

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D403/06 A61K 31/33

C07D401/14 C07D417/14

C07D471/04

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96197030.8

[45]授权公告日 2002 年 10 月 9 日

[11]授权公告号 CN 1092193C

[22]申请日 1996.7.26 [21]申请号 96197030.8

[30]优先权

[32]1995.8.17 [33]HU [31]P9502426

[86]国际申请 PCT/HU96/00041 1996.7.26

[87]国际公布 WO97/07116 英 1997.2.27

[85]进入国家阶段日期 1998.3.17

[73]专利权人 奇诺英药物化学工厂有限公司

地址 匈牙利布达佩斯

[72]发明人 K·卡奈 S·厄多 A·萨普帕诺斯

J·苯斯 I·赫迈茨 G·茨沃伯达

S·巴托里 G·赫加 M·巴洛格

A·霍瓦斯 J·西波斯 B·V·巴塔尼

Z·帕坎依 V·拉基克斯 P·莫尔纳

[56]参考文献

EP419683 1991.4.3 C07D403/06

审查员 曾武宗

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 3 页 说明书 35 页 附图 5 页

[54]发明名称 脯氨酰内肽酶抑制剂

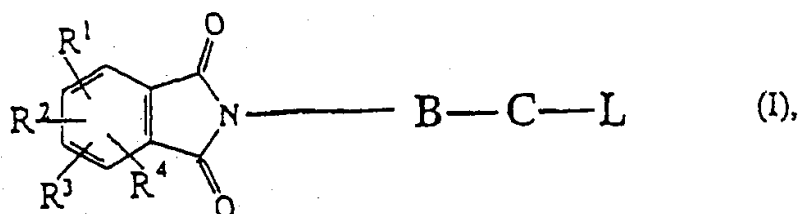
[57]摘要

本发明涉及新的通式(I)的脯氨酰内肽酶抑制剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

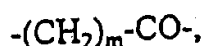
权 利 要 求 书

1. 通式(I)化合物, 及其光学、顺-反、几何异构体, 差向异构体, 互变异构体, 盐,



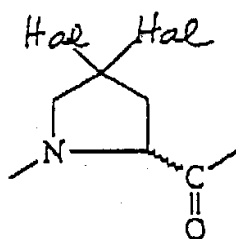
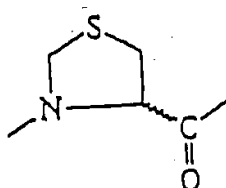
R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 各自独立地代表氢原子, 卤原子, 羟基, 氰基, 硝基, 氨基, 苯胺基, 巯基, 羧基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基, 苯甲酰基, 氰酸根合, 异氰酸根合, 硫氰酸根合, 异硫氰酸根合, 1-6 个碳原子烷硫基, 磺氨基或氨磺酰, 含 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基或炔氧基, 含 1-12 个碳原子的单烷氨基或单酰氨基, 含 2-24 个碳原子的二烷氨基或二酰氨基, 其中酰基是烷基、芳烷基, 环烷基或芳基型酰基, 含 2-7 个碳原子的酯化羧基, 含 1-6 个碳原子的羟烷基, 含 1-7 个碳原子的酰基或含 1-7 个碳原子的酰氧基;

B 代表

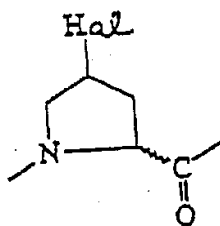


其中 m 是 2-6 的整数;

C 代表脯氨酸或



或



Hal 是 F, Cl, Br 或 I,

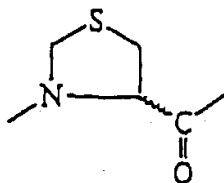
L 代表任意或选择性被一个卤原子或通常被两个卤原子取代的吡咯烷并基, 2-氟基吡咯烷并基。

2. 权利要求 1 的式 (I) 化合物及其光学, 顺-反, 几何异构体, 差向异构体, 互变异构体及盐

B 代表 $-(CH_2)_m-CO-$,

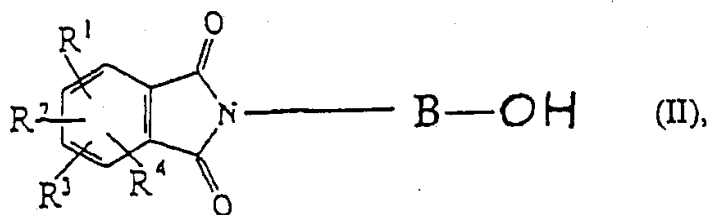
其中 m 是 2 或 3;

C 代表脯氨酸或



L 代表吡咯烷并基。

3. 制备权利要求 1 或 2 定义的通式 (I) 化合物, 其特征在于将通式 (II) 化合物



其中 R^1-R^4 和 B 如权利要求 1 或 2 定义, 转化成酰卤, 活性酯, 混合酸酐或碳化二亚胺, 及

得到的化合物与通式 (III) $H-C-L$ 的外消旋或光活性化合物或它们的盐反应, 其中 C 和 L 如权利要求 1 或 2 定义。

4. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于式 (I) 化合物从其盐中释放出来。

5. 权利要求 3 的方法, 其特征在于使用通式(III)化合物的酸加成盐。
6. 权利要求 3 或 5 的方法, 其特征在于活性混合酐是由通式(II)化合物和戊酰氯形成的。
7. 权利要求 3, 5 或 6 的方法, 其特征在于该反应在有机溶剂中进行。
8. 权利要求 3, 5, 6 或 7 的方法, 其特征在于该反应在 -25°C 至反应混合物的沸点之间的温度下进行。
9. 根据权利要求 3, 5, 6, 7 或 8 的方法, 其特征在于该反应在酸结合剂存在下进行。
10. 药物组合物, 其含有一或多个权利要求 1 或 2 的式(I)化合物, 有用载体和/或辅料。
11. 权利要求 1 或 2 的式(I)化合物用于制备用于抑制包括人类的哺乳动物中脯氨酰内肽酶的药物组合物。

说明书

脯氨酰内肽酶抑制剂

本发明涉及新的通式 (I) 化合物, 含有它们的药物组合物, 及制备这些化合物的方法。本发明的进一步的方面是新的通式 (I) 化合物通过抑制本文下面描述的一些酶来治疗 CNS 疾病的用途。

由于伴随记忆缺失, 痴呆和识别及智力功能的逐渐下降, 例如老年性痴呆, 艾滋病痴呆, 各种起源的老年痴呆 (缺氧, 缺血) 的中枢神经系统疾病的发病率和社会原因, 急需新的药物治疗和预防上述疾病。

脯氨酰内肽酶 (prolyl endopeptidases) PE 或 PEP 是后脯氨酸裂解酶 (PPCE)。其广泛分布于各种哺乳动物中并且可在身体的各种器官中发现。这种酶在脑, 睾丸和骨骼的肌肉中水平最高 (Yoshimoto T., Ogita K., Walter, R., Koida M., and Tsuru D.: Biochem. Biophys. Acta, 569, (1979), 184-192)。

PEP 在记忆过程起重要作用是基于其底物是生物活性的神经肽 (物质 P, 促甲状腺素 - 释放激素, Arg⁸ - 加压素) 的事实。这些神经肽对中枢神经系统显示有特征性药理作用: 它们能够改变动物和人的学习和记忆方面的行为 (Toide K., Iwamoto Z., Fujiwara T., and Abe H.: 《药理实验与治疗杂志》 (J. Pharm. Therapeutics), 274, (1995), 1370-1380; Riedel W. and Jolles 《药物与衰老杂志》 (J., Drugs & Aging), 8, (1996), 245-274)。神经肽物质 P 抑制 β - 淀粉样蛋白诱发大脑皮层中的神经元损失和 A β -50 蛋白的表达 (Kowall N., Beal M. F., Busciglio J., and Duffy L. K.: Proc. Natl. Acad. Sci., 88, (1991) 7247-7251)。在老年性痴呆患者的大脑中, 已知大脑 ACh 含量降低并且大脑功能遭受严重损伤 (O'Leary R. and O'Connor B.: 《神经化学杂志》 (J. Neurochem.), 65, (1995) 953-963)。PEP 抑制剂通过增加 TRH 水平能够诱发 ACh 在大脑中的释放, 其结果导致更好的识别能力。可以预期高效 PEP 抑制剂将被证明对治疗神经变性疾病中的中枢神经疾病是有用的。

作为新药的新 PEP 抑制剂应当是

1. 具有提高记忆力和抗痴呆作用的促智 (nootropic) 药, 并且可用于治疗与年龄相关的识别下降;

2. 用于治疗以下疾病的神经保护剂

a., 急性发病 (缺血/缺氧)

b., 渐进神经变性疾病

- 老年性痴呆 (Alzheimer's disease)

- 艾滋病痴呆

- 亨廷顿舞蹈病。

对于人口老年化, 老年痴呆和老年性痴呆症成为严重和快速增长的问题, 因此 PEP 抑制剂可用于上述严重疾病的一般治疗。

我们的任务是制备显示优异特性并作为新药活性成分的新的 PEP 抑制剂。我们要求其具有强的 PEP 抑制剂效果, 有选择性, 容易通过血脑屏障, 长半衰期, 利于口服吸收, 好的化学和生物稳定性及优越治疗性能, 包括低毒和尽可能低的副作用。

在合成和生物鉴定大量新的化合物过程中, 我们发现新的通式 (I) 化合物, 其中 A 表示单或多取代的或未取代的含第一个游离价的一个氮原子并且任意含有一个或多个选自氮原子, 硫原子或氧原子的其它杂原子的有机环状基团, 特别是具有下列通式的基团:

(1), (1a), (2), (2a), (3), (3a), (4), (5), (6), (7), (8),

(9), (10), (11a), (11b), (12), (12a), (12b), (13), (13a), (14), (15), (16), (17), (18),

(19), (19a), (20), (20a), (21), (22), (23), (23a), (23b), (24), (25), (25a), (26), (27),

(28), (28a), (28b), (29), (29a), (30), (31), (32), (32a), (33), (34), (35), (36) -

其中 R 代表氢原子, 1 - 4 个碳原子的烷基或 6 - 12 个碳原子的芳基或芳烷基;

R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 各自独立地代表氢原子, 卤原子, 羟基, 1 - 6 个碳原子的直链或支链烷基或烯基或炔基或烷氧基或烯氧基或炔氧基, 硝基, 氨基, 1 - 12 个碳原子单烷氨基或单酰氨基, 2 - 24 个碳原子的二烷氨基或二酰氨基, 一其中酰基是烷基, 芳烷基, 环烷基或芳基, 氰基, 巯基, 羧基, 2 - 7 个碳原子的酯化羧基, 1 - 6 个碳原子的羟基烷基, 1 - 7 个碳原子的酰基, 1 - 7 个碳原子的酰氧基, 苯基或苄基, 苯胺基, 苯甲酰基, 苯氧基, 苄氧基, 异氰酸根合, 异硫氰酸根合, 1 - 6 个碳原子的烷硫基,

磺氨基或氨磺酰, 硫氰酸根合或氰酸根合;

R^5 和 R^6 各自独立地代表氢原子, 羟基, 苯基或 1 - 4 个碳原子的烷基, 或 R^5 和 R^6 一起代表氧基;

R^7 代表 1 - 6 个碳原子的烷基;

R^8 代表氢原子或 1 - 6 个碳原子的烷基或 7 - 10 个碳原子的芳烷基;

虚线代表任意的化学键;

n 是 0, 1, 2 或 3;

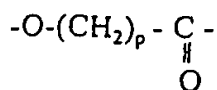
X 代表 $-CH_2-$ 基团, $-NH-$ 基团, 碳原子, 氢原子, 氧原子或氨基; 或

A 代表 $R-Y-N=$ 基团或 $R'-Y-NR^9-$

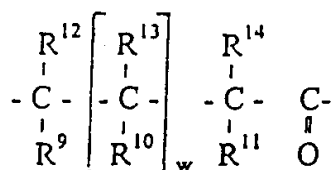
其中 R' 代表 1 - 6 个碳原子的烷基, 7 - 10 个碳原子的芳烷基, 二苯基甲基, 烷氧基, 7 - 10 个碳原子的芳烷氧基, 或任意被卤原子或 1 - 4 个碳原子的烷基或硝基取代的苯基或苯氧基或含 7 - 10 个碳原子的苯基烷基或含 7 - 10 个碳原子的苯基烷氧基; Y 代表化学键或氧, 磺酰基或亚磺酰基, R^9 代表氢原子或 1 - 4 个碳原子的烷基; 条件是式 (20) 和 (33) 中 X 不代表 $-CH_2-$ 基团, $-NH-$ 基团, 氧原子或硫原子, 式 (30) 和 (31) 中 X 不代表 $-CH_2-$ 基团, 氧原子或硫原子或氨基;

