



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94103570.0

[51]Int.Cl⁵

[43]公开日 1995 年 2 月 8 日

C07D217 / 26

[22]申请日 94.3.31

[30]优先权

[32]93.4.2 [33]US[31]042,377

[32]93.6.29 [33]US[31]085,338

[71]申请人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 D·V·帕特尔 T·B·克莱恩

C·A·迈耶斯 K·列瑟里斯

R·S·拜德

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 王景朝

C07D401 / 06 C07K 5 / 00

A61K 31 / 47 A61K 37 / 02

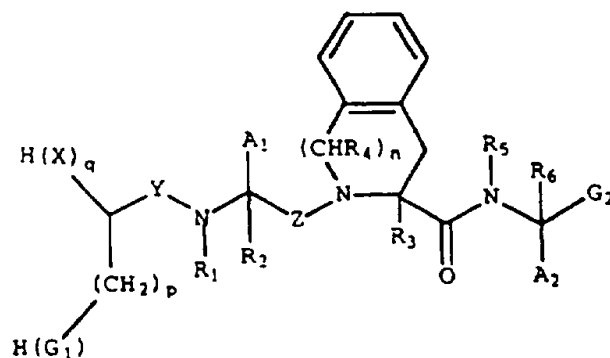
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 法呢基蛋白转移酶的杂环抑制剂

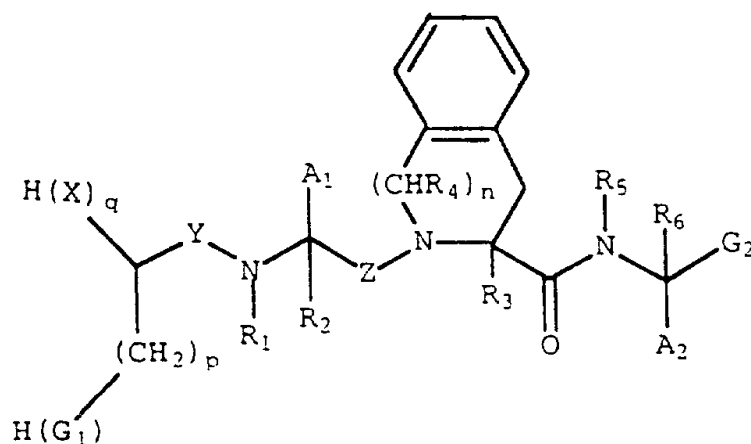
[57]摘要

可抑制法呢基蛋白转移酶的上式化合物、它的对映体、非对映体、可药用的盐、前体药物或溶剂化物(其中各代号意义详见说明书)。



权 利 要 求 书

1. 一种下式的化合物、或其对映体、非对映体、可药用的盐、前体药物或溶剂化物:



其中, A_1 和 A_2 各自独立地为 H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、苯基或取代的苯基;

G_1 为 S 或 O;

G_2 为 H、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、5-四唑基、 $-C(O)N(R_7)$ OH 或 $-CH_2OH$;

X 为 O 或 R_8N ;

Y 和 Z 各自独立地为 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为 H 或烷基;

R_1 也可作为酰基;

R_1 和 A_1 可共同构成 $-(CH_2)_m$;

R_8 为 H、烷基、苯基、苯烷基、取代的苯基、(取代的苯基) 烷基或 $-C(O)R_9$;

R_9 为 H、烷基、苯基、苯烷基、取代的苯基或(取代的苯基)烷基;

m 为 3 或 4;

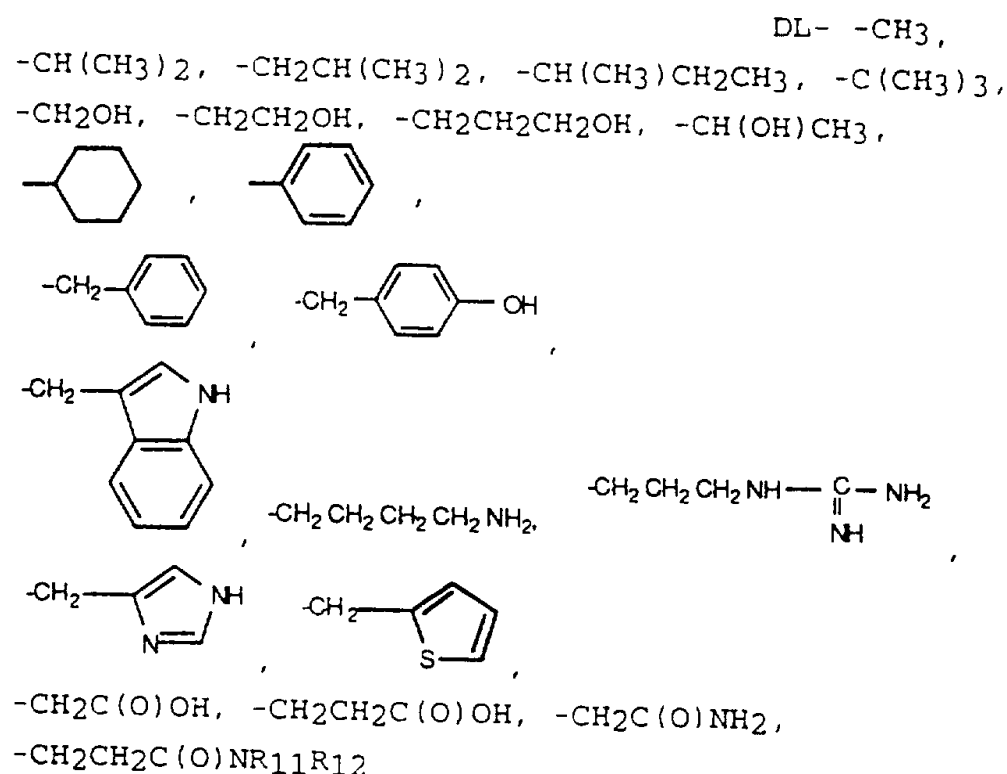
n 为 0、1 或 2;

p 为 0、1 或 2; 和

q 为 0 或 1, 但当 p 为 0 时, 则 q 亦为 0。

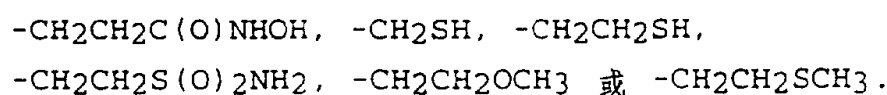
2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A_1 和 A_2 各自独立地为 H 或

D-, L- 或



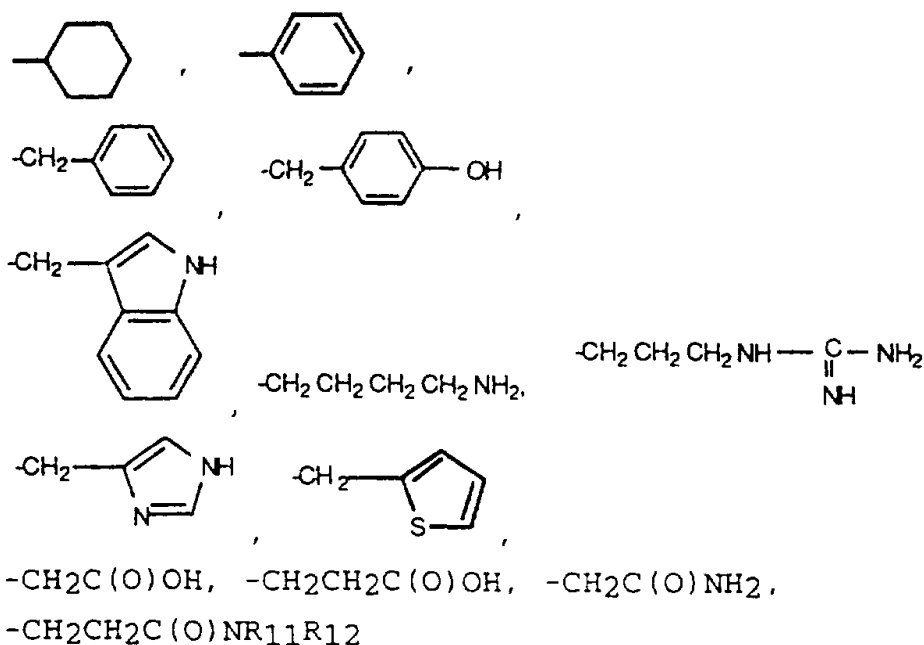
(其中 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地为 H、烷基或苯基, 且 R_{11} 和 R_{12} 可共

同构成 $-(CH_2)_o-$ (其中 o 为 2 至 6))、



3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 A_1 和 A_2 各自独立地为 H 或

L- $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$,



(其中 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地为 H、烷基或苯基, 且 R_{11} 和 R_{12} 可共同构成 $-(\text{CH}_2)_o-$ (其中 o 为 2 至 6),

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$.

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中

A_1 为

L- $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$; 和

A_2 为

L- $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$

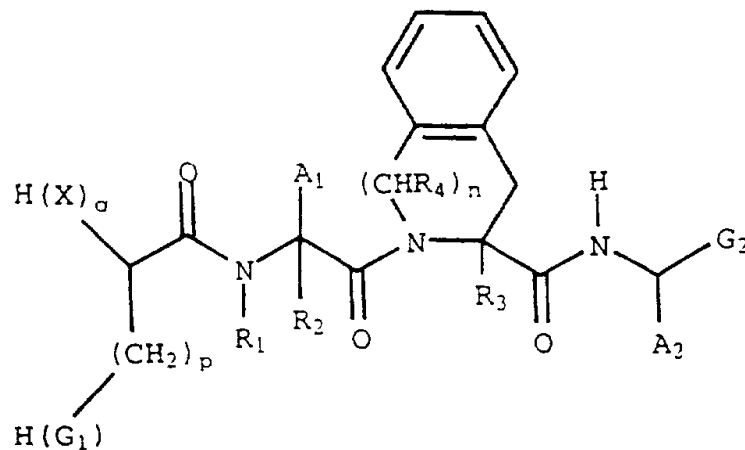
(其中 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地为 H、烷基或苯基, 且 R_{11} 和 R_{12} 可共同构成 $-(\text{CH}_2)_o-$ (其中 o 为 2 至 6))、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ 。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 n 为 1。

6. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R_8 为 H。

7. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A_1 为 $L-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ 或 $-CH(OH)CH_3$; A_2 为 $L-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2C(O)NR_{11}R_{12}$ (其中 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地为 H、烷基或苯基, 且 R_{11} 和 R_{12} 可共同构成 $-(CH_2)_o-$ (其中 o 为 2 至 6)、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2SH$; G_1 为 S; G_2 为 $-C(O)OH$; X 为 R_8 N; Y 为 $-CH_2-$; $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 R_8 各自为 H; n 为 1; p 为 1。

8. 根据权利要求 1 的下式的化合物、或其对映体、非对映体、可药用的盐、前体药物或溶剂化物:



其中 A_1 和 A_2 各自独立地为 H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、苯基或取代的苯基;

G_1 为 S 或 O;

G_2 为 H、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_7)OH$ 或 $-CH_2OH$;

X 为 O 或 R_8N ;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_7 各自独立地为 H 或烷基;

R_1 也可为烷酰基;

R_1 和 A_1 可共同构成 $-(CH_2)_m$;

R_8 为 H、烷基、苯基、苯烷基、取代的苯基、(取代的苯基) 烷基或 $-C(O)R_9$;

R_9 为 H、烷基、苯基、苯烷基、取代的苯基或 (取代的苯基) 烷基;

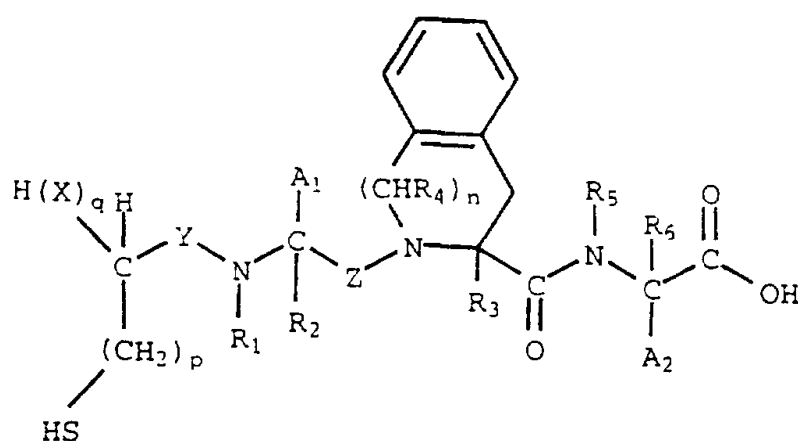
m 为 3 或 4;

n 为 0、1 或 2;

p 为 0、1 或 2; 和

q 为 0 或 1, 但如 p 为 0, 则 q 也为 0。

9. 按权利要求 1 的下式化合物或其对映体、非对映体、可药用的盐、前体药物或溶剂化物:



其中, A_1 和 A_2 各自独立地为 H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、苯基或取代的苯基;

X 为 O 或 R_8N ;

Y 和 Z 各自独立地为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$;

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6$ 和 R_7 各自独立地为 H 或烷基;

R_1 也可作为酰基;

R_1 和 A_1 可共同构成 $-(\text{CH}_2)_m$;

R_8 为 H、烷基、苯基、苯烷基、取代的苯基、(取代的苯基) 烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_9$;

R_9 为 H、烷基、苯基、苯烷基、取代的苯基或(取代的苯基) 烷基;

m 为 3 或 4;

n 为 0、1 或 2;

p 为 0、1 或 2; 和

q 为 0 或 1, 但如 p 为 0, 则 q 也为 0。

10. 按权利要求 9 的化合物, 其中 A_1 为

L-

$-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$; A_2 为 L-

$-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$

(其中 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地为 H、烷基或苯基, 且 R_{11} 和 R_{12} 可共同构成 $-(\text{CH}_2)_o-$ (其中 o 为 2 至 6))、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$;
Y 为 $-\text{CH}_2-$; Z 为 $-\text{C}(\text{O})-$; X 为 R_8N ; $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6$ 和 R_8 为 H; n 为 1; p 为 1。

11. 按权利要求 1 的化合物, 选自:

$(\text{R}', \text{S}')-\text{N}-[[2-[\text{N}-(2\text{-氨基}-3\text{-巯基丙基})-\text{L}-缬氨酸]]-1, 2, 3, 4\text{-四氢}-3\text{-异喹啉基}]羧基]-\text{L}-蛋氨酸$,

$(R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (L - \text{半胱氨酰}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (L - \text{半胱氨酰}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸}, \text{甲酯},$

$(R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - [3 - \text{巯基} - 1 - \text{氧丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(R^{\cdot}, R^{\cdot}) - N - [[2 - [2 - (L - \text{半胱氨酰氨基}) - 3 - \text{甲基丁基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{丙氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (3 - \text{巯基丙基}) - N - \text{甲基} - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(R^{\cdot}, R^{\cdot}) - N - [[2 - [2 - (3 - \text{巯基丙基}) \text{氨基}] - 3 - \text{甲基丁基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{脯氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (2 - \text{巯基乙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (3 - \text{巯基} - 1 - \text{氧丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸}, \text{甲酯},$

$(R^{\cdot}, S^{\cdot}) - 2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}]$

- 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - [3 - (甲硫基) 丙基] - 3 - 异喹啉羧酰胺,

(R[•]) - 2 - [N - (3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - [3 - (甲硫基) 丙基] - 3 - 异喹啉羧酰胺,

(R[•]) - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酸) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 丙氨酸,

(R[•], R[•]) - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 4 - 羟基 - 1 - 氧丁基) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸,

(R[•], R[•]) - 2 - [N - (L - 半胱氨酸) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - (1 - (羟甲基) - 3 - (甲硫基) 丙基] - 3 - 异喹啉羧酰胺,

(R[•]) - N - [[2 - (L - 半胱氨酸) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 苯丙氨酸,

(R[•]) - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酸) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 丝氨酸,

(R[•]) - N² - [[2 - [N - (L - 半胱氨酸) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - N - 羟基 - L - 蛋氨酸酰胺,

(R[•]) - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酸) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - 3 - (2 - 噻吩基) - DL - 丙氨酸,

(R[•]) - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酸) 甘氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸,

(R[•]) - N² - [[2 - [N - (L - 半胱氨酸) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 谷氨酸酰胺,

(R[•]) - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酸) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3,

4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-组氨酸,

$(R^*) - N - [[2 - [N - (L - \text{半胱氨酰}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3,$

4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-3-(苯甲基)-L-丙氨酸,

$(R^*) - N - [[2 - [N - (L - \text{丝氨酰}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 -$
四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸,

$(R^*, R^*) - 2 - [N - (3 - \text{巯基} - 1 - \text{氧丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1,$
2, 3, 4-四氢-N-[3-(甲巯基)-1-(1H-四唑-5-基)丙基]
-3-异喹啉羧酰胺,

$(R^*, S^*) - N - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - N - \text{甲}$
基-L-缬氨酰]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸,

$(R^*, S^*, S^*) - N - [[2 - [2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) \text{氨基}]$
-3-甲基丁基]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸,

$(R^*) - N - [[1 - [N - (L - \text{半胱氨酰}) - L - \text{缬氨酰}] - 2, 3 - \text{二}$
氢-1H-吡啶-2-基]羰基]-L-蛋氨酸,

$(S^*, R^*) - N - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨}$
酰]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸, 甲酯

$[3S - [2 [R^* (S^*)], 3R^* (R^*)]] - 2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基}$
丙基]-L-缬氨酰]-1, 2, 3, 4-四氢-N-(四氢-2-氧代-3-
咪喃基)-3-异喹啉羧酰胺,

$(S^*, R^*) - N^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬}$
氨酰]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-N-羟基-L-蛋氨酸

酰胺,

$[R - (R^{\cdot}, S^{\cdot})] - N^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{谷氨酰胺},$

$[R - (R^{\cdot}, S^{\cdot})] - 2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - N - (\text{四氢} - 2 - \text{氧代} - 3 - \text{噻吩基}) - 3 - \text{异喹啉羧酰胺},$

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{天冬酰胺},$

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N - [[2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{正亮氨酸},$

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - \gamma - (\text{氨基磺酰基}) - L - \alpha - \text{氨基丁酸},$

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{谷氨酸},$

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - N^5 - \text{羟基} - L - \text{谷氨酰胺},$

$[R - (R^{\cdot}, S^{\cdot})] - N^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$N - [[(S) - 2 - [N - [(R) - 2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}] - L - \text{缬}$

氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - 2 - 甲基 - DL - 蛋氨酸,

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{丙氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] - \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{亮氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] - \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$[R^{\cdot} [R^{\cdot} (S^{\cdot})]] - N - [[2 - [2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) \text{氨基}] - 1 - \text{氧丁基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] - \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N - [[2 - [2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) \text{氨基}] - 4 - \text{甲基戊基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] - \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(R) - N - [[2 - [1 - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{脯氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] - \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$[R^{\cdot} [S^{\cdot} (S^{\cdot})]] - N - [[2 - [(1 - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - 2 - \text{甲基} - 2 - \text{吡咯烷基}) - \text{羧基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] - \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - 3 - \text{甲基} - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] - \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$[R^{\cdot} [R^{\cdot} (S^{\cdot})]] - N - [(2 - [[(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) \text{氨基}] - \text{苯乙酰基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] - \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$[R^{\cdot} [R^{\cdot} (S^{\cdot})]] - N - [[2 - [2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) \text{氨基}]$

基] - 2 - 环己基乙酰基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸,

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - 3 - \text{甲基} - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸, 甲酯},$

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - 3 - \text{甲基} - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - N^5 - \text{甲基} - L - \text{谷氨酰胺},$

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - 3 - \text{甲基} - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - L - \text{谷氨酰胺},$

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - 3 - \text{甲基} - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - L - \text{谷氨酰胺, 甲酯},$

$[R^{\cdot} [R^{\cdot} (S^{\cdot})]] - N - [[2 - [2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) \text{氨基}] - 3 - \text{甲基丁基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - N - \text{甲基} - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N - [[2 - [2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) \text{甲基氨基}] - 3 - \text{甲基丁基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^{\cdot}, R^{\cdot}) - N - [[2 - [N - \text{乙酰基} - N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^*, R^*) - N - [[2 - [N - [3 - \text{巯基} - 2 - (\text{甲氨基}) \text{丙基}] - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^*, R^*) - N - [[1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 2 - [N - [3 - \text{巯基} - 2 - [(\text{苯甲基}) \text{氨基}] \text{丙基}] - L - \text{缬氨酰}] - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^*, R^*) - N - [[2 - [N - [2 - (\text{乙酰氨基}) - 3 - \text{巯基丙基}] - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$[R^* (S^* (S^*))] - N - [[2 - [N - [2 - \text{氨基} - 3 - [(2 - \text{氨基} - 2 - \text{羧乙基}) \text{联巯基}] \text{丙基}] - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^*, R^*) - N, N' - \text{联巯基二} (2 - \text{氨基} - 3, 1 - \text{丙二基}) \text{二} [N - [[2 - (L - \text{缬氨酰}) - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^*, R^*) - N - [[2 - [N - [2 - \text{氨基} - 3 - (\text{甲基联巯基}) \text{丙基}] - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$N - [[(S) - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 2 - [N - [[(4R) - 2 - \text{甲基} - 4 - \text{噻唑烷基}] \text{甲基}] - L - \text{缬氨酰}] - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^*, R^*) - N - [[1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 2 - [N - (4 - \text{噻唑烷基甲基}) - L - \text{缬氨酰}] - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^*, R^*) - N - [[2 - [N - [2 - (\text{乙酰氨基}) - 3 - (\text{乙酰巯基}) \text{丙基}] - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸},$

氨酸,

$N - [[(S) - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 2 - [N - (2 - \text{羟基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羟基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^*, R^*) - N - \{[1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 2 - \{N - [3 - \text{巯基} - 2 - [(3 - \text{苯基丙基}) \text{氨基}] \text{丙基}] - L - \text{缬氨酰}] - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸},$

$(S^*, R^*) - N^2 - [2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - N - \text{羟基} - N - \text{甲基} - L - \text{蛋氨酰胺},$
和

$(S^*, R^*) - N - \{[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - O - \text{甲基} - L - \text{高丝氨酸}.$

12. 抑制法呢基蛋白转移酶的方法, 包括给哺乳动物受治者施以有效抑制法呢基蛋白转移酶的量的按权利要求 1 的化合物。

13. 抑制异戊二烯基转移酶的方法, 包括给哺乳动物受治者施以有效抑制异戊二烯基转移酶的量的按权利要求 1 的化合物。

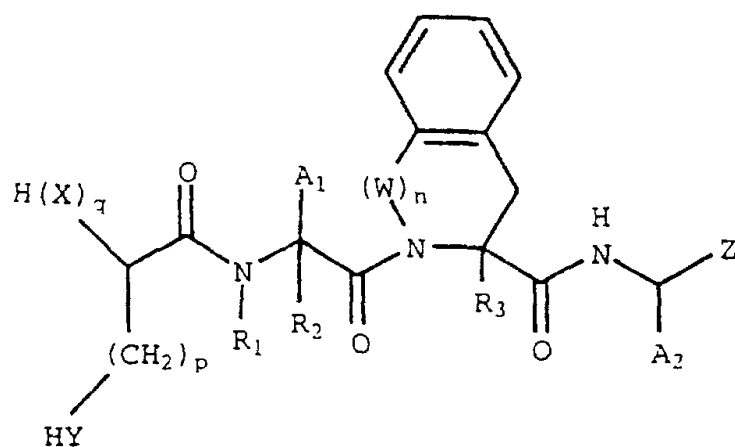
14. 抑制肿瘤的方法, 包括给哺乳动物受治者施以有效抑制肿瘤的量的按权利要求 1 的化合物。

15. 治疗与通过 Ras 的信号传导途径有关的疾病的方法, 包括给哺乳动物受治者施以有效地治疗所述疾病的量的按权利要求 1 的化合物。

16. 治疗与经法呢基蛋白转移酶后翻译改性的蛋白质有关的疾病的方法, 包括给哺乳动物受治者施以有效地治疗所述疾病的量的

按权利要求 1 的化合物。

17. 一种下式的化合物、它的对映体、非对映体、可药用的盐、前体药物和溶剂化物:



其中 A_1 和 A_2 各自独立地为 H 或天然 D-、L- 或 DL- 氨基酸侧链中的任何一种;

W 为 $CH-R_4$;

X 为 O 或 R_5N ;

Y 为 S 或 O;

Z 为 H、 $C(O)OH$ 、四唑基、 $C(O)N(R_7)OH$ 或 $C(O)CH_2OH$;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_7 各自独立地为 H 或烷基;

R_1 和 A_1 可共同构成 $(CH_2)_m$;

R_5 为 H、烷基、苯基、苯烷基或 $C(O)R_6$, 其中苯基和苯烷基可在苯环上被任选取代;

R_6 为 H、烷基、苯基或苯烷基, 其中苯基和苯烷基可在苯环上被任选取代;

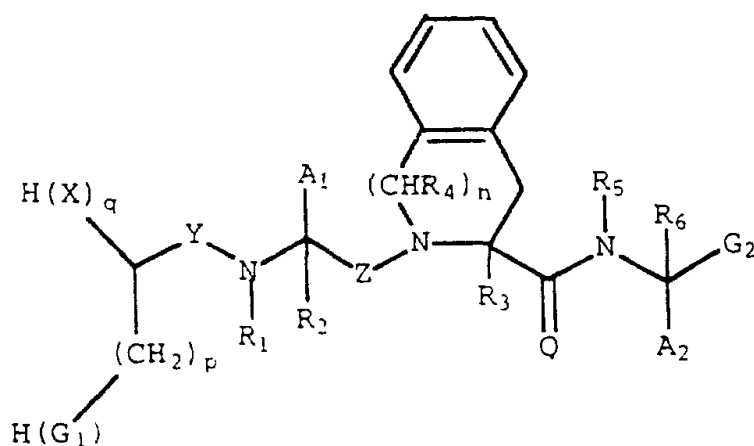
m 为 3 或 4;

n 为 0、1 或 2;

p 为 1 或 2; 和

q 为 0 或 1。

18. 一种下式的化合物或其对映体、非对映体、可药用的盐、前体药物或溶剂化物:



其中, A_1 和 A_2 各自独立地为 H、烷基、取代的烷基、苯基或取代的苯基;

G_1 为 S 或 O;

G_2 为 H、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、5-四唑基、 $-C(O)N(R_7)$ OH 或 $-CH_2OH$;

X 为 O 或 R_8N ;

Y 和 Z 各自独立地为 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为 H 或烷基;

R_1 和 A_1 可共同构成 $-(CH_2)_m$;

R_8 为 H、烷基、苯基、苯烷基、取代的苯基、(取代的苯基)烷基或 $C(O)R_9$;

R_q 为 H、烷基、苯基、苯烷基、取代的苯基或(取代的苯基)烷基;

m 为 3 或 4;

n 为 0、1 或 2;

p 为 0、1 或 2; 和

q 为 0 或 1, 但如 p 为 0, 则 q 也为 0。

法呢基蛋白转移酶的杂环抑制剂

本发明涉及能抑制法呢基蛋白转移酶和 Ras 蛋白法呢基化、因而可用作抗癌剂的化合物。这些化合物除可用于治疗癌症之外，还可用于治疗与经过 Ras 的信号传导途径有关的疾病及与被法呢基蛋白转移酶后翻译改性的含 CAAX 蛋白 (不包括 Ras) 有关的疾病。这些化合物还可作其它异戊二烯基转移酶的抑制剂，因而可有效地治疗与蛋白质的其它异戊二烯基改性有关的疾病。

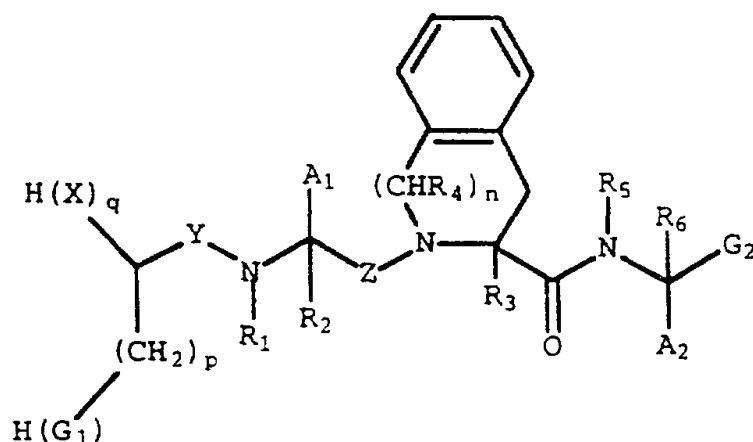
哺乳动物 Ras 基因族包括 H-ras、K-ras 和 N-ras 三种基因。Ras 蛋白是一族调节细胞生长和分化的 GTP 结合和水解蛋白。抑制其 GTP 酶活性的正常 Ras 蛋白的过度生产或突变会导致无控制的细胞分化。

Ras 的转变活性取决于该蛋白对质膜的定位。这种膜结合通过该胞质溶胶的 Ras 蛋白的一系列后翻译改性而发生。这一系列过程中首要而决定性的步骤是这些蛋白的法呢基化。这一反应由法呢基蛋白转移酶 (FPT) 催化，而焦磷酸法呢酯则作为该反应的法呢基供体。Ras C 端含有一个称作“Cys - Aaa1 - Aaa2 - Xaa”盒 (CAAX 盒) 的基序，其中 Cys 为半胱氨酸，Aaa 为脂肪族氨基酸，Xaa 为丝氨酸或蛋氨酸。法呢基化反应发生在 CAAX 盒的半胱氨酰残基 (Cys - 186) 上，因而通过硫醚键与蛋白质上的异戊二烯基团相接。

根据本发明，式 I 化合物、它的对映体和非对映体，以及它的可

药用的盐类、前体药物及其溶剂化物抑制 S-法呢基蛋白转移酶, 该转移酶与 Ras 致癌基因的官能有关。在式 I 及整个说明书中, 除非另外指明, 式中各符号定义如下:

I



A1 和 A2 各自独立地为 H、烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、苯基或取代苯基;

G₁ 为 S 或 O;

G₂ 为 H、-C(O)OH、-C(O)NH₂、5-四唑基、
-C(O)N(R₇)OH 或 -CH₂OH;

X 为 O 或 R₈N;

Y 和 Z 各自独立地为 -CH₂- 或 -C(O)-;

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地为 H 或烷基;

R₁ 也可以为烷酰基;

R₁ 和 A₁ 可共同构成 -(CH₂)_m;

R₈ 为 H、烷基、苯基、苯烷基、取代苯基、(取代苯基)烷基或
-C(O)R₉;

R₉ 为 H、烷基、苯基、苯烷基、取代苯基或(取代苯基)烷基;

m 为 3 或 4;

n 为 0、1 或 2;

p 为 0、1 或 2;

q 为 0 或 1, 但当 P 为 0 时, q 亦为 0。

下面列出用于描述本发明的各种术语。除非另外特别限定, 这些定义(单独或作为大基团的一部分)适用于整个说明书中所用到的术语。

术语“烷基”或“烷-”指未取代的含有 1 至 7 个碳原子的直链或支链碳氢基团。“低级烷基”指未取代的含有 1 至 4 个碳原子的烷基。

术语“环烷基”指含有 3 至 8 个碳原子的环状碳氢基团。

术语“卤素”或“卤”指氟、氯、溴和碘。

术语“烷氧基”指烷基-O-。

术语“烷酰基”指烷基-C(O)-。

术语“烷酰氧基”指烷基-C(O)-O-。

术语“烷氨基”和“二烷基氨基”分别指(烷基)NH- 和 (烷基)₂N-。

术语“烷酰氨基”指烷基-C(O)-NH-。

术语“烷硫基”指烷基-S-。

术语“烷基硫羰”指烷基-S(O)-。

术语“烷基磺酰基”指烷基-S(O)₂-。

术语“氨基甲酰”指-C(O)NH₂。

术语“烷氧羰基”指烷基-O-C(O)-。

术语“取代烷基”和“取代环烷基”分别指被(例如)一至四个下述取代基取代的烷基或环烷基: 卤素、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰氧基、

氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷酰氨基、巯基、烷硫基、烷基硫羰、烷基磺酰基、磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰、N-羟基氨基甲酰、烷氧羰基、苯基、取代苯基、胍基、吲哚基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基，等等。

术语“取代苯基”指被(例如)一至四个下述取代基取代的苯基：烷基、卤素、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷酰氨基、巯基、烷硫基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰、烷氧羰基、烷基硫羰、烷基磺酰基、磺酰氨基，等等。

式I化合物所成的盐也在本发明的范围之内。虽然在(如)分离和提纯本发明化合物时也用到其他盐，但优选可药用的(即无毒、生理学上可接受的)盐。

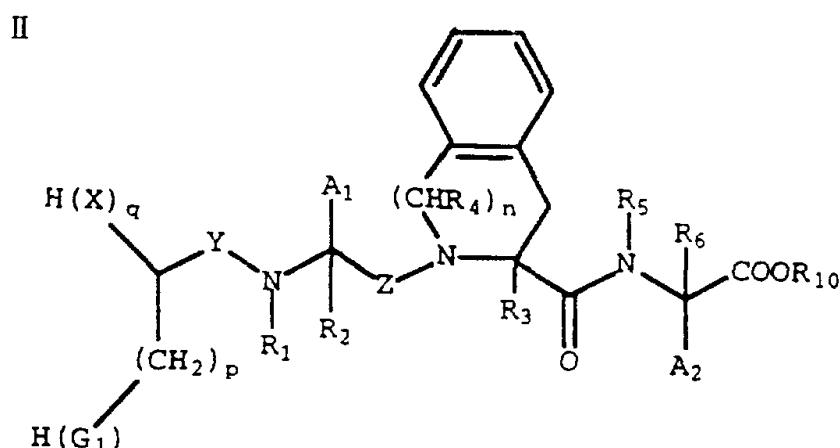
式I化合物可与碱金属(如钠、钾和锂)、碱土金属(如钙和镁)、有机碱(如二环己基胺、三丁胺、吡啶及氨基酸，如精氨酸、赖氨酸等)成盐。这类盐可通过在盐不溶介质或水性介质中用所需离子交换化合物I中的羧酸质子得到(在水性介质中，随后进行蒸发)。

当化合物I含有碱性部分(如氨基或取代氨基)时，它可与各种有机和无机酸成盐。这类盐包括与下列酸形成的盐：氯化氢、溴化氢、甲磺酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸、马来酸、苯磺酸、甲苯磺酸，以及其他各种酸形成的盐(如硝酸盐、磷酸盐、硼酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐等)。这类盐可由化合物I与等当量酸在盐不溶介质或水性介质中反应形成(在水性介质中，随后进行蒸发)。

另外，可形成两性离子(“内盐”)。

式I化合物也可具有前体药物形式。任何将在体内转变而提供

生物活性剂(即式 I 化合物)的化合物均为在本发明的范围和精神之内的前体药物。例如,化合物 I 可以是式 II 的前体药物形式:



其中 R_{10} 是:

低级烷基, 如甲基、乙基等;

取代的低级烷基, 如 2-(N-吗啉)乙基等;

低级芳烷基, 如苄基、联苯甲基等;

(酰氧基)烷基, 如(新戊酰氧基)甲基、1-(丙酰氧基)-2-甲基-1-丙基等;

(氨基酰氧基)芳酰氧基烷基, 如对-氨基乙酰氧基苯甲酰氧基甲基等;

(氨基烷氧基)芳酰氧基烷基, 如对-2-[(N-吗啉)乙氧基]苯甲酰氧基甲基等;

取代酰胺类, 如 N, N-二(2-羟乙基)乙酰氨基、4-甲基哌嗪-1-乙酰基、4-(2-羟乙基)哌嗪-1-乙酰基等; 或

二氧戊环甲基, 如(5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧戊环-4-基)甲基等。

另外, 对于其中 A_2 为 $-(CH_2)_wOH$ (其中 w 为 2 或 3)、 G_2 为

-C(O)OH 的式 I 化合物, A_2 和 G_2 可结合起来形成内酯环, 该环可在体内打开提供式 I 化合物, 其中 A_2 为 $-(CH_2)_wOH$ (其中 w 为 2 或 3)、 G_2 为 $-C(O)OH$ 。

不同形式的前体药物为本领域内众所周知。这类前体药物衍生物的实例可参见:

a) Design of Prodrugs (H. Bundgaard 编, Elsevier, 1985) 和 Method in Enzymology, 42 卷, 309 - 396 页 (K. Widder 等编, Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard - Larsen 和 H. Bundgaard 编, 第 5 章“前体药物的设计 和应用”(H. Bundgaard), 113 - 191 页 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1 - 38 页 (1992);

d) H. Bundgaard 等, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 页 (1988);

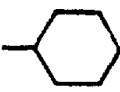
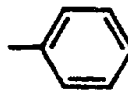
e) N. Kakeya 等, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 页 ((1984)。

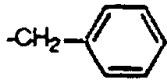
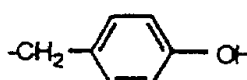
应进一步理解的是, 化合物 I 的溶剂化物 (如水合物) 也在本发明的范围之内。溶剂化的方法为本领域内公知。

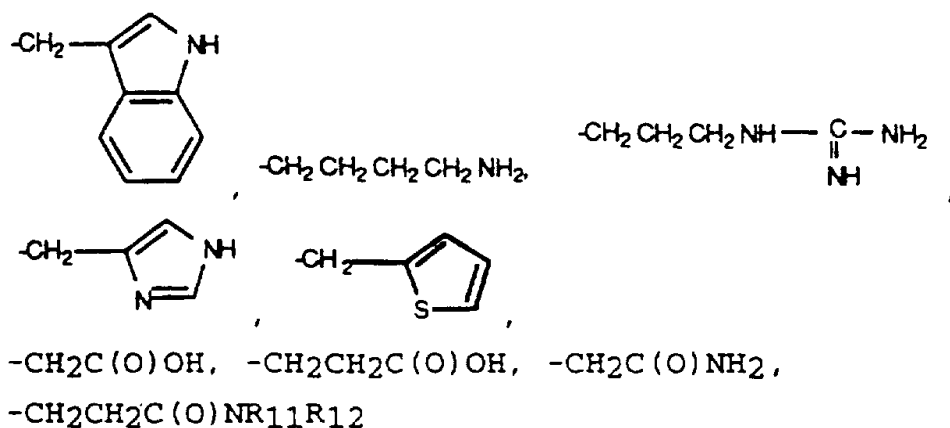
对于化合物 I, 优选的部分如下:

A_1 和 A_2 各自独立地为 H 或

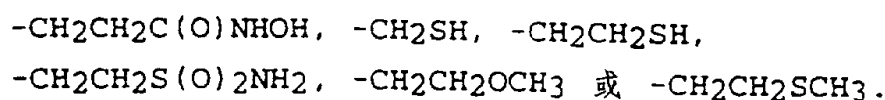
D-, L- 或 DL- $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$,
 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$,

$-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, , ,

, ,

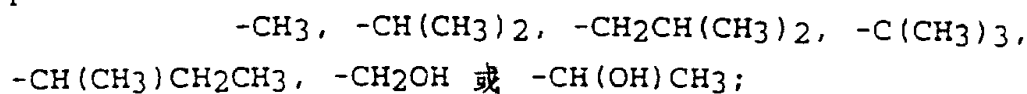


(其中 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地为 H、烷基或苯基, 且 R_{11} 和 R_{12} 可共同构成 $\text{-(CH}_2\text{)}_o\text{-}$, 其中 o 为 2 至 6)、



特别优选的部分如下:

A_1 为



A_2 为 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ (其中 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地为 H、烷基或苯基, 且 R_{11} 和 R_{12} 可共同构成 $\text{-(CH}_2\text{)}_o\text{-}$, 其中 o 为 2 至 6)、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$;

G_1 为 S;

G_2 为 $\text{-C}(\text{O})\text{OH}$;

X 为 R_8N ;

Y 为 $\text{-CH}_2\text{-}$;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 为 H;

n 为 1;

p 为 1。

式 I 化合物为 S-法呢基蛋白转移酶的抑制剂,因而可用于治疗各种癌症,包括(但不限于)下列疾病:

—癌,包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌和皮肤癌;

—淋巴细胞系的生血肿瘤,包括急性淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤和 Burkett's 淋巴瘤;

—髓细胞系的生血肿瘤,包括急性和慢性骨髓性白血病和前髓细胞白血病;

—起源于间质的肿瘤,包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;和

—其他肿瘤,包括黑瘤、精原细胞瘤、teratocarcinoma、成神经细胞瘤和神经胶质瘤。

式 I 化合物特别适用于治疗涉及 Ras 的高发病率肿瘤,如结肠、肺、胰腺肿瘤。通过施用含有一种或多种本发明化合物的组合物,可抑制哺乳动物宿主的肿瘤生长。

除癌症外,式 I 化合物也可用于治疗可能与经过 Ras 的信号传导途径有关的疾病,如神经纤维瘤。

式 I 化合物也可用于治疗与也被法呢基蛋白转移酶后翻译改性的除 Ras 之外的含 CAAX 的蛋白(如核纤层蛋白和转导蛋白)有关的疾病。

式 I 化合物还可用作其它异戊二烯基转移酶(如牻牛儿基牻牛儿基转移酶)的抑制剂,因而可有效地治疗与蛋白(如 rap、rab、rac 和 rho 基因产物等)的其它异戊二烯基改性(如牻牛儿基牻牛儿基化)

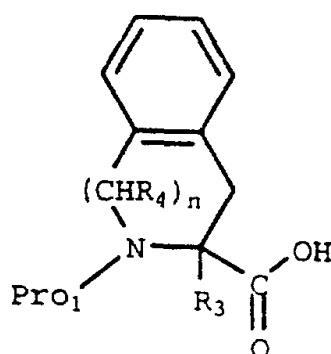
有关的疾病。例如,最近的研究发现,肝炎丁种病毒(HDV)的丁种抗原大异构的牻牛儿基牻牛儿基化是产生病毒感染的必要条件,因而这些化合物可用作抗 HDV 感染的药物 (J. S. Glenn 等, Science, 256, 1331 页(1992))。

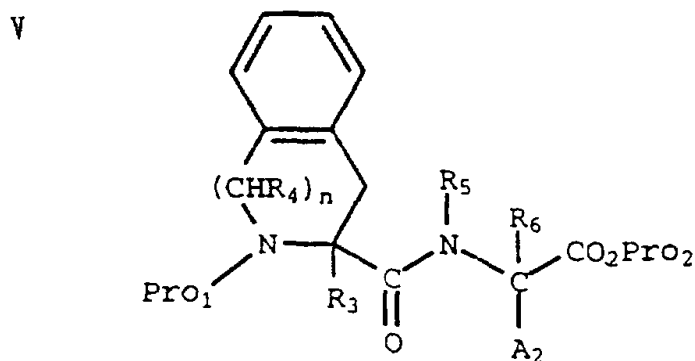
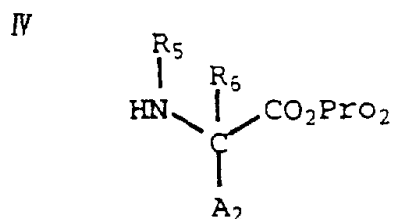
本发明的化合物也可与已知抗癌药和细胞毒素并用。如果制成固定剂型,这类并用产品中所用的本发明的化合物的剂量在如下所述范围内,其他药物活性剂的剂量也在其许可范围内。当不宜采用组合制剂时,式 I 化合物可与已知抗癌药或细胞毒素顺次使用。

本发明的化合物可与药物赋形剂或稀释剂制成制剂,经口服、静脉内或皮下给药。药物组合物可按经典方法,采用适合于所需给药方式的固体或液体赋形剂、稀释剂及添加剂进行配制。若口服给药,化合物可以片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂等形式给药。这些化合物可以单剂量或 2 至 4 分剂量形式给药,其剂量范围约为 0.05 至 50mg/kg/天,优选少于 50mg/kg/天。

下面式 III 化合物可与式 IV 的氨基酸的羧酸保护衍生物偶合生成下面式 V 化合物:

III





式Ⅲ中, Pro_1 为胺保护基团 (如叔丁氧羰基 (Boc)、苄氧羰基 (Cbz) 等); 式 V 中, Pro_2 为羧酸保护基团 (如烷基、苄基、对-甲氧基苄基等)。

关于其他的胺基和羧酸保护基团的实例 (连同生成及最终去保护的方法), 参见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第二版, John Wiley & Sons, New York, 1991。

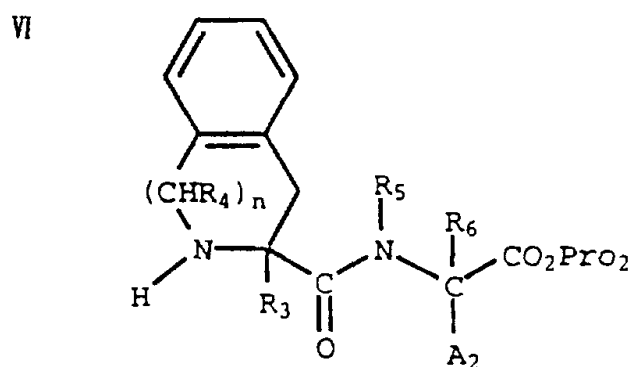
可用于这一偶合的各种偶合剂包括 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸化物 (EDCI) 与 1-羟基苯并三唑 (HOBT)、二环己基碳二亚胺 (DCC) 与 HOBT、苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)氟磷酸盐 (BOP) 与 (或无) HOBT、羰基二咪唑 (CDI)、二(2-氧代-3-咪唑烷基)膦酰氯 (BOP 氯化物)、氯代甲酸异丙酯 (IPCF) 等。

式Ⅳ化合物为本领域内已知。例如参见: R. M. Williams, "Synthesis of Optically Active α -Amino Acids", Pergamon Press, Oxford, 1989。

式Ⅲ化合物可用本领域已知方法制备。例如, 对于其中 n 为 1、

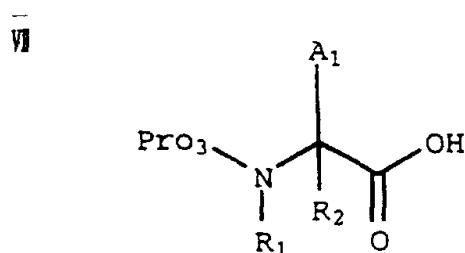
R_3 为烷基的式 III 化合物的制备, 可参见 (如) J. W. Skiles 等, J. Med. Chem., 29, 784 (1986) 和 U. Schollkopf 等, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 26, 143 (1987); 对于其中 R_4 为烷基、 n 为 1 的式 III 化合物的制备, 参见 (如) I. Huber 和 D. Seebach, Helvetica Chim Acta, 70, 1944 (1987); 对于其中 n 为 0、 R_3 为 H 的式 III 化合物的制备, 参见 (如) J. L. Stanton 等, J. Med. Chem., 26, 1267 (1983); 对于其中 n 为 2、 R_3 为 H 的式 III 化合物的制备, 参见 (如) M. Okada 等, JP 02, 193, 971, 1990 年 7 月 31 日。

式 V 化合物可用适当的 N-去保护剂处理得到式 VI 的相应的游离胺:

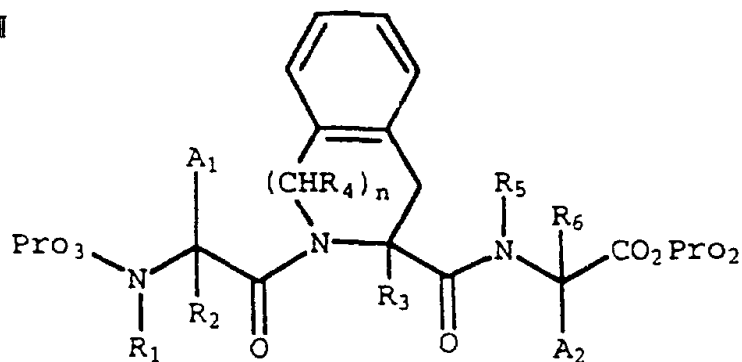


(适当选择 Pro_1 和 Pro_2 保护基团使得 Pro_1 可在 Pro_2 存在下被选择性地除去。)

式 VI 的胺可采用适当的偶合剂 (如 BOP-Cl) 与适当的式 VII 的胺保护氨基酸 (其中 Pro_3 为胺保护基团) 偶合生成式 VIII 化合物:



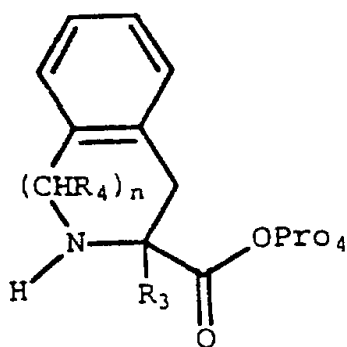
VIII



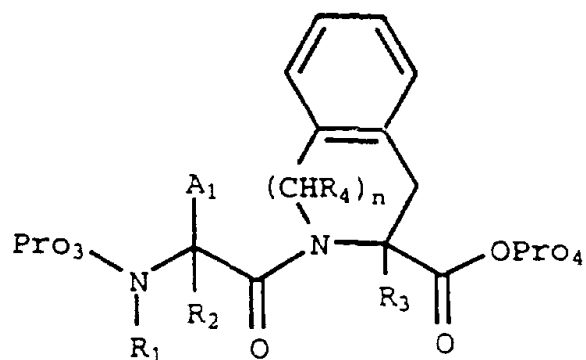
(式 VIII 化合物为本领域内已知。例如参见 R. M. Williams, "Synthesis of Optically Active α - Amino Acids", Pergamon Press, Oxford, 1989.)

