

## 吡咯类 HMG-CoA 还原酶抑制剂的合成及生物活性

唐伟方<sup>1</sup>, 尤启冬<sup>2\*</sup>, 李志裕<sup>2</sup>, 张陆勇<sup>3</sup>, 孙丽新<sup>3</sup>(中国药科大学<sup>1</sup> 有机教研室; <sup>2</sup> 药物化学教研室; <sup>3</sup> 新药筛选中心, 南京 210009)

**摘要 目的:**设计并合成吡咯类 HMG-CoA 还原酶抑制剂并测定其对 HMG-CoA 还原酶的抑制活性。**方法:**根据他汀类药物的构效关系,设计了一类(3*R*,5*R*)-7-[2-(4-氟苯基)-3-芳基-4-芳基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]-3,5-二羟基庚酸钠化合物(**Ia**~**Im**),通过测定烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)的降低速率,得到化合物对 HMG-CoA 还原酶的抑制活性。**结果与结论:**设计并合成了未见文献报道的 HMG-CoA 还原酶抑制剂 13 个,目标化合物结构经 IR、<sup>1</sup>H NMR 和 HR-ESIMS 确证。对所有化合物进行了 HMG-CoA 还原酶抑制活性测试,有 5 个化合物有抑制活性,其中化合物 **Ie** 的抑制活性与阳性对照药阿托伐他汀相当。

**关键词** HMG-CoA 还原酶抑制剂;吡咯;合成;生物活性

中图分类号 TQ460.31;R914.2 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2008)05-0398-08

## Synthesis and biological evaluation of condensed pyrrole-based HMG-CoA reductase inhibitors

TANG Wei-fang<sup>1</sup>, YOU Qi-dong<sup>2\*</sup>, LI Zhi-yu<sup>2</sup>, ZHANG Lu-yong<sup>3</sup>, SUN Li-xin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Organic Chemistry; <sup>2</sup>Department of Medicinal Chemistry; <sup>3</sup>Center of Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract Aim:** To design, synthesize the condensed pyrrole-based HMG-CoA reductase inhibitors, and evaluate their inhibitory activities on HMG-CoA-reductase. **Methods:** A series of (3*R*, 5*R*)-7-(3-aryl-4-arylamino-carbonyl-5-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl) pyrrole-1-yl)-3, 5-dihydroxylheptanoic acid sodium were designed based on the SAR of HMG-CoA reductase inhibitors (**Ia**~**Im**). The designed compounds were synthesized and their inhibitory activities on HMG-CoA-reductase were investigated by determining the reduction rate of NADPH. **Results and Conclusion:** Thirteen new compounds were obtained by the approach and their structures were confirmed by IR, <sup>1</sup>H NMR and HR-ESIMS. It was found that five target compounds possessed HMG-CoA reductase inhibitory activities and that the inhibitory activity of compound **Ie** was similar to that of atorvastatin used as a positive control.

**Key words** HMG-CoA reductase inhibitor; pyrrole; synthesis; biological activity

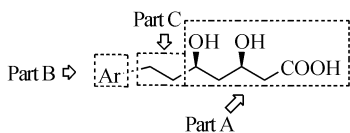
羟甲戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂 (即他汀类药物) 是目前临床上应用最广泛的血脂调节药物<sup>[1]</sup>。该类物质通过抑制 HMG-CoA 还原酶 (HMGR), 减少内源性总胆固醇 (TC) 的生物合成, 并上调肝细胞表面低密度脂蛋白 (LDL) 受体的表达, 加速血液中 LDL 胆固醇 (LDL-C) 向肝脏的转移与代谢清除, 从而达到降血脂的目的。此外, 他汀类药物还具有调节血管内皮功能、抑制血栓形成、抗炎、抗氧化等重要的非降脂调节功能。因此,

该类物质除了有效降低血脂外, 在延缓动脉粥样硬化进展、减少急性冠脉事件的发生和降低心血管疾病病死率等方面均表现出非常好的疗效。

## 1 化合物的设计

通过分析他汀类药物及其类似物的结构特点<sup>[2]</sup>, 以及对酶与底物和酶与他汀类药物结合的复合物的研究<sup>[3]</sup>, 初步确定了他汀类药物的构效关系。他汀类药物的结构可分为 3 个部分: A 部分

为一个与酶的底物 HMG-CoA 中 HMG 结构类似的  $\beta,\delta$ -二羟基戊酸结构,是发挥抑制活性的必需基团,两个羟基位于两个手性碳上,两个羟基处于 syn 式且  $\beta$ -羟基为 *R* 构型是活性所必需的。



B 部分为一个憎水性的刚性平面结构,可为苯环、萘环、氢化萘环、芳杂环或稠杂环等。

在憎水性的刚性平面结构上的  $\beta,\delta$ -二羟基酸链的邻位引入一个体积较大的憎水性基团,它可以控制憎水性的刚性平面结构产生最佳的空间排列与酶发生最大结合,同时可以调节憎水性,是产生最佳活性的必需基团,以 4-氟苯基取代的化合物活性最好。在憎水性的刚性平面结构上的  $\beta,\delta$ -二羟基酸链的另一个邻位引入异丙基,环丙基,螺戊烷等,它们可通过立体调节作用使药物与酶产生最大结合,也是活性必需基团。

连接 A、B 两部分的 C 部分的最佳长度为两个碳原子的长度,以反式乙烯基或乙基为最佳。

在憎水性的刚性平面结构上的其他位置引入极性取代基如:磺酰基或酯基等,这些基团与人 HMGR 之间的氢键作用可增强其对 HMGR 的抑制作用<sup>[2-3]</sup>。

本文选择吡咯环为憎水性的刚性平面结构,设计了一系列(3*R*,5*R*)-7-[2-(4-氟苯基)-3-芳基-4-芳基氨基-5-环丙基-1-吡咯基]-3,5-二羟基庚酸钠化合物(**1a** ~ **1m**),即在  $\beta,\delta$ -二羟基酸链的一个邻位保留 4-氟苯基取代,另一个邻位为环丙基取代,吡咯环的 3 位分别引入咪唑、噻吩、吡咯和吡啶等芳杂环,4 位引入苯基氨基或对甲氧基苯基氨基,希望这些杂原子的引入能增加目标化合物与人 HMGR 的作用位点,以获得活性更高的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。

## 2 合成方法

以 3-环丙基-3-氧代丙酸乙酯为原料,与苯胺或 4-甲氧基苯胺胺解得  $\beta$ -酮酰胺(**1**),经 Knoevenagel 反应得到化合物 **2**,**2** 与芳香醛经 Stetter 加成得 1,4-二酮化合物 **3**。**3** 与(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-(2-氨基乙基)-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯通过

Paal-Knorr 合成得化合物 **4**,**4** 在稀酸作用下去缩酮保护得化合物 **5**,**5** 经稀碱水解得目标化合物 **1a** ~ **1m**(见路线 1)。

