chemical Industries, Ltd., Fort Lee, NJ) 上用色谱法进一步富化内酰胺, 用10% 异丙醇-己烷洗脱。所得对映纯的(3S, 4S) 化合物用乙醚-己烷结晶, 得到白色固体, mp = 84-85℃, $[\alpha]_D^{25} = -98.0^\circ$ (MeOH) 。

用类似方法, 也可制备出以下对映纯的(3R, 4R) 化合物 (实施例 2A) :



(m.p. = 84-85°C; FAB MS: (M+1) 402.2; $[\alpha]_D^{25} = +98.0^\circ$ (MeOH))

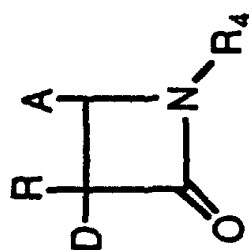
实施例 3



在-78℃氮气下，通过将0.68 ml (0.58 g, 4.11 mmol) 异丙基环己胺溶于20 ml THF新制备的异丙基环己基氯化锂(LICA)的溶液。加入2.58 ml (4.03 mmol) 正丁基锂(1.6 M, 得自Aldrich, Milwaukee, WI) 并于-78℃搅拌1小时。将1.04 g (2.61 mmol) 实施例1K化合物溶于5 ml 无水THF的溶液加入上述溶液中。于-78℃两小时后，加入2.8 ml (2.89 g, 16 mmol) 六甲基磷三酰胺，然后加入0.33 ml (641 mg, 4.11 mmol) 乙基碘(-78℃)。于室温搅拌混合物过夜。用40 ml 1N HCl 水溶液骤停反应，并用两份各50 ml 的CH₂Cl₂ 萃取。合并CH₂Cl₂ 层并依次用50 ml 1N HCl 水溶液和50 ml Na₂SO₃ 洗涤。用MgSO₄ 干燥并真空浓缩。在40 g SiO₂ 上色谱分离残余物，用20% 乙酸乙酯-己烷洗脱，得到0.95 g (83%) 标题化合物：无色油，FAB MS: (M+1) 426.4。

用类似方法，也可制备表 5 和 5A 所示化合物：

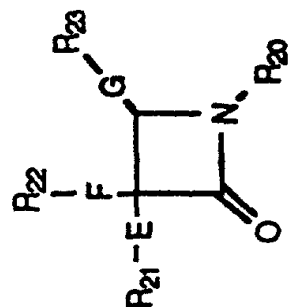
表 5



实例号	D	R	A	相对立体 化学构型	R ₄	数据
3A	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=103.0-103.5°C
3B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	3R, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1) 448
3C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	C ₁₀ H ₂₁ -	C ₆ H ₅ -	3S, 4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	CI MS: (M+1) 512
3D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S, 4S	2,4,6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=145.5-147.0°C
3E	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=82.5-83.5°C
3F	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R, 4S	2,4,6-tri-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=132-134°C
3G	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH=CH-	3S, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=98-99°C
3H	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=100.0-100.5°C
3I	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	3R, 4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=130-131°C

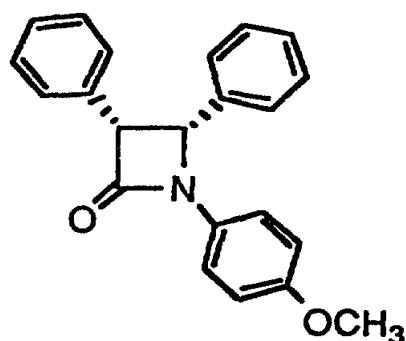
实例号	D	R	A	相对立体 化学构型	R ₄	数据
3J	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=88-89°C
3K	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₄ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=109-110°C
3L	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=95-96°C
3M	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1) 430.4
3N	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₄ - (CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -CH=CH-	外消旋物	p-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1) 516.4
3O	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	p-MeO-C ₆ H ₄ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	FAB MS: (M+1) 430.4

表 5A



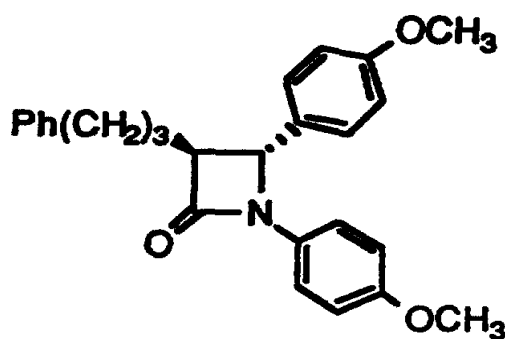
实例号	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	相对立体 化学构型	R ₂₀	数据
3Q	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=47.5-48.5°C
3R	C ₁₀ H ₂₁ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	3R,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=103.0-103.5°C
3T	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=48.0-49.5°C
3U	C ₁₀ H ₂₁ -	C ₆ H ₅ - (CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -	3R,4R	p-MeO-C ₆ H ₄ -	CI MS: (M+1) 512.6
3V	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3S,4R	2,4,6-tri-MeO- C ₆ H ₄ -	CI MS: (M+1) 482
3W	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	3R,4R	2,4,6-tri-MeO- C ₆ H ₄ -	mp=96-98°C
3X	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH=CH-	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	EI MS: (M ⁺) 425
3Y	C ₁₀ H ₂₁ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	3S,4S	p-MeO-C ₆ H ₄ -	mp=96-97°C

实施例 4



在 -78°C 氮气下，将溶于2ml 无水THF 中的100mg(0.30mmol) 实施例1V的反式 β -内酰胺加到1.22ml(0.32mmol) LDA(1.5M, 得自Aldrich, Milwaukee, WI) 的0.5ml 无水THF 溶液中。于 -78°C 搅拌5分钟，然后用约0.3ml 乙酸低温骤停反应。将混合物分配在30ml 乙酸乙酯和20ml 水之间。用20ml 10% NaHCO_3 水溶液洗涤有机层，用 MgSO_4 干燥和真空浓缩，得到98mg 油状白色固体。在 SiO_2 上色谱分离残余物，用20% 乙酸乙酯-己烷洗脱，得到26mg 白色固体状顺式 β -内酰胺， $\text{mp} = 141.3 - 142.3^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 5



将32.05g(79.8mmol) 实施例1的外消旋顺式 β -内酰胺溶于500ml THF。加入1.79g(16.0mmol) 叔丁醇钾并于 0°C 搅拌1.5 小时。将反应混合物分配在600ml 1N HCl 水溶液和1.2 升乙醚之间。用400ml 乙醚萃取水层，合并醚层、 MgSO_4 干燥并真空浓缩，得到32.0g 顺式和反式 β

— 内酰胺(2.7:1) 的混合物。用硅胶高效液相色谱法离析纯的反式 β —内酰胺, 用10% 乙酸乙酯—己烷洗脱。用乙酸乙酯—己烷结晶, 得到白色晶体, $mp = 96.0-97.5^{\circ}C$ 。

用与实施例 5 类似的方法可得到下表 6 和 6A 所示化合物:

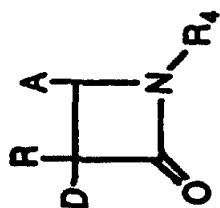
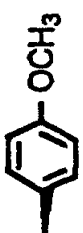
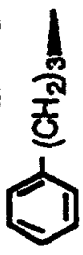
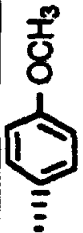
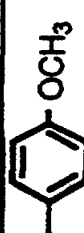
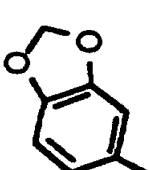


表 6

实例号	D	R	A	相对立体 化学构型	R ₄	数据
5B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	3S,4R 单独一种 对映体	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	FAB MS (M+1)=402.2
5C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	3R,4S	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=109.5-110.0°C
5D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-F-C ₆ H ₄ -	CIMS (M+1)=390
5E	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	元素分析 : 计算值 C=77.78, H=6.78, N=3.49; 实验值 C=77.75, H=6.70, N=3.60
5G	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-Cl-C ₆ H ₄ -	CIMS (M+1)=406
5H	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-(CH ₃ CH ₂ O)- C ₆ H ₄ -	元素分析 : 计算值 C=78.04, H=7.04, N=3.37; 实验值 C=78.01, H=7.03, N=3.47

5I	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H	$4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	trans	$4-\text{CH}_3\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	元素分析 : 计算值 C=74.79, H=6.52, N=3.35; 实验值 C=74.74, H=6.44, N=3.48
5J	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H	$4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	trans	$4-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	元素分析 : 计算值 C=81.01, H=7.06, N=3.63; 实验值 C=81.25, H=7.09, N=3.75
5K	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H	$4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	trans	$4-(\text{C}_6\text{H}_5-\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-$	元素分析 : 计算值 C=80.32, H=6.31, N=3.02; 实验值 C=80.36, H=6.29, N=3.16
5L	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H		trans 旋光纯	C_6H_5-	mp=74-75°C $[\alpha]_D^{25} = -7.6^\circ$
5M	 $-(\text{CH}_2)_3-$	H		trans 旋光纯	C_6H_5-	mp=74-75°C $[\alpha]_D^{25} = -7.5^\circ$
5P	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H		trans	$4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	mp=70.5-71.5°C
5Q	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H		trans	$4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	mp=79.5-81.0°C

5R	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=74.5-77.0°C
5S	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(CH ₃ CH ₂ -O)- C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=85-87°C
5T	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂ -O)- C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=111-112°C
5U	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(CH ₂ =CH-CH ₂ -O)- C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=75.5-77.0°C
5V	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(C ₆ H ₅ -O)-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=103.5-105.5°C
5W	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=75-77°C
5X	C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₂ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=122-123°C
5Y	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₆ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	元素分析 : 计算值 C=78.52, H=7.50, N=3.16; 实验值 C=78.32, H=7.37, N=3.25
5Z	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -O-	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	元素分析 : 计算值 C=74.42, H=6.25, N=3.47; 实验值 C=74.57, H=6.29, N=3.51
5AA	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-MeO-C ₆ H ₄ -	元素分析 \: 计算值 C=71.25, H=5.74, N=3.32; 实验值 C=71.34, H=5.73, N=3.43

5AB	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_4-$	H	$4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	trans	$4-\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	元素分析 : 计算值 C=78.04, H=7.03, N=3.37; 实验值 C=77.90, H=6.94, N=3.51
-----	---	---	---	-------	--------------------------------------	---

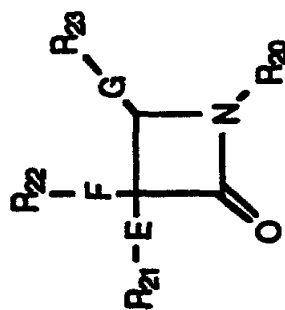
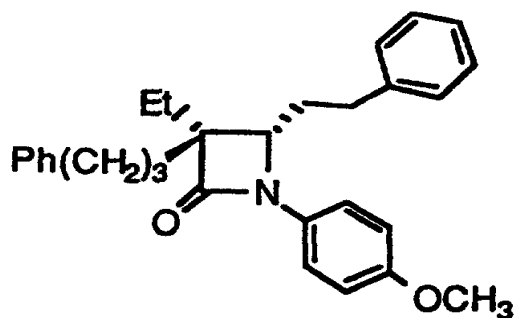


表 6A

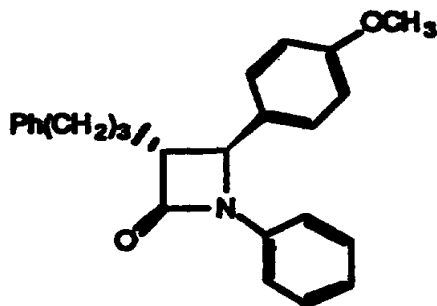
实例号	$\text{R}_{21}-\text{E}-$	$\text{R}_{22}-\text{F}-$	$\text{R}_{23}-\text{G}-$	相对立体 化学构型	R_{20}	数据
5A	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	H	C_6H_5-	3S,4R	$4-\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	mp=113-115°C
5N	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_2-$ $\text{N}(\text{CH}_3)-$	H	$4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	trans	C_6H_5-	mp=122-123°C

实施例 6



将200mg(0.47mmol) 实施例3G的 β -内酰胺溶于4ml 乙酸乙酯, 加入约10mg 10% Pd/C。于1大气压氢化4小时。用硅藻土过滤混合物并浓缩。用40g SiO_2 色谱分离残余物, 用20% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到188mg(94%) 无色油状标题 β -内酰胺, CIMS: (M+1)428.1

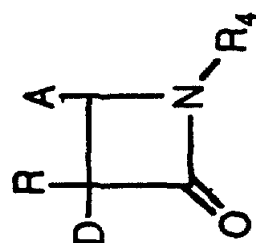
实施例 7

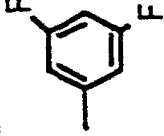


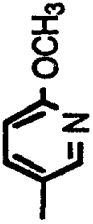
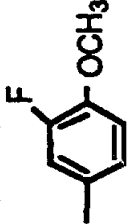
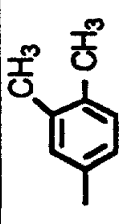
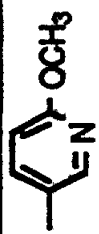
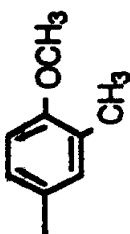
往正在回流的4.33g(0.0205mol) N-(4-甲氧基亚苄基) 苯胺和7.6g(0.0410mol) 三丁基胺的40ml 庚烷溶液中分数份加入4.03g(0.0205mol) 5-苯基戊酰氯的15ml 庚烷溶液, 历时约2小时, 然后再回流溶液4小时。蒸发溶剂, 将残余物用150ml 乙酸乙酯处理。用1N HCl(2×30ml)、饱和 NaHCO_3 (1×30ml) 和盐水(1×30ml) 洗涤, 然后用硫酸镁干燥和蒸发, 得到7.69g 半固体。用15% 乙酸乙酯的己烷溶液重结晶, 得到3.08g 标题化合物, $\text{mp} = 75-76^\circ\text{C}$ 。通过色谱分离(硅胶, 5%乙酸乙酯的己烷溶液) 和重结晶法, 从母液中又得到2.31g。

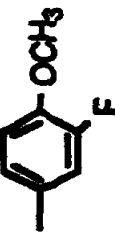
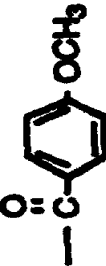
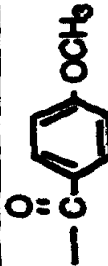
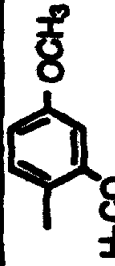
用与实施例 7 类似的方法可制备表 7 和7A所示的以下化合物:

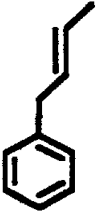
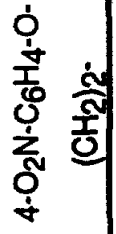
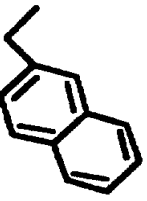
表 7



实例号	D	R	A	相对立体 化学构型	R ₄	数据
7A	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-(CH ₃ CH ₂ OC(O))- C ₆ H ₄ -	mp=75-77°C
7B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	元素分析 : 计算值 C=72.10, H=5.81, N=6.73; 实验值 C=72.46, H=5.91, N=6.54
7C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-((CH ₃ CH ₂) ₂ -N)- C ₆ H ₄ -	mp=91-93°C
7D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-NC-C ₆ H ₄ -	mp=79-81°C
7E	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		元素分析 : 计算值 C=73.69, H=5.69, N=3.44; 实验值 C=73.36, H=5.77, N=3.48

7F	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H	4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	trans		mp=103-104°C
7G	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H	4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	trans	4-($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$)- C_6H_4-	元素分析 : 计算值 C=78.42, H=6.58, N=3.39; 实验值 C=78.08, H=6.51, N=3.40
7H	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H	4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	trans		mp=90-92°C
7I	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H	4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	trans		mp=129-130°C
7M	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H	4-((CH_3) ₂ $\text{CH}-\text{O}$)- C_6H_4-	trans	4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	mp=96.5-97.5°C
7O	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H		trans	C_6H_5-	mp=89-91°C
7P	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H	4-($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-\text{O}$)- C_6H_4-	trans	4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	mp=92.5-93.5°C
7Q	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H		trans	4- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	EIMS (M)=415
7R	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$	H	4-($\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})$)- C_6H_4-	trans	C_6H_5-	mp=84-85°C

