

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D211/60

C07K 5/06

[12] 发 明 专 利 说 明 书

C07D401/12 C07D405/12

A61K 31/445 C07D401/06

[21] ZL 专利号 94190981.6

C07D211/56

[45]授权公告日 1999 年 2 月 3 日

[11]授权公告号 CN 1041919C

[22]申请日 94.9.21 [24]颁证日 98.10.17

[21]申请号 94190981.6

[30]优先权

[32]93.9.22 [33]GB [31]9319561.8

[32]94.7.11 [33]GB [31]9413936.7

[73]专利权人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 大久保充 高桥史江 山中敏夫

酒井裕义 加藤真行

[56]参考文献

EPO445769A2 1991. 9. 11 CO7K5/06

EPO512831A1 1992. 11. 11 CO7D401/06

审查员 00 00

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

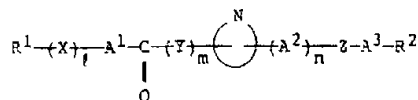
代理人 刘元金 罗才希

权利要求书 14 页 说明书 173 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用作血小板激活因子拮抗物的 N-(3-哌啶基碳酰)-β-氨基丙酸衍生物

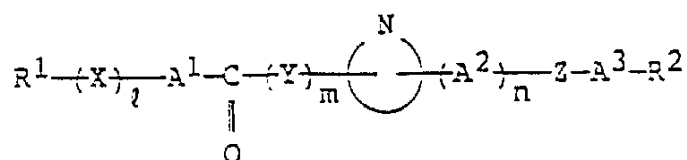
[57]摘要

本发明涉及下式(式中各符号的定义如说明书所述)所代表的 β-氨基丙酸衍生物及其药理上可接受的盐。这类化合物是糖蛋白 II b/III a 结抗药、是血小板凝集的抑制剂,也是纤维蛋白原与血小板结合的抑制剂。本发明也涉及这类化合物的制备方法、含有这类化合物的药物组合物以及预防和/或治疗说明书中所指出的人类和动物各种疾病的方法。



权 利 要 求 书

1. 下式所示的化合物或其药理上可接受的盐:



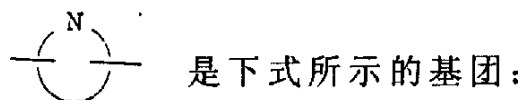
式中 R^1 是含 N 的环烷基, 它可以有一个或多个适当的取代基,

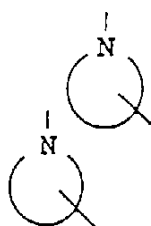
R^2 是羧基或受保护的羧基,

A^1 是低级亚烷基、低级烷基亚基或低级亚链烯基, 这些基团中每个都可以有一个或多个适当的取代基,

A^2 是低级亚烷基,

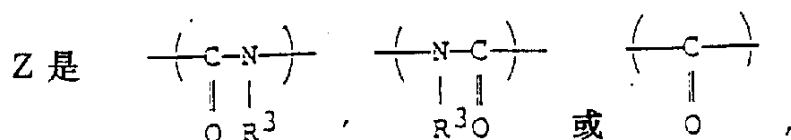
A^3 是低级亚烷基, 它可以有一个或多个适当的取代基,



其中  是含 N 的杂环基团, 它可以有一个或多个适当的取代基,

X 是 O、S 或 NH,

Y 是 NH,



式中 R^3 是氢或低级烷基，

1、m 和 n 是各为 0 或 1 的相同或不同的整数。

2. 如权利要求 1 的化合物，

式中

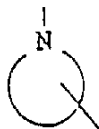
R^1 是可带有一个或多个适当取代基的含 1—3 个氮原子的 3—8 元环烷基，

R^2 是羧基或低级烷基酯、低级烷酰基、低级烷基酯、低级链烷磺酰基、低级烷基酯、一或二或三卤低级烷基酯、高级烷基酯、低级链烯酯、低级链炔酯、带有 1—4 个低级烷氧基、卤素、硝基、羟基、低级烷基、苯基、或卤素、低级烷基的芳基、低级烷基酯、带有 1—4 个低级烷基、或卤素的芳基酯、可带有低级烷基的环烷氧碳酰氧基、低级烷基酯或 5-低级烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基、低级烷基酯，

A^1 是低级亚烷基、低级烷基—亚基或低级亚链烯基，各自可带有一个或多个适当的取代基，

A^2 是低级亚烷基，

A^3 是可带有一个或多个适当取代基的低级亚烷基，

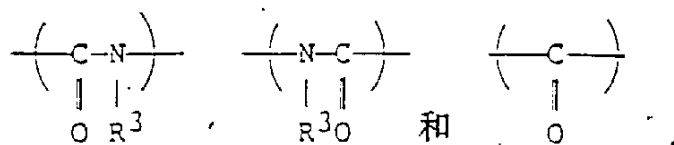


是可带有一个或多个适当取代基的含 1—4 个氮原子的饱和 3—8 元杂单环基团，可带有一个或多个适当取代的含 1—4 个氮原子的不饱和稠合杂环基团，或可带有一个或多个适当取代基的含 1—2 个氧原子和 1—3 个氮原子的饱和 3—8 元杂单环基团，

X 是 O、S 或 NH，

Y 是 NH，

Z 是



其中 R^3 是氢或低级烷基，

l 是 0 或 1 的整数，

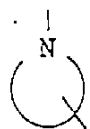
m 是 0 或 1 的整数，

n 是 0 或 1 的整数。

3. 如权利要求 2 的化合物，

式中：

R^1 是可带有 1 或 2 个氧代或 [5 - (低级) 烷基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基] - (低级) 烷基的哌啶基，



是哌啶基、吗啉基、四氢喹啉基或吡咯烷基，

A^3 是可带有 1 - 3 个选自下列适当取代基的低级亚烷基：(C 1 - C 6) 烷基；(C 2 - C 6) 链烯基；(C 2 - C 6) 炔基；苯基；苯基 (C 1 - C 6) 烷基；带有 1 - 4 个 (C 1 - C 6) 烷氧基、卤素 (C 1 - C 6) 烷基或 (C 1 - C 6) 亚烷二氧基的苯基 (C 1 - C 6) 烷基；带有含 1 - 4 个氮原子的不饱和稠合杂环基团的 (C 1 - C 6) 烷基；氰基；氨基；受保护的氨基；和苯基 (C 1 - C 6) 烷基氨基甲酰基，

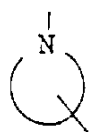
R^2 、 R^3 、 A^1 、 A^2 、X、Y 或 Z 的定义如权利要求 2 所述，

l、m 和 n 均是 0。

4. 如权利要求 3 的化合物,

式中:

R^1 是可带有 1 或 2 个氧代或 [5 - (低级) 烷基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基] - (低级) 烷基的哌啶基,



是哌啶基、吗啉基、四氢喹啉基或吡咯烷基,

A^3 是可带有 1 - 3 个选自下列适当取代基的低级亚烷基: (C 1 - C 6) 烷基; (C 2 - C 6) 链烯基; (C 2 - C 6) 炔基; 苯基; 苯基 (C 1 - C 6) 烷基; 带有 1 - 4 个 (C 1 - C 6) 烷氧基、卤素 (C 1 - C 6) 烷基或 (C 1 - C 6) 亚烷二氧基的苯基 (C 1 - C 6) 烷基; 带有含 1 - 4 个氮原子的不饱和稠合杂环基团的 (C 1 - C 6) 烷基; 氰基; 氨基; (C 1 - C 6) 烷酰氨基; 可带有 1 - 3 个羟基、 (C 1 - C 6) 烷氧基、卤素或苯基的芳酰氨基; 环 (C 3 - C 6) 烷基碳酰氨基; (C 1 - C 6) 烷氧 (C 1 - C 6) 烷基碳酰氨基; (C 2 - C 6) 炔基碳酰氨基; (C 1 - C 6) 烷基磺酰氨基; 苯磺酰氨基; 和苯基 (C 1 - C 6) 烷基氨基甲酰基,

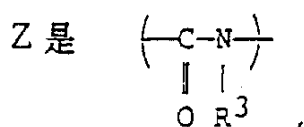
R^2 、 R^3 、 A^1 、 A^2 、X、Y 或 Z 的定义如权利要求 3 所述,
l、m 和 n 均是 0。

5. 如权利要求 4 的化合物, 其中;

R^1 是哌啶基,

A^1 是低级亚烷基或低级烷基 - 亚基,

A^3 是可带有低级烷基、低级炔基或低级链烷酰氨基的低级亚烷基，



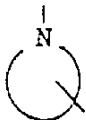
R^2 、 R^3 、 A^2 、Y、l、m 和 n 各自的定义如权利要求 4 所述。

6. 如权利要求 5 的化合物，其中：

R^2 是氢，

A^1 是低级亚烷基，

A^3 是带有低级链烷酰氨基的低级亚烷基，

R^1 、 A^2 、、X、Y 和 Z 各自的定义如权利要求 5 所述。

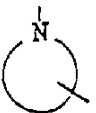
7. 如权利要求 6 的化合物，该化合物是 $N - [(R) - 1 - \{ 3 - (4 - \text{哌啶基}) \text{丙酰} \} - 3 - \text{哌啶基碳酰}] - 2(S) - \text{乙酰氨基} - \beta - \text{氨基丙酸或其盐酸盐}$ 。

8. 如权利要求 5 的化合物，其中，

R^2 是氢，

A^1 是低级亚烷基,

A^3 是带有低级炔基的低级亚烷基,

R^1 、 R^2 、 A^2 、、 X 、 Y 、 Z 、 l 、 m 和 n 各自的定义如权利要求 5 所述。

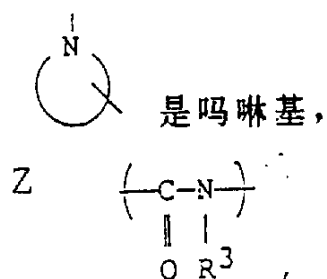
9. 如权利要求 8 的化合物, 该化合物是 $N - [(R) - 1 - \{ 3 - (4 - \text{哌啶基}) \text{丙酰} \} - 3 - \text{哌啶基碳酰}] - 3(S) - \text{乙炔基} - \beta - \text{氨基丙酸}$ 。

10. 如权利要求 4 的化合物, 其中:

R^1 是哌啶基,

A^1 是低级亚烷基或低级烷基-亚基,

A^3 是可带有低级烷基、低级炔基或低级链烷酰氨基的低级亚烷基,



R^2 、 R^3 、 A^2 、 Y 、 l 、 m 和 n 各自的定义如权利要求 4 所述。

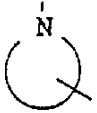
11. 如权利要求 5 的化合物, 其中:

R^3 是氢,

99 05 25

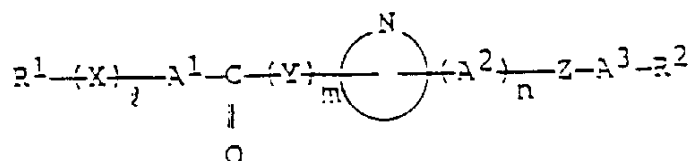
A¹ 是低级亚烷基,

A³ 是低级亚烷基,

R¹、A²、、X、Y和Z各自的定义如权利要求10所述。

12. 如权利要求11的化合物, 该化合物是N-[4-{3-(4-哌啶基)丙酰}-2-吗啉基碳酰]-β-氨基丙酸或其盐酸盐。

13. 制备下式所示化合物或其盐的方法:



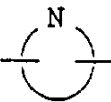
式中R¹是含N的环烷基, 它可以有一个或多个适当的取代基,

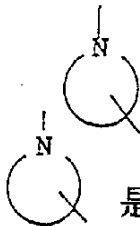
R²是羧基或受保护的羧基,

A¹是低级亚烷基、低级烷基亚基(alkanyl-ylidene)或低级亚链烯基、这些基团中每个都可以有一个或多个适当的取代基,

A²是低级亚烷基,

A³是低级亚烷基, 它可以有一个或多个适当的取代基,

 是下式所示的基团:

其中  是含 N 的杂环基团，它可以有一个或多个适当的取代基，

X 是 O、S 或 NH，

Y 是 NH，

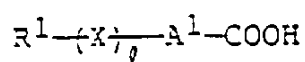
Z 是 $\begin{array}{c} \text{---}(\text{C}-\text{N})\text{---} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}^3 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{---}(\text{N}-\text{C})\text{---} \\ | \quad \parallel \\ \text{R}^3\text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{---}(\text{C})\text{---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$,

式中 R^3 是氢或低级烷基，

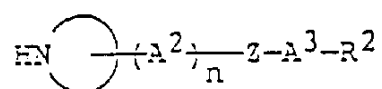
l、m 和 n 是各为 0 或 1 的相同或不同的整数。

该方法包括：

(i) 使下式的化合物：

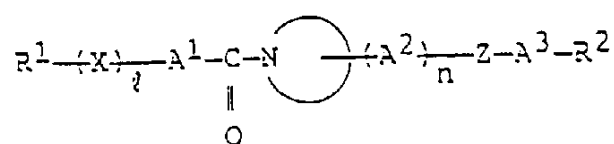


(其中 R^1 、 A^1 、X 和 l 的定义同上，或其羧基上活性衍生物或其盐与下式的化合物：



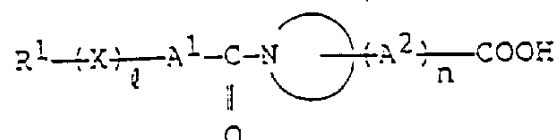
其中 R^2 、 A^1 、 A^3 、 $\text{HN} \begin{array}{c} \text{---} \end{array}$ 、Z 和 n 的定义同上，或其氨基上的活性衍生物或其盐反应，生成下式的化合物：

93:05:25

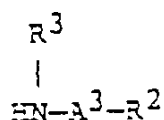


其中 R^1 、 R^2 、 A^2 、 A^3 、 $-N\text{---}\text{---}\text{---}$ 、 X 、 Z 、 l 和 n 的定义同上，或其盐，或者

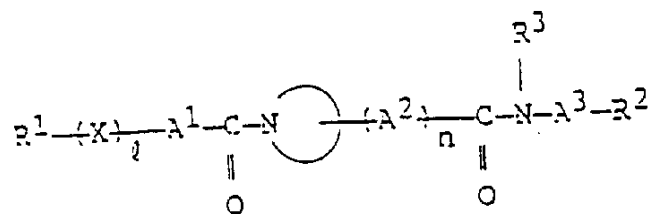
(ii) 使下式的化合物：



其中 R^1 、 A^1 、 A^2 、 $-N\text{---}\text{---}\text{---}$ 、 X 、 l 和 n 的定义同上，或其羧基上的活性衍生物或其盐与下式的化合物：

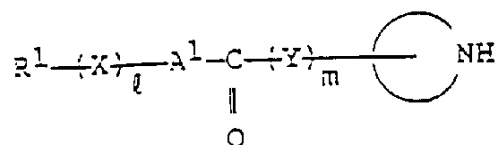


其中 R^1 、 R^3 和 A^3 的定义同上，或其氨基上的活性衍生物或其盐反应，生成下式的化合物：

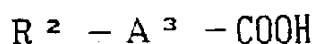


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 $-N\text{---}\text{---}\text{---}$ 、 X 、 l 和 n 的定义同上，或其盐，或者

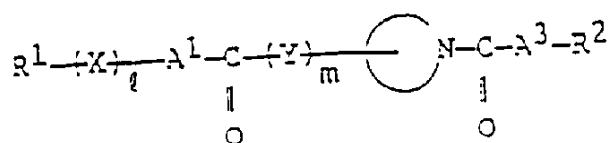
(iii) 使下式的化合物：



其中 R^1 、 A^1 、 HN 、 X 、 Y 、 l 和 m 的定义同上，或其氨基上的活性衍生物或其盐与下式的化合物：

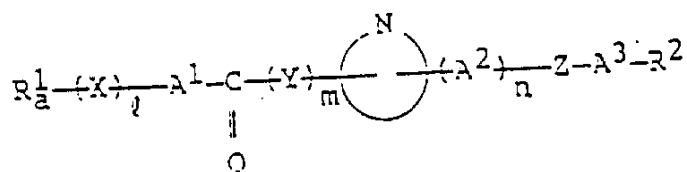


其中 R^2 和 A^3 的定义同上，或其羧基上的活性衍生物或其盐反应，生成下式的化合物：



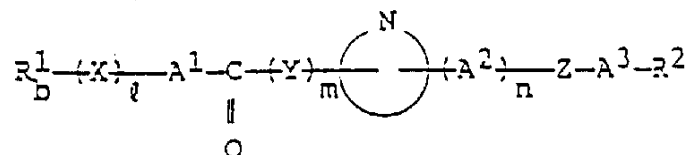
其中 R^1 、 R^2 、 A^1 、 A^3 、 $-N$ 、 X 、 Y 、 l 和 m 的定义同上，或其盐，或者

(iv) 使下式的化合物：



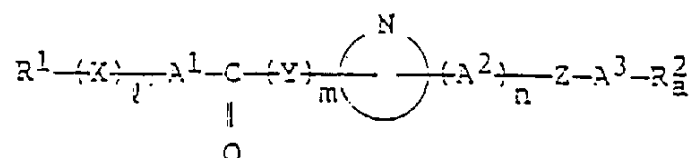
其中 R^2 、 A^1 、 A^3 、 N 、 X 、 Y 、 Z 、 l 、 m 和 n 的定义同上， R_a^1 是可带有 1 个或多个适当取代基的具有氨基保护基的含 N 环烷基，或其盐经受消除氨基保护基的反应，生成下式的化合

