

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07K 5/103

[12] 发明专利说明书

C07K 5/083 C07D239/54

C07D233/34 A61K 38/55

A61P 43/00 A61P 11/00



[21] ZL 专利号 00807063.6

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1183156C

[22] 申请日 2000.2.23 [21] 申请号 00807063.6

[30] 优先权

[32] 1999. 3. 3 [33] JP [31] 56052/1999

[86] 国际申请 PCT/JP2000/001022 2000.2.23

[87] 国际公布 WO2000/052032 日 2000.9.8

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.1

[71] 专利权人 大日本制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 佐藤文宪 井上泰尚 面谷智喜
白武亮太郎 本多清二 小宫雅信
武村忠

审查员 吴文英

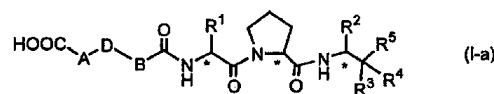
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 罗才希

权利要求书 3 页 说明书 51 页

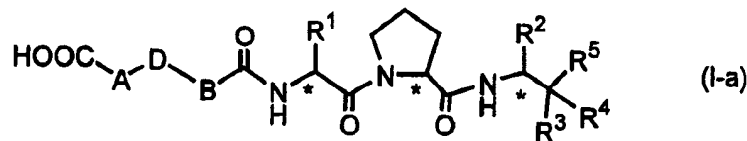
[54] 发明名称 杂环化合物、其中间体和弹性蛋白酶抑制剂

[57] 摘要

以通式(I-a)表示的杂环化合物、其酯或其盐;以及含其作为活性成分的人中性弹性蛋白酶抑制剂等,其中A和B相同或不同并且各自为任选被氧代基取代的低级亚烷基;D为任选被氧代基取代的单环或者双环杂环基;R¹和R²相同或者不同并且各自为低级烷基;R³和R⁴互不相同并且各自为氢或者羟基,或者R³和R⁴一起形成氧代基;R⁵为2-苯并噁唑基、三氟甲基、苄氨基羰基等。



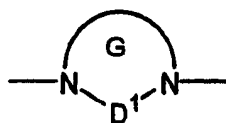
1. 一种下式(I-a)的杂环化合物或其酯或其盐:



5 其中*是指用*标记的碳原子是非对称碳原子,

A 和 B 相同或者不同并且各自为亚甲基、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 或 $-\text{COCH}_2-$,

D 为下式的杂单环基:



其中 D^1 为亚甲基或者亚乙基, 并且这些基团可以任选被氧代基取代,

10 G 环为 5-或 6 元、饱和或者不饱和、任选具有其它氮原子的杂单环基, 并且所述杂环基任选被取代基 T^1 取代, 其中 T^1 为选自下列基团的相同或者不同的 1 至 3 个基团:

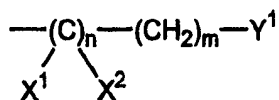
(i) 氧代基, 和

(ii) 低级烷基,

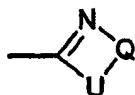
15 R^1 和 R^2 相同或不同而且各自为低级烷基,

R^3 和 R^4 互不相同, 各自为氢原子或者羟基, 或者二者一起形成氧代基,

R^5 为下式的基团:



20 其中 X^1 和 X^2 为卤素原子, Y^1 为卤素原子、低级烷氧基羰基或者芳烷基氨基羰基或者下式的基团:

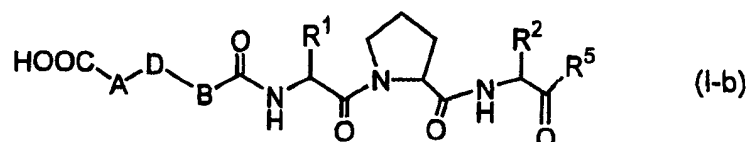


其中 U 为氧原子, Q 为邻亚苯基,

n 为 0 或者 1, 并且

m 为 0。

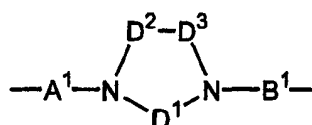
2. 根据权利要求 1 的杂环化合物, 它是下式(I-b)的化合物或其酯或其盐:



5

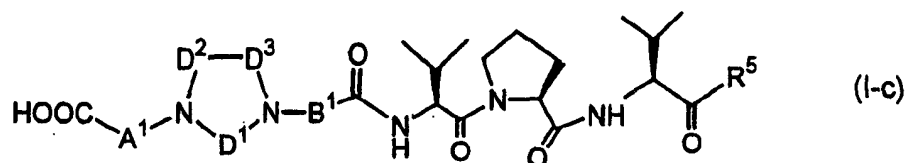
其中 A、B、D、R¹、R²和 R⁵ 同权利要求 1 定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 的杂环化合物或其酯或其盐, 其中式: -A-D-B-基团是下式基团:



10 其中 A¹ 为亚甲基或者式: -CH₂CO-的基团, B¹ 为亚甲基或者式: -COCH₂-的基团, D² 和 D³ 相同或者不同并且各自为任选被低级烷基取代的 1,2-亚乙烯基或者任选被氧代基或低级烷基取代的亚甲基, D¹ 同权利要求 1 定义, 前提是 D² 和 D³ 二者不应同时为任选被低级烷基取代的 1,2-亚乙烯基。

15 4. 根据权利要求 3 的杂环化合物, 它是下式(I-c)的化合物或其酯或其盐:



其中 D¹ 和 R⁵ 同权利要求 1 定义, 而 A¹、B¹、D² 和 D³ 同权利要求 3 定义。

20 5. 根据权利要求 4 的杂环化合物, 它选自下列化合物、其酯或其盐:

化合物 1: 2-(3-羧甲基-2-氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺;

化合物 2: 2-(3-羧甲基-2,4-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨
酰-N-[(1S)-2-(2-苯并噁唑基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-L-脯氨酸酰胺;

化合物 3: 2-(4-羧甲基-2,3-二氧代-1-哌嗪基)乙酰基-L-异戊氨
酰-N-[(1S)-2-(2-苯并噁唑基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-L-脯氨酸酰胺;

5 化合物 4: 2-(3-羧甲基-2,4-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨
酰-N-[(1S)-3-苄氨基-1-异丙基-2,3-二氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺;

化合物 5: 2-(4-羧甲基-2,5-二氧代-1-哌嗪基)乙酰基-L-异戊氨
酰-N-[(1S)-2-(2-苯并噁唑基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-L-脯氨酸酰胺;

10 化合物 6: 2-(3-羧甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊
氨酰-N-[(1S)-3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺; 和

化合物 7: [[4-(2-羧基乙酰基)-1-哌嗪基]丙二酰基]-L-异戊氨
酰-N-[(1S)-2-(2-苯并噁唑基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-L-脯氨酸酰胺。

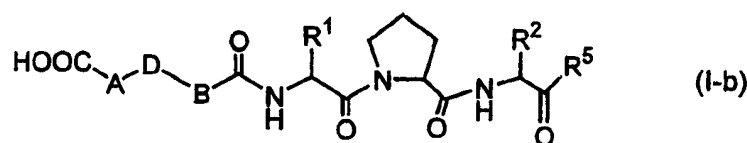
6. 一种混合物, 它包含 90 %或 90%以上的 2-(3-羧甲基-2-氧代-
1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙
15 基]-L-脯氨酸酰胺(化合物 1)或其盐, 而剩下的百分比大体上由化合物 1
的立体异构体或其盐构成。

7. 一种人嗜中性弹性蛋白酶抑制剂, 它含有作为活性组分下的
式(I-b)的化合物或其药学上可接受的盐:



20 其中 A、B、D、 R^1 、 R^2 和 R^5 同权利要求 1 定义。

8. 一种药用组合物, 它含有作为活性组分下的式(I-b)的化合物或
其药学上可接受的盐:



其中 A、B、D、 R^1 、 R^2 和 R^5 同权利要求 1 定义。

杂环化合物、其中间体和弹性蛋白酶抑制剂

5 技术领域

本发明涉及一种特别具有人中性弹性蛋白酶抑制活性、可用作药物的新型杂环化合物，其中间体以及含有作为活性成分的所述杂环化合物的人中性弹性蛋白酶抑制剂。

10 现有技术

人中性弹性蛋白酶(下文有时简称为弹性蛋白酶)是在感染或者炎症疾病情况下出现的嗜中性白细胞颗粒大量释放的一种丝氨酸蛋白酶。弹性蛋白酶是一种水解蛋白的酶，所述水解的蛋白例如为弹性蛋白、胶原蛋白、蛋白多糖、纤连蛋白等，这些蛋白构成例如肺、软骨、血管壁、皮肤等的活体结缔组织间质。另外，已经阐明弹性蛋白酶也作用于其他蛋白质或细胞。

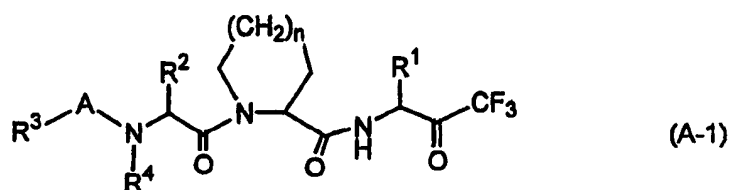
在活体内，弹性蛋白酶保持活体动态平衡，同时其活性受控于内源性抑制蛋白质，例如 α_1 -蛋白酶抑制剂、 α_2 -巨球蛋白、分泌的白细胞蛋白酶抑制剂等。但是，当由于炎症部位弹性蛋白酶过度释放或者抑制剂水平降低引起弹性蛋白酶和内源性抑制剂之间失去平衡时，不能控制弹性蛋白酶活性，因而导致组织损伤。

弹性蛋白酶可能参与的疾病有例如肺气肿、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、特发性间质性肺炎(IIP)、囊性肺纤维化、慢性间质性肺炎、慢性支气管炎、慢性窦肺感染、弥散性全细支气管炎、支气管扩张、哮喘、胰腺炎、肾炎、肝衰竭、慢性类风湿性关节炎、关节硬化、骨关节炎、银屑病、牙周炎、动脉硬化、器官移植排斥反应、早产儿羊膜破裂、大疱皮肤病、休克、脓毒症、全身性红斑狼疮(SLE)、节段性回肠炎、弥散性血管内凝血(DIC)、局部缺血再灌注性组织损伤、角膜

瘢痕组织形成、脊髓炎等。

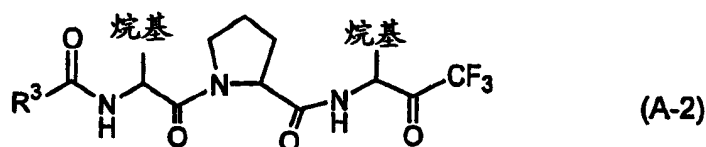
因此，预期弹性蛋白酶抑制剂可用于预防和治疗这些疾病。在这样的预期下，报道了各种弹性蛋白酶抑制剂。

例如，欧洲专利公开第 189305 号(下文有时称为参考文献 1)公开了
5 下式(A-1)的化合物，并且它公开了所述化合物(A-1)可用作弹性蛋白酶抑制剂。



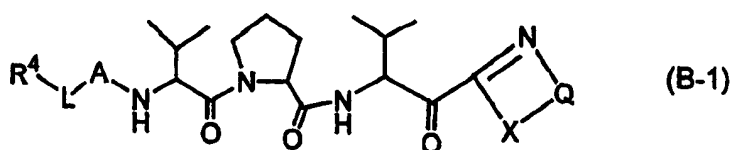
其中 R¹ 为 1 至 5 个碳原子的低级烷基，R² 为 1 至 10 个碳原子的低级烷基等，R⁴ 为氢原子等，A 为 -CO- 等，并且 n 为 0、1 或者 2。

10 在上式化合物中，包括下式的化合物。



上式(A-2)中的 R³ 表示各种取代基，但是它不是指下述本发明化合物中包括的具体取代基。

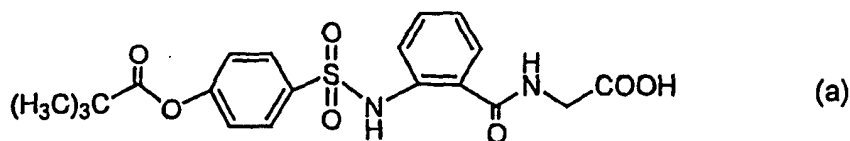
另外，欧洲专利公开第 291234 号(下文有时称为参考文献 2)公开了
15 下式(B-1)的化合物，并且它也公开了所述化合物(B-1)具有白细胞弹性蛋白酶抑制活性。



其中 Q 为任选具有诸如卤素等取代基的邻亚苯基，X 为氧原子或者硫原子，A 为 -CO- 等，L 为亚苯基、(C₁-C₆)链烷二基等，R⁴ 为酰基磺胺等。
20

此外，USP 5,017,610 (下文有时称为参考文献 3)的实施例 2 (63) 公开了以下化合物(a)。化合物(a)的化学结构完全不同于本发明化合物

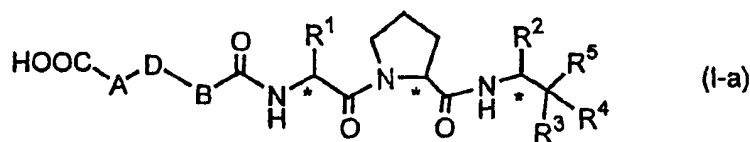
的化学结构。但是，因为所述化合物(a)大多数作为水溶性弹性蛋白酶抑制剂而进行开发研究，所以引起人们的关注。



5 发明公开

本发明目的之一是提供具有有效蛋白弹性蛋白酶抑制活性的新型杂环化合物及其中间体。

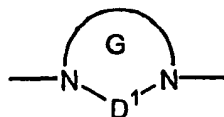
本发明涉及下式(I-a)的新型杂环化合物、其酯及其盐。



10 其中*是指用*标记的碳原子是非对称碳原子，

A 和 B 相同或者不同并且各自为任选被氧代基(oxo group)取代的低级亚烷基，

D 为下式的杂单环基或者杂双环基：



15 其中 D¹ 为亚甲基或者亚乙基，并且这些基团可以任选被氧代基取代，G 环为 5-至 14-元、饱和或者不饱和、任选具有选自氮原子、氧原子和/或硫原子的其他杂原子的杂单环基或者杂双环基，并且所述杂环基任选被取代基 T¹ 取代，其中 T¹ 为选自下列基团的相同或者不同的 1 至 3 个基团：

- 20
- (i) 氧代基，
 - (ii) 取代或未取代的低级烷基，
 - (iii) 取代或未取代的氨基，
 - (iv) 取代或未取代的氨基甲酰基，

(v) 羧基或者低级烷氧基羰基,

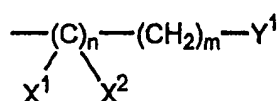
(vi) 任选被卤素原子、低级烷氧基或者低级烷基取代的苯基, 以及

(vii) 取代或者未取代的低级烷基羰基,

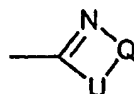
5 R^1 和 R^2 相同或不同而且各自为低级烷基,

R^3 和 R^4 互不相同, 各自为氢原子或者羟基, 或者二者一起形成氧代基,

R^5 为下式的基团:



10 其中 X^1 和 X^2 为卤素原子, Y 为氢原子、卤素原子、低级烷氧基羰基、低级烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、芳烷氧基羰基、低级烷基羰基或者芳烷基羰基或者下式的基团:



15 其中 U 为氧原子或者硫原子, Q 为任选被 T^2 取代的 1,2-亚乙烯基或者邻亚苯基, T^2 为 1 至 3 个选自卤素取代或者未取代的低级烷基、低级烷氧基、低级烷基磺酰基、低级烷基羰基氧基和任选被低级烷基取代的氨基的基团,

n 为 0、1 或者 2, 并且

m 为 0 至 5 的整数.

