

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 98804042.5

[51] Int. Cl.

C07D 211/34 (2006.01)
C07D 307/10 (2006.01)
C07C 327/30 (2006.01)
C07C 323/40 (2006.01)
C07C 323/41 (2006.01)
C07C 323/42 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 4 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100384821C

[51] Int. Cl. (续)

C07C 329/10 (2006.01)
C07C 333/08 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 1998.2.10 [21] 申请号 98804042.5

[30] 优先权

[32] 1997. 2. 12 [33] JP [31] 44836/97

[32] 1997. 6. 5 [33] JP [31] 165085/97

[32] 1998. 1. 23 [33] JP [31] 26688/98

[86] 国际申请 PCT/JP1998/000542 1998.2.10

[87] 国际公布 WO1998/035937 日 1998.8.20

[85] 进入国家阶段日期 1999.10.9

[73] 专利权人 日本烟草产业株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 新海久 前田公也 冈本浩史

权利要求书 18 页 说明书 95 页

审查员 李风云

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 黄益芬

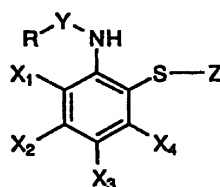
[54] 发明名称

胆固醇酯转移蛋白活性抑制剂

[57] 摘要

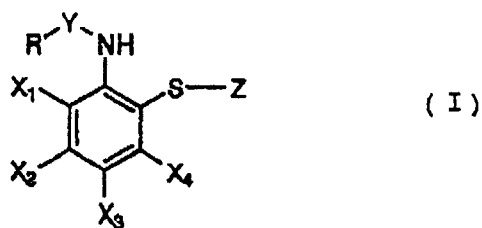
本发明提供了 CETP 活性抑制剂，其中含有作为活性组分的式(I)表示的化合物、其前药化合物、药用盐、水合物或溶剂化物。式(I)中 R 表示直链或支链烷基、直链或支链链烯基、低级卤代烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的环烯基、被取代或未被取代的环烷基烷基、被取代或未被取代的芳基或被取代或未被取代的杂环基团；X₁、X₂、X₃和 X₄可相同或不同，且每个表示氢原子、卤原子、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、氰基、硝基、酰基、或芳基；Y 表示 -CO- 或 -SO₂-；而 Z 表示氢原子或巯基保护基。式(I)表示的此化合物可通过选择性抑制 CETP 活性增

加 HDL，同时降低 LDL，因此，它们可望用作动脉粥样硬化或高脂血症的新型的预防或治疗剂。



(I)

1. 胆固醇酯转移蛋白活性抑制剂，其中含有作为活性组分的式(I)表示的化合物，或其可药用盐：



其中

R 表示：

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基；

直链或支链 C₂-C₁₀ 链烯基；

卤代-(C₁-C₄)烷基；

C₃-C₁₀ 环烷基，

C₅-C₈ 环烯基，

C₃-C₁₀ 环烷基 C₁-C₁₀ 烷基，其中每个基团可以具有 1-4 个取代基，所述取代基选自：

直链或支链的 C₁-C₁₀ 烷基；

直链或支链的 C₂-C₁₀ 链烯基；

C₃-C₁₀ 环烷基；

C₅-C₈ 环烯基；

C₃-C₁₀ 环烷基 C₁-C₁₀ 烷基；

芳基；

可被 C₁-C₄ 烷基或酰基取代的氨基；

氧基；

芳烷基； 和

芳基链烯基；

芳基，

芳烷基， 或

5 或 6 元杂环基，该杂环基中含有 1-3 个氮原子、氧原子或硫原子，其中

每个基团可以具有 1-4 个取代基，所述取代基选自：

直链或支链的 C_1 - C_{10} 烷基；
直链或支链的 C_2 - C_{10} 链烯基；
卤原子；
硝基；
可被 C_{1-4} 烷基或酰基取代的氨基；
羟基；
 C_1 - C_4 烷氧基；
 C_1 - C_4 烷基硫基；
卤代- $(C_1$ - $C_4)$ 烷基；
酰基；和
氧基，

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 可相同或不同并表示：

氢原子；
卤原子；
 C_1 - C_4 烷基；
卤代- $(C_1$ - $C_4)$ 烷基；
 C_1 - C_4 烷氧基；
氰基；
硝基；
酰基；或
芳基，

Y 表示：

-CO-；或
-SO₂，和

Z 表示：

氢原子；
巯基的保护基，该保护基选自如下：

C_1 - C_4 烷氧基甲基，
 C_1 - C_4 烷基硫基甲基，
芳烷氧基甲基，其中芳基选自苯基、联苯基和萘基，

芳烷基硫基甲基，其中芳基选自苯基、联苯基和萘基，

C₃-C₁₀ 环烷基氧基甲基，

C₅-C₈ 环烯基氧基甲基，

C₃-C₁₀ 环烷基 C₁-C₁₀ 烷氧基甲基，

芳氧基甲基，其中芳基选自苯基、联苯基和萘基，

芳基硫基甲基，其中芳基选自苯基、联苯基和萘基，

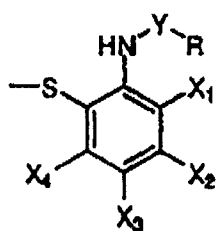
酰基，

具有酰基的酰氧基，

氨基羰基氧基甲基，和

硫代羰基；

下式表示的基团



其中 R、X₁、X₂、X₃、X₄ 和 Y 定义同上；

-Y₁R₁，

其中 Y₁ 表示 -CO-；或

-CS-

R₁ 表示：

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基，其可被 1-3 个取代基取代，所述取代基选自：

卤原子；

C₁-C₄ 烷氧基；

可被 C₁-C₄ 烷基、酰基或羟基取代的氨基；

C₁-C₄ 烷硫基；

氨基甲酰基

羟基；

酰氧基；

羧基；

酰基；和

芳基氧基，其中芳基部分可具有 1-4 个取代基，所述取代基选自直链

或支链 C_1-C_{10} 烷基、直链或支链 C_2-C_{10} 链烯基、卤原子、硝基、可被 C_1-C_4 烷基或酰基取代的氨基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、酰基、氧基和卤代- C_{1-4} 烷基；

C_1-C_4 烷氧基，

C_1-C_4 烷基硫基，

氨基，或

脲基，其中每个基团可具有 1-2 个取代基，所述取代基选自：

C_1-C_4 烷基；

羟基；

酰基；和

可被 C_1-C_4 烷氧基取代的芳基；

C_3-C_{10} 环烷基或

C_3-C_{10} 环烷基 C_1-C_{10} 烷基，其可具有 1-4 个取代基，所述取代基选自：

直链或支链 C_1-C_{10} 烷基；

直链或支链 C_2-C_{10} 链烯基；

C_3-C_{10} 环烷基；

C_5-C_8 环烯基；

C_3-C_{10} 环烷基 C_1-C_{10} 烷基；

芳基；

可以被 C_{1-4} 烷基或酰基取代的氨基；

氧基；

芳烷基；和

芳基链烯基；

芳基，

芳烷基，

芳基链烯基，

芳基硫基，

含有 1-3 个氮原子、氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环基团，或

5 或 6 元杂芳基烷基，其中每个基团可具有 1-4 个取代基，所述取代基选自：

直链或支链 C_1-C_{10} 烷基；

直链或支链 C₂-C₁₀ 链烯基；
卤原子；
硝基；
可被 C₁-C₄ 烷基或酰基取代的氨基；
羟基；
C₁-C₄ 烷氧基；
C₁-C₄ 烷硫基；
卤代-(C₁-C₄)烷基；
酰基；
和氧基；或

-S-R₂,

其中 R₂表示：

C₁-C₄ 烷基，其可具有 1-3 个取代基，所述取代基选自：

C₁-C₄ 烷氧基；
可被 C₁-C₄ 烷基或酰基取代的氨基；
C₁-C₄ 烷硫基；
氨基甲酰基；
羟基；
羧基；
酰基；和
杂环基；或

芳基，其可具有 1-4 个取代基，所述取代基选自：

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基；
直链或支链 C₂-C₁₀ 链烯基；
卤原子；
硝基；
可被 C₁-C₄ 烷基或酰基取代的氨基；
羟基；
C₁-C₄ 烷氧基；
C₁-C₄ 烷硫基；
卤代-C₁-C₄ 烷基；

酰基；和
氧基。

2. 胆固醇酯转移蛋白活性抑制剂，含有作为活性组分的权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐，其中

R 表示：

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基；

直链或支链 C₂-C₁₀ 链烯基；

卤代-(C₁-C₄)烷基，其被 1-3 个选自氟、氯和溴的卤原子取代；

C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₈ 环烯基或(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷基，它们每个可带有 1-4 个取代基，这些取代基选自如下：

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基，

直链或支链 C₂-C₁₀ 链烯基，

C₃-C₁₀ 环烷基，

C₅-C₈ 环烯基，

(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷基，

选自苯基、联苯基和萘基的芳基，

氧基，及

芳烷基，其中芳基选自苯基、联苯基和萘基；

芳基、芳烷基或含 1-3 个氮原子、氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环基团，其中每个可带有 1-4 个选自如下的取代基：

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基，

直链或支链 C₂-C₁₀ 链烯基，

选自氟、氯、或溴的卤素原子，

硝基，以及

卤代-(C₁-C₄)烷基，其中卤原子选自氟、氯和溴。

3. 胆固醇酯转移蛋白活性抑制剂，含有作为活性组分的权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐，其中

R₁ 表示：

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基，它可带有 1-3 个选自如下的取代基：

选自氟、氯和溴的卤原子，

C₁-C₄ 烷氧基，

可被 C₁-C₄ 烷基、酰基、或羟基取代的氨基，

C₁-C₄ 烷基硫基，

氨基甲酰基，

羟基，

酰基，

含有酰基的酰氧基，

羧基，及

芳氧基，它可被选自氟、氯和溴的卤原子取代；

C₁-C₄ 烷氧基；

C₁-C₄ 烷基硫基；

可带有 1-2 个取代基的氨基或脒基，取代基选自如下：

C₁-C₄ 烷基，

羟基，

酰基，及

可被 C₁-C₄ 烷氧基取代的芳基；

C₃-C₁₀ 环烷基或(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷基，它们可带有选自如下的取代基：

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基，

C₃-C₁₀ 环烷基，

C₅-C₈ 环烯基，

芳基，

氨基，

带有 C₁-C₄ 烷基的 C₁-C₄ 烷基氨基，及

带有酰基的酰氨基；

芳基、芳烷基、芳基链烯基或芳基硫基，其中每个基团都可带有 1-4 个选自如下的取代基：

C₁-C₁₀ 烷基，

选自氟、氯和溴的卤原子，

硝基，

羟基，

C₁-C₄ 烷氧基，

C₁-C₄ 烷基 硫基,

酰基,

带有选自氟、氯和溴的卤原子的卤代-(C₁-C₄)烷基, 及

可被 C₁-C₄ 烷基或酰基取代的氨基;

含有 1-3 个氮原子、氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环基团, 或 5 或 6 元杂芳基烷基, 它们可带有 1-4 个选自如下的取代基:

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基,

选自氟、氯和溴的卤原子,

酰基,

氧基, 和

带有选自氟、氯和溴的卤原子的卤代-(C₁-C₄)烷基; 以及

R₂ 表示:

可带有 1-3 个取代基的 C₁-C₄ 烷基, 取代基选自如下:

C₁-C₄ 烷氧基,

可被 C₁-C₄ 烷基或酰基取代的氨基,

C₁-C₄ 烷基 硫基,

氨基甲酰基,

羟基,

羧基,

酰基, 及

含 1-3 个氮原子、氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环基团;

可带有 1-4 个取代基的芳基, 其取代基选自如下:

C₁-C₄ 烷基,

选自氟、氯和溴的卤原子,

硝基,

羟基,

C₁-C₄ 烷氧基,

C₁-C₄ 烷基 硫基,

酰基,

可被 C₁-C₄ 烷基或酰基取代的氨基, 以及

带有选自氟、氯和溴的卤原子的卤代-(C₁-C₄)烷基。

4. 胆固醇酯转移蛋白活性抑制剂，含有作为活性组分的权利要求 1 的化合物或其可药用盐，它们选自：

- 双-[2-(新戊酰基氨基)苯基]二硫化物；
- 双-[2-(2-丙基戊酰基氨基)苯基]二硫化物；
- 双-[2-(1-甲基环己烷羧基氨基)苯基]二硫化物；
- 双-[2-(1-异戊基环戊烷羧基氨基)苯基]二硫化物；
- 双-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基]二硫化物；
- N-(2-巯基苯基)-2,2-二甲基丙酰胺；
- N-(2-巯基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺；
- N-(2-巯基苯基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
- N-(2-巯基苯基)-1-异戊基环戊烷甲酰胺；
- N-(2-巯基苯基)-1-异丙基环己烷甲酰胺；
- N-(4,5-二氯-2-巯基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺；
- N-(4,5-二氯-2-巯基苯基)-1-异戊基环戊烷甲酰胺；
- N-(2-巯基-5-甲基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺；
- N-(2-巯基-4-甲基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺；
- S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基]硫代乙酸酯；
- S-[2-(1-甲基环己烷羧基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯；
- S-[2-(新戊酰基氨基)苯基]苯基硫代乙酸酯；
- S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯；
- S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 2-乙酰基氨基-3-苯基硫代丙酸酯；
- S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基]3-吡啶硫代甲酸酯；
- S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基]氯代硫代乙酸酯；
- S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 甲氧基硫代乙酸酯；
- S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 硫代丙酸酯；
- S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 苯氧基硫代乙酸酯；
- S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 2-甲基硫代丙酸酯；
- S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 4-氯代苯氧基硫代乙酸酯；
- S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基]环丙烷硫代甲酸酯；
- S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 2-乙酰基氨基-4-氨基甲酰基硫代丁酸酯；

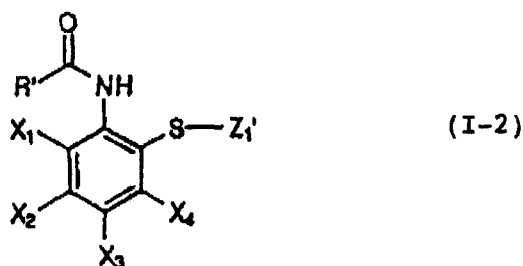
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2-羟基-2-甲基硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基] 硫代乙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)-4-三氟甲基苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- O-甲基 S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]单硫代碳酸酯;
- S-[2-(1-甲基环己烷羰基氨基)苯基] S-苯基二硫代碳酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] N-苯基硫代氨基甲酸酯;
- S-[2-(新戊酰基氨基)-4-三氟甲基苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-环丙基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(2-环己基丙酰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-环丙基甲基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-环己基甲基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-异丙基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环庚烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环丁烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)-4-硝基苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4-氟基-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4-氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[5-氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4-氟-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氟-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[5-氟-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- 双-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]二硫化物;
- 2-四氢呋喃基甲基 2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基二硫化物;
- N-(2-巯基苯基)-1-乙基环己烷甲酰胺;

- N-(2-巯基苯基)-1-丙基环己烷甲酰胺;
 N-(2-巯基苯基)-1-丁基环己烷甲酰胺;
 N-(2-巯基苯基)-1-异丁基环己烷甲酰胺;
 S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]环己烷硫代甲酸酯;
 S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]硫代苯甲酸酯;
 S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]5-羧基硫代戊酸酯;
 S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)-4-甲基苯基]硫代乙酸酯;
 双-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]二硫化物;
 N-(2-巯基苯基)-1-(2-乙基丁基)环己烷甲酰胺;
 S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]2-甲基硫代丙酸酯;
 S-[2-(1-异丁基环己烷羰基氨基)苯基]2-甲基-硫代丙酸酯;
 S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]1-乙酰基哌啶-4-硫代甲酸酯;
 S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]硫代乙酸酯;
 S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]2,2-二甲基硫代丙酸酯;
 S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]甲氧基硫代乙酸酯;
 S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]2-羟基-2-甲基硫代丙酸酯;
 S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]4-氯苯氧基硫代乙酸酯;
 S-[2-(1-异丁基环己烷羰基氨基)苯基]4-氯苯氧基硫代乙酸酯; 和
 S-[2-(1-异丁基环己烷羰基氨基)苯基]1-乙酰基-哌啶-4-硫代甲酸酯。

5. 高脂血症的预防或治疗剂,其中含有作为活性组分的权利要求1-4任一项所述式(I)的化合物或其可药用盐。

6. 动脉粥样硬化的预防或治疗剂,其中含有作为活性组分的权利要求1-4任一项所述式(I)的化合物或其可药用盐。

7. 式(I-2)表示的化合物或其可药用盐:



其中 R' 表示:

C₃-C₁₀ 环烷基, 或

C₅-C₈ 环烯基, 其中每个基团可具有 1-4 个取代基, 所述取代基选自:

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基,

直链或支链 C₂-C₁₀ 链烯基,

C₃-C₁₀ 环烷基,

C₅-C₈ 环烯基,

C₃-C₁₀ 环烷基 C₁-C₁₀ 烷基,

芳基,

可被 C₁-C₄ 烷基或酰基取代的氨基,

氧基,

芳烷基, 和

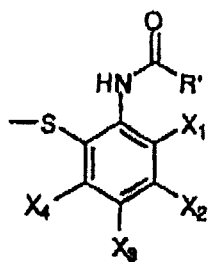
芳基链烯基;

X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 定义同权利要求 1;

Z₁' 表示:

氢原子;

下式表示的基团:



其中 R'、X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 定义如上;

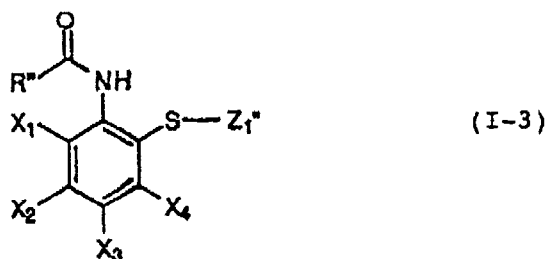
-Y₁R₁,

其中 Y₁ 和 R₁ 定义同权利要求 1; 或

-S-R₂,

其中 R₂ 定义同权利要求 1。

8. 权利要求 7 中所述的用式(I-3)表示的化合物或其可药用盐:



其中 R'' 表示:

C₃-C₁₀ 环烷基, 或

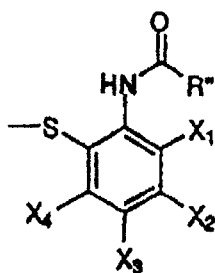
C₅-C₈ 环烯基, 其中每个基团在所述环烷基环 1 位可具有权利要求 7 所定义的取代基;

X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 定义同权利要求 1; 和

Z₁' 表示:

氢原子;

下式表示的基团:



其中 R'', X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 定义如上;

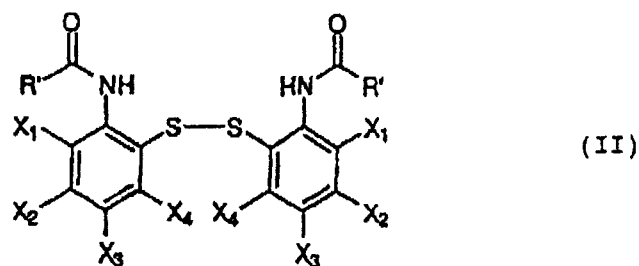
-Y₁R₁,

其中 Y₁ 和 R₁ 定义同上述权利要求 1; 或

-S-R₂,

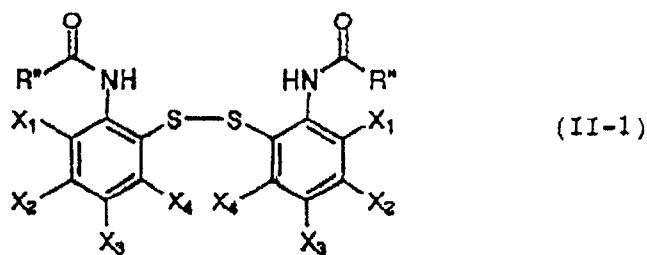
其中 R₂ 定义同权利要求 1。

9. 权利要求 7 所述的用式(II)表示的化合物或其可药用盐:



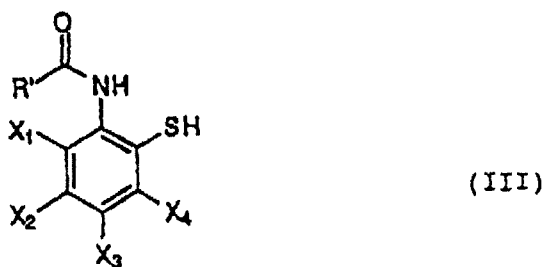
其中 R', X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 定义如权利要求 7。

10. 权利要求 8 所述的用式(II-1)表示的化合物或其可药用盐:



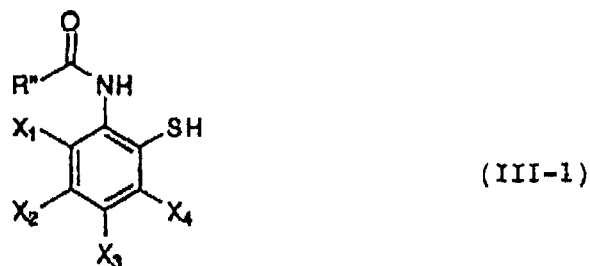
其中 R''、X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 定义如权利要求 8。

11. 权利要求 7 所述的用式(III)表示的化合物或其可药用盐:



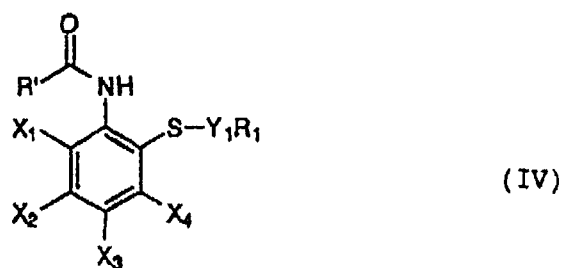
其中 R'、X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 定义如权利要求 7。

12. 权利要求 8 所述的用式(III-1)表示的化合物或其可药用盐:



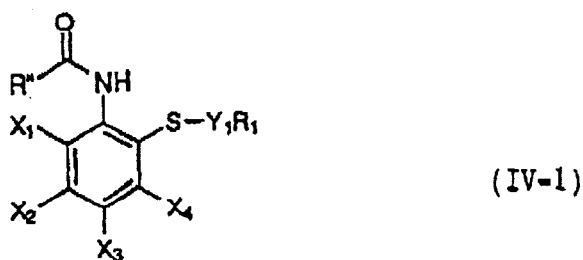
其中 R''、X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 定义如权利要求 8。

13. 权利要求 7 所述的用式(IV)表示的化合物或其可药用盐:



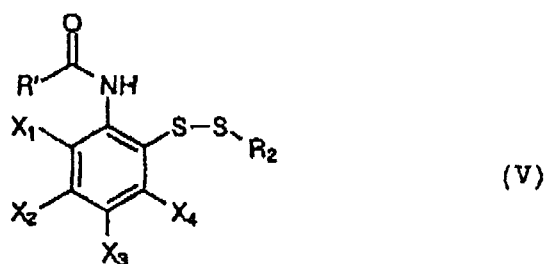
其中 R'、X₁、X₂、X₃、X₄、Y₁ 和 R₁ 定义如权利要求 7。

14. 权利要求 8 所述的用式(IV-1)表示的化合物或其可药用盐:



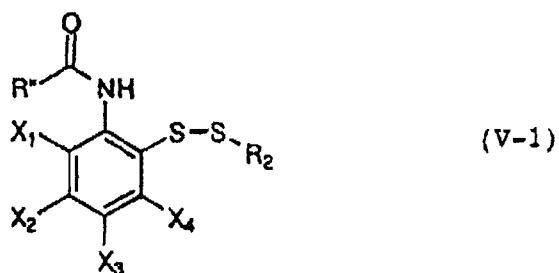
其中 R''、X₁、X₂、X₃、X₄、Y₁ 和 R₁ 定义如权利要求 8。

15. 权利要求 7 所述的用式(V)表示的化合物或其可药用盐:



其中 R'、X₁、X₂、X₃、X₄ 和 R₂ 定义如权利要求 7。

16. 权利要求 8 所述的用式(V-1)表示的化合物或其可药用盐:



其中 R''、X₁、X₂、X₃、X₄ 和 R₂ 如定义如权利要求 8。

17. 权利要求 7 所述的化合物,或其可药用盐,其中化合物选自如下:

双-[2-(1-甲基环己烷羰基氨基)苯基]二硫化物;

双-[2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基]二硫化物;

双-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]二硫化物;

N-(2-巯基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺;

N-(2-巯基苯基)-1-甲基环己烷甲酰胺;

N-(2-巯基苯基)-1-异戊基环戊烷甲酰胺;

N-(2-巯基苯基)-1-异丙基环己烷甲酰胺;

N-(4,5-二氯-2-巯基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺;

N-(4,5-二氯-2-巯基苯基)-1-异戊基环戊烷甲酰胺;

N-(2-巯基-5-甲基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺;