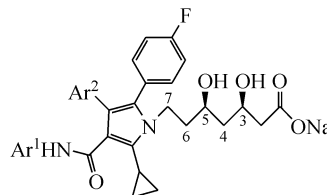


Table 1 Structures of the target compound (I)

Compd.	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
<b>1a</b>	-Ph	furan-2-yl
<b>1b</b>	-Ph	thiophene-2-yl
<b>1c</b>	-Ph	thiophene-3-yl
<b>1d</b>	-Ph	3-methylthiophene-2-yl
<b>1e</b>	-Ph	pyrrole-2-yl
<b>1f</b>	-Ph	pyridine-4-yl
<b>1g</b>	-Ph	2- <i>n</i> -butyl-5-chloroimidazole-4-yl
<b>1h</b>	-Ph	4-florophenyl
<b>1i</b>	4-MeO-Ph	furan-2-yl
<b>1j</b>	4-MeO-Ph	thiophene-2-yl
<b>1k</b>	4-MeO-Ph	thiophene-3-yl
<b>1l</b>	4-MeO-Ph	3-methylthiophene-2-yl
<b>1m</b>	4-MeO-Ph	2- <i>n</i> -butyl-5-chloroimidazole-4-yl

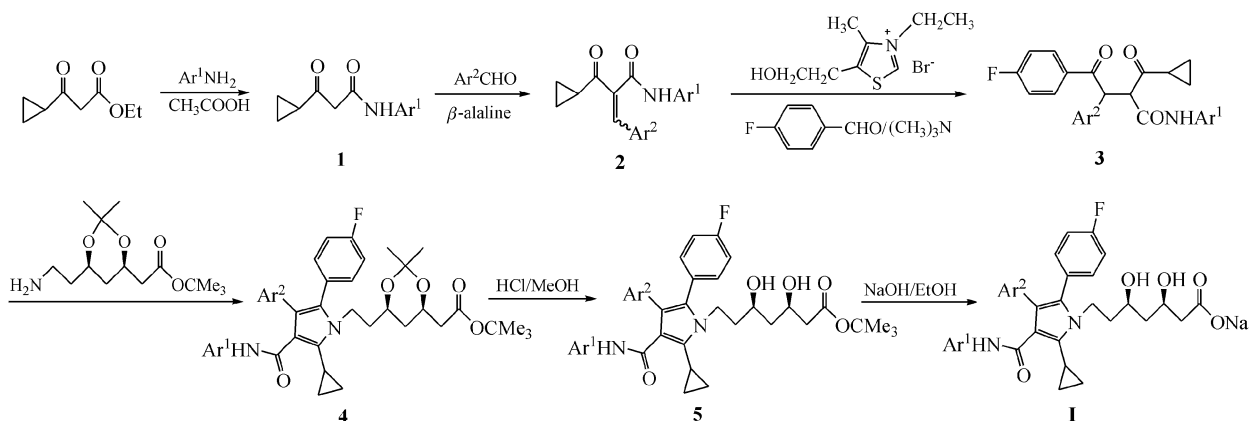
中间体 **3** 的制备由于反应所需的溶剂无水乙醇的量较少,在持续通氮气保护的情况下,溶剂无水乙醇及催化剂三乙胺挥发较多,导致搅拌困难,收率较低。后改在耐压瓶中密封反应,反应时间比敞口体系反应缩短 5 ~ 10 h,收率提高 10% 以上。参照文献[4]制备化合物 **5**,文献方法是将中间体 **4** 在甲醇中滴加稀盐酸后加热回流,结果发现该条件下有 5 位羟基与羧酸环合得到的内酯副产物生成。本研究在反应中加入另一种溶剂四氢呋喃以增加中间体 **4** 的溶解,在室温反应,避免了副产物内酯的生成,提高了反应收率。

## 3 实验部分

### 3.1 材料

Met-Temp II 熔点仪,温度计未校正; Nicolet Impact 410 型红外光谱仪; ACT-300 核磁共振仪; Mariner Mass Spectrum, MAT-212 和 GC-2010 型质谱仪;柱色谱所使用的硅胶为青岛海浪硅胶干燥剂厂生产,规格为 160 ~ 200 目;薄层色谱所使用的硅胶为青岛海洋化工有限公司生产的 GF<sub>254</sub> 薄层色谱硅胶。所用试剂均为化学纯或分析纯。(4*R*,6*R*)-

2,2-二甲基-6-(2-氨基乙基)-1,3-二氧六环-4-乙酸 叔丁酯购自中国东港工贸集团有限公司。



Scheme 1 Synthesis of the target compounds

### 3.2 化学合成

化合物 **1a**, **2a** ~ **2d**, **3a** ~ **3d** 的合成见文献[5]。

*N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代丙酰胺 (**1b**) 将 3-环丙基-3-氧代丙酸乙酯 31.2 g (0.2 mol), 对甲氧基苯胺 24.6 g (0.2 mol) 和乙酸 0.4 mL, 甲苯 220 mL 投入 500 mL 圆底瓶中, 加热回流 6 h, 慢慢蒸除生成的乙醇及部分甲苯, 12 h 后冷却至室温。用 0.5 mol/L HCl (50 mL × 2)、饱和 NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) 和饱和 NaCl (100 mL) 洗涤。在甲苯层中加入等体积的冰, 析出固体。抽滤, 水洗得白色固体 31 g, 收率 66.81%, mp 75 ~ 77 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3 305, 1 694, 1 649, 1 605, 1 510, 1 238, 832。GC-MS: *m/z* 233 [M]<sup>+</sup>。

*N*-苯基-3-环丙基-3-氧代-2-(2-吡咯亚甲基)丙酰胺 (**2e**) 将 *N*-苯基-3-环丙基-3-氧代丙酰胺 (**1a**)<sup>[5]</sup> 3.7 g (0.018 mol), 2-吡咯甲醛 1.73 g (0.018 mol), β-丙氨酸 0.4 g 及正己烷 60 mL, 乙酸 0.6 mL 加入 250 mL 二颈瓶中, 上接分水器, 加热回流 20 h。冷却, 抽滤, 无水乙醇洗涤得草绿色固体 3.9 g, 收率 78.0%, mp 88 ~ 91 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3 414, 1 667, 1 588, 1 548, 1 538, 1 248, 1 120。GC-MS: *m/z* 280 [M]<sup>+</sup>。

*N*-苯基-3-环丙基-3-氧代-2-(4-吡啶亚甲基)丙酰胺 (**2f**) *N*-苯基-3-环丙基-3-氧代丙酰胺 (**1a**) 5.1 g (0.025 mol), 4-吡啶甲醛 2.6 g (0.025 mol), 参照化合物 **2e** 的合成方法制得类白色固体 2.6 g, 收率 35.62%, mp 163 ~ 169 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 916, 1 691, 1 664, 1 597, 1 498, 1 444, 1 310, 753。GC-MS: *m/z* 292 [M]<sup>+</sup>。