式 VIII 化合物也可按下述方法制备: 式 IX 的 C-端基保护氨基酸 (其中 Pro₄ 为羧酸保护基团) 与上述式 VII 的胺保护氨基酸偶合得到式 X 化合物:

IX

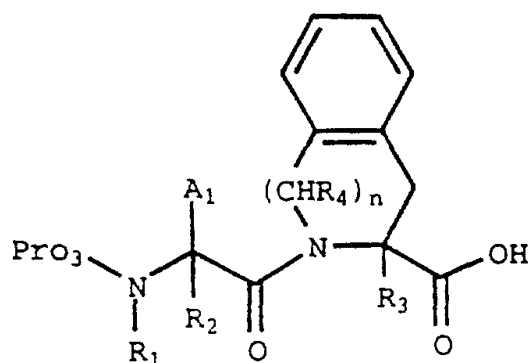


X



化合物 X 的 Pro_4 保护基团可用本领域已知方法选择性除去而得到下面式 XI 化合物:

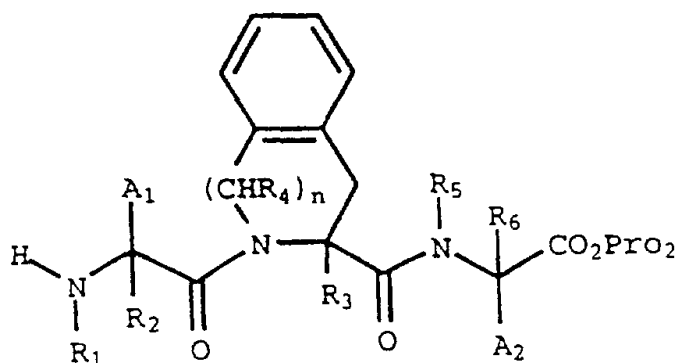
XI



(适当选择 Pro_3 和 Pro_4 保护基使得 Pro_4 可在 Pro_3 存在下被选择除去。)然后式 XI 化合物与式 IV 的氨基酯偶合得到化合物 VIII。

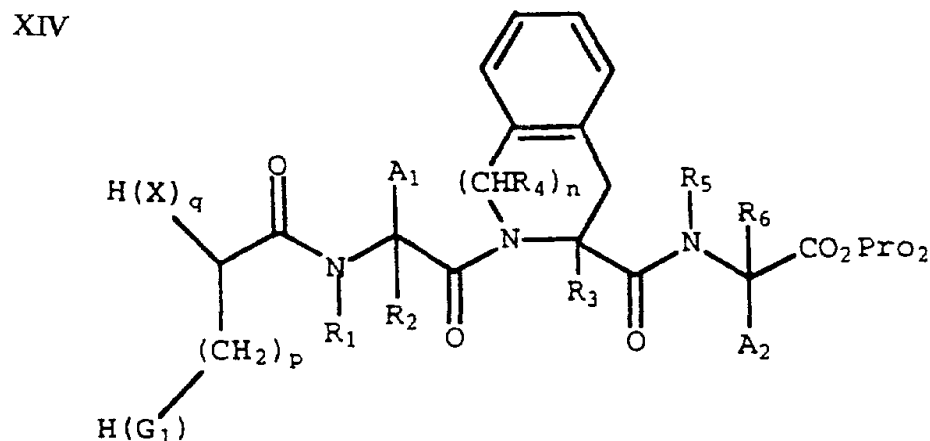
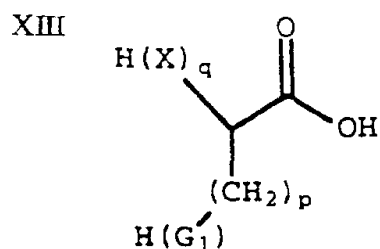
式 VIII 化合物可用本领域已知方法进行选择性 N 去保护而得到式 XII 的胺:

XII



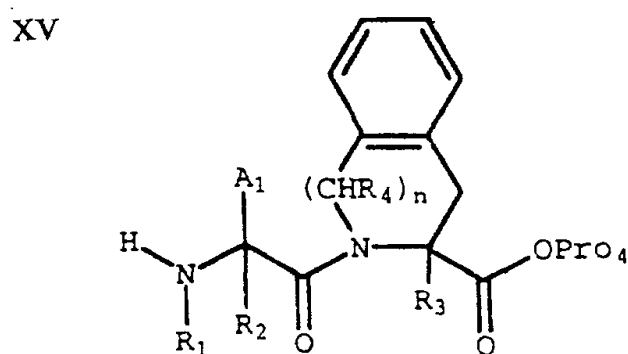
(适当选择 Pro_2 和 Pro_3 保护基团使得 Pro_3 可在 Pro_2 存在下被选择除去。)

用适当的偶合剂使式 XII 的胺与式 XIII 的酸 (其中 X_1 和 G_1 被任选保护) 偶合, 得到式 XIV 化合物:



然后去掉 XIV 的 Pro_2 保护基团, 除去保护 X_1 和 G_1 的任选保护基团, 得到其中 Y 和 Z 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 G_2 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的式 I 化合物 (对于 X 和 G_1 的保护基团的实例、它们的形成和去除过程, 参见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1991)。

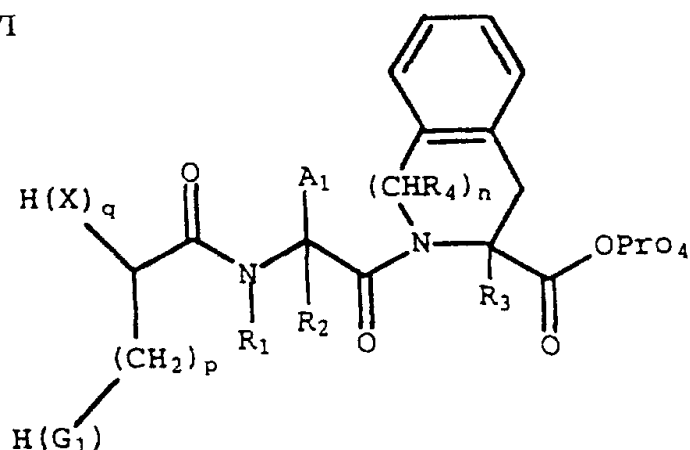
作为一种供选择的方案, 除去式 X 化合物的氮保护基团 (Pro_3) 得到式 XV 的胺:



然后式 XV 的胺可与式 XIII 的酸偶合得到其中 X 和 G_1 被任选保护

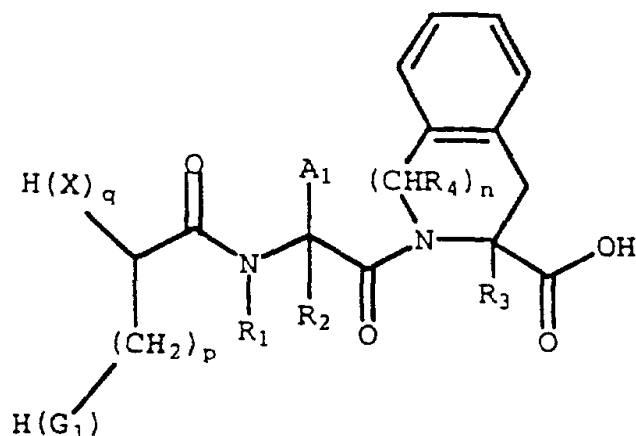
的式 XVI 化合物:

XVI



选择除去化合物 XVI 的 PrO_4 保护基团得到式 XVII 的酸:

XVII



式 XVII 的酸可与式 IV 的胺偶合得到式 XIV 化合物。然后去掉 XIV 的 PrO_2 保护基团, 除去 X 和 G_1 的任选保护基团, 也得到其中 Y 和 Z 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 G_2 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的式 I 化合物。

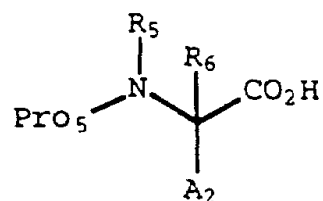
其中 Y 和 Z 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 G_2 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 的式 I 化合物可用本领域已知方法通过自动固相肽合成制备。其实例可参见:

- a) M. Bodanszky and A. Bodanszky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York/ Tokyo, 1984.

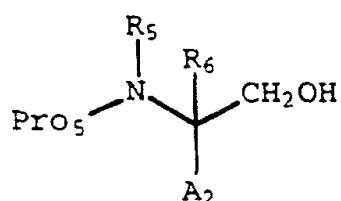
- b) J. M. Stewart and J. D. Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", Pierce Chemical Co., Rockport, Illinois, 1984.

用还原剂 (如硼烷) 还原下面式 XVIII 化合物 (其中 Pro_5 为胺保护基团 (如叔丁氧羰基 (Boc)、苄氧羰基 (Cbz) 等)), 得到式 XIX 的醇:

XVIII

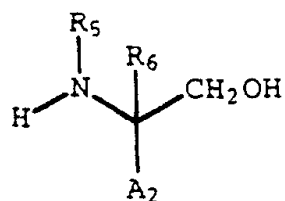


XIX

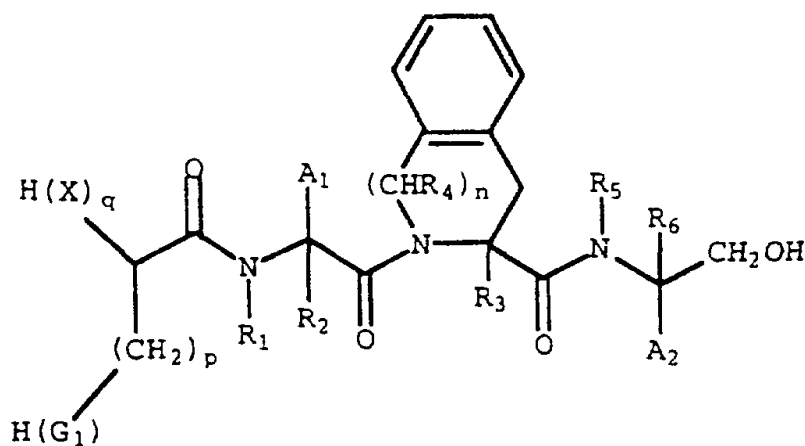


式 XIX 化合物可用本领域已知方法进行 N 去保护得到式 XIXa 的胺:

XIXa



式 XIXa 的胺可与式 XVII 化合物偶合得到式 XX 化合物:

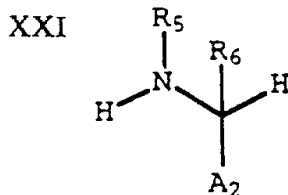


然后除去保护 X 和 G_1 的任选保护基团得到其中 Y 和 Z 为 $-C(O)-$ 、 G_2 为 $-CH_2OH$ 的式 I 化合物。

式 XVIII 化合物为本领域内已知。例如参见 R. M. Williams, "Synthesis of Optically Active α - Amino Acids", Pergamon Press, Oxford, 1989。

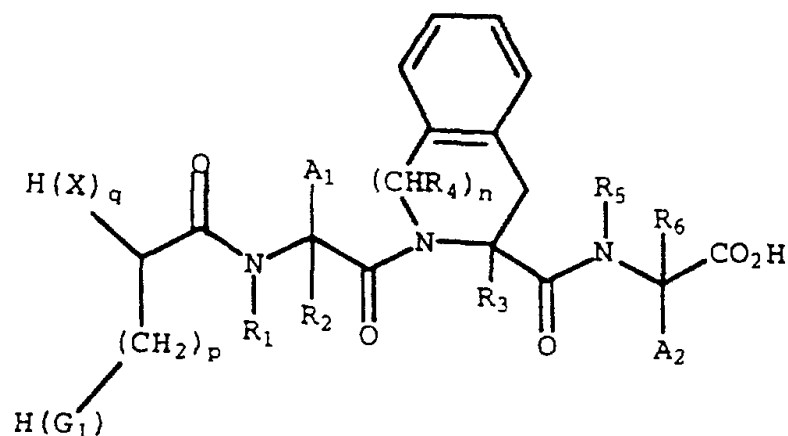
其中 Y 和 Z 为 $-C(O)-$ 、 G_2 为 $-CH_2OH$ 的式 I 化合物也可采用自动固相肽合成方法制备，其中最后将产物从其固体载体上释出的常规步骤采用 J. M. Stewart 等的美国专利 4, 254, 023 (1981) 所述的方法。例如，惯常附着于苯乙酰氨基甲基 (PAM) 树脂上的 C 末端氨基酸残基在适当的溶剂 (如四氢呋喃) 中用硼氢化锂处理后，以伯醇的形式释出。

式 XVII 化合物与式 XXI 化合物偶合并除去 X 和 G_1 上的任选保护基团得到其中 Y 和 Z 为 $-C(O)-$ 、 G_2 为 H 的式 I 化合物。式 XXI 化合物可用本领域已知方法制备。

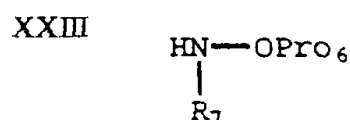


用本领域已知方法选择除去式 XIV 化合物中的 Pro_2 基团，得到其中 X 和 G_1 被任选保护的式 XXII 化合物：

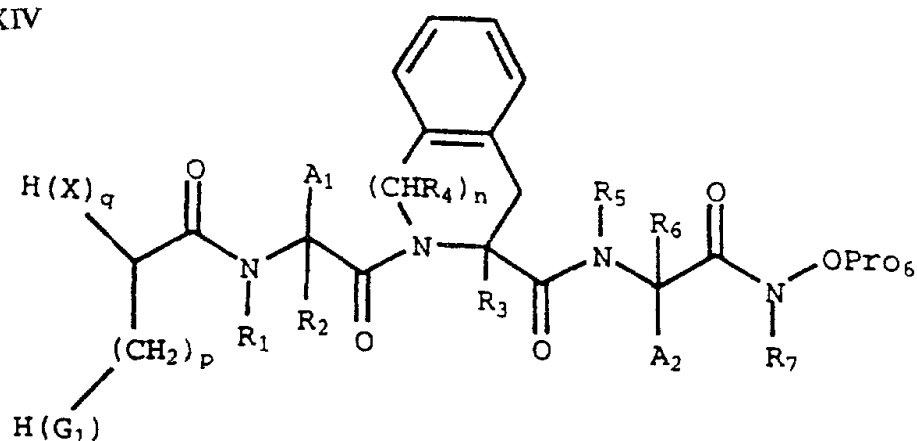
XXII



式 XXII 化合物可用本领域已知方法与下面式 XXIII 的烷氧基胺 (其中 Pro_6 为本领域已知的适当的保护基团, 如苄基、2-四氢吡喃基 (THP) 等) 偶合, 得到其中 X 和 G_1 被任选保护的式 XXIV 的异羟肟醚:



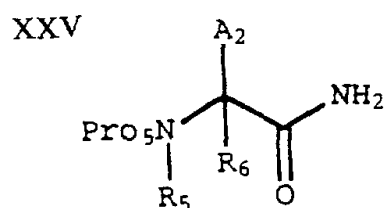
XXIV



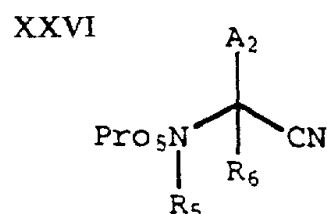
依 Pro_6 、X 和 G_1 的定义按要求对式 XXIV 化合物进行适当的去保护, 得到其中 Y 和 Z 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 G_2 为 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_7)\text{OH}$ 的式 I 化合物。

式 XVIII 的酸可用本领域内已知方法与氨偶合生成式 XXV 的

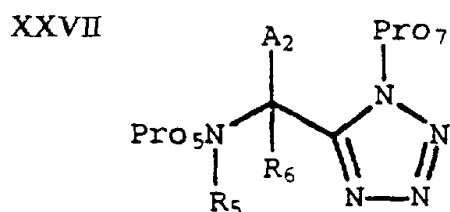
酰胺:



可用本领域内已知方法 (如在吡啶中用 POCl_3 或在吡啶中用对甲苯磺酰氯) 使式 XXV 的酰胺脱水生成式 XXVI 的腈:



可用本领域已知方法将式 XXVI 化合物转化成式 XXVII 的四唑 (其中 Pro_7 为适当的四唑保护基团):



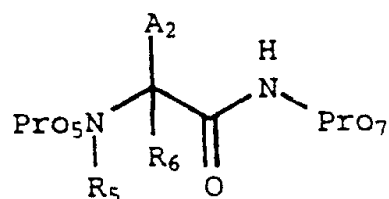
例如, 在有机溶剂 (如甲苯) 中加热式 XXVI 化合物, 然后用氢氧化物和三苯甲基氯处理, 得到其中 Pro_7 为三苯甲基的式 XXVII 化合物。例如参见 P. Brooks 等, J. Chem. Soc., 925 (1960); Y. Hirotsu 等, Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 2945 (1967); Z. Grzonka 和 B. Liberek, Roczniki Chemii, Ann. Soc. Chim. Polonorum, 45, 967 (1971)。

作为一种供选择的方案, 式 XVIII 化合物也可用本领域已知方

法与式 XXV III 的胺偶合, 得到式 XXIX 的酰胺:



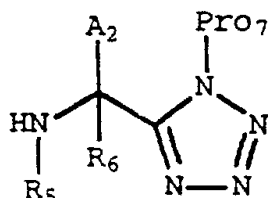
XXIX



式 XXIX 的酰胺可在本领域内已知条件 (如按 J. V. Duncia 等, J. Org. Chem., 56, 2395 (1991) 所述, 在四氢呋喃中用叠氨基三甲基甲硅烷、三苯膦、叠氨基二羧酸二乙酯) 下处理, 得到式 XXVII 化合物。例如, 其中 Pro_7 为氰乙基的式 XXVII 化合物便可用这一方法制备。

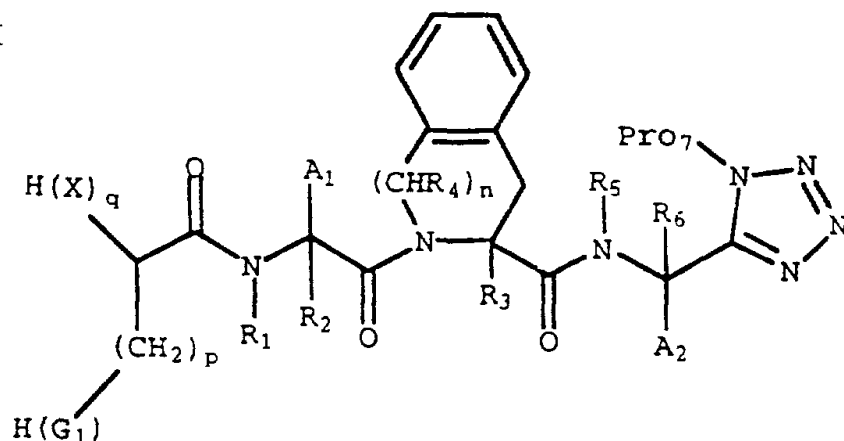
除去式 XXVII 化合物中的 Pro_5 保护基团得到式 XXX 的胺:

XXX



式 XXX 的胺可与式 XVII 的酸偶合得到式 XXXI 化合物 (其中 X 和 G_1 被任选保护):

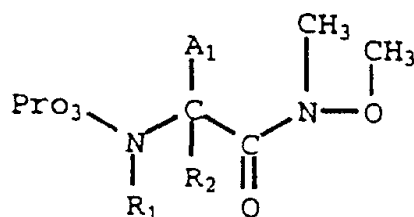
XXXI



依 Pro_n 、 X 和 G_1 的定义用本领域已知方法按要求对式 XXXI 化合物进行适当的去保护, 得到其中 Y 和 Z 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 G_2 为 5-四唑基的式 I 化合物。

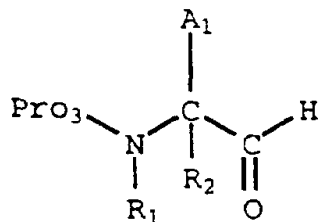
可用本领域内已知方法将式 VII 的氨基酸 (其中 Pro_3 为适当的氨基保护基团) 转化成式 XXXII 的 N -甲氧基- N -甲基酰胺:

XXXII



可用本领域内已知方法 (如 Fehrentz 等, *Synthesis*, 676 (1983)) 将式 XXXII 化合物还原成式 XXXIII 的醛:

XXXIII

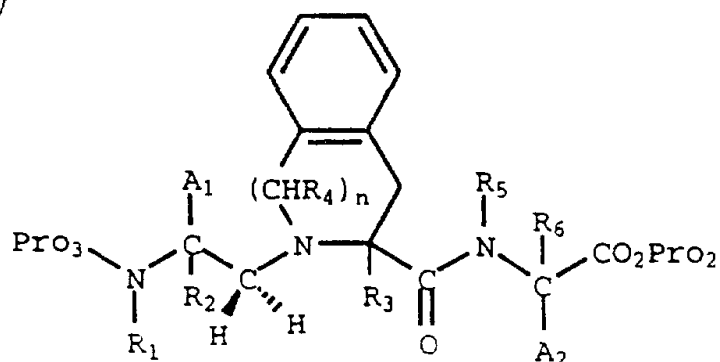


作为一种供选择的方案, 式 XXXIII 化合物可按下述方法制备: 用还原剂 (如硼烷) 还原 VII 化合物, 然后用 (例如) Swern 氧化法氧化所得的醇 (如 Luly 等, *J. Org. Chem.*, 52, 1487 (1987); Stanfield 等, *J. Org. Chem.*, 46, 4797 (1981))。在另一种供选择的方案中, 式 XXXIII 化合物可用还原剂 (如二异丁基氢化铝) 还原式 VII 化合物的酯来制备。参见 (例如) Rich 等, *J. Org. Chem.*, 43, 3624 (1978)。

可采用本领域内已知方法 (如 Borch 等, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2897 (1971)), 用式 VI 的胺将式 XXXIII 的 N 保护醛还原胺化,

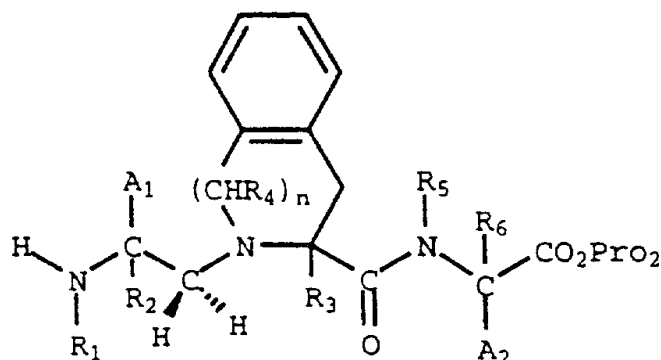
得到式 XXXIV 化合物:

XXXIV



式 XXXIV 化合物可用适当的 N 去保护剂处理, 得到相应的式 XXXV 的游离胺:

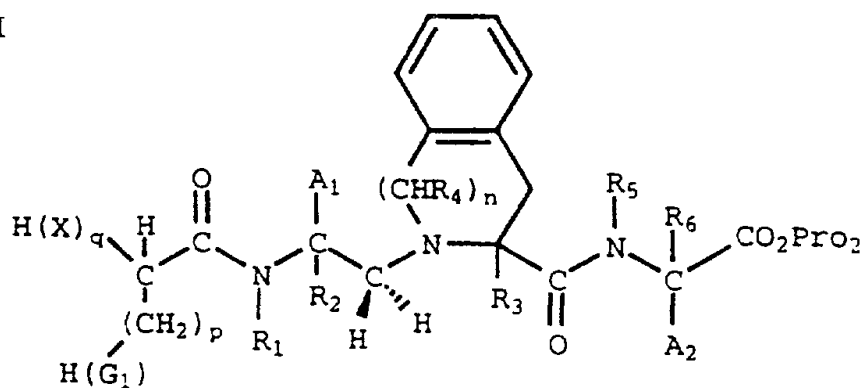
XXXV



(适当选择 Pro_2 和 Pro_3 保护基团使得 Pro_3 可在 Pro_2 存在下被选择除去。)

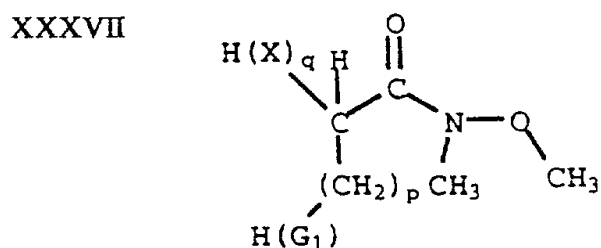
可用适当的偶合剂使式 XXXV 化合物与式 XIII 的酸(其中 X 和 G₁被任选保护)偶合,得到式 XXXVI 化合物:

XXXVI

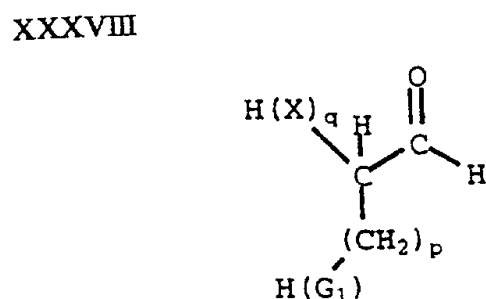


去掉 XXXVI 的 Pro_2 保护基团并除去 X 和 G_1 上的任选保护基团, 得到其中 Y 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 、Z 为 $-\text{CH}_2-$ 、 G_2 为 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的式 I 化合物 (对于 X 和 G_1 的保护基团的实例、它们的形成和除去过程, 参见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第二版, John Wiley & Sons, New York, 1991)。

也可用本领域内已知方法 (如 Fehrentz 等, Synthesis, 676 (1983)) 将式 XIII 的酸 (其中 X 和 G_1 被任选保护) 转化成式 XXXVII 的 N-甲氧基-N 甲基酰胺:



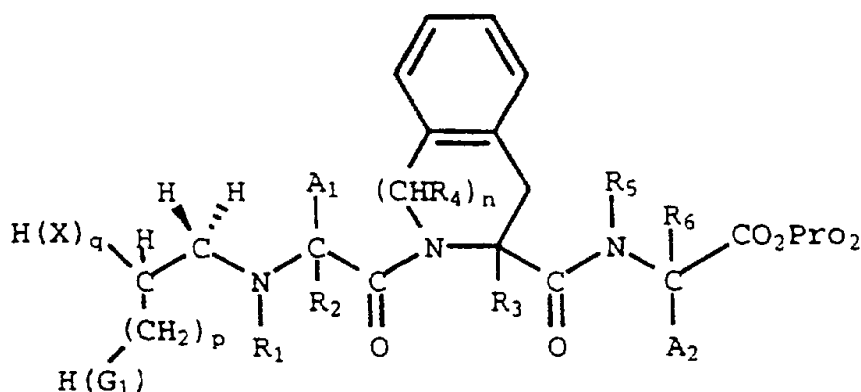
可用本领域内已知方法 (如 Fehrentz 等, Synthesis, 676 (1983)) 将式 XXXVII 化合物选择性还原成式 XXXVIII 的醛:



可采用本领域内已知方法 (如 Borch 等, J. Am. Chem. Soc.,

93, 2897 (1971)), 用式XII的胺将式XXXVIII的醛还原胺化, 得到式XXXIX化合物:

XXXIX

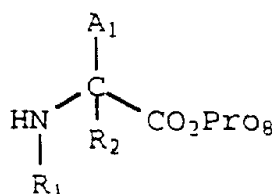


去掉XXXIX中的 Pro_2 保护基团并除去X和 G_1 上的任选保护基, 得到其中Y为 $-\text{CH}_2-$ 、Z为 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 G_2 为 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的式I化合物。

组合上述适当步骤, 本领域技术人员可制得其中Y和Z都为 $-\text{CH}_2-$ 、 G_2 为 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的式I化合物。另外, 通过组合上述适当步骤, 本领域技术人员也可制备其中Y和Z之一或二者皆为 $-\text{CH}_2-$ 、 G_2 为H、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、5-四唑基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_7)\text{OH}$ 或 CH_2OH 的式I化合物。

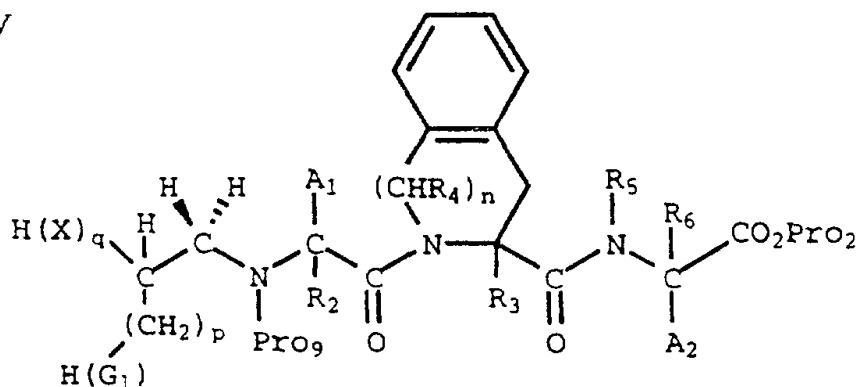
在另一种方案中, 可用本领域内已知方法 (Borch等, J. Am. Chem. Soc., 93, 2897 (1971)), 用式XXXX的胺(其中 Pro_8 为羧酸保护基团, 如烷基、苄基、对甲氧基苄基等) 将式XXXVIII的醛还原胺化, 得到式XXXXI化合物:

XXXX



可用本领域内已知方法选择性除去式 XXXXIII 化合物的 Pro_4 保护基团, 得到相应的羧酸, 该羧酸可与式 IV 的胺偶合得到式 XXXXIV 化合物:

XXXXIV



去掉 XXXXIV 的 Pro_2 保护基团, 除去 N 保护基团 Pro_9 (例如用三氟乙酸、苯硫基甲烷和溴代三甲基甲硅烷的混合物), 并除去 X 和 G_1 上的任选保护基, 得到其中 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、Z 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 R_1 为 H、 G_2 为 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的式 I 化合物。

在这些方法中, 侧链保护基团可用于保护带有反应性官能团(如羟基、羧基、氨基、巯基、胍基、咪唑基、吡啶基等)的氨基酸。用于保护任何氨基酸残基的具体保护团依待保护的侧链而定且为本领域内公知。侧链保护基团的实例包括: 用于保护羟基的乙酰基、苯甲酰基、苄基、叔丁基等; 用于保护羧基的环己基、苄基、甲基、乙基、叔丁基等; 用于保护巯基的苄基、4-甲基苄基、4-甲氧基苄基、乙酰基、乙酰氨基甲基、三苯甲基(三苯甲游基)等; 用于保护氨基的叔丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基](Fmoc)、邻苯二甲酰基(Pht)、对甲苯磺酰基(Tos)、三氟乙酰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基(Teoc)等; 用于保护咪唑基的 2, 4-

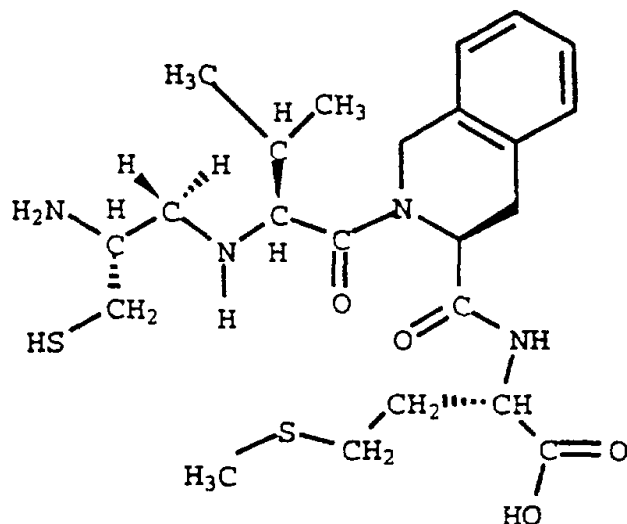
二硝基苯基、苄氧基甲基、Tos、Boc、三苯甲氧基等；用于保护吡啶基的甲酰基、Cbz、Teoc、氨基甲酸 2, 2, 2-三氯乙酯 (TROC) 等；用于保护胍基的甲苯磺酰基、硝基、二(1-金刚烷氧羰基)等。

根据需要,侧链保护基可通过(例如)在惰性溶剂或溶剂混合物中用一个或多个去保护剂处理来除去。关于保护基团和合适的去保护剂的实例,参见 M. bodansky 和 A. Bodansky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer - Verlag, Inc. (1984); 以及 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第二版, John Wiley & Sons, New York, 1991.

现在通过下述操作实施例进一步说明本发明，这些实施例为本发明的优选实施方案。除非另外指明，所有的温度均为摄氏度 (°C)。这里例举的化合物包含一个碱性部分 (如胺或取代的胺，可以以其有机或无机酸盐的形式存在。虽未在所有的实施例中均有这类明确说明，但这对于本领域技术人员是不言自明的。这些实施例仅作说明之用而无限定之意。

实施例 1

(R', S') - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸



A. (R')-N-[[2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸, 甲酯

在4°C下, 搅拌(S)-3,4-二氢-2,3(1H)-异喹啉二羧酸的2-(1,1-二甲基乙基)酯(2.0g, 7.21mmol)和L-蛋氨酸甲酯盐酸化物(1.44g, 7.21mmol)的5:15 N-甲基吡咯烷酮-CH₂Cl₂溶液。加入N,N-二异丙基乙胺(1.23ml, 7.21mmol), 随后加入N-羟基苯并三唑(974mg, 7.21mmol)。将反应混合物搅拌5分钟, 然后加入1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺·HCl(1.38g, 7.21mmol)。反应混合物回到室温, 搅拌过夜, 并在CH₂Cl₂和饱和NaCl之间分配。有机相逐次用柠檬酸、NaHCO₃和NaCl洗涤, 用MgSO₄干燥并真空浓缩, 得到2.64g(86%)化合物A。该化合物不经进一步提纯而直接用于下一步。

B. (R')-N-[(1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基)羰基]-L-蛋氨酸, 甲酯

在室温下, 用10ml 三氟乙酸和0.5ml 甲硫醚处理化合物A(2g, 6.22mmol)在10ml CH₂Cl₂中的溶液并搅拌0.5小时。将反应混合物真空浓缩, 溶于CH₂Cl₂后再浓缩。重复该过程五次, 得到透明玻璃状的化合物B(99%)。该化合物不经进一步提纯而直接用于下一步。

C. (R')-N-[[2-[N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-缬氨酰]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸, 甲酯

将化合物B(4.73mmol)溶于CH₂Cl₂(20ml)并冷却至0°C。加入

N-叔丁氧羰基-L-缬氨酸 (2.06g, 9.466mmol)、二 (2-氧代-3-噁唑烷基) 膦酰氯 (1.2g, 4.733mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (1.2g, 1.6ml, 9.466mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 24 小时。补加二 (2-氧代-3-噁唑烷基) 膦酰氯 (1.2g, 4.733mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (590mg, 0.8ml, 4.733mmol), 并将反应混合物在 0°C 下再搅拌 12 小时。将反应混合物浓缩并用色谱法分离 (硅胶, 用 50% 乙酸乙酯、50% 己烷洗脱)。收集有效级分并浓缩, 得到化合物 C, 为透明油状物 (2.4g, 97%)。

D. (R')-N-[[2-(L-缬氨酰)-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸, 甲酯

在室温下, 将化合物 C (190mg, 0.45mmol) 在甲硫醚 (0.3ml) 和 4NHCl 的二氧六环溶液中搅拌 30 分钟。将反应混合物真空浓缩, 溶于 CH₂Cl₂ (30ml) 并浓缩。重复后一过程五次, 得到透明玻璃状的化合物 D (99%)。该化合物不经进一步提纯而直接用于下一偶合步骤。

E. N²-[(1, 1-二甲基乙氧基)羰基]-N-甲氧基-N-甲基-S-(三苯甲基)-L-半胱氨酸酰胺

将 N-丁氧羰基-S-三苯甲氧基-L-半胱氨酸 (20.0g, 43.14mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺·HCl (8.3g, 43.1mmol) 和 1-羟基苯并三唑水合物 (5.8g, 43.1mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (100ml) 中。然后加入 N, O-二甲基羟胺盐酸化物 (4.91g, 50.6mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (6.13g, 8.3ml, 47.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 5 小时, 倾入水 (50ml) 中, 并用乙酸乙酯 (3×200ml) 萃取。合并有机层, 用水 (3×500ml) 和盐水 (200ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩并用色谱法分离 (硅胶、用 40%

乙酸乙酯、60% 己烷洗脱)。收集含产物的级分并浓缩, 得到化合物 E, 为白色固体 (19.95g, 92%)。

F. N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - S - (三苯甲基) - L - 半胱氨酸

将化合物 E (1.00g, 1.89mmol) 溶于四氢呋喃 (4ml) 中并将溶液冷却到 0°C。在 20 分钟内滴加 1M LiAlH₄ 的四氢呋喃溶液 (4.9ml, 4.9mmol)。在 0°C 和氮气氛围下, 将反应混合物搅拌 30 分钟。加入乙醚 (200ml), 在 0°C 下, 滴加 1M KHSO₄ (40ml) 处理反应混合物。将混合物在 0°C 下再搅拌 30 分钟并分层。有机层用饱和 NaHCO₃ (50ml)、1M KHSO₄ (50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到化合物 F, 为白色玻璃状物 (840mg, 99%), 该物不经进一步提纯而立即将其用于下一步。

G. (R', S') - N - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基 - L - 蛋氨酸, 甲酯

在室温下, 将化合物 D (0.45mmol) 和化合物 F (250mg, 0.54mmol) 溶于甲醇 (10ml) 和冰醋酸 (0.2ml) 中。将氰基硼氢化钠 (28mg, 0.45mmol) 溶于甲醇 (2ml), 并在 30 分钟内将其溶液逐滴加入。将反应混合物搅拌 3 小时。然后补加化合物 F (125 mg, 0.27mmol), 将反应混合物再搅拌 3 小时。将混合物冷却至 0°C, 缓慢加入饱和 NaHCO₃ (50ml)。然后用乙酸乙酯 (60ml) 萃取产物。乙酸乙酯层用水 (100ml) 和盐水 (100ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩并用色谱法分离 (硅胶, 用 40% 乙酸乙酯、50% 己烷洗脱)。收集含产物的级

分并浓缩, 得到化合物 G, 为透明油状物 (260mg, 67%)。

H. (R', S') - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸

在室温下, 将化合物 G (1.8g, 2.11mmol) 溶于甲醇 (30ml) 和 5N NaOH (10ml) 中。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将混合物用 5N HCl 中和至 pH 值为 6, 浓缩并溶于乙酸乙酯 (100ml) 和水 (100ml) 中。分出水层, 用 5N HCl 酸化至 pH 值为 2, 并用乙酸乙酯 (100ml) 萃取。合并有机层, 用盐水 (50ml) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到白色固体。将其溶于 CH_2Cl_2 (10ml)、三氟乙酸 (10ml) 和三乙基甲硅烷 (1.0ml), 并在室温下搅拌 40 分钟。将混合物浓缩, 溶于 CH_2Cl_2 (50ml), 然后再浓缩。重复后一过程五次, 得到粗产物, 为白色胶粘固体 (定量回收粗产物)。固体粗品用制备 HPLC 提纯 (YMC - C18 柱, 2.2×25 cm, 5 微米, 120 埃; 溶剂 A, 0.1% 三氟乙酸的水溶液; 溶剂 B, 0.1% 三氟乙酸的乙腈溶液: 40 分钟, A、B 混合物 (含 B25~35%), 流速 9ml/分; 220nm 紫外监测)。合并含化合物 H 的级分并冻干, 得到白色固体 (790mg, 75% 产率)。

mp 103-104 °C

旋光度: - 44.2° (c = 0.5, 甲醇)

MS: (M+H)⁺ 497⁺.

元素分析 (2.20 $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$, 0.80 H_2O):

计算值: C, 45.03; H, 5.68; N, 7.99; F, 13.40;

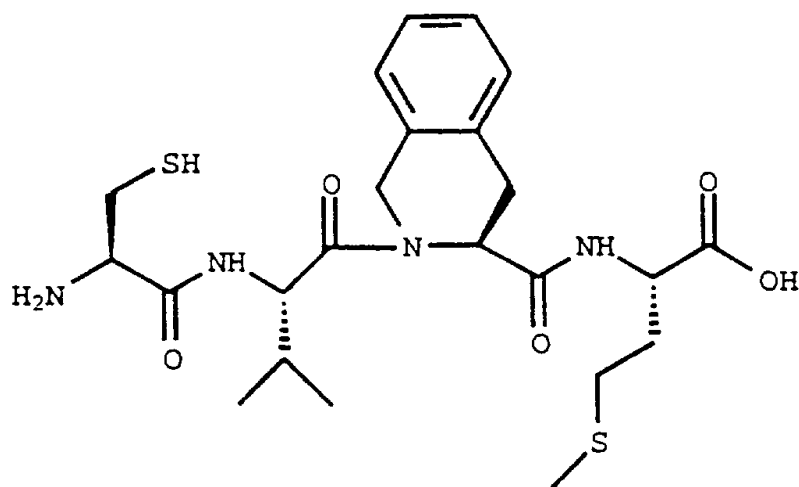
实测值: C, 45.03; H, 5.44; N, 7.95; F, 12.99.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm) 7.17 (4H, m), 4.72

(4H, m), 4.48 (1H, m), 4.29 (1H, m), 3.92 (1H, m),
3.25 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.43 (1H, m), 2.12 (3H,
m), 1.95 (3H, d), 1.83 (2H, m), 0.98 (6H, m).

实施例 2

(R') - N - [[2 - N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸



A. (R') - N - [[2 - N - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羧基] - S - (三苯甲基) - L - 半胱氨酰 - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

在 4°C 下, 用 7.5ml 三氟乙酸处理化合物 1C (1.2g, 2.3mmol) 在 7.5ml CH₂Cl₂ 中的溶液并搅拌 1 小时。将反应混合物真空浓缩, 溶于 CH₂Cl₂, 并用 N, N - 二异丙基乙胺中和。将所得溶液加入冰浴冷冻的 N - 叔丁氧羰基 - S - 三苯甲氧基 - L - 半胱氨酸 (3.21g, 6.9mmol)、苯并三唑 - 1 - 基氧基三 (三甲氨基) 氟磷酸钾 (3.05g, 6.9mmol)、N - 羟基苯并三唑 (936mg, 6.9mmol) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (1.2ml, 9mmol) 的四氢呋喃溶液中。使反应混合物回到室温并搅拌过夜。真空除去溶剂, 将残余物溶于乙酸乙酯。有机溶液逐次用饱和柠檬酸、NaHCO₃ 和 NaCl 洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩, 得到白色泡沫状残余物。在 5×16 硅胶柱上纯化, 用 25% 至 40% 的乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 1.34g (1.55mmol, 67%) 化合物 A。

作为一种供选择的方案, 将化合物 1C (3g, 5.75mmol) 加入 2N HCl 的乙酸 (10ml) 和甲硫醚 (1ml) 溶液中。搅拌 3 小时后, 真空除去溶剂, 残余物用乙醚 (3×50ml) 研制。所得物质 (2.4g) 的乙酸乙酯 (100ml) 溶液用 NaHCO_3 (20ml) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 将残余物 (2.19g) 溶于二甲基甲酰胺 (30ml) 并在 N_2 下冷却至 0°C 。向其中加入 N-叔丁氧羰基-S-三苯甲氧基-L-半胱氨酸 (2.42g, 5.21mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (905ml, 5.21mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)氟磷酸磷 (2.30g, 5.21mmol)。30 分钟后, 使反应混合物升至室温。搅拌 6 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯 (300ml) 稀释, 并逐次用饱和 NaHCO_3 (100ml)、磷酸缓冲液 ($\text{pH} = 4$, 100ml) 和 10% 氯化锂 (3×100ml) 洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物用硅胶柱提纯(用 3:1 至 1:1 的己烷/乙酸乙酯 400ml 洗脱), 得到化合物 A (4.23g, 86%)。

TLC: $R_f = 0.49$ (1:1 己烷/乙酸乙酯, 用硫酸铈铵显色);

mp: $82 - 84^\circ\text{C}$ 。

B. $(R^*) - \text{N} - [[2 - [\text{N} - [\text{N} - [(1, 1 - \text{二甲基乙氧基}) \text{羰基}] - \text{S} - (\text{三苯甲基}) - \text{L} - \text{半胱氨酸}] - \text{L} - \text{缬氨酸}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - \text{L} - \text{蛋氨酸}$

在室温下, 用 LiOH (162mg, 3.88mmol) 在 30ml H_2O 中的溶液处理化合物 A (1.34g, 1.55mmol) 在 90ml 甲醇中的溶液 3 小时。真空除去甲醇, 水溶液用水稀释, 用乙醚洗涤并用饱和柠檬酸酸化。用乙酸乙酯将产物由水相中萃取出来。有机溶液用饱和 NaCl 洗涤并用 MgSO_4 干燥, 真空除去溶剂, 得到 650mg (0.76mmol, 50%) 化合物

B, 不经进一步提纯而将其直接用于下一步。

作为一种供选择的方案, 在 0℃ 下, 向化合物 A (1.0g, 1.15mmol) 的四氢呋喃 (4ml) 溶液中加入 1N NaOH (2.30ml, 2.30mmol)。搅拌 2 小时后, 将反应混合物倾入 1N HCl (10ml) 中并用乙酸乙酯 (3×50ml) 萃取。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到化合物 B (970mg, 99%)。

TLC: R_f = 0.75 (9: 1: 0.05 氯仿/甲醇/乙酸, 用硫酸铈铵显色);

mp: 112 - 115℃。

C. (R') - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸

在室温下, 用 95ml 三氟乙酸、3ml 苯硫基甲烷、1ml 甲硫醚和 1ml 乙二硫醇的混合物处理化合物 B 3.5 小时。真空除去挥发分, 残余物用冷乙醚研制。收集到 286mg (0.56mmol, 74%) 肽的粗品沉淀, 用冷乙醚洗涤, 最后用冰醋酸萃取。将乙酸溶液冻干, 冻干物用反相 HPLC 纯化, 采用 25 - 60% 溶剂 B 在溶剂 A 中的溶液梯度洗脱 60 分钟 (溶剂 A: 0.05% 三氟乙酸的水溶液; 溶剂 B: 0.05% 三氟乙酸的乙腈溶液), 冻干后, 得到 120mg 纯化合物 C。

FAB-MS: 533 (M Na⁺), 511 (MH⁺), 362 (M-Met H⁺), 309 (M-Tic Met H⁺) .

分析结果 C₂₈H₃₄N₄O₅S₂ • C₂HF₃O₂ • H₂O:

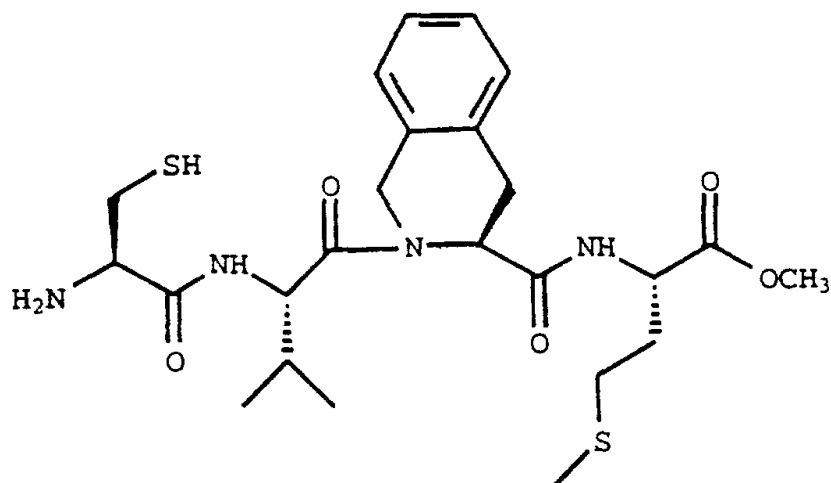
理论值: C, 47.22; H, 5.82; N, 8.85; S, 10.12; F, 8.55.

实测值: C, 47.21; H, 5.67; N, 8.60; S, 10.15; F, 8.41.

实施例 3

(R') - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3,

4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-L-蛋氨酸, 甲酯



除反应在 0°C 进行外, 采用上述由化合物 B 制备化合物 2C 的方法, 由化合物 2A (672mg, 0.72mmol) 制得标题化合物 (100mg, 27%)。

FAB-MS: 525 (MH⁺), 547 (MNa⁺).

分析结果 C₂₄H₃₆N₄O₅S₂ • 1.22C₂H₅F₃O₂ • 0.14

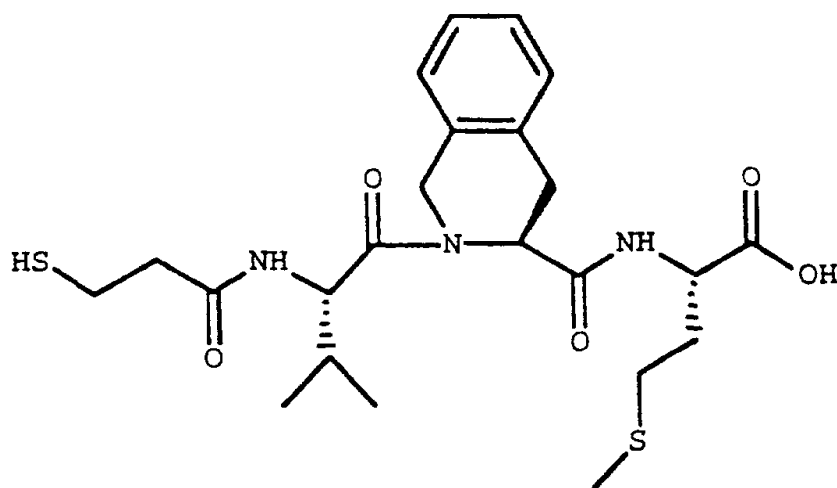
H₂O:

理论值: C, 47.66; H, 5.67; N, 8.41; S, 9.62; F, 10.44.