- N-(2-巯基-4-甲基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]硫代乙酸酯;
- S-[2-(1-甲基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2-乙酰基氨基-3-苯基硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 3-吡啶硫代甲酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 氯代硫代乙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 甲氧基硫代乙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]苯氧基硫代乙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2-甲基硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 4-氯代苯氧基硫代乙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]环丙烷硫代甲酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2-乙酰基氨基-4-氨基甲酰基硫代丁酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2-羟基-2-甲基硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基]硫代乙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)-4-三氟甲基苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- O-甲基 S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]单硫代碳酸酯;
- S-[2-(1-甲基环己烷羰基氨基)苯基] S-苯基二硫代碳酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] N-苯基硫代氨基甲酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-环丙基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-环丙基甲基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-环己基甲基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4,5-二氯-2-(1-异丙基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环庚烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环丁烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)-4-硝基苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
S-[4-氰基-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
S-[4-氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
S-[5-氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
S-[4-氟-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
S-[4,5-二氟-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
S-[5-氟-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
双-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]二硫化物;
2-四氢呋喃基甲基 2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]二硫化物;
N-(2-巯基苯基)-1-乙基环己烷甲酰胺;
N-(2-巯基苯基)-1-丙基环己烷甲酰胺;
N-(2-巯基苯基)-1-丁基环己烷甲酰胺;
N-(2-巯基苯基)-1-异丁基环己烷甲酰胺;
S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 环己烷硫代甲酸酯;
S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]硫代苯甲酸酯;
S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 5-羧基硫代戊酸酯;
S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)-4-甲基苯基]硫代乙酸酯;
双-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]二硫化物;
N-(2-巯基苯基)-1-(2-乙基丁基)环己烷甲酰胺;
S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2-甲基硫代丙酸酯;
S-[2-(1-异丁基环己烷羰基氨基)苯基] 2-甲基硫代丙酸酯;
S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]1-乙酰基哌啶-4-硫代甲酸酯;
S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]硫代乙酸酯;
S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 甲氧基硫代乙酸酯;
S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2-羟基-2-甲基丙酸酯;
S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 4-氯苯氧基硫代乙酸酯;
S-[2-(1-异丁基环己烷羰基氨基)苯基] 4-氯苯氧基硫代乙酸酯; 和

S-[2-(1-异丁基环己烷羰基氨基)苯基] 1-乙酰基哌啶-4-硫代甲酸酯。

18. 权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐，其中所述化合物为 S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2-甲基硫代丙酸酯。

19. 药物组合物，其中含有作为活性组分的权利要求 7-17 任一项所述的化合物。

20. 式(I)所示化合物或其可药用盐在制备胆固醇酯转移蛋白活性抑制剂中的用途。

21. 权利要求 20 所述的式(I)所示化合物或其可药用盐在制备胆固醇酯转移蛋白活性抑制剂中的用途，其中所述化合物为 S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2-甲基硫代丙酸酯。

22. 式(I)所示化合物或其可药用盐在制备高脂血症的预防或治疗剂中的用途。

23. 权利要求 22 所述的式(I)所示化合物或其可药用盐在制备高脂血症的预防或治疗剂中的用途，其中所述化合物为 S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2-甲基硫代丙酸酯。

24. 式(I)所示化合物或其可药用盐在制备动脉粥样硬化的预防或治疗剂中的用途。

25. 权利要求 24 所述的式(I)所示化合物或其可药用盐在制备动脉粥样硬化的预防或治疗剂中的用途，其中所述化合物为 S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2-甲基硫代丙酸酯。

胆固醇酯转移蛋白活性抑制剂

技术领域

本发明涉及新的 CETP 活性抑制剂, 该抑制剂含有作为活性组分的具有双-(2-氨基苯基)二硫化物结构或 2-氨基-苯硫基结构的化合物, 并特别涉及治疗或预防动脉粥样硬化或高脂血症的药物组合物。本发明还涉及具有双-(2-氨基苯基)二硫化物结构或 2-氨基苯硫基结构的化合物、这些化合物的前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物。

发明背景

根据很多流行病学研究的结果, 已认为动脉粥样硬化疾病和血清脂蛋白之间存在某种联系。例如, Badimon 等(J. Clin. Invest. 85, 1234-1241 (1990))报导, 给体内富含胆固醇的兔静脉注射含 HDL(高密度脂蛋白)和 VHDL(极高密度脂蛋白)馏分后, 观察到不但预防了动脉粥样硬化病变的发展, 还使其消退。因此, 从动脉粥样硬化病和血清脂蛋白之间的这种关系, 预计 HDL 和 VHDL 可能具有抗动脉粥样硬化活性。

最近, 已研究表明在血清脂蛋白之间有转移脂类的蛋白质存在, 即 CETP(胆固醇酯转移蛋白质)。Nichols 和 Smith 在 1965 年首先指出了 CETP 的存在(J. Lipid Res. 6, 206 (1965))。后来, 在 1987 年 Drayna 等克隆了此蛋白质的 cDNA。此蛋白质作为糖蛋白的分子量为 74000 道尔顿。彻底除去糖链后其分子量约 58000 道尔顿。此蛋白质的 cDNA 由 1656 个核苷酸残基组成, 并编码 476 个氨基酸, 接着是由 17 个氨基酸残基组成的信号肽。因为约 44% 的这些氨基酸是疏水性的, 此蛋白质高度疏水并易于被氧化灭活。CETP 在器官中合成, 如在肝脏、脾、肾上腺、脂肪组织、小肠、肾、骨骼肌和心肌中。已证实 CETP 是在由人的单核细胞、B 淋巴细胞、脂肪细胞、小肠上皮细胞、CaCo₂ 细胞和肝细胞(例如, 由人肝细胞瘤细胞生成的 HepG₂ 细胞) 生成的巨噬细胞中合成。除这些组织外, 它也存在于脑脊液和精液中。在成神经细胞瘤和神经胶质瘤细胞的培养物中, 以及在羊的脉络丛中也证实了它的存在。

现已表明 CETP 参与了体内所有脂蛋白的代谢并在胆固醇的逆转

移系统中起重要作用。它作为能预防胆固醇在外周细胞中蓄积的一种系统以及作为对动脉粥样硬化的保护机制而倍受人们关注。涉及到在胆固醇的逆转移系统中起重要作用的 HDL，大量流行病学研究表明，血液中 HDL 的 CE(胆固醇酯)的降低，是冠状动脉疾病的危险因素之一。依据动物种类的不同，CETP 的活性有所不同，因而显然对于 CETP 活性低的动物来说加大胆固醇负荷量不会导致动脉粥样硬化，而对于 CETP 活性高的动物来说会很容易产生此现象。CETP 缺乏导致高 HDL 血症 + 低 LDL(低密度脂蛋白)血症，并带来抗动脉粥样硬化的状态。因此，除了血中 HDL 的重要性外，CETP 作为将 HDL 中 CE 转移至血 LDL 的介质的性质的重要性也已被人们所认识。

在肝脏合成并从其中分泌的游离胆固醇(FC)被吸收成极低密度脂蛋白(VLDL)。接着，通过脂蛋白脂酶(LPL)和肝甘油三酸酯脂酶(HTGL)的作用，经过中间密度脂蛋白(IDL)在血液中将 VLDL 代谢为 LDL。由 LDL 受体介导，LDL 被外周细胞吸收，由此，为细胞提供了 FC。

与这种由肝脏向外周细胞流动相反，还存在胆固醇由外周细胞向肝脏的另外一种流动，称为胆固醇逆向转移系统。外周细胞中蓄积的 FC 被 HDL 提取，通过 LCAT(卵磷脂：胆固醇酰基转移酶)的作用在 HDL 上酯化形成 CE，转移至 HDL 的疏水核部分，而 HDL 逐渐成熟为球形 HDL 颗粒。通过血液中存在 CETP，HDL 中的 CE 转移至含载脂蛋白 B 的脂蛋白如 VLDL、IDL 和 LDL 中。作为交换，TG 以摩尔比 1: 1 转移至 HDL。转移至含载脂蛋白 B 的脂蛋白中的 CE 通过肝脏上的 LDL 受体被肝脏吸收，因此，胆固醇被直接转移至肝脏。还有一种机理：通过吸收由巨噬细胞等分泌的载脂蛋白 E，HDL 变为富含 CE 的、含载脂蛋白 E 的 HDL，然后通过 LDL 受体或残留受体直接被肝脏吸收。另外，肝细胞不吸收 HDL 颗粒，但是只选择性吸收 HDL 中的 CE。此外，通过所谓的 HDL 受体 HDL 颗粒被肝细胞吸收。

在某种状态下，CETP 的活性增加，HDL 中的 CE 降低而 VLDL、IDL 和 LDL 中的 CE 增加，这是由于由 HDL 中转移的 CE 的增加。肝脏摄取 IDL 和 LDL 的增加导致血液中 LDL 受体的下调和 LDL 增加。相反，在 CETP 不足的情况下，在 LCAT 的帮助下 HDL 将外周细胞中胆固醇移出，逐渐增大其粒度并获得载脂蛋白 E。变得富含载脂蛋白 E

的 HDL 通过肝脏的 LDL 受体被肝脏吸收并分解代谢。但是，当人体中这样的机理运行不足时，血液中大的 HDL 发生了滞留，结果肝脏中的胆固醇贮库变小。LDL 受体上调而 LDL 降低。

因此，通过选择性抑制 CETP，可能降低加速动脉粥样硬化的 IDL、VLDL 和 LDL，而增加表现出抑制作用的 HDL。于是，可以预料，那些至今尚不存在的用于预防或治疗动脉粥样硬化或高脂血症的药物是可以制备的。

就在最近，已报导了旨在抑制这种 CETP 活性的化合物。

例如，在《生化及生物物理研究通讯》，233, 42-47(1996)中，公开了二硫代二吡啶衍生物和取代的二硫代苯衍生物，它们是能通过对半胱氨酸残基进行修饰来灭活 CETP 的化合物。但是，该文献并未公开也未建议具有双-(2-氨基苯基)二硫化物结构或 2-氨基苯硫基结构的本发明的化合物。

WO95/06626 公开了 CETP 活性抑制剂 Wiedendiol-A 和 Wiedendiol-B，但是其说明书没有提出本发明的化合物。

此外，在 JP-B-昭 45-11132、JP-B-昭 45-2892、JP-B-昭 45-2891、JP-B-昭 45-2731 和 JP-B-昭 45-2730 中，公开了被高级脂肪酸取代的巯基苯胺如邻异硬脂酰基氨基硫酚。但是，在这些出版物中，只是提及了防动脉粥样硬化作用，没有实验实施例的描述证实此作用。也没有描述 CETP 抑制活性。也未暗示本发明的化合物。

若干文献报导了具有双-(2-氨基苯基)二硫化物结构或 2-氨基苯硫基结构的化合物，这些结构与本发明申请的类似。

例如，WO96/09406 公开了一些二硫化物化合物如 2-乙酰基氨基苯基二硫化物等。但是，该出版物中的化合物是用于逆转录病毒即 HIV-1 的化合物，而没有公开作为 CETP 活性抑制剂的应用。其中也未暗示此用途。

在 JP-A-平 8-253454 中，公开了二苯基二硫化物化合物如 2,2'-二(嘧啶基氨基)二苯基二硫化物等。但是，此出版物中的化合物是对 IL-1 β 的产生和 TNF α 的释放有抑制作用的化合物，而未公开作为 CETP 活性抑制剂的用途。其中也未暗示此用途。

在 JP-A-平 2-155937 中，公开了双-(酰基氨基苯基)二硫化物如 2,2'-

二酰基氨基二苯基二硫化物等。但是，在此出版物中该化合物只涉及制备填充碳黑的硫化橡胶的方法，而未提到作为 CETP 活性抑制剂的用途。也没有暗示此用途。在其权利要求书中， R^9 和 R^{10} 定义为 C_{5-12} 的环烷基和环烯基，并描述了环己基和环己烯基的特定实施例。但是，在该出版物中没有实施例证实此化合物的该用途，并且没有描述制备该化合物的一般方法。

JP-A-平 2-501772 公开了酰基氨基苯基二硫化物的衍生物如邻-新戊酰基氨基苯基二硫化物等，它们是制备吡唑酮光偶合剂的中间体。但是，在其公开内容中描述的发明涉及光学元件而并未暗示本发明。此公开文献还描述了 2-环己烷羰基氨基苯基作为偶合剂的去偶合基，但是没有实施例来证实该化合物的用途。

JP-A-平 8-171167 公开了硫酚衍生物或二硫化物衍生物如 2-乙酰基氨基硫酚。但是，在该公开文献中描述的发明涉及卤化银乳液，并未暗示本发明。

在 JP-A-平 4-233908 中，公开了二硫化物衍生物如双-(2-乙酰氨基苯基)二硫化物等。但是，所公开的化合物是链转移剂，因此该公开未暗示本发明。作为特定的实施例，公开了在 X、Y 中 R_3 表示环己基，但是没有描述证实此用途和一般制备方法的实施例。

JP-A-昭 63-157150 公开了酰基氨基苯基二硫化物衍生物如邻-新戊酰基氨基苯基二硫化物等作为稳定剂。但是，所公开的发明涉及光学元件，并未暗示本发明。在其权利要求书中，在该稳定剂化合物的取代基 V 或 Y 中 R 定义为环烷基，但是没有证实该用途和一般制备方法的实施例。

双-(酰基氨基苯基)二硫化物衍生物还公开于 JP-A-平 8-59900、JP-A-平 7-258472、JP-A-平 7-224028、JP-A-平 7-49554、JP-A-平 6-19037、JP-A-平 6-19024、JP-A-平 3-226750、JP-A-平 2-284146、JP-A-平 2-23338、JP-A-平 1-321432、JP-A-平 1-278543 和 JP-B-昭 47-357786 中。但是，它们都为公开作为 CETP 活性抑制剂的用途，也没有暗示此用途。

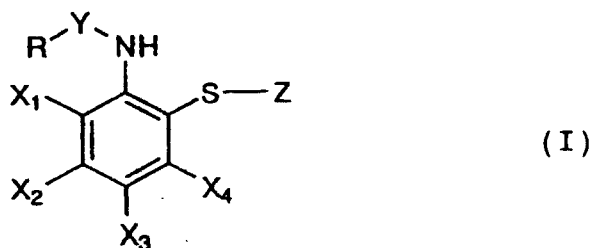
发明描述

如上所述，本发明人为提供选择性抑制 CETP 活性的化合物进行了深入的研究，结果发现了用作动脉粥样硬化或高脂血症的新的预防或治

疗剂的化合物，它们具有新的作用机理：增加 HDL 并同时降低 LDL，由此完成了本发明。

本发明涉及具有 CETP 活性抑制活性的下面式(1)至(19)所示的化合物和药物。

(1) 一种 CETP 活性抑制剂，其中含有作为活性组分的式(I)化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物：



其中

R 表示：

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基；

直链或支链 C₂-C₁₀ 链烯基；

卤代-(C₁-C₄)低级烷基；

被取代或未被取代的 C₃-C₁₀ 环烷基；

被取代或未被取代的 C₅-C₈ 环烯基；

被取代或未被取代的 C₃-C₁₀ 环烷基 C₁-C₁₀ 烷基；

被取代或未被取代的芳基；

被取代或未被取代的芳烷基；

或被取代或未被取代的 5 或 6 元杂环，该杂环中含有 1-3 个氮原子、氧原子或硫原子，

X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 可相同或不同并表示：

氢原子；

卤原子；

C₁-C₄ 低级烷基；

卤代-(C₁-C₄)低级烷基；

C₁-C₄ 低级烷氧基；

氰基；

硝基；

酰基；或

芳基，

Y表示：

-CO-；或

-SO₂，和

Z表示：

氢原子；或

巯基的保护基。

(2) 一种 CETP 活性抑制剂，其中含有作为活性组分的上述(1)描述的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物，其中

R表示：

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基；

直链或支链 C₂-C₁₀ 链烯基；

卤代-(C₁-C₄)低级烷基，其中被 1-3 个选自氟、氯和溴的卤原子取代；

C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₈ 环烯基或(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷基，它们每个可带有 1-4 个取代基，这些取代基选自如下：

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基，

直链或支链 C₂-C₁₀ 链烯基，

C₃-C₁₀ 环烷基，

C₅-C₈ 环烯基，

(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷基，

选自苯基、联苯基和萘基的芳基，

氧代基团，以及

芳烷基，其中芳基选自苯基、联苯基和萘基；或者

芳基、芳烷基或含 1-3 个氮原子、氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环，其中每个可带有 1-4 个选自如下的取代基：

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基，

直链或支链 C₂-C₁₀ 链烯基，

选自氟、氯和溴的卤素原子，

硝基，以及

卤代-(C₁-C₄)低级烷基，其中卤原子选自氟、氯和溴；

Z表示：

氢原子；

巯基的保护基，该保护基选自如下：

C₁-C₄低级烷氧基甲基，

C₁-C₄低级烷硫基甲基，

芳烷氧基甲基，其中芳基选自苯基、联苯基和萘基，

C₃-C₁₀环烷基氧基甲基，

C₅-C₈环烯基氧基甲基，

(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷氧基甲基，

芳氧基甲基，其中芳基选自苯基、联苯基和萘基，

芳基硫基甲基，其中芳基选自苯基、联苯基和萘基，

酰基，

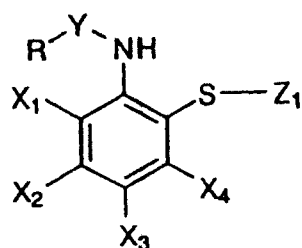
酰氧基，

氨基羰基氧基甲基，

硫代羰基，及

巯基。

(3) 一种 CETP 活性抑制剂，其中含有作为活性组分的上述(2)描述的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物，其用式(I-1)表示：



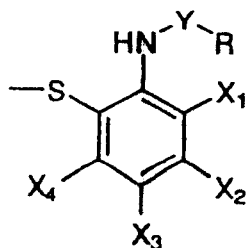
(I-1)

其中 R、X₁、X₂、X₃、X₄ 和 Y 与上述(2)定义相同，且

Z₁表示：

氢原子；

下式表示的基团



其中 R、X₁、X₂、X₃、X₄ 和 Y 定义同上；

-Y₁R₁，其中 Y₁ 表示 -CO-；或

-CS-，且

R₁ 表示：

被取代或未被取代的、直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基；

C₁-C₄ 低级烷氧基；

C₁-C₄ 低级烷基硫基；

被取代或未被取代的氨基；

被取代或未被取代的脲基；

被取代或未被取代的 C₃-C₁₀ 环烷基；

被取代或未被取代的 (C₃-C₁₀) 环烷基 (C₁-C₁₀) 烷基；

被取代或未被取代的芳基；

被取代或未被取代的芳烷基；

被取代或未被取代的芳基链烯基；

被取代或未被取代的芳基硫基；

被取代或未被取代的、含有 1-3 个氮原子、氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环基团；或

被取代或未被取代的 5 或 6 元杂芳基烷基；或

-S-R₂，其中 R₂ 表示：

被取代或未被取代的 C₁-C₄ 低级烷基；或

被取代或未被取代的芳基。

(4) 一种 CETP 活性抑制剂，其中含有作为活性组分的上述(3)描述的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物，其中

R₁ 表示：

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基，它可带有 1-3 个选自如下的取代基：

选自氟、氯和溴的卤原子，

C₁-C₄ 低级烷氧基,
可被 C₁-C₄ 低级烷基、酰基、或羟基取代的氨基,
C₁-C₄ 低级烷基硫基,
氨基甲酰基,
羟基,
酰基,
含有酰基的酰氧基,
羧基, 以及
芳氧基, 它可被选自氟、氯和溴的卤原子取代;

C₁-C₄ 低级烷氧基;
C₁-C₄ 低级烷基硫基;
可带有 1-2 个取代基的氨基或脲基, 取代基选自如下:

C₁-C₄ 低级烷基,
羟基,
酰基, 以及
可被低级 C₁-C₄ 烷氧基取代的芳基;

C₃-C₁₀ 环烷基或(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷基, 它们可带有选自如下
的取代基:

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基,
C₃-C₁₀ 环烷基,
C₅-C₈ 环烯基,
芳基,
氨基,
带有 C₁-C₄ 低级烷基的 C₁-C₄ 低级烷基氨基, 以及
带有酰基的酰氨基;

芳基、芳烷基、芳基链烯基或芳基硫基, 其中每个都可带有 1-4 个
选自如下的取代基:

C₁-C₁₀ 烷基,
选自氟、氯和溴的卤原子,
硝基,
羟基,

C₁-C₄ 低级烷氧基,

C₁-C₄ 低级烷基硫基,

硝基,

带有选自氟、氯和溴的卤原子的卤代-(C₁-C₄)低级烷基, 以及
可被 C₁-C₄ 低级烷基或酰基取代的氨基;

含有 1-3 个氮原子、氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环基团, 或 5 或
6 元杂芳基烷基, 它们可带有选自 1-4 个如下的取代基:

直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基,

选自氟、氯和溴的卤原子,

酰基,

氧代基团, 和

带有选自氟、氯和溴的卤原子的卤代-(C₁-C₄)低级烷基; 以及
R₂ 表示:

可带有 1-3 个取代基的 C₁-C₄ 低级烷基, 取代基选自如下:

C₁-C₄ 低级烷氧基,

可被 C₁-C₄ 低级烷基或酰基取代的氨基,

C₁-C₄ 低级烷基硫基,

氨基甲酰基,

羟基,

羧基,

酰基, 及

含 1-3 个氮原子、氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环基团; 或
可带有 1-4 个取代基的芳基, 其取代基选自如下:

C₁-C₄ 低级烷基,

选自氟、氯和溴的卤原子,

酰基,

羟基,

C₁-C₄ 低级烷氧基,

C₁-C₄ 低级烷基硫基,

酰基,

可被 C₁-C₄ 低级烷基或酰基取代的氨基, 以及

带有选自氟、氯和溴的卤原子的卤代-(C₁-C₄)低级烷基。

(5) 一种 CETP 活性抑制剂，其中含有作为活性组分的上述(1)描述的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物，它们选自：

双-[2-(新戊酰基氨基)苯基]二硫化物；

双-[2-(2-丙基戊酰基氨基)苯基]二硫化物；

双-[2-(1-甲基环己烷羧基氨基)苯基]二硫化物；

双-[2-(1-异戊基环戊烷羧基氨基)苯基]二硫化物；

双-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基]二硫化物；

N-(2-巯基苯基)-2,2-二甲基丙酰胺；

N-(2-巯基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺；

N-(2-巯基苯基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

N-(2-巯基苯基)-1-异戊基环戊烷甲酰胺；

N-(2-巯基苯基)-1-异丙基环己烷甲酰胺；

N-(4,5-二氯-2-巯基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺；

N-(4,5-二氯-2-巯基苯基)-1-异戊基环戊烷甲酰胺；

N-(2-巯基-5-甲基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺；

N-(2-巯基-4-甲基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺；

S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基]硫代乙酸酯；

S-[2-(1-甲基环己烷羧基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯；

S-[2-(新戊酰基氨基)苯基]苯基硫代乙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 2-乙酰基氨基-3-苯基硫代丙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基]3-吡啶硫代甲酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基]氯代硫代乙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 甲氧基硫代乙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 硫代丙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 苯氧基硫代乙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 2-甲基硫代丙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基] 4-氯代苯氧基硫代乙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羧基氨基)苯基]环丙烷硫代甲酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2-乙酰基氨基-4-氨基甲酰基硫代丁酸酯;

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2-羟基-2-甲基硫代丙酸酯;

S-[2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基] 硫代乙酸酯;

S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)-4-三氟甲基苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

O-甲基 S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]单硫代碳酸酯;

S-[2-(1-甲基环己烷羰基氨基)苯基] S-苯基二硫代碳酸酯;

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] N-苯基硫代氨基甲酸酯;

S-[2-(新戊酰基氨基)-4-三氟甲基苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4,5-二氯-2-(1-环丙基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4,5-二氯-2-(2-环己基丙酰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4,5-二氯-2-(1-戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4,5-二氯-2-(1-环丙基甲基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4,5-二氯-2-(1-环己基甲基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4,5-二氯-2-(1-异丙基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环庚烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环丁烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)-4-硝基苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸

酯;

S-[4-氟基-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸

酯;

S-[4-氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[5-氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4-氟-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4,5-二氟-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙

酸酯;

S-[5-氟-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

双-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]二硫化物;

2-四氢呋喃基甲基 2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基二硫化物;

N-(2-巯基苯基)-1-乙基环己烷甲酰胺;

N-(2-巯基苯基)-1-丙基环己烷甲酰胺;

N-(2-巯基苯基)-1-丁基环己烷甲酰胺;

N-(2-巯基苯基)-1-异丁基环己烷甲酰胺;

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 环己烷硫代甲酸酯;

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]硫代苯甲酸酯;

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 5-羧基硫代戊酸酯;

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)-4-甲基苯基]硫代乙酸酯;

双-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]二硫化物;

N-(2-巯基苯基)-1-(2-乙基丁基)环己烷甲酰胺;

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2-甲基硫代丙酸酯;

S-[2-(1-异丁基环己烷羰基氨基)苯基] 2-甲基-硫代丙酸酯;

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 1-乙酰基哌啶-4-硫代

甲酸酯;

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]硫代乙酸酯;

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸

酯;

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 甲氧基硫代乙酸酯;

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2-羟基-2-甲基硫代丙

酸酯;