*N*-苯基-3-环丙基-3-氧代-2-(2-正丁基-5-氯-4-咪唑亚甲基)丙酰胺 (**2g**) *N*-苯基-3-环丙基-3-氧代丙酰胺 (**1a**) 6.1 g (0.03 mol), 2-正丁基-5-氯-4-咪唑甲醛 5.6 g (0.025 mol), 参照化合物 **2e** 的合成方法制得黄色固体 7.5 g, 收率 67.2%, mp 62 ~ 63 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3 038, 1 661, 1 594, 1 552, 1 491, 1 443, 1 172, 783。GC-MS: *m/z* 371 [M]<sup>+</sup>。

*N*-苯基-3-环丙基-3-氧代-2-(4-氟苯基亚甲基)丙酰胺 (**2h**) *N*-苯基-3-环丙基-3-氧代丙酰胺 (**1a**) 6.1 g (0.03 mol), 4-氟苯甲醛 4.1 g (0.033 mol), 参照化合物 **2e** 的合成方法制得类白色固体 6.6 g, 收率 71.20%, mp 169 ~ 171 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3 072, 1 660, 1 641, 1 597, 1 507, 1 441, 1 230, 761。GC-MS: *m/z* 309 [M]<sup>+</sup>。

*N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代-2-(2-咪唑亚甲基)丙酰胺 (**2i**) *N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代丙酰胺 (**1b**) 7 g (0.03 mol), 2-咪唑甲醛 2.9 g (0.03 mol), 参照化合物 **2e** 的合成方法制得白色固体 5.7 g, 收率 61.09%, mp 171 ~ 174 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3 257, 1 672, 1 644, 1 601, 1 509, 1 469, 1 238, 838。GC-MS: *m/z* 311 [M]<sup>+</sup>。

*N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代-2-(2-噻吩亚甲基)丙酰胺 (**2j**) *N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代丙酰胺 (**1b**) 7 g (0.03 mol), 2-噻吩甲醛 3.4 g (0.03 mol), 参照化合物 **2e** 的合成方法制得黄色固体 4.5 g, 收率 45.87%, mp 184 ~ 186 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3 254, 1 667, 1 642, 1 598, 1 508, 1 236, 835。GC-MS: *m/z* 327 [M]<sup>+</sup>。

*N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代-2-(3-噻吩亚甲基)丙酰胺 (**2k**) *N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代丙酰胺 (**1b**) 7 g (0.03 mol), 3-噻吩甲醛 3.4 g (0.03 mol), 参照化合物 **2e** 的合成方法制得白色固体 6.6 g, 收率 67.28%, mp 178 ~ 181 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3 252, 1 673, 1 642, 1 598, 1 508, 1 237, 1 128, 838。GC-MS: *m/z* 327 [M]<sup>+</sup>。

*N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代-2-(3-甲基-2-噻吩亚甲基)丙酰胺 (**2l**) *N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代丙酰胺 (**1b**) 4.7 g (0.02 mol), 3-甲基-2-噻吩甲醛 2.5 g (0.02 mol), 参照化合物 **2e** 的合成方法制得淡黄色固体 5.3 g, 收率 77.71%, mp 167 ~ 175。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3 091, 1 659, 1 644, 1 593, 1 557, 1 509, 1 236, 1 147, 829。ESI-MS: *m/z* 342 [M + H]<sup>+</sup>。

*N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代-2-(2-正丁基-5-氯-4-咪唑亚甲基)丙酰胺(**2m**) *N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代丙酰胺(**1b**) 4.7 g(0.02 mol), 2-正丁基-5-氯-4-咪唑甲脞 3.5 g(0.02 mol), 参照化合物**2e**的合成方法制得黄色固体 6.1 g, 收率 76.00%, mp 90~93 °C。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2 959, 1 664, 1 597, 1 556, 1 511, 1 270, 838。GC-MS: $m/z$  401[M]<sup>+</sup>。

*N*-苯基-2-环丙基甲酰基-3-(2-吡咯基)-4-(4-氟苯基)-4-氧代丁酰胺(**3e**) 将 *N*-苯基-3-环丙基-3-氧代-2-(2-吡咯亚甲基)丙酰胺(**2e**) 2.8 g(0.01 mol), 三乙胺 1.4 mL, 对氟苯甲醛 1.36 g(0.011 mol), 溴化 4-甲基-3-乙基-5-羟乙基噻唑 0.7 g, 无水乙醇 2 mL 加入 100 mL 圆底瓶中, 搅拌, 通氮气保护下于 75~85 °C 反应 15 h, 加入无水乙醇 20 mL, 冷却至室温。减压蒸除溶剂, 残留物上硅胶柱色谱, 经石油醚(60~90 °C)-乙酸乙酯(10:1和5:1)梯度洗脱, 得淡黄色固体 1.5 g, 收率 37.13%, mp 219~221 °C。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3 303, 3 032, 1 697, 1 654, 1 597, 1 509, 1 240, 1 147, 862。ESI-MS: $m/z$  427[M+Na]<sup>+</sup>。

*N*-苯基-2-环丙基甲酰基-3-(4-吡啶基)-4-(4-氟苯基)-4-氧代丁酰胺(**3f**) *N*-苯基-3-环丙基-3-氧代-2-(4-吡啶亚甲基)丙酰胺(**2f**) 4.4 g(0.015 mol), 三乙胺 2.1 mL, 对氟苯甲醛 2.1 g(0.017 mol), 参照化合物**3e**的合成方法制得白色固体 2.2 g, 收率 35.09%, mp 213~216 °C。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2 973, 1 708, 1 676, 1 600, 1 500, 1 446, 1 321, 820。ESI-MS: $m/z$  417[M+H]<sup>+</sup>。

*N*-苯基-2-环丙基甲酰基-3-(2-正丁基-5-氯-4-咪唑基)-4-(4-氟苯基)-4-氧代丁酰胺(**3g**) *N*-苯基-3-环丙基-3-氧代-2-(2-正丁基-5-氯-4-咪唑亚甲基)丙酰胺(**2g**) 5.6 g(0.015 mol), 三乙胺 2 mL, 对氟苯甲醛 2.05 g(0.016 5 mol), 溴化 4-甲基-3-乙基-5-羟乙基噻唑 0.9 g, 无水乙醇 2 mL 加入 100 mL 耐压瓶中, 通氮气后密封, 在 80 °C 搅拌 7 h, 冷却。加入无水乙醇 20 mL 溶解。减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱色谱, 石油醚(60~90 °C)-乙酸乙酯(5:1~1:1)梯度洗脱, 得白色固体 3.7 g, 收率 49.80%, mp 173~175 °C。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3 287, 2 959, 1 699, 1 686, 1 665, 1 599, 1 508, 1 445, 1 235, 753。GC-MS: $m/z$  495[M]<sup>+</sup>。