7S	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	H		trans	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$	EIMS (M)=420
7T	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	H	4-($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$)	trans	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	CIMS (M+1)=402
7U	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	H	4-(($\text{CH}_3\text{)}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-}$)	trans	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$	mp=96.5-97.5°C
7V	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	H		trans	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$	EIMS (M)=429
7W	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	H		cis	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$	EIMS (M)=429
7X	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	H		trans	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$	EIMS (M)=431
7Y	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	H	4-($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$)	trans	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	mp=95.0-95.5°C
7Z	4- $\text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	H	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$	trans	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$	mp=136.5-137.0°C
7AA	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	H	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$	trans	4-I- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$	mp=96.5-97.5°C
7AB	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	H	4-($\text{CH}_3\text{(CH}_2\text{)}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$)	trans	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$	mp=79-82°C
7AE	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-}$	H	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$	cis	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$	mp=149-150°C

7AI		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	元素分析 : 计算值 C=78.17, H=6.31, N=3.51; 实验值 C=78.22, H=6.36, N=3.59
7AJ		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	FAB mass spec 400(100)
7AK		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=105-106°C
7AM		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	元素分析 : 计算值 C=78.29, H=7.27, N=3.26; 实验值 C=78.37, H=7.26, N=3.41
7AN		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	mp=54-56°C
7AO		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	mp=55-57°C
7AP		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	C ₆ H ₅ -	元素分析 : 计算值 C=74.42, H=6.25, N=3.47; 实验值 C=74.13, H=6.03, N=3.26

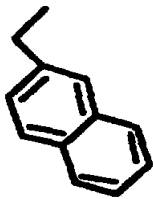
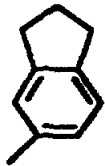
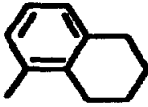
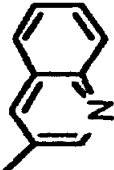
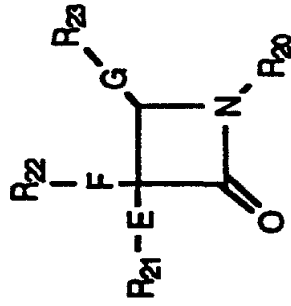
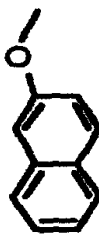
7AQ		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	¹ H NMR (CDCl ₃) 7.97-7.78 (m, 2H); 7.69 (d, J=8Hz, 1H); 7.45-7.69 (m, 10H); 6.90 (d, J=8Hz, 2H); 6.63 (d, J= 8Hz, 1H); 5.17(d, J=6Hz, 1H); 4.15-4.0 (m, 1H); 3.82 (s, 2H); 3.5 (dd, J=6, 14Hz, 1H); 2.96(dd, J=9, 14Hz, 1H)
7AR	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		mp=111-112°C
7AS	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		MS Cl+ (M+1)=426
7AT	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans		mp=122-124°C
7AU	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	trans	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂ O)-C ₆ H ₄ -	mp=105-106°C

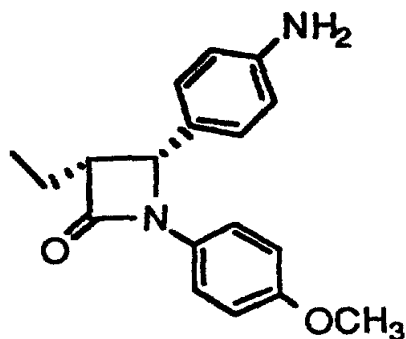
表 1A



实例号	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	相对立体 化学构型	R ₂₀	数据
7J	CH ₃ O-C(O)- CH=C(CH ₃)- NH-	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	mp=186-187°C
7K	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ - N(CH ₃)-	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	mp=120-123°C
7L		H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	C ₆ H ₅ -	mp=243-245.5°C
7N	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	-C(O)OCH ₂ CH ₃	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=97-98.5°C
7AC	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	---	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=78-81°C
7AD	cyclo-C ₅ H ₉ -	C ₆ H ₅ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=60-63°C
7AF	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=108-110°C

7AG	$C_{10}H_{21}-$	H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	trans	$4-CH_3O-C_6H_4-$	元素分析 : 计算值 C=76.56, H=8.80, N=3.31, 实验值 C=76.37, H=8.90, N=3.46
7AH	$C_6H_5-CH_2-$	C_6H_5-	$4-CH_3O-C_6H_4-$	cis	$4-CH_3O-C_6H_4-$	mp=114-117°C
7AL		H	$4-CH_3O-C_6H_4-$	cis	$4-CH_3O-C_6H_4-$	元素分析 : 计算值 C=76.22, H=5.45, N=3.29; 实验值 C=76.00, H=5.46, N=3.39

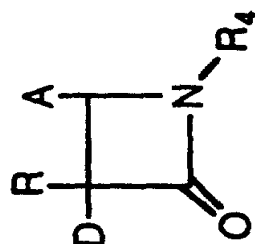
实施例 8



在 1 大气压氢气和室温下，将 981 mg (3.01 mmol) 上述实施例 1AK 的顺式 β -内酯和 20 mg 10% 钨-炭于 10 ml 乙酸乙酯的混合物搅拌 24 小时。用硅藻土过滤混合物并真空浓缩。用 50 g SiO_2 色谱分离残余物，用 40% 乙酸乙酯-己烷洗脱，得到 818 mg (92%) 浅黄色固体状标题化合物， $\text{mp} = 142.0-142.5^\circ\text{C}$ 。

用类似方法，可得到表 8 和 8A 中所示的下述化合物；用传统方法，化合物 8A 的氨基和化合物 8B 的氨基可用叔丁氧羰基 (BOC) 保护，分别得到化合物 8G 和 8H。

表 8



实例号	D	R	A	相对立体 化学构型	R ₄	数据
8B	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=138.5-139.5°C
8C	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	FAB MS (M+1)=387.1
8D	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	3-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	mp=46-48°C
8E	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ - (CH ₂) ₃ -	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=129.0-131.0°C
8F	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4-OH-C ₆ H ₄ -	trans	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=171.0-171.5°C
8H	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -	H	4((CH ₃) ₃ C-O-C(O)- NH)-C ₆ H ₄ -	cis	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CI MS:(M+1)=487

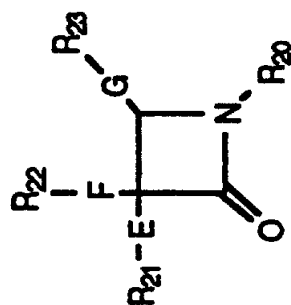
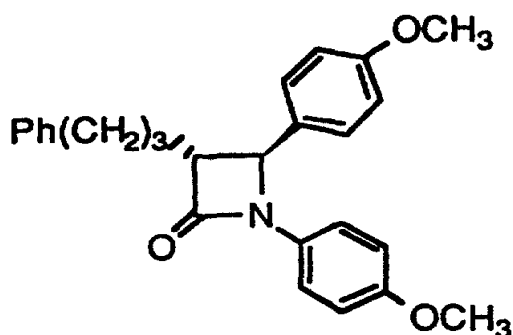


表 8A

实例号	R ₂₁ -E-	R ₂₂ -F-	R ₂₃ -G-	相对立体 化学构型	R ₂₀	数据
8A	CH ₃ CH ₂ -	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	3S,4R	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	mp=136-137°C
8G	CH ₃ CH ₂ -	H	4((CH ₃) ₃ C-O-C(O)- NH)-C ₆ H ₄ -	3S,4R	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CI MS:(M+1)=397

实施例 9



步骤 1: 合并5-苯基戊酸(89.9g, 0.504mol) 和亚硫酰氯(89.3ml, 1.225mmol), 加热到70℃并回流 1小时。真空蒸馏(50-100mg Hg) 除去过量的亚硫酰氯并往所得残余物中加200ml 无水甲苯。再次真空蒸馏, 然后往粗的5-苯基戊酰氯中加入180ml 无水THF, 并在下步中直接使用所得溶液。

步骤 2: 在干燥的氮气气氛中, 合并76.g(0.4289mol) R-(+)-4-苄基噁唑烷酮和 1.3升无水THF。将所得溶液冷却到-78℃, 并加入1.6M正丁基锂的己烷溶液278ml, 历时30-40分钟。另外再搅拌30分钟, 然后加入步骤 1的溶液, 历时45分钟。让混合物升温到 0℃并搅拌 1小时。加入673.6ml K_2CO_3 (1M水溶液) 骤停反应并搅拌 1小时。于30-35℃真空蒸除THF。用 1升水稀释残余物并用 3×800 ml CH_2Cl_2 萃取。合并有机萃取液并用800ml 水洗涤, 然后再用800ml 盐水洗涤。硫酸钠干燥有机萃取物, 过滤, 然后真空浓缩成油状物。将该油溶于200ml 己烷, 然后真空蒸除己烷。将己烷处理步骤再重复两遍, 然后将该油溶于1.7ml CH_2Cl_2 。所得溶液直接用于下步骤。

步骤 3: 在干燥的氮气气氛中, 将步骤 2的溶液冷却到-5℃-0℃。加入129.8ml 三氟甲磺酸二正丁基硼, 同时将反应混合物保持于-6℃- -3℃。加入之后, 搅拌混合物10分钟, 然后加入97.12ml 二异丙基乙胺, 同时再次保持-6℃- -3℃。加入之后, 将混合物于 0℃搅拌30分

钟，然后冷却到 -78°C 并搅拌30分钟。加入57.4ml 对-茴香醛并将混合物于 -78°C 搅拌30分钟，然后于 0°C 搅拌1小时。在将温度维持在 0°C - 5°C 的同时，用加入688.2ml pH7 缓冲液(68g KH_2PO_4 ，12g NaOH 和800ml 水)的方法骤停反应，然后加入473ml 30% H_2O_2 并将混合物于 0°C 搅拌1小时。用 $3 \times 600\text{ml}$ 己烷:乙酸乙酯(1:1)萃取混合物，合并有机萃取液并用800ml 饱和 NaHCO_3 (水溶液)洗涤，再用800ml 盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机萃取物，过滤并蒸发成油状物。用己烷/乙酸乙酯(1:1)使该油结晶，得到176g 白色固体状产物。

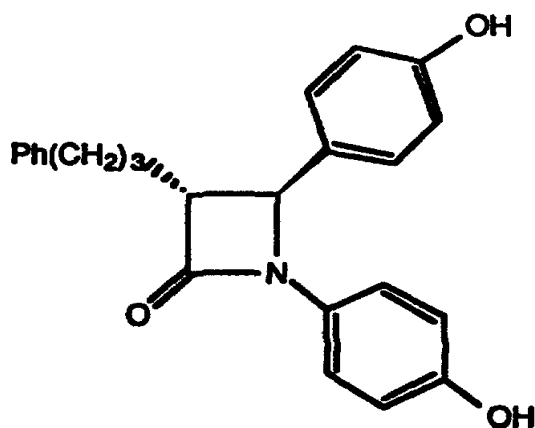
步骤 4: 合并步骤 3 的产物(170g, 0.36mol)、1595ml THF和400ml 水，搅拌混合物并冷却到约 3°C 。在15分钟内，往混合物中加入226ml (2.156mol) 30% H_2O_2 ，然后在30分钟加入 LiOH (36.2g, 0.862mol) 的400ml 水的溶液。将反应混合物于 0°C - 5°C 搅拌3小时。70分钟内，加入272g 亚硫酸钠的850ml 水的溶液，同时使温度保持在 27°C 。真空浓缩溶剂，并加水7升。用 4×1.7 升甲苯萃取。用3N HCl 将水层酸化到 $\text{pH}=2.4$ 。用1份2.6升、两份1.7升的乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯萃取液，用盐水洗涤， Na_2SO_4 干燥，过滤，然后蒸发，得到白色固体状产物(112g)。

步骤 5: 合并步骤 4 的产物(19.47g, 62mmol)、400ml 乙腈、9.49g(62mmol) 1-羟基苯并三唑(HOBT)、22.91g(186mmol) 对-茴香胺和14.05g(68.2mmol) 二环己基碳化二亚胺(DCC)。将反应混合物于 40°C 搅拌4小时，并用薄层色谱(6:4 己烷/乙酸乙酯)确定原料的消耗情况。将混合物浓缩到其体积的1/3并分配在300ml 水和300ml 乙酸乙酯之间。过滤有机层，然后用200ml 1N HCl 洗涤，再用两份各100ml 的饱和 NaHCO_3 和两份各100ml 的盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层并浓缩，得到棕色固体状的产物(24g)。

步骤6: 在干燥的氮气气氛中，合并步骤 5 的产物(115g, 0.2745mol)和

2.3 升 THF 并冷却到 -70°C 。边搅拌混合物，边加入 137 ml (0.551 mol) 三正丁基磷的 113 ml THF 溶液和 163 ml (1.03 mol) 偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD)，历时 2 小时。让混合物升温到室温并搅拌过夜。真空除溶剂。用 CH_2Cl_2 / 己烷 / 乙酸乙酯 (70:24:6) 作洗脱剂，通过硅胶柱过滤残余物。蒸掉溶剂并用制备高效液相色谱 (硅胶，15% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化残余物，得到 88 g (3R, 4S) 纯的对映异构体标题化合物， $[\alpha]_D^{25} = -19.3^{\circ}$ (甲醇)。

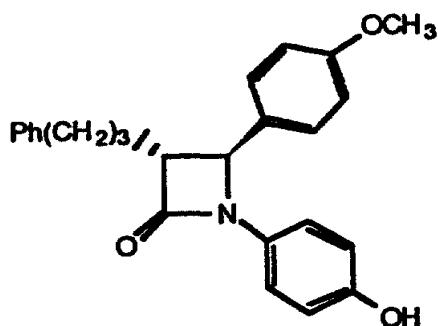
实施例 10



将溶于 1:1 乙醇: 乙酸乙酯中的实施例 7AU 的化合物 (0.686 g, 0.0012 mole) 在 0.70 g 10% 钯-炭上于 50 psi 氢化 16 小时。色谱分离所得产物 (硅胶，80:20 己烷: 乙酸乙酯)，得到 0.432 g 标题化合物， $\text{mp} = 160-161^{\circ}\text{C}$ 。

基本上采用同样方法得到以下化合物:

实施例10A

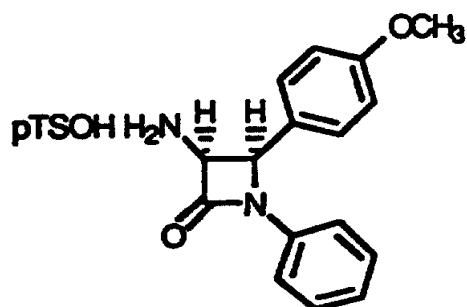


元素分析: $C_{25}H_{25}NO_3$

理论值: C 77.49 , H 6.50, N 3.61

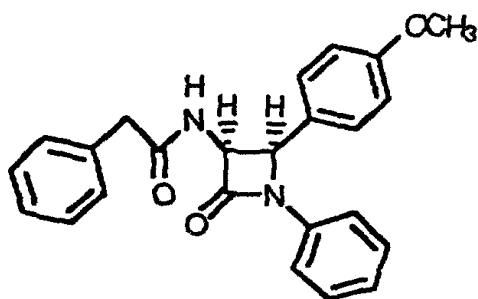
实测值: C 77.47 , H 6.46, N 3.74

实施例11



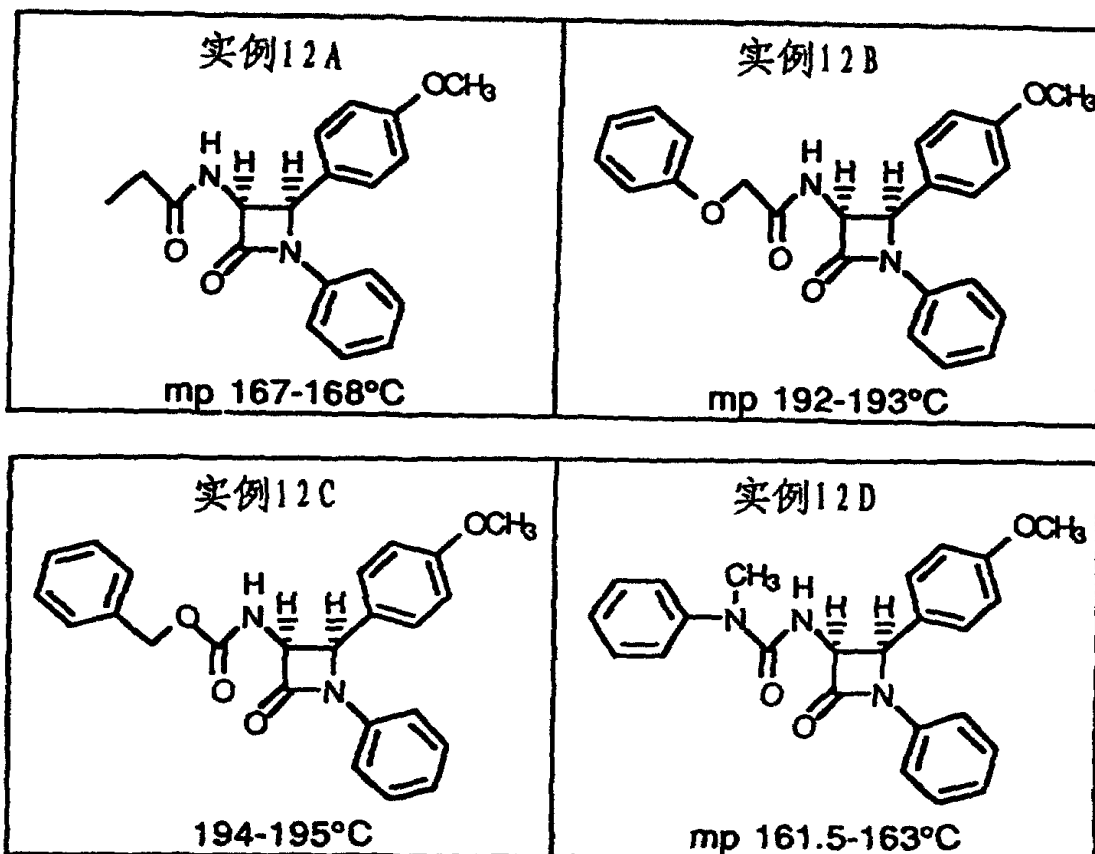
往烧瓶中加入实施例11化合物(27g, 73.6mmol)、丙酮(0.6升)、水(1.3ml, 73mmole)和对甲苯磺酸一水合物(15.4g, 81.1mmole)。将溶液于22℃搅拌5.5小时,并用过滤的方法收集产物(34.1g)。用甲醇重结晶,得到标题化合物:26.0g(79%产率), mp = 200-202℃。