B 代表 $-(CH_2)_m-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$

其中 m 是 1 - 21 的整数; 或



其中 p 是 1 - 3 的整数; 或



其中 R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} 和 R^{14} 各自独立地代表氢原子, 1 - 6 个碳原子烷基或烷氧基, 卤素, 任意被一个或两个 1 - 6 个碳原子的烷基取代的氨

基; 或

苯基, 苯氧基, 7 - 12 个碳原子的芳基 - 烷基或 7 - 12 个碳原子的芳基 - 烷氧基, 其中每个任意含有 1, 2 或 3 个相同或不同的取代基 R^1 , R^2 ,

R^3 或 R^4 ; 或

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} 和 R^{14} 中的两个一起代表氧或环氧基或其它化学键, 或其中 4 个一起代表两个其它化学键, 其余的基团代表氢原子; 或

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} 和 R^{14} 与链碳原子一起代表饱和或不饱和的含有 3 - 8 个碳原子的碳环, 或饱和或不饱和的含 2 - 7 个碳原子及氮或硫或氧原子的杂环, 它们可与任意的 6 - 10 个碳原子的芳香环稠合; 及

w 是 0 或 1;

C 代表脯氨酰或式 (37), (38), (39), (40) 或 (41) 之一, 其中 n 是 0 或 1 或 2,

H1g 代表氟, 氯, 溴, 或碘原子;

R^5 和 R^6 各自独立地代表氢原子, 羟基, 苯基或 1 - 4 个碳原子的烷基, 或 R^5 和 R^6 一起代表氧基;

R^{16} 代表 1 - 4 个碳原子的烷氧基, 或 $-NH-CH_2-CN$ 基团, 或 $-NH-CH_2-CO_2R^7$ 基团, 其中 R^7 定义如上; 或

D 或 L 代表结构单元; 或式 (42) 或 (43) 或 (43a) 之一, 其中虚线代表任意存在的化学键, s 是 1, 2 或 3 或式 (44) 基团, 其中 R^{15} 代表氢原子, 1 - 6 个碳原子的烷基, 苯基或萘基; 或

式 (45) 基团, 其中 Z 代表 $NH-$ 基团, 氧原子或硫原子;

D 代表共价化学键或脯氨酰或硫代脯氨酰, 或式 (37) 或 (38), (39), (40) 或 (41) 基团之一;

L 代表任意被一个卤原子, 通常被两个卤原子取代的吡咯烷并基 (pyrrolilino) 或 2 - 氰基吡咯烷并基, 噻唑烷并基 (thiazolidino) 或 2 - 氰基 - 噻唑烷并基或哌啶子基; 或

式 (46) 基团, 其中 R^{17} 代表氢原子或氰基, n 是 0, 1 或 2; 或

式 (47) 或 (48) 或 (49) 基团; 及

及其 = 所述通式化合物的光学, 顺 - 反, 几何异构体, 差向异构体, 互变异构体, 盐, 前药和它们的人和哺乳动物的代谢物, 它们具有显著的脯氨酰内肽酶抑制效果, 并且它们显示一种或多种上述优点。一组优选的通式

(I) 化合物是在权利要求 3, 8 和 9 中定义的那些。

在 A 的定义中“单或多取代或未取代的含带一个游离价的一个氮原子及任意一个或多个其它选自氮原子, 硫原子或氧原子的杂原子的有机环状基团”包括所有满足上述定义的单环或多环基团。

对于多环, 环可以是稠合的和/或可以是螺环。上述环的一些代表为下列通式: (1), (1a), (2), (2a), (3), (3a), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11a), (11b), (12), (12a), (12b), (13), (13a), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (19a), (20), (20a), (21), (22), (23), (23a), (23b), (24), (25), (25a), (26), (27), (28), (28a), (28b), (29), (29a), (30), (31), (32), (32a), (33), (34), (35), (36)。

在通式 (I) 的定义中, “1 - 6 个碳原子的烷基”代表具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链烷基, 如甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 新戊基和己基。“6 - 10 个碳原子的芳基”代表例如苯基, 甲苯基或萘基。

“6 - 10 个碳原子的芳烷基”代表例如苄基, 1 - 苄基乙基, 2 - 苄基乙基, 1 - 苄基丙基。1 - 6 个碳原子的烯基代表直链或支链烯基, 如乙烯基, 烯丙基, 甲基烯丙基 (methacrylyl), 丁烯基, 3 - 丁烯基, 2 - 戊烯基, 4 - 戊烯基, 2 - 己烯基, 5 - 己烯基。“1 - 6 个碳原子的炔基”代表直链或支链炔基, 如乙炔基, 炔丙基, 2 - 丁炔基, 3 - 丁炔基, 2 - 戊炔基, 4 - 戊炔基, 2 - 己炔基, 5 - 己炔基, 4 - 甲基己炔基。

“1 - 12 个碳原子的酰基”的环烷基部分代表例如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基或环辛基。

这些定义适用于烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 芳氧基, 芳烷氧基, 苯基烷氧基或烷氨基或酰氨基情况。

使用下列方法我们测定了 PEP 抑制活性和式 (I) 代表的化合物的生物稳定性。

鼠脑提取物中的 PEP 活性测定

除去小脑后, 将雄性鼠 (Sprague-Dawley, 180-200g) 整个脑在两倍体积的 0.1M Tris-HCl, 1mM EDTA 的缓冲液, pH = 5 (PEP 缓冲液) 中均化。将均浆在 4 °C, 40000g 离心 30 分钟并收集含有酶的上清液。将颗粒再悬浮于上述相同体积的缓冲液中并在相同条件下离心。合并两次的上清液等

分为 1ml 储存在 -70°C (至少 3 个月)。在测定活性之前融化上清液并用 1: 15 的 PEP 缓冲液稀释。用 J. R. Attack 等人 (《欧洲药理学杂志》(Eur J. Pharmacol.), 205, (1991), 157-163) 所述荧光 (fluorometric) 法测定酶活性。酶反应在室温和作为高效合成 PEP 的底物的 $62.5\mu\text{M}$ Z-甘氨酸-脯氨酸-7-氨基-4-甲基-香豆素 (Bachem Biochem.) 存在下进行 15 分钟。在相同条件下在 $100 - 0.001\text{nM}$ 化合物存在下试验化合物的抑制作用。用分光荧光法在激发波长 370nm 和发射波长 440nm 检测 7-氨基-4-甲基-香豆素的形成。用 Hill-公式通过酶的 % 抑制对抑制剂浓度 (M) 的曲线拟合计算化合物的 50 % 抑制浓度 (IC_{50})。通式 (I) 化合物的 IC_{50} 值的范围为 100nM-1pM。

猪脑 PEP 活性测定

纯化的猪脑脯氨酸内肽酶是 Laszlo Pogar (Enzymology Institute of the Hungarian Academy of Sciences) 提供的。酶溶液用反应混合物稀释 400000 倍。测定在体外鼠脑制剂测定相同的条件下进行。通式 (I) 化合物显示对猪脑 PEP 活性也是活性的。

体外代谢研究

在小鼠, 大鼠和人 (匈牙利科学院化学研究中心的肝微粒体制剂 (Central Chemistry Institute of The Hungarian Academy of Sciences) 制备的) 中研究脯氨酸内肽酶抑制剂的生物稳定性。将小鼠和大鼠的肝合并并在 4 倍体积含有 1.15 % KCl 和 1mM EDTA 的 Tris-HCl 缓冲液 (pH7.4) 中均化。将均浆在 10000g 离心 30 分钟, 将上清液在 105000g 再超声离心 1 小时。将颗粒再均化并重复超声离心。将颗粒再均化并用缓冲液稀释至最终体积为 0.5g 肝/ml。将样品 等分为 2ml 冷冻在 -80°C 。该制剂被表征为细胞色素 P450 异构酶活性。

在下列条件下试验新的通式 (I) 化合物: 反应混合物含有 2mg 肝微粒体蛋白, 0.1M Tris-HCl 缓冲液 (pH=7.4), 2mM NADP, 20mM 葡萄糖-6-磷酸酯二钠盐, 10mM MgCl_2 , 5U 葡萄糖-6-磷酸酯脱氢酶和 $50\mu\text{M}$ PEP 抑制剂, 最终体积为 1.5ml。在 0, 10, 20, 40 分钟温育后, 加入乙腈终止反应。将样品在 3000rpm 离心 1 分钟。用 HPLC (Supelcosil C18) 分析上清液。测定未变化的底物量并且计算化合物的半衰期。

一些通式 (I) 化合物在人肝微粒体中的半衰期超过 7 小时。这种良好的生物稳定性有利于体内维持长效并且优于其它已知生物不稳定的肽型 PEP 抑制剂。

公开的欧洲申请 No 0232 849 A2 描述了许多 PEP - 抑制剂包括 SUAM - 1221 (N - [N - (γ - 苯基) 丁酰基 - L - 脯氨酰] 吡咯烷)。通式 (I) 化合物对脯氨酰内肽酶显示了高的抑制活性并且在上述试验系统测定其优于上述参考化合物 SUAM - 1221。

化合物	在鼠脑提取液中的 IC ₅₀ (M)
实施例 123	$2,78 \times 10^{-10}$
实施例 31	$3,60 \times 10^{-10}$
实施例 171	$4,51 \times 10^{-10}$
SUAM - 1221	$3,12 \times 10^{-8}$

通式 (I) 化合物的制备可用文献中的已知方法或用与肽类物质合成化学上明显等价方法进行。

通式 A - B - C - D - L (I) (其中 A, B, C, D, 和 L 定义如上) 中的 A 和 B 单元与适当的酸酐或其它活性酸衍生物及胺偶合反应, 产生通式 (II) 化合物, 其中 A 和 B 定义如上。单元 C 和 D 也与适当活性酸衍生物例如酸酐和胺进行偶合。单元 CD 和 L 偶合产生通式 (III) 化合物 (其中 CD 和 L 定义如上) 是通过适当的混合酐和胺, 相应的酯和金属有机化合物反应进行的。

相应的单元 A, B, C, D, 和 L 的起始化合物为商品或用形成它们的已知方法或如《药物化学通讯》 (Chem Pharm. Bulletin), 41 (9) p1583-1588 (1993) 所述方法容易制备。

通式 (I) 化合物通过通式 (II) 化合物的活性衍生物与通式 (III) 化合物在一般肽化学中的酰胺偶合条件下反应制备。通式 (II) 化合物的活性衍生物可以是, 例如酰氯 (可使用卤化剂 (例如亚硫酸氯) 合成)。活性酯可通过 1 - 羟基 - 苯并三唑在 N, N' - 二环己基碳化二亚胺的存在下产生 (Chem. Ber. 103, 788/1970)。混合酐可通过氯甲酸酯或戊酰氯产生 (Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Band XV/2 Synthesen von Peptiden, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974)。

偶合反应优选在有机溶剂（优选温度在 -25°C 和反应混合物的沸点之间）中进行。使用酸结合剂例如有机胺有利于反应。

如果需要，通过常规纯化技术可纯化通式（I）化合物，如果需要，通过常规分离技术可分离其异构体，并且如果需要，将其与可药用酸转化为其加成盐。

可药用酸可是，例如盐酸，硫酸，酒石酸，富马酸，甲磺酸等。

本发明另一个目的是含有至少一种通式（I）化合物作为活性成分的或与可药用酸形成的加成盐之一或与一种或多种惰性，无毒赋形剂或载体结合的药物组合物。

本发明药物组合物可具体制成适于口服，非肠道或鼻内给药，简单或糖包衣片剂，舌下片剂，可注射组合物，滴注剂，包装剂（packets），明胶胶囊，栓剂，乳膏，软膏，皮肤凝胶等。