*N*-苯基-2-环丙基甲酰基-3,4-二(4-氟苯基)-4-氧代丁酰胺(**3h**) *N*-苯基-3-环丙基-3-氧代-2-(4-氟苯基亚甲基)丙酰胺(**2h**) 6.2 g(0.02 mol), 对氟苯甲醛 2.73 g(0.022 mol), 参照化合物**3e**的合成方法制得白色固体 2.8 g, 收率 32.33%, mp 205~207 °C。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3 282, 1 713, 1 696, 1 665, 1 599, 1 509, 1 442, 1 224, 753。GC-MS: $m/z$  433[M]<sup>+</sup>。

*N*-(4-甲氧基苯基)-2-环丙基甲酰基-3-(2-咪唑基)-4-(4-氟苯基)-4-氧代丁酰胺(**3i**) *N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代-2-(2-咪唑亚甲基)丙酰胺(**2i**) 4.7 g(0.015

mol), 对氟苯甲醛 2.05 g(0.016 5 mol), 参照化合物**3g**的合成方法制得棕红色固体 2.7 g, 收率 41.35%, mp 170~173 °C。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3 384, 1 697, 1 684, 1 672, 1 607, 1 512, 1 248, 746。ESI-MS: $m/z$  436[M+H]<sup>+</sup>。

*N*-(4-甲氧基苯基)-2-环丙基甲酰基-3-(2-噻吩基)-4-(4-氟苯基)-4-氧代丁酰胺(**3j**) *N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代-2-(2-噻吩亚甲基)丙酰胺(**2j**) 3.27 g(0.01 mol), 对氟苯甲醛 1.36 g(0.011 mol), 参照化合物**3g**的合成方法制得淡黄色固体 2.6 g, 收率 57.65%, mp 168~170 °C。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3 379, 1 678, 1 605, 1 511, 1 444, 1 384, 1 247, 837。ESI-MS: $m/z$  452[M+H]<sup>+</sup>。

*N*-(4-甲氧基苯基)-2-环丙基甲酰基-3-(3-噻吩基)-4-(4-氟苯基)-4-氧代丁酰胺(**3k**) *N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代-2-(3-噻吩亚甲基)丙酰胺(**2k**) 4.9 g(0.015 mol), 对氟苯甲醛 2.05 g(0.016 5 mol), 参照化合物**3g**的合成方法制得淡黄色固体 2.3 g, 收率 33.97%, mp 205~208 °C。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3 082, 1 705, 1 673, 1 598, 1 511, 1 248, 833。ESI-MS: $m/z$  452[M+H]<sup>+</sup>。

*N*-(4-甲氧基苯基)-2-环丙基甲酰基-3-(3-甲基-2-噻吩基)-4-(4-氟苯基)-4-氧代丁酰胺(**3l**) *N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代-2-(3-甲基-2-噻吩亚甲基)丙酰胺(**2l**) 3.3 g(0.01 mol), 对氟苯甲醛 1.36 g(0.011 mol), 参照化合物**3g**的合成方法制得淡黄色固体 1.0 g, 收率 21.50%, mp 153~157 °C。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3 081, 1 696, 1 667, 1 638, 1 598, 1 240, 837。GC-MS: $m/z$  465[M]<sup>+</sup>。

*N*-(4-甲氧基苯基)-2-环丙基甲酰基-3-(2-正丁基-5-氯-4-咪唑基)-4-(4-氟苯基)-4-氧代丁酰胺(**3m**) *N*-(4-甲氧基苯基)-3-环丙基-3-氧代-2-(2-正丁基-5-氯-4-咪唑亚甲基)丙酰胺(**2m**) 5.9 g(0.015 mol), 对氟苯甲醛 2.05 g(0.016 5 mol), 参照化合物**3g**的合成方法制得白色固体 3.3 g, 收率 41.88%, mp 165~168 °C。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2 958, 1 694, 1 681, 1 658, 1 597, 1 511, 1 249, 826。GC-MS: $m/z$  525[M]<sup>+</sup>。

(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2-(4-氟苯基)-3-(2-咪唑基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4a**) 将 *N*-苯基-2-环丙基甲酰基-3-(2-咪唑基)-4-(4-氟苯基)-4-氧代丁酰胺(**3a**)<sup>[5]</sup> 2.6 g( $6.4 \times 10^{-3}$  mol), (4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-氨基-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯 2 g( $7.3 \times 10^{-3}$  mol), 正庚烷 20 mL, 异丁酸 0.6 g, 甲苯 12 mL 及四氢呋喃 10 mL 加入 100 mL 圆底瓶中, 在氮气保护下加热回流 50 h, 冷却。加入甲苯 20 mL, 用 1 mol/L HCl(20 mL), 0.5 mol/L NaOH(20 mL × 2) 和饱和 NaCl(20 mL) 洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。滤除干燥剂, 减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱色谱, 石油醚(60~90 °C)-乙酸乙酯(10:1~4:1)梯度洗脱得棕红色固体 2.8 g, 收率 68.15%, mp 74~77 °C。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2 988, 1 727, 1 664, 1 596, 1 512,

1 157,737。ESI-MS; $m/z$  643[M + H]<sup>+</sup>。

相同方法制备化合物 **4b** ~ **4m**。

(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2-(4-氟苯基)-3-(2-噻吩基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4b**) 收率 50.0%, mp 136 ~ 139 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 917, 1 727, 1 668, 1 595, 1 519, 1 437, 1 155, 843。GC-MS; $m/z$  658[M]<sup>+</sup>。

(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2-(4-氟苯基)-3-(3-噻吩基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4c**) 收率 35.14%, mp 157.5 ~ 159.5 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3 330, 3 096, 2 980, 1 722, 1 661, 1 594, 1 517, 1 305, 1 159, 847。ESI-MS; $m/z$  669[M + H]<sup>+</sup>。

(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2-(4-氟苯基)-3-(3-甲基-2-噻吩基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4d**) 收率 33.2%, mp 72 ~ 75 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 940, 1 728, 1 670, 1 594, 1 493, 1 437, 1 311, 843。ESI-MS; $m/z$  695[M + Na]<sup>+</sup>。

(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2-(4-氟苯基)-3-(2-吡咯基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4e**) 收率 66.84%, mp 169 ~ 171 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3 343, 2 987, 1 713, 1 638, 1 596, 1 526, 1 441, 1 161, 841。ESI-MS; $m/z$  642[M + H]<sup>+</sup>。

(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2-(4-氟苯基)-3-(4-吡啶基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4f**) 收率 57.32%, mp 105 ~ 108 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 980, 1 727, 1 669, 1 599, 1 510, 1 442, 1 316, 1 156, 838。ESI-MS; $m/z$  654[M + H]<sup>+</sup>。