物：

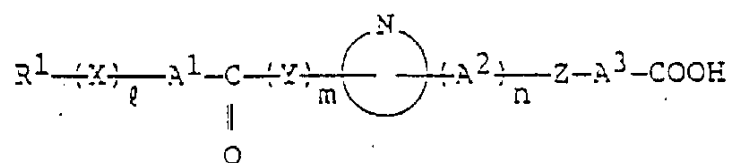


其中 R^2 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 N 、 X 、 Y 、 Z 、 l 、 m 和 n 的定义同上， R^1_b 是可带有 1 个或多个适当取代基的含 N 环烷基，或其盐，或者

(v) 使下式的化合物：



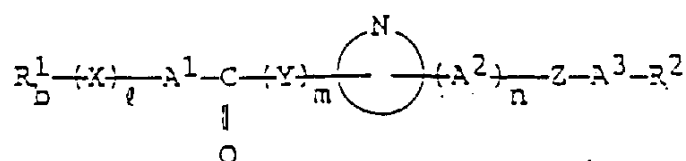
其中 R^1 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 N 、 X 、 Y 、 Z 、 l 、 m 和 n 的定义同上， R^2_a 是受保护的羧基，或其盐经受消除羧基保护基的反应，生成下式的化合物：



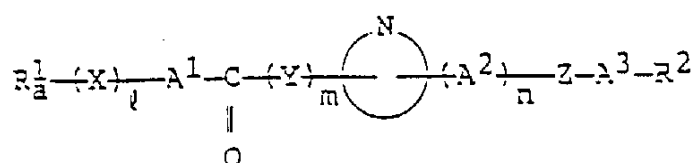
其中 R^1 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 N 、 X 、 Y 、 Z 、 l 、 m 和 n 的定义同上，或其盐，或者

(vi) 使下式的化合物

99 05 25

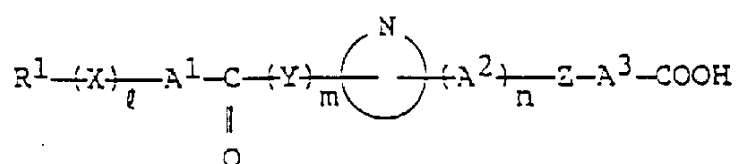


其中 R^2 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 N 、 X 、 Y 、 Z 、 l 、 m 和 n 的定义同上， R^1_B 是可带有 1 个或多个适当取代基的含 N 环烷基，或其盐经受保护氨基的反应，生成下式的化合物：

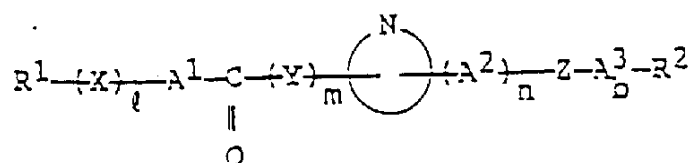


其中 R^2 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 N 、 X 、 Y 、 Z 、 l 、 m 和 n 的定义同上， R^1_A 是可带有 1 个或多个适当取代基的含有氨基保护基的含 N 环烷基，或其盐，或者

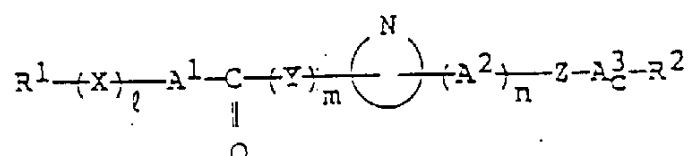
(vii) 使下式的化合物



其中 R^1 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 N 、 X 、 Y 、 Z 、 l 、 m 和 n 的定义同上，或其羧基上的活性衍生物或其盐经受保护羧基的反应，生成下式的化合物：



(其中 R^1 、 R^2 、 A^1 、 A^2 、 $\overset{\text{N}}{\text{---}}$ 、 X 、 Y 、 Z 、 l 、 m 和 n 的定义同上， A^3_D 是含有氨基的低级亚烷基，或其盐经受氨基的酰化反应，生成下式的化合物：



(其中 R^1 、 R^2 、 A^1 、 A^2 、 $\overset{\text{N}}{\text{---}}$ 、 X 、 Y 、 Z 、 l 、 m 和 n 的定义同上， A^3_C 是含有酰氨基的低级亚烷基，或其盐。

1 4 . 一种药物组合物，包含作为活性成分的权利要求 1 的一种化合物或其药理上可接受的盐，并掺合有药理上可接受的载体或赋形剂。

1 5 . 权利要求 1 的化合物或其药理上可接受的盐用于制药的用途。

说明书

用作血小板激活因子拮抗物的 N-(3-哌啶基碳酸酯)- β -氨基丙酸衍生物

本发明涉及 β -氨基丙酸衍生物及其药理上可接受的盐。更具体说，本发明涉及的 β -氨基衍生物及其盐是糖蛋白 II b / III a 结抗药，它是血小板凝集的抑制剂，也是纤维蛋白原与血小板结合的抑制剂。

欧洲专利申请 No.512, 831A1 公开了纤维蛋白原受体结抗物。

欧洲专利申请 No.445, 796A2 公开了血小板凝集的抑制剂。

本发明涉及 β -氨基丙酸衍生物及其盐。更具体说，本发明涉及的 β -氨基衍生物及其盐是糖蛋白 II b / III a 结抗物，是血小板凝集的抑制剂，并可用作：

预防和 / 或治疗由于血栓形成引起的疾病，如动脉血栓形成；动脉硬化；局部缺血性心脏病[例如心绞痛（如稳定心绞痛、不稳定心绞痛，包括危迫梗塞形成等）、心肌梗塞（如急性心肌梗塞等）、冠状动脉血栓形成等]；局部缺血性脑病[如脑梗塞形成（如脑血栓形成（如急性脑血栓形成等）、脑栓塞等）、一时性大脑局部缺血（如一时性局部缺血发作等）、脑出血后的脑血管痉挛（如蛛网膜下出血后的脑血管痉挛等）等]；肺血管疾病（如肺血栓形成、肺栓塞等）；外周循环失调[如闭塞性动脉硬化、血栓闭塞性脉管炎（即伯格氏病）、雷诺氏病、糖尿病并发症）如糖尿病性血管病、糖尿病性神经病等）、静脉血栓形成（如深静脉血栓形成等）等]或类似的疾病；

预防和／或治疗再狭窄和／或再闭塞的药物，如经皮腔内冠状血管成形术（PTCA）后的再狭窄和／或再闭塞、服用溶血栓药（如组织纤溶酶原激活剂（TPA）等）后的再狭窄和／或再闭塞或类似的药物；

与溶血栓药（如TPA等）或抗凝血剂（如肝素等）一起使用，作为辅助治疗药物；

在血管外科、瓣膜置换、体外循环〔例如外科（如切开心脏外科、泵—氧合器等）、血液透析等〕、移植术，或类似的情况下预防和／或治疗血栓形成的药物；

预防和／或治疗散布性血管内凝血（DIC）、血栓形成的血小板减少症、自发的血小板增多、炎症（如肾炎等）、免疫疾病或类似疾病的药物；

抑制转移的药物，或类似的药物。

本发明的 β -氨基丙酸衍生物预期可用作细胞结合的抑制剂，因而也预期可用作：

预防和／或治疗散布性血管内凝血（DIC）、血栓形成的血小板减少症、自发的血小板增多、炎症（如肾炎等）、免疫疾病等的药物；

抑制转移的药物等。

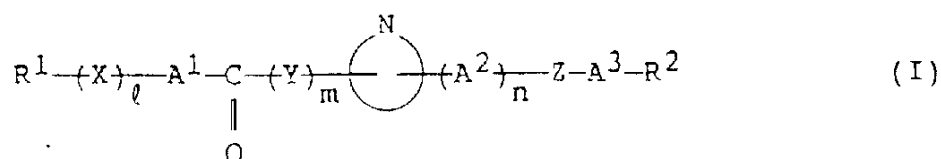
因此，本发明的一个目的是提供可按上述使用的 β -氨基丙酸衍生物或其盐。

本发明的另一个目的是提供制备所述 β -氨基丙酸衍生物或其盐的方法。

本发明的再一个目的是提供含有作为活性成分的所述 β -氨基丙酸衍生物或其盐的药物组合物。

本发明的又一个目的是提供使用所述 β -氨基丙酸衍生物或其盐来预防和/或治疗人类或动物的上述疾病的方法。

本发明的目的物是下面式 (I) 所示的 β -氨基丙酸衍生物或其药理上可接受的盐：



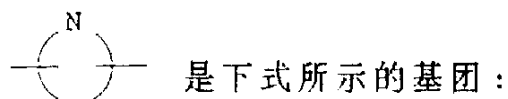
式中 R^1 是含 N 的环烷基，它可以有一个或多个适当的取代基，

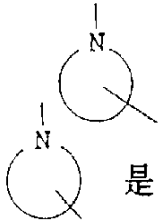
R^2 是羧基或受保护的羧基，

A^1 是低级亚烷基、低级烷基亚基 (alkanyl-ylidene) 或低级亚链烯基、这些基团中每个都可以有一个或多个适当的取代基，

A^2 是低级亚烷基，

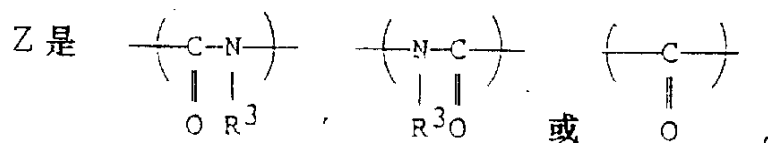
A^3 是低级亚烷基，它可以有一个或多个适当的取代基，



(其中  是含 N 的杂环基团，它可以有一个或多个适当的取代基)，

X 是 O、S 或 NH，

Y 是 NH，

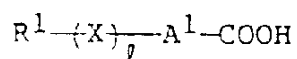


(式中 R^3 是氢或低级烷基) ,

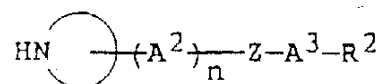
l、m 和 n 是各为 0 或 1 的相同或不同的整数。

目的化合物 (I) 或其盐可用下列方法制备 :

方法 1



+

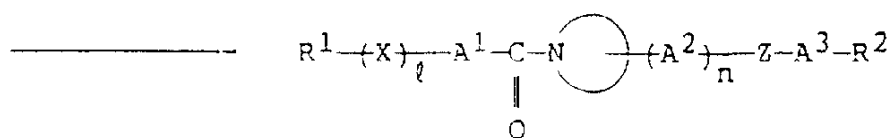


(II)

或其羧基上的活性衍生物或其盐

(III)

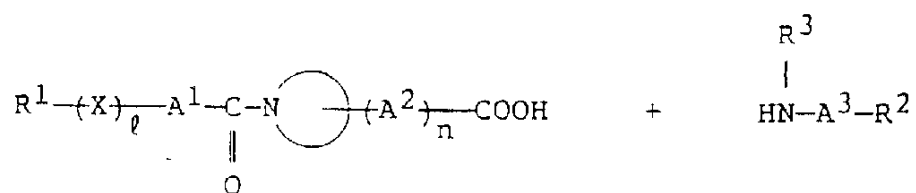
或其氨基上的活性衍生物或其盐



(Ia)

或其盐

方法 2

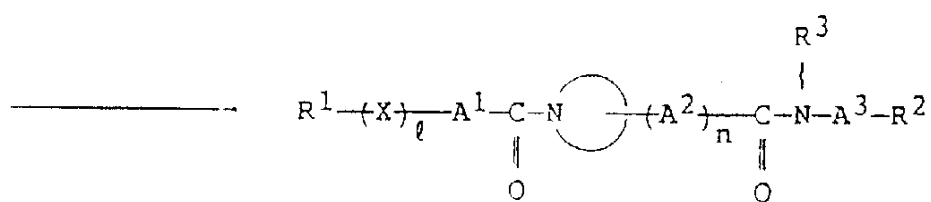


(IV)

或其羧基上的活性衍生物或其盐

(V)

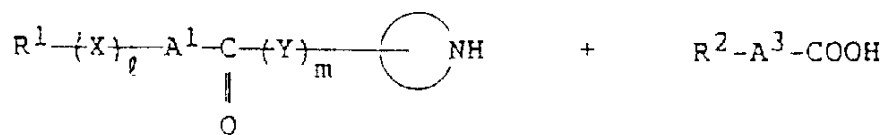
或其氨基上的活性衍生物或其盐



(Ib)

或其盐

方法 3

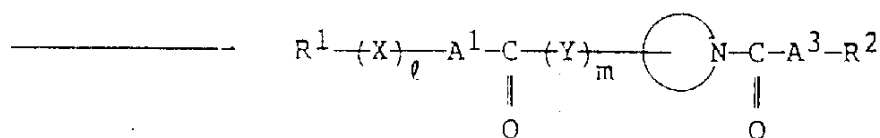


(VI)

(VII)

或其氨基上的活性衍生物或其盐

或其羧基上的活性衍生物或其盐

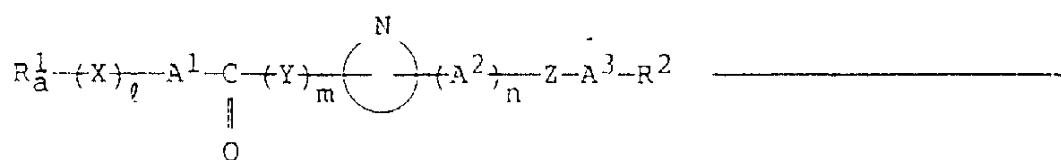


(Ic)

或其盐

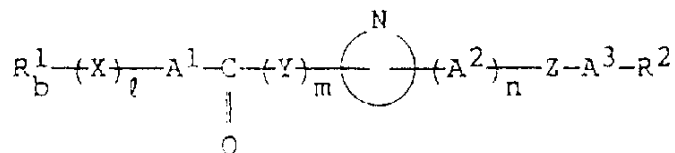
方法 4

氨基保护基的消除反应



(Id)

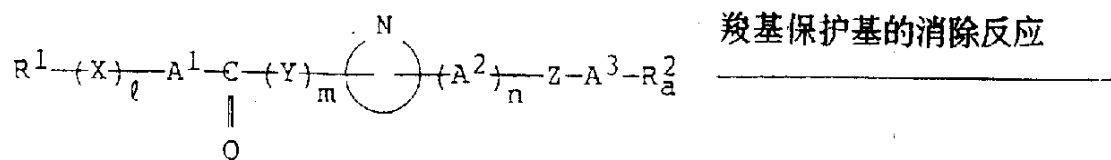
或其盐



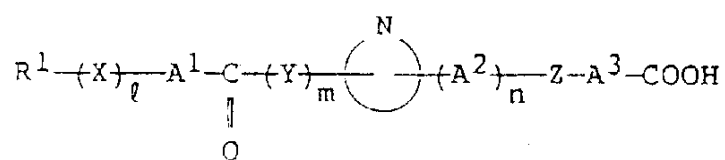
(Ie)

或其盐

方法 5

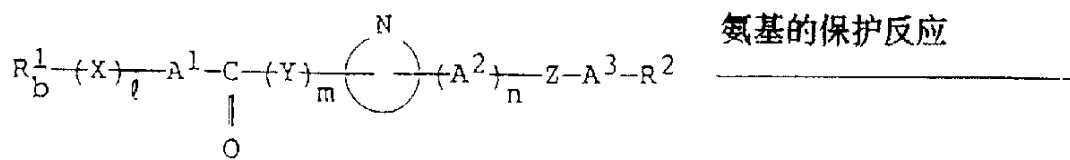


(If)
或其盐

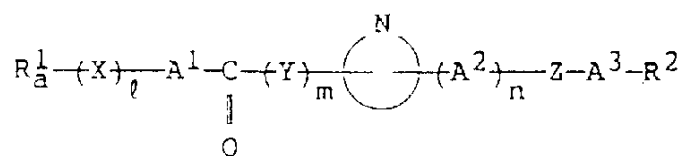


(Ig)
或其盐

方法 6

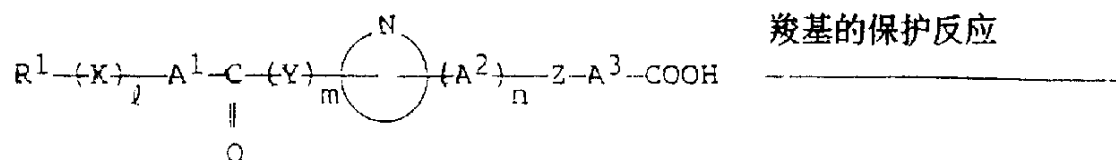


(Ie)
或其氨基上的活性衍生物或其盐



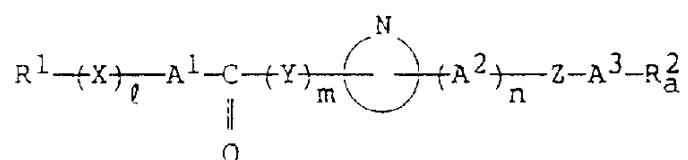
(Id)
或其盐

方法 7



(Ig)

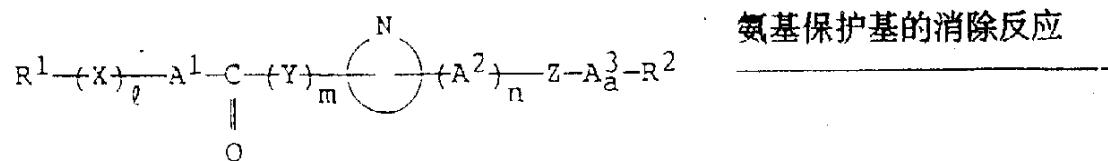
或其羧基上的活性衍生物或其盐



(If)