剂量根据患者的年龄和体重，疾病的性质和严重程度和给药途径变化。

给药途径可以是口服，鼻内，肠道或非肠道。单位剂量通常在 $0.1\text{--}50\text{mg/kg}$ 体重之间变化，每24小时治疗1-3次。

附图说明

附图1-5表示式（I）、（II）和（III）的结构及用带括号的数字和带括号的数字加符号表示的基团的相应结构。

本发明将通过下列表格式非限定性实施例和实施例4中描述的方法更详细说明。根据本说明书或这里公开的本发明实例，本发明其它实施方案对于本领域技术人员是显而易见的。

实施例

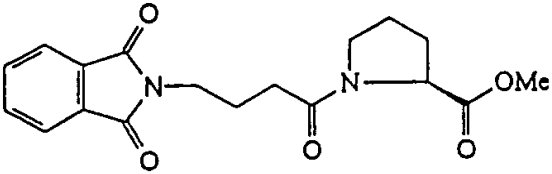
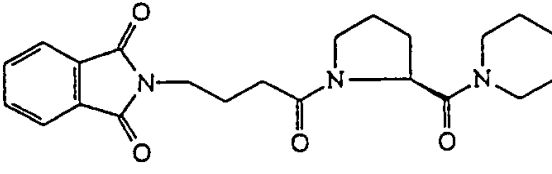
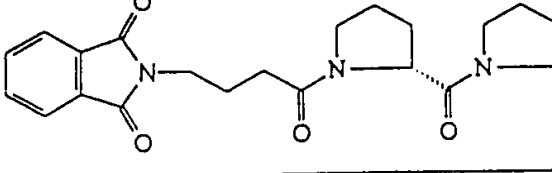
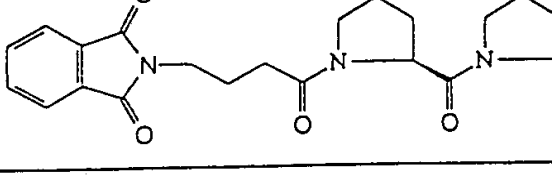
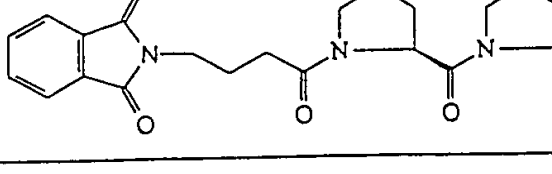
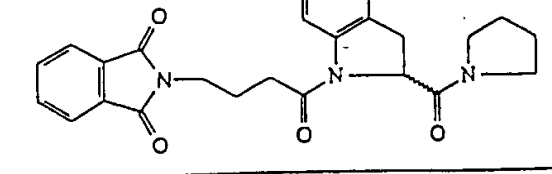
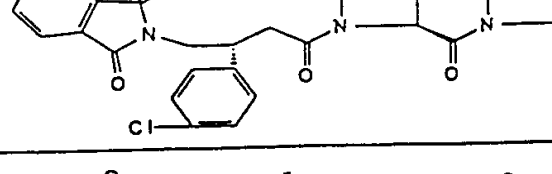
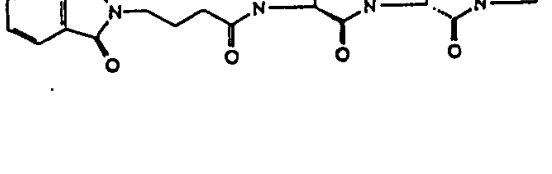
实施例4（表1）中所列化合物的制备描述

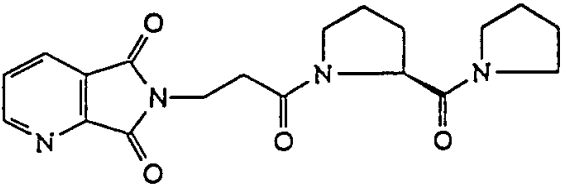
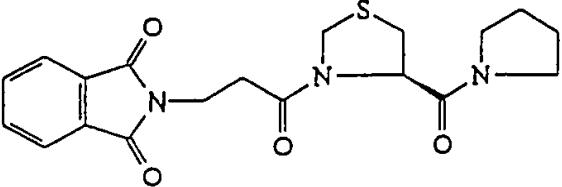
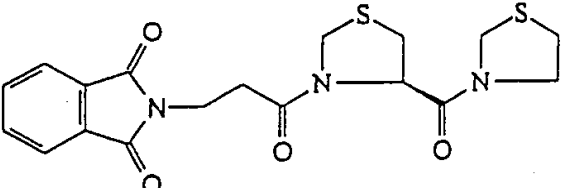
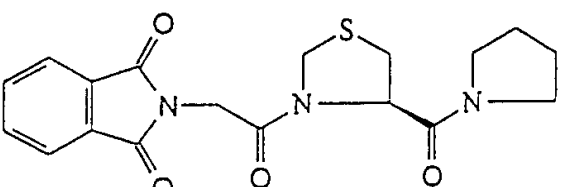
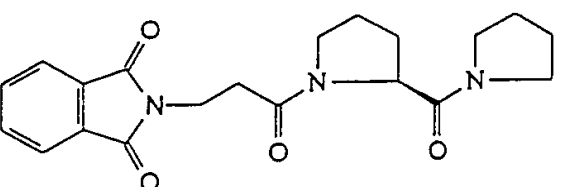
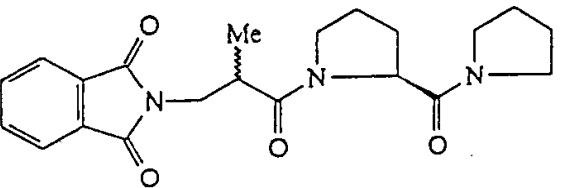
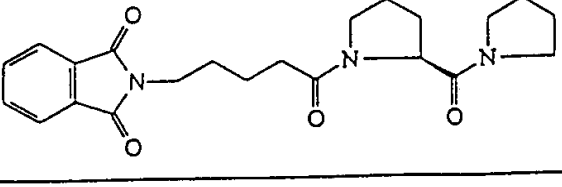
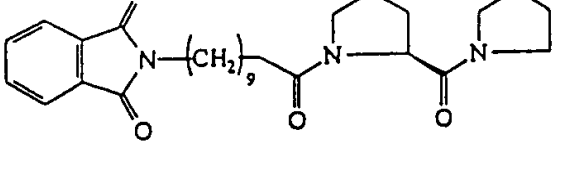
在 -15°C 和搅拌下，向由 1.17g (5.0mM) 4-邻苯二甲酰亚氨基-丁酸和 0.56g (5.5mM) 三乙胺溶解在 20ml 氯仿中制备的溶液中滴加 0.61g (5.0mM) 戊酰氯。将反应混合物在上述温度下搅拌1小时，向其中滴加由 1.03g (5.0mM) L-脯氨酰-吡咯烷-盐酸盐溶解在 5ml 氯仿和 1.5ml (1.1g , 11.0mM) 三乙胺的混合物制备的溶液。将反应混合物在室温搅拌4小时，依次用水，30% cc. 柠檬酸溶液，饱和碳酸氢钠水溶液，水和饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相用煅烧的硫酸镁干燥然后蒸发。从 5ml 氯仿

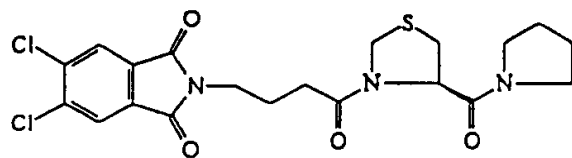
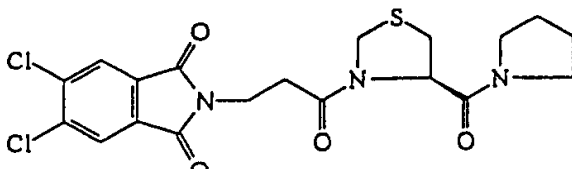
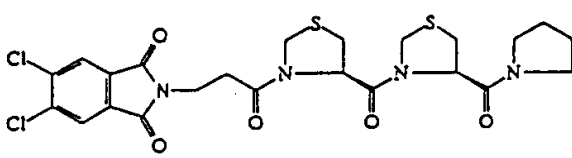
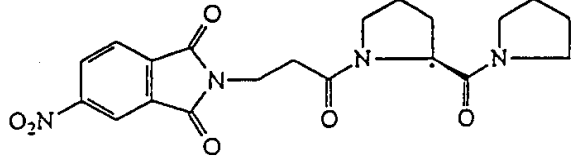
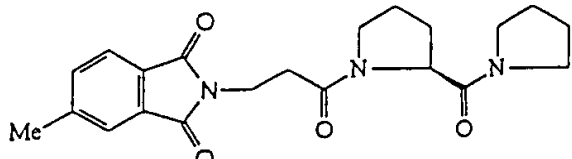
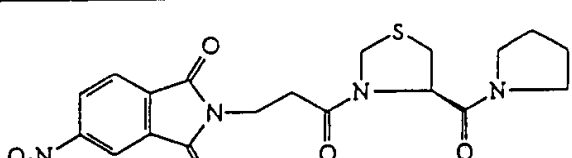
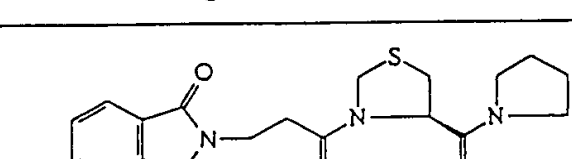
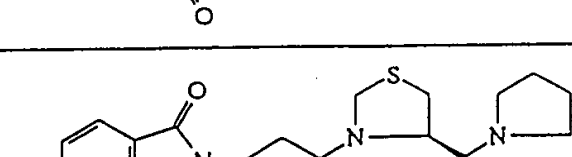
和 10ml 石油醚中结晶剩余物，产生 1.1g (53%) N-(4-邻苯二甲酰亚氨基-丁酰基)-L-脯氨酰-吡咯烷，熔点 148-149℃。通式 (I) 混合物通过上述方法由相应的通式 (II) 和 (III) 化合物为起始原料进行合成。

一些新的通式 (I) 化合物的结构和物理常数列在表 1 中。

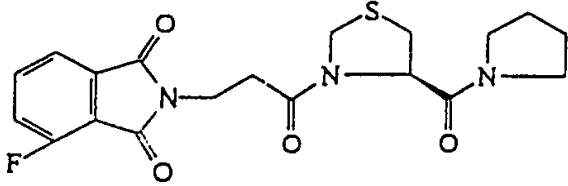
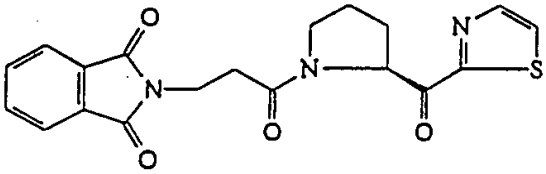
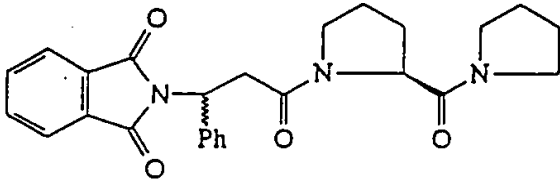
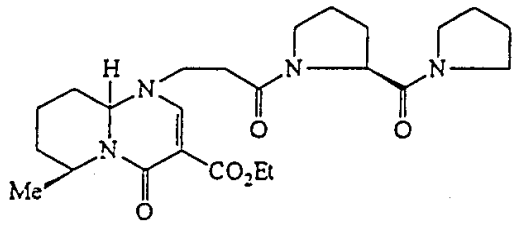
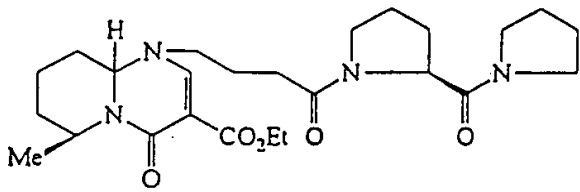
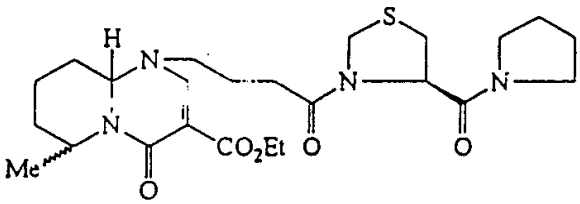
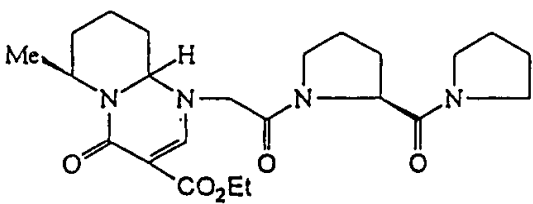
表 1