(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2-(4-氟苯基)-3-(2-正丁基-5-氯-4-咪唑基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4g**) 收率 55.67%, mp 175 ~ 178 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 958, 1 731, 1 672, 1 646, 1 595, 1 517, 1 437, 1 157, 841。GC-MS; $m/z$  732[M]<sup>+</sup>。

(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2,3-二(4-氟苯基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4h**) 收率 38.83%, mp 93 ~ 95 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 988, 1 728, 1 668, 1 594, 1 515, 1 438, 1 313, 1 155, 840。ESI-MS; $m/z$  670[M]<sup>+</sup>。

(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2-(4-氟苯基)-3-(2-咪唑基)-4-(4-甲氧基苯氨基甲酰基)-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4i**) 收率 52.36%, mp 69 ~ 72 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 987, 1 722, 1 652, 1 600, 1 512, 1 462, 1 227, 1 157, 835。GC-MS; $m/z$  672[M]<sup>+</sup>。

(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2-(4-氟苯基)-3-(2-噻吩基)-4-(4-甲氧基苯氨基甲酰基)-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4j**) 收率 62.30%, mp 166 ~ 168 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 992, 1 715, 1 649, 1 597,

1 514, 1 225, 1 155, 837。ESI-MS; $m/z$  689[M + H]<sup>+</sup>。

(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2-(4-氟苯基)-3-(3-噻吩基)-4-(4-甲氧基苯氨基甲酰基)-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4k**) 收率 75.41%, mp 142 ~ 144 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 989, 1 714, 1 646, 1 595, 1 514, 1 231, 1 155, 842。ESI-MS; $m/z$  689[M + H]<sup>+</sup>。

(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2-(4-氟苯基)-3-(3-甲基-2-噻吩基)-4-(4-甲氧基苯氨基甲酰基)-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4l**) 收率 56.20%, mp 77 ~ 79 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 980, 1 727, 1 664, 1 597, 1 511, 1 244, 1 155, 836。GC-MS; $m/z$  702[M]<sup>+</sup>。

(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2-(4-氟苯基)-3-(2-正丁基-5-氯-4-咪唑基)-4-(4-甲氧基苯氨基甲酰基)-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4m**) 收率 43.68%, mp 145 ~ 167 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 953, 1 724, 1 643, 1 598, 1 509, 1 235, 1 155。GC-MS; $m/z$  762[M]<sup>+</sup>。

(3*R*,5*R*)-3,5-二羟基-7-[2-(4-氟苯基)-3-(2-咪唑基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]庚酸叔丁酯(**5a**) 将(4*R*,6*R*)-2,2-二甲基-6-[2-[2-(4-氟苯基)-3-(2-咪唑基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]乙基]-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯(**4a**) 1 g(1.56 × 10<sup>-3</sup> mol)溶于甲醇 10 mL 及四氢呋喃 4 mL 中,搅拌,于 20 ~ 25 °C 滴加 1 mol/L HCl 3.6 mL。加毕,搅拌 4 h。在 45 °C 以下减压蒸除溶剂,加水 10 mL,分别用乙酸乙酯 20 mL 和 10 mL 萃取水层,合并酯层,用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 和饱和 NaCl (10 mL) 洗涤,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。滤除干燥剂,减压蒸除溶剂,残留物经硅胶柱色谱(石油醚-乙酸乙酯,2:1)得土黄色固体 0.4 g,收率 42.6%, mp 83 ~ 86 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 922, 1 723, 1 647, 1 604, 1 511, 1 226, 827。ESI-MS; $m/z$  603[M + H]<sup>+</sup>。

相同方法制备化合物 **5b** ~ **5m**。

(3*R*,5*R*)-3,5-二羟基-7-[2-(4-氟苯基)-3-(2-噻吩基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]庚酸叔丁酯(**5b**) 收率 48.54%, mp 103 ~ 105 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 978, 1 722, 1 653, 1 595, 1 520, 1 154, 843。GC-MS; $m/z$  618[M]<sup>+</sup>。

(3*R*,5*R*)-3,5-二羟基-7-[2-(4-氟苯基)-3-(3-噻吩基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]庚酸叔丁酯(**5c**) 收率 63.83%, mp 105 ~ 108 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 978, 1 723, 1 653, 1 595, 1 520, 1 154, 841。ESI-MS; $m/z$  619[M + H]<sup>+</sup>。

(3*R*,5*R*)-3,5-二羟基-7-[2-(4-氟苯基)-3-(3-甲基-2-噻吩基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]庚酸叔丁酯(**5d**) 收率 69.15%, mp 76 ~ 79 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 977, 1 723, 1 656, 1 594, 1 530, 1 154, 841。ESI-MS; $m/z$  633[M + H]<sup>+</sup>。

(3*R*,5*R*)-3,5-二羟基-7-[2-(4-氟苯基)-3-(2-吡咯基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]庚酸叔丁酯(**5e**) 收率 34.70%, mp 86 ~ 89 °C。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 974, 1 721,

1 639, 1 598, 1 523, 1 154, 843。ESI-MS:  $m/z$  602 [M + H]<sup>+</sup>。

(3*R*, 5*R*)-3, 5-二羟基-7-[2-(4-氟苯基)-3-(4-吡啶基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]庚酸叔丁酯 (**5f**) 收率 63.24%, mp 177 ~ 178 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 975, 1 717, 1 641, 1 601, 1 512, 1 148。GC-MS:  $m/z$  613 [M]<sup>+</sup>。

(3*R*, 5*R*)-3, 5-二羟基-7-[2-(4-氟苯基)-3-(2-正丁基-5-氯-4-咪唑基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]庚酸叔丁酯 (**5g**) 收率 63.38%, mp 92 ~ 94 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3 402, 2 926, 1 724, 1 658, 1 596, 1 520, 1 153, 838。GC-MS:  $m/z$  692 [M]<sup>+</sup>。

(3*R*, 5*R*)-3, 5-二羟基-7-[2, 3-二(4-氟苯基)-4-苯氨基甲酰基-5-环丙基-1-吡咯基]庚酸叔丁酯 (**5h**) 收率 42.46%, mp 73 ~ 76 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 975, 1 723, 1 655, 1 595, 1 515, 1 152, 841。ESI-MS:  $m/z$  631 [M + H]<sup>+</sup>。

(3*R*, 5*R*)-3, 5-二羟基-7-[2-(4-氟苯基)-3-(2-咪唑基)-4-(4-甲氧基苯氨基甲酰基)-5-环丙基-1-吡咯基]庚酸叔丁酯 (**5i**) 收率 78.01%, mp 78 ~ 81 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 975, 1 723, 1 645, 1 604, 1 511, 1 151, 834。GC-MS:  $m/z$  632 [M]<sup>+</sup>。