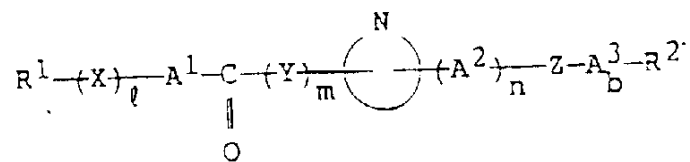
或其盐

方法 8



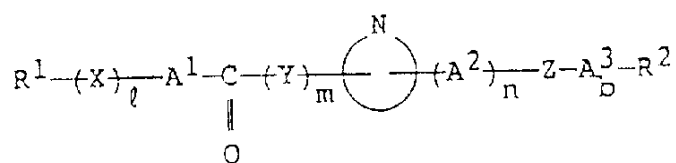
(Ih)

或其盐



(Ii)
或其盐

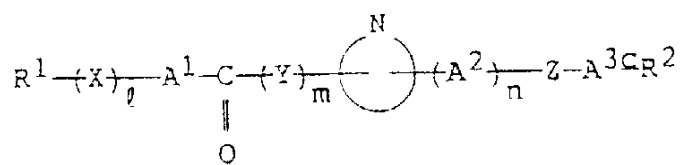
方法 9



氨基酰化反应

(Ii)

或其氨基上的活性衍生物或其盐



(Ih)
或其盐

其中 $R^1, R^2, R^3, A^1, A^2, A^3, \text{---}\overset{\text{N}}{\text{---}}, \text{---}\overset{\text{N}}{\text{---}}, X, Y, Z,$

l、m 和 n 的定义同上，

R_a^1 是具有氨基保护基的含 N 环烷基，它可以有一个或多个适当的取代基，

R_b^1 是含 N 环烷基，它可以有一个或多个适当的取代基，

R_a^2 是受保护的羧基，

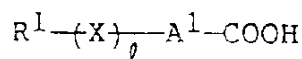
R_a^3 是带有受保护氨基的低级亚烷基，

R_b^3 是带有氨基的低级亚烷基，

A_c^3 是酰氨基。

起始化合物 (IV) 或其盐是新化合物，可以用下列方法制备。

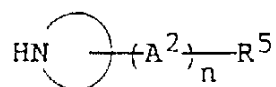
方法 A



(II)

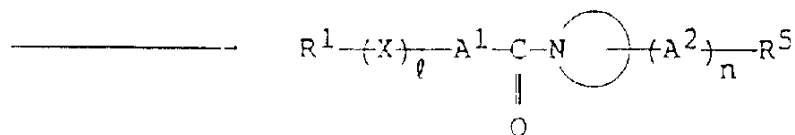
或其羧基上的活性衍生物或其盐

+



(VIII)

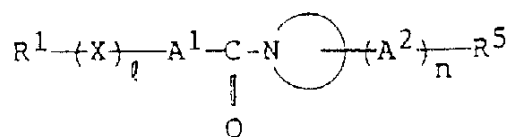
或其氨基上的活性衍生物或其盐



(IX)

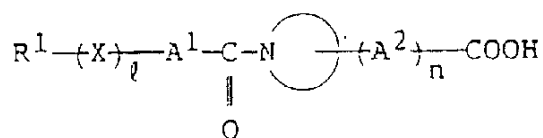
或其盐

方法 B



羧基保护基的消除反应

(IX)
或其盐

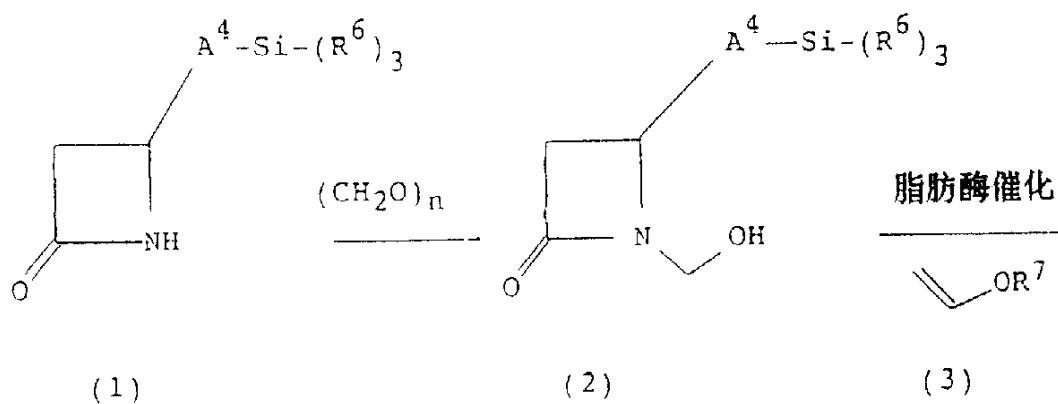


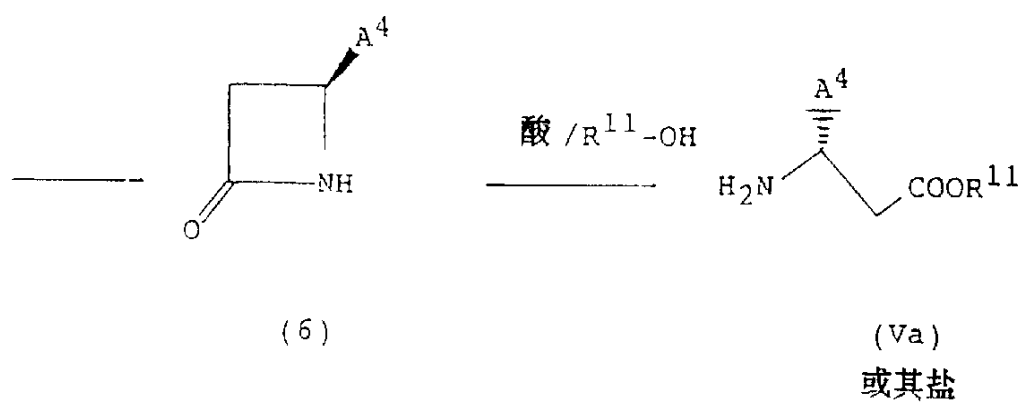
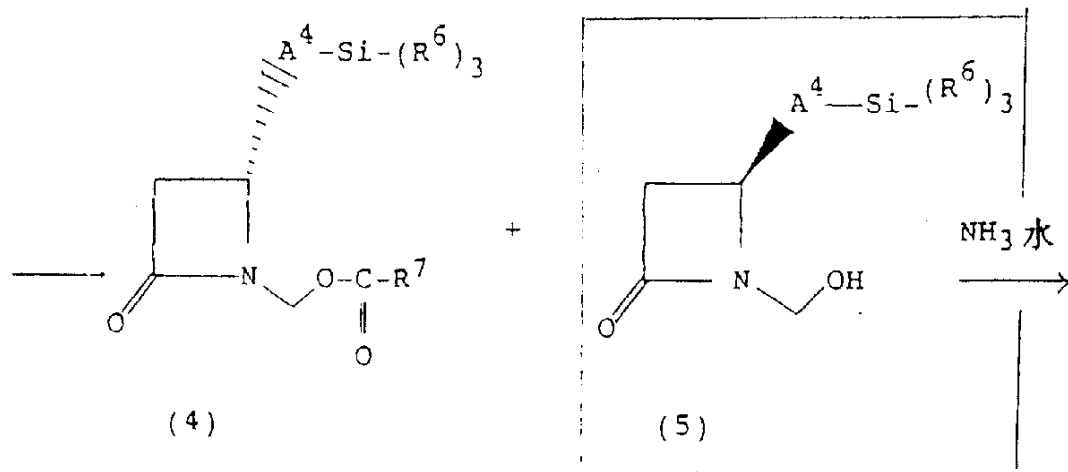
(IV)
或其盐

其中 R^1 、 A^1 、 A^2 、 $-N\bigcirc-$ 、 X 、 l 和 n 的定义同上，
 R^5 是受保护的羧基。

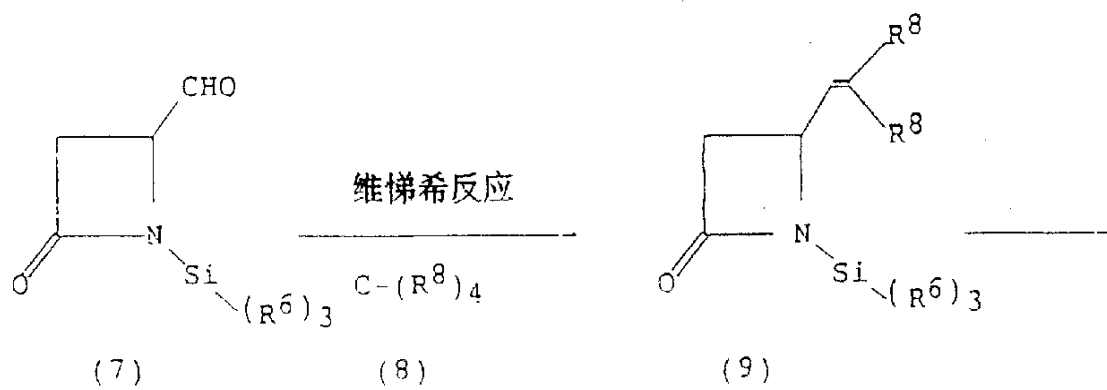
起始化合物 (V) 或其盐是新化合物，可用下列方法制备。

方法 C





方法 D



盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐等），与氨基酸形成的盐（如精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等）以及类似的盐类。

在本说明书前面和后面的叙述中，各种定义的适用例子详细解释如下：

“低级”一词是指 1 - 6 个碳原子，除非另有指明。

“高级”一词是指含有 7 - 20 个碳原子的基团，除非另有说明。

“一个或多个适当的取代基”一词中的“一个或多个”的优选数目是 1 - 4 个。

合适的“低级烷基”可以是直链或支链的，例如甲基、乙基、异丙基、丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等。

合适的“受保护羧基”可以是通常的保护基团，如酯化羧基、或类似基团，所述酯化羧基中酯部分的具体例子可以是，例如低级烷基酯（如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯、戊酯、己酯、1 - 环丙基乙酯等），它可以带有适当的取代基，例如，低级烷酰氧基（低级）烷基酯（如乙酰氧基甲酯、丙酰氧基甲酯、丁酰氧基甲酯、戊酰氧基甲酯、新戊酰氧基甲酯、1 - 乙酰氧基乙酯、1 - 丙酰氧基乙酯、新戊酰氧基乙酯、2 - 丙酰氧基乙酯、己酰氧基甲酯等），低级链烷磺酰基（低级）烷基酯（如 2 - 甲磺酰基乙酯等）或一（或二或三）卤（低级烷基酯（如 2 - 碘乙酯、2，2，2 - 三氯乙酯等））；

高级烷基酯（如庚酯、辛酯、3，5 - 二甲基辛酯、3，7 - 二甲基辛酯、壬酯、癸酯、十一酯、十二酯、十三酯、十四酯、十五酯、十六酯、十七酯、十八酯、十九酯、金刚（烷）酯等）；

低级链烯酯 [如 (C₂ - C₆) 链烯酯 (乙烯酯、烯丙酯等)] ；

低级链炔酯 [如 (C₂ - C₆) 链炔酯 (如乙炔酯、丙炔酯等)] ;

可以带有一个或多个适当取代基的芳基 (低级) 烷基酯 [例如苯基 (低级) 烷基酯, 它可以带有 1 - 4 个低级烷氧基、卤素、硝基、羟基、低级烷基、苯基、或卤素 (低级) 烷基, (例如苄酯、4 - 甲氧基苄酯、4 - 氯苄酯、4 - 硝基苄酯、苯乙酯、三苯甲酯、二苯甲酯、二 (甲氧基苯基) 甲酯、3, 4 - 二甲氧基苄酯、4 - 羟基 - 3, 5 - 二叔丁基苄酯、4 - 三氟甲基苄酯等)] ;

可以带有一个或多个适当取代基的芳基酯 [如可以带有 1 - 4 个低级烷基或卤素的苯酯 (如苯酯、4 - 氯苯酯、甲苯酯、4 - 叔丁基苯酯、二甲苯酯、苯基酯、枯烯酯等)] ;

可带有低级烷基的环烷氧碳酸酯氧基 (低级) 烷基酯 (如环戊氧碳酸酯氧基甲酯、环己氧碳酸酯氧基甲酯、环庚氧碳酸酯氧基甲酯、1 - 甲基环己氧碳酸酯氧基甲酯、1 - (或 2 -) - [环戊氧碳酸酯氧基] 乙酯、1 - (或 2 -) [环己氧碳酸酯氧基] 乙酯、1 - (或 2 -) - [环庚氧碳酸酯氧基] 乙酯等) , 等] ;

(5 - (低级) 烷基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) (低级) 烷基酯 [如, (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲酯、(5 - 乙基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲酯、(5 - 丙基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 甲酯、1 - (或 2 -) (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 乙酯、1 - (或 2 -) (5 - 乙基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) - 乙酯、1 - (或 2 -) (5 - 丙基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基) 乙酯等] ; 或类似的酯,

其中优选的酯是低级烷基酯、低级烷酰氧（低级）烷基酯、可带有一个或多个适当取代基的芳基（低级）烷基酯、可带有低级烷基的环烷氧碳酰氧（低级）烷基酯、高级烷基酯、和 [5 - （低级）烷基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基] （低级）烷基酯；

更优选的酯是甲酯、乙酯、异丁酯、丁酯、戊酯、己酯、苄酯、4 - 三氟甲基苄酯、4 - 氯苄酯、金刚烷基酯、（5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基）甲酯、（1 - 环己氧碳酰氧基）乙酯和新戊酰氧基甲酯。

合适的“低级烷基-亚基”（alkanyl-ylidene）包括直链或支链的这种基团，如次甲基、1 - 乙基 - 2 - 亚基、1 - 丙基 - 3 - 亚基、2 - 甲基 - 1 - 丙基 - 3 - 亚基、7 - 戊基 - 5 - 亚基、1 - 己基 - 6 - 亚基等，其中优选的是（C₁ - C₄）烷基-亚基；更优选的是次甲基。

合适的“低级亚烷基”可包括直链或支链的亚烷基，如亚甲基、亚乙基、1, 3 - 亚丙基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、甲基亚甲基、1 - 乙基亚乙基、2 - 乙基亚丙基等，其中优选的是（C₁ - C₄）亚烷基；更优选的是亚甲基、亚乙基和1, 3 - 亚丙基。

合适的“低级亚链烯基”包括含有2 - 6个碳原子的直链或支化的亚链烯基，如亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基、1 - 或2 - 或3 - 亚戊烯基、1 - 或2 - 或3 - 亚己烯基、甲基亚乙烯基、乙基亚乙烯基、1 - 或2 - 或3 - 甲基亚丙烯基、1 - 或2 - 或3 - 乙基亚丙烯基、1 - 或2 - 或3 - 或4 - 甲基 - 1 - 或2 - 亚丁烯基等。

合适的“氨基保护基”包括按下面解释的酰基、通常的保护基团如可带有1 - 3个适当取代基的芳（低级）烷基（例如苄基、苯乙基、

1-苯基乙基、二苯甲基、三苯甲基等)、[5-(低级)烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基](低级)烷基[例如(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基等],或类似基团等。

合适的“酰基基团”和“酰基”包括从羧酸、碳酸、氨基甲酸、磺酸等衍生出来的脂族酰基、芳族酰基、苄脂族酰基和杂环-脂族酰基。

所述“酰基基团”的适当例子可列举如下:

脂族酰基如低级或高级链烷酰基(例如甲酰、乙酰、丙酰、丁酰、2-甲基丙酰、戊酰、2,2-二甲基丙酰、己酰、庚酰、辛酰、壬酰、癸酰、十一酰、十二酰、十三酰、十四酰、十五酰、十六酰、十七酰、十八酰、十九酰、二十酰等);

低级或高级烷氧碳酰(例如甲氧碳酰、乙氧碳酰、叔丁氧碳酰、叔戊氧碳酰、庚氧碳酰等);

低级或高级烷基磺酰(例如甲磺酰、乙磺酰等);

低级或高级烷氧磺酰(例如甲氧磺酰、乙氧磺酰等);或类似的磺酰;

芳族酰基如芳酰基(例如苯甲酰、甲苯酰、萘酰等);

芳基(低级)烷酰[例如苯基(C₁-C₆)烷酰(如苯乙酰、苯丙酰、苯丁酰、苯基异丁酰、苯戊酰、苯己酰等),萘基(C₁-C₆)烷酰(如萘乙酰、萘丙酰、萘丁酰等),等];

芳基(低级)链烯酰[例如苯基(C₃-C₆)链烯酰(如苯基丙烯酰、苯基丁烯酰、苯基甲基丙烯酰、苯基戊烯酰、苯基己烯酰等)、萘基(C₃-C₆)链烯酰(如萘基丙烯酰、萘基丁烯酰等),等];

芳基（低级）烷氧碳酰 [例如苯基（C₁—C₆）烷氧碳酰（如苯氧碳酰等），等] ；

芳氧碳酰（例如苯氧碳酰、萘氧碳酰等）；

芳氧（低级）烷酰（例如苯氧乙酰、苯氧丙酰等）；

芳基氨基甲酰（例如苯基氨基甲酰等）；

芳基硫代氨基甲酰（例如苯基硫代氨基甲酰等）；

芳基乙醛酰（例如苯乙醛酰、萘乙醛酰等）；

可带有 1—4 个低级烷基的芳基磺酰（例如苯磺酰、对甲苯磺酰等）；或类似的酰基；

杂环酰基如杂环碳酰；

杂环（低级）烷酰（例如杂环乙酰、杂环丙酰、杂环丁酰、杂环戊酰、杂环己酰等）；

杂环（低级）链烯酰（例如杂环丙烯酰、杂环丁烯酰、杂环戊烯酰、杂环己烯酰等）；

杂环乙醛酰；或类似的杂环碳酰；

其中在上述提到的“杂环碳酰”、“杂环（低级）烷酰”、“杂环（低级）链烯酰”和“杂环乙醛酰”等术语中的合适的“杂环部分”更详细地说是指含有至少一个杂原子如氧、硫和氮原子等的饱和或不饱和的单环或多环杂环基团。

