[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1086825A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93117072.9

[51]Int.Cl[5]

[43]公开日 1994 年 5 月 18 日

C07K 5/04

[22]申请日 93.8.30

[30]优先权

[32]92.8.31 [33]CH[31]2725/92

[71]申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 W·班瓦思 F·戈伯 A·格里德

A·克尼辛戈 K·穆勒

D·奥博列西特 A·策茨克

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 任宗华

C07K 7/06 C07D279/20

C07D265/38 C07D311/82

C07D335/12 A61K 37/02

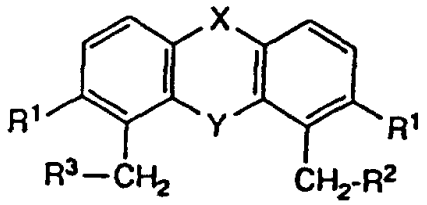
A61K 31/33

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 三环和四环化合物

[57]摘要

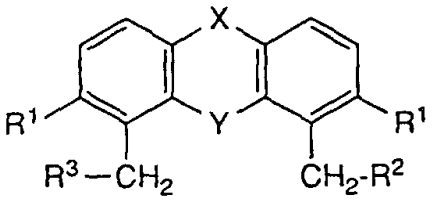
描述了式 I 的化合物及其盐（式中符号见说明书）。当式中 R^2 是一个-NH-R^7 的残基，R^3 是一个-CO-R^8 的残基，R^7 和 R^8 一起是一种氨基酸的一个残基或者一个直到 20 个氨基酸残基的链，特别是其中不含保护基的氨基酸残基或者氨基酸残基链的那些式 I 化合物是在测定生物活性肽序列方面的“研究手段”，也很可能适合于用作药物。其余的式 I 化合物可用于中间体。



I

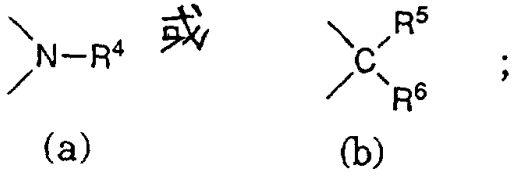
权 利 要 求 书

1. 通式 *I* 的化合物及其盐



I

式中 *X* 是一个下式的基团



Y 是氧或硫；

R^1是氢或低级烷氧基；

R^2是被护氨基，氨基或式$-NH-R^7(c)$的一个残基；

R^3是羧基，官能改性的羧基或式$-CO-R^8(d)$的一个残基；

R^4是低级烷基，芳基，芳基—低级烷基，氢或酰基；和

R^5 和 R^6 各是低级烷基，芳基或芳基—低级烷基；

R^7 和 R^8 各自或一起是一种氨基酸的一个残基，或一个直到20个氨基酸残基的链，由此该氨基酸残基或各氨基酸残基能够被保护，从而该分子含有总计最多20个氨基酸残基。

2. 按照权利要求1的化合物，其中 X 是一个式(*a*)的基，R^4 是甲基，乙基，已基，苄基，氢，4—甲酯基丁酰基或4—羧基丁酰基。

3. 按照权利要求2的化合物，其中 R^4 是4—羧基丁酰基，R^3 不是羧基。

4. 按照权利要求1的化合物，其中 X 是一个式(*b*)的基，R^5 和 R^6 都是甲基。

5. 按照权利要求1—4任何一项的化合物，其中两个 R^1 符号都是甲氧基或者都是乙氧基。

6. 按照权利要求1—5任何一项的化合物，其中 R^2 是一个式(*c*)的残基，R^3 是一个式(*d*)的残基，R^7 和 R^8 一起是一种氨基酸的一个残基或者一个直到20个氨基酸残基的链。

7. 按照权利要求6的化合物，其中 R^7 和 R^8 一起是一种氨基酸的一个残基或者一个直到14个氨基酸残基的链。

8. 按照权利要求6或7的化合物，其中氨基酸残基或者氨基酸残基的链不含保护基。

9. 按照权利要求8的化合物，该化合物含有下列氨基酸序列成为氨基酸残基或成为氨基酸残基的链

—*Arg*—

—*Ala*—

—*Ala*—*Ala*—

—*Arg*—*Gln*—

—*Arg*—*Ser*—

—*Gln*—*Arg*—

—*Glu*—*Arg*—

—*Lys*—*Glu*—

—*Ser*—*Arg*—

—*Thr*—*Gly*—

—*Thr*—*Phe*—

—*Leu*—*D*—*Tyr*—*D*—*Asp*—

—*Gly*—*Arg*—*Gly*—

—*Ile*—*Tyr*—*Ala*—

—*Leu*—*Tyr*—*Asp*—

—*Ala*—*Thr*—*Val*—*Gly*—

—*Arg*—*Gly*—*Asp*—*Val*—

—*Gly*—*Asp*—*Gly*—*Gly*—

—*Gly*—*Gly*—*Ala*—*Gly*—

—*Val*—*Arg*—*Lys*—*Lys*—

—*Ala*—*Arg*—*Gly*—*Asp*—*Phe*—*Pro*—

—Glu—Arg—Gly—Asp—Val—Tyr—

—Ile—Ala—Arg—Gly—Asp—Phe—Pro—Asp—

—Val—Ala—Ala—Phe—Leu—Ala—Leu—Ala—

—Arg—Ile—Ala—Arg—Gly—Asp—Phe—Pro—Asp—Asp

—

—Ala—Arg—Ile—Ala—Arg—Gly—Asp—Phe—Pro—Asp

—Asp—Arg— 。

10. 4,5—环[—乙酰—L—丙氨酰—L—精氨酰—L—异亮氨酰—L—丙氨酰—L—精氨酰—甘氨酰—L—天冬氨酰—L—苯丙氨酰—L—脯氨酰—L—天冬氨酰—L—天冬氨酰—L—精氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨 。

11. 4,5—环[—乙酰—L—精氨酰—L—异亮氨酰—L—丙氨酰—L—精氨酰—甘氨酰—L—天冬氨酰—L—苯丙氨酰—L—脯氨酰—L—天冬氨酰—L—天冬氨酰—L—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨。

12. 4,5—环[—乙酰—L—异亮氨酰—L—丙氨酰—L—精氨酰—甘氨酰—L—天冬氨酰—L—苯丙氨酰—L—脯氨酰—L—天冬氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基占 吨。

13. 4,5—环[—乙酰—L—丙氨酰—L—精氨酰—甘氨酰—L—天冬氨酰—L—苯丙氨酰—L—脯氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨。

14. 4,5—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨。

15. 4,5—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨。

16. 10—甲基—4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]吩噻嗪。

17. 4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]—3,7—二乙氧基—10—乙基—10*H*—二苯并[*b*,*e*][1,4]恶嗪。

18. 10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]吩噻嗪。

19. 3,7—二甲氧基—10—甲基—4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]吩噻嗪。

20. (*S*)—4,12—二甲氧基—8—(3—胍基丙基)—17—甲基—1,15—亚氨基—6,7,8,9,10,11—六氢—5*H*—二苯并[*b*,*k*][1,5,8]硫杂二氮杂环癸烯—7,10—二酮;

(*S*)—8—(3—胍基丙基)—17—己基—1,15—亚氨基—6,7,8,9,10,11—六氢—5*H*—二苯并[*b*,*k*][1,5,8]硫杂二氮杂环癸烯—7,10—二酮;

(*S*)—8—(3—胍基丙基)—17—甲基—1,15—亚氨基—6,7,8,9,10,11—六氢—5*H*—二苯并[*b*,*k*][1,5,8]硫杂二氮杂环癸烯

—7,10—二酮；

10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环[—乙酰—*L*—谷氨酰—*L*—精氨酰—氨甲基—]吩噻嗪；

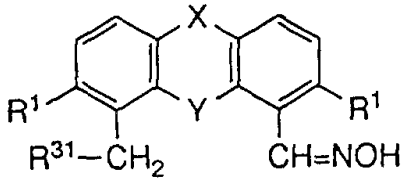
10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—*L*—谷氨酰—氨甲基—]吩噻嗪；

10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环[—乙酰—*L*—丝氨酰—*L*—精氨酰—氨甲基—]吩噻嗪；

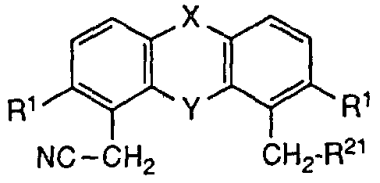
10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—*L*—丝氨酰—氨甲基—]吩噻嗪；和

10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环[—乙酰—甘氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—氨甲基—]吩噻嗪。

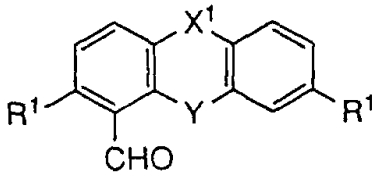
21. 下列各式的化合物



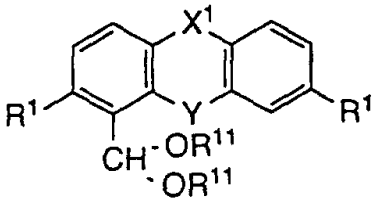
II



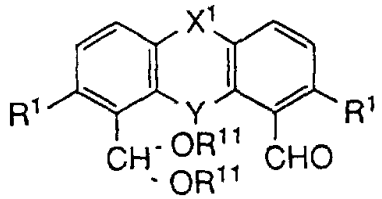
III



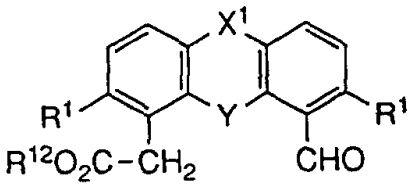
V



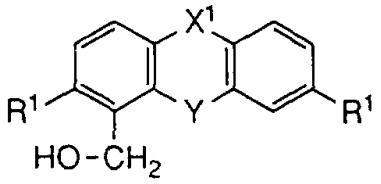
VI



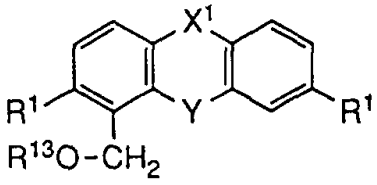
VII



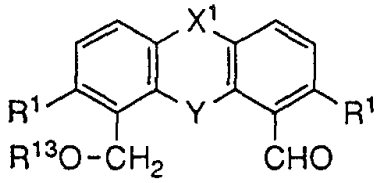
VIII



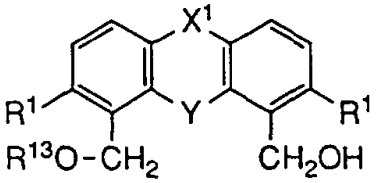
IX



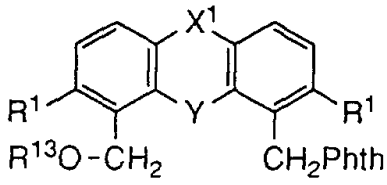
X



XI



XII



XIII

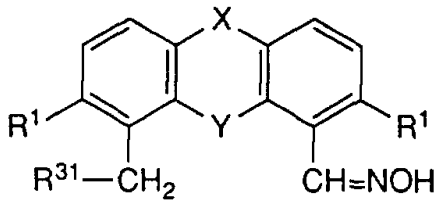
式中 X,Y 和 R^1的含义见权利要求 1;X^1是权利要求 1 中式(a)的一个残基,式中 R^4是低级烷基,芳基或芳基一低级烷基或者是权利要求 1 中式(b)的一个残基;两个 R^{11} 符号各是低级烷基或一起是低级亚烷基;R^{12} 是低级烷基,芳基或芳基一低级烷基;R^{13}是一个保护基;*Phth* 是苯二酰亚氨基;R^{21} 是被护氨基或氨基;R^{31}是羧基或官能改性的羧基。

22. 按照权利要求 21 的化合物,其中 R^{13} 是叔丁基二甲硅烷基,叔丁基二苯硅烷基或 2—甲氧基乙氧基甲基。

23. 按照权利要求 6—20 任何一项的化合物或其药物适用的盐供用作治疗上的活性物质。

24. 按照权利要求 1 的式 *I* 化合物及其盐的制造方法，该方法包括

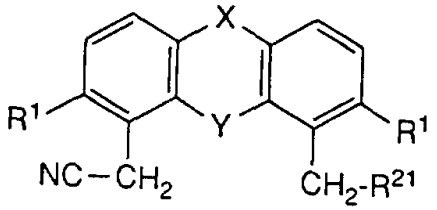
a)使通式 Ⅱ 的化合物还原，



II

式中 *X*，*Y* 和 R^1 的含义见权利要求 1，R^{31} 是羧基或官能改性的羧基；

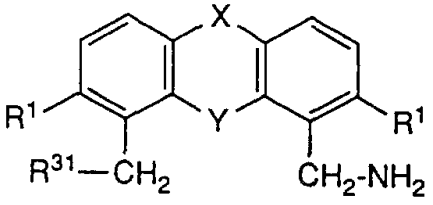
b)使通式 Ⅲ 的化合物水解，



III

式中 *X*，*Y* 和 R^1 的含义见权利要求 1，R^{21} 是被护氨基或氨基；

c)把通式 *Ib* 化合物中的氨基转化成被护氨基，

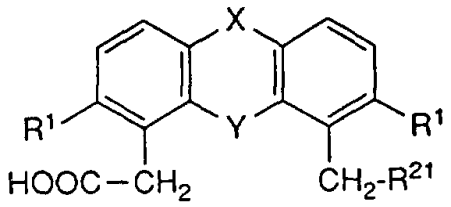


Ib

式中 X,Y 和 R^1的含义见权利要求 1，

R^{31} 的含义如上；

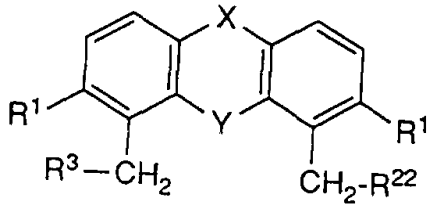
d)把通式 *Ic* 化合物中的羧基转化成官能改性的羧基，



Ic

式中 X,Y 和 R^1的含义见权利要求 1，R^{21} 的含义如上；

e)把通式 *Id* 化合物中的保护基断裂开，

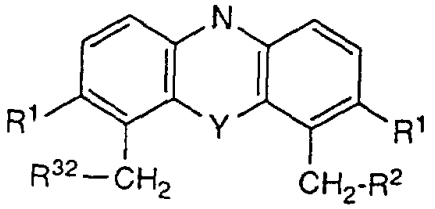


Id

式中 X,Y,R^1和 R^3 的含义见权利要求 1，

R^{22}是被护基；

f)把通式 *Ie* 化合物中的官能改性的羧基转化成羧基，

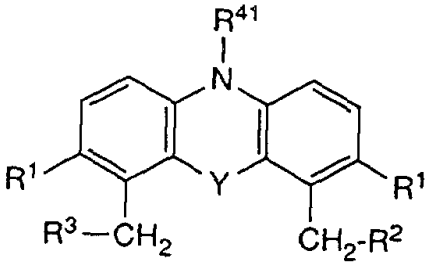


Ie

式中 X,Y,R^1和 R^2 的含义见权利要求 1，

R^{32}是官能改性的羧基；

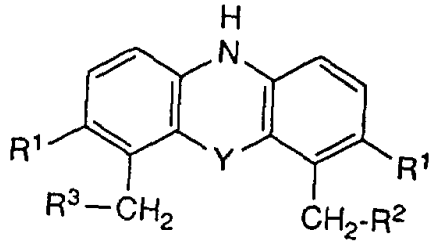
g)从通式 If 化合物中除去可断裂的基，



If

式中 Y,R^1,R^2 和 R^3 的含义见权利要求 1,R^{41} 是一个可断裂的芳烷基；

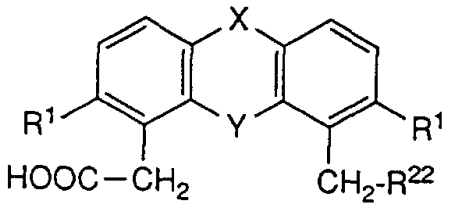
h)把通式 Ig 的化合物酰化，如果需要，就把该酰基中的羧基酯化，



Ig

式中 Y,R^1,R^2 和 R^3 的含义见权利要求 1;

i)把通式 *Ih* 的化合物与一种任选被护氨基酸或与一个任选被护直到 20 个氨基酸的链偶合,

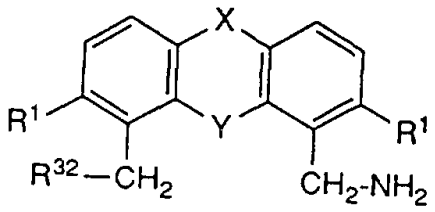


Ih

式中 X,Y 和 R^1的含义见权利要求 1,

R^{22}的含义如上;

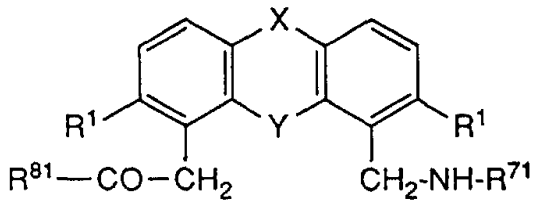
j)把通式 *Ii* 的化合物与一种任选被护氨基酸或与一个任选被护直到 20 个氨基酸的链偶合,



Ii

式中 X,Y 和 R^1的含义见权利要求 1,R^{32} 的含义如上;

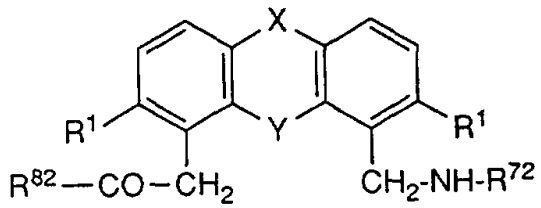
k)把通式 *Ij* 的化合物与一种任选被护氨基酸或与一个任选被护氨基酸的链偶合,只要两种反应组分中存在的氨基酸残基总数最多不超过 20,



Ij

式中 X,Y 和 R^1 的含义见权利要求 1,R^{71} 是氢,一种任选被护氨基酸残基或一个任选被护氨基酸残基的链,R^{81} 是氢,一种任选被护氨基酸残基或一个任选被护氨基酸残基的链,只要 R^{71} 和 R^{81} 当中的至少一个与氢不同;或者

l)使通式 *Ik* 的化合物环化,



Ik

式中 X,Y 和 R 的含义见权利要求 1,R^{72} 是氢,一种任选被护氨基酸残基或一个任选被护直到 20 个氨基酸残基的链,R^{82} 是氢,一种任选被护氨基酸残基或一个任选被护直到 20 个氨基酸残基的链,只要分子中至少含有一个氨基酸残基,而且氨基酸残基总数最多不超过 20;

m)把含至少一个被护氨基酸残基的式 *I* 化合物的保护基断

裂开；或

n)用一种酸把含碱性中心的式 *I* 化合物转化成盐，或者用一种碱把含酸性中心的式 *I* 化合物转化成盐。

25. 按照权利要求 6—20 任何一项的化合物或其药物适用的盐和药物适用的辅助剂组成的药物。

26. 按照权利要求 6—20 任何一项的化合物或其盐用作测定生物活性肽序列的“研究手段”的用途。

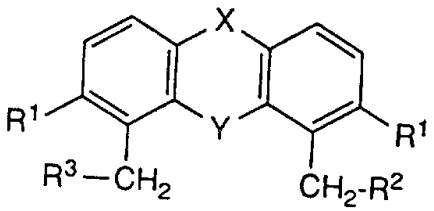
27. 按照权利要求 6—20 任何一项的化合物或其药物适用的盐用作药物或用于药物制造的用途。

28. 按照权利要求 10—18 任何一项的化合物用于防止血小板栓塞的形成或者用于制造相应药物的用途。

说　　明　　书

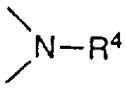
三环和四环化合物

本发明涉及三环和四环化合物，主要是通式 *I* 的化合物及其盐



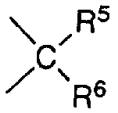
I

式中 *X* 是一个下式的基团



(a)

或



(b)

；

Y 是氧或硫；

R^1是氢或低级烷氧基；

R^2是被护氨基，氨基或式$-NH-R^7(c)$的一个残基；

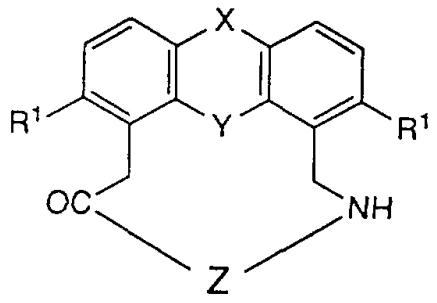
R^3是羧基，官能改性的羧基或式$-CO-R^8(d)$的一个残基；

R^4是低级烷基，芳基，芳基—低级烷基，氢或酰基；

R^5 和 R^6 各为低级烷基，芳基或芳基—低级烷基；

R^7 和 R^8 各自或一起是一种氨基酸的一个残基，或一个直到 20 个氨基酸残基的链，由此该氨基酸残基或各氨基酸残基能够被保护，从而该分子含有总计最多 20 个氨基酸残基。

该通式 I 的化合物及其盐是新的。该通式 I 的化合物式中 R^2是一个式(c)的残基，R^3是一个式(d)的残基，R^7和 R^8 一起是某种氨基酸的一个残基或者一个直到 20 个氨基酸残基的链，即通式 Ia 的化合物及其盐



Ia

式中 X，Y 和 R_1含义如上，Z 是某种氨基酸的一个残基或者一个直到 20 个氨基酸残基的链。特别是该通式 Ia 的化合物式中不含保护基的氨基酸残基或者氨基酸残基链的化合物在测定生物活性肽序列方面是重要助手，所以是所谓的“研究手段”；而且它们也很可能适合于用作药物。其余的式 I 化合物及其盐是重要的中间体。

本发明的目的是通式 I 的化合物及其盐本身，其制造及供其制造用的中间体，通式 Ia 的化合物及其盐作为研究手段和作为药物

或用于药物制造的用途，本发明的目的此外是通式 *Ia* 的化合物及其盐供作为治疗上活性物质的用途，和含通式 *Ia* 化合物或其盐的药物和这类药物的生产。

名词“低级烷基”包括带有直到7个，最好是直到4个碳原子的直链或支链的饱和烃基，诸如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基等。名词“低级烷氧基”包括在上述名词“低级烷基”意义上的烷氧基。名词“芳基”包括苯基和取代苯基，特别是单或双取代苯基，主要归入考虑的取代基有低级烷基或烷氧基或卤原子。名词“卤原子”指的是氟，氯，溴，碘四种，除非另有说明。名词“酰基”包括脂族和芳族羧酸的残基，从一方面说主要是诸如乙酰基，丙酰基，丁酰基之类的低级链烷酰基，该基能被例如羧基或低级烷酯基所取代，事实如4—羧基丁酰基，4—甲酯基丁酰基等，而另一方面说是苯甲酰基和取代苯甲酰基，特别是单或双取代的苯甲酰基，主要归入考虑的取代基有低级烷基或烷氧基或卤原子。名词“官能改性羧基”包括式 $-COOR^9$ (*e*) 的基，式中 R^9 可以是低级烷基，取代的低级烷基，芳基—低级烷基，芳酰基—低级烷基或烯丙基；R^9 最好是甲基，叔丁基，苯甲酰基，三甲基硅烷乙基，三氯乙基，苯基，五氟苯基，苄基，烯丙基等。名词“被护氨基”包括从一方面说诸如苯二酰亚氨基等基而从另一方面说是式 $-NH-R^{10}$ (*f*) 基，式中 R^{10} 可以是苄酯基(“*Z*”)，叔丁酯基(“*BOC*”)，9—芴基甲酯基(“*Fmoc*”)，烯丙酯基(“*Alloc* ”)，三甲基硅烷乙酯基(“*Teoc*”)，三氯乙酯基(“*Tcc*

”），邻硝基苯硫苯基（“*Nps*”）等。

作为氨基酸残基主要归入考虑的是来自α—氨基酸的那些残基，特别是来自天然α—氨基酸的残基；该氨基酸残基不但能以*L*型，而且能以*D*型存在而且必要时能被保护。下文列出一张氨基酸表，这些氨基酸，或其残基对本发明用途来说是合适的，采用的缩写同有关的*IUPAC*规则（*Biochemistry* 11，1726（1972））和通常的习惯用法相一致。

AC_3C	1—氨基环丙烷羧酸
AC_4C	1—氨基环丁烷羧酸
AC_5C	1—氨基环戊烷羧酸
AC_6C	1—氨基环己烷羧酸
AC_7C	1—氨基环庚烷羧酸
Aib	2— 氨基—2— 甲基丙酸
Ala	*L*— 丙氨酸
D—Ala	*D*— 丙氨酸
β—Ala	*β*— 丙氨酸
Arg	*L*— 精氨酸
D—Arg	*D*— 精氨酸
Asn	*L*— 天冬酰胺
D—Asn	*D*— 天冬酰胺
Asp	*L*— 天冬氨酸

D—Asp	*D*— 天冬氨酸
D—Asp(ONa)	*D*—天冬氨酸钠
C_3al	*L*—3—环丙基丙氨酸
C_4al	*L*—3—环丁丙氨酸
C_5al	*L*—3—环戊基丙氨酸
C_6al	*L*—3—环己基丙氨酸
Cys	*L*— 半胱氨酸
D—Cys	*D*— 半胱氨酸
Glu	*L*— 谷氨酸
D—Glu	*D*— 谷氨酸
Gln	*L*— 谷酰胺
D—Gln	*D*— 谷酰胺
Gly	甘氨酸
His	*L*— 组氨酸
D—His	*D*— 组氨酸
Hyp	4— 羟基—*L*— 脯氨酸
Ile	*L*— 异亮氨酸
aIle	*L*—别异亮氨酸
D—Ile	*D*— 异亮氨酸
D—aIle	*D*—别异亮氨酸
D—Itg	*D*—2—(异噻唑基) 甘氨酸

Leu	*L*— 亮氨酸
D—Leu	*D*— 亮氨酸
tert—Leu	*L*—2—氨基—3,3— 二甲基丁酸
D—tert—Leu	*D*—2—氨基—3,3— 二甲基丁酸
Lys	*L*— 赖氨酸
D—Lys	*D*— 赖氨酸
Lys(CHO)	N^6— 甲酰基—*L*— 赖氨酸
MeAla	*N*— 甲基—*L*— 丙氨酸
MeLeu	*N*— 甲基—*L*— 亮氨酸
MeMet	*N*— 甲基—*L*— 甲硫氨酸
Met	*L*— 甲硫氨酸
D—Met	*D*— 甲硫氨酸
Met(O)	*L*—甲硫氨酸亚砜
D—Met(O)	*D*—甲硫氨酸亚砜
Met(O_2)	*L*—甲硫氨酸砜
D—Met(O_2)	*D*— 甲硫氨酸砜
Nal	*L*—3—(1—萘基丙氨酸)
D—Nal	*D*—3—(1—萘基丙氨酸)
Nle	*L*—降亮氨酸
D—Nle	*D*—降亮氨酸
Nva	*L*— 降缬氨酸

D—Nva	*D*— 降缬氨酸
Orn	*L*— 鸟氨酸
D—Orn	*D*— 鸟氨酸
Orn(CHO)	N^5— 甲酰基—*L*— 鸟氨酸
Phe	*L*—苯丙氨酸
D—Phe	*D*— 苯丙氨酸
L—Phg	*L*— 苯甘氨酸
D—Phg	*D*— 苯甘氨酸
Pip	*L*—2—哌啶酸
D—Pip	*D*—2— 哌啶酸
Pro	*L*— 脯氨酸
D—Pro	*D*— 脯氨酸
Sar	肌氨酸
Ser	*L*— 丝氨酸
D—Ser	*D*— 丝氨酸
Thr	*L*— 苏氨酸
D—Thr	*D*— 苏氨酸
Thz	*L*— 噻唑烷—4— 羧酸
D—Thz	*D*— 噻唑烷—4— 羧酸
Trp	*L*— 色氨酸
D—Trp	*D*— 色氨酸

D—Trp(CHO)	N^{in}—甲酰基—*D*— 色氨酸
D—Trp(O)	*D*—3—(2,3— 二氢—2—氧代吲哚—3—基)丙氨酸
	丙氨酸
Tyr	*L*— 酪氨酸
D—Tyr	*D*— 酪氨酸
Tza	*L*—3—(2—噻唑基) 丙氨酸
D—Tza	*D*—3—(2—噻唑基) 丙氨酸
Tzg	*L*—2—(噻唑基) 甘氨酸
D—Tzg	*D*—2—(噻唑基) 甘氨酸
Val	*L*— 缬氨酸
D—Val	*D*— 缬氨酸

合适的氨基酸及其残基的保护基分别是，例如，

—用于氨基(存在于例如赖氨酸侧链中)

Z	苄酯基
Boc	叔丁酯基
Fmoc	9—芴基甲酯基
Alloc	烯丙酯基
Teoc	三甲基硅烷乙酯基
Tcc	三氯乙酯基
Nps	邻硝基苯硫苯基；

—用于羧基(存在于例如天冬氨酸和谷氨酸侧链中)经过用下列醇组分转化成相应的酯

tBu 叔丁基

Bzl 苄基

Me 甲基

Ph 苯基

Pac 苯甲酰甲基

烯丙基

三甲基硅烷乙基

三氯乙基;

—用于胍基(存在于例如精氨酸侧链中)

Pmc 2,2,5,7,8—五甲基苯并二氢吡喃—6—磺酰基

Ts 甲苯磺酰基

Z 苄酯基

—用于羟基(存在于例如苏氨酸和丝氨酸侧链中)

tBu 叔丁基

Bzl 苄基

三苯甲基;

—用于巯基(存在于例如半胱氨酸侧链中)

tBu 叔丁基

Bzl 苄基

三苯甲基

2—甲氧基三苯甲基.