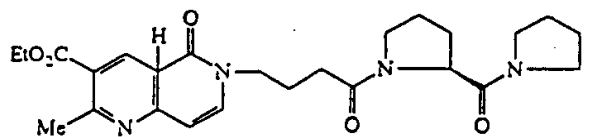
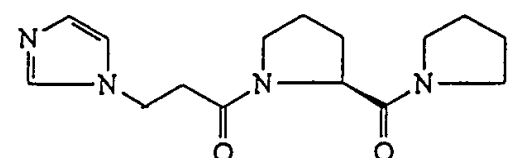
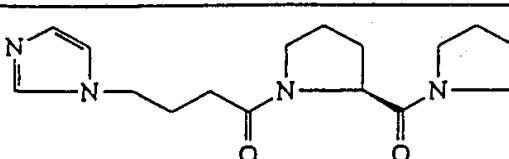
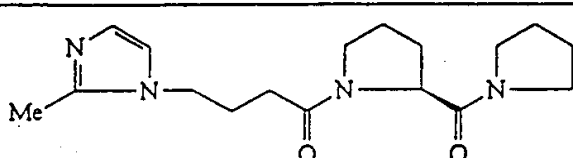
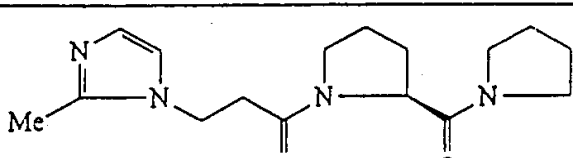
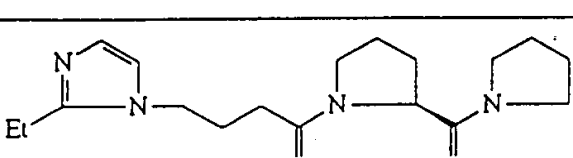
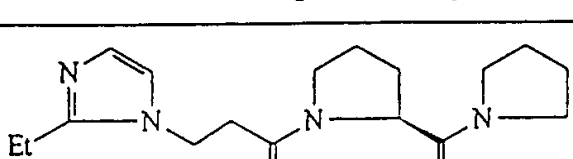
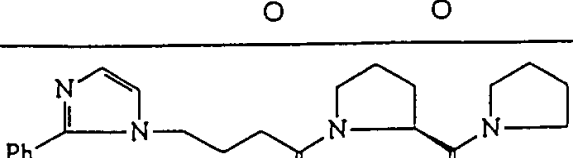
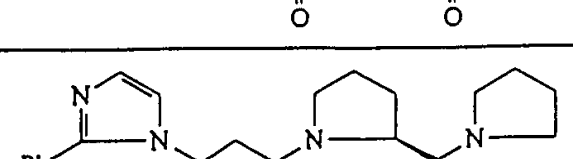
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
1		99-100	
2		油	0.31 ^A
3		146-147	
4		148-149	
5		油	0.28 ^A
6		131-132	
7		206-207	
8		油	0.39 ^A

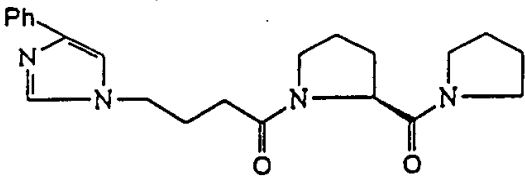
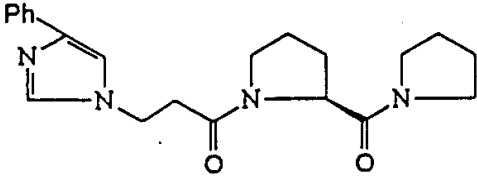
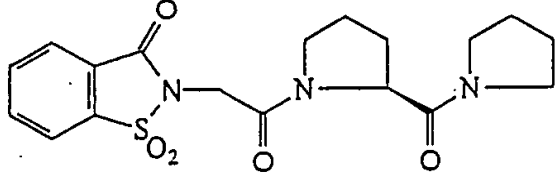
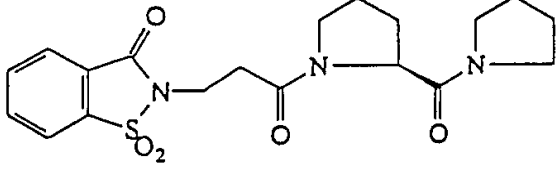
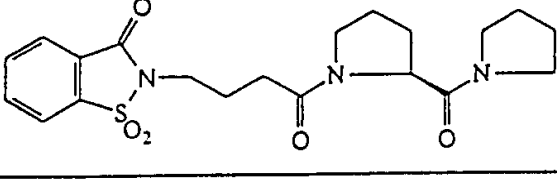
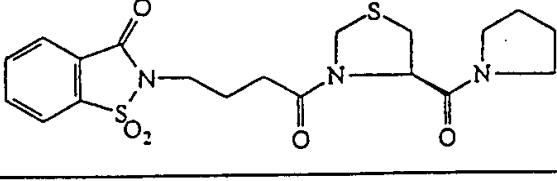
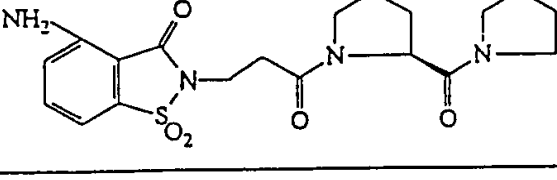
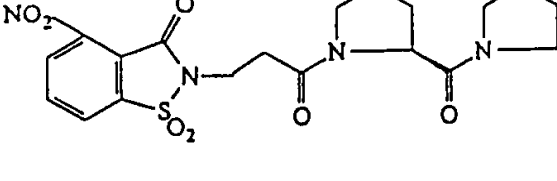
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
9		109-110	
10		168-169	
11		无定型	0.38 ^A
12		186-187	
13		油	0.24 ^A
14		油	0.27 ^A
15		油	0.21 ^A
16		油	0.22 ^A

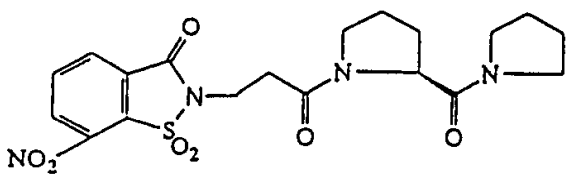
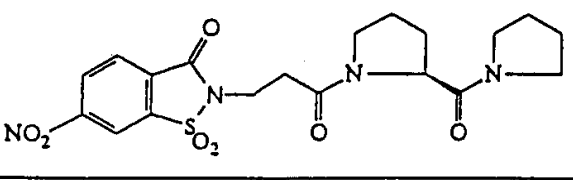
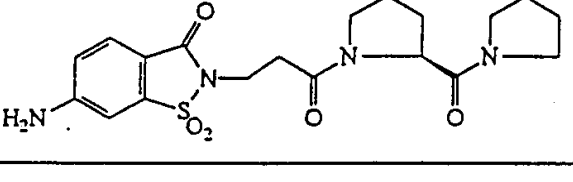
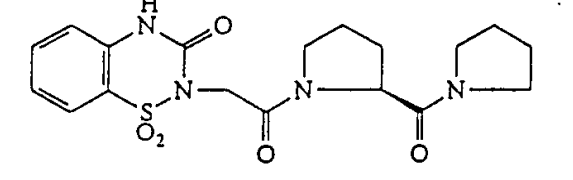
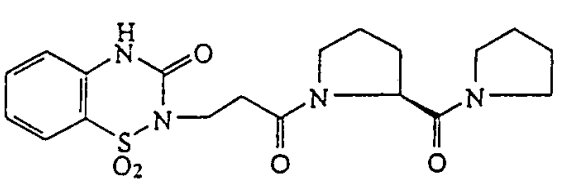
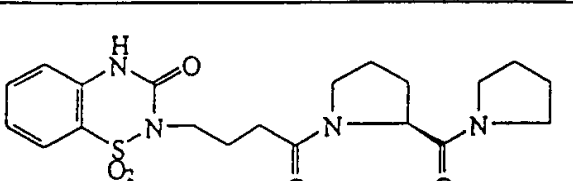
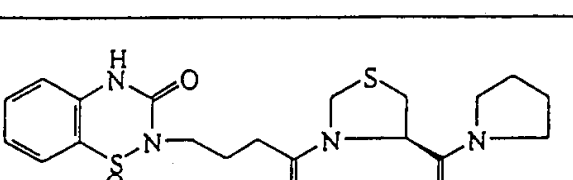
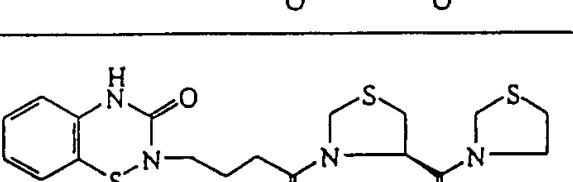
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
17		油	0.44 ^A
18		183-184	
19		207-208	
20		56- 62	
21		138-140	
22		169-171	
23		136-137	
24		130-131	

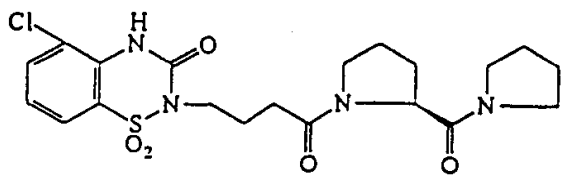
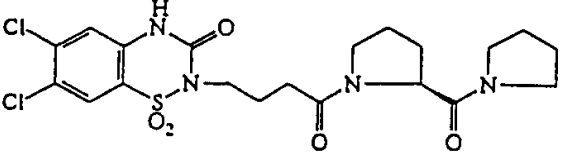
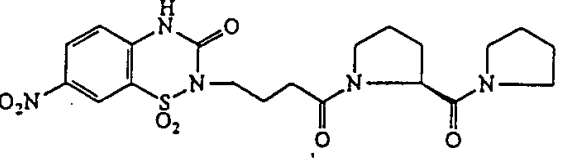
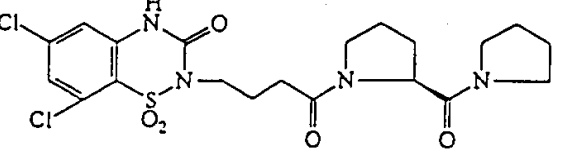
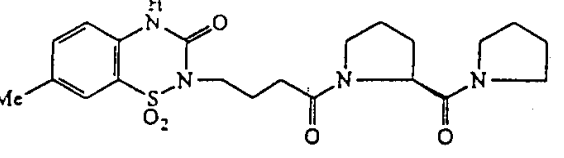
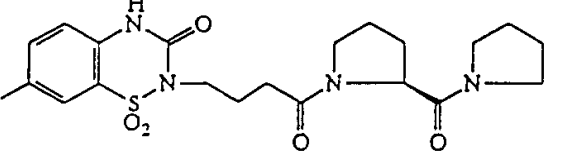
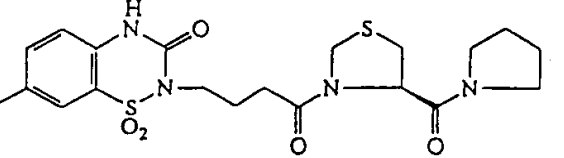
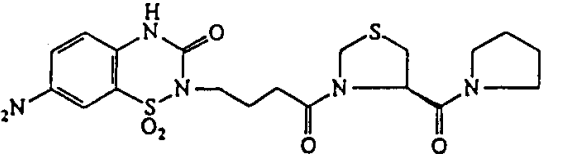
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
25		油	0.32 ^A
26		油	0.41 ^A
27		77-79	
28		220-222	
29		224-225	
30		245-248	
31		133-134	
32		220-222	

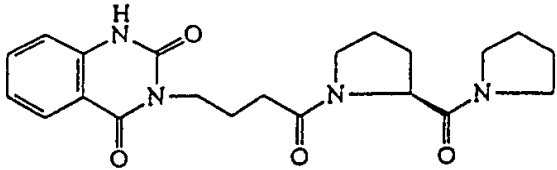
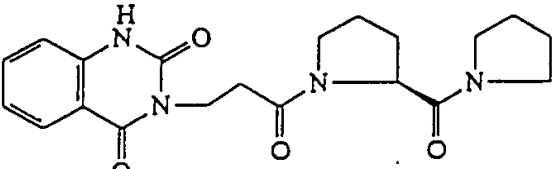
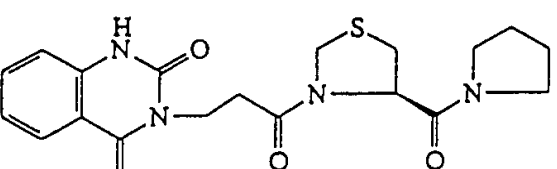
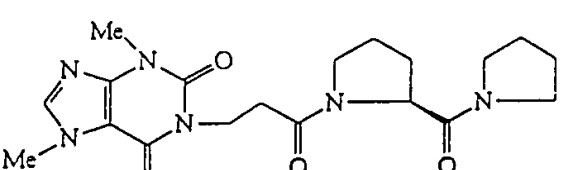
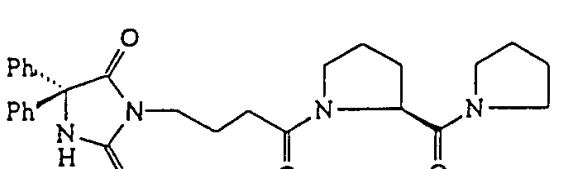
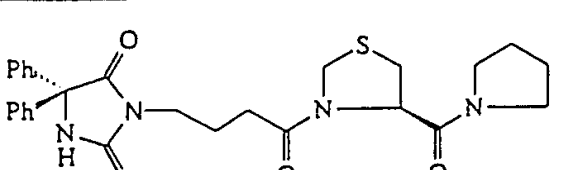
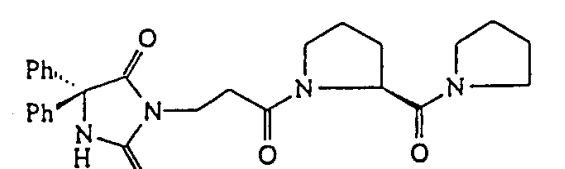
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
33		169-170	
34		138-139	
35		油	0.35 ^A
36		68-70	
37		107-109	
38		无定型	0.55 ^B
39		105-112	