20 下面更详细解释本发明化合物(I-a).

在上式(I-a)的化合物中, 其中 R^3 和 R^4 一起形成氧代基的化合物(I-a) (下文有时称为酮化合物), 具有优异的弹性蛋白酶抑制活性. 以 HOOC-A-D-B-表示的所述式(I-a)的部分结构主要使得本发明化合物(I-a)具有如此优异的性质. 另外, 本发明化合物和上述已知化合物的区别在于该特有的部分结构.

25

因此, 本发明化合物(I-a)化学结构的基本特征是上述特有的部分

结构。本发明化合物(I-a)化学结构的次要特征是上述特有的部分结构和所述结构的其余部分的组合。

在上式(I-a)的化合物中,其中 R^3 和 R^4 互不相同而且各自为氢原子或者羟基的化合物(I-a)(下文称为羟基化合物),可用作直接制备上述化合物(所述酮化合物)的中间体。

每个取代基的定义解释如下:

术语“低级”是指这个术语所指的基团是具有1到5个碳原子、优选1到4个碳原子的基团,除非另外规定。因此,所述“低级烷基”是1至5个碳原子的直链或者支链烃,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基等。所述“低级亚烷基”是上述低级烷基除去一个氢原子的基团。所述“低级烷氧基”是其中低级烷基部分是上述低级烷基的低级烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丁氧基等。

对于A和B,所述“任选被氧代基取代的低级亚烷基”是低级亚烷基,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基等,或者是任选被氧代基取代的低级亚烷基,例如式: $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 基团或者是式: $-\text{COCH}_2\text{CO}-$ 的丙二酰基,并且优选亚甲基。

上式(I-a)的D同上文定义,但是详细解释如下。

D是上述杂单环基或者杂双环基,更优选杂单环基。另外,当G环为单环基时,所述环中的其他杂原子(例如氮原子、氧原子或者硫原子)的数目为3或3以下,而当G环为双环基时,那么所述环中的其他杂原子数为5或5以下。所述环的大小没有规定,但是该环为单环基时,则通常为4-到9-元环,优选为5-或者6-元环。当所述环为双环基时,那么和含 $-\text{N}-\text{D}^1-\text{N}-$ 的环稠合的环通常为5-或者6-元环。这些杂环基可以是饱和杂环基或者不饱和杂环基。

在G环的取代基 T^1 中,所述取代低级烷基为具有1个或多个取代基的低级烷基,所述取代基选自氨基、低级烷基氨基、羧基、苯基或者苯氨基(这些苯基部分可以任选被卤素原子、低级烷氧基或者低级烷基取代)和低级烷基羰基;所述取代氨基为被1个或者2个基团取代

的氨基, 所述取代基选自低级烷基、苯基(该苯基任选被卤素原子、低级烷氧基或者低级烷基取代)和低级烷基羰基; 所述取代氨基甲酰基为其中氨基部分具有1个或者2个取代基的氨基甲酰基, 所述取代基选自低级烷基、苯基(该苯基任选被卤素原子、低级烷氧基或者低级烷基取代)和低级烷基羰基的; 所述取代低级烷基羰基为其中低级烷基部分具有一个或多个取代基的低级烷基羰基, 所述取代基选自氨基、低级烷基氨基、羧基、苯基(该苯基任选被卤素原子、低级烷氧基或者低级烷基取代)和低级烷基羰基。

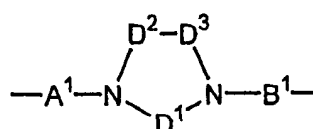
合适的G环取代基 T^1 为例如氧代基、低级烷基、氨基-低级烷基、单-或者双-低级烷基氨基-低级烷基、苯基-低级烷基、苯氨基-低级烷基、羧基-低级烷基、氨基、单-或者双-低级烷基氨基、苯氨基、苯基、低级烷基苯基、羧基、氨基甲酰基、单-或者双-低级烷基氨基甲酰基等。其中苯基可以被卤素原子、低级烷氧基或者低级烷基取代。

式: -A-D-B-的优选基团是下式基团:



其中A、B和 D^1 同上述定义, G' 环和上述G环的杂单环基相同。也就是说, G' 环为任选具有其他1至3个杂原子的5-至9-元、优选5-或者6-元的饱和或不饱和杂单环基, 所述杂原子选自氮原子、氧原子和/或硫原子, 并且所述杂单环基可以具有1至3个上述相同的取代基 T^1 。

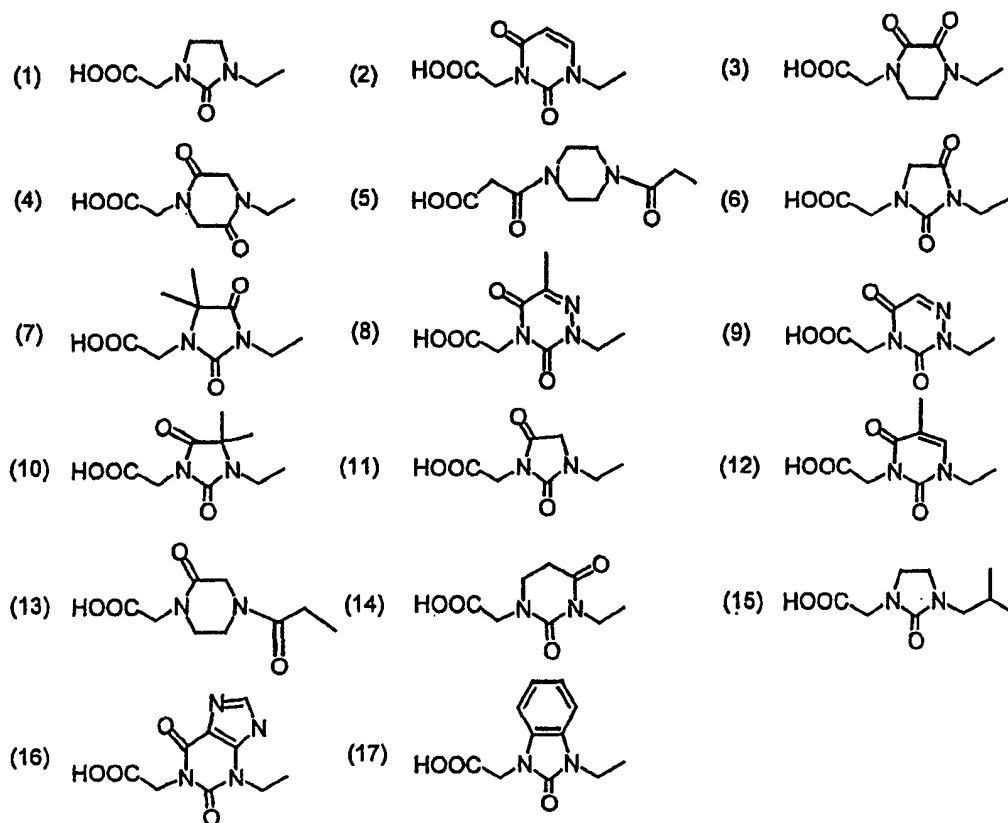
此外, 式: -A-D-B-的优选基团为下式基团:



其中 A^1 为亚甲基或者式: $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 的基团, B^1 为亚甲基或者式: $-\text{COCH}_2-$ 的基团, D^2 和 D^3 相同或不同而且各自为任选被低级烷基取代的1,2-亚乙烯基或者任选被氧代基或低级烷基取代的亚甲基, D^1 和上

述定义相同,前提是 D^2 和 D^3 不应同时为任选被低级烷基取代的1,2-亚乙烯基。

其次,以下举例说明式: $HOOC-A-D-B$ 的基团。其中,优选(1)至(6)基团,特别优选(1)和(2)基团。



5

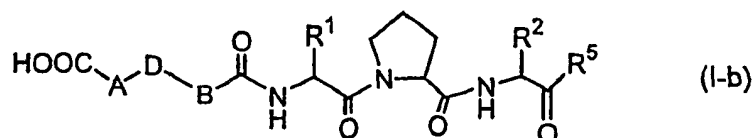
关于 R^1 和 R^2 的“低级烷基”,最优选异丙基,其实例可为甲基、乙基、丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、2-甲基丁基等。另外,与 R^1 和 R^2 键合的碳原子为非对称碳原子。

R^5 可以是上式范围内的任何基团,例如低级烷基羰基如正丁基羰基;芳烷基羰基如苄基羰基;低级烷氧基羰基如甲氧基羰基或正丙氧基羰基;芳烷氧基羰基如苄氧基羰基;低级烷基羰基二氟甲基如正丙基羰基二氟甲基;芳烷基羰基二氟甲基如苄基羰基二氟甲基;低级烷氧基羰基二氟甲基如正丙基氧羰基二氟甲基;芳烷氧基羰基二氟甲基如苄氧基羰基二氟甲基;低级烷基氨基羰基二氟甲基如正丙基氨基羰基二氟甲基;芳烷基氨基羰基二氟甲基如苄氨基羰基二氟甲基;低级

15

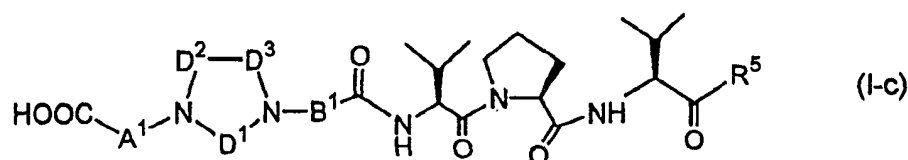
烷基氨基羰基如正丙基氨基羰基；芳烷基氨基羰基如苄氨基羰基；卤代低级烷基如三氟甲基或氯甲基；氢原子；取代或者未取代的含氮原子和氧原子或硫原子的杂单环基或者杂双环基，例如取代或者未取代苯并噁唑基。R⁵特别优选的基团为三氟甲基、苯并噁唑基或者苄氨基羰基。

如上所述，具有弹性蛋白酶抑制活性的化合物为其中R³和R⁴一起形成氧代基的化合物即酮化合物，而其中R³和R⁴之一为氢原子而另外一个为羟基的化合物即羟基化合物为直接制备所述酮化合物的中间体。也就是说在本发明化合物(I-a)中，具有弹性蛋白酶抑制活性的化合物是下式(I-b)的酮化合物。



其中A、B、D、R¹、R²和R⁵同以上定义。

从弹性蛋白酶抑制活性效能强度和水性溶剂中的溶解度来看，更适合用作弹性蛋白酶抑制剂的本发明化合物为下式(I-c)的化合物及其药学可接受的盐。



其中A¹、B¹、D¹、D²、D³和R⁵同以上定义，前提是D²和D³不同时为任选被低级烷基取代的1,2-亚乙烯基。

在以上式(I-c)的化合物中，优选的化合物为下列化合物及其药学可接受的盐。最为特别的是，化合物1和化合物2及其药学可接受的盐尤其优选。

化合物1：

2-(3-羧甲基-2-氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基]-L-脯氨酰胺；

化合物 2:

2-(3-羧甲基-2,4-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-2-(2-苯并噁唑基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-L-脯氨酸酰胺;

化合物 3:

5 2-(4-羧甲基-2,3-二氧代-1-哌嗪基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-2-(2-苯并噁唑基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-L-脯氨酸酰胺;

化合物 4:

2-(3-羧甲基-2,4-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-3-苄氨基-1-异丙基-2,3-二氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺;

10 化合物 5:

2-(4-羧甲基-2,5-二氧代-1-哌嗪基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-2-(2-苯并噁唑基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-L-脯氨酸酰胺;

化合物 6:

15 2-(3-羧甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺;

化合物 7:

[[4-(2-羧基乙酰基)-1-哌嗪基]丙二酰基]-L-异戊氨酰-N-[(1S)-2-(2-苯并噁唑基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-L-脯氨酸酰胺。

20 除以上化合物以外, 属于式(I-a)范围内的化合物, 以下各个实验和实施例公开的化合物为典型化合物, 并且进一步还例举下列化合物及其酯和盐。

2-(3-羧甲基-2-氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-(3-丁基-1-异丙基-2,3-二氧代丙基)-L-脯氨酸酰胺;

25 2-(3-羧甲基-2-氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-(3-苄基-1-异丙基-2,3-二氧代丙基))-L-脯氨酸酰胺;

2-(3-羧甲基-2,4-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-(3-丙氧基-1-异丙基-2,3-二氧代丙基))-L-脯氨酸酰胺;

2-(3-羧甲基-2-氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-(3-苄

氧基-1-异丙基-2,3-二氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(3-羧甲基-2-氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3-二氟-4-丁基-1-异丙基-2,4-二氧代丁基)]-L-脯氨酸酰胺;

5 2-(4-羧甲基-2,5-二氧代-1-哌嗪基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3-二氟-4-苄基-1-异丙基-2,4-二氧代丁基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(3-羧甲基-2,4-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3-二氟-4-丙氧基-1-异丙基-2,4-二氧代丁基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(3-羧甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3-二氟-4-苄氧基-1-异丙基-2,4-二氧代丁基)]-L-脯氨酸酰胺;

10 2-(3-羧甲基-2-氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3-二氟-4-丙氧基-1-异丙基-2,4-二氧代丁基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(3-羧甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3-二氟-4-苄氧基-1-异丙基-2,4-二氧代丁基)]-L-脯氨酸酰胺;

15 2-(3-羧甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-(1-异丙基-2-氧代乙基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(3-羧甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-(3-氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(3,4-二羧甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

20 2-(3-苄基-4-羧甲基-2,5-二氧代-1-哌嗪基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代乙基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(5-氨基-3-羧甲基-2,4,6-三氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