实施例12

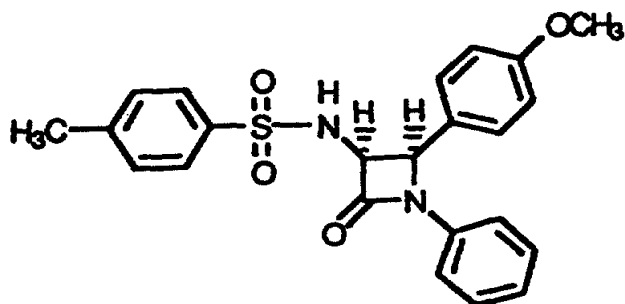


在半小时内，往实施例11的产物(0.60g, 1.36mmole)、三乙胺(0.14g, 1.4mmole)的CH₂Cl₂(2ml)溶液中滴加苯基乙酰氯(0.310g, 2.0mmole)。5小时之后，将反应混合物浓缩至干，残余物用色谱法(硅胶，2:1 己烷: 乙酸乙酯)纯化，得到0.27g(51% 产率)的标题化合物，mp = 212-218℃。

基本上用同样方法得到以下物质

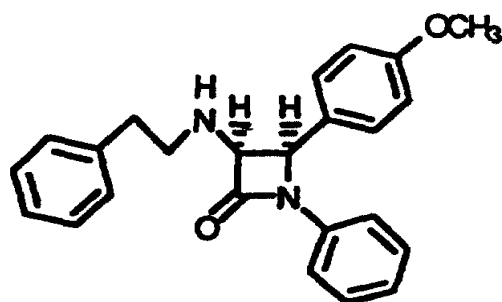


实施例13



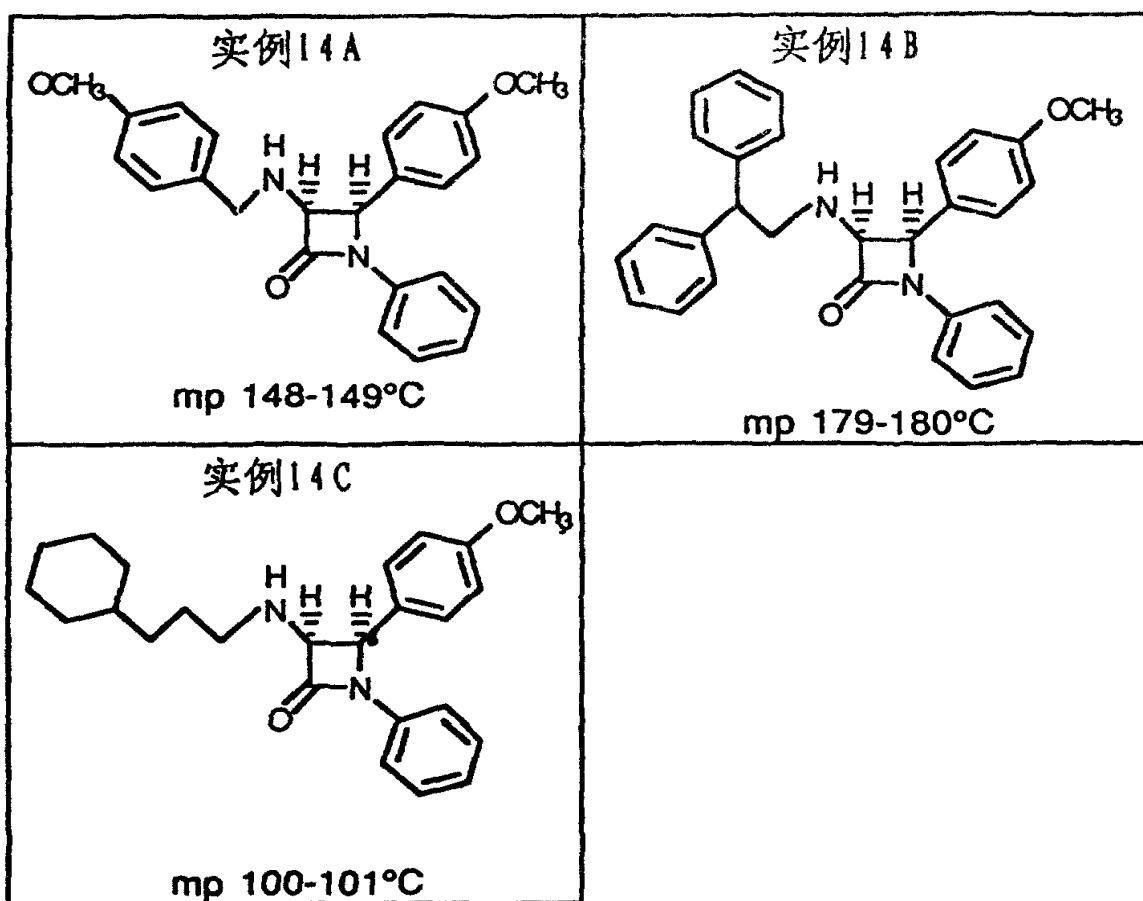
往实施例11的产物(0.80g, 1.8mmole)、 CH_2Cl_2 (15ml)和30% 四丁基氢氧化铵水溶液(2.36ml, 3.64mmole)的双相混合物中加入对甲苯磺酰氯(0.515g, 2.7mmole)。2小时之后, 将混合物用 $1 \times 1\text{N HCl}$ 、 $2 \times \text{H}_2\text{O}$ 洗涤, 并将有机层用 MgSO_4 干燥。浓缩, 然后用乙酸乙酯重结晶, 得到0.38g(50% 产率) 标题化合物, $\text{mp} = 204-205^\circ\text{C}$ 。

实施例14

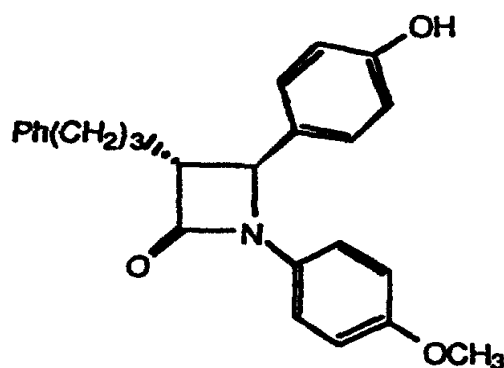


往实施例11的产物(0.8g, 1.8mmole)、甲醇(20ml)和三乙胺(0.19g, 1.8mmole)的溶液中加入苯乙醛(0.44g, 3.6mmole)。0.25小时后, 将 NaBH_3CN (0.172g, 2.7mmole)和 ZnCl_2 (0.174g, 1.3mmole)加到反应混合物中。3.5 小时后, 将反应物用氯化铵骤停, 真空部分浓缩, 并溶于 CH_2Cl_2 。有机层用水洗涤二次, 干燥和浓缩, 得到粗产物。用 CH_2Cl_2 重结晶, 得到0.44g(65% 产率) 标题化合物, $\text{mp} = 138-139.5^\circ\text{C}$ 。

基本上用同样方法得到以下化合物:



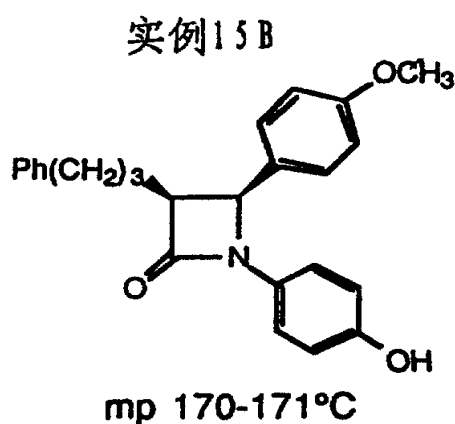
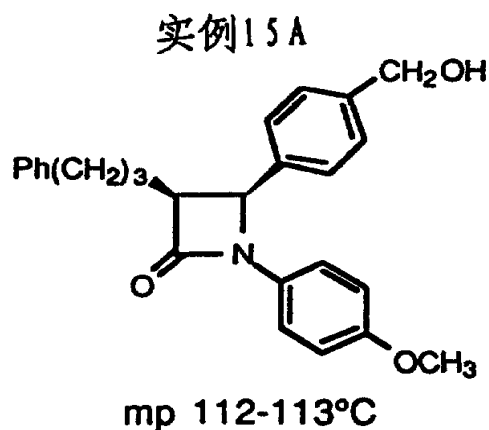
实施例15



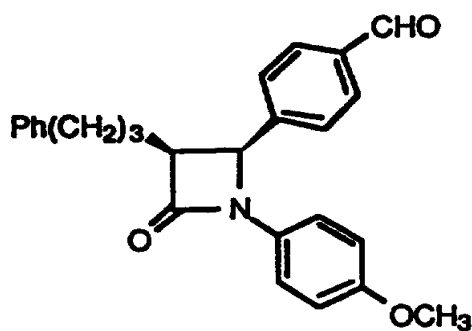
往室温下的实施例14A 化合物(5.1g, 9.8mmole) 的THF(25ml) 溶液中加入49ml(49mol) 1M四丁基氟化铵(49ml, 49mmol, 1M, 于THF 中)。使混合物搅拌过夜。薄层色谱(50% 乙酸乙酯/己烷) 指示出消耗掉原料。把反应混合物转移到分液漏斗中, 分配在饱和氯化铵和乙醚之间, 用乙醚萃取。合并乙醚萃取物, 用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩, 得到残余物。色谱分离后(SiO_2 , 30-40%, 乙酸乙酯/己

烷) 得到3.31g(84%) 标题化合物, mp = 91-92 °C。

基本上按同样方法得到以下化合物:



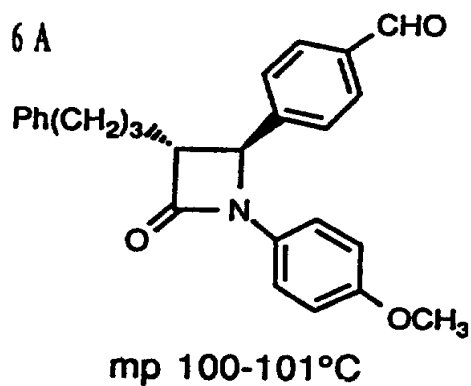
实施例16



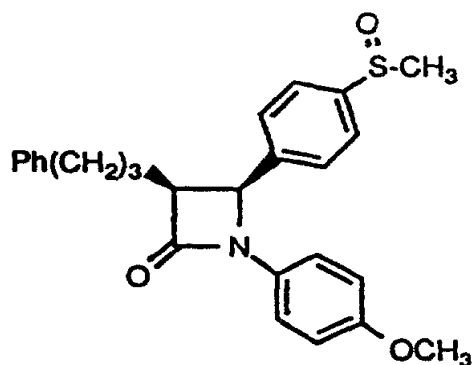
于室温, 将 MnO_2 (0.64g, 7.4mmol) 加到实施例15A 化合物(0.20g, 0.5mmol) 的 CH_2Cl_2 (50ml) 溶液中。薄层色谱(20%乙酸乙酯/己烷) 示出消耗掉原料。用硅藻土过滤混合物, 用 CH_2Cl_2 充分洗涤滤饼。浓缩滤液后得到0.19g(95%) 标题化合物, mp = 129-130 °C。

基本上用同样方法得到以下化合物:

实例16A

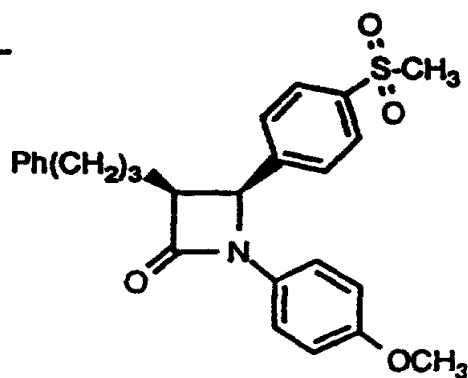


实施例17



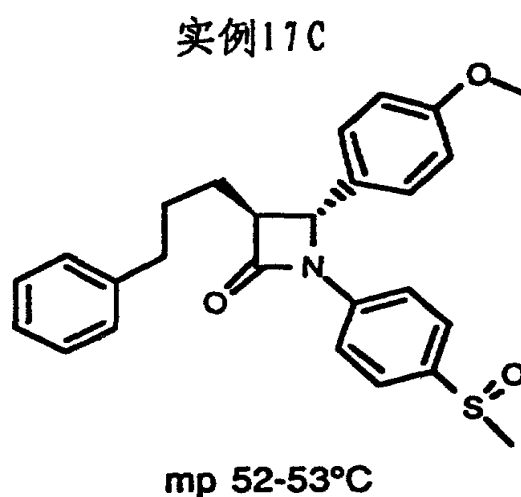
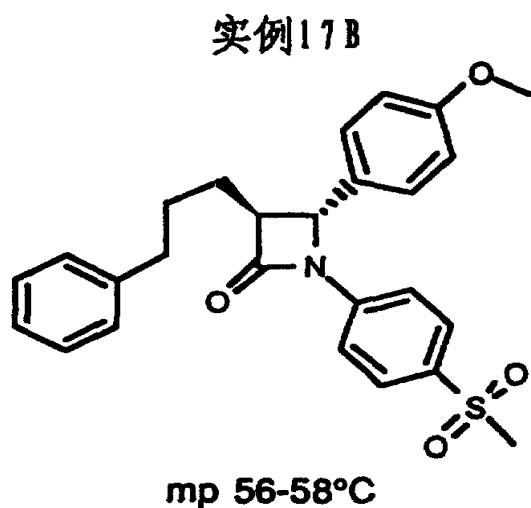
于室温，将间氯过苯甲酸(0.16 g, 0.092 mmol) 加到实施例1AU 化合物(0.31 g, 0.74 mmol) 的 CH_2Cl_2 (4 ml) 溶液中。通过薄层色谱(50%乙酸乙酯/己烷) 监测反应的进程。消耗掉原料之后 (约 1 小时), 加入 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (0.1 g, 1.3 mmol)。混合物再搅拌15分钟。用硅藻土过滤混合物, 滤饼用 CH_2Cl_2 充分洗涤。使用足够的硅胶浓缩滤液, 直到获得自由流动的粉末。将所得粉末装到装有硅胶和5%甲醇/ CH_2Cl_2 的色谱柱中。用5%甲醇/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到0.26 g 标题亚砷 (实施例17) (熔点 134-135 °C) 和 0.50 g 同类的砷:

实施例17A

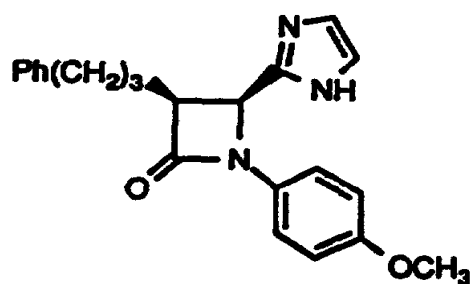


mp 116-117°C

基本上用同样方法得到以下化合物:



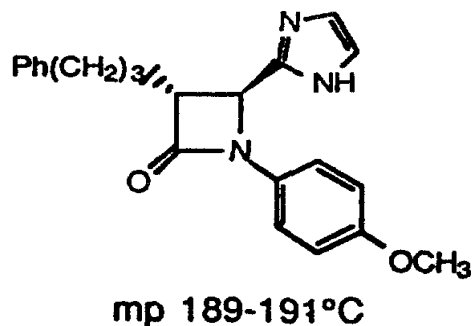
实施例18



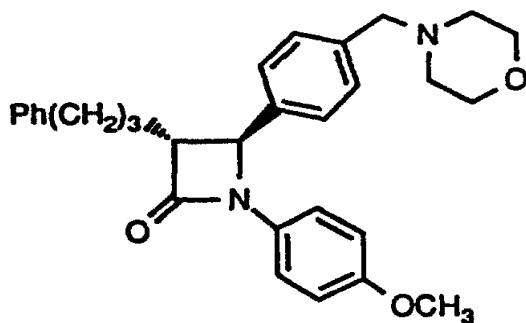
将实施例1AW 化合物(1.72g, 3.49mmol)、20ml THF和3N HCl(20ml)的混合物回流过夜。通过薄层色谱(50%乙酸乙酯/己烷) 监测反应。消耗掉原料后, 将混合物冷却到室温, 用饱和 NaHCO_3 中和并且用乙酸乙酯萃取。合并萃取液, 用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩成固体。用 CH_2Cl_2 / 甲醇重结晶, 得到0.322g 标题化合物, mp = 190.5-191.5°C。

基本上用同样方法得到以下化合物:

实例18A



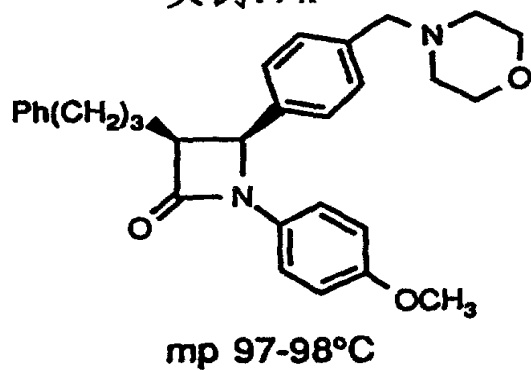
实施例19



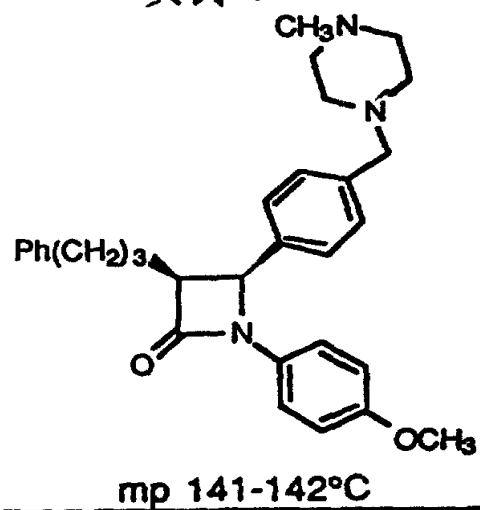
将 NaBH_3CN (0.19 g, 3.0 mmol) 和 ZnCl_2 (0.21 g, 1.5 mmol) 的甲醇溶液加入到室温下的实施例16A 产物 (1.0 g, 2.5 mmol) 和吗啉 (0.44 ml, 5.0 mmol) 的 THF 溶液中。通过薄层色谱 (50% 乙酸乙酯 / 己烷) 监测反应。消耗掉原料之后, 将混合物用 0.1 N NaOH (120 ml) 稀释, 并在旋转蒸发器上除掉有机溶剂。用乙酸乙酯萃取所得溶液。合并萃取液, 用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩成固体。用乙醚 / 己烷重结晶, 得到 0.81 g (69%) 的标题化合物, mp = 100-101°C。

基本上用同样方法得到以下化合物:

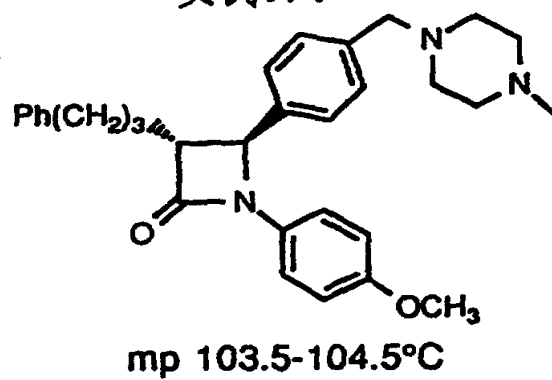
实例19A



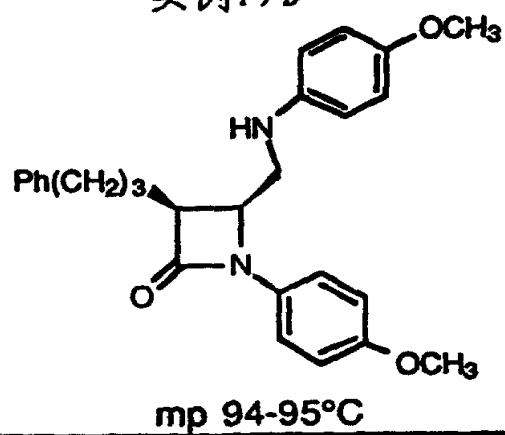
实例19B



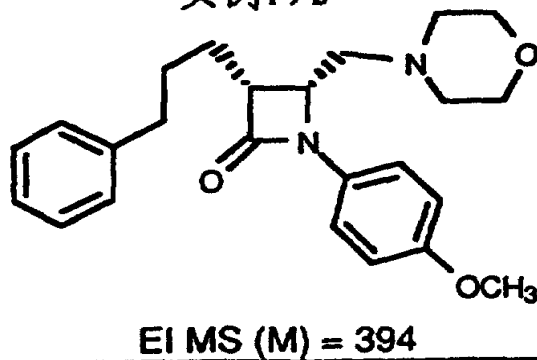
实例19C



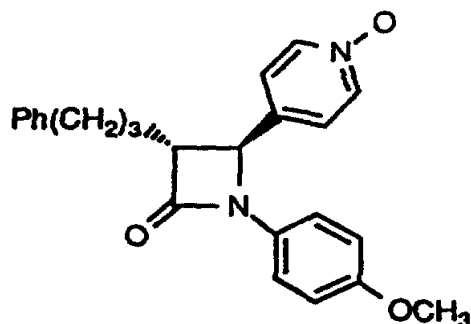
实例19D



实例19E

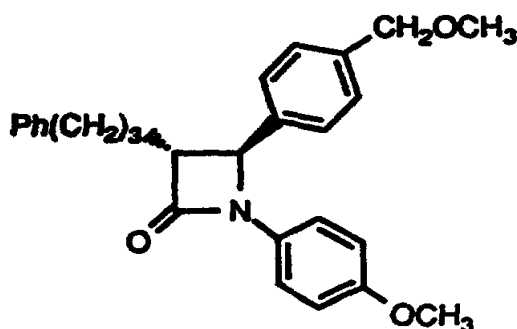


实施例20



用薄层色谱监测(5% 甲醇/ CH_2Cl_2), 将实施例1A 化合物(1.10g, 2.95 mmol)、15% H_2O_2 (0.45 ml)的乙酸(3 ml) 溶液加热到 100°C , 历时 3 小时。消耗掉起始化合物之后, 冷却到室温, 用饱和碳酸钠中和并用乙酸乙酯稀释。过滤混合物并用水和盐水洗涤滤液, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩成固体。色谱分离残余物(硅胶, 10% 甲醇/ CH_2Cl_2) 得到标题化合物, FAB MS($M+1$) = 389。

实施例21

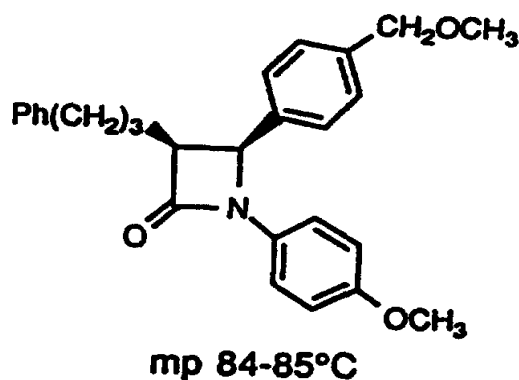


往实施例15A 产物(0.46g, 1.15 mmol)和甲基碘(0.21 ml, 3.45 mmol)的无水DMF(二甲基甲酰胺) 溶液中加入新制备的 AgO (0.40g, 1.73 mmol)。通过薄层色谱监测(50%乙酸乙酯/己烷), 加热混合物到 $40-45^\circ\text{C}$ 。加入成比例量的 AgO 和甲基碘, 直到薄层色谱指示消耗掉起始化合物为止。冷却到室温, 分配在水和乙酸乙酯之间, 并用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯萃取液, 用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩成

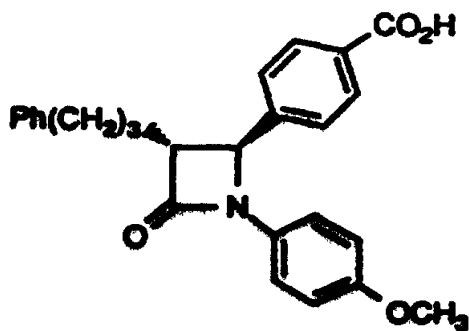
残余物。色谱分离残余物（硅胶，30% 乙酸乙酯/己烷）得到标题化合物，FAB MS($M+1$) = 416。

基本上按同样方法得到以下化合物：

实施例21A



实施例22

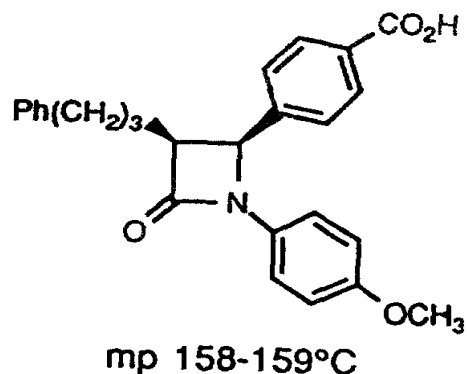


往实施例16产物(2.76 g, 6.94 mmol) 的丙酮(80 ml) 溶液中滴加新制备的琼斯试剂(8 ml)，同时反应温度维持在15-20°C。

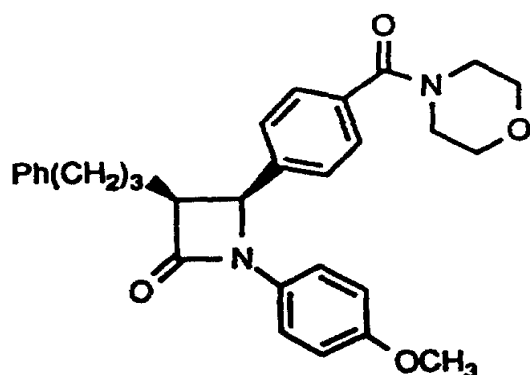
用薄层色谱监测(5% 甲醇/ CH_2Cl_2)。消耗掉起始化合物后，用甲醇骤停反应。浓缩成残余物，并将其分配在 CH_2Cl_2 和水之间。用 CH_2Cl_2 萃取，合并萃取液，用水、10% Na_2SO_3 水溶液和盐水洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。过滤和浓缩后，得到2.90 g 标题化合物，mp = 64-65°C。

基本上按同样方法得到以下化合物：

实施例22A

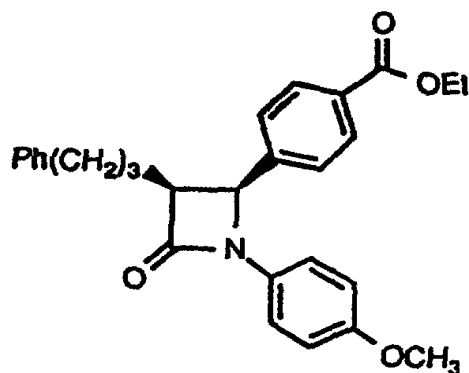


实施例23



往室温下的实施例22A 产物(0.30g, 0.72mmol)、N-甲基吗啉(0.11ml, 0.94mmol)、吗啉(0.13ml, 0.42mmol)和HOBT(0.12g, 0.87mmol)的CH₂Cl₂(8ml)溶液中加入EDCI(0.2g, 1.03mmol)。搅拌混合物过夜。用薄层色谱(5%甲醇/CH₂Cl₂)监测。消耗掉起始化合物后,用CH₂Cl₂稀释,用1M HCl、水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤和浓缩成残余物。色谱分离残余物(SiO₂, 3%甲醇/CH₂Cl₂)得到0.3g(86%)标题化合物, mp = 61-62°C。

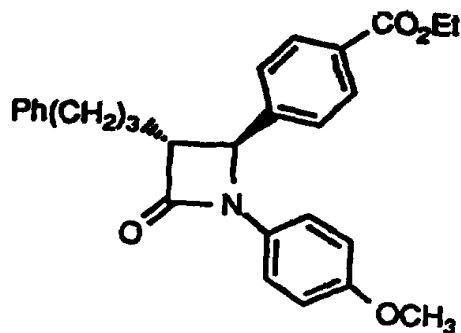
实施例24



往室温下的实施例22A(0.30g, 0.72mmol)、N-甲基吗啉(0.11ml, 0.94mmol)、乙醇(0.1ml, 1.44mmol)和HOBT(0.12g, 0.87mmol)的 CH_2Cl_2 (8ml)溶液中加入EDCI(0.2g, 1.03mmol)。搅拌混合物过夜。用薄层色谱监测(5% 甲醇/ CH_2Cl_2)。消耗掉起始化合物后, 用 CH_2Cl_2 稀释, 用1M HCl、水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩成残余物。色谱分离残余物(SiO_2 , 3% 甲醇/ CH_2Cl_2), 得到0.33g(100%产率)标题化合物, mp = 76–77 °C。

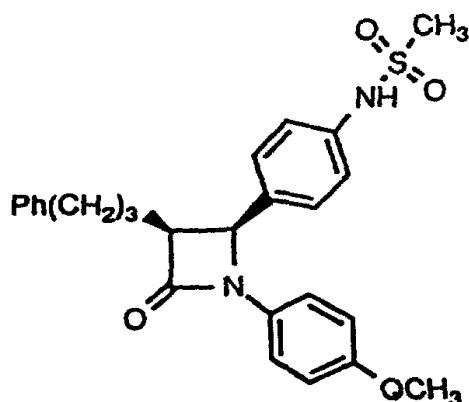
基本上按同样方法得到以下化合物:

实施例24A



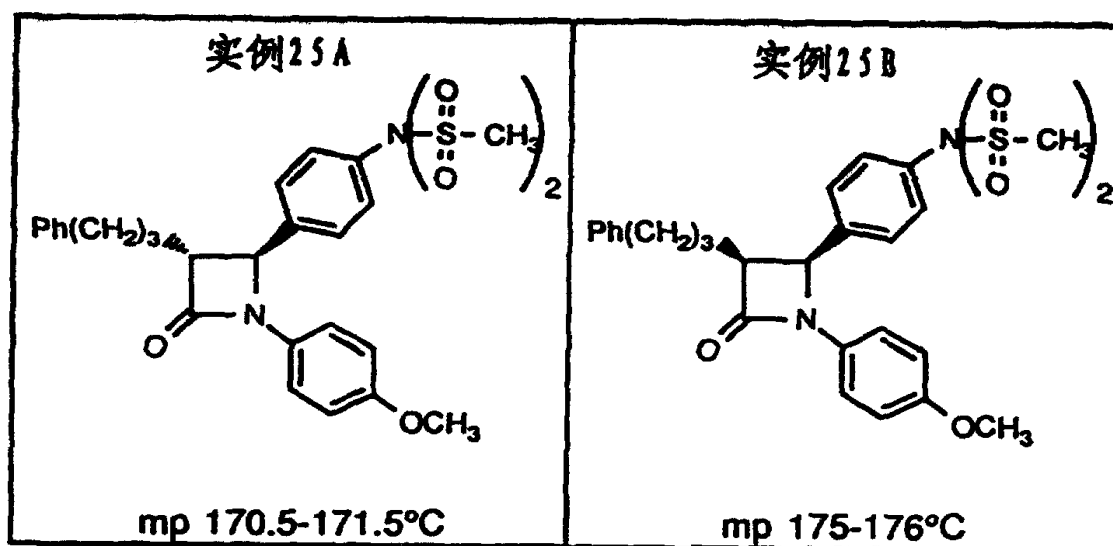
mp 74-75°C

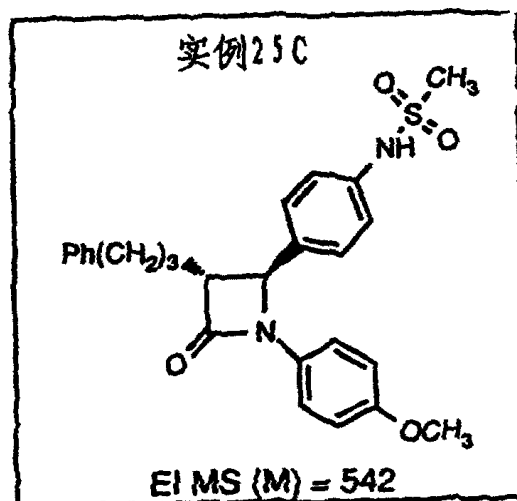
实施例25



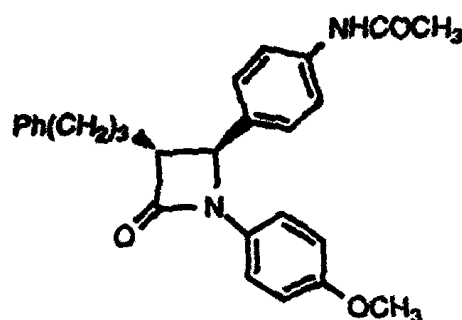
往实施例8B产物(0.26g, 0.67mmol)、吡啶(3滴)的 CH_2Cl_2 (5ml) 的溶液(0℃) 中加入甲磺酰氯(0.05ml, 0.67mmol)。混合物搅拌过夜。用薄层色谱监测(50%乙酸乙酯/己烷)。消耗掉原料之后, 用 CH_2Cl_2 稀释, 用0.5M HCl、5% NaHCO_3 、水和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩成残余物。色谱分离残余物(SiO_2 , 50% 乙酸乙酯/己烷), 得到0.18g(58% 产率) 标题化合物, FAB MS($M+1$) = 465。

用基本上同样的方法得到以下化合物:



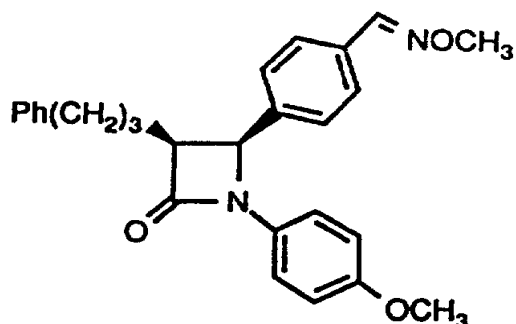


实施例26

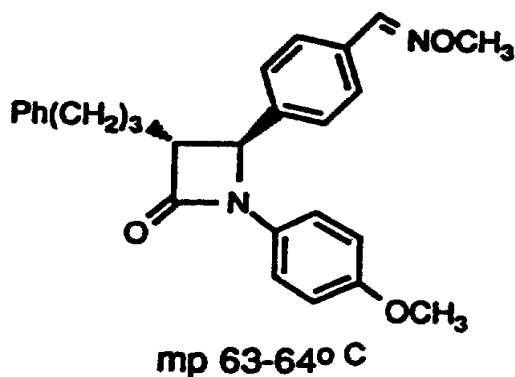


室温下，往实施例8C产物(0.20g, 0.52mmol) 和三乙胺(0.11ml , 0.79mmol) 的 CH_2Cl_2 (3ml) 溶液中加入乙酰氯(0.04ml , 0.57mmol) 。用薄层色谱(50%乙酸乙酯/己烷) 监测。消耗掉原料之后 (约3小时), 用 CH_2Cl_2 稀释, 用5% NaHCO_3 、水和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩, 得到0.19g(85% 产率) 标题化合物, $\text{mp} = 153-154^\circ\text{C}$ 。

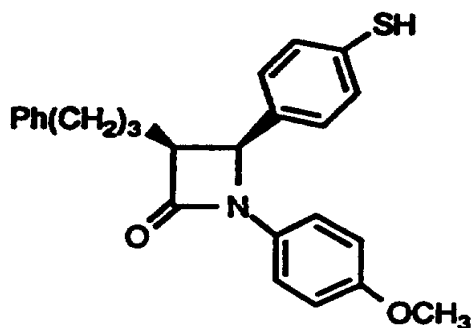
实施例27



将实施例16产物(0.6 g, 1.5 mmol)、盐酸羟胺(0.4 g, 4.5 mmol)、乙酸钠(0.4 g, 4.5 mmol)、甲醇(12 ml)和水(5 ml)的悬浮液回流过夜。用薄层色谱(50%乙酸乙酯/己烷)监测, 起始原料耗用后, 蒸干, 残余物分配在水和乙酸乙酯之间, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩成残余物。色谱分离(硅胶, 20% 乙酸乙酯/己烷)残余物, 得到标题化合物, mp = 98–99 °C, 和实施例27A :

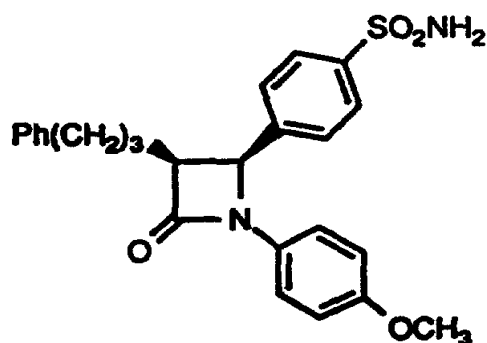


实施例28



将实施例17产物(3.2g, 7.38mmol)、 CH_2Cl_2 (15ml)和三氯乙酸酐(15ml)的溶液回流15分钟。用薄层色谱(100%乙酸乙酯)监测。消耗掉原料之后,蒸除大部分溶剂,冷却到室温,并蒸发。所得残余物溶于50%三乙胺/甲醇溶液(30ml),搅拌15分钟,在旋转蒸发器上蒸干。将残余物重新溶解在 CH_2Cl_2 中,用 NH_4Cl (饱和)洗涤,无水硫酸钠干燥,在足够的硅胶(1g 硅胶/mmole 基质)上过滤和浓缩,得到自由流动的粉末。把粉末装入装有硅胶和30% 乙酸乙酯/己烷的色谱柱中。用30-60%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到2.65g(89%)残余物。用乙醚/ CH_2Cl_2 重结晶,得到标题化合物, $\text{mp} = 134-135^\circ\text{C}$ 。

实施例29

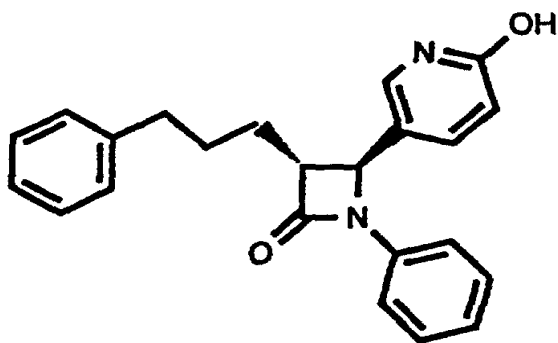


将实施例28产物(1.81g, 4.49mmol)溶于THF(25ml),冷却到 0°C 。加入1N NaOH(5.39ml, 5.39mmol),和氨水溶液(16.8ml, 5.39mmol),然后加入chlorox(6.7ml, 5.39mmol)。用薄层色谱(50%乙酸乙酯/己烷)监测反应。消耗掉起始物之后,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥和浓缩,得到该亚磺胺(1.88g)。

将该亚磺胺(1.88g, 4.49mmol)溶于 CH_2Cl_2 (50ml),加入间氯过苯甲酸(1.70g, 9.88mmol)。用薄层色谱(50%乙酸乙酯/己烷)监测反应。消耗掉起始物后,用固体 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (1.78g, 24.0mmol)停止反应,搅拌20分钟,在足够的硅胶上(1g SiO_2 /mmole 基质)过滤并浓缩,从而得到自由流动的粉末。把粉末装入装有硅胶和50% 乙酸乙酯/己烷的色谱柱

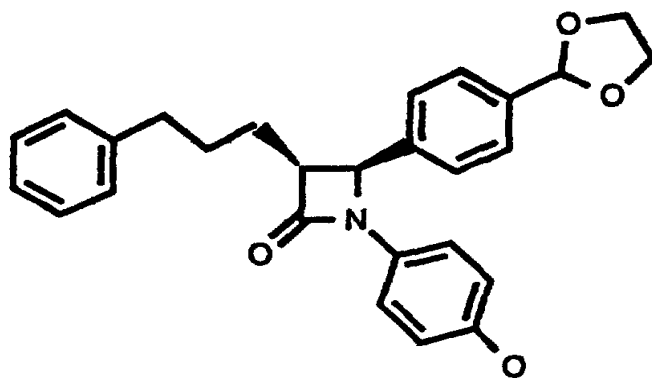
中。 用50% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到0.49g(24%) 标题化合物,
mp = 174-176℃。

实施例30



将 BBr_3 (5.15 ml, 5.15 mmol, 在 CH_2Cl_2 中1M) 加到实施例20化合物 (0.768 g, 2.06 mmol) 的 CH_2Cl_2 (25 ml) 溶液中。用薄层色谱 (30% 乙酸乙酯) 监测反应。消耗掉起始物后, 用 NaHCO_3 (饱和) 和甲醇中止反应, 搅拌30分钟, 用 NaHCO_3 (饱和) 和水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在足够的硅胶上 (1g SiO_2 /mmol 基质) 过滤和浓缩, 从而得到自由流动的粉末。把粉末装入装有硅胶和100%乙酸乙酯的色谱分离柱中。用100%乙酸乙酯洗脱, 然后加入5%甲醇/乙酸乙酯, 得到0.234g(32%) 标题化合物, $\text{CI MS}(\text{M}+1) = 359$ 。

实施例31

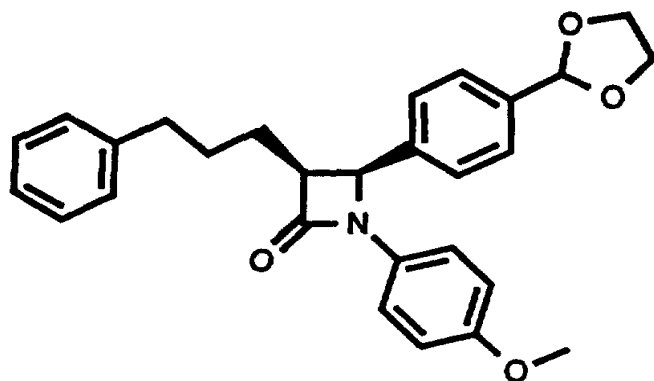


将实施例16产物(0.23g, 0.6 mmol)、乙二醇(0.2 ml, 3.6 mmol)、对甲苯磺酸和甲苯(5 ml) 的混合物回流过夜。用 ^1H 核磁共振与薄层色谱

(50%乙酸乙酯/己烷) 监测反应。冷却到室温, 用 NaHCO_3 (饱和)、水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到0.27g(100%) 标题化合物, EI MS(M) = 443。

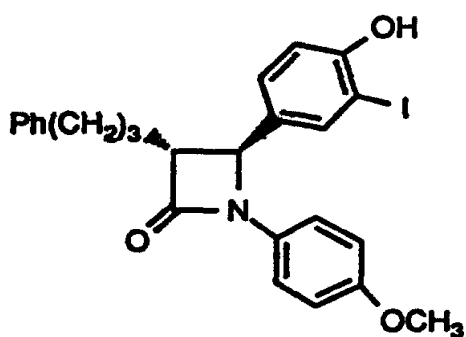
基本上按同样方法得到以下化合物:

实例31A

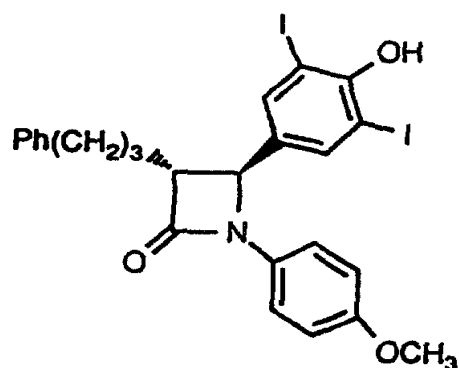


EI MS(M) = 443

实施例32

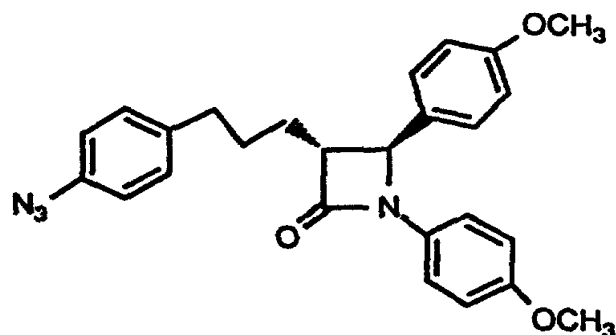


将388mg (1.00mmol) 实施例8F化合物和180mg (1.20mmol) chloramine-T NaI 的4.6ml 二甲基甲酰胺溶液进行搅拌。加入377mg (1.2mmol) _____ 并于室温搅拌18小时。反应混合物分配在30ml 1N HCl 和30ml 乙酸乙酯中。用10% Na_2SO_3 水溶液洗涤有机层并用硫酸镁干燥有机溶液。真空浓缩并色谱分离(硅胶, 40% 乙酸乙酯-己烷) 残余物, 得到170mg 标题化合物, CI MS(M+1) = 514, 和41mg 二碘代类似物(实施例32A):



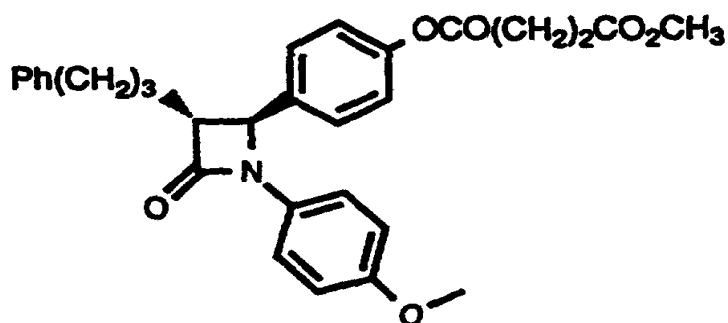
CI MS ($M+1$) = 640

实施例33



于 0°C ，搅拌400mg (0.96mmol) 实施例8E化合物于25ml 乙酸和5ml 水中的混合物，并加入133mg (1.92mmol) NaNO_2 的4.7ml 水溶液。 0°C 搅拌20分钟，加入212mg (3.26mmol) NaN_3 的9ml 水溶液并搅拌3小时，同时升温到室温。用乙酸乙酯稀释和用 NH_4OH 中和。用硫酸镁干燥有机层并浓缩成残余物。用乙醚-己烷重结晶残余物，得到标题化合物， $\text{mp} = 80-84^{\circ}\text{C}$ 。