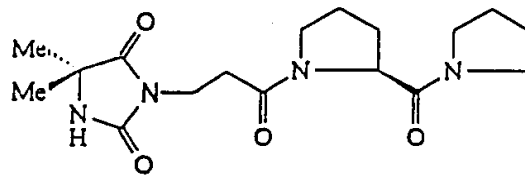
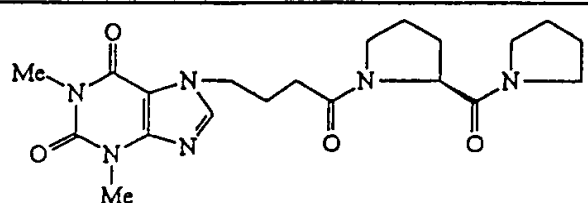
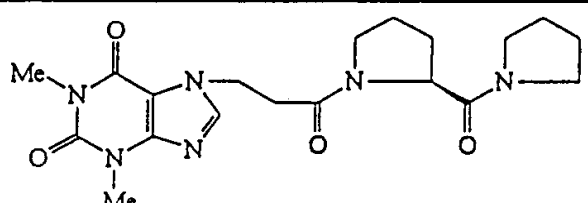
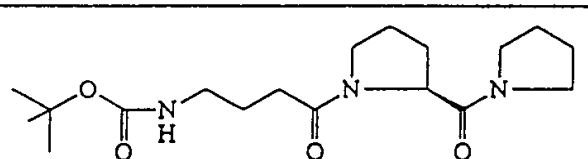
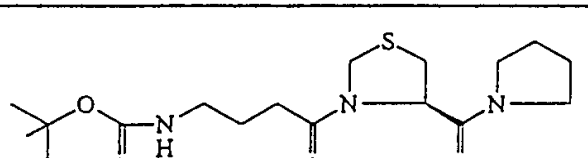
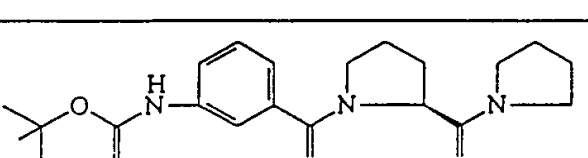
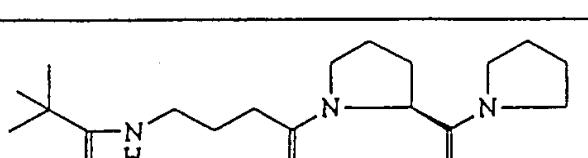
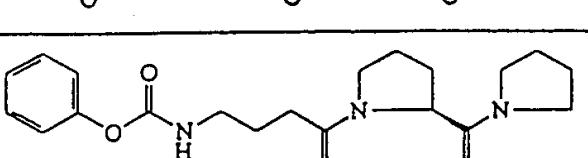
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
40		116-118	
41		油	0.63 ^C
42		油	0.22 ^D
43		油	0.36 ^C
44		油	0.50 ^C
45		油	0.72 ^C
46		83-86	
47		油	0.72 ^F
48		油	0.70 ^F

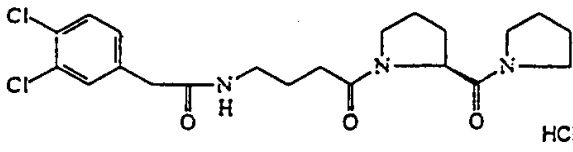
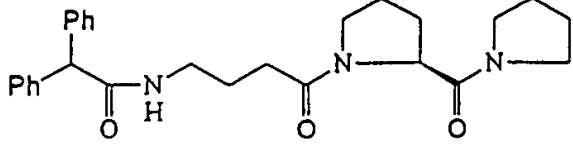
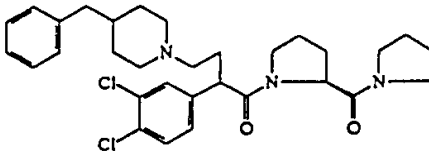
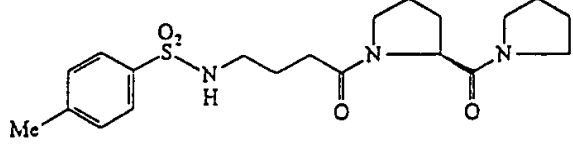
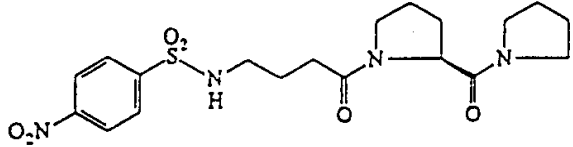
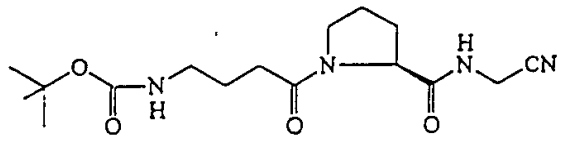
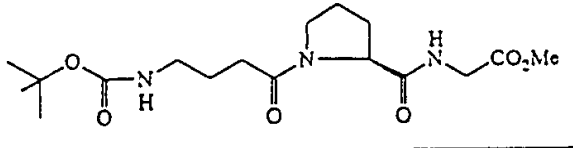
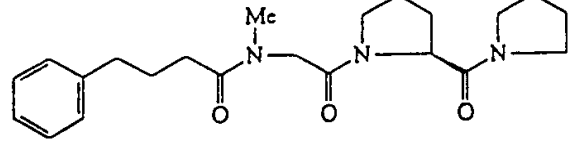
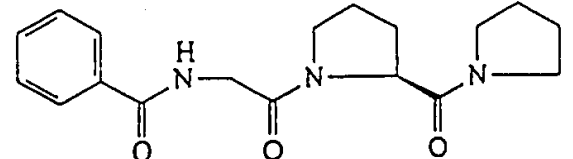
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
49		55-60	
50		60-62	
51		200-205	
52		85-90	
53		122	
54		107-110	
55		185-190	
56		87	

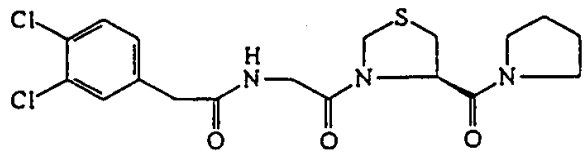
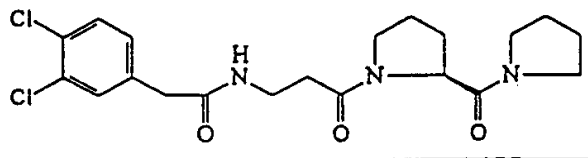
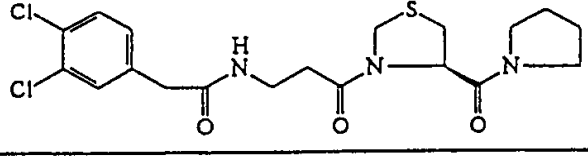
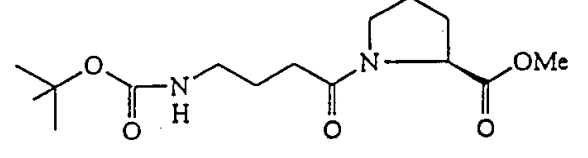
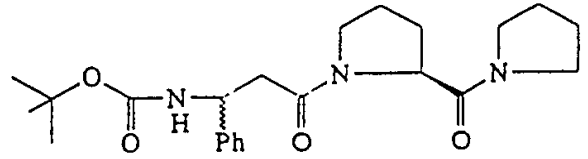
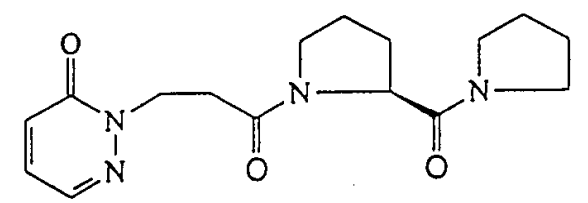
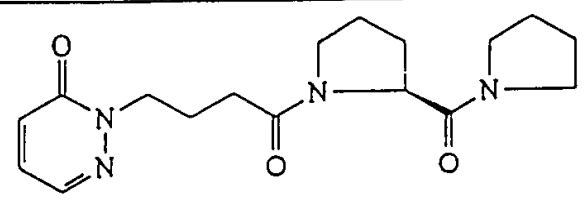
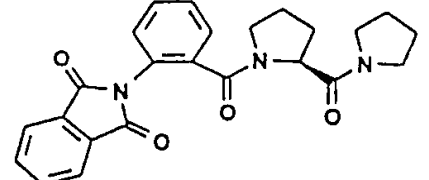
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
57		147	
58		95-100	
59		250	
60		155-157	
61		245	
62		60	
63		116	
64		85	

实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
5			
65		85	
10			
66		194	
15			
67		95	
20			
68		225-226	
25			
69		120	
30			
70		138	
35			
71		117	
72		113-118	

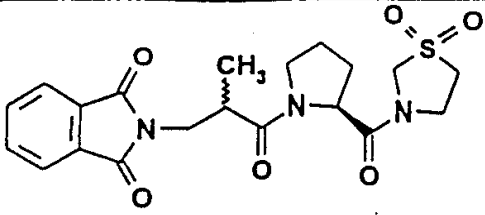
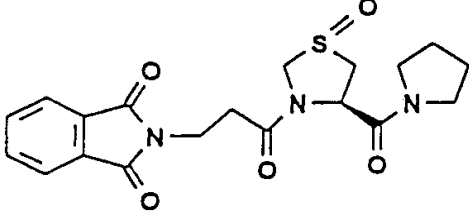
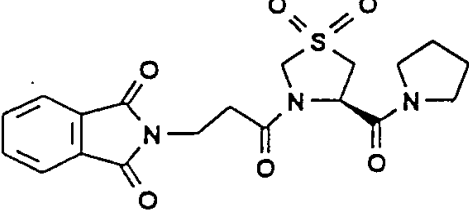
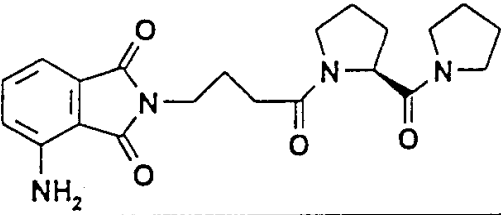
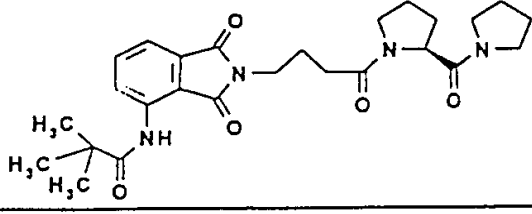
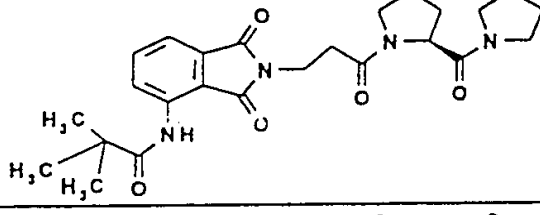
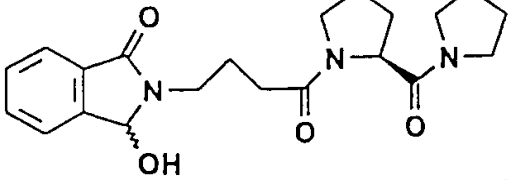
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
73		油	0.70 ^D
74		199-202	
75		197-198	
76		122-124	
77		230-232	
78		95-97	
79		127-129	