当 *X* 是式 *I* 或 *Ia* 中式(*a*)的一个基团时，那么 R^4最好是甲基，乙基，己基，苄基，氢，4—甲酯基丁酰基或 4—羧基丁酰基；在 R^4含有一个羧基的场合，式 *I* 中的 R^3最好不是羧基。当式 *I* 或 *Ia* 中的 *X* 是式(*b*)的一个基团时，那么 R^5和 R^6 两者最好都是甲基。

式 *I* 和 *Ia* 中的两个符号 R^1最好都是甲氧基或都是乙氧基。

式 *Ia* 中的符号 *Z* 最好能含有直到 14 个氨基酸残基并能有，例如下列各含义

—Arg—

—Ala—

—Ala—Ala—

—Arg—Gln—

—Arg—Ser—

—Gln—Arg—

—Glu—Arg—

—Lys—Glu—

—Ser—Arg—

—Thr—Gly—

—Tyr—Phe—

—*Leu*—*D*—*Try*—*D*—*Asp*—

—*Gly*—*Arg*—*Gly*—

—*Ile*—*Tyr*—*Ala*—

—*Leu*—*Tyr*—*Asp*—

—*Ala*—*Thr*—*Val*—*Gly*—

—*Arg*—*Gly*—*Asp*—*Val*—

—*Gly*—*Asp*—*Gly*—*Gly*—

—*Gly*—*Gly*—*Ala*—*Gly*—

—*Val*—*Arg*—*Lys*—*Lys*—

—*Ala*—*Arg*—*Gly*—*Asp*—*Phe*—*Pro*—

—*Glu*—*Arg*—*Gly*—*Asp*—*Val*—*Tyr*—

—*Ile*—*Ala*—*Arg*—*Gly*—*Asp*—*Phe*—*Pro*—*Asp*—

—*Val*—*Ala*—*Ala*—*Phe*—*Lew*—*Ala*—*Lew*—*Ala*—

—*Arg*—*Ile*—*Ala*—*Arg*—*Gly*—*Asp*—*Phe*—*Pro*—*Asp*—*Asp*—

—*Ala*—*Arg*—*Ile*—*Ala*—*Arg*—*Gly*—*Asp*—*Phe*—*Pro*—*Asp*—*Asp*—*Arg*—

本发明范围内特别优选的式 *Ia* 的化合物是：

4,5—环[—乙酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—*L*—异亮氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—脯氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—精氨酰—氨甲

基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨；

4,5—环[—乙酰—*L*—精氨酰—*L*—异亮氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—脯氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨；

4,5—环[—乙酰—*L*—异亮氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—脯氨酰—*L*—天冬氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨；

4,5—环[—乙酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—脯氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨；

4,5—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫 吨；

4,5—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨；

10—甲基—4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]吩噻嗪；

4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]—3,7—二乙氧基—10—乙基—10*H*—二苯并[*b*,*e*][1,4]恶嗪；

10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—

甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]吩噻嗪;和

3,7—二甲氧基—10—甲基—4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]吩噻嗪。

其它优选的式*Ia*化合物是:

(*S*)—4,12—二甲氧基—8—(3—胍基丙基)—17—甲基—1,15—亚氨基—6,7,8,9,10,11—六氢—5*H*—二苯并[*b*,*k*][1,5,8]硫杂氮杂环癸烯—7,10—二酮;

(*S*)—8—(3—胍基丙基)—17—己基—1,15—亚氨基—6,7,8,9,10,11—六氢—5*H*—二苯并[*b*,*k*][1,5,8]硫杂二氮杂环癸烯—7,10—二酮;

(*S*)—8—(3—胍基丙基)—17—甲基—1,15—亚氨基—6,7,8,9,10,11—六氢—5*H*—二苯并[*b*,*k*][1,5,8]硫杂二氮杂环癸烯—7,10—二酮;

10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环[—乙酰—*L*—谷氨酰—*L*—精氨酰氨甲基—]吩噻嗪;

10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—*L*—谷氨酰氨甲基—]吩噻嗪;

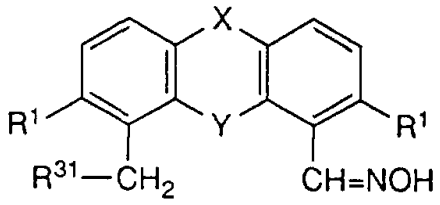
10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环[—乙酰—*L*—丝氨酰—*L*—精氨酰氨甲基—]吩噻嗪;

10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—*L*—丝氨酰氨甲基—]吩噻嗪;

10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环[—乙酰—甘氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰氨甲基—]吩噻嗪。

通式 *I* 的化合物及其盐能够按照本发明的下列各方法来制造：

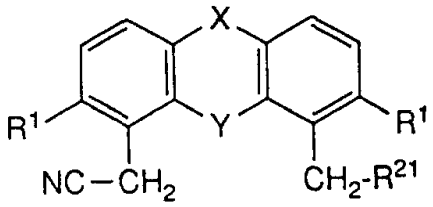
a)使通式 II 的化合物还原



II

式中 *X*,*Y* 和 R^1 的含义如上，R^{31} 是羧基或官能改性的羧基，

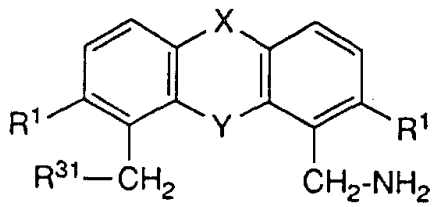
b)使通式 III 的化合物水解



III

式中 *X*,*Y* 和 R^1 的含义如上，R^{21} 是被护氨基或氨基，

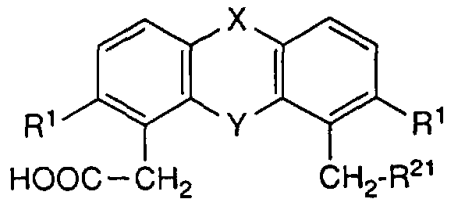
c)把通式 *Ib* 化合物中的氨基转化成被护氨基



Ib

式中 X,Y,R^1 和 R^{31} 的含义如上,或

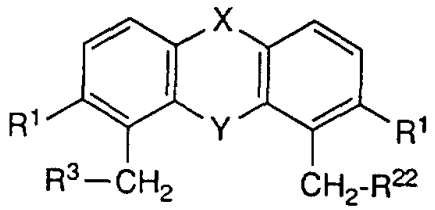
d)把通式 *Ic* 化合物中的羧基转化成官能改性的羧基



Ic

式中 X,Y,R^1 和 R^{21} 的含义如上,或

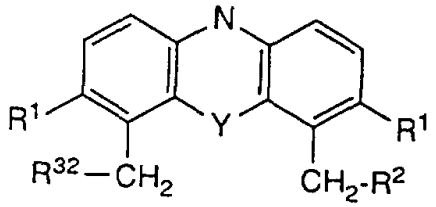
e)把通式 *Id* 化合物中的保护基断裂开



Id

式中 X,Y,R^1 和 R^3 的含义如上,R^{22} 是被护基

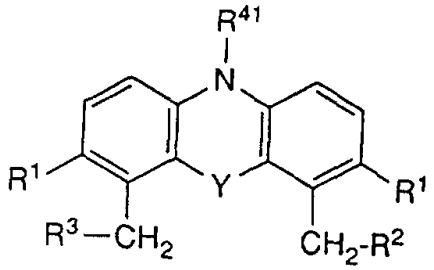
f)把通式 *Ie* 化合物中的官能改性的羧基转化成羧基



Ie

式中 X,Y,R^1 和 R^2 的含义如上,R^{32} 是官能改性的羧基,

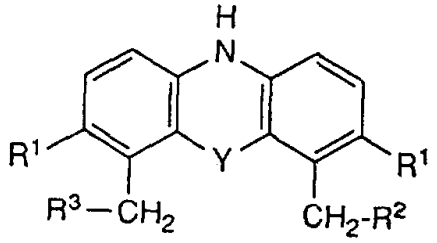
g)从通式 *If* 化合物中除去可断裂的基,



If

式中 Y,R^1,R^2和 R^3 的含义如上,R^{41} 是可断裂的芳烷基,

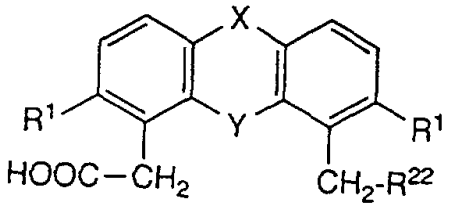
h)把通式 *Ig* 的化合物酰化,如果需要,就把该酰基中的羧基酯化



Ig

式中 Y,R^1,R^2和 R^3 的含义如上;或

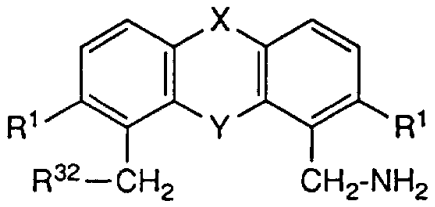
i)把通式 *Ih* 的化合物与一种必要时被护氨基酸或与一个必要时被护直到 20 个氨基酸的链偶合,



Ih

式中 X,Y,R^1 和 R^{22}的含义如上;或

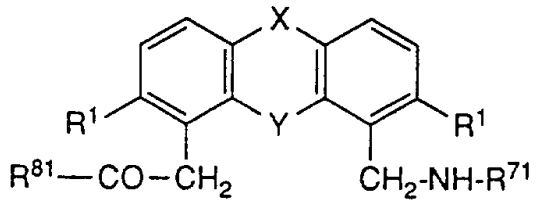
j)把通式 *Ii* 的化合物与一种必要时被护氨基酸或与一个必要时被护直到 20 个氨基酸的链偶合



Ii

式中 X,Y,R^1 和 R^{32}的含义如上;或

k)把通式 *Ij* 的化合物与一种必要时被护氨基酸或与一个必要时被护氨基酸的链偶合,只要两种反应组分中存在的氨基酸残基总数最多不超过 20

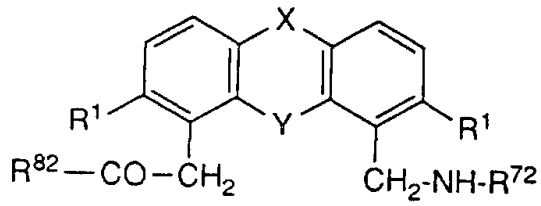


Ij

式中 X,Y 和 R^1的含义如上,R^{71} 是氢,一种必要时被护氨基酸残基或一个必要时被护氨基酸残基的链,R^{81} 是氢,一种必要时被护氨基酸残基或一个必要时被护氨基酸残基的链,只要 R^{71} 和 R^{81}

当中的至少一个与氢不同；或

l)使通式 *Ik* 的化合物环化



Ik

式中 *X*，*Y* 和 *R* 的含义如上，R^{72} 是氢，一种必要时被护氨基酸残基或一个必要时被护直到 20 个氨基酸残基的链，R^{82} 是氢，一种任选被护氨基酸残基或一个必要时被护直到 20 个氨基酸残基的链；或

m)把含至少一种被护氨基酸残基的式 *I* 化合物的保护基断裂开；或

n)用一种酸把含碱性中心的式 *I* 化合物转化成盐或者用一种碱把含酸性中心的式 *I* 化合物转化成盐。

按照变形方法 *a*)还原式 Ⅱ 化合物产生式 *I* 化合物，式中 R^2 是氨基，R^3 是羧基或官能改性的羧基，最好采用常规的和本行业的人熟悉的氢化方法在有合适的催化剂诸如钯/活性炭的情况下实施。

按照变形方法 *b*)使式 Ⅲ 化合物水解，产生式 *I* 化合物，式中 R^2 是被护氨基或氨基，R^3 是羧基。同样，采用常规的和本行业的人熟悉的方法实施，最好在强酸性条件下，例如与浓盐酸一起加热，或者

在强碱性条件下，例如与约 5—7*N* 氢氧化钠溶液等一起加热。

按照变形方法 *c*)产生式 *I* 的化合物，式中 R^2 是被护氨基，R^3是羧基或官能改性的羧基。采用常规的和本行业的人熟悉的方法，用产生所需保护基的试剂处理式 *Ib* 的化合物。于是，例如为了导入一个叔丁酯基(*Boc*)可使用二碳酸二叔丁酯，例如为了导入一个 9—芴基甲酯基(*Fmoc*)可使用 *N*—(9—芴基甲酯基)琥珀酰亚胺，例如为了导入一个苄酯基(Z)可以使用氯甲酸苄酯等等。

按照变形方法 *d*)产生式 *I* 的化合物，式中 R^2是被护氨基或氨基，R^3是官能改性的羧基。在此变形方法中，采用常规的和本行业的人熟悉的方法把式 *Ic* 的化合物恰当地酯化。于是，例如为了制造甲酯可使用重氮甲烷，为了制造苄酯可以在有合适的碱诸如 1,8—二氮杂双环[5. 4. 0]十一碳—7—烯(*DBU*)的情况下使用苄基溴，或者可以在有合适的脱水剂诸如二环己基碳化二亚胺和合适的碱诸如 4—二甲氨基吡啶的情况下使用苄醇等。

按照变形方法 *e*)制得式 *I* 的化合物，其中 R^2是氨基。在此变形方法中，采用常规的和本行业的人熟悉的方法把保护基从式 *Id* 的化合物断裂开。于是，例如为了断裂苯二酰亚氨基可使用水合肼，例如为了断裂叔丁酯基(*Boc*)可使用三氟乙酸等。

按变形方法 *f*)产生式 *I* 的化合物，式中 R^3是羧基并采用常规的和本行业的人熟悉的酯类断裂的方法实施。于是，低级烷基酯例如甲酯的断裂最好用加碱水解法例如用氢氧化钾或氢氧化钠的水

和相应醇的混合物溶液来实施，苄酯的断裂最好用催化氢化法，例如在有钯/碳等的情况下实施。

按照变形方法 g)制得式 *I* 的化合物，式中 *X* 是一个式(*a*)的残基，R^4是氢。采用常规的和本行业的人熟悉的方法使式 *If* 中的 R^{41}基断裂。该断裂基最好是一个苄基，该苄基例如能用催化氢化法，用主要归入氢化催化剂的钯/活性炭断裂开。

变形方法 h)产生式 *I* 的化合物，式中 *X* 是一个式(*a*)的残基，R^4是酰基。采用常规的和本行业的人熟悉的方法用产生所需酰残基的合适的酰化剂处理式 *Ig* 的化合物实施酰化。于是，例如乙酰氯或乙酐适用于导入一个乙酰残基，苯甲酰氯或相应取代的苯甲酰氯适用于导入一个苯甲酰残基或取代苯甲酰残基，相应的二羧酸酐适用于导入一个羧基取代的低级链烷酰残基(即戊二酸酐用于导入一个 4—羧基丁酰残基)等。

酰化是在有一种碱的情况下实施的，归结于考虑用无机碱诸如碳酸钠，氢氧化钠等和/或有机碱诸如三乙胺，4—二甲氨基吡啶等取决于被酰化的式 *Ig* 化合物的性质和酰化剂的性质。

存在于被导入酰基中的羧基的酯化可按照常规的和本行业的人熟悉的方法，例如使用在有一种碱诸如 1,8—二氮杂双环[5.4.0]十一碳—7—烯的情况下的甲基碘来实现。

变形方法 i)产生式 *I* 的化合物，式中 R^2是被护氨基，R^3是式(*d*)的残基，R^8是一种必要时被护氨基酸残基或者一个必要时被护

直到20个氨基酸残基的链；变形方法 *j*）产生式 *I* 的化合物，式中 R^3 是官能改性羧基，R^2 是式(*c*)的残基，R^7 是一个必要时被护氨基酸残基或者一个必要时被护直到20个氨基酸残基的链；变形方法 *k*）产生式 *I* 的化合物，式中 R^2 是式(*c*)的残基，R^3 是式(*d*)的残基，R^7 和 R^8 各是一种必要时被护氨基酸残基或一个必要时被护氨基酸残基的链，该分子含有的氨基酸残基总数不超过20；变形方法 *l*）产生式 *I* 的化合物，式中 R^2 是式(*c*)的残基，R^3 是式(*d*)的残基，R^7 和 R^8 一起是一种必要时被护氨基酸残基或者一个必要时被护直到20个氨基酸残基的链。

在肽化学中惯用的和本行业的人熟悉的方法被用来实现上述这些变形方法。这些方法之一是固相合成法，该法能够用于所需产物中氨基酸残基之一含一个端羧基或一个侧链羧基或符号 *X* 表示的基含有一个羧基的场合；合适的载体是，例如对羟甲基—苯氧基—聚苯乙烯树脂，4—(2′，4′—二甲氧苯酚—羟甲基)苯氧基—聚苯乙烯树脂等。

当将式 *Ih* 的化合物用于变形方法 *i*）时，这是与在 *N* 末端有游离氨基和在 *C* 末端有被护羧基的氨基酸组分的偶合。当将式 *Ii* 的化合物用于变形方法 *j*）时，这是与在 *N* 末端有被护氨基和在 *C* 末端有游离羧基的氨基酸组分偶合，或与其活性衍生物偶合。取决于残基 R^{71} 和 R^{81} 的性质，用作变形方法 *k*）起始产物的式 *Ij* 化合物含有一个游离氨基或一个游离羧基；在前一种情况下它们与在 *N* 末

端有被护氨基和在 C 末端有游离羧基的氨基酸组分偶合，或与其活性衍生物偶合，在后一种情况下它们与在 N 末端有游离氨基和在 C 末端有被护羧基的氨基酸组分偶合。在式 *Ik* 的化合物按照变形方法 *l*)发生环化时，游离羧基或其活性衍生物和游离氨基相互偶合，形成一种酰胺键。

各种各样的肽化学中惯用的活化剂可用来实现这一偶合，诸如 *O*—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐(*HBTU*),*O*—(1,2—二氢—2—氧代—1—吡啶基)—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的四氟硼酸盐(*TPTU*),2—(1*H*—苯并三唑—1—基)—1,1,3,3—四甲基脲的四氟硼酸盐(*TBTU*),1—羟基苯并三唑(*HOBT*)连同 *N*,*N*—二环己基碳化二亚胺等。

当式 *Ih* 或 *Ii* 或 *Ij* 的化合物按照变形方法 *i*)或 *j*)或 *k*)与一个必要时被护氨基酸残基的链偶合时，这一反应也可分段实施。

按照变形方法 *m*)从含至少一种被护氨基酸残基的式 *I* 化合物断裂开保护基而制得一个相应的式 *I* 化合物，该化合物含有 1—20 个氨基酸残基，其中该氨基酸残基不含保护基。按照常规和本行业的人熟悉的方法实施该保护基的断裂，当然同时要考虑到保护基的性质。这样上述的保护基能够例如断裂如下：

Z：在低级链烷醇(甲醇或乙醇)中有 *Pd/C* 的情况下催化氢化。

Boc：用三氟乙酸/二氯甲烷(1:1)或者用乙酸乙酯的饱和氯化氢溶液。

Fmoc：用二甲基甲酰胺中的哌啶或 1,8—二氮杂双环[5.4.0]十一碳—7—烯。

Alloc ：用四氢呋喃/二甲基亚砜/0.1*N* 盐酸中的钯—四—三苯基膦。

Teoc：用二甲基甲酰胺等中的氟化铯或者氟化四丁铵。

Tcc ：用冰醋酸或甲醇中的锌。

Nps ：用微酸性介质中的硫氰酸钠或硫氰酸钾。

tBu ：用三氟乙酸/二氯甲烷(1:1)。

Bzl ：在低级链烷醇(甲醇或乙醇)中有 *Pd/C* 的情况下催化氢化。

Me：用四氢呋喃/甲醇/水(3:1:1)中的氢氧化锂。

Ph：用过氧化钠，*pH*10.5。

Pac：用冰醋酸或甲醇中的锌，或者用二甲基甲酰胺中的苯硫酚钠。

烯丙基：用钯—双—三苯基膦二氯化物和氢化三丁锡，或者用四氢呋喃/二甲基亚砜/0.5*N* 盐酸内的钯—四— 三苯膦。

三甲基甲硅烷醚：用二甲基甲酰胺等中的氟化铯或四丁基氟化铵。

三氯乙基：用冰醋酸或甲醇中的锌。

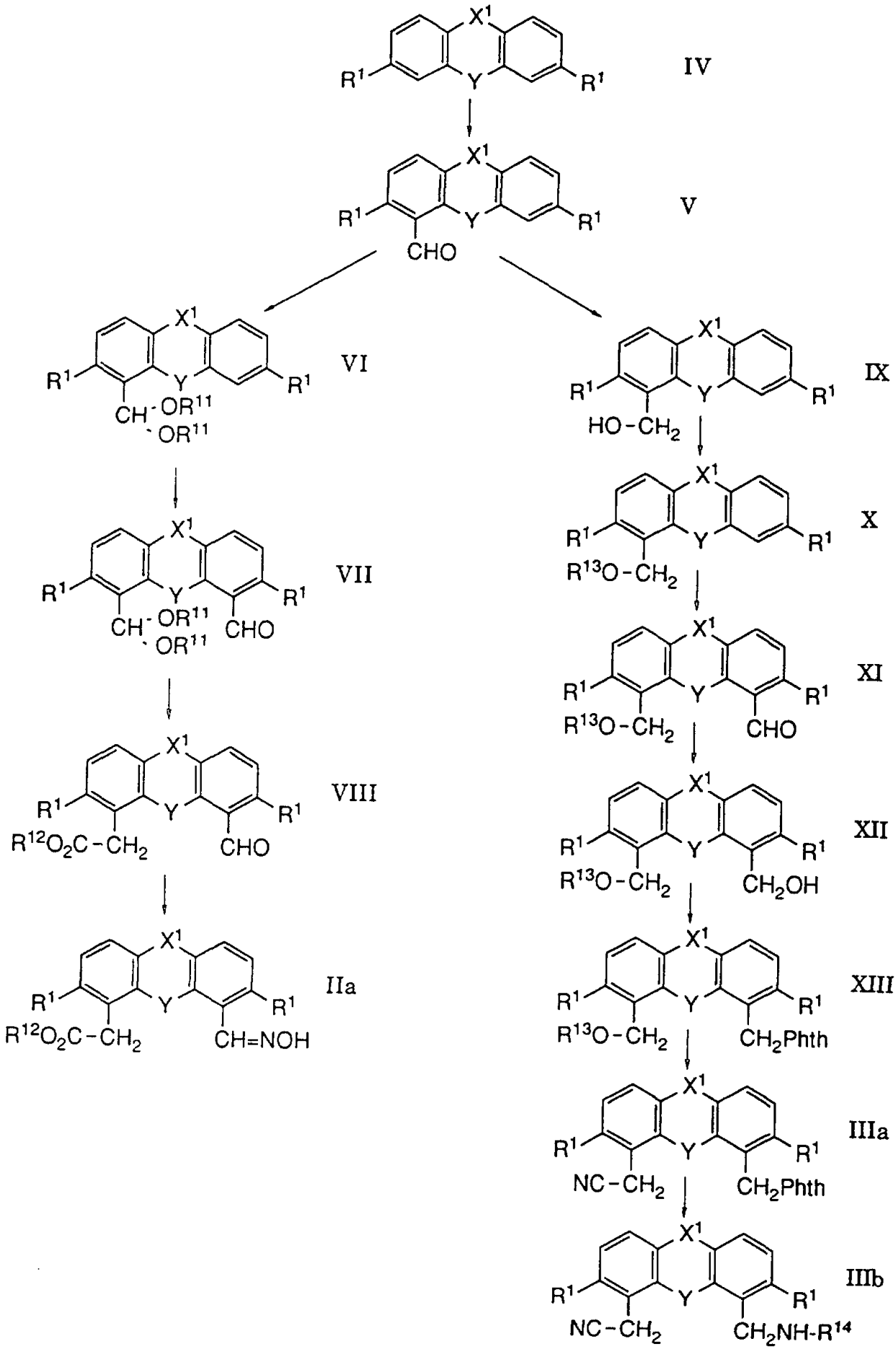
Pmc：用含水三氟乙酸。

Ts：用液氨或液态氟化氢中的钠。

借助在对羟甲基苯氧基聚苯乙烯树脂或4—(2′,4′—二甲氧苯酚—羟甲基)苯氧基—聚苯乙烯树脂等上面固相合成制造的式*I*化合物能够以类似的方法用*Field*试剂从载体树脂上断裂开。该式*I*的化合物含有带一个端羧基或侧链羧基的一种氨基酸残基,或其中符号*X*表示的基含有一个羧基。该*Field*试剂是一种82.5%三氟乙酸,5%苯酚,5%水,5%苯硫基甲醚和2.5%1,2—乙二硫醇的混合物。

按照变形方法*n*),用常规的和本行业的人熟悉的方法来实施,用一种酸或一种碱把含碱性中心或酸性中心的式*I*化合物转化成盐。能够使用的酸有无机酸诸如盐酸,硫酸,磷酸等,或者有机酸诸如三氟乙酸,甲磺酸,对甲苯磺酸等;能够使用的碱有无机碱诸如氢氧化钾,氢氧化钠等,或者有机碱诸如三乙胺,二甲氨基吡啶等。

变形方法*a*)和*b*)需要的起始产物是新型的,而且也是本发明的一个目的。该产物可按照下列反应过程来制备,其中X^1是式(*a*)的残基,式中R^4是低级烷基,芳基或芳基—低级烷基,或式(*b*)的残基;两个符号R^{11}各是低级烷基或者两者一起是低级亚烷基;R^{12}是低级烷基,芳基或芳基—低级烷基;R^{13}是保护基诸如叔丁基二甲基甲硅烷基(*TBDMS*),叔丁基二苯基甲硅烷基(*TBDPS*),2—甲氧基乙氧基甲基(*Mem*)等;R^{14}是氢或保护基诸如叔丁酯基(*Boc*),9—芴基甲酯基(*Fmoc*)等;*Phth*是苯二酰亚胺基;*Y*和R^1是含义如上。


IV
V
VI
VII
VIII
IIa
IX
X
XI
XII
XIII
IIIa
IIIb

式Ⅳ的化合物是已知的或者能够按照常规和本行业的人熟悉的方法以类似于制备已知化合物的方式不费力地制得；而且，下文的一些实施例包含有关某些式Ⅳ化合物制备的详情，这些信息迄今未曾报道过。

下文将更详细地说明上述反应流程的各个步骤。

Ⅳ — Ⅴ

式Ⅳ的化合物最好与稍多于等摩尔量乙醚/己烷中的丁基锂反应。为了导入甲酰基最好使用 *N*—甲酰基哌啶。

Ⅴ — Ⅵ

以通常的方法，最好用原甲酸三乙酯等把甲酰基转化成乙缩醛基。

Ⅵ — Ⅶ

式Ⅵ的化合物最好与稍多于等摩尔量的乙醚/四氢呋喃/己烷中的丁基锂反应。为了导入甲酰基最好仍使用 *N*—甲酰基哌啶。

Ⅶ — Ⅷ

式Ⅶ的化合物最好在有一种碱诸如 *TritonB* 的情况下与甲基(甲基硫甲基)亚砜反应。然后最好用式 R^{12}—*OH* 醇中的氯化氢溶液处理所得产物。在所得的化合物中由式Ⅶ化合物的乙酰基形成甲酰基。，由式Ⅶ化合物的甲酰基形成酯基($R^{12}O_2C$—CH_2—)。

Ⅷ — Ⅱ*A*

用羟基胺氢氯化物在有乙酸钠的情况下把式Ⅶ的醛简便地转化成相应的肟。

Ⅴ—Ⅸ

最好用四氢呋喃中的硼氢化锂，实现甲酰基还原成羟甲基。

Ⅸ—Ⅹ

用通常的方法来保护羟甲基，例如用叔丁基二甲基氯硅烷/咪唑，用叔丁基二苯基甲硅烷基氯/三乙胺/二甲氨基吡啶，用2—甲氧基乙氧基甲基氯/丁基锂等。

Ⅹ—Ⅺ

类似于步骤Ⅵ—Ⅶ所述实现甲酰化。

Ⅺ—Ⅻ

类似于步骤Ⅴ—Ⅸ所述实现甲酰基还原成羟甲基。

ⅫⅡ—ⅫⅢ

最好按照 *Mitsunobu*(*Synthesis* 1981,1)所述的方法用苯二酰亚胺/三苯基膦/偶氮二羧酸二甲酯来实现用苯二酰亚氨基取代羟基。

ⅫⅢ—Ⅲ*a*

最好先把式ⅫⅢ的化合物转化成相应的溴甲基化合物；当 R^{13} 是 甲氧基乙氧乙基时，最好用溴化氢来实现这一转化，当 R^{13} 是叔丁基二甲基甲硅烷基或叔丁基二苯基甲硅烷基时，最好用三溴化硼来实现这一转化。然后最好使溴甲基化合物与氰化钠反应。

Ⅲ*a*—Ⅲ*b*

经过使苯二酰亚氨基断裂，例如用水合肼并接着水解或皂化，得到式Ⅲ*b*的化合物，式中 R^{14} 是氢。如果需要，就可按照常规方法把它转化成相应的式Ⅲ*b*的化合物，式中 R^{14} 是一个保护基诸如 *Boc*，*Fmoc* 等。

如果需要，在式Ⅶ，Ⅷ，Ⅱ*a*，Ⅺ，ⅩⅢ，Ⅲ*a*或Ⅲ*b*的化合物中（式中 *X* 是式(*a*)的残基，R^4是容易断裂的芳烷基），这个基团能够断裂开，而且如果需要，能够被酰基取代，在此之后导入的酰基中的羰基如果需要，能够酯化。另外，在式Ⅷ或Ⅱ*a*的化合物中能够实现酯断裂（任选继之以将所得羧酸与各种醇酯化）或者能够实现酯基转移。