特别优选的杂环基团是诸如下述的杂环基团：

含有 1—4 个氮原子的不饱和 3—8 元（更好 5 或 6 元）杂单环基团，例如，吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑、吡啶基、二氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基（例如 4H—1, 2, 4—三唑基、1H—1, 2, 3—三唑基、2H—1, 2, 3—三唑基，等）、四唑基（例

如 1H-四唑基、2H-四唑基，等），等；

含有 1 - 4 个氮原子的饱和 3 - 8 元（更好 5 或 6 元）杂单环基团，例如，吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基等；

含有 1 - 4 个氮原子的不饱和稠合杂环基团，例如，吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、中氮茛基、苯并咪唑基、喹啉基、二氢喹啉基、异喹啉基、吲唑基、喹喔啉基、二氢喹喔啉基、苯并三唑基，等；

含有 1 - 2 个氧原子和 1 - 3 个氮原子的不饱和 3 - 8 元（更好 5 或 6 元）杂单环基团，例如，噁唑基、异噁唑基、噁二唑基（如 1, 2, 4-噁二唑基、1, 3, 4-噁二唑基、1, 2, 5-噁二唑基，等），等；

含有 1 - 2 个氧原子和 1 - 3 个氮原子的饱和 3 - 8 元（更好 5 或 6 元）杂单环基团，例如，吗啉基、斯德酮基（Sydnonyl）等；

含有 1 - 2 个氧原子和 1 - 3 个氮原子的不饱和稠合杂环基团，例如，苯并噁唑基、苯并噁二唑基，等；

含有 1 - 2 个硫原子和 1 - 3 个氮原子的不饱和 3 - 8 元（更好 5 或 6 元）杂单环基团，例如，噻唑基、异噻唑基、噻二唑基（如 1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 3, 4-噻二唑基、1, 2, 5-噻二唑基，等）、二氢噻嗪基，等；

含有 1 - 2 个硫原子和 1 - 3 个氮原子的饱和 3 - 8 元（更好 5 或 6 元）杂单环基团，例如，噻唑烷基，等；

含有 1 - 2 个硫原子的不饱和 3 - 8 元（更好 5 或 6 元）杂单环基团，例如，噻吩基、二氢二硫杂环己烯基、二氢二亚硫酰，等；

含有 1 - 2 个硫原子和 1 - 3 个氮原子的不饱和稠合杂环基团，例如苯并噻唑基、苯并噻二唑基，等；

含有 1 个氧原子的不饱和 3 - 8 元 (更好 5 或 6 元) 杂单环基团, 例如, 呋喃基, 等;

含有 1 个氧原子和 1 - 2 个硫原子的不饱和 3 - 8 元 (更好 5 或 6 元) 杂单环基团, 例如, 二氢氧硫杂环己烯基, 等;

含有 1 - 2 个硫原子的不饱和稠合杂环基团, 例如苯并噻吩基、苯并二硫杂环己烯基, 等;

含有 1 个氧原子和 1 - 2 个硫原子的不饱和稠合杂环基团, 例如, 苯并氧硫杂环己烯基, 等; 以及类似的基团。

上述的酰基部分可以有 1 - 10 个相同或不同的合适的取代基, 例如:

低级烷基 (如甲基、乙基、丙基等);

低级烷氧基 (如甲氧基、乙氧基、丙氧基等);

低级烷硫基 (如甲硫基、乙硫基等);

低级烷氨基 (如甲氨基、乙氨基、丙氨基等);

环 (低级) 烷基, 例如环 (C 3 - C 6) 烷基 (如环戊基、环己基等);

环 (低级) 链烯基, 例如环 (C 3 - C 6) 链烯基 (如环己烯基、环己二烯基等);

卤素 (如氟、氯、溴、碘); 氨基; 上述的氨基保护基; 羟基; 下述的受保护的羟基; 氰基; 硝基; 羧基; 上述受保护的羧基; 磺基; 亚磺酰基; 亚氨基; 氧代;

氨基 (低级) 烷基 (如氨基甲基、氨基乙基等); 氨基甲酰氧; 羟基 (低级) 烷基 (如羟甲基、1 - 或 2 - 羟乙基、1 或 2 或 3 - 羟丙基等), 或类似的基团。

合适的“受保护的羟基”包括上述的酰基、可带有一个或多个适当取代基的苯基（低级）烷基（如苄基、4-甲氧基苄基、三苯甲基等）、三取代甲硅烷基〔例如三（低级）烷基甲硅烷基（如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等），等〕，四氢吡喃基等。

更优选的“氨基保护基”的例子是低级烷氧碳酰或芳（低级）烷氧碳酰，最优选的例子是叔丁氧碳酰或苄氧碳酰。

在“可带有一个或多个适当取代基的低级亚烷基”这一术语中，合适的“低级亚烷基”可以指上述列举的那些例子。

在“可带有一个或多个适当取代基的低级亚烷基”这一术语中，合适的“适当取代基”的例子包括低级烷基（如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、叔戊基、己基等）；

低级烷氧基（如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、己氧基等）；

低级链烯基〔例如（C₂-C₆）链烯基（如乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、1-甲基烯丙基、1或2或3-丁烯基、1或2或3或4-戊烯基、1或2或3或4或5-己烯基等）〕；

低级链炔基〔例如（C₂-C₆）链炔基（如乙炔基、1-丙炔基、丙炔基、1-甲基丙炔基、1-乙基丙炔基、1或2或3-丁炔基、1或2或3或4-戊炔基、1或2或3或4或5-己炔基等）〕；

一（或二或三）卤（低级）烷基（如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、1或2-氟乙基、1或2-溴乙基、1或2-氯乙基、1，1-二氟乙基、2，2-二氟乙基等）；

卤素（如氟、溴、氯、碘）；

羧基；上述的受保护羧基；羟基；上述的受保护羟基；

芳基（如苯基、萘基等）；

上述的杂环基〔例如含有1—4个氮原子的不饱和稠合杂环基团（如吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、中氮茛基、苯并咪唑基、喹啉基、二氢喹啉基、异喹啉基、吲唑基、喹喔啉基、二氢喹喔啉基、苯并三唑基等）〕；

芳（低级）烷基，如苯（低级）烷基（例如，苄基、苯乙基、苯丙基等）；

带有一个或多个适当取代基的芳（低级）烷基，如带有一个或多个（较好1—4个）低级烷氧基、卤素、氰基、卤（低级）烷基、低级亚烷二氧基等的芳（低级）烷基；

羧基（低级）烷基；受保护的羧基（低级）烷基；硝基；氨基；

受保护的氨基，即由前面所述的“氨基保护基”，优选酰氨基所保护的氨基，酰氨基中的酰基部分可以是前面所述的“酰基”，如脂族酰氨基，例如低级或高级烷酰氨基（如甲酰氨基、乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、2—甲基丙酰氨基、戊酰氨基、2，2—二甲基丙酰氨基、己酰氨基、庚酰氨基、辛酰氨基、壬酰氨基、癸酰氨基、十一酰氨基、十二酰氨基、十三酰氨基、十四酰氨基、十五酰氨基、十六酰氨基、十七酰氨基、十八酰氨基、十九酰氨基、二十酰氨基等），环（低级）烷基碳酰氨基〔例如环（C3—C6）烷基碳酰氨基（如环丙基碳酰氨基、环丁基碳酰氨基、环戊基碳酰氨基、环己基碳酰氨基等）〕，低级或高级烷氧碳酰氨基（例如甲氧碳酰氨基、乙氧碳酰氨基、叔丁氧碳酰氨基、戊氧碳酰氨基、庚氧碳酰氨基等），低级烷氧（低级）烷酰氨基（例如甲氧乙酰氨基、2—或3—甲氧丙酰

氨基、乙氧乙酰氨基、2-或3-乙氧丙酰氨基等)，低级炔基碳酰氨基〔例如(C2-C6)炔基碳酰氨基(如丙炔基碳酰氨基、1-甲基-丙炔基碳酰氨基、1-或2-或3-丁炔基碳酰氨基等)，低级或高级烷基磺酰氨基(例如甲磺酰氨基、乙磺酰氨基、丙磺酰氨基、正丁磺酰氨基、仲丁磺酰氨基、叔丁磺酰氨基、正戊磺酰氨基、新戊磺酰氨基、己磺酰氨基等)，低级或高级烷氧基磺酰氨基(例如甲氧基磺酰氨基、乙氧基磺酰氨基等)，可带有一个或多个(较好1-3个)适当取代基的芳酰氨基(例如苯甲酰氨基、甲苯酰氨基、萘酰氨基、2-或3-或4-羟基苯甲酰氨基、2-或3-或4-甲氧基苯甲酰氨基、2-或3-或4-氟苯甲酰氨基、苯基苯甲酰氨基等)，芳(低级)烷酰氨基〔例如苯基(C1-C6)烷酰氨基(如苯基乙酰氨基、苯基丙酰氨基、苯基丁酰氨基、苯基异丁酰氨基、苯基戊酰氨基、苯基己酰氨基等)，苯基(低级)烷酰氨基(如萘基乙酰氨基、萘基丙酰氨基、萘基丁酰氨基等)，等〕，芳(低级)链烯酰氨基〔例如苯基(C3-C6)链烯酰氨基(如苯基丙烯酰氨基、苯基丁烯酰氨基、苯基甲基丙烯酰氨基、苯基戊烯酰氨基、苯基己烯酰氨基等)，萘基(C3-C6)链烯酰氨基(如萘基丙烯酰氨基、萘基丁烯酰氨基等)等〕，芳(低级)烷氧碳酰氨基〔例如苯基(C1-C6)烷氧碳酰氨基(如苄氧碳酰氨基、苯乙氧碳酰氨基等)等〕，芳氧碳酰氨基(例如苯氧碳酰氨基、萘氧碳酰氨基等)，芳氧(低级)烷酰氨基(例如苯氧乙酰氨基、苯氧丙酰氨基等)，芳基氨基甲酰氨基(例如苯基氨基甲酸酰氨基等)，芳基硫代氨基甲酰氨基(如萘基硫代氨基甲酰氨基等)，芳基乙醛酰氨基(例如苯基乙醛酰氨基、萘基乙醛酰氨基等)，芳基磺酰氨基(例如苯磺酰氨基、对甲苯磺酰氨基等)。

以及类似的基团：

二（低级）烷氨基（例如二甲氨基、二乙氨基、二异丙氨基、乙基甲基氨基、异丙甲氨基、乙甲氨基、乙丙氨基等）；

羟基（低级）烷基；受保护的羟基（低级）烷基；上述酰基；氰基；巯基；氧代；

低级烷硫（低级）烷基（例如甲硫甲基、乙硫甲基、丙硫甲基、异丙硫甲基、丁硫甲基、甲硫乙基、乙硫乙基等）；

芳硫（低级）烷基（例如苯硫甲基、苯硫乙基等）；

芳基磺酰（低级）烷基（例如苯磺酰甲基、苯磺酰乙基、对甲苯磺酰乙基等）；

低级烷基磺酰（低级）烷基（例如甲磺酰甲基、乙磺酰甲基、丙磺酰甲基等）；

酰氨基（低级）烷基，其中酰基部分可以是前面所述的“酰基”
[例如芳基磺酰氨基（低级）烷基（如苯磺酰氨基甲基、苯磺酰氨基乙基、对甲苯磺酰氨基甲基、对甲苯磺酰氨基乙基等），低级烷基磺酰氨基（低级）烷基（例如甲磺酰氨基甲基、乙磺酰氨基甲基、丙磺酰氨基甲基、丁磺酰氨基甲基、叔丁磺酰氨基甲基、戊磺酰氨基乙基等）等]；

低级烷基碳酰（低级）烷基（例如甲基碳酰甲基、乙基碳酰甲基、丙基碳酰甲基等）；

芳酰（低级）烷基（例如苯甲酰甲基、萘酰甲基、甲苯酰甲基、茴香酰甲基等）；

杂环（低级）烷基，如含有前面列举的杂环基团的（低级）烷基
[例如含有 1 - 4 个氮原子不饱和稠合杂环基团的（C1 - C6）烷基（如吡啶乙基、异吡啶乙基、二氢吡啶甲基、中氮茚乙基、苯并咪唑

甲基、喹啉乙基、二氢喹啉甲基、异喹啉乙基、吡啶乙基、喹喔啉乙基、二氢喹喔啉甲基、苯并三唑乙基等)] ;

低级烷基氨基磺酰(低级)烷基(例如甲基氨基磺酰甲基、乙基氨基磺酰甲基、正丙基氨基磺酰甲基、异丙基氨基磺酰甲基、正丁基氨基磺酰甲基、叔丁基氨基磺酰甲基、甲基氨基磺酰乙基等);

芳基氨基磺酰(低级)烷基(例如苯基氨基磺酰甲基、甲苯基氨基磺酰甲基、苯基氨基磺酰乙基、萘基氨基磺酰甲基等);

低级烷基氨基甲酰基(低级)烷基(例如甲基氨基甲酰甲基、乙基氨基甲酰甲基、正丙基氨基甲酰甲基、异丙基氨基甲酰甲基、正丁基氨基甲酰甲基、叔丁基氨基甲酰甲基、甲基氨基甲酰乙基等);

芳基氨基甲酰(低级)烷基(例如苯基氨基甲酰甲基、甲苯基氨基甲酰甲基、苯基氨基甲酰乙基、萘基氨基甲酰甲基等);

可带有一个或多个适当取代基的芳(低级)烷基氨基甲酰基[例如,可带有1-3个低级烷氧基的苯基(C1-C6)烷基氨基甲酰基(如2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基、3-甲氧基苯乙基氨基甲酰基、4-甲氧基苯乙基氨基甲酰基等)以及类似的基团,

其中更优选的是(C1-C6)烷基;(C2-C6)链烯基;(C2-C6)炔基;苯基;苯基(C1-C6)烷基;含有1-4个(C1-C6)烷氧基、卤素(C1-C6)烷基或(C1-C6)亚烷二氧基的苯基(C1-C6)烷基;含有具有1-4个氮原子的不饱和稠合杂环基团的(C1-C6)烷基;氰基;氨基;(C1-C6)烷酰氨基;可带有1-3个羟基、(C1-C6)烷氧基、卤素或苯基的芳酰氨基;环(C3-C6)烷基碳酰氨基;(C1-C6)烷氧基(C1-C6)烷基碳酰氨基;(C2-C6)炔基碳酰氨基;(C1-C6)烷基磺酰氨基

基；苯磺酰氨基；苯基（C₁—C₆）烷基氨基甲酰基；

更优选的是甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、氰基、苯基、苯乙基、2-甲氧基苯乙基、3-甲氧基苯乙基、4-甲氧基苯乙基、3,4-二甲氧基苯乙基、3-三氟甲基苯乙基、3,4-亚甲二氧基苯乙基、2-吡啶乙基、4-甲氧基苯乙基氨基甲酰基、苯磺酰氨基、正丁磺酰氨基、苯甲酰氨基、氨基、乙酰氨基、对羟苯甲酰氨基、对甲氧苯甲酰氨基、对氯苯甲酰氨基、正丁酰氨基、环丙碳酰氨基、3-甲氧丙酰氨基、联苯基碳酰氨基和丙炔基碳酰氨基。

合适的“含N杂环基团”包括至少含有氮原子而且还可含有氧原子、硫原子等其它杂原子的饱和或不饱和单环或多环杂环基团。

特别优选的含N杂环基团是诸如下列的杂环基团：

含有1—4个氮原子的不饱和3—8元（更好5或6元）杂单环基团，例如，吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑、吡啶基、二氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基（例如4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基，等）、四唑基（例如1H-四唑基、2H-四唑基，等），等；

含有1—4个氮原子的饱和3—8元（更好5或6元）杂单环基团，例如，吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基等；

含有1—4个氮原子的不饱和稠合杂环基团，例如，吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、中氮茛基、苯并咪唑基、喹啉基、四氢喹啉基（例如1,2,3,4-四氢喹啉基等）、二氢喹啉基、异喹啉基、吲唑基、喹喔啉基、二氢喹喔啉基、苯并三唑基，等；

含有1—2个氧原子和1—3个氮原子的不饱和3—8元（更好5或6元）杂单环基团，例如，噁唑基、异噁唑基、噁二唑基（如1,

2, 4-噁二唑基、1, 3, 4-噁二唑基、1, 2, 5-噁二唑基, 等), 等;

含有 1 - 2 个氧原子和 1 - 3 个氮原子的饱和 3 - 8 元 (更好 5 或 6 元) 杂单环基团, 例如, 吗啉基、斯德酮基 (Sydnonyl) 等;

含有 1 - 2 个氧原子和 1 - 3 个氮原子的不饱和稠合杂环基团, 例如, 苯并噁唑基、苯并噁二唑基, 等;

含有 1 - 2 个硫原子和 1 - 3 个氮原子的不饱和 3 - 8 元 (更好 5 或 6 元) 杂单环基团, 例如, 噻唑基、异噻唑基、噻二唑基 (如 1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 3, 4-噻二唑基、1, 2, 5-噻二唑基, 等)、二氢噻嗪基, 等;

含有 1 - 2 个硫原子和 1 - 3 个氮原子的饱和 3 - 8 元 (更好 5 或 6 元) 杂单环基团, 例如, 硫代吗啉基、噻唑烷基, 等;

含有 1 - 2 个硫原子和 1 - 3 个氮原子的不饱和稠合杂环基团, 例如苯并噻唑基、苯并噻二唑基等及类似的基团,

其中优选的是含 1 - 4 个氮原子的饱和 5 或 6 元杂单环基团、含 1 - 4 个氮原子的不饱和稠合杂环基团、或含 1 - 2 个氧原子和 1 - 3 个氮原子的饱和 5 或 6 元杂单环基团;