实测值: C, 47.66; H, 5.41; N, 8.17; S, 9.85; F, 10.42.

实施例 4

(R)-N-[[2-[N-(3-巯基-1-氧代丙基)-L-缬氨酰]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-L-蛋氨酸



A. (R') - N - [[2 - [N - [3 - [(三苯甲基) 硫基] - 1 - 氧代丙基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

在 0℃下, 用 50ml 1: 1 的三氟乙酸/ CH_2Cl_2 处理化合物 C (2.61g, 5mmol) 1 小时。真空除去挥发分, 将残余物溶于 25ml 四氢呋喃, 用 N, N - 二异丙基乙胺中和, 并将其加入冰冷的 S - 三苯甲游基 - 3 - 巯基丙酸 (5.22g, 15mmol, 根据 Kwang 等, J. Med. Chem., 13, 414 (1970) 所述方法制备)、苯并三唑 - 1 - 基氧基三 (二甲氨基) 氟磷酸钾 (6.65g, 15mmol)、N - 羟基苯并三唑 (2.03g, 15mmol) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (2.7ml) 在 75ml 四氢呋喃中的溶液中。使反应混合物回到室温并搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩, 残余物在乙酸乙酯和 NaCl 之间分配。有机相用柠檬酸、 NaHCO_3 和 NaCl 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到白色泡沫状残余物。将其在 5×16 硅胶柱上纯化, 采用 20 - 60% 乙酸乙酯/己烷作洗脱液, 得到 2.07g (55%) 化合物 A。

B. (R') - N - [[2 - [N - [3 - [(三苯甲基) 硫基] - 1 - 氧代丙基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸

按上述化合物 2B 的制备方法, 用 LiOH 处理化合物 A (1.59g, 2.1mmol), 得到 1.25g (88%) 化合物 B。

C. (R')-N-[[2-[N-(3-巯基-1-氧代丙基)-L-缬氨酰]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸

按化合物 3A 的制备中所述方法, 将化合物 B (740mg, 1mmol) 在三氟乙酸/苯硫基甲烷/甲硫醚/乙硫醇中去保护。除去挥发分后, 将残余物用乙醚/戊烷研制, 沉淀的粗产物用冷戊烷洗涤, 然后用 0.5% 的三氟乙酸的乙腈溶液萃取。乙腈溶液用等体积的 0.5% 的三氟乙酸水溶液稀释, 冻干后, 将残余物用反相 HPLC 纯化, 得到化合物 C。

FAB-MS: 496 (MH⁺), 518 (MNa⁺).

分析结果 C₂₃H₃₃N₃O₅S₂ • 0.46C₂HF₃O₂ • 0.03

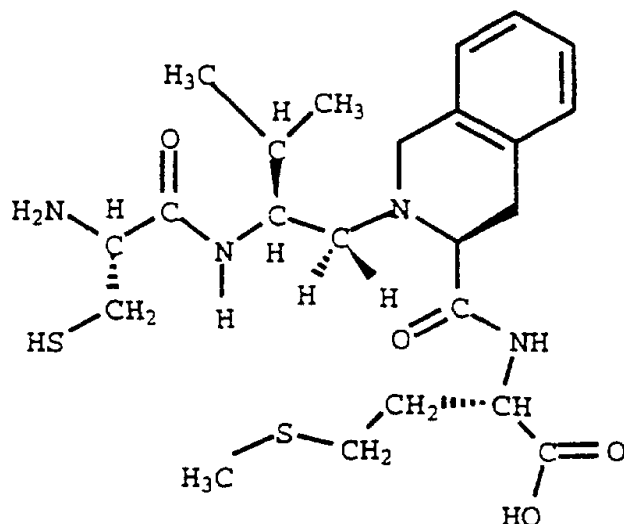
H₂O:

理论值: C, 52.40; H, 6.16; N, 7.79; S, 11.91; F, 4.73.

实测值: C, 52.40; H, 6.24; N, 7.79; S, 11.91; F, 4.72.

实施例 5

(R', R')-N-[[2-[2-(L-半胱氨酰氨基)-3-甲基丁基]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸



A. N^2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - N - 甲氧基 - N - 甲基 - L - 缬氨酸酰胺

将 N, O - 二甲基盐酸胍 (4.91g, 50.6mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (100ml) 中。加入 N - 叔丁氧羰基 - L - 缬氨酸 (10.0g, 46mmol)、1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲氨基丙基) 碳二亚胺盐酸化物 (9.7g, 50.6mmol) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (6.13g, 8.3ml, 47.5mmol)。在室温下, 将反应混合物搅拌 16 小时, 浓缩并用色谱法分离 (硅胶, 用 40% 乙酸乙酯、60% 己烷洗脱)。收集有效级分并浓缩, 得到化合物 A, 为透明油状物 (3.5g, 42%)。

B. N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - L - 缬氨酸

采用上述由化合物 1E 制备化合物 1F 的方法, 由化合物 A (3.5g, 11.8mmol) 制得化合物 B (2.6g, 99%; 无色油状物)。

C. (R') - N - [[2 - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - 甲基丁基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

在室温下, 向化合物 B (2.6g, 11.82mmol) 和化合物 1B (4.66g, 13.0mmol) 的甲醇 (100ml) 溶液中加入冰醋酸 (2.0ml)。在 30 分钟内分批加入氰基硼氢化钠 (743mg, 11.82mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。将混合物冷却至 $0^\circ C$ 。缓慢加入饱和 $NaHCO_3$ (100ml) 并用乙酸乙酯 (200ml) 萃取产物。乙酸乙酯层用水 (200ml) 和盐水 (100ml) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 浓缩并用色谱法纯化 (硅胶, 用 50% 乙醚、50% 己烷洗脱)。收集含产物的级分并浓缩, 得到化合物 C, 为透明油状物 (1.5g, 30%)。

D. (R' , R') - N - [[2 - [2 - [[N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基]

基] - S - (三苯甲基) - L - 半胱氨酸[氨基] - 3 - 甲基丁基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

在室温下, 将化合物 C (1.5g, 2.96mmol) 在甲硫醚 (0.4ml) 和 4N HCl 的二氧六环溶液中搅拌 30 分钟。将混合物浓缩, 溶于 CH_2Cl_2 (30ml), 然后再浓缩。重复后一过程五次, 得到胺盐酸化物, 为透明玻璃状物。将其溶于二甲基甲酰胺 (20ml) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (383mg, 0.52ml, 2.96mmol) 中。将该溶液逐滴加入搅拌下的 N - 叔丁氧羰基 - S - 三苯甲基 - L - 半胱氨酸 (1.65g, 3.55mmol)、1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲氨基丙基) 碳二亚胺 $\cdot \text{HCl}$ (737mg, 3.85mmol) 和 1 - 羟基苯并三唑水合物 (519mg, 3.85mmol) 的二甲基甲酰胺 (30ml) 溶液中。将反应混合物搅拌 16 小时。将混合物倾入水 (100ml) 中并用乙酸乙酯 ($2 \times 100\text{ml}$) 萃取产物。合并乙酸乙酯层, 用水 ($3 \times 200\text{ml}$) 和盐水 (100ml) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 浓缩并用色谱法纯化 (硅胶, 用 50% 乙酸乙酯、50% 己烷洗脱)。收集含产物的级分并浓缩, 得到化合物 D, 为透明油状物 (1.9g, 75%)。

E. (R^*, R^*) - N - [[2 - [2 - (L - 半胱氨酸氨基) - 3 - 甲基丁基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸

采用上述由化合物 1G 制备化合物 1H 的方法, 由化合物 D (1.4g, 1.64mmol) 制得化合物 E (50%)。

mp 112-113 °C

旋光度: - 55.7° ($c = 0.5$, 甲醇)

MS: $(M+H)^+$ 497+.

元素分析 2.20 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_2$, 0.80 H_2O :

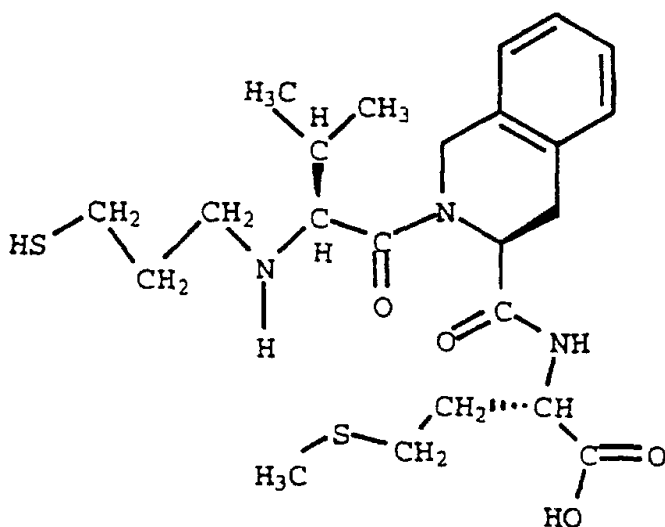
计算值: C, 43.123; H, 5.02; N, 6.84;

实测值: C, 42.83; H, 5.12; N, 7.13.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm) 7.28 (4H, m), 4.57 (2H, m), 4.39 (1H, m), 4.22 (2H, m), 4.11 (1H, m), 3.14 (4H, br m), 2.55 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.10 (3H, s), 1.97 (3H, m), 0.98 (6H, m).

实施例 6

(R') - N - [[2 - [N - (3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸



A. 3 - [(三苯甲基) 巯基] - N - 甲氧基 - N - 甲基丙酰胺

向搅拌下的 S - 三苯甲氧基 - 3 - 巯基丙酸 (4.5g, 12.9mmol, 根据 Kwang 等, J. Med. Chem., 13, 414 (1970) 所述方法制备) 的 CH_2Cl_2 (40ml) 溶液中加入 N, N - 二异丙基乙胺 (2.2ml, 12.9mmol), 随后加入苯并三唑 - 1 - 基氧基三 (二甲氨基) 氟磷酸磷 (5.7g, 12.9mmol)。数分钟后, 补加二异丙基乙胺 (2.2ml, 12.9mmol), 并同时加入 N, O - 二甲基盐酸胍 (1.31g, 13.5mmol)。将溶液在室温下搅拌 2 小时。补加 CH_2Cl_2 (80ml), 溶液用 1N KHSO_4 (3 $\times$)、饱和 NaHCO_3 (3 $\times$) 和盐水 (2 $\times$) 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥并浓缩。残余

物用乙酸乙酯/己烷重结晶两次,得到化合物 A (4.12g, 82%)。

B. [(三苯甲基)硫基]丙醛

采用上述由化合物 1E 制备化合物 1F 的方法,由化合物 A (1.8g, 5.2mmol) 制得化合物 B (1.5g, 88%)。

C. (R')-N-[[2-[N-[3-[(三苯甲基)硫基]丙基]-L-缬氨酰]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸, 甲酯

采用与上述由化合物 5B 和化合物 1B 制备化合物 5C 类似的方法,由化合物 B (1.5g, 4.6mmol) 和化合物 1D (2.2g, 5.2mmol) 制得化合物 C (1.8g, 53%)。

D. (R')-N-[[2-[N-(3-巯基丙基)-L-缬氨酰]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸

采用与上述由化合物 1G 制备化合物 1H 类似的方法,由化合物 C (700mg, 0.94mmol) 制得化合物 D (白色粉末, 49%)。

MS (M+H)⁺ 482⁺

¹H-NMR(CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm) 7.23-7.13 (4H, m),

4.65-4.49 (4H, m), 4.26 (1H, m), 3.22 (1H, m),

3.06-2.88 (3H, m), 2.51-2.35 (4H, m), 1.97 (3H, s),

2.33-1.77 (4H, m), 1.10-1.07 (6H, m).

元素分析·C₂₃H₃₄N₃O₄S₂·1.2C₂HF₃O₂,

1.35 H₂O:

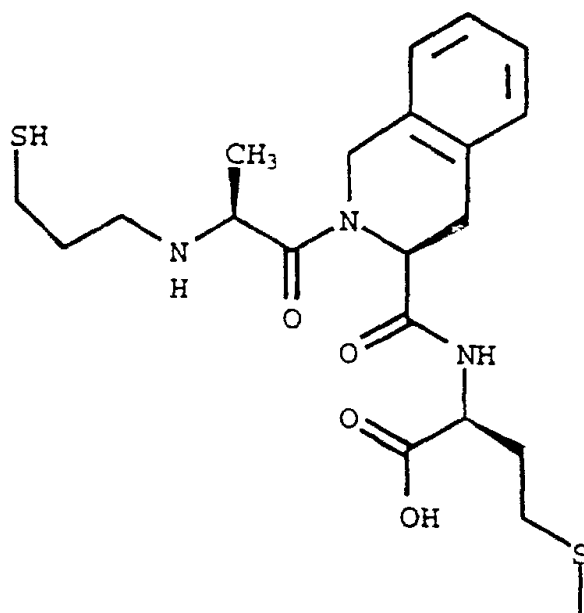
计算值: C, 47.53; H, 5.95; N, 6.55; S, 9.99; F, 10.68;

实测值: C, 47.54; H, 5.85; N, 6.69; S, 9.76; F, 10.66.

旋光度: -33.8° (c = 0.7, 甲醇).

实施例 7

(R') - N - [[2 - [N - (3 - 巯基丙基) - L - 丙氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸



A. (R') - N - [[2 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羧基] - L - 丙氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

将化合物 1A (4.0g, 9.47mmol) 在甲硫醚 (0.5ml) 和 4N HCl 的二氧六环 (10ml) 溶液中搅拌 30 分钟。将混合物浓缩, 溶于 CH_2Cl_2 (50ml), 再浓缩。重复后一过程五次, 得到胺盐酸化物, 为透明玻璃状物。将其溶于 CH_2Cl_2 (40ml) 中并冷却至 0°C 。加入叔丁氧羰基 - L - 丙氨酸 (3.58g, 18.93mmol)、二 (2 - 氧代 - 3 - 咪唑烷基) 磷酰氯 (4.82g, 19.93mmol) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (3.68g, 5.0ml, 28.40mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 24 小时。将反应混合物浓缩并用色谱法分离 (硅胶, 用 40% 乙酸乙酯、60% 己烷洗脱)。收集含产物的级分并浓缩, 得到化合物 A, 为白色玻璃状物 (4.6g, 99%)。

B. (R') - N - [[2 - [N - [3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - L - 丙氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

在室温下, 将化合物 A (2.5g, 5.07mmol) 在甲硫醚 (0.3ml) 和 4N HCl 的二氧六环 (10ml) 溶液中搅拌 30 分钟。将混合物浓缩, 溶于 CH_2Cl_2 (30ml), 再浓缩。重复后一过程五次, 得到胺盐酸化物, 为透明玻璃状物。在室温下, 将该物质和化合物 6B (4.4g, 13.25mmol) 溶于甲醇 (100ml) 和冰醋酸 (2.0ml) 中。在 30 分钟内分批加入氰基硼氢化钠 (833mg, 13.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。将混合物冷却至 0°C , 并缓慢加入饱和 NaHCO_3 (100ml)。然后用乙酸乙酯 (200ml) 萃取产物, 乙酸乙酯层用水 (200ml) 和盐水 (100ml) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 浓缩并用色谱法分离 (硅胶, 用 50% 乙酸乙酯、50% 己烷洗脱)。收集含产物的级分并浓缩, 得到化合物 B, 为透明油状物 (2.0g, 56%)。

C. (R')-N-[[2-[N-(3-巯基丙基)-L-丙氨酰]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基] 羰基]-L-蛋氨酸

采用上述由化合物 1G 制备化合物 1H 的方法, 由化合物 B 制得化合物 C。

mp $81-82^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -43.3^\circ$ ($c=1.0$, 甲醇),

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ 454^+$.

元素分析:

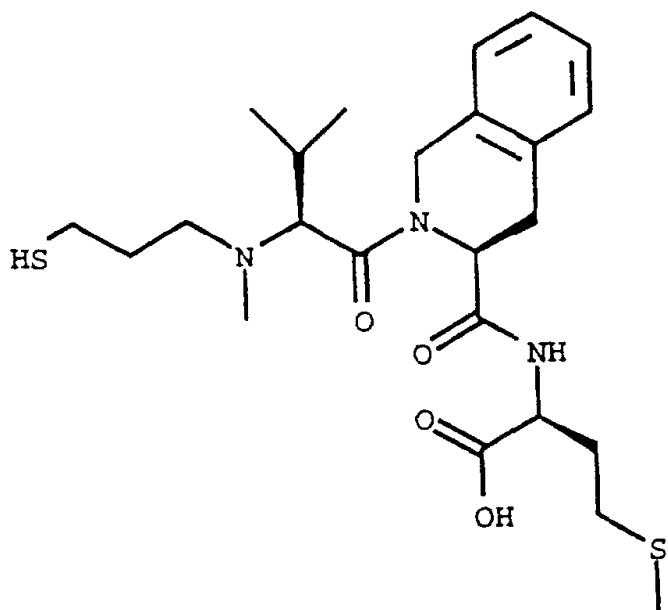
计算值: C, 46.82; H, 5.89; N, 7.12.

实测值: C, 46.83; H, 5.52; N, 7.05.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm) 7.16 (4H, m), 4.67 (2H, m), 4.56 (2H, m), 4.51 (1H, m), 4.39 (1H, m), 4.03 (1H, m), 3.19 (2H, m), 3.01 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.35 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.86 (2H, m), 1.51 (3H, m).

实施例 8

(R') -N- [[2- [N- (3- 巯基丙基) -N- 甲基-L- 缬氨酰] 1, 2, 3, 4- 四氢- 3- 异喹啉基] 羧基] -L- 蛋氨酸



A. (R') -N- [[2- [N- [(9H- 芴- 9- 基甲氧基) 羧基] -N- 甲基-L- 缬氨酰] -1, 2, 3, 4- 四氢- 3- 异喹啉基] 羧基] -L- 蛋氨酸, 甲酯

采用化合物 7A 的制备中所述方法对化合物 1A (2.0g, 4.733mmol) 进行 N 去保护。将得到的胺盐酸化物溶于 CH_2Cl_2 (20ml) 并冷却至 0°C 。加入 Fmoc-N-甲基-L-缬氨酸 (1.67g, 4.733mmol)、二 (2-氧代-3-噁唑烷基) 膦酰氯 (2.41g, 9.467mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.45g, 3.3ml, 18.9mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 4 小时。将反应混合物浓缩并用色谱法分离 (硅胶, 用 40% 乙酸乙酯、60% 己烷洗脱), 得到化合物 A, 为白色玻璃状物 (2.4g, 78%)。

B. (R') -N- [[2- [N- [3- [(三苯甲基) 硫基] 丙基] -N- 甲基-L- 缬氨酰] -1, 2, 3, 4- 四氢- 3- 异喹啉基] 羧基] -L- 蛋

氨酸, 甲酯

在室温下, 将化合物 A (1.20g, 2.309mmol) 在乙腈 (30ml) 和二乙胺 (2.4ml) 中搅拌 1 小时。将混合物浓缩, 溶于 CH_2Cl_2 (50ml), 然后再浓缩。重复后一过程七次, 得到胺, 为透明玻璃状物。在二氧六环 (10ml) 中, 4NHCl 将该胺转化成盐酸盐。将所得溶液浓缩, 溶于 CH_2Cl_2 (50ml), 然后再浓缩。重复后一过程三次, 得到胺盐酸化物, 为透明玻璃/油状混合物。在室温下, 将该产物与化合物 6B (1.33g, 4.018mmol) 溶于甲醇 (35ml) 和冰醋酸 (0.6ml) 中。在 1 小时内分批加入氰基硼氢化钠 (253mg, 4.018mmol)。将反应混合物搅拌 16 小时。将混合物冷却至 0°C 并缓慢加入饱和 NaHCO_3 (50ml)。然后用乙酸乙酯 (100ml) 萃取产物。乙酸乙酯层用水 (100ml) 和盐水 (50ml) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并浓缩并用色谱法分离 (硅胶, 用 95% 二氯甲烷、5% 甲醇洗脱)。收集含有所需化合物的级分并浓缩, 得到化合物 B, 为透明油状物 (1.4g, 52%)。

C. (R') - N - [[2 - [N - (3 - 巯基丙基) - N - 甲基 - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸

采用上述由化合物 1G 制备 1H 的方法, 由化合物 B (1.3g, 1.73mmol) 制得化合物 C (60% 产率)。

mp $85-86^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31.9^\circ$ ($c=0.7$, 甲醇)

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ 496^+$

元素分析:

计算值: C, 49.38; H, 6.17; N, 6.59; F, 9.84;

实测值: C, 49.50; H, 6.39; N, 6.41; F, 9.70.

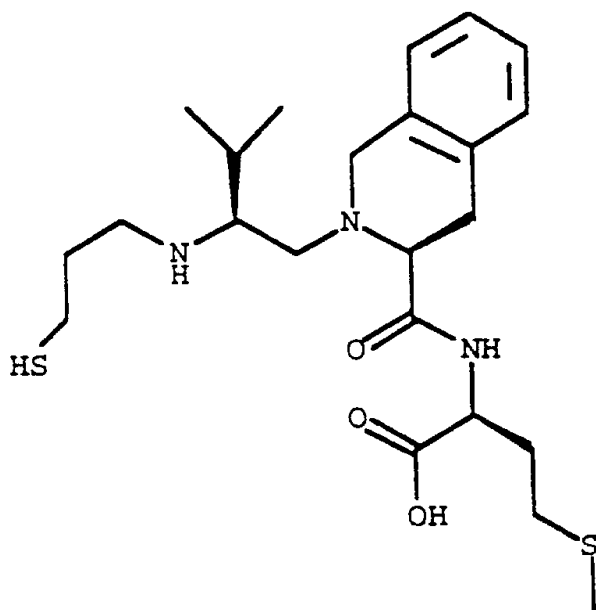
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm) 7.21 (4H, m), 4.87

(2H, m), 4.55 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.06 (2H, m),

2.48 (2H, m), 2.32 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.98 (3H, s), 1.88 (3H, m), 1.22 (3H, d, J=7.03Hz), 0.95 (3H, d, J=6.45Hz).

实施例 9

(R', R') - N - [[2 - [2 - [(3 - 巯基丙基) 氨基] - 3 - 甲基丁基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸



A. (R') - N - [[2 - [2 - [[3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] 氨基] - 3 - 甲基丁基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

采用上述由化合物 7A 制备化合物 7B 的二步法, 由化合物 5C (2.00g, 3.95mmol) 制得化合物 A (1.7g, 54%), 但在第二步中, 仅用 1.1 当量 (4.34mmol) 化合物 6B 和 1.1 当量 (4.34mmol) 氰基硼氢化钠。

B. (R', R') - N - [[2 - [2 - [(3 - 巯基丙基) 氨基] - 3 - 甲基丁基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸

采用上述由化合物 1G 制备化合物 1H 的方法, 由化合物 A

(1.6g, 2.21mmol) 制得化合物B (70% 产率)。

mp 68-69°C

$[\alpha]_D^{25} = -19.2^\circ$ (c=0.6, 甲醇)

MS: $(M+H)^+$ 468+.

元素分析:

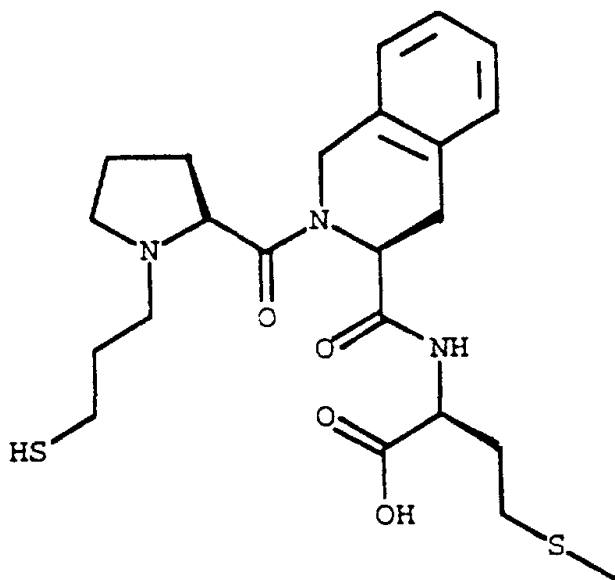
计算值: C, 49.40; H, 6.25; N, 6.78; F, 11.49;

实测值: C, 49.40; H, 6.50; N, 6.60; F, 11.33.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm) 7.18 (4H, m), 4.64 (1H, m), 4.04 (2H, m), 3.84 (1H, m), 3.25 (2H, m), 3.12 (2H, m), 2.77 (2H, m), 2.67 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.18 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.02 (4H, m), 1.03 (3H, d, $J=6.45\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=7.03\text{Hz}$).

实施例 10

(R') - N - [[2 - [N - (3 - 巯基丙基) - L - 脯氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸



A. (R') - N - [[2 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羧基] - L - 脯氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 甲酯
采用上述由化合物 1A 制备化合物 8A 的二步法, 由化合物 1A

(2.0g, 4.73mmol) 制得化合物 A (1.2g, 49%), 但第二步中用叔丁氧羰基-L-脯氨酸 (2.04g, 9.46mmol) 代替 Fmoc-N-甲基-L-缬氨酸。

B. (R')-N-[[2-[N-[3-[(三苯甲基)硫基]丙基]-L-脯氨酰]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸, 甲酯

采用上述由化合物 7A 制备化合物 7B 的方法, 由化合物 A (1.20g, 2.31mmol) 制得化合物 B (透明油状物, 1.5g, 89%)。

C. (R')-N-[[2-[N-(3-硫基丙基)-L-脯氨酰]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸

采用上述由化合物 1G 制备化合物 1H 的方法, 由化合物 B (1.5g, 2.04mmol) 制得化合物 C (70% 产率)。

mp 54-55 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -50.0^{\circ}$ (c=0.7, 甲醇)

MS: (M+H)⁺ 480⁺.

元素分析:

计算值: C, 48.75; H, 5.75; N, 6.74; F, 10.51;

实测值: C, 48.63; H, 5.92; N, 6.65; F, 10.66.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm) 7.18 (4H, m), 4.67

(2H, m), 4.53 (2H, m), 4.41 (1H, m), 4.30 (1H, m),

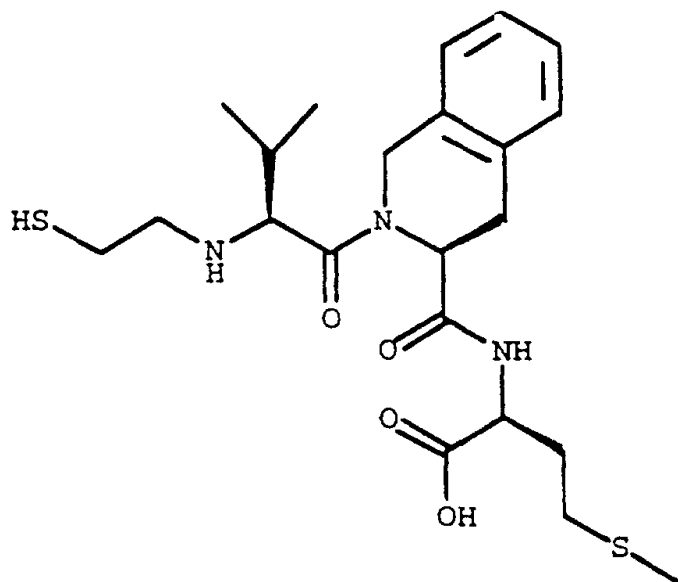
3.72 (1H, m), 3.24 (4H, m), 2.70 (1H, m), 2.46 (2H,

m), 2.34 (1H, m), 2.11 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.96

(3H, s), 1.87 (4H, m).

实施例 11

(R')-N-[[2-[N-(2-硫基乙基)-L-缬氨酰]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸



A. 2 - [(三苯甲基) 硫基] - N - 甲氧基 - N - 甲基乙酰胺

采用上述化合物 6A 的制备方法制得化合物 A (6.0g, 76%), 但用三苯甲基硫代乙酸 (7.0g, 20.96mmol) 代替 S - (三苯甲基) - 3 - 巯基丙酸。

B. [(三苯甲基) 硫基] 乙醛

采用上述由化合物 6A 制备化合物 6B 的方法, 由化合物 A (2.0g, 5.3mmol) 定量制得化合物 B。

C. (R') - N - [[2 - [N - [2 - [(三苯甲基) 硫基] 乙基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

采用上述由化合物 6B 制备化合物 6C 的方法, 由化合物 B (5.3mmol) 和化合物 1C (2.8g, 5.3mmol) 制得化合物 C (490mg, 12.8%)。

D. (R') - N - [[2 - [N - (2 - 巯基乙基) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸

采用上述由化合物 6C 制备化合物 6D 的方法, 由化合物 C (490mg, 0.68mmol) 制得化合物 D (白色粉末, 50% 产率)。

mp 94-96°C

$[\alpha]_D^{25} = -36.7^\circ$ (c=0.81, 甲醇)

MS: $(M+H)^+ 468^+$.

元素分析:

计算值: C, 48.38; H, 5.87; N, 7.05; F, 9.57;

实测值: C, 48.39; H, 6.09; N, 7.14; F, 9.60.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm) 7.19 (4H, m), 4.58

(4H, m), 3.07 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.47 (1H, m),

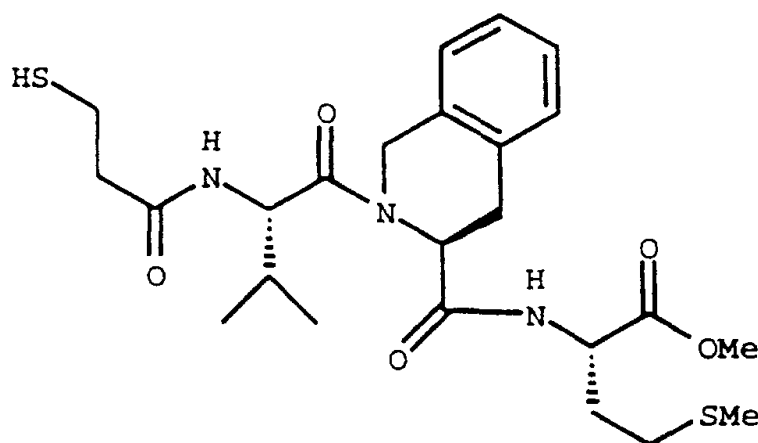
2.29 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.97 (3H, s), 1.90 (2H,

m), 1.07 (6H, m).

实施例 12

(R')-N-[[2-[N-(3-巯基-1-氧代丙基)-L-缬氨酰]

-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-L-蛋氨酸, 甲酯



向化合物 4A (480mg, 0.64mmol) 在 5ml CH_2Cl_2 中的溶液中, 交替滴加三乙基甲硅烷 (223mg, 3.06ml, 1.9mmol) 在 10ml CH_2Cl_2 中的溶液和三氟乙酸 (10ml)。将反应混合物在室温和氮气氛下搅拌 40 分钟, 然后真空浓缩。将残余物用乙醚/戊烷研制, 收集沉淀, 用更多的乙醚和戊烷洗涤, 然后用乙腈/0.5% 三氟乙酸萃取。溶液用 H_2O /0.5% 三氟乙酸稀释, 冻干后得到 250mg (0.5mmol, 77%) 酯粗品, 为白色固体。用反相 HPLC 纯化 (35-90% 溶剂 B 在溶剂 A 中的浓度梯度, 洗脱 100 分钟; 溶剂 A: 0.05% 的三氟乙酸水溶液; 溶剂 B:

0.05% 的三氟乙酸的乙腈溶液), 得到 105mg (0.21mmol, 32%) 纯标题化合物, 为无定形白色粉末。

FAB-MS: 510 MH^+ , 508 MH^- .

1H NMR: δ 7.3-7.4 (m), 4.8-5.2 (m), 3.83 (s);
3.77 (s), 3.2-3.7 (m), 2.5-2.9 (m), 2.2 (s), 2.1 (s),
1.2 (m).

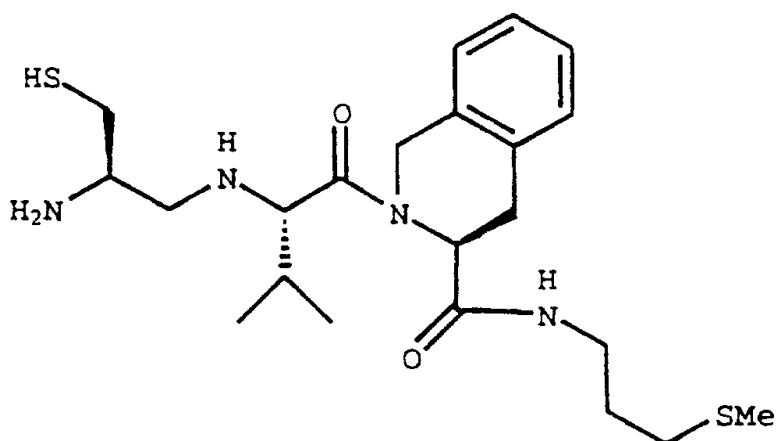
分析结果 $C_{24}H_{35}N_3O_5S_2 \cdot H_2O$:

理论值: C 54.66; H 7.06; N 7.97; S 12.16;

实测值: C 54.79; H 6.64; N 7.84; S 11.91.

实施例 13

(R' , S') - 2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰]
- 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - [3 - (甲硫基) 丙基] - 3 - 异喹啉羧酰胺



A. (S) - 2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羧基] - 1, 2, 3, 4 - 四
氢 - N - [3 - (甲硫基) 丙基] - 3 - 异喹啉羧酰胺

向已氮吹洗且冰冷的 N - 叔丁氧羰基 - L - (1, 2, 3, 4 - 四氢)
异喹啉 - 3 - 羧酸酯 (3.0g, 10.8mmol) 和 3 - 甲硫基丙胺 (1.13g,
10.8mmol) 在 40: 13 的 CH_2Cl_2 /N - 甲基吡咯烷酮中的悬浮液中, 加
入 N, N - 二异丙基乙胺 (1.85ml, 10.8mmol) 和 N - 羟基苯并三唑
(1.46g, 10.8mmol)。在 $0^\circ C$ 下搅拌 5 分钟后, 加入 1 - (3 - 二甲氨基

丙基) - 3 - 乙基碳二亚胺盐酸化物 (2.07g, 0.8mmol), 1 小时内得到透明溶液。使反应混合物缓慢回到室温并搅拌过夜。溶液逐次用饱和 NaCl、柠檬酸、饱和 NaHCO_3 和饱和 NaCl 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并真空浓缩。将所得残余物溶于 CHCl_3 并用饱和 NaCl 洗涤数次。有机层用 MgSO_4 干燥并真空浓缩, 得到化合物 A (3.91g, 10.2mmol, 94%), 为无色油状物。

B. (R') - 2 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - [3 - (甲硫基) 丙基] - 3 - 异喹啉羧酰胺

在氮气氛下, 将化合物 A (10.2mmol) 在 40ml 1:1 的三氟乙酸/ CH_2Cl_2 中搅拌 1 小时。将溶液真空浓缩。加入 CH_2Cl_2 , 再将溶液浓缩。再重复后一过程两次。将残余物溶于 CH_2Cl_2 , 用 N, N - 二异丙基乙胺 (1.77ml, 10.2mmol) 处理, 然后将其加入冰冷且氮吹洗 (大约 20 分钟) 的 N - 叔丁氧羰基 - L - 缬氨酸 (4.42g, 20.4mmol)、二(2 - 氧代 - 3 - 噻唑烷基) 膦酰氯 (5.19g, 20.4mmol) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (3.55ml, 20.4mmol) 在 CH_2Cl_2 中的反应混合物中。再加入 0.9ml N, N - 二异丙基乙胺将 pH 值调至 6, 然后将反应混合物置于 4°C 的氮气氛冷室中过夜。溶液逐次用饱和 NaCl、50mM KHSO_4 、饱和 NaHCO_3 和饱和 NaCl 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥并真空浓缩, 得到油状残余物。用闪色谱法纯化 (5×12 硅胶柱。用 12.5% 至 50% 的乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到化合物 B (1.9g, 4.1mmol)。

C. (R', S') - 2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - [3 - (甲硫基) 丙基] - 3 - 异喹啉羧酰胺

在 0℃下, 将氮吹洗的化合物 B (0.93g, 2.0mmol) 和甲硫醚 (1.5ml, 20mmol) 在 20ml 1:1 的三氟乙酸-CH₂Cl₂中的溶液搅拌 1 小时。将混合物真空浓缩, 溶于 CH₂Cl₂, 再次真空浓缩。重复后一过程数次, 直至 CH₂Cl₂溶液的 pH 值为 4。将其最后一次浓缩。然后在氮气气氛下, 在无水甲醇中将其与化合物 1F 合并, 并滴加 N,N-二异丙基乙胺使溶液的 pH 值为 7。分批加入固体 NaBH₃CN (160mg, 2.8mmol), 使反应混合物在室温下反应过夜。用 4 滴冰醋酸将 pH 值由 9 调至 6, 然后再将反应混合物搅拌 1.5 小时。将混合物真空浓缩, 将残余物在冰上冷却, 并在冷乙酸乙酯和饱和 NaHCO₃ 中分配。有机相用饱和 NaCl 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并真空浓缩。将残余物用闪色谱法纯化 (2×18cm 硅胶柱, 用 25% 以及 40% 的乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到 625mg (0.79mmol, 40%) 化合物 C。

D. (R', S') - 2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - [3 - (甲硫基) 丙基] - 3 - 异喹啉羧酰胺

向氮吹洗的化合物 C (0.79mmol) 在 5ml CH₂Cl₂ 中的溶液中, 交替滴加三氟乙酸 (15ml) 和三乙基甲硅烷 (10ml)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 真空浓缩并用乙醚和戊烷研制, 得到固体残余物。收集该固体, 用乙醚和戊烷洗涤数次, 然后用冰醋酸萃取。将酸溶液冻干, 得到黑色油状残余物。将该残余物溶于 50:50 乙腈/0.5% 三氟乙酸-H₂O/0.5% 三氟乙酸中, 通过 Norit 过滤除去黑色, 然后用制备 HPLC 纯化, 采用 20% 至 50% B 在 A 中的溶液梯度洗脱 (A 为 0.05% 的三氟乙酸水溶液, B 为 0.05% 的三氟乙酸的乙腈溶液)。将含产物的级分冻干, 得到 27mg (0.06mmol, 8%) 标题化合物, 为白色

无定形粉末。

FAB MS: MH^+ 453.

1H NMR (CD_3OD): δ 7.0-7.2 (m), 4.5-4.9 (m), 3.9 (d), 3.7 (d), 2.9-3.5 (m), 2.6-2.9 (m), 2.3 (dt), 1.9-2.2 (m), 1.6 (m), 1.4-1.5 (m), 0.9-1.1 (dd).

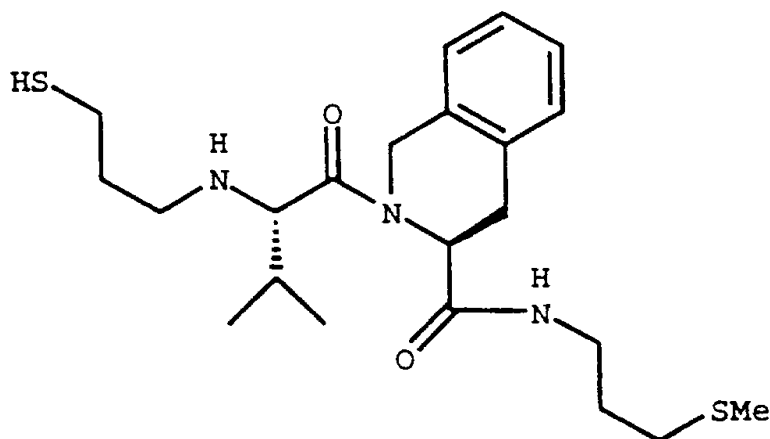
分析结果 $C_{22}H_{35}N_4O_2S_2 \cdot 1.95$ 三氟乙酸 $\cdot 2.10 H_2O$:

理论值: C, 43.70; H, 5.83; N, 7.87; S, 9.01; F, 15.61.

实测值: C, 43.67; H, 5.52; N, 7.55; S, 8.67; F, 15.83.

实施例 14

(R') - 2 - [N - (3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - [3 - (甲硫基) 丙基] - 3 - 异喹啉羧酰胺



A. (R') - 2 - [N - [(三苯甲基) 巯基] 丙基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - [3 - (甲硫基) 丙基] - 3 - 异喹啉羧酰胺

在 $0^\circ C$ 下, 将氮吹洗的化合物 13B (0.95g, 1mmol)、三氟乙酸 (10ml) 和甲硫醚 (1.5ml, 20mmol) 在 10ml CH_2Cl_2 中的溶液搅拌 1 小时, 然后真空浓缩。将残余物溶于 CH_2Cl_2 并浓缩 (重复此过程四次)。然后将胺盐与化合物 6B 一起溶于 15:1 的四氢呋喃 - 甲醇混合溶剂

中。用 N, N - 二异丙基乙胺将 pH 值调至 7, 然后在数分钟内分批加入固体 NaBH_3CN (160mg, 2.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 此时用数滴乙酸将 pH 值下调至 6。补加 NaBH_3CN (80mg, 1.4mmol), 然后将反应混合物再搅拌 24 小时。将混合物冷却至 0°C , 加入乙酸乙酯和 NaHCO_3 处理。分离各相, 有机相用饱和 NaCl 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物用闪色谱法纯化 ($2 \times 20\text{cm}$ 硅胶柱, 用 25% 以及 40% 的乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到 385mg (0.55mmol, 28%) 化合物 A。

B. (R^*) - 2 - [N - (3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - [3 - (甲巯基) 丙基] - 3 - 异喹啉羧酰胺

在 0°C 和氮气气氛下, 将化合物 A 在 95:3:1:1 的三氟乙酸 - 苯硫基甲烷 - 甲硫醚 - 乙二醇 (50ml) 溶液中搅拌 3 小时。真空除去挥发分, 残余物用 HPLC 分析: 剩余大量起始原料。在室温下, 重复用 95:3:1:1 的三氟乙酸 - 苯硫基甲烷 - 甲硫醚 - 乙二醇的处理 2 小时。将混合物真空浓缩, 残余物用制备 HPLC (C-18) 纯化。采用 20-50% 溶剂 B 在溶剂 A 中的浓度梯度洗脱, 并将含产物的级分冻干 (溶剂 A 为 0.05% 的三氟乙酸水溶液, 溶剂 B 为 0.05% 的三氟乙酸的乙腈溶液), 得到标题化合物 (63.6mg, 0.15mmol, 27%), 为蓬松的白色无定形粉末。

FAB MS: MH^+ 438.

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.0-7.3 (m), 4.5-4.9 (m), 4.15 (d), 2.8-3.4 (m), 2.1-2.5 (m), 1.7-2.1 (m), 1.601.7 (m) 1.4-1.5 (m), 0.9-1.1 (dd).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ (甲醇) -27.8°.

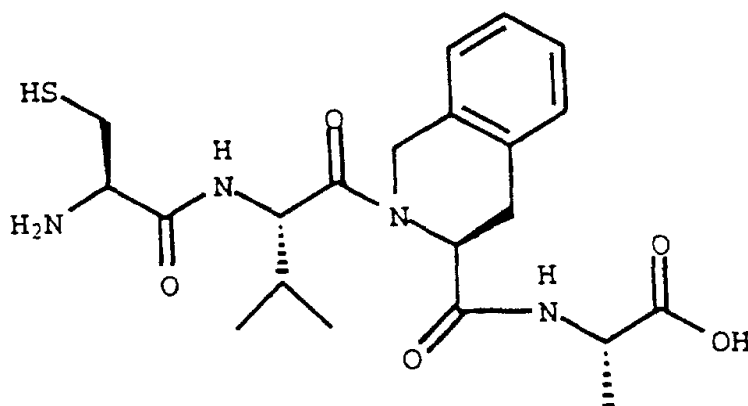
分析结果 $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 \cdot \text{三氟乙酸}$

$\cdot \text{H}_2\text{O}$:

理论值: C, 50.69; H, 6.56; N, 7.39; S, 11.28; F, 10.02;
 实测值: C, 50.67; H, 6.60; N, 6.96; S, 11.61; F, 10.03.

实施例 15

(R') - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 丙氨酸



在 Applied Biosystems 430A 型肽合成装置上, 利用 N - 甲基吡咯烷酮 (NMP) HOBt t - Boc 仪器内设化学程序, 通过固相方法逐步合成被保护的肽中间体。叔丁氧羰基 - L - Ala - PAM 树脂 (0.5g, 0.23mmol) 由市场购得。氨基酸以它们的 N - 叔丁氧羰基衍生物的形式偶合, 用对甲氧基苄基保护半胱氨酸的反应性侧链。相继用 33% 和 50% 的三氟乙酸的 CH_2Cl_2 溶液处理 10 分钟, 在每一循环周期内除去叔丁氧羰基。用 10% 的 N, N - 二异丙基乙胺的 CH_2Cl_2 溶液中和 α - 氨基。在室温下, 用 DDC/HOBT 在 NMP/ CH_2Cl_2 混合物中的溶液偶合每个氨基酸。任何剩余的游离氨基均用 10% 乙酸酐/5% N, N - 二异丙基乙胺的 CH_2Cl_2 溶液乙酰化 10 分钟。最后的偶合之后, 按上述方法除去 N - 叔丁氧羰基。干燥的、被保护的肽基树脂

重 584mg (93%)。

将上面得到的全部产物同时去保护，并用无水液态 HF 按如下方法处理而将其从树脂上裂解下来：将肽基树脂 (584mg) 放入带有搅拌棒的 Kel-F HF 反应器中，用 0.75ml 苯硫基甲烷、0.25ml 乙二硫醇和 0.25ml 甲硫醚处理。在 HF 装置中，将反应器抽空并在干冰/乙醇浴中冷却。将约 10ml HF 由钢瓶中蒸入反应器，并用冰水浴代替干冰浴。将反应混合物在 4℃ 下搅拌 1.5 小时，然后真空排除 HF 30 分钟。将产物沉淀并用乙醚洗涤，然后溶于 15% 的乙酸水溶液，并经过滤与树脂分开。将滤液在干冰上冷冻并冻干，得到 103mg 肽产物粗品。将等分试样 (10mg) 加入 YMC ODS - AQ C18 柱 (10×250mm, 5m) 中，在下述条件下操作反相 HPLC：溶剂 A：0.05% 的三氟乙酸水溶液，溶剂 B：0.05% 的三氟乙酸的乙腈溶液；10 - 50% 溶剂 B 在溶剂 A 中的线性浓度梯度，洗脱 40 分钟；流速：8ml/分。合并含有在 30.2 分洗脱的主峰 (220nm) 级分并冻干，得到 7mg 标题化合物，为白色蓬松的粉末。分析 HPLC：YMC ODS - AQ C18 (4.6×250mm)；220nm, 1.0ml/分：5% 至 60% 溶剂 B 在溶剂 A 中的线性浓度梯度，洗脱 40 分钟 (溶剂 A：0.05% 的三氟乙酸水溶液；溶剂 B：0.05% 的三氟乙酸的乙腈溶液)，保留时间：21.7 分钟。

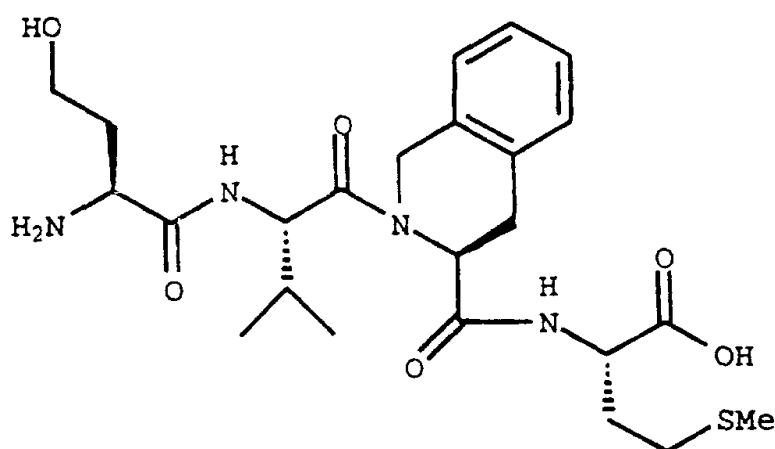
H.I.: >98%.

MS: 451⁺ (M+H)⁺.

¹H NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm) 7.12 (m, Ar-H), 5.60-5.90 (m), 4.22 (m), 3.95 (m), 3.08 (J= 5.9 Hz), 2.07 (J= 11.1 Hz), 1.86 (J= 16.4 Hz), 1.27 (J= 7.0 Hz), 1.17 (J= 7.0 Hz), 1.06 (J= 7.6 Hz), 1.00 (J= 6.0 Hz), 0.94 (J= 6.5 Hz).