25 2-(3-羧甲基-6-二乙氧基-2,4-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(5-氨基-3-羧甲基-2,4,6-三氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(3-羧甲基-4-苄氧基-2,6-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酸-

N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(5-氨基甲基-3-羧甲基-2,6-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酸

-N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(3-羧甲基-5-(二甲基氨基甲基)-2,6-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-

5 异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(3-羧甲基-5-苯氨基甲基-2,6-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酸

酰-N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(4-羧基-3-羧甲基-2,6-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-

[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

10 2-(3,4-二羧基甲基-2,6-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-
[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(3-羧甲基-4-(4-甲基苯基)-4-苯基-2-氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-

异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-(4-羧甲基-2-苯基-3,9-二氧代-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)乙酰基-L-

15 异戊氨酸-N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

2-[3-羧甲基-4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)-1-咪唑烷基]乙酰基-L-异

戊氨酸-N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

4-(3-羧甲基-2-二氧代-1-咪唑烷基)异戊酰基(isovalelyl)-L-异戊氨酸

酰-N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺;

20 2-(3-羧甲基-2-氧代-1-苯并咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酸-N-[(1S)-
(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酸酰胺。

本发明化合物(I-a)的酯可以是含有常规酯残基的任何化合物, 例如低级烷基酯如甲酯、乙酯、丙酯、叔丁酯; 低级烷氧基-低级烷基酯如甲氧基甲酯; 芳烷氧基-低级烷基酯如苄氧基甲酯; 苄酯; 任选具有
25 1 或 2 个杂原子、被单价 5-或者 6-元饱和或者不饱和单环基取代的低级烷基酯, 例如吡啶基甲酯、2-吗啉基甲酯、3-咪唑基甲酯; 任选被卤素原子、低级烷基、低级烷氧基、硝基、低级烷基氨基和/或烷氧基羰基取代的苯酯。

本发明化合物(I-a)的盐不必特别指定,但是优选药学上可接受的盐,例如与有机碱如三甲胺、三乙胺、N-甲基吗啉的盐;以及与无机金属如钠或者钾的盐。另外,部分本发明化合物可以形成酸加成盐。这样的酸加成盐可以是与有机酸的盐,所述有机酸例如酒石酸、富马酸、乙酸、乳酸、琥珀酸、甲磺酸、马来酸、丙二酸、葡糖酸、氨基酸如天冬氨酸,或者是与无机酸如盐酸、磷酸等的盐。

本发明化合物(I-a)有时可以以水化物或者溶剂化物的形式存在。另外,本发明化合物(I-a)可以以旋光化合物或者立体异构体、或其混合物的形式存在,本发明包括所有这些形式的本发明化合物。

本发明也涉及含作为活性成分的本发明的水溶性化合物的人中性弹性蛋白酶抑制剂。下面通过下列试验阐明本发明化合物抗人中性弹性蛋白酶的抑制活性。

试验 1: 人中性弹性蛋白酶抑制活性

在本试验中,在体外研究本发明化合物拮抗人中性弹性蛋白酶的抑制活性。

使人中性弹性蛋白酶(Sigma)溶解于含 1.9 M 氯化钠、0.38 % 聚乙二醇 6000 及终浓度为 1.9 mU/ml 的 0.0019 % Brij-35 的 HEPES 缓冲液 (133 mM, pH 7.5) 中。所得溶液 (210 μ l) 和 10^{-8} - 10^{-5} M 本发明化合物溶液 (40 μ l) 混合,使该混合物在 37 $^{\circ}$ C 预温育 6 分钟。向该溶液加入 4 mM 的琥珀酰基-丙氨酰基-脯氨酰基-丙氨酸 4-甲基-香豆基(coumaryl)-7-酰胺(底物溶液, Peptide Institute Inc.) (50 μ l) 及蒸馏水 (100 μ l), 使该混合物进一步在 37 $^{\circ}$ C 反应 20 分钟。通过在 380 nm 的激发波长及 460 nm 荧光波长的荧光监测而利用荧光法测定这样得到的 7-氨基-4-甲基香豆素浓度。

以上“Brij-35”是指聚氧乙烯(23)十二烷基醚,“HEPES”是指 N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-(2-乙磺酸)。

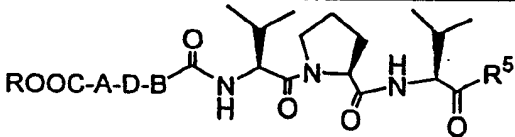
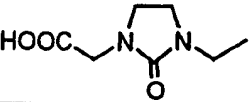
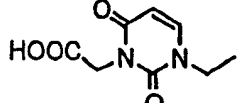
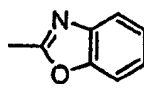
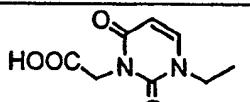
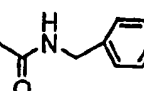
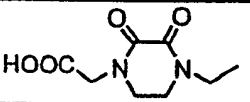
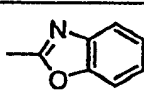
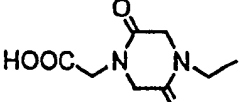
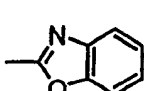
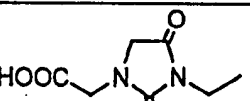
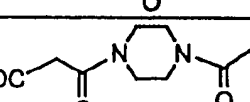
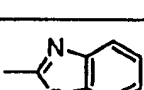
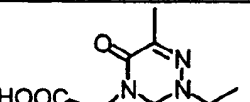
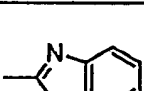
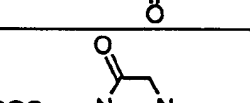
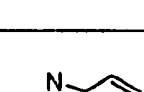
根据以下公式计算弹性蛋白酶抑制活性(抑制率),根据本发明化

合物的浓度-抑制率曲线可以得到 50 %抑制浓度(IC₅₀ 值)。所得结果见表 1。

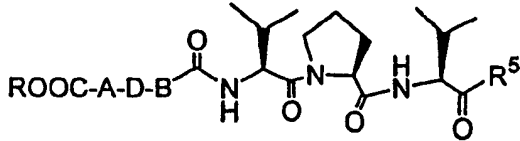
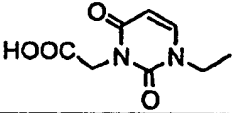
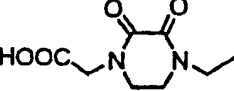
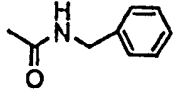
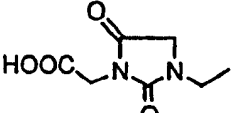
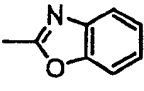
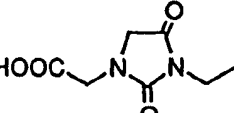
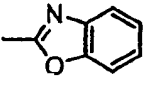
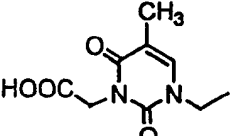
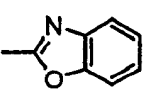
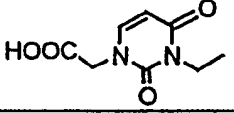
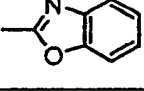
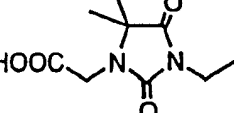
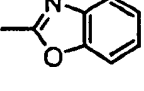
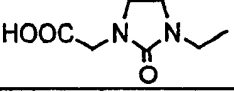
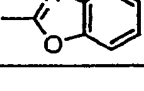
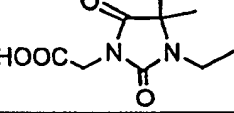
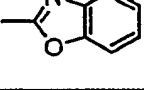
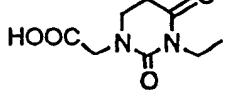
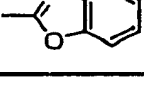
在以下公式中，A 是指加入本发明化合物时的荧光强度，而 B 是指不加入本发明化合物时的荧光强度。

5 抑制率(%)= (1-A/B) × 100

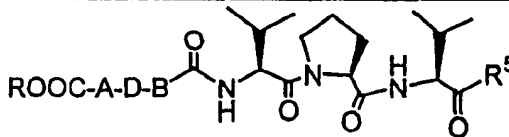
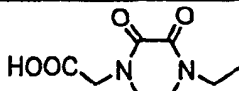
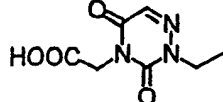
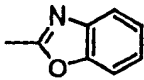
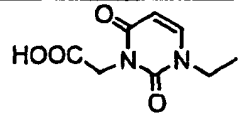
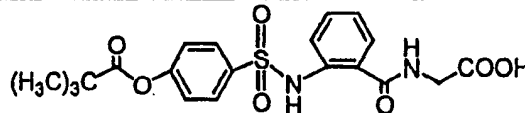
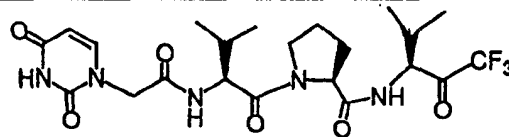
表 1 对弹性蛋白酶的抑制活性

化合物 编号			IC ₅₀ (μ M)
	ROOC-A-D-B-	R ⁵	
I-b-1		CF ₃	0.010
I-b-2			0.024
I-b-3			0.021
I-b-4			0.030
I-b-5			0.062
I-b-7		CF ₃	0.082
I-b-8			0.067
I-b-9			0.027
I-b-10			0.045

(续表 1)

化合物 编号			IC ₅₀ (μM)
	ROOC-A-D-B-	R ⁵	
I-b-11		COOCH ₃	0.007
I-b-12			0.020
I-b-13			0.042
I-b-14			0.035
I-b-15			0.014
I-b-16			0.027
I-b-17			0.023
I-b-18			0.017
I-b-19			0.005
I-b-20			0.033

(续表 1)

化合物编号			IC ₅₀ (μM)
	ROOC-A-D-B-	R ⁵	
I-b-21		COOCH ₃	0.006
I-b-22			0.043
I-b-23		CF ₃	0.028
对照(a)			0.017
对照(b)			1.0

如表 1 所示, 抑制 50 % 人中性弹性蛋白酶需要的本发明化合物浓度(即 IC₅₀)不超过 0.082 μM, 并且部分本发明化合物的 IC₅₀ 几乎等于对照化合物(a)的 IC₅₀。如上所述, USP 5,017,610 的实施例 2 (63)公开了对照化合物(a), 它是在开发化合物编号为 ONO-5046 中的人中性弹性蛋白酶抑制剂。

另外, 本发明化合物拮抗人中性弹性蛋白酶的抑制活性(IC₅₀)比表 1 公开的对照化合物(b)的活性强得多。对照化合物(b)是一种新型化合物, 但是它不具有式: HOOC-A-的基团, 因此它不能包括在所述式(I-a)范围中。

试验 2: 对人中性弹性蛋白酶诱导性肺出血的抑制活性

当气管内给予仓鼠人中性弹性蛋白酶时, 诱导肺出血。在给予弹

性蛋白酶后固定时间通过支气管灌洗肺，在得到的支气管肺泡灌洗液中检测到血红蛋白。为了检测这种出血多大程度被本发明化合物抑制，通过测定这种血红蛋白的浓度来进行该试验。

5 仓鼠(雄性叙利亚品系，8-10 周龄)分成下列三组(每组 5 只)，并且对每组进行下列处理。

(A) 媒介物处理的对照组(非处理组):

10 气管内给予仓鼠生理盐水(0.2 ml)，1 小时后，用生理盐水(每次 2.5 ml)清洗支气管肺泡五次，然后，通过在 414 nm 的吸收度测定该支气管肺泡灌洗液(12.5 ml)中的血红蛋白浓度。测定结果为 A。

(B) 人中性弹性蛋白酶处理组(不含本发明化合物):

15 将人中性弹性蛋白酶(25 单位，Elastin Products 公司生产)溶解于生理盐水(0.2 ml)中，使如此得到的溶液通过支气管给予仓鼠诱导肺出血。给予弹性蛋白酶后 1 小时，采用与(A)组相同的方法测定支气管肺泡灌洗液中的血红蛋白浓度。测定结果为 B。

(C) 人中性弹性蛋白酶处理组(含有本发明化合物):

20 用以下描述的方法以磷酸盐缓冲盐水溶液(pH 7.4)形式给予仓鼠固定量本发明化合物。然后，用以上相同方法给予仓鼠人中性弹性蛋白酶。给予弹性蛋白酶后 1 小时，采用与(A)组相同的方法测定支气管肺泡灌洗液中的血红蛋白浓度。测定结果为 C。

本发明化合物的给药方法:

25 采用两种方法给予仓鼠本发明化合物。其中之一是在给予弹性蛋白酶前 5 分钟静脉快速浓注给予含本发明化合物的溶液的方法。另一个方法是从给予弹性蛋白酶前 10 分钟开始计的 70 分钟内静脉输注含本发明化合物的溶液。

根据以下公式计算出血抑制率(%) (5例的平均值)。在该公式中, 各 A、B 和 C 分别指以上各含义, 试验数据见表 2。

$$\text{出血抑制率(\%)} = [1 - (C - A) / (B - A)] \times 100$$

5

表 2 对弹性蛋白酶诱导性肺出血的抑制活性

化合物 编号	静脉快速浓注给药			静脉输注		
	剂量(mg/kg)			剂量(mg/kg/hr)		
	(30)	(10)	(3)	(10)	(3)	(1)
I-b-1	---	97	61	94	71	54
I-b-2	97	66	24	93	62	50
I-b-3	---	77	20	90	78	32
I-b-4	---	88	57	95	76	41
I-b-5	---	67	20	90	73	55
I-b-7	---	64	50	72	53	51
I-b-8	---	78	63	---	69	33
I-b-9	---	48	---	---	---	---
I-b-10	---	76	32	92	69	52
I-b-11	---	93	61	94	43	32
I-b-12	---	99	70	89	47	31
I-b-13	91	67	32	78	44	---
I-b-14	81	72	37	53	57	39
对照(a)	(200)	(100)	(30)	(100)	(30)	(10)
	99	74	28	60	43	18

表中数字表示出血抑制率(%)。

但是, 在圆括号内的数字表示剂量。

10

如表 2 所示, 本发明化合物对人中性弹性蛋白酶诱导性肺出血的抑制活性远高于对照化合物(a)。

试验 3：小鼠急性毒性实验

将本发明化合物溶解于磷酸盐缓冲生理盐水溶液(pH 7.4)中，该溶液通过尾静脉注射给予 7 周龄雄性 Std:ddy 小鼠。给药后 24 小时，观察动物的死亡或者存活情况。其结果显示在表 3 中。