更优选的是哌啶基、吡咯烷基、吗啉基和 1, 2, 3, 4-四氢喹啉基。

在“可带有一个或多个适当取代基的含 N 环 (低级) 烷基”这一术语中, 合适的“含 N 环 (低级) 烷基”包括含 1 - 3 个碳原子的 3 - 8 元环烷基, 例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基等。

在“可带有一个或多个适当取代基的含 N 环 (低级) 烷基”这一术语中, 合适的“适当取代基”可包括氧代、如上所述的氨基保护基。

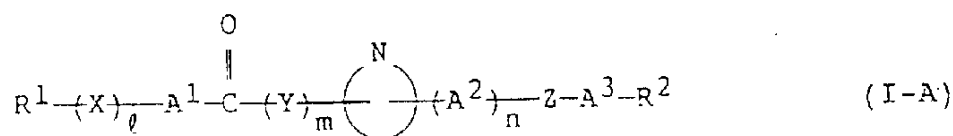
在“各自可带有一个或多个适当取代基的低级亚烷基、低级烷基—亚基或低级亚链烯基”这一术语中，合适的“适当取代基”可包括低级烷基或氧代。

在“可带有一个或多个适当取代基的含N杂环基团”这一术语中，合适的“适当取代基”可包括低级烷基、苯基、卤素或氧代。

合适的“低级亚炔基”可包括含2—6个碳原子的亚炔基，如亚乙炔基、2—亚丙炔基、2—或3—亚丁炔基、2—或3—或4—亚戊炔基或2—或3—或4—或5—亚己炔基。

在如上所解释的化合物(I)中，优选的是下述的化合物(I-A)：

化合物(I-A)：



式中

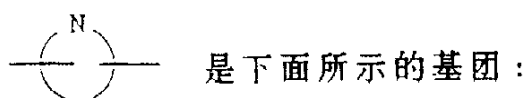
R^1 是可带有一个或多个适当取代基的含1—3个氮原子的3—8元环烷基，

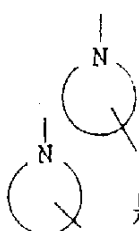
R^2 是羧基或酯化羧基，

A^1 是低级亚烷基、低级烷基—亚基或低级亚链烯基，各自可带有一个或多个适当的取代基，

A^2 是低级亚烷基，

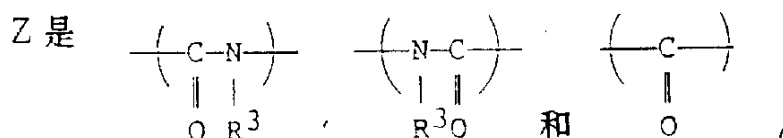
A^3 是可带有一个或多个适当取代基的低级亚烷基，



其中  是可带有一个或多个适当取代基的含 1 - 4 个氮原子的饱和 3 - 8 元杂单环基团，可带有一个或多个适当取代的含 1 - 4 个氮原子的不饱和稠合杂环基团，或可带有一个或多个适当取代基的含 1 - 2 个氧原子和 1 - 3 个氮原子的饱和 3 - 8 元杂单环基团，

X 是 O、S 或 NH，

Y 是 NH，



(其中 R^3 是氢或低级烷基)，

l 是 0 或 1 的整数，

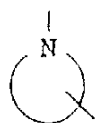
m 是 0 或 1 的整数，

n 是 0 或 1 的整数。

更优选的是按如下定义的上述化合物 (I - A)，

式中：

R^1 是可带有 1 或 2 个氧代或 [5 - (低级) 烷基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基] - (低级) 烷基的哌啶基，



是哌啶基、吗啉基、四氢噻啉基或吡咯烷基，

A^3 是可带有 1 - 3 个选自下列适当取代基的低级亚烷基：(C 1 - C 6) 烷基；(C 2 - C 6) 链烯基；(C 2 - C 6) 炔基；苯基；苯基 (C 1 - C 6) 烷基；带有 1 - 4 个 (C 1 - C 6) 烷氧基、卤素 (C 1 - C 6) 烷基或 (C 1 - C 6) 亚烷二氧基的苯基 (C 1 - C 6) 烷基；带有含 1 - 4 个氮原子的不饱和稠合杂环基团的 (C 1 - C 6) 烷基；氰基；氨基；(C 1 - C 6) 烷酰氨基；可带有 1 - 3 个羟基、(C 1 - C 6) 烷氧基、卤素或苯基的芳酰氨基；环 (C 3 - C 6) 烷基碳酰氨基；(C 1 - C 6) 烷氧 (C 1 - C 6) 烷基碳酰氨基；(C 2 - C 6) 炔基碳酰氨基；(C 1 - C 6) 烷基磺酰氨基；苯磺酰氨基；和苯基 (C 1 - C 6) 烷基氨基甲酰基，

R^2 、 R^3 、 A^1 、 A^2 、X、Y 或 Z 的定义如上所述，

l、m 和 n 均是 0。

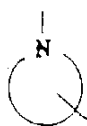
更加优选的是按如下定义的前述化合物 (I - A)：

式中，

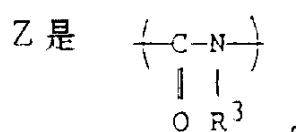
R^1 是哌啶基，

A^1 是低级亚烷基或低级烷基 - 亚基，

A^3 是可带有低级烷基，低级炔基或低级链烷酰氨基的低级亚烷基。



是哌啶基，



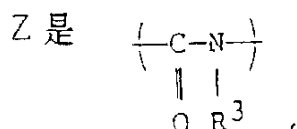
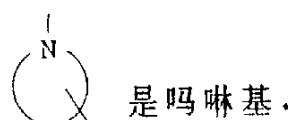
R^2 、 R^3 、 A^2 、 Y 、 l 、 m 和 n 的定义如上述在更优选的化合物中的定义。

另一类更加优选的化合物是如下所定义的前述化合物 (I-A) :
式中 :

R^1 是哌啶基,

A^1 是低级亚烷基或低级烷基-亚基,

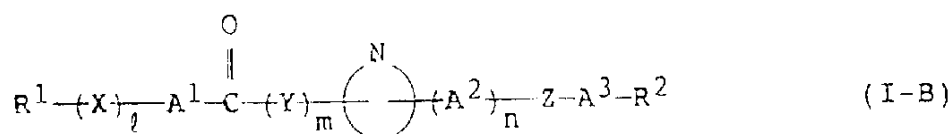
A^3 是可带有低级烷基、低级炔基或低级链烷酰氨基的低级亚烷基,



R^2 、 R^3 、 A^2 、 Y 、 l 、 m 和 n 的定义如上述在更优选的化合物中的定义。

在按上述解释的化合物 (I) 中, 另一类优选的是下述的化合物 (I-B) :

化合物 (I-B) :



式中：

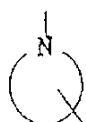
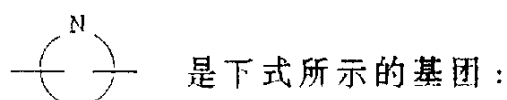
R^1 是可带有一个或多个适当取代基的含 N 环烷基，

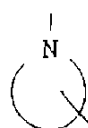
R^2 是羧基或酯化羧基，

A^1 是低级亚烷基、低级烷基-亚基或低级亚链烯基，各自可带有一个或多个适当的取代基，

A^2 是低级亚烷基，

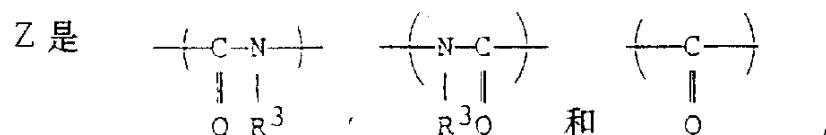
A^3 是可带有一个或多个适当取代基的低级亚烷基，



其中  是可带有一个或多个适当取代基的含 N 杂环基团，

X 是 O，

Y 是 NH，



(其中 R^3 是氢或低级烷基)，

l 是整数 1，

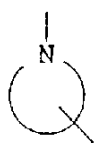
m 是 0 或 1 的整数，

n 是 0 或 1 的整数。

更优选的是按如下所定义的前述化合物 (I - B)：

式中

R^1 是哌啶基、哌嗪基、或氮杂环丁基、各自可带有 1 个或 2 个氧代或 [5 - (低级) 烷基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基] - (低级) 烷基,



是哌啶基、吗啉基、四氢喹啉基或吡咯烷基,

A^2 是可带有 1 - 3 个选自下列适当取代基的低级亚烷基: (C 1 - C 6) 烷基; (C 2 - C 6) 链烯基; (C 2 - C 6) 炔基; 苯基; 苯基 (C 1 - C 6) 烷基; 带有 1 - 4 个 (C 1 - C 6) 烷氧基、卤素 (C 1 - C 6) 烷基或 (C 1 - C 6) 亚烷二氧基的苯基 (C 1 - C 6) 烷基; 带有含 1 - 4 个氮原子的不饱和稠合杂环基团的 (C 1 - C 6) 烷基; 氰基; 氨基; (C 1 - C 6) 烷酰氨基; 可带有 1 - 3 个羟基、(C 1 - C 6) 烷氧基、卤素或苯基的芳酰氨基; 环 (C 3 - C 6) 烷基碳酰氨基; (C 1 - C 6) 烷氧 (C 1 - C 6) 烷基碳酰氨基; (C 2 - C 6) 炔基碳酰氨基; (C 1 - C 6) 烷基磺酰氨基; 苯磺酰氨基; 和苯基 (C 1 - C 6) 烷基氨基甲酰基,

R^2 、 R^3 、 A^1 、 A^2 、X、Y、Z 或 I 的定义如上所述,

m 和 n 是整数 0。

更加优选的是按如下定义的前述化合物 (I - B):

式中:

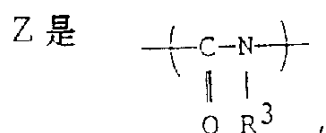
R^1 是哌啶基,

A^1 是低级亚烷基,

A^2 是可带有低级烷基、低级炔基或低级烷酰氨基的低级亚烷基,



是哌啶基，



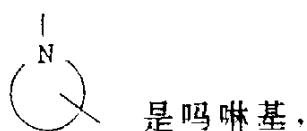
R^2 、 R^3 、 A^2 、 X 、 Y 、 l 、 m 和 n 的定义如上面在更优选的化合物中的定义。

另一类更加优选的化合物是按如下定义的前述化合物 (I - B) :
式中 :

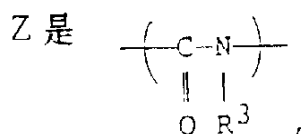
R^1 是哌啶基，

A^1 是低级亚烷基，

A^3 是可带有低级烷基、低级炔基或低级烷酰氨基的低级亚烷基，



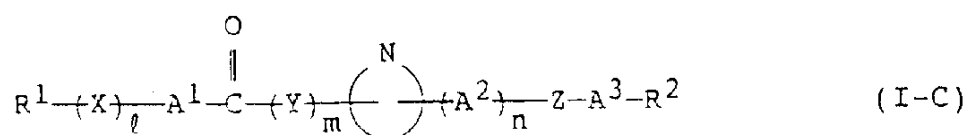
是吗啶基，



R^2 、 R^3 、 A^2 、 X 、 Y 、 l 、 m 和 n 的定义如上述在更优选的化合物中的定义。

在按上面解释的化合物 (I) 中，再一类优选的是下述的化合物 (I - C) :

化合物 (I - C) :



式中:

R^1 是可带有 1 个或 2 个氧代或 [5 - (低级) 烷基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氧杂环戊烯 - 4 - 基] - (低级) 烷基的哌啶基,

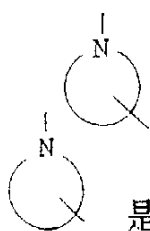
R^2 是羧基或酯化羧基,

A^1 是低级烷基 - 亚基或低级亚链烯基,

A^2 是低级亚烷基,

A^3 是可带有低级烷基, 低级炔基或低级烷酰基的低级亚烷基,

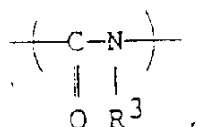
$\overset{\overset{N}{\curvearrowright}}{\text{---}}$ 是下式所示的基团:



其中 $\overset{\overset{N}{\curvearrowright}}{\text{---}}$ 是哌啶基、吗啉基、四氢喹啉基或吡咯烷基,

Y 是 NH ,

Z 是



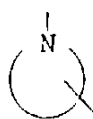
(其中 R^3 是氢),

l 是 0,

m 和 n 是 0 或 1 的整数。

另一类优选的化合物是按如下定义的前述化合物 (I - C) :

式中 A^3 是含有低级炔基或低级烷酰氨基的低级亚烷基,



是哌啶基或吗啉基,

R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 A^2 、X、Y、Z 和 l 的定义同上。

m 和 n 是整数 0。

本发明的目的化合物 (I) 和制备方法详述如下。

方法 1

目的化合物 (Ia) 或其盐可通过使化合物 (II) 或其在羧基上的活性衍生物或其盐与化合物 (III) 或其在氨基上的活性衍生物或其盐反应来制备。

化合物 (II) 羧基上合适的活性衍生物包括酰基卤、酸酐、活化酰胺、活化酯等。这种活性衍生物的适用例子有酰基氯、酰基叠氮、诸如下列酸类的混合酸酐：取代磷酸 [例如二烷基磷酸、苯基磷酸、二苯基磷酸、二苄基磷酸、卤代磷酸等]，二烷基亚磷酸、亚硫酸、硫代硫酸、硫酸、磺酸 [例如甲磺酸等]，脂族羧基 [例如乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、新戊酸、戊酸、异戊酸、2-乙基丁酸、三氯乙酸等] 或芳族羧酸 [例如苯甲酸等]；对称的酸酐；带有味唑、4-取代咪唑、二甲基吡唑、三唑、四唑或 1-羟基-1H-苯并三唑的活化酰胺；或活化酯 [例如氰甲基酯、甲氧基甲基酯、二甲基亚氨基甲基 [$(CH_3)_2N^+=C-$] 酯、乙烯酯、丙炔酯、对硝基苯酯、2,

4-二硝基苯酯、三氯苯酯、五氯苯酯、甲磺酰苯酯、苯偶氮基苯酯、苯硫酯、对硝基苯硫酯、对甲苯硫酯、羧甲基硫酯、吡喃酯、吡啶酯、哌啶酯、8-喹啉硫酯等]，或者带有N-羟基化合物[例如N，N-二甲基羟基胺、1-羟基-2-(1H)-吡啶酮、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯二甲酰亚胺、1-羟基-1H-苯并三唑等]的酯以及类似的活性化合物。可按照要使用的化合物(II)的类型从其中选择适当的活性衍生物。

化合物(II)的及其活性衍生物的合适的盐类可包括对化合物(I)所列举的那些盐类。

在化合物(III)氨基上的适合的活性衍生物可包括由化合物(III)与碳基化合物如醛、酮等反应而生成的席夫碱类型的亚氨基或其互变异烯胺类型异构体；由化合物(III)与甲硅烷基化合物如二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺、一(三甲基甲硅烷基)乙酰胺、二(三甲基甲硅烷基)脲等反应而生成的甲硅烷基衍生物；由化合物(III)与三氯化磷或光气反应而形成的衍生物，以及类似的活性衍生物。

化合物(III)及其活性衍生物的合适的盐类可包括对化合物(I)所列举的那些盐类。

该反应通常在习用溶剂中进行，这些溶剂包括例如水、醇(如甲醇、乙醇等)、丙酮、二噁烷、乙腈、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、N，N-二甲基甲酰胺、吡啶或任何其它对反应没有不利影响的有机溶剂。这些常用溶剂可以与水混合使用。

在该反应中，当所用的化合物(II)呈游离酸形式或其盐形式时，反应较好在常用的缩合剂存在下进行，这些缩合剂包括例如N，N'-二环己基碳化二亚胺；N-环己基-N'-吗啉代乙基碳化二亚胺；

N-环己基-N'-(4-二乙氨基环己基)碳化二亚胺；N，N'-二乙基碳化二亚胺；N，N'-二异丙基碳化二亚胺；N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺；N，N'-碳酰二-(2-甲基咪唑)；五亚甲基烯酮-N-环己亚胺；二苯基烯酮-N-环己亚胺；乙氧基乙炔；1-烷氧基-1-氯乙烯；亚磷酸三烷基酯；多磷酸乙酯；多磷酸异丙酯；氧氯化磷(磷酰氯)；三氯化磷；亚硫酸氯；草酰氯；卤甲酸低级烷基酯[例如氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯等]；三苯膦；2-乙基-7-羟基苯并异噁唑鎓盐；氢氧化2-乙基-5-(间磺苯基)异噁唑鎓内盐；1-(对氯苯磺酰氧)-6-氯-1H-苯并三唑；由N，N-二甲基甲酰胺与亚硫酸氯、光气、氯甲酸三氯甲酯、氧氯化磷、甲磺酰氯等反应而制得的所谓Vilsmeier试剂；或类似的缩合剂。

该反应也可在无机碱或有机碱存在下进行。这些碱的例子有碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、三(低级)烷基胺、吡啶、N-(低级)烷基吗啉、N，N-二(低级)烷基苯胺，等。

反应温度并不重要，该反应通常在冷却或加温的条件下进行。

方法 2

目的化合物(Ib)或其盐可通过使化合物(IV)或其羧基上的活性衍生物或其盐与化合物(V)或其氨基上的活性衍生物或其盐反应来制备。该反应可按上述方法 1的类似方式进行，因此，该反应的反应模式和反应条件(如活性衍生物、溶剂、反应温度等)可参考方法 1中所述的那些内容。