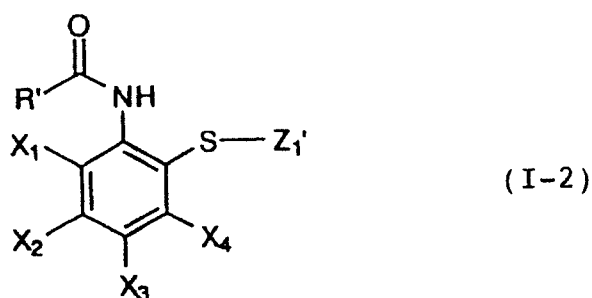
S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 4-氯苯氧基硫代乙酸酯；

S-[2-(1-异丁基环己烷羰基氨基)苯基] 4-氯苯氧基硫代乙酸酯；和
S-[2-(1-异丁基环己烷羰基氨基)苯基]1-乙酰基-哌啶-4-硫代甲酸酯。

(6) 一种高脂血症的预防或治疗剂，其中含有作为活性组分的上述(1)-(5)所述的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物。

(7) 一种动脉粥样硬化的预防或治疗剂，其中含有作为活性组分的上述(1)-(5)所述的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物。

(8) 式(I-2)表示的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物：



其中 R'表示：

被取代或未被取代的 C₃-C₁₀ 环烷基，或

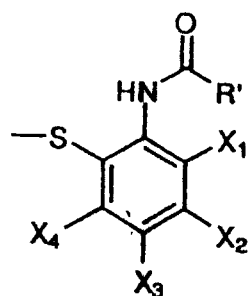
被取代或未被取代的 C₅-C₈ 环烯基；

X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 定义如上述(1)；和

Z₁'表示：

氢原子；

下式表示的基团：

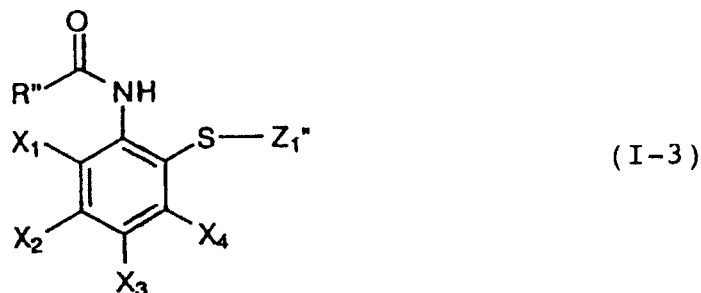


其中 R'、X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 定义如上；

$-Y_1R_1$, 其中 Y_1 和 R_1 定义同上述(3)或

$-S-R_2$, 其中 R_2 定义同上述(3)。

(9) 上述(8)中所述的用式(I-3)表示的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物:



其中 R'' 表示:

1-取代的 $-C_3-C_{10}$ 环烷基, 或

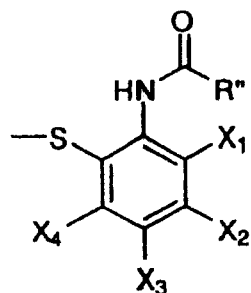
1-取代的 $-C_5-C_8$ 环烯基;

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 定义如上述(1); 和

Z_1'' 表示:

氢原子;

下式表示的基团:

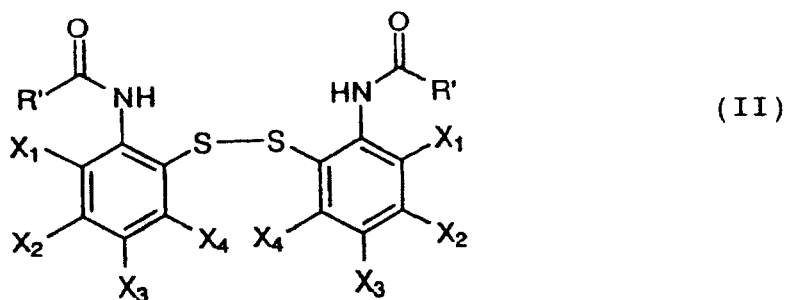


其中 R'' 、 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 定义如上;

$-Y_1R_1$, 其中 Y_1 和 R_1 定义同上述(3)或

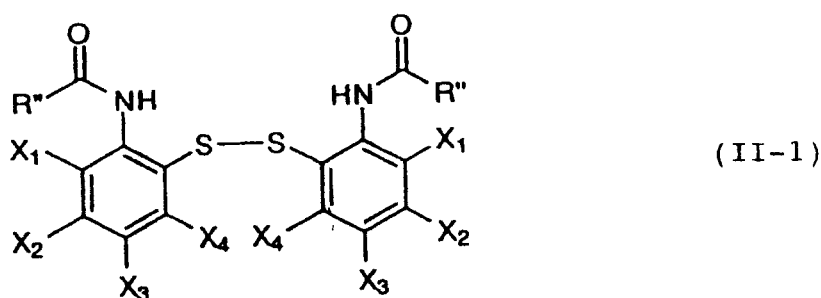
$-S-R_2$, 其中 R_2 定义同上述(3)。

(10) 上述(8)中所述的用式(II)表示的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物:



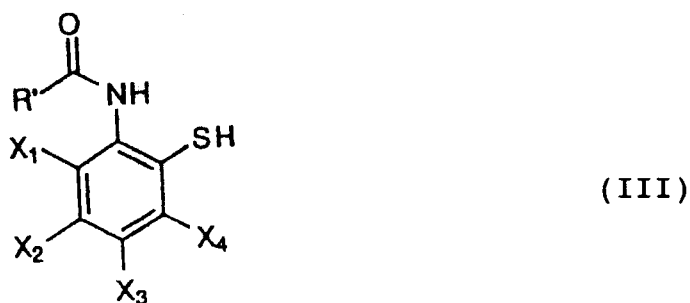
其中 R'、X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 定义如上述(8)。

(11) 上述(9)中所述的用式(II-1)表示的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物：



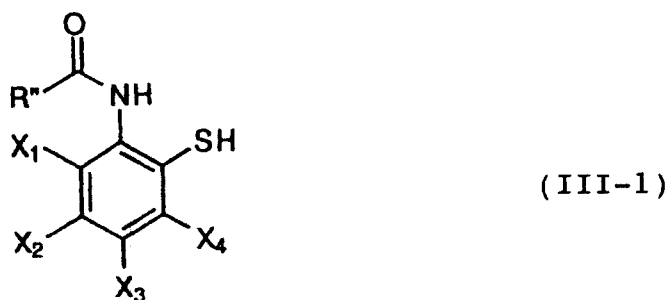
其中 R''、X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 定义如上述(9)。

(12) 上述(8)中所述的用式(III)表示的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物：



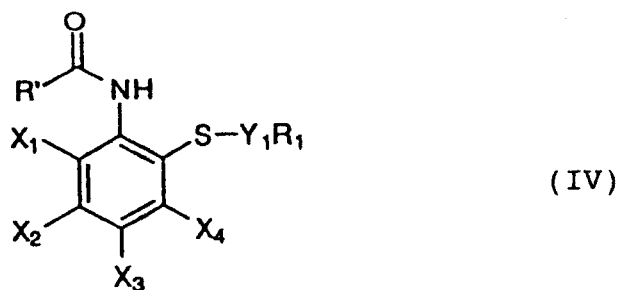
其中 R'、X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 定义如上述(8)。

(13) 上述(9)中所述的用式(III-1)表示的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物：



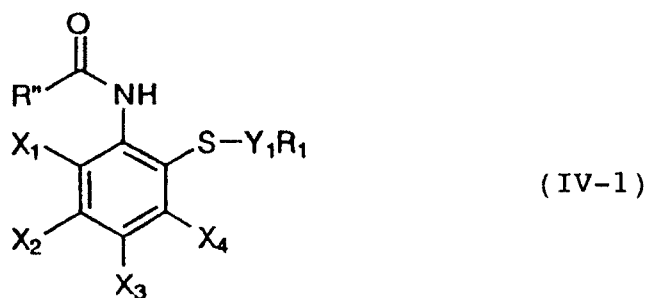
其中 R'' 、 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 定义如上述(9)。

(14) 上述(8)中所述的用式(IV)表示的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物:



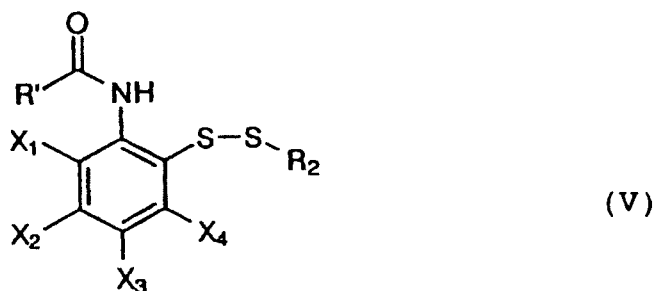
其中 R' 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 和 R_1 定义如上述(8)。

(15) 上述(9)中所述的用式(IV-1)表示的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物:



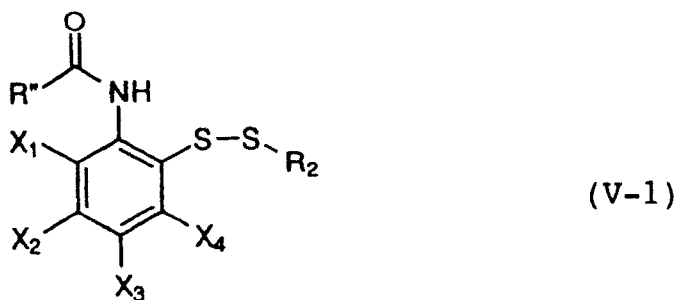
其中 R'' 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 和 R_1 定义如上述(9)。

(16) 上述(8)中所述的用式(V)表示的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物:



其中 R' 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 R_2 定义如上述(8)。

(17) 上述(9)中所述的用式(V-1)表示的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物:



其中 R''、X₁、X₂、X₃、X₄ 和 R₂ 如定义如上述(9)。

(18) 上述(8)中所述的化合物，其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物，其中化合物选自如下：

双-[2-(1-甲基环己烷羰基氨基)苯基]二硫化物；

双-[2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基]二硫化物；

双-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]二硫化物；

N-(2-巯基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺；

N-(2-巯基苯基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

N-(2-巯基苯基)-1-异戊基环戊烷甲酰胺；

N-(2-巯基苯基)-1-异丙基环己烷甲酰胺；

N-(4,5-二氯-2-巯基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺；

N-(4,5-二氯-2-巯基苯基)-1-异戊基环戊烷甲酰胺；

N-(2-巯基-5-甲基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺；

N-(2-巯基-4-甲基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺；

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]硫代乙酸酯；

S-[2-(1-甲基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2-乙酰基氨基-3-苯基硫代丙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 3-吡啶硫代甲酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 氯代硫代乙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 甲氧基硫代乙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 硫代丙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 苯氧基硫代乙酸酯；

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2-甲基硫代丙酸酯；

- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 4-氯代苯氧基硫代乙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]环丙烷硫代甲酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2-乙酰基氨基-4-氨基甲酰基硫代丁酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2-羟基-2-甲基硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基]硫代乙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环戊烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)-4-三氟甲基苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- O-甲基 S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]单硫代碳酸酯;
- S-[2-(1-甲基环己烷羰基氨基)苯基] S-苯基二硫代碳酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] N-苯基硫代氨基甲酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-环丙基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-环丙基甲基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-环己基甲基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-异丙基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环庚烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环丁烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;
- S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)-4-硝基苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

酯;

S-[4-氟基-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸

酯;

S-[4-氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[5-氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4-氟-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

S-[4,5-二氟-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙

酸酯;

S-[5-氟-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯;

双-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]二硫化物;

2-四氢呋喃基甲基 2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]二硫化物;

N-(2-巯基苯基)-1-乙基环己烷甲酰胺;

N-(2-巯基苯基)-1-丙基环己烷甲酰胺;

N-(2-巯基苯基)-1-丁基环己烷甲酰胺;

N-(2-巯基苯基)-1-异丁基环己烷甲酰胺;

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 环己烷硫代甲酸酯;

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]硫代苯甲酸酯;

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 5-羧基硫代戊酸酯;

S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)-4-甲基苯基]硫代乙酸酯;

双-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]二硫化物;

N-(2-巯基苯基)-1-(2-乙基丁基)环己烷甲酰胺;

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2-甲基硫代丙酸酯;

S-[2-(1-异丁基环己烷羰基氨基)苯基] 2-甲基硫代丙酸酯;

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 1-乙酰基哌啶-4-硫代

甲酸酯;

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]硫代乙酸酯;

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸

酯;

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 甲氧基硫代乙酸酯;

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2-羟基-2-甲基丙酸酯;

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 4-氯苯氧基硫代乙酸

酯；

S-[2-(1-异丁基环己烷羰基氨基)苯基] 4-氯苯氧基硫代乙酸酯；和
S-[2-(1-异丁基环己烷羰基氨基)苯基] 1-乙酰基哌啶-4-硫代甲酸酯。

(19) 一种药物组合物，其中含有作为活性组分的上述(8)-(18)所述的化合物，其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物。

(20) 上述式(I)所示化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物在制备 CETP 活性抑制剂中的用途。

(21) 上述式(I)所示化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物在制备高脂血症的预防或治疗剂中的用途。

(22) 上述式(I)所示化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物在制备动脉粥样硬化的预防或治疗剂中的用途。

(23) 一种抑制 CETP 活性的方法，包括给患者使用上述式(I)所示的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物。

(24) 一种预防或治疗高脂血症的方法，包括给患者使用上述式(I)所示的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物。

(25) 一种预防或治疗动脉粥样硬化的方法，包括给患者使用上述式(I)所示的化合物、其前药化合物、可药用盐、水合物或溶剂化物。

本文中使用的术语“直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基”指可以是直链或支链的、含 1-10 个碳原子的烷基。其特定的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1-丙基丁基、1,1-二甲基丁基、1-异丁基-3-甲基丁基、1-乙基戊基、1-丙基戊基、1-异丁基戊基、2-乙基戊基、2-异丙基戊基、2-叔丁基戊基、3-乙基戊基、3-异丙基戊基、4-甲基戊基、1,4-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、1-乙基-4-甲基戊基、己基、1-乙基己基、1-丙基己基、2-乙基己基、2-异丙基己基、2-叔丁基己基、3-乙基己基、3-异丙基己基、3-叔丁基己基、4-乙基己基、5-甲基己基、庚基、1-乙基庚基、1-异丙基庚基、2-乙基庚基、2-异丙基庚基、3-丙基庚基、4-丙基庚基、5-乙基庚基、6-甲基庚基、辛基、1-乙基辛基、2-乙基辛基、壬基、1-甲基壬基、2-甲基壬基、癸基等。优选含 1-8 个碳原子的直链或支链烷基。

本文中使用的术语“ C_1 - C_4 低级烷基”指含 1-4 个碳原子的烷基，特别包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等基团。

术语“直链或支链 C_2 - C_{10} 链烯基”指含 2-10 个碳原子、带有至少一个或多个双键的链烯基，它们可以是直链或支链的。其特定实例包括烯丙基、乙烯基、异丙烯基、1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-甲基-1-丁烯基、巴豆基、1-甲基-3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、1-乙基-3-戊烯基、4-戊烯基、1,3-戊二烯基、2,4-戊二烯基、1-己烯基、1-甲基-2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、1-丁基-5-己烯基、1,3-己二烯基、2,4-己二烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、5-庚烯基、6-庚烯基、1,3-庚二烯基、2,4-庚二烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、4-辛烯基、5-辛烯基、6-辛烯基、7-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、4-壬烯基、5-壬烯基、6-壬烯基、7-壬烯基、8-壬烯基、9-癸烯基等。优选含 2-8 个碳原子的链烯基，它们可以是直链或支链的。

术语“卤原子”指氟、氯和溴原子。

术语“卤代- (C_1-C_4) 烷基”指被 1-3 个卤原子取代的上述 C_1 - C_4 低级烷基，这些卤原子可以相同或不同。其特定的实例包括氟甲基、氯甲基、溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、三氟甲基、三氯甲基、氯乙基、二氟乙基、三氟乙基、五氯乙基、溴丙基、二氯丙基、三氟丁基等基团。优选三氟甲基和氯乙基。

术语“ C_1 - C_4 低级烷氧基”指含有上述 C_1 - C_4 低级烷基的烷氧基。其实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等基团。

术语“ C_1 - C_4 低级烷基硫基”指含有上述 C_1 - C_4 低级烷基的烷基硫基。其实例包括甲硫基、乙基硫基、丙基硫基、异丙基硫基、丁基硫基、异丁基硫基、仲丁基硫基、叔丁基硫基等基团。

术语“ C_3 - C_{10} 环烷基”指含 3-10 个碳原子的环烷基，它们可以是单环或多环的。其实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、八氢茚基、十氢萘基、双环[2.2.1]庚基、金刚烷基等基团。优选含有 5-7 个碳原子的那些基团，包括环戊基、环己基和环庚基。

术语“C₅-C₈环烯基”指含 5-8 个碳原子、环上带有一个或多个双键的环烯基。其实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环戊二烯基、环己二烯基、环庚二烯基、环辛二烯基等基团。优选含 5-7 个碳原子的那些基团，包括环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。

术语“(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷基”指被上述 C₃-C₁₀ 环烷基取代的上述直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基。其特定的实例包括环丙基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环己基环戊基甲基、二环己基甲基、1-环戊基乙基、1-环己基乙基、2-环丙基乙基、2-环戊基乙基、2-环己基乙基、2-环庚基乙基、1-环己基-1-甲基乙基、1-环己基丙基、2-环戊基丙基、3-环丁基丙基、3-环戊基丙基、3-环己基丙基、3-环庚基丙基、1-环丙基-1-甲基丙基、1-环己基-2-甲基丙基、1-环戊基丁基、1-环己基丁基、3-环己基丁基、4-环丙基丁基、4-环丁基丁基、4-环戊基丁基、1-环己基-1-甲基丁基、1-环戊基-2-乙基丁基、1-环己基-3-甲基丁基、1-环戊基戊基、1-环己基戊基、1-环己基甲基戊基、2-环己基戊基、2-环己基甲基戊基、3-环戊基戊基、1-环己基-4-甲基戊基、5-环戊基戊基、1-环戊基己基、1-环己基己基、1-环戊基甲基己基、2-环戊基己基、1-环丙基乙基己基、3-环戊基己基、1-环己基庚基、1-环戊基-1-甲基庚基、1-环己基-1,6-二甲基庚基、1-环庚基辛基、2-环戊基辛基、3-环己基辛基、2-环戊基甲基辛基、1-环戊基壬基、1-环己基壬基、3-环丙基壬基、1-环戊基癸基、1-环己基十一烷基、1-环戊基十三烷基、2-环己基十三烷基等基团。

术语“芳基”包括苯基、萘基、蒽基、菲基、联苯基等基团。优选苯基、萘基和联苯基。

术语“芳烷基”指取代有一个或多个上述芳基的上述 C₁-C₄ 低级烷基。其实例包括苄基、二苯甲基、三苯甲基、苯乙基、3-苯基丙基、2-苯基丙基、4-苯基丁基、萘基甲基、2-萘基乙基、4-联苯基甲基、3-(4-联苯基)丙基等基团。

术语“芳基链烯基”指被上述芳基取代的含 2-4 个碳原子的链烯基。其实例包括 2-苯基乙烯基、3-苯基-2-丙烯基、3-苯基-2-甲基-2-丙烯基、4-苯基-3-丁烯基、2-(1-萘基)乙烯基、2-(2-萘基)乙烯基、2-(4-联苯基)乙烯基等基团。

术语“芳基硫基”指含上述芳基的芳基硫基，特别包括苯硫基、萘硫

基等基团。

术语“杂环基团”指含至少一个或多个，特别是1-4个，优选1-3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的、芳香或非芳香5或6元杂环基团。其特定的实例包括芳香杂环如噻三唑基、四唑基、二噻唑基、二唑基、噻二唑基、三唑基、唑基、吡唑基、吡咯基、咪喃基、噻吩基、四嗪基、三嗪基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基等，而非芳香杂环如 dioxoranyl、吡咯烷基、四氢咪喃基、四氢噻吩基、二噻二嗪基、噻二嗪基、吗啉代、吗啉基、嗪基、噻嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶子基、吡喃基、噻喃基等。优选的基团有芳香杂环基团(杂芳基)，包括咪喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基等，含有至少一个氮原子的非芳香杂环基团，包括吡咯烷基、四氢咪喃基、哌嗪基、哌啶基、哌啶子基等。

“杂芳基烷基”指取代有上述5或6元芳香杂环基团(杂芳基)的上述C₁-C₄低级烷基，特别包括2-噻吩基甲基、2-咪喃基甲基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、2-噻吩基-2-乙基、3-咪喃基-1-乙基、2-吡啶基-3-丙基等。

“酰基”特别包括乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、丙烯酰基、丙炔酰基、甲基丙烯酰基、巴豆酰基、苯甲酰基、萘甲酰基、甲苯甲酰基、氯化阿托酰基、阿托酰基、肉桂酰基、咪喃甲酰基、噻吩甲酰基、烟酰基、异烟酰基、葡糖酰基、乳酰基、甘油酰基、托品酰基、苜基甲酰基、水杨酰基、茴香酰基、香草酰基、黎芦酰基(veratoroyl)、胡椒酰基(piperonyl)、原儿茶酰基(protocatechoyl)、3,4,5-三羟基苯甲酰基、环戊烷羰基、环己烷羰基、环庚烷羰基、1-甲基环己烷羰基、1-异戊基环戊烷羰基、1-异戊基环己烷羰基、叔丁氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基硫代羰基等基团。优选乙酰基、叔丁氧羰基、苯甲酰基、1-甲基环己烷羰基、1-异戊基环戊烷羰基、1-异戊基环己烷羰基和2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基硫代羰基。

R、R₁等描述的“被取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基”、“被取代的或未被取代的C₅-C₈环烯基”及“被取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基C₁-C₁₀烷基”中，术语“被取代的或未被取代的”指这些基团可被1-4个取代基取代，这些取代基可相同或不同，且可在任何位置取代而无任何限

制。这些基团的特定实例为上述直链或支链 C_1-C_{10} 烷基；上述直链或支链 C_2-C_{10} 链烯基；上述 C_3-C_{10} 环烷基；上述 C_5-C_8 环烯基；上述 C_3-C_{10} 环烷基 C_1-C_{10} 烷基；上述芳基；氨基； C_1-C_4 低级烷基氨基如甲氨基、乙氨基等基团；酰基氨基如乙酰基氨基、丙酰基氨基、苯甲酰基氨基等基团；氧代基团；上述芳烷基；上述芳基链烯基等。

上述取代基推荐为 R 的取代基。在这些取代基中，优选的 R_1 为上述直链或支链 C_1-C_{10} 烷基、上述 C_3-C_{10} 环烷基、上述 C_5-C_8 环烯基、上述芳基、上述氨基。

与 R、 R_1 等有关的“被取代的或未被取代的芳基”、“含 1-3 个氮原子、氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环基团”、“被取代的或未被取代的芳烷基”、“被取代的或未被取代的芳基链烯基”、“被取代的或未被取代的芳基硫基”及“被取代的或未被取代的 5 或 6 元杂芳基烷基”中，术语“被取代的或未被取代的”指这些基团可被 1-4 个，优选 1-3 个取代基取代，这些取代基可相同或不同，且可在任何位置任意取代而无特殊限制。这些基团的实例包括上述直链或支链 C_1-C_{10} 烷基，优选直链或支链 C_1-C_6 烷基；上述直链或支链 C_2-C_{10} 链烯基，优选直链或支链 C_2-C_6 链烯基；上述卤原子；硝基；上述氨基，该氨基可被上述 C_1-C_4 低级烷基或上述酰基取代；羟基；上述 C_1-C_4 低级烷氧基；上述 C_1-C_4 低级烷基硫基；上述卤代- (C_1-C_4) 低级烷基；上述酰基；氧代基团等。

上述推荐的取代基主要为 R_1 的取代基。在这些取代基中，R 优选上述直链或支链 C_1-C_6 烷基、上述卤原子和硝基。

R_1 等描述的“被取代的或未被取代的直链或支链 C_1-C_{10} 烷基”中，“被取代的或未被取代的”指该基团可被 1-3 个取代基取代，这些取代基可相同或不同，且可在任何位置任意取代而无特殊的限制。这些基团的实例为上述 C_1-C_4 低级烷氧基；上述 C_1-C_4 低级烷基；上述氨基，该氨基可被酰基或羟基取代；上述低级 C_1-C_4 烷基硫基；氨基甲酰基；羟基；上述卤原子；上述含酰基的酰氧基；羧基；上述酰基；上述含可被取代的芳基的芳氧基等。

与 R_2 等有关的“ C_1-C_4 低级烷基”中，“被取代的或未被取代的”指此基团可被 1-3 个取代基取代，这些取代基可相同或不同，且可在任何位置任意取代而无特殊限制。此基团的例子包括上述 C_1-C_4 低级烷氧基；

上述氨基,该氨基可被上述 C_1 - C_4 低级烷基或上述酰基取代;上述 C_1 - C_4 低级烷基硫基;氨基甲酰基;羧基;羧基;上述酰基;上述杂环基团(特别是芳香杂环基团如噻吩基或非芳香杂环基团如四氢呋喃基)等。

与 R_1 有关的描述“被取代的或未被取代的氨基”和“被取代的或未被取代的脲基”中,术语“被取代的或未被取代的”指该基团可被一个或多个,优选 1-2 个取代基取代,这些取代基可相同或不同,且可在任何位置任意取代而无特殊限制。这些基团的实例为上述 C_1 - C_4 低级烷基;羧基;上述酰基;上述芳基,该芳基可被上述 C_1 - C_4 低级烷氧基取代;等等。