5

表 3 急性毒性

化合物编号	静脉给药的剂量(mg/kg)	存活率*
I-b-1	300	6/6
I-b-2	300	6/6
I-b-3	300	6/6

*：存活动物数/测试动物数

试验 4：在水性溶剂中的溶解度

测定本发明化合物在水性溶剂中的溶解度，获得的结果如表 4 所示。表 4 中的 pH 值是本发明化合物蒸馏水溶液的 pH 值。

10

表 4 溶解度(25 ℃)

化合物编号	溶解度(mg/ml)	
	0.1 M 磷酸盐缓冲液(pH 7.4)	水
I-b-1	>1000	>1000(pH2.3)
I-b-2	>100	5.0(pH2.3)
I-b-3	>100	8.7(pH2.6)
对照(a)	约 20	0.012(pH4.7)

如表 4 所示，本发明化合物在水性溶剂中的溶解度大于 100 mg/ml，高于对照化合物(a)的溶解度。

15

从以上试验的结果可知，本发明化合物是优异的水溶性弹性蛋白酶抑制剂，可用于各种疾病的治疗、尤其是急性肺部疾病的治疗。

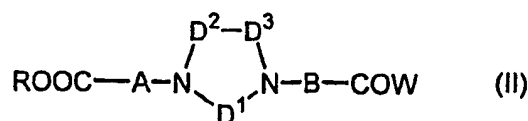
本发明化合物的剂量根据给药途径、患者的病症和年龄而变化，

但是通常剂量范围为约 2 至 5000 mg/60 kg 体重/日, 优选约 10 至 2000 mg/60 kg 体重/日, 尤其优选 30 至 1500 mg/60 kg 体重/日。本发明化合物可以口服给药, 但是优选胃肠外给药, 尤其优选静脉给药。

5 本发明化合物可以以常规药物剂型给药, 这些制剂可以通过混合本发明化合物和常规药学上可接受的载体或者稀释剂而制得。例如, 用于胃肠外给药的液体制剂的药学上可接受的载体或者稀释剂基本包括赋形剂如水、生理盐水溶液, 除此之外任选包括其他辅助剂如等张剂、麻醉剂、pH 调节剂、缓冲剂、防腐剂等。

10 液体制剂如注射剂可以如下制得: 使本发明化合物溶解于赋形剂中, 所述赋形剂例如注射用生理盐水, 必要时, 接着在溶解本发明化合物之前或者之后混合其他辅助剂。冻干制剂可以通过冻干这样的液体制剂来制备, 并且它可以在使用时重新溶解。

另外, 本发明涉及式(II)的化合物或其盐。



15 其中 A、B、D¹、D²和 D³同以上定义, R 为羧基的保护基, W 为羟基、卤素原子或者活性羧酸酯如低级烷基羰基氧基, 前提是 A、B、D¹、D²和 D³之一是被氧代基取代的基团, 并且 D²和 D³不应同时为任选被低级烷基取代的 1,2-亚乙烯基。

下面解释制备本发明化合物(I-a)和(II)的方法。

20 本发明化合物(I-a)的结构是三肽衍生物, 其中两个氨基酸与脯氨酸两端键合。因此, 本发明化合物(I-a)主要可以通过酰胺化反应制备。

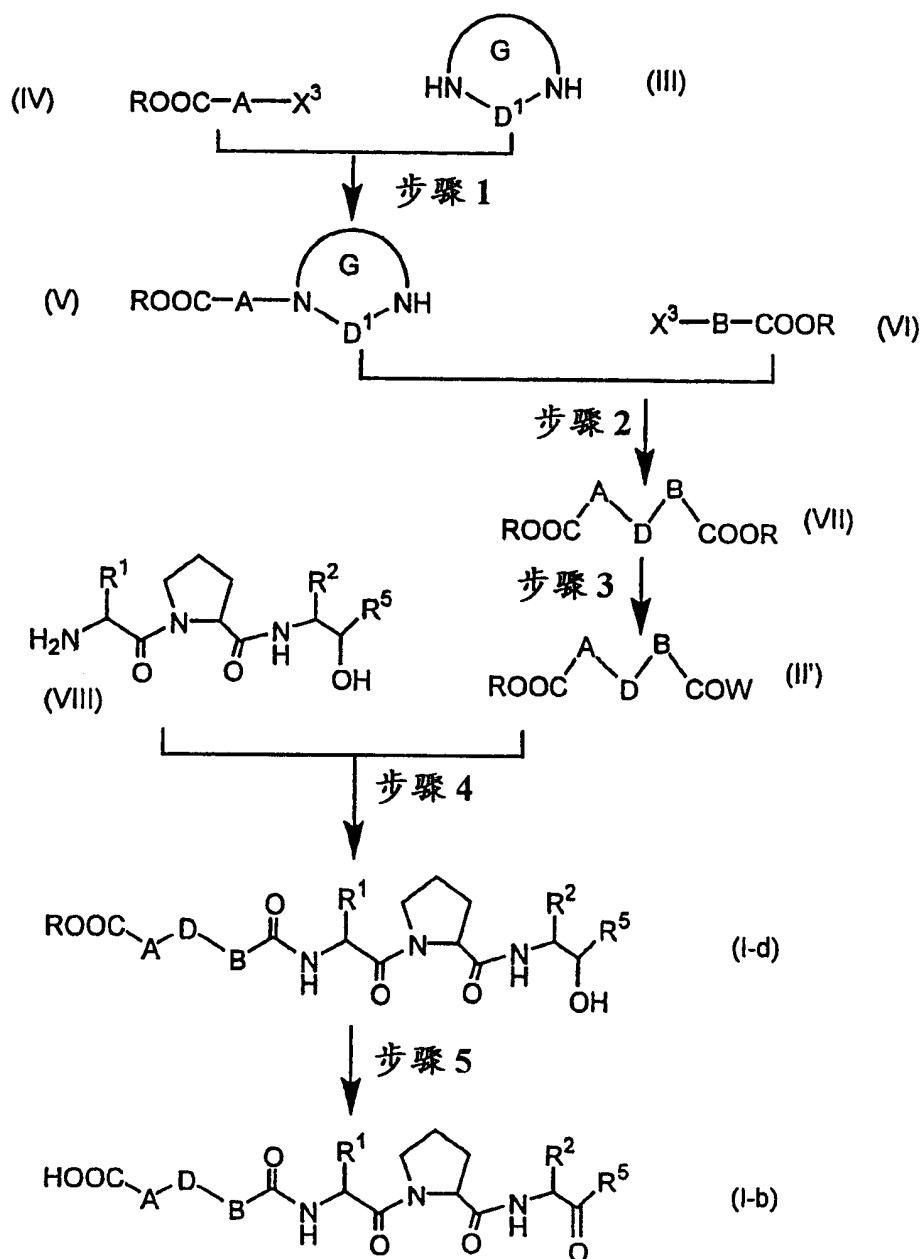
例如, 本发明化合物(I-a)和(II)可以用以下介绍的下列反应流程(反应流程 1)制备。

25 在反应流程 1 中羧基的保护基团 R 可以是不干扰需要的主要反应并且需要时能容易地除去而不破坏其他部分结构的任何基团。羧基的保护基团 R 根据其除去方法可分为两类。一种去除方法是酸碱分解法, 而另外一种是氢解法。酸碱分解法能够除去的羧基保护基团有例

如甲基、乙基、叔丁基、三苯甲基、甲氧基甲基、苄基、苯基、苯甲酰甲基等，而氢解法能够除去的羧基保护基团有例如苄基、三苯甲基、苄氧基甲基等。

虽然在反应流程 1 中的 W 同以上解释，但是 W 优选为羟基或者卤素原子， X^3 为卤素原子，而其他符号同以上定义。

反应流程 1



在以上反应流程 1 中, 步骤 1 是已知化合物(III)和(IV)反应生成化合物(V)的步骤。该步骤如下进行: 在诸如氢化钠、叔丁醇锂等的碱存在下, 在诸如无水二甲基甲酰胺的溶剂中搅拌混合两种起始化合物。该步骤在温度从 0 到 45 °C 下进行 0.5 到 20 小时。

- 5 步骤 2 是步骤 1 获得的化合物(V)和化合物(VI)反应生成化合物(VII)的步骤。用步骤 1 相同方法进行该反应。在这一步骤中, 在化合物(VI)中的羧基保护基团 R 可以和化合物(IV)中的羧基保护基相同, 但是优选为不同保护基团。例如, 当其中一个保护基团是用酸碱分解的保护基团如叔丁基时, 那么另外一个应该是氢解分解的保护基团如苄基。
- 10

如此得到的化合物(VII)可以用作步骤 3 的起始化合物。如下进行步骤 3: 除去结合到化合物(VII)的 B 上的羧基保护基团 R 生成化合物(II'), 其中 W 为羟基, 然后如果需要, 接着把它转换为卤素原子等。

- 15 酸碱分解法是除去羧基保护基团的方法之一, 如下进行酸碱分解法: 在溶剂中在-30 到 100 °C 下、优选在 0 °C 到室温下使以上化合物(VII)与酸或者碱接触。所述酸包括例如三氟乙酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、乙酸等, 而所述碱包括例如氢氧化钠、氢氧化钾等。所述溶剂可以是水、乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、苯、甲苯或者这些溶剂的混合物。

- 20 优选如下进行氢解法除去羧基保护基团 R: 在溶剂中在催化剂存在下用氢气处理化合物(VII)。所述催化剂包括例如铂、钯、阮内镍等, 而所述溶剂可以是乙酸乙酯、乙醇等。该氢解在约 60 °C 或者 60 °C 以下温度、通常在室温下进行。

- 25 当其中 W 为羟基的化合物(II')是通过除去羧基保护基团得到时, 那么如果需要的话, 这个羟基可容易地转换成另一个活性基团或者卤素原子。

如此得到的化合物(II')用作步骤 4 的起始化合物。

步骤 4 是化合物(II')和化合物(VII)通过酰胺键化合成本发明化

合物(I-d)的步骤。也就是说,该步骤是利用常规肽制备方法进行。例如如下进行步骤4:在诸如三乙胺的碱存在或缺乏下,在溶剂如二氯甲烷或者二甲基甲酰胺中或者没有溶剂,搅拌混合化合物(II')和化合物(VIII)。当化合物(II')的W是羟基时,该步骤4优选在冷凝剂如1-乙基-3-(3-二甲基-氨基丙基)碳二亚胺、N,N'-二环己基碳二亚胺、1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二琥珀酰亚胺碳酸酯等存在下进行。当W是羟基时,该步骤可以如下进行:在叔胺如三乙胺、N-甲基吗啉、优选N-甲基吗啉存在下,使化合物(II')和氯甲酸乙酯反应,然后进一步使该产物和化合物(VIII)反应。

10 大多数化合物(VIII)是已知化合物,而未知化合物(VIII)可以采用以下实施例6或者7公开的方法或其改进方法制备。

如此得到的本发明化合物(I-d)(OH-化合物)为新型化合物,可以用作制备本发明化合物(I-b)(酮化合物)的直接起始化合物,本发明化合物(I-b)可用作弹性蛋白酶抑制剂。步骤5是氧化所述化合物(I-d)羟基的步骤,然后如果需要的话,采用以上解释的相同方法除去羧基保护基团。该步骤的氧化反应如下进行:在诸如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙酸乙酯、甲苯等溶剂中,用氧化剂处理化合物(I-d)。

15 所述氧化剂包括 Dess-Martin 试剂,它是苯基碘衍生物。此外,也可以在二甲亚砜存在下用五氧化二磷氧化、在二甲亚砜存在下用1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺- Cl_2CHCOOH 氧化,以及联用草酰氯和三乙胺氧化(Swern 氧化)。

在所有所述步骤中,当所述D-部分存在游离氨基或者羧基时,最好采用常规保护基团保护这些基团,如果需要,然后在适当的步骤除去所述保护基团。

25 当如此得到的本发明化合物是酯化合物时,它可以转换成羧酸化合物,或者当本发明化合物是羧酸化合物时,那么它可以转换成酯化合物,或者可以转换成它的盐。另外,当本发明化合物是各种异构体形式时,那么可以采用常规方法分离这些异构体。

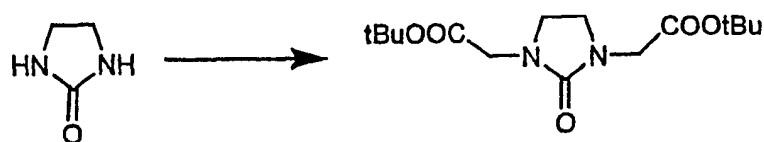
实施本发明的最佳方式

通过实施例更详细地阐明本发明。

在以下描述的实施例中，有时使用下列含义的以下缩写。

t-Bu:	叔丁基
Bn:	苄基
LSIMS:	液体次级离子质谱分析
$^1\text{H-NMR}$:	质子核磁共振
APCIMS (或 APCI-MS):	大气压化学电离质谱分析
IR:	红外分光光度法

5 实施例 1: 化合物(VII)的制备(步骤 1 和 2)

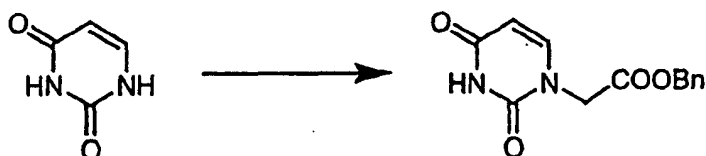


10 将叔丁醇锂(0.60 g)在冰冷却下加入到含 2-氧代-咪唑烷(0.30 g)和
溴乙酸叔丁基酯(1.50 g)的无水二甲基甲酰胺(10 ml)中，使混合物在同
样温度下搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌 1 小时。将该反应液倾入冰
中，用水洗涤沉淀晶体并风干。用乙酸乙酯重结晶如此得到的粗制晶
体，从而得到需要的白色晶体 1,3-双(叔丁氧基羰基甲基)-2-氧代咪唑烷
(0.86 g)。

M.p.100-102 °C

LSIMS (m/z): 315 [(M+H)⁺]

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.46 (18H, s), 3.54 (4H, s), 3.89
(4H, s)

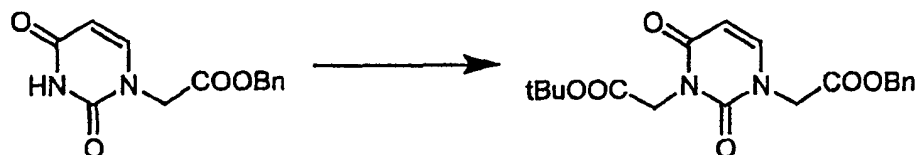
实施例 2：化合物(VII)的制备(步骤 1 和 2)**步骤 1：化合物(V)的制备**