方法 3

目的化合物(Ic)或其盐可通过使化合物(VII)或其羧基上的活

性衍生物或其盐与化合物 (VI) 或其氨基上的活性衍生物或其盐反应来制备。

该反应可按上述 方法 1 的类似方法进行，因此，该反应的反应模式和反应条件（如活性衍生物、溶剂、反应温度等）可参考 方法 1 中所述的那些内容。

方法 4

目的化合物 (Ie) 或其盐可由化合物 (Id) 或其盐进行氨基保护基的消除反应来制备。

该反应可按常规方法，如水解、还原等进行。

水解反应较好在碱或酸包括路易斯酸的存在下进行。

适用的碱可包括无机碱和有机碱，如碱金属（如钠、钾等）、碱土金属（如镁、钙等）、这些金属的氢氧化物或碳酸盐或碳酸氢盐、三烷基胺（如三甲胺、三乙胺等）、甲基吡啶、1, 5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯、1, 4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷、1, 8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯等。

适用的酸可包括有机酸（如甲酸、乙酸、丙酸、三氯乙酸、三氟乙酸等）和无机酸（如盐酸、氢溴酸、硫酸、氯化氢、溴化氢等）。

利用路易斯酸如三卤乙酸（如三氯乙酸、三氟乙酸等）等的消除反应较好在阳离子捕集剂（如茴香醚、苯酚等）存在下进行。

该反应通常在溶剂中进行。适用的溶剂例如有水、醇（如甲醇、乙醇等）、二氯甲烷、四氢呋喃、其混合物或任何其它对反应无不利影响的溶剂。液态碱或酸也可用作溶剂。反应温度并不重要，因此该反应通常可在冷却或加温的条件下进行。

适用于消除反应的还原方法包括化学还原和催化还原。

适用于化学还原的还原剂是金属（如锡、锌、铁等）或金属化合物（如氯化铬、乙酸铬等）和有机酸或无机酸（如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、氢氟酸、氢溴酸等）的组合物。

适用于催化还原的催化剂是常用的催化剂，如铂催化剂（如铂片、海绵铂、铂黑、胶体状铂、氧化铂、铂丝等）、钯催化剂（如海绵钯、钯黑、氧化钯、碳载钯、胶体状钯、硫酸钡载钯、碳酸钡载钯等）、镍催化剂（如还原镍、氧化镍、阮内镍等）、钴催化剂（如还原钴、阮内钴等）、铁催化剂（如还原铁、阮内铁等）、铜催化剂（如还原铜、阮内铜、Ullman 铜等）以及类似的催化剂。

还原反应通常在对反应无不利影响的常用溶剂如水、甲醇、乙醇、丙醇、N，N-二甲基甲酰胺或其混合物中进行。另外，当用于化学还原的上述酸是液体时，这些酸也可用作溶剂。此外，适用于催化还原的溶剂可以是上述溶剂以及其它常用溶剂，如二乙醚、二噁烷、四氢呋喃等，或其混合物。

该反应的反应温度并不重要，因此反应通常可以在冷却或加温的条件下进行。

本发明将 R^2 中受保护的羧基变换成羧基的情况包括在本发明的范围内。

方法 5

目的化合物（Ig）或其盐可由化合物（If）或其盐进行羧基保护基的消除反应来制备。

该反应可按上述方法 4 的类似方式进行，因此该反应的反应模式和反应条件（如碱、酸、催化剂、溶剂、反应温度等）可参考方法 4 中所述的那些内容。

方法 6

目的化合物 (Id) 或其盐可由化合物 (Ie) 或其盐进行氨基的保护反应来制备。

该反应可按常规方式如在实例中所述的方式或上述的类似方式进行。

方法 7

目的化合物 (If) 或其盐可由化合物 (Ig) 或其盐进行羧基的保护反应来制备。

该反应可按常规方式，如在实例中所述的方式或上述的类似方式进行。

方法 8

目的化合物 (Ii) 或其盐可由化合物 (Ih) 或其盐进行氨基保护基的消除反应来制备。

该反应可按上述 方法 4 的类似方式进行，因此该反应的反应模式和反应条件（如活性衍生物、溶剂、反应温度等）可参考 方法 4 中所述的那些内容。

方法 9

目的化合物 (Ih) 或其盐可由化合物 (Ii) 或其氨基上的活性衍生物，或其盐进行酰基化反应来制备。

适用于本酰基化反应的酰化剂包括下式的化合物或其活性衍生物，或其盐：



（其中 R^{10} 是前述的酰基）。

化合物 (Ii) 氨基上适用的活性衍生物包括由化合物 (Ii) 与羧

基化合物如醛、酮等反应而生成的席夫碱类型的亚氨基或其互变异胺类型的异构体；由化合物 (Ii) 与甲硅烷基化合物如 N, O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺；N-三甲基甲硅烷基乙酰胺等反应而生成的甲硅烷基衍生物；由化合物 (Ii) 与三氯化磷或光气反应而生成的衍生物，等。

适用的化合物 (X) 的活性衍生物包括酰基卤、酸酐、活化酯等。合适的例子有酰基氯、酰基叠氮、诸如下列酸类的混合酸酐：取代磷酸（如二烷基磷酸、苯基磷酸、二苯基磷酸、二苄基磷酸、卤代磷酸等）、二烷基亚磷酸、亚硫酸、硫代硫酸、烷基磺酸（如甲磺酸、乙磺酸等）、硫酸、烷基碳酸、脂族羧酸（如新戊酸、戊酸、异戊酸、2-乙基丁酸、三氯乙酸等）或芳族羧酸〔例如苯甲酸等〕；对称的酸酐；带有咪唑、4-取代咪唑、二甲基吡唑、三唑、四唑的活化酰胺；或活化酯〔例如氯甲基酯、甲氧基甲基酯、二甲基亚氨基甲基〔 $(CH_3)_2N^+=C-$ 〕酯、乙烯酯、丙炔酯、对硝基苯酯、2,4-二硝基苯酯、三氯苯酯、五氯苯酯、甲磺酰苯酯、苯偶氮基苯酯、苯硫酯、对硝基苯硫酯、对甲苯硫酯、羧甲基硫酯、吡喃酯、吡啶酯、哌啶酯、8-喹啉硫酯等〕，或者带有 N-羟基化合物（例如 N, N-二甲基羟基胺、1-羟基-2-(1H)-吡啶酮、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯二甲酰亚胺、N-羟基苯并三唑、1-羟基-6-氯-1H-苯并三唑等）的酯，以及类似的活性化合物。可按照要使用的化合物 (Ii) 的类型从其中选择适当的活性衍生物。

该反应通常在习用溶剂中进行，这些溶剂包括例如水、丙酮、二噁烷、乙腈、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲酰胺、吡啶或任何其它对反应没有不利影响的有机溶

剂，或这些溶剂的混合物。

在该反应中，当所用的化合物 (Ii) 呈游离酸形式或其盐形式时，反应较好在常用的缩合剂存在下进行，这些缩合剂包括例如 N, N' - 二环己基碳化二亚胺；N - 环己基 - N' - 吗啉代乙基碳化二亚胺；N - 环己基 - N' - (4 - 二乙氨基环己基) 碳化二亚胺；N, N' - 二异丙基碳化二亚胺；N - 乙基 - N' - (3 - 二甲氨基丙基) 碳化二亚胺；N, N' - 碳酸二 - (2 - 甲基咪唑)；五亚甲基烯酮 - N - 环己亚胺；二苯基烯酮 - N - 环己亚胺；乙氧基乙炔；1 - 烷氧基 - 1 - 氯乙烯；亚磷酸三烷基酯；多磷酸异丙酯；氧氯化磷 (磷酰氯)；三氯化磷；亚硫酸氯；草酰氯；三苯膦；2 - 乙基 - 7 - 羟基苯并异噁唑鎓盐；氢氧化 2 - 乙基 - 5 - (间磺苯基) 异噁唑鎓内盐；1 - (对氯苯磺酰氧) - 6 - 氯 - 1H - 苯并三唑；由 N, N - 二甲基甲酰胺与亚硫酸氯、光气、氧氯化磷等反应而制得的所谓 Vilsmeier 试剂；或类似的缩合剂。

该反应也可在无机碱或有机碱存在下进行。这些碱的例子有碱金属碳酸氢盐、三 (低级) 烷基胺、吡啶、N - (低级) 烷基吗啉、N, N - 二 (低级) 烷基苄胺，等。

反应温度并不重要，该反应通常在冷却或加温的条件下进行。

起始化合物 (IV) 和 (V) 的制备方法详述如下。

方法 A

目的化合物 (IX) 或其盐可通过使化合物 (II) 或其羧基上的活性衍生物，或其盐与化合物 (VIII) 或其氨基上的活性衍生物或其盐反应来制备。

该反应可按上述 方法 1 的类似方式进行，因此该反应的反应模式

和反应条件（如活性衍生物、溶剂、反应温度等）可参考方法 1 中所述的那些内容。

方法 B

目的化合物（IV）或其盐可由化合物（IX）或其盐进行羧基保护基的消除反应来制备。

该反应可按上述方法 4 的类似方式进行，因此该反应的反应模式和反应条件（如碱、酸、催化剂、溶剂、反应温度等）可参考方法 4 中所述的那些内容。

本发明将 R^1 中的氨基保护基变换成氨基的情况包括在本发明的范围内。

方法 C

目的化合物（Va）或其盐可通过使化合物（6）与酸反应来制备。

化合物（6）可按如下方法制备。

化合物（2）可由化合物（1）与福尔马林反应来制备，化合物（4）和（5）可由化合物（2）与化合物（3）进行Lipase（脂肪酶）催化反应来制备，而化合物（6）则可由化合物（5）与氨水反应来制备。

各反应步骤可按常规方式，如按制备方法中所述的方式进行。

方法 D

目的化合物（Vb）或其盐可由化合物（11）与酸反应来制备。

化合物（11）可按如下方法制备。

化合物（9）可由化合物（7）与化合物（8）进行维悌希（Wittig）反应来制备，而化合物（11）则可由化合物（9）与化合物（10）反应来制备。

各反应步骤可按常规方式，如按制备方法中所述的方式进行。

当由上述方法制得的目的化合物呈游离形式时，可按常规方法转化成盐的形式。另一方面，当所制得的目的化合物呈盐形式时，也可按常规方法转化成游离形式或另一种盐形式。

由上述方法 1 - 9 和 A - D 所制得的化合物可用常规方法，如喷雾法、重结晶、柱色谱、再沉淀等方法进行分离和提纯。

应当指出的是，每个目的化合物都可包括一种或多种立体异构体，如旋光异构体和几何异构体，这是由于存在不对称碳原子和双键所造成的。因此，所有这类异构体及其混合物都应包括在本发明的范围内。

为了说明目的化合物 (I) 的用途，下面列出本发明代表性化合物 (I) 的一些药理试验数据。

试验 1：对由腺苷二磷酸 (ADP) 诱发的血小板凝集的影响。

试验化合物

(1) 实例 2 1 (3) 的化合物

试验方法

由人血制取每毫升含 3×10^8 个血小板的富血小板血浆 (PRP)。在 $225 \mu\text{l}$ PRP 中加入 $2.5 \mu\text{l}$ 药物溶液*，然后在 37°C 搅拌 2 分钟。在该溶液中加入 $5 \mu\text{l}$ ADP (最后为 $2.5 \mu\text{M}$) 作为凝集诱导剂。用凝集计 (NBS HEMA-TRACER 801) 测量凝集作用。抑制剂 (试验化合物) 的活性表示为 IC_{100} 值，即完全抑制血小板凝集所需的剂量。

药物溶液*——试验化合物溶解于水中。

试验结果

试验化合物	$\text{IC}_{100} (\text{M})$
(1)	1.0×10^{-6}

本发明的药物组合物可以以药物制剂的形式，例如以固体、半固体或液体形式使用。该组合物含有目的化合物（I）或其药理上可接受的盐，作为活性成分。这些成分与适用于经直肠、肺部（鼻或颊吸入法）、鼻腔、眼内、外部（局部）、口服或非经肠（包括皮下、静脉内和肌肉内）给药方式或吸入法的有机或无机载体或赋形剂混合。

例如，活性成分可以与常用的无毒的药理上可接受的载体一起配制成片剂、丸粒、锭剂、胶囊、栓剂、乳油、软膏、气溶胶、适于吸入的粉末、溶液、乳剂、悬浮剂以及适于使用的任何其它形式。如有必要，还可使用辅助剂、稳定剂、增稠剂和着色剂等。

目的化合物（I）或其药理上可接受的盐根据病情和治疗方法以能足以产生满意效果的含量包含在药物组合物中。

本发明的药物组合物可用本技术领域中的常规方法制造。必要时，在制造本发明的药物组合物时可采用本技术领域通常所用的提高药物生物利用率的方法。

在对人体或动物施用本发明的药物组合物时，较好是通过静脉内（包括静脉注射输注）、肌肉、肺部或口服给药，或者通过吸入法给药，包括从计量剂量吸入器、喷雾器或干粉吸入器吸入各种气溶胶。

尽管目的化合物（I）的治疗有效量的剂量的变化取决于接受治疗的各个患者的年龄和状况，但是对于预防和/或治疗人体或动物中上述疾病而言，一般可采用下述剂量：在静脉注射给药的情况下，日剂量为0.001-100mg 目的化合物（I）/Kg 体重（人或动物），在肌肉给药的情况下，日剂量为0.001-100mg 目的化合物（I）/Kg 体重，在口服给药的情况下，日剂量为0.001-200mg 目的化合物（I）/Kg 体重。

下面给出制备方法和实例，目的在于更详细地说明本发明。

制备 1

(1) 在 0℃ 在搅拌下将 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺 (2.16ml) 加入到 (R)-3-哌啶甲酸乙酯 (1.86g)、3-(1-叔丁氧羰基-4-哌啶基)丙酸 (3.04g) 和 1-羟基苯并三唑 (1.60g) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20 ml) 中的混合物中。在室温下搅拌过夜后，将该混合物倒入到水中并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、盐水洗涤后用 MgSO_4 干燥，并进行真空蒸发。残留物在硅胶柱上进行色谱提纯，用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100:1) 洗脱，得到 (R)-1-[3-(1-叔丁氧羰基-4-哌啶基)丙酰]-3-哌啶甲酸乙酯油状物 (4.01g)。

IR (薄膜) : 2960, 2900, 2840, 1710, 1665, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.00-1.20 (1H, m), 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.48-1.88 (9H, m), 1.98-2.15 (1H, m), 2.31-2.51 (3H, m), 2.62-3.12 (4H, m), 3.35-3.47 (1/2H, m), 3.65-3.85 (1H, m), 4.00-4.22 (4H, m), 4.56-4.69 (1/2H, m)

质谱 (m/z) : 397 (M^++1)

按照类似于制备 1 (1)的方法制得了下述化合物。

(2) 1-[2-(1-苄氧羰基-4-哌啶基氧)乙酰]-3-哌啶甲酸乙酯

IR (薄膜) : 2930, 2860, 1720, 1690, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.46-1.94 (7H, m), 2.00-2.16 (1H, m), 2.40-2.59 (1H, m), 2.85-3.40 (4H, m), 3.56-3.64 (1H, m), 3.73-3.98 (3H, m), 4.04-4.32 (2+1/2H, m), 4.15 (2H, q,

$J=7.7\text{Hz}$), 4.49-4.60 (1/2H, m), 5.12 (2H, s),
7.30-7.37 (5H, m)

质谱 (m/z) : 433 (M^++1)

(3) (R) - 1 - [3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰]
- 3 - 哌啶甲酸乙酯

IR (薄膜) : 2980, 2920, 2840, 1715, 1690, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.05-1.30 (5H, m), 1.40-1.88 (8H,
m), 1.98-2.15 (1H, m), 2.30-2.50 (3H, m), 2.70-
3.10 and 3.35-3.47 (合计 4H, m), 3.67-3.83 (1H,
m), 3.98-4.21 和 4.55-4.66 (合计 5H, m), 5.12

(2H, s), 7.29-7.37 (5H, m)

质谱 (m/z) : 431 (M^++1)

(4) 1 - [3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰] - 3
- 吡咯烷甲酸甲酯

IR (薄膜) : 3450, 1730, 1680, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.07-1.18 (2H, m), 1.453 (9H, s),
1.57-1.69 (3H, m), 1.63 (3H, s), 2.12-2.31 (3H,
m), 2.61-2.73 (2H, m), 3.02-3.20 (1H, m), 3.45-
3.75 (7H, m), 4.05-4.15 (2H, m)

质谱 (m/z) : 369 (M^++1)

(5) 3 - [3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰] 氨基
吡啶

mp : 152-153°C

IR (液体石蜡) : 1680, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s),
1.40-1.51 (1H, m), 1.61-1.75 (4H, m), 2.43 (2H,
t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.39-2.46 (2H, m), 4.03-4.14 (2H,

m), 7.28 (1H, t, J=7.0Hz), 8.22 (1H, dd, J=5.7
和 2.3Hz), 8.32 (1H, dd, J=4.7 和 1.4Hz), 8.59
(1H, d, J=2.4Hz), 8.65 (1H, s)

质谱 (m/z) : 334 (M^++1)

(6) (S)-1-[3-(1-叔丁氧碳酰-4-哌啶基)丙
酰]-3-哌啶甲酸乙酯

IR (薄膜) : 2930, 2860, 1720, 1680, 1635 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.03-1.23 (2H, m), 1.27 (3H, t,
J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.53-1.74 (9H, m), 1.98-
2.15 (1H, m), 2.32-2.51 (3H, m), 2.60-3.11 (4H,
m), 3.68-3.86 (1H, m), 4.03-4.22 (4H, m)

质谱 (m/z) : 397 (M^++1)

(7) N-[(R)-(1-苄氧碳酰)-3-哌啶基碳酰]-2(S)
-叔丁氧碳酰氨基- β -氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 3320, 2975, 2930, 2860, 1700, 1680,
1660 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.23-1.32 (1H, m), 1.28 (3H, t,
J=7.1Hz), 1.43 (9H, s), 1.47-1.67 (4H, m), 1.72-
2.03 (2H, m), 2.23-2.40 (1H, m), 3.45-3.90 (4H,
m), 4.13-4.25 (3H, m), 4.31-4.42 (1H, m), 5.16
(2H, d, J=6.7Hz), 7.36-7.39 (5H, m)