式Ⅴ—ⅩⅢ的各化合物都是新型的，而且也是本发明的目的。

式 *Ia* 的化合物是氨基酸衍生物，其中该氨基酸或该氨基酸序列根据其构象柔性而受到强烈限制。

特别是，在式 *Ia* 的化合物中 *Z* 是一个 2 或 4 个氨基酸残基的链，该氨基酸序列最好是以 *β* 回转或 *β* 回转状构象存在（见 *G. D. Rose, L. Gierasch, J. A. Smith, Advances in Protein Chemistry* 1985, 37, 1—109 和 *P. Y. Chou, G. D. Fasman, J. Mol. Biol.* 1977, 115, 135—175）。

式 *Ia* 的化合物，特别是其中氨基酸残基或氨基酸残基的链不含保护基的化合物适合于作蛋白质暴露区的模拟物，以便阐明它们对与其它蛋白质（受体，酶等）互相配合的作用。特别是有生物活性

的氨基酸序列能够用式 *Ia* 的化合物来测定。因此它们适合于作有关制备生物活性肽序列方面的“研究工具”。由三维结构已知的蛋白质开始，能够检测出暴露的螺旋状肽序列。这种肽序列随后能产生药理上有价值的化合物。例如，式 *Ia* 的化合物当式中 *X* 或含有—*Arg*—*Gly*—*Asp*—*Phe*—或 *Arg*—*Gly*—*Asp*—*Val*— 序列时，作纤维蛋白源拮抗药是有效的，即它们抑制纤维蛋白源结合到血小板的纤维蛋白源受体上(糖蛋白 Ⅱ*b*/Ⅲ*a*)，这一点可实例说明如下：

从人的血小板的 *Triton X*—100 提取液取得糖蛋白 Ⅱ*b*/Ⅲ*a*，用外源凝集素亲合色谱法(*Analytical Biochemistry*151，1985，169—177) 和 *Arg*—*Gly*—*Asp*—*Ser* 亲合柱上色谱法(*Science*231，1986，1559—62)加以提纯。把这样取得的受体蛋白固定到微量滴定板上。借助于一种 *ELISA* 系统(“用酶连接的免疫吸着剂试验”)来测定纤维蛋白源与固定化受体的特异结合力。IC_{50} 是 50%抑制纤维蛋白源结合到固定化受体所需的试验物质的浓度。下表包括，各种满足上述结构标准的式 *I* 化合物的数据，并用它们的 IC_{50}(相对 IC_{50})和共同试验的标准 *L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—丝氨酰测出的 IC_{50} 的差值(标准物的相对 IC_{50} 指定为 1.0000)系数来表示。

测试物质	相对 IC_{50}
A	0.0124
B	0.0062
C	0.0077
D	0.1553
E	0.0483
F	0.68
G	1.46

测试物质	相对 IC_{50}
H	0.62
I	7.51

标准　1.0000

A：4,5—环[—乙酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—*L*—异亮氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—脯氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—精氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨

B：4,5—环[—乙酰—*L*—精氨酰—*L*—异亮氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—脯氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—天冬氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨

C：4,5—环[—乙酰—*L*—异亮氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—脯氨酰—*L*—天冬氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨

D：4,5—环[—乙酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—脯氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨

E：4,5—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨

F：4,5—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨

G：10—甲基—4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]吩噻嗪

H:4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]—3,7—二乙氧基—10—乙基—10*H*—二苯并[*b*,*e*][1,4]恶嗪

I:10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—]吩噻嗪

从上面可以证明，式 *Ia* 的化合物，特别是其中氨基酸残基或氨基酸残基的链不含保护基的化合物不但能用作“研究工具”而且也很可能适合于用作药物，其各自的治疗适用范围主要取决于分子中存在的氨基酸残基的性质，数量和序列。这样，例如上述作为纤维蛋白源拮抗药有效的化合物 *A*—*I* 及其药物适用的盐，可用来防止血小板栓塞的形成，因而控制与防止疾患诸如血栓形成，心脏梗塞，炎症和动脉硬化。

因此，如前所述，含有式 *Ia* 化合物或其药物适用盐和药物适用辅药的 药物也是本发明的一个目的，而且还有这类药物的制造方法，该法包括把一种或多种式 *Ia* 的化合物或其药物适用的盐，如果需要，一种或多种其它治疗上有用的物质连同一种或多种药物适用的辅药转化成一种药剂。该药物可以肠内给药，例如以片剂，包衣片，糖衣丸，硬和软胶囊，溶液，乳剂或悬浮剂的形式口服。或者直肠给药，例如以栓剂的形式，或作为喷雾剂。而给药也可在肠道外实现，例如以注射溶液的形式。

为制造片剂，包衣片，糖衣丸和硬胶囊，可把活性物质与药物

上惰性的无机或有机赋形剂混合。可用例如乳糖，玉米淀粉或其衍生物，滑石粉，硬脂酸或其盐作为这种片剂，糖衣丸和硬胶囊的赋形剂。合适的软胶囊赋形剂有例如植物油，蜡，脂肪，半固体和液体多元醇；在软胶囊的情况下，取决于活性物质的性质，通常不需要赋形剂。制造溶液和糖浆剂合适的赋形剂有，例如水，多元醇，蔗糖，转化糖和葡萄糖；制造注射溶液合适的赋形剂有例如水，醇，多元醇，甘油和植物油，合适的栓剂赋形剂有，例如天然和硬化油，蜡，脂肪和半固体或液体多元醇。该药物制剂还可含保存剂，增溶剂，着色剂，矫味矫臭剂，改变渗透压的盐，包衣剂或抗氧化剂。

最后，本发明的各种目的有，用式 *Ia* 的化合物及其盐作为测定生物活性的肽序列的"研究手段"和用式 *Ia* 的化合物及其药物适用盐作为药物或用于药物的制造，例如用上述作为纤维蛋白源拮抗药有效的化合物 *A*—*I*，及其药物适用盐以防止血小板栓塞的形成，或者用于制造相应的药物。

下列各实施例更详细地举例说明本发明而不是意味着以任何方式来限制本发明，全部温度单位都是摄氏度。

实施例 1.1.1.*a*

将 10.8*g*(40*mmol*) 3，6—二甲氧基—9，9—二甲基呫吨〔按照 *Coll*，*Czech*，*Chem. Commun.* 24(1959)，1061 制备〕在无水乙醚中的溶液冷却到 0———5℃。在搅拌的同时逐滴添加 50*ml* 1.

6*M* 丁基锂溶液（在己烷中）。把 9.04g(80*mmol*)*N*—甲酰基哌啶在 15 小时后逐滴加入，混合物接着在 0℃搅拌 1 小时，在室温下搅拌 2 小时。然后，把反应混合物倾入酸性（*pH*＝1）冰水中，随后用 200*ml* 乙醚（每次）提取两次。用冰水把合并的提取液洗至中性，用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残油用己烷/乙酸乙酯在硅胶上提纯，其后用叔丁基甲基醚/己烷结晶。制得 7.1g 3，6—二甲氧基—9，9—二甲基占吨—4—醛，熔点 84.5—86°；*IR*2966，1688，1637，1605，1568，1515，1486cm^{-1}。

实施例 1.1.1.*b*

将 24.15g3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—醛在 50*ml* 无水乙醇中的溶液用 50*ml* 原甲酸二乙酯加以处理。在添加 100*mg* 对甲苯磺酸单水合物之后使混合物在回流下沸腾 1 小时，然后冷却并倾入 $NaHCO_3$ 冰水溶液中，随后用 200*ml* 乙醚（每次）提取混合物两次。用水把合并的提取液洗至中性，用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残油用己烷/乙酸乙酯在硅胶上提纯，从而制得 19.6g 3,6—二甲氧基—9,9—二甲基占吨—4—醛二甲基缩醛为淡黄色油状液，并缓缓结晶；熔点 60—62°，*IR*2972，1606，1572，1490cm^{-1}。

实施例 1.1.1.*c*

把 4，46g(12*mmol*)3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—醛二甲基缩醛溶 于 43*ml* 乙醚和 10*ml**THF* 的混合物中。使所得的溶液冷却到—10℃，用 11.25*ml*(18*mmol*)1.6*M* 丁基锂溶液（在己

烷中)逐滴处理。6小时后添加2.17g(19.2mmol)N—甲酰基哌啶。再过1小时之后把混合物倾入冰水中，随后用乙醚提取。提取液用冰水洗涤，用Na_2SO_4干燥后浓缩。残余物用己烷/乙醚结晶，从而制得3,6—二甲氧基呫吨—4，5—二醛—4—二乙基缩醛，熔点144—145°；*IR* 1685，1624，1603，1568，1465，1390cm^{-1}。

实施例1.1.1.*d*

将2.15g(5.37*mmol*)3，6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4，5—二醛—4—二乙基缩醛在15*ml*THF中的溶液先用0.8g(6.44*mmol*)甲基(甲硫甲基)亚砜，再用0.63*ml* Triton—B溶液(35%甲醇液)处理。混合物在回流下加热3小时，然后冷却，最后倾入冰水中，随后用50*ml*乙醚提取(2次)。提取液用水洗至中性，用$MgSO_4$干燥然后浓缩。剩下的残余物(2.66g)用30*ml*盐酸的乙醇溶液(20%)处理。把混合物在室温下搅拌3小时然后倾入冰—冷饱和$NaHCO_3$溶液中，随后用50*ml*乙醚提取(2次)，乙醚相同水洗至中性，用$MgSO_4$干燥然后浓缩。残余物用己烷/乙酸乙酯在硅胶上色层分离，然后用己烷/乙酸乙酯重结晶，从而制得1.05g 3,6—二甲氧基—9,9—二甲基—5—甲酰基占吨—4—乙酸甲酯，熔点142—143.5℃；*IR* 2964，1730，1681，1625，1602，1573cm^{-1}。

实施例1.1.1.*e*

把5g(13.5*mmol*)3,6—二甲氧基—9,9—二甲基—5—甲酰基呫吨—4—乙酸甲酯溶于75*ml*甲醇，75*ml*THF和20*ml*水的混合

物中。添加 1.66g 乙酸钠和 1.4g 羟基胺氢氯化物之后，把混合物在室温下搅拌过夜然后用 200*ml* 水稀释。滤除固体沉淀物，水洗并干燥，从而制得 4.95g 3，6—二甲氧基—9，9—二甲基—5—〔(肟基)甲基〕呫吨—4—乙酸甲酯，白色粉末，熔点 234—236°；*IR* 1743，1629，1604，1582，1498cm^{-1}。

把 4g(10.4*mmol*)3,6—二甲氧基—9,9—二甲基—5—〔(肟基)甲基〕呫吨—4—乙酸甲酯悬浮在 100*ml* 甲醇中，随后添加 60*ml* 20%盐酸的甲醇溶液。混合物在室温下搁置 2 小时，然后用 1g 钯/活性炭(10%)处理并在氢气氛下搅拌 20 小时。然后，滤去催化剂，滤液蒸发至干。留下作为残余物的粗制品用甲醇/乙醚重结晶，从而制得 2.95g 无色的 5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸甲酯氢氯化物，熔点 261—262°；*IR* 3233，2967，2838，1724，1606 和 1495cm^{-1}。

实施例 1.1.2.

把 1g(2.45*mmol*)5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸甲 酯氢氯化物在 30*ml* 二恶烷中的溶液用 15*ml* 水稀释并在 0°下用 1*N* *NaOH* 溶液调节到 *pH*9。其后，逐滴添加 0.8g(3.7*mmol*)二碳酸二叔丁酯在 2*ml*二恶烷中的溶液。混合物在 0°下搅拌 2 小时然后倾入冰—水中，随后用二氯甲烷提取三次。合并的提取液先用水再用饱和氯化钠溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥然后浓缩，从而留下 1.47g 无色油状残余物 5—〔(1—叔丁基甲酰氨基)甲

基〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸甲酯；*IR*3462，3425，2971，2838，1741，1714，1605，1495cm^{-1}。

实施例 1.1.3.

将 4*g*(8.48*mmol*)5—〔(1—叔丁基甲酰氨基)甲基〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸甲酯在 80*ml* 甲醇中的溶液用 25*ml*1*N* *KOH* 溶液处理。混合物被加热到 50°2 小时，然后用另外 9*ml* 1*N* *KOH* 溶液处理，随后在 50°下搅拌 5 小时然后冷却。用 2*N* 盐酸把 *pH* 调节到 1，随后该混合物用 180*ml*(每次)二氯甲烷提取三次。合并的有机提取液用稀氯化钠溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥并除去溶剂，从而留下 3.3*g* 无色粉末状 5—〔(1—叔丁氧基甲酰氨基)甲基〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸；*IR*2970，1714，1629，1606，1494cm^{-1}。

实施例 1.1.4

将 3*g*(6.55*mmol*)5—[(1—叔丁氧基甲酰氨基)甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸在 65*ml* 二氯甲烷中的溶液冷却到 20°并用 1.1*ml*(10.62*mmol*)苄醇处理。添加 20*mg*4—二甲基氨基吡啶之后，逐滴添加一种 1.5*g*(7.27*mmol*)二环己基碳化二亚胺在 16*ml* 二氯甲烷中的溶液，随后把该混合物加热到室温并搅拌 3 小时。滤去析出的二环己基脲并用少量二氯甲烷洗涤。滤液用 $NaHCO_3$ 溶液和水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并浓缩，留下的残余物用己烷/乙酸乙酯在硅胶上色层分离，从而制得 2.9*g* 无色粉末 5—

[(1—叔丁氧基甲酰氨基)甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯，熔点 139—141°；*IR*3443，2972，2930，1724，1605，1498cm^{-1}。

实施例 1.1.5

将 2.9g(5.29*mmol*)5—[(1—叔丁氧基甲酰氨基)甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯在 0°下溶解在 10*ml* 三氟乙酸和 5*ml* 水的混合物中。半小时后除去溶剂，随后用 20*ml* 乙醚处理残余物。滤出所得固体，用乙醚洗涤然后用 $MgSO_4$ 干燥，从而制得 2.25g 无色粉末 5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸三氟乙酸苄酯，熔点 169.5—171°；*IR*1716，1662，1631，1604，1538，1494cm^{-1}。

实施例 1.1.6

把 2g(3.56*mmol*)5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸三氟乙酸苄酯在 70*ml* 甲醇中的溶液于室温在氢气氛下在有 200*mg* 钯/活性炭(10%)的情况下搅拌。30 分钟以后滤出催化剂，使滤液浓缩。残余物用乙醚洗涤后干燥，从而制得 1.6g5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸三氟乙酸酯，熔点 178—184°(分解)；*IR*1680，1630，1608，1496cm^{-1} 吸收。

实施例 1.1.7

把 1.58g(34.35*mmol*)5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸三氟乙酸酯悬浮在 7*ml* 二恶烷和 7*ml* 水以及

1.13g(3.35*mmol*)*N*—(9—芴基甲酯基)琥珀酰亚胺的混合物中，随后在0°下添加0.9*ml*(5.03*mmol*)乙基二异丙胺。混合物在0°下搅拌2小时，其后在室温下搅拌4小时。所得固体滤出，用水洗涤，干燥并用氯仿/甲醇在硅胶上色层分离。把含所要产物的部分合并，用稀$KHSO_4$溶液洗涤随后用水洗涤，用$MgSO_4$干燥然后浓缩，从而制得1.17g无色粉末5—[(9—芴基甲氧基甲酰氨基)甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸，熔点134—136°；*IR*1727,1703,1606,1495cm^{-1}。

实施例1.2.1

将0.3g(0.534*mmol*)5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸三氟乙酸苄酯在60*ml*乙腈中的溶液先用91*mg*(1.09*mmol*)固体$NaHCO_3$，再用0.43g(0.64*mmol*)N^{α},N^{G},N^{G}—三(苄酯基)—*L*—精氨酸*N*—羟基丁二酰亚胺酯处理。把混合物在室温下搅拌21小时，然后倾入冰—水中，随后用二氯甲烷提取3次。合并的提取液用水洗涤，用$MgSO_4$干燥然后浓缩。残余物用己烷/乙酸乙酯预洗两次，然后用上述混合溶剂在硅胶上色层分离，从而制得0.45g无色非晶形粉末5—[(*N*2—苄酯基—*N*5—苄酯基氨基—苄酯基亚氨基甲基)—*L*—鸟氨酰氨基甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯；*IR*3388,2958,1720,1676,1607,1495cm^{-1}。

实施例1.2.2

将 0.38g5—[(*N*2—苄酯基—*N*5—苄酯基氨基—苄酯基亚氨基甲基)—*L*—鸟氨酰氨基甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯在 48*ml* 三氟乙醇中的溶液用 77*mg* 钯/活性炭(10%)处理并在氢气氛下搅拌 2 小时。其后,滤出催化剂,使滤液浓缩。所得的残余物用乙醚洗涤,从而制得 0.2g5—*L*—精氨酰氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸;*IR*3380—2830,1656,1604,1557,1492cm^{-1} 被吸收。

实施例 1.2.3

将 0.18g(0.35*mmol*)5—*L*—精氨酰氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸在 72*ml* 二甲基甲酰胺中的溶液在 0°下用 48*mg* 干 $NaHCO_3$ 处理,然后用 0.26g(0.68*mmol*)*O*—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐处理。反应溶液在 0°下搅拌 2.5 小时,其后蒸发至干。残余物用水洗涤并用氯仿/甲醇/水在硅胶上色层分离,从而制得(*S*)—8—(3—胍基丙基)—4,12—二甲氧基—17,17—二甲基—1,15—亚甲基—6,7,8,9,10,11—六氢—5*H*—二苯并[*b*,*k*][1,5,8]氧杂二氮杂环十二烯—7,10—二酮六氟磷酸酯;*IR*3405,2963,1661,1535,1493cm^{-1}

实施例 1.2.4

把 0.35g5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸三氟乙酸苄酯在 70*ml* 乙腈中的溶液冷却到 0°并用 0.15g*N*—苄酯基—*L*—丙氨酸处理。总数为 0.36g*O*—苯并三唑—1—基—

N,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐和 0.17g$NaHCO_3$ 分几批添加进去。反应混合物总共搅拌 36 小时随即升温到室温，用冰—水稀释并用二氯甲烷提取。有机相用水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥然后浓缩。残余物用氯仿/甲醇在硅胶上色层分离若干次，从而制得 0.33g 无色泡沫体 5—[(*N*—苄酯基—*L*—丙氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯；*IR*1728，1673，1605，1494cm^{-1}。

实施例 1.2.5

将 0.3g5—[(*N*—苄酯基—*L*—丙氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯在 85*ml* 三氟乙醇中的溶液在氢气氛和有钯/活性炭(10%)的情况下搅拌 15 分钟。催化剂被滤出并用三氟乙醇漂洗。使滤液和洗涤液干燥，合并的残余物用氯仿/甲醇/水在硅胶上色层分离，从而制得 0.18g 无色泡沫体 5—(*L*—丙氨酰氨甲基)—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸；*IR*3450—2400，1679，1606，1575，1493cm^{-1}。

实施例 1.2.6

将 0.15g5—(*L*—丙氨酰氨甲基)—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸在 84*ml* 二甲基甲酰胺中的溶液冷却到 0°并在此温度下用 49*mg*$NaHCO_3$ 和用 0.26g*O*—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐处理，混合物在 0°下搅拌 5 小时，接着浓缩。残余物溶解在乙醚/氯仿中，随后用水洗涤所得的溶

液。除去溶剂之后，该粗制品用氯仿/甲醇在硅胶上色层分离，从而制得 87*mg*(*S*)－4,12－二甲氧基－8,17,17－三甲基－1,15－亚甲基－6,7,8,9,10,11－六氢－5*H*－二苯并[*b*,*k*][1,5,8]氧杂二氮杂环十二烯－7,10－二酮；*IR*3398,3294,2966,1660,1603,1530,1491,1463,1419cm^{-1}。

实施例 1.2.7

将 0.9g(1.55*mmol*)(*N*2－苄酯基－*N*6－叔丁酯基－*L*－赖氨酰)－*L*－谷氨酸钙在 50*ml* 二甲基甲酰胺中的溶液冷却到 0°，随后先添加 0.9g(1.6*mmol*)5－氨甲基－3,6－二甲氧基－9,9－二甲基呫吨－4－乙酸三氟乙酸苄酯，再添加 0.91g(2.4*mmol*)*O*－苯并三唑－1－基－*N*,*N*,*N*′,*N*′－四甲基脲的六氟磷酸盐，后添加 0.48g(4.8*mmol*)*N*－甲基吗啉。混合物在 15 小时内升温到室温，然后浓缩。残余物溶解在氯仿中，随后该溶液用 3×50*ml* 水洗涤然后用 $MgSO_4$ 干燥。所得溶液用氯仿在硅胶上过滤，从而制得 0.99g5－[(*N*2－苄酯基－*N*6－叔丁酯基－*L*－赖氨酰－5－*O*－叔丁基－*L*－谷氨酰)氨甲基]－3,6－二甲氧基－9,9－二甲基呫吨－4－乙酸苄酯，熔点 132—135°；*IR*1707,1668,1605,1525,1496cm^{-1}。

实施例 1.2.8

将 0.5g(0.5*mmol*) 5－[(*N*2－苄酯基－*N*6－叔丁酯基－*L*－赖氨酰－5－*O*－叔丁基－*L*－谷氨酰)氨甲基]－3,6－二甲氧基－9,9－二甲基呫吨－4－乙酸苄酯溶于 40*ml* 甲醇中，随后添加

100*mg* 钯/活性炭(10%)，混合物在氢气氛下搅拌 4.5 小时，滤出催化剂和浓缩滤液之后，留下 0.39*g* 无色粉末 5—[(*N*6—叔丁酯基—*L*—赖氨酰—5—*O*—叔丁基—*L*—谷氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸，熔点 122—125°；*IR*3395，2973,2935,2600,1713,1682,1606,1521,1494cm^{-1}。

实施例 1.2.9

将 0.365*g*5—[(*N*6—叔丁酯基—*L*—赖氨酰—5—*O*—叔丁基—*L*—谷氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸在 500*ml* 二甲基甲酰胺中的溶液冷却到 0°，随后先添加 0.54*g*O—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐，再添加 0.2*g*$NaHCO_3$。15 小时后混合物升温到室温并浓缩。残油溶解于氯仿，所得溶液用水洗涤 3 次，用 $MgSO_4$ 干燥然后浓缩。所得残余物用氯仿/甲醇在硅胶上色层分离若干次，从而制得非晶形粉末 3—[(8*S*,11*S*)—11—(4—叔丁酯基氨丁基)—4,15—二甲氧基—20,20—二甲基—7,10,13—三氧代—1,18—亚甲基—5,6,7,8,9,10,11,12,13,14—十氢二苯并[*b*,*n*][1,5,8,11]氧杂三氮杂环十五烯—8—基]丙酸叔丁酯；*IR*3309,2924,2933,1683,1606,1522,1491cm^{-1}。

实施例 1.2.10

将 50*mg*3—[(8*S*,11*S*)—11—(4—叔丁酯基氨丁基)—4,15—二甲氧基—20,20—二甲基—7,10,13—三氧代—1,18—亚甲基—

5,6,7,8,9,10,11,12,13,14—十氢二苯并[*b*,*n*][1,5,8,11]氧杂三氮杂环十五烯—8—基]丙酸叔丁酯溶解在三氟乙酸和二氯甲烷(1/1)混合物中。把溶液在室温搅拌90分钟然后浓缩。残余物用氯仿/甲醇/水在硅胶上提纯,从而制得22*mg*3—[(8*S*,11*S*)—11—(4—氨丁基—4,15—二甲氧基—20,20—二甲基—7,10,13—三氧杂—1,18—亚甲基—5,6,7,8,9,10,11,12,13,14—十氢二苯并[*b*,*n*][1,5,8,11]氧杂三氮杂十五烯—8—基]丙酸;*IR*3419,3304,2961,1671,1605,1531,1493cm^{-1}。

实施例1.2.11

将0.55*g*(1.5*mmol*)*N*—[(2*S*,3*R*)—2—苄酯基—3—叔丁氧基—丁酰基]甘氨酸在75*ml*二甲基甲酰胺中的溶液冷却到0—5°,然后先用0.84*g*(1.5*mmol*)5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸三氟乙酸苄酯,然后用0.85*g*(2.25*mmol*)*O*—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐,最后用0.5*ml N*—甲基吗啉处理。所得混合物在15小时时间搅拌的同时温度升至室温,其后除去溶剂。残余物溶解在100*ml*乙酸乙酯中,随后该溶液用2×50*ml*水洗涤,用Na_2SO_4干燥并蒸发。作为残余物的泡沫体用氯仿/甲醇在硅胶上色层分离,从而制得0.94*g*5—[(*N*—苄酯基—*O*—叔丁基—*L*—苏氨酰—甘氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫 吨—4—乙酸苄酯;*IR*3401,2972,1726,1667,1605,1493cm^{-1}。

实施例 1.2.12

将 0.67g(0.84mmol)5—[(N—苄酯基—O—叔丁基—L—苏氨酰—甘氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯在 100ml 甲醇中的溶液用 140mg 钯/活性炭(10%)处理，并在氢气氛下搅拌 1 小时。其后滤出催化剂并使滤液干燥。制得作为残余物的 0.46g 无色非晶形粉末 5—[O—叔丁基—L—苏氨酰—甘氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸；IR:3400—2500,1675,1606,1578,1531,1493cm^{-1}。

实施例 1.2.13

将 50mg5—[O—叔丁基—L—苏氨酰—甘氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸在 105ml 二甲基甲酰胺中的溶液冷却到 0°，随后先添加 99mgO—苯并三唑—1—基—N,N,N′,N′—四甲基脲的六氟磷酸盐，再添加 37mg$NaHCO_3$。所得溶液温度升至室温过夜，然后蒸发。残余物溶解在乙酸乙酯/水中。把有机相分离，用水回洗，用 $MgSO_4$ 干燥然后除去溶剂。留下的残余物用氯仿/甲醇在硅胶上过滤分离，从而制得 49mg 浅黄色非晶形粉末(11S)—[(R)—11—(1—叔丁氧基乙基)]—4,15—二甲氧基—20,20—二甲基—1,18—亚甲基—5,6,7,8,9,10,11,12,13,14—十氢二苯并[b,n][1,5,8,11]氧杂三氮杂环十五烯—7,10,13—三酮；IR3426,3306,2972,1684,1653,1605,1527,1492cm^{-1}。

实施例 1.2.14

将 0.27g(0.48mmol)(11S)—[(R)—11—(1—叔丁氧基乙基)]—4,15—二甲氧基—20,20—二甲基—1,18—亚甲基—5,6,7,8,9,10,11,12,13,14—十氢二苯并[b,n][1,5,8,11]氧杂三氮杂环十五烯—7,10,13—三酮在 4ml 二氯甲烷中的溶液冷却到 0°并用 4ml 三氟乙酸缓慢处理。把所得溶液的温度升至室温,搅拌 5 小时并蒸发至干。残余物用氯仿/甲醇在硅胶上色层分离,从而制得 0.22g 浅黄色泡沫体(11S)—[(R)—11—(1—羟乙基)]—4,15—二甲氧基—20,20—二甲基—1,18—亚甲基—5,6,7,8,9,10,11,12,13,14—十氢二苯并[b,n][1,5,8,11]氧杂三氮杂环十五烯—7,10,13—三酮;IR3432,3274,2968,2934,1678,1645,1605,1533,1493cm^{-1}。用乙醇/水重结晶本物料的试样,其熔点为 194—196°(分解)。

实施例 1.2.15

将 0.52g(0.8mmol)N—(9H—芴—9—基甲酯基)—L—异亮氨酰—O—叔丁基—L—酪氨酰—L—丙氨酸在 20ml 二甲基甲酰胺中的溶液冷却到 0°然后用 0.45g(0.8mmol)5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸三氟乙酸苄酯处理,然后用 0.45g(1.2mmol)O—苯并三唑—1—基—N,N,N′,N′—四甲基脲的六氟磷酸盐处理。其后添加 0.31g(2.4mmol)乙基二异丙胺,随后把所得反应混合物的温度在 3 小时内从 0°升至室温然后浓缩。留下的残余物溶解在氯仿中,接着将所得的溶液用水洗涤并用

$MgSO_4$干燥。在硅胶(氯仿)上色层分离后，制得0.77g3,6—二甲氧基—9,9—二甲基—5—[*N*—(9*H*—芴—9—基甲酯基)—*L*—异亮氨酰—*O*—叔丁基—*L*—酪氨酰—*L*—丙氨酰)氨甲基]呫吨—4—乙酸苄酯，熔点218—220°；*IR*1728,1662,1606,1503,1493cm^{-1}。

实施例1.2.16

将0.74g(0.73*mmol*)3,6—二甲氧基—9,9—二甲基—5—[*N*—(9*H*—芴—9—基甲酯基)—*L*—异亮氨酰—*O*—叔丁基—*L*—酪氨酰—*L*—丙氨酰)氨甲基]呫吨—4—乙酸苄酯在7*ml*二甲基甲酰胺中的溶液在0°有0.7*ml*二甲胺的情况下搅拌1小时。使反应混合物干燥。所得的残余物用氯仿/甲醇在硅胶上色层分离，从而制得0.53g3,6—二甲氧基—9,9—二甲基—5—[(*L*—亮氨酰—*O*—叔丁基—*L*—酪氨酰—*L*—丙氨酰)氨甲基]呫吨—4—乙酸苄酯；*IR*3292,2970,1742,1672,1655,1627,1605,1536,1502,1499cm^{-1}。