将溴乙酸苄酯(2.5 g)和碳酸钾(2.5 g)加入到含 2,4-二氧代嘧啶(1.0 g)的无水二甲基甲酰胺(10 ml)中,使混合物在室温下搅拌 15 小时。将该反应液倾入水中,用乙酸乙酯萃取该混合物。用饱和盐水洗涤萃取物,经无水硫酸镁干燥。减压蒸发除去溶剂,用乙醚洗涤沉淀的晶体,获得需要的无色晶体 1-苄氧基羰基甲基-2,4-二氧代嘧啶(1.4 g)。

M.p.192-194 °C

LSIMS (m/z): 261 [(M+H)⁺]

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO, δ): 4.59 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.62 (1H, d), 7.37 (5H, m), 7.65 (1H, d), 11.4 (1H, s)

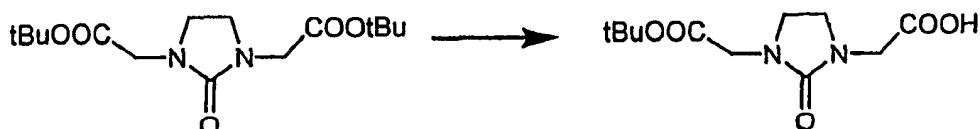
步骤 2：化合物(VII)的制备

在冰冷却下,将氢化钠(纯度; 60 %, 0.18 g)逐渐加入到含以上步骤得到的化合物(1.0 g)的无水二甲基甲酰胺(10 ml)中,使该混合物在冰冷却下搅拌 15 分钟。将溴乙酸叔丁基酯(0.9 g)加入到该混合物中,在室温下搅拌混合物 1 小时。将饱和氯化铵水溶液加入至反应混合物中,用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和盐水洗涤萃取物,经无水硫酸镁干燥,减压蒸发除去溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法[溶剂; 正己烷:乙酸乙酯 (2:1)]纯化获得需要的无色油状物 1-苄氧基羰基甲基-3-叔丁氧基羰基甲基-2,4-二氧代嘧啶(1.2 g)。

LSIMS (m/z): 375 [(M+H)⁺]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.46 (9H, s), 4.51 (2H, s),
4.58(2H, s), 5.21 (2H, s), 5.81 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.36 (5H, m)

实施例 3: 化合物(II)的制备(步骤 3)



5

将氢氧化钾(0.22 g)加入到含实施例 1 获得的 1,3-双(叔丁氧基羰基甲基)-2-氧代咪唑烷(1.14 g)的相同体积(20 ml)乙醇和水的混合物中,使混合物在 70 °C 下搅拌 5 小时。在减压下通过蒸发除去乙醇,在残留物中加入饱和碳酸氢钠水溶液。用乙酸乙酯洗涤水层,用 10 % 盐酸酸化,并且用乙酸乙酯萃取。萃取物经硫酸镁干燥,减压蒸发去除溶剂。用乙酸乙酯重结晶沉淀结晶,获得需要的无色晶体 2-[(3-叔丁氧基羰基甲基)-2-氧代-1-咪唑烷基]乙酸(0.30 g)。

10

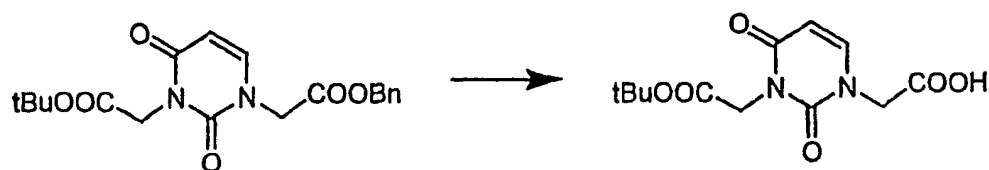
M.p.112-113 °C

LSIMS (m/z): 259 [(M+H)⁺]

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.46 (9H, s), 3.53 (4H, s), 3.89 (2H, s), 4.01 (2H, s), 7.11 (1H, br s)

实施例 4: 化合物(II)的制备(步骤 3)



20

将 20% 的氢氧化钡(50 mg)加入到含实施例 2 获得的 1-苄氧基羰基甲基-3-(叔丁氧基羰基甲基)-2,4-二氧代嘧啶(1.2 g)的乙酸乙酯(20 ml)中,使混合物在氢气中室温下搅拌 1 小时。过滤除去晶体,在减压下浓缩滤液获得需要的无色粉末 2-(3-叔丁氧基羰基甲基-2,4-二氧代-1-嘧啶基)乙酸(0.7 g)。

25

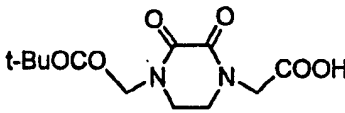
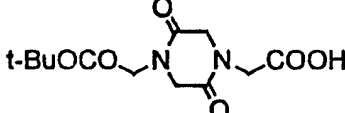
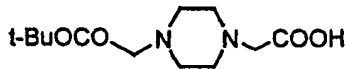
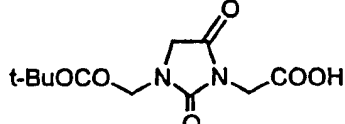
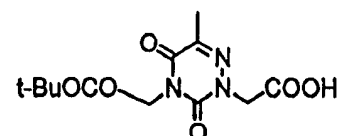
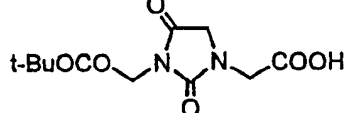
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.46 (9H, s), 4.51 (2H, s), 4.59

(2H, s), 5.86 (1H, d), 7.17 (1H, d)

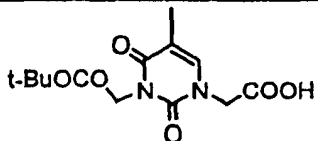
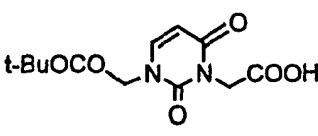
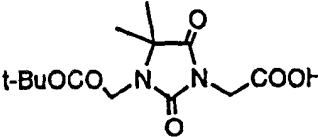
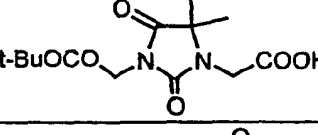
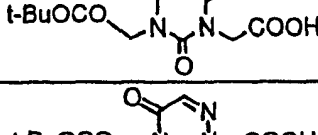
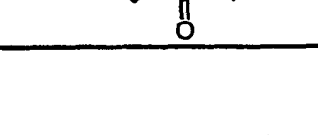
实施例 5：化合物(II)的制备(步骤 3)

按照与实施例 3 或者实施例 4 类似的方法处理实施例 1 或者实施例 2 类似方法得到的化合物(VII)，获得以下介绍的表 5 中所列的化合物(II)。

表 5 化合物(II)

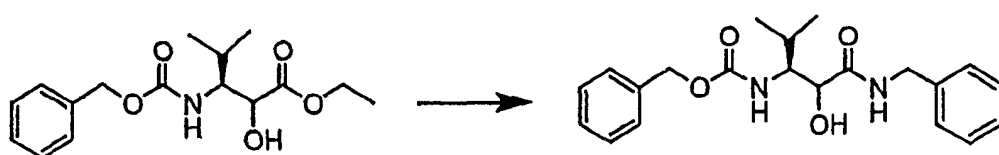
	化合物	物理化学性质
II-4		LSIMS (m/z) : 287 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 1.47 (9H, s), 3.71 (4H, br s), 4.15 (2H, br s), 4.22 (2H, br s).
II-5		LSIMS (m/z) : 287 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 1.41 (9H, s), 3.32 (1H, br s), 4.06 (8H, m).
II-6		APCIMS (m/z) : 259 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 1.46 (9H, s), 2.90 (4H, br s), 3.18 (2H, s), 3.32 (4H, br s), 3.51 (2H, s).
II-7		LSIMS (m/z) : 273 ([M+H] ⁺)
II-9		LSIMS (m/z) : 300 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 1.42 (9H, s), 2.17 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.60 (2H, s), 13.28 (1H, br s).
II-13		LSIMS (m/z) : 273 ([M+H] ⁺)

(续表 5)

II-15		LSIMS (m/z) : 299 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 1.48 (9H, s), 1.96 (3H, d), 4.49 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.98 (1H, d).
II-16		LSIMS (m/z) : 285 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ +CD ₃ OD, δ): 1.49 (9H, s), 4.42 (2H, s), 4.67 (2H, s), 5.83 (1H, d), 7.31 (1H, d).
II-17		LSIMS (m/z) : 301 ([M+H] ⁺)
II-19		LSIMS (m/z) : 301 ([M+H] ⁺)
II-20		LSIMS (m/z) : 287 ([M+H] ⁺)
II-22		LSIMS (m/z) : 286 ([M+H] ⁺)

实施例 6：化合物(VIII)的制备

5 (1) 苄氨基化合物的制备(苄氨基化)



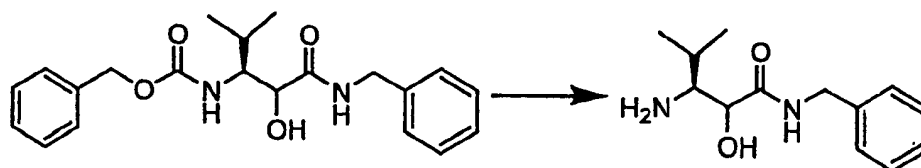
回流下搅拌含氢化铝锂(1.2 g)和四氢呋喃(200 ml)的悬浮液 1.5 小时。将反应液冷却至室温，滴加苄胺(17.3 g)。然后，向该混合物中滴加含(3S)-3-苄氧基羧基氨基-2-羟基-4-甲基丁酸乙酯(10 g)的四氢呋喃(150 ml)，使混合物在室温下搅拌 12 小时。将水小心加入到该反应液中，用乙酸乙酯萃取混合物。萃取物经硫酸镁干燥，减压蒸发除去溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法[溶剂；正己烷:乙酸乙酯(1:1)]纯化获得需要的无色油状物(1S)-3-苄氨基-1-苄氧羧基氨基-1-异丙基-2-羟基-3-氧

代丙烷(9.2 g).

LSIMS (m/z): 371 [(M+H)⁺]

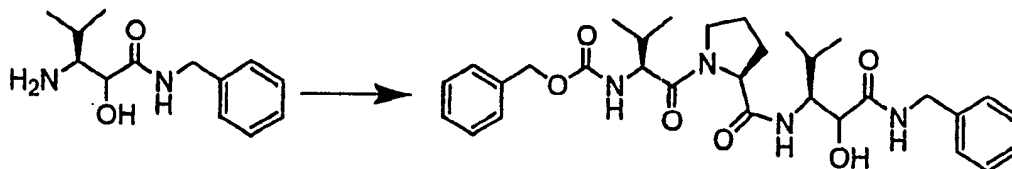
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.96 (3H, d), 1.02 (3H, d),
2.23(1H, m), 3.47 (1H, br t), 4.23-4.55 (4H, m), 5.01 (2H, s), 5.19
(1H, m), 5.59 (1H, m), 7.06-7.44 (10H, m)

(2) 起始羟基化合物的制备(氨基保护基团的除去)



向含以上步骤获得的化合物(9.2 g)的乙醇(200 ml)中加入催化量的
20%氢氧化钡, 使混合物在室温下氢解。过滤除去催化剂, 减压浓
缩滤液获得需要的无色油状物(1S)-1-氨基-3-苄氨基-1-异丙基-2-羟基-
3-氧代丙烷(5.9 g)。该产物无需进一步纯化就可以进行后续反应。

(3) 含保护的氨基的化合物的制备(酰胺化)

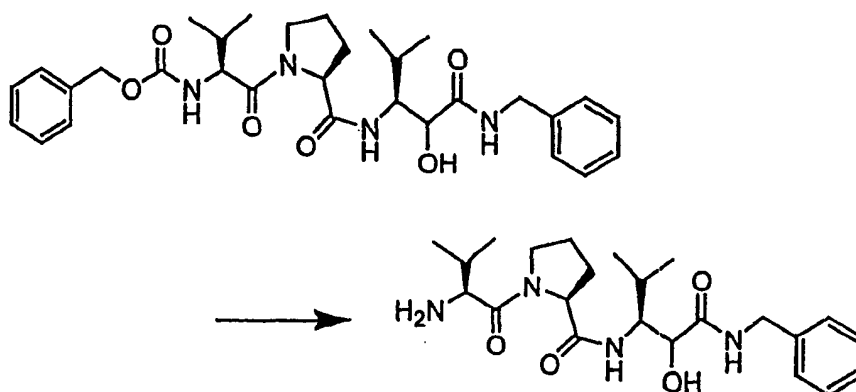


向含以上步骤获得的化合物(5.9 g)的二氯甲烷(200 ml)中加入 N-
(苄氧基羰基)-L-异戊氨酰-L-脯氨酸(9.7 g)和 1-乙基-3-(3-(二甲基氨基丙
基)碳二亚胺盐酸盐, 使混合物在室温下搅拌 12 小时, 并在室温下减
压浓缩。向残留物中加入乙酸乙酯, 连续用 1 mol/L 盐酸、水、饱和碳
酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。减压蒸发除去溶
剂, 残留物通过硅胶柱色谱法[溶剂: 氯仿: 甲醇(100: 1)] 纯化获得
需要的无色油状物 N-苄氧基羰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-3-苄氨基-2-羟基-
1-异丙基-3-氧代丙基]-L-脯氨酸(7.5 g)

LSIMS (m/z): 567 [(M+H)⁺]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0.79-1.06 (12H, m), 1.77-2.35 (5H, m), 3.56 (1H, m), 3.73 (1H, m), 4.23-4.45 (4H, m), 5.06 (1H, d), 5.11 (1H, d), 5.48 (1H, br t), 7.17-7.42 (10H, m)

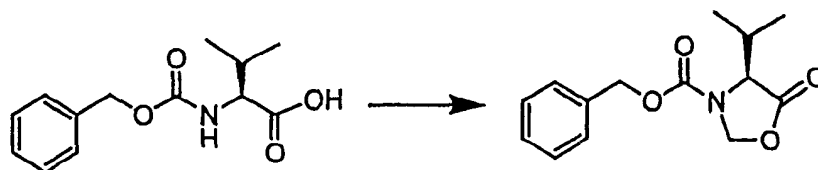
5 (4) 化合物(VIII)的制备(氨基保护基团的除去)



向以上步骤获得的化合物(9.2 g)的乙醇溶液(200 ml)中加入催化量的2%氢氧化钡,使混合物在室温氢气流下搅拌1小时。过滤除去催化剂,减压浓缩滤液获得需要的无色油状物 L-异戊氨酰-N-[(1S)-3-苄氨基-1-异丙基-2-羟基-3-氧代丙基]-L-脯氨酸(5.9 g)。该产物无需进一步纯化就可用作实施例10的起始化合物。