实施例 16

$(R', R') - N - [2 - [N - (2 - \text{氨基} - 4 - \text{羟基} - 1 - \text{氧代丁基}) - L - \text{缬氨酸}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸}$



采用实施例 15 中所述的固相方法, 制得标题化合物 (6mg, 白色蓬松粉末), 但作如下改动:

$N - \text{叔丁氧羰基} - L - \text{Met} - \text{PAM}$ 树脂 (0.59g, 0.25mmol) 从市场购得。高丝氨酸的反应性侧链以苄基醚的形式保护。

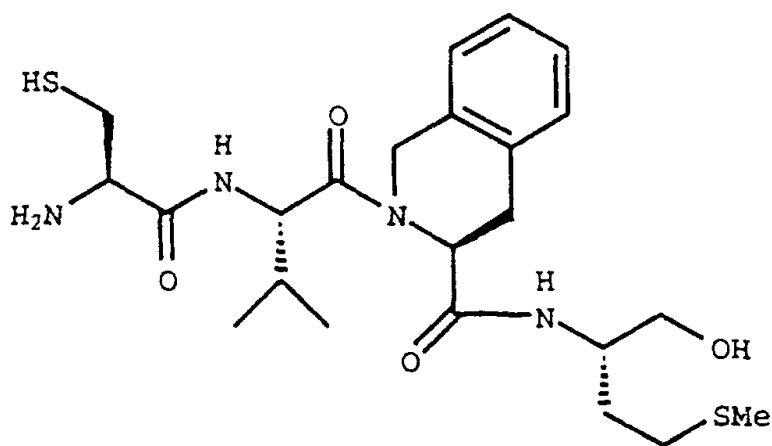
MS: $(M+H)^+$ 509 $^{+}$.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz): δ (ppm) 7.52 (m), 7.24 (m), 5.14 (m), 5.02 (m), 5.06 (m), 5.09 (m), 4.7 (m), 4.5 (m), 3.78 (m), 3.64 (m), 3.19 (m), 2.72 (m), 2.39 (m), 1.92 (m), 1.12 (m), 1.03 (m).

观察到旋转异构体

实施例 17

$(R', R') - 2 - [N - (L - \text{半胱氨酸}) - L - \text{缬氨酸}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - N - [1 - \text{羟甲基} - 3 - (\text{甲硫基}) \text{丙基}] - 3 - \text{异喹啉羧酰胺}$



采用实施例 15 所述的固相方法, 制得标题化合物 (5.5mg, 玻璃状固体), 但作如下改动:

N-叔丁氧羰基-L-Met-PAM 树脂 (1.0g, 0.42mmol) 从市场购得。

用 LiBH_4 处理, 将四肽产物从树脂上裂解下来。在 0°C 下, 在 1 小时内, 向 0.788g (0.26 mmol) 四肽树脂在 30ml 无水四氢呋喃中的悬浮液中, 分四批滴加 LiBH_4 (28mg, 1.30mmol) 在 5ml 无水四氢呋喃中的溶液, 将混合物升温至室温并搅拌 1 小时。加入冰醋酸 ($4 \times 1\text{ml}$) 处理反应。补加冰醋酸 (5ml), 随后加入 15% 的乙酸水溶液 (10ml)。通过过滤将产物由树脂中分离, 并逐次用冰醋酸、15% 乙酸和水洗涤。将滤液冻干, 得到被保护的肽醇粗品, 为玻璃状固体。

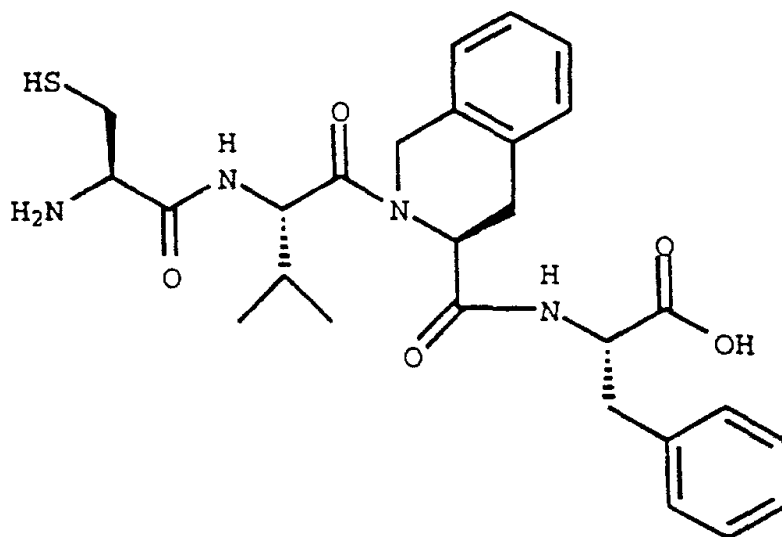
将被保护的肽醇悬浮在 15ml CH_2Cl_2 中, 并在室温下用 1.5ml 苯硫基甲烷、0.5ml 乙二硫醇、0.5ml 甲硫醚和 19ml 三氟乙酸处理。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。残余物用乙醚洗涤并倾析 ($4 \times 15\text{ml}$)。将该残余物溶于冰醋酸 (2ml) 和 15% 乙酸 (45ml) 中, 然后冻干。按实施例 15 所述方法将冻干物 (20mg) 用反相 HPLC 纯化, 得到 5.5mg 标题化合物。

MS: (M+H)⁺ 497⁺.

¹H NMR (400MHz, d6 DMSO, 30°C): δ (ppm) 8.70 (m, 可置换), 8.13 (br s, 可置换), 7.50 (m, 可置换), 7.17 (m, 5H, Ar-H), 6.49 (br s, 可置换, CONH), 4.50-5.15 (m, a-H's), 4.15 (br, 可置换), 3.69 (br, 可置换), 3.01 (d, J=6.4 Hz), 2.75-2.95 (m), 2.32 (m), 2.16 (m), 1.99 (s), 1.77 (m), 1.50 (m), 1.24 (s), 1.02 (d, J=6.84 Hz), 0.96 (d, J=6.4 Hz).

实施例 18

(R^{*}) - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 苯丙氨酸



A. (R^{*}) - 2 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羧基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉羧酸, 苯甲酯

将 (S) - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 - 3 - 羧酸苄酯 (S) - 扁桃酸盐 (按 B. O. T. Kammermeier 等, Synthesis, 1157 (1992) 所述方法制备) (80g, 0.19mol) 在 2 l 乙酸乙酯和 1 l 0.9M 的碳酸氢钠之间分配。有机层用硫酸镁干燥并蒸发, 得到油状物。将油状物溶于 600ml 二氯甲烷中, 将溶液在氮气氛下冷却至 5°C。逐次用 N - 叔丁氧羰基 - L - 缬氨酸 (46g, 0.21mol)、N, N - 二异丙基乙胺 (60ml, 44.5g, 0.35mol) 和二 (2 - 氧代 - 3 - 咪唑烷基) 膦酰氯 (58.3g, 0.23mol) 处

理, 每次加料后均冷却使之回到 5℃。将混合物在 5℃下搅拌过夜, 得到稀浆状物。将混合物倾入 2 l 乙酸乙酯中, 并逐次用 1.5 l 盐酸、1 l 水、1.5 l 1N 碳酸氢钠和 1 l 盐水洗涤。将水溶液的第二份 1 l 乙酸乙酯萃取液与第一份合并。第三份萃取液主要含有极性较强的物质, 不予合并。合并含产物的萃取液并蒸发, 得到油状物。真空抽吸至恒重, 得到 82.3g (93% 产率) 产物, 为无色粘稠油状物, 静置时该油状物部分固化。

B. (R') - 2 - L - 缬氨酰 - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉羧酸, 苯甲酯

在室温下, 将化合物 A (7.94g, 0.017mol) 在 1M HCl/乙酸 (34ml) 中的溶液搅拌 2 小时。补加 1M HCl 的乙酸溶液 (23.5ml)。将反应混合物再搅拌 1.5 小时, 真空除去溶剂。加入乙酸乙酯, 将反应混合物真空浓缩。残余物用己烷研制并真空干燥, 得到化合物 B (6.26g, 99%)。

mp: 80-83°C

TLC: $R_f = 0.65$ (9:1:0.05 氯仿/甲醇 / 乙酸

用硫酸铈铵显色)

MS: $(M+H)^+ 367$.

C. (R') - 2 - [N - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - S - 三苯甲基 - L - 半胱氨酰] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉羧酸, 苯甲酯

在 0℃和氮气氛下, 向 N - 叔丁氧羰基 - S - 三苯甲氧基 - L - 半胱氨酸 (7.78g, 16.8mmol) 在二甲基甲酰胺 (80ml) 中的溶液中, 加入苯并三唑 - 1 - 基氧基三 (二甲氨基) 氟磷酸镆 (7.42g, 16.8mmol)

和 N, N - 二异丙基乙胺 (2.92ml, 16.8mmol)。搅拌 30 分钟后, 加入化合物 B (6.96g, 16.8mmol, 1 当量) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (2.92ml, 16.9mmol)。在 0°C 下搅拌 16 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯 (500ml) 稀释, 并随后用饱和 NaHCO_3 (100ml) 和 10% LiCl ($4 \times 100\text{ml}$) 洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 干涉并真空浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化 (400ml, 用 1:4 至 3:7 的乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到化合物 C (10.46g, 77%)。

mp: 85 - 87°C

TLC: $R_f = 0.40$ (2:1 己烷/乙酸乙酯, 用硫酸铈铵显色)

D. (R') - 2 - [N - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - S - (三苯甲基) - L - 半胱氨酰] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉羧酸

在 0°C 下的化合物 C (8.61g, 10.6mmol) 的四氢呋喃/甲醇 (40ml, 3:1) 溶液中, 加入 1N LiOH (15.9ml, 15.9mmol)。在 0°C 下搅拌 1 小时并在室温下搅拌 1 小时后, 用水 (20ml) 稀释反应混合物, 并加入 1N 盐酸 (pH = 2)。反应混合物用乙酸乙酯 ($2 \times 100\text{ml}$) 萃取。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到化合物 D (8.54g, 73% (HPLC))。

MS: (M-H)⁻ 720.

^1H NMR 400 MHz (CD_3OD): 0.89 (d, 3H, $J=5.86$), 1.00 (d, 3H, $J=5.86$), 1.45 (s, 9H), 2.03 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.92 (m 1H), 3.14 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.62-5.41 (m, 4H), 7.27 (m, 19H).
 ^{13}C NMR 100 MHz (CD_3OD): 17.4, 19.0, 28.0, 30.2, 31.0, 33.6, 45.5, 51.5, 54.1, 64.6, 66.5, 79.8, 126.0, 126.6, 126.8, 126.9, 127.2, 127.8, 128.2,

129.3, 131.4, 131.8, 140.6, 144.1, 154.9, 170.5,
171.7, 173.6.

E. (R') -N- [[2- [N- [N- [(1, 1-二甲基乙氧基) 羰基]
-S-三苯甲基-L-半胱氨酰] -L-缬氨酰] -1, 2, 3, 4-四
氢-3-异喹啉基] 羰基] -L-苯丙氨酸, 甲酯

在 0°C 和氨气氛下, 向化合物 D (573mg, 0.70mmol, 88wt%) 二
甲基甲酰胺 (3ml) 溶液中, 加入 L-苯丙氨酸甲酯 (181mg,
0.84mmol)、N-甲基吗啉 (184ml, 1.68mmol) 和苯并三唑-1-基氧
基三(二甲氨基) 氟磷酸锑 (371mg, 0.84mmol)。在 0°C 下搅拌 16 小
时后, 反应混合物用乙酸乙酯 (100ml) 稀释, 并随后用饱和 NaHCO₃
(30ml)、1% KHSO₄ (30ml) 和 10% LiCl (3×30ml) 洗涤。有机层用
Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物在 Merck 硅胶上纯化
(100ml, 用 3: 1 至 2: 1 的己烷/乙酸乙酯洗脱), 得到化合物 E
(458mg, 76%)。

mp: 88 - 92°C

TLC: R_f = 0.15 (2: 1 己烷/乙酸乙酯, 用硫酸铈铵显色)

F. (R') -N- [[2- [N- [N- [(1, 1-二甲基乙氧基) 羰基]
-S-三苯甲基-L-半胱氨酰] -L-缬氨酰] -1, 2, 3, 4-四
氢-3-异喹啉基] 羰基] -L-苯丙氨酸

在 0°C 下, 向化合物 E (376mg, 0.426mmol) 的四氢呋喃 (5ml) 溶
液中加入 1N NaOH (0.853ml, 0.853mmol)。搅拌 3 小时后, 反应混
合物用乙酸乙酯 (100ml) 和水 (50ml) 稀释, 用 1N 盐酸 (pH = 2) 调节
pH 值。分离各层, 水层用乙酸乙酯 (2×100ml) 萃取。合并有机层, 用
Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到化合物 F (0.354g, 96%)。

mp: 125 – 129°C

TLC: $R_f = 0.65$ (9: 1: 0.05 氯仿/甲醇/乙酸, 用硫酸铈铵显色)

G. (R') - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 苯丙氨酸

(实施例 18G 中所用的所有溶剂均经脱气处理。) 在 0°C 和氮气氛下, 向化合物 F (377mg, 0.434mmol) 的二氯甲烷 (2ml) 溶液中加入三乙基甲硅烷 (0.69ml, 4.34mmol) 和三氟乙酸 (2ml)。在 0°C 下搅拌 1 小时并在室温下搅拌 1 小时后, 真空除去溶剂。将残余物溶于甲醇 (5ml), 加入水 (3ml)。过滤沉淀, 将一半滤液用制备 HPLC 纯化 (YMC ODS S - 10, 30×500mm, 21ml/分, 36 - 90% CH₃OH 水溶液/ 0.1% 三氟乙酸的浓度梯度), 得到标题化合物 (54mg, 40%)。

mp: 127 - 142°C

TLC: $R_f = 0.32$ (4: 1: 1 丁醇/乙酸/水, 用硫酸铈铵显色)

MS: (M+H)⁺ 527.

$[\alpha]_D = -9.9^\circ$ [c=0.102, CH₃OH]

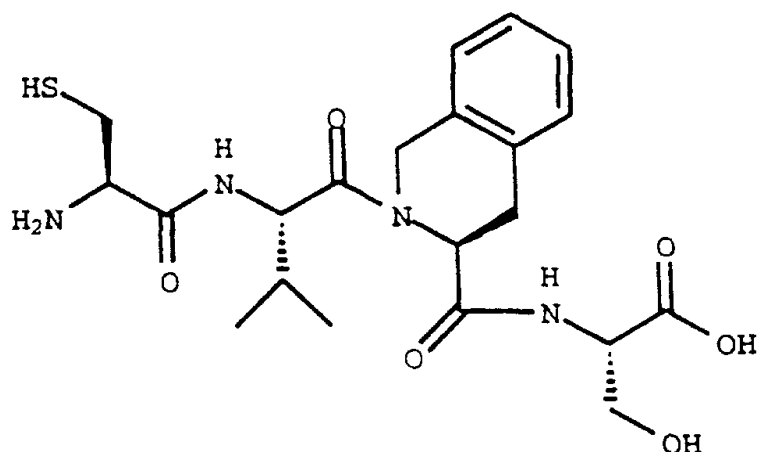
¹H NMR 400 MHz (CD₃OD): 0.096-1.74 (m, 6H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.88-3.42 (m, 6H), 4.07, 4.23 (dd, 1H, J=5.13, 5.55), 4.44-5.00 (m, 5H, 也是水峰), 7.06-7.26 (m, 9H).

¹³C NMR 100 MHz (CD₃OD): 18.3, 18.6, 19.7, 19.9, 26.5, 26.9, 31.4, 31.6, 31.7, 32.3, 37.6, 38.4, 44.0, 47.3, 47.5, 54.9, 55.3, 55.5, 55.8, 56.0, 56.9, 57.0, 57.6, 127.1, 127.2, 127.6, 127.8, 127.9, 128.0, 128.8, 129.4, 130.4, 130.5, 131.0, 132.9, 133.3, 134.8, 134.9, 138.0, 138.6, 168.4, 169.2, 171.5, 172.8, 173.1, 173.3, 174.2, 175.1.

实施例 19

(R') - N - [[2 - [N - (L - 光胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3,

4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-L-丝氨酸

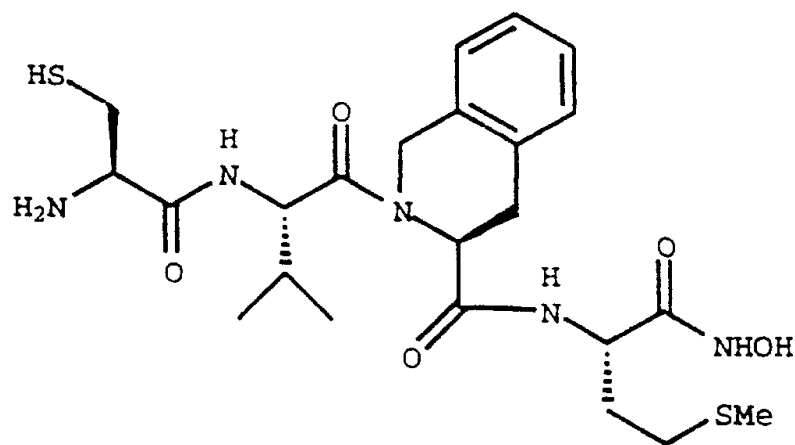


用类似于上述由化合物 18D 制备化合物 18G 的三步法, 由化合物 L-丝氨酸甲酯和化合物 18D (574mg) 制得标题化合物 (137mg, 37%; 无色固体)。

MS: 467 (M + H)⁺

实施例 20

(R')-N-[[2-[N-(L-半胱氨酰)-L-缬氨酰]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-N-羟基-L-蛋氨酰胺



A. O-四氢吡喃-2-基羟胺

在室温和氮气氛围下, 向 N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (20g,

0.2123mol) 的四氢呋喃 (350ml) 溶液中加入二氢吡喃 (17.0ml, 0.187mol) 和对甲苯磺酸单水合物 (400mg)。8 小时和 24 小时后补加二氢吡喃 (5.6ml, 0.062mol)。将反应混合物过滤并浓缩至 150ml。然后加入二氢吡喃 (11.2ml, 0.125mol) 和对甲苯磺酸单水合物 (800mg)。搅拌 16 小时后, 将反应混合物真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯 (400ml) 中并用饱和 NaHCO_3 ($3 \times 150\text{ml}$) 洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物用己烷 ($3 \times 200\text{ml}$) 研制, 得到 N-羟基邻苯二甲酰亚胺的四氢吡喃基醚 (23.9g, 78%)。

mp: $> 210^\circ\text{C}$

TLC: $R_f = 0.81$ (3:7 己烷/乙酸乙酯, 用 UV254nm 显色)

MS: $(M + H)^+ 248$

向上面制备的中间体 (23.64g, 0.095mol) 的甲苯 (60ml) 溶液中, 加入甲胍 (5.59 ml, 0.105mol)。在 80°C 加热 1 小时后, 真空除去溶剂。残余物用乙醚 (20ml) 研制并过滤。将固体溶于己烷中, 用活性炭处理, 用硅藻土过滤, 将滤液浓缩至 50ml。将晶体过滤并干燥, 得到化合物 A (5.542g, 50%)。

mp: $33-38^\circ$

TLC: $R_f = 0.67$ (1:4 己烷 / 乙酸乙酯
用硫酸铈铵显色)。

MS: $(M+H)^+ 118$.

^1H 400 MHz (CDCl_3): 1.53-1.78 (m, 6H), 3.57 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 5.49 (br s, 2H).

^{13}C 100 MHz (CDCl_3): 19.6, 25.3, 28.8, 62.5, 102.5

B. $(R^*) - N - [[2 - [N - [N - [(1, 1 - \text{二甲基乙氧基}) \text{羰基}]$

-S-三苯甲基-L-半胱氨酸]-L-缬氨酸]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羧基-N-四氢吡喃-2-基氧基-L-蛋氨酸胺

在 0°C 和氮气氛围下, 向化合物 2B (400mg, 0.469mmol) 的二甲基甲酰胺 (3ml) 溶液中连续加入化合物 A (55mg, 0.469mmol)、N, N-二异丙基乙胺 (81.5ml, 0.469mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)氟磷酸盐 (207mg, 0.469mmol)。在 0°C 下搅拌 18 小时后, 将反应混合物用乙酸乙酯 (70ml) 稀释, 并顺次用饱和 NaHCO₃ (30ml)、1% KHSO₄ (30ml) 和 10% LiCl (3×30ml) 洗涤。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到化合物 B (427mg, 96%)。

mp: 113 - 115°C

TLC: R_f = 0.85 (9: 1: 0.05 氯仿/甲醇/乙酸, 用硫酸铈铵显色)

MS: (M + H)⁺ 952

C. (R')-N-[[2-[N-(L-半胱氨酸)-L-缬氨酸]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-N-羟基-L-蛋氨酸胺

采用类似于上述由化合物 18F 制备化合物 18G 的方法, 由化合物 B (323mg, 0.340mmol) 制得化合物 C (72mg, 33%)。

mp: 135-139°C

TLC: R_f = 0.17 (9:1:0.05 氯仿/甲醇/乙酸, 用硫酸铈铵显色)

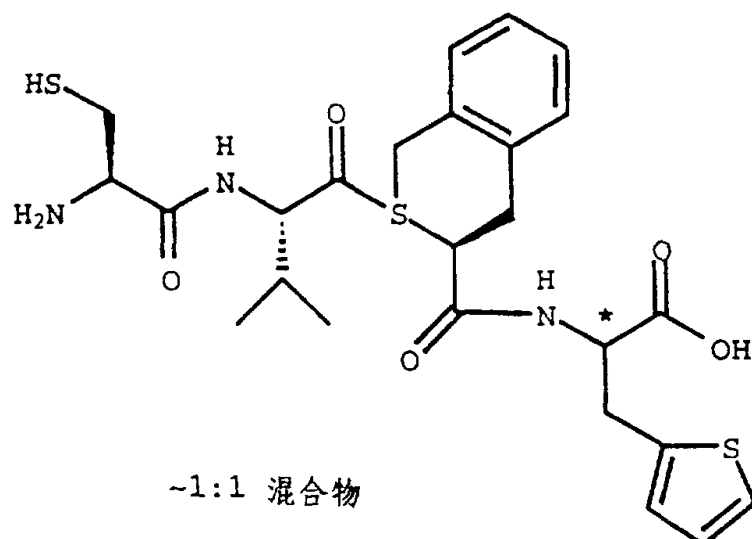
MS: (M+H)⁺ 526.

¹H NMR 400 MHz (CD₃OD): 1.06 (m, 6H), 1.99, 2.05 (s, 3H), 1.89-2.45 (m 5H), 2.90-3.18 (m, 4H), 4.00-5.20 (m, 6H), 7.22 (b m, 4H).

实施例 21

(R')-N-[[2-[N-(L-半胱氨酸)-L-缬氨酸]-1, 2, 3,

4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-3-(2-噻吩基)-D,L-丙氨酸



A. 3-(2-噻吩基)-D,L-丙氨酸, 甲酯

在0℃下, 在R,S-α-氨基-2-噻吩丙酸(2g, 11.68mmol)和甲醇(75ml)的淤浆中鼓泡通入无水HCl, 直至溶液成为均相。将混合物在室温下搅拌16小时, 回流3小时, 然后真空浓缩。将固体溶于水(50ml)中, 用CH₂Cl₂(3×50ml)萃取。水层用10%NaHCO₃碱化并用CH₂Cl₂(4×50ml)萃取。合并碱性部分的有机萃取液, 用MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到化合物A(2.0g, 93%)。

TLC: R_f = 0.51 (9/1/0.05 氯仿/甲醇/乙酸, 用硫酸铈铵/钼酸铵/硫酸/水显色)

MS: (M + H)⁺ 186

B. (R')-N-[[2-[N-[N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-S-三苯甲基-L-半胱氨酰]-L-缬氨酰]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-3-(2-噻吩基)-D,L-丙氨酸, 甲酯

将N,N-二异丙基乙胺(0.130ml, 0.748mmol)加入化合物18D(0.539g, 0.748mmol)、化合物A(0.138g, 0.748mmol)、苯并三

唑-1-基氧基三(二甲氨基)氟磷酸磷(0.331g, 0.748mmol)的乙腈(15ml)/二甲基甲酰胺(3ml)溶液中,并在室温下搅拌16小时。反应混合物用1N HCl(100ml)处理,并用乙酸乙酯(3×100ml)萃取。合并有机层,依次用10% NaHCO₃(2×100ml)和10% LiCl(2×100ml)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物用闪色谱法纯化(用4/1的己烷/丙酮洗脱),得到化合物B(0.616g, 93%)。

mp: 51 - 56°C

TLC: R_f = 0.56 (2/1 己烷/丙酮, 用硫酸铈铵/钼酸铵/硫酸/水显色)

MS: (M + H)⁺ 889

C. (R^{*}) - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - 3 - (2 - 噻吩基) - D, L - 丙氨酸

采用类似于上述由化合物18E制备化合物18G的二步法,由化合物B(0.61g, 0.687mmol)制得化合物C(57%)。

mp: 140 - 147°C

TLC: R_f = 0.28 (9/1/0.05 氯仿/甲醇/乙酸, 用硫酸铈铵/钼酸铵/硫酸/水显色)

MS: (M+H)⁺ 533.

[α]_D²² = - 20.0° (c 0.05, CH₃OH)

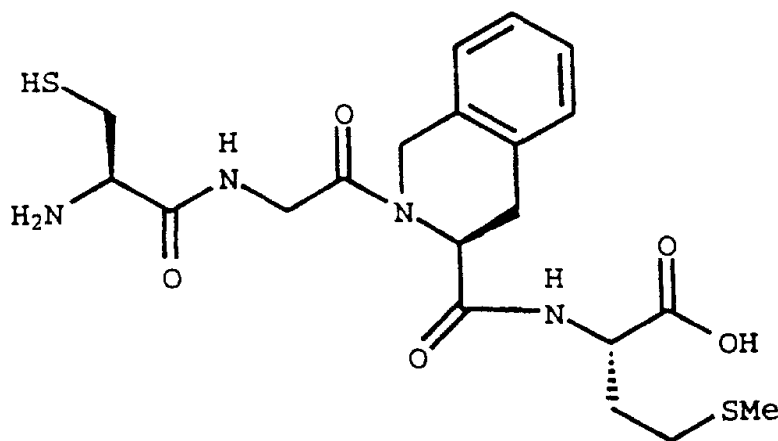
¹H (CD₃OD): 0.98 (d, 1.5 H, J = 5.3), 1.00 (d, 1.5 H, J = 6.4), 1.03 (d, 1.5 H, J = 7.1), 1.05 (d, 1.5 H, J = 6.4), 2.20-2.40 (m, 1 H), 2.91-3.35 (m, 6 H), 4.05-4.13 (m, 1 H), 4.58-5.10 (m, 5 H), 6.72-6.92 (m, 2 H), 7.14-7.50 (m, 5 H)

元素分析计算值: C₂₅H₃₂N₄O₅S₂ . 0.55 H₂O.

C₂HF₃O₂ : C, 49.39; H, 5.23; N, 8.53; S, 9.77; F, 8.68. 实测值: C, 49.64; H, 5.32; N, 8.60; S, 9.57; F, 8.25.

实施例 22

(R') - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酰) 甘氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸



A. (R') - N - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基) 羧基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

在室温和氩气氛下, 将 HCl/二氧六环 (无水, 4M, 0.18ml, 0.007mmol) 加入化合物 1A (1.5g, 3.55mmol) 在 CH₃OH/四氢呋喃 (20/3ml) 中的悬浮液中。15 小时后, 将反应混合物真空浓缩。将残余物用乙醚研制数次, 将固体干燥, 得到化合物 A (1.14g, 100%)。

B. (R') - N - [[2 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羧基] 甘氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

在 0°C 和氩气氛下, 将二 (2 - 氧代 - 3 - 噁唑烷基) 膦酰氯 (1.08g, 4.24mmol) 加入搅拌下的化合物 A (1.14g, 3.53mmol)、N - 叔丁氧羰基甘氨酸 (0.68g, 3.88mmol) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (2.02mol, 1.50g, 11.6mmol) 的 CH₂Cl₂ (14ml) 溶液中。搅拌 2.5 天后, 将反应混合物在乙酸乙酯 (35ml) 和 10% HCl (10ml) 之间分配。

水层用乙酸乙酯 (2×30ml) 萃取。合并有机萃取液, 顺次用 10% HCl (2×10ml)、水 (2×20ml)、饱和 NaHCO₃ (2×10ml) 和饱和 NaCl (2×20ml) 洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 B (1.7g, 100%), B 不经进一步提纯而直接使用。

MS: [M + H]⁺ 480⁺

TLC: R_f = 0.75 (乙酸乙酯, 用紫外、钼酸铈铵显色)

C. (R^{*}) - N - [[2 - [N - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - S - 三苯甲基) - L - 半胱氨酰] 甘氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

采用上述由化合物 1A 制备化合物 B 的二步法, 由化合物 B (1.64g, 3.41mmol) 制得化合物 C (82%), 但第二步中用 N - 叔丁氧羰基 - S - 三苯甲氧基 - L - 半胱氨酸 (0.78g, 1.67mmol) 代替 N - 叔丁氧羰基甘氨酸。

TLC: R_f = 0.69 (乙酸乙酯, 用紫外、钼酸铈铵显色)

D. (R^{*}) - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酰) 甘氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸

采用类似于上述由化合物 1G 制备化合物 1H 的方法, 由化合物 C (1.09g, 1.58mmol) 制得化合物 D (39%), 但标题化合物用硅胶色谱法 (用 CHCl₃ 和 CHCl₃/CH₃OH (9/1) 洗脱) 和制备 HPLC 纯化。

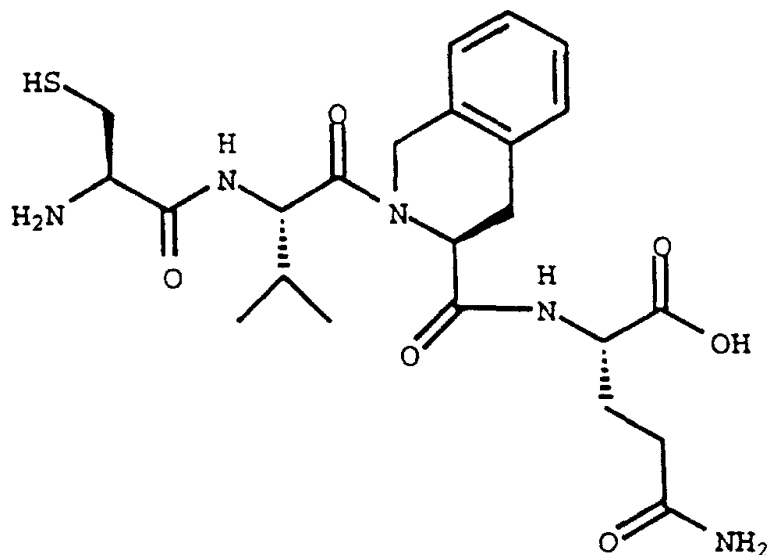
mp: 95 - 99°C

TLC: R_f = 0.3 (9/1/0.1 CHCl₃/CH₃OH/CH₃COOH, 用紫外、钼酸铈铵显色)

MS: [M + H]⁺ 469⁺

实施例 23

(R') - N² - [[2 - [N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 谷氨酰胺



A. (R') - N² - [[2 - [N - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羧基] - S - 三苯甲基 - L - 半胱氨酰] 甘氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 谷氨酰胺, 1, 1 - 二甲基乙酯

向冷却的 (4°C) 化合物 18D (722mg, 0.5mmol) 的溶液中加入 L - 谷氨酰胺叔丁酯 (120mg, 0.5mmol)、4 - 甲基吗啉 (137ml, 1.25mmol) 的二甲基甲酰胺 (2.5ml) 溶液和苯并三唑 - 1 - 基氧基三 (二甲氨基) 氟磷酸磷 (332mg, 0.75mmol)。将混合物在 4°C 下搅拌 18 小时。使之升至室温, 再搅拌 24 小时。将混合物倾入盐酸 (50ml, 0.5N) 中, 并用乙酸乙酯 (3×100ml) 萃取。合并有机萃取液, 用 NaHCO₃ (50ml, 饱和水溶液) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩, 得到化合物 A (510mg, 68% 产率, 60% 纯度), A 不经进一步提纯而直接使用。

B. (R^{*}) - N² - [[2 - [N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 谷氨酰胺

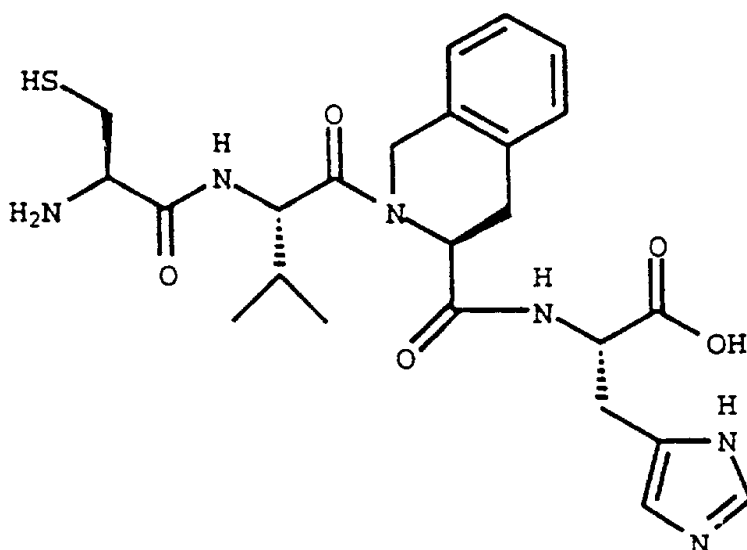
将化合物 A (470mg, 0.52mmol)、三乙基甲硅烷 (832ml, 5.2mmol)、三氟乙酸 (5ml) 和 CH₂Cl₂ (5ml) 的溶液搅拌 2 小时, 真空浓缩, 得到棕色油状物, 将其用制备 HPLC 纯化 (YMC S-15 ODS 50×500mm 柱, 以 10-90% 的甲醇水溶液梯度 (含 0.1% 三氟乙酸)、35ml/分的流速洗脱 1 小时, 在 215nm 处紫外检测)。合并适当的级分 (由分析 HPLC 测定), 真空浓缩, 并冻干除去水, 得到标题化合物, 为白色固体 (80mg, 0.11mmol, 22%)。

mp 145-150 °C

[α]_D²² = - 27.5° (c 0.10, CH₃OH) ·

实施例 24

(R^{*}) - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - H - 组氨酸



采用上述由化合物 18D 和化合物 21A 制备化合物 21C 的三步法, 由化合物 18D (0.60 g) 和 L-组氨酸甲酯盐酸化物制得标题化合

物(0.196g, 30%), 但省去第一步中 1N HCl 的处理过程。

mp: 130 - 137°C

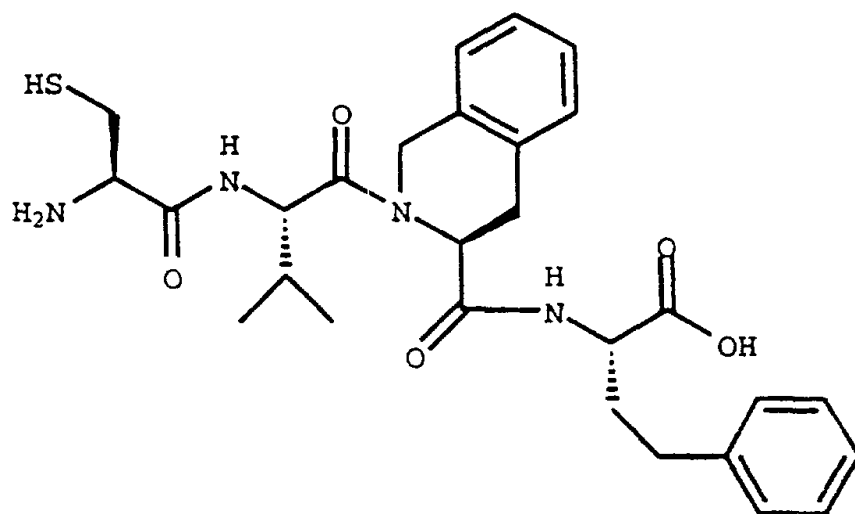
TLC: $R_f = 0.16$ (6/3/1 正丙醇/氯化铵/水, 用硫酸铈铵/钼酸铵/硫酸/水显色)

MS: $(M+H)^+ 516$.

1H (CD₃OD): 1.03 (d, 3 H, $J = 6.5$), 1.08 (d, 3 H, $J = 6.5$), 2.20-2.28 (m, 1 H), 2.93 (d, 2 H, $J = 5.3$), 3.00-3.42 (m, 4 H), 4.15 (t, 1 H, $J = 5.9$), 4.59-5.13 (m, 5 H), 7.17-7.40 (m, 6 H).

实施例 25

(R') - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - 3 - 苯甲基 - L - 丙氨酸



A. 3 - 苯甲基 - L - 丙氨酸, 甲酯

在氩气氛下, 向 L - 高苯丙氨酸 (0.99g, 5.53mmol) 的无水甲醇 (50ml) 溶液中加入 p - TsOH · H₂O (2.09g, 11.0mmol), 将混合物加热回流 6 小时。将反应混合物冷却并真空浓缩。将残余物用乙醚研制, 得到化合物 A (2.0g, 90%)。

B. (R') - N - [[2 - [N - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - S - 三苯甲基) - L - 半胱氨酰] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - 3 - 苯甲基 - L - 丙氨酸, 甲酯

向化合物 18D (360mg, 0.5mmol) 的 CH_2Cl_2 (5ml) (含 0.5ml 二甲基甲酰胺) 冷 (0°C) 溶液中, 加入化合物 A (292mg, 0.8mmol)、二 (2 - 氧代 - 3 - 咪唑烷基) 膦酰氯 (128mg, 0.5mmol) 和 N - 甲基吗啉 (0.22ml, 2.0mmol)。2 小时后, 使反应混合物升至 5°C 并搅拌过夜 (16 小时)。将混合物用氯仿 (10ml) 稀释, 并依次用各 10ml 的 1N HCl、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。用硅胶闪色谱法纯化 (用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到化合物 B (330mg, 73%)。

TLC: $R_f = 0.46$ (40% 乙酸乙酯/己烷, 用钼酸铈铵显色)

MS: (FAB) $(M + H)^+ 897^+$

C. (R') - N - [[2 - [N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - 3 - 苯甲基 - L - 丙氨酸

采用上述由化合物 18E 制备化合物 18G 的二步法, 由化合物 B (195mg) 制得标题化合物 (60% 产率)。

mp: 120-123°C

MS: (FAB) $(M+H)^+ = 541$.

$[\alpha]_D^{22} = -34.7^\circ$ (c = 0.426, 甲醇)

元素分析 (%) $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.8 \text{ H}_2\text{O}$.

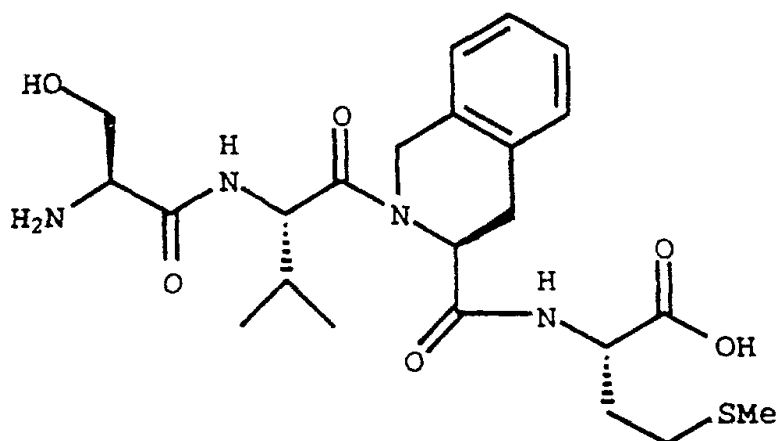
1.13 三氟乙酸

计算值: C, 53.14; H, 5.71; N, 8.19; F, 9.42;

实测值: C, 53.14; H, 5.68; N, 8.19; F, 9.44.

实施例 26

(R') - N - [[2 - [N - (L - 丝氨酸) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸



采用实施例 15 所述的固相方法制得标题化合物 (6mg, 白色蓬松粉末), 但作如下改动:

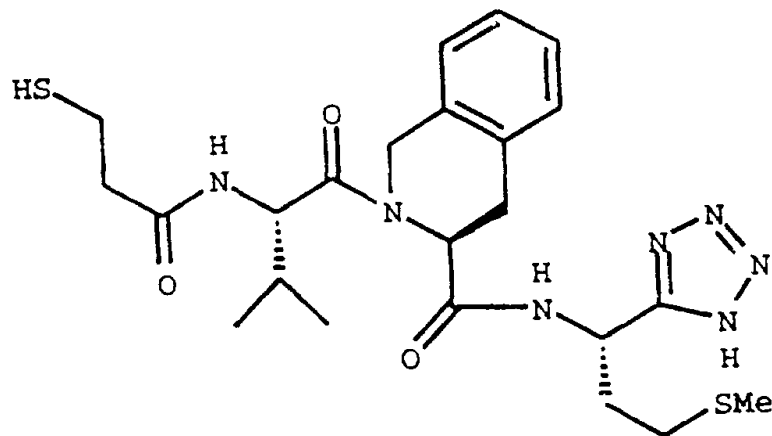
N - 叔丁氧羰基 - L - Met - PAM 树脂 (0.59g, 0.25mmol) 由市场购得。丝氨酸的反应性侧链以苄酯的形式保护。

MS: (M+H)⁺ 495⁺.

¹H NMR (CD₃OD): δ (ppm) 7.23 (m), 5.03 (m), 4.95 (m), 4.71 (m), 4.46 (m), 4.22 (m), 4.06-3.69 (m), 3.44 (m), 3.38 (m), 3.16 (m), 2.39 (m), 2.24 (m), 2.08 (m), 2.04 (s), 1.94 (m), 1.29 (m), 1.09 (J=6.4 Hz), 1.00 (m). (观察到旋转异构体)

实施例 27

(R', R') - 2 - [N - (3 - 巯基 - 1 - 氧代丙基) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - [3 - 甲硫基 - 1 - (1H - 四唑 - 5 - 基) 丙基] - 3 - 异喹啉羧酰胺



A. N-(2-巯乙基)-N'-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-蛋氨酸

在室温和氩气氛下，将1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸化物(16.24g, 85mmol)、3-氨基丙腈(10.9g, 85mmol, 富马酸盐)、N,N-二异丙基乙胺(17.9ml, 100mmol)加入N-叔丁氧羰基-L-蛋氨酸(19.9g, 80mmol)和N-羟基苯并三唑(13.0g, 85mmol)的四氢呋喃(150ml)溶液中。反应混合物变得很粘稠，并出现沉淀。补加四氢呋喃(80ml)和二甲基甲酰胺(50ml)。7小时后，补加胺盐(2g)和N,N-二异丙基乙胺(3ml)，将混合物再搅拌18小时。将反应混合物在饱和氯化铵(100ml)和乙酸乙酯(110ml)之间分配。有机层依次用1N HCl(100ml)和NaHCO₃(100ml)洗涤，用MgSO₄干燥，过滤并浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化(用50%乙酸乙酯/己烷的浓度梯度洗脱)，得到化合物A(11.2g, 47%)。

MS(Cl): (M + H)⁺ 320

TLC: R_f = 0.11 (50% 乙酸乙酯/己烷, 用UV和钙酸铈铵显色)

B. (R) - [1 - [1 - (2-巯基乙基) - 1H-四唑-5-基] - 3 - (甲硫基)丙基]氨基甲酸, 1,1-二甲基乙酯

在室温和氩气氛下，向化合物A(10g, 33.2mmol)的四氢呋喃(300ml)溶液中依次加入三苯膦(18g, 69.8mmol)、偶氮二羧酸二乙

酯 (10.99ml, 69.8mmol) 和叠氨基三甲基甲硅烷 (9.26ml, 69.8mmol)。72 小时后, 用旋转蒸发仪除去挥发分 (旋转蒸发仪前置安全罩)。残余物用硝酸铈铵处理 (3g/50ml)。蒸发出气体的同时, 有沉淀生成。加入水 (50ml), 水层用 CH_2Cl_2 (100ml) 萃取。有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物在硅胶闪色谱柱 (50×300mm) 上纯化 (用 40% 乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到化合物 B 的晶体 (长针状) (7.2g, 66%)。

MS (CI): $(\text{M} + \text{H})^+ 327$

TLC: $R_f = 0.3$ (50% 乙酸乙酯/己烷, 用 UV 和钼酸铈铵显色)

C. $(R^*) - 2 - [\text{N} - [(1, 1 - \text{二甲基乙氧基}) \text{羰基}] - \text{L} - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉羧酸}$

向化合物 18A (3.1g, 6.66mmol) 在 50ml 甲醇中的溶液中加入 150mg $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (载于碳上, 20%)。将混合物在氢气氛下 (气球) 搅拌 1.5 小时。将混合物通过硅藻土过滤, 将滤液真空浓缩, 得到化合物 C, 为白色固体 (2.3g, 92%)。

mp: 89°C

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ 377$

D. $(R^*, R^*) - 2 - [\text{N} - [(1, 1 - \text{二甲基乙氧基}) \text{羰基}] - \text{L} - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - \text{N} - [3 - \text{甲硫基} - 1 - [1 - (2 - \text{氟基乙基}) - 1\text{H} - \text{四唑} - 5 - \text{基}] \text{丙基}] - 3 - \text{异喹啉羧酰胺}$

在室温和氩气氛下, 将无水 HCl (4M 二氧六环溶液, 1ml, 4mmol) 和三乙基甲硅烷 (0.3ml) 加入固体化合物 B (64mg, 0.2mmol) 中, 搅拌过夜 (16 小时) 后, 生成白色沉淀。用吸管移去上

层二氧六环, 将固体用乙醚研制并真空干燥, 得到固体 (120mg)。

(MS: $(M + H)^+ 227$)

在室温和氩气氛下, 将该物质 (120mg) 溶于 CH_2Cl_2 (1.5ml) 中, 并依次用化合物 C (90mg, 0.25mmol)、N-甲基吗啉 (0.08ml, 0.75mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)氟磷酸锆 (105mg, 0.25mmol) 处理。搅拌过夜 (16 小时) 后, 将混合物用乙酸乙酯 (5ml) 稀释, 并用 1N HCl、饱和 $NaHCO_3$ 和盐水 (各 5ml) 洗涤。有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到油状物。用硅胶闪色谱法纯化 (用 40% 乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到化合物 D (101mg, 85%)。

MS: $(Cl) (M + H)^+ 585$

TLC: $R_f = 0.67$ (80% 乙酸乙酯/己烷, 用 UV 和钼酸铈铵显色)

E. (R^*, R^*) -2-[N-[3-[(三苯甲基)硫基]-1-氧代丙基]-L-缬氨酸]-1, 2, 3, 4-四氢-N-[3-甲硫基-1-[1-(2-氯基乙基)-1H-四唑-5-基]丙基]-3-异喹啉羧酰胺

采用上述由化合物 B 制备化合物 D 的二步法, 由化合物 D 制得化合物 E, 但第二步中用 S-三苯甲氧基-3-巯基丙酸代替化合物 C。

TLC: $R_f = 0.48$ (80% 乙酸乙酯/己烷, 用钼酸铈铵显色)

MS (FAB): $(M + H)^+ 815$

F. (R^*, R^*) -2-[N-[3-[(三苯甲基)硫基]-1-氧代丙基]-L-缬氨酸]-1, 2, 3, 4-四氢-N-[3-甲硫基-1-(1H-四唑-5-基)丙基]-3-异喹啉羧酰胺

在室温和氩气氛下, 向化合物 E (180mg, 0.22mmol) 的四氢呋喃

(1.5ml) 溶液中加入 LiOH 溶液 (0.44ml, 0.44mmol)。加入甲醇 (0.4ml) 使反应混合物成为均相, 并向溶液中鼓泡通入氩气 2 分钟。1 小时后, 将混合物用 1N HCl (5ml) 稀释, 并用乙酸乙酯 (2×10ml) 萃取。合并有机萃取液, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩, 得到化合物 F (160mg, 95%), 为泡沫状固体。

TLC: $R_f = 0.05$ (70% 乙酸乙酯/己烷, 用钼酸铈铵显色)

MS: (FAB) $(M + H)^+ 762$

G. $(R^*, R^*) - 2 - [N - (3 - \text{巯基} - 1 - \text{氧代丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - N - [3 - \text{甲硫基} - 1 - (1H - \text{四唑} - 5 - \text{基}) \text{丙基}] - 3 - \text{异喹啉羧酰胺}$

(在由化合物 F 制备化合物 G 的过程中, 除三氟乙酸外, 所用的所有溶剂在使用前均鼓入氩气进行脱氧处理。)

在室温和氩气氛下, 向化合物 F (150mg, 0.2mmol) 的 CH_2Cl_2 (2ml) 溶液中加入三氟乙酸 (0.1ml)。5 分钟后, 滴加水 (5ml), 接着滴加饱和 NaHCO_3 , 直至 $\text{pH} = 8$, 然后用 1N HCl (1ml) 再酸化。将所得混合物用氯仿 (2×10ml) 萃取。合并有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物用制备 HPLC 纯化 (YMC, S10, C18, 30×500mm 柱, 用 50-90% 甲醇水溶液洗脱)。收集适当的级分, 在旋转蒸发仪上除去甲醇, 将水溶液冻干, 得到标题化合物。

mp: 102°C

TLC: $R_f = 0.49$ (氯仿: 甲醇: 乙酸, 9: 1: 0.1, 用钼酸铈铵显色)

MS (FAB) $(M+H)^+ = 520$.