实施例1.2.17

将0.27g3,6—二甲氧基—9,9—二甲基—5—[(*L*—异亮氨酰—*O*—叔丁基—*L*—酪氨酰—*L*—丙氨酰)氨甲基]呫吨—4—乙酸苄酯在15*ml*甲醇中的溶液用50*mg*钯/活性炭(10%)处理并在氢气氛下搅拌3小时。滤出催化剂后，除去溶剂然后残余物用乙醚洗涤。制得0.24g3,6—二甲氧基—9,9—二甲基—5—[(*L*—异亮氨酰—*O*—叔丁基—*L*—酪氨酰—*L*—丙氨酰)氨甲基]呫吨—4—乙酸，熔点146—149°；*IR*1662,1606,1506,1494cm^{-1}。

实施例 1.2.18

将 0.24g(0.32mmol)3,6—二甲氧基—9,9—二甲基—5—[(*L*—异亮氨酰—*O*—叔丁基—*L*—酪氨酰—*L*—丙氨酰)氨甲基]呫吨—4—乙酸在 480*ml* 二甲基甲酰胺中的溶液冷却到 0°然后先用 0.36g(0.96mmol)*O*—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N'*,*N'*—四甲基脲的六氟磷酸盐处理,再用 0.16g(1.90mmol)$NaHCO_3$ 处理。反应混合物在 *O*°搅拌 3 小时,温度升至室温然后浓缩。残余物溶解在氯仿中,然后所得溶液用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥然后浓缩。在硅胶(氯仿/甲醇)上色层分离后,制得 0.16g 无色粉末 4,5—环[乙酰—*L*—异亮氨酰—*O*—叔丁基—*L*—酪氨酰—*L*—丙氨酰—氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨;*IR*3406,3328,2971,1664,1605,1506cm^{-1}。

实施例 1.2.19

将 0.1g(0.134mmol)4,5—环[乙酰—*L*—异亮氨酰—*O*—叔丁基—*L*—酪氨酰—*L*—丙氨酰—氨乙基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨在 4*ml* 二氯甲烷中的溶液冷却到 0°,用 0.5*ml* 三氟乙酸处理然后在 0°搅拌 5 小时。温度升至室温后使该混合物浓缩。留下的残余物用乙醚洗涤,从而制得 91*mg*4,5—环[乙酰—*L*—异亮氨酰—*L*—酪氨酰—*L*—丙氨酰—氨乙基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨,熔点 193—196°(分解);*IR*3331,2965,1662,1608,1515,1498cm^{-1}。

实施例 1.2.20

将 45*mg*N—苄酯基—L—缬氨酰—L—丙氨酰—L—丙氨酰—L—苯丙氨酰—L—亮氨酰—L—丙氨酰—L—亮氨酰—L—丙氨酸在 5*ml* 二甲基甲酰胺中的溶液用 27*mg*5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸三氟乙酸苄酯和 28*mg*O—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐处理，然后冷却到 0°。添加 16*mg* 乙基二异丙胺之后混合物在温度升至室温的同时搅拌 15 小时。留下的残余物除去溶剂后接连用水和甲醇洗涤然后用氯仿/甲醇在硅胶上色层分离，从而制得 5—[(*N*—苄酯基—*L*—缬氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—亮氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—亮氨酰—*L*—丙氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯，熔点 287—290°；*IR*3284，2959,1632,1532,1500cm^{-1}。

实施例 1.2.21

将 100*mg*5—[(*N*—苄酯基—*L*—缬氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—亮氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—亮氨酰—*L*—丙氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯溶解在 200*ml* 六氟异丙醇中，用 60*mg* 钯/碳酸钙(10%)处理并在氢气氛下搅拌 3 小时。滤出催化剂后滤液浓缩。留下的残余物用甲醇洗涤若干次，其后用氯仿/甲醇/六氟异丙醇在硅胶上色层分离，从而制得 65*mg*3,6—二甲氧基—9,9—二甲基—5—[(*L*—缬氨

酰—L—丙氨酰—L—丙氨酰—L—苯丙氨酰—L—亮氨酰—L—丙氨酰—L—亮氨酰—L—丙氨酰)氨甲基]呫吨—4—乙酸；*IR*3393，3288，2963，1685，1636，1531cm^{-1}。

实施例 1.2.22

将 104*mg*3,6—二甲氧基—9,9—二甲基—5—[(*L*—缬氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—亮氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—亮氨酰—*L*—丙氨酰)氨甲基]呫吨—4—乙酸在 140*ml* 二甲基甲酰胺中的溶液冷却到 0°，然后用 106*mg*O—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐处理，再用 40*mg*$NaHCO_3$ 处理。混合物在温度升至室温的同时搅拌 25 小时。除去溶剂之后残余物用氯仿/甲醇在硅胶上色层分离若干次。用氯仿/甲醇结晶之后，留下 17*mg* 无色的 4,5—环[乙酰—*L*—缬氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—亮氨酰—*L*—丙氨酰—氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨；熔点 277—280°；*IR*3322，2958，1650，1523cm^{-1}。

实施例 1.2.23

将 0.17*g*5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸三氟乙酸苄酯和 0.14*g*N—(9—芴基甲酯基)—4—O—叔丁基—*D*—天冬氨酸在 5*ml* 二甲基甲酰胺中的溶液用 0.11*g*O—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的四氟硼酸盐和用 0.11*ml* 二异丙基乙胺处理。混合物在室温下搅拌 1 小时，其后倾入稀

$NaHCO_3$溶液中。所得沉淀滤出后用水/$KHSO_4$/K_2SO_4溶液洗涤，再用水洗涤，然后在40°下真空干燥，从而制得0.25g5—[N—(9—芴基甲酯基)—4—O—叔丁基—D—天冬氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯；*MS*841.5$(M+H)^+$。

实施例1.2.24

将0.21g5—[(N—(9—芴基甲酯基)—4—O—叔丁基—D—天冬氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯在8*ml*二甲基甲酰胺中的溶液用2*ml*哌啶处理，室温下搁置30分钟，接着真空浓缩。留下的残余物连续用0.11gN—(9—芴基甲酯基—D—色氨酸，0.08gO—苯并三唑—1—基—N,N,N′,N′—四甲基脲的四氟硼酸盐和0.056*ml*二异丙基乙胺处理。混合物室温搅拌2小时，其后用稀$NaHCO_3$溶液处理，从而分离出一种沉淀物。滤出沉淀物并使其溶于乙酸乙酯中。溶液连续用饱和$NaHCO_3$溶液，$KHSO_4$/K_2SO_4溶液和饱和*NaCl*溶液洗涤，用Na_2SO_4干燥然后浓缩。残余物用乙醇/水沉淀并在40°下真空干燥，从而制得0.22g5—[(N—(9—芴基甲酯基)—D—色氨酰—4—O—叔丁基—D—天冬氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯；*MS*：1027.2$(M+H)^+$。

实施例1.2.25

将0.19g5—[(N—(9—芴基甲酯基)—D—色氨酰—4—O—叔丁基—D—天冬氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫

吨—4—乙酸苄酯在 8*ml* 二甲基甲酰胺中的溶液用 2*ml* 哌啶处理，随后使混合物在室温下搁置 30 分钟，然后浓缩。残余物用己烷外加少量乙醚洗涤然后溶于 3*ml* 二甲基甲酰胺中。该溶液用 0.09*g N*—(苄酯基)—*L*—亮氨酸的 *N*—羟基丁二酰亚胺酯处理并在室温下搅拌 3 小时，随后添加稀 $NaHCO_3$ 溶液。把沉淀滤出，用水，$KHSO_4/K_2SO_4$，再用水洗涤，然后溶解在 10*ml* 甲醇中。所得溶液在有 16*mg* 钯/活性炭(10%)的情况下氢气氛中搅拌 4 小时。滤出催化剂后从滤液除去溶剂。把残余物溶解在 10*ml* 二甲基甲酰胺中然后用 0.06*ml* 二异丙基乙胺处理。所得溶液在搅拌的同时 30 分钟内添加到 0.13*g O*—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的四氟硼酸盐在 50*ml* 二甲基甲酰胺里的溶液中。使该混合物在室温下再搅拌 2 小时，其后逐滴添加到稀 $NaHCO_3$ 溶液中，把析出的沉淀滤出，用 $KHSO_4/K_2SO_4$ 溶液洗涤，真空干燥，然后溶解在 9.5*ml* 三氟乙酸和 0.5*ml* 水的混合物中。把该溶液在室温下搁置 1 小时然后除去溶剂。残余物用 *HPLC*(高压液相色谱，*C*—18 相；梯度：水/乙醇含 1%三氟乙酸)提纯，从而制得 34*mg* 4,5—环[乙酰—*L*—亮氨酰—*D*—色氨酰—*D*—天冬氨酰氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨；*IR* 3407，2958，1660，1524 和 1493cm^{-1}；*MS* 754.2$(M+H)^+$。

实施例 1.2.26

将 0.25*g* 5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4

—乙酸三氟乙酸苄酯在 3*ml* 二甲基甲酰胺中的溶液连续用 0.36gN^{α}—苄酯基—N^{G}—(2,2,5,7,8—五甲基苯并二氢吡喃—6—磺酰基)—*L*—精氨酰—甘氨酰—4—*O*—叔丁基—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酸,0.17g*O*—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐和 0.17*ml* 二异丙基乙胺处理。搅拌 30 分钟之后把反应混合物倾入稀 $NaHCO_3$ 溶液中。所得沉淀滤出后用水洗涤然后真空干燥,从而制得 0.5g5[(N^{α}—苄酯基—N^{G}—(2,2,5,7,8—五甲基苯并二氢吡喃—6—磺酰基)—*L*—精氨酰—甘氨酰—4—*O*—叔丁基—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯;*MS*:1331.6$(M+H)^{+}$。

实施例 1.2.27

将 0.47g5—[(N^{α}—苄酯基—N^{G}—(2,2,5,7,8—五甲基苯并二氢吡喃—6—磺酰基)—*L*—精氨酰—甘氨酰—4—*O*—叔丁基—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸苄酯在 25*ml* 三氟乙醇中的溶液在氢气氛中在有钯/活性炭(10%)的情况下搅拌 2 小时。其后,把催化剂滤出,使滤液干燥。残余物溶解在 20*ml* 二甲基甲酰胺以及 0.34*ml* 二异丙基乙胺中。把所得的溶液在 20 分钟内逐滴添加到 0.66g*O*—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐在 50*ml* 二甲基甲酰胺中的溶液中,随后使该混合物在室温下搅拌 1 小时。接着大部分溶剂在真空中除去,随后把所得的浓缩物倾入稀 $NaHCO_3$ 溶

液中。把所得的沉淀滤出，用水洗涤然后干燥。把这一粗制品溶解在20*ml*三氟乙酸，0.5*ml*水和0.2*ml*苯酚的混合物中。将该溶液在室温下搁置1小时然后浓缩。留下的残余物用乙醚溶解然后用冰醋酸冷冻干燥。用*HPLC*(*C*—18相；梯度：水/乙醇含0.1%三氟乙酸)提纯之后制得75*mg*4,5—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨三氟乙酸酯；*IR*3364，2965，2841，1664，1577和1497cm^{-1}；*MS*：767$(M+H)^+$。

实施例1.3.1

将0.13g(0.24*mmol*)*N*—苄酯基—*L*—丙氨酰—*O*—叔丁基—*L*—苏氨酰—*L*—缬氨酰—甘氨酸和0.11g(0.3*mmol*)*O*—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐在8*ml*二甲基甲酰胺中的溶液用0.08g(0.2*mmol*)5—氨甲基—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸甲酯氢氯化物处理。混合物冷却到0°，用0.07g(0.54*mmol*)乙基二异丙胺处理并在0°下搅拌19小时。温度升到室温后加水，随后把形成的沉淀滤出，用水洗涤然后用氯仿/甲醇在硅胶上提纯。所得的产物用乙醚沉淀，从而制得0.16g5—[(*N*—苄酯基—*L*—丙氨酰—*O*—叔丁基—*L*—苏氨酰—*L*—缬氨酰—甘氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸甲酯，熔点181—184°；*IR*3277，2968，1738，1671，1632，1600，1524，1495cm^{-1}。

实施例 1.3.2

将 70*mg*5—[(*N*—苄酯基—*L*—丙氨酰—*O*—叔丁基—*L*—苏氨酰—*L*—缬氨酰—甘氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸甲酯在 20*ml* 二恶烷中的溶液用 47*mg* 钯/活性炭(10%)处理并在氢气氛下搅拌 19 小时。把催化剂滤出之后使滤液浓缩,从而制得 59*mg* 无色的 5—[(*L*—丙氨酰—*O*—叔丁基—*L*—苏氨酰—*L*—缬氨酰—甘氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸甲酯;*IR*3300,2970,1741,1680,1658,1631,1523,1494cm^{-1}。

实施例 1.3.3

将 30*mg*5—[(*L*—丙氨酰—*O*—叔丁基—*L*—苏氨酰—*L*—缬氨酰—甘氨酰)氨甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸甲酯在 0.6*ml* 吡啶中的溶液冷却到 0°然后用总数为 0.17*ml* 的 2*NNaOH* 溶液分若干份处理。把所得的反应混合物搅拌 24 小时,其后使之干燥,残余物溶解在水中。所得的溶液用 1*N* 盐酸酸化,用乙酸乙酯洗涤然后使之干燥。使无色的残余物溶解在 20*ml* 二甲基甲酰胺中,所得的溶液冷却到 0°,在此温度下用 37*mg*$NaHCO_3$ 和 69*mg* 二苯基磷酰叠氮化物处理并在缓缓升温到室温的同时搅拌 14 小时。除去溶剂之后留下的残余物用戊烷洗涤,其后在水和乙酸乙酯之间进行分配。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥然后浓缩。残余物用氯仿/甲醇在硅胶上色层分离,从而制得

7mg4,5—环〔乙酰—L—丙氨酰—O—叔丁基—L—苏氨酰—L—缬氨酰—甘氨酰氨甲基〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨；IR3415,3345,2971,2931,1672,1605,1515cm^{-1}。

实施例 1.3.4.

将 4mg4,5—环〔乙酰—L—丙氨酰—O—叔丁基—L—苏氨酰—L—缬氨酰—甘氨酰—氨甲基〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨在 0.4ml 三氟乙酸中的溶液用两滴水处理然后在室温下搅拌 2 小时。使反应混合物干燥，所得的残余物在硅胶上色层分离接着用乙腈重结晶。制得 3mg4,5—环〔乙酰—L—丙氨酰—L—苏氨酰—L—缬氨酰—甘氨酰—氨甲基—〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨，熔点 239—242°；IR3395，2965，2933，1672，1608，1531，1494cm^{-1}。

实施例 1.4.1.

将 0.46g5—〔(1—叔丁氧基甲酰氨基)甲基〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基占吨—4—乙酸和 0.3gO—苄基—L—谷氨酸氢氯化物在 10ml 二甲基甲酰胺中的溶液冷却到 0°，然后先用 0.45gO—苯并三唑—1—基—N,N,N′,N′—四甲基脲的六氟磷酸盐处理，然后用 0.37ml 二异丙基乙胺处理。使所得溶液的温度升到室温，搅拌 2 小时，然后倾入稀 N_aHCO_3 溶液中。把析出的沉淀滤出，用水洗涤然后真空干燥，从而制得 0.59g5—〔N—(叔丁酯基)氨甲基〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸(O—苄基—L—谷

氨酰)酰胺;*MS*:676$(M+H)^+$。

实施例 1.4.2.

将 0.54g5—〔*N*—(叔丁酯基)氨甲基〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基占吨—4—乙酸(*O*—苄基—*L*—谷氨酰)酰胺在 10*ml* 三氟乙酸和 0.5*ml* 水中的溶液于室温下搁置 10 分钟然后浓缩。把残余物用甲苯干燥两次,然后溶解在 10*ml* 二甲基甲酰胺中。所得的溶液连续用 0.46g*N*—(9—芴基甲酯基)—*O*—叔丁基—*L*—色氨酸,0.42g*O*—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐和 0.35*ml* 二异丙基乙胺处理。混合物于室温搅拌 1.5 小时,其后倾入稀 N_aHCO_3 溶液中。把析出的沉淀滤出,干燥然后用己烷/乙酸乙酯再度沉淀,从而制得 0.47g5—〔*N*—(9—芴基甲酯基)—*O*—叔丁基—*L*—色氨酰)氨甲基〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基占吨—4—乙酸(*O*—苄基—*L*—谷氨酰)酰胺;*MS*:1017.3$(M+H)^+$。

实施例 1.4.3.

将 0.39g5—〔*N*—(9—芴基甲酯基)—*O*—叔丁基—*L*—色氨酰)氨甲基〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基占吨—4—乙酸(*O*—苄基—*L*—谷氨酰)酰胺在 6*ml* 二甲基甲酰胺和 4*ml* 哌啶中的溶液在室温下搁置 15 分钟然后使之干燥。留下的残余物用己烷溶解接着溶解在 5*ml* 二甲基甲酰胺中。所得的溶液冷却到 0°,连续用 0.36gN^{α},N^{α},N^{α}-三(苄酯基)—*L*—精氨酰—甘氨酰—4—*O*—叔丁基—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酸,0.06g*N*—羟基苯并三唑水合物,0.

13gO—(1,2—二氢—2—氧代—1—吡啶基)—N,N,N′,N′—四甲基脲的四氟硼酸盐和 0.15ml 二异丙基乙胺处理。反应混合物于室温下搅拌 30 分钟,然后倾入稀 $NaHCO_3$ 溶液中。把析出的沉淀滤出,用水和 $KHSO_4/K_2SO_4$ 溶液洗涤,然后用己烷/乙酸乙酯再度沉淀,从而制得 0.53g5—〔(N^{α},N^{G},N^{G}—三(苄酯基)—L—精氨酰—甘氨酰—4—O—叔丁基—L—天冬氨酰—L—缬氨酰—O—叔丁基—L—色氨酰)氨甲基〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基占吨—4—乙酸(O—苄基—L—谷氨酰)酰胺;MS:1681.7$(M+H)^+$。

实施例 1.4.4.

将 0.47g5—〔(N^{α},N^{G},N^{G}—三(苄酯基)—L—精氨酰—甘氨酰—4—O—叔丁基—L—天冬氨酰—L—缬氨酰—O—叔丁基—L—色氨酰)氨甲基〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸(O—苄基—L—谷氨酰)酰胺在 20ml 三氟乙醇中的溶液在室温和常压下添加钯/活性炭(10%)进行氢化。其后滤出催化剂,使滤液浓缩。残余物溶解在 20ml 二甲基甲酰胺中,所得的溶液用 0.04gN—羟基苯并三唑水合物处理。将该溶液在 20 分钟内逐滴添加到 0.24gO—(1,2—二氢—2—氧代—1—吡啶基)—N,N,N′,N′—四甲基脲的四氟硼酸盐和 0.14ml 二异丙基乙胺在 80ml 二甲基甲酰胺里的溶液中。反应混合物室温搅拌 1 小时,其后使之浓缩。残余物在正丁醇/乙酸乙酯和饱和 $NaHCO_3$ 溶液之间进行分配。分出有机相,用饱和 NaCl 溶液回洗,然后除去溶剂。留下的残余物溶解在

25*ml* 三氟乙酸中，溶液在室温下搁置 1 小时，然后使之浓缩。作为残余物留下的粗制品用 *HPLC*(*C*—18 相；梯度：水/乙醇含 0.1% 三氟乙酸)提纯，从而制得 79*mg*4,5—环〔—乙酰—*L*—谷氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—*L*—色氨酰氨甲基 —〕—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨三氟乙酸酯；*IR*3379，2966，1663，和 1516cm^{-1}；*MS*：1058.4$(M+H)^+$。

实施例 1.5.1.

将 20*g* 对羟甲基苯氧基聚苯乙烯树脂悬浮在肽合成器里的 250*ml*DMF 中，然后连续用 9.88*gFmoc* — *Asp* — *OAllyl*〔*A. Trzeciak*, *W. Bannwarth*; *Tetrahedron Letters*, 33, 4557 — 4560 (1992)〕，4.45*ml*DIPEA 和 317*mg*4—二甲氨基吡啶处理，随后混合物在室温下摇振 18 小时。酯化了的树脂用二甲基甲酰胺，异丙醇和乙醚洗涤，然后真空干燥，制得 23.8*g* 载荷树脂(0.4*mmol*/*g*)。

使 4*g* 载荷树脂按照实施例 2.2.2. 进行合成循环并与氨基酸衍生物 *Fmoc*—*Pro*—*OH*，*Fmoc*—*Phe*—*OH*，*Fmoc*—*Asp*(*OBut*)—*OH*，*Fmoc*—*Gly*—*OH*，*Fmoc*—*Arg*(*Pmc*)—*OH*，*Fmoc*—*Ala*—*OH* 和 *Fmoc*—*Ile*—*OH* 偶合。合成完成之后使该树脂干燥；收率 6*g*。

将 0.8*g* 所得的树脂用 10*ml*20%哌啶在 *DMF* 中的溶液处理，随后与 170*mg*5—[(9—芴基甲氧基甲酰氨基)甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸和 103*mgTBTU* 和 0.

055*ml*DIPEA 偶合。为了使烯丙基酯断裂，使该树脂在氩气氛下悬浮在 10.9*ml*DMSO，10.9*ml*THF，1.85*ml* 甲基苯胺和 5.45*ml*0.5*N*HCl 的混合物中。随后添加 107*mg*Pd°[P(C_6H_5)$_3$]$_4$，将混合物摇振 18 小时[见 *Williams, P. L.* 等人，*Tetrahedron Lett.* 1991，32，4207]。树脂用 *DMF* 洗涤并用哌啶(20%*DMF* 溶液)除去 *Fmoc* 保护基。为了环化，使树脂悬浮在 10*ml*DMF 中并用 160*mg*TBU 和 0.085*ml*DIPEA 处理，随后将树脂摇振 3 小时接着用 *DMF*，异丙醇和乙醚洗涤。接着把树脂悬浮在 40*ml* 一种 82.5% 三氟乙酸，5%苯酚，5%水，5%苯硫基甲烷和 2.5%乙二硫醇的混合物中，然后使混合物摇振 2 小时，经过滤。滤液被真空浓缩，残余物用乙醚溶解。按类似于实施例 2.2.1. 中所述进行提纯。从而制得 44*mg*4,5—环[—乙酰—*L*—异亮氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—脯氨酰—*L*—天冬氨酰氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨三氟乙酸酯；*MS*：1211.7(MH^+)。

实施例 1.5.2

按类似于实施例 1.5.1. 中所述制造下列各化合物：

a)4,5—环[—乙酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—*L*—异亮氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—脯氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—精氨酰氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨三氟乙酸酯，*FAB*—

MS:1710;

b)4,5—环[—乙酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天门冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—脯氨酰氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9′—二甲基呫吨三氟乙酸酯,*FAB—MS*:984;

c)4,5—环[—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨三氟乙酸酯,*FAB—MS*:816;

d)4,5—环[—乙酰—*L*—精氨酰—*L*—异亮氨酰—*L*—丙氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—脯氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—天冬氨酰氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨三氟乙酸酯,*FAB—MS*:1482。

实施例 1.5.3.

将 0.6*g*(0.26*mmol*)*Fmoc—Lys*(*Boc*)—*Sasrin*^{R}(*Bachem* 公司,*D*—1365,见 *EP*0292729*A*2)按照实施例 2.2.2. 从事合成循环并逐一与 *Fmoc—Arg*(*Pmc*)—*OH*,*Fmoc—Val—OH*, 5—[(9—芴基甲酯基甲酰氨基)甲基]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨—4—乙酸和 *Fmoc—Ile—OH* 偶合。合成完成之后把该肽树脂用二氯甲烷洗涤若干次接着与 50*ml*TFA 在二氯甲烷中的 2%溶液摇振 2—4 次每次 2 分钟。把树脂滤出,滤液用吡啶中和,然后真空蒸发。残余物在乙酸乙酯和 5%$KHSO_4$/10%K_2SO_4 溶液间进行分配,随后有机相用蒸馏水充分洗涤至中性然后真空浓缩。将所得的残余物

两次溶解于甲苯中，每次都真空蒸出甲苯。为了除去*Fmoc*基，使残余物溶解于10*ml*哌啶在*DMF*中的2%溶液中。随后把溶液在室温下搁置20分钟接着真空浓缩。残余物用己烷溶解若干次，接着如实施例2.2.2.*C*.所述环化，脱护和提纯。从而制得26*mg*4,5—环[—乙酰—*L*—缬氨酰—*L*—精氨酰—*L*—赖氨酰—*L*—异亮氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨三氟乙酸酯(1:2)，*MS*(*ISP*)836.6。

实施例1.5.4.

按类似于实施例1.5.3.中所述制造下列各化合物：

a)4,5—环[—乙酰—*L*—异亮氨酰—*L*—缬氨酰—*L*—精氨酰—*L*—赖氨酰—*L*—赖氨酰—*L*—脯氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨三氟乙酸酯(1:3)，*MS*(*ISP*)1061.4；

b)4,5—环[—乙酰—甘氨酰—*D*—精氨酰—*L*—赖氨酰—*D*—异亮氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨三氟乙酸酯(1:2)，*MS*(*ISP*)794.6；

c)4,5—环[—乙酰—*L*—缬氨酰—*L*—精氨酰—*L*—赖氨酰—*L*—异亮氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9′—二甲基呫吨三氟乙酸酯(1:2)，*MS*(*ISP*)836.6；

d)4,5—环[—乙酰—*L*—丙氨酰—*L*—赖氨酰—*L*—异亮氨酰—*L*—谷氨酰—*L*—异亮氨酰—*L*—缬氨酰—*L*—精氨酰—*L*—赖氨酰—*L*—赖氨酰—*L*—脯氨酰—*L*—异亮氨酰—*L*—苯丙氨酰—*L*—

赖氨酰—*L*—赖氨酰—氨甲基—]—3,6—二甲氧基—9,9—二甲基呫吨三氟乙酸酯(1:7),*MS*(*ISP*)2105.0。

实施例 2.1.1.*a*

将 21.7*ml* 叔丁基锂溶液(1.4*M*，戊烷中)在氩气氛，—78°下逐滴加到 5.0*g*(23.4*mmol*)10—甲基吩噻嗪在 10*ml* 无水乙醚和 7*ml* 新馏出的 *N*,*N*,*N'*,*N'*,—四甲基乙二胺中的溶液中。使反应混合物的温度接着缓缓升至室温，搅拌 18 小时，然后冷却到 0°，随后用 3.90*ml*(35.1*mmol*)*N*—甲酰基哌啶处理。反应混合物在室温下搅拌 2 小时，然后倾入 50*g* 冰，50*ml*0.1*N* 盐酸和 1.50*ml* 乙醚中。水相用 100*ml* 乙醚提取两次，用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机部分，然后浓缩。残余物用乙酸乙酯/己烷(1:3)在 500*g* 硅胶上色层分离，此后用乙酸乙酯/己烷重结晶，制得 4.20*g*(74.4%)黄色固体 10—甲基吩噻嗪—4—醛，熔点 103°。

实施例 2.1.1.*b*

将 12.0*ml* 硼氢化锂溶液(2*M*，四氢呋喃中)在氩气氛下用冰冷却的同时缓缓逐滴添加到 10.0*g*(41.4*mmol*)10—甲基吩噻嗪—4—醛在 135*ml* 无水四氢呋喃里的溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 30 分钟，然后倾入 100*ml*0.1*N* 盐酸和 200*ml* 乙酸乙酯中。水相用 100*ml* 乙酸乙酯提取两次，合并的有机部分用饱和 *NaCl* 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥然后浓缩。用乙酸乙酯/己烷结晶和高真空干燥之后，制得 9.49*g*(94.2%)米色固体(10—甲基吩噻嗪—4—基)甲

醇，熔点 113°。

实施例 2.1.1.*ca*

将 22.3*ml*(87.1*mmol*)叔丁基二苯基硅烷基氯缓缓滴加到 17.66g (72.6*mmol*)(10—甲基吩噻嗪—4—基)甲醇和 10.87g(159.7*mmol*)咪唑在 220*ml* *N*,*N*—二甲基甲酰胺里的用冰冷却的溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 30 分钟在室温下搅拌 1 小时，然后倾入 100*ml*0.5*N* 盐酸、100g 冰和 200*ml* 乙醚中。水相用乙醚提取，合并的有机部分用 $MgSO_4$ 干燥然后浓缩。残余物用乙醚/己烷结晶，从而制得 27.69g(79.2%)浅黄色固体 4—(叔丁基—二苯基—硅烷氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪，熔点 127—128°。

实施例 2.1.1.*cb*

将 8.05g(53.4*mmol*)叔丁基二甲基硅烷基氯缓缓滴加到 10.0g (41.1*mmol*)(10—甲基吩噻嗪—4—基)甲醇和 6.16g(90.4*mmol*)咪唑在 125*ml* *N*,*N*—二甲基甲酰胺里的用冰冷却的溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 30 分钟，在室温下搅拌 1 小时，然后倾入 50g 冰，50*ml*0.1*N* 盐酸和 250*ml* 乙醚中。把有机相分离，用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物用乙醚/己烷(1:10)在 1*kg* 硅胶上色层分离，从而制得 13.0g(88.5%)无色油状液 4—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪。*NMR*(250MH_Z,*DMSO*—d_6):7.3—7.15(*m*,3 芳族 *H*);7.1—7.0(*m*,1 芳族 *H*);7.0—6.85(*m*,3 芳族 *H*);4.68(*S*,CH_2O);3.31(*S*,*MeN*);0.70(*S*,*OSi*

$(CH_3)_2C(CH_3)_3$)；0.09(S,$OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$)。