实施例7: 化合物(VIII)的制备

(1) 起始噁唑烷衍生物的制备(环化)



向 N-苄氧基羰基-L-缬氨酸(25.1 g, 0.1 mol)的甲苯溶液(500 ml)中加入多聚甲醛(4.0 g)和对甲苯磺酸一水化物(1.0 g),使混合物回流30分钟,在此期间生成的水用 Dean-Stark 装置除去。反应液连续用5%碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,减压蒸发去除溶剂。用甲苯重结晶残留物获得(4S)-4-异丙基-5-氧代-1,3-噁唑烷-3-羧酸苄酯(25.0 g, 产率: 95%)。

M.p. 54-55 °C

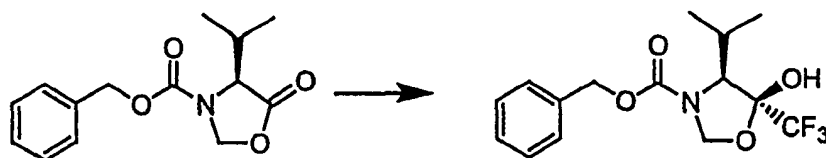
$[\alpha]_D^{24} +98.2^\circ$ (c=1.0, 氯仿)

IR (KBr) cm^{-1} : 1786, 1691

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.41 (5H, m), 5.15-5.60 (4H, m), 4.23 (1H, brs), 2.35 (1H, m), 1.08 (3H, d, $J=6.78$ Hz), 1.01 (3H, d, $J=6.78$ Hz)

APCI-MS: 264 (MH^+)

(2) 5-三氟甲基噁唑烷衍生物的制备(三氟甲基化)



使以上获得的(4S)-4-异丙基-5-氧代-1,3-噁唑烷-3-羧酸苄酯(5 g, 0.0019 mol)溶于四氢呋喃(15 ml)中, 再加入氟化铯(0.58 g, 0.0038 mol), 然后进一步缓慢加入三甲基(三氟甲基)硅烷(3.5 ml, 0.024 mol), 使该混合物在室温下搅拌 30 分钟。

接着, 将甲醇(15 ml)加入以上四氢呋喃溶液中, 搅拌混合物 5 分钟。减压浓缩反应混合物, 残留物通过硅胶柱色谱法[洗脱液: 正己烷-乙酸乙酯(15 : 1 $\rightarrow$ 10 : 1)]纯化, 进而用二异丙基醚重结晶获得(4S,5S)-5-羟基-4-异丙基-5-三氟甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸苄酯(5.83 g, 产率: 92 %).

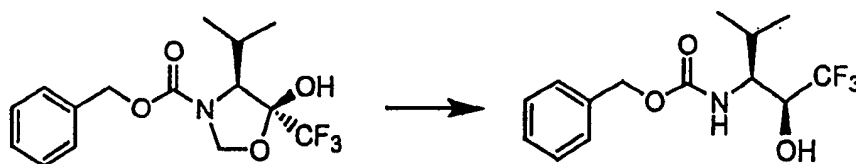
M.p. 73-74 °C

$[\alpha]_D^{24} +48.2$ (c=1.0, 氯仿)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.40 (5H, m), 5.42 (1H, brs), 5.20 (1H, d, $J=12.3$ Hz), 5.15 (1H, d, $J=12.3$ Hz), 4.84 (1H, d, 4.92 Hz), 4.22 (1H, brs), 3.63 (1H, brs), 2.17-2.26 (1H, m), 1.05 (3H, d, $J=5.67$ Hz), 1.00 (3H, d, $J=6.75$ Hz)

APCI-MS: 334 (MH^+)

(3) 5-三氟甲基衍生物的制备(开环)



使以上获得的酯(5.0 g, 0.015 mol)的叔丁基甲醚(20 ml)溶液滴加至氯化锌(2.0 g, 0.015 mol)和硼氢化钠(1.1 g, 0.029 mol)的叔丁基甲醚(80 ml)溶液中, 使混合物在室温下搅拌 15 小时。向该反应液中加入饱和氯化铵水溶液(80 ml), 用乙酸乙酯(50 ml)萃取混合物。萃取物用饱和盐水洗涤, 有机层经硫酸镁干燥。减压蒸发除去溶剂, 在残留物中加入甲醇(25 ml)、水(25 ml)和碳酸钾(3.1 g), 搅拌混合物 1 小时。反应溶剂减压蒸发除去, 向残留物中加入水(50 ml)。用乙酸乙酯(50 ml)萃取混合物三次。用饱和盐水洗涤萃取物, 有机层经硫酸镁干燥, 减压蒸发除去溶剂。过滤收集沉淀的晶体, 用己烷洗涤晶体获得 N-[(1S,2S)-3,3,3-三氟-2-羟基-1-(异丙基)丙基]-氨基甲酸苄酯(3.0 g, 产率: 87 %).

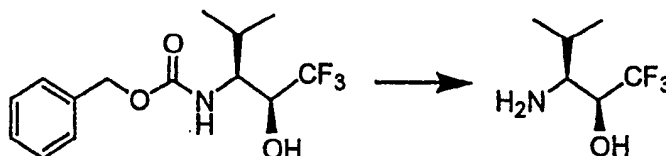
M.p. 103-104 °C

$[\alpha]_D^{24} -22.3$ (c=1.0, 氯仿)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.26-7.45 (5H, m), 5.14 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 5.10 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 4.84 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 3.99-4.15 (1H, m), 3.81 (2H, m), 1.90-2.07 (1H, m), 1.01 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.96 (3H, $J=6.6$ Hz)

APCI-MS: 306 (MH^+)

(4) 起始羟基化合物的制备(氨基保护基团的除去)

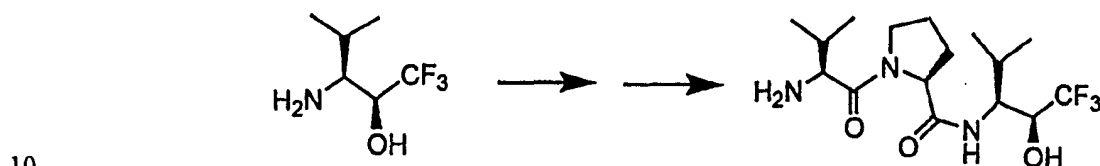


使按照以上类似方法得到的 N-[(1S,2S)-3,3,3-三氟-2-羟基-1-(异丙基)丙基]-氨基甲酸苄酯

基)丙基]-氨基甲酸苄酯(740 g, 2.42 mol)溶解于乙酸乙酯(1500 ml)中, 再加入 20 %的氢氧化钡(30 g), 在室温氢气下搅拌混合物 7 小时。过滤除去催化剂, 减压浓缩滤液获得油状物(2S,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-4-甲基-2-戊醇(420 g, 产率: 定量)。

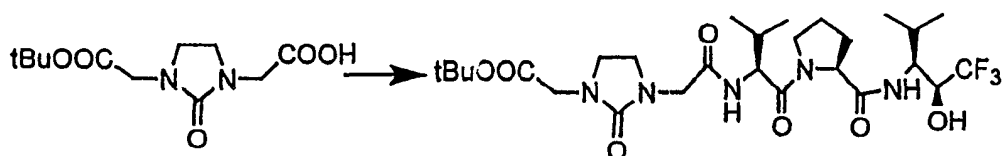
5 ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.95-4.02 (1H , m), 2.56-2.63 (1H , m), 1.77-1.92 (1H , m), 1.01 (3H , d , J=6.6 Hz), 0.99 (3H , d , J=6.6 Hz)APCI-MS: 172 (MH⁺)

(5) 化合物(VIII)的制备(酰胺化/氨基保护基团的除去)



以类似实施例 6 (3) 的方法使以上获得的(2S,3S)-3-氨基-1,1,1-三氟-4-甲基-2-戊醇和 N-(苄氧基羰基)-L-异戊氨酰-L-脯氨酸反应, 以类似实施例 6 (4) 的方法处理所得到的产物, 以除去氨基保护基团的苄氧基羰基, 获得需要的 L-异戊氨酰-N-[(1S,2S)-3,3,3-三氟-1-异丙基-2-羟丙基]-L-脯氨酸盐酸盐。

实施例 8：化合物(I-d-1)的制备(步骤 4)

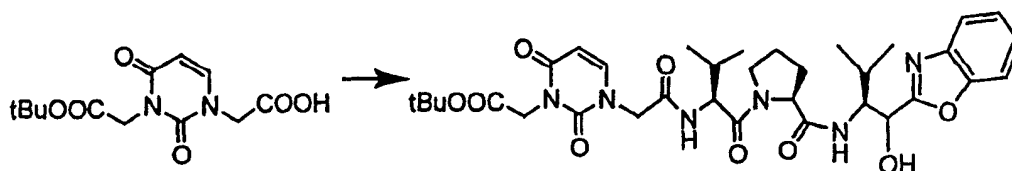


20 向含有实施例 3 获得的 2-[(3-叔丁氧基羰基甲基)-2-氧代-1-咪唑烷基]乙酸(33 g)和实施例 7 (5)获得的 L-异戊氨酰-N-[(1S,2S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-羟丙基)]-L-脯氨酰胺盐酸盐(46.4 g)的二氯甲烷(1000 ml)中加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(41.4 g)和三乙胺(38.5 g), 使混合物在室温下搅拌 12 小时, 并且在室温下减压浓缩。向残留物中加入乙酸乙酯, 连续用 1 mol/L 盐酸、水、饱和碳酸氢钠水溶

液和饱和盐水洗涤混合物，经无水硫酸镁干燥。所述溶剂在减压下通过蒸发除去，而残留物通过硅胶柱色谱法[溶剂；氯仿-甲醇(100:3)]纯化获得需要的无色油状物 2-(3-叔丁氧基羰基甲基)-2-氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S,2S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-羟丙基)]-L-脯氨酸酰胺(79.5 g)。

APCI-MS (m/z): 608 [(M+H)⁺]

实施例 9：化合物(I-d-2)的制备(步骤 4)



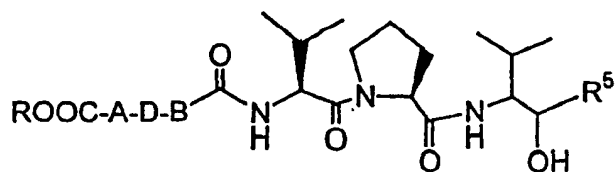
向含 L-异戊氨酰-N-[(1S)-2-(2-苯并咪唑基)-1-异丙基-2-羟乙基]-L-脯氨酸酰胺(1.0 g)的吡啶(20 ml)中加入实施例 4 获得的 2-(3-叔丁氧基羰基甲基)-2,4-二氧代-1-咪唑烷基)乙酸(0.7 g)和 1-乙基-3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.6 g)，在室温下搅拌混合物 15 小时。将该反应液倾入水中，用乙酸乙酯萃取混合物。连续用 1 mol/L 的盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤萃取物，经无水硫酸镁干燥。所述溶剂在减压下通过蒸发除去，获得需要的粉末 2-(3-叔丁氧基羰基甲基)-2,4-二氧代-1-咪唑烷基)乙酰基- L-异戊氨酰-N-[(1S)- 2-(2-苯并咪唑基)-1-异丙基-2-羟乙基]-L-脯氨酸酰胺(1.5 g)。

LSIMS (m/z): 683 [(MH)⁺]

实施例 10：化合物(I-d)的制备(步骤 4)

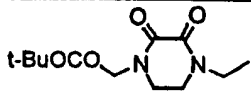
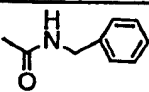
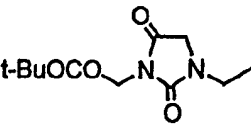
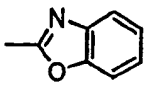
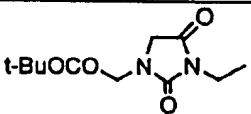
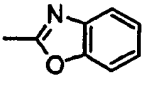
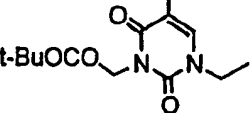
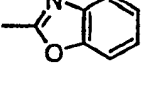
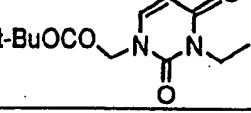
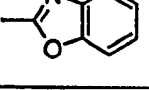
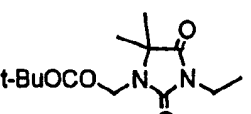
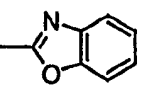
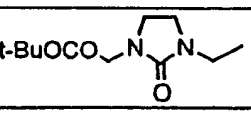
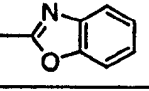
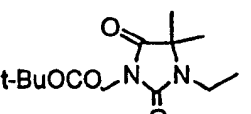
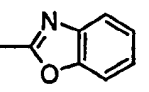
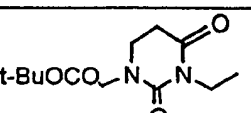
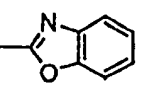
以类似实施例 8 或者实施例 9 的方法处理实施例 6 或者实施例 7 获得的化合物(VIII)，获得以下描述的表 6 中所列的化合物(I-d)。

表6 化合物 I-d

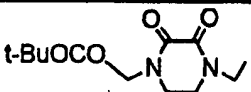
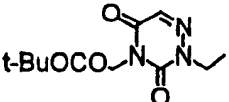
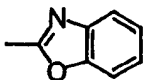
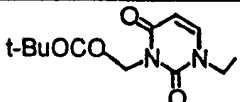
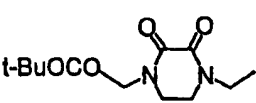
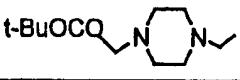
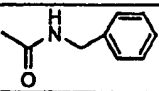


编号	ROOC-A-D-B-	R ⁵	物理化学性质
Id3			LSIMS (m/z) : 699 ([M+H] ⁺)
Id4			LSIMS (m/z) : 685 ([M+H] ⁺)
Id5			LSIMS (m/z) : 685 ([M+H] ⁺)
Id6			APCIMS (m/z) : 657 ([M+H] ⁺)
Id7		CF ₃	APCIMS (m/z) : 622 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.00 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.97-2.24 (5H, m), 3.62-3.85 (3H, m), 4.06-4.10 (3H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.47-4.53 (1H, m), 4.60-4.67 (1H, m), 4.86 and 5.02 (1H, each d), 6.91 and 7.15 (1H, each d), 7.34 (1H, d).
Id9			APCIMS (m/z) : 698 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.82-1.08 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.74-2.52 (8H, m), 3.48-3.73 (2H, m), 3.95-4.78 (7H, m), 5.01-5.33 (1H, m), 6.96-7.89 (6H, m).
Id11		-COOCH ₃	LSIMS (m/z) : 624 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.86-1.04 (12H, m), 1.45 (9H, s), 1.87-2.06 (5H, m), 3.61-3.76 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.08-4.69 (8H, m), 5.82 (1H, d), 7.03-7.18 (2H, m), 7.21 (1H, d).