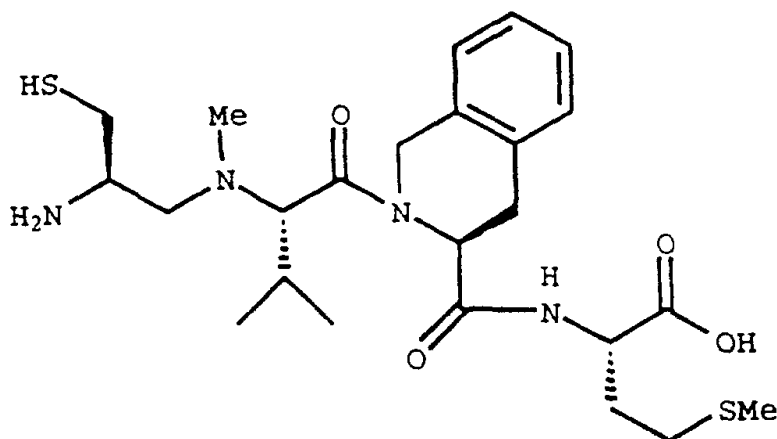
元素分析 (%) $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.6 \text{ H}_2\text{O}$

计算值: C, 52.07; H, 6.50; N, 18.48;

实测值: C, 52.07; H, 6.38; N, 18.24.

实施例 28

(R', S') - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - N - 甲基 - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸



A. (R') - N - [[2 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - N - 甲基 - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

采用类似于制备化合物 8A 的二步法, 由化合物 1A (2.0g, 4.73mmol) 制得化合物 A (透明油状物, 3.0g, 99%), 但第二步中用 N - 叔丁氧羰基 - N - 甲基 - L - 缬氨酸 (1.80g, 7.78mmol) 代替 N - Fmoc - N - 甲基 - L - 缬氨酸。

MS: (M + H)⁺ 536

B. (R', S') - N - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 巯基] 丙基] - N - 甲基 - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

采用类似于上述制备化合物 7B 的二步法, 由化合物 A (2.5g, 4.73mmol) 制得化合物 B (透明油状物, 200mg, 5%), 但作如下变动: 在第二步中, 用化合物 1F (2.2g, 4.92mmol) 代替化合物 6B, 且仅用 1 当量氰基硼氢化钠 (298mg, 4.73mmol)。

MS: $(M + H)^+ 867$

C. $(R^*, S^*) - N - [[2 - [N - (2 - \text{氨基}) - 3 - \text{巯基丙基}] - N - \text{甲基} - L - \text{缬氨酸}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸}$

采用上述由化合物 1G 制备化合物 1H 的方法, 由化合物 B (200mg, 0.231mmol) 制得化合物 C (26mg, 22%)。

mp 59-60°C

$[\alpha]_D^{25} = -12.0^\circ$ (c=0.1, CH₃OH)

MS: $(M+H)^+ 511^+$.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm) 7.18 (4H, m), 4.43

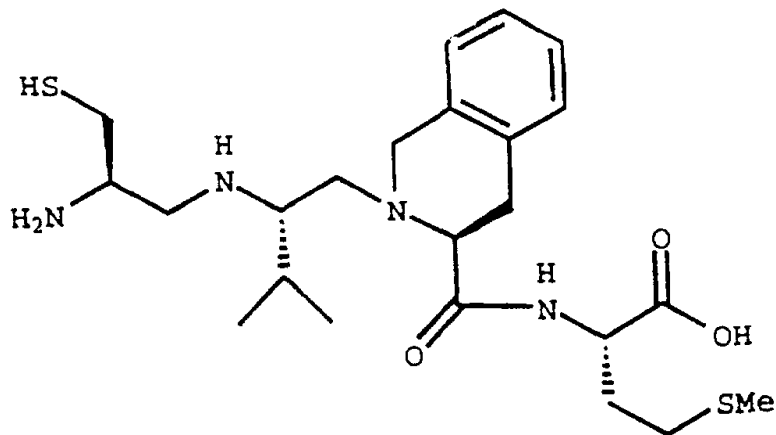
(1H, m), 4.28 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.15 (4H, br m), 2.69 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.27

(3H, m), 2.20 (2H, m), 1.95 (3H, d), 1.85 (3H, m),

0.91 (6H, m).

实施例 29

$(R^*, R^*, S^*) - N - [[2 - [2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) \text{氨基}] - 3 - \text{甲基丁基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸}$



A. (R^{*}, R^{*}, S^{*}) - N - [[2 - [2 - [[2 - [[(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基) 丙基] 氨基] - 3 - 甲基丁基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

采用类似于上述制备化合物 7B 的二步法, 由化合物 5C (2.30g, 4.54mmol) 制得化合物 A (1.2g, 32%), 但作如下变动: 在第二步中, 用化合物 1F (2.2g, 4.92mmol) 代替化合物 6B, 且仅用 1 当量氰基硼氢化钠 (285mg, 4.54mmol)。

MS: (M + H)⁺ 839

B. (R^{*}, R^{*}, S^{*}) - N - [[2 - [2 - [(2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) 氨基] - 3 - 甲基丁基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸

采用上述由化合物 1G 制备化合物 1H 的二步法, 由化合物 A (1.2g, 1.43mmol) 制得化合物 B (50% 产率)。

mp 72-73 °C

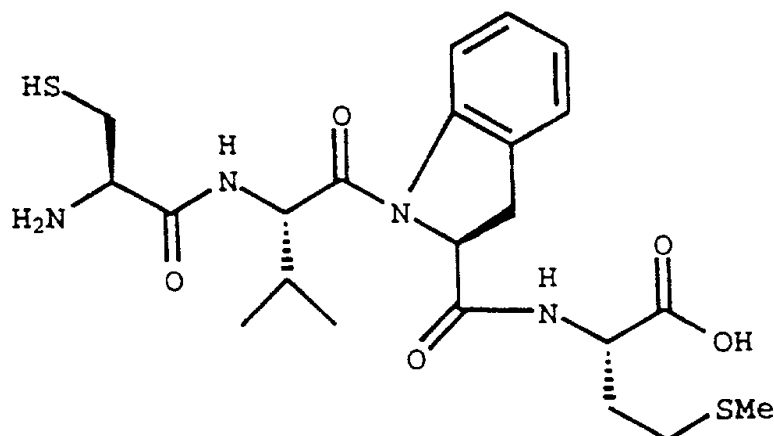
[α]_D²⁵ = -30.0 ° (c=0.18, CH₃OH)

MS: (M+H)⁺ 483.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm) 7.28 (4H, m), 4.68 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.42 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.03 (2H, m), 2.94 (2H, d, J=4.28 Hz), 2.60 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.07 (3H, m), 1.01 (3H, d, J=7.03Hz), 0.93 (3H, d, J=7.04Hz).

实施例 30

(R') - N - [[1 - [N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 2 - 基] 羧基] - L - 蛋氨酸



A. (R') - 1 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羧基] - L - 缬氨酰] - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 2 - 羧酸, 乙酯

在 0℃和氩气氛下, 向 N - 叔丁氧羰基 - L - 缬氨酸 (2.17g, 10mmol) 的 CH₂Cl₂ (30ml) 溶液 (含 1ml 二甲基甲酰胺) 中, 加入二 (2 - 氧代 - 3 - 噁唑烷基) 膦酰氯 (2.54g, 10mmol)、(S) - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 2 - 羧酸乙酯 (1.15g, 5mmol) [参见 Stanton 等, J. Med. Chem., 26, 1267 (1983)] 和 N - 甲基吗啉 (2.2ml, 20.0mmol)。使反应混合物在 2 小时内升温至 5℃, 并搅拌过夜 (20 小时)。将反应混合物用 1N HCl (30ml) 和 10% LiCl (30ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将得到的油状物用硅胶柱色谱法纯化 (用 10% 丙酮/己烷洗脱), 溶于乙醚 (30ml), 并用 1N HCl (3×20ml) 洗涤。将有机层真空浓缩, 得到化合物 A (880mg, 47%), 为油状物。

MS (CI): (M + H)⁺ 391⁺

TLC: R_f = 0.6 (20% 乙酸乙酯/氯仿, 用 UV 和钼酸铈铵显色)

B. (R') - 2 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - L - 缬氨酰] - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 2 - 基羧酸

采用上述由化合物 18C 制备化合物 18D 的方法, 由化合物 A (840mg, 2.15mmol) 制得化合物 B (650mg, 83%)。

MS (CI): (M + H)⁺ 363⁺

C. (R') - N - [[1 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - L - 缬氨酰] - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 2 - 基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 1, 1 - 二甲基乙酯

采用类似于上述制备化合物 23A 的方法, 由化合物 B (300mg, 0.83mmol) 制得化合物 C (340mg, 74%), 但作如下变动: 用 L - 蛋氨酸叔丁酯盐酸化物 (242mg, 1.0mmol) 代替 L - 谷氨酰胺叔丁酯盐酸化物, 且产物用硅胶柱色谱法纯化(用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱)。

mp: 79 - 81°C

MS (CI): (M + H)⁺ 550⁺

TLC: R_f = 0.2 (30% 乙酸乙酯/己烷, 用 UV、钼酸铈铵显色)

D. (R') - N - [[1 - (L - 缬氨酰) - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 2 - 基] 羰基 - L - 蛋氨酸, 1, 1 - 二甲基乙酯

在室温和氩气氛下, 向化合物 C (130mg, 0.24mmol) 的甲酸 (98%, 0.5ml) 溶液中加入三乙基甲硅烷 (0.08ml), 并用 TLC 分析监测反应进程。9 小时后, 向混合物中加入饱和 NaHCO₃ (5ml), 并在氯仿 (2×5ml) 萃取。合并有机萃取液, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 D (100mg, 92%)。

MS (CI): (M + H)⁺ 450⁺

E. (R') - N - [[1 - [N - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - S - 三苯甲基 - L - 半胱氨酰] - L - 缬氨酰] - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 2 - 基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 1, 1 - 二甲基乙酯

在 0°C 和氩气氛下, 向化合物 D (100mg, 0.22mmol) 的 CH₂Cl₂ (1ml) 中依次加入 N - 叔丁氧羰基 - S - 三苯甲基 - L - 半胱氨酸 (122mg, 0.26mmol)、N - 甲基吗啉 (0.033ml, 0.3mmol) 和苯并三唑 - 1 - 基氧基三 (二甲氨基) 氟磷酸钾 (115mg, 0.26mmol)。使反应混合物在 2 小时内升至室温, 然后搅拌过夜 (16 小时)。将反应混合物用氯仿 (5ml) 稀释, 并依次用 1N HCl、饱和 NaHCO₃ 和盐水 (各 5ml) 洗涤。用硅胶闪色谱法纯化 (用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到化合物 E (160mg, 81%)。

TLC: R_f = 0.11 (70% 乙酸乙酯/己烷, 用 UV、钼酸铈铵显色)

MS (FAB): (M + H)⁺ 895⁺

F. (R') - N - [[1 - [N - (L - 半胱氨酰) - L - 缬氨酰] - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 2 - 基] 羰基] - L - 蛋氨酸

在 0°C 和氩气氛下, 向化合物 E (140mg, 0.16mmol) 的 CH₂Cl₂ (1.5ml) 溶液中加入三乙基甲硅烷 (0.2ml, 1.25mmol) 和三氟乙酸 (0.5ml)。2 小时后, 旋转蒸发除去挥发分, 残余物用制备 HPLC 纯化 (C-18, S10, 30×500mm 柱, 用 10-90% 甲醇水溶液 (含 0.1% 三氟乙酸) 线性梯度洗脱)。收集适当的级分, 用旋转蒸发器除去甲醇, 将水溶液冻干, 得到标题化合物 (56mg, 70%)。

m.p. 72-74°C

MS: (M+H)⁺ = 497⁺.

[α]_D = -49.8° (c = 0.49, CH₃OH)

HPLC: (C-18, S3, 6×150 mm 柱), 1.5 mL/分钟, 220

nm: 10-90% 甲醇水溶液, 含

0.2% H_3PO_4 ;

RT = 18.06 分.

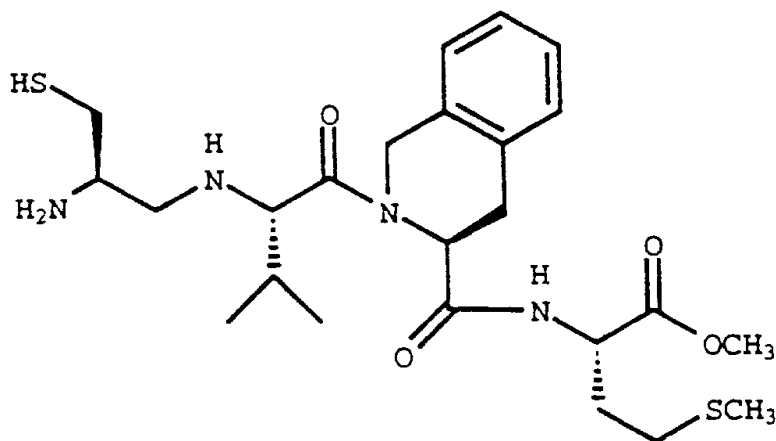
元素分析 (%) $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$:

计算值: C, 52.07; H, 6.50; N, 18.48;

实测值: C, 52.07; H, 6.38; N, 18.24.

实施例 31

(S', R') - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. (S', R') - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯, 三氟乙酸 (1:2) 盐

向 180mg (0.211mol) 化合物 G 在 3ml CH_2Cl_2 中的溶液中, 加入 0.20ml (1.27mmol) 三乙基甲硅烷。将所得溶液冷却至 0°C 并用氩气吹洗。向其中加入 1ml 三氟乙酸。使混合物升至室温并搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 残余物用己烷研制。残余物用 HPLC 纯化 (YMC S-10 ODS $30 \times 500\text{mm}$, 220nm, 28ml/分, 40-90% 甲醇水溶液 (含 0.1%

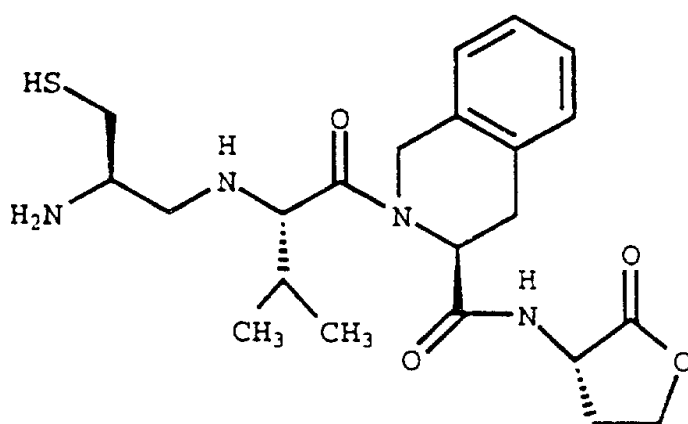
三氟乙酸))。收集适当的级分并真空浓缩, 冻干后, 得到标题化合物 (70mg), 为白色冻干物。

mp: 56 – 68°C

MS: (M + H)⁺ 511

实施例 32

[3S – [2 [R⁺ (S⁺)], 3R⁺ (R⁺)]] – 2 – [N – (2 – 氨基 – 3 – 巯基丙基) – L – 缬氨酸] – 1, 2, 3, 4 – 四氢 – N – (四氢 – 2 – 氧代 – 3 – 呋喃基) – 3 – 异喹啉羧酰胺, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. (S⁺) – N – [2 – [[(1, 1 – 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] – 3 – [(三苯甲基) 巯基] 丙基] – L – 缬氨酸, 甲酯

将乙酸 (2.6ml, 44mmol) 加入化合物 1F (20g, 44.7mmol) 和 L – 缬氨酸甲酯盐酸化物 (9.0g, 53.7mmol) 的甲醇 (50ml) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 30 分钟。滴加氰基硼氢化钠 (2.8g, 44.7mmol) 的四氢呋喃 (50ml) 溶液, 并将混合物在室温下搅拌 2 小时。反应用 NaHCO₃ (3.75g, 44.7mmol) 水 (20ml) 溶液处理, 并真空浓缩。将残余物溶于 10% NaHCO₃ (10ml) 中并用 CH₂Cl₂ (3 × 100ml) 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物用闪色谱法纯化 (用

9:1 己烷/丙酮洗脱), 得到化合物 A (17.7g, 70%)。

TLC: $R_f = 0.25$ (8/1 己烷/丙酮, 用 UV 显色)

MS: $(M + H)^+ 563$

IR (CH_2Cl_2 膜): 1491, 1715 cm^{-1}

B. (S^*) -N-[2-[[(1, 1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-3-[(三苯甲基) 硫基] 丙基]-N-[(苯甲氧基) 羰基]-L-缬氨酸, 甲酯

在 0°C 下, 将氯代甲酸苄酯 (约 90%, 3.2ml, 20.3mmol) 加入化合物 A (3.8g, 6.76mmol) 和二异丙基乙胺 (3.8ml, 21.6mmol) CH_2Cl_2 (20ml) 溶液中。将混合物升至室温并搅拌 16 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (100ml) 稀释, 并依次用 1N HCl ($2 \times 100\text{ml}$) 和 10% NaHCO_3 ($2 \times 100\text{ml}$) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。残余物用闪色谱法纯化 (用 8/1 己烷/丙酮洗脱), 得到化合物 B (4.3g, 92%), 为白色固体。

mp: $48 - 52^\circ\text{C}$

TLC: $R_f = 0.35$ (4/1 己烷/丙酮, 用 UV 显色)

MS: $(M - H)^- 695$

C. (S^*) -N-[2-[[(1, 1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-3-[(三苯甲基) 硫基] 丙基]-N-[(苯甲氧基) 羰基]-L-缬氨酸

将 LiOH (2N, 1.5ml, 3.0mmol) 逐滴加入化合物 B (0.696g, 1.0mmol) 在四氢呋喃 (5ml) 和甲醇 (3.5ml) 中的溶液中。将均相反应溶液升至室温并搅拌 16 小时。将混合物真空浓缩, 用 1N HCl

(30ml) 稀释并用 CH_2Cl_2 (3×50ml) 萃取。合并有机萃取液, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到化合物 C (0.68g, 100%)。

mp: 66 – 72°C

TLC: $R_f = 0.61$ (9/1/0.05 氯仿/甲醇/乙酸, 用 UV 显色)

MS: $(M - H)^- 681$

D. [3S – [2 [R[•] (S[•])] – 3R[•]]] – 2 – [N – [2 – [[(1, 1 – 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] – 3 – [(三苯甲基) 硫基] 丙基] – N – [(苯甲氧基) 羰基] – L – 缬氨酸] – 1, 2, 3, 4 – 四氢 – 3 – 异喹啉羧酸, 甲酯

将二异丙基乙胺 (19.7ml, 113mmol) 加入化合物 C (24.15g, 35.4mmol)、(S) – 1, 2, 3, 4 – 四氢异喹啉 – 3 – 羧酸甲酯盐酸化物 (9.66g, 42.5mmol) 和苯并三唑 – 1 – 基氧基三(二甲氨基) 氟磷酸鎂盐酸化物 (10.8g, 42.5mmol) 的 CH_2Cl_2 (200ml) 溶液中。将混合物在 0°C 下搅拌 16 小时。将反应混合物用 1N HCl (300ml) 处理, 并用 CH_2Cl_2 (3×100ml) 萃取。合并有机萃取液, 用 10% NaHCO_3 (100ml) 洗涤, 干燥、过滤并真空浓缩。残余物用闪色谱法纯化 (用 4/1 己烷/丙酮洗脱), 得到化合物 D (21.8g, 72%), 为白色固体。

mp: 66 – 70°C

TLC: $R_f = 0.28$ (4/1 己烷/丙酮, 用 UV 显色)

MS: $(M + H)^+ 856$

E. [3S – [2 [R[•] (S[•])], 3R[•]]] – 2 – [N – [2 – [[(1, 1 – 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] – 3 – [(三苯甲基) 硫基] 丙基] – N – [(苯甲氧基) 羰基] – L – 缬氨酸] – 1, 2, 3, 4 – 四氢 – 3 – 异喹啉羧酸

按实施例 32C 中所述方法, 由化合物 D (12.5g, 14.6mmol) 制得

化合物 E (12.3g, 100%), 为白色固体。

mp: 88 – 94°C

TLC: $R_f = 0.52$ (9/1/0.05 氯仿/甲醇/乙酸, 用 UV 显色)

MS: $(M - H)^- 840$

F. $[3S - [2 [R^{\bullet} (S^{\bullet})], 3R^{\bullet} (R^{\bullet})]] - 2 - [2 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - N - [(苯甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - (四氢 - 2 - 氧代 - 3 - 呋喃基) - 3 - 异喹啉羧酰胺$

将二异丙基乙胺 (0.651ml, 3.74mmol) 加入化合物 E (1.5g, 1.78mmol)、L-高丝氨酸内酯盐酸化物 (0.245g, 1.78mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)氟磷酸盐 (0.789g, 1.78mmol) 在乙腈 (3ml) 和二甲基甲酰胺 (1ml) 中的溶液中。然后将混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物用 1N HCl (50ml) 处理, 用乙酸乙酯 (3×75ml) 萃取。合并有机萃取液, 用 10% LiCl (2×50ml) 洗涤, 干燥、过滤并真空浓缩。残余物用闪色谱法纯化 (用 2/1 己烷/丙酮洗脱), 得到化合物 F (1.45g, 88%), 为胶状物。

TLC: $R_f = 0.61$ (1/1 己烷/丙酮, 用 UV 显色)

MS: $(M - H)^- 923$

G. $[3S - [2 [R^{\bullet} (S^{\bullet})], 3R^{\bullet} (R^{\bullet})]] - 2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - (四氢 - 2 - 氧代 - 3 - 呋喃基) - 3 - 异喹啉羧酰胺, 三氟乙酸 (1:2) 盐$

将三氟乙酸 (4.3ml, 55.8mmol) 加入化合物 F (0.8g, 0.866mmol) 在 CH_2Cl_2 (9ml) 和三乙基甲硅烷 (1.4ml, 8.66mmol) 中

的溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物真空浓缩, 残余物用己烷 (3×10ml) 研制, 充去己烷层。在另外的烧瓶中, 在 0℃下, 用苯硫基甲烷 (1ml, 8.5mmol) 和 1, 2-乙二硫醇 (0.726 ml, 8.66mmol) 处理三氟乙酸 (17ml, 220mmol)。将该溶液加入研制后的残余物中, 随后滴加溴代三乙基甲硅烷 (1.1ml, 4.3mmol)。将溶液在 0℃下搅拌 1 小时。将反应混合物用乙醚 (40ml) 处理, 将所得沉淀离心。分出上层清液并弃去, 固体用乙醚 (3×40ml)、乙酸乙酯 (2×40ml) 和乙醚 (1×40ml) 洗涤并离心。将固体用制备 H PLC 纯化 (YMC S-10 ODS 30×500mm, 220nm, 35ml/分, 10-90% 甲醇水溶液 (含 0.1% 三氟乙酸) 梯度)。将合适的级分在室温下真空浓缩, 将残余物冻干, 得到标题化合物 (0.13g, 26%)。

mp: 95-107℃

TLC: $R_f = 0.68$ (6/3/1 正丙醇/氢氧化铵/水, 用硫酸铈铵/钼酸铵/硫酸/水显色)

MS: $(M+H)^+$ 449 游离碱

IR: (KBr), 1678, 1773, 2974 cm^{-1}

元素分析

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{F}_6\text{S}_1\text{O}_6$

2.56 H_2O

C	H	N	S
---	---	---	---

计算值:	45.21	5.71	8.11	4.64
------	-------	------	------	------

实测值:	45.26	5.25	8.06	4.83
------	-------	------	------	------

^1H (CD_3OD): 1.06-1.13 (m, 6 H), 2.11-2.46 (m, 5 H),

2.85-2.89 (m, 3 H), 3.12-3.20 (m, 2 H), 3.50-3.80

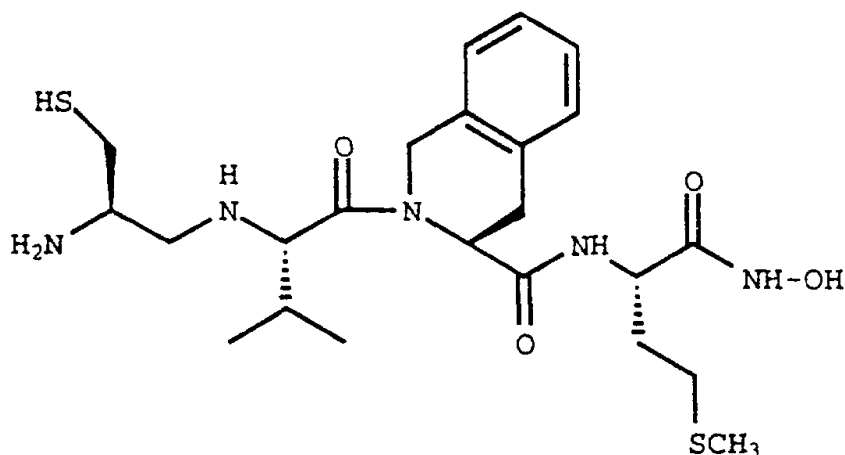
(m 1 H), 4.25-4.91 (m, 6 H), 7.28 (s, 4 H)

$[\alpha]_D = -6.7^\circ$, $c = 0.76$ (甲醇)

实施例 33

$(S', R') - \text{N}^2 - [2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬}]$

氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - N - 羟基 - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. (S^{*}, R^{*}) - N - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - N - [(苯基甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

按实施例 32F 中描述的方法, 用化合物 32E (1.00g, 1.19mmol) 和蛋氨酸甲酯盐酸化物 (237mg, 1.19mmol) 制得化合物 A (707mg, 产率 60%)。

mp: 77 - 79°C

TLC: R_f = 0.72 (1:1 己烷/乙酸乙酯, 用磷钼酸显色)

MS: (M + H)⁺ 987

B. (S^{*}, R^{*}) - N² - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - N - [(苯基甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - N - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - L - 蛋氨酸酰胺

在 0°C 下, 在化合物 A (600mg, 0.608mmol) 的四氢呋喃 (3ml) 溶

液中加入 1N 的氢氧化锂 (0.912ml, 0.912mmol)。搅拌 2 小时后, 加入 1N 盐酸 (0.912ml, 0.912mmol), 将反应混合物浓缩至 1ml。混合物用二氯甲烷 (100ml) 和 1N 盐酸 (10ml) 稀释。分层, 水层用二氯甲烷 (1×100ml) 和乙酸乙酯 (100ml) 萃取, 干燥、过滤并浓缩, 得到酸粗品 (500mg, 产率 85%)。HPLC 表明混合物含有 7:3 比例的所需要的酸和对应的蛋氨酸亚砷。此产物不经进一步提纯而直接用于下一步。

MS: $(M + Li)^+ 979$ 和 $(M - H)^- 971$

$(M + Li)^+ 997$ 和 $(M - H)^- 987$

在 0°C, 氮气氛下, 向上述产物 (500mg, 0.514mmol) 的二甲基甲酰胺 (3ml) 溶液中加入化合物 20A (60mg, 0.514mmol)、二异丙基乙胺 (89ml, 0.514mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)氟磷酸磷 (227mg, 0.514mmol)。在 0°C 搅拌 20 小时后, 向反应中添加二异丙基乙胺 (30 μ l, 0.171mmol)、化合物 20A (20mg, 0.171mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)氟磷酸磷 (45mg, 0.102mmol)。温热至室温并搅拌 4 小时后, 混合物用乙酸乙酯 (100ml) 稀释, 依次用饱和碳酸氢钠 (50ml)、1% 硫酸氢钾 (50ml) 和 10% 氯化锂 (3×50ml) 洗涤, 干燥、过滤并真空浓缩。残余物在硅胶 (20ml, 用 4:1 至 0:1 的己烷/乙酸乙酯洗脱) 上纯化, 得到化合物 B (300mg, 产率 54%)。

mp: 150 – 151°C

TLC: $R_f = 0.37$ (2:1 己烷/丙酮, 用磷钼酸显色)

MS: $(M + H)^+ 1072$

C. $(S^*, R^*) - N^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - N - \text{羟基} - L - \text{蛋}$

氨酰胺, 三氟乙酸 (1:2) 盐

用实施例 32G 中所述方法, 由化合物 B (250mg, 0.233mmol) 制得化合物 C (57mg, 33%)。

mp: 94 - 97°C

TLC: $R_f = 0.14$ (氯仿: 甲醇: 乙酸 9:1:0.05, 用硫酸铈铵显色)

MS: $(M+)^+ 512$

IR: (KBr) 1676, 1206 cm^{-1}

$[\alpha]_D = -31.5^\circ$ [$c = 0.260$, 甲醇]

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3): 0.92 - 1.23 (m, 6H), 1.72 - 2.50 (m, 10H), 2.73 - 3.21 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 4.22 - 4.72 (m, 5H), 7.26 (m, 4H)

^{13}C 100 MHz (CDCl_3): 15.3, 17.9, 18.1, 19.6, 19.9, 25.6, 25.7, 30.6, 30.9, 31.1, 32.2, 32.4, 32.6, 33.3, 46.0, 47.6, 48.4, 48.6, 48.8, 49.0, 49.2, 49.4, 49.7, 51.5, 51.7, 53.2, 53.5, 57.3, 57.7, 59.1, 65.9, 66.0, 126.9, 127.7, 128.3, 128.6, 128.8, 129.0, 129.3, 129.7, 130.9, 133.6, 134.0, 135.3, 135.4, 170.4, 170.8, 172.4, 173.3, 173.5, 173.8

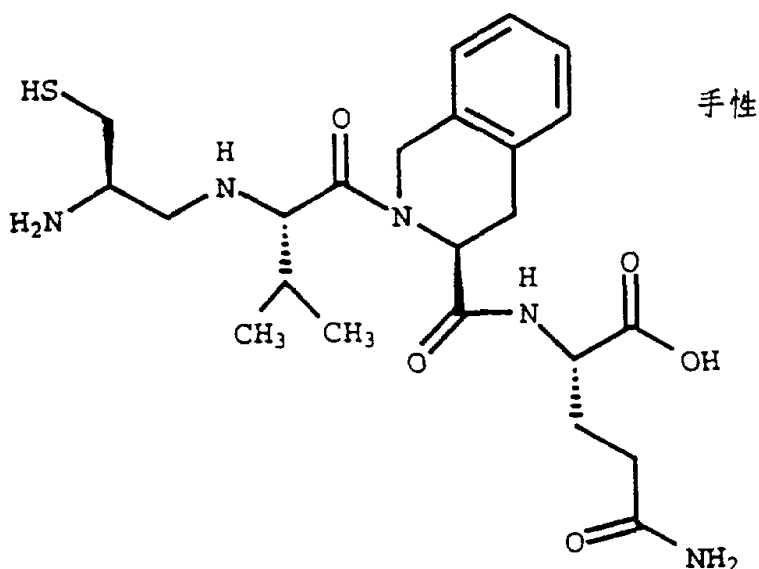
元素分析:

$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1.71 \text{ H}_2\text{O} \cdot 2.0 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

	C	H	N	S	F
计算值:	42.09	5.55	9.09	8.32	14.79
实测值:	42.19	5.20	8.73	8.35	15.24

实施例 34

$[\text{R} - (\text{R}', \text{S}')] - \text{N}^2 - [[2 - [\text{N} - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - \text{L} - \text{缬氨酸}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - \text{L} - \text{谷氨酸}$
氨, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. (S^{*}, R^{*}) - N² - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 谷氨酰胺, 1, 1 - 二甲基乙酯

按实施例 32F 中所述方法, 用化合物 32E (1. 0g, 1. 19mmol) 和 L - 谷氨酰胺叔丁酯盐酸化物 (0. 284g, 1. 19mmol) 制得化合物 A (1. 0g, 90%), 为白色固体。

mp: 80 - 86°C

TLC: R_f: 0. 82 (9/1 氯仿/甲醇, UV 显色)

MS: (M + H)⁺ 1026

B. [R - (R^{*}, S^{*})] - N² - [[2 - [N - [2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 谷氨酰胺, 三氟乙酸 (1: 2) 盐

按实施例 32G 中所述方法, 用化合物 A (1. 0g, 0. 976mmol) 制得标题化合物 (0. 425g, 56%), 为白色冻干物。

mp: 65 - 75°C

TLC: R_f: = 0. 69 (6/3/1 正丙醇/氢氧化铵/水, 用硫酸铈铵显

色)

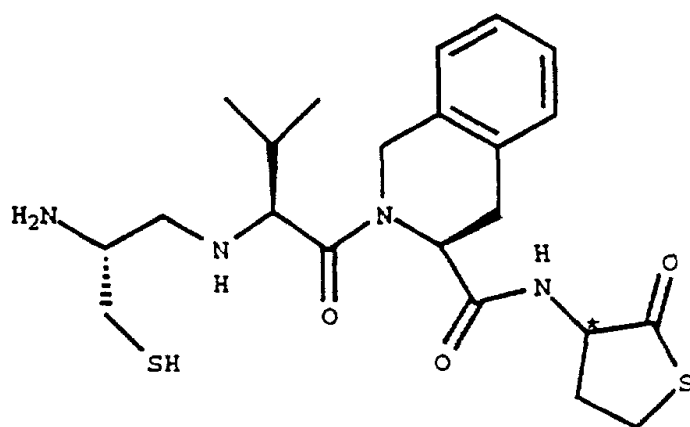
MS: $(M + H)^+$ 494, 游离胺

IR: (KBr), 1202, 1670, 2567 cm^{-1}

^1H (CD_3OD): 1.07, 1.08, 1.09 (d, 6 H, $J = 7.6$),
1.93 (br m, 1 H), 2.12-2.31 (m, 6 H), 2.78-3.49 (m,
5H), 4.23, 4.25, 4.38, (br m, 2H), 4.64-4.91 (m,
3 H), 7.22-7.33 (m, 4 H)
[α] $_D = -21.4^\circ$ ($c = 0.69$, 甲醇)

实施例 35

[R - (R', S')] - 2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - (四氢 - 2 - 氧代 - 3 - 噻吩基) - 3 - 异喹啉羧酰胺, 三氟乙酸 (2:5) 盐



手性

* 异构体 "A"
• 异构体 "B"

A. [3S - [2 (S'), 3R')] - 2 - [N - [2 - [[1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 巯基] 丙基] - N - [(苯基甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - (四氢 - 2 - 氧代 - 3 - 噻吩基) - 3 - 异喹啉羧酰胺

按实施例 32F 中所述的方法, 用 D, L - 高半胱氨酸硫代内酯盐
酸盐 (0.16g, 1.04mmol) 和化合物 32E (0.88g, 1.04mmol) 制得化合

物 A (0.62g, 63%)。

TLC: R_f 0.37 (1/1 己烷/乙酸乙酯, 用 UV、PMA 显色)

MS: $[M-H]^-$ 939

B. $[R-(R', S')]-2-[N-(2-氨基-3-巯基丙基)-L-缬氨酰]-1, 2, 3, 4-四氢-N-(四氢-2-氧代-3-噻吩基)-3-异喹啉羧酰胺, 三氟乙酸 (2:5) 盐$

按实施例 32G 中所述方法, 用化合物 A (0.40g, 0.42mmol) 制得标题化合物 (0.056g, 57%), 为异构体混合物。

(异构体 "A")

元素分析

$C_{22}H_{32}N_4O_3S_2 \cdot 1.71 \text{ 水} \cdot 2.50 \text{ 三氟乙酸}$

	C	H	N
计算值	41.55	4.90	7.18
实测值	41.55	4.60	7.18

TLC: R_f 0.5

(9/1/.1, 三氯甲烷/甲醇/乙酸,
用 UV、PMA 显色)

HPLC R_t 13.12 分钟 (96%), 10-90%

含 0.2% 磷酸缓冲液的甲醇水溶液, 30
分钟梯度洗脱, 1.5 mL/分钟, 220 nm, C_{18} (6.0 x
150 mm) 柱

IR: (KBr) 2928, 1684, 1643, 1206, 1140. cm^{-1}

MS: $[M+H]^+$ 465+

(异构体 "B")

元素分析

$C_{22}H_{32}N_4O_3S_2 \cdot 1.40 \text{ H}_2O \cdot 2.20 \text{ 三氟乙酸}$

	C	H	N
计算值:	42.81	5.03	7.56
实测值:	42.64	4.81	7.85

TLC: R_f 0.4 (6/3/1

正丙醇/氢氧化胺/水, 用 UV、PMA 显色)

HPLC R_t 14.0 分钟 (99%), 10-90%

含 0.2% 磷酸缓冲液的甲醇水溶液, 30 分钟梯度

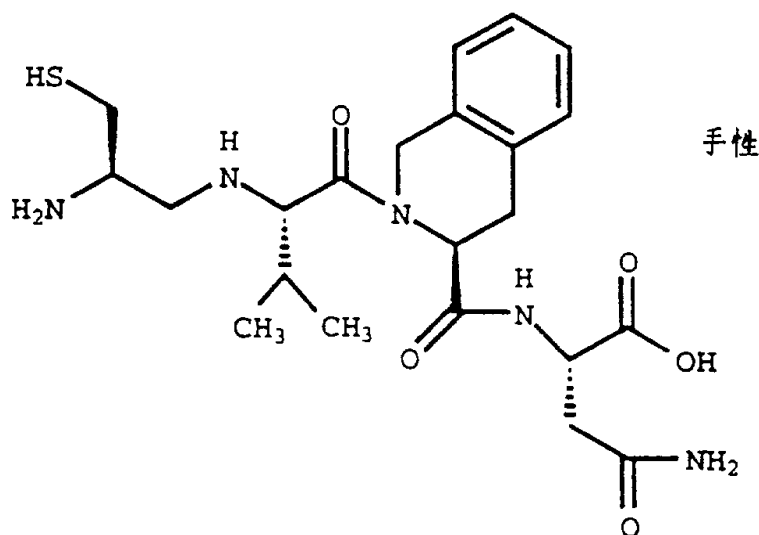
洗脱, 1.5 mL/分钟, C₁₈ (6.0 × 150 mm) 柱

IR (KBr) 2971, 1682, 1645, 1206, 1136, 723 cm⁻¹.

MS: [M+H]⁺ 465⁺

实施例 36

(S^{*}, R^{*}) - N² - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 天冬酰胺, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. (S^{*}, R^{*}) - N² - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 巯基] 丙基] - N - [(苯甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 天冬酰胺, 1, 1 - 二甲基乙酯。

按实施例 32F 中所述方法, 用化合物 32E (1.25g, 1.5mmol) 和 L - 天冬酰胺叔丁酯 (0.282g, 1.5mmol) 制得化合物 A (1.4g, 93%), 为白色固体。

mp: 88 - 96°C

TLC: R_f = 0.34 (2/1 己烷/丙酮, 用 UV 显色)

MS: $(M + H)^+ 1012$

B. $(S^*, R^*) - N^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酸}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - L - \text{天冬酰胺, 三氟乙酸 (1:2) 盐}$

按实施例 32G 中所述方法, 用化合物 A (1.14g, 1.13mmol) 制得标题化合物 (0.14g, 18%), 为白色冻干物。

mp: 95-110°C

TLC: R_f : = 0.50 (6/3/1

正丙醇/氢氧化铵/水, 用硫酸铈铵显色)

MS: $(M+H)^+ 480$, 游离胺

IR: (KBr), 1204, 1674, 3424 cm^{-1}

^1H (CD_3OD): 1.02, 1.04, 1.15 (d, 6 H, $J =$

6.84, 7.27), 1.98, 2.20 (br m, 1 H), 2.51-2.89 (m, 5

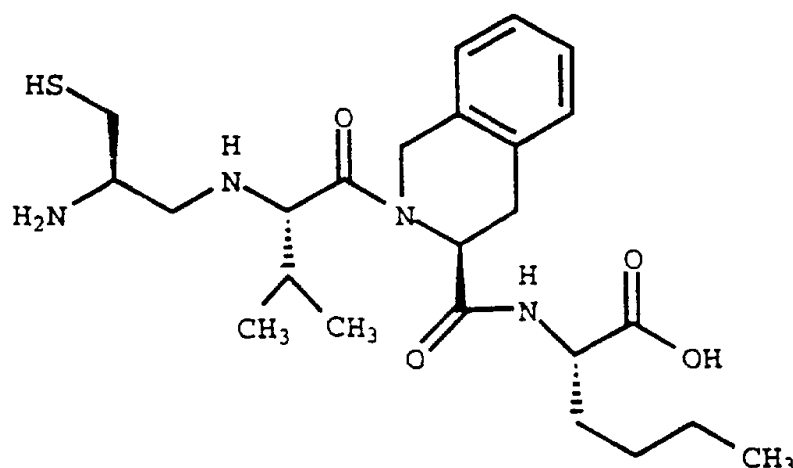
H), 3.08-3.51 (m, 5H), 4.65-4.89 (m, 4 H), 7.22-

7.24 (m, 4 H)

$[\alpha]_D = -16.1^\circ$ ($c = 0.54$, 甲醇)

实施例 37

$(S^*, R^*) - N - [[2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酸}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - L - \text{正亮氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐}$



A. (S^{*}, R^{*}) - N - [[2 - [N - [2 - [[(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基硫基) 丙基] - N - [(苯甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 正亮氨酸, 甲酯

按实施例 32F 中所述方法, 用化合物 32E (1.39g, 1.65mmol)、正亮氨酸甲酯盐酸化物(0.3g, 1.65mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)氟磷酸磷(0.73g, 1.65mmol) 在乙腈(9ml) 和二甲基甲酰胺(3ml) 中制得化合物 A(1.265g, 79%), 为白色固体。

mp: 58 - 68°C

TLC: R_f: 0.37 (4/1 己烷/丙酮, 用 UV 显色)

MS: (M + H)⁺ 969

B. (S^{*}, R^{*}) - N - [[2 - [N - [2 - [[(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - N - [(苯甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 正亮氨酸

按实施例 32C 中所述方法, 用化合物 A(1.14g, 1.18mmol) 制得化合物 B(1.1g, 98%), 为吸湿性固体。

mp: 86 - 94°C

TLC: R_f = 0.53 (9/1/0.05 氯仿/甲醇/乙酸, 用硫酸铈铵/钼酸铵/硫酸/水显色)

MS: (M + H)⁺ 995

C. (S^{*}, R^{*}) - N - [[2 - [(2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨

酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 正亮氨酸, 三氟乙酸 (1: 2) 盐

按实施例 32G 中所述方法, 用化合物 B (1. 0g, 1. 05mmol) 制得标题化合物 (0. 248g, 33%), 为白色冻干物。

mp: 80-90°C

TLC: R_f : = 0.69 (6/3/1

正丙醇/氢氧化铵/水, 用硫酸铈铵显色)

MS: $(M+H)^+$ 479, 游离胺

IR: (KBr), 1674, 3435 cm^{-1}

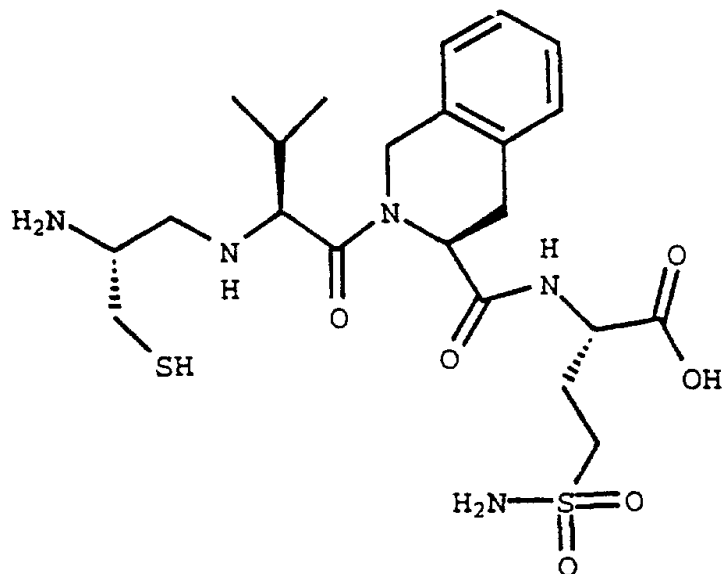
元素分析

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{F}_6\text{S} \cdot 1.29 \text{ H}_2\text{O}$

	C	H	N	S	F
计算值	46.07	5.88	7.68	4.39	15.62
实测值:	46.39	5.82	7.36	4.45	15.53
^1H (CD_3OD): 0.83-1.31 (m, 13 H), 1.49-1.82 (m, 4 H), 2.10, 2.21 (br m, 1 H), 2.75-3.77 (m, 5 H), 4.06-4.34 (m, 2 H), 4.51-4.89 (m, 3 H), 7.22-7.29 (m 4 H).					
$[\alpha]_D = -27.7^\circ$ (c = 0.43, 甲醇).					