(3*R*, 5*R*)-3, 5-二羟基-7-[2-(4-氟苯基)-3-(2-噻吩基)-4-(4-甲氧基苯氨基甲酰基)-5-环丙基-1-吡咯基]庚酸叔丁酯 (**5j**) 收率 85.10%, mp 70 ~ 73 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 939, 1 723, 1 649, 1 597, 1 511, 1 155, 841。GC-

MS:  $m/z$  648 [M]<sup>+</sup>。

(3*R*, 5*R*)-3, 5-二羟基-7-[2-(4-氟苯基)-3-(3-噻吩基)-4-(4-甲氧基苯氨基甲酰基)-5-环丙基-1-吡咯基]庚酸叔丁酯 (**5k**) 收率 53.19%, mp 76 ~ 78 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 946, 1 721, 1 649, 1 594, 1 511, 1 153, 842。GC-MS:  $m/z$  648 [M]<sup>+</sup>。

(3*R*, 5*R*)-3, 5-二羟基-7-[2-(4-氟苯基)-3-(3-甲基-2-噻吩基)-4-(4-甲氧基苯氨基甲酰基)-5-环丙基-1-吡咯基]庚酸叔丁酯 (**5l**) 收率 76.60%, mp 64 ~ 67 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 922, 1 725, 1 649, 1 601, 1 511, 1 154, 840。GC-MS:  $m/z$  663 [M + H]<sup>+</sup>。

(3*R*, 5*R*)-3, 5-二羟基-7-[2-(4-氟苯基)-3-(2-正丁基-5-氯-4-咪唑基)-4-(4-甲氧基苯氨基甲酰基)-5-环丙基-1-吡咯基]庚酸叔丁酯 (**5m**) 收率 37.88%, mp 156 ~ 158 °C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 939, 1 723, 1 644, 1 599, 1 511, 1 155, 839。GC-MS:  $m/z$  722 [M]<sup>+</sup>。

目标化合物 **I** 的合成 将化合物 **5** 0.2 g 溶于无水乙醇 6 mL 中, 于室温滴加 1.1 倍摩尔量的 0.5 mol/L NaOH, 搅拌 4 ~ 10 h。45 °C 以下减压蒸除乙醇, 残留物加蒸馏水 10 mL 溶解, 乙醚 5 mL 洗涤。水层在 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 存在下置真空干燥器除水, 得化合物 **I**, 收率 85.0% ~ 95.0%。化合物 **Ia** ~ **Im** 的波谱数据见表 2。

Table 2 IR, <sup>1</sup>H NMR and HR-ESIMS spectral data of compounds (**Ia** ~ **Im**)

Compl.	IR (KBr, cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 500 MHz, $\delta$ )	Elemental composition (HR-ESIMS)
<b>Ia</b>	2 936, 1 657, 1 595, 1 511, 1 312, 843	0.65 (m, 2H, cyclopropyl-CH <sub>2</sub> ), 0.86 (m, 2H, cyclopropyl-CH <sub>2</sub> ), 1.18 ~ 1.37 (m, 2H, CHCH <sub>2</sub> CH), 1.54 ~ 1.61 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.81 (dd, 1H, COCH <sub>2</sub> ), 1.92 (m, 1H, cyclopropyl-CH), 1.97 (dd, 1H, COCH <sub>2</sub> ), 3.54 (m, 1H, OCH), 3.68 (m, 1H, OCH), 3.95 ~ 4.03 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 4.80 (s, 1H, OH, + D <sub>2</sub> O disappear), 5.89 (d, 1H, furan- $\beta$ -H), 6.24 (m, 1H, furan- $\beta$ -H), 7.02 ~ 7.71 (m, 10H, ArH), 10.12 (s, 1H, CONH, + D <sub>2</sub> O disappear)	569.209 2 [M + H] <sup>+</sup> , Calcd. Mass: 569.206 4 C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> FNa
<b>Ib</b>	2 930, 1 658, 1 594, 1 518, 1309, 842	0.67 (m, 2H, cyclopropyl-CH <sub>2</sub> ), 0.85 (m, 2H, cyclopropyl-CH <sub>2</sub> ), 1.19 ~ 1.35 (m, 2H, CHCH <sub>2</sub> CH), 1.55 ~ 1.62 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.79 (dd, 1H, COCH <sub>2</sub> ), 1.90 (m, 1H, cyclopropyl-CH), 1.95 (dd, 1H, COCH <sub>2</sub> ), 3.55 (m, 1H, OCH), 3.68 (m, 1H, OCH), 3.93 ~ 4.02 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 4.75 (s, 1H, OH, + D <sub>2</sub> O disappear), 6.77 ~ 7.69 (m, 12H, ArH), 10.18 (s, 1H, CONH, + D <sub>2</sub> O disappear)	607.166 4 [M + Na] <sup>+</sup> , Calcd. Mass: 607.166 5 C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> FNa <sub>2</sub> S
<b>Ic</b>	2 933, 1 658, 1 594, 1 518, 1310, 841	0.66 (m, 2H, cyclopropyl-CH <sub>2</sub> ), 0.85 (m, 2H, cyclopropyl-CH <sub>2</sub> ), 1.20 ~ 1.36 (m, 2H, CHCH <sub>2</sub> CH), 1.54 ~ 1.62 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.71 (dd, 1H, COCH <sub>2</sub> ), 1.92 (m, 1H, cyclopropyl-CH), 1.98 (dd, 1H, COCH <sub>2</sub> ), 3.55 (m, 1H, OCH), 3.68 (m, 1H, OCH), 3.95 ~ 4.04 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 4.78 (s, 1H, OH, + D <sub>2</sub> O disappear), 6.68 ~ 7.68 (m, 12H, ArH), 10.10 (s, 1H, CONH, + D <sub>2</sub> O disappear)	607.165 9 [M + Na] <sup>+</sup> , Calcd. Mass: 607.166 5 C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> FNa <sub>2</sub> S
<b>Id</b>	2 918, 1 661, 1 594, 1 420, 1310, 841	0.65 (m, 2H, cyclopropyl-CH <sub>2</sub> ), 0.88 (m, 2H, cyclopropyl-CH <sub>2</sub> ), 1.19 ~ 1.38 (m, 2H, CHCH <sub>2</sub> CH), 1.55 ~ 1.62 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.81 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.84 (m, 1H, cyclopropyl-CH), 1.98 (dd, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 3.55 (m, 1H, OCH), 3.69 (m, 1H, OCH), 4.04 ~ 4.15 (m, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 4.71 (s, 1H, OH), 6.68 ~ 7.60 (m, 11H, ArH), 9.69 (s, 1H, CONH)	621.180 3 [M + Na] <sup>+</sup> , Calcd. Mass: 632.181 1 C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> FNa <sub>2</sub> S