与 Z 有关的术语“巯基的保护基”指通常使用的巯基保护基。可使用可在体内解离的任何有机残基而无特别的限制。其可形成二硫化物结构,即一个二聚体。其实例包括 C_1 - C_4 低级烷氧基甲基; C_1 - C_4 低级烷基硫基甲基;芳烷氧基甲基;芳烷基硫基甲基; C_3 - C_{10} 环烷基氧基甲基; C_5 - C_8 环烯基氧基甲基; $(C_3$ - $C_{10})$ 环烷基 $(C_1$ - $C_{10})$ 烷氧基甲基;芳氧基甲基;芳硫基甲基;酰基;酰氧基;氨基羰基氧基甲基;硫代羰基;及硫代基。其特别实例包括带有上述 C_1 - C_4 低级烷氧基的 C_1 - C_4 低级烷氧基甲基;带有上述 C_1 - C_4 低级烷基硫基的 C_1 - C_4 低级烷基硫基甲基;带有上述芳烷基的芳烷氧基甲基;带有上述芳烷基的芳烷基硫基甲基;带有上述 C_3 - C_{10} 环烷基的 C_3 - C_{10} 环烷基氧基甲基;带有上述 C_5 - C_8 环烯基的 C_5 - C_8 环烯基氧基甲基;带有上述 $(C_3$ - $C_{10})$ 环烷基 $(C_1$ - $C_{10})$ 烷基的 $(C_3$ - $C_{10})$ 环烷基 $(C_1$ - $C_{10})$ 烷氧基甲基;带有上述芳基的芳氧基甲基;带有上述芳基硫基的芳基硫基甲基;酰基,其中含上述被取代的或未被取代的直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基、上述卤代- $(C_1$ - $C_4)$ 低级烷基、上述 C_1 - C_4 低级烷氧基、上述 C_1 - C_4 低级烷基硫基、上述被取代的或未被取代的氨基、上述被取代的或未被取代的脲基、上述被取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、上述被取代的或未被取代的 $(C_3$ - $C_{10})$ 环烷基 $(C_1$ - $C_{10})$ 烷基、上述被取代的或未被取代的芳基、上述被取代的或未被取代的芳烷基、上述被取代的或未被取代的芳基链烯基、上述被取代的或未被取代的芳基硫基、上述被取代的或未被取代的含 1-3 个氮原子,氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环基团或上述被取代的或未被取代的 5 或 6 元杂芳基烷基;酰氧基,其中含上述被取代的或未被取代的直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基、上述卤代

-(C₁-C₄)低级烷基、上述 C₁-C₄ 低级烷氧基、上述 C₁-C₄ 低级烷基硫基、上述被取代的或未被取代的氨基、上述被取代的或未被取代的脲基、上述被取代的或未被取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、上述被取代的或未被取代的 (C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷基、上述被取代的或未被取代的芳基、上述被取代的或未被取代的芳烷基、上述被取代的或未被取代的芳基链烯基、上述被取代的或未被取代的芳基硫基、上述被取代的或未被取代的含 1-3 个氮原子, 氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环基团或上述被取代的或未被取代的杂芳基烷基; 氨基羰基氧基甲基, 它可被下列基团取代: 上述被取代的或未被取代的直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基、上述卤代-(C₁-C₄)低级烷基、上述 C₁-C₄ 低级烷氧基、上述 C₁-C₄ 低级烷基硫基、上述被取代的或未被取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、上述被取代的或未被取代的 (C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷基、上述被取代的或未被取代的芳基、上述被取代的或未被取代的芳烷基、上述被取代的或未被取代的芳基链烯基、上述被取代的或未被取代的含 1-3 个氮原子, 氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环基团或上述被取代的或未被取代的 5 或 6 元杂芳基烷基; 硫代羰基, 其中含上述被取代的或未被取代的直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基、上述卤代-(C₁-C₄)低级烷基、上述 C₁-C₄ 低级烷氧基、上述 C₁-C₄ 低级烷基硫基、上述被取代的或未被取代的氨基、上述被取代的或未被取代的脲基、上述被取代的或未被取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、上述被取代的或未被取代的 (C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷基、上述被取代的或未被取代的芳基、上述被取代的或未被取代的芳烷基、上述被取代的或未被取代的芳基链烯基、上述被取代的或未被取代的芳基硫基、上述被取代的或未被取代的含 1-3 个氮原子、氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环基团或上述被取代的或未被取代的 5 或 6 元杂芳基烷基; 以及硫代基团, 其中含上述被取代的或未被取代的 C₁-C₄ 低级烷基或芳基。

具体地讲, R 优选的“直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基”为甲基、乙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、庚基、1-丙基丁基和 1-异丁基-3-甲基丁基。

R 所指的“直链或支链 C₂-C₁₀ 链烯基”优选烯丙基、乙烯基、异丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-甲基-1-丁烯基、巴豆基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1-戊烯基和 1-甲基-2-戊烯基。

R 所表示的“卤代-(C₁-C₄)烷基”指被上述卤原子(特别优选氟和氯)取代的 C₁-C₄ 低级烷基, 特别优选甲基, 即其优选三氟甲基。

R 所表示的“被取代的或未被取代的 C₃-C₁₀ 环烷基”指 C₃-C₁₀ 环烷基(特别优选环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、八氢茛基、十氢萘基、金刚烷基、和双环[2.2.1]庚基), 它们可被选自如下的 1-4 个取代基取代: 上述直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基(特别优选 C₁-C₈ 烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2,2-二甲基丙基、4-甲基戊基、2-乙基丁基等)、上述直链或支链 C₂-C₁₀ 链烯基(特别优选 C₂-C₈ 链烯基如 1-甲基乙烯基、2-甲基乙烯基、3-甲基-3-丙烯基等)、上述 C₃-C₁₀ 环烷基(特别优选 C₃-C₇ 环烷基如环丙基、环戊基、环己基等)、上述 C₅-C₈ 环烯基(特别优选 C₅-C₆ 环烯基, 如环戊烯基、环己烯基等)、上述(C₃-C₁₀)环戊基(C₁-C₁₀)戊基(特别优选(C₃-C₇)环烷基(C₁-C₄)烷基如环丙基甲基、2-环丙基乙基、2-环戊基乙基、环己基甲基、2-环己基乙基等)、上述芳基(特别优选苯基)、氧代基团、上述芳烷基(特别优选苯基 C₁-C₄ 低级烷基如苄基、苯乙基等)以及上述芳基链烯基(特别优选 2-苯基乙烯基)。其优选的例子包括 2,2,3,3-四甲基环丙基、1-异戊基环丁基、1-异丙基环戊基、1-异丁基环戊基、1-异戊基环戊基、1-环己基甲基环戊基、环己基、1-甲基环己基、1-乙基环己基、1-丙基环己基、1-异丙基环己基、1-丁基环己基、1-异丁基环己基、1-戊基环己基、1-异戊基环己基、1-(2,2-二甲基丙基)环己基、1-(4-甲基戊基)环己基、1-(2-乙基丁基)环己基、4-叔丁基-1-异戊基环己基、1-环丙基环己基、1-双环己基、1-苯基环己基、1-环丙基甲基环己基、1-环己基甲基环己基、1-(2-环丙基乙基)环己基、1-(2-环戊基乙基)环己基、1-(2-环己基乙基)环己基、4-甲基环己基、4-丙基环己基、4-异丙基环己基、4-叔丁基环己基、4-戊基环己基、4-双环己基、1-异戊基环庚基、3a-八氢茛基、4a-十氢萘基、1-金刚烷基和 7,7-二甲基-1-(2-氧代)-双环[2.2.1]庚基。取代的位置不特别限定, 但是优选在 1 位。可使用上述任何取代基, 但是特别优选直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基。

R 所表示的“被取代的或未被取代的 C₅-C₈ 环烯基”中的取代基与上述“被取代的或未被取代的 C₃-C₁₀ 环烷基”的取代基相同。具体地讲, 它指可带有 1-4 个取代基的环烯基(特别优选环戊烯基和环己烯基), 取代

基选自如下：上述直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基(特别优选 C_1 - C_8 烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、异戊基、2,2-二甲基丙基、4-甲基戊基等)、上述直链或支链 C_2 - C_{10} 链烯基(特别优选 C_2 - C_8 链烯基如 1-甲基乙烯基、2-甲基乙烯基、3-甲基-3-丙烯基等)、上述 C_3 - C_{10} 环烷基(特别优选 C_3 - C_7 环烷基如环丙基、环戊基、环己基等)、上述 C_5 - C_8 环烯基(特别优选 C_5 - C_6 环烯基, 如环戊烯基、环己烯基等)、上述(C_3 - C_{10})环烷基(C_1 - C_{10})烷基(特别优选(C_3 - C_7)环烷基(C_1 - C_4)烷基如环丙基甲基、2-环丙基乙基、2-环戊基乙基、环己基甲基、2-环己基乙基等)、上述芳基(特别优选苯基)、氧代基团、上述芳烷基(特别优选苯基 C_1 - C_4 低级烷基如苄基、苯乙基等)以及芳基链烯基(特别优选 2-苯基乙烯基)。其优选的例子包括 1-异丙基-2-环戊烯基、1-异丙基-3-环戊烯基、1-异丁基-2-环戊烯基、1-异丁基-3-环戊烯基、1-异戊基-2-环戊烯基、1-异戊基-3-环戊烯基、1-环己基甲基-2-环戊烯基、1-环己烯基甲基-3-环戊烯基、1-环己烯基、2-环己烯基、3-环己烯基、1-甲基-2-环己烯基、1-甲基-3-环己烯基、1-乙基-2-环己烯基、1-乙基-3-环己烯基、1-丙基-2-环己烯基、1-丙基-3-环己烯基、1-异丙基-2-环己烯基、1-异丙基-3-环己烯基、1-丁基-2-环己烯基、1-丁基-3-环己烯基、1-异丁基-2-环己烯基、1-异丁基-3-环己烯基、1-戊基-2-环己烯基、1-戊基-3-环己烯基、1-异戊基-2-环己烯基、1-异戊基-3-环己烯基、1-(2,2-二甲基丙基)-2-环己烯基、1-(2,2-二甲基丙基)-3-环己烯基、1-(4-甲基戊基)-2-环己烯基、1-(4-甲基戊基)-3-环己烯基、1-环丙基-2-环己烯基、1-环丙基-3-环己烯基、1-环己基-2-环己烯基、1-环己基-3-环己烯基、1-苯基-2-环己烯基、1-苯基-3-环己烯基、1-环丙基甲基-2-环己烯基、1-环丙基甲基-3-环己烯基、1-环己基甲基-2-环己烯基、1-环己基甲基-3-环己烯基、1-(2-环丙基乙基)-2-环己烯基、1-(2-环丙基乙基)-3-环己烯基、1-(2-环戊基乙基)-2-环己烯基、1-(2-环戊基乙基)-3-环己烯基、1-(2-环己基乙基)-2-环己烯基和 1-(2-环己基乙基)-3-环己烯基。取代的位置不特别限定, 但是优选在 1 位。可使用上述任何一个取代基, 但是特别优选直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基或(C_3 - C_{10})环烷基(C_1 - C_4)烷基。

R 所表示的“被取代的或未被取代的(C_3 - C_{10})环烷基(C_1 - C_{10})烷基”指(C_3 - C_{10})环烷基(C_1 - C_{10})烷基(特别优选环己基甲基、1-环己基乙基、1-环

己基-1-甲基乙基、1-环己基-2-甲基丙基、1-环己基-3-甲基丁基、1-环己基己基、1-环己基-4-甲基戊基和1-环己基庚基), 其中 C_1 - C_{10} 烷基是直链或支链, 它们可被 1-4 个选自如下的取代基取代: 上述 C_3 - C_{10} 环烷基(特别优选 C_3 - C_7 环烷基如环戊基或环己基)、上述 C_5 - C_8 环烯基(特别优选 C_5 - C_7 环烯基如环戊烯基或环己烯基), 以及上述芳基(特别优选苯基)。取代的位置不特别限定。上述取代基可位于直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基部分。(C_3 - C_{10})环烷基(C_1 - C_{10})烷基的优选实例包括环己基甲基、1-环己基乙基、环己基环戊基甲基、二环己基甲基、1-环己基-1-甲基乙基、1-环己基-2-甲基丙基、1-环己基-3-甲基丁基、1-环己基-4-甲基戊基、1-环己基己基和1-环己基庚基。

R 所表示的“被取代的或未被取代的芳基”指可带有 1-4 个取代基的芳基(特别优选苯基), 取代基选自上述直链或支链 C_1 - C_6 烷基(特别优选叔丁基)、上述卤原子(特别优选氟和氯)及硝基。此芳基优选的实例包括苯基、2-氯苯基、4-硝基苯基和 3,5-二叔丁基苯基。

R 所表示的“被取代的或未被取代的芳烷基”指可带有取代基的芳烷基(特别优选苄基、二苯甲基和三苯甲基), 取代基选自上述卤原子(特别优选氟和氯)、硝基和羟基, 且其中 C_1 - C_4 低级烷基为直链或支链。对取代的位置无特别限制。直链或支链 C_1 - C_4 低级烷基部分可以被取代。该芳烷基优选的实例为苄基和三苯甲基。

R 所表示的“被取代的或未被取代的、含 1-3 个氮原子、氧原子或硫原子的 5 或 6 元杂环基团”指可带有 1-4 个取代基的上述杂环基团, 其取代基选自上述直链或支链 C_1 - C_6 烷基(特别优选叔丁基)、上述卤原子(特别优选氟和氯)和硝基。该杂环基团优选芳香杂环基团, 特别优选咪唑基、噻吩基和吡啶基。

R_1 表示的“被取代的或未被取代的直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基”指可带有取代基的直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基, 其中取代基选自上述卤原子(特别优选氟和氯)、上述 C_1 - C_4 低级烷氧基(特别优选甲氧基)、被上述 C_1 - C_4 低级烷基(特别优选甲基)取代的氨基、上述酰基(特别优选乙酰基)、或羟基、上述 C_1 - C_4 低级烷基硫基(特别优选甲基硫基)、氨基甲酰基、羧基、含有上述酰基的酰氧基(特别优选乙酰氧基)、羧基、烷氧基羰基(特别优选甲氧羰基)和含有上述被取代的或未被取代的芳基的芳氧基(特

别优选苯氧基和 4-氯苯氧基)。此烷基的优选实例包括甲基、氯甲基、乙基、异丙基、1-甲基-2-戊基、辛基、甲氧基甲基、二甲基氨基甲基、乙酰基氨基甲基、1-乙酰基氨基乙基、1-乙酰基氨基-2-甲基丙基、1-乙酰基氨基-3-甲基丁基、1-乙酰基氨基-3-甲基硫代丙基、1-乙酰基氨基-3-氨基甲酰基丙基、1-羟基-1-甲基乙基、1-乙酰氧基-1-甲基乙基、4-羧基丁基、2-甲氧羰基乙基、苯氧基甲基和 4-氯苯氧基甲基。

R_1 所表示的“ C_1 - C_4 低级烷氧基”优选甲氧基和叔丁氧基。

R_1 所表示的“ C_1 - C_4 低级烷基硫基”优选甲硫基。

R_1 所表示的“被取代的或未被取代的氨基”指可带有一个取代基的氨基，取代基选自上述 C_1 - C_4 低级烷基(特别优选乙基、异丙基和叔丁基)、上述酰基(特别优选乙酰基和苯甲酰基)以及上述芳基(特别优选苯基和 4-甲氧基苯基)，该芳基可被上述 C_1 - C_4 低级烷氧基取代。氨基的优选实例为乙基氨基、异丙基氨基、叔丁基氨基、苯基氨基和 4-甲氧基苯基氨基。

R_1 所表示的“被取代的或未被取代的脲基”指可带有一个取代基的脲基，取代基选自上述 C_1 - C_4 低级烷基(特别优选甲基和乙基)、上述酰基(特别优选乙酰基和苯甲酰基)和上述芳基(特别优选苯基和 4-甲氧基苯基)，其中芳基可被上述 C_1 - C_4 低级烷氧基取代。优选 N,N' -二苯基脲基。

R_1 所表示的“被取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 环烷基”指可带有一个取代基的 C_3 - C_{10} 环烷基(特别优选环丙基和环己基)，其中取代基选自上述直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基(特别优选甲基、叔丁基和异戊基)、氨基、可被上述 C_1 - C_4 低级烷基或酰基取代的氨基(特别优选甲基氨基、乙基氨基、乙酰基氨基和苄基氨基)。环烷基的优选实例为环丙基、环己基、1-甲基环己基、1-异戊基环己基、1-氨基环己基、1-乙酰基氨基环己基和 4-叔丁基环己基。

R_1 所表示的“被取代的或未被取代的(C_3 - C_{10})环烷基(C_1 - C_{10})烷基”指可带有一个取代基的(C_3 - C_{10})环烷基(C_1 - C_{10})烷基，其中，取代基选自上述 C_3 - C_{10} 环烷基(特别优选环戊基和环己基)、上述 C_5 - C_8 环烯基(特别优选环戊烯基和环己烯基)以及上述芳基(特别优选苯基)，并且其中 C_1 - C_{10} 烷基部分是直链或支链。对取代的位置无特别限制。直链或支链

的 C₁-C₁₀ 烷基部分可以被取代。环己基甲基是优选的(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₁₀)烷基。

R₁ 所表示的“被取代的或未被取代的芳基”指可带有一个取代基的芳基(特别优选苯基和萘基),其中取代基选自上述直链或支链 C₁-C₆ 烷基(特别优选甲基和叔丁基)、上述卤原子(特别优选氟和氯)、硝基、羟基、上述 C₁-C₄ 低级烷氧基(特别优选甲氧基)和上述酰基(特别优选 2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯硫基羰基)。此芳基优选的实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、2-氯苯基、2,6-二氯苯基、2,6-二甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-硝基苯基、4-硝基苯基、3,5-二叔丁基-4-羟基苯基和 4-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯硫代羰基]苯基。

R₁ 所表示的“被取代的或未被取代的芳烷基”指可带有取代基的芳烷基(特别优选苄基、苯乙基、3-苯基丙基、萘基甲基和联苯基甲基),其中取代基选自上述卤原子(特别优选氟和氯)、硝基、可被上述 C₁-C₄ 低级烷基或上述酰基取代的氨基(特别优选氨基、乙酰基氨基、新戊酰基氨基、1-甲基环己烷羰基氨基、叔丁氧羰基氨基和苯甲酰基氨基)及羟基,其中 C₁-C₄ 低级烷基为直链或支链。对取代的位置无特别限制。直链或支链 C₁-C₄ 低级烷基部分可以被取代。此芳烷基的优选实例包括苄基、苯乙基、3-苯基丙基、2-萘基甲基、4-联苯基甲基、二苯甲基、2-氯苯基甲基、3-氯苯基甲基、4-氯苯基甲基、2-硝基苯基甲基、4-硝基苯基甲基、2-新戊酰基氨基苯基甲基、2-(1-甲基环己烷羰基氨基)苯基甲基、2-叔丁氧羰基氨基苯基甲基、3-乙酰基氨基苯基甲基、3-(1-甲基环己烷羰基氨基)苯基甲基、 α -氨基苄基、 α -乙酰基氨基苄基、 α -(1-甲基环己烷羰基氨基)苄基、 α -苯甲酰基氨基苄基、 α -氨基苯乙基、 α -乙酰基氨基苯乙基和 1-乙酰基氨基-2-(4-羟基苯基)乙基。

R₁ 所表示的“被取代的或未被取代的芳基链烯基”指可带有一个取代基的芳基链烯基(特别是苯基乙烯基),其中取代基选自上述直链或支链 C₁-C₆ 低级烷基(特别优选甲基和叔丁基)、上述卤原子(特别优选氟和氯)、硝基和羟基。其中优选 2-苯基乙烯基。

R₁ 所表示的“被取代的或未被取代的芳基硫基”指可带有一个取代基的芳基硫基(特别优选苯硫基),其中取代基选自上述卤原子(特别优选氟和氯)、硝基和可被上述 C₁-C₄ 低级烷基或上述酰基取代的氨基(特别

优选氨基、乙酰基氨基、新戊酰基氨基、1-甲基环己烷羰基氨基和苯甲酰基氨基)、羟基和上述卤代-(C₁-C₄)低级烷基(特别优选三氟甲基)。该芳基硫基的优选实例包括苯硫基、2-新戊酰基氨基苯硫基、2-(1-甲基环己烷羰基氨基)苯硫基和2-(1-甲基环己烷羰基氨基-4-三氟甲基)苯硫基。

R₁所表示的“被取代的或未被取代的、含1-3个氮原子、氧原子或硫原子的5或6元杂环基团”指可带有取代基的杂环基团(特别优选芳香杂环基团如吡啶基或非芳香杂环基团如哌啶基或吡咯烷基),其中取代基选自上述直链或支链C₁-C₆烷基(特别优选甲基)、卤原子(特别优选氟和氯)、上述酰基(特别优选乙酰基和苯甲酰基)和氧代基团。其优选实例为3-吡啶基、1-甲基-4-哌啶基、1-乙酰基-4-哌啶基、5-氧代-2-吡咯烷基、1-乙酰基-2-吡咯烷基和1-苯甲酰基-2-吡咯烷基。特别优选4-哌啶基如1-甲基-4-哌啶基或1-乙酰基-4-哌啶基。

R₁所表示的“被取代的或未被取代的5或6元杂芳基烷基”指可带有取代基的上述杂芳基烷基(特别优选2-噻吩基甲基(2-tenyl)基团),其中取代基为上述直链或支链C₁-C₆烷基(特别优选甲基)和上述卤原子(特别优选氟和氯)。2-tenyl是优选的。

R₂所表示的“被取代的或未被取代的C₁-C₄低级烷基”指可带有1-3个取代基的C₁-C₄低级烷基(特别优选甲基),其中取代基选自上述C₁-C₄低级烷氧基(特别优选甲氧基)、可取代有上述C₁-C₄低级烷基或酰基的氨基(特别优选二甲基氨基)、上述C₁-C₄低级烷基硫基(特别优选甲基硫基)、氨基甲酰基、羟基、羧基、上述酰基(特别优选甲氧羰基)以及上述杂环基团(特别优选芳香杂环基团如噻吩基或非芳香杂环基团如四氢呋喃)。优选四氢呋喃甲基。

R₂所表示“被取代的或未被取代的芳基”与R₁表示的相同。其优选实例为苯基、卤代苯基、酰基氨基取代的苯基等。

X₁、X₂、X₃和X₄表示的“卤原子”指卤原子包括氟、氯、溴等,其中优选氟和氯。

X₁、X₂、X₃和X₄表示的“C₁-C₄低级烷基”优选甲基。

X₁、X₂、X₃和X₄表示的“卤代-(C₁-C₄)低级烷基”指被上述卤原子(特别优选氟和氯)取代的C₁-C₄低级烷基(特别优选甲基)。优选三氟甲基。

X₁、X₂、X₃和X₄表示的“C₁-C₄低级烷氧基”优选甲氧基。

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 表示的“酰基”优选苯甲酰基。

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 表示的“芳基”优选苯基。

R'' 所表示的“1-取代的-(C_3 - C_{10})环烷基”指 1 位有取代基取代的环烷基(例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基, 优选 C_5 - C_7 环烷基, 特别优选环己基), 其中取代基选自上述直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基(特别优选 C_1 - C_8 烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、异戊基、2,2-二甲基丙基、4-甲基戊基、2-乙基丁基等)、上述直链或支链 C_2 - C_{10} 链烯基(特别优选 C_2 - C_8 链烯基如 1-甲基乙烯基、2-甲基乙烯基或 3-甲基-3-丙烯基)、上述 C_3 - C_{10} 环烷基(特别优选 C_3 - C_7 环烷基如环丙基、环戊基或环己基)、上述 C_5 - C_8 环烯基(特别优选 C_5 - C_6 环烯基, 如环戊烯基或环己烯基)、上述(C_3 - C_{10})环烷基(C_1 - C_{10})烷基(特别优选(C_3 - C_7)环烷基(C_1 - C_4)低级烷基如环丙基甲基、2-环丙基乙基、2-环戊基乙基、环己基甲基或 2-环己基乙基)、上述芳基(特别优选苯基)、上述芳烷基(特别优选苯基 C_1 - C_4 低级烷基如苄基、苯乙基等)以及上述芳基链烯基(特别优选 2-苯基乙烯基)。1-取代的-(C_3 - C_{10})环烷基的优选实例包括 1-异戊基环丁基、1-异丙基环戊基、1-异丁基环戊基、1-异戊基环戊基、1-环己基甲基环戊基、1-甲基环己基、1-乙基环己基、1-丙基环己基、1-异丙基环己基、1-丁基环己基、1-异丁基环己基、1-戊基环己基、1-异戊基环己基、1-(2,2-二甲基丙基)环己基、1-(4-甲基戊基)环己基、1-(2-乙基丁基)环己基、1-环丙基环己基、1-双环己基、1-苯基环己基、1-环丙基甲基环己基、1-环己基甲基环己基、1-(2-环丙基乙基)环己基、1-(2-环戊基乙基)环己基、1-(2-环己基乙基)环己基和 1-异戊基环庚基。此直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基基团是特别优选的在 1 位的取代基。