实施例 2.1.1.*da*

将 41.1*ml* 叔丁基锂溶液(1.4*M*,戊烷中)在氩气氛和—78°下缓缓滴加到 20.8*g*(43.2*mmol*)4—(叔丁基—二苯基—硅烷氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪和 6.8*ml* *N*,*N*,*N'*,*N'*—四甲基乙二胺在 125*ml* 乙醚里的溶液中。反应混合物在 0°搅拌 4 小时,在室温下再搅拌 2 小时,然后在 0°用 7.4*ml*(66.5*mmol*)*N*—甲酰基哌啶处理。用类似于实施例 2.1.1.*db* 中所述的方法使粗制品 6—[(叔丁基二苯基—硅烷氧基)甲基]—10—甲基—10*H*—吩噻嗪—4—醛还原。用乙醚/己烷(1:2)在 1*kg* 硅胶上色层分离之后,制得除 4.0*g*(19%)4—(叔丁基—二苯基—硅烷氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪之外还有 7.12*g*(32.2%)非晶形固体[6—(叔丁基—二苯基—硅烷氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基]甲醇,*MS*:511(*M*$^+$;100),439(52),316(46),238(36),199(48),139(58),91(20)。

实施例 2.1.1.*db*

将 36.4*ml* 叔丁基锂溶液(1.4*M*,戊烷中)在氩气氛和—78°下缓缓滴加到 14.0*g*(39.2*mmol*)4—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—10—甲基吩噻嗪和 6.39*ml* *N*,*N*,*N'*,*N'*—四甲基乙二胺在 120*ml* 乙醚里的溶液中。反应混合物在—78°搅拌 30 分钟,温度缓缓升至室温,搅拌 3 小时,随后用 5.66*ml*(51.0*mmol*)*N*—甲酰基哌啶处理,在 0°下搅拌 40 分钟,然后倾入 50*g* 冰,50*ml*0.1*N* 盐酸

和 250*ml* 乙醚中。水相用乙醚提取若干次。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥然后浓缩。作为残余物留下的粗制品 6—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—醛(约 14*g*)在高真空中干燥,将其溶解在 120*ml* 四氢呋喃中,然后在 0°下用 50*ml* 硼氢化锂溶液(1*N*,四氢呋喃中)处理。反应混合物于室温搅拌 1 小时,然后倾入 100*ml*0.1*N* 盐酸,100*g* 冰和 150*ml* 乙醚中。水相用乙醚提取,合并的有机部分用 $MgSO_4$ 干燥,然后浓缩。残余物用乙酸乙酯/己烷(1:4)在 1.3*kg* 硅胶上色层分离,从而在高真空干燥后,制得 4.57*g*(30.0%)无色油状液[6—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基]甲醇。*MS*:387(M^+;100),238(91),224(24),75(97)。

实施例 2.1.1.*ea*

将 2.90*ml*(18.43*mmol*)偶氮二羧酸二乙酯在氩气氛和用冰冷却的同时缓缓滴加到 7.1*g*(14.18*mmol*)[6—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基]甲醇,3.13*g*(21.3*mmol*)苯邻二甲酰亚胺和 4.20*g*(16.0*mmol*)三苯基膦在 110*ml* 四氢呋喃里的溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 2.5 小时,然后倾入 100*g* 冰,100*ml* 水和 200*ml* 乙酸乙酯/己烷(1:1)中。把有机相分离,用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,然后浓缩。残余物用甲苯/乙酸乙酯(20:1)在 1*kg* 硅胶上色层分离。从而在用乙酸乙酯/己烷结晶后,制得 6.87*g*(77.3%)浅黄色固体 2—[6—(叔丁基—二苯基—硅烷氧

基)甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—基—甲基]—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮,熔点 182—184°。

实施例 2.1.1.*eb*

将 1.62*ml*(10.34*mmol*)偶氮二羧酸二乙酯在用冰冷却和氩气氛下缓缓滴加到 3.09(7.97*mmol*)[6—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基]甲醇,1.76*g*(11.9*mmol*)苯邻二甲酰亚胺和 2.30*g*(8.75*mmol*)三苯膦在 65*ml* 四氢呋喃里的溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 3 小时,然后用类似于实施例 2.1.1.*ea* 的方法完成加工。残余物用甲苯/乙酸乙酯(19:1)在 500*g* 硅胶上色层分离。从而在用乙醇/乙酸乙酯结晶后,制得 3.22*g*(78.2%)浅黄色固体 2—[6—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基甲基]—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮,熔点 195—196°。

实施例 2.1.1.*fa*

将 6.53*g*(10.38*mmol*)2—[6—(叔丁基—二苯基—硅烷氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基甲基]—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮在 50*ml* 二氯甲烷中的溶液与 11.5*ml* 三溴化硼溶液(1*M*,二氯甲烷中)和 5.1*g* 氟化钠用类似于实施例 2.1.1.*fb* 中所述的方法反应,用类似于实施例 2.1.1.*fb* 中所述的方法用甲苯/乙腈重结晶后,制得 3.82*g*(89.4%)[6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基]乙

腈，熔点 245—247°。

实施例 2.1.1.*fb*

将 4.5*ml* 三溴化硼溶液(1*M*，二氯甲烷中)在用冰冷却的同时缓缓滴加到 2.1g(4.06*mmol*)2—[6—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基]—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮在 15*ml* 二氯甲烷里的溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 10 分钟，使温度升至室温，在 65°和氩气氛下搅拌 1 小时，然后冷却并倾入冰，1*MNaH*$_2$*PO*$_4$溶液和二氯甲烷中。把有机相分离，用 *MgSO*$_4$干燥，然后浓缩；残余物在高真空下干燥 2 小时，然后溶解在 10*ml N*，*N*，—二甲基甲酰胺中。把该溶液用 2.0g(46.0*mmol*)氰化钠处理，反应混合物在 65°下搅拌 1 小时，冷却并倾入冰—水中。所得的悬浮液搅拌 1 小时然后过滤；滤渣用水洗涤，在高真空中用 *P*$_2$*O*$_5$ 干燥。用甲苯/乙腈重结晶之后制得 2.32g(93.3%)无色晶体[6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基]乙腈，熔点 245—247°。

实施例 2.1.1.*ga*

将 4.0*ml* 水合肼溶液(1*M*，甲醇中)逐滴添加到 823*mg*(2.0*mmol*)[6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基]乙腈在 10*ml* 二恶烷里的溶液中。反应混合物在 80°下搅拌 3 小时，冷却，与 50*ml*10%*Na*$_2$*CO*$_3$ 水溶液和 50*ml* 二氯甲烷混合并充分提取。水相用 30*ml* 二氯甲烷提

取两次。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥然后蒸发，残余物在高真空下干燥。把所得的 6—氨甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—乙腈溶解在 20*ml* 二恶烷中。将该溶液用 20*ml* 发烟盐酸处理，在 100°加热 2 小时，冷却并蒸发至干，残余物在高真空干燥。将所得的非晶形 6—氨甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—乙酸溶解在 20*ml* 二恶烷/水(2:1)中。该溶液用 1*N NaOH* 水溶液滴成碱性，在用冰冷却的同时用 546*mg*(2.5*mmol*)二碳酸二叔丁酯在 5*ml* 二恶烷中的溶液处理，然后使温度缓缓升到室温。反应混合物在室温下搅拌 1 小时，然后倾入冰—水和二氯甲烷中，随后该混合物用 1*N* 盐酸中和使成酸性，水相用二氯甲烷提取两次。合并的有机部分用 $MgSO_4$ 干燥然后浓缩，残余物用氯仿/甲醇(9:1)在 100*g* 硅胶上色层分离，从而制得 660*mg*(82.3%)非晶形固体(6—叔丁酯基氨甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—基)乙酸。*IR*(*KBr*)：3413*w*，3060*w*，2975*w*，2929*w*，1708*s*，1678*s*，1597*s*，1563*s*，1503*w*，1457*s*，1426*s*，1394*s*，1283*m*，1249*m*，1167*s*，1051*w*，757*w*。

实施例 2.1.1.*gb*1

将 15.0*ml* 原甲酸三乙酯在室温下添加到 4.90*g*(20.3*mmol*)10—甲基吩噻嗪—4—醛和 50*mg* 对甲苯磺酸 $\times 1H_2O$ 在 15*ml* 甲醇里的溶液中。反应混合物在回流下沸腾 45 分钟，冷却并倾入 30*g* 冰，30*ml* 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和 100*ml* 乙醚中。有机相用 50*ml* 饱和 *NaCl* 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥然后浓缩。残余物用乙醚/己烷

(1:4)在300g硅胶上色层分离，从而用乙醚/己烷在冰箱中结晶之后，制得6.16g(96.2%)白色固体4—二乙氧基甲基—10—甲基—吩噻嗪，熔点44.6—46.2°。

实施例2.1.1.*gb*2

将7.4*ml*叔丁基锂溶液(1.4*M*，戊烷中)在氩气氛和—78°缓缓滴加到2.5g(7.93*mmol*)4—二乙氧基甲基—10—甲基—吩噻嗪和2.4*ml N*，*N*，*N'*，*N'*—四甲基乙二胺在25*ml*乙醚里的溶液中。使反应混合物温度缓缓升至室温，搅拌3.5小时，然后用1.32*ml*(11.9*mmol*)*N*—甲酰基哌啶处理。反应混合物在0°下搅拌1小时，然后倾入30g冰，30*ml*0.1盐酸和70*ml*乙酸乙酯中，水相用乙酸乙酯提取，合并的有机相用$MgSO_4$干燥然后蒸发。残余物用乙酸乙酯/己烷(1:4)在200g硅胶上色层分离，从而制得310*mg*(12.4%)起始产物，用乙酸乙酯/己烷结晶后，得到520*mg*(19%)黄色固体6—二乙氧基甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—醛，熔点154—154.5°。

实施例2.1.1.*gb*3

500*mg*(1.46*mmol*)6—二乙氧基甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—醛在5*ml*四氢呋喃里的溶液按类似于实施例1.1.1.*d*的方法能够用0.22g(1.75*mmol*)甲基(甲基硫甲基)亚砜，0.14*ml Triton B*溶液(35%，甲醇中)将它转化并水解成6—甲酰基—10—甲基—吩噻嗪—4—乙酸甲酯。该化合物可以按类似于实施例1.1.1.*e*所述的方法在甲醇，水和四氢呋喃中用乙酸钠和羟胺氢氯化物转化成6

—[(羟亚胺基)甲基]—10—甲基—吩噻嗪—4—乙酸甲酯。这个化合物按类似于实施例 1.1.1.*f* 的方法能够在甲醇和氯化氢的甲醇溶液(20%)中用钯/活性炭氢化,从而制得 6—氨甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—乙酸甲酯氢氯化物,用类似于实施例 1.1.2 的方法能够在二恶烷和 1*NNaOH* 溶液中将该化合物用二碳酸二叔丁酯转化成 6—[(1—叔丁基甲酰氨基)甲基]—10—甲基—吩噻嗪—4—乙酸甲酯。所得产物按类似于实施例 1.1.3 的方法能够在甲醇中用 1*NKOH* 溶液将它水解得到按实施例 2.1.1.*g* 方法制得的(6—叔丁酯基氨甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—基)乙酸。

实施例 2.1.2

将 1*ml* 重氮甲烷溶液(～0.3*N*,乙醚中)在用冰冷却的同时滴加到 80*mg*(0.19*mmol*)(6—叔丁酯基氨甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—基)乙酸在 4*ml* 二氯甲烷的溶液中。使反应混合物的温度升至室温,搅拌 1.5 小时,然后蒸发。残余物用乙酸乙酯/己烷结晶,从而在高真空干燥后制得 72*mg*(91%)白色固体(6—叔丁酯基氨甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—基)乙酸甲酯。*MS*414(M^+,64),358(100),343(15),314(15),238(15),57(16)。

实施例 2.1.3

将 823*mg*(2.0*mmol*)[6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基]乙腈的溶液先用 4.0*ml* 水合肼溶液(1*M*,甲醇中)处理,再用 20*ml* 发烟盐酸按类

似于实施例 2.1.1.g 的方法处理。残余物高真空干燥 3 小时，然后溶解在 20*ml* 二恶烷/水(2:1)中。该溶液用 10%Na_2CO_3 水溶液滴成碱性，然后用 650*mg*(251*mmol*)氯甲酸芴甲酯在 5*ml* 二恶烷中的溶液在用冰冷却的同时进行处理。使反应混合物温度缓缓升至室温，搅拌 1 小时，用 1*N* 盐酸中和使成酸性，然后倾入冰—水中。混合物用二氯甲烷提取。有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物用氯仿/甲醇(18:1)在 80*g* 硅胶上色层分离，从而在用乙醇重结晶后制得 784*mg*(75%)米色固体[6—(芴—9—基甲酯基氨甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基]乙酸，熔点 217—219°。

实施例 2.1.4

将 20*mg* *N*,*N*—二甲基氨基吡啶和 455*mg*(2.2*mmol*) *N*,*N*—二环己基碳化二亚胺在 5*ml* 二氯甲烷中的溶液在用冰冷却的同时添加到 801*mg*(2.0*mmol*)(6—叔丁酯基氨甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—基)乙酸和 324.5*mg*(3.0*mmol*)苄醇在二氯甲烷里的溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 15 分钟，使温度缓缓升至室温，搅拌 2 小时，然后倾入冰和饱和 $NaHCO_3$ 溶液中，随后混合物用二氯甲烷提取 3 次。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物用乙酸乙酯/己烷(3:2)在 100*g* 硅胶上色层分离，从而制得 730*mg*(24.4%)非晶形固体(6—叔丁酯基氨甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—基)乙酸苄酯。*MS*:490(M^+,78),434(100),416(22),390(20),91(60)。

实施例 2.1.5

将 3*ml* 三氟乙酸在用冰冷却的同时缓缓滴加到 730*mg*(1.48*mmol*)(6—叔丁酯基氨甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—基)乙酸苄酯在 3*ml* 二氯甲烷里的溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 2 小时，随后真空除去溶剂，残余物高真空干燥，残余物用 10*ml* 乙醚处理。悬浮液搅拌 1 小时，然后过滤。白色残余物用乙醚洗涤，然后高真空干燥，从而制得 720*mg*(96.4%)白色固体[6—氨甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—基]乙酸三氟乙酸苄酯(1:1)，熔点 192°。

实施例 2.1.6.*a*

将 38.6*ml* 叔丁基锂溶液(1.4*M*，己烷中)在氩气氛和—78°下在搅拌的同时缓缓滴加到 11.80*g*(41.6*mmol*)10—己基—吩噻嗪在 125*ml* 无水乙醚和 12.5*ml* *N*，*N*，*N'*，*N'*—四甲基乙二胺里的溶液中。反应混合物在—75°下搅拌 16 小时，使温度缓缓升到 0°，用 6.92*ml*(1.5 当量)*N*—甲酰基哌啶处理，在 0°下搅拌 1 小时，然后倾入冰，100*ml*0.1*N* 盐酸和 250*ml* 乙酸乙酯中。有机相用饱和 *NaCl* 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物用乙酸乙酯/己烷(1:1)在 1*kg* 硅胶上色层分离，从而制得 6.33*g*(48.8%)浅黄色油状物 10—己基—吩噻嗪—4—醛。*IR*(膜)：3064*w*，2927*m*，2854*m*，2731*w*，1689*s*，1561*m*，1455*s*，1388*w*，1336*m*，1286*m*，1259*s*，1052*w*，784*m*，750*m*，724*m*。

实施例 2.1.6.*b*

将 6*ml* 硼氢化锂溶液(2*M*,四氢呋喃中)在氩气氛和用冰冷却的同时缓缓滴加到 6.30g(20.2*mmol*)10—己基—吩噻嗪—4—醛在 60*ml* 四氢呋喃里的溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 30 分钟,然后倾入 100g 冰,100*ml*0.1*N* 盐酸和 200*ml* 乙酸乙酯中。有机相用饱和 *NaCl* 溶液洗涤,然后浓缩;残余物在冰箱中用乙酸乙酯/己烷结晶。经过滤和高真空干燥之后制得 5.75g(90.8%)(10—己基—吩噻嗪—4—基)甲醇,熔点 73.5—74.5°。

实施例 2.1.6.*c*

将 3.4*ml*(13.27*mmol*)叔丁基二苯基硅烷基氯逐滴添加到 3.20g(10.21*mmol*)(10—己基—吩噻嗪—4—基)甲醇,1.85*ml*(13.27*mmol*)三乙胺和 62*mg* 二甲氨基吡啶在 35*ml* 二氯甲烷里的冰冷却溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 30 分钟再在室温下搅拌 2 小时,然后倾入 10*ml*2*N* NaH_2PO_4 水溶液,20g 冰和 30*ml* 乙醚中。水相用乙醚提取,合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥,然后蒸发。残余物用乙醚/己烷(1:20)在 400g 硅胶上色层分离,从而制得 5.40g(95.8%)无色油状物 4—(叔丁基—二苯基—硅烷氧基甲基)—10—己基—吩噻嗪。*MS*:551(M^+,72),494(100),296(65),211(62),43(38)。

实施例 2.1.6.*d*

将 7.4*ml* 叔丁基锂溶液(1.4*M*,戊烷中)在氩气氛和—78°下缓缓滴加到 4.40g(7.97*mmol*)4—(叔丁基—二苯基—硅烷氧基甲基)—10—己基—吩噻嗪和 1.3*ml* *N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基乙二胺在

25*ml* 乙醚里的溶液中。使反应混合物温度升至 0°，搅拌 4 小时，然后用 1.33*ml*(11.96*mmol*)*N*—甲酰基哌啶处理，接着在 0°下搅拌 40 分钟。反应混合物用类似于实施例 2.1.1.*d*，*b* 的方法完成加工，并用类似于实施例 2.1.1.*d*，*b* 的方法使 6—(叔丁基二苯基硅烷氧基)甲基]—10—己基—吩噻嗪—4—醛还原。残余物用乙醚/己烷(1:3)在 400*g* 硅胶上色层分离，从而制得 1.95*g*(42%)浅黄色非晶形泡沫体[6—(叔丁基—二苯基—硅烷氧基甲基)—10—己基—吩噻嗪—4—基]甲醇。*MS*：581(*M*$^+$，100)，439(51)，386(30)，301(35)，199(40)，139(29)，43(36)。

实施例 2.1.6.*e*

将 0.68*ml*(4.36*mmol*)偶氮二羧酸二乙酯在氩气氛和用冰冷却下缓缓滴加到 1.95*g*(3.35*mmol*)[6—(叔丁基—二苯基—硅烷氧基甲基)—10—己基—吩噻嗪—4—基]甲醇，876*mg*(5.03*mmol*)苯邻二甲酰亚胺和 968*mg*(3.69*mmol*)三苯基膦在 25*ml* 四氢呋喃里的溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 2 小时，然后在室温下搅拌 20 分钟，然后用类似于实施例 2.1.1.*ea* 的方法完成加工。残余物用乙醚/己烷(1:3)在 250*g* 硅胶上色层分离，从而在用己烷沉淀之后，制得 1.74*g*(73.1%)浅黄色非晶形固体 2—[6—(叔丁基—二苯基—硅烷氧基甲基)—10—己基—吩噻嗪—4—基]—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮。*MS*：710(*M*$^+$，100)，653(61)，506(16)，370(36)，308(41)，268(40)，224(21)，160(34)，130(45)，43(43)。

实施例 2.1.6.*f*

将 1.5*g*(1.41*mmol*)2—[6—(叔丁基—二苯基—硅烷氧基甲基)—10—己基—吩噻嗪—4—基甲基]—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮在 5*ml* 二氯甲烷中的溶液与 1.5*ml* 三溴化硼溶液(1*M*,二氯甲烷中)和与 691*mg*(14.1*mmol*)氰化钠按类似于实施例 2.1.1.*f*,*b* 的方法进行反应。反应混合物倾入冰—水和乙酸乙酯中。有机相用饱和 *NaCl* 溶液洗涤,然后浓缩。残余物用乙醚/己烷(1:3)在 120*g* 硅胶上色层分离,从而制得 510*mg*(75%)浅黄色非晶形泡沫体[6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基]—10—己基—吩噻嗪—4—基]乙腈。*MS*:481(M^+,100),410(50),396(70),263(15),140(15)。

实施例 2.1.6.*g*

用类似于实例 2.1.1.*ga* 的方法,将 500*mg*(1.04*mmol*)[6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—10—己基—吩噻嗪—4—基]乙腈在 5*ml* 二恶烷中的溶液用 2*ml* 水合肼溶液(1*M*,乙醇中)处理,所得的 6—氨甲基—10—己基—吩噻嗪—4—基)乙腈用发烟盐酸在二恶烷中的溶液转化成 6—氨甲基—10—己基—吩噻嗪—4—乙酸,该酸然后与 273*mg*(1.25*mmol*)二碳酸二叔丁酯在二恶烷中的溶液用类似于实施例 2.1.1.*ga* 的方法进行反应。用氯仿/甲醇(9:1)在硅胶上色层分离之后,制得 395*mg*(85%)非晶形固体 6—[(1—叔丁氧基甲酰氨基)甲基]—10—己基—吩噻

嗪—4—乙酸。*MS*(*FAB*):447(M^++1),446(M^+)。

实施例 2.2.1

将 75*mg*[6—氨甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—基]乙酸三氟乙酸苄酯(1:1)在 3*ml N*,*N*—二甲基甲酰胺(*DMF*)中的溶液用 135*mg* N^a,N^G,N^E 三(苄酯基)—*L*—精氨酸—*N*—羟基丁二酰亚胺酯处理。用 *N*—甲基吗啉把 *pH* 值调到 8.5,随后该反应混合物在 20°下搅拌 1 小时,然后倾入稀 $NaHCO_3$ 溶液中。把沉淀产物滤出,用 5%$KHSO_4$/10%K_2SO_4溶液和蒸馏水冲洗,然后溶解在乙醇中。将该结晶固体溶解在三氟乙醇中,并在有 10%*Pd—C* 的情况下进行氢化。滤出催化剂然后使滤液蒸发。残余物溶解于 3*ml DMF* 中然后用 20.3*mg* 1—羟基苯并三唑,水和 0.05*ml* 二异丙基乙胺处理。把该溶液在搅拌的同时在 10 分钟内滴加到 89*mg O*—(1,2—二氢—2—氧代—1—吡啶基)—*N*,*N*,*N*′,*N*′—四甲基脲的四氟硼酸盐在 20*ml DMF* 里的溶液中。反应混合物再搅拌 30 分钟,然后真空浓缩。作为残余物留下的粗制品用 *HPLC* 在 *Zorbase ODS* C_{18}(8μm)柱上在梯度系统 0.1%三氟乙酸—乙醇中提纯。制得 18.2*mg* 冷冻干燥的(*S*)—8—(3—胍基丙基)—17—甲基—1,15—亚氨基—6,7,8,9,10,11—六氢—5*H*—二苯并〔*b*,*k*〕〔1,5,8〕硫杂二氮杂癸烯—7,10—二酮的三氟乙酸酯(1:1)。*MS*:439(M^+,10),327 (25)、237 (60)。

实施例 2.2.2

a) 将 4*g* 一 4—(2′, 4′—二甲氧基苯基—羟甲基)苯氧基聚苯乙烯树脂(*Novabiochem*, 0 1—64—0012) 装填在一个肽合成器(*Labortec SPG*40) 中。使该树脂悬浮在 40*ml DMF* 中并逐一用 3.3*g* $(Fmoc)_2O$, 61*mg* 4—二甲氨基吡啶和 0.85*ml* 二异丙基乙胺处理, 并在 20°下摇振 3 小时。然后使酯化了的树脂进行下列合成循环。

步骤	试剂	时间
1	*DMF*	2×1 分钟
2	20%哌啶/*DMF*	1×7 分钟
3	*DMF*	5×1 分钟
4	2.5 当量 *Fmoc*—或 *Z*—氨基酸/*DMF*+2.5 当量 1—苯并三唑—1—基—四甲基脲的六氟磷酸盐+2.5 当量二异丙基乙胺	1×90分钟
5	*DMF*	3×1 分钟
6	异丙醇	2×1 分钟

在上列各步骤中使用 30*ml* 溶剂。将 *Fmoc*—*Asp*(*OBut*)—*OH*, *Fmoc*—*Gly*—*OH* 和 *Z*—*Arg*(*Pmc*)—*OH* 按照上述规则偶合。合成完成之后, 把肽树脂悬浮在 60*ml* 乙酸/二氯甲烷(1:2)中, 并摇振 20 分钟, 随后滤出树脂, 然后使滤液浓缩。残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。有机相用 饱 和 *NaCl* 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。所得的 *Z*—*Arg*(*Pmc*) —*Gly*—*Asp*(*OBut*)—*Val*—*OH* 用

乙酸乙酯/己烷沉淀出来；产量：1.05g，*MS*：902MH^+。

b）将133*mg*1—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*´,*N*´—四甲基脲的六氟磷酸盐和0.17*ml*二异丙基乙胺添加到128*mg* 6—氨甲基—10—甲基—吩噻嗪—4—基）乙酸三氟乙酸苄酯(1:1)和270*mg* *Z*—*Arg*(*Pmc*)—*Gly*—*Asp*(*OBut*)—*Val*—*OH*在5*ml* *DMF*里的溶液中。随后反应混合物在20°下搅拌1小时，然后真空蒸发。残余物在乙酸乙酯和饱和$NaHCO_3$溶液之间进行分配。有机相用饱和*NaCl*溶液洗涤，用Na_2SO_4干燥，然后蒸发。残余物溶解在乙醚中，从而制得260*mg* 6—〔((((N^{α}—苄酯基—N^{G}—(2,5,5,7,8)—五甲基—苯并二氢吡喃—6—磺酰基)—*L*—精氨酰—甘氨酰—4—*O*—叔丁基—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰）氨甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基〕乙酸苄酯；*MS*：1274.5MH^+。

c)将255*mg*所得产物溶解在25*ml*三氟乙醇中并在有10%*Pd*—*c*的情况下氢化。滤出催化剂，使滤液蒸发。残余物溶解在20*ml**DMF*中并用0.2*ml*二异丙基乙胺处理。把所得溶液于20分钟期间在搅拌的同时滴加到379.2*mg*1—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*´,*N*´—四甲基脲的六氟磷酸盐在50*ml* *DMF*里的溶液中，该混合物在20°下搅拌1小时，接着真空浓缩，然后倾入稀$NaHCO_3$溶液中，从而析出固体并滤出，用蒸馏水冲洗滤器，然后干燥。把所得非晶形粉末溶解在20*ml*三氟乙酸/0.2*ml*苯酚/1*ml*水中。使该混合物在20°下搁置2小时，然后真空浓缩，残余物用乙醚溶解，

然后用乙酸冷冻干燥。用实施例2.2.1的方法提纯冷冻干燥物，从而制得15.8*mg* 10—甲基—4,6—环〔—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—〕吩噻嗪三氟乙酸酯(1:1)；*MS*：710MH^+。

实施例3.1.1.*a*

将12.1*ml*硫酸二甲酯在室温下充分搅拌的同时添加到20.0g(85.0*mmol*)试卤灵，17.6*g*新粉化的碳酸钾和10滴三〔2—(2—甲氧基乙氧基)乙基〕胺在150*ml*二恶烷里的悬浮液中，反应混合物接着在100°下搅拌2小时，冷却然后用150*ml*水处理。把固体滤出，用水洗涤和用P_2O_5干燥，制得11.5g(59.5%)试卤灵甲酯，熔点240—244°(分解)。

将21.2*g*连二亚硫酸钠在氩气氛和室温下分批添加到一10.0g(44.0*mmol*)试卤灵甲酯在60*ml*水和250*ml*丙酮的混合物里的悬浮液中。然后该反应混合物在氩气氛下沸腾回流3小时，冷却并用100*ml* 5%连二 亚硫酸钠溶液和300*ml*乙酸乙酯处理。分离出有机相，用$MgSO_4$干燥，然后蒸发。棕绿色固体经真空干燥，溶解在150*ml*二恶烷中，然后在氩气氛下用18.4*g*粉化碳酸钾，15滴三〔2—(2—甲氧基乙氧基)乙基〕胺和12.6*ml*硫酸二甲酯处理。反应混合物在氩气氛下加热到100°达2小时，然后用6.1*g*碳酸钾和4.2*ml*硫酸二乙酯处理，在100°氩气氛下搅拌18小时，冷却，然后倾入100*g*冰，150*ml*饱和$NaHCO_3$溶液和300*ml*乙酸乙酯中。

水相用 2×150*ml* 乙酸乙酯提取，合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发，残余物用已烷/乙醚(4:1)在 500*g* 硅胶上色层分离，用乙酸乙酯/已烷(1:2)重结晶之后，制得 6.25*g*(55.2%)白色针状结晶 3,7—二甲氧基—10—甲基—10*H*—吩恶嗪，熔点 125—127°。

实施例 3.1.1.*b*

将 12.63*ml* 正丁基锂溶液(1.6*M*，己烷中)在—78°下缓缓滴加到— 4.0*g*(15.55*mmol*)3,7—二甲氧基—10—甲基—10*H*—吩恶嗪在 15*ml* 四氢呋喃和 60*ml* 乙醚里的悬浮液中。使反应混合物的温度缓缓升至 0°，从而在—20°下短期形成一种透明溶液。在—10°下形成一种沉淀，该悬浮液在 0°下搅拌 2 小时，接着添加 2.6*ml*(1.5 当量)*N*—甲酰基哌啶并在 0°下搅拌 1 小时。把反应混合物倾入冰/0.5*N* 盐酸和乙醚中，水相用乙酸乙酯提取两次，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥然后蒸发。把橙色固体残余物溶解在 60*ml* 四氢呋喃中，随后在 0°下缓缓添加 10*ml* 2*M* 硼氢化锂溶液(在四氢呋喃中)。该混合物在 0°下搅拌 1 小时，然后用 50*ml* 饱和氯化铵溶液，冰和乙醚处理。水相用乙醚提取两次。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥然后浓缩。残余物用已烷/乙酸乙酯(2:3)的混合物在 180*g* SiO_2 上色层分离。经高真空干燥和用已烷/乙酸乙酯重结晶之后，制得 3.71*g*(83，3%)3,7—二甲氧基-10—甲基—10*H*—二苯并〔*b*，*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—甲醇，熔点 65—66°。