Continued

Compl.	IR (KBr, $\text{cm}^{-1}$ )	$^1\text{H}$ NMR(DMSO- $d_6$ , 500 MHz, $\delta$ )	Elemental composition (HR-ESIMS)
<b>Ie</b>	3 371, 2 960, 1 632, 1 595, 1 523, 1 441, 1 314, 848	0.62 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 0.86 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 1.17 ~ 1.31 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ), 1.41 ~ 1.58 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.82 (dd, 1H, $\text{COCH}_2$ ), 1.95 (m, 1H, cyclopropyl- $\text{CH}$ ), 1.98 (dd, 1H, $\text{COCH}_2$ ), 3.50 (m, 1H, OCH), 3.70 (m, 1H, OCH), 3.99 (m, 2H, $\text{NCH}_2$ ), 4.75 (s, 1H, OH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear), 5.35 (m, 1H, pyrrole- $\beta$ -H), 5.76 (d, 1H, pyrrole- $\beta$ -H), 6.57 (m, 1H, pyrrole- $\alpha$ -H), 7.03 ~ 7.70 (m, 9H, ArH), 10.15 (s, 1H, CONH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear), 10.75 (s, 1H, pyrrole-NH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear)	590.582 1 [M + Na] <sup>+</sup> , Calcd. Mass: 590.582 5 $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{FNa}_2$
<b>If</b>	2 944, 1 656, 1 600, 1 511, 1 317, 839	0.65 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 0.87 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 1.15 ~ 1.36 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ), 1.49 ~ 1.57 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.80 (dd, 1H, $\text{COCH}_2$ ), 1.97 (m, 1H, cyclopropyl- $\text{CH}$ ), 1.99 (dd, 1H, $\text{COCH}_2$ ), 3.52 (m, 1H, OCH), 3.67 (m, 1H, OCH), 4.10 (m, 2H, $\text{NCH}_2$ ), 4.79 (s, 1H, OH), 6.92 (d, 2H, pyridine- $\beta$ -H), 7.01 ~ 7.29 (m, 9H, ArH), 7.66 (d, 2H, pyridine- $\alpha$ -H), 10.30 (s, 1H, CONH)	602.203 4 [M + Na] <sup>+</sup> , Calcd. Mass: 602.202 7 $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{FNa}_2$
<b>Ig</b>	2 930, 1 656, 1 595, 1 518, 1 313, 841	0.75 (m, 5H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 0.92 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 0.93 ~ 1.11 (m, 4H, $\text{CHCH}_2\text{CH}; -\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.47 ~ 1.62 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2; -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.94 (m, 2H, $\text{COCH}_2$ ), 2.04 (m, 1H, cyclopropyl- $\text{CH}$ ), 2.43 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.32 (m, 1H, OCH), 3.77 (m, 1H, OCH), 4.14-4.19 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.75 (s, 1H, OH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear), 6.06 (s, 1H, OH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear), 6.97 ~ 7.69 (m, 9H, ArH), 10.67 (s, 1H, CONH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear), 13.48 (s, 1H, $-\text{NH}$ , + $\text{D}_2\text{O}$ disappear)	681.223 6 [M + Na + Cl] <sup>+</sup> , Calcd. Mass: 681.223 2 $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_5\text{FNa}_2\text{Cl}$
<b>Ih</b>	2 957, 1 660, 1 594, 1 514, 1 313, 841	0.62 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 0.84 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 1.14 ~ 1.33 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ), 1.54 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.77 (dd, 1H, $\text{COCH}_2$ ), 1.92 (m, 1H, cyclopropyl- $\text{CH}$ ), 1.97 (dd, 1H, $\text{COCH}_2$ ), 3.50 (m, 1H, OCH), 3.65 (m, 1H, OCH), 3.96 ~ 4.05 (m, 2H, $\text{NCH}_2$ ), 4.75 (s, 1H, OH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear), 6.87 ~ 7.62 (m, 13H, ArH), 10.08 (s, 1H, CONH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear)	597.215 8 [M] <sup>+</sup> , Calcd. Mass: 597.217 7 $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{F}_2\text{Na}$
<b>Ii</b>	2 952, 1 657, 1 597, 1 510, 1 410, 1 233	0.64 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 0.82 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 1.16 ~ 1.34 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ), 1.58 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.78 (dd, 1H, $\text{COCH}_2$ ), 1.88 (m, 1H, cyclopropyl- $\text{CH}$ ), 1.97 (dd, 1H, $\text{COCH}_2$ ), 3.52 (m, 1H, OCH), 3.66 (m, 1H, OCH), 3.70 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ ), 3.91 ~ 4.00 (m, 2H, $\text{NCH}_2$ ), 4.69 (s, 1H, OH), 5.87 (d, 1H, furan- $\beta$ -H), 6.20 (m, 1H, furan- $\beta$ -H), 6.83 ~ 7.58 (m, 9H, ArH), 9.86 (s, 1H, CONH)	621.199 1 [M + Na] <sup>+</sup> , Calcd. Mass: 621.198 9 $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{FNa}_2$
<b>Ij</b>	2 932, 1 651, 1 593, 1 511, 1 232, 842	0.67 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 0.85 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 1.16 ~ 1.34 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ), 1.51 ~ 1.60 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.76 (dd, 1H, $\text{COCH}_2$ ), 1.90 (m, 1H, cyclopropyl- $\text{CH}$ ), 1.92 (dd, 1H, $\text{COCH}_2$ ), 3.59 (m, 1H, OCH), 3.66 (m, 1H, OCH), 3.72 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ ), 3.91 ~ 4.01 (m, 2H, $\text{NCH}_2$ ), 4.76 (s, 1H, OH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear), 7.48 (s, 1H, OH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear), 6.76 ~ 7.60 (m, 11H, ArH), 10.04 (s, 1H, CONH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear)	637.175 7 [M + Na] <sup>+</sup> , Calcd. Mass: 637.176 1 $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{FNa}_2\text{S}$
<b>Ik</b>	2 933, 1 650, 1 593, 1 511, 1 232, 841	0.66 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 0.85 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 1.18 ~ 1.37 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ), 1.54 ~ 1.61 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.80 (dd, 1H, $\text{COCH}_2$ ), 1.90 (m, 1H, cyclopropyl- $\text{CH}$ ), 1.98 (dd, 1H, $\text{COCH}_2$ ), 3.50 (m, 1H, OCH), 3.68 (m, 1H, OCH), 3.72 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ ), 3.94 ~ 4.04 (m, 2H, $\text{NCH}_2$ ), 4.78 (s, 1H, OH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear), 6.67 ~ 7.59 (m, 11H, ArH), 9.96 (s, 1H, CONH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear)	637.177 1 [M + Na] <sup>+</sup> , Calcd. Mass: 637.176 1 $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{FNa}_2\text{S}$
<b>Il</b>	2 933, 1 657, 1 593, 1 511, 1 232, 840	0.65 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 0.89 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 1.18 ~ 1.37 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ), 1.55 ~ 1.60 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.78 (s, 3H, $\text{CH}_3$ ), 1.96 (m, 1H, cyclopropyl- $\text{CH}$ ), 1.99 (dd, 2H, $\text{COCH}_2$ ), 3.54 (m, 1H, OCH), 3.68 (m, 1H, OCH), 3.70 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ ), 4.05 ~ 4.14 (m, 2H, $\text{NCH}_2$ ), 4.77 (s, 1H, OH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear), 6.67 ~ 7.58 (m, 10H, ArH), 9.63 (s, 1H, CONH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear)	651.190 9 [M + Na] <sup>+</sup> , Calcd. Mass: 651.191 7 $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{FNa}_2\text{S}$
<b>Im</b>	2 930, 1 648, 1 596, 1 512, 1 233, 841	0.77 (m, 5H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 0.87 (m, 2H, cyclopropyl- $\text{CH}_2$ ), 0.93 ~ 1.13 (m, 4H, $\text{CHCH}_2\text{CH}; \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.48 ~ 1.62 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2; \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.92 (m, 2H, $\text{COCH}_2$ ), 2.03 (m, 1H, cyclopropyl- $\text{CH}$ ), 2.43 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.31 (m, 1H, OCH), 3.76 (m, 1H, OCH), 4.12-4.21 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.75 (s, 1H, OH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear), 6.05 (s, 1H, OH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear), 6.80 ~ 7.60 (m, 9H, ArH), 10.53 (s, 1H, CONH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear), 13.42 (s, 1H, NH, + $\text{D}_2\text{O}$ disappear)	689.252 1 [M + H + Cl] <sup>+</sup> , Calcd. Mass: 681.223 2 $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{FNaCl}$