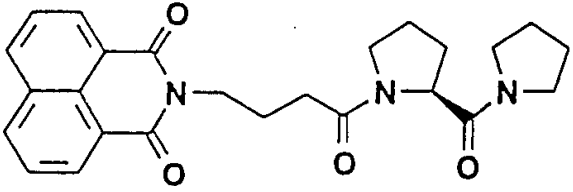
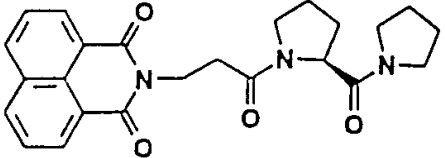
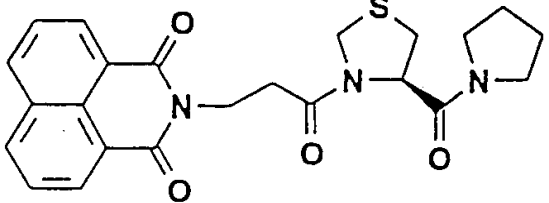
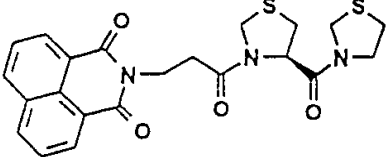
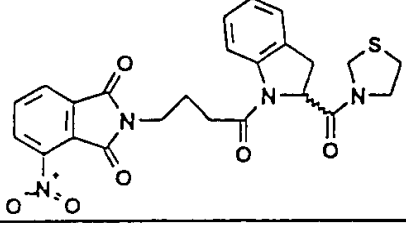
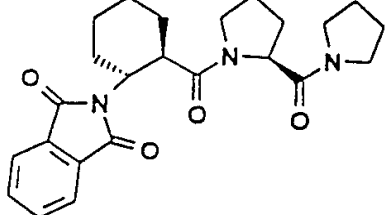
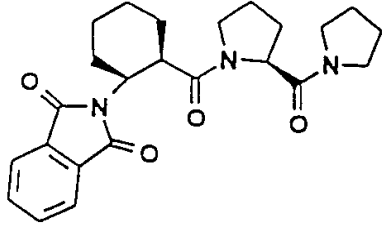
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
80		172-173	
81		204-205	
82		195-196	
83		油	0.20 ^A
84		139-140	
85		油	0.19 ^A
86		油	0.25 ^A
87		油	0.40 ^B

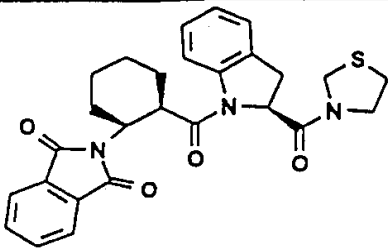
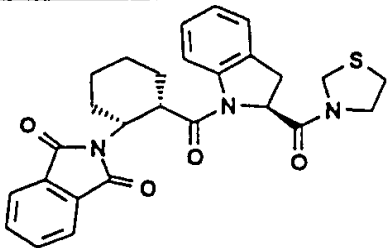
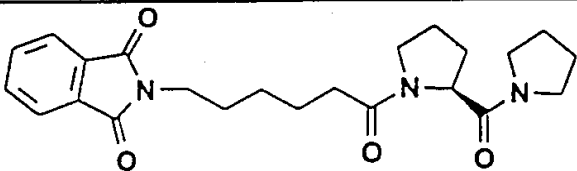
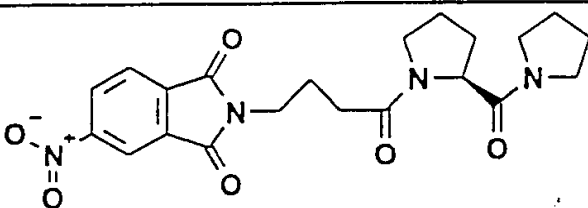
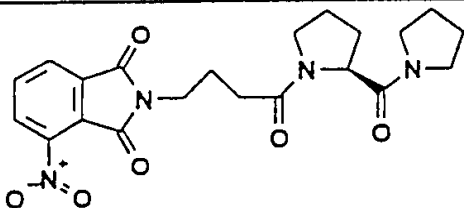
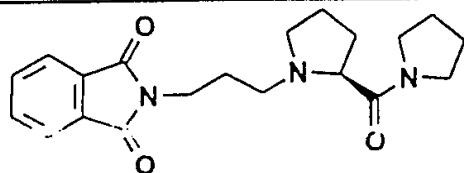
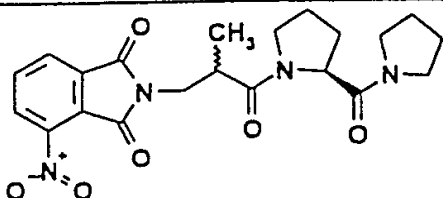
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
88	 HCl	油	0.45 ^B
89		油	0.45 ^B
90	 HCl	油	0.50 ^B
91		油	0.10 ^A
92		62- 66	
93		油	0.40 ^E
94		油	0.45 ^E
95		油	0.34 ^A
96		158-160	

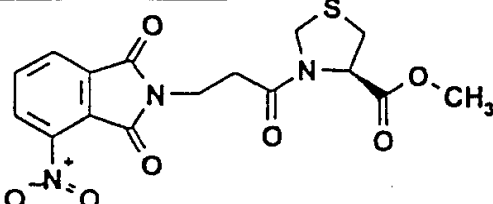
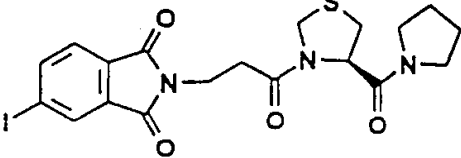
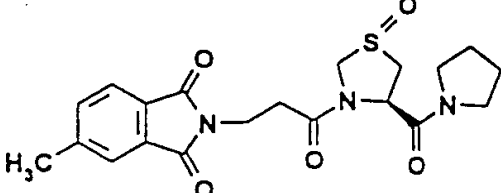
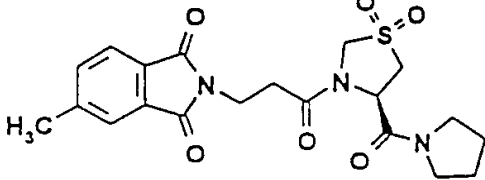
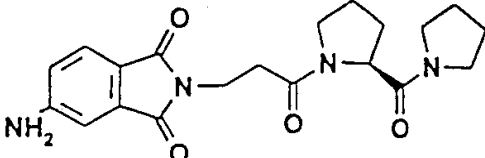
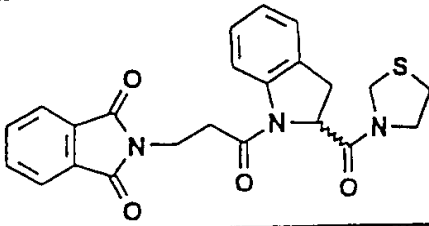
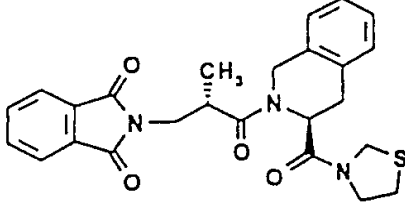
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
97		163-164	
98		油	0.50 ^B
99		油	0.55 ^B
100		油	0.55 ^E
101		油	0.24 ^A
102		油	0.55 ^F
103		油	0.60 ^F
104		70-74	

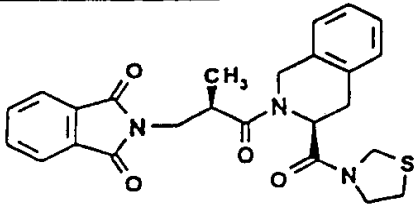
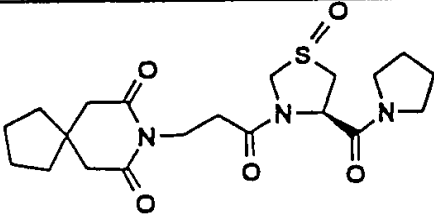
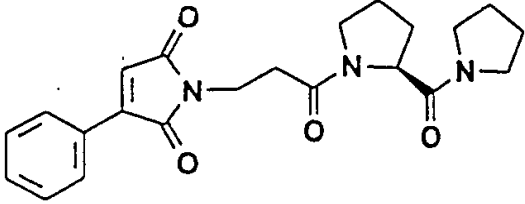
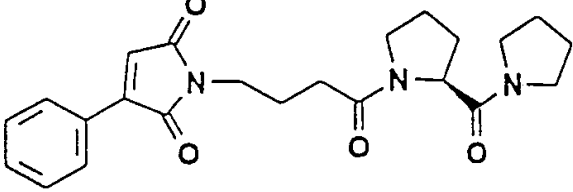
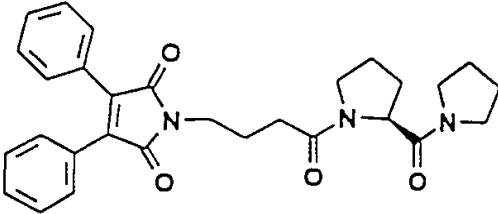
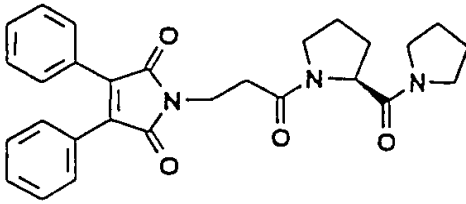
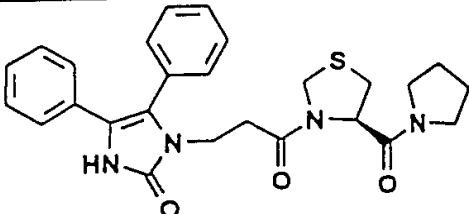
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
105		188-189	
106		164-165	
107		无定型	0.75 ^A
108 ^a		无定型	0.26 ^L
109 ^a		142-143	0.18 ^L
110		163-164	
111		无定型	0.34 ^A
112		无定型	0.24 ^A

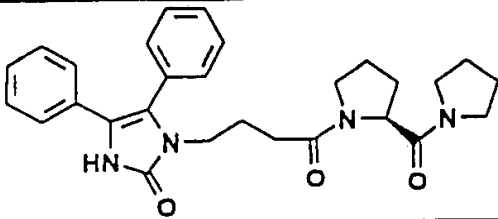
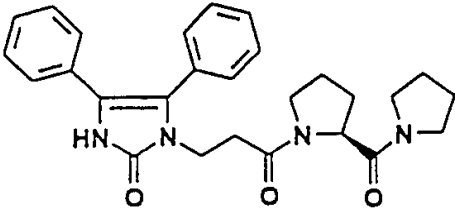
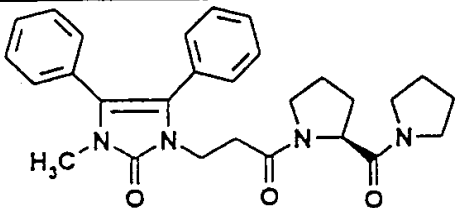
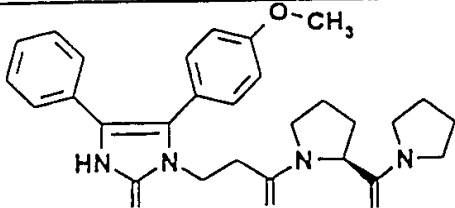
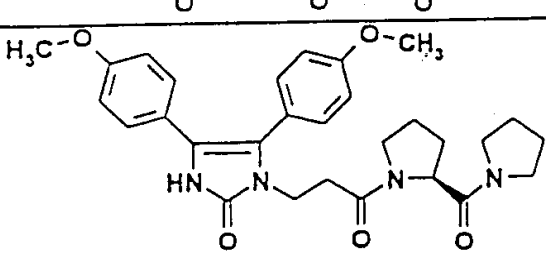
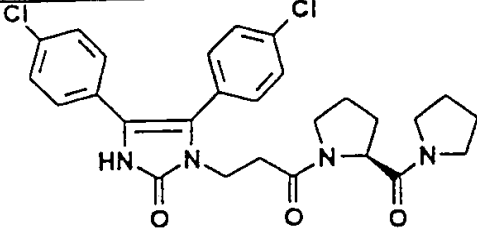
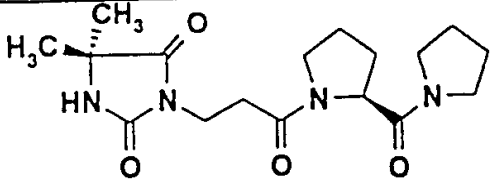
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
113		96-97	
114		74-75	
115		120-123	
116		195-197	
117		油	0.35 ^A
118		油	0.29 ^A
119		油	0.22 ^A