R'' 所表示的“1-取代的-(C_5 - C_8)环烯基”指在 1 位带有取代基的环烯基(特别优选 C_5 - C_6 环烯基如环戊烯基或环己烯基), 其中取代基选自如下: 上述直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基(特别优选 C_1 - C_8 烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、异戊基、2,2-二甲基丙基和 4-甲基戊基)、上述直链或支链 C_2 - C_{10} 链烯基(特别优选 C_2 - C_8 链烯基如 1-甲基乙烯基、2-甲基乙烯基或 3-甲基-3-丙烯基)、上述 C_3 - C_{10} 环烷基(特别优选 C_3 - C_7 环烷基如环丙基、环戊基或环己基)、上述 C_5 - C_8 环烯基(特别优选 C_5 - C_6 环烯基, 如环戊烯基或环己烯基)、上述(C_3 - C_{10})环烷基

(C₁-C₁₀) 烷基(特别优选(C₃-C₇)环烷基(C₁-C₄)低级烷基如环丙基甲基、2-环丙基乙基、2-环戊基乙基、环己基甲基或2-环己基乙基)、上述芳基(特别优选苯基)、上述芳烷基(特别优选苯基 C₁-C₄ 低级烷基如苄基、苯乙基等)以及上述芳基链烯基(特别优选2-苯基乙烯基)。1-取代的-(C₅-C₈)环烯基的优选实例包括1-异丙基-2-环戊烯基、1-异丙基-3-环戊烯基、1-异丁基-2-环戊烯基、1-异丁基-3-环戊烯基、1-异戊基-2-环戊烯基、1-异戊基-3-环戊烯基、1-环己基甲基-2-环戊烯基、1-环己烯基甲基-3-环戊烯基、1-甲基-2-环己烯基、1-甲基-3-环己烯基、1-乙基-2-环己烯基、1-乙基-3-环己烯基、1-丙基-2-环己烯基、1-丙基-3-环己烯基、1-异丙基-2-环己烯基、1-异丙基-3-环己烯基、1-丁基-2-环己烯基、1-丁基-3-环己烯基、1-异丁基-2-环己烯基、1-异丁基-3-环己烯基、1-戊基-2-环己烯基、1-戊基-3-环己烯基、1-异戊基-2-环己烯基、1-异戊基-3-环己烯基、1-(2,2-二甲基丙基)-2-环己烯基、1-(2,2-二甲基丙基)-3-环己烯基、1-(4-甲基戊基)-2-环己烯基、1-(4-甲基戊基)-3-环己烯基、1-环丙基-2-环己烯基、1-环丙基-3-环己烯基、1-环己基-2-环己烯基、1-环己基-3-环己烯基、1-苯基-2-环己烯基、1-苯基-3-环己烯基、1-环丙基甲基-2-环己烯基、1-环丙基甲基-3-环己烯基、1-环己基甲基-2-环己烯基、1-环己基甲基-3-环己烯基、1-(2-环丙基乙基)-2-环己烯基、1-(2-环丙基乙基)-3-环己烯基、1-(2-环戊基乙基)-2-环己烯基、1-(2-环戊基乙基)-3-环己烯基、1-(2-环己基乙基)-2-环己烯基和1-(2-环己基乙基)-3-环己烯基。直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基是特别优选的1位取代基。

“前药化合物”指本发明化合物的衍生物，它们具有化学或代谢降解基团，通过水解或溶剂分解作用，或在生理条件下能发挥药物活性。

“可药用盐”指与上式(I)所示化合物形成无毒盐的任何化合物。这些盐的实例包括无机酸盐如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐或高氯酸盐；有机酸盐如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、酒石酸盐、羟乙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、甲基马来酸盐、富马酸盐、己二酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、枸橼酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、2-乙酰氧基苯甲酸盐、烟酸盐或异烟酸盐；磺酸盐如甲磺酸盐、乙磺酸盐、羟乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐或萘磺酸盐；与酸性

氨基酸形成的盐如天冬氨酸盐或谷氨酸盐；碱金属盐如钠盐或钾盐，碱土金属盐如镁盐或钙盐；铵盐；有机碱盐如三甲胺、三乙胺、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己基胺盐或 N,N'-二苄基乙二胺盐；以及氨基酸盐如赖氨酸盐或精氨酸盐。根据环境不同，可使用水合物或与醇形成的溶剂化物。

更具体地讲，式(I)中 R 特别优选 1-异丁基环己基、1-(2-乙基丁基)环己基和 1-异戊基环己基，Y 特别优选-CO-，X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 特别优选氢原子，Z 特别优选异丁酰基和 1-乙酰基-4-哌啶羰基。

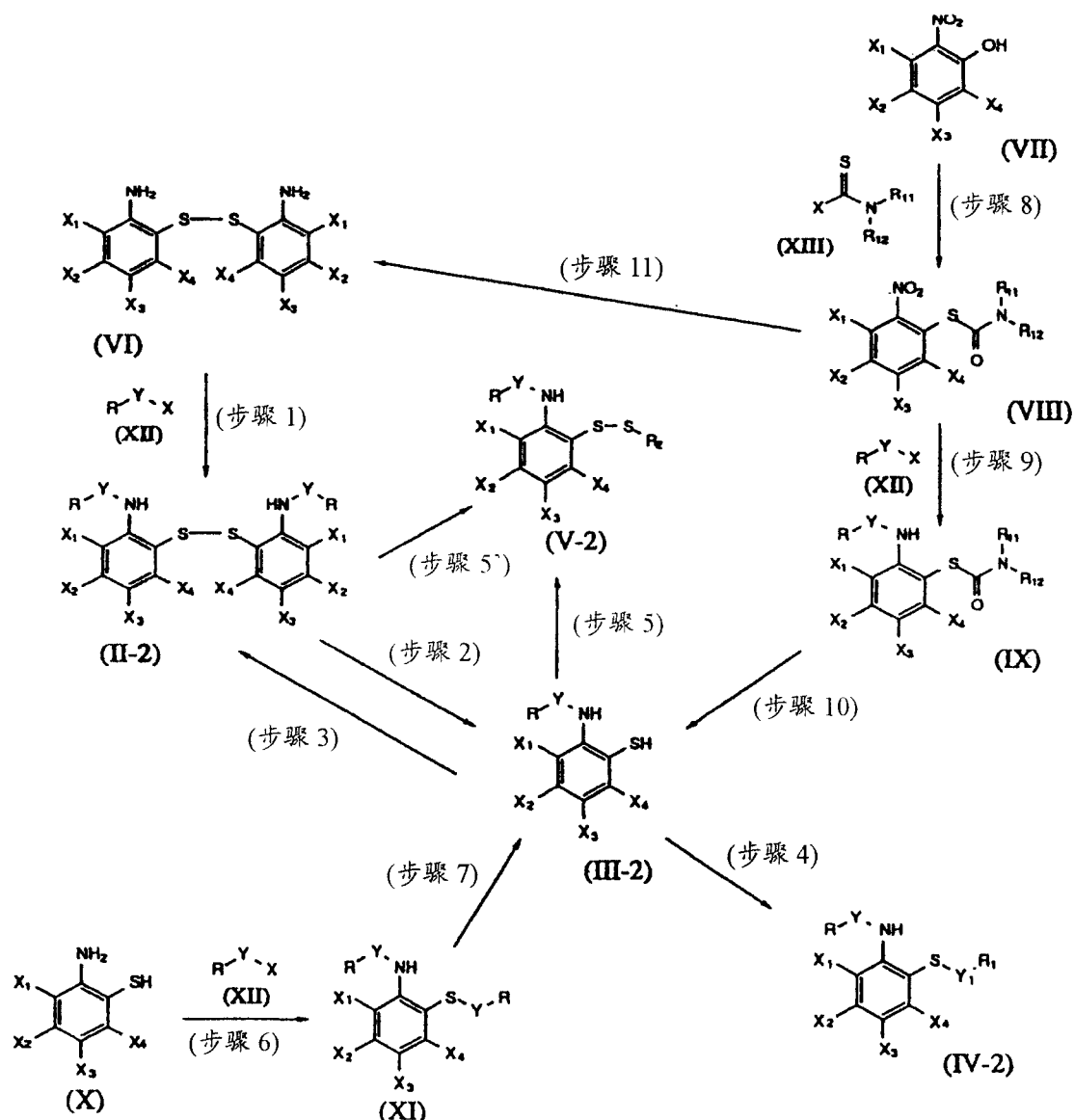
本发明的化合物抑制 CETP 活性并预计是一种未知的、新的、高脂血症或动脉硬化疾病的预防或治疗剂。

当以药物制剂使用时，本发明的式(I)表示的化合物或其可药用盐通常可以与已知药用载体、赋形剂、稀释剂、增量剂、崩解剂、稳定剂、防腐剂、缓冲剂、乳化剂、芳香剂、着色剂、甜味剂、增稠剂、矫味剂、助溶剂及其它添加剂一起使用。更具体地讲，该化合物可与水、植物油、醇如乙醇或苄醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、乳糖、碳水化合物如淀粉、硬脂酸镁、滑石、高岭土和凡士林一起配制为各种剂型，如片剂、丸剂、散剂、颗粒剂、栓剂、注射剂、滴眼剂、液体药物、胶囊、锭剂、气雾剂、酏剂、混悬剂、乳剂或糖浆，这些剂型可口服或非肠道给药。

上述药物制剂含抑制 CETP 活性及预防或治疗高脂血症、动脉粥样硬化或与 CETP 活性有关疾病有效量的、本发明式(I)表示的化合物或其可药用盐。本领域技术人员可容易地确定此有效量。

根据疾病的类型和程度、所用化合物、给药途径、患者的年龄、性别及体重，可改变剂量。在口服给药时，通常需要给成人每天使用 1-1000mg，特别是 50-800mg 的化合物(I)。

本发明的化合物可以用下面的方法制备，但是无庸讳言制备本发明化合物的方法不限于此方法。



[步骤 1]

通过在碱如吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉或N-甲基哌嗪的存在下，在有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、甲苯、乙醚、四氢呋喃、二噁烷、异丙基醚、二甲氧基乙烷或己烷，水，或这些溶剂的混合物中，或者在不存在溶剂的情况下，在冷却至加热温度下，使化合物(VI)(式中 X₁、X₂、X₃和 X₄如上所述)与化合物(XII)(式中 X表示卤原子而R和Y如上所述)反应，合成化合物(II-2)(式中 R、X₁、X₂、X₃、X₄和 Y定义如上)。

由化合物(II-2)按照以下步骤 2 合成化合物(III-2)。

[步骤 2]

在还原剂如硼氢化钠、硼氢化锂、氢化锂铝、三苯基膦、锌或锡的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、乙醚、二噁烷、四氢呋喃、异丙基

醚、二甲氧基乙烷、甲苯、己烷、丙酮或乙酸，水，或这些溶剂的混合物中，在冷却温度至加热温度下，使化合物(II-2)(其中 R、X₁、X₂、X₃、X₄ 和 Y 定义如上)进行反应可合成化合物(III-2)(其中 R、X₁、X₂、X₃、X₄ 和 Y 定义如上)。

按照以下步骤 3 或 4 由化合物(III-2)还可合成化合物(II-2)或(IV-2)。

[步骤 3]

在氧化剂如碘、过氧化氢、高锰酸钾或二甲基亚砷的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、乙醚、二噁烷、四氢呋喃、异丙基醚、二甲氧基乙烷、丙酮、甲苯、己烷、二甲基甲酰胺或乙酸，水，或这些溶剂的混合物中，或在不存在溶剂的情况下，在冷却温度至加热温度下，使化合物(III-2)进行反应可合成化合物(II-2)(式中 R、X₁、X₂、X₃、X₄ 和 Y 定义如上)。

[步骤 4]

在碱如吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉或 N-甲基哌嗪的存在下，在有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、甲苯、乙醚、二噁烷、四氢呋喃、二异丙基醚、二甲氧基乙烷或己烷，水，或这些溶剂的混合物中，或在不存在溶剂的情况下，在冷却温度至加热温度下，使化合物(III-2)(式中 R、X₁、X₂、X₃、X₄ 和 Y 定义如上)与酰卤化物 R₁-YX(式中 R₁、X 和 Y 定义如上)、异氰酸酯 R₁-NY(式中 R₁ 和 Y 定义如上)、甲酰卤化物 R₁-O-YX(式中 R₁、X 和 Y 定义如上)、或硫代甲酰卤化物 R₁-S-YX(式中 R₁、X 和 Y 定义如上)反应，可以合成化合物(IV-2)(式中 R、R₁、X₁、X₂、X₃、X₄、Y 和 Y₁ 定义如上)。或者，如果需要，在活化剂如 1-羟基苯并三唑、羧基琥珀酰亚胺或 N-羟基-5-降冰片烯-2, 3-二甲酰亚胺的存在下，在有机溶剂如二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃、二甲基亚砷、四氯化碳或甲苯，或这些溶剂的混合物中，在冷却温度至加热温度下，通过化合物(III-2)与羧酸 R₁-COOH(式中 R₁ 定义如上)或硫代羧酸 R₁-YSH(式中 R₁ 和 Y 如上所述)借助于偶合试剂如 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、二环己基碳二亚胺、二苯基磷酰基叠氮化物或羰基二咪唑进行反应，可合成化合物(IV-2)(该反应可在碱如吡啶或三乙胺的存在下进行)。此外，在碱如三乙胺或吡啶的存在下并在氯代碳酸乙酯等的存在下，在邮寄溶剂如乙酸乙酯或四氢呋喃，或这些溶剂的

混合物中，在冷却温度至加热温度下，通过化合物(III-2)与羧酸 $R_1\text{-COOH}$ (式中 R_1 如上所述)反应，可合成化合物(IV-2)。当 R_1 是羧基时，可用相应的酯进行上述步骤，用酸以已知方法进行水解得到此化合物。

在不分离化合物(III-2)的情况下，在上述步骤 2 或下述步骤 7 或下述步骤 10 后，接着进行步骤 4，也可合成化合物(IV-2)。

可通过进行下述步骤 5 或 5'合成化合物(V-2)。当 R_2 是可带有取代基的低级烷基时，步骤 5 是特别合适的，而当 R_2 是可带有取代基的芳基时，步骤 5'是特别合适的。

[步骤 5]

在有机溶剂如乙醇、甲醇、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、丙酮或乙腈，水，或这些溶剂的混合物中，在室温至加热温度下，让 $R_2\text{-X}$ (式中 R_2 和 X 定义如上)和硫化合物如硫代硫酸钠反应，并在冰浴至加热的温度下，向所得溶液中加入化合物(III-2)(式中 R、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 Y 定义如上)和碱的水溶液如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钠，由此可合成化合物(V-2)(式中 R、 R_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 Y 定义如上)。

[步骤 5']

在四氯化碳中，在冰浴至室温加热温度下，使 $R_2\text{-SH}$ (其中 R_2 定义如上)与三甲硅烷-咪唑反应，向所得溶液中加入由化合物(II-2)(式中 R、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 Y 定义如上)与磺酰氯在四氯化碳中，在碱如三乙胺、吡啶、N-甲基吗啉或 N-甲基哌嗪存在下，在冰浴至室温下反应形成的反应混合物，然后让所得反应混合物进行反应可合成化合物(V-2)(式中 R、 R_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 Y 定义如上)。

也可用下面的方案合成化合物(III-2)。

[步骤 6]

在碱如吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉或 N-甲基哌嗪的存在下，在有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、甲苯、乙醚、二噁烷、四氢呋喃、二异丙基醚、二甲氧基乙烷或己烷，水，或这些溶剂的混合物中，或在不存在溶剂的情况下，在冷却温度至加热温度下，将化合物(X)(式中 X_1 、 X_2 、 X_3 、和 X_4 定义如上)与化合物(XII)(式中 R、X 和 Y 定义如上)进行反应，可合成化合物(III-2)(式中 R、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 Y 定义如上)。

[步骤 7]

在碱如乙酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠或碳酸氢钠存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醚、或二异丙基醚、水、或这些溶剂的混合物中，在冰冷至加热温度下，使化合物的(XI)(式中 R、X₁、X₂、X₃、X₄和 Y 定义如上)进行反应可合成化合物(III-2)(式中 R、X₁、X₂、X₃、X₄和 Y 定义如上)。

也可通过下面的方案合成化合物(III-2)。

[步骤 8]

在碱如氢氧化钠、三乙胺或 N-甲基吗啉的存在下，在有机溶剂如二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二噁烷或二甲氧基乙烷，或这些溶剂的混合物中，在冷却温度至加热温度下，通过化合物(VII)(式中 X₁、X₂、X₃和 X₄定义如上)与化合物(XIII)(式中 R₁₁、R₁₂和 X 定义如上)反应，将所得产物在有机溶剂如二苯醚或环丁砜或这些溶剂的混合物中，或在不存在溶剂的情况下，在加热下，进行反应，可合成化合物(VIII)(式中 R₁₁和 R₁₂可相同或不同，并且是低级烷基如甲基或乙基，而 X₁、X₂、X₃和 X₄定义如上)。

[步骤 9]

在还原剂如氯化亚锡、锌、铁、连二亚硫酸钠、硫化钠或二硫化钠存在下，在有机溶剂如乙酸乙酯、乙酸、甲醇、乙醇、四氢呋喃、二噁烷、异丙基醚、二甲氧基乙烷或甲苯，水，或这些溶剂的混合物中，在冷却温度至加热温度下，使化合物(VIII)(式中 R₁₁、R₁₂、X₁、X₂、X₃和 X₄定义如上)进行反应，将所得产物与化合物(XII)(式中 R、X 和 Y 定义如上)在碱如吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉或 N-甲基哌嗪的存在下，在有机溶剂如氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、二噁烷、二异丙基醚、二甲氧基乙烷、甲苯或己烷，水，或这些溶剂的混合物中，或在不存在溶剂的情况下，在冷却至加热温度下进行反应，可合成化合物(IX)(式中 R、R₁₁、R₁₂、X₁、X₂、X₃、X₄和 Y 定义如上)。

[步骤 10]

在碱如氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠或碳酸氢钠的存在下，在有机溶剂如甲醇、乙醇、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醚或二异丙基醚，水，或这些溶剂的混合物中，在冷却至加热温度下，使化

合物(IX)(式中 R、R₁₁、R₁₂、X₁、X₂、X₃、X₄和 Y 定义如上)进行反应，可合成化合物(III-2)(式中 R、X₁、X₂、X₃、X₄和 Y 定义如上)。

也可由化合物(VIII)通过下面的步骤 11 合成化合物(VI)。

[步骤 11]

在还原剂如氯化亚锡、锌、铁、连二亚硫酸钠、硫化钠或二硫化钠存在下，在有机溶剂如乙酸乙酯、乙酸、甲醇、乙醇、乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二异丙基醚、二甲氧基乙烷、甲苯，水，或这些溶剂的混合物中，在冷却至加热温度下，使化合物(VIII)(式中 R₁₁、R₁₂、X₁、X₂、X₃和 X₄定义如上)进行反应，将所得产物在碱如氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠或碳酸氢钾存在下，在有机溶剂如甲醇、四氢呋喃、乙醇、二噁烷、乙醚、二异丙基醚或二甲氧基乙烷，水，或这些溶剂的混合物中，在冷却至加热温度下进行反应，并让此产物在氧化剂如碘、过氧化氢、高锰酸钾或二甲基亚砷存在下，在有机溶剂甲醇、乙醇、乙醚、二噁烷、四氢呋喃、异丙基醚、二甲氧基乙烷、丙酮、甲苯、己烷、二甲基甲酰胺或乙酸，水，或这些溶剂的混合物中，或在不存在溶剂的情况下，在冷却至加热温度下，进行反应，可合成化合物(VI)(式中 X₁、X₂、X₃和 X₄定义如上)。

这样得到的化合物(I)可用已知的分离和纯化方法进行分离和纯化，如浓缩、减压浓缩、萃取、结晶、重结晶或色谱。

因为存在不对称碳，本发明的化合物含一种或多种立体异构体。这些异构体及其混合物都包括在本发明的范围内。

实施本发明的最佳方式

以下本发明将参照实施例和实验例详细描述，但是本发明不限于此。

实施例 1

合成双-[2-(新戊酰基氨基)苯基]二硫化物(式(I); R=叔丁基, X₁、X₂、X₃、X₄=氢原子, Y=羰基, Z=2-(新戊酰基氨基)苯硫基)

步骤 1) 在 0°C 搅拌双-(2-氨基苯基)二硫化物(8.00g)、吡啶(6.5ml)和氯仿(150ml)的混合物，向其中滴加新戊酰基氯(83ml)。加毕后，用水和饱和盐水洗涤有机层，用无水硫酸钠将此有机层干燥并蒸发后，得到固体物质。用乙醚-己烷洗涤所得固体并过滤收集得到所需化合物

(11.15g, 收率: 83%)。

实施例 2

合成双-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基]二硫化物(式(I);
R=1-(2-乙基丁基)环己基, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 =氢原子, Y=羰基, Z=2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯硫基)

i) 室温搅拌 60%氢氧化钠(980mg)在四氢呋喃(80ml)中的悬浮液, 并向其中滴加含环己烷甲酸(3.00g)的四氢呋喃溶液(10ml)。加毕后, 将此混合物搅拌 1 小时并冷却至 0℃, 然后向其中滴加含 1.5M 异丙基氯化锂的环己烷溶液(18.7ml)。然后, 室温搅拌 1.5 小时并冷却至 0℃后, 向其中滴加含 1-溴-2-乙基丁烷(4.64g)的四氢呋喃溶液(10ml)。将此溶液逐渐升温至室温并搅拌过夜。向此反应溶液中加入水和 10%盐酸溶液, 并用乙酸乙酯萃取此溶液。用饱和盐水洗涤有机层并用无水硫酸钠干燥。干燥后, 将所得溶液浓缩得到 1-(2-乙基丁基)环己烷甲酸(3.17g, 收率: 64%)。

ii) 将上述 i)中得到的 1-(2-乙基丁基)环己烷甲酸(1.50g)、草酰氯(0.85ml)、二氯甲烷(20ml)和小量的二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌 1 小时, 减压浓缩得到粗品 1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氯。

步骤 1) 室温搅拌含双-(2-氨基苯基)二硫化物(825mg)的吡啶溶液(20ml), 并向其中滴加上述 ii)中得到的粗品 1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氯。加毕后, 在 100℃将此溶液搅拌过夜。减压浓缩后, 向此反应溶液中加入水并用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水洗涤有机层并用无水硫酸钠干燥, 然后浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(展开剂: 己烷: 乙酸乙酯=15:1)得到所需化合物(667mg, 收率: 32%)。

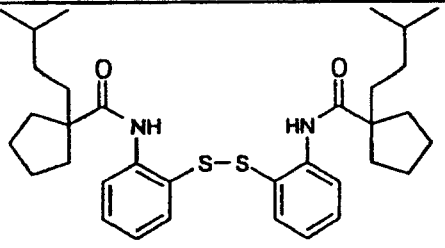
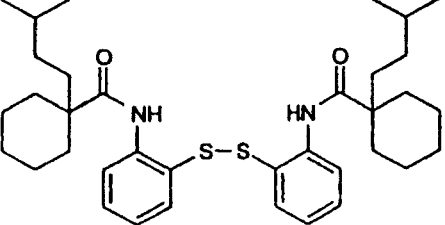
实施例 3-8

按照与实施例 1 和 2 相同的方法, 得到表 1 和 2 所示的化合物。

表 1

实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
1		86 - 87	8.52(2H, brs) 8.46(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.40(2H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.21(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 6.94(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.25(18H, s)
2		无定型	8.58(2H, brs) 8.48(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.42(2H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.13(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 6.92(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.90-2.10(4H, m) 1.10-1.80(30H, m) 0.78(12H, t, J=7.2Hz)
3		144 - 145	8.93(2H, brs) 8.50(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.69(4H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.40-7.60(8H, m) 7.31(2H, dt, J=1.5, 8.4Hz) 6.95(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz)
4		156 - 157	8.78(2H, brs) 8.40(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.55(2H, dd, J=1.2, 5.1Hz) 7.20-7.45(6H, m) 7.10(2H, dt, J=1.2, 5.1Hz) 6.95(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz)
5		157 - 158	8.44(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.04(2H, brs) 7.41(2H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.24(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 6.96(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.05-2.20(2H, m) 1.20-1.70(16H, m) 0.93(12H, t, J=7.2Hz)
6		无定型	8.51(2H, brs) 8.48(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.40(2H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.22(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 6.95(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.80-2.00(4H, m) 1.25-1.70(16H, m) 1.18(6H, s)

表 2

实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
7		无定型	8.46(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.41(2H, brs) 7.40(2H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.13(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 6.91(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.00-2.15(4H, m) 1.45-1.75(18H, m) 1.15-1.25(4H, m) 0.87(12H, d, J=6.6Hz)
8		无定型	8.50(2H, brs) 8.49(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.41(2H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.15(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 6.92(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.89-2.00(4H, m) 1.10-1.66(26H, m) 0.85(12H, d, J=6.6Hz)