实施例 38

(S^*, R^*) - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - γ - (氨基磺酰基) - L - α - 氨基丁酸, 三氟乙酸 (2: 5) 盐



A. (S) - 4 - (氨基磺酰基) - 2 - 氨基丁酸, 甲酯, 盐酸化物

在室温下, 使氯化氢气体在(S) - 4 - (氨基磺酰基) - 2 - 氨基丁酸 (0.50 g, 2.7mmol) 在甲醇 (100ml) 中的溶液中鼓泡。将反应混合物搅拌 13 小时, 并浓缩。残余物用乙醚研制, 得到固体化合物 A (0.55g, 100%)。

B. (S^{*}, R^{*}) - γ - (氨基磺酰基) - N - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - N - [(苯甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - α - 氨基丁酸, 甲酯

按实施例 32F 中所述方法, 用化合物 A (0.123g, 0.61mmol) 和化合物 32E (0.51g, 0.61mmol) 制得化合物 B (0.428g, 68%)。

元素分析

C₅₅H₆₅N₅O₁₀S₂ 2.73 H₂O

计算值

实测值

C	H	N
61.77	6.64	6.55
61.72	6.11	6.52

C. (S^{*}, R^{*}) - γ - (氨基磺酰基) - N - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - N - [(苯甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - α - 氨基丁酸, 甲酯

啉基] 羰基] -L- α -氨基丁酸

向化合物 B (0.40g, 0.39mmol) 在甲醇 (2ml) 中的溶液中加入氢氧化钠 (1N, 0.47ml, 0.018g, 0.47mmol)。在室温下搅拌 13 小时后, 用 10% 盐酸 (10ml) 和乙酸乙酯 (20ml) 处理反应, 分层, 水层用乙酸乙酯 (2 $\times$ 20ml) 萃取。合并有机层, 用 10% 盐酸 (1 $\times$ 10ml) 和盐水 (1 $\times$ 20ml) 洗涤。有机层用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到酸。产物用制备 HPLC (YMC S-10, ODS, 30 $\times$ 500mm, C18 柱) 提纯, 用含 0.1% 三氟乙酸的 10-90% 甲醇水溶液在 30 分钟内洗脱。将含产物的级分浓缩, 并冻干, 得到酸化化合物 (0.065g)。

D。[S', R'] -N-[(2-[N-(2-氨基-3-巯基丙基)-L-缬氨酰]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基] 羰基]- γ -(氨基磺酰基)-L- α -氨基丁酸, 三氟乙酸 (2:5) 盐

按实施例 32G 中所述方法, 用化合物 C (0.100g, 0.095mmol) 制得标题化合物 (0.0329g, 63%)。

元素分析

C₂₂H₃₅N₅O₆S₂ 0.75 H₂O. 2.5 TFA

	C	H	N
计算值	39.16	4.75	8.46
实测值	39.15	5.00	8.36

R_f = 0.6 (6/3/1 正丙醇/氢氧化铵/水),

用 UV、PMA 显色

HPLC R_t 11.05 分钟 (97%),

含 0.2% 磷酸缓冲液的 10~90% 甲醇水溶液, 30 分钟梯度洗脱,

1.5 mL/ 分钟, 220 nm, C18 (6.0

$\times$ 150 mm) 柱

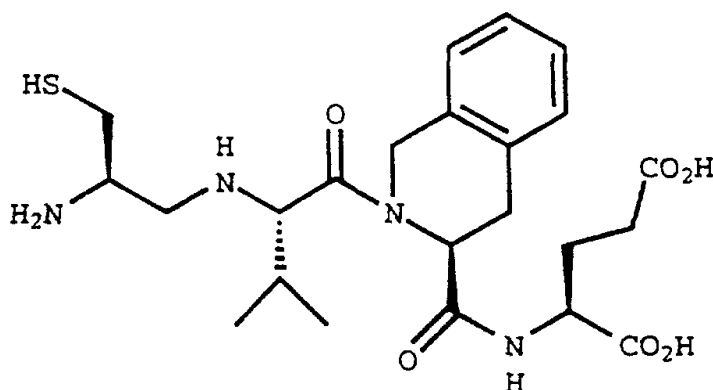
IR: (KBr) 3439, 1678, 1653, 1437, 1206, 1142, 723 cm⁻¹

MS: [M+H]⁺ 530 +

[α]_D = -16.3° (c = 0.19, 甲醇)

实施例 39

(S', R') - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 谷氨酸, 三氟乙酸盐



A. L - 谷氨酸, 1, 1 - 二甲基乙酯

向 N - [(苯甲氧基)羧基] - L - 谷氨酸 1, 1 - 二甲基乙酯、二环己基胺盐 (2.3g, 4.43mmol) 在乙醚 (50ml) 中的浆状物中加入碳酸氢钠水溶液 (10%, 150ml)。水层用 3N 盐酸 (pH = 2) 酸化, 并用乙酸乙酯萃取 (3 × 50ml)。合并由酸洗物中萃取出来的有机萃取液, 并真空浓缩。将残余物溶于甲醇 (10ml), 用 10% 氢氧化钡/C (150mg) 处理, 然后在室温和氢气氛下搅拌 16 小时。将反应混合物过滤, 将滤液真空浓缩, 得到化合物 A (0.700g, 78%), 化合物 A 不经进一步提纯而直接用于下一步。

MS: (M+H)⁺ 204

¹H(CD₃OD): 1.52 (s, 9 H), 2.00-2.43 (m, 2 H), 2.41

(t, 2 H, J = 6.41), 3.87-3.90 (m, 1 H)

B. (S', R') - N - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基)羧基]

基] 氨基] -3- [(三苯甲基) 硫基] 丙基] -N- [(苯甲氧基) 羧基] -L- 缬氨酸] -1, 2, 3, 4- 四氢-3- 异喹啉基] 羧基 -L- 谷氨酸, 1, 1- 二甲基乙酯

将 1- (3- 二甲氨基丙基) -3- 乙基碳二亚胺盐酸化物 (0.228g, 1.19mmol) 加入化合物32E (1.0g, 1.19mmol) 和 N- 羟基琥珀酰亚胺 (0.137g, 1.19mmol) 在二甲基甲酰胺 (10ml) 中的溶液中, 并在 0°C 下, 搅拌 1 小时。将碳酸氢钠 (0.084g, 1.0mmol) 加到化合物 A (0.201g, 1.0mmol) 在水 (1ml) 中的溶液中, 将所得溶液加到活化的酯中。然后将混合物在室温搅拌 16 小时。反应用 1N 盐酸 (50ml) 处理, 并用乙酸乙酯萃取 (3×50ml)。合并有机萃取液, 用 10% 氯化锂 (3×100ml) 洗涤、干燥 (硫酸镁), 过滤并真空浓缩。残余用闪色谱法纯化 (用 1/1 己烷/丙酮洗脱), 得到化合物 B (0.55g, 54%), 为白色固体。

mp: 78 - 88°C

TLC: R_f : 0.68 (1/1 己烷/丙酮, 用 UV 显色)

MS: (M + H)⁺ 1027

C. (S^{*}, R^{*}) -N- [[2- [N- (2- 氨基-3- 巯基丙基) -L- 缬氨酸] -1, 2, 3, 4- 四氢-3- 异喹啉基] 羧基] -L- 谷氨酸, 三氟乙酸盐

按实施例 32G 中所述方法, 用化合物 B (0.5g, 0.487mmol) 制得标题化合物 (0.123g, 35%)。

mp: 115-125°C

TLC: R_f : = 0.40 (6/3/1 正丙醇/氢氧化铵/水, 用硫酸铈铵显色)

MS: (M+H)⁺ 495, 游离胺

IR: (KBr), 1431, 1672, 2976, 3428 cm⁻¹

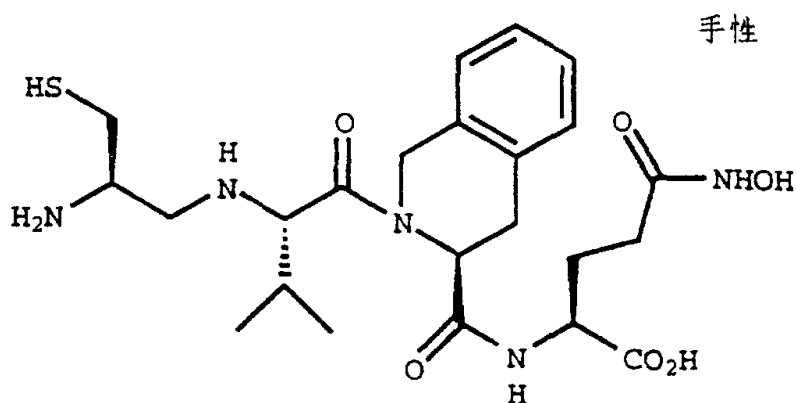
元素分析

C₂₃H₃₄N₄O₆S . 1.4 H₂O . 1.8 TFA

	C	H	N	S	E
计算值	44.06	5.37	7.73	4.42	14.15
实测值	44.13	5.21	7.60	4.45	14.02
¹ H (CD ₃ OD):	1.026-1.15 (m, 6 H), 1.89-2.37 (m, 6 H), 2.71-3.31 (m, 6 H), 3.60, 4.05, 4.27, 4.61 (br m, 2 H), 4.67-4.91 (m, 3 H), 7.22-7.27 (m, 4 H)				
[α] _D =	- 41.8° (c = 0.33, 甲醇)				

实施例 40

[S', R'] - N² - [[2 - (N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基 - N⁵ - 羧基 - L - 谷氨酰胺, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. (S', R') - N² - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羧基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 巯基] 丙基] - N - [(苯甲氧基) 羧基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - N⁵ - (四氢

吡喃-2-基氧基)-L-谷氨酰胺, 1,1-二甲基乙酯

按实施例 32F 中所述方法, 用化合物 39B (0.5g, 0.487mmol) 和化合物 20A (0.057g, 0.487mmol) 制得化合物 A (0.50g, 91%), 为白色固体。

mp: 70-80°C

TLC: R_f : 0.75 (1/1 己烷/丙酮, 用 UV 显色)

MS: (M+H)⁺ 1126.5

B. [S⁺, R⁺] - N² - [[2 - (N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基 - N⁵ - 羟基 - L - 谷氨酰胺, 三氟乙酸 (1:2) 盐

按实施例 32G 中所述方法, 用化合物 A (0.471g, 0.419mmol) 制得标题化合物 (0.050g, 16%), 为白色冻干物。

mp: 95°C 以上分解

TLC: R_f : = 0.52 (6/3/1

正丙醇/氢氧化铵/水, 用硫酸铈铵显色)

MS: (M+H)⁺ 510, 游离胺

IR: (KBr), 1204, 1676, 2976, 3430 cm⁻¹

元素分析

C ₂₃ H ₃₅ N ₅ O ₆ S	. 1.0	H ₂ O	. 2.15	TFA	
	C	H	N	S	E

计算值: 42.43 5.11 9.06 4.15 15.86

实测值: 42.46 4.96 8.99 4.41 15.85

¹H (CD₃OD): 1.07-1.25 (m, 6 H), 1.97-2.30 (m, 7 H),

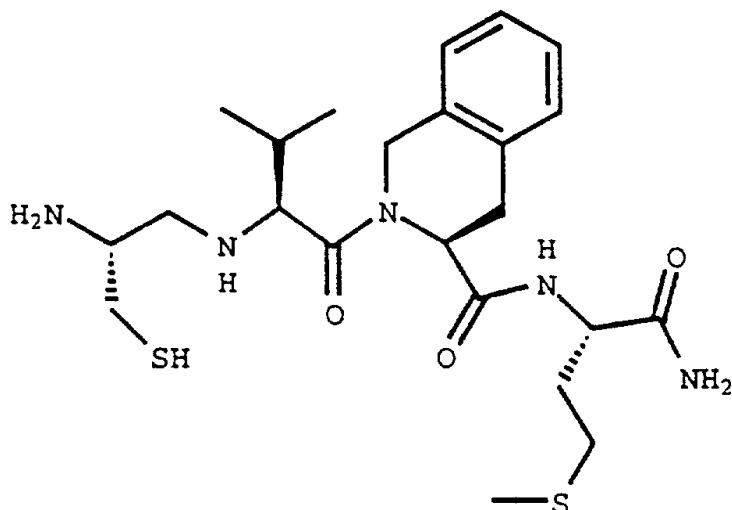
2.75-3.40 (m, 5 H), 3.80, 3.95, 4.40 (br m, 2 H),

4.60-5.00 (m, 3 H), 7.22-7.35 (m, 4 H).

[α]_D = - 23.2° (c = 0.22, 甲醇)

实施例 41

$[R - (R', S')] - N - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酸}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸}$
 胺, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. (S', R') - $N^2 - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - \text{二甲基乙氧基}) \text{羰基}] \text{氨基}] - 3 - [(三苯甲基) \text{硫基}] \text{丙基}] - N - [(苯甲氧基) \text{羰基}] - L - \text{缬氨酸}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸}$
 胺

按实施例 32F 中所述方法, 用化合物 32E (841mg, 1.00mmol) 和 L-蛋氨酸胺盐酸化物 (185mg, 1.00mmol) 制得化合物 A (633mg, 65%)。

B. $[R - (R', S')] - N^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - L - \text{缬氨酸}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸}$
 胺, 三氟乙酸 (1:2) 盐

按实施例 32G 中所述方法, 用化合物 A (0.579g, 0.596mmol) 制得标题化合物 (0.13g, 45%)。

元素分析

C₂₃H₃₇N₅O₃S₂ 1.30 H₂O. 2.0 TFA

	C	H	N
计算值	43.39	5.61	9.37
实测值	43.39	5.64	9.44

TLC: R_f 0.5 (6:3:1, 正丙醇/氢氧化铵/水),
用 UV、PMA 显色)

HPLC R_t 14.1 分钟 (96%)

含 0.2% 磷酸缓冲液的 10~90% 甲醇水溶液, 30 分钟梯度
洗脱, 1.5 mL/分钟, 220 nm, C₁₈
(6.0 x 150 mm) 柱

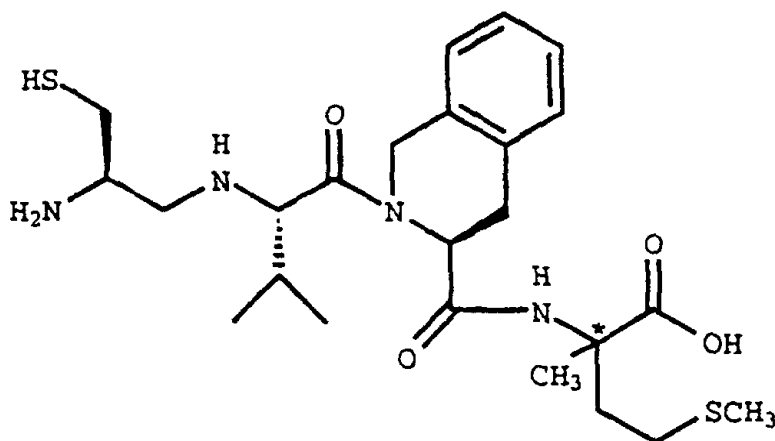
IR: (KBr) 3435, 2972, 1678, 1435, 1206, 1140, 841,
723 cm⁻¹

MS: [M+H]⁺ 496⁺

[α]_D = -23.6° (c = 0.44, 甲醇)

实施例 42

N-[[[(S)-2-[N-[(R)-2-氨基-3-巯基丙基]-L-缬氨酸]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-2-甲基-D,L-蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. 2-甲基-D,L-蛋氨酸, 甲酯

用盐酸气饱和 D, L-α-甲基蛋氨酸 (0.500g, 3.06mmol) 在

20ml 甲醇中的溶液, 在室温下搅拌 48 小时, 然后加热回流 12 小时。将混合物真空浓缩。残余物溶于 50ml 二氯甲烷并用 10% 碳酸氢钠 (50ml) 洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 320mg (59%) 化合物 A。

B. N - [[(S) - 2 - [N - [(R) - 2 - [[(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - N - [(苯甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - D, L - 蛋氨酸, 甲酯

按实施例 32F 中所述方法, 用化合物 32E (0.841g, 1.00mmol) 和化合物 A (0.195g, 1.10mmol) 制得化合物 B (0.766g, 77%), 为白色固体。

C. N - [[(S) - 2 - [N - [(R) - 2 - [[(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - N - [(苯甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - D, L - 蛋氨酸

按实施例 32C 中所述方法, 用化合物 B (0.74g, 0.740mmol) 制得化合物 C (0.716g, 98%)。

D. N - [[(S) - 2 - [N - [(R) - 2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - 2 - 甲基 - D, L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐

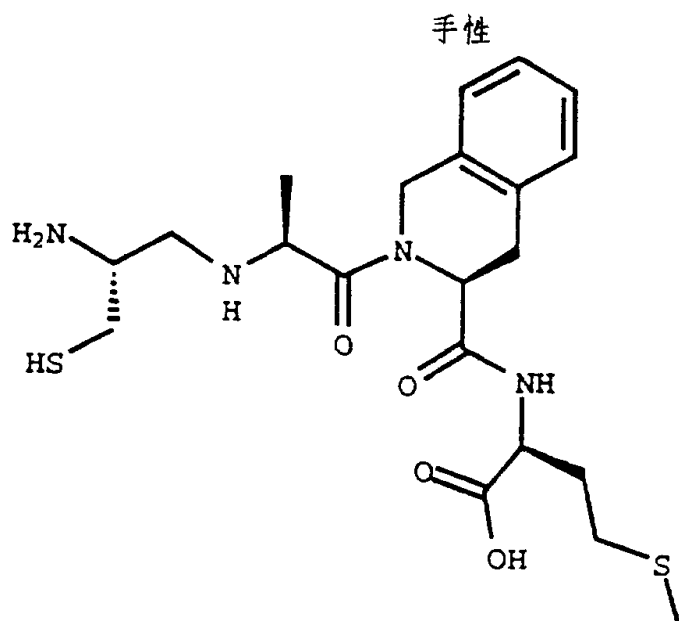
按实施例 32G 中所述方法, 用化合物 C (0.400g, 0.406mmol) 制得标题化合物 (0.095g, 29%), 为白色冻干物。

mp: 95 - 110°C

MS: (M + H)⁺ 511

实施例 43

(S', R') - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 丙氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸



A. (S', R') - N - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羧基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 巯基] 丙基] - L - 丙氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

按实施例 7B 中所述的两步法, 用化合物 7A (1.50g, 3.04mmol) 和化合物 1F (2.10g, 4.74mmol) 制得化合物 A (700mg, 28%), 为透明油状物。

B. (S', R') - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 丙氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸,

按实施例 1H 中所述的两步法, 用化合物 A (700mg, 0.85mmol) 制得标题化合物 (96mg, 15%)。

m.p. 89-90 °C, 纯度 > 98%, $[\alpha]_D^{25} = -32.1^\circ$

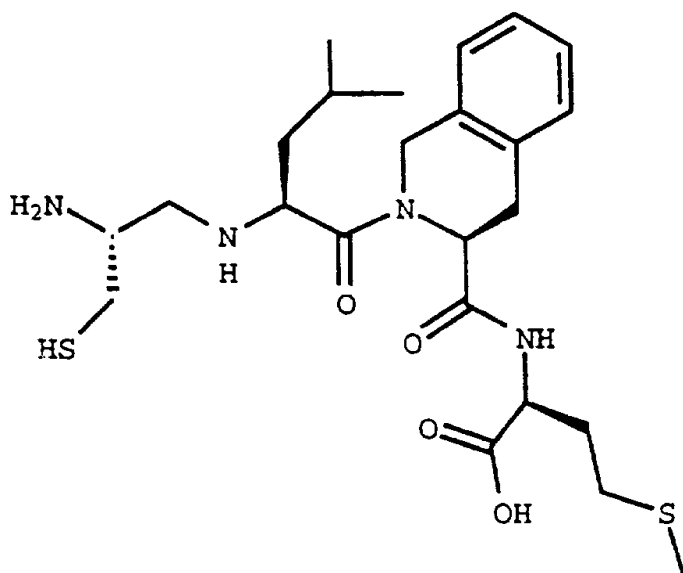
(c=1.0, 甲醇), MS (M+H)⁺ 469⁺, 分析:

1.90 三氟乙酸 • 3.17 H₂O 的

计算值 : C, 40.12; H, 5.46; N, 7.55; F, 14.59; 实测值:
C, 40.12; H, 5.05; N, 7.31; F, 14.24
¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm) 7.16 (4H, m), 4.71
(2H, m), 4.57 (2H, m), 4.43 (1H, m), 4.32 (1H, m),
3.98 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.33-3.02 (2H, m),
2.84 (2H, m), 2.37 (1H, m), 1.98 (2H, m), 1.89 (1H,
m), 2.10-1.76 (3H, m), 1.57 (2H, m), 1.43 (1H, m)

实施例 44

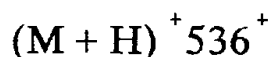
[S', R'] - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 亮氨酸
酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸
(1:2) 盐



A. (R') - N - [[2 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羧基] - L -
亮氨酸酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

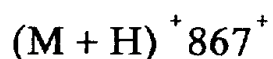
将 N - 叔丁氧羧基 - L - 亮氨酸 (1.0g, 4.01mmol) 和化合物 1B
(盐酸化物, 1.43g, 4.01mmol) 溶于二氯甲烷 (10ml)。加入溴 - 三吡
咯烷子基氟磷酸磷 (2.10g, 4.41mmol) 和 4 - 二甲氨基吡啶 (100mg,
0.815mmol)。滴加 N, N - 二异丙基乙胺 (1.49g, 2.0ml, 11.5mmol)。
在室温下将反应混合物搅拌 2 小时, 浓缩并用色谱法纯化 (硅胶,

5.0×15cm, 40% 乙酸乙酯、60% 己烷)。收集含有所需化合物的级分并浓缩, 得到化合物 A, 为透明油状物(2.0g, 93%)。



B. (S⁺, R⁺) - N - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - L - 亮氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

按实施例 7B 中所述的二步法, 用化合物 A(1.5g, 2.81mmol) 和化合物 1F(1.43g, 2.81mmol) 制得化合物 B, 为透明油状物(600mg, 25%)。



c. [S⁺, R⁺] - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 亮氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸(1:2) 盐

按实施例 1H 中所述的二步法, 用化合物 B (600mg, 0.693mmol) 制得标题化合物(200mg, 38%)。

M.P. 85-86°C, 纯度 > 98.4 %, $[\alpha]_D^{25} = -35.3^\circ$ (c=0.15, 甲醇)

MS (M+H)⁺ 511⁺, 分析结果: 计算值: 1.95

三氟乙酸 · 0.95 H₂O

C, 44.67; H, 5.62; N, 7.47

实测值: C, 44.36; H, 5.75; N, 8.09

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.26 (4H, m), 4.68

(2H, m), 4.51 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.24 (1H, m),

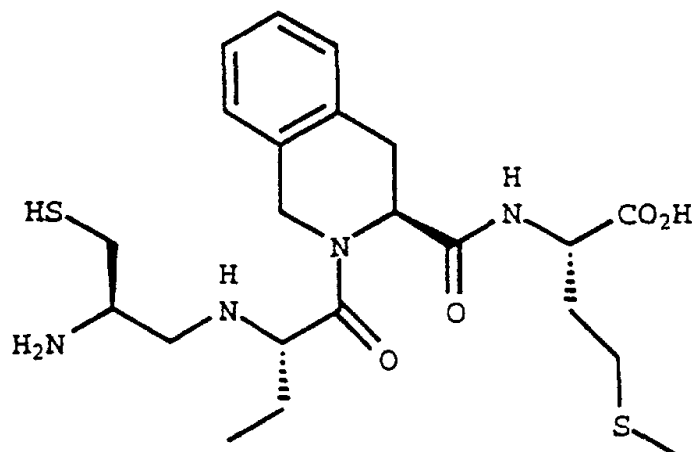
3.62 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.82 (2H,

m), 2.46 (2H, m), 2.06 (3H, m), 1.90 (2H, m), 1.72

(1H, m), 1.62 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.03 (6H, m)

实施例 45

$[R^* [R^* (S^*)]] - N - [[2 - [2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) \text{氨基}] - 1 - \text{氧代丁基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸}, \text{三氟乙酸} (1:1) \text{盐}$



含 1.5 H₂O

A. (S) - 2 - [[[(1, 1 - 二甲基乙氧基)羰基]氨基]丁酸

将 (S) - (+) - 2 - 氨基丁酸 (5.0g, 48.5mmol)、氢氧化钠小球 (2.0g, 50mmol)、水 (5ml)、叔丁醇 (20ml) 和二碳酸二叔丁酯 (11.0g, 50mmol) 的混合物在 25℃ 下搅拌 18 小时, 然后将混合物倾入水中, 并用乙醚洗涤。水层用稀盐酸酸化, 并用乙酸乙酯萃取 (2×)。将萃取物干燥并浓缩, 得到化合物 A, 为无色油状物 (10.3g, > 100%), 此化合物不经进一步纯化而直接用于下一步。

B. $(R^*, R^*) - N - [[2 - [2 - [[(1, 1 - \text{二甲基乙氧基}) \text{羰基}] \text{氨基}] - 1 - \text{氧代丁基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸}, \text{甲酯}$

将化合物 A (550mg, 2.7mmol)、化合物 1B 盐酸化物 (895mg,

2.5mmol)、二异丙基乙胺(0.70ml, 4mmol)、4-二甲氨基吡啶(61mg, 0.5mmol)和溴-三吡咯烷子基氟磷酸磷(1.86g, 4mmol)在二氯甲烷(10ml)中的混合物在25℃下搅拌20小时。然后将混合物倾入1N盐酸溶液中,并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,干燥并真空浓缩。残余物用硅胶(300g, EM)闪色谱法纯化,用己烷:乙酸乙酯(1:1)洗脱,得到化合物B(600mg, 47%),为透明油状物。

C. $[R^* [R^* (S^*)]] - N - [[2 - [2 - [[2 - [1, 1 - \text{二甲基乙氧基}] 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] 氨基] - 1 - \text{氧代丁基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] 羰基] - L - \text{蛋氨酸, 甲酯}$

将用氯化氢(10ml)饱和的化合物B(600mg, 1.18mmol)在乙酸中的溶液在25℃搅拌1小时,然后真空浓缩得到化合物B(450mg, 94%)。向此物质(433mg, 1.0mmol)在甲醇(2ml)中的溶液中加入化合物1F(445mg, 1.0mmol)。30分钟以后,加入乙酸(0.2ml)和氟基硼氢化钠(63mg, 1.0mmol),所得混合物在25℃搅拌48小时。然后将混合物倾入过量1N盐酸中,并用乙酸乙酯萃取。加入碳酸氢钠使水层碱化,再用乙酸乙酯萃取。合并萃取液,干燥并真空浓缩。残余物用硅胶(60g, EM)闪色谱法提纯,用己烷:乙酸乙酯(1:1)洗脱,得到高 R_f 值产物(BOC-三苯甲氧基-半胱氨酸),随后得到化合物C(100mg, 12%)。

D. $[R^* [R^* (S^*)]] - N - [[2 - [2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) 氨基] - 1 - \text{氧代丁基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] 羰基] - L - \text{蛋氨酸, 三氟乙酸}(1:1) \text{ 盐}$

将化合物C(100mg)、氢氧化钠(1ml 1N的水溶液)、四氢呋喃

(2ml) 和甲醇 (2ml) 的混合物在 25℃ 搅拌 2 小时, 然后倾入过量 1N 盐酸中, 并用乙酸乙酯萃取。将萃取液干燥、浓缩, 得到玻璃状物 (90mg)。将玻璃状物溶于三氟乙酸 (2ml) 中, 加入三乙基甲硅烷 (0.2ml)。将混合物在 25℃ 搅拌 1 小时, 然后真空浓缩。残余物用制备 HPLC (YMCS-10ODS 柱, 30×500mm, 用含 0.1% 三氟乙酸的 10%~90% 甲醇水溶液以 50ml/分钟经 30 分钟线性梯度洗脱) 纯化。检测各级分在 200nm 处的紫外吸收。合并洗出的含第一批主要产物的级分并浓缩。将残余物冻干, 得到标题化合物, 为吸湿性白色固体 (30mg, 52%)。

mp: 85-95°C

$[\alpha]_D$: -31° (c = 0.1, 乙醇)

IR (KBr): 3435, 2924, 1674, 1431 cm^{-1}

MS: 483⁺ (M+H)⁺

¹H NMR: (CD₃OD) 1.1 (6H, m), 1.97 & 2.07 (3H, s (旋转变构体)), 1.8-4.9 (20H, m), 7.25 (4H, m).

TLC: R_f 0.15, EM 硅胶, 2:1 乙酸乙酯:

[吡啶 20:乙酸 6:水 11], UV + PMA 染色

HPLC: > 90% 在 14.9 分钟, (YMC S3 ODS 柱,

6.0 × 150 mm, 用含 0.2% 磷酸的甲醇水溶液

经 30 分钟由 10% 至 90% 的线性梯度洗脱,

在 220nm 处监测)

分析结果: 计算值 C₂₂H₃₄N₄O₄S₂ · 1.90

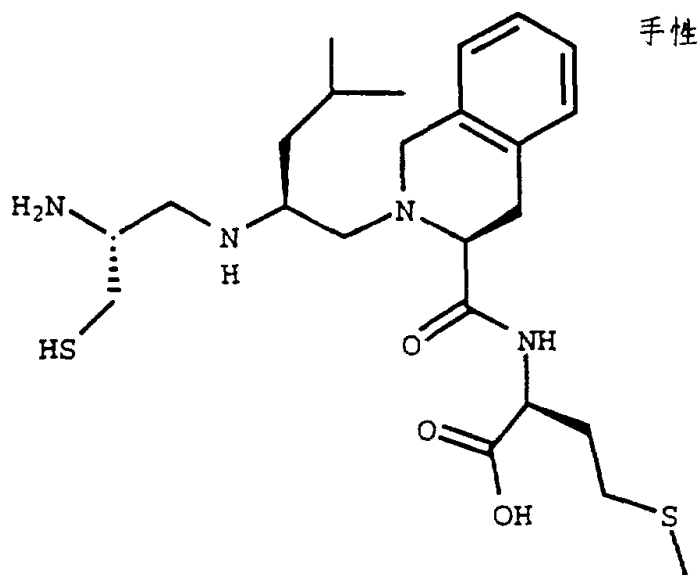
三氟乙酸 · 1.5 H₂O

计算值: C = 42.66 H = 5.40, N = 7.71, S = 8.83, F = 14.91

实测值: C = 42.81, H = 5.32, N = 7.77, S = 8.99, F = 14.81

实施例 46

(S', R') - N - [[2 - [2 - [(2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) 氨基] - 4 - 甲基戊基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (2:3) 盐



A. N² - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - N - 甲氧基 - N - 甲基 - L - 亮氨酸酰胺

将 N - 叔丁氧基羰基 - L - 亮氨酸 (3.0g, 12.05mmol) 和 N, O - 二甲基盐酸胍 (1.3g, 13.25mmol) 溶于二氯甲烷 (100ml) 中。加入溴 - 三吡咯烷子基氟磷酸~~磷~~ (6.18g, 13.25mmol) 和 4 - 二甲氨基吡啶 (300mg, 2.45mmol)。滴加 N, N - 二异丙基乙胺 (3.71g, 5.0ml, 28.65mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。浓缩, 并用色谱法纯化 (硅胶, 5.0×15cm, 40% 乙酸乙酯、60% 己烷)。收集含有所需化合物的级分, 经浓缩得到化合物 A (2.8g, 80%), 为淡黄色的油状物。

(M + H)⁺ 275⁺

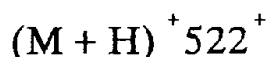
B. (1 - 甲酰基 - 3 - 甲基丁基) 氨基甲酸, 1, 1 - 二甲基乙酯

按实施例 1F 中所述方法, 用化合物 A (2.8g, 9.61mmol) 制得透

明油状化合物 B (2.1g, 99%), 该化合物不经进一步纯化而直接用于下一步。

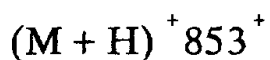
C. (R', R') - N - [[2 - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 4 - 甲基戊基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

将化合物 1A (3.0g, 7.11mmol) 在甲硫醚 (1.0ml) 和 4N 盐酸的二氧六环溶液 (20ml) 中搅拌 30 分钟。将混合物浓缩, 溶于二氯甲烷 (30 ml) 并浓缩。此步骤重复 5 次, 得到透明玻璃状胺。将此胺和化合物 B (2.1g, 9.60mmol) 溶于甲醇 (20ml) 和冰醋酸 (0.4ml) 中。分批经 30 分钟加入氰基硼氢化钠 (447mg, 7.11mmol)。将反应混合物搅拌 16 小时。将混合物冷至 0°C, 并缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液 (100ml)。然后用乙酸乙酯 (100ml) 萃取产物。乙酸乙酯层用水 (200ml) 和盐水 (100ml) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 浓缩并用色谱法纯化 (硅胶, 4.1×15cm, 25% 乙酸乙酯、75% 己烷)。收集含有所需化合物的级分并浓缩, 得到化合物 C (2.3g, 62%), 为透明油状物。



D. [R' [R' (S')]] - N - [[2 - [2 - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] 氨基] - 4 - 甲基戊基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

按实施例 46C 中所述两步法, 用化合物 C (1.3g, 2.49mmol) 和化合物 1F (5.1g, 11.4mmol) 制得化合物 D (500mg, 25%), 为透明玻璃状物。



E. (S', R') - N - [[2 - [2 - [(2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) 氨基]

-4-甲基戊基]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-L-蛋氨酸,三氟乙酸(2:3)盐

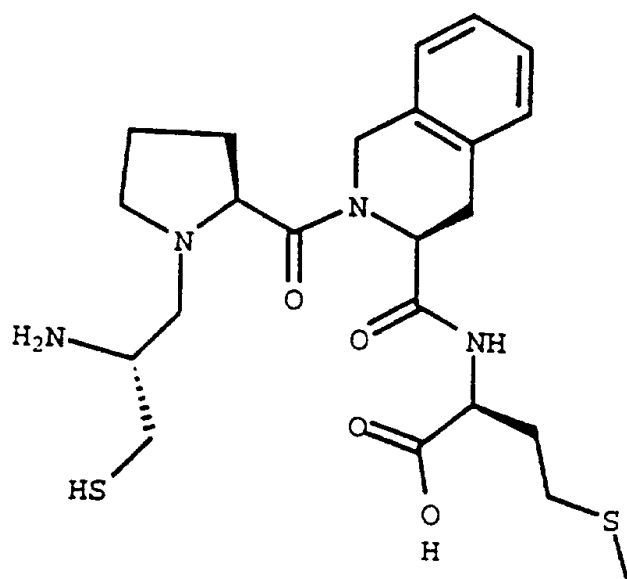
按实施例1H中所述两步法,用化合物D(500mg,0.587mmol)制得标题化合物(35mg,24%)。

M.P. 118-119°C, 纯度 > 98%
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -29.2^{\circ}$ (c=0.1, 2 甲醇) MS (M+H)⁺ 497⁺

分析结果: 计算值 2.80 三氟乙酸
 • 3.50 水: C, 40.44; H, 5.71; N, 6.37;
 实测值: C, 40.47; H, 5.35; N, 6.52
 H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.14 (4H, m), 4.53 (1H, m), 4.10 (2H, m), 3.87 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.09 (4H, m), 2.85 (4H, m), 2.42 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.98 (3H, s), 1.92 (1H, m), 1.53 (2H, m), 1.30 (1H, m), 0.84 (6H, m)

实施例 47

(R)-N-[[2-[1-[(2-氨基-3-巯基丙基)-L-脯氨酸]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-L-蛋氨酸,三氟乙酸(1:2)盐



A. (R') - N - [[2 - [1 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - L - 脯氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

在二氯甲烷 (40ml) 中, 化合物 1B (盐酸化物, 1.88g, 4.1mmol) 与 N - 叔丁氧羰基 - L - 脯氨酸 (0.881g, 4.1mmol)、溴 - 三吡咯烷子基氟磷酸盐 (1.91g, 4.1mmol) 和二异丙基乙胺 (2.1ml, 12.3mmol) 结合。此体系在室温下搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。残余物用色谱法纯化 (硅胶, 7.1×20cm, 50% 乙酸乙酯、50% 己烷), 收集含有所需化合物的级分, 并浓缩, 得到化合物 A (1.88g, 72%), 为玻璃状物。

MS (M + H)⁺ 520⁺

B. (S', R') - N - [[2 - [1 - [2 - [[(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - L - 脯氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

按实施例 7B 中所述二步法, 用化合物 A (1.38g, 2.66mmol)、化合物 1F (1.28g, 2.88mmol) 和氰基硼氢化钠 (167mg, 2.6mmol) 制得化合物 B (5.21mg, 25%)。

(M + H)⁺ 851⁺

Rf 0.75 (氯仿, 甲醇, 乙酸, 85:10:5)

C. (R) - N - [[2 - [1 - [(2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 脯氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐

按实施例 1H 中所述二步法, 用化合物 B (520mg, 0.61mmol) 制

得标题化合物(70mg, 15%), 为白色粉末。

$(M+H)^+ 495^+$.

mp 69-71°C, 1H -NMR(CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) 7.15 (4H, m), 4.91 (1H, t), 4.63 (4H, m), 4.40 (1H, m), 4.20 (1H, dd), 3.85 (1H, m), 3.65 (4H, m), 3.42 (1H, dd), 3.27 (1H, m), 3.08 (1H, dd), 2.80 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.00 (1.5H, s), 1.99 (3H, m), 1.89 (1.5H, s).

元素分析 $C_{23}H_{34}N_4O_4S_2 \cdot 2.35C_2HF_3O_2$,

0.65 水 ;

计算值: C 42.97, H 4.90, N 7.24, S 8.28, F 17.30

实测值: C 42.67, H 4.78, N 7.05, S 8.63, F 17.13

$[\alpha]_D^{25}$: -60.4° (c = 0.5, 甲醇).

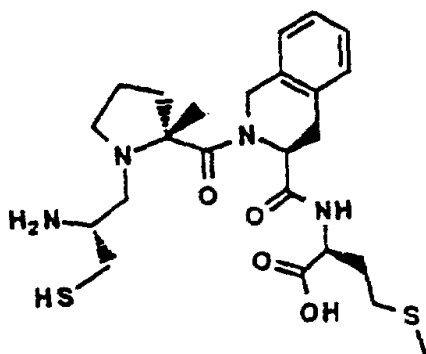
>98% 在 13.1 分钟 (YMC S3-ODS 柱 6.0 x 150 mm, 含 0.2% 磷酸的甲醇水溶液

经 30 分钟由 10% 至 90% 线性梯度洗脱,

1.5 mL/分钟, 在 220nm 处监测】

实施例 48

$[R' [S' (S')]] - N - [[2 - [[1 - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - 2 - \text{甲基} - 2 - \text{吡咯烷基}] \text{羰基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸}, \text{三氟乙酸} (1:2) \text{ 盐}$



A. $(S^*, R^*) - N - [[2 - [[1 - [(1, 1 - \text{二甲基乙氧基}) \text{羰基}] - 2 - \text{甲基} - 2 - \text{吡咯烷基}] \text{羰基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸, 甲酯}$

在二氯甲烷 (40ml) 中, (R) - 2 - 甲基 - 1, 2 - 吡咯烷羧酸, 1 - (1, 1 - 二甲基乙) 酯 (参见 D. Seebach 等, J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 5390) (0.27g, 1.18mmol) 和化合物 1D (1g, 2.7mmol)、溴 - 三吡咯烷子基氟磷酸~~磷~~(1.2g, 2.6mmol)、二甲氨基吡啶 (0.2g) 和二异丙基乙胺 (0.8ml, 5.2mmol) 结合。此体系搅拌 16 小时, 然后真空浓缩。残余物用色谱法纯化 (硅胶, $4.5 \times 21\text{cm}$, 50% 乙酸乙酯、50% 己烷)。收集含所需化合物的级分并浓缩, 得到化合物 A (508mg, 81%), 为玻璃状物。

MS $(M + H)^+ 534^+$

B. $[R^* [S^* (S^*)]] - N - [[2 - [[1 - [2 - [(1, 1 - \text{二甲基乙氧基}) \text{羰基}] \text{氨基}] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - 2 - 甲基} - 2 - \text{吡咯烷基}] \text{羰基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸}$

按实施例 7B 中所述两步法, 用化合物 A (0.5g, 0.93mmol) 和化合物 1F (1.31g, 2.88mmol) 制得化合物 B (270mg, 34%)。

MS $(M + H)^+ 865^+$

C. $[R^* [S^* (S^*)]] - N - [[2 - [[1 - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - 2 - \text{甲基} - 2 - \text{吡咯烷基}] \text{羰基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐}$

向 10ml 甲醇中加入化合物 B (180mg, 0.21mmol) 及 2N 氢氧化钠, 以调至 pH = 12。体系搅拌至原料定量消失 (4 小时)。调至 pH = 3 ~ 4 (用 1N 硫酸氢钾)。并加入乙酸乙酯 (30ml)。分层, 水层用乙酸乙

酯洗涤 (3×30ml)。收集有机萃取液, 干燥(硫酸镁)并浓缩。

将残余物 (179mg, 0.21mmol) 与三氟乙酸 (5ml)、二氯甲烷 (10ml) 和三乙基甲硅烷 (0.25ml, 1.56mmol) 结合。溶液搅拌 1 小时后进行真空浓缩。加入二氯甲烷, 再将溶液浓缩并在真空中彻底干燥。将残余物置于 YMC C18 柱 (S-10, ODS 30×500mm) 上 (在 220nm 处检测)。按下列条件进行 HPLC 纯化: 溶剂 A: 0.1% 三氟乙酸水溶液; 溶剂 B: 0.1% 三氟乙酸甲醇溶液, 20~50% B 在 A 中的溶液, 经 40 分钟洗脱。收集出主峰的级分, 并冻干得到 25mg 标题化合物, 为白色粉末。

MS (M + H)⁺ 509⁺

MP 107-108°C

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.29 (4H, m), 4.60 (4H, m), 3.40 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.14 (1H, m), 2.97 (1H, m), 2.97 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.33 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.05 (3H, s), 1.92 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.53 (3H, s).

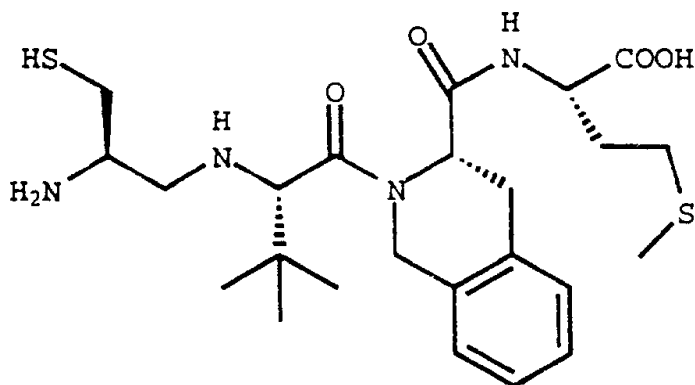
元素分析 C₂₄H₃₆N₄O₄S₂·2.3C₂HF₃O₂, 3H₂O

	C	H	N
计算值:	41.63	5.41	6.79
实测值:	41.31	4.98	6.64
[α] _D ²⁵ ; + 26.3° (c = 0.38 甲醇)			
>99% 在 13.9 分钟 (YMC S3-ODS 柱 6.0 × 150mm,			

含 0.2% 磷酸的甲醇水溶液, 经 30 分钟由 10% 至 90% 线性梯度洗脱, 1.5 mL/ 分钟, 在 220 nm 处监测)

实施例 49

(S', R') - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - 3 - 甲基 - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - 3 - 甲基 - L - 缬氨酸

向 0°C 的 L - 叔亮氨酸 (1.0mg, 7.6mmol) 在二氧六环 (10ml) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠 (7.6ml, 7.6mmol) 和水 (7ml)。向所得的透明溶液中加入叔丁氧羰基酐 (1.86mg, 8.5mmol)，并撤去冷浴。1 小时后，将反应混合物浓缩至一半，并在强搅拌下加入乙酸乙酯 (15ml) 和 1N 盐酸 (10ml)。分出水层并用乙酸乙酯萃取 (10ml)。合并有机层；干燥 (硫酸镁)，过滤并真空浓缩，得到化合物 A (2.0g)。

MS (FAB), $(M + H)^+ = 232^+$

B. (R') - N - [[2 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - 3 - 甲基 - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

在 0°C、氩气氛下，向化合物 A (0.4g, 1.7mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液中依次加入溴 - 三吡咯烷子基氟磷酸磷 (0.79g, 1.7mmol)、二异丙基乙胺 (0.72ml, 5.1mmol) 和二甲氨基丙胺 (22mg, 0.2mmol)。5 分钟后，加入化合物 1B 的盐酸化物 (0.6mg,

1.68mmol)。将反应体系温热至室温。3 小时后, 反应混合物逐次用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠和盐水 (各 5ml) 洗涤。每一次洗涤的水层用氯仿 (5ml) 萃取。合并有机层, 干燥 (硫酸镁), 过滤并浓缩。残余物用硅胶闪色谱法纯化, 用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到化合物 B (430mg, 48%)。

$$\text{MS (CI), (M + H)}^+ = 536^+$$

C. (S⁺, R⁺) - N - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - 3 - 甲基 - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

在室温、氩气氛下, 向化合物 B 固体 (400mg, 0.75mmol) 中加入无水氢氟酸 (4M 二氧六环溶液, 1ml, 4mmol) 和三乙基甲硅烷 (0.24ml, 1.5mmol)。搅拌 2 小时后, 浓缩反应混合物。残余物用乙醚研制, 并真空干燥, 得到 325mg 物料 (MS: (M - H)⁻ = 434⁻)。向此三肽 (310mg, 0.66mmol) 的甲醇 (2ml) 溶液中加入化合物 1F (0.3g, 0.6mmol) 在甲醇 (1ml) 和乙酸 (0.1ml) 中的溶液。5 分钟后, 加入固体氰基硼氢化钠 (33mg, 0.6mmol)。1 小时后, 再加入乙醛 (0.3g, 0.6mmol) 在甲醇 (1ml) 中的溶液和氰基硼氢化钠 (67mg, 1.2mmol)。30 分钟后, 加入乙醛 (0.3g, 0.6mmol) 在甲醇 (1ml) 中的溶液。再过 1 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯 (5ml) 和乙醚 (5ml) 稀释, 并用饱和碳酸氢钠溶液 (10ml) 洗涤。有机层用盐水 (10ml) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 过滤并真空浓缩。残余物用硅胶闪色谱法纯化, 用 30%、50% 的乙酸乙酯/己烷进行梯度洗脱, 得到化合物 C (540mg, 95%), 为白色泡沫状物。

$$\text{MS: (FAB) (M + H)}^+ = 867^+$$

D. (S', R') - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - 3 - 甲基 - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐

向 0°C 的化合物 C (0.3g, 0.34mmol) 在甲醇 (1.5ml) 中的溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (0.4ml, 0.4mmol)。形成沉淀, 并加入四氢呋喃 (0.8ml) 使它溶解。将反应混合物温热至室温。1 小时后, 加入 1N 盐酸 (1ml), 混合物用乙酸乙酯 (5ml) 萃取。干燥有机层 (硫酸镁), 过滤并真空浓缩, 得到白色固体 (0.28g, 98%)。

MS (M - H)⁻ = 851⁻

向室温、氩气氛下的该固体 (270mg, 0.31mmol) 在二氯甲烷 (1.5ml) 中的溶液中加入三乙基甲硅烷 (0.5ml) 和三氟乙酸 (1.5ml)。1.5 小时后, 在旋转蒸发器上除去挥发组分, 残余物溶于 5% 的脱氧甲醇水溶液中。形成的沉淀经 0.45 μ 尼龙滤器过滤, 滤液用 RP HPLC (YMC, S10, C18, 30 × 500mm 柱) 纯化, 用含 0.1% 三氟乙酸的 26% ~ 66% 甲醇水溶液经 1 小时线性梯度洗脱。收集适宜的级分, 在旋转蒸发器上浓缩除去甲醇, 然后冻干, 得到标题化合物 (153mg, 63%), 为白色冻干物。

m.p. 87-90°C

MS: (FAB); (M+H)⁺ = 511⁺

IR (KBr): 1676, 1204 cm⁻¹

[α]_D = -27° (c = 0.46, 甲醇)

HPLC: YMC, S3, C18 (6 × 150 mm) 柱, 220 nm, 1.5

mL/分钟, 含 0.2% 磷酸的 0 ~ 90%

甲醇水溶液, 经 30 分钟梯度洗脱,

保留时间: 17.5 分钟

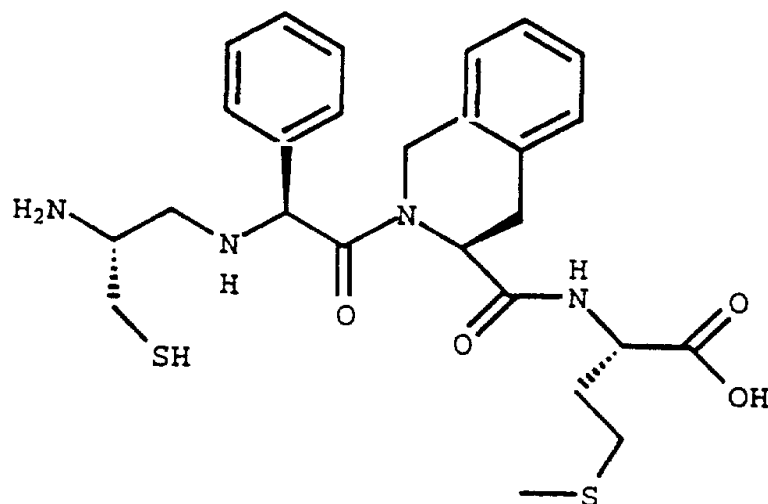
元素分析 C₂₄H₃₈N₄O₄S₂ · 1.5 H₂O · 1.85

三氟乙酸

		C	H	N	S	F
20	计算值:	44.44	5.77	7.48	8.57	14.08
	实测值:	44.38	5.47	7.39	8.50	14.13
	^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz):	d 7.35-7.20 (4H, m), 5.0-4.55 (5H, m), 3.45-3.1 (2H, m), 2.90-2.45 (5H, m), 2.07, 2.03 (3H, 2 s, 旋转异构的), 2.2-1.95 (2H, m), 1.12, 1.06 (9H, 2 s, 旋转异构的)				
25						

实施例 50

$[\text{R}^\cdot [\text{R}^\cdot (\text{S}^\cdot)]] - \text{N} - [(2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) \text{氨基}] \text{苯乙酰基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - \text{L} - \text{蛋氨酸}, \text{三氟乙酸} (1:2) \text{盐}$



A. α - 氨基苯乙酸, 甲酯, 盐酸化物

向 α - 氨基苯乙酸 (5.00g, 33.0mmol) 在甲醇 (100ml) 中的溶液中鼓泡通入盐酸气。搅拌 6 天后, 浓缩反应混合物, 用醚研制残余物, 滤出固体并风干, 得到化合物 A (5.8g, 85%)。

B. $[\text{R} - (\text{R}^\cdot, \text{S}^\cdot) - \alpha - [2 - [(1, 1 - \text{二甲基乙氧基}) \text{羧基}] \text{氨基}] - 3 - [(\text{三苯甲基}) \text{巯基}] \text{丙基}] \text{氨基}] \text{苯乙酸}, \text{甲酯}$

在室温、氩气氛下, 向化合物 1F (0.30g, 0.67mmol) 和化合物 A

(0.144g, 0.87mmol) 的溶液中加入乙酸 (0.5ml)。搅拌 30 分钟后, 加入氰基硼氢化钠 (0.050g, 0.87mmol), 并在室温下搅拌反应混合物 13 小时。反应混合物用碳酸氢钠 (10ml) 和乙酸乙酯 (20ml) 稀释, 并分层。水层用乙酸乙酯 (2×20ml) 萃取。合并有机层, 用盐水 (1×20ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。残余物在硅胶色谱柱上纯化, 用 9/1, 8/2 己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到化合物 B (0.22g, 56%)。

C. [R - (R', S')] - α - [[2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] 氨基] 苯乙酸

向化合物 B (0.22g, 0.37mmol) 在甲醇 (2ml) 中的溶液中加入氢氧化钠 (1N, 0.47ml, 0.019g, 0.47mmol)。在室温下搅拌 13 小时后, 反应混合物用 10% 盐酸 (10ml) 和乙酸乙酯 (20ml) 处理。分层, 水层用乙酸乙酯 (2×20ml) 萃取。合并有机层, 用 10% 盐酸 (1×10ml) 和盐水 (1×20ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到酸化合物 C (0.21g, 94%)。

D. [R' [R' (S')]] - N - [[2 - [N - [[2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] 氨基] 苯乙酰基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

将苯并三唑 - 1 - 基氧基三 (二甲氨基) 氟磷酸~~磷~~盐酸化物 (0.093g, 0.36mmol) 加入到氩气氛下的化合物 C (0.21g, 0.36mmol)、化合物 1B 盐酸化物 (0.14g, 0.40mmol) 和二异丙基乙胺 (0.13ml, 0.10g, 0.80mmol) 在二氯甲烷 (2ml) 中的溶液中。将此反应混合物在室温下搅拌 13 小时。反应混合物用 10% 盐酸 (10ml) 和乙酸乙酯 (20ml) 稀释。水层用乙酸乙酯萃取 (2×20ml)。合并有机层, 用 10% 盐酸 (2×10ml)、水 (1×10ml)、碳酸氢钠 (2×10ml) 和盐

水 (2×20ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。产物在硅胶闪色谱柱上纯化, 用 7/3、1/1 的己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到化合物 D (0.087g, 28%)。

E. $[R^* [R^* (S^*)]] - N - [(2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) \text{氨基}] \text{苯乙酰基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸}, \text{三氟乙酸} (1:2) \text{盐}$

按实施例 49D 中所述二步法, 用化合物 D (0.09g, 0.10mmol) 制得标题化合物 (0.03g)。

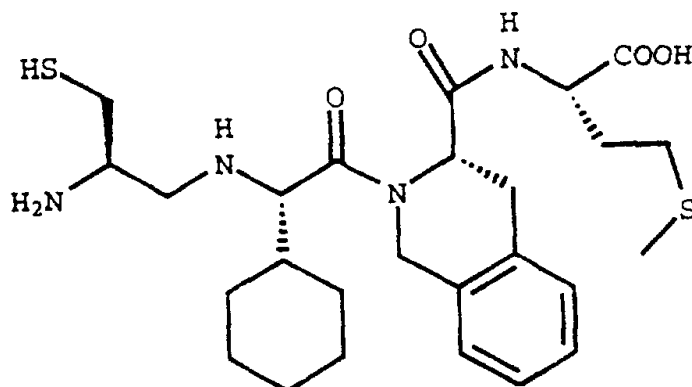
元素分析 $C_{26}H_{34}N_4O_4S_2$ 2.5 水 2.1
三氟乙酸:

	C	H	N
计算值:	44.50	5.08	6.87
实测值:	44.30	4.75	6.90

TLC: R_f 0.6 (6/3/1, 正丙醇/氢氧化铵/水), 用 UV, PMA 显色
HPLC R_t 18.6 分钟 (92%), 含 0.2% 磷酸缓冲液的 10%~90% 甲醇水溶液, 经 30 分钟梯度洗脱, 1.5 mL/分钟, 220 nm, C18 (6.0 × 150 mm) 柱
IR: (KBr) 3435, 2924, 1680, 1645, 1206, 1134 cm^{-1}
MS: $[M+H]^+ 531^+$

实施例 51

$[R^* [R^* (S^*)]] - N - [(2 - [2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) \text{氨基}] - 2 - \text{环己基乙酰基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}] - L - \text{蛋氨酸}, \text{三氟乙酸} (1:2) \text{盐}$



A. (S) - α - [[[(1,1-二甲氧基乙氧基)羰基]氨基]环己烷乙酸

按实施例 49A 中所述方法, 用 L-环己基丙氨酸 (1.6g, 10.1mmol) [P. J. Corringer 等 J. Med. Chem. 1993. 36, 166] 制得化合物 A (3.5g)。

MS (FAB), $(M + H)^+ = 258^+$

B. (R', R') - N - [[2 - [环己基 [[(1,1-二甲氧基乙氧基)羰基]氨基]乙酰基] - 1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羰基] - L-蛋氨酸, 甲酯。

按实施例 49B 中所述方法, 用化合物 A (0.77g, 3.01mmol) 和化合物 1B 的盐酸化物制得化合物 B (430mg, 48%)。

MS (CI), $(M + H)^+ = 562^+$

C. [R' [R' (S')]] - N - [[2 - [环己基 [[2 - [[(1,1-二甲氧基乙氧基)羰基]氨基] - 3 - [(三苯甲基)硫基]丙基]氨基]乙酰基] - 1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羰基] - L-蛋氨酸, 甲酯

按实施例 49C 中所述两步法, 用化合物 B (250mg, 0.44mmol) 和化合物 1F (0.2g, 0.4mmol) 制得化合物 C (230mg, 59%), 为白色泡沫状物。

MS: (FAB) $(M + H)^+ = 893^+$

D. [R' [R' (S')]] - N - [[2 - [2 - [(2-氨基-3-巯基丙基)氨基] - 2 - 环己基乙酰基] - 1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羰基]

-L-蛋氨酸, 三氟乙酸(1:2) 盐

按实施例 49D 中所述两步法, 用化合物 C(0.22g, 0.25mmol) 制得标题化合物(55mg, 50%), 为白色冻干物。

m.p. 100-105°C

MS: (FAB); (M+H)⁺ = 537⁺

IR (KBr): 2934, 1676, 1434, 1204 cm⁻¹

HPLC: YMC, S3, C18 (6 x 150 mm) 柱, 220 nm, 1.5mL/

分钟: 含 0.2% 磷酸的 0 ~ 90%

的甲醇水溶液, 经 30 分钟梯度洗脱,

保留时间: 20.3 分钟

[α]_D = -31° (c= 0.3, 甲醇)

元素分析

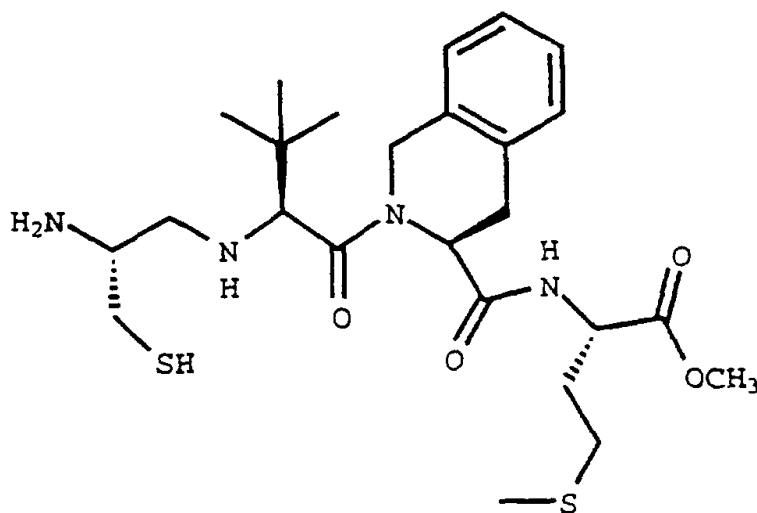
C₂₆H₄₀N₄O₄S₂ · 1.8 水 . 2.0

三氟乙酸

	C	H	N	S
计算值:	45.20	5.77	7.03	8.04
实测值:	45.29	5.49	6.98	7.76
¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz): d 7.30-7.15 (4H, m), 4.90-4.50 (5H, m), 3.40 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.00-2.70 (3H, m), 2.60-2.40 (2H, m), 2.20-1.50 (16H, m), 2.06, 2.00 (3H, 2s, 旋转异构的), 1.40-1.10 (6H, m)				

实施例 52

(S', R') - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - 3 - 甲基 - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯, 三氟乙酸(1:2) 盐



A. (S^{*}, R^{*}) - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - 3 - 甲基 - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 甲酯, 三氟乙酸 (1:2) 盐

向化合物 49C (0.180g, 0.207mmol) 和三氟乙酸 (0.4ml) 在二氯甲烷 (0.8ml) 中的溶液中加入三乙基甲硅烷 (0.066ml, 0.048g, 0.415mmol)。搅拌 3 小时后, 将反应混合物浓缩得到固体, 用制备 HPLC (YMC, S-10, ODS, 30×500mm, 柱) 提纯, 用含 0.1% 三氟乙酸的 30~90% 甲醇水溶液经 30 分钟梯度洗脱。含产物的级分浓缩并冻干, 得到标题化合物 (0.036g, 23%)。

元素分析

C₂₅H₄₀N₄O₄S₂ 0.73 H₂O. 2.0 三氟乙酸

	C	H	N
计算值:	45.48	5.72	7.31
实测值:	45.48	5.71	7.37

HPLC: R_t 19.85 分钟 (99%),

含 0.2% 磷酸缓冲液的 10~90% 甲醇水溶液,

30 分钟梯度洗脱, 1.5 mL/分钟, 220 nm, C₁₈ (6.0 x 150 mm) 柱

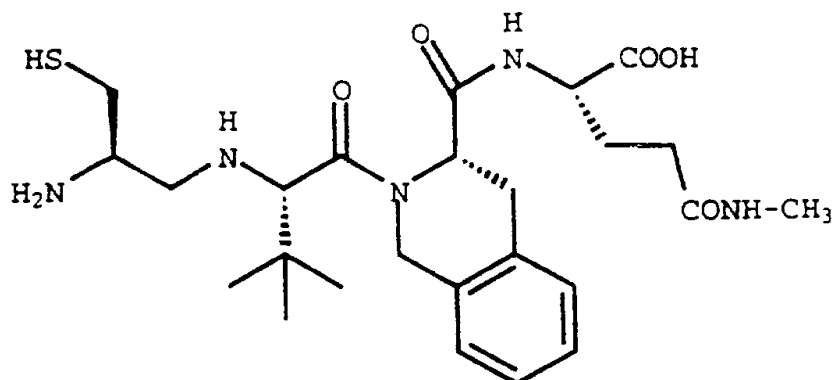
IR: (KBr) 3435, 2924, 1437, 1682, 1636, 1208, 1134 cm⁻¹

MS: [M+H]⁺ 525+

[α]_D = -32° (c = 0.25, 甲醇)

实施例 53

(S^{*}, R^{*}) - N² - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - 3 - 甲基 - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - N⁵ - 甲基 - L - 谷氨酰胺, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. N^2 -[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]- N^5 -甲基-L-谷氨酰胺, 1,1-二甲基乙酯

在室温、氩气氛下, 向 N -[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-谷氨酸 1-(1,1-二甲基乙)酯 (3.03g, 10mmol) 在二氯甲烷 (40ml) 中的溶液中加入苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)氟磷酸盐 (4.42g, 10mmol) 和二异丙基乙胺 (7.1ml, 40mmol)。15 分钟后, 加入盐酸甲胺 (2.01g, 30mmol)。搅拌过夜 (18 小时) 后, 反应混合物依次用 1N 盐酸 (30ml) 和碳酸氢钠 (30ml) 洗涤。水洗涤各自用氯仿 (30ml) 萃取, 干燥 (硫酸镁), 过滤并浓缩。所得油状产物用硅胶柱色谱法纯化, 用 30% 丙酮-己烷洗脱, 得到化合物 A (2.8g, 88%)。

$$MS(Cl), (M+H)^+ = 317$$

B. N^5 -甲基-L-谷氨酰胺, 1,1-二甲基乙酯

在室温、氩气氛下, 向化合物 A (0.6g, 1.9mmol) 在二氯甲烷 (2ml) 中的溶液中加入 2,6-二甲基吡啶 (0.49ml, 4.2mmol), 再加入叔丁基二甲基甲硅烷基三氟酸 (0.52ml, 2.28mmol)。30 分钟后, 反应混合物用饱和氯化铵 (2×5ml) 洗涤, 并用氯仿 (5ml) 萃取。有机层真空浓缩 (产物在硅胶 TLC 板上部分分解)。将所得到的油状物溶于四氢呋喃 (3ml) 和 1N 盐酸 (2ml) 中。将混合物剧烈搅拌 20 分钟,

用乙醚 (5ml) 洗涤。往水层加入饱和碳酸氢钠溶液, 使它碱化至 $\text{pH} = 8.5$, 用乙醚洗涤 ($2 \times 5\text{ml}$), 并真空浓缩。在残余物中加入乙腈并浓缩 ($2 \times 5\text{ml}$)。往所得固体中加入氯仿和甲醇 (1: 1), 滤去不溶的无机物。滤液真空浓缩, 将固体悬浮于乙腈 (5ml) 中并真空浓缩得到化合物 B (0.37g), 该化合物不再纯化而直接用于下一步。

C. 3-甲基-N-[(苯甲氧基)羰基]-L-缬氨酸

向 0°C 的 L-叔亮氨酸 (10.2g, 77.6mmol) 在氢氧化钠水溶液 (2N, 40ml) 中的溶液中经 30 分钟分 5 次交替加入氯甲酸苯甲酯 (12.1ml, 85.4mmol) 和氢氧化钠 (2N, 40ml)。撤去冷浴, 1 小时后, 将混合物的 pH 值调到 10。混合液用乙醚 ($2 \times 50\text{ml}$) 萃取。将水层冷却至 0°C , 用 5N 盐酸酸化 ($\text{pH} = 2$), 并用乙醚萃取 ($3 \times 70\text{ml}$)。将有机层干燥 (硫酸镁) 并真空浓缩, 得到化合物 C (18.2g, 88%), 为稠油状物。

$$\text{MS (CI): } (\text{M} + \text{H})^+ = 226^+$$

D. (S)-1, 2, 3, 4-四氢-2-[3-甲基-N-[(苯甲氧基)羰基]-L-缬氨酰]-3-异喹啉羧酸, 甲酯

在 0°C 、氩气氛下, 向化合物 C (5.31g, 20mmol) 在二氯甲烷 (80ml) 中的溶液中顺序加入二异丙基乙胺 (10.6ml, 60mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)氟磷酸盐 (5.08g, 20mmol) 和 (S)-1, 2, 3, 4-四氢-异喹啉-3-羧酸甲酯盐酸化物 (5.68g, 25mmol)。反应混合物经 2 小时温热至 5°C , 然后搅拌过夜 (16 小时)。混合物用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤 (各 50ml)。有机层干燥 (硫酸镁)、过滤并浓缩得到油状物, 用硅胶闪色谱法纯化 (用 20% 乙酸乙酯-己烷洗脱) 得到化合物 D (4.0g, 45%)。

MS (CI): $(M + H)^+ = 439^+$

E. (S) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - [3 - 甲基 - N - [(苯甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酰] - 3 - 异喹啉羧酸

向室温下的化合物 D (830mg, 1.9mmol) 在四氢呋喃/甲醇 (4ml/5ml) 中的溶液中加入氢氧化锂 (1N, 1.9ml)。1 小时后, 加入氢氧化锂 (1N, 1.5ml)。2 小时后, 加入氢氧化钠 (1N, 1.9ml)。再过 1 小时后, 除去溶剂, 残余物在 1N 盐酸和乙酸乙酯 (各 10ml) 之间分配。有机层干燥 (硫酸镁) 并真空浓缩, 得到化合物 E (820mg)。

F. (R^{*}) - N⁵ - 甲基 - N² - [[1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - [3 - 甲基 - N - [(苯甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酰] - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 谷氨酰胺, 1, 1 - 二甲基乙酯

在 0°C、氩气氛下, 向化合物 B (370mg, 1.71mmol) 和化合物 E (800mg, 1.88mmol) 在二甲基甲酰胺: 四氢呋喃 (2ml: 1ml) 混合物中的溶液中加入 1 - 羟基苯并三唑 (290mg, 1.9mmol), 再加入 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳二亚胺盐酸化物 (363mg, 1.9mmol)。反应混合物温热至室温 (经 1 小时), 然后搅拌过夜 (18 小时)。混合物用乙酸乙酯 (10ml) 稀释, 并用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠和盐水 (各 10ml) 洗涤。用 30% 丙酮 - 己烷进行硅胶柱色谱法纯化得到化合物 F (585mg, 55%), 为白色泡沫状固体。

MS (CI): $(M + H)^+ = 623$

G. (S^{*}, R^{*}) - N² - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - 3 - 甲基 - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基 - N⁵ - 甲基 - L - 谷氨酰胺, 1, 1 - 二甲基乙酯

在室温、氩气氛下, 向化合物 F (300mg, 0.48mmol) 在二氯甲烷 (2ml) 中的溶液中加入三乙基甲硅烷 (115 μ l, 0.72mmol)、二异丙基乙胺 (14 μ l, 0.1mmol) 和乙酸钨 (11mg, 0.05mmol)。形成黑色沉淀。1 小时后, 硅胶 TLC 分析表明无化合物 F 而有极性较低、在 TLC 板上部分分解的产物存在。混合物经硅藻土过滤, 滤液真空浓缩, 产物不经进一步提纯而继续使用。

在室温下, 向残余物 (约 0.48mmol) 在甲醇 (1.5ml) 中的溶液中加入乙酸 (0.5ml)。制备醛化合物 1F (447mg, 1.0mmol) 在甲醇 (1.5ml) 中的溶液。20 分钟后, 加入上述醛溶液 (0.8ml)。5 分钟后, 加入氰基硼氢化钠 (20mg, 0.33mmol)。剩余的醛溶液和氰基硼氢化钠 (各 20mg) 分两批经 20 分钟间隔加入。再经 20 分钟后, 真空除去挥发组分, 残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠 (各 20ml) 之间分配。分出水层并用乙酸乙酯 (15ml) 萃取, 合并有机层, 干燥 (硫酸镁) 并真空浓缩。残余物用 80% 乙酸乙酯-己烷在小型硅胶柱上进行色谱法纯化, 得到化合物 G (310mg)。

MS (FAB): $(M + H)^+ = 920$

H. (S^{*}, R^{*}) - N² - [[2 - [N - (2-氨基-3-巯基丙基) - 3-甲基-L-缬氨酰] - 1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基] 羧基] - N⁵ - 甲基-L-谷氨酰胺, 三氟乙酸 (1:2) 盐

在氩气氛下, 向化合物 G (270mg, 0.29mmol) 在干燥二氯甲烷 (2ml) 中的溶液中加入三氟乙酸 (2ml) 和三乙基甲硅烷 (0.5ml)。2 小时后, 真空除去挥发组分。向残余物中加入甲醇水溶液 (50%, 1.5ml, 除氧)。经尼龙过滤器滤去白色沉淀, 滤液用制备 RP HPLC (EM Science E8, 50 $\times$ 250mm, S12 lichrosphere) 纯化 (用含 0.1% 三氟乙

酸的 30~74% 甲醇水溶液洗脱) 并冻干, 得到标题化合物 (177mg, 75%)。

MS (FAB): $(M+H)^+ = 522$

IR (KBr) 3432, 1678, 1647, 120, 1138 cm^{-1}

$[\alpha]_D = -15^\circ$ ($c = 0.92$, 甲醇)

HPLC: HPLC: (YMC S3 ODS 6 x 150 mm, C18 柱, 60°C); 含 0.2% 磷酸的 70%~90% 甲醇水溶液,

保留时间 13.9 分钟

元素分析

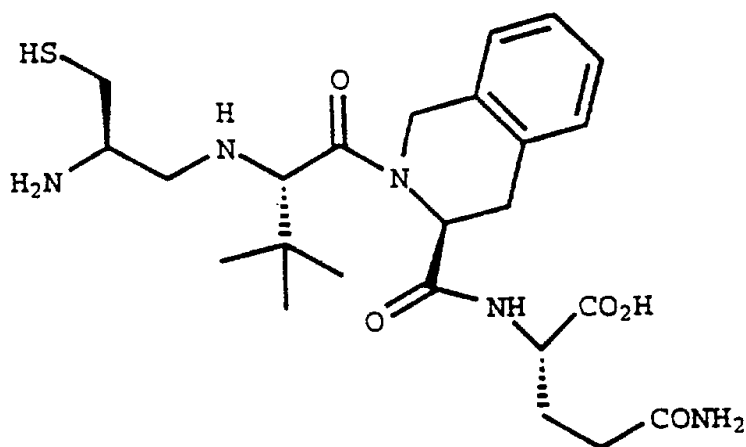
$\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 2.31$

三氟乙酸 $\cdot 1.39 \text{H}_2\text{O}$

	C	H	N	S	F
计算值:	43.95	5.48	8.65	3.96	16.26
实测值:	43.95	5.29	8.68	3.98	16.26

实施例 54

$(S^*, R^*) - \text{N}^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - 3 - \text{甲基} - \text{L} - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - \text{L} - \text{谷氨酰胺}, \text{三氟乙酸} (1:2) \text{ 盐}$



A. $(R^*) - \text{N}^2 - [(1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 2 - [3 - \text{甲基} - N - [(\text{苯甲氧基}) \text{羰基}] - \text{L} - \text{缬氨酰}] - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - \text{L} - \text{谷氨酰胺}, 1, 1 - \text{二甲基乙酯}$

按实施例 32F 中所述方法, 用化合物 53E (0.9g, 2.1mmol) 和 L-谷氨酰胺叔丁酯盐酸化物 (0.501g, 2.1mmol) 制得化合物 A (1.1g, 87%)。

mp: 60 – 68°C

B. (R') – N² – [[1, 2, 3, 4 – 四氢 – 2 – (3 – 甲基 – L – 缬氨酰) – 3 – 异喹啉基] 羰基] – L – 谷氨酰胺, 1, 1 – 二甲基乙酯, 盐酸化物

向含有 1N 盐酸 (1.5ml) 的化合物 A (0.914g, 1.5mmol) 在四氢呋喃 (9.1ml) 中的溶液中加入载在碳上的氢氧化钡 (10%, 0.091g)。反应连接有氢气球, 混合物在室温下搅拌 3 小时。反应体系经硅藻土过滤, 并真空浓缩得到化合物 B (0.767g, 100%), 该化合物不再提纯而直接使用。

mp: 128°C 以上起泡并释放出气体

C. (S', R') – N² – [[2 – [N – [2 – [(1, 1 – 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] – 3 – [(三苯甲基) 硫基] 丙基] – 3 – 甲基 – L – 缬氨酰] – 1, 2, 3, 4 – 四氢 – 3 – 异喹啉基] 羰基] – L – 谷氨酰胺, 1, 1 – 二甲基乙酯

向化合物 B (0.464g, 0.91mmol)、化合物 1F (0.609g, 1.4mmol) 和乙酸 (0.135ml) 在甲醇 (4.5ml) 中的溶液中分批加入氰基硼氢化钠 (0.077g, 1.22mmol), 并在室温下搅拌 2.25 小时。反应用水 (100ml) 处理, 并用二氯甲烷 (3×100ml) 萃取。合并有机萃取液, 干燥 (硫酸镁)、过滤并真空浓缩。残余物用闪色谱法纯化 (用乙酸乙酯洗脱), 得到化合物 C (0.55g, 67%), 为胶状物。

MS: (M + H)⁺ 906

D. (S', R') – N² – [[2 – [N – (2 – 氨基 – 3 – 巯基丙基) – 3 –

甲基-L-缬氨酸]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-L-谷氨酸胺,三氟乙酸(1:2)盐

向 0℃ 的化合物 C (0.487g, 0.538mmol) 和三乙基甲硅烷 (0.843ml, 5.38mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液中加入三氟乙酸 (5ml, 65mmol), 温热至室温, 搅拌 3 小时。加入氯仿 (10ml), 并将反应混合物真空浓缩。残余物用己烷研制(弃去己烷层)并真空浓缩。残余物用制备 HPLC 纯化 (EM S-12 Lichrosphere Select B, 50×250mm, 220nm, 40ml/分钟, 含 0.1% 四氢呋喃的 10-90% 甲醇水溶液梯度洗脱)。残余物的合适级分经浓缩后, 溶于水中, 微孔过滤并冻干, 得到标题化合物 (0.28g, 71%)。

mp: 在 97℃ 以上分解

TLC: $R_f = 0.55$ (6/3/1

正丙醇/氢氧化铵/水, 用硫酸铈铵显色)

MS: $(M+H)^+ 508$

IR: (KBr), 1431, 1674, 2972, 3437 cm^{-1}

元素分析

$\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_9\text{SF}_6$ 1.07 水

	C	H	N	S	F
计算值:	44.54	5.49	9.28	4.25	15.10
实测值:	44.56	5.17	9.26	4.23	15.48

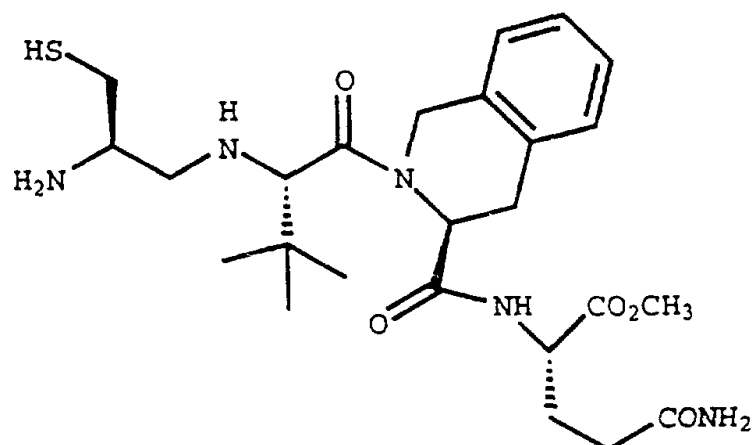
$[\alpha]_D = -17.6^\circ$ ($c = 0.33$, 甲醇)

^1H (DMSO): 1.00 (s, 9H), 1.81-1.96 (m, 2H), 2.08-2.13 (m, 2H), 2.35-2.47 (m, 2H), 2.72 (br m, 1H), 2.96 (br m, 2H), 3.34 (br m, 2H), 4.18-4.20 (m, 1H), 4.52-4.59 (m, 1H), 4.85-5.02 (m, 3H), 7.17 (s, 4H)

实施例 55

$(S', R') - \text{N}^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - 3 - \text{甲}$

基-L-缬氨酰]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-L-谷氨酰胺, 甲酯, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. N²-[(1,1-二甲基乙氧基)羧基]-L-谷氨酰胺, 甲酯

向-10℃的(1:1)乙醚/50%氢氧化钾水溶液混合物(200ml)中分批加入1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍(9g, 61.0mmol)。倾析有机层, 用氢氧化钠固体干燥。在另外的烧瓶中, 将N²-[(1,1-二甲基乙氧基)羧基]-L-谷氨酰胺(5.0g, 20.3mmol)溶于-10℃的四氢呋喃(15ml)中。向酸溶液中分批加入重叠甲烷溶液, 直至黄色持久。反应用乙酸(3ml)处理, 用乙醚(100ml)稀释, 用10%碳酸氢钠(100ml)洗涤。水层用乙酸乙酯萃取(3×150ml), 合并有机萃取液, 干燥(硫酸镁), 过滤并真空浓缩, 得到化合物A(2.0g, 38%), 该化合物不再经提纯而直接使用。

MS: (M+H)⁺ 261

B. L-谷氨酰胺, 甲酯, 盐酸化物

向化合物A(2.0g, 7.7mmol)中加入氯化氢在二氧六环中的溶液(4M, 20ml), 并在室温下搅拌0.5小时。反应体系在真空下浓缩得到化合物B(1.4g, 93%)。

MS: $(M + H)^+ 161$

C. $(R^*) - N^2 - [[1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 2 - [3 - \text{甲基} - N - [(\text{苯甲氧基}) \text{羰基}] - L - \text{缬氨酰}] - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{谷氨酰胺, 甲酯}$

按实施例 32F 中所述方法, 用化合物 B (0.26g, 3.2mmol) 和化合物 52E (0.90g, 2.1 mmol) 制得化合物 C (1.05g, 88%), 为白色固体。

m. p: 55 – 60°C

D. $(R^*) - N^2 - [[1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 2 - (3 - \text{甲基} - L - \text{缬氨酰}) - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{谷氨酰胺, 甲酯, 盐酸化物}$

按实施例 54B 中所述方法, 用化合物 C (0.95g, 1.68mmol) 制得化合物 D (0.715g, 91%)。

mp: 100°C 以上起泡并释放出气体

E. $(S^*, R^*) - N^2 - [[2 - [N - [2 - [[(1, 1 - \text{二甲基乙氧基}) \text{羰基}] \text{氨基}] - 3 - [(\text{三苯甲基}) \text{硫基}] \text{丙基}] - 3 - \text{甲基} - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{谷氨酰胺, 甲酯}$

按实施例 54C 中所述方法, 用化合物 D (0.645g, 1.38mmol) 和化合物 1F (0.925g, 2.07mmol) 制得化合物 E (1.25g, 70%)。

F. $(S^*, R^*) - N^2 - [[2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) - 3 - \text{甲基} - L - \text{缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羰基}] - L - \text{谷氨酰胺, 甲酯, 三氟乙酸 (1:2) 盐}$

按实施例 54D 中所述方法, 用化合物 E (0.55g, 0.649mmol) 制得标题化合物 (0.291g, 60%)。

mp: 67-77°C

TLC: R_f = 0.73 (6/3/1

正丙醇/氢氧化铵/水, 用硫酸铈铵显色)

MS: (M+H)⁺ 522

IR: (KBr), 1431, 1674, 2972, 3437 cm⁻¹

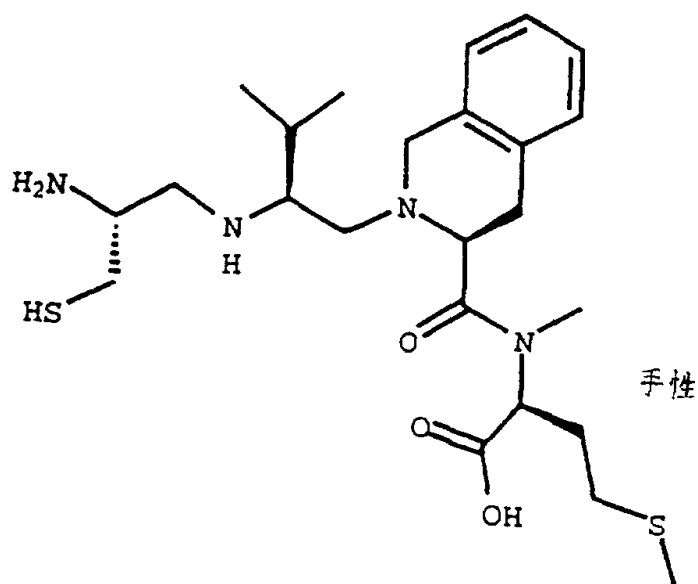
元素分析

C₂₅H₃₉N₅O₅S . 2.45 三氟乙酸·0.59H₂O

	C	H	N	S	E
计算值	44.25	5.29	8.63	3.95	17.20
实测值:	44.25	5.20	8.51	3.80	17.21
[α] _D = - 22.7° (c = 0.30, 甲醇)					
¹ H(DMSO): 1.00 (s, 9H), 1.78-1.99 (m, 2H), 2.01-2.13 (m, 2H), 2.44 (br m, 2H), 2.72 (br m, 3H), 2.97 (br m, 1H), 3.33 (br m, 1H), 3.51, 3.55 (s, 3H), 4.20-4.28 (m, 1H), 4.51-4.60 (m, 1H), 4.85-4.96 (m, 2H), 5.02-5.04 (m, 1H), 7.15-7.18 (s, 4H)					

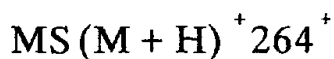
实施例 56

[R' [R' (S')]] - N - [[2 - [2 - [(2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) 氨基] - 3 - 甲基丁基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - N - 甲基 - L - 蛋氨酸,

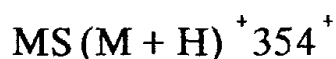


A. N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - N - 甲基 - L - 蛋氨酸, 苯甲酯

将氢化钠 (60% 的矿物油悬浮液, 3.37g, 84.2mmol) 在己烷 (3×50ml) 中成浆并沉降。倾析出己烷并加入四氢呋喃 (100ml)。在 0℃ 下, 向氢化钠溶液中加入 N - 叔丁氧羰基 - L - 蛋氨酸 (7.00g, 28.1mmol) 在四氢呋喃 (120ml) 中的溶液, 并滴加甲基碘 (12.0g, 5.24ml, 84.2mmol) 进行处理。混合物在室温下搅拌 20 小时, 用乙酸乙酯 (100ml) 稀释并用水 (50ml) 处理。分出有机层并用饱和碳酸氢钠 (3×100ml) 萃取, 合并碳酸氢钠层, 用硫酸氢钾酸化至 pH = 2。向酸性溶液中加入饱和氯化钠, 产物用乙酸乙酯 (3×100ml) 萃取。合并乙酸乙酯萃取液, 干燥 (硫酸镁) 并浓缩得到所需产物 (5.43g, 73%), 为淡黄色油状物。



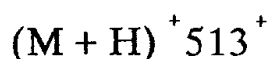
在上述得到的油状物 (2.00g, 7.60mmol) 和碳酸钾 (1.16g, 8.36mmol) 在二甲基甲酰胺 (12ml) 中的溶液中加入苄基溴 (1.43g, 1.00ml, 8.36mmol)。混合物搅拌 48 小时, 并在水 (100ml) 和乙酸乙酯 (100ml) 之间分配。乙酸乙酯层用饱和碳酸氢钠 (3×50ml)、水 (3×50ml) 和盐水 (2×50ml) 洗涤, 干燥 (硫酸镁) 并浓缩, 得到化合物 A (2.32g, 86%), 为透明油状物。



B. (R^{*}) - N - [[2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - N - 甲基 - L - 蛋氨酸, 苯甲酯

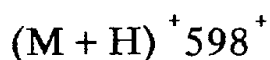
将化合物 A (1.5g, 4.234mmol) 在甲硫醚 (0.6ml) 和 4N 盐酸在二氧六环 (10ml) 中的溶液中搅拌 30 分钟。将混合物浓缩, 溶于二氯

甲烷 (30ml), 再浓缩。重复这个步骤 5 次, 得到透明玻璃状胺的盐酸化物。将胺溶于二氯甲烷 (20ml) 并冷至 0°C。加入叔丁氧羰基-L-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-3-羧酸 (1.76g, 6.35mmol)、二(2-氧代-3-噁唑烷基)膦酰氯 (3.23g, 12.7mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (1.64g, 2.22ml, 12.7mmol)。将反应混合物在 0°C 搅拌 24 小时。补加二(2-氧代-3-噁唑烷基)膦酰氯 (1.61g, 6.35mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (820mg, 1.1ml, 6.35mmol), 将反应混合物在 0°C 再搅拌 24 小时。将反应混合物浓缩并用色谱法纯化 (硅胶, 4.1×20cm, 40% 乙酸乙酯、60% 己烷)。收集含有所需化合物的级分并浓缩, 得到化合物 B (2.4g, 99%), 为透明油状物。



C. (R', R')-N-[[2-[2-[[[(1, 1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-3-甲基丁基]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-N-甲基-L-蛋氨酸, 苯甲酯

按实施例 7B 中所述两步法, 用化合物 B (1.4g, 2.64mmol) 和化合物 5B (770mg, 3.84mmol) 制得化合物 C (800mg, 50%), 为透明油状物。



D. [R' [R' (S')]]-N-[[2-[2-[2-[[[(1, 1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-3-[(三苯甲基)硫基]丙基]-3-甲基丁基]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羰基]-N-甲基-L-蛋氨酸, 苯甲酯

按实施例 7B 中所述两步法, 用化合物 C (600mg, 1.00mmol) 和化合物 1F (890mg, 2.00mmol) 制得化合物 D (150mg, 16%), 为透明油状物。

E. $[R^* [R^* (S^*)]] - N - [[2 - [2 - [(2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基})$
 $\text{氨基}] - 3 - \text{甲基丁基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}]$
 $- N - \text{甲基} - L - \text{蛋氨酸}$

按实施例 1H 中所述两步法, 用化合物 D (150mg, 0.161mmol)
 制得标题化合物 (28mg, 19%)。

$[\alpha]_D^{25} = -20.0^\circ$ (c=0.1, 甲醇)

MS (M+H)⁺ 497⁺

分析结果 : 计算值 2.70 三氟乙酸

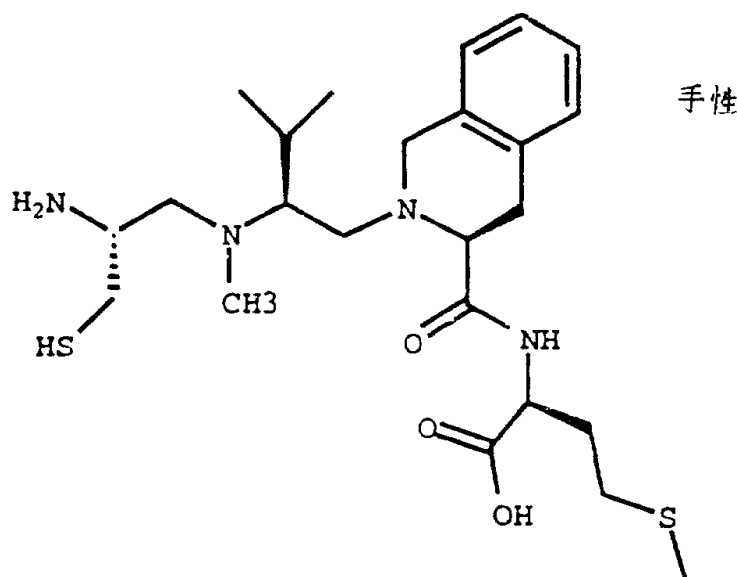
• 5.50 H₂O : C, 39.08; H, 5.99; N, 6.20; F, 17.03;

实测值: C, 39.12; H, 5.38; N, 6.22; F, 17.03.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm) 7.19 (4H, m), 4.28
 (4H, m), 3.46 (1H, m), 3.32 (2H, m), 2.82 (2H, m),
 2.61 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.12 (1H,
 m), 2.11 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.97 (1H, m), 0.88
 (6H, m)

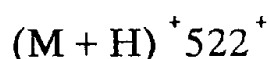
实施例 57

$(S^*, R^*) - N - [[2 - [2 - [N - (2 - \text{氨基} - 3 - \text{巯基丙基}) \text{甲基}$
 $\text{氨基}] - 3 - \text{甲基丁基}] - 1, 2, 3, 4 - \text{四氢} - 3 - \text{异喹啉基}] \text{羧基}]$
 $- L - \text{蛋氨酸}, \text{三氟乙酸} (2:3) \text{盐}$



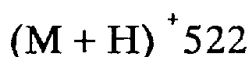
A. (S) - (1 - 甲酰基 - 2 - 甲基丙基) 甲氨基甲酸, 1, 1 - 二甲基乙酯

按实施例 1F 中所述方法, 用 N^2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - N - 甲氧基 - N, N^2 - 二甲基 - L - 缬氨酰胺 (4. 0g, 14. 62mmol) 制得化合物 A (1. 8g, 58%)。



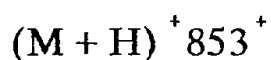
B. (R') - N - [[2 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 甲基氨基] - 3 - 甲基丁基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

按实施例 7B 中所述两步法, 用化合物 1A (6. 0g, 14. 22mmol) 和化合物 A (1. 8g, 8. 43mmol) 制得化合物 B (1. 9g, 60%), 为透明油状物。



C. [R' [R' (S')]] - N - [[2 - [2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] 甲基氨基] - 3 - 甲基丁基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

按实施例 7B 中所述两步法, 用化合物 B (1. 9g, 3. 64mmol) 和化合物 1F (8. 4g, 18. 8mmol) 制得化合物 C (1. 1g, 35%), 为透明油状物。



D. (S', R') - N - [[2 - [2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) 甲

基氨基] -3-甲基丁基] -1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基] 羧基]

-L-蛋氨酸, 三氟乙酸(2:3) 盐

按实施例 1H 中所述方法, 用化合物 C (500mg, 0.587mmol) 制得标题化合物(380mg)。

M.P. 113-114 °C, 纯度 > 98%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -38.0^{\circ}$

(c=0.1, 甲醇), MS (M+H)⁺ 497⁺, 分析结果:

计算值: 1.90 三氟乙酸 · 1.00 H₂O

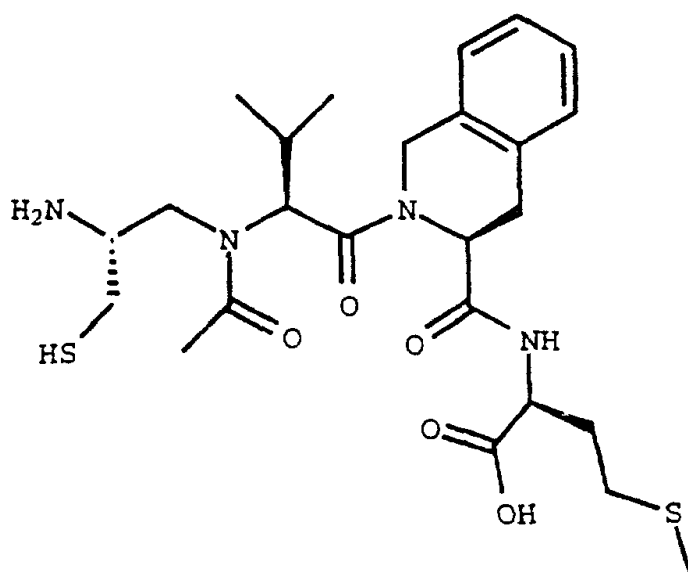
C, 45.72; H, 5.92; N, 7.67;

实测值: C, 45.75; H, 5.94; N, 7.99.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.27 (4H, m), 4.64 (1H, m), 4.39 (1H, m), 4.29 (2H, m), 3.56 (1H, m), 3.39 (3H, m), 3.01 (2H, m), 2.85 (4H, m), 2.60 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.18 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.94 (2H, m), 0.99 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.82 (3H, d, J=6.4 Hz)

实施例 58

(S', R') -N-[[2-[N-乙酰基-N-(2-氨基-3-巯基丙基)-L-缬氨酰]-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-L-蛋氨酸, 三氟乙酸(1:1) 盐



A. (S^{*}, R^{*}) - N - [[2 - [N - 乙酰基 - N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

室温下, 将化合物 1G (700mg, 0.821mmol) 在乙酸酐 (5.41g, 53.0mmol) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (3.70g, 5.0ml, 28.6mmol) 中搅拌 24 小时。将混合液浓缩, 溶于二氯甲烷 (30ml) 中, 再浓缩。后一步骤重复 5 次, 得到粗产物 (700mg, 混合物), 为棕色油状物。

MS (M + H)⁺ 895⁺

B. (S^{*}, R^{*}) - N - [[2 - [N - 乙酰基 - N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:1) 盐

按实施例 1H 中所述两步法, 用化合物 A (700mg, 约 0.82mmol) 制得标题化合物 (41mg)。

纯度 > 98%, [α]_D25° = - 38.0° (c=0.1, 甲醇)

MS (M+H)⁺ 539⁺

分析结果 : 计算值 1.10 三氟乙酸

• 1.30 H₂O : C, 47.52; H, 6.11; N, 8.15.

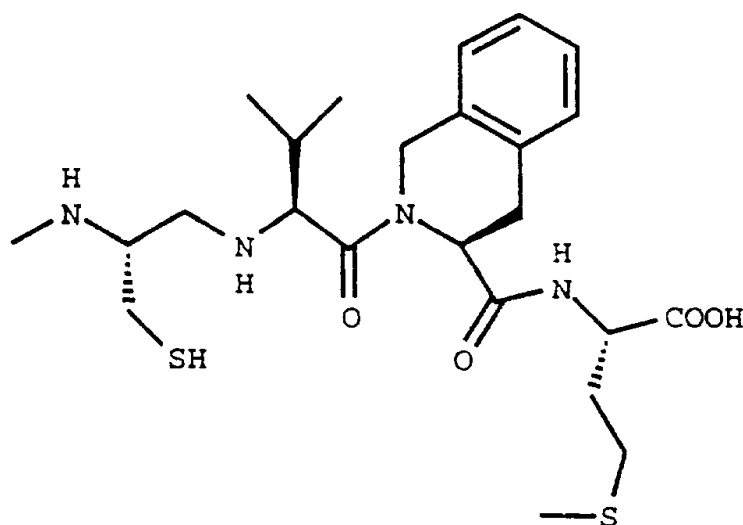
实测值: C, 47.52; H, 6.07; N, 8.09.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm) 7.19 (4H, m), 5.47-5.13 (2H, m), 4.58 (2H, m), 4.45 (2H, m), 4.20 (1H, m), 3.92-3.58 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.18 (1H, m), 2.84-2.55 (2H, m), 2.43 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.98 (3H, m), 1.85 (1H, m), 0.75-1.13 (6H, m)

实施例 59

(S^{*}, R^{*}) - N - [[2 - [N - [3 - 巯基 - 2 - (甲氨基) 丙基] - L -

缬氨酰]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-L-蛋氨酸, 三氟乙酸(2:3)盐



A. N-甲基-L-半胱氨酸

如 Blondeau 等在 Can. J. Chem. 45, 49, 1967 中所报导的那样, 将钠金属加到 (R)-4-噻唑烷羧酸 (22.0g, 165.2mmol) 在液氮中的溶液中并在 -30°C 的丙酮/干冰浴中冷却。得到蓝色溶液, 保持 20 分钟。反应用氯化铵处理, 直至反应混合物透明。用氮气流蒸发氮, 得到紫色残余物, 用浓盐酸酸化至 $\text{pH}=0$ 。将反应混合物浓缩, 并用热乙醇 ($2 \times 50\text{ml}$) 萃取。萃取液浓缩得到化合物 A (19.8g, 89%)。

MS: $(\text{M} + \text{H})^{+} 136^{+}$

B. N-甲基-S-(三苯甲基)-L-半胱氨酸

向化合物 A (1.00g, 7.39mmol) 在三氟乙酸 (10ml) 中的溶液中加入三苯甲醇 (1.93g, 7.39mmol), 并在氮气中搅拌。反应混合物浓缩后, 残余物用己烷研制, 并用三氯甲烷 ($2 \times 10\text{ml}$) 萃取。有机层浓缩得到化合物 B (1.6g, 57%)。

TLC: $R_f 0.16$ (乙酸乙酯), 用 UV、钼酸铈铵显色

C. N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - N - 甲基 - S - (三苯甲基) - L - 半胱氨酸

向 0°C 的化合物 B (2.0g, 5.29mmol) 在四氢呋喃和碳酸氢钠水溶液 (10ml, 饱和) 中的溶液中滴加二碳酸二叔丁酯 (1.50g, 6.88mmol) 在四氢呋喃 (5ml) 中的溶液。将反应温热至室温, 并搅拌 15 小时。将反应混合物倾入盐水 (25ml) 和二氯甲烷 (50ml) 的混合液中。分层, 水层用二氯甲烷 (2×50ml) 萃取。合并有机层, 并用 10% 硫酸氢钠 (2×20ml) 和盐水 (25ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩得到油状物, 在硅胶闪色谱柱上提纯, 用三氯甲烷/甲醇/乙酸 (9: 1: 0.1) 洗脱, 得到化合物 C (1.82g, 72%)。

MS [M - H] 476

D. (R) - N - [1 - 甲酰基 - 2 - [(三苯甲基) 硫基] 乙基] 甲基氨基甲酸, 1, 1 - 二甲基乙酯

按实施例 1E 和 F 中所述两步法, 用化合物 C (1.0g, 2.09mmol) 制得化合物 D (0.55g, 57%)。

MS: [M + H]⁺ 521⁺

E. (S^{*}, R^{*}) - N - [[2 - [N - [2 - [N - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 甲基氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

向 0°C、搅拌下的实施例 1 的化合物 D (0.17g, 0.41mmol) 和化合物 D (0.14g, 0.31mmol) 在乙酸 (1ml) 和甲醇 (1ml) 中的溶液中, 滴加在甲醇 (0.5ml) 中形成溶液的氰基硼氢化钠 (0.023g, 0.37mmol)。将混合物缓慢温热至室温, 搅拌 15 小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠在 0°C 稀释, 并用乙酸乙酯 (3×20ml) 萃取。合并萃取

液, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。产物在硅胶闪色谱柱上纯化, 用 7/3, 1/1 己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到化合物 E (0.141g, 63%)。

MS: $[M + H]^+ 867^+$

IR: (KBr) 2926, 1636, 702 cm^{-1}

F. (S', R') - N - [[2 - [N - [3 - 巯基 - 2 - (甲氨基) 丙基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (2:3) 盐

向化合物 E (0.23g, 0.26mmol) 在甲醇 (2ml) 中的溶液中加入氢氧化钠 (1N, 0.32ml, 0.012g, 0.31mmol)。在室温下搅拌 3 小时后, 反应用 10% 盐酸 (15ml) 和乙酸乙酯 (20ml) 处理。分层, 水层用乙酸乙酯 (2×20ml) 萃取。合并有机层, 用 10% 盐酸 (1×10ml) 和盐水 (1×20ml) 洗涤。有机层用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩得到酸。产物用制备 HPLC (YMC S-10, ODS, 30×500mm, C18 柱) 纯化, 用含 0.1% 三氟乙酸的 10-90% 甲醇水溶液进行 30 分钟梯度洗脱。含产物的级分浓缩, 冻干 (0.13g, 59%)。

固体用实施例 34D 中所述方法转化为化合物 F (0.072g, 39%)。

元素分析

C₂₄H₃₈N₄O₄S₂ 0.35 H₂O. 1.6 三氟乙酸

	C	H	N
计算值:	46.71	5.81	8.01
实测值:	46.71	5.88	7.84

TLC: R_f 0.32 (9/1/0.1,

三氯甲烷/甲醇/乙酸) 用 UV、PMA 显色

HPLC R_t 17.15 分钟 (99%),

含 0.2% 磷酸缓冲液的 10~90% 甲醇水溶液, 30 分钟梯度洗脱,
1.5 mL/分钟, 220 nm, C₁₈ (6.0

x 150 mm) 柱

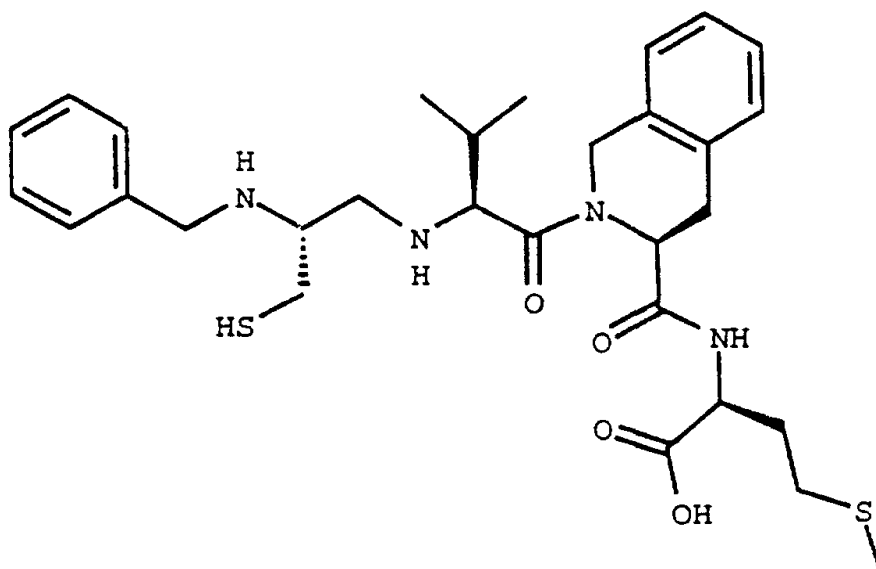
IR: (KBr) 2421, 1670, 1435, 1202, 1136, 721 cm⁻¹

MS: [M+H]⁺ 511⁺

[α]_D = -25.5° (c = 0.2, 甲醇)

实施例 60

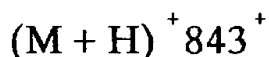
(S', R') - N - [[1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - [N - [3 - 巯基 - 2 - [(苯甲基) 氨基] 丙基] - L - 缬氨酸] - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (2:3) 盐



A. (S', R') - N - [[1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - [N - [2 - [(苯甲基) 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - L - 缬氨酸] - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

将化合物 1G (400mg, 0.469mmol) 在三氟乙酸 (7.5g, 5.0ml, 65.8mmol) 和二氯甲烷中搅拌 30 分钟。混合物浓缩后溶于二氯甲烷 (50ml) 并再浓缩。后一步骤重复 5 次, 得到透明玻璃状物。将该物质和苯甲醛 (50mg, 0.05ml, 0.469mmol) 溶于甲醇 (10ml) 和冰醋酸 (0.2ml) 中。在 15 分钟内分批加入氰基硼氢化钠 (30mg, 0.469mmol)。将反应混合物搅拌 16 小时。将混合物冷却至 0°C, 缓

慢加入饱和碳酸氢钠 (10ml)。产物然后用乙酸乙酯 (60ml) 萃取。乙酸乙酯层用水 (100ml) 和盐水 (100ml) 洗涤, 并干燥(硫酸镁), 浓缩并用色谱法纯化 (硅胶, 4.1×15cm, 95% 二氯甲烷, 5% 甲醇)。收集含所需产物的级分并浓缩得到化合物 A (270mg, 68%), 为透明油状物。



B. (S⁺, R⁺) -N- [[1, 2, 3, 4-四氢-2-[N-[3-巯基-2-[(苯甲基)氨基]丙基]-L-缬氨酰]-3-异喹啉基]羧基]-L-蛋氨酸, 三氟乙酸 (2:3) 盐

按实施例 1H 中所述两步法, 用化合物 A (270mg, 0.32mmol) 制得标题化合物 (40mg)。

纯度 > 94% , $[\alpha]_{D25}^{\circ} = -18.0^{\circ}$ (c=0.1, 甲醇)

MS (M+H)⁺ 587⁺

分析结果 : 计算值 1.69 三氟乙酸

• 2.18H₂O: C, 48.97; H, 5.91; N, 6.84

实测值: C, 48.96; H, 5.57; N, 6.71

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm) 7.42 (5H, m), 7.21

(4H, m), 4.93 (1H, m), 4.73 (1H, m), 4.51 (2H, m),

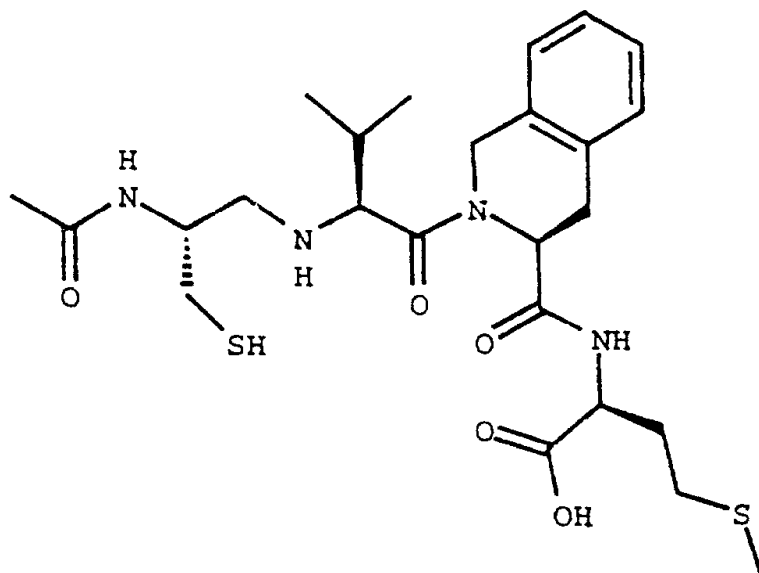
4.28 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.18 (4H,

m), 2.87 (3H, m), 1.98 (2H, m), 1.94 (3H, s), 1.87

(2H, m), 1.67 (1H, m), 1.06 (3H, d), 0.97 (3H, d)

实施例 61

(S⁺, R⁺) -N- [[2-[N-[2-(乙酰氨基)-3-巯基丙基]-L-缬氨酰]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-L-蛋氨酸, 三氟乙酸 (4:5) 盐



A. (S^{*}, R^{*}) - N - [[2 - [N - [2 - 氨基 - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

将化合物 1G (230mg, 0.469mmol) 在三氟乙酸 (7.5g, 5.0ml, 65.8mmol) 和二氯甲烷 (5.0ml) 中搅拌 30 分钟。将混合物浓缩, 溶于二氯甲烷 (50ml), 再浓缩, 后一步骤重复进行 5 次, 得到化合物 A (200mg, 99%), 为透明玻璃状物。

$$(M + H)^+ 753^+$$

B. (S^{*}, R^{*}) - N - [[2 - [N - [2 - [(乙酰基氨基) - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

将化合物 A (200mg, 0.266mmol) 溶于二氯甲烷 (10ml)。加入 N, N - 二异丙基乙胺 (74mg, 0.1ml, 0.574mmol) 和乙酐 (55mg, 0.1ml, 0.541mmol)。将混合物搅拌 2 小时, 浓缩并用色谱法纯化 (硅胶, 4.1×15cm, 50% 乙酸乙酯、50% 己烷)。收集含有所需化合物的级分并浓缩, 得到化合物 B (100mg, 47%), 为透明油状物。

$$(M + H)^+ 795^+$$

C. (S', R') - N - [[2 - [N - [2 - (乙酰氨基) - 3 - 巯基丙基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸(4:5) 盐

按实施例 1H 中所述方法, 用化合物 B (100mg, 0.126mmol) 制得标题化合物(38mg)。

M.P. 98-99°C, 纯度 > 98.9 %

$[\alpha]_D^{25} = -41.0^\circ$ (c=0.1, 甲醇)

MS (M+H)⁺ 539+

分析结果: 计算值 1.25 三氟乙酸

• 0.96 水 : C, 47.28; H, 5.94; N, 8.02;

实测值: C, 47.28; H, 5.60; N, 7.81

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.28 (4H, m), 4.84

(2H, m), 4.65 (1H, m), 4.52 (2H, m), 4.31 (1H, m),

4.09 (1H, d, J=6.4 Hz), 3.63 (1H, m), 3.48 (2H, m).