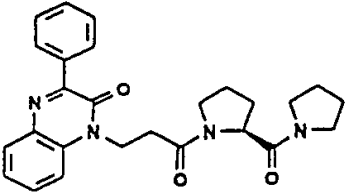
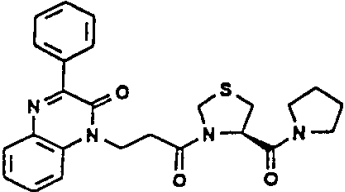
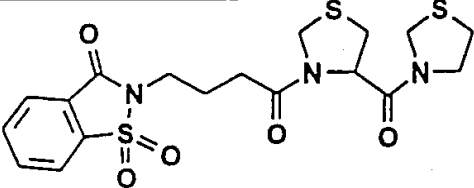
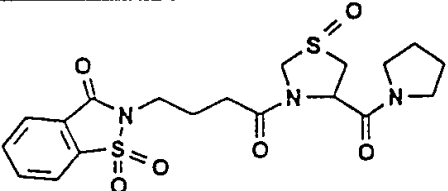
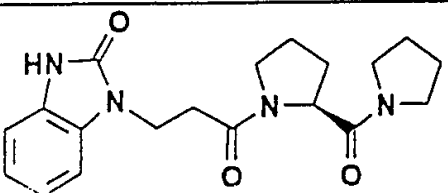
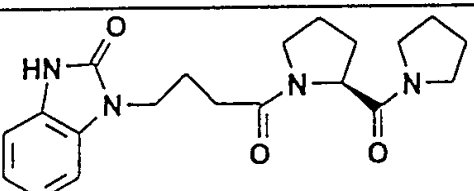
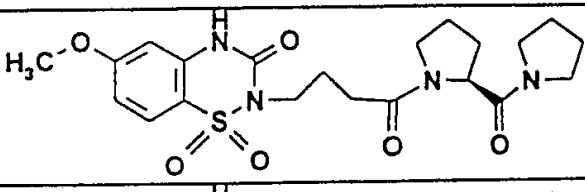
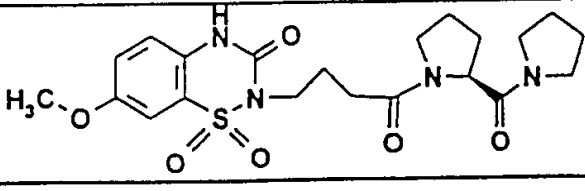
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
120		58-60	
121		168-169	
122		105-109	
123		173-175	
124		逐渐熔化	0.32 ^A
125 ^b		188-189	
126 ^b		逐渐熔化	0.42 ^A

实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
127 ^c		127-131	
128 ^c		181-183	
129		油	0.41 ^A
130		47-49	
131		无定型	0.29 ^A
132		油	0.28 ^A
133		无定型	0.29 ^A

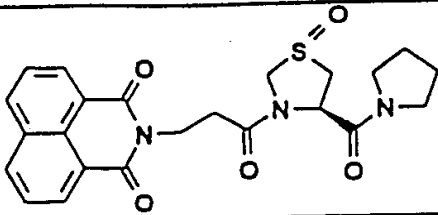
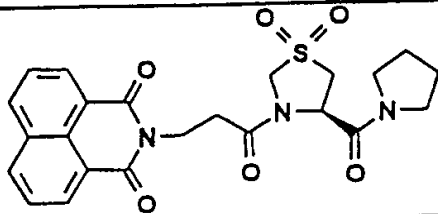
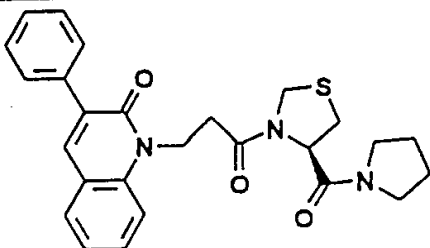
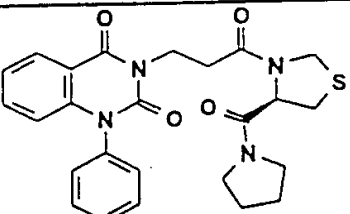
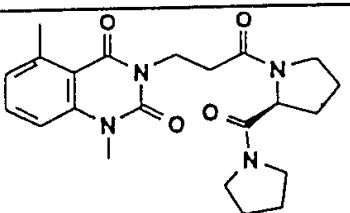
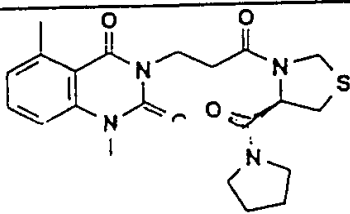
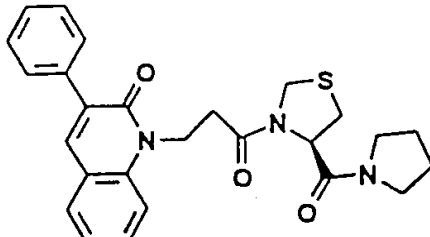
实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
134		52	
135		166-168	
136		84-85	
137		103-105	
138		241-242	
139		>200	
140 ^d		78-79	0.41 ^K

实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
141 ^d		78-79	0.29 ^k
142		173-174	
143		68-72	
144		80-82	
145		72-75	
146		160-165	
147		260-262	

实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
148		140-145	
149		268-270	
150		208-211	
151		236-240	
152		245-250	
153		274-280	
154		172-173	

实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
163		221-226	
164		246-248	
165		95	
166		55-59	
167		99	
168		65	
169		110	
170		78	

实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
171		181-184	
172		油	0.52 ^F
173		114-115	0.66 ^F
174		94-96	
175		158-160	
176		95-100	
177		217-222	

实施例号	化合物结构式	熔点 (°C)	保留因子
185			0.26 ^A
186		191-192	
187		176-180	
188		143-145	
189		178-180	
190		181-183	
191		95-105	

差向异构体的初始转向 a, d, c, d 可 逆转。

洗脱剂缩写:

A CM201 氯仿: 甲醇 = 20: 1

B BM 41 苯: 甲醇 = 4: 1

C CM 41 氯仿: 甲醇 = 4: 1

D DM101 二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1

E CM955 氯仿: 甲醇 = 95: 5

F CM 91 氯仿: 甲醇 = 9: 1

G DM 91 二氯甲烷: 甲醇 = 9: 1

I HA 21 正己烷: 丙酮 = 2: 1

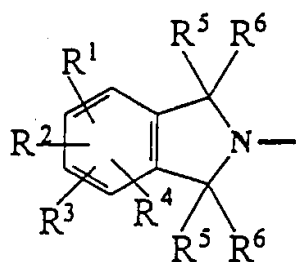
H HA 31 正己烷: 丙酮 = 3: 1

K CA 101 氯仿: 丙酮 = 10: 1

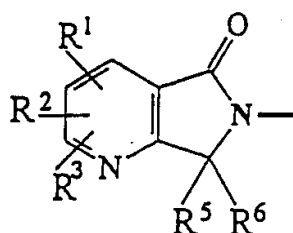
图 1

A—B—C—D—L

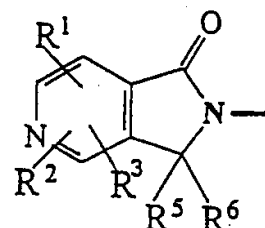
[I]



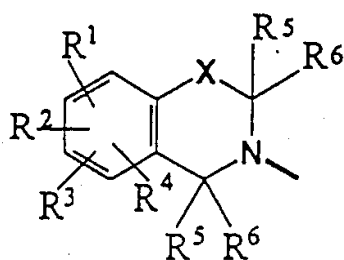
(1)



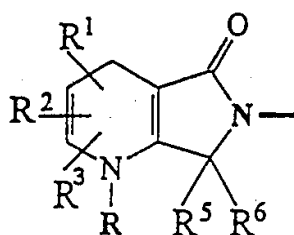
(2)



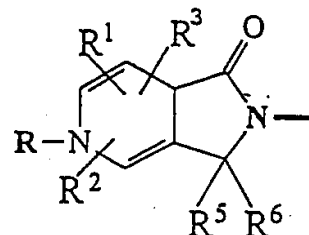
(3)



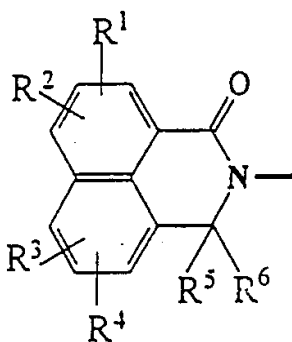
(1a)



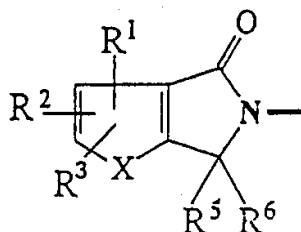
(2a)



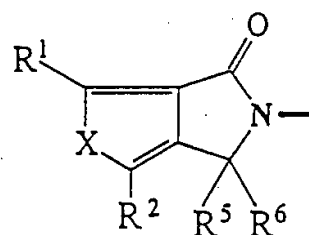
(3a)



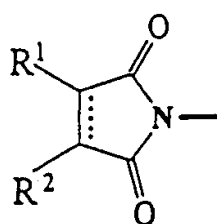
(4)



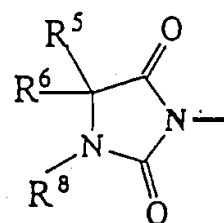
(5)



(6)

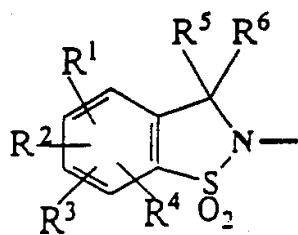


(7)

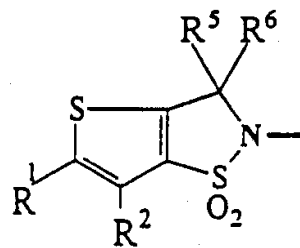


(8)

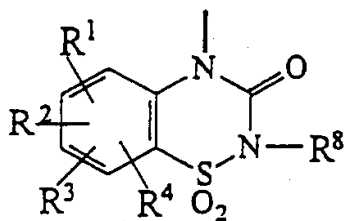
图 2



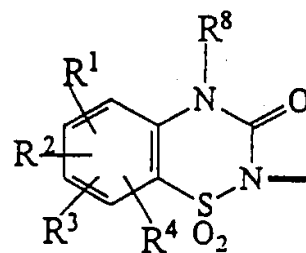
(9)



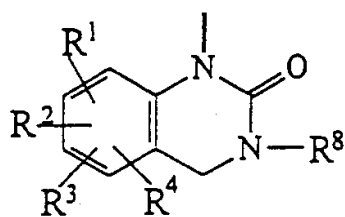
(10)



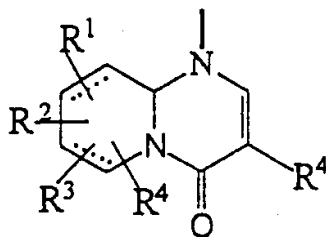
(11a)



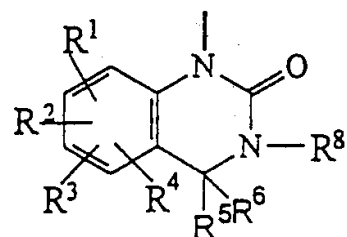
(11b)



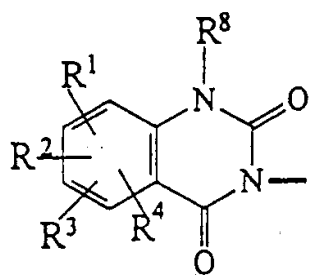
(12)



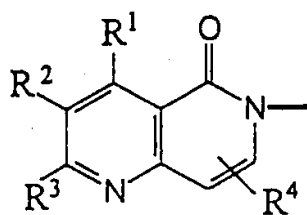
(12a)



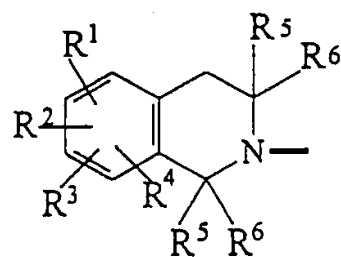
(12b)



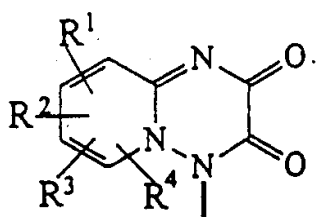
(13)



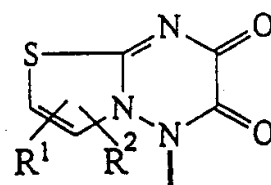
(13a)



(14)