实施例 3.1.1.*c*

将 8.6*ml* 正丁基锂溶液（1.6*M*，已烷中）在－78°下逐滴添加到 3.3*g*(11.49*mmol*)3，7－二甲氧基-10－甲基－10*H*－二苯并〔*b*，*e*〕〔1，4〕恶嗪－ 4 －甲醇在 33*ml* 无水四氢呋喃的溶液中，从而形成一种白色沉淀。使反应混合物的温度升至 0°，搅拌 30 分钟，在 0°下用 1.96*ml*(1.5 当量) 2－(甲氧基乙氧基)甲基氯处理，于室温搅拌 1 小时，然后倾入冰，饱和氯化铵溶液和乙醚中。有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物用乙酸乙酯/已烷(1:2)的混合物在硅胶上色层分离，从而在高真空干燥之后制得 4.13*g*(95.75%)无色油状物 3,7－二甲氧基－4－〔〔(2－甲氧基乙氧基)甲氧〕－10－甲基－10*H*－二苯并〔*b*,*e*〕〔1，4〕恶嗪。*MS*:375(M^+,100)，360(11)，270(14)，256(21)，226(14)。

实施例 3.1.1.*d*

将 8．9*ml* 正丁基锂溶液在氩气氛和－78°下添加到 4.10*g*(10.92*mmol*) 3，7－二甲氧基－4－〔〔(2－甲氧基乙氧基)甲氧基〕甲基〕 －10－甲基－10*H*－二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪在 10*ml* 四氢呋喃和 40*ml* 乙醚里的溶液中。使反应混合物的温度缓缓升至 0°，搅拌 1.5 小时，随后该悬浮液用 1.82*ml*(1.5 当量)*N*－甲酰基哌啶处理，在 0°下搅拌 30 分钟，然后倾入 100*g* 冰，100*ml* 0.1*N* 盐酸和 150*ml* 乙醚中。水相用氯仿提取三次，合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。把红色残余物溶解在 50*ml* 四氢呋喃中，在 0°和氩气氛下用 5*ml* 硼氢化锂溶液（2*M*，四氢呋喃中)处理。反

应混合物在0°下搅拌30分钟，然后倾入50g冰，50ml饱和氯化铵溶液和乙醚中。水相用乙酸乙酯提取两次，合并的有机相用$MgSO_4$干燥，然后蒸发。残余物用乙酸乙酯/己烷(2:1)在200g硅胶上色层分离，从而在高真空干燥之后制得3.90g(88.1%)无色固体3,7—二甲氧基—6—〔〔(2—甲氧基乙氧基)甲氧基〕甲基〕—10—甲基—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—甲醇，熔点68—70°。

实施例3.1.1.*e*

将1.63g(1.5当量)苯邻二甲酰亚胺和2.91g(1.5当量)三苯基膦在用冰冷却的同时分批添加到3.0g(7.40*mmol*) 3,7—二甲氧基—6—〔〔(2—甲氧基乙氧基)甲氧基〕甲基〕—10—甲基—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—甲醇在40*ml*四氢呋喃里的溶液中。然后在0°下2小时期间缓缓滴加2.06g(1.6当量)重氮二羧酸二乙酯在10*ml*四氢呋喃里的溶液中。反应混合物在0°下搅拌10小时，然后倾入50*ml*水，100*ml*己烷，50*ml*甲醇和50*ml*乙酸乙酯中。把有机相分离，用饱和*NaCl*溶液洗涤，用$MgSO_4$干燥，然后浓缩。残余物用乙酸乙酯/己烷(1:1)在200g硅胶上色层分离，从而制得3.61g(93.7%)非晶形泡沫体*N*—〔〔3,7—二甲氧基—6—〔〔(2—甲氧基乙氧基)甲氧基〕甲基〕—10—甲基—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—1—基〕甲基〕—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮。*MS*：534(M^+，100)，160(8)。

实施例3.1.1.*f*

将 9.0*ml* 33%的氢溴酸乙酸溶液在氩气氛下缓缓滴加到 5.73g(10.72*mmol*) *N*—〔〔3,7—二甲氧基—6—〔〔(2—甲氧基乙氧基)甲氧基〕甲基〕—10—甲基—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—1—基〕甲基〕—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮在 60*ml* 二氯甲烷里的用冰冷却的溶液中。室温搅拌 45 分钟后，再滴加另外 2.5*ml* 33%的氢溴酸乙酸溶液，随后反应混合物于室温搅拌 2 小时，然后倾入 100*g* 冰，100*ml* 饱和 $NaHCO_3$ 溶液和 50*ml* 二氯甲烷中。水相用二氯甲烷提取两次。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物高真空干燥，接着溶解在 60*ml* *N*,*N*—二甲基甲酰胺中，然后用 5.26*g* 粉化氰钠处理。反应混合物在 60°下搅拌 45 分钟，然后冷却并倾入冰—水中。2 小时后把悬浮液过滤，用水洗涤滤渣，在高真空下用 P_2O_5 干燥，从而制得 4.66*g*(95.3%)浅黄色固体 *N*—〔3,7—二甲氧基—6—(1,3—二氧代—2，3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—10—甲基—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕—恶嗪—4—基〕乙腈，熔点 215—217°。

实施例 3.1.1.*ga*

将 270*mg*(0.57*mmol*)〔3,7—二甲氧基—6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—10—甲基—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕—恶嗪—4—基〕乙腈在 2*ml* 二恶烷和 2*ml* 浓盐酸中的悬浮液在一个封管中加热到 100°达 1.5 小时，然后冷却并倾入冰水中。把析出的沉淀滤出，用水洗涤若干次，用 P_2O_5 高真空干

燥。用丙酮/甲醇(1:1)重结晶之后，制得240*mg*(88.7%)米色固体〔3,7—二甲氧基—6—(1,3—二氧 代—2，3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基) —10—甲基—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—基〕乙酸，熔点>220°(分解)。

实施例 3.1.1.*gb*

将 2.0*ml* 水合肼乙醇溶液(1*M*)在室温下添加到 280*mg*〔3,7—二甲氧基—6—(1，3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—10—甲基—10*H*—二苯并〔 *b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—基〕乙腈的悬浮液中。反应混合物加热到 85°达 4 小时，然后冷却并倾入二氯甲烷和 10%$NaHCO_3$ 溶液中。水相用氯化乙烯提取，合并的有机部分用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物高真空干燥，用叔丁基甲基醚/甲醇重结晶后，制得 180*mg*(90.1%)米色固体 6—氨甲基—3,7—二甲氧基—10—甲基—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—乙腈，熔点 167—169°(分解)。

实施例 3.1.1.*ha*

将 200*mg*(0.42*mmol*)〔3,7—二甲氧基—6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—10—甲基—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—基〕乙酸在 1*ml* 甲醇中的溶液于室温下用 1*ml* 水合肼溶液(1*M*，乙醇中)处理，反应混合物在 80°下搅拌 4 小时，然后冷却并蒸发至干。残余物悬浮在 2*ml* 二恶烷中，悬浮液用 1*NNaOH* 溶液中和，用 140*mg*(1.5 当量)二碳酸二叔丁酯处理并

在室温下搅拌3小时。把反应混合物倾入冰，1*N* 盐酸和乙酸乙酯中，随后把有机相分离，用 $MgSO_4$ 干燥和蒸发。残余物用氯仿/甲醇(9:1)在硅胶上色层分离，从而制得 121*mg*(65%)黄色非晶形固体 6—〔〔1—叔丁氧基甲酰氨基)甲基〕—3,7—二甲氧基—10—甲基—10*H*—吩恶嗪—4—乙酸。*MS*：445(M^+)。

实施例 3.1.1.*hb*

将 150*mg*(0.46*mmol*)6—氨甲基—3,7—二甲氧基—10—甲基—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—乙腈在 2*ml* 甲醇中的溶液用 2*ml* 6*N* *NaOH* 溶液处理，并在一个封管中加热到 110°达 2 小时。反应混合物蒸发至干，残余物用 2*N* 盐酸中和。再次蒸发后，把残余物溶解在 2*ml* 二恶烷中，随后用 1*N* *NaOH* 溶液把 *pH* 调到 8，然后添加 151*mg*(0.69*mmol*)二碳酸二叔丁酯。反应混合物于室温搅拌 2 小时，然后倾入冰/2*N* 盐酸和乙酸乙酯中。把有机相分离，用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物用氯仿/甲醇(9:1)在硅胶上色层分离，从而制得 160*mg*(78.3%)黄色非晶形固体 6—〔(1—叔丁氧基甲酰氨基)甲基〕—3,7—二甲氧基—10—甲基—10*H*—吩恶嗪—4—乙酸；*MS*：445(M^+)。

实施例 3.1.2.*a*

将 5.0*g*(21.3*mmol*)试卤灵，10 滴三〔2—(甲氧基乙氧基)乙基〕胺和 3.5*ml*(1.5 当量)硫酸二乙酯在 70*ml* 二恶烷中的悬浮液在室温下混合，在 100°下搅拌 18 小时，然后倾入 50 克冰和 50*ml*

2*N* 盐酸的混合物中。把沉淀滤出，用水洗涤棕橙色滤渣。残余物在干燥器中用 P_2O_5 真空干燥之后，制得 4.15g(80.8%)试卤灵乙酯。

将 3.0g(12.44*mmol*)该产物在(130*ml* 丙酮和 16*ml* 水中的溶液用氮气流脱气 1 小时，然后用 6.0g 连二亚硫酸钠处理，在氮气氛下加热到 70°达 2 小时，冷却并倾入 2%连二亚硫酸钠溶液和乙酸乙酯的混合物中。把有机相分离，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并浓缩。残余物真空干燥并在室温氩气氛下与 7.95g(4.4 当量)碳酸钾，6.30*ml* 硫酸二乙酯，20 滴三〔2—(甲氧基乙氧基)乙基〕胺和 45*ml* 二恶烷混合。混合物在 100℃搅拌 48 小时，冷却并倒入水/乙醚。水相用 2×100*ml* 乙醚提取。合并的有机相用饱和 *NaCl* 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物用乙醚/己烷(1:12)的混合物在 300g 硅胶上色层分离，从而在重结晶之后制得 2.82g(82.3%)3,7—二乙氧基—10—乙基—10*H*—吩恶嗪，熔点 69.0—69.5°。

实施例 3.1.2.*b*

将 4.2*ml* 正丁基锂溶液(1.6*M*，己烷中)在—78°和氩气氛下缓缓滴加到 1.35g(4.51*mmol*)3,7—二乙氧基—10—乙基—10*H*—吩恶嗪在 4*ml* 无水四氢呋喃和 16*l* 乙醚里的悬浮液中。反应混合物在—78°下搅拌 15 分钟，使温度缓缓升至 0°，再在此温度搅拌 4 小时。其后在 0°下滴加 1.0*ml* *N*—甲酰基哌啶，随后把该反应混合物倾入冰/0.5*N* 盐酸和乙醚中。水相用乙醚提取两次。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物高真空干燥并溶解在 20*ml* 无

水四氢呋喃中，随后在0°下添加2.3*ml*硼氢化锂（2*M*，四氢呋喃中）。反应混合物在0°下搅拌30分钟，然后倾入冰，饱和氯化铵溶液和乙醚中。水相用乙醚提取两次。合并的有机相用$MgSO_4$干燥，然后浓缩。残余物用己烷/乙醚（3：2）在100*g*硅胶上色层分离。高真空干燥之后，制得970*mg*(65.3%)白色固体3,7—二乙氧基—10—乙基—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—甲醇，熔点71.5—72.5°。

实施例3.1.2.*Ca*

将2.1*ml*正丁基锂溶液（1.6*M*，己烷中）在—78°下添加到1.0*g*(3.04*mmol*) 3,7—二乙氧基—10—乙基—10*H*—吩恶嗪在10*ml*无水四氢呋喃里的溶液中。反应混合物在—78°下搅拌30分钟，使温度缓缓升至0°，用0.45*ml*2—（甲氧基乙氧基）甲基氯处理，于室温搅拌2小时，然后倾入冰，饱和$NaHCO_3$溶液和乙醚中。水相用乙醚提取两次，合并的有机相用$MgSO_4$干燥然后蒸发。残余物用乙醚/己烷(1：1)的混合物在100*g*硅胶上色层分离，从而在高真空干燥之后制得1.13*g*(89%)无色油状物10—乙基—3,7—二乙氧基—4—〔〔(2—甲氧基乙氧基）甲氧基〕甲基〕—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪。*MS*：417（M^+，100），388(58)，313(20)，284(44)，254(60)，226(30)。

实施例3.1.2.*Cb*

将1.92*g*(1.3当量)叔丁基二甲基硅烷基氯在10*ml*N,N—二

甲基甲酰胺中的溶液在用冰冷却的同时滴加到 3.23g(9.80*mmol*) 3,7—二乙氧基—10—乙基—10*H*—二苯并〔*b*, *e*〕〔1,4〕恶嗪—4—甲醇和 1.47g(2.2 当量)咪唑在 30*ml* *N*,*N*—二甲基甲酰胺里的混合物中。反应混合物在 0°下搅拌 30 分钟，使温度升至室温，搅拌 1 小时，然后倾入 100*ml* 水，50*ml* 乙醚和 50*ml* 己烷中。把有机相分离，用水提取两次，用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物用乙醚/己烷(1:10)在 250*g* 硅胶上色层分离，从而在高真空干燥之后，制得 4.30g(98.9%)无色固体 10—甲基—3,7—二乙氧基—4—〔(叔丁基—二甲基硅烷基)氧〕甲基〕—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪，熔点 77.5—78.5°。

实施例 3.1.2.*da*

将 1.13g(2.70*mmol*)10—乙基—3,7—二乙氧基—4—〔〔2—甲氧基乙氧基) 甲氧基〕甲基〕—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪在 2*ml* 四氢呋喃和 8*ml* 乙醚中的溶液与 2.2*ml* 正丁基锂溶液(1.6*M*，己烷中)和 0.54*ml* *N*—甲酰基哌啶用类似于实施例 3.1.1.*d* 的方法反应。也按类似于实施例 3.1.1.*d* 的方法用 1.5*ml* 硼氢化锂溶液(2*M*，四氢呋喃中)进行还原反应。用乙醚/己烷(3:1)在 80g 硅胶上色层分离粗制品和高真空干燥之后，制得 880*mg*(72.8%)无色固体 10—乙基—3,7—二乙氧基—6—〔〔(2—甲氧基乙氧基)甲氧基〕甲基〕—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—甲醇，熔点 60—62°。

实施例 3.1.2.*db*

将 7.33*ml* 正丁基锂溶液（1.6*M*，己烷中）在—78°和氩气氛下滴加到 4.0*g*(9.02*mmol*)10—乙基—3,7—二乙氧基—4—〔(叔丁基二甲基硅烷基）氧〕甲基〕—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪在 90*ml* 乙醚和 10*ml* 四氢呋喃的溶液中。使反应混合物温度升至 0°，搅拌 3 小时；用 1.85*ml* *N*—甲酰基哌啶处理，在 0°下搅拌 30 分钟，然后倾入 50*g* 冰，50*ml* 饱和 NaH_2PO_4 溶液和 100*ml* 乙醚中。水相用乙醚提取两次，合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物经高真空干燥，溶解在 50*ml* 四氢呋喃中，然后在 0°下用 5*ml* 硼氢化锂溶液(2*M*，四氢呋喃中)处理，该混合物在 0°下搅拌 30 分钟，然后倾入 50*g* 冰，50*ml* 饱和 NaH_2PO_4 溶液和 100*ml* 乙酸乙酯中。有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物用乙醚/己烷(1:2)在 250*g* 硅胶上色层分离，从而制得 3.90*g*（91%）无色油状物 10—乙基—3,7—二乙氧基—6—〔〔（叔丁基二甲基硅烷基)氧〕甲基〕—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—甲醇。*MS*：473(M^+，100)，444(32)，387 (24)，238(24)。

实施例 3.1.2.*dc*

700*mg*（1.56*mmol*)10—乙基—3,7—二乙氧基—6—〔〔(2—甲氧基乙氧基）甲氧基〕甲基〕—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—甲醇在四氢呋喃中的溶液用三苯基膦，重氮二羧酸二乙酯和苯邻二甲酰亚胺按类似于实施例 3.1.1.*e* 的方法，能够转化成 *N*—

〔〔3,7—二乙氧基—6—〔〔(2—甲氧基乙氧基)甲氧基〕甲基〕—10—己基—10*H*—二苯并〔*b*, *e*〕〔1,4〕恶嗪—1—基〕甲基〕—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮。通过用氢溴酸的乙酸溶液处理，然后用氯化钠的二甲基甲酰胺溶液处理，按类似于实施例 3.1.1.*f* 的方法能够制得 3,7—二乙氧基—10—乙基—6(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基)甲基)—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—乙腈；熔点＞205°(分解)。

实施例 3.1.2.*eb*1

将 1.64g(1.2 当量)偶氮二羧酸二乙酯在 10*ml* 四氢呋喃中的溶液在 0°下 2 小时期间内缓缓滴加到 3.73g(7.87*mmol*)10—乙基—3,7—二乙氧基—6—〔〔(叔丁基二甲基硅烷基)氧〕甲基〕—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1, 4〕恶嗪—4—甲醇，2.27g(1.5 当量)三苯基膦和 1.74g(1.5 当量) 苯邻二甲酰亚胺在 50*ml* 无水四氢呋喃里的溶液中。反应混合物于室温搅拌 4 小时，然后倾入 100g 冰，100*ml* 己烷，50*ml* 乙醚和 50*ml* 甲醇中。有机相用水提取两次，用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物 用乙醚/己烷(2：3) 在 300g 硅胶上色层分离，制得 3.59g(75.7%) *N*—〔〔10—乙基—3,7—二乙氧基—6—〔〔(叔丁基二甲基硅烷基)氧〕甲基〕—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—1—基〕甲基〕—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮，熔点 158—159°。

实施例 3.1.2.*eb*2

将 7.0*ml* 33%溴化氢的冰醋酸溶液在用冰冷却的同时缓缓滴加到 2.45*g*(4.06*mmol*) *N*—〔〔10—乙基—3,7—二乙氧基—6—〔〔(叔丁基二甲基硅烷基) 氧〕 甲基〕—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕—恶嗪—1—基〕甲基〕—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮在 20*ml* 二氯甲烷里的溶液中。使反 应混合物的温度缓缓升至室温，搅拌 1.5 小时，然后倾入 50*g* 冰，40*ml* 饱和 $NaHCO_3$ 溶液和 20*ml* 二氯甲烷中。水相用二氯甲烷提取两次。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发，残余物经高真空干燥，溶解在 15*ml* *N*，*N*—二甲基甲酰胺中，然后用 2.64*g* 粉化氰化钠处理。反应混合物在 60°下搅拌 1 小时，然后冷却并倾入冰水中。所得的悬浮液于室温搅拌 1 小时，然后过滤。滤渣用水洗涤，用 P_2O_5 高真空干燥。用丙酮/乙醇(1:1)重结晶之后，制得 1.91*g*(94.9%)〔3,7—二乙氧基—10—乙基—6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—基〕乙酸，熔点>205°(分解)。

实施例 3.1.2.*f*

将 1.0*g*(2.72*mmol*)〔3,7—二乙氧基—10—乙基—6—(1,3—二氧代—2，3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基) —二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—基〕乙酸在 40*ml* 二恶烷和 40*ml* 浓盐酸中的溶液在一个封管中加热到 100°达 2 小时，然后冷却并蒸发至干。残余物在高真空中干燥过夜，然后溶解在 30*ml* 二恶烷/水(2:1)中。把该溶液冷却到 0°，用 1*N* *NaOH* 逐滴处理直到 *pH* 达到～8 为止。

该混合物再用 742*mg*(3.4*mmol*)二碳酸二叔丁酯分批处理，并于室温搅拌 1 小时。将反应混合物倾入冰—水和二氯甲烷中，用 1*M* 盐酸中和到略呈酸性。把有机相分离，用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物用氯仿/甲醇(9:1)在 150*g* 硅胶上色层分离，从而在用氯仿/乙腈重结晶后，制得 1.16*g*(87.6%) 米色固体 3，7—二乙氧基—10—乙基—6—〔((1—叔丁基甲酰氨基)甲基)—10*H*—二苯并〔*b*，*e*〕〔1，4〕恶嗪—4—基〕乙酸，熔点＞230°(分解)。

实施例 3.1.3.

将 173*mg*(1.1 当量) *N*，*N*—二环己基碳化二亚胺在 1*ml* 二氯甲烷中的溶液 缓缓滴加到 370*mg*(0.76*mmol*) 3，7—二乙氧基—10—乙基—6—〔((1—叔丁氧基甲酰氨基)甲基)—10*H*—二苯并〔*b*，*e*〕〔1，4〕恶嗪—4—基〕 乙酸，100*mg* 苄醇和 20*mg* *N*，*N*—二甲氨基吡啶在 2*ml* 二氯甲烷中的用冰冷却的溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 1 小时，然后使温度缓缓升至室温，再搅拌 3 小时，把沉淀出的固体滤出并用二氯甲烷洗涤，有机滤液用 5*ml* 饱和 $NaHCO_3$ 溶液和 5*ml* 1*N* 盐酸洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物用乙酸乙酯/己烷(1:1)在硅胶上色层分 离 ，从而在用乙酸乙酯/己烷重结晶之后，制得 230*mg*(52.5%) 浅黄色固体〔3，7—二乙氧基—10—乙基—6—〔((1—叔丁氧基—甲酰氨基) 甲基) —10*H*—二苯并〔*b*，*e*〕〔1，4〕恶嗪—4—基〕乙酸苄酯，熔点 124—126°。

实施例 3.2.1.

a)将 15.83*g* 1—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*′*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐和 9*ml N*—甲基吗啉添加到 13.65*g Z—Asp*(*OBut*)—*OH*·H_2O 和 15.9*g Val—OB*ₓ·*TosOH* 在 250*ml DMF* 里的溶液中。搅拌 2 小时之后，把该反应混合物真空蒸发，残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。有机相用 5%$KHSO_4$/10% K_2SO_4 溶液，水，饱和 $NaHCO_3$ 溶液，水和饱和 *NaCl* 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤和蒸发。残余物用乙醚/己烷结晶，制得 17.,5*g Z—Asp*(*OBut*)—*Val*—*OBzl*，熔点 99°;〔*α*〕^{20}—27.7°(*C*=1，*MeOH*)。

b) 将 10.25*g Z—Asp*(*OBut*)—*Val*—*OBzl* 在 150*ml* 甲醇中的溶液在有 10%*Pd*—*C* 的情况下地行氢化。滤出催化剂，使滤液蒸发。残余物溶解在 30*ml DMF* 中，随后添加 6.12*g Z—Gly—OSu*，用 *N*—甲基吧啉调节 *pH* 到 8.5。反应混合物在 20°下搅拌 18 小时，然后用类似于上列段落 *a*) 的方法完成加工。将所得的油状物溶解在甲醇/水中，并用 10%*Pd*—*C* 进行氢化，随后把催化剂滤出。使滤液蒸发，残余物用甲醇/二甲醚结晶，从而制得 5.52*g Gly—Asp*(*OBut*)—*Val*; *MS* 346 MH^+，

c)将 3*g Gly—Asp*(*OBut*)—*Val* 和 5.86*g* Z_3—*Arg*—*OSu* 在 50*ml DMF* 中的悬浮液 的 *pH* 用 *N*—甲基吗啉调到 8.5。混合物在 20°下搅拌 20 小时，然后倾入稀 $KHSO_4/K_2SO_4$ 中。把析出的产物滤出，用乙酸乙酯重结晶，从而制得 5.3*g* Z_3—*Arg*—*Gly*—*Asp*(

OBut）—*Val*—*OH*；*MS*：904MH^+。

d）将 130*mg*〔3,7—二乙氧基—10—乙基—6—〔((1—叔丁氧基甲酰氨基)甲基)—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—基〕乙酸苄酯在 3*ml* 三氟乙酸中的溶液在 20°下搁置 15 分钟，然后真空浓缩。残余物溶解在 3*ml DMF* 中，随后用二异丙基乙胺把 *pH* 调到 8.5，然后在 0°下添加 207.9*mg* Z_3—*Arg*—*Gly*—*Asp*—(*OBut*)—*Val*—*OH*，34*mg* 1—羟基—苯并三唑·H_2O 和 74.3*mg O*—(1,2—二氢—2—氧代—1—吡啶)—*N*,*N*,*N*´*N*´—四甲基脲的四氟硼酸盐。用二异丙基乙胺把 *pH* 调到 8.5，随后反应混合物在 20°下搅拌 2 小时，接着滴加到稀 $NaHCO_3$ 溶液中。把沉淀出的固体抽滤出，然后用乙醇结晶，从而制得 207*mg*〔6—(*N*^{a}*N*^{G}*N*^{E}—三苄酯基)—*L*—粗氨酰—甘氨酰—4—*O*—叔丁基—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰)氨甲基)—3,7—二乙氧基—10—乙基—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪—4—基〕乙酸苄酯；*MS*：1362.5MH^+。

e）将 190.5*mg* 所得产物溶解在 25*ml* 三氟乙酸中，然后在有 10% *Pd*—*c* 的情况下氢化。把催化剂滤出，滤液真空浓缩。残余物溶解在 20*ml DMF* 中，用 18.9*mg* 1—羟基苯并三唑·H_2O 处理，所得溶液在搅拌的同时，在 20 分钟期间滴加到 208*mg O*—(1,2—二氢—2—氧代—1—吡啶基）—*N*，*N*，*N*´,*N*´—四甲基脲的四氟硼酸盐和 0.12*ml* 二异丙基乙胺在 50*ml DMF* 里的溶液中，随后反应混合物在 20°下搅拌 1 小时，然后滴加到稀 $NaHCO_3$ 溶液中。把沉淀

出的固体滤出，用水洗涤，然后溶解在10*ml*三氟乙酸中。1小时后将该溶液真空蒸发，残余物用乙酸冷冻干燥。用实施例2.2.1.所述的*HPLC*提纯冷冻干燥物并作为冷冻干燥物分离出来，从而制得99*mg*4,6—环〔—乙酰—*L*—粗氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰氨甲基—〕—3,7—二乙氧基—10—乙基—10*H*—二苯并〔*b*,*e*〕〔1,4〕恶嗪三氟乙酸；*MS* 796MH^+。

实施例4.1.1.*a*

将40.0g(0.174*mol*)4,4′—二甲氧基二苯胺和11.0g(0.341*mol*)硫黄的混合物磨成细粉，在一个装有机械搅拌器的烧瓶中用0.2g(0.78*mmol*)碘处理。把固体残余物在搅拌的同时加热到185°，使所得的熔体搅拌1小时，待气体的放出结束后加热到195°达5分钟然后冷却。将该固化的熔体溶解在蒸汽浴上的600*ml*乙腈中。然后使该混合物趁热过滤，随后使滤液在0°下搁置直到结晶完成为止。把该沉淀滤出并干燥，从而制得35.2g(78%)浅褐色结晶3,7—二甲氧基—吩噻嗪，熔点193—194°。

实施例4.1.1.*b*

将21.75g(83.9*mmol*)3,7—二甲氧基—吩噻嗪，43.36g(0.34*mmol*)干燥的粉状碳酸钾，25.22g(0.20*mol*)硫酸二甲酯和1.35g(4.19*mmol*)三〔2—(2—甲氧基乙氧基)乙基〕胺在300*ml*甲苯中的悬浮液在110°搅拌1小时，然后冷却并倾入1升冰—水中。该混合物用2*N*盐酸轻微酸化，然后用乙酸乙酯提取。合并的有机

相用饱和 $NaCl$ 溶液提取，用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物用乙醇/丙酮结晶，从而在干燥之后制得 18.4g(80.2%)白色固体 3,7—二甲氧基—10—甲基吩噻嗪，熔点 166—167°。

实施例 4.1.1.*c*

将 16.25*ml* 正丁基锂溶液(1.6*M*，己烷中)在—78°和氩气氛下滴加到 5.46g(10.0*mmol*)3,7—二甲氧基—10—甲基吩噻嗪在 100*ml* 乙醚/四氢呋喃(4:1)里的溶液中。反应混合物在—70°下搅拌 15 分钟，使温度缓缓升至 0°，搅拌 2 小时，然后在 0°用 3.39g (30.0*mmol*)*N*—甲酰基哌啶处理。在 0°下搅拌 2 小时之后把该混合物倾入 500*ml* 冰—水中，随后用 0.5*N* 盐酸轻微酸化并用乙酸乙酯提取，合并的有机相用饱和 $NaCl$ 溶液提取，用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物用丙酮结晶，从而在干燥之后制得 5.42g(90%)红色固体 3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—醛，熔点 150°。

实施例 4.1.1.*da*

将 20.0*ml* 硼氢化锂溶液(1*M*，四氢呋喃中)在氩气氛下和用冰冷却的同时缓缓滴加到 5.42g(18.0*mmol*)3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—醛在 90*ml* 四氢呋喃里的溶液中。反 应混合物在 0°下搅拌 15 分钟，使温度缓缓升至室温，搅拌 1 小时，然后倾入冰—水中。该混合物用 0.5*N* 盐酸酸化至 $pH=4$，并用乙酸乙酯提取三次。合并的有机相用饱和 $NaCl$ 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物高真空干燥。

将所得的粗制品3，7—二甲氧基—10—甲基吩噻嗪—4—甲醇溶解于100*ml*N，N—二甲基甲酰胺中，该溶液在用冰冷却的同时被用2.45g(36.0*mmol*)咪唑和3.26g(21.6*mmol*)叔丁基二甲基氯硅烷在10*ml* N,N—二甲基甲酰胺中的溶液处理。使反应混合物的温度升至室温，搅拌4小时，然后倾入冰—水中，随后把该混合物用乙酸乙酯提取三次。合并的有机相用水和饱和*NaCl*溶液提取，用$MgSO_4$干燥，然后蒸发。残余物高真空干燥。用己烷重结晶之后制得5.0g(66.2%)红色结晶4—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪，熔点110—111°。