按照与实施例 1 和 2 相同的方法得到表 3 和 4 中所示的化合物 1-1 至 1-19。

表 3

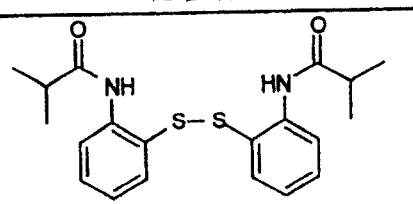
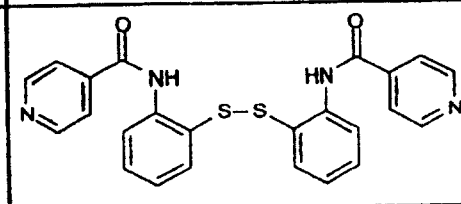
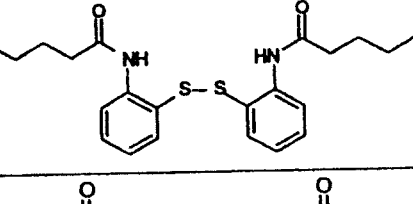
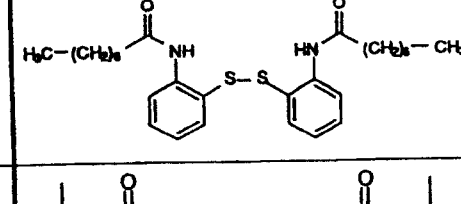
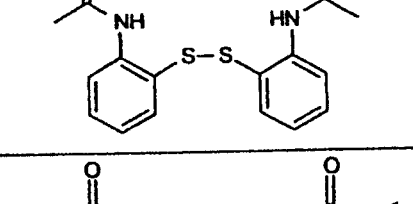
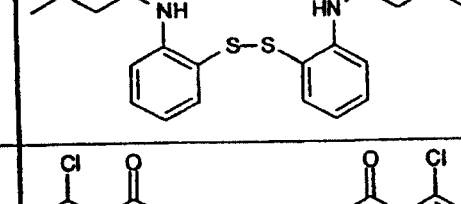
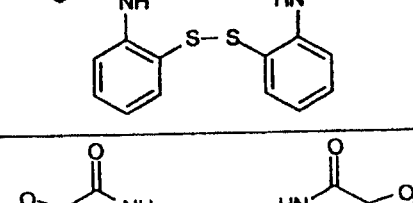
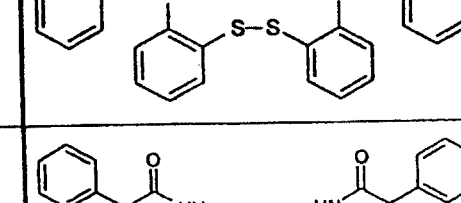
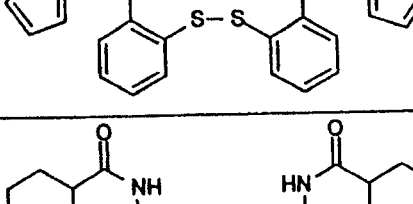
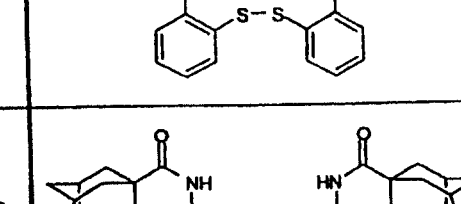
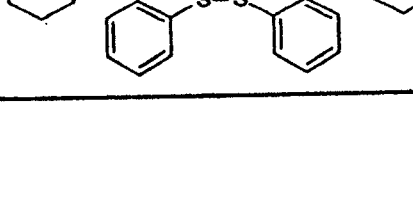
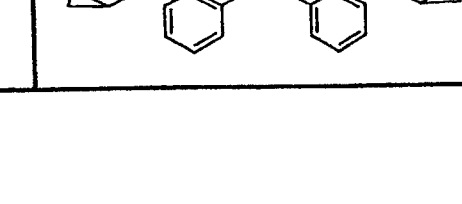
编号	化合物	No.	化合物
1-1		1-7	
1-2		1-8	
1-3		1-9	
1-4		1-10	
1-5		1-11	
1-6		1-12	

表 4

编号	化合物	编号	化合物
1-13		1-17	
1-14		1-18	
1-15		1-19	
1-16			

实施例 9

合成 N-(2-巯基苯基)-2,2-二甲基丙酰胺(式(I); R=叔丁基, X₁、X₂、X₃、X₄=氢原子, Y=羰基, Z=氢原子)

步骤 2) 室温搅拌上述实施例 1 中得到的双-[2-(新戊酰基氨基)苯基]二硫化物(300mg)在甲醇(0.4ml)-四氢呋喃(4ml)中的混合物。向其中加入硼氢化钠(70mg)并将所得溶液加热回流 4 小时。冷却并加入 10%盐酸后,用乙酸乙酯萃取所得溶液。用水和饱和盐水洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥。干燥后,浓缩此溶液并将所得残余物通过硅胶柱色谱分离和纯化(展开剂; 己烷: 乙酸乙酯=10: 1)得到所需化合物(84mg, 收率: 28%)。

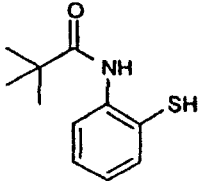
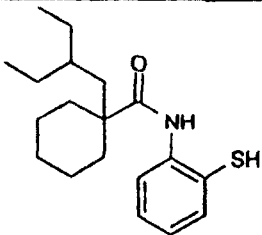
实施例 10

合成 N-(2-巯基苯基)-1-(2-乙基丁基)环己烷甲酰胺(式(I); R=1-(2-乙基丁基)环己基, X₁、X₂、X₃、X₄=氢原子, Y=羰基, Z=氢原子)

步骤 2) 在 50℃, 将上述实施例 2 得到的双-[2-[1-(2-乙基丁基)环

己烷羰基氨基]苯基]二硫化物(667mg)、三苯基膦(577mg)、二噁烷(8ml)和水(4ml)的混合物搅拌1小时。此混合物冷却后,向其中加入1N氢氧化钠水溶液。用己烷洗涤水层并用10%盐酸溶液中和。用乙酸乙酯萃取后,用饱和盐水洗涤该溶液并用无水硫酸钠干燥。干燥后,浓缩此溶液并将所得残余物通过硅胶柱色谱纯化(展开剂;己烷:乙酸乙酯=15:1),得到所需化合物(378mg,收率:56%)。

表 5

实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
9		69-71	8.42(1H, brs) 8.31(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.30(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.08(1H, s) 1.36(9H, s)
10		68.5 - 74.0	8.45(1H, brs) 8.33(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.51(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.05-2.25(2H, m) 1.20-1.80(15H, m) 0.79(6H, t, J=6.9Hz)

实施例 11

合成 N-(2-巯基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺(式(I); R=1-异戊基环己基, X₁、X₂、X₃、X₄=氢原子, Y=羰基, Z=氢原子)

步骤 6) N-[2-(1-异戊基环己烷)羰基苯硫基]-1-异戊基环己烷甲酰胺(式(XI); R=1-异戊基环己基, X₁、X₂、X₃、X₄=氢原子, Y=羰基)

室温搅拌含 2-氨基苯硫酚(15.8g)的吡啶溶液(500ml),并向其中滴加 2 倍体积的 1-异戊基环己烷碳酰氯。加毕,在 60°C 将此溶液搅拌 2 小时,并让其冷却。减压除去吡啶后,加入水并用乙酸乙酯萃取溶液。用饱和碳酸氢钠水溶液、盐酸和饱和盐水依次洗涤有机层,并用无水硫酸钠干燥。减压浓缩所得溶液得到所需化合物,为粗品油状物(60g)。

步骤 7) 在氩气氛下,上述步骤 6)中得到的粗品(60g)溶解于甲醇(60ml)-四氢呋喃(60ml)的混合溶剂中。向其中加入氢氧化钾(24.2g)并室温将此溶液搅拌 1 小时。搅拌后,加入水(50ml),用己烷(50ml × 3)洗涤此溶液,并用硫酸氢钾酸化水层,接着用氯仿萃取。用水和饱和盐水洗

涤有机层，用无水硫酸钠干燥，并减压蒸发溶剂。用戊烷洗涤所得沉淀的结晶产物并过滤收集得到所需化合物(23.1g，收率 60%)。

实施例 12-18

按照与实施例 11 相同的方法得到表 6 和 7 中所示的化合物。

表 6

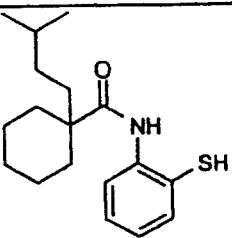
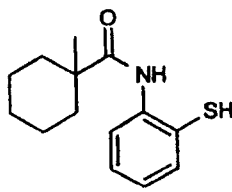
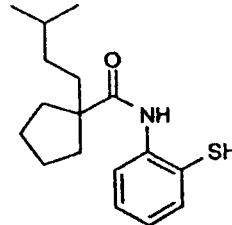
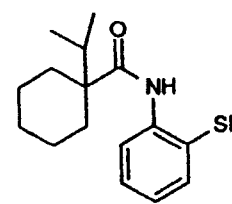
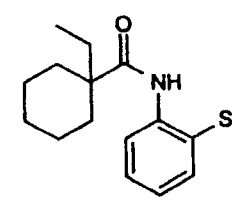
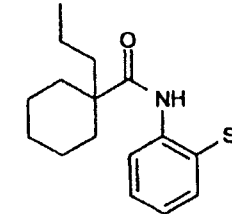
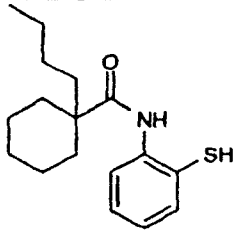
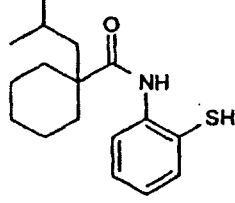
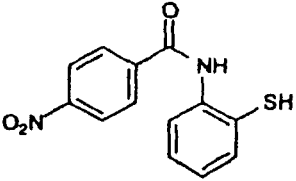
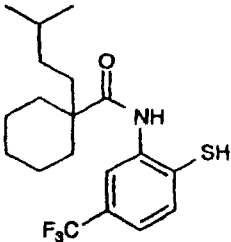
实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
1 1		109 - 110	8.34(1H, brs) 8.30(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.01(1H, s) 1.10-2.20(15H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
1 2		82 - 83	8.42(1H, brs) 8.31(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.04-2.20(2H, m) 1.25-1.75(8H, m) 1.30(3H, s)
1 3		66 - 68	8.27(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.26(1H, brs) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.30(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.06(1H, s) 2.15-2.30(2H, m) 1.40-1.80(9H, m) 1.15(2H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
1 4		120 - 121	8.37(1H, brs) 8.35(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.12-2.20(2H, m) 1.15-1.83(9H, m) 0.97(6H, d, J=6.9Hz)
1 5		84 - 85	8.38(1H, brs) 8.32(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.05-2.19(2H, m) 1.20-1.70(10H, m) 0.90(3H, t, J=7.2Hz)
1 6		93 - 94	8.38(1H, brs) 8.32(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.30(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.05-2.20(2H, m) 1.20-1.70(12H, m) 0.88(3H, t, J=7.2Hz)

表 7

实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
17		97 - 98	8.37(1H, brs) 8.31(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.30(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.05-2.20(2H, m) 1.20-1.70(14H, m) 0.87(3H, t, J=7.2Hz)
18		92 - 93	8.42(1H, brs) 8.32(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.51(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.06-2.20(2H, m) 1.20-1.95(11H, m) 0.89(6H, d, J=6.6Hz)

此外,按照与实施例 11 相同的方法,制备表 8 中所示的化合物 11-1 和 11-2。

表 8

编号	化合物	编号	化合物
11-1		11-2	

实施例 19

合成 N-(2-巯基-5-甲氧基苯基)-1-甲基环己烷甲酰胺(式(I); R=1-甲基环己基, X₁、X₃、X₄=氢原子, X₂=甲氧基, Y=羰基, Z=氢原子)

步骤 8) S-(4-甲氧基-2-硝基苯基) N, N-二甲基硫代氨基甲酸酯(式(VIII); R₁₁、R₁₂=甲基, X₁、X₃、X₄=氢原子, X₂=甲氧基)

在 0°C, 搅拌下, 将含 4-甲氧基-2-硝基苯酚(4.00g)的二甲基甲酰胺溶液(20ml)滴加到氢化钠(1.04g)在二甲基甲酰胺(40ml)的混悬液中。加毕后, 室温将此混合物搅拌 30 分钟, 再向其中加入二甲基硫代氨基甲酰氯(3.65g), 将此溶液在 80°C 搅拌 1 小时。让此溶液冷却后, 向其中加入水并用乙酸乙酯萃取此溶液。用 5% 盐酸、水和饱和盐水洗涤此有机层, 并用无水硫酸钠干燥。将此溶液浓缩并所得残余物中加入乙醚-

己烷。过滤收集沉淀的固体得到黄色固体(5.11g, 收率: 84%)。然后, 向所得产物(3.50g)中加入苯基醚(10ml)。在 210°C 搅拌 1 小时后, 让此溶液冷却。所得溶液通过硅胶柱色谱(展开剂; 己烷: 乙酸乙酯=7:1-3:2)进行纯化得到所需化合物(3.35g, 收率: 96%)。

步骤 9) S-[2-(1-甲基环己烷羰基氨基)-4-甲氧基苯基] N,N-二甲基硫代氨基甲酸酯(式(IX); R=1-甲基环己基, R₁₁、R₁₂=甲基, X₁、X₃、X₄=氢原子, X₂=甲氧基, Y=羰基)

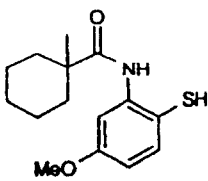
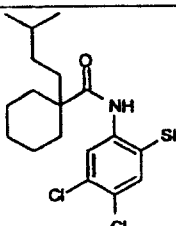
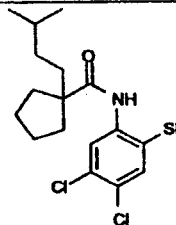
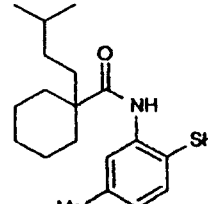
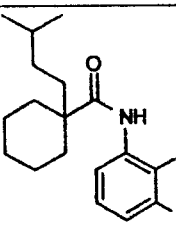
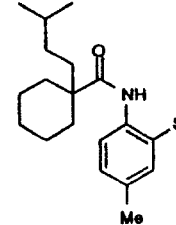
将含上述步骤 8)中得到的化合物(2.00g)和 SnCl₂·2H₂O(3.65g)的乙酸乙酯溶液(75ml)在室温搅拌过夜。向此溶液中加入乙酸乙酯(100ml), 然后再向其中加入氢氧化钠水溶液。向此混合物中加入硫酸镁并滤出沉淀的固体。浓缩此滤液得到 S-(2-氨基-4-甲氧基苯基) N, N-二甲基硫代氨基甲酸酯(1.64g, 收率: 93%)。向其中加入吡啶(2.9ml)和氯仿(20ml)后, 室温搅拌下, 向其中滴加 1-甲基环己烷碳酰氯 (1.39g), 接着搅拌 1 小时。蒸馏掉溶剂后, 加入水并用乙酸乙酯萃取溶液。用水和饱和盐水洗涤有机层, 并用无水硫酸钠干燥。通过浓缩得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱(展开剂; 己烷: 乙酸乙酯=3: 1)进行纯化得到所需化合物(2.41g, 收率: 95%)。

步骤 10) 将上述步骤 9)得到的化合物(250mg)加入到含氢氧化钾(140mg)和甲醇(1.5ml)-四氢呋喃(0.5ml)的溶液中, 并将此混合物加热回流 30 分钟。冷却后, 加入水并用己烷洗涤此水层。加入硫酸氢钾水溶液酸化此溶液, 接着用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水洗涤此有机层, 并用无水硫酸钠干燥。浓缩后得到的残余物通过柱色谱(展开剂; 己烷: 乙酸乙酯 40:1)纯化得到所需化合物(104mg, 收率: 52%)。

实施例 20-24

按照与实施例 19 相同的方法得到表 9 中所示的化合物。

表 9

实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
19		油状	8.75(1H, brs) 8.19(1H, d, J=2.7Hz) 7.42(1H, d, J=8.4Hz) 6.57(1H, dd, J=2.7, 8.4Hz) 3.82(3H, s) 2.91(1H, s) 2.05-2.15(2H, m) 1.25-1.70(8H, m) 1.30(3H, s)
20		103 - 107	8.59(1H, s) 8.34(1H, brs) 7.61(1H, s) 3.10(1H, s) 2.00-2.20(2H, m) 1.10-1.75(13H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
21		56 - 57	8.75(1H, s) 8.55(1H, brs) 7.60(1H, s) 3.09(1H, s) 1.10-2.20(13H, m) 0.87(6H, d, J=6.6Hz)
22		83.5 - 85.5	8.44(1H, brs) 8.22(1H, d, J=1.5Hz) 7.33(1H, d, J=7.8Hz) 6.83(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 2.96(1H, s) 2.34(3H, s) 1.10-2.20(15H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
23		85 - 87	8.50(1H, brs) 8.17(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.21(1H, t, J=8.4Hz) 7.00(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 2.73(1H, brs) 2.47(3H, s) 2.05-2.20(2H, m) 1.10-1.75(13H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
24		71- 72	8.20(1H, brs) 8.12(1H, d, J=8.4Hz) 7.31(1H, s) 7.10(1H, d, J=8.4Hz) 3.05(1H, s) 2.28(3H, s) 2.08-2.16(2H, m) 1.13-1.60(13H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)

按照与实施例 19 相同的方法,还得到了表 10 所示的化合物 19-1 至 19-9。

表 10

编号	化合物	编号	化合物
19-1		19-6	
19-2		19-7	
19-3		19-8	
19-4		19-9	
19-5			

实施例 25

合成 S-[2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] 硫代乙酸酯(式(I); R=1-异戊基环己基, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 =氢原子, Y=羰基, Z=乙酰基)

步骤 4) 室温, 搅拌下, 向含按照与实施例 9 步骤 2)、实施例 11 步骤 7)或实施例 19 步骤 10)相同的方法得到的 N-(2-巯基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺(600mg)和吡啶(0.48ml)的氯仿溶液(10ml)中滴加乙酰氯(0.17ml)。将此溶液搅拌 1 小时。浓缩后得到的残余物经硅胶柱色谱(展

开剂；己烷：乙酸乙酯=12:1)纯化得到所需化合物(666mg, 收率: 98%)。

实施例 26

S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 2-甲基硫代丙酸酯(式(I); R=1-(2-乙基丁基)环己基, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 =氢原子, Y=羰基, Z=异丁酰基)

步骤 4) 室温, 搅拌下, 向含实施例 10 得到的 N-(2-巯基苯基)-1-(2-乙基丁基)环己烷甲酰胺(43.72g)和吡啶(27.7ml)的氯仿溶液(300ml)中滴加异丁酰氯(15.0ml)。将此溶液搅拌 1 小时。浓缩后, 加入己烷并滤出沉淀的固体。浓缩此滤液, 并将得到的残余物经硅胶柱色谱(展开剂: 己烷: 乙酸乙酯=15:1)纯化得到所需化合物(50.72g, 收率: 95%)。

实施例 27

合成 S-[2-(1-异丁基环己烷羰基氨基)苯基] 2-甲基硫代丙酸酯(式(I); R=1-异丁基环己基, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 =氢原子, Y=羰基, Z=异丁酰基)

步骤 4) 室温, 搅拌下, 向实施例 18 得到的 N-(2-巯基苯基)-1-异丁基环己烷甲酰胺(2.50g)和吡啶(1.8ml)的氯仿溶液(25ml)中滴加异丁酰氯(0.92ml)。将此溶液搅拌 1 小时。浓缩后得到的残余物经硅胶柱色谱(展开剂: 己烷: 乙酸乙酯=15: 1)纯化得到所需化合物(2.94g, 收率: 95%)。

实施例 28

合成 S-[2-[1-(2-乙基丁基)环己烷羰基氨基]苯基] 1-乙酰基哌啶-4-硫代甲酸酯(式(I); R=1-(2-乙基丁基)环己基, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 =氢原子, Y=羰基, Z=1-乙酰基-4-哌啶羰基)

步骤 4) 室温, 将含实施例 10 得到的 N-(2-巯基苯基)-1-(2-乙基丁基)环己烷甲酰胺(933mg)和吡啶(0.5ml)的氯仿溶液(10ml)滴加到含 1-乙酰基六氢异烟酸(500mg)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(616mg)和 1-羟基苯并三唑(435mg)的氯仿溶液(10ml)中。将此溶液搅拌 1 小时。搅拌后, 加入水并用乙酸乙酯萃取此溶液。用饱和盐水洗涤有机层并用无水硫酸钠干燥。浓缩后得到的残余物经硅胶柱色谱(展开剂: 己烷: 乙酸乙酯=4: 1-氯仿: 甲醇=10: 1)纯化得到所需化合物(1.08g, 收率: 79%)。

实施例 28'

用另一种合成方法合成实施例 28 的化合物(式(I); R=1-(2-乙基丁基)环己基, X₁、X₂、X₃、X₄=氢原子, Y=羰基, Z=1-乙酰基-4-哌啶羰基)

步骤 4) 在氩气流下, 将三乙胺(541ml)加入到含 1-乙酰基六氢异烟酸(331g)的乙酸乙酯悬浮液(2 升)中。在冰浴冷却下搅拌此溶液。向其中滴加含氯代碳酸乙酯(185ml)的乙酸乙酯溶液(400ml), 并将此混合物在自发升温下搅拌 100 分钟。用冰浴冷却后, 向此反应溶液中滴加实施例 10 获得的 N-(2-巯基苯基)-1-(2-乙基丁基)环己烷甲酰胺(618g)的乙酸乙酯溶液(2 升), 再在冰浴冷却下搅拌 15 分钟。搅拌后, 加入 1N 盐酸(1.3 升), 用水、饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水依次洗涤此有机层, 并用无水硫酸钠干燥。将浓缩后得到的残余物溶解于异丙基醚(2.5 升)中并搅拌此溶液进行结晶得到粗品结晶。将此结晶加热下再溶解于异丙基醚(5.5 升)中, 并搅拌此溶液进行结晶得到所需化合物(505g, 收率 55%)。

实施例 29-65

按照与实施例 25、26、27、28 或 28'相同的方法得到表 11-17 所示的化合物。

表 11

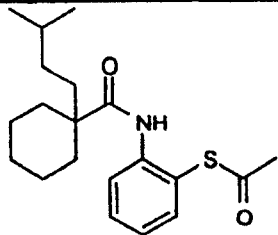
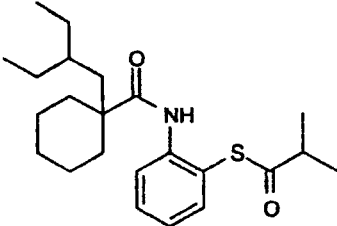
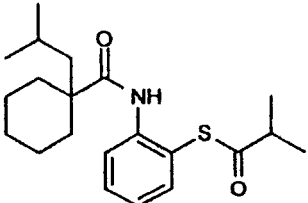
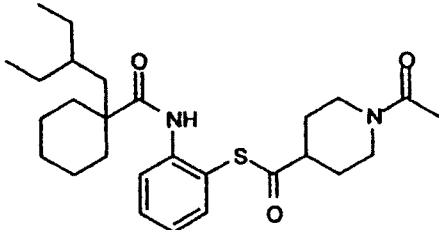
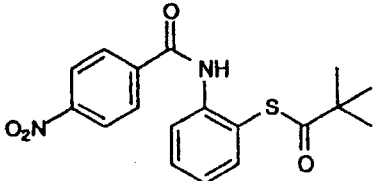
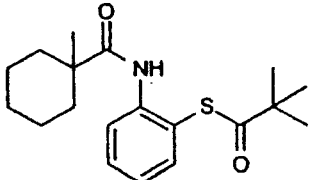
实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
25		54 - 55	8.34(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.05(1H, brs) 7.46(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.39(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.45(3H, s) 2.03(2H, m) 1.10-1.61(13H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
26		63.0 - 63.5	8.40(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.12(1H, brs) 7.45(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.38(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.11(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.94(2H, sept, J=6.9Hz) 1.95-2.20(2H, m) 1.15-1.75(15H, m) 1.30(6H, d, J=6.9Hz) 0.78(6H, t, J=6.9Hz)
27		63.5 - 65.5	8.39(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.10(1H, brs) 7.45(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.38(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.11(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.94(2H, sept, J=6.9Hz) 1.95-2.10(2H, m) 1.10-1.85(11H, m) 1.29(6H, d, J=6.9Hz) 0.87(6H, d, J=6.6Hz)
28		89.0 - 91.5	8.37(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.03(1H, brs) 7.46(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.36(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.11(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 4.58(1H, m) 3.88(1H, m) 3.18(1H, m) 2.91(1H, m) 2.82(1H, m) 1.95-2.20(4H, m) 2.11(3H, s) 1.15-1.85(17H, m) 0.78(6H, t, J=6.9Hz)
29		144 - 145	8.52(1H, brs) 8.42(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz) 8.34(2H, dd, J=1.8, 6.9Hz) 8.00(2H, dd, J=1.8, 6.9Hz) 7.54(1H, ddd, J=1.5, 7.5, 8.1Hz) 7.45(1H, dd, J=1.5, 7.5Hz) 7.23(1H, dt, J=1.5, 7.5Hz) 1.34(9H, s)
30		41 - 42	8.39(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.07(1H, brs) 7.44(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.36(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.10(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.96-2.05(2H, m) 1.15-1.65(8H, m) 1.35(9H, s) 1.22(3H, s)