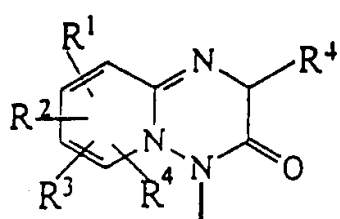


(15)

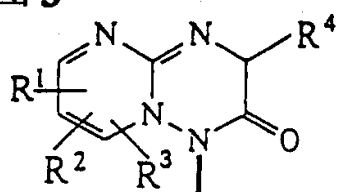


(16)

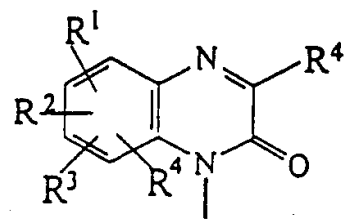
图 3



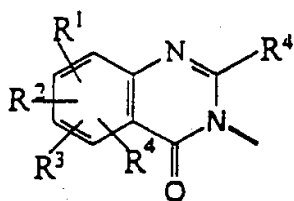
(17)



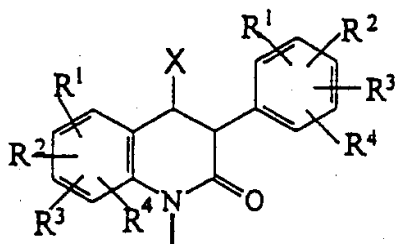
(18)



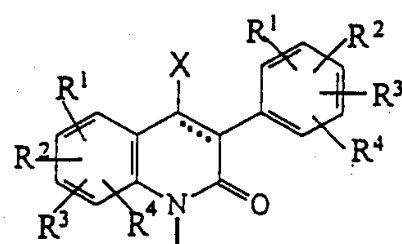
(19)



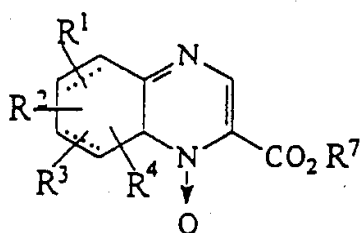
(19a)



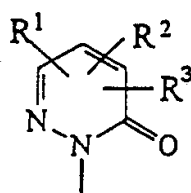
(20)



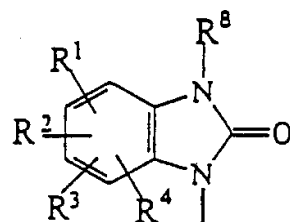
(20a)



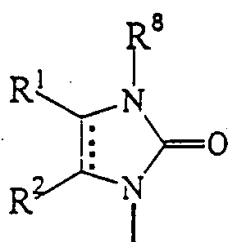
(21)



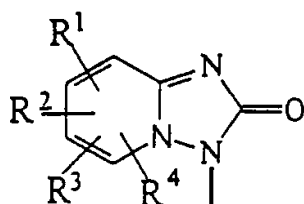
(22)



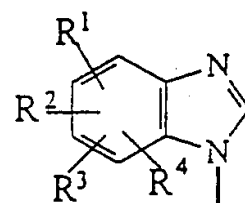
(23)



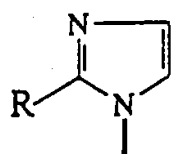
(23a)



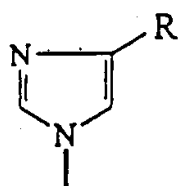
(23b)



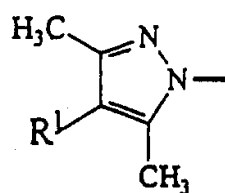
(24)



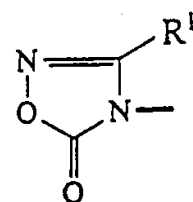
(25)



(25a)



(26)



(27)

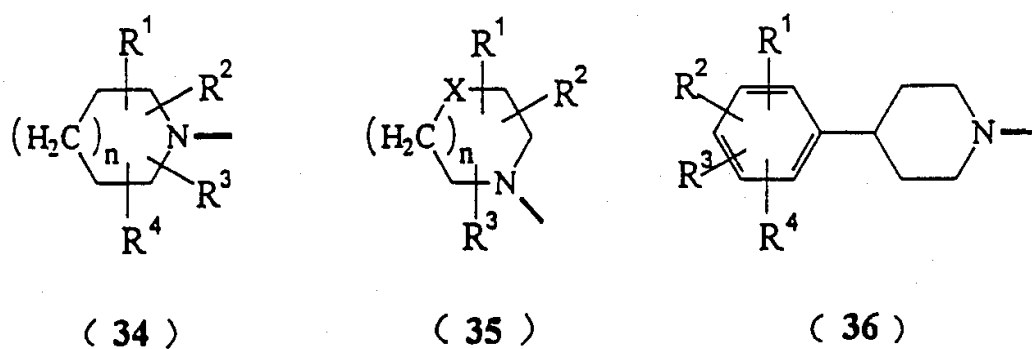
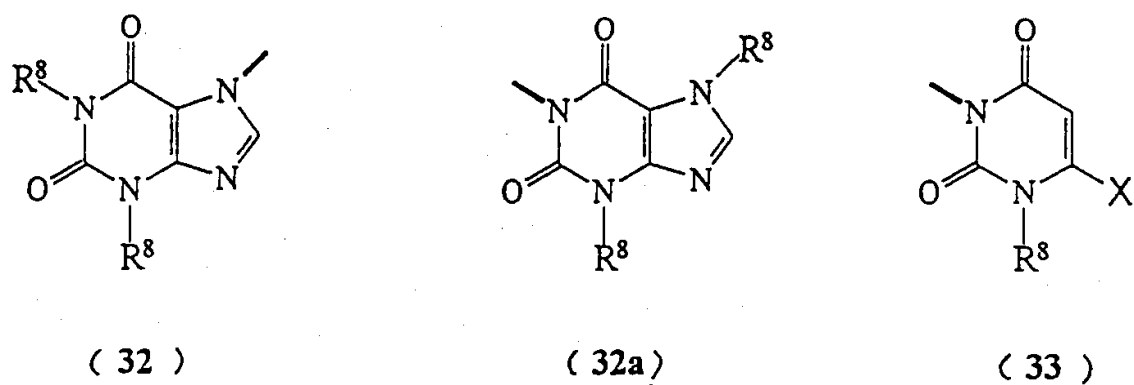
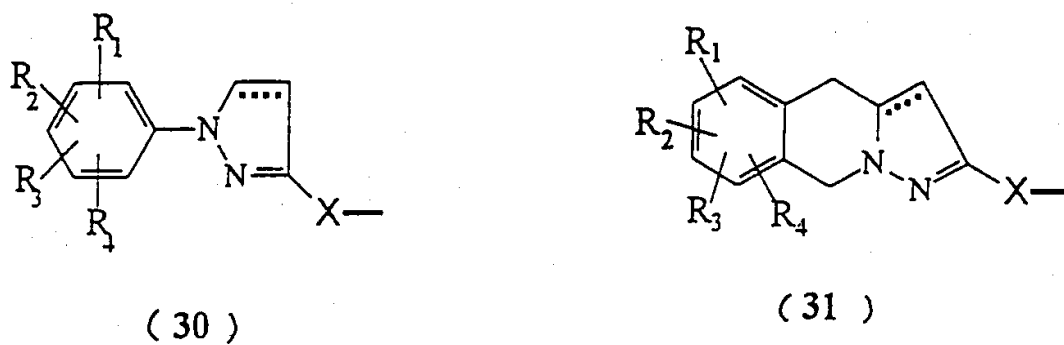
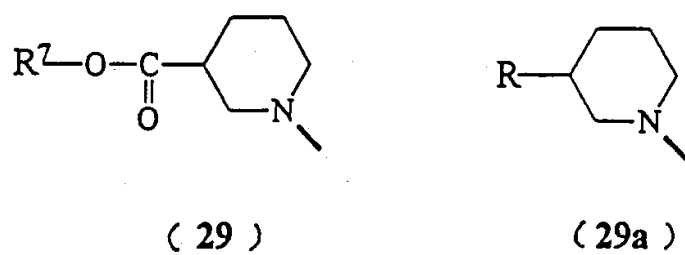
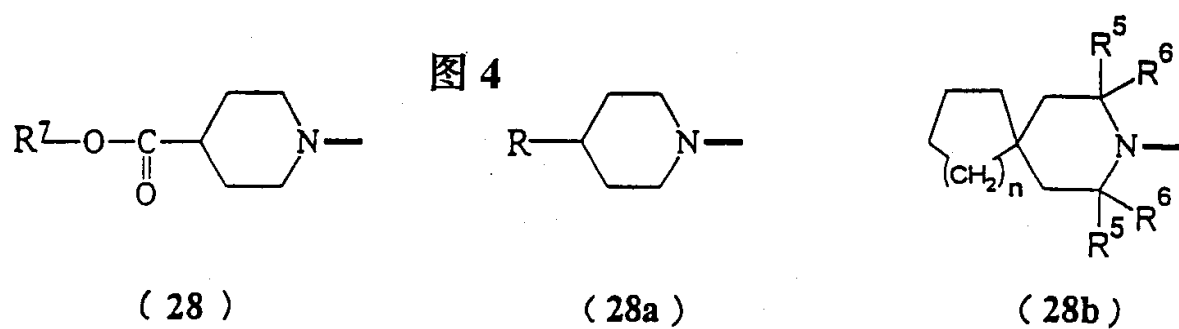
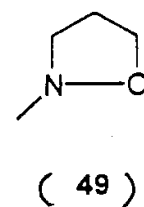
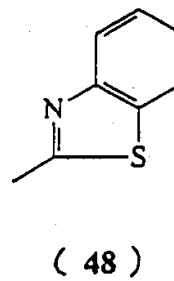
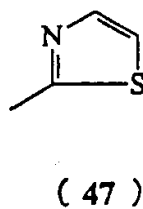
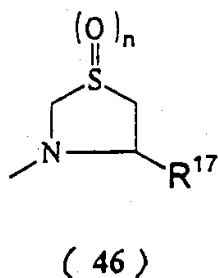
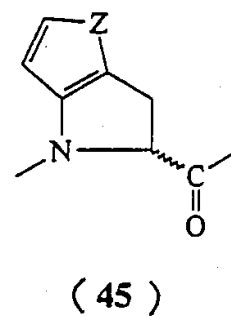
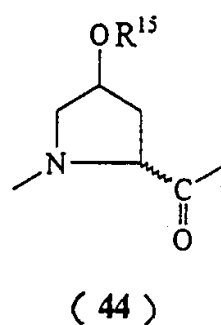
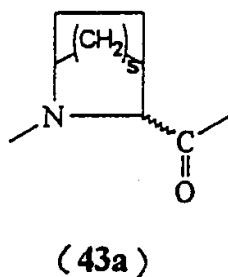
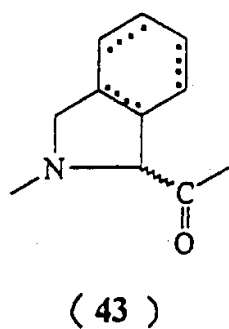
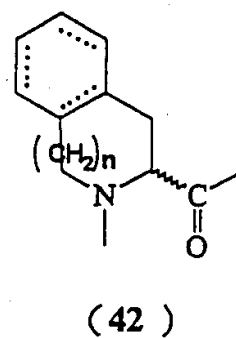
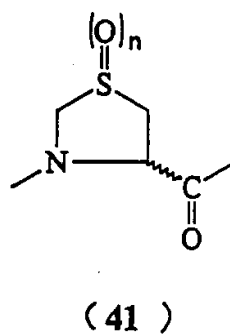
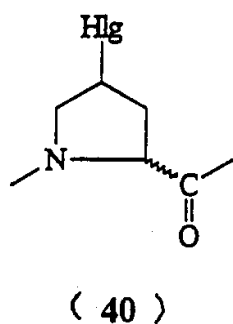
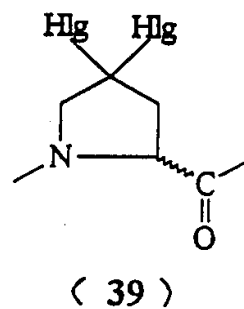
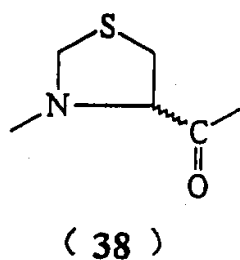
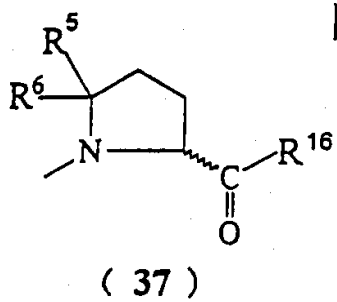


图 5



A—B—OH
[II]

H—CDL
[III]