(续表 6)

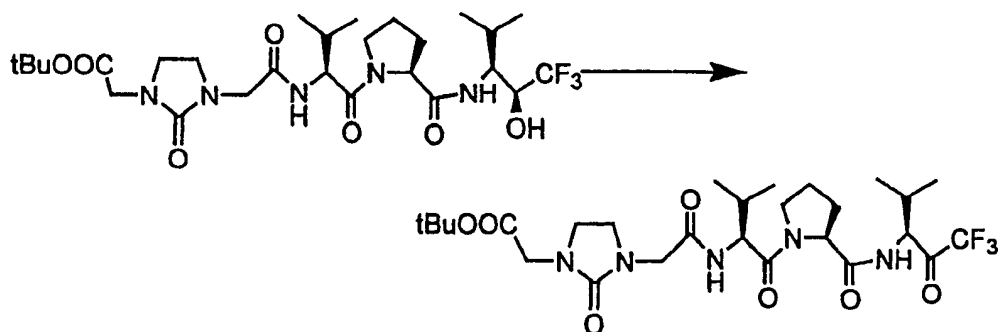
Id12			LSIMS (m/z) : 701 ([M+H] ⁺)
Id13			APCIMS (m/z) : 671 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.82-1.01 (12H, m), 1.45 (9H, s), 1.58-2.05 (8H, m), 3.51-4.34 (9H, m), 4.54-4.67 (2H, m), 5.00-5.33 (1H, m), 7.15-7.84 (7H, m).
Id14			APCIMS (m/z) : 671 ([M+H] ⁺)
Id15			LSIMS (m/z) : 697 ([M+H] ⁺)
Id16			LSIMS (m/z) : 683 ([M+H] ⁺)
Id17			APCIMS (m/z) : 699 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.84-0.99 (12H, m), 1.42 (6H, s), 1.46 (9H, s), 1.58-2.20 (6H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.17-4.82 (6H, m), 5.08-5.32 (1H, m), 7.28-7.74 (6H, m).
Id18			LSIMS (m/z) : 657 ([M+H] ⁺)
Id19			LSIMS (m/z) : 699 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.81-1.03 (12H, m), 1.44 (15H, s), 1.66-2.53 (6H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 4.04-4.22 (4H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 5.13-5.28 (2H, m), 7.29-7.66 (6H, m).
Id20			APCIMS (m/z) : 685 ([M+H] ⁺)

(续表 6)

Id21		COOCH ₃	LSIMS (m/z) : 626 ([M+H] ⁺)
Id22			LSIMS (m/z) : 684 ([M+H] ⁺)
Id23		CF ₃	APCIMS (m/z) : 634 ([M+H] ⁺)
Id24		CF ₃	LSIMS (m/z) : 636 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.03 (12H, m), 1.45 (9H, s), 2.00-2.23 (6H, m), 3.62-3.84 (2H, m), 4.04-4.87 (7H, m), 5.82 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.49-7.52 (1H, m).
Id25			LSIMS (m/z) : 673 ([M+H] ⁺)

实施例 11：化合物(I-b-1)的制备(步骤 5)

5 步骤 5-1：酮化合物得制备(氧化)



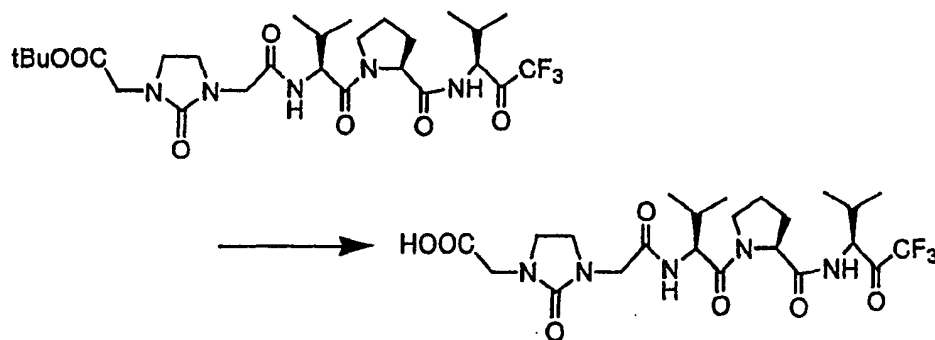
10 向含实施例 8 获得的 2-(3-叔丁氧基羰基甲基)-2-氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S,2S)-3,3,3-三氟-1-异丙基-2-羟丙基]-L-脯氨酸(79.5 g)的二氯甲烷(1000 ml)中加入 Dess-Martin 试剂(112.3 g),使混合物在室温下搅拌 1 小时,减压浓缩混合物。向残留物中加入乙酸乙酯,连续用饱和硫代硫酸钠水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤混合物,经无水硫酸镁干燥。所述溶剂在减压下通过蒸发除去,残留物通过硅胶柱色谱法[溶剂;氯仿-甲醇(100: 3)]纯化获得

需要的无色油状物 2-(3-叔丁氧基羰基甲基)-2-氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-(3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基)]-L-脯氨酰胺 (67.2 g).

APCIMS (m/z): 606 [(M+H)⁺]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.83-1.02 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.89-2.32 (6H, m), 3.48-4.06 (10H, m), 4.58 (1H, dd), 4.64 (1H, dd), 4.84 (1H, dd), 7.35 (1H, d), 7.72 (1H, d)

步骤 5-2: 化合物(I-b)的制备(羧基保护基团的除去)



在室温下向含以上步骤获得(5-1)获得的酯化合物(34.9 g)的二氯甲烷(200 ml)中加入三氟乙酸(200 ml), 使混合物在室温下搅拌 1 小时, 并减压浓缩。向残留物中加入二异丙基醚, 过滤收集沉淀晶体, 用乙酸乙酯结晶。所述晶体进一步用乙酸乙酯-甲乙酮重结晶获得需要的无色晶体 2-(3-羧甲基-2-氧代-1-咪唑烷基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-3,3,3-三氟-1-异丙基-2-氧代丙基]-L-脯氨酰胺(17.3 g)。根据高效液相色谱, 证实所述产物的纯度为 98.71 %, 其中含 0.78 %的异构体。

M.p. 177-178 °C

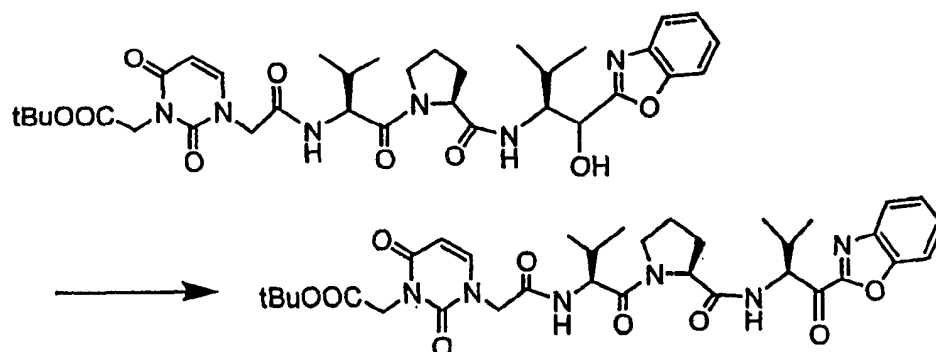
[α]_D²⁴ -63.0° (c=1.0, 氯仿)

APCIMS (m/z): 550[(M+H)⁺]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.85-1.02 (12H, m), 1.90-2.31 (6H, m), 3.51 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.81-4.13 (5H, m), 4.58 (2H, m), 4.92 (1H, dd), 7.45 (2H, m)

实施例 12：化合物(I-b-2)的制备(步骤 5)

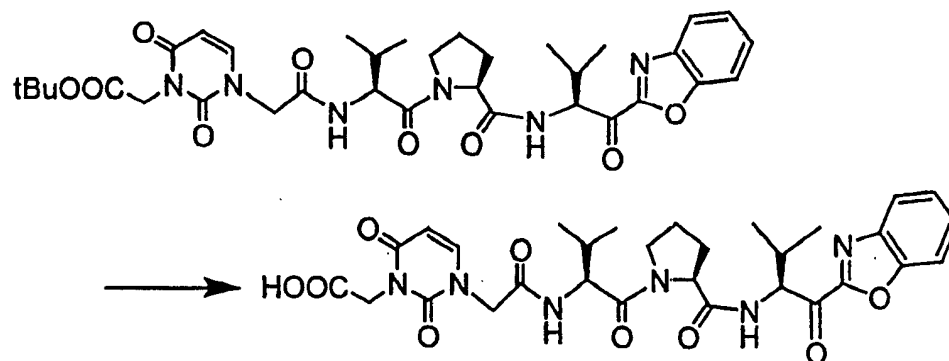
步骤 5-1：酮化合物的制备(氧化)



向含实施例 9 获得的 2-(3-叔丁氧基羰基甲基)-2,4-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-2-(2-苯并噁唑基)-1-异丙基-2-羟乙基]-L-脯氨酰胺(1.5 g)的二氯甲烷(30 ml)中加入叔丁醇(0.16 g)和 Dess-Martin 试剂(1.9 g), 使混合物在室温下搅拌 1 小时。把反应液倾入饱和硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取混合物。连续用饱和硫代硫酸钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。在减压下通过蒸发除去溶剂获得需要的粉末 2-(3-叔丁氧基羰基甲基)-2,4-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基-L-异戊氨酰-N-[(1S)-2-(2-苯并噁唑基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-L-脯氨酰胺(1.2 g)。

LSIMS (m/z): 681 [(M+H)⁺]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.90-1.09 (12H, m), 1.44 (9H, s), 1.90-2.30 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.26 (1H, d), 4.54-4.75 (5H, m), 5.69 (1H, dd), 5.83 (1H, d), 7.42-7.57 (4H, m), 7.66 (1H, d), 7.91 (1H, d)

步骤 5-2：化合物(I-b)的制备(羧基保护基团的除去)

向以上步骤(5-1)获得的酯化合物(1.2 g)的二氯甲烷(30 ml)溶液中加入三氟乙酸(15 ml)，使混合物在室温下搅拌 1 小时。反应液减压浓缩，向残留物中加入水，用乙酸乙酯萃取混合物。萃取物用水洗涤，
 5 经无水硫酸镁干燥。所述溶剂在减压下浓缩，在残留物中加入醚以粉碎。用二氯乙烷重结晶产物获得需要的粉末 2-(3-羧甲基-2,4-二氧代-1-嘧啶基)乙酰基- L-异戊氨酰-N-[(1S)-2-(2-苯并噁唑基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-L-脯氨酰胺(1.2 g)。根据高效液相色谱，证实所述产物的纯度为 92 %，其中含 7.1 % 的异构体。

M.p. 135-140 °C

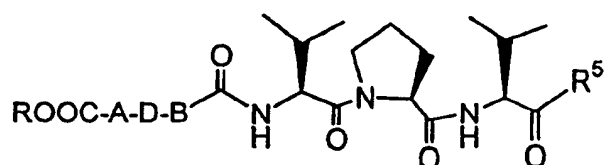
LSIMS (m/z): 625 [(M+H)⁺]

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO, δ): 0.85-1.05 (12H, m), 1.70-2.05 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.64 (1H, m), 4.32 (1H, dd),
 15 4.40-4.55 (5H, m), 5.28 (1H, dd), 5.75 (1H, d), 7.55 (1H, dd), 7.64 (2H, m), 7.90 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.45 (2H, m), 12.9 (1H, s)

实施例 13：化合物(I-b)的制备(步骤 5)

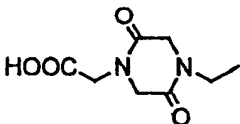
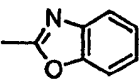
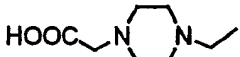
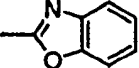
按照类似实施例 11 或者实施例 12 的方法获得表 7 所列的化合物。
 20

表 7 化合物 I-b



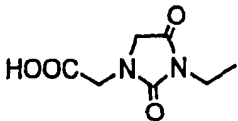
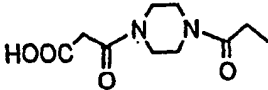
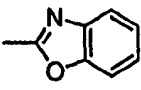
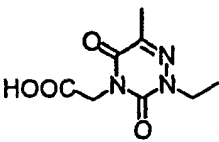
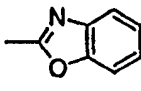
编号	ROOC-A-D-B-	R ⁵	物理化学性质
Ib3			LSIMS (m/z) : 641 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.75-1.06 (12H, m), 1.88-2.50 (6H, m), 3.65 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.35-4.69 (7H, m), 4.94 (1H, d), 5.82 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.18-7.40 (5H, m).
Ib3'	以上化合物的叔丁基酯	同上	LSIMS (m/z) : 697 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.83 (3H, d), 0.88-1.07 (9H, m), 1.45 (9H, s), 1.86-2.28 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.47 (2H, d), 4.54-4.72 (5H, m), 5.29 (1H, dd), 5.81 (1H, d), 7.18-7.41 (8H, m), 7.47 (1H, d).
Ib4			LSIMS (m/z) : 627 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.82-1.13 (12H, m), 1.90-2.73 (6H, m), 3.56-3.90 (6H, m), 4.13-4.36 (4H, m), 4.54-4.69 (2H, m), 5.64 (1H, dd), 7.39 (1H, br d), 7.47 (1H, t), 7.55 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.74 (1H, br d), 7.91 (1H, d).
Ib4'	以上化合物的叔丁基酯	同上	LSIMS (m/z) : 683 ([M+H] ⁺)

(续表 7)

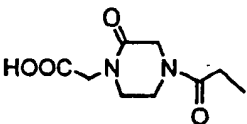
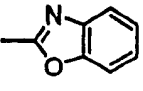
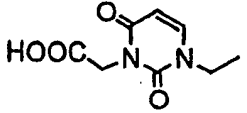
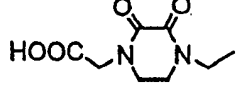
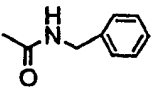
Ib5			LSIMS (m/z): 627 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.86-1.11 (12H, m), 1.91-2.25 (5H, m), 2.51 (1H, m), 3.19 (1H, br s), 3.69 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.00-4.31 (8H, m), 4.55-4.69 (2H, m), 5.65 (1H, dd), 7.36-7.59 (3H, m), 7.66 (2H, d), 7.91 (1H, d).
Ib5'	以上化合物的叔丁基酯	同上	LSIMS (m/z): 683 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.82-1.16 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.90-2.29 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.87-4.42 (8H, m), 4.65 (1H, br t), 4.73 (1H, br t), 5.69 (1H, dd), 7.48 (1H, br t), 7.54 (1H, br t), 7.66 (1H, br d), 7.91 (1H, d).
☆ Ib6			LSIMS (m/z): 599 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.84-1.00 (12H, m), 1.71-2.06 (5H, m), 2.39 (1H, m), 3.29-4.03 (14H, m), 4.37 (1H, dd), 4.51 (1H, m), 5.28 (1H, dd), 7.56 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.47 (1H, m), 8.69 (1H, m).
Ib6'	以上化合物的叔丁基酯	同上	APCIMS (m/z): 655 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.14 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.60-2.73 (14H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.57-4.76 (2H, m), 5.58 (1H, m), 7.21-7.93 (6H, m).