表 12

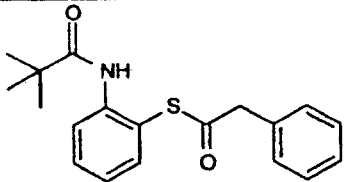
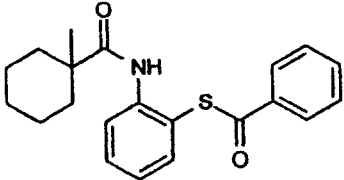
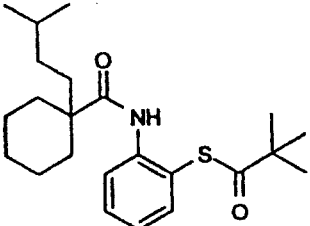
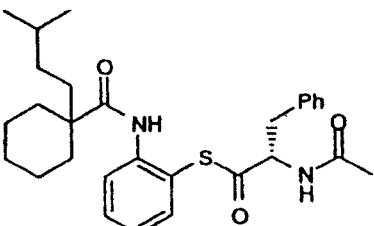
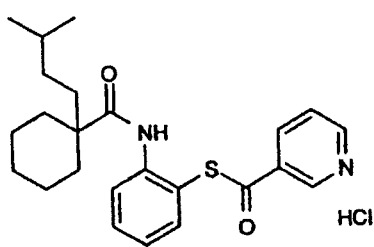
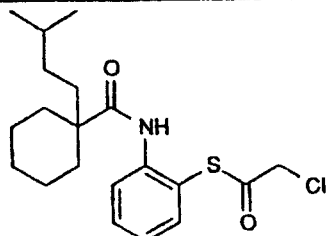
实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
3 1		61 - 62	8.32(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.85(1H, brs) 7.20-7.50(7H, m) 7.10(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.94(2H, s) 1.17(9H, s)
3 2		78.5 - 79.0	8.40(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.17(1H, brs) 8.05(2H, m) 7.66(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.43-7.60(4H, m) 7.17(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.85-2.00(2H, m) 1.10-1.70(8H, m) 1.18(3H, s)
3 3		55 - 56	8.39(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.04(1H, brs) 7.45(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.36(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.10(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.00-2.03(2H, m) 1.10-1.60(13H, m) 1.35(9H, s) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
3 4		155 - 156	8.39(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.98(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.09-7.38(7H, m) 5.85(1H, d, J=7.8Hz) 5.04(1H, dt, J=5.7, 7.8Hz) 3.20(1H, dd, J=6.0, 14.1Hz) 3.11(1H, dd, J=7.5, 14.1Hz) 1.97-2.10(5H, m) 1.00-1.80(13H, m) 0.81(6H, d, J=6.6Hz)
3 5		106 - 110	9.42(1H, s) 9.14(1H, d, J=5.1Hz) 8.90(1H, d, J=8.1Hz) 8.32(1H, d, J=7.8Hz) 8.12(1H, m) 7.89(1H, s) 7.58(1H, t, J=7.8Hz) 7.49(1H, d, J=7.8Hz) 7.24(1H, t, J=7.8Hz) 5.94(1H, brs) 1.89- 2.03(2H, m) 1.07-1.60(13H, m) 0.80(6H, d, J=6.6Hz)
3 6		68 - 69	8.35(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.93(1H, brs) 7.50(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.40(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.15(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 4.28(2H, s) 1.96-2.09(2H, m) 1.09-1.65(13H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)

表 13

实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
37		53 - 54	8.37(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.98(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.39(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.13(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 4.19(2H, s) 3.58(3H, s) 1.95-2.10(2H, m) 1.05-1.65(13H, m) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
38		40 - 41	8.35(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.06(1H, brs) 7.45(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.39(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.17(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.72(2H, q, J=7.5Hz) 1.95-2.10(2H, m) 1.10-1.60(13H, m) 1.24(3H, t, J=7.2Hz) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
39		60.5 - 62.0	8.37(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.90(1H, brs) 6.90-7.50(8H, m) 4.79(2H, s) 1.00-2.00(15, m) 0.83(6H, d, J=6.6Hz)
40		51 - 52	8.30(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.00(1H, brs) 7.40(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.33(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.06(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.88(1H, m) 1.94-1.98(2H, m) 1.07-1.51(13H, m) 1.24(6H, d, J=7.0Hz) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
41		95 - 96	8.35(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.87(1H, brs) 7.48(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.37(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(2H, m) 7.14(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 6.93(2H, m) 4.78(2H, s) 1.90-1.94(2H, m) 1.07-1.58(13H, m) 0.83(6H, d, J=6.6Hz)
42		52 - 53	8.31(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.09(1H, brs) 7.45(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.41(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.10(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.92-2.25(3H, m) 1.00-1.75(17H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)

表 14

实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
4 3		油状	8.36(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.05(1H, brs) 7.44(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.37(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.55-2.75(1H, m) 1.95-2.10(4H, m) 1.10-1.85(21H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
4 4		无定型	8.38(1H, d, J=8.7Hz) 8.15(1H, brs) 8.04-8.08(2H, m) 7.66(1H, m) 7.48-7.55(4H, m) 7.16(1H, dt, J=1.2, 7.8Hz) 1.93-2.14(2H, m) 1.07-1.51(13H, m) 0.78(6H, d, J=6.6Hz)
4 5		136 - 138	8.41(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.01(1H, brs) 7.46(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.34(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.23(1H, d, J=7.1Hz) 7.11(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 5.72(1H, brs) 5.41(1H, brs) 4.69(1H, m) 1.95-2.58(6H, m) 1.05-1.70(13H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
4 6		91 - 92	8.42(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.99(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.37(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.64(1H, brs) 1.90-2.10(2H, m) 1.05-1.70(13H, m) 1.54(6H, s) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
4 7		144 - 146	9.90(3H, brs) 8.07(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.98(1H, s) 7.42(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.41(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.10(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.95-2.20(2H, m) 1.10-1.85(21H, m) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
4 8		45 - 46	8.37(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.93(1H, brs) 7.43(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.35(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.09(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.05-2.20(2H, m) 1.45-1.75(9H, m) 1.36(9H, s) 1.10-1.25(2H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)

表 15

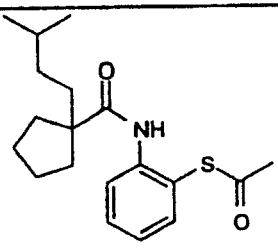
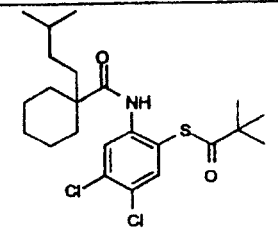
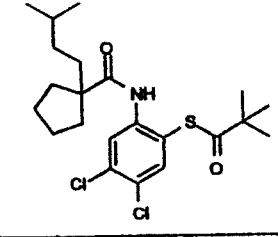
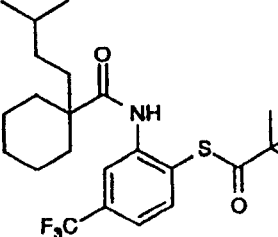
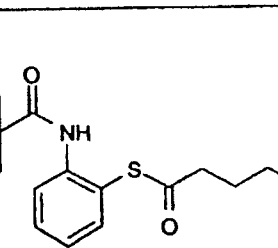
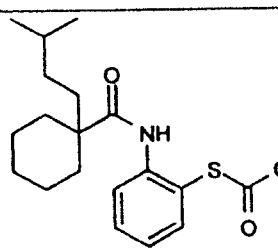
实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
4-9		50 - 51	8.33(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.95(1H, brs) 7.46(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.40(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.46(3H, s) 2.05-2.25(2H, m) 1.40-1.80(9H, m) 1.10-1.25(2H, m) 0.87(6H, d, J=6.6Hz)
50		129 - 130	8.72(1H, s) 8.01(1H, brs) 7.44(1H, s) 1.90-2.10(2H, m) 1.10-1.75(13H, m) 1.35(9H, s) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
51		66 - 67	8.68(1H, s) 7.88(1H, brs) 7.43(1H, s) 2.05-2.20(2H, m) 1.30-1.75(9H, m) 1.35(9H, s) 1.05-1.20(2H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
52		69 - 71	8.82(1H, d, J=1.5Hz) 8.16(1H, brs) 7.48(1H, d, J=8.1Hz) 7.34(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz) 1.90-2.15(2H, m) 1.05-1.75(13H, m) 1.37(9H, s) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
53		油状	8.35(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.05(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.39(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.13(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.74(2H, t, J=6.9Hz) 2.40(2H, t, J=6.9Hz) 1.90-2.10(2H, m) 1.05-1.90(17H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
54		油状	8.39(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.27(1H, brs) 7.52(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.11(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.84(3H, s) 2.00-2.10(2H, m) 1.10-1.65(13H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)

表 16

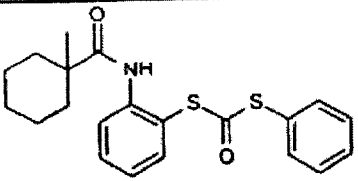
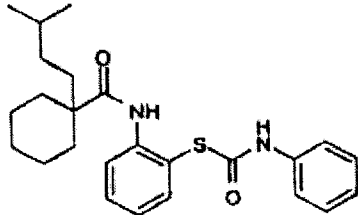
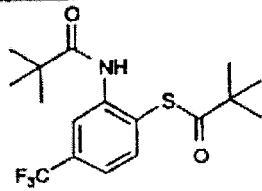
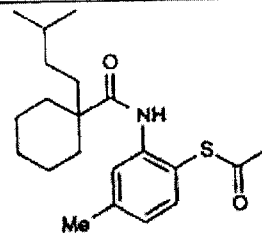
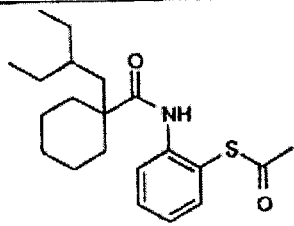
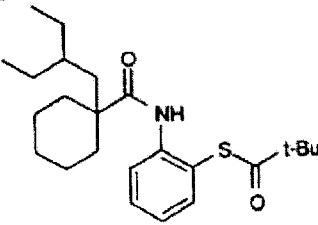
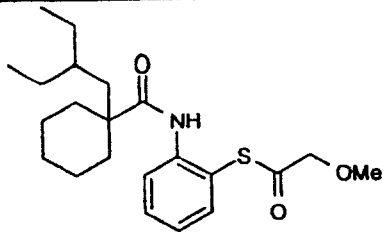
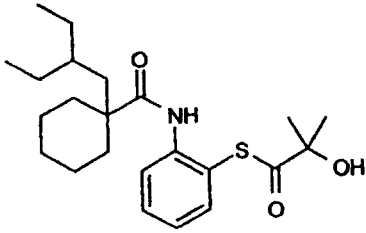
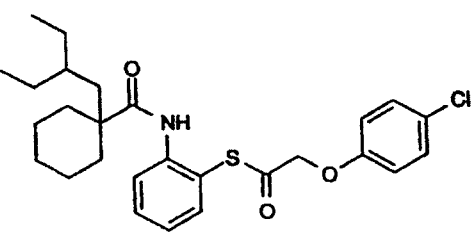
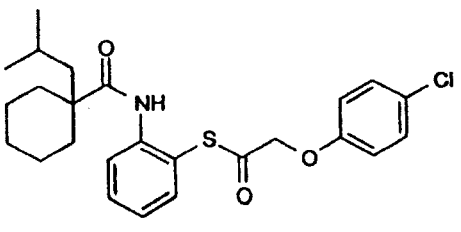
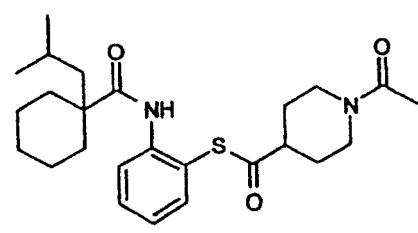
实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
55		油状	8.44(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.29(1H, brs) 7.35-7.55(7H, m) 7.13(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.95-2.15(2H, m) 1.25-1.70(8H, m) 1.27(3H, s)
56		40 - 41	8.58(1H, brs) 8.42(1H, dd, J=1.5, 7.7Hz) 7.61(1H, dd, J=1.5, 7.7Hz) 7.53(1H, dt, J=1.5, 7.7Hz) 7.10-7.35(7H, m) 2.03-2.09(2H, m) 1.09-1.59(13H, m) 0.78(6H, d, J=6.6Hz)
57		103	8.80(1H, d, J=1.5Hz) 8.16(1H, brs) 7.48(1H, d, J=8.1Hz) 7.35(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 1.37(9H, s) 1.30(9H, s)
58		油状	8.22(1H, d, J=1.5Hz) 8.03(1H, brs) 7.26(1H, d, J=7.8Hz) 6.93(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 2.43(3H, s) 2.38(3H, s) 1.10-2.10(15H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
59		76.5 - 79.0	8.38(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.13(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.40(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.46(3H, s) 2.00-2.15(2H, m) 1.15-1.70(15H, m) 0.79(6H, t, J=6.9Hz)
60		64.5 - 66.5	8.42(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.11(1H, brs) 7.45(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.36(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.10(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.95-2.15(2H, m) 1.10-1.75(15H, m) 1.36(9H, s) 0.79(6H, t, J=6.9Hz)

表 17

实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
6 1		67.5 - 69.5	8.40(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.06(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.39(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.13(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 4.20(2H, s) 3.59(3H, s) 1.95-2.15(2H, m) 1.10-1.75(15H, m) 0.79(6H, t, J=6.9Hz)
6 2		68.0 - 70.0	8.44(1H, dd, 1.5, 8.4Hz) 8.06(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.37(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.61(1H, s) 2.00-2.15(2H, m) 1.15-1.75(15H, m) 1.54(6H, s) 0.78(6H, t, J=6.9Hz)
6 3		62.0 - 63.0	8.39(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.95(1H, brs) 7.48(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.38(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.32(2H, m) 7.14(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 6.94(2H, m) 4.78(2H, s) 1.85-2.05(2H, m) 1.15-1.70(15H, m) 0.77(6H, t, J=6.9Hz)
6 4		61.0 - 65.0	8.40(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.92(1H, brs) 7.49(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.39(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.33(2H, m) 7.15(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 6.96(2H, m) 4.80(2H, s) 1.85-2.00(2H, m) 1.20-1.80(11H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
6 5		61.0 - 64.0	8.38(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.02(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.37(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 4.59(1H, m) 3.88(1H, m) 3.17(1H, m) 2.92(1H, m) 2.78(1H, m) 1.90-2.20(4H, m) 2.11(3H, s) 1.20-1.85(13H, m) 0.87(6H, d, J=6.6Hz)

按照与实施例 25 至 28 相同的方法获得了表 18 至表 27 所示的化合物

25-1 至 25-109

表 18

编号	化合物	编号	化合物
25-1		25-7	
25-2		25-8	
25-3		25-9	
25-4		25-10	
25-5		25-11	
25-6		25-12	

表 19

编号	化合物	编号	化合物
25-13		25-19	
25-14		25-20	
25-15		25-21	
25-16		25-22	
25-17		25-23	
25-18		25-24	

表 20

编号	化合物	编号	化合物
25-25		25-31	
25-26		25-32	
25-27		25-33	
25-28		25-34	
25-29		25-35	
25-30		25-36	

表 22

编号	化合物	编号	化合物
25-49		25-55	
25-50		25-56	
25-51		25-57	
25-52		25-58	
25-53		25-59	
25-54		25-60	

表 23

编号	化合物	编号	化合物
25-61		25-67	
25-62		25-68	
25-63		25-69	
25-64		25-70	
25-65		25-71	
25-66		25-72	

表 24

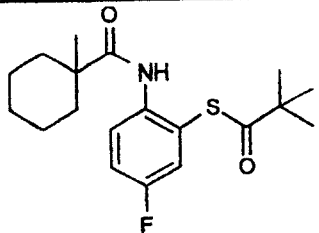
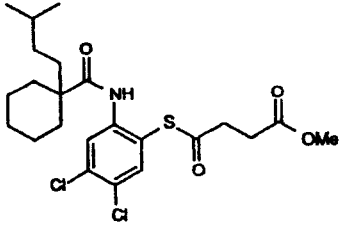
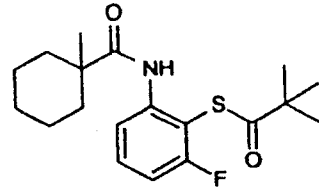
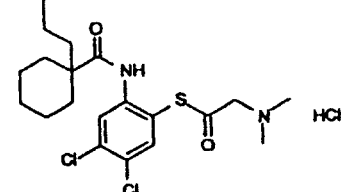
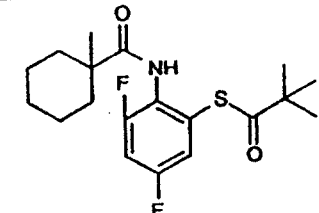
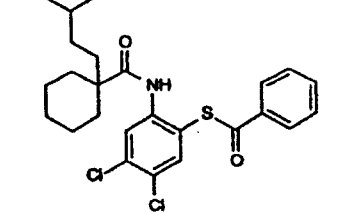
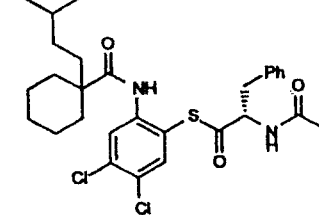
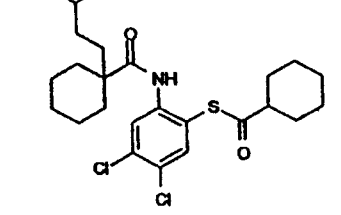
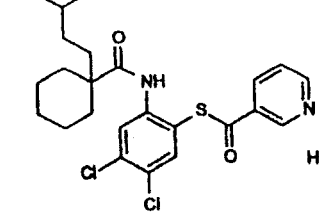
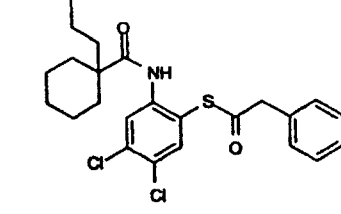
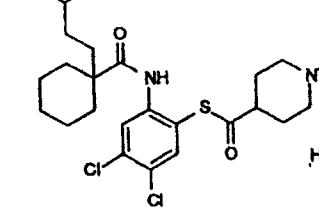
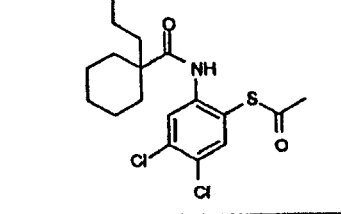
编号	化合物	编号	化合物
25-73		25-79	
25-74		25-80	
25-75		25-81	
25-76		25-82	
25-77		25-83	
25-78		25-84	

表 25

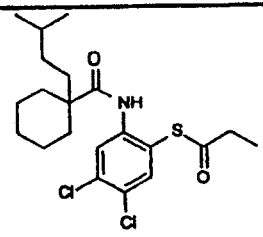
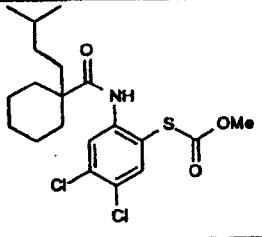
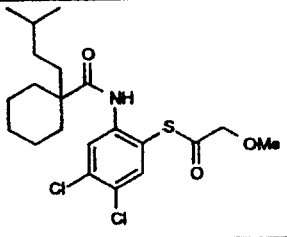
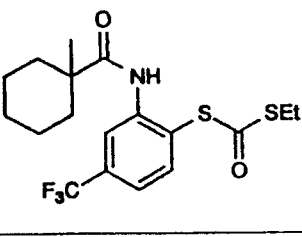
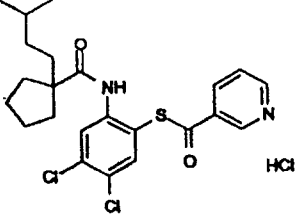
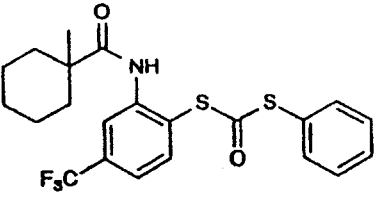
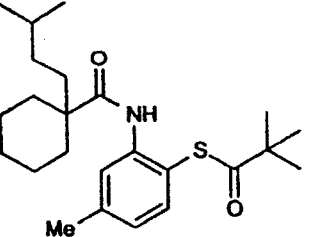
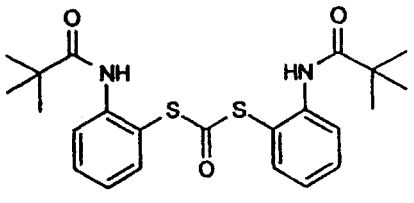
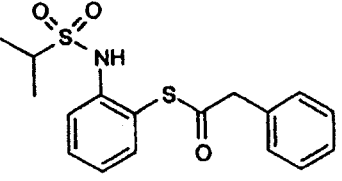
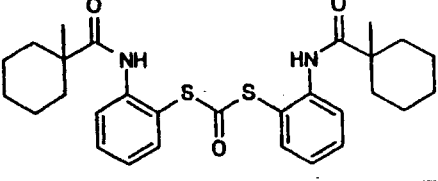
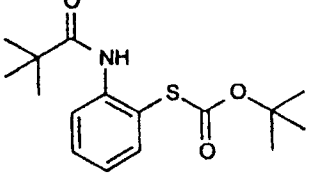
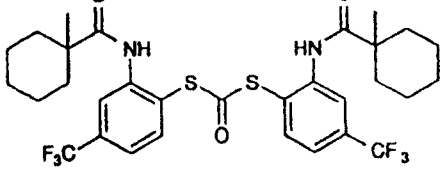
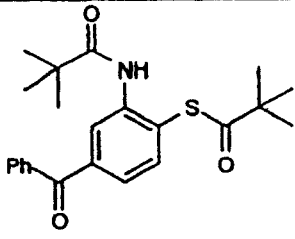
编号	化合物	编号	化合物
25-85		25-91	
25-86		25-92	
25-87		25-93	
25-88		25-94	
25-89		25-95	
25-90		25-96	

表 26

编号	化合物	编号	化合物
25-97		25-103	
25-98		25-104	
25-99		25-105	
25-100		25-106	
25-101		25-107	
25-102		25-108	

表 27

编号	化合物
25-109	

实施例 66

合成 S-[4,5-二氯-2-(1-异丙基环己烷羰基氨基)苯基] 2,2-二甲基硫代丙酸酯(式(I); R=1-异丙基环己基, X₁、X₄=氢原子, X₂、X₃=氯原子, Y=羰基, Z=新戊酰基)

步骤 4) 将含按照与实施例 19 步骤 9)相同的方法制得的 S-[4,5-二氯-2-(1-异丙基环己烷羰基氨基)苯基] N,N-二甲基硫代氨基甲酸酯(86mg)和氢氧化钾(50mg)的四氢呋喃(0.5ml)-甲醇(1ml)溶液加热回流 30 分钟。溶液冷却后,加入水并用己烷洗涤水层。然后,用硫酸氢钾将水层酸化,用氯仿(10ml)萃取。向所得萃取物中加入吡啶(90μl),室温搅拌下再向此萃取物中加入新戊酰氯(41μl)。将此溶液搅拌 1 小时。浓缩后,将此残余物通过硅胶柱色谱(展开剂;己烷:乙酸乙酯=20:1)纯化得到所需化合物(24mg,收率:27%)。

实施例 67-81

按照与实施例 66 相同的方法制备表 28-30 中所示的化合物。

表 28

实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
66		92 - 92	8.75(1H, s) 8.01(1H, brs) 7.44(1H, s) 1.95-2.10(2H, m) 1.10-1.75(9H, m) 1.34(9H, s) 0.91(6H, d, J=6.6Hz)
67		95 - 96	8.73(1H, s) 8.10(1H, brs) 7.44(1H, s) 1.85-2.00(2H, m) 1.10-1.70(8H, m) 1.34(9H, s) 0.89(6H, m) 0.35-0.47(4H, m)
68		109 - 110	8.67(1H, s) 7.61(1H, brs) 7.44(1H, s) 2.06(1H, quint, J=7.2Hz) 0.85-1.85(11H, m) 1.36(9H, s) 1.18(3H, d, J=6.6Hz)
69		109 - 110	8.71(1H, s) 8.01(1H, brs) 7.44(1H, s) 1.95-2.05(2H, m) 1.05-1.70(18H, m) 1.35(9H, s) 0.84(3H, t, J=6.7Hz) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
70		116 - 117	8.76(1H, s) 8.11(1H, brs) 7.44(1H, s) 2.02-2.15(2H, m) 1.20-1.65(8H, m) 1.34(9H, s) 0.55-0.65(1H, m) 0.35-0.45(2H, m) 0.01-0.02(4H, m)
71		111 - 112	8.70(1H, s) 8.03(1H, brs) 7.44(1H, s) 1.90-2.10(2H, m) 0.75-1.75(21H, m) 1.36(9H, s)