实施例4.1.1.*db*

将1.90g(6.32*mmol*)3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—醛在30*ml*四氢呋喃中的溶液用7.6*ml*硼氢化锂溶液(1*M*，四氢呋喃中)按类似于实施例4.1.1.*da*方法地行还原。把所得的3，7—二甲氧基—10—甲基吩噻嗪—4—甲醇溶解在20*ml*四氢呋喃中，随后在—78°下添加入4.36*ml*正丁基锂溶液(1.6*M*，己烷中)。使反应混合物温度缓缓升至0°，然后用1.02g(8.19*mmol*)2—甲氧基—乙氧基—甲基氯处理，在室温下搅拌2小时，最后倾入冰—水/饱和$NaHCO_3$溶液中。在用乙醚三次提取之后，用*NaCl*溶液洗涤合并的有机相，用$MgSO_4$干燥，然后蒸发。残余物用乙醚/己烷(3:2)在硅胶上色层分离，从而制得2.09g(84.6%)无色油状物3,7—二甲氧基—4—(2—甲氧基—乙氧基甲氧基甲基)—10—甲

基—吩噻嗪 *MS*：391（M^+，100），376(40)，288(12)，272(17)，256(13)，242(13)，128(10)。

实施例 4.1.1.*ea*

将 4.56g(10.9*mmol*)4—(叔丁基二甲基硅烷氧基甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪在 50*ml* 乙醚/四氢呋喃（4:1）中的溶液用类似于实施例 4.1.1.*c* 的方法与 7.5*ml* 正丁基锂溶液（1.6*M*，己烷中）和 1.89g（16.84*mmol*）*N*—甲酰基哌啶反应。把所得的 3,7—二甲氧基—4—(叔丁基二甲基硅烷基甲氧基)—10—甲基吩噻嗪—4—醛溶解在 50*ml* 四氢呋喃中，并按类似于实施例 4.1.8.*b* 的方法用 12.0*ml* 硼氢化锂溶液（1*M*，四氢呋喃中）进行还原。反应混合物倾入冰/1*MNaH*$_2$*PO*$_4$ 溶液中，随后该混合物用乙酸乙酯提取三次。合并的有相机用饱和 *NaCl* 溶液洗涤，用 *MgSO*$_4$ 干燥，然后浓缩。残余物用乙酸乙酯/己烷（1:1）在硅胶上色层分离，从而在用乙酸乙酯/己烷(1:1)重结晶和干燥之后，制得 3.30g(67.6%)白色固体〔6—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基〕甲醇，熔点 46—47°。

实施例 4.1.1.*ea*

将 8.31g(21.73*mmol*)3,7—二甲氧基—4—(2—甲氧基—乙氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪在 100*ml* 乙醚/四氢呋喃(4:1)中的溶液用类似于实施例 4.1.1.*c* 的方法，与 17.6*ml* 正丁基锂溶液（1.6*M*，己烷中）和 3.68g(32.6*mmol*)*N*—甲酰基哌啶反应。把所

得的3,7—二甲氧基—6—(2—甲氧基—乙氧基甲氧基甲基)—10—甲基吩噻嗪—4—醛溶解在100*ml*四氢呋喃中并按类似于实施例4.1.8.*b*的方法，用22*ml*硼氢化锂溶液(1*M*，四氢呋喃中)进行还原。粗制品用乙酸乙酯/己烷(1:1)在硅胶上色层分离，从而在高真空干燥之后，制得6.44*g*(70.3%)浅黄色油状物〔3,7—二甲氧基—6—(2—甲氧基—乙氧基甲氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基〕甲醇。

MS：421(*M*$^+$，100)，406(24)，316(10)。

实施例4.1.1.*fa*

将1.44*g*(3.21*mmol*)〔6—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基〕甲醇，0.70*g*(4.75*mmol*)苯邻二甲酰亚胺和0.92*g*(3.5*mmol*)三苯基膦在15*ml*四氢呋喃中的溶液用类似于实施例4.1.1.*fb*的方法与0.67*g*(3.84*mmol*)偶氮二羧酸二甲酯在3*ml*四氢呋喃中的溶液反应。同样用类似于实施例4.1.1.*fb*的方法来完成加工和色层分离。在用乙醇/甲苯重结晶之后，制得0.60*g*(32.3%)白色固体2—〔6—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基甲基〕—2，3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮。

MS：576(*M*$^+$，100)，561(12)，505(19)，504(57)，489(19)，444(9)，298(14)，160(9)，75(13)。

实施例4.1.1.*fb*

将 3.19g(18.32mmol)偶氮二羧酸二甲酯在 10ml 四氢呋喃中的溶液在氩气氛和用冰冷却的同时在 4 小时期间添加到 6.49g(15.24mmol)〔3,7—二甲氧基—6—(2—甲氧基—乙氧基甲氧基—甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基〕甲醇，2.68g(18.11mmol)苯邻二甲酰亚胺和 4.40g(16.77mmol)三苯基膦在 75ml 四氢呋喃里的溶液中。反应混合物在 0°下再搅拌 2 小时，使温度缓缓升至室温，然后倾入冰—水和乙酸乙酯中。把该混合物用己烷和乙醇处理，随后剧烈摇振。把有机相分离，用饱和 $NaCO_3$ 溶液和饱和 $NaCl$ 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥然后蒸发，残余物用乙酸乙酯/己烷(1:1)在硅胶上色层分离。用甲醇重结晶之后，制得 6.83g(81.2%)白色固体 2—〔3,7—二甲氧基—6—(2—甲氧基—乙氧基甲氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基甲基〕—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮，熔点 135—137°。

实施例 4.1.1.*ga*

按类似于实施例 4.1.8.*f* 的方法，将 500mg(0.77mmol)2—〔6—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基甲基〕—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮在二氯甲烷中的溶液与三溴化硼溶液(1*M*，二氯甲烷中)反应，所得产物与 *N*,*N*—二甲基甲酰胺内的氰化钠反应，从而制得 317mg(92%)黄色固体〔6—(1,3—二氧代—2，3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基〕

乙腈；熔点 159—160°。

实施例 4.1.1.*gb*

将 12.5*ml* 氢溴酸(33%，冰醋酸中)在氩气氛和用冰冷却的同时缓缓滴加到 6.81g(12.36*mmol*)2—〔3,7—二甲氧基—6—(2—甲氧基—乙氧基甲氧基甲基)—10—甲基—吩噻嗪—4—基甲基〕—2,3—二氢 1*H*—异吲哚—1,3—二酮在 80*ml* 二氯甲烷里的溶液中。使反应混合物的温度升至室温，搅拌 1 小时，用 6*ml* 氢溴酸(33%，冰醋酸中)处理，再搅拌 1 小时，然后倾入 300*ml* 用冰冷却的饱和 $NaCHO_3$ 溶液中。该混合物用二氯甲烷提取三次，合并的有机相用饱和 *NaCl* 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物高真空干燥 1 小时，然后溶解在 80*ml* *N*,*N*—二甲基甲酰胺中，随后添加 5.8g(120*mmol*)氰化钠。反应混合物在 60°下搅拌 30 分钟，冷却并倾入 350*ml* 冰—水中。把沉淀出的产物滤出，用水洗涤，用 P_2O_5 干燥，然后用甲醇/丙酮重结晶。干燥之后，制得 4.92g(84.5%)黄色固体〔6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基〕乙腈，熔点 159—160°。

实施例 4.1.1.*h*

将 8.0*ml* 水合肼溶液(1*M*，乙醇中)在室温下添加到 1.0g(2.12*mmol*)〔6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基〕乙腈在

10*ml* 二恶烷里的溶液中。反应混合物在 80°下搅拌 3 小时，冷却，用 200*ml* 10% Na_2CO_3 溶液处理并充分搅拌。该混合物用二氯甲烷提取三次，合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物高真空干燥后溶解在 30*ml* 二恶烷中，随后添加 30*ml* 浓盐酸。反应混合物在一个封管中加热到 100°达 2 小时，冷却并蒸发至干，残余物经高真空干燥后溶解在 10*ml* 二恶烷/水(2:1)中。通过滴加 1*N* *NaOH* 水溶液把溶液的 *pH* 调至 8，在用冰冷却的同时用 600*mg* (2.74*mmol*)二碳酸二叔丁酯在 5*ml* 二恶烷中的溶液处理，室温搅拌 1 小时，然后倾入冰—水中。把该混合物用 0.5*N* 盐酸轻微酸化，然后用二氯甲烷提取三次。合并的有机相用 *NaCl* 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物用甲醇/氯仿(9:1)在硅胶上色层分离，从而在干燥之后制得 580*mg*(59.5%)非晶形固体(6—叔丁酯基—氨甲基—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基乙酸。*MS*：460(M^+，65)，404(36)，386(100)，341(68)，360(17)，284(32)，269(12)，256(20)，149(12)，59(42)，57(30)，41(50)。

实施例 4.1.2.

将 510*mg*(1.081*mmol*)〔6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基〕乙腈在 20*ml* 二恶烷和 20*ml* 发烟盐酸中的溶液在一个封管中加热到 100°达 1 小时。使反应混合物冷却并倾入 250*ml* 冰—水中。把固体滤出，用水洗涤，用 P_2O_5 干燥，从而制得 400*mg*(75.

4%)米色固体〔6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基吩噻嗪—4—基〕乙酸。

IR(*KBr*) ：3357*w*(*br.*)，3092*w*，2938*w*，2834*w*，1772*w*，1715*w*，1584*w*，1463*w*，1436*w*，1391*w*，1346*w*，1259*w*，1181*w*，1048*m*，801*w*，719*m*。

实施例 4.1.3.

将 158*mg*(0.77*mmol*)*N*,*N*—二环己基碳化二亚胺在二氯甲烷中的溶液逐滴添加到 3.20*mg*(0.695*mmol*)(6—叔丁酯基氨甲基—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基)乙酸，90.2*mg*(0.84*mmol*)苄醇和 20*mg* *N*，*N*—二甲基氨基吡啶在 2.5*ml* 二氯甲烷里的用冰冷却的溶液中。反应混合物于室温下搅拌过夜然后过滤，滤渣用二氯甲烷洗涤。合并的滤液用饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物用乙酸乙酯/己烷(1:4)在硅胶上色层分离，从而在用乙醇结晶和干燥之后，制得 280*mg*(73.3%)白色结晶(6—叔丁酯基氨甲基—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基)乙酸苄酯，熔点 131—132°。

实施例 4.1.4.

将 4*ml* 三氟乙酸在用冰冷却的同时添加到 275*mg*(0.5*mmol*)(6—叔丁酯基氨甲基—3，7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基) 乙酸苄酯在 1.5*ml* 二氯甲烷里的溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 30 分钟，然后蒸发至干，残余物悬浮在乙醚/己烷中，把该悬浮

液过滤，滤渣高真空干燥，从而制得 260*mg*(92%)白色固体(6—氨甲基—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基)乙酸三氟乙酸苄酯(1:1)，熔点 196°。

MS：450(M^+—CF_3COOH，100)，435(50)，91(24)。

实施例 4.1.5.*a*

将 15.0g(57.8*mmol*)3,7—二甲氧基吩噻嗪，31.9g(0.231*mmol*)粉状碳酸钾，61.29g(0.289*mol*)1—碘己烷和 1.6g(5.0*mmol*)三〔2—(2—甲氧基甲氧基) 乙基〕胺加热到 110°达 64 小时。用类似于实施例 4.1.1.*b* 的方法完成加工。在用乙酸乙酯/己烷(1:4)在硅胶上色层分离之后，制得 18.33g(91.8%)棕色油状物 10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪。

MS:371(M^+，39)，300(11)，286(100)，243(7)。

实施例 4.1.5.*b*

将 3.42g(10.0*mmol*)10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪在 50*ml* 乙醚/四氢呋喃(4：1) 中的溶液用类似于实施例 4.1.1.*c* 的方法，与 8.12*ml* 正丁基锂溶液(1.6*M*，己烷中)和 3.35g(29.6*mmol*)*N*—甲酰基哌啶进行反应，该产物用乙酸乙酯/己烷(1:4)在硅胶上色层分离，从而制得 2.39g(64.4%)红色油状物 10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—醛。

MS：371(M^+，39)，300(11)，286(100)，243(7)。

实施例 4.1.5.*c*

将 2.39g(6.43*mmol*)10—己基—3,7—二甲氧基吩噻嗪—4—醛在 30*ml* 四氢呋喃中的溶液按类似于实施例 4.1.1.*da* 的方法，用 7.0*ml* 硼氢化锂溶液(1*M*，四氢呋喃中)进行还原。所得的 10—己基—3,7—二甲氧基吩噻 嗪 —4—甲醇用实施例 4.1.1.*db* 的方法与 4.0*ml* 正丁基锂溶液(1.6*M*，己烷中)和 1.0g(8.0*mmol*)2—甲氧基乙氧基甲基氯反应。用乙醚/己烷(3:2)在硅胶上色层分离之后，制得 2.33g(78.5%)浅黄色油状物 10—己基—3,7—二甲氧基—4—(2—甲氧基—乙氧基甲氧基甲基)—吩噻嗪。

MS:461(M^+，83)，376(100)，356(16)，256(23)，242(27)，241(13)，228(9)，59(15)，45(17)，43(26)。

实施例 4.1.5.*d*

将 8.0g(17.33*mmol*)10—己基—3,7—二甲氧基—4—(2—甲氧基—乙氧基甲氧基甲基) —吩噻嗪在 100*ml* 乙醚/四氢呋喃(4:1)中的溶液用类似于实施例 4.1.1.*c* 的方法与 12.0*ml* 正丁基锂溶液(1.6*M*，己烷中)和 2.94g(26.0*mmol*)*N*—甲酰基哌啶反应。把所得的 3,7—二甲氧基—10—己基—6—(2—甲氧基—乙氧基甲氧基甲基)吩噻嗪—4—醛溶解在 100*ml* 四氢呋喃中，并按类似于实施例 4.1.8.*b* 的方法，用 22*ml* 硼氢化锂(1*M*，四氢呋喃中)进行还原。该产物用乙酸乙酯/己烷(1:1)在硅胶上色层分离，从而在高真空干燥之后，制得 4.41g(51.7%)浅黄色油状物〔10—己基—3,7—二甲氧基—6—(2—甲氧基—乙氧基甲氧基甲基)—吩噻嗪—4—

基〕甲醇。

MS：491(M^+，100)，407(24)，406(90)，386(9)。

实施例 4.1.5.*e*

将 11.38g(24.65*mmol*)〔10－己基－3,7－二甲氧基－6－(2－甲氧基－乙氧基甲氧基甲基)－吩噻嗪－4－基〕甲醇，5.44g(37.0*mmol*)苯邻二甲酰亚胺和 7.11g(27.1*mmol*)三苯基膦在 100*ml* 四氢呋喃中的溶液用类似于实施例 4.1.1.*fb* 的方法，与 5.15g(29.6*mmol*)偶氮二羧酸二甲酯反 应。也用类似于实施例 4.1.1.*fb* 的方法完成加工和色层分离。用乙醇重结晶之后，制得 14.13g(92.3%)白色固体 2－〔10－己基－3，7－二甲氧基－6－(2－甲氧基－乙氧基甲氧基甲基)－吩噻嗪－4－基甲基〕－2,3－二氢－1*H*－异吲哚－1,3－二酮，熔点 86－87°。

实施例 4.1.5.*f*

用类似于实施例 4.1.1.*gb* 的方法，将 13.32g(21.24*mmol*) 2－〔10－己基－3，7－二甲氧基－6－(2－甲氧基－乙氧基甲氧基甲基)－吩噻嗪－4－基甲基〕－2,3－二氢－1*H*－异吲哚－1,3－二酮在 70*ml* 二氯甲烷中的溶液用总量为 30*ml* 的氢溴酸(33%，冰醋酸中)处理，使该产物与 10.4g(0.212*mol*)氰化钠在 70*ml* *N*，*N*－二甲基甲酰胺中的溶液反应。用乙醇/叔丁基甲基醚重结晶之后，制得 9.45g(81.3%)黄色固体〔6－(1,3－二氧代－2,3－二氢－1*H*－异吲哚－2－基甲基)－10－己基－3,7－二甲氧基－吩噻

嗪—4—基〕乙腈，熔点 186—187°。

实施例 4.1.5.g

用类似于实施例 4.1.1.*h* 的方法，从 2.16g(4.0*mmol*)〔6—(1,3—二氧代—2，3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基〕乙腈在 20*ml* 二恶烷中的溶液开始，使用 8.0*ml* 水合肼溶液(1*M*，乙醇中)，40*ml* 浓盐酸和 1.09g(5.0*mmol*)二碳酸二叔丁酯在二恶烷中的溶液反应，制得 1.25g(58.9%)非晶形固体(6—叔丁酯基氨甲基—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基)乙酸。

MS：531(*M*$^+$+1，38)，530(*M*$^+$，100)，475(10)，474(10)，429(15)，414(55)，389(75)，345(12)。

实施例 4.1.6.

将 610*mg*(1.15*mmol*)(6—叔丁酯基氨甲基—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基)乙酸，150*mg* (1.38*mmol*)苄醇和 30*mg* *N*,*N*—二甲氨基吡啶在 5*ml* 二氯甲烷中的溶液用类似于实施例 4.1.3.的方法，与 261*mg*(1.26*mmol*)*N*,*N*—二环己基碳化二亚胺在二氯甲烷中的溶液反应。同样用类似于实施例 4.1.3.的方法来完成加工和色层分离。用乙醇重结晶和干燥之后，制得 370*mg*(51.8%)白色固体(6—叔丁酯基氨甲基—10—己基—3，7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基)乙酸苄酯。

MS：(*FAB*)：620(*M*$^+$，100)，564(16)，521(12)，479(22)。

实施例 4.1.7.

用类似于实施例 4.1.4.的方法把(6—叔丁酯基氨甲基—10—己基—3，7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基)乙酸苄酯转化成(6—氨甲基—3,7—二甲氧基—10—己基—吩噻嗪—4—基)乙酸三氟乙酸苄酯(1:1)。

实施例 4.1.8.*a*

将 10.0g(38.56*mmol*)3,7—二甲氧基—吩噻嗪，21.3g(0.154*mol*)粉状碳酸钾，33.0g(0.193*mol*)苄基溴和 1.3g(4.0*mmol*)三〔2—(2—甲氧基乙氧基) 乙基〕胺加热到 110°达 2 小时，用类似于实施例 4.1.1.*b* 的方法完成加工。用乙酸乙酯/己烷(1:4)在硅胶上色层分离和用乙醇/水(9:1)重结晶之后，制得 12.06g(89.5%)白色结晶 10—苄基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪，熔点 110°。

实施例 4.1.8.*b*

将 10.0g(28.6*mmol*)1—苄基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪在 150*ml* 乙醚/四氢呋喃(4: 1) 中的溶液用类似于实施例 4.1.1.*c* 的方法，与 21.5*ml* 正丁基锂溶液(1.6*N*，己烷中)和 4.9g(42.9*mmol*)*N*—甲酰基哌啶反应。

把所得的粗制品 10—苄基—3，7—二甲氧基吩噻嗪—4—醛溶解在 150*ml* 无水四氢呋喃中，随后该溶液在 0°下用 31.5*ml* 硼氢化锂溶液(1*M*，四氢呋喃中)处理。使反应混合物的温度缓缓升至室温，搅拌 1 小时，然后倾入冰—水中，用 0.5*N* 盐酸把 *pH* 调到 3

—4。该混合物用乙酸乙酯提取。合并的有机相用饱和 $NaCl$ 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥然后蒸发。用乙酸乙酯/己烷(1:2)在硅胶上色层分离之后，制得8.0g(73.7%)白色非晶形固体(10—苄基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基)甲醇。

MS：379(M^+，8)，289(19)，288(100)，91(27)，65(11)。

实施例 4.1.8.*c*

将 21.9g(57.7*mmol*)(10—苄基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基)甲醇和 8.57*g*(0.126*mol*)咪唑在 300*ml* *N*，*N*—二甲基甲酰胺中的溶液用类似于实施例 4.1.1.*da* 的方法，与 10.47*g*(69.4*mmol*)叔丁基二甲基氯硅烷在 25*ml* *N*,*N*—二甲基甲酰胺中的溶液反应。用己烷/叔丁基甲基醚重结晶之后，制得 22.2*g*(77.9%)白色固体 10—苄基—4—(叔丁基—二甲基—硅烷基甲氧基)—3,7—二甲氧基—吩噻嗪，熔点 55°。

实施例 4.1.8.*d*

将 4.93*g*(10.0*mmol*) 10—苄基—4—(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基) —3,7—二甲氧基—吩噻嗪在 50*ml* 乙醚/四氢呋喃(4:1)中的溶液用类似于实施例 4.1.1.*c* 的方法，与 7.5*ml* 正丁基锂溶液(1.6*M*，己烷中)和 1.47*g*(13.0*mmol*)*N*—甲酰基哌啶反应，把所得的 10—苄基—3,7—二 甲氧基—6—(叔丁基—二甲基硅烷氧基甲基) 吩噻嗪—4—醛溶解在 50*ml* 四氢呋喃中，并按类似于实施例 4.1.8.*b* 的方法，用 10.0*ml* 硼氢化锂溶液(1*M*，四氢

呋喃中)还原。用类似于实施例 4.1.1.*ea* 的方法使该反应混合物完全加工和色层分离。经高真空干燥之后，制得 3.72g(71.9%)非晶形白色固体 10—苄基—6—(叔丁基—二甲基硅烷氧基甲基)—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基甲醇。

MS：523(M^+，8)，434(14)，433(33)，432(100)，360(11)，91(22)，75(7)。

实施例 4.1.8.*e*

将 3.19g(6.09*mmol*)10—苄基—6—(叔丁基—二甲基硅烷氧基甲基)—3，7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基甲醇，1.34g(9.10*mmol*)苯邻二甲酰亚胺和 1.75g(6.67*mmol*)三苯基膦在 30*ml* 四氢呋喃中的溶液用类似于实施例 4.1.1.*fb* 的方法，与 1.27g(7.29*mmol*)偶氮二羧酸二甲酯的溶液反应。同样用类似于实施例 4.1.1.*fb* 的方法完成加工和色层分离。用乙醇重结晶之后，制得 3.27g(82.2%)浅黄色固体 2—〔10—苄基—6—叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基甲基〕—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1,3—二酮。

MS：652(M^+，8)，563(26)，562(56)，561(100)，490(18)，489(10)，91(16)。

实施例 4.1.8.*f*

将 5.0*ml* 三溴化硼溶液(1*M*，二氯甲烷中)在用冰冷却的同时在氩气氛下缓缓滴加到 3.25g(4.97*mmol*)2—〔10—苄基—6—

(叔丁基—二甲基—硅烷氧基甲基)—3,7—二甲氧基— 吩噻嗪—4—基甲基〕—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—1，3—二酮在 25*ml* 二氯甲烷里的溶液中。反应混合物在 0°下 搅 拌 1 5 分钟，在室温下搅拌 2 小时，用类似于实施例 4.1.1.*g b* 的方法完成加工并使产物与 3.25g(50.0*mmol*) 氰化钠反应。用乙酸乙酯结晶之后，制得 2.71g (99%)黄色固体〔10—苄基—6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基〕乙腈，熔点 230°。

实施例 4.1.8.*g*

将 1.09g(2.0*mmol*)〔10—苄基—6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基) —3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基〕乙腈在 10*ml* 二恶烷中的溶 液用类似于实施例 4.1.1.*h* 的方法，与 10.0*ml* 水合肼溶液(1*M*，乙醇中) 反应。所得的产物溶解在 20*ml* 乙醇中并用 20*ml*6*N NaOH* 水溶液处理，随后该混合物在 110°下搅拌 2 小时，然后蒸发至干。残余物用 2*N* 盐酸中和，然后使溶液浓缩。残余物高真空干燥，接着与 654*mg*(3.0*mmol*)二碳酸二叔丁酯在二恶烷中的溶液用类似于实施例 4.1.1.*h* 的方法反应。用类似于实施例 4.1.1.*h* 的方法完成加工和色层分离。干燥以后，制得 650*mg*(60.5%)非晶形固体(10—苄基—6—叔丁酯基氨甲基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基)乙酸。

MS：536(M^+，5)，445(27)，389(42)，371(33)，345(71)，97(29)，83(34)，71(45)，69(65)，57(82)，41(100)。

实施例 4.1.9.

将 776*mg*(1.44*mmol*)(10—苄基—6—叔丁酯基氨甲基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基乙酸和 100*mg* 钯/活性炭在 4*ml* 甲醇中的悬浮液用 0.5*ml* 乙酸处理，并在周末期间于 1.5 巴氢气下进行氢化。把该混合物过滤，浓缩滤液，残余物高真空干燥。用氯仿/甲醇(9:1)在硅胶上色层分离和干燥之后，制得 585*mg*(91%)浅褐色非晶形泡沫体〔6—(1—叔丁酯基氨甲基)—3,7—二甲氧基吩噻嗪—4—基〕乙酸。*FAB*(*MS*)：446(M^+，20)

将 0.34g(1.97*mmol*)苄基溴滴加到 585*mg*(1.31*mmol*)上面制得的化合物在 10*ml* *N*，*N*—二甲基甲酰胺中的用冰冷却的溶液中，然后在 1 小时期间滴加 0.50*ml*(1.97*mmol*)二氮杂二环十一烷(*DMU*)。反应混合物在 0°下搅拌 30 分钟，使温度缓缓升至室温，再搅拌 2 小时，然后倾入水中，随后该混合物用乙酸乙酯提取。有机相用水和用 0.5*N* 盐酸提取两次，用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发，残余物用乙酸乙酯/己烷(1:1)在硅胶上色层分离，从而制得 532*mg*(75%)米色固体(6—叔丁酯基氨甲基—3，7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基)乙酸苄酯。*FAB*(*MS*)：536(M^+，100)，480(20)，390(65)。

实施例 4.1.10.

将 360*mg*(0.67*mmol*)(6—叔丁酯基氨甲基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基)乙酸苄酯，91.7*mg*(0.80*mmol*)戊二酸酐和 63.7*mg*(0.80*mmol*)吡啶在 5*ml* 甲苯中的混合物用 10*mg* *N*,*N*—二甲氨基吡啶处理。该混合物在氩气氛下加热到 110°达 48 小时，然后倾入冰—水中，随后该混合物用 1*N* 盐酸酸化并用二氯甲烷充分提取。有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩，残余物用氯仿/甲醇(9:1)在硅胶上色层分离，从而制得 310*mg*(71%)白色固体 5—(4—苄酯基甲基—6—叔丁酯基氨甲基—3,7—二甲氧基吩噻嗪—10—基)—5—氧代—戊酸，熔点 65—68°。

MS:(*FAB*):651(M^++*H*, 20), 595(20), 536(20), 389(25), 217(80), 91(100)。

实施例 4.2.1.

将 364*mg*(0.74*mmol*)〔6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基〕乙酸，309*mg*(0.815*mmol*) 1—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*´,*N*´—四甲基脲的六氟磷酸盐(*HBTU*)和 253.2*mg*(0.815*mmol*)*Gly*—*Gly*—*Ala*—*Gly* 甲酯氢氯化物在 3*ml* *N*,*N*—二甲基甲酰胺中的溶液在用冰冷却的同时用 187.3*mg*(1.85*mmol*)*N*—甲基吗啉处理。反应混合物于室温搅拌 30 分钟，然后用水和理，最后过滤。残余物用水洗涤，用 P_2O_5 干燥，然后在甲醇中短暂沸

腾。把固体滤出然后干燥，从而制得 450*mg*(81.5%)浅绿色固体〔3,7—二甲氧基—10—甲基—6—(1,3—二氧代—2,3—二氢—1*H*—异吲哚—2—基甲基)—吩噻嗪—4—基〕—乙酰—甘氨酰—甘氨酰—1)—丙氨酰—甘氨酰甲酯。熔点>210°，*MS*(*FAB*)；747(M^+, 10)，367(19)，318(10)，223(20)，185(45)，156(60)，119(100)。

实施例 4.2.2.

往 390*mg*(0.522*mmol*)实施例 4.2.1.产物在 10*ml* 甲醇里的溶液中添加 1*ml* 水合肼。反应混合物在 50°下搅拌 6 小时，然后冷却并过滤。滤渣用甲醇洗涤，干燥并溶解在 5*ml* *N*,*N*—二甲基甲酰胺中。该溶液冷却到 0°，随后滴加 1*ml* 发烟盐酸，然后添加 0.5*ml* 14%$NaNO_2$ 溶液。该混合物在—10°下搅拌 45 分钟，然后用 1*ml* *N*—甲基吗啉逐滴处理。反应混合物搅拌 1 小时，然后蒸发至干。残余物用氯仿/甲醇(4:1)在硅胶上色层分离，从而制得 75*mg*(24.6%)白色固体 3,7—二甲氧基—10—甲基—4,6—环〔—乙酰—甘氨酰—甘氨酰—*L*—丙氨酰—甘氨酰—氨甲基〕吩噻嗪。熔点>260°。*MS*(*FAB*):585($M^+ + H$, 60)，318(10)，253(10)，200(10)，136(25)，110(25)，87(100)。

实施例 4.3.1.

将 25*mg* 干燥的 $NaHCO_3$，接着是在 0°下的 238.2*mg*(0.35*mmol*)三苄酯基—精氨酸羟基丁二酰亚胺酯添加到 150*mg*(0.