☆: 2 盐酸盐

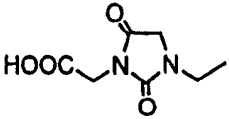
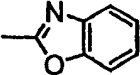
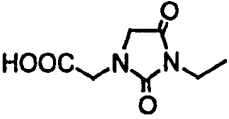
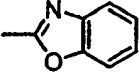
(续表 7)

Ib7		CF ₃	APCIMS (m/z): 564 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.77-0.94 (12H, m), 1.69-2.23 (6H, m), 3.53-3.72 (2H, m), 4.04-4.12 (6H, m), 4.30-4.63 (4H, m), 8.40 (1H, d), 8.61 (1H, d), 13.02 (1H, br s).
Ib7'	以上化合物的叔丁基酯	同上	APCIMS (m/z): 620 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.86-1.08 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.70-2.46 (6H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.19-4.34 (2H, m), 4.62-4.70 (2H, m), 4.86 and 4.93 (1H, each dd), 6.89 and 7.04 (1H, each d), 7.58 and 7.81 (1H, each d).
Ib8			LSIMS (m/z): 655 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.83-1.00 (12H, m), 1.71-2.09 (5H, m), 2.39 (1H, m), 3.34-3.56 (14H, m), 3.69 (1H, m), 4.33 (1H, dd), 4.50 (1H, m), 5.29 (1H, m), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.26 (1H, m), 8.43 (1H, m).
Ib8'	以上化合物的叔丁基酯	同上	LSIMS (m/z): 711 ([M+H] ⁺)
Ib9			APCIMS(m/z) : 640 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.85-1.01 (12H, m), 1.71-2.06 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.36-2.42 (1H, m), 3.48-3.66 (2H, m), 4.31 (1H, dd), 4.47 (2H, s), 4.52 (1H, dd), 4.60 (2H, s), 5.28 (1H, dd), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.46 (2H, m)
Ib9'	以上化合物的叔丁基酯	同上	APCIMS (m/z): 696 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.14 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.98-2.23 (5H, m), 2.26 (3H, s), 2.44-2.55 (1H, m), 3.64-3.79 (2H, m), 4.51-4.77 (6H, m), 5.66 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d)

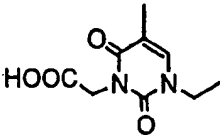
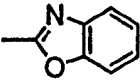
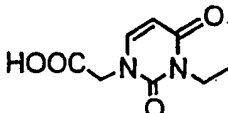
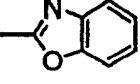
(续表 7)

Ib10			LSIMS (m/z): 641 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.85-1.00 (12H, m), 1.71-2.06 (5H, m), 2.39 (1H, m), 3.33-4.16 (12H, m), 4.32 (1H, m), 4.50 (1H, m), 5.31 (1H, m), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.29 (1H, m), 8.43 (1H, d)
Ib10'	以上化合物的叔丁基酯	同上	LSIMS (m/z): 697 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.13 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.85-2.55 (6H, m), 3.38-4.31 (12H, m), 4.55-4.79 (2H, m), 5.59 (1H, m), 7.43-7.92 (6H, m)
Ib11		COOCH ₃	APCIMS (m/z) : 566 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.81-0.92 (12H, m), 1.69-2.27 (7H, m), 3.77 (3H, s), 4.31-4.61 (7H, m), 5.74 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.38-8.48 (2H, m).
Ib11'	以上化合物的叔丁基酯	同上	APCIMS (m/z) : 622 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.79-1.06 (12H, m), 1.46 (9H, s), 1.93-2.32 (5H, m), 3.59-3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.24-4.56 (2H, m), 4.58 (4H, s), 5.08 (1H, dd), 5.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 7.20 (1H, d).
Ib12			LSIMS (m/z) : 643 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.73-1.00 (12H, m), 1.67-2.30 (6H, m), 4.00-4.20 (5H, m), 4.23-4.42 (4H, m), 4.49 (1H, m), 4.95 and 5.01 (1H, each dd), 8.16 (1H, d), 8.32 (1H, d), 9.24 (1H, t).
Ib12'	以上化合物的叔丁基酯	同上	LSIMS (m/z) : 699 ([M+H] ⁺)

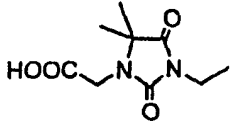
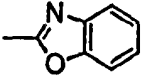
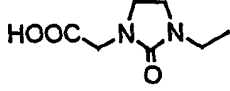
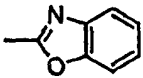
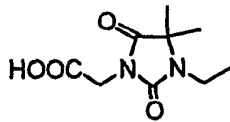
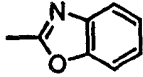
(续表 7)

Ib13			APCIMS (m/z) : 613 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.83-1.01 (12H, m), 1.72-2.09 (5H, m), 2.36-2.42 (1H, m), 3.51-3.74 (2H, m), 4.05-4.14 (6H, m), 4.34 (1H, t), 4.52 (1H, dd), 5.29 (1H, dd), 7.53-7.69 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.37 (1H, d), 8.44 (1H, d).
Ib13'	以上化合物的叔丁基酯	同上	APCIMS (m/z) : 669 ([M+H] ⁺)
Ib14			APCIMS (m/z): 613 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.84-1.01 (12H, m), 1.72-2.04 (5H, m), 2.35-2.40 (1H, m), 3.49-3.69 (2H, m), 4.04-4.12 (6H, m), 4.31 (1H, t), 4.52 (1H, dd), 5.26-5.30 (1H, m), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.41 (1H, d), 8.43 (1H, d), 13.03 (1H, br s)
Ib14'	以上化合物的叔丁基酯	同上	APCIMS (m/z): 669 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.91-1.14 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.98-2.26 (6H, m), 2.46-2.52 (1H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.21-4.35 (2H, m), 4.42-4.64 (2H, m), 5.58-5.69 (1H, m), 6.94 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d)

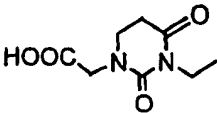
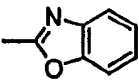
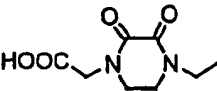
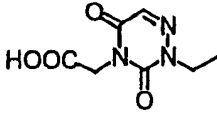
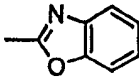
(续表 7)

Ib15			LSIMS (m/z): 639 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.86-1.01 (12H, m), 1.68-2.04 (5H, m), 1.81 (3H, s), 2.38 (1H, m), 3.36-3.68 (6H, m), 4.31 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 5.28 (1H, dd), 7.53-7.68 (3H, m), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.45 (2H, m)
Ib15'	以上化合物的叔丁基酯	同上	APCIMS (m/z): 695 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.84-1.13 (12H, m), 1.45 (9H, s), 1.96 (3H, s), 1.94-2.26 (5H, m), 2.51 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.79 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.56-4.72 (5H, m), 5.68 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.44-7.68 (5H, m), 7.91 (1H, d)
Ib16			LSIMS (m/z): 625 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.82-1.01 (12H, m), 1.71-2.05 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.62 (1H, m), 4.29 (1H, dd), 4.41-4.52 (5H, m), 5.27 (1H, dd), 5.75 (1H, d), 7.55 (1H, ddd), 7.65 (1H, ddd), 7.72 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.47 (1H, d)
Ib16'	以上化合物的叔丁基酯	同上	LSIMS (m/z): 681 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.13 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.87-2.32 (5H, m), 2.48 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.60-4.77 (4H, m), 5.63 (1H, dd), 5.83 (1H, d), 6.78 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d)

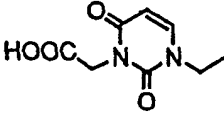
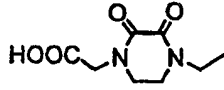
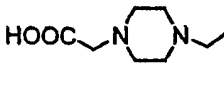
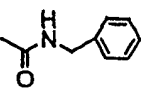
(续表 7)

Ib17			LSIMS (m/z): 641 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.84-1.01 (12H, m), 1.31 (6H, s), 1.71-2.07 (5H, m), 2.34-2.42 (1H, m), 3.49-3.65 (2H, m), 4.04-4.06 (4H, m), 4.35 (1H, dd), 4.52 (1H, dd), 5.28 (1H, dd), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.36 (1H, d), 8.45 (1H, d), 12.83 (1H, br d)
Ib17'	以上化合物的叔丁基酯	同上	LSIMS (m/z): 697 ([M+H] ⁺)
Ib18			LSIMS (m/z): 599 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.82-1.13 (12H, m), 1.88-2.28 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.25-3.74 (5H, m), 3.82-4.12 (5H, m), 4.54-4.71 (2H, m), 5.65 (1H, m), 7.35-7.59 (4H, m), 7.66 (1H, d), 7.91 (1H, d)
Ib18'	以上化合物的叔丁基酯	同上	LSIMS (m/z): 655 ([M+H] ⁺)
Ib19			APCIMS (m/z): 641 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.83-1.01 (12H, m), 1.29 (6H, s), 1.72-2.02 (4H, m), 2.33-2.44 (1H, m), 3.50-3.72 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.09 (2H, s), 4.35 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 5.27 (1H, dd), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.22 (1H, d), 8.43 (1H, d), 13.12 (1H, br s)
Ib19'	以上化合物的叔丁基酯	同上	APCIMS (m/z): 697 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.08 (12H, m), 1.46 (15H, s), 1.90-2.18 (4H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 2.44-2.50 (1H, m), 3.59-3.78 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.46-4.58 (2H, m), 5.57 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d)

(续表 7)

Ib20			LSIMS (m/z): 627 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.82-1.00 (12H, m), 1.70-2.04 (5H, m), 2.38 (1H, m), 2.70 (2H, t), 3.46 (2H, t), 3.50 (1H, m), 3.63 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.29 (1H, m), 4.51 (1H, dd), 5.27 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.44 (1H, d)
Ib20'	以上化合物的叔丁基酯	同上	APCIMS (m/z) : 683 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.13 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.93-2.08 (4H, m), 2.26 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.87 (2H, t), 3.52 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.09 (2H, s), 4.46 (1H, d), 4.58 (1H, d), 4.66 (2H, m), 5.61 (1H, dd), 6.61 (1H, d), 7.44-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d)
Ib21		COOCH ₃	LSIMS (m/z) : 568 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.81-1.38(12H, m), 1.86-3.00 (7H, m), 3.53-3.95 (9H, m), 4.03-4.35 (4H, m), 4.47-4.69 (2H, m), 5.02 (1H, m)
Ib21'	以上化合物的叔丁基酯	同上	LSIMS (m/z) : 624 ([M+H] ⁺)
Ib22			APCIMS (m/z): 626 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.84-1.00 (12H, m), 1.70-2.06 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.61 (1H, m), 4.31 (1H, dd), 4.45 (2H, s), 4.51 (1H, dd), 4.64 (2H, s), 5.27 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.71 (1H, s), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.48 (1H, d)
Ib22'	以上化合物的叔丁基酯	同上	APCIMS (m/z): 682 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.92-1.14 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.90-2.30 (5H, m), 2.49 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.60-4.75 (6H, m), 5.64 (1H, m), 7.44-7.57 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.91 (1H, d)

(续表 7)

Ib23		CF ₃	APCIMS (m/z): 576 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.79-0.95 (12H, m), 1.69-2.23 (8H, m), 3.53-3.72 (2H, m), 4.24-4.64 (6H, m), 5.75 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.46-8.63 (2H, m), 12.94 (1H, br s)
Ib23'	以上化合物的叔丁基酯	同上	APCILSIMS (m/z): 632 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ): 0.86-1.08 (12H, m), 1.46 (9H, s), 1.91-2.35 (6H, m), 3.62-3.82 (2H, m), 4.24 (1H, dd), 4.58-4.71 (5H, m), 4.86-4.95 (1H, m), 5.83 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.38-7.72 (2H, m)
Ib24		CF ₃	LSIMS (m/z): 578 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.72-1.06 (12H, m), 1.65-2.33 (6H, m), 3.50-3.78 (6H, m), 3.98-4.18 (5H, m), 4.30-4.65 (3H, m), 8.34 (1H, t)
Ib24'	以上化合物的叔丁基酯	同上	LSIMS (m/z): 634 ([M+H] ⁺)
☆ Ib25			LSIMS (m/z): 615 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.77-1.07 (12H, m), 1.68-2.28 (5H, m), 3.33-3.77 (10H, m), 3.83-4.17 (4H, m), 4.23-4.38 (4H, m), 4.98 (1H, m), 7.10-7.50 (5H, m), 8.19 (1H, d), 9.26 (1H, dd)
Ib25'	以上化合物的叔丁基酯	同上	LSIMS (m/z): 671 ([M+H] ⁺)

☆: 2 盐酸盐

实施例 A：液体制剂的制备方法**表 8 配方**

化合物 I-b-1	500 mg
山梨醇	5 g
氢氧化钠	适量
注射用蒸馏水	适量
100 ml	

5

将化合物(I-b-1)和山梨醇溶解于部分注射用蒸馏水中，然后加入其余蒸馏水。调节溶液的 pH 值至 pH 4.0，如此获得的溶液通过膜(0.22 μm)过滤器过滤获得注射用液体制剂。

实施例 B：冻干制剂的制备

10

表 9 配方

化合物 I-b-1	500 mg
甘露醇	5 g
氢氧化钠	适量
注射用蒸馏水	适量
100ml	

15

将化合物(I-b-1)和甘露醇溶解于部分注射用蒸馏水中，然后加入其余注射用蒸馏水。调节所述溶液的 pH 值至 pH 4.0，如此获得的溶液通过膜(0.22 μm)过滤器过滤，使过滤产物冻干获得注射用冻干粉制剂。

工业实用性

本发明提供一种新型化合物。本发明化合物具有优异的人中性弹性蛋白酶抑制活性，可用于预防和治疗各种疾病、特别是急性肺部疾病。另外，本发明还提供制备以上化合物的中间体。