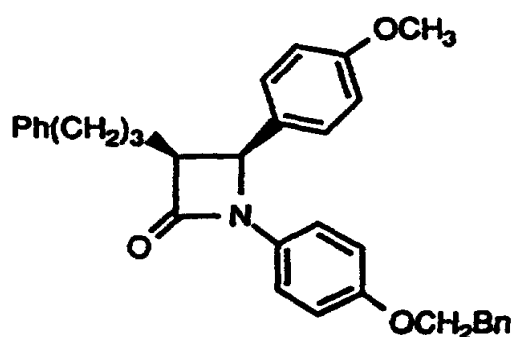
实施例34



将300mg (0.77mmol) 实施例8F化合物溶于3ml CH_2Cl_2 ，加入98 μl

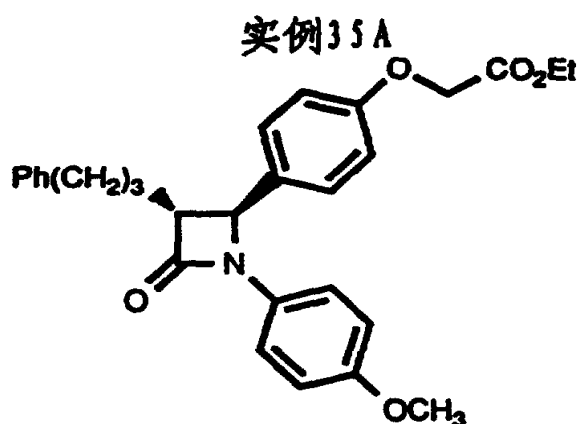
(120 mg, 0.80 mmol) 3-甲酯基丙酰氯和 146 μ l (109 mg, 0.84 mmol) Hünig 碱。室温搅拌1.5 小时。再加入另一全份的酰氯和Hünig 碱并再搅拌 1 小时。反应混合物分配在乙酸乙酯和1N HCl 中。用硫酸镁干燥乙酸乙酯层并浓缩成残余物。色谱分离该残余物(SiO_2 , 40% 乙酸乙酯-己烷) 并通过 1 级碱性氧化铝过滤, 用50% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到 334 mg (86%) 标题化合物, EI MS (M^+) = 501.25。

实施例35

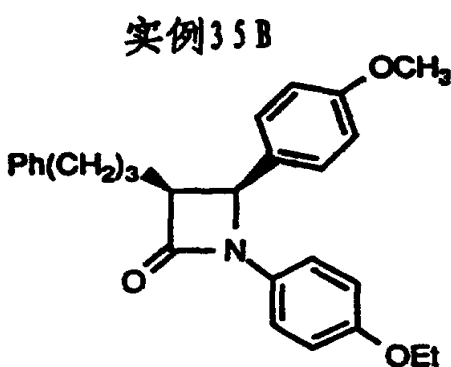


将苄基溴(0.44 g) 加到实施例15B(1.0 g) 的丙酮(15 ml) 溶液中 (含 0.715 g K_2CO_3)。将反应混合物回流加热26 小时。然后把反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取产物。粗产物用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到 0.908 g (74% 产率) 所需产物, $\text{mp} = 115-116^\circ\text{C}$ 。

基本上按相同的方法得到以下化合物:



CI MS ($M+1$) = 474

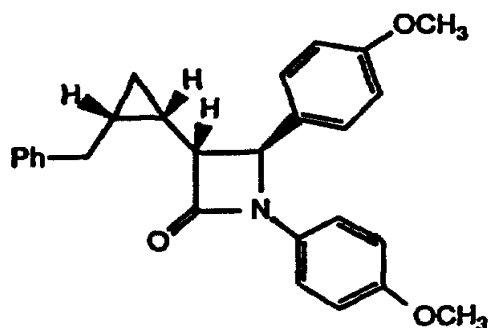


元素分析: $C_{27}H_{29}NO_3$

理论值: C 78.04 , H 7.03, N 3.37

实测值: C 78.00 , H 7.02, N 3.55

实施例36

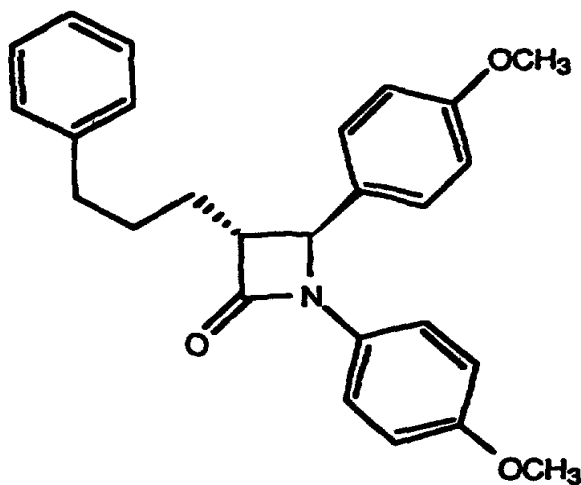


将实施例7AI 化合物(0.19 g) 冷却到 -20°C 。往里加入二乙基锌的甲苯溶液(4.3 ml 1.1 M溶液)，然后加入二碘甲烷(2.56 g)。在3小时内，让反应混合物缓慢升到室温。然后用5分钟的时间将反应混合物加热到 45°C 。冷却之后，反应混合物用 NH_4Cl 水溶液处理，并将产物用乙醚萃取。有机层用水、盐水洗涤并浓缩得到残余物。将残余物用色谱法(SiO_2 ，乙酸乙酯/己烷(3:7))纯化，得到标题化合物(0.17 g, 88% 产率)，元素分析:

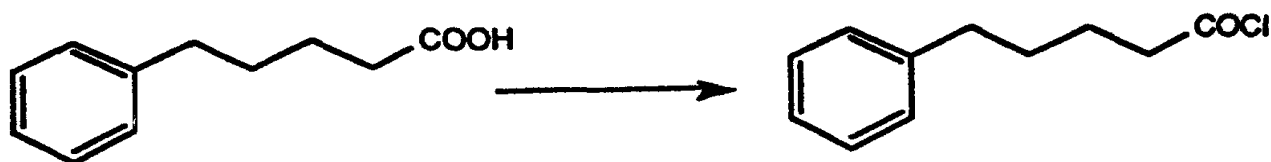
理论值: C 78.42 , H 6.58, N 3.39

实测值: C 78.32 , H 6.48, N 3.61

实施例37

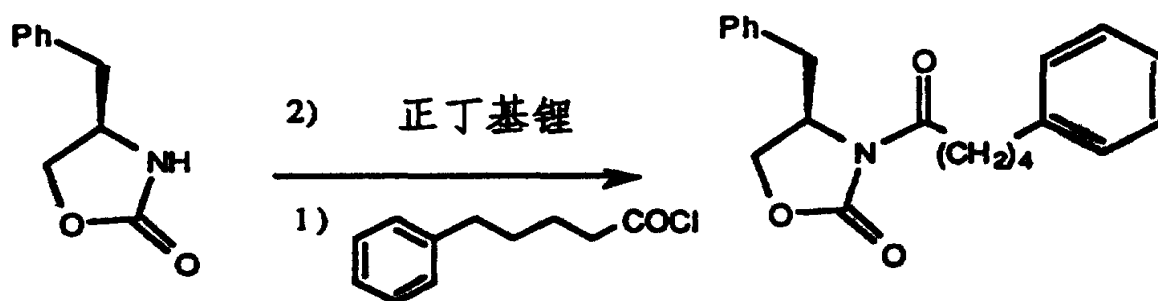


步骤(a)



在一个配有冷凝器和干燥管的500ml 圆底烧瓶中混合5-苯基戊酸 (89.9g, 0.504mol) 和 SOCl_2 (89.3ml, 1.225mol)。将烧瓶加热到70℃并使反应保持在回流温度1小时。真空蒸馏(50-100mm Hg) 过量的 SOCl_2 ，并往所得混合物中加入200ml 无水甲苯。第二次真空蒸馏，以除去甲苯和任何残存的 SOCl_2 。将188ml 无水THF 加到反应器中存留的粗的酰氯中，并将所得溶液直接用于下步骤。

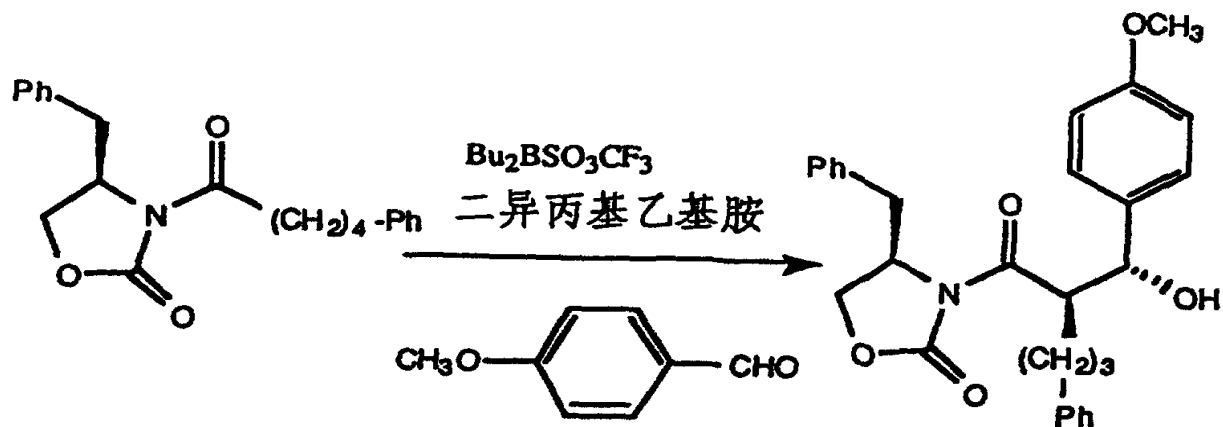
步骤(b)



在无水氮气氛中，合并76g(0.4289mol) R-(+)-4-苄基-噁唑烷酮和1.3 升无水THF。把所得溶液冷却到-78℃，并加入278ml 1.6M正丁基锂的己烷溶液，历时30-40分钟。加入之后，再搅拌混合物30分钟。在45分钟时间内，加入得自步骤(a) 的5-苯基戊酰氯溶液。让混合物升到0℃，并搅拌1小时。加入673.6ml K_2CO_3 (1M水溶液) 骤停反应并搅拌1小时。在30-35℃真空蒸出THF。用1升水稀释残余物，并用三份各800ml 的 CH_2Cl_2 进行萃取。合并有机萃取液并用800ml 水、然后800ml 盐水洗涤。用 MgSO_4 干燥有机萃取液，过滤，然后真空浓缩成油状物。

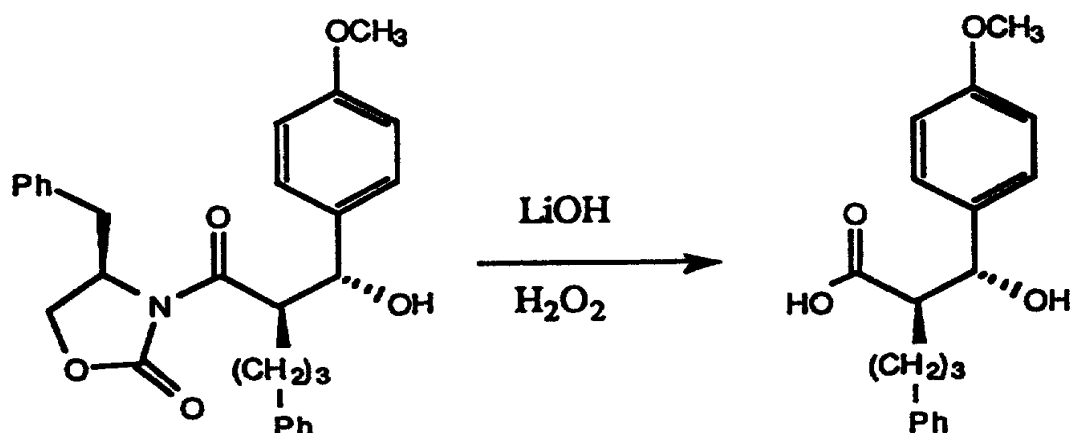
将该油状物溶于200ml 己烷，然后真空蒸馏出己烷。再用己烷处理两遍，然后将该油溶于1.7ml CH_2Cl_2 。所得溶液直接用于下步骤。

步骤(c)



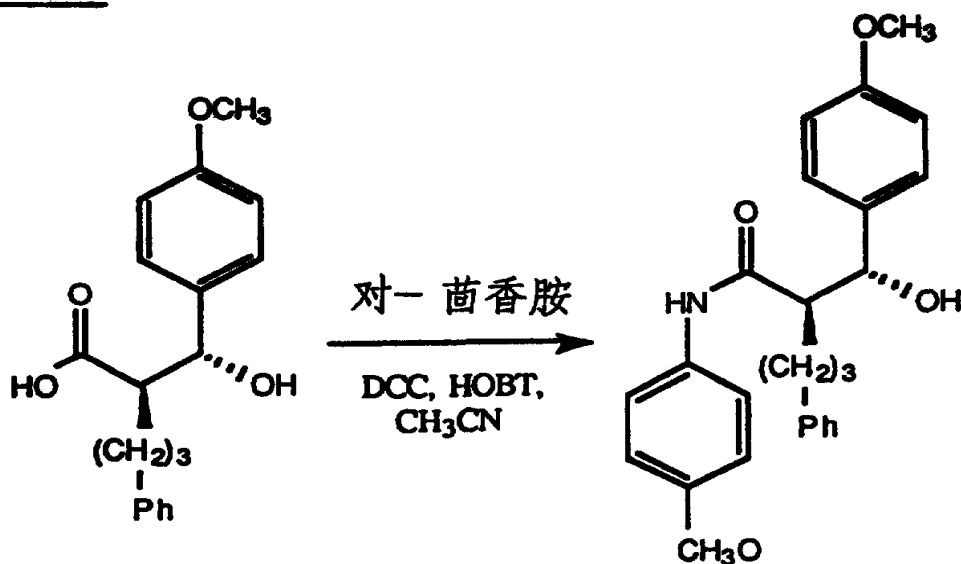
在干燥的氮气气氛中，将得自步骤(b)的溶液冷却到 -5°C — 0°C 。以能使反应混合物的温度维持在 -6°C — -3°C 的速率加入129.8ml 三氟甲磺酸二正丁基硼。加入之后，搅拌混合物10分钟，然后以维持反应混合物在 -6°C — -3°C 的速率加入97.12ml 二异丙基乙基胺。加入之后，于 0°C 搅拌混合物30分钟，然后将混合物冷却到 -78°C 并搅拌30分钟。加入57.4ml 对-茴香醛并于 -78°C 搅拌混合物30分钟，然后于 0°C 搅拌1小时。在将温度维持在 0°C — 5°C 的同时，加入688.2ml pH7 缓冲液 (68g KH_2PO_4 , 12g NaOH 和800ml 水) 骤停反应，然后加入473ml 30% H_2O 和于 0°C 搅拌所得混合物1小时。用三份各600ml 己烷: 乙酸乙酯(1:1)萃取混合物。合并有机萃取液并用800ml 饱和 NaHCO_3 (水溶液) 洗涤，然后用800ml 盐水洗涤。用硫酸钠干燥有机萃取液，过滤和蒸发成油状物。用己烷/乙酸乙酯(1:1) 结晶该油状物，得到176g 白色固体状产物。

步骤(d)



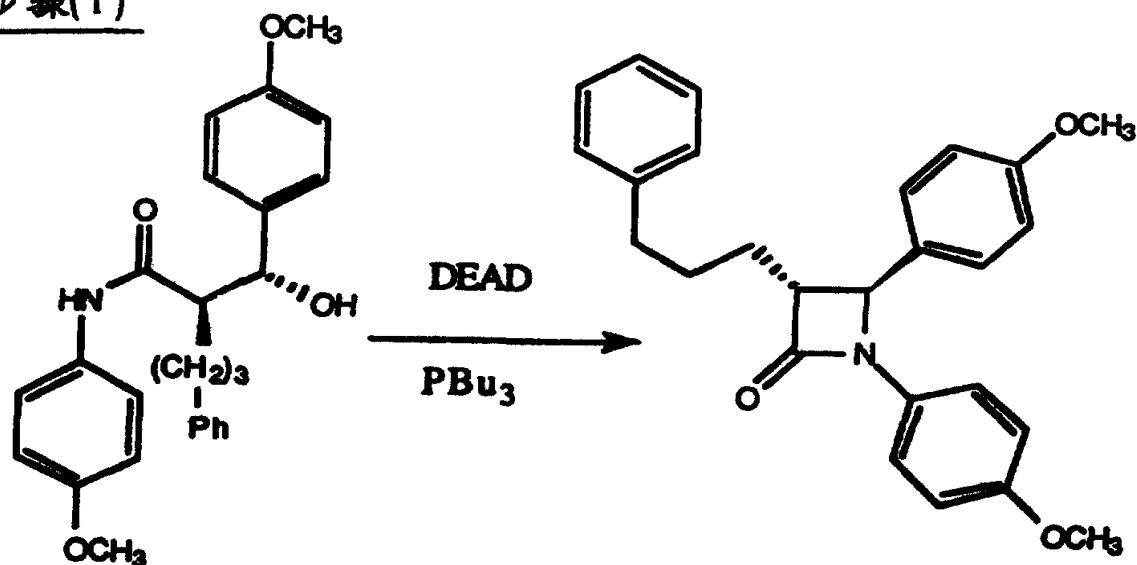
合并步骤(c) 产物(170g, 0.36mol)、1595ml THF和400ml 水, 搅拌混合物并冷却到约 3°C 。用15分钟, 往混合物中加入226ml (2.156mol) 30% H_2O_2 , 然后加入LiOH(36.2g, 0.862mol) 的400ml 水溶液, 历时30分钟。于 0°C - 5°C , 搅拌反应混合物 3小时。加入272g Na_2SO_3 的850ml 水溶液, 历时10分钟, 同时温度保持在 27°C 。真空蒸出大部分溶剂, 并加水 7升。用四份各1.7 升甲苯萃取。用3N HCl 酸化水层到pH3.4。用 1份2.6 升和 2份1.7 升的乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯萃取液, 用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 然后蒸发, 得到白色固体状产物, 112g。