## 4 HMG-CoA 还原酶抑制活性测定

### 4.1 基本原理

3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 (HMG-CoA) 还原酶是体内催化由乙酰辅酶 A 合成甲羟戊酸这一代谢途径的关键酶, 催化以下反应:  $\text{HMG-CoA} + 2\text{NADPH} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{mevalonic acid} + 2\text{NADP}^+ + \text{CoASH}$ 。由于 NADPH 在 340 nm 处具有吸收峰, 因此 HMG-CoA 还原酶的活性可通过分光光度测定 340 nm 吸收度的降低速率来完成。

### 4.2 实验方法

200 ~ 250 g 大鼠喂养添加 2% 考来烯胺 (cholestyramine) 的饲料 4 d, 经过制备肝微粒体、酶的溶解、提纯等步骤得到 HMG-CoA 还原酶上清液, 分装, -80 °C 保存。酶浓度采用考马斯亮蓝进行定量。

酶溶液 37 °C 水浴活化 10 min, 配制工作液, NADPH 终浓度为 0.2 mmol/L, 酶蛋白终浓度为 100 ~ 150  $\mu\text{g}$ , 混匀, 140  $\mu\text{L}$  分装于 96 孔板中, 加入终浓度为  $6.6 \times 10^{-5}$  mol/L 化合物, 37 °C 温孵 30 min。340 nm 测定吸收度, 得到  $\Delta A_1/\Delta t_1$ , 即无 HMG-CoA 存在下的氧化速度。

加入终浓度为 0.1 mmol/L HMG-CoA, 340 nm 测定吸收度, 得到  $\Delta A_2/\Delta t_2$ , 即两个底物均存在情况下的氧化速度。

### 4.3 化合物初步筛选阳性判断标准

以  $\Delta A/\Delta t$  代表 NADPH 氧化的净速度, 即两个底物均存在情况下的氧化速度减去无 HMG-CoA 存在下的氧化速度。

$$\Delta A/\Delta t = \Delta A_2/\Delta t_2 - \Delta A_1/\Delta t_1$$

以阿托伐他汀为阳性对照, 不加任何抑制剂为阴性对照, 同时以无 HMG-CoA 和无抑制剂的为空白对照。初筛化合物终浓度为  $6.6 \times 10^{-5}$  mol/L。将加入化合物后吸收度下降速度小于阴性对照的 75% 的定义为具有抑制活性, 进行下一步复筛。

### 4.4 复筛结果

对初筛阳性的化合物 **Ic**, **Ie-Ih** 复筛, 选取

$6.67 \times 10^{-4}$  mol/L,  $3.33 \times 10^{-4}$  mol/L,  $6.67 \times 10^{-5}$  mol/L,  $3.33 \times 10^{-5}$  mol/L,  $6.67 \times 10^{-6}$  mol/L,  $3.33 \times 10^{-6}$  mol/L,  $6.67 \times 10^{-8}$  mol/L 和  $3.33 \times 10^{-8}$  mol/L 8 个浓度进行测量 (实验结果见表 3)。

**Table 3** HMG-CoA reductase inhibitory activities of compounds **I** ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Compd.	IC <sub>50</sub> /( $\mu$ mol/L)
<b>Ic</b>	137.11 $\pm$ 40.46
<b>Ie</b>	14.12 $\pm$ 7.12
<b>If</b>	157.49 $\pm$ 62.62
<b>Ig</b>	58.47 $\pm$ 5.01
<b>Ih</b>	137.49 $\pm$ 15.02
Atorvastatin	17.22 $\pm$ 5.57

## 5 结果与讨论

本文设计并合成了未见文献报道的 HMG-CoA 还原酶抑制剂 13 个, 目标化合物结构经 IR、<sup>1</sup>H NMR 和 HR-ESIMS 确证。对所有化合物进行了 HMG-CoA 还原酶抑制活性测试, 有 5 个化合物有抑制活性, 其中化合物 **Ie** 的抑制活性与阳性对照药阿托伐他汀相当。从化合物的结构来看, 吡咯 3 位连有含氮芳杂环, 如吡咯、咪唑和吡啶等的酶抑制活性好于含氧及含硫芳杂环, 其中以吡咯取代活性最强, 这些结果为此类化合物的深入研究提供了实验依据。

### 参考文献

- [1] Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins [J]. *Circulation*, 2000, **102**(2): 207-220.
- [2] Jahng Y. Design of a new class of HMG-CoA reductase inhibitor [J]. *Drugs Fut*, 1995, **20**(4): 387-404.
- [3] Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibitor of HMG-CoA reductase [J]. *Science*, 2001, **292**(5519): 1160-1164.
- [4] Butler DE, Deering CF, Millar A, et al. Process for trans-6-[2-(substituted-pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-one inhibitors of cholesterol synthesis: US 5003080 [P]. 1991-3-26 [2003-5-21].
- [5] 唐伟方 (Tang WF), 尤启冬 (You QD), 李志裕 (Li ZY). 微波辐射合成 1,4-二酮化合物 [J]. *中国药科大学学报 (J China Pharm Univ)*, 2008, **39**(3): 204-208.