265*mmol*)(6—氨甲基—3，7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基）乙酸三氟乙酸苄酯在 30*ml* 乙腈里的溶液中。反应混合物在 0°下搅拌 30 分钟，在室温下搅拌过夜，然后倾入冰—水和二氯甲烷中，随后有机相用 *NaCl* 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥然后浓缩。残余物经高真空干燥，溶解在 20*ml* 2,2,2—三氟乙醇中，然后在常压下用 150*mg* 钯/活性炭(10%)氢化 2 小时。滤去催化剂，使滤液浓缩。用乙醚把残余物沉淀出，经过滤，在高真空干燥，并溶解于 5*ml* *N*,*N*—二甲基甲酰胺中。将该混合物用 136.4*mg*(0.36*mmol*) 1—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*´,*N*´—四甲基脲的六氟磷酸盐(*HBTU*)处理，然后在 0°下用 91.0*mg*(0.9*mmol*)*N*—甲基吗啉处理。反应混合物于室温搅拌过夜，随后蒸出溶剂。残余物悬浮在水和氯仿中，滤出并高真空干燥，从而制得 80*mg*(50%)灰色固体(*S*) —4，12—二甲氧基—8—(3—胍基丙基)—17—甲基—1,15—亚氨基—6,7.8.9.10.11—六氢—5*H*—二苯并〔*b*,*k*〕〔1,5,8〕硫杂二氮杂环十二烯—7,10—二酮三氟乙酸酯(1:1)。

MS(*FAB*)：499(M^+(游离碱)+*H*，35)，431(10)，239(20)，217(100)，131(65)，126(50)，109(95)。

实施例 4.3.2.

由 112*mg*(6—氨甲基—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基)乙酸三氟乙酸苄酯和 270*mg* *Z*—*Arg*(*Pmc*)—*Gly*—*Asp*(*OBut*)—*Val*—*OH* 用类似于实施例 2.2.2. 的方法制得 24*mg* 3，7

—二甲氧基—10—甲基—4，6—环〔乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基〕吩噻嗪三氟乙酸酯(1:1)。*MS*：770M^+。

实施例 4.4.1.

将 82．5*mg*(0.82*mmol*) 4—甲基吗啉在 0°下添加到 150*mg* (0.33*mmol*)(6—叔丁酯基氨甲基—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基) 乙 酸，65.02*mg*(0.36*mmol*) *L*—丙氨酸叔丁基酯氢氯化物和 135.8*mg*(0.36*mmol*)1—苯并三唑—1—基—*N*,*N*,*N*´,*N*´—四甲基脲的六氟磷酸盐(*HBTU*)在 5*ml N*,*N*—二甲基甲酰胺里的溶液中。使反应混合物的温度缓缓升至室温，搅拌 1 小时，然后倾入冰—水中。把析出的沉淀滤出，用水洗涤，用 P_2O_5 干燥，并在 0°下于 5*ml* 冷三氟乙酸中搅拌 1 小时，随后该混合物在高真空中蒸发至干。非晶形残余物经高真空干燥，然后溶于 10*ml N*,*N*—二甲基甲酰胺中。把该溶液在用冰冷却 的 同 时 添加到 152*mg*$NaHCO_3$(粉状干燥的) 和 142.8*mg*(0.537*mmol*)二苯基磷酰叠氮化物(*DPPA*)中。反应混合物在 0°搅拌 1 小时，然后蒸发至干。残余物溶解于水和氯仿中，把有机相分离，水相用氯仿提取。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物用甲醇/六氟异丙醇结晶，然后干燥，从而制得 110*mg*(74.6%)白色固体(*S*) —4,12—二甲氧基—8,17—二甲基—1,15—亚氨基—6,7,8,9,10, 11—六氢—5*H*—二苯并〔*b*,*k*〕〔1,5,8〕硫杂二氮杂环十二烯—7,10—

二酮。

MS(*FAB*) ：414(M^++*H*，33) ，413(M^+，20)，325(33)，217(100)，126(75)，109(90)。

实施例 4.4.2.

a) 将 184*mg* 6—叔丁酯基氨甲基—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基)乙酸 在 3 *ml DMF* 中的溶液逐一用 236.7*mg Gly—Gly—OBzl* · *ToSOH*，379*mg HBTU* 和 0.34*ml DIPEA* 处理。把反应混合物倾入稀 $NaHCO_3$ 溶液中，把析出的沉淀滤出，在滤纸上用 $KHSO_4/K_2SO_4$ 溶液洗涤，然后溶解在 10*ml N HCl*/乙酸中。10 分钟后添加入乙醚，从而析出一产物，把产物分离并溶解在 5*ml DMF* 中。该溶液用 175*mg Boc—Gly—OH*，379*mg HBTU* 和 0.34*ml DIPEA* 处理，随后反应混合物倾入稀 $NaHCO_3$ 溶液中。把析出的沉淀滤出，用乙醇结晶，从而制得 195*mg*〔6—(叔丁酯基甘氨酰)氨甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基〕—乙酰—甘氨酰—甘氨酸苄酯；

MS：722MH^+。

b) 把所得产物溶解在 10*ml* 1*NHCl*/乙酸中，10 分钟后添加入乙醚。把析出的沉淀滤出，溶解在 10*ml DMF* 中，随后该溶液用 210*mg Z—Asp*(*OBut*)—*OSu* 和 0.17*ml DIPEA* 处理。搅拌 18 小时之后将反应混合物倾入稀 $NaHCO_3$ 溶液中。把析出的沉淀滤出，用 $KHSO_4/K_2SO_4$ 溶液和水洗涤，然后真空干燥，从而制得 202*mg*

〔6—(*N*—苄酯基—*O*—叔丁基—*L*—天冬氨酰)—甘氨酰—氨甲基)—3,7—二甲氧基—10—甲基—吩噻嗪—4—基〕—乙酰—甘氨酰—甘氨酸苄酯；*MS*：927 MH^+。

c) 将 190*mg* 该化合物用类似于实施例 2.2.1. 的方法进行氢化和环化。用 1*NHCl*/乙酸从环化产物上把保护基断裂开，所得产物用乙酸冷冻干燥，从而制得 78*mg* 3,7—二甲氧基—10—甲基—4,6—环〔—乙酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—甘氨酰—甘氨酰—氨甲基—〕吩噻嗪；*MS*：629 MH^+。

实施例 4.5.1.

将 150*mg*(6—叔丁酯基氨甲基—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基) 乙酸在 5*ml* 三氟乙酸中的溶液在 20°下搁置 1 小时，然后真空蒸发。残余物溶解在 5*ml DMF* 中，随后用 *DIPEA* 把 *pH* 调到 8.5，然后在 0°下添加入 269*mg* Z_3—*Arg*—*OSu*。反应混合物在 20°下搅拌 1 小时，然后倾入 $KHSO_4$/10%K_2SO_4 溶液中。把析出的固体滤出并用乙醇结晶。把晶体溶解在 20*ml* 三氟乙醇中并在有 10%*Pd*—*C* 的情况下氢化。用类似于实施例 2.2.1. 的方法进一步加工，从而制得 91*mg* (*s*)—8—(3—胍基丙基)—17—己基—4,12—二甲氧基—1,15—亚氨基—6,7,8,9,10, 11—六氢—5*H*—二苯并〔*b*,*k*〕〔1,5,8,〕硫杂二氮杂环十二烯—7,10—二酮三氟乙酸酯(1:1)。*MS*：569MH^+。

实施例 4.5.2.

a）用类似于实施例 4.8.3 的方法加工 700*mg*(1.31*mmol*)(6—叔丁酯基氨甲基—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基)乙酸，547*mg*(1.44*mmol*) 1—苯并三唑—1—基—*N*，*N*，*N*′,*N*′—四甲基脲的六氟磷酸盐(*HBTU*)和 488.1*mg*(1.44*mmol*) *Gly*—*Gly*—*Ala*—*Gly* 甲酯氢氯化物在 5*ml DMF* 中的溶液，从而在用氯仿/甲醇(9:1)在硅胶上色层分离之后，制得 800*mg*(77.6%)非晶形泡沫体(6—叔丁酯基氨甲基—10—己基—3,7—二甲氧基吩噻嗪—4—基)—乙酰—甘氨酰—甘氨酰—*L*—丙氨酰—甘氨酸甲酯。

MS (*FAB*)：786(M^+，85)，687(100)。

IR(*KBr*)：3298*m*，2932*w*，1740*w*，1700*s*，1656*s*，1634*s*，1518*s*，1462*s*，1365*m*，1256*s*，1166*m*，1049*m*。

b）将 58.5*mg*(0.074*mmol*)上述化合物的溶液用类似于实施例 4.8.3. 的方法，用 2*ml* 2*NNaOH* 水溶液，接着用 27.5*mg*(0.1*mmol*)二苯基磷酰叠氮化物和 31*mg*(0.37*mmol*)$NaHCO_3$ 在 5*ml N*,*N*—二甲基甲酰胺中处理。残余物用制备性高压液相色谱(*RP*18，乙腈/水/0.04%三氟乙酸)提纯，从而在冷冻干燥之后，制得 20*mg* (41.2%)非晶形泡沫体 10—己基—3，7—二甲氧基—4,6—环〔—乙酰—甘氨酰—甘氨酰—*L*—丙氨酰—氨甲基—〕吩噻嗪。

MS(*FAB*)：655(M^++*H*，100)，654(M^+，69)。

实施例 4.6.1.

a）用 类似于实施例 2.2.2. 的方法通过固相合成法制备 *Z*—*Gly*—

Arg(Pmc)—Gly—OH；*MS*：689MH^+。

b)将 217*mg*（6—叔丁酯基氨甲基—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基)乙酸苄酯在 10*ml* 三氟乙酸中的溶液在 20°下搁置 1 小时，然后真空浓缩。残余物类于实施例 2.2.1. 的方法用 276*mg* *Z—Gly—Arg(Pmc)—Gly—OH* 进一步加工。制得 40*mg* 10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环〔—乙酰—甘氨酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—氨甲基—〕吩噻嗪三氟乙酸酯（1:1)；*MS*:683MH^+。

实施例 4.7.1.

a) 将 285.7*mg*(6—氨甲基—3,7—二甲氧基—10—己基—吩噻嗪—4—基〕乙酸三氟乙酸苄酯和 298*mg* *Fmoc—Arg(Pmc)—OH*(在 5*ml* *DMF* 中)在 0°下用 160.6*mg* *TBTU* 和 0.17*ml* *DIPEA* 处理，反应混合物在 20°搅拌 30 分钟，然后倾入稀 $NaHCO_3$ 溶液中。把析出的固体滤出，用 $KHSO_4/K_2SO_4$ 溶液和水洗涤，然后真空干燥，制得 460*mg*〔6—(((*N*$^{\alpha}$(9*H*—芴—9—基甲酯基)—*N*^{6}—(2,2,5,7,8—五甲基苯并二氢吡喃—6—磺酰基)—*L*—精氨酰)—氨甲基)—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基〕乙酸苄酯；*MS*:1165MH^+。

b) 将 232*mg* 所得化合物在 2*ml* 哌啶和 8*ml**DMF* 中的溶液在 20°下搁置 1 小时，接着真空蒸发。残余物用己烷浸渍，溶解在 5*ml* *DMF* 中并用 95.5*mg* *Z—Glu(OBut)—OSu* 处理。反应混合物搅拌 2 小时，然后真空蒸发，随后该残余物用乙酸乙酯/己烷结晶。制得

165*mg*〔6—(((*N*$^{\alpha}$—苄酯基—*O*—叔丁基—*L*—谷氨酰)—(*N*^{6}—(2,2,5,7,8—五甲基苯并二氢吡喃—6—磺酰基)—*L*—精氨酰)—氨甲基)—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基〕乙酸苄酯；*MS*：1262.5*MH*$^{+}$。

c)将 139*mg* 所得的化合物用实施例 2.2.1.的方法进一步加工，只是用三氟乙酸/水进行色层分离提纯。制得 2.5*mg* 3,7—二甲氧基—10—己基—4,6—环〔—乙酰—*L*—*α*—谷氨酰—*L*—精氨酰—氨甲基〕吩噻嗪三氟乙酸酯(1:1)；*MS*：698.3*MH*$^{+}$。

实施例 4.7.2.

a)将 280*mg*〔6—((*N*$^{\alpha}$—(9*H*—芴—9—基甲酯基)—*N*^{6}—(2,2,5,7,8—五甲基苯并二氢吡喃—6—磺酰基)—*L*—精氨酰)—氨甲基)—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基)乙酸苄酯溶解在 2*ml* 哌啶和 8*ml DMF* 中，该溶液在 20°下搁置 1 小时，然后真空浓缩。残余物用己烷浸渍并溶解在 5*ml DMF* 中，随后用类似于实施例 4.7.1.段落 *b*) 的方法，用 157*mg Z—Gln(Trt)—OH*，97*mg TBTU* 和 0.1*ml DIPEA* 完成加工。制得 280*mg*〔6—(((*N*$^{\alpha}$—苄酯基—*N*^{6}—三苯甲基)—*L*—谷氨酰)—(*N*^{6}—(2,2,5,7,8—五甲基苯并二氢吡喃—6—磺酰基)—*L*—精氨酰)—氨甲基)—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基〕乙酸苄酯；*MS*：1447.6*MH*。

b) 将 275*mg* 所得的化合物用实施例 2.2.1.的方法进一步加工，只是用三氟乙酸/水进行色层分离提纯。制得 46*mg* 10—己基—3,7—

二甲氧基－4，6－环〔－乙酰－*L*－谷氨酰－*L*－精氨酰氨甲基－〕吩噻嗪三氟乙酸酯；*MS*：697.2*MH*。

实施例 4.7.3.

a)用类似于实施例 2.2.2.的方法，通过固相合成法制备被护四肽 *Z*－*Val*－*Arg*(*Pmc*)－*Lys*(*Boc*)－*Lys*(*Boc*)－*OH*. *MS*：1130.6MH^+。

b) 将 260*mg* (6－氨甲基－3,7－二甲氧基－10－己基－吩噻嗪－4－基)乙酸苄酯和 572*mg* *Z*－*Val*－*Arg*(*Pmc*)－*Lys*(*Boc*)－*Lys*(*Boc*)－*OH* 按类似于实施例 2.2.2.的方法，用 *TBTU* 处理。制得 735*mg*〔6－(((((*N*－苄酯基－*L*－缬氨酰－(N^6－(2,2,5,7,8－五甲基苯并二氢吡喃－6－磺酰基)－*L*－精氨酰－(N^6－(叔丁酯基)－*L*－赖氨酰－(N^6(叔丁酯基)－*L*－赖氨酰)－氨甲基) －10－己基－3，7－二甲氧基－吩噻嗪－4－基〕乙酸苄酯；*MS*：1334MH^+。

c)将 650*mg* 所得的化合物用类似于实施例 2.2.1.的方法进一步加工，该产物在一个 *Dowex*44 柱(乙酸盐型)中脱盐。制得 20*mg* 10－己基－3,7－二甲氧基－4,6－环〔－乙酰－*L*－缬氨酰－*L*－精氨酰－*L*－赖氨酰－*L*－赖氨酰－氨甲基－〕吩噻嗪乙酸酯(1:3)；*MS*：924.8MH^+。

实施例 4.7.4.

用类似于实施例 2.2.2.的方法，由 222*mg* (6－氨甲基－3,7

—二甲氧基—10—己基—吩噻嗪—4—基）乙酸苄酯和 362*mg* Z_3—*Arg*—*Gly*—*Asp*(*OBut*)—*Val*—*OH* 制得 28*mg* 10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环〔—乙酰—*L*—精氨酰—甘氨酰—*L*—天冬氨酰—*L*—缬氨酰—氨甲基—〕吩噻嗪三氟乙酸酯(1:1)；*MS*：840MH^+。

实施例 4.7.5.

a) 将 280*mg* 6—(*Fmoc*—*Arg*(*Pmc*)—氨甲基)—3,7—二甲氧基—10—己基吩噻嗪—4—基〕乙酸苄酯用类似于实施例 4.7.1. 段落 *b*)的方法，用哌啶处理，随后按类似于实施例 4.7.1. 段落 *b*)的方法，用 89*mg Z*—*Ser*(*But*) —*OH*，97*mg TBTU* 和 0.1*ml DIPEA* 进一步加工。制得 240*mg*〔6—(((*N*—叔丁酯基—*O*—叔丁基)—*L*—丝氨酰—(N^6—(2,2,5,7,8—五甲基苯并二氢吡喃—6—磺酰基) —*L*—精氨酰)—氨甲基)—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基〕乙酸苄酯；*MS*：1220.6MH^+。

b) 将 220*mg* 所得的化合物用实施例 2.2.1. 的方法进一步加工，从而制得 57*mg* 10—己基—3,7—二甲氧基—4,6— 环〔—乙酰—*L*—丝氨酰—*L*—精氨酰—氨甲基—〕吩噻嗪三氟乙酸酯(1:1)；*MS*：656.6MH^+。

实施例 4.7.6.

a)将 250*mg* (6—氨甲基—3,7—二甲氧基—10—己基—吩噻嗪—4—基)乙酸三氟乙酸苄酯(1：1) 与 153*mg Fmoc*—*Ser*(*But*) —

OH，141*mg TBTU* 和 0.15*ml D IPEA* 用类似于实施例 4.7.1. 的方法发生反应。制得 20*mg*〔6—((*N*—(9*H*—芴—9—基甲酯基)—*O*—叔丁基—*L*—丝氨酰—氨甲基)—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基〕乙酸苄酯；*MS*：886.6MH^+。

b）将 195*mg* 所得的化合物用类似于实施例 4.7.1. 的方法与 126*mg Z—Arg*(*Pmoc*)—*OH*，80*mg TBTU* 和 0.087*mlDIPEA* 反应。制得 167*mg* 10—己基—3，7—二甲氧基—4,6—环〔—乙酰—*L*—精氨酰—*L*—丝氨酰—氨甲基—〕吩噻嗪三氟乙酸酯(1:1)；*MS*；1220.5MH^+。

实施例 4.7.7.

将 250*mg*（6—氨甲基—3,7—二甲氧基—10—己基—吩噻嗪—4—基)乙酸三氟乙酸苄酯用类似于实施例 4.7.1. 的方法，与 244*mg Fmoc—Gln*(*Trt*)—*OH*，141*mg TBTU* 和 0.152*ml DIPEA* 反应。所得的〔6—((*N*$^{\alpha}$(9*H*—芴—9—基甲酯基)—*N*^{5}—三苯甲基—*L*—谷氨酰)—氨甲基)—10—己基—3，7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基〕乙酸苄酯按类似于实施例 4.7.1. 的方法用哌啶处理和与 184*mg Z—Arg*(*Pmc*)—*OH*，113*mg TBTU* 和 0.121*ml DIPEA* 反应，从而制得 22*mg*10—己基—3,7—二甲氧基—4,6—环〔—乙酰—*L*—精氨酰—*L*—谷氨酰—氨甲基—〕吩噻嗪三氟乙酸酯(1:1)；*MS*：697.2 MH^+。

实施例 4.7.8.

将 72.8*mg*(6—氨甲基—3,7—二甲氧基—10—己基—吩噻嗪—4—基)乙酸苄酯 用 类似于实施例 4.7.1.的方法，与 39.7*mg* *Boc—Phe—OH* 反应。所得结晶〔6—((*N*—叔丁酯基—*L*—苯丙酰基)—氨甲基)—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基〕乙酸苄酯溶解在三氟乙酸中，随后该溶液在 20°下搁置 10 分钟，然后真空浓缩。残余物溶解在 3*ml* *DMF* 中，随后添加 84.3*mg* *Z—Tyr*(*Bzl*) —ON_p，用 *DIPEA* 把 *pH* 值调到 8.5。3 小时后反应混合物按实施例 4.7.1.的方法完成加工。所得结晶〔6—(*N*,*O*—二苄酯基—*L*—酪氨酰)—*L*—苯丙氨酰—氨甲基—10—己基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基〕乙酸苄酯用类似于实施例 2.2.1.的方法进一步加工，随后粗制品用乙醇结晶。制得 21.3*mg* 10—己基—3,7—二甲氧基—4，6—环〔 —乙酰—*L*—酪氨酰—*L*—苯丙氨酰—氨甲基—〕吩噻嗪；*MS*：723.5MH^+。

实施例 4.8.1.

将 170.6*mg*(0.45*mmol*)1—苯并三唑—1—基 *N*,*N*,*N*´,*N*´—四甲基脲的六氟磷酸盐(*HBTU*)和 103.4*mg*(1.02*mmol*)*N*—甲基吗啉在用冰冷却的同时添加到 220*mg*(0.409*mmol*)(10—苄基—6—叔丁酯基氨甲基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基) 乙酸和 94.5g(0.45*mmol*)丙氨酰—丙氨酸甲酯氢氯化物在 10*ml* *N*,*N*—二甲基甲酰胺里的溶液中。反应混合物室温搅拌 1 小时，然后倾入冰—水和二氯甲烷中。反有机相分离，用饱和 *NaCl* 溶液提取，用

$MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物经高真空干燥，然后溶解在 10*ml* 四氢呋喃/甲醇/水(3:1:1)中。随后该溶液在 0°下用 50*mg* 氢氧化锂处理并于室温搅拌 1 小时。把该混合物倾入冰—水中，随后用盐酸酸化并用二氯甲烷提取。有机相用饱和 *NaCl* 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物经高真空干燥，然后溶解在 2*ml* 二氯甲烷中，随后该溶液在 0°下用 2*ml* 冷三氟乙酸处理，搅拌 30 分钟然后蒸发至干。残余物干燥后溶解在 20*ml N*，*N*—二甲基甲酰胺中，随后该溶液在 0°下用 132.5*mg*(0.48*mmol*)二苯基磷酰基叠氮化物(*DPPA*)和 134.4*mg*(1.60*mmol*)$NaHCO_3$ 处理。反应混合物在 0°下搅拌 1 小时，蒸出溶剂之后，倾入水和氯仿中。把有机相分离，用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物用氯仿/甲醇(9:1)在硅胶上色层分离，从而制得 180*mg*(78%)无色固体 10—苄基—3,7—二甲氧基—4,6—环〔—乙酰—*L*—丙氨酰—*L*—丙氨酰氨甲基〕吩噻嗪。

MS:(*FAB*)：561($M^+ + H$，20)，560(M^+，8)，469(30)，327(30)，276(30)，365(30)，250(100)，221(20)，197(20)，181(20)，149(20)。

实施例 4.8.2.

用类似于实施例 2.2.2. 的方法在 4—(4—羟甲基—3—甲氧基苯氧基)—丁酰基—氨苄基—聚苯乙烯树脂上制备 *H—Leu—DTrp—DAsp*(*OBzl*) 的肽树脂衍生物。将 250*mg* 该肽树脂在有

96*mg TBTU* 和 0.1*ml DIPEA* 的情况下与 80*mg*(10—苄基—6—叔丁酯基氨甲基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基) 乙酸偶合。把所得的改性树脂悬浮在 8*ml* 乙酸/2*ml* 水中，随后该悬浮液在 60° 下搁置 3 小时，然后过滤。滤液冷冻干燥，将所得产物(49*mg*)溶解在 5*ml* 三氟乙酸/0.5*ml* 水中，随后该溶液在 20°下搁置 15 分钟，然后蒸发。残余物按类似于实施例 2.2.1. 的方法用 *HBTU* 和 *DIPEA* 在 *N*,*N*—二甲基甲酰胺中环化。产物溶解在 4*ml* 四氢呋喃/甲醇(1:1)中；将该溶液用 0.4*ml*1*N LiOH* 处理以便皂化，然后用稀硫酸酸化，最后用乙酸乙酯提取。把有机相蒸发，残余物用 *HPLC* 提纯。制得 8*mg* 10—苄基—3,7—二甲氧基—4,6—环〔—乙酰—*L*—亮氨酰—*D*—色氨酰—*D*—天冬氨酰—氨甲基—〕吩噻嗪；*MS*：833.2MH^+。

实施例 4.8.3.

a) 将 306*mg*(3.02*mmol*)4—甲基吗啉在 0°下添加到 650*mg*(1.21*mmol*)(10—苄基—6—叔丁酯基氨甲基—3，7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基) 乙酸，413.5*mg*(1.37*mmol*) *Gly—Gly—Ala—Gly* —甲酯氢氯化物和 504.5*mg*(1.33*mmol*) 1—苯并三唑—1—基—*N*，*N*,*N*´,*N*´—四甲基脲的六氟磷酸盐(*HBTU*)在 12*mlN*,*N*—二甲基甲酰胺里的溶液中。反应混合物于室温搅拌 1 小时，随后真空蒸出溶剂，残余物溶解在二氯甲烷和饱和 $NaHCO_3$ 溶液中。水相用二氯甲烷提取两次；合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残

余物用氯仿/甲醇(9:1)在硅胶上色层分离，制得790*mg*(82.9%)非晶形泡沫体(10—苄基—6—叔丁酯基—氨甲基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—4—基)—乙酰—甘氨酰—甘氨酰—*L*—丙氨酰—甘氨酸甲酯。

MS(*FAB*)：792(*M*$^+$+*H*, 20), 791(*M*$^+$, 20), 701(25), 692(100)。

IR(*KBr*)：3294*m*, 3086*w*, 3084*w*, 2975*w*, 1742*w*, 1698*m*, 1664*s*, 1632*s*, 1519*s*, 1463*s*, 1366*m*, 1259*s*, 1166*m*, 1049*m*, 801*w*。

b) 将20*ml* 2*N NaOH*水溶液在用冰冷却的同时逐滴添加到710*mg*(0.895*mmol*)上述化合物在20*ml*甲醇里的溶液中。反应混合物于室温搅拌1小时，然后倾入冰—水中，随后该混合物用盐酸酸化到*pH*＝3，然后用二氯甲烷充分提取。合并的有机相用$MgSO_4$干燥，然后蒸发。残余物经高真空干燥，然后溶解在8*ml*冷三氟乙酸中，随后该溶液在0°下搅拌30分钟，然后高真空浓缩。残余物悬浮在乙醚中，把该悬浮液过滤，残余物干燥后溶解在100*ml* *N*,*N*—二甲基甲酰胺中。该溶液用295*mg*(3.5*mmol*)干燥的粉状$NaHCO_3$处理，然后在0°下用212*mg*(0.77*mmol*)二苯基磷酰叠氮化物(*DPPA*)处理。反应混合物在0°下搅拌过夜，把*N*,*N*—二甲基甲酰胺蒸出，残余物溶解在25*ml*甲醇中，该产物用添加150*ml*水沉淀出。把沉淀滤出并干燥，从而制得380*mg*(81.

4%)米色固体 10—苄基—3,7—二甲氧基—4,6—环〔—乙酰—甘氨酰—甘氨酰—*L*—丙氨酰—甘氨酰—氨甲基—〕吩噻嗪。

MS(*FAB*) ：661(M^++*H*, 12), 569(20), 251(45), 197(90), 181(70), 165(55), 147(70), 105(100)。

实施例 4.9.1.

a)将 103*mg*(0,726*mmol*)甲基碘和 110*mg*(0.726*mmol*)1,8—二氮杂二环〔5.4.0.〕十一—7—烯在用冰冷却的同时添加到 430*mg*(0.66*mmol*)5—(4—苄酯基甲基—6—叔丁酯基—氨甲基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—10—基)—5—氧代—戊酸在 15*ml* *N*, *N*—二甲基甲酰胺里的溶液中。反应混合物先在室温下搅拌，再在 40°下搅拌，然后冷却，最后倾入水和乙酸乙酯中。有机相用水提取两次，用 $MgSO_4$ 干燥，然后浓缩。残余物用乙酸乙酯/己烷(1:1)在硅胶上色层分离，从而干燥之后，制得 390*mg*(88%)白色非晶形泡沫体 5—(4—苄酯基甲基—6—叔丁酯基氨甲基—3,7—二甲氧基—吩噻嗪—10—基)—5—氧代—戊酸甲酯。

MS(*FAB*)：664(M^+)。

b) 将 310*mg*(0.466*mmol*)所得的化合物溶解在 5*ml* 二氯甲烷中。该溶液在 0°下用 5*ml* 三氟乙酸处理并搅拌 30 分钟，随后蒸出溶剂。残余物经高真空干燥，然后溶解在 10*ml* *N*,*N*—二甲基甲酰胺中，随后该溶液用 256.1*mg*(0, 699*mmol*)*N*—*α*—苄酯基—*N*—*δ*—叔丁酯基—*L*—鸟氨酸，125.9*mg*(0.932*mmol*)*N*—羟基苯并三

唑和 185mg(0.652mmol)N—二甲氨基丙基—N′—乙基碳化二亚胺氢氯化物处理。反应混合物用 0.36g(1.78mmol)N—乙基二异丙胺在用冰冷却的同时处理，并在 0°下搅拌 18 小时，随后高真空蒸出 N,N—二甲基甲酰胺，残余物溶解在二氯甲烷和水中。把有机相分离，用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物经高真空干燥，然后溶解在 15ml 三氟乙醇中，随后添加 200mg 钯/活性炭(10%)，把该混合物在 1.8 巴氢压下氢化 3 小时。悬浮液用 Celite 过滤，把滤液蒸发。残余物干燥后溶解在 180ml N,N—二甲基甲酰胺中。将该溶液在 0°氩气氛下用 353mg(0.932mmol)1—苯并三唑—1—基—N，N，N′,N′—四甲基脲的六氟磷酸盐和 196ml(2.33mmol)$NaHCO_3$(干燥和粉状的)处理。反应混合物于室温搅拌 2.5 小时，随后真空蒸出 N，N—二甲基甲酰胺，残余物溶解在水/二氯甲烷中。把有机相分离，用 $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。残余物用氯仿/甲醇(18：1)在硅胶上色层分离，从而制得 234mg(75%)非晶形泡沫体 5—〔(S)—8—(3—叔丁酯基—氨丙基)—4,12—二甲氧基—7.10—二氧代—1,15—亚氨基—6,7,8,9,10,11—六氢—5H—二苯并〔b,e〕〔1,5,8〕硫杂二氮杂环癸烯—17—基〕—5—氧代—戊酸甲酯。

MS(FAB)：671(M^++H,70)，571(100)。