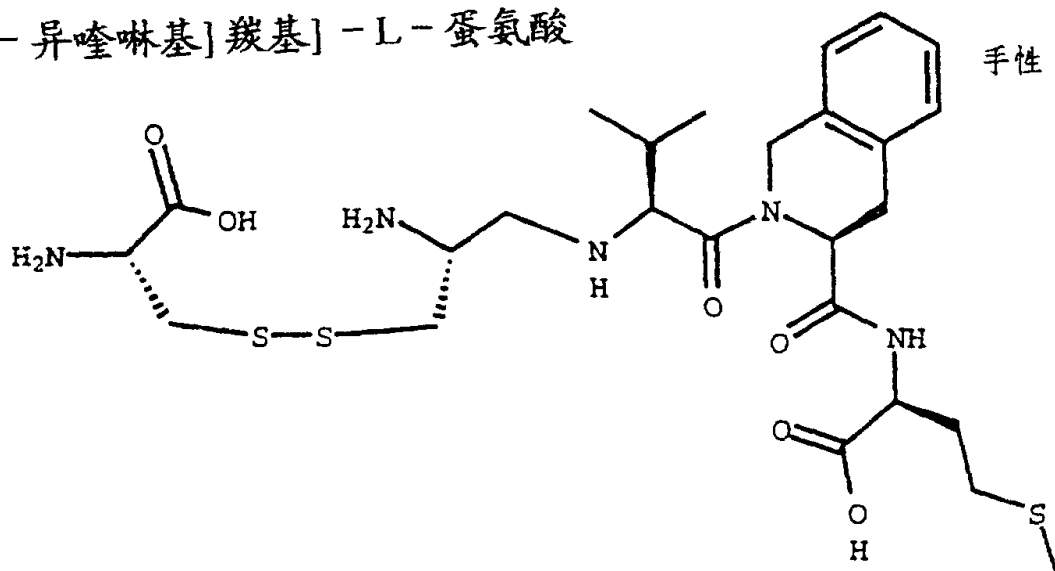
3.14 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.38 (2H, m), 1.99 (3H,

m), 1.92 (1H, m), 1.89 (3H, s), 1.77 (1H, m), 1.66

(1H, m), 1.14 (6H, m)

实施例 62

[R' [S' (S')]] - N - [[2 - [N - [2 - 氨基 - 3 - [(2 - 氨基 - 2 - 羧乙基) 联巯基] 丙基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸



A. [R' [S' (S')]] - N - [[2 - [N - [2 - 氨基 - 3 - [(2 - 氨基 - 2 - 羧乙基) 联硫基] 丙基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸

在 2ml 0.2M 的调至 pH = 7.4 的 Hepes 缓冲液中, 胱氨酸 (59mg, 0.24mmol) 与化合物 1H (30mg, 0.06mmol) 结合。将溶液静置 5 小时, 然后用 HPLC 纯化 (YMC S-10, ODS 30×500mm, 于 220nm 处检测, 流速 20ml/分钟。30~50% B, 45 分钟), 收集适当级分并冻干, 得到 14mg (38%) 标题化合物。

mp 130-132°C

MS: (M+H)⁺ 616⁺

¹H-NMR(CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm) 7.14 (4H, m), 4.71 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.45 (1H, d), 4.30 (1H, d), 4.07 (2H, m) 3.70 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.07 (2H, dd), 2.87 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.6 (1H, m), 2.40 (1H, m), 2.1-1.75 (2H, m), 1.95 (3H, 2s), 0.99 (6H, m)

元素分析

C₂₆H₄₁N₅O₆S₃·4C₂H₅FO₂, 1.3

水:

计算值: C 37.28, H 4.38, N 6.39,

实测值: C 37.6, H 4.81, N 6.70

[α]_D²⁵: -84° (c = 0.05, 甲醇)

C-18 (YMC ODS, 5 micron, 120 Å, 6 x 150 mm), 220 nm, 含 0.2% 磷酸的 10~90% 甲醇水溶液, 经 30 分钟洗脱,

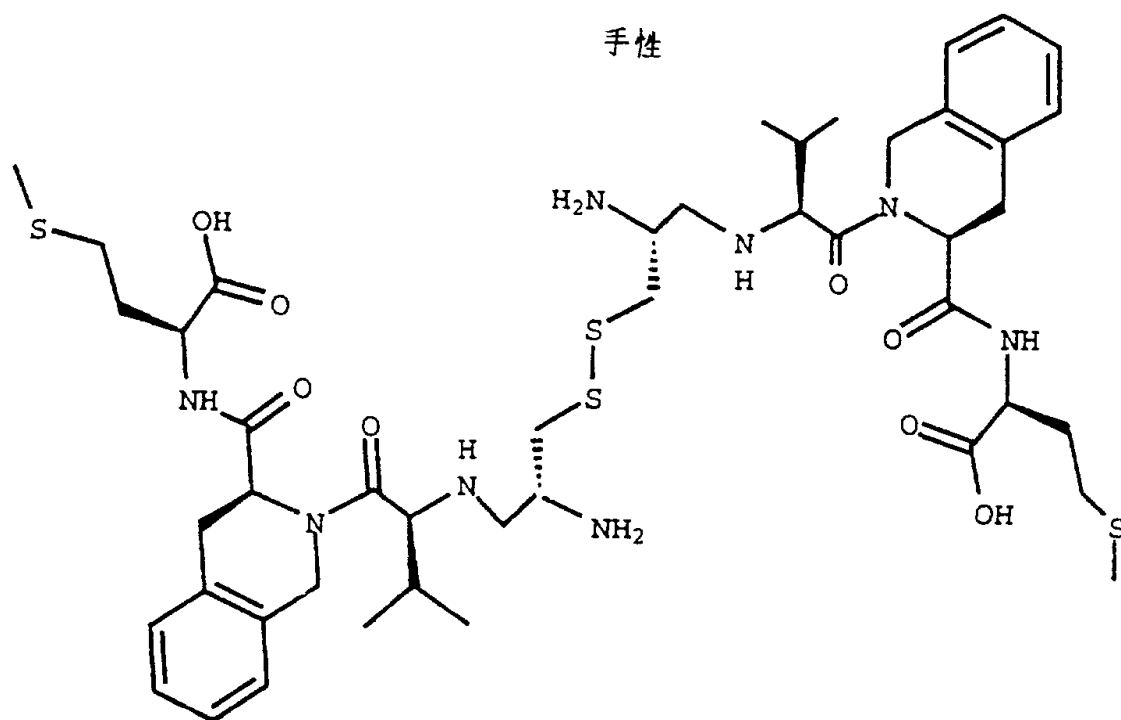
1.5 mL/分钟, 在 220 nm 处监测

RT 15.05 分钟

HI = >98%

实施例 63

(S', R') -N, N'-联硫基二 (2-氨基-3, 1-丙二基) 二 [N-[[2-(L-缬氨酰)-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基] 羰基] -L-蛋氨酸。



A. (S', R') -N, N'-联硫基二 (2-氨基-3, 1-丙二基) 二 [N-[[2-(L-缬氨酰)-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基] 羰基] -L-蛋氨酸。

将化合物 1H (70mg, 0.141mmol) 溶于 0.1% 三氟乙酸的水 (10ml) 溶液中。溶液于室温下静置 72 小时并冻干。固体粗品经制备 HPLC 纯化 (YMC-C18 柱, 2.2×25 cm, 5 微米, 120 埃; 溶剂 A, 0.1% 三氟乙酸水溶液; 溶剂 B, 0.1% 三氟乙酸的乙腈溶液; 30~40% B/A 经 40 分钟洗脱, 流速 9ml/分钟, 在 220nm UV 检测)。合并含有所需产物的级分并冻干得到标题化合物 (30mg, 43%)。

M.P. 115-116°C

纯度 > 96%

$[\alpha]_D^{25} = -42.2$ (c=0.09, 甲醇)

MS (M+H)⁺ 991⁺

分析结果 : 计算值 4.0 三氟乙酸·

3.71 水: C, 42.83; H, 5.42; N, 7.40;

实测值: C, 42.83; H, 5.28; N, 7.47

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.26 (8H, m), 4.84

(8H, m), 4.55 (2H, m), 4.38 (2H, m), 3.80 (2H, m),

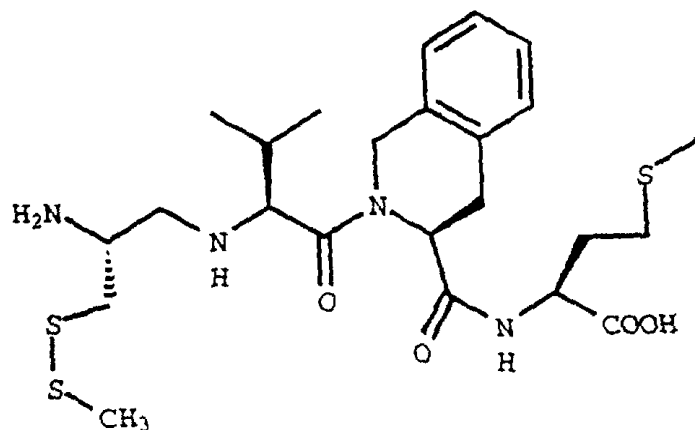
3.57 (2H, m), 2.95 (4H, m), 2.72 (2H, m), 2.48 (2H,

m), 2.31 (2H, m), 2.13 (4H, m), 2.05 (6H, m), 1.96

(4H, m), 1.07 (12H, m)

实施例 64

(S', R') - N - [[2 - [N - [2 - 氨基 - 3 - (甲基联硫基) 丙基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. (S', R') - N - [[2 - [N - [2 - 氨基 - 3 - (甲基联硫基) 丙基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐

在 0°C、氩气氛下，向化合物 1H (100mg, 0.20mmol) 在甲醇/水 (0.5/0.3ml, 脱氧) 混合液中的溶液中加入甲基硫代磺酸甲酯 (36 μ l, 0.35mmol)。反应混合物温热至 5°C 并在此温度下搅拌过夜 (16 小时)。真空下除去挥发组分。残余物用制备 RP HPLC (YMC, S10, 30×500mm, C18 柱) 纯化, 用 36~70% 甲醇水溶液经 1 小时洗脱。收集适当级分并冻干得到标题化合物 (65mg), 为白色冻干物。

m.p. 77-80°C

MS (FAB): (M+H)⁺ = 543

IR (KBr) 2974, 1676, 1431, 1204, 1140 cm⁻¹

[α]_D = -45.9° (c = 0.18, 甲醇)

HPLC: YMC. S3, C18 (6 x 150 mm) 柱, 220 nm, 1.5 mL/分钟,

含 0.2% 磷酸的 10~90% 甲醇水溶液, 经 30 分钟线性梯度洗脱,

保留时间: 18.8 分钟

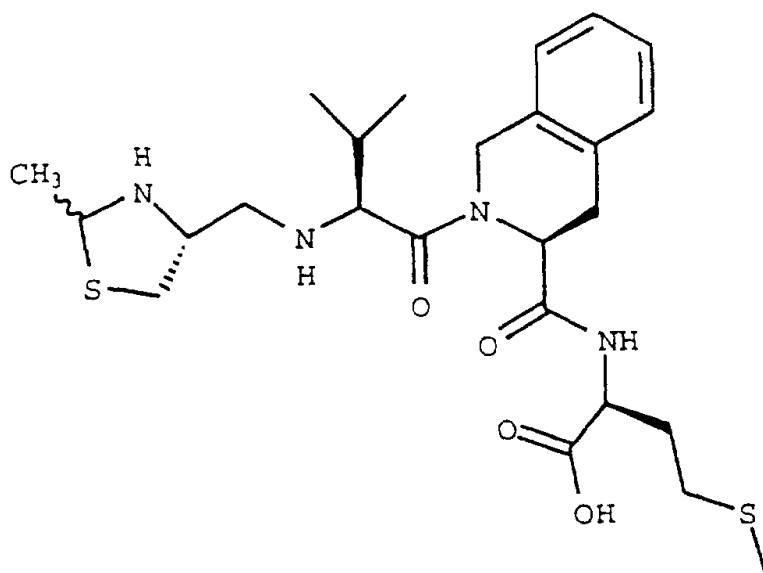
元素分析 for C₂₄H₃₈N₄O₄S₃ · 1.6 H₂O · 2.1

三氟乙酸

	C	H	N	S	F
计算值:	41.76	5.38	6.91	11.86	14.76
实测值:	41.75	5.23	6.77	11.88	14.70
¹ H NMR (CDCl ₃ , with 5% CD ₃ OD, 400 MHz): δ 7.29-7.20					
(4H, m), 4.92 (1H, d, J=16.7 Hz), 4.77 (1H, m),					
4.56 (1H, d, J = 16.7 Hz), 4.48 (1H, m), 3.50-2.90					
(6H, m), 2.44 和 2.34 (3H, 两个 s), 2.2-2.1 (2H,					
m), 2.04 和 1.91 (3H, 两个 s), 1.80 -1.60 (3H, m),					
1.11 (3H, d, J = 6.8 Hz) 1.09 (6H, d, J = 6.4 Hz)					

实施例 65

N - [[(S) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - [N - [(4R) - 2 - 甲基 - 4 - 噻唑烷基] 甲基] - L - 缬氨酰] - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. N-[[[(S) -1, 2, 3, 4-四氢-2-[N-[[[(4R) -2-甲基-4-噻唑烷基] 甲基] -L-缬氨酰] -3-异喹啉基] 羰基] -L-蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐

将化合物 1H (60mg, 0.121mmol) 溶于二氯甲烷 (10ml) 中。溶液冷却至 0°C, 加入乙醛 (0.39g, 0.50ml, 8.94mmol)。反应混合物在 0°C 搅拌 1 小时。在氮气流下蒸发溶剂至半, 过滤固体, 在真空下干燥 5 小时, 得到标题化合物 (35mg, 55%)。

M.P. 156-157°C

纯度 > 93%

$[\alpha]_D^{25} = -8.0$ (c=0.1, 甲醇)

MS (M+H)⁺ 523⁺

分析结果 : 计算值 1.90 三氟乙酸

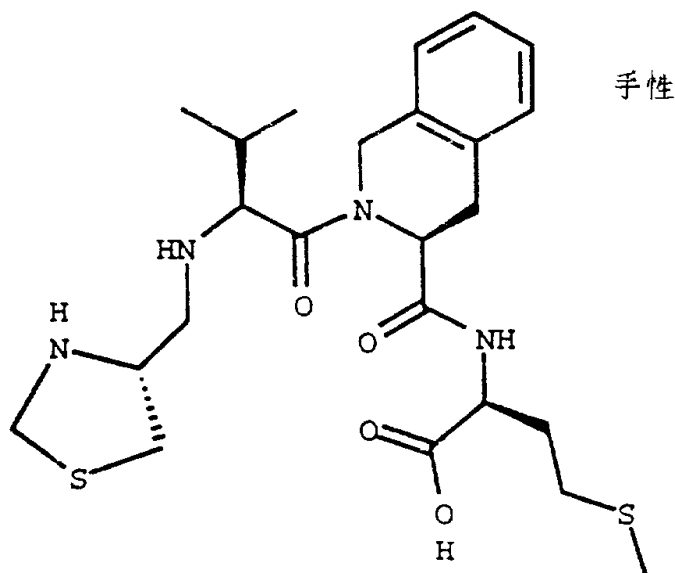
• 1.25 水: C, 45.40; H, 5.61; N, 7.35;

实测值: C, 45.39; H, 5.47; N, 7.00

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.27 (4H, m), 4.75 (2H, m), 4.65 (1H, m), 4.56 (2H, m), 4.11 (1H, m), 4.03 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.16 (3H, m), 3.00 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.42 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.07 (3H, m), 1.93 (1H, m), 1.43 (3H, m), 1.19 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.14 (3H, d, J=7.3 Hz)

实施例 66

$[S^-, R^+] - N$ [[1, 2, 3, 4-四氢-2-[N-(4-噻唑烷基甲基)-L-缬氨酰]-3-异喹啉基]羧基]-L-蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:5) 盐



A. (R) - 4 - [(N-甲氧基-N-甲基氨基)羧基] - 3 - 噻唑烷羧酸, 1, 1 - 二甲基乙酯

(R) - 3, 4 - 噻唑烷羧酸 3 - (1, 1 - 二甲基乙基) 酯 (1g, 4.97mmol), 溴 - 三吡咯烷子基氟磷酸~~磷~~ (5.1g, 10.93mmol) 和二甲基氨基吡啶 (200mg, 1.6mmol) 溶于二氯甲烷 (20ml) 中。加入 N, O - 二甲基盐酸胍 (1.07mg, 10.93mmol) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (4.5ml, 25.7mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 并浓缩, 用色谱法纯化 (硅胶, 7.1×20cm, 40% 乙酸乙酯, 60% 己烷)。收集含有所需化合物的级分并浓缩, 得到化合物 A (700mg, 51%), 为白色固体。

$(M + H)^+ 277^+$

B. (R) - 4 - 甲酰基 - 3 - 噻唑烷羧酸, 1, 1 - 二甲基乙酯

按实施例 1F 中所述方法, 用化合物 A (0.7g, 2.5mmol) 制得化合物 B (500mg, 92%), 为白色玻璃状物。

C. (S', R') - N - [[2 - [N - [[3 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - 4 - 噻唑烷基] 甲基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

按实施例 1G 中所述方法, 用化合物 B (0.5g, 2.3mmol) 和化合物 1D (1.6g, 2.5mmol) 制得化合物 C (400mg, 25%)。

MS: (M + H)⁺ 622⁺

D. (S', R') - N - [[2 - [N - [[3 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] - 4 - 噻唑烷基] 甲基] - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸

在 25ml 甲醇中, 加入化合物 C (300mg, 0.48mmol) 及 2N 氢氧化钠以调至 PH = 12。搅拌, 直至定量形成所需化合物为止 (以 tlc 检测, 氯仿, 甲醇, 乙酸/85: 10: 5) (3 小时)。用 1N 硫酸氢钾调 pH 值至 3~4, 并加入乙酸乙酯 (30ml)。分层, 水层用乙酸乙酯洗涤 (3×30ml)。收集有机萃取液, 干燥 (硫酸镁) 并浓缩得到 312mg 化合物 D (98%)。

MS (M + H)⁺ 609⁺

E. (S', R') - N - [[1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - [N - (4 - 噻唑烷基甲基) - L - 缬氨酰] - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (1: 5) 盐

化合物 D 250mg (0.41mmol) 与三氟乙酸 (10ml)、二氯甲烷 (5ml) 和甲硫醚 (0.5ml) 结合。溶液搅拌 1 小时, 然后在真空下浓缩。加入二氯甲烷, 再浓缩溶液, 然后在真空下彻底干燥。得到残余物

240mg (定量产量)。在下述条件下进行 HPLC 纯化: 溶剂 A; 0.1% 三氟乙酸水溶液, 溶剂 B, 0.1% 三氟乙酸甲醇溶液 (YMC S-10, ODS 30×500mm, 在200nm 处检测, 流速 20ml/分钟, 30-50% B, 45 分钟)。收集出峰(220nm)的级分, 冻干得到标题化合物 194mg (67%), 为白色粉末。

MS (M+H)⁺ 509⁺

¹H-NMR(CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm) 7.17 (4H, m), 4.67 (4H, m), 4.20 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.06 (2H, m), 2.89 (1H, q) 2.40 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.95 (2H, s), 1.89 (1H, s) 1.09 (6H, m)

元素分析

C₂₄H₃₆N₄O₄S₂·1.4C₂H₅F₃O₂,

1.53 水:

计算值: C 46.26, H 5.86, N 8.05, S 9.21 F

11.47

实测值: C 46.26, H 5.70, N 7.82, S 9.03, F 11.46

[α]_D²⁵; -30° (c = 0.94, 甲醇)

C-18 (YMC ODS, 5 微米, 120 Å, 6 × 150 mm), 220

nm, 含 0.2% 磷酸的 10~90% 甲醇水溶液, 30 分钟

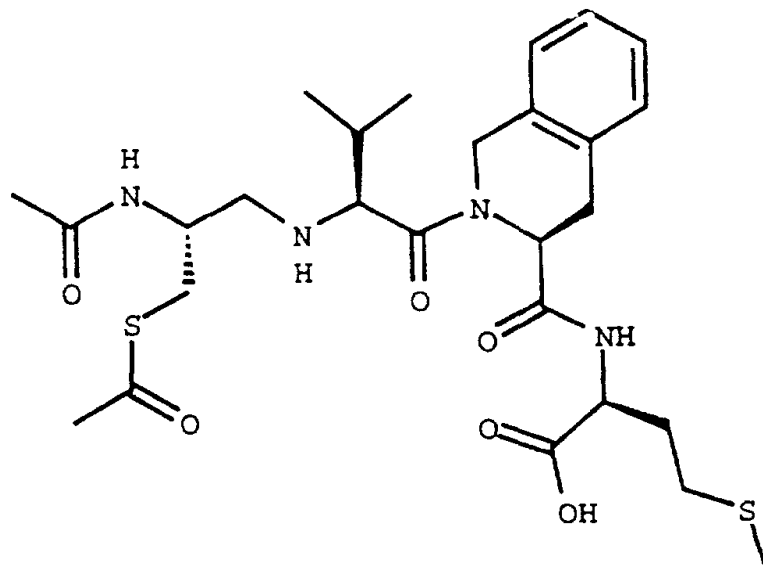
1.5 mL/分钟, 在 220 nm 处监测

RT 17.34 分钟

HI = >97%

实施例 67

(S', R')-N-[[2-(N-[2-(乙酰基氨基)-3-(乙酰硫基)丙基]-L-缬氨酰]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基]羧基]-L-蛋氨酸, 三氟乙酸(2:3)盐



A. (S', R') - N - [[2 - (N - [2 - (乙酰基氨基) - 3 - (乙酰硫基) 丙基] - L - 缬氨酸) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (2:3) 盐

将化合物 1H (70mg, 0.141mmol) 溶于二氯甲烷 (10ml)。加入 N, N - 二异丙基乙胺 (74mg, 0.1ml, 0.574mmol) 和乙酰 (55mg, 0.1ml, 0.541mmol)。混合物搅拌 2 小时, 浓缩并用制备 HPLC 纯化 (YMC S - 10 ODS 柱, 30×500mm; 溶剂 A, 0.1% 三氟乙酸在 90% 水、10% 甲醇中的溶液; 溶剂 B, 0.1% 三氟乙酸在 10% 水、90% 甲醇中的溶液: 50~100% B, 70 分钟, 流速 20ml/分钟, 在 220nm 处 UV 检测)。合并含所需化合物的级分冻干得到标题化合物 (30mg)。

M.P. 91-92°C

纯度 > 97.9 %

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37^{\circ}$ (c=0.1, 甲醇)

MS (M+H)⁺ 581⁺

分析结果 : 计算值 1.50 三氟乙酸

• 0.13 H₂O: C, 47.78; H, 5.58; N, 7.43;

实测值: C, 47.78; H, 5.78; N, 7.55

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 7.28 (4H, m), 4.89-

4.68 (2H, m), 4.53 (2H, m), 4.32 (1H, m), 4.12 (1H,

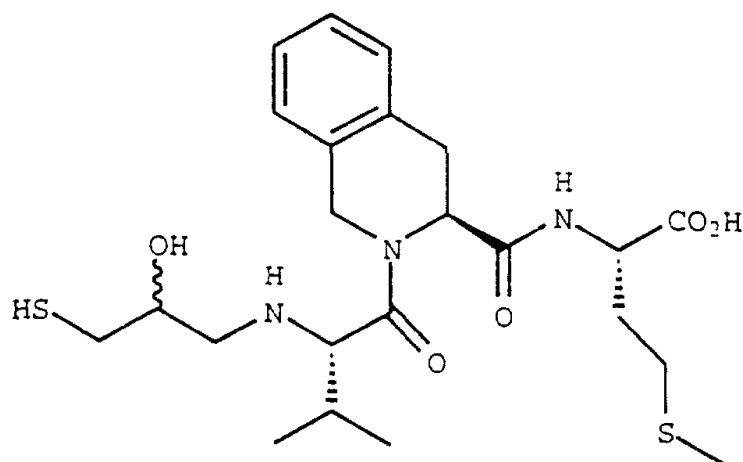
d, J=7.3 Hz), 3.66 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=12.8

Hz), 3.34 (1H, d, J=10.7 Hz), 3.18-3.00 (3H, m),

2.40 (3H, s), 2.35 (1H, m), 2.01 (1H, m), 1.95 (3H, s), 1.89 (3H, s), 1.85 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.13 (6H, m)

实施例 68

N - [[(S) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - [N - (2 - 羟基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酸] - 3 - 异喹啉基] 羧基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:1) 盐



A. [[(三苯甲基) 巯基] 甲基] 环氧乙烷

将三苯甲基硫醇 (2.76g, 10mmol), (±) - 表氯醇 (1ml, 12mmol) 和碳酸铯 (4.87g, 15 mmol) 的混合物在二甲基甲酰胺 (25ml) 中于 25°C 搅拌 4 小时, 然后倾入水中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液干燥, 液缩得到油状物。油状物用硅胶 (300g) 闪色谱法纯化, 用 4:1 己烷: 乙酸乙酯洗脱, 得到油状物。用含数滴乙醚的石油醚研制, 得到化合物 A (2.0g, 60%), 白色固体。

B. N - [[(S) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - [N - [2 - 羟基 - 3 - [(三

苯甲基) 硫基] 丙基] -L-缬氨酰] -3-异喹啉基] 羧基] -L-蛋氨酸, 甲酯

化合物 A (500mg, 1.5mmol)、化合物 1D (640mg, 1.4mmol) 和三乙胺 (0.28ml, 2.0mmol) 的混合物在甲醇 (7ml) 中加热回流 15 小时, 然后进行真空浓缩。残余物在乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液间进行分配。水层再用乙酸乙酯 (3×) 萃取。合并萃取液, 干燥并浓缩。残余物用硅胶 (300g) 闪色谱法纯化, 用 20: 20: 1 至 0: 10: 1 的己烷: 乙酸乙酯: (吡啶 20: 乙酸 6: 水 11) 体系进行分级梯度洗脱, 得到化合物 B (540mg, 51%), 为金黄色油状物。

C. N-[[[(S)-1, 2, 3, 4-四氢-2-[N-(2-羟基-3-[(三苯甲基) 硫基] 丙基]-L-缬氨酰]-3-异喹啉基] 羧基]-L-蛋氨酸

化合物 B (400mg, 0.53mmol)、四氢呋喃 (10ml)、甲醇 (10ml) 和 1N 氢氧化钠溶液 (2ml) 的混合物在 25℃ 搅拌 30 分钟, 然后倾入过量的 1N 盐酸中, 并用乙酸乙酯萃取。萃取液干燥, 浓缩后得到化合物 C (350mg, 89%)。

D. N-[[[(S)-1, 2, 3, 4-四氢-2-[N-(2-羟基-3-硫基丙基)-L-缬氨酰]-3-异喹啉基] 羧基]-L-蛋氨酸, 三氟乙酸 (1: 1) 盐

化合物 C (330mg, 0.45mmol)、三氟乙酸 (20ml) 和三乙基甲硅烷 (1ml) 的混合物在 25℃ 搅拌 1 小时, 然后进行真空浓缩。残余物用制备 HPLC 进行纯化 (YMC S-10 柱, 30×500mm, 用含 0.1% 三氟乙酸的 32%~90% 甲醇水溶液, 以 50ml/分钟流速进行 30 分钟线性梯度洗脱)。各级分在 220nm 处进行紫外吸收检测。合并含第一个主要

产物的级分并浓缩。残余物冻干得到标题化合物 (100mg, 42%), 为吸湿性白色固体。

mp: 91-105°C

$[\alpha]_D$: -33° (c = 0.6, 乙醇)

IR (KBr): 3432, 2974, 2575, 1672, 1437 cm^{-1}

MS: 498⁺ (M+H)⁺

¹H NMR: (CD₃OD) 1.18 (6H, m), 2.07 (3H, s), 1.8-4.9 (17H, m)

¹³C NMR: (CD₃OD) 174.8, 173.3, 168.2, 168.2, 135.4, 135.3, 129.3, 129.2, 128.4, 128.2, 126.9, 126.8, 69.8, 68.7, 64.1, 63.3, 57.5, 51.7, 51.6, 32.5, 31.7, 31.0, 29.6, 29.3, 18.8, 18.5, 18.3, 18.2, 18.0, 15.2 ppm

TLC: R_f 0.67, EM 硅胶, 1:1 乙酸乙酯: [吡啶 20:乙酸 6:水 11], UV + PMA 染色)

HPLC: > 97% at 17.8 分钟 (YMC S3 ODS 柱, 6.0 × 150 mm.

用含 0.2% 磷酸的 10%~90% 甲醇水溶液,

经 30 分钟线性梯度洗脱, 在 220 nm 处监测)

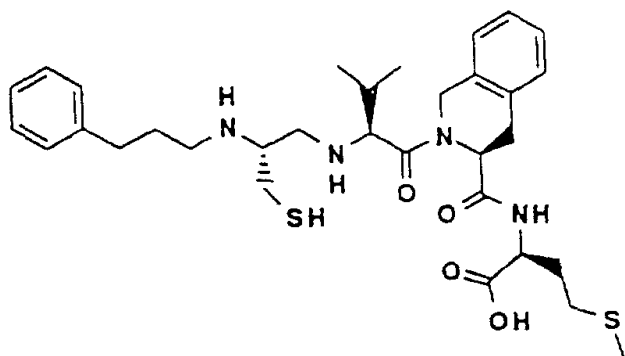
分析结果 C₂₃H₃₅N₃O₅S₂ . 1.00

三氟乙酸 . 0.5 H₂O

	C	H	N	S	F
计算值:	43.38	6.01	6.77	10.33	9.18
实测值:	43.38	6.18	6.67	10.48	9.29

实施例 69

(S', R') -N-[[1, 2, 3, 4-四氢-2-[N-[3-巯基-2-[(3-苯基丙基)氨基]丙基]-L-缬氨酰]-3-异喹啉基]羧基]-L-蛋氨酸, 三氟乙酸(1:2)盐



A. (S^{*}, R^{*}) - N - [[1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - [N - [2 - [(3 - 苯丙基) 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - L - 缬氨酸] - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 甲酯

按实施例 5C 中所述方法, 用化合物 61A (450mg, 0.598mmol) 和氯化肉桂醛 (80mg, 0.080ml, 0.598mmol) 制得化合物 A (300mg, 58%), 为透明油状物。

$$(M + H)^+ 871^+$$

B. (S^{*}, R^{*}) - N - [[1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - [N - [3 - 巯基 - 2 - [(3 - 苯基丙基) 氨基] 丙基] - L - 缬氨酸] - 3 - 异喹啉基] 羰基] - L - 蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐

按实施例 1H 中所述两步法, 用化合物 A (300mg, 0.34mmol) 制得标题化合物 (57mg, 20%)。

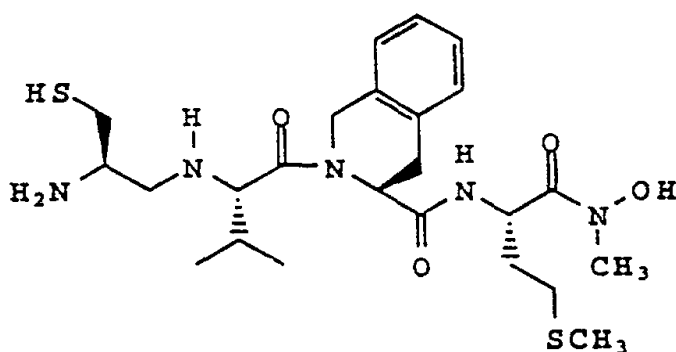
纯度 >

99 % (YMC S3 ODS 柱, 6 X 150 mm, 220 nm, 1.5 mL/分钟, 0-100% B 在 A 中经 30 分钟 (A, 0.2% H₃PO₄ 在 90% H₂O, 10% 甲醇中; B, 0.2% H₃PO₄ 在 90% 甲醇, 10% H₂O 中), RT 22.96 分钟, HI > 99%),
 $[\alpha]_{D25} = -41.0^\circ$ (c=0.1, 甲醇), MS (M+H)⁺ 615⁺, 分析结果: 计算值 1.80TFA · 0.55H₂O: C, 51.52; H, 5.94; N, 6.75 实测值: C, 51.54; H, 5.77;

N, 6.65. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm) 7.33-7.16 (9H, m), 4.84 (2H, m), 4.72 (1H, m), 4.69-4.59 (2H, m), 4.55 (1H, m), 4.37 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.16-2.97 (3H, m), 2.85 (2H, m), 2.80-2.68 (2H, m), 2.48 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.21-2.08 (2H, m), 2.02 (3H, s), 1.99 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.15-0.92 (6H, m).

实施例 70

$(S^*, R^*) - \text{N}^2 - [[2 - [\text{N} - (2\text{-氨基-3-巯基丙基}) - \text{L-缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4\text{-四氢-3-异喹啉基}] \text{羧基}] - \text{N-羟基-N-甲基-L-蛋氨酸胺, 三氟乙酸 (1:2) 盐}$



A. $(S^*, R^*) - \text{N}^2 - [[2 - [\text{N} - [2 - [(1, 1\text{-二甲基乙氧基}) \text{羧基}] \text{氨基}] - 3 - [(三苯甲基) \text{巯基}] \text{丙基}] - \text{L-缬氨酰}] - 1, 2, 3, 4\text{-四氢-3-异喹啉基}] \text{羧基}] - \text{N-甲基-N-羟基-L-蛋氨酸胺}$

向化合物 1G (9.8g, 0.176mmol) 在四氢呋喃: 甲醇 (70ml, 5: 2) 中的溶液中加入 2N 氢氧化锂 (15ml, 30mmol)。搅拌 20 小时后, 再加入 2N 氢氧化锂 (7.5ml, 15mmol)。再搅拌 20 小时后, 加入 1N 盐酸 (40ml, 40mmol), 将反应混合物浓缩至 60ml。水溶液用氯仿 (3×200ml) 萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩得到白色固体 (9.30g, 100%)。

在 0°C、氩气氛下, 向这种固体 (400mg, 0.477mmol) 在二甲基甲

酰胺 (2ml) 中的溶液中加入 N-甲基盐酸胍 (40mg, 0.477mmol), 二异丙基乙胺 (166 μ l, 0.984mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)氟磷酸盐 (211mg, 0.477mmol)。在 0°C 下搅拌 20 小时后, 反应用乙酸乙酯 (100ml) 稀释, 依次用饱和碳酸氢钠 (40ml)、10% 柠檬酸 (40ml) 和 10% 氯化锂 (3 $\times$ 40ml) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。残余物在硅胶 (100ml) 上纯化 (用 5:2:0 至 1:1:0.01 的己烷:丙酮:甲醇洗脱)。得到化合物 A (288mg, 70%, 白色固体)。

MP: 83 - 86°C

MS: (M + H)⁺ 868⁺

B. (S^{*}, R^{*}) - N² - [[2 - [N - (2-氨基-3-巯基丙基) - L-缬氨酸] - 1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉基] 羧基] - N-羟基 - N-甲基 - L-蛋氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐

在 0°C、氮气氛围下, 向化合物 A (288mg, 0.332mmol) 在三氟乙酸 (3ml) 中的溶液中滴加三乙基甲硅烷, 直至黄色消失。在 0°C 搅拌 30 分钟后, 混合物进行真空浓缩。残余物用制备 HPLC 进行纯化 (YMC ODS S-10, 30 $\times$ 500mm, 22ml/分钟, 10 - 90% 甲醇水溶液, 0.1% 三氟乙酸, 60 分钟)。合并合适的级分, 浓缩至 1/4 体积并冻干, 得到标题化合物 (85mg, 32%)。

mp: 103-105°

MS: (M+H)⁺ 526⁺

IR: (KBr) 1678, 1653, 1520, 1433, 1204, 1184 cm⁻¹

TLC: R_f = 0.18 (氯仿: 甲醇:乙酸

9:1:0.05, 用硫酸铈铵显色)

(α)_D = -30.2° [c = 0.24, 甲醇]

HPLC: 96.6% 在 11.2 分钟, YMC S3 ODS, 6.0 $\times$ 150 mm,

λ = 220nm, 27% 甲醇水溶液 0.2% H₃PO₄, 1.5

ml/分钟

^1H NMR 270MHz (CD_3OD): 1.15-1.38 (m, 6H), 1.87-2.62 (m, 8H), 2.92-3.86 (m, 11H 加 CD_3OD), 4.42-5.23 (m, 4H 加水), 7.32-7.42 (m, 4H)

^{13}C NMR 100MHz (CD_3OD): 15.5, 15.6, 17.4, 17.6, 17.9, 18.2, 18.4, 19.8, 20.2, 25.9, 26.1, 31.3, 31.5, 32.3, 32.5, 32.6, 32.8, 33.0, 33.7, 36.9, 37.0, 46.3, 47.7, 50.6, 51.1, 53.2, 57.6, 57.7, 57.8, 66.3, 66.4, 127.2, 127.8, 128.2, 128.9, 129.0, 129.1, 129.5, 129.7, 133.9, 134.3, 134.6, 135.8, 171.7, 172.6, 173.4, 173.5, 173.8

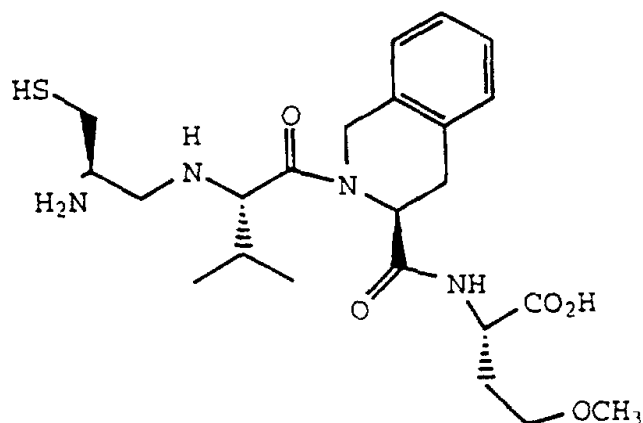
元素分析

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1.00 \text{ H}_2\text{O} \cdot 2.25 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

	C	H	N	S	F
计算值:	42.77	5.45	8.75	8.01	16.02
实测值:	42.86	5.14	8.51	7.97	16.23

实施例 71

(S', R') - N - [2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羧基] - O - 甲基 - L - 高丝氨酸, 三氟乙酸 (1:2) 盐



A. O-甲基-L-高丝氨酸, 甲酯, 盐酸盐

向 0°C 的 N-叔丁氧羰基-L-高丝氨酸 (1.0g, 4.56mmol) 在四氢呋喃 (20ml) 中的溶液中加入氢化钠 (60%, 0.365g, 9.12mmol)。反应在 0°C 搅拌 30 分钟, 加入碘代甲烷 (1.14ml, 18.2mmol), 反应温热至室温并搅拌 16 小时。反应用 1N 盐酸 (50ml) 处理并用乙酸乙酯 (4×50ml) 萃取。合并有机萃取液, 干燥 (硫酸镁), 过滤并真空浓缩, 得到 1.0g 胶状物, 该物不再提纯而直接使用。

MS: (M + H)⁺ 234

向 0°C 的这种胶状物 (1.0g, 4.29mmol) 在甲醇 (60ml) 中的溶液中加入无水氯化氢。反应温热至室温并搅拌 72 小时。真空浓缩溶液得到胶状化合物 A (0.788g, 100%), 该物不再提纯而直接使用。

MS: (M + H)⁺ 148 游离胺

B. (S⁺, R⁺) - N - [[2 - [N - [2 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 3 - [(三苯甲基) 硫基] 丙基] - N - [(苯甲氧基) 羰基] - L - 缬氨酸] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - O - 甲基 - L - 高丝氨酸, 甲酯

向化合物 A (0.394, 2.15mmol)、化合物 32E (1.81g, 2.15mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)氟磷酸~~磷~~ (0.951g, 2.15mmol) 在乙腈 (30ml) 和二甲基甲酰胺 (10ml) 中的溶液中, 加入二异丙基乙胺 (1.12ml, 6.45mmol)。混合物在室温下搅拌 16 小时。反应用 1N 盐酸 (50ml) 处理, 并用乙酸乙酯 (4×50ml) 萃取。合并有机萃取液, 用 10% 氯化锂 (3×100ml) 洗涤, 干燥, 过滤, 并真空浓缩。残余物用闪色谱法 (用 3/1 己烷/丙酮洗脱) 纯化, 得到化合物 B (1.16g, 56%), 为白色固体。

mp: 57 – 65°C

TLC: R_f : 0.85 (1/1 己烷/丙酮, 用铈染色剂显色)

MS: $(M + H)^+$ 971

C. (S^*, R^*) - N - [[2 - [N - (2 - 氨基 - 3 - 巯基丙基) - L - 缬氨酰] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 异喹啉基] 羰基] - O - 甲基 - L - 高丝氨酸, 三氟乙酸 (1: 2) 盐

向化合物 B (0.50g, 0.52mmol) 在甲醇 (15ml) 中的溶液中缓慢加入氢氧化钠 (1N, 1.02ml, 1.96mmol) 并搅拌 16 小时。混合物进行真空浓缩, 用 1N HCl (100ml) 稀释, 并用二氯甲烷 (3×100 ml) 进行萃取。合并有机萃取液, 干燥 (硫酸镁)、过滤并真空浓缩, 得到 0.497 克白色固体。

TLC: R_f = 0.37 (9/1 氯仿/甲醇, 用 UV 显色)

MS: $(M + H)^+$ 979

在 0°C 下, 向上述固体 (0.5g, 0.523mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 和三乙基甲硅烷 (0.836ml, 5.23mmol) 中的溶液中加入三氟乙酸 (2.6ml, 34mmol)。所得溶液温热至室温, 搅拌 1 小时, 真空浓缩反应物, 残余物用己烷研制 (2×20 ml)。弃去己烷层。在另一个烧瓶中, 用苯硫基甲烷 (0.614ml, 5.23mmol)、1, 2 - 乙二硫醇 (0.439ml, 5.23mmol) 和对 - 甲苯硫酚 (0.649g, 5.23mmol) 在 0°C 处理三氟乙酸 (10.3ml, 133 mmol)。此溶液加入到已研制的残余物中, 然后滴加溴代三甲基甲硅烷 (0.552ml, 4.18mmol, 8)。溶液在 0°C 搅拌 1.5 小时。反应用乙醚 (30ml) 处理, 离心所得沉淀。除去上层清液并弃去, 固体用乙醚 (2×30 ml)、乙酸乙酯 (1×30 ml) 和乙醚 (1×30 ml) 洗涤、离心。固体用制备 HPLC 纯化 (YMC S - 15 ODS 50×500 mm, 220nm,

50ml/分钟, 含 0.1% 三氟乙酸的26%~74% 甲醇水溶液梯度洗脱)。
 室温下, 真空浓缩适宜级分, 残余物冻干得到标题化合物 (0.197g, 53%)。

mp: 78-88°C

TLC: $R_f = 0.65$ (6/3/1 正丙醇/氢氧化铵/水,

用硫酸铈铵/钼酸铵/硫酸/水显色)

MS: $(M+H)^+$ 481 游离碱

IR: (KBr), 1204, 1431, 1676, 2974 cm^{-1}

元素分析

	2.4 TFA		0.3 H ₂ O		
	C	H	N	S	F
计算值:	43.95	5.17	7.38	4.22	18.01
实测值:	43.95	5.28	7.59	4.45	18.01

¹H (DMSO-d₆, @125°C): 0.93 (d, 3 H, J = 6.45), 1.00 (d, 3 H, J = 6.45), 1.75-1.80 (m, 2 H), 1.88-1.93 (m, 3 H), 2.72-3.00 (m, 5 H), 3.17 (s, 3 H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.50 (br m, 1 H), 4.23-4.25 (m, 1 H), 4.53-4.96 (m, 3 H), 7.16, 17.18 (s, 4 H).

$[\alpha]_D = -19.1^\circ$, c = 0.22 (甲醇)