质谱 (m/z) : 478 (M^++1)

(8) N-(3-吡啶基)-3(S)-(叔丁氧碳酰氨基)琥珀
酰胺酸甲酯

IR (薄膜) : 2975, 1700, 1680, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.49 (9H, s), 2.77 (1H, dd, J=17.1

和 6.2Hz), 3.05 (1H, dd, J=17.1 和 4.4Hz),
 3.74 (3H, s), 4.63-4.72 (1H, m), 5.91-6.00 (1H,
 m), 7.23-7.30 (1H, m), 8.11 (1H, dq, J=8.3 和
 1.0Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.8 和 1.4Hz), 8.59
 (1H, d, J=2.4Hz), 8.83-8.87 (1H, br)

质谱 (m/z) : 324 ($M^+ + 1$)

(9) N - [(3 - 吡啶基) - 2 (S) - (叔丁氧碳酸酰氨基)]

琥珀酰胺酸乙酯

mp : 134-135°C

IR (液体石蜡): 3300, 1720, 1680, 1665 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H,
 s), 2.96 (1H, dd, J=16.1 和 4.6Hz), 3.09 (1H,
 dd, J=16.1 和 5.2Hz), 4.24 (2H, q, J=7.1Hz),
 4.58 (1H, dt, J=8.3 和 4.9Hz), 5.71-5.75 (1H,
 m), 7.24-7.30 (1H, m), 8.13-8.20 (1H, m), 8.32-
 8.37 (1H, m), 8.43-8.47 (1H, m), 8.57-8.61 (1H,
 m)

质谱 (m/z) : 338 ($M^+ + 1$)

(10) N - [(3 - 吡啶基) - 3 (R) - (叔丁氧碳酸酰氨基)]

琥珀酰胺酸苄酯

IR (薄膜) : 2970, 1705, 1670 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.47 (9H, s), 2.83 (1H, dd, J=15.6
 和 6.3Hz), 3.07 (1H, dd, J=17.1 和 4.7Hz),
 4.65-4.75 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.93 (1H, d,
 J=8.4Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.33 (5H, s), 8.07
 (1H, dq, J=8.3 和 1.0Hz), 8.35 (1H, dd, J=4.7
 和 1.4Hz), 8.57 (1H, d, J=2.4Hz), 8.87 (1H, s)

质谱 (m/z) : 400 ($M^+ + 1$)

制备 2

(1) 在 0℃ 在搅拌下将氢氧化锂 (1.27g) 加入到 (R)-1-[3-(1-叔丁氧碳酰-4-哌啶基)丙酰]-3-哌啶甲酸乙酯 (3.99g) 在甲醇 (10 ml)、四氢呋喃 (10 ml) 和水 (10 ml) 的混合物中的溶液中。在室温下搅拌 1 小时后, 混合物用 5% KHSO₄ 水溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、盐水洗涤后用 MgSO₄ 干燥, 并进行真空蒸发, 得到 (R)-1-[3-(1-叔丁氧碳酰-4-哌啶基)丙酰]-3-哌啶甲酸 (3.34g)。

mp: 102-104°C

IR (液体石蜡): 1720, 1680, 1630 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.84-1.10 (2H, m), 1.38-1.76 (8H, m), 1.38 (9H, s), 1.82-2.01 (1H, m), 2.20-2.45 (3H, m), 2.59-2.76 (2H, m), 2.89-3.09 (1H, m), 3.28-3.40 (1H, m), 3.69-3.98 和 4.31-4.44 (合计 4H, m)

按照类似于制备 2 (1) 的方法制得了下列化合物。

(2) (R)-1-[3-(1-苄氧碳酰-4-哌啶基)丙酰]-3-哌啶甲酸

mp: 134-135°C

IR (液体石蜡): 1715, 1680, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.90-1.10 (2H, m), 1.30-1.73 (8H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.20-2.49 (3H, m), 2.65-2.86 (2H, m), 2.94-3.06 (1H, m), 3.27-3.38 (1H, m), 3.69-3.84 和 4.34-4.42 (合计 2H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.27-7.41 (5H, m), 12.38 (1H, s)

质谱 (m/z): 403 (M⁺+1)

(3) (S)-1-[3-(1-叔丁氧碳酰-4-哌啶基)丙酰]
-3-哌啶甲酸

mp : 111-112°C

IR (液体石蜡): 3100, 1720, 1680, 1620, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.88-1.09 (2H, m), 1.38 (9H, s),
1.28-1.74 (8H, m), 1.87-2.01 (1H, m), 2.15-2.79
(6H, m), 2.94-3.08 (1H, m), 3.70-3.94 (4H, m),
12.31-12.49 (1H, br)

质谱 (m/z) : 269 ($M^+ + 1 - \text{Boc}$)

制备 3

(1) 1-[2-(1-苄氧碳酰-4-哌啶氧)乙酰]-3-哌啶甲酸乙酯 (2.06g) 和 1 N NaOH 水溶液 (14.29ml) 的混合物在四氢呋喃 (10 ml)、乙醇 (10 ml) 和水 (10 ml) 的溶液中于室温下搅拌 1 小时。得到混合物用 10% KHSO_4 水溶液酸化并用乙酸乙酯萃取。萃取物用水、盐水洗涤后在 MgSO_4 上干燥, 并进行真空蒸发。残留物用二乙醚重结晶, 得到 1-[2-(1-苄氧碳酰-4-哌啶氧)乙酰]-3-哌啶甲酸 (1.51g)。

mp : 102-104°C

IR (液体石蜡): 1720, 1690, 1615, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.34-2.00 (8H, m), 2.23-2.50 (1H,
m), 2.73-3.86 (9H, m), 4.14-4.36 (2H, m), 5.07

(2H, s), 7.28-7.42 (5H, m), 12.34-12.55 (1H, br)

质谱 (m/z) : 405 ($M^+ + 1$)

按照制备 3 (1) 的类似方法制得了下述化合物。

(2) 1-[3-(1-叔丁氧碳酰-4-哌啶基)丙酰]-3-吡咯烷甲酸

mp : 102-103°C

IR (液体石蜡): 1720, 1680, 1480 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 0.92-0.98 (2H, m), 1.38 (9H, s),
1.60-1.66 (2H, m), 1.94-2.08 (2H, m), 2.11-2.23
(2H, m), 2.52-2.66 (2H, m), 2.96-3.14 (1H, m),
3.33-3.68 (7H, m), 3.88-3.94 (2H, m)

制备 4

(1) 在室温下在搅拌下将叠氮化钠 (2.09g) 加入到 N-叔丁氧碳酰-O-甲磺酰基-(L)-丝氨酸乙酯 (5g) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (50 ml) 的溶液中。在 60°C 搅拌 3 小时后将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。萃取物用水、盐水洗涤后在 MgSO_4 上干燥, 并进行真空蒸发。残留物在硅胶上进行柱色谱提纯, 用正己烷/乙酸乙酯 (7:1) 洗脱得到 3-叠氮甲基-2(S)-(叔丁氧碳酰)氨基丙酸乙酯 (1.5g)。

IR (薄膜) : 3450, 2960, 2090, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.46 (9H, s),
3.73 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$),
4.41-4.51 (1H, m), 5.34-5.45 (1H, m)

质谱 (m/z) : 159 ($M^++1-\text{Boc}$)

按照类似于制备 4 (1) 的方法制得了下述化合物。

(2) N-(苄氧碳酰)-3(S)-叠氮甲基- β -氨基丙酸叔丁酯

IR (薄膜) : 3300, 2100, 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.44 (9H, s), 2.51 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$),
3.48-3.52 (2H, m), 4.08-4.18 (1H, m),
5.11 (2H, s), 5.40 (1H, br), 7.34-7.36 (5H, m)

质谱 (m/z) : 333 (M^+-1)

制备 5

(1) 将 3-叠氮基-2(S)-(叔丁氧碳酰)氨基丙酸乙酯 (0.5g) 和 10% Pd-C (0.1g, 50% 含湿量) 在乙醇 (5 ml) 中的混合物在大气压下进行加氢反应 1 小时。过滤除去催化剂后, 滤液在真空下浓缩, 得到 2(S)-(叔丁氧碳酰)氨基- β -氨基丙酸乙酯 (0.45g)。

IR (薄膜): 3350, 2960, 1720, 1680, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.17 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.39 (9H, s), 1.30-1.85 (3H, m), 2.75-2.78 (1H, m), 3.33-3.49 (1H, m), 4.07 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.80-6.89 和 7.11-7.23 (合计 1H, m)

按照类似于制备 5 (1) 的方法制得了下述化合物:

(2) 2(S)-乙酰氨基- β -氨基丙酸乙酯

$[\alpha]_D^{25} = -35.9^\circ$ ($C=1.0$, EtOH)

IR (薄膜): 1740, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.89 (3H, s), 2.99-3.23 (2H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.46-4.57 (1H, m), 8.30 (2H, br), 8.63 (1H, d, $J=7.68\text{Hz}$)

质谱 (m/z): 175 (M^++1)

制备 6

在 -5°C 将三苯膦 (10.15g, 38.7 毫摩尔)、重氮碳酸二乙酯 (6.09g, 38.7 毫摩尔) 和二苯基膦酸 (8.34ml, 38.7 毫摩尔) 依次加入到 N-叔丁氧碳酰-L-丝氨酸乙酯 (8.20g) 的四氢呋喃 (300ml) 溶液中。在室温下搅拌 3 小时后, 将混合物倒入到水中,

并用乙酸乙酯萃取。萃取物用水、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤，并用 MgSO_4 干燥，然后在真空下蒸发。残留物在硅胶上用柱色谱提纯，用乙酸乙酯/正己烷（10：90）洗脱，得到3-叠氮基-2(S)-（叔丁氧碳酸酐基）丙酸乙酯（5.0g）。

IR（薄膜）：3450, 2960, 2090, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 3.73 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.41-4.51 (1H, m), 5.34-5.45 (1H, m)

质谱 (m/z) : 159 (M^++1 -Boc)

制备 7

在0℃将4N HCl在乙酸乙酯（5ml）中的混合物加入到3-叠氮基-2(S)-（叔丁氧碳酸酐基）丙酸乙酯（0.5g）在乙酸乙酯（5ml）中的溶液中。在室温下搅拌2小时后，将混合物进行真空蒸发。残留物用二乙醚重结晶，得到2(S)-氨基-3-叠氮基丙酸乙酯盐酸盐（0.3g）。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.97 (2H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.34 (1H, t, $J=4.0\text{Hz}$)

质谱 (m/z) : 159 (M^++1) 游离化合物

制备 3

(1) 在0℃在搅拌下将三乙胺（1.63ml）和3-甲氧基碳酸酐丙酰氯（1.44ml）加入到3-氨基吡啶（1g）在二氯甲烷（10ml）中的溶液中，在室温下搅拌1小时后，将混合物倒入水中并用二氯甲烷萃取。萃取液用水、饱和 NaHCO_3 水溶液、水及盐水洗涤，然后用

MgSO₄ 干燥，并进行真空蒸发。残留物在硅胶上用柱色谱法提纯，用 CHCl₃ / MeOH (100 : 1) 洗脱，并用二乙醚重结晶，得到 N - (3 - 吡啶) 琥珀酰胺酸甲酯(0.73g)。

mp : 78-79°C

IR (液体石蜡): 1730, 1685, 1610 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.66-2.81 (4H, m), 3.72 (3H, s),
7.22-7.29 (1H, m), 8.32 (1H, dd, J=8.3 和
1.2Hz), 8.58 (2H, d, J=8.6Hz)

质谱 (m/z) : 209 (M⁺+1)

按照类似于制备 8 (1) 的方法制得了下述化合物。

(2) 2(S) - 乙酰氨基 - 3 - 叠氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 3300, 2100, 1720, 1650 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 2.07 (3H,
s), 3.69-3.85 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz),
4.70-4.77 (1H, m), 6.36 (1H, br)

质谱 (m/z) : 201 (M⁺+1)

制备 9

将 N - (3 - 吡啶基) - 3(R) - (叔丁氧碳酰氨基) 琥珀酰胺酸苄酯 (4.28g) 和 10% Pd - C (0.86g, 含湿量 50%) 在四氢呋喃 (50 ml) 中的混合物在大气压下进行加氢反应 2 小时。过滤除去催化剂后，将滤液在真空下浓缩。残留物用二乙醚重结晶，得到 N - (3 - 吡啶基) - 3(R) - (叔丁氧碳酰氨基) 琥珀酰胺酸(2.55g)。

mp : 98-100°C

IR (液体石蜡): 3430, 1735, 1700, 1680 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.39 (9H, s), 2.57-2.77 (2H, m),

3.33-3.46 (1H, m), 4.39-4.50 (1H, m), 7.27-7.38
(2H, m), 8.03-8.07 (1H, m), 8.26-8.28 (1H, m),
8.76 (1H, s), 10.28 (1H, s)

制备 10

在 N - (3 - 哌啶基) - 3 (R) - (叔丁氧碳酸酰氨基) 琥珀酰胺酸 (1 g) 和碳酸氢钠 (0.54g) 在 N, N - 二甲基甲酰胺 (5 ml) 中的悬浮液中加入乙基溴 (1.76g) 在 N, N - 二甲基甲酰胺 (5 ml) 中的溶液。在室温下搅拌 4 天后, 将混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和盐水洗涤后用 $MgSO_4$ 干燥, 然后在真空下蒸发。残留物在硅胶上用柱色谱法提纯, 用三氯甲烷/甲醇 (100 : 1) 洗脱, 得到 N - (3 - 吡啶基) - 3 (R) - (叔丁氧碳酸酰氨基) 琥珀酰胺酸乙酯 (0.63g) 油状物。

IR (薄膜) : 2980, 2940, 1715, 1675 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.28 (3H, t, $J=7.1Hz$), 1.49 (9H, s), 2.76 (1H, dd, $J=17.2$ 和 $6.4Hz$), 3.04 (1H, dd, $J=17.2$ 和 $4.3Hz$), 4.19 (2H, q, $J=7.1Hz$), 4.60-4.72 (1H, m), 5.86-5.96 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 8.10 (1H, dq, $J=8.3$ 和 $1.1Hz$), 8.36 (1H, dd, $J=4.7$ 和 $1.4Hz$), 8.59 (1H, d, $J=2.4Hz$), 8.76-8.81 (1H, br)

质谱 (m/z) : 338 (M^++1)

制备 11

(1) 将 N - (3 - 吡啶基) - 3 (S) - (叔丁氧碳酸酰氨基) 琥珀酰胺酸甲酯 (3.9g) 和 4 N HCl 在二噁烷 (3.36ml) 中以及 PtO_2 (0.39g) 在甲醇 (40 ml) 中的混合物在大气压下进行加氢反应 2 小时。过滤除去催化剂后, 滤液在真空下浓缩。残留物用二乙醚重结

晶，得到 N - (3 - 哌啶基) - 3 (S) - (叔丁氧碳酸氨基) 琥珀酰胺酸甲酯盐酸盐 (3.67g)。

IR (液体石蜡): 1740, 1680, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.38 (9H, s), 1.64-1.95 (4H, m),
2.48-2.92 (3H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.60 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 3.83-4.04 (2H, m), 4.20-4.43 (1H, m), 7.06-7.20 (1H, m), 8.12-8.29 (1H, m)

质谱 (m/z): 330 (M^++1) 游离化合物

按照类似于制备 11 (1) 的方法制得了下述化合物。

(2) N - (3 - 哌啶基) 琥珀酰胺酸甲酯盐酸盐

mp : 87-89°C

IR (液体石蜡): 3300, 2920, 1720, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.36-1.91 (5H, m), 2.34-2.40 (2H, m), 2.47-3.01 (3H, m), 3.04-3.20 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.84-4.02 (1H, m), 8.23 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 9.05-9.20 (1H, br), 9.28-9.40 (1H, br)

质谱 (m/z): 215 (M^++1) 游离化合物

(3) N - (3 - 哌啶基) - 2 (S) - (叔丁氧碳酸氨基) 琥珀酰胺酸乙酯

IR (薄膜): 3400, 1840, 1700, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.17-1.79 (6H, m), 1.37 (9H, s), 2.22-2.58 (2H, m), 2.71-2.93 (2H, m), 3.49-3.64 (1H, m), 4.06 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.29 (1H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 7.04-7.10 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)

质谱 (m/z): 344 (M^++1)

(4) 3 - [[3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶) 丙酰] 氨基] 哌啶

IR (薄膜) : 3400, 2930, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 0.85-1.04 (2H, m), 1.27-1.49 (5H, m), 1.38 (9H, s), 1.55-1.77 (5H, m), 1.99-2.40 (2H, m), 2.60-2.91 (5H, m), 3.46-3.64 (2H, m), 3.86-3.96 (2H, m), 7.63-7.67 (1H, m)

质谱 (m/z) : 340 ($M^+ + 1$)

制备 1 2

将 N - (3 - 吡啶基) - 3 (R) - (叔丁氧碳酰氨基) 琥珀酰胺酸乙酯 (0.62g) 和 PtO_2 (0.06g) 在乙酸 (12 ml) 中的混合物在大气压下加氢 6 小时。过滤除去催化剂后滤液在真空下浓缩。残留物溶于水中。用饱和碳酸钾水溶液将所得溶液的 pH 值调节到 10 后用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和盐水洗涤后用 MgSO_4 干燥, 然后在真空下蒸发, 得到 N - (3 - 哌啶基) - 3 (R) - (叔丁氧碳酰氨基) 琥珀酰胺酸乙酯 (0.51g) 油状物。

IR (薄膜) : 3500, 2980, 2940, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.17 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.38 (9H, s), 1.32-1.70 (6H, m), 2.28-2.88 (4H, m), 3.50-3.64 (1H, br), 4.00 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.20-4.33 (1H, m), 7.04-7.11 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m)