步骤(e)



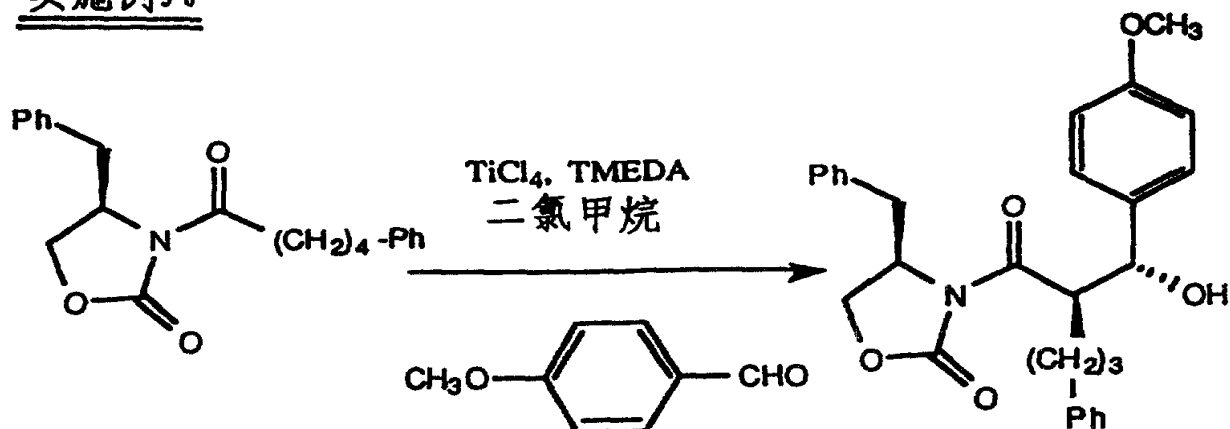
合并步骤(d) 产物(19.47g, 62mmol)、400ml 乙腈、9.49(62mmol) 1-羟基苯并三唑(HOBT)、22.91g(186mmol) 对茴香胺和14.05g (68.2mmol) 二环己基碳化二亚胺(DCC)。于40℃搅拌反应混合物4小时, 通过薄层色谱(6:4 己烷/乙酸乙酯) 确定起始物的消耗情况。将混合物浓缩到其体积的1/3, 并分配在300ml 水和300ml 乙酸乙酯之间。过滤有机层, 然后用200ml 1N HCl 洗涤, 然后用两份各100ml 的饱和 NaHCO_3 和两份各100ml 盐水洗涤。用硫酸钠干燥有机层和浓缩, 得到固体状产物(24g)。

步骤(f)



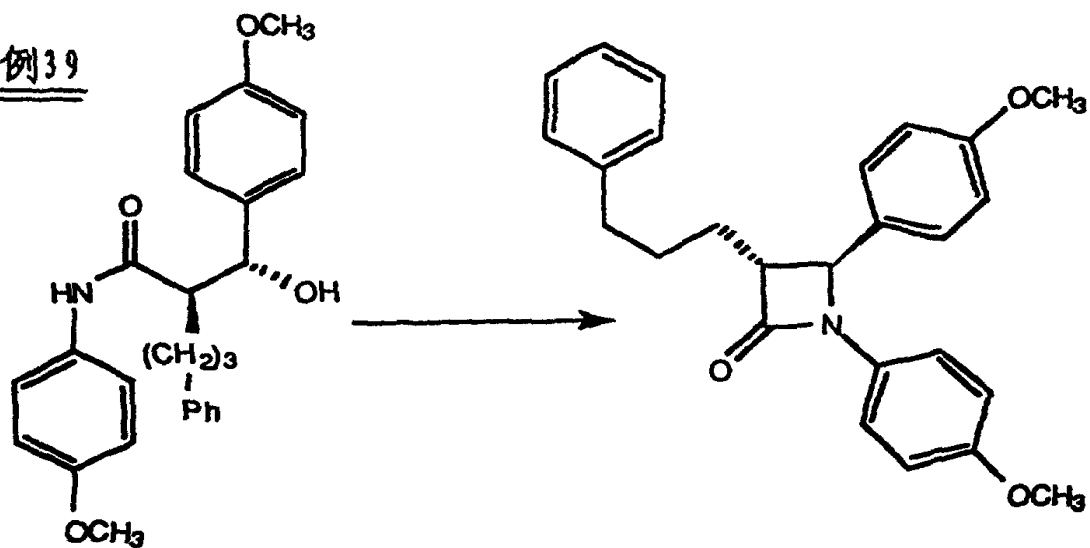
在干燥的氮气中, 合并步骤(e) 产物(115g, 0.2745mol)和2.3升THF 并冷却到 -70°C 。搅拌混合物, 同时加入137ml(0.551mol) 三正丁基膦的113ml THF 溶液和163ml(1.03mol) 偶氮二甲酸二乙酯(DEAD), 历时2小时。让反应混合物升到室温并搅拌过夜。真空除溶剂。用 CH_2Cl_2 / 己烷/乙酸乙酯(70:24:6) 作洗脱剂, 通过硅胶柱过滤残余物。蒸发溶剂, 并通过制备高效液相色谱(硅胶, 15%乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物, 得到88g(80% 产率) 的该 β -内酰胺产物。

实施例38

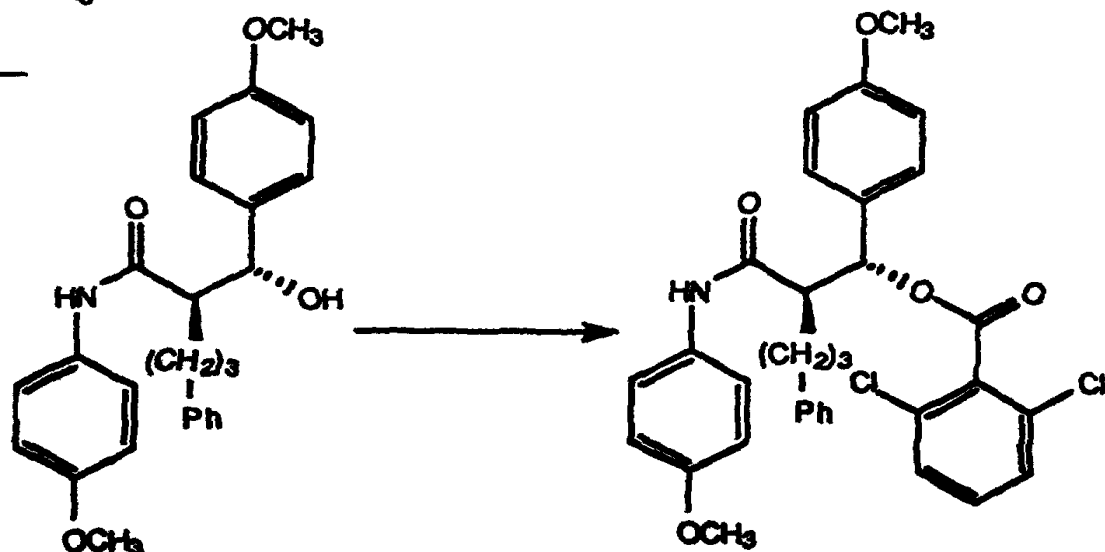


将实施例33.7g(0.1mol) 实施例37 (步骤b)的产物溶于200ml CH_2Cl_2 ，得到的溶液冷却到 -20°C 。搅拌冷却的溶液并加入11ml (0.1mol) TiCl_4 。于 -20°C 搅拌混合物10分钟，然后用10分钟缓慢加入30ml (2当量) 四亚甲基乙二胺(TMEDA)，同时使温度保持在 -10°C 以下。于 -15°C 至 -10°C 搅拌混合物10分钟，然后加入24ml (2当量) 对茴香醛。于 -15°C 至 -10°C 搅拌1小时，然后让混合物升到 10°C ，同时搅拌40分钟。加入600ml 10% 酒石酸水溶液骤停反应，然后加入600ml 乙酸乙酯。充分搅拌，然后分层，再用200ml 乙酸乙酯萃取水相。合并有机萃取液并用水、饱和 NaHCO_3 (水溶液) 和水依次洗涤。用无水 Na_2SO_4 干燥有机溶液，过滤，然后浓缩成残余物。用100ml 乙酸乙酯加210ml 己烷的混合物结晶残余物，得到36.8g 所需化合物，该化合物可用于实施例37的步骤(d)。

实施例39



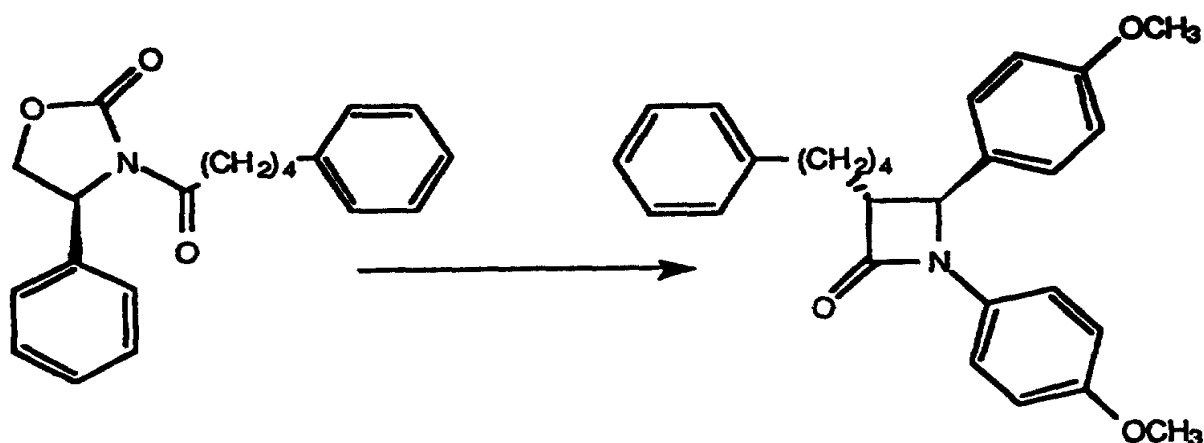
步骤(a)



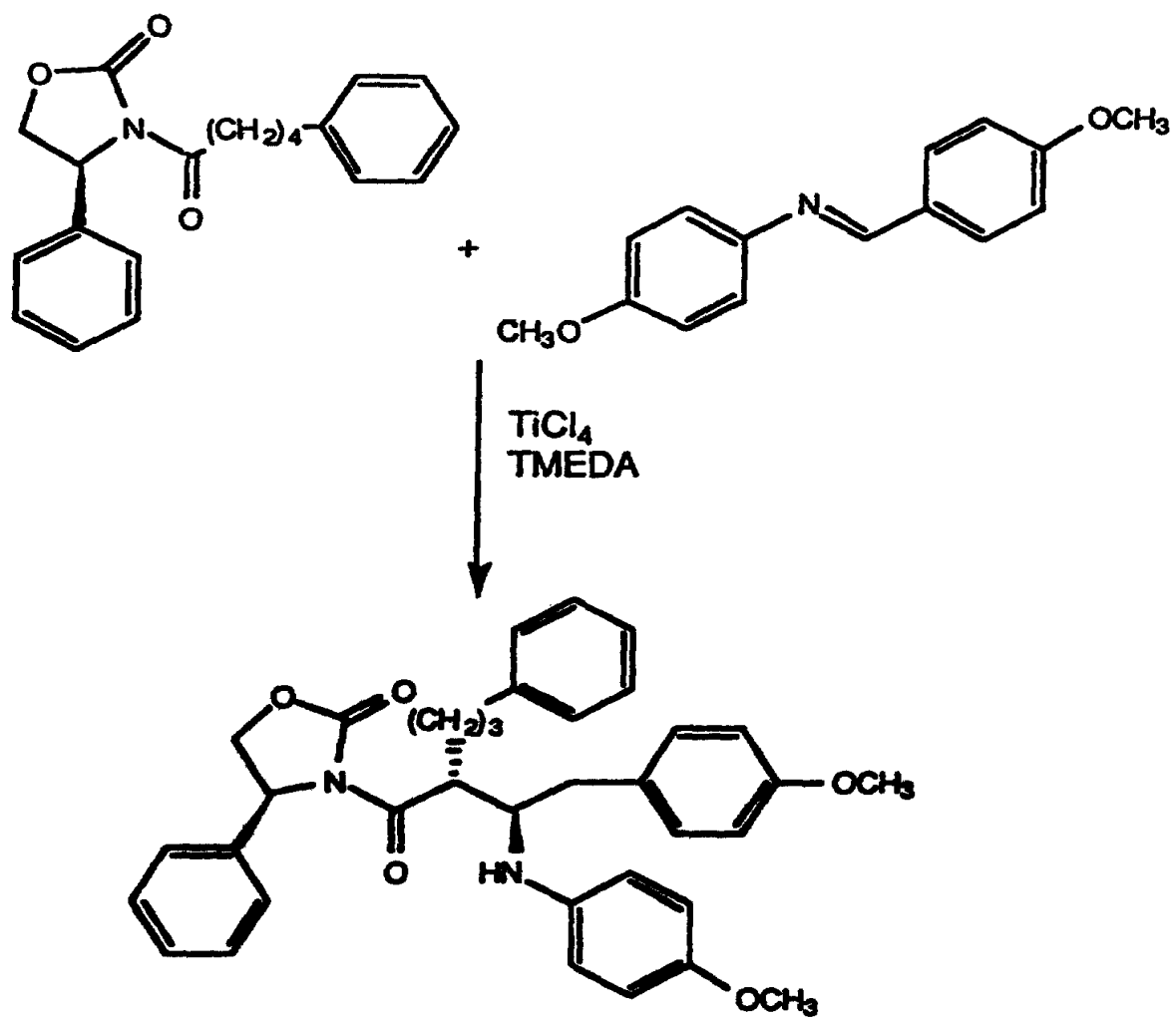
将500g(0.85mol) 实施例37 (步骤e)的产物溶于1700ml CH₂Cl₂ , 然后加入4.0g(12mmol) 四正丁基硫酸氢铵。搅拌混合物, 同时冷却到10℃-20℃并加入50% NaOH水溶液(200g)。在30分钟内, 往搅拌着的混合物中缓慢加入60g(285mmol) 2,6-二氯苯甲酰氯。于15℃-20℃继续搅拌3小时, 然后把混合物倒入2000ml 冷水中。分层, 水洗有机层直至得到中性pH。蒸馏二氯甲烷, 使体积减小到800ml 。回流加热溶液并加入800ml 庚烷。将热溶液冷却到0℃进行结晶。过滤收集产物, 得到116g 该二氯苯甲酸酯产物。

[illegible]