表 29

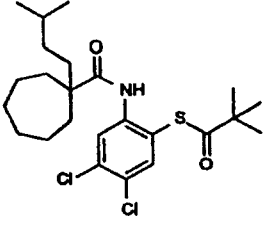
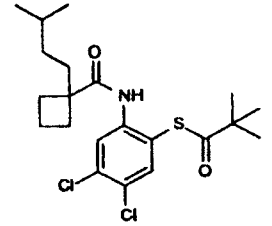
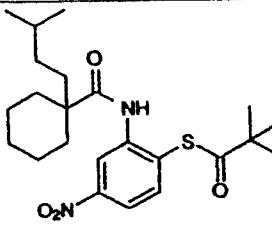
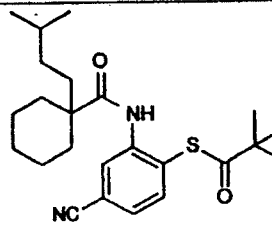
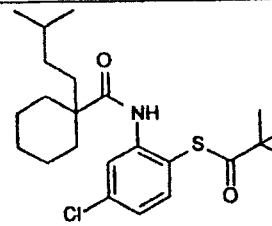
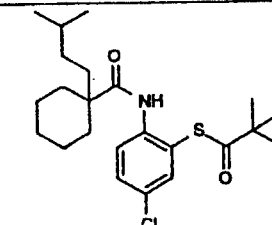
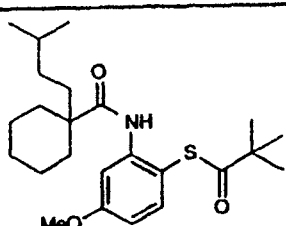
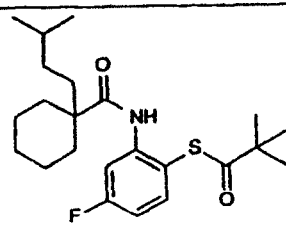
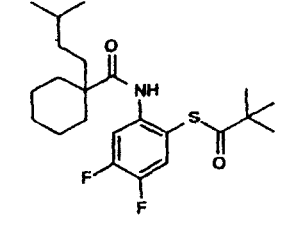
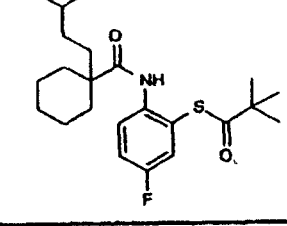
实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
7 2		101 - 102	8.70(1H, s) 7.92(1H, brs) 7.43(1H, s) 2.00-2.15(2H, m) 1.30-1.65(13H, m) 1.35(9H, s) 1.05-1.15(2H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
7 3		53 - 54	8.70(1H, s) 7.68(1H, brs) 7.44(1H, s) 2.35-2.50(2H, m) 1.25-2.05(7H, m) 1.34(9H, s) 1.05-1.15(2H, m) 0.88(6H, d, J=6.6Hz)
7 4		93.0 - 93.5	9.39(1H, d, J=2.4Hz) 8.20(1H, brs) 7.93(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz) 7.53(1H, d, J=8.4Hz) 1.95-2.15(2H, m) 1.00-1.75(13H, m) 1.37(9H, s) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
7 5		103 - 104	8.85(1H, d, J=1.5Hz) 8.14(1H, brs) 7.46(1H, d, J=7.8Hz) 7.35(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 1.95-2.15(2H, m) 1.00-1.75(13H, m) 1.36(9H, s) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
7 6		77 - 78	8.57(1H, d, J=2.7Hz) 8.06(1H, brs) 7.27(1H, d, J=7.8Hz) 7.08(1H, dd, J=2.7, 7.8Hz) 1.95-2.10(2H, m) 1.05-1.65(13H, m) 1.34(9H, s) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
7 7		80 - 82	8.38(1H, d, J=8.7Hz) 7.99(1H, brs) 7.40(1H, dd, J=2.7, 8.7Hz) 7.35(1H, d, J=2.7Hz) 1.90-2.05(2H, m) 1.05-1.65(13H, m) 1.35(9H, s) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)

表 30

实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
78		76 - 77	8.20(1H, d, J=2.7Hz) 8.09(1H, brs) 7.22(1H, d, J=8.4Hz) 6.66(1H, dd, J=2.7, 8.4Hz) 3.85(3H, s) 1.95-2.05(2H, m) 1.05-1.65(13H, m) 1.34(9H, s) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
79		55 - 56	8.34(1H, dd, J=3.0, 11.4Hz) 8.11(1H, brs) 7.31(1H, dd, J=6.3, 8.4Hz) 6.81(1H, ddd, J=3.0, 8.4, 11.4Hz) 1.95-2.15(2H, m) 1.05-1.65(13H, m) 1.34(9H, s) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
80		97 - 98	8.44(1H, dd, J=8.1, 12.9Hz) 7.98(1H, brs) 7.19(1H, dd, J=8.4, 9.6Hz) 1.95-2.05(2H, m) 1.05-1.65(13H, m) 11.34(9H, s) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
81		94 - 95	8.29-8.35(1H, m) 7.90(1H, brs) 7.09-7.19(2H, m) 1.92-2.06(2H, m) 1.09-1.55(13H, m) 1.35(9H, s) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)

按照与实施例 66 相同的方法还制备了表 31 到 35 中所示的化合物 66-1 至 66-53。

表 31

编号	化合物	编号	化合物
66-1		66-7	
66-2		66-8	
66-3		66-9	
66-4		66-10	
66-5		66-11	
66-6		66-12	

表 32

编号	化合物	编号	化合物
66-13		66-19	
66-14		66-20	
66-15		66-21	
66-16		66-22	
66-17		66-23	
66-18		66-24	

表 33

编号	化合物	编号	化合物
66-25		66-31	
66-26		66-32	
66-27		66-33	
66-28		66-34	
66-29		66-35	
66-30		66-36	

表 34

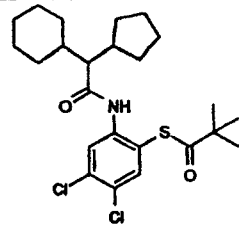
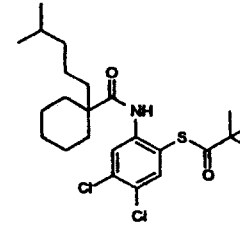
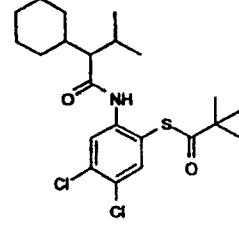
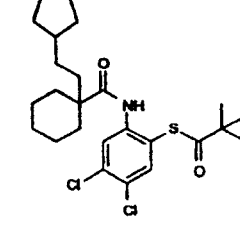
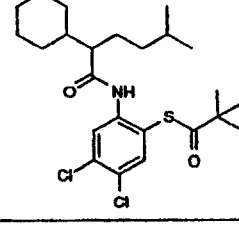
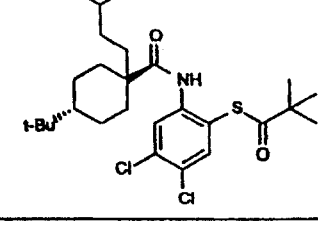
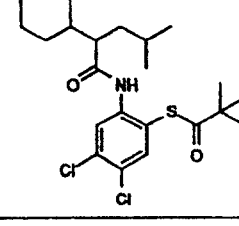
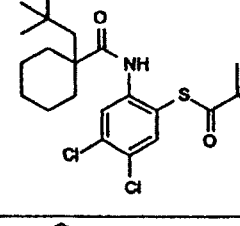
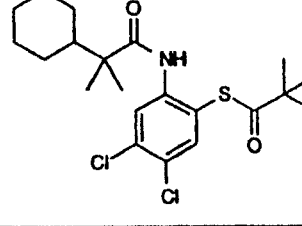
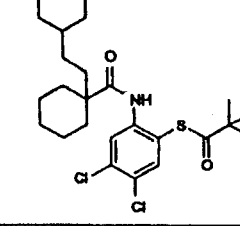
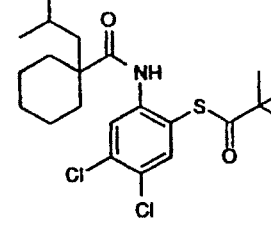
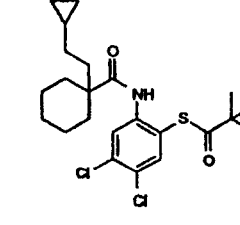
编号	化合物	编号	化合物
66-37		66-43	
66-38		66-44	
66-39		66-45	
66-40		66-46	
66-41		66-47	
66-42		66-48	

表 35

编号	化合物	编号	化合物
66-49		66-52	
66-50		66-53	
66-51		82-1	

实施例 82

合成双-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基]二硫化物(式(I); R=1-异戊基环己基, X₁、X₄=氢原子, X₂、X₃=氯原子, Y=羰基, Z=4,5-二氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯硫基)

步骤 10) N-(4,5-二氯-2-巯基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺(式(III-2); R=1-异戊基环己基, X₁、X₄=氢原子, X₂、X₃=氯原子, Y=羰基)

将含按照与实施例 19 步骤 9)相同的方法制得的 S-[4,5-二氯-2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基] N,N-二甲基硫代氨基甲酸酯(400mg)和氢氧化钾(180mg)的四氢呋喃(2ml)-甲醇(1ml)溶液加热回流 2 小时, 并将所得混合物冷却。向其中加入水后, 用己烷洗涤水层, 用饱和硫酸氢钾水溶液酸化, 并用氯仿萃取。用水和饱和盐水洗涤有机层, 并用无水硫酸钠干燥。

过滤除去无水硫酸钠后, 减压蒸馏掉有机溶剂得到粗品化合物。

步骤 3) 在 130℃, 将上述步骤 10)中获得的粗品的二甲基亚砷溶液

(5ml)搅拌 2 小时, 并让此混合物冷却。向此溶液中加入水, 用氯仿萃取。用水和饱和盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。浓缩后得到的残余物经硅胶柱色谱(展开剂; 己烷: 乙酸乙酯=30:1)纯化得到该化合物(200mg, 收率: 60%)

表 36

实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
82		无定型	8.78(2H, s), 8.38(2H, brs), 7.24(2H, s), 1.80-2.00(4H, m), 1.00-1.75(26, m), 0.86(12H, d, J=6.6Hz)

按照与实施例 82 相同的方法制得表 35 中所示的化合物 82-1。

实施例 83

合成 2-四氢呋喃基甲基 2-(1-异戊基环己烷羰基氨基)苯基二硫化物(式(I); R=1-异戊基环己基, X₁、X₂、X₃、X₄=氢原子, Y=羰基, Z=2-四氢糠基甲硫基)

步骤 5) 将含四氢糠基氯(3.0g)和硫代硫酸钠(4.13g)的乙醇(6ml)-水(6ml)溶液加热回流 17 小时, 并让此混合物冷却。减压除去乙醇并得到邦特盐的溶液。在 0°C, 向此溶液中滴加实施例 11 获得的 N-(2-巯基苯基)-1-异戊基环己烷甲酰胺(380mg)和氢氧化钠(50mg)的水溶液(1ml), 并将此溶液搅拌 1.5 小时。加入乙醚后, 用氢氧化钠水溶液、水和饱和盐水依次洗涤有机层, 并用无水硫酸钠干燥。减压浓缩获得的残余物经硅胶柱色谱(展开剂; 己烷: 乙酸乙酯=8: 1)纯化得到所需的化合物(128mg, 收率: 24%)。

实施例 84

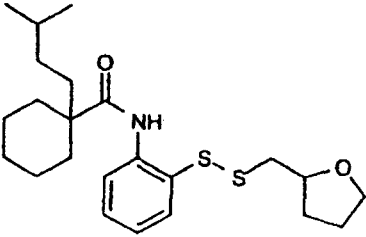
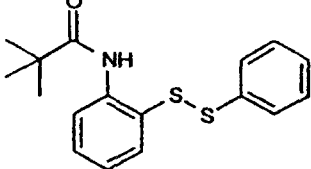
合成苯基 2-新戊酰基氨基苯基二硫化物(式(I); R=叔丁基, X₁、X₂、X₃、X₄=氢原子, Y=羰基, Z=苯硫基)

步骤 5') 将三甲基硅烷-咪唑(202mg)加入到含苯硫酚(159mg)的四氯化碳溶液(5ml)中。室温将此溶液搅拌 2 小时。滤出沉淀的咪唑得到溶液。

然后, 在 0°C, 向含实施例 1 步骤 1 获得的双-[2-(新戊酰基氨基)

苯基]二硫化物(300mg)四氯化碳溶液(5ml)中依次加入磺酰氯(97mg)和三乙胺(1滴)。相同温度下将此溶液搅拌 1.5 小时, 并将此溶液滴加到在冰盐浴中冷却的上面的溶液中, 将此混合物连续搅拌 2.5 小时。反应完毕后, 加入水并用氯仿萃取此溶液。用饱和盐水洗涤有机层, 并用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂并将所得残余物通过硅胶柱色谱(展开剂: 己烷: 乙酸乙酯=12:1)纯化得到所需化合物(337mg, 收率: 74%)。

表 37

实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
8 3		油状	8.53(1H, brs) 8.44(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.58(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.40(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.04(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 4.14(2H, quint, J=6.6Hz) 3.86(1H, dt, J=8.4, 6.6Hz) 3.77(1H, dt, J=8.4, 6.6Hz) 2.96(1H, dd, J=6.6, 13.2Hz) 2.84(1H, dd, J=6.6, 13.2Hz) 1.80-2.20(5H, m) 1.10-1.75(14H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
8 4		油状	8.51(1H, brs) 8.40(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.20-7.50(7H, m) 6.97(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.30(9H, s)

在下文中, 给出了本发明化合物对 CETP 活性的抑制作用的实验结果。

[实验例]

(1) 供体脂蛋白的制备

将溴化钾(KBr)加入到健康受试者的血浆(40ml)中将其比重调节至 $d=1.125\text{g/ml}$ 。进行密度梯度离心($227000 \times g$, 4°C , 17 小时)得到比重 $d>1.125\text{g/ml}$ 的部分(HDL₃ 部分)。用 PBS 溶液[10mM 磷酸氢二钠/10mM 磷酸二氢钠/0.15M 氯化钠/1mM EDTA(pH 7.4)]将所得此部分透析。然后, 将氚标记的胆固醇(10nM)(50.3Ci/mM)溶解于 95%乙醇中, 并在搅拌下逐渐加入到上述 HDL₃ 部分中。将此溶液在 37°C 孵育 18 小时[用此方法通过存在于 HDL₃ 表面的卵磷脂: 胆固醇酰基转移酶(LCAT)的作用将氚标记的胆固醇酯化并以氚标记的胆固醇酯(³H]CE)的形式吸收到 HDL₃ 的内部]。孵育后, 加入溴化钾并将比重调节至 $d=1.21\text{g/ml}$ 。进行

密度梯度离心($227000 \times g$, 4°C , 17 小时)并获得 $d < 1.21\text{g/ml}$ 的部分。用上述 PBS 溶液将所得部分透析得到吸收了 $[^3\text{H}]\text{CE}$ 的 HDL_3 ($[^3\text{H}]\text{CE-HDL}_3$, 比重: $1.125 < d < 1.21$, 比活性: 101000dpm/nM), 将其作为供体脂蛋白。

(2) 受体脂蛋白的制备

将生理盐水(比重 $d = 1.006\text{g/ml}$)加到健康受验者的血浆(100ml)上。进行密度梯度离心($227000 \times g$, 4°C , 4 小时)并获得比重 $d > 1.006\text{g/ml}$ 的部分。向此部分中加入溴化钾并将比重调节至 $d = 1.063\text{g/ml}$, 并进行密度梯度离心($227000 \times g$, 4°C , 20 小时)得到比重 $d > 1.063\text{g/ml}$ 的部分。用上述 PBS 溶液将所得部分透析得到含 IDL 和 LDL 的部分(比重: $1.006 < d < 1.063$), 将其作为受体脂蛋白。

实施例 1: 在全血浆中的 CETP 活性的体外抑制作用

通过将上述(1)中获得的供体脂蛋白加入到健康受验者的血浆中制得含 $[^3\text{H}]\text{CE-HDL}_3$ 的血浆(600000dpm/ml)。用 N-甲基吡咯烷酮和聚乙二醇 400 的 1: 1 溶液作为溶剂制备样品溶液。将此样品溶液或单独的溶剂($2\mu\text{l}$)及含 $[^3\text{H}]\text{CE-HDL}_3$ 的血浆($100\mu\text{l}$)加入到微量管并在 37°C 或 4°C 孵育 4 小时。用冰冷却后, 向每个微量管中加入含 0.15M 氯化镁和 0.3% 硫酸葡聚糖($100\mu\text{l}$)的 TBS 溶液 [20mM Tris/ 0.15M 氯化钠($\text{pH}7.4$)], 并充分混合。将这些微量管在 4°C 放置 30 分钟后, 离心(8000rpm , 4°C , 10 分钟), 用闪烁计数器测定所得上清液(HDL 部分)的放射性。将单独用溶剂在 4°C 和 37°C 孵育后所得的差值视为 CETP 活性, 而用样品产生的检测值的降低(%)视为对 CETP 活性的抑制率。基于对 CETP 活性的抑制率(%), 计算每个样品的 IC_{50} 值。

结果见表 38-48。

实施例 2: 对转基因小鼠的体外 CETP 活性抑制作用

将样品悬浮于 0.5% 甲基纤维素溶液中, 并用塑料管 (probe) 给引入人 CETP 基因的转基因小鼠(下文中称为小鼠; 用日本专利申请平 8-130660 描述的方法制备)口服给药, 这些小鼠已过夜禁食。在给药前采集血液, 并在给药 6 小时后, 用下面的方法测定血浆中的 CETP 活性。

将上述(1)中得到的供体脂蛋白 ($[^3\text{H}]\text{CE-HDL}_3$, 含 $0.21\mu\text{g}$ 胆固醇),

上述(2)中得到的受体脂蛋白(含 21 μ g 胆固醇),及 0.9 μ l 小鼠血浆加入到微量管中。用 TBS 溶液[10mM Tris/0.15M 氯化钠(ph7.4)]将总体积调节至 600 μ l/管。将这些微量管在 37 $^{\circ}$ C 或 4 $^{\circ}$ C 孵育 15 小时。然后, 向此微量管中加入含 0.15M 氯化镁的 0.3%硫酸葡聚糖溶液(100 μ l/管)和冰浴冷却的 TBS 溶液(400 μ l/管), 并充分混合。将这些微量管在 4 $^{\circ}$ C 放置 30 分钟后, 离心(8000rpm, 4 $^{\circ}$ C, 10 分钟), 用闪烁计数器测定所得上清液(HDL 部分)的放射性。将在用样品前个体小鼠的血浆在 4 $^{\circ}$ C 和 37 $^{\circ}$ C 孵育后所测得的差值视为 CETP 活性, 而用样品后检测值的降低(%)视为对 CETP 活性的抑制率。

结果见表 38-48。

表 38

实施例	全血浆中 CETP 活性 抑制IC ₅₀ (μ M)	转基因小鼠血浆中 CETP 活性抑制率(%)			
		10mg/kg.p.o.	30mg/kg.p.o.	100mg/kg.p.o.	300mg/kg.p.o.
1	20				
3	101				
4	175				
5	3				
6	5				
7	2				
8	3			25	
9	99				
1 1	5	27	45	57	
1 2	17				
1 3	5				
1 4	8		9		
1 5	12				
1 6	8				
1 7	8				
1 8	6				
1 9	179				
2 0	16				
2 1	9				
2 2	56	22	44		

表 39

实施例	全血浆中 CETP 活性 抑制IC ₅₀ (μ M)	转基因小鼠血浆中 CETP 活性抑制率(%)			
		10mg/kg.p.o.	30mg/kg.p.o.	100mg/kg.p.o.	300mg/kg.p.o.
2 3			18		
2 4	29		29		
2 5	11	19	45	52	
2 6	7		44		
2 7	7		31		
2 8	6		36		
3 0	72				
3 1	32				
3 2	32				
3 3	61	23	39	52	55
3 4	9		4		
3 5	4				
3 6	16		19		
3 7	7	18	42	47	
3 8	6	15	40		
3 9	11	17	41		
4 0	23	20	48	64	
4 1	7	27	42		
4 2	9	31	38		
4 3	49				

表 40

实施例	全血浆中 CETP 活性 抑制IC ₅₀ (μ M)	转基因小鼠血浆中 CETP 活性抑制率(%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
4 4	23				
4 5	7	18	36		
4 6	5	22	48		
4 7	6		31		
4 8	49		31	50	
4 9	6		29		
5 0	2				
5 1	16				
5 2	8		8		
5 3	8				
5 4	12				
5 5	65				
5 6	13		34		
5 7	41				
5 9	4		44		
6 0	41		44		
6 1	4		38		
6 2	4		38		
6 3	4		43		
6 4	4		34		

表 41

实施例	全血浆中 CETP 活性 抑制IC ₅₀ (μ M)	转基因小鼠血浆中 CETP 活性抑制率(%)			
		10mg/kg.p.o.	30mg/kg.p.o.	100mg/kg.p.o.	300mg/kg.p.o.
6 6	7				
6 7	9				
6 8	10				
6 9	6				
7 0	4				
7 1	4				
7 2	74				
7 3	37				
7 4	14		5		
7 5	25		1		
7 6	18		4		
7 7	17		1		
7 8			11		
7 9	60	14	26		
8 0	6		12		
8 1	21		10		
8 2	7				
8 3	5				
8 4	158				

表 42

编号	全血浆中 CETP 活性 抑制IC ₅₀ (μ M)	转基因小鼠血浆中 CETP 活性抑制率(%)			
		10mg/kg.p.o.	30mg/kg.p.o.	100mg/kg.p.o.	300mg/kg.p.o.
1-1	41				
1-2	25				
1-6	22				
1-7	24				
1-8	21				
1-12	12				
1-13	18				
19-1	19				
19-2	33				
19-5	17				
19-6	18				
25-4	32				
25-7	46				
25-8	25				
25-12	33				
25-13	28				
25-14	30				
25-16	41				
25-17	23				
25-18	19				

表 43

编号	全血浆中 CETP 活性 抑制IC ₅₀ (μ M)	转基因小鼠血浆中 CETP 活性抑制率(%)			
		10mg/kg.p.o.	30mg/kg.p.o.	100mg/kg.p.o.	300mg/kg.p.o.
25-19	22				
25-20	48				
25-21	28				
25-22	27				
25-23	25				
25-25	24				
25-26	22				
25-27	21				
25-28	21				
25-30	21				
25-31	21				
25-32	20				
25-33	18				
25-34	21				
25-35	27				
25-36	30				
25-37	24				
25-38	20				
25-39	22				
25-40	23				

表 44

编号	全血浆中 CETP 活性 抑制IC ₅₀ (μ M)	转基因小鼠血浆中 CETP 活性抑制率(%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
25-41	26				
25-42	22				
25-44	9				
25-45	13		21		
25-46	9			35	
25-47	29				
25-48	23				
25-49	21		16		
25-52	68	19	40		
25-53	7		26		
25-54	6				
25-55	10				
25-56	7		24		
25-57	7	18	46		
25-59	8	20	37		
25-60	5				
25-61	5		28		
25-63	21			25	
25-64	20				
25-65	9				

表 45

编号	全血浆中 CETP 活性 抑制IC ₅₀ (μ M)	转基因小鼠血浆中 CETP 活性抑制率(%)			
		10mg/kg.p.o.	30mg/kg.p.o.	100mg/kg.p.o.	300mg/kg.p.o.
25-66	35				
25-67	40				
25-72	27				
25-76	36				
25-77	7				
25-78	11				
25-79	6				
25-80	5				
25-81	14				
25-82	17				
25-83	18				
25-84	10			17	
25-85	7				
25-86	10				
25-87	6				
25-91	22				
25-92	19				
25-93	22				
25-94	18				
25-95	18				

表 46

编号	全血浆中 CETP 活性 抑制IC ₅₀ (μ M)	转基因小鼠血浆中 CETP 活性抑制率(%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
25-96	8				
25-97	9			19	
25-98	8				
25-99	6				
25-100	16		25		
25-101	7		8		
25-102	8			9	
25-103	12				
25-104	9				
25-105	6			14	
25-106	10		29		
25-107	11		22		
25-108	7			8	
66-3	24				
66-4	28				
66-9	9				
66-10	23				
66-11	22				
66-12	17				
66-14	11				

表 47

编号	全血浆中 CETP 活性 抑制IC ₅₀ (μ M)	转基因小鼠血浆中 CETP 活性抑制率(%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
66-16	8				
66-17	18				
66-18	11				
66-21	41				
66-22	19				
66-23	13				
66-24	12				
66-25	19				
66-26	8				
66-27	9				
66-28	18				
66-29	7				
66-30	19				
66-31	27				
66-32	22				
66-33	19				
66-34	22				
66-38	26				
66-40	42				
66-41	25				

表 48

编号	全血浆中 CETP 活性 抑制IC ₅₀ (μ M)	转基因小鼠血浆中 CETP 活性抑制率(%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
66-42	10				
66-43	23				
66-46	35				
66-48	11				
66-49	40				
66-51	45				
66-52	46				
66-53	15				
82-1	5				

工业应用

上述实验结果表明本发明的化合物(I)具有优异的 CETP 活性抑制作用。因此, 这些化合物可降低加重动脉粥样硬化的 IDL、VLDL 和 LDL, 而增加对其具有抑制作用的 HDL, 并因此可用作通常未知的、新型的高脂血症的预防或治疗剂。此化合物也可用作动脉粥样硬化疾病的预防或治疗剂。