实施例40

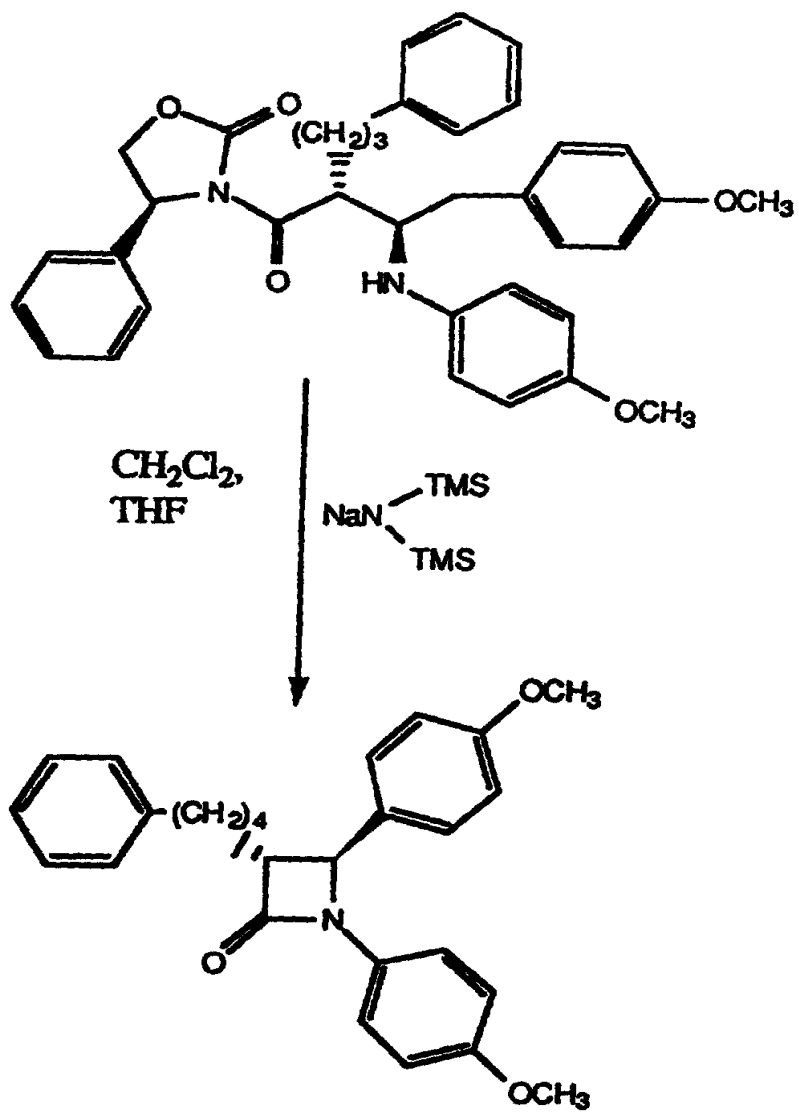


步骤(a)



将3.23 g (10 mmol) 实施例37 (步骤b) 的产物溶于50 ml CH_2Cl_2 , 然后在氮气氛下搅拌, 同时冷却到 -20°C 。加入10 ml (10 mmol) 1 M TiCl_4 的 CH_2Cl_2 溶液, 搅拌混合物 5 分钟, 然后加入1.5 ml (10 mmol) TMEDA。于 -25° 至 -20°C 搅拌混合物 1 小时, 然后用30 分钟缓慢加入4.8 g (20 mmol) 席夫碱 (得自茴香醛和对茴香胺, 呈溶于50 ml CH_2Cl_2 的溶液形式) 。于 -20°C 搅拌混合物30 分钟, 然后逐渐升温到 0°C 。用高效液相色谱(Zorbax[®] Sil 柱, 1:4 乙酸乙酯/己烷) 监测反应, 同时于 0°C 进行搅拌, 直至反应完毕。倒入50 ml 10%酒石酸水溶液骤停反应。用乙酸乙酯萃取, 然后依次用饱和 NaHCO_3 (水溶液) 和盐水洗涤有机萃取液。用无水硫酸钠干燥有机溶液, 过滤, 然后浓缩, 得到粗产物。用乙酸乙酯/己烷结晶, 得到纯化的产物。

步骤(b) :



将0.505g(0.89mmol)步骤(a)的产物溶于25ml CH₂Cl₂,得到的溶液于0℃搅拌,然后用1.77ml(1.77mmol)1M的双-三甲基甲硅烷基氮化钠的THF溶液处理。搅拌混合物,同时升温到室温,然后继续搅拌,直至按高效液相色谱测定消耗掉起始物为止(典型地1-1½小时)。将混合物加入到10%酒石酸(水溶液)中骤停反应。有机层依次用饱和NaHCO₃(水溶液)和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。过滤和浓缩,得到标题化合物。

以下制剂是本发明剂型的一些例子。在各制剂中,术语“活性化合物”规定为式I或II的化合物,优选为(3R,4S)-1,4-双-(4-甲氧基苯基)-3-(3-苯基丙基)-2-氮杂环丁酮。但是,该化合物可用同样有效量的其它式I或II化合物替代。

实施例 A

片剂

编号	成 分	mg / 片	mg / 片
1	活性成分	100	500
2	乳糖USP	122	113
3	玉粉淀粉, 食品级, 10% 纯水中的糊	30	40
4	玉米淀粉, 食品级	45	40
5	硬脂酸镁	3	7
总 计		300	700

生产方法

在合适的混合机中将1和2号成分混合10-15分钟。用3号成分将混合物造粒。需要的话,通过粗筛子(如,1/4",0.63cm)研磨湿颗粒。干燥湿颗粒。需要的话,将干燥的颗粒过筛,并与4号成分混合,混合时间为10-15分钟。加入5号成分,混合1-3分钟。用适当的压片机将混合物压制成合适的尺寸和重量。

实施例 B

胶囊

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

生产方法

在合适的混合机中将1, 2 和 3号成分混合10-15分钟。加入 4号成分, 并混合1-3 分钟。用合适的封装机, 将混合物装入合适的两件式硬明胶囊中。

采用上述试验方法, 对优选化合物得到以下活体内和体外试验数据, 在下表中的化合物由相应的实施例编号所示。对于体外ACAT数据, 负百分抑制率代表表观激发率, 而正数代表抑制率。对于活体内结果, 数据表示为相对于对照组的变化百分率, 因此, 负数指示正面的脂质降低作用。

实例号	ACAT (体外)			% 降低率 (活体内)		
	IC50 (mM)	% 抑制率	浓度 (mM)	血清胆甾醇	胆甾醇酯	剂量 mg/kg
1	---	38	10	-45	-95	50
				-17	-55	10
				0	0	5
1A	7.5	83	25	-10	-26	100
1B	---	28	10	0	0	50
1C	---	22	10	-6	-15	50
1D	---	39	10	0	0	50
1E	---	3	10	---	---	---
1F	---	61	10	0	20	50
1G	---	21	10	-11	0	50
1H	---	57	10	-21	-51	50
1I	4.5	81	10	---	---	---
1J	3.0	86	10	---	---	---
1K	---	-70	10	0	0	50
1L	---	20	10	-31	-75	50
				-22	-34	10
				-25	-30	5
1M	7.0	80	10	-11	-31	25
1P	---	39	10	-19	-54	50
1S	---	-19	10	0	-32	85
1T	---	-11	10	0	0	50
1U	19	58	10	0	0	50
1V	---	64	10	---	---	---
1W	---	9	10	---	---	---
1X	---	9	10	-12	0	50
1Y	---	50	10	---	---	---
1Z	---	-15	10	-15	-39	50
1AA	---	-36	10	---	---	---
1AB	---	17	10	---	---	---
1AC	---	40	10	-16	-33	50

1AD	---	-5	10	---	---	---
1AE	---	-7	10	---	---	---
1AF	---	0	10	---	---	---
1AG	---	-3	10	-16	-29	50
1AH	---	4	10	---	---	---
1AI	---	27	10	---	---	---
1AJ	---	-17	10	0	0	50
1AK	---	-33	10	---	---	---
1AL	---	-43	10	0	0	50
1AM	---	---	---	-12	-29	50
1AN	---	---	---	-34	-85	50
1AO	---	---	---	-33	-78	50
1AP	---	---	---	-51	-95	50
1AQ	---	---	---	-20	-22	50
1AR	---	-41	10	-22	-25	50
1AS	1.0	83	10	0	-19	50
1AT	5.0	70	10	0	-28	50
1AU	---	44	10	0	-21	50
1AV	---	7	10	15	0	50
1AW	---	68	10	-14	-16	50
1AX	---	---	---	-16	-52	50
1AY	---	---	---	-28	-78	50
1AZ	---	---	---	-37	-91	50
1BA	---	---	---	0	-0	50
1BB	---	-16	10	0	0	50
1BC	---	-2	10	0	0	50
1BD	---	17	10	0	-25	50
1BE	---	30	10	-10	-21	50
1BF	---	-17	10	0	-23	50
1BG	---	3	10	12	0	50
1BH	---	50	10	0-	0	50
1BI	---	59	10	-17	-45	50
1BJ	---	56	10	0	0	50
1BK	---	55	10	0	0	50

1BL	---	42	10	-10	0	50
1BM	---	38	10	0	-21	50
1BN	7.0	---	---	-16	0	50
1BO	5.4	79	10	-48	-93	50
1BP	---	58	10	-9	0	50
1BQ	---	35	10	0	-17	50
1BR	---	---	---	-15	-70	50
1BS	---	---	---	0	-43	50
1BT	---	---	---	0	0	50
1BU	---	---	---	-39	-95	50
1BV	---	---	---	-11	0	50
1BW	---	---	---	-9	-29	50
1BX	---	---	---	0	0	50
1BY	---	---	---	-18	-72	50
1BZ	---	---	---	-9	0	50
1CA	---	---	---	-12	0	50
1CB	---	33	10	0	0	50
1CC	---	46	10	0	0	50
1CD	7.0	84	10	0	-23	50
1CE	---	15	10	-19	-17	50
1CF	---	53	10	-23	-47	50
1CG	---	8	10	-30	-61	50
1CH	---	---	---	-49	-95	50
				-41	-90	10
				-24	-80	3
1CI	---	26	10	-8	-23	50
1CJ	---	---	---	0	0	50
1CK	---	-12	10	0	-28	50
1CL	---	89	10	0	-18	50
1CM				0	0	50
1CN	---	-28	10	0	0	50
2	6.0	82	10	-15	-37	5
				-28	-69	10
2A	25	---	---	0	0	50

3	---	56	10	0	0	50
3A	---	33	10	-12	-29	50
3B	6.0	84	10	-11	-16	50
3C	---	-18	10	---	---	---
3D	12	42	10	0	0	50
3E	---	-24	10	0	0	50
3F	1.7	82	10	0	-31	50
3G	5.0	74	10	9	0	50
3H	---	66	10	-10	31	50
3I	---	43	10	-9	0	50
3J	---	45	10	0	-16	50
3K	---	19	10	0	0	50
3L	---	53	10	0	0	25
3M	---	13	10	0	0	50
3N	---	62	10	0	0	50
3O	---	-28	10	0	0	50
3Q	---	3	10	-6	0	50
3R	---	-8	10	0	0	50
3T	---	-9	10	---	---	---
3U	---	46	10	0	0	50
3V	6.5	60	10-	0	0	50
3W	---	56	10	0	0	50
3X	---	3	10	---	---	---
3Y	---	-33	10	0	0	50
4	---	16	10	---	---	---
5	18	33	10	-29	-77.5	50
				-20	-72	25
				-21	-60	10
5A	---	-70	10	---	---	---
5C	---	21	10	-17	-24	50
5D	---	---	---	-38	-95	50
				-41	-94	30
				-24	-77	10
5E	---	---	---	-38	-91	50

5F	---	---	---	-44	-98	50
				-15	-59	30
				-13	-25	10
5G	---	---	---	-44	-93	50
5H	---	---	---	-57	-96	50
5I	---	---	---	-26	-70	50
5J	---	---	---	-38	-90	50
5K	---	---	---	-28	-49	50
5L	---	---	---	-50	-95	10
				-39	-84	3
				-54	-64	1
5M	---	---	---	-8	-36	10
				-12	0	3
				-20	-50	50
5N	---	-23	10	-17	-55	50
5P	---	53	10	-11	-33	50
5Q	---	-36	10	0	-19	50
5R	---	18	10	-20	-21	50
5S	---	28	10	-52	-98	50
5T	---	---	---	-15	-48	50
5U	---	---	---	-48	-86	50
5V	---	---	---	-37	-77	50
5W	---	-16	10	0	-19	50
5X	---	38	10	0	-39	50
5Y	---	---	---	-29	0	50
5Z	---	---	---	-16	0	50
5AA	---	---	---	-53	-93	50
5AB	---	30	10	-28	-72	50
6	5	59	10	14	0	50
7	---	---	---	-49	-95	40
				-41	-89.5	10
				-30	-50	3
7A	---	---	---	-22	-54	50
7B	---	---	---	-13	-45	50

7C	---	---	---	-51	-95	50
7D	---	---	---	-35	-74	50
7E	---	---	---	-52	-93	50
7F	---	---	---	0	-26	50
7J	---	---	---	-21	-27	50
7K	---	---	---	0	-32	50
7L	-	---	---	0	0	50
7M	---	---	---	-38	-94	50
7N	---	---	---	-11	0	50
7O	---	---	---	-14	-20	50
7P	---	---	---	-40	-95	50
7Q	---	---	---	-16	0	50
7R	---	---	---	-35	-80	50
7S	---	---	---	-27	-82	50
7T	---	---	---	-49	-93	50
7U	---	---	---	-29	-60	50
7V	---	---	---	0	0	50
7W	---	---	---	12	0	50
7X	---	---	---	-26	-78	50
7Y	---	---	---	-53	-94	50
				-27	-79	10
				-22	-55	3
7Z	---	---	---	-21	-39	50
7AA	---	---	---	-10	-42	50
7AC	---	31	10	0	0	50
7AD	---	-22	10	-12	-12	50
7AE	---	-95	10	-17	-10	50
7AF	---	53	10	23	-15	50
7AG	---	---	---	0	-15	50
7AH	---	-5	10	16	16	50
7AI	---	---	---	-63	-95	50
				-20	-73	10
				-11	-46	3
7AJ	---	---	---	0	-18	50

7AK	---	---	---	12	-28	50
7AL	---	---	---	-13	0	50
7AM	---	---	---	-24	-70	50
7AN	---	---	---	-12	-42	50
7AO	---	---	---	-41	-90	50
7AP	---	---	---	-24	-82	50
7AQ	---	---	---	-52	-91	50
7AR	---	---	---	-32	-88	50
7AS	---	---	---	0	-20	50
7AT	---	---	---	-10	-32	50
8	---	-12	10	---	---	---
8A	---	-17	10	0	0	50
8B	---	-5	10	-9	-35	50
8C	---	63	10	0	0	50
8E	---	---	---	0	-32	50
8F	---	8	10	-16	-48	50
				-20	-45	25
9	26	30	20	-43	-93	10
				-21.5	-66	5
				-25	-68	3
10A	---	-37	10	-19	-58	50
11	---	---	---	-8	0	50
12	---	---	---	-12	0	50
12A	---	---	---	-14	-39	50
12B	---	---	---	0	-26	50
12C	---	---	---	0	0	50
12D	---	---	---	0	0	50
13	---	---	---	-18	0	50
14	---	---	---	30	-87	50
14A	---	---	---	31	-78	50
14B	---	---	---	0	0	50
14C	---	---	---	0	0	50
15	---	-6	10	-21	-46	50
15A	---	2	10	0	0	50

15B	---	-55	10	0	-18	50
16	---	42	10	-25	-29	50
16A	---	55	10	-30	-53	50
17	---	25	10	-17	-52	50
17A	---	38	10	-11	-25	50
17B	---	---	---	0	-39	50
18	---	---	---	0	0	50
19	---	24	10	-20	-51	50
19A	---	64	10	-20	-34	50
19B	---	53	10	-26	-31	50
19C	---	---	---	-9	-46	50
19D	---	---	---	-15	-18	50
19E	---	---	---	-19	-30	50
20	---	---	---	12	0	50
21	---	---	---	-27	-56	50
21A	---	---	---	0	-25	50
22	---	---	---	-17	-33	50
22A	---	---	---	-16	-22	50
23	---	---	---	-22	-40	50
24	---	---	---	-17	0	50
24A	---	---	---	-21	-76	50
25	---	---	---	-8	-34	50
25A	---	---	---	-13	0	50
25B	---	---	---	0	0	50
25C	---	---	---	-8	-46	50
26	---	---	---	-4	-26	50
27	---	---	---	-12	-36	50
27A	---	---	---	-15	-42	50
28	---	---	---	-19	0	50
29	---	---	---	-22	-24	50
31	---	---	---	-19	-52	50
31A	---	---	---	0	0	50
32	---	---	---	0	0	50
32A	---	---	---	0	0	50

33	—	—	—	0	0	50
34	—	—	—	-39	-94	50
35	—	18	10	-15	-32	50
35A	—	—	—	-34	-84	50
35B	—	65	10	-53	-99	50
36	—	—	—	-53	-94	50