质谱 (m/z) : 344 ($M^+ + 1$)

制备 1 3

在冰冷却下将甲磺酰氯 (1.35ml) 在二氯甲烷 (5 ml) 中的溶液加入到 N - (苄氧碳酰) - 3 (S) - 羟甲基 - β - 氨基丙酸叔丁酯 (3.1g) 和三乙胺 (1.35ml) 在二氯甲烷 (25 ml) 中的混合物中。

在室温下搅拌 1 小时后，将混合物倒入水中并用二氯甲烷萃取。萃取液用水、盐水洗涤后用 MgSO_4 干燥，然后在真空下蒸发。残留物在硅胶上用柱色谱法提纯，用 CHCl_3 洗脱，得到 N - (苄氧碳酸酯 - 3 (S) - 甲磺酰氧甲基) - β - 氨基丙酸叔丁酯 (3.1g) 无色油状物。

IR (薄膜) : 3330, 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.44 (9H, s), 2.56-2.59 (2H, m),
2.74 (1H, br), 2.98 (3H, s), 4.25-4.34 (3H, m),
5.11 (2H, s), 5.44-5.48 (1H, m), 7.35-7.42 (5H, m)

制备 1 4

在 - 3 0 $^{\circ}\text{C}$ 在氮气氛中将氯碳酸乙酯 (1.06ml) 加入到 N - 苄氧碳酸酯 (L) 天冬氨酸 ω - 叔丁酯 (3.0g) 和三乙胺 (1.55ml) 在四氢呋喃 (3 0 ml) 的混合物中。搅拌 1 小时后滤去沉淀物，滤液加入到 NaBH_4 (1.05g) 在四氢呋喃 (3 0 ml) - 水 (6 ml) 中的温度为 0 $^{\circ}\text{C}$ 的溶液中。搅拌 3 0 分钟后，混合物用 10% KHSO_4 水溶液中和并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、盐水洗涤后在 MgSO_4 上干燥，然后在真空下蒸发。残留物在硅胶上用柱色谱法提纯，用 2 % (MeOH / CHCl_3) 洗脱，得到 N - (苄氧碳酸酯) - 3 (S) - 羟甲基 - β - 氨基丙酸叔丁酯 (2.5g) 无色油状物。

IR (薄膜) : 3320, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.43 (9H, s), 2.53-2.57 (3H, s),
3.68-3.73 (2H, m), 3.99-4.08 (1H, m), 5.10 (2H, m),
5.29-5.52 (1H, m), 7.35-7.37 (5H, m)

质谱 (m/z) : 310 ($M^{+}+1$)

制备 1 5

(1) N-苄氧碳酸酯-3(S)-羟甲基-β-氨基丙酸叔丁酯 (2.0g)、三苯膦 (1.87g)、咪唑 (0.66g) 和 I₂ (1.80g) 的混合物在室温下搅拌 30 分钟。滤去沉淀后滤液在真空下蒸发。残留物在硅胶上用柱色谱法提纯, 用 5% (乙酸乙酯/正己烷) 洗脱, 得到 N-苄氧碳酸酯-3(S)-碘甲基-β-氨基丙酸叔丁酯 (1.8g) 白色固体。

IR (液体石蜡): 3350, 1700 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1.44 (9H, s), 2.48-2.64 (2H, m),
3.41-3.43 (2H, m), 3.91-3.98 (1H, m), 5.11 (2H, s),
5.30-5.35 (1H, m), 7.35-7.37 (5H, m)

按照类似于制备 1 5 (1) 的方法制得了下述化合物。

(2) N-(苄氧碳酸酯)-3(S)-(正丁磺酰)氨基甲基-β-氨基丙酸叔丁酯

IR (CHCl₃): 1710 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 1.43 (9H, s),
1.66-1.83 (4H, m), 2.54 (2H, d, J=6.0Hz),
2.95-3.03 (2H, m), 3.26-3.32 (2H, m), 4.00-4.10 (1H, m),
4.84-4.92 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.60-5.61 (1H, m),
7.35-7.37 (5H, m)

质谱 (m/z): 429 (M⁺+1)

制备 1 6

在冰冷却下将 NaH (5.8 mg) 加入到苯硫酚 (0.15ml) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (6 ml) 中的溶液中。在室温下搅拌 30 分钟后再加入 N-(苄氧碳酸酯)-3(S)-碘甲基-β-氨基丙酸叔丁酯 (0.6g)

并再搅拌 1 小时。将混合物倒入水中，并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、盐水洗涤后在 MgSO_4 上干燥，然后在真空下蒸发。残留物在硅胶上用柱色谱法提纯，用 5 % (乙酸乙酯 / 正己烷) 洗脱，得到 N - 苄氧碳酸酯 - 3 (S) - 苯磺甲基 - β - 氨基丙酸叔丁酯 (0.64g) 淡黄色油状物。

IR (薄膜) : 3320, 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.41 (9H, s), 2.50-2.66 (2H, m),
3.02-3.25 (2H, m), 4.10-4.38 (1H, m), 5.08 (2H, s),
5.45-5.50 (1H, m), 7.18-7.38 (10H, m)

质谱 (m/z) : 402 ($M^+ + 1$)

制备 17

在 0 °C 将间氯过苯甲酸 (0.64g) 加入到 N - (苄氧碳酸酯) - 3 (S) - 苯磺甲基 - β - 氨基叔丁酯 (0.60g) 在氯仿 (10 ml) 中的溶液中。在室温下搅拌 2 小时后将混合物倒入到饱和 NaHCO_3 水溶液中，并用氯仿萃取。萃取液用 NaHCO_3 水溶液、水、盐水洗涤，然后在 MgSO_4 上干燥，再在真空下蒸发，得到 N - (苄氧碳酸酯) - 3 (S) - 苯磺酰甲基 - β - 氨基丙酸叔丁酯 (0.4g) 无色油状物。

IR (薄膜) : 3350, 1720, 1520 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.42 (9H, s), 2.64-2.79 (2H, m),
3.36-3.46 (1H, m), 3.58-4.61 (1H, m), 4.33-4.37 (1H, m),
5.02 (2H, s), 5.37-5.65 (1H, m), 7.33-7.36 (5H, m),
7.49-7.64 (3H, m), 7.88-7.92 (2H, m)

质谱 (m/z) : 434 ($M^+ + 1$)

制备 1 8

(1) 将 N - (苄氧碳酰) - 3 (S) - 苯磺酰甲基 - β - 氨基丙酸叔丁酯 (0.44g) 和 1 % Pd - C (0.1g, 含湿量 5 0 %) 在乙酸 (5 ml) 中的混合物在 1 大气压的氢压下加氢 1 小时。滤去催化剂, 滤液在真空下蒸发。残留物溶解于乙酸乙酯中, 并用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥后进行真空蒸发, 得到 3 (S) - 苯磺酰甲基 - β - 氨基丙酸叔丁酯 (0.3g) 无色油状物。

IR (薄膜) : 3570, 3370, 1710 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.42 (9H, s), 2.31-2.52 (2H, m),
3.21-3.30 (2H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 7.54-7.72
(3H, m), 7.91-7.96 (2H, m)

质谱 (m/z) : 300 (M⁺+1)

按照类似于制备 1 8 (1) 的方法, 制得了下述化合物。

(2) 3 (S) - (正丁磺酰氨基) 甲基 - β - 氨基丙酸叔丁酯

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.89 (3H, t, J=7.2Hz), 1.40 (9H,
s), 1.54-2.13 (4H, m), 2.31-2.41 (1H, m), 2.81-
2.87 (2H, m), 2.94-3.02 (4H, m)

质谱 (m/z) : 295 (M⁺+1)

制备 1 9

在 0 °C 在搅拌下将 4 N HCl 在乙酸乙酯 (2.1ml) 中的混合物加入到 N - [(R) - (1 - 苄氧碳酰 - 3 - 哌啶基) 碳酰] - 2 (S) - (叔丁氧碳酰氨基) - β - 氨基丙酸乙酯 (0.4g) 在乙酸乙酯 (4 ml) 中的溶液中。在室温下搅拌 2 小时后, 过滤收集所生成的沉淀物, 得到 N - [(R) - 1 - 苄氧碳酰 - 3 - 哌啶基) 碳酰] - 2 (S) - 氨基

- β - 氨基丙酸乙酯盐酸盐 (0.31g)。

IR (液体石蜡): 3300, 1735, 1680, 1640 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.02-1.91 (7H, m), 2.21-2.35 (1H, m), 2.80-2.89 (2H, m), 3.42-3.67 (2H, m), 3.90-

4.15 (5H, m), 5.07 (2H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.28-7.42 (5H, m), 8.43-8.49 (1H, m), 8.64-8.73 (2H, br)

质谱 (m/z): 378 (M^++1) 游离化合物

制备 2 0

在 0 °C 在搅拌下将三乙胺 (222 μl) 和苯甲酰氯 (93 μl) 加入到 N - [(R) - (1 - 苄氧碳酰 - 3 - 哌啶基) 碳酰] - 2 (S) - 氨基 - β - 氨基丙酸乙酯盐酸盐 (300mg) 在二氯甲烷 (3 ml) 中的溶液中。在室温下搅拌 1 小时后将混合物倒入水中, 并用二氯甲烷萃取。萃取液用水、饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤后用 MgSO_4 干燥, 然后在真空下蒸发。残留物用二乙醚重结晶, 得到 N - [(R) - (1 - 苄氧碳酰 - 3 - 哌啶基) 碳酰] - 2 (S) - 苯甲酰氨基 - β - 氨基丙酸乙酯 (349mg)。

mp : 135°C

IR (液体石蜡): 3290, 1730, 1685, 1655, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.33-2.10 (6H, m), 2.26-2.43 (1H, m), 3.26-4.03 (5H, m), 4.14-4.30 (2H, m), 4.78-4.89 (1H, m), 5.10 (2H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 7.24-7.55 (10H, m), 7.85-7.95 (1H, m)

质谱 (m/z): 482 (M^++1)

制备 2 1

(1) 用 K_2CO_3 水溶液将 N - [(1R) - (1 - 苄氧碳酰 - 3 -

哌啶) 碳酰] - 2 (S) - 氨基 - β - 氨基丙酸盐水溶液调节成碱性, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用 MgSO_4 干燥后在真空下蒸发。残留物 (198mg) 溶于乙酸乙酯 (5 ml) 中, 加入 NaHCO_3 (269mg) 和苯磺酰氯 (136 μl)。混合物回流 4 小时。过滤除去不溶物后滤液在真空下浓缩。残留物在硅胶上用柱色谱法提纯, 用三氯甲烷/甲醇 (100:1) 洗脱, 得到 N - [(R) - 1 - 苄氧碳酰 - 3 - 哌啶基) 碳酰] - 2 (S) - 苯磺酰氨基 - β - 氨基丙酸乙酯油状物 (255mg)。

IR (薄膜) : 1720, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.12 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.40-2.11 (7H, m), 2.23-2.50 (1H, m), 3.33-3.83 (3H, m), 3.98 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.93-4.19 (1H, m), 5.16 (2H, q, $J=10.0\text{Hz}$), 7.31-7.40 (10H, m), 7.81-7.86 (2H, m)

质谱 (m/z) : 518 (M^++1)

按照类似于制备 21 (1) 的方法制得了下述化合物。

(2) N - [(R) - (1 - 苄氧碳酰 - 3 - 哌啶基) 碳酰] - 2 (S) - (正丁磺酰氨基) - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 2940, 2860, 1730, 1665 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.37-1.48 (4H, m), 1.56-1.84 (7H, m), 1.91-2.43 (1H, m), 2.97-3.05 (2H, m), 3.35-3.87 (4H, m), 4.15-4.31 (3H, m), 5.10-5.25 (2H, m), 5.82-6.01 (1/2H, m), 6.63-6.83 (1/2H, m), 7.33-7.37 (5H, m)

质谱 (m/z) : 498 (M^++1)

制备 2 2

在 -30°C 以下在氮气氛中将氯化乙基镁（在四氢呋喃中的 2.0M 溶液，6.19L）滴加到三甲基甲硅烷基乙炔（1715ml）的四氢呋喃（18.0L）溶液中。让反应混合物升温至 0°C 并搅拌 1 小时。冷却至 -30°C 后加入 4-乙酰氧基-2-氮杂环丁酮（320g），并加温至室温，搅拌 2 小时。冷却至 -20°C 后加入饱和氯化铵（4.0L）、乙酸乙酯（2.0L），并用水（1.0L $\times$ 2）和盐水洗涤。有机层用硫酸镁干燥，过滤、并在真空下蒸发，得到 4-（2-三甲基甲硅烷基乙炔基）-2-氮杂环丁酮（425g），该化合物基本上是纯的，因此无需进一步提纯就可用于下一步骤中。

IR (液体石蜡): 3150, 2130, 1740, 1330, 1240, 1090,
1060, 950, 840, 750, 740 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.16 (9H, s), 3.02 (1H, ddd, $J=14.7$
和 2.7 和 1.6Hz), 3.30 (1H, ddd, $J=14.7$ 和
5.3 和 1.8Hz), 4.24 (1H, dd, $J=5.3$ 和 2.7Hz),
6.41 (1H, br)

制备 2 3

将 4-（2-三甲基甲硅烷基乙炔基）-2-氮杂环丁酮（485g）和仲甲醛（261g）在 135°C 加热 4-5 分钟。将所得混合物冷却至室温，在硅胶上用柱色谱法提纯（洗脱液： CH_2Cl_2 : EtOAc = 8 : 2）得到 N-羟甲基-4-（2-三甲基甲硅烷基乙炔基）-2-氮杂环丁酮（429g）。

IR (液体石蜡): 3300, 1710, 1280, 1230, 1020, 820 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.18 (9H, s), 3.02 (1H, dd, $J=14.8$
和 2.7Hz), 3.26 (1H, dd, $J=14.8$ 和 5.4Hz),

3.69 (1H, dd, J=9.4 和 5.3Hz), 4.41 (2H, m),
5.01 (1H, dd, J=11.8 和 5.2Hz)
FAB-质谱 : 197 ($M^+ + 1$)

制备 2.4

在 N-羟甲基-4-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-2-氮杂环丁酮 (250g) 的二氯甲烷 (6.5L) 溶液中加入乙酸乙烯酯 (350ml) 和 Lipase PS (商品名, Amano 药物有限公司生产) (190g)。将混合物加温至 37℃; 搅拌 3.2 小时。滤去催化剂并用二氯甲烷洗涤。溶剂在真空下蒸发。残留物进行硅胶柱色谱, 用正己烷/乙酸乙酯 (8:2-0:1) 洗脱, 得到 (R)-N-羟甲基-4-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-2-氮杂环丁酮 (192g)。

$[\alpha]_D^{20} = -133.9^\circ$ (C=1.12, CHCl_3)
IR (液体石蜡): 3300, 1710, 1280, 1230, 1020, 820 cm^{-1}
NMR (CDCl_3 , δ): 0.18 (9H, s), 3.02 (1H, dd, J=14.8 和 2.7Hz), 3.26 (1H, dd, J=14.8 和 5.4Hz),
3.69 (1H, dd, J=9.4 和 5.3Hz), 4.41 (2H, m),
5.01 (1H, dd, J=11.8 和 5.2Hz)
FAB-质谱 : 197.8 (M^+)

制备 2.5

在氨水 (300ml) 和甲醇 (1000ml) 的混合物中加入 (S)-N-羟甲基-4-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-2-氮杂环丁酮 (101g)。将所得到的混合物在室温下搅拌过夜。在真空下使溶剂蒸发, 残留物加入到乙酸乙酯 (1.5L) 中, 用水 (100ml $\times$ 3) 和盐水洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并在真空下蒸发。残留物在硅胶上用柱色谱法提纯, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (9:1) 洗脱, 得到 (S)-4-乙炔基-2-氮杂环丁酮 (29.8g)。

$[\alpha]_D^{20} = -63.3^\circ$ ($C=1.09$, CHCl_3)

IR (液体石蜡): 3200, 2080, 1400, 1320, 1160 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.46 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 3.11 (1H, ddd, $J=14.8$ 和 2.5 和 1.6Hz), 3.35 (1H, ddd, $J=14.8$ 和 5.3 和 1.8Hz), 4.27 (1H, m), 6.46 (1H, br)

制备 2 6

在低于 10°C 将 HCl 的乙醇溶液 (5.86N) 加入到 (S)-4-乙炔基-2-氮杂环丁酮 (28.5g) 的乙醇 (140ml) 溶液中, 并在室温下搅拌 1 小时。混合物在真空下蒸发。残留物用二乙醚洗涤, 并过滤收集, 得到 (S)-3-氨基-4-戊炔酸乙酯盐酸盐 (50.3g) 白色结晶。用 CROWNPAK CR (+) (商标: Daicel 化学工业有限公司) 进行手性 HPLC 分析, 测得对映体的比例为 98.5:1.5。

$[\alpha]_D^{20} = -6.27^\circ$ ($C=1.11$, MeOH)

IR (液体石蜡): 3210, 2190, 1710, 1560 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=16.1$ 和 9.1Hz), 3.07 (1H, dd, $J=16.1$ 和 5.0Hz), 4.13 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.29 (1H, m), 8.94 (3H, br)

质谱 (m/z): 142 (M^++1)

制备 2 7

在 0°C 将三苯膦 (4.92g) 的二氯甲烷 (15 ml) 溶液滴加到 CBr_4 (3.11g) 的二氯甲烷 (15 ml) 溶液中。搅拌 10 分钟后在 0°C 滴加 (S)-N-叔丁基二甲基甲硅烷基-4-甲酰基-2-氮杂环丁酮 (1.0g) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液, 并搅拌 20 分钟。混合物倒入到饱和 NaHCO_3 水溶液中并用二氯甲烷萃取。萃取液用水洗涤,

用MgSO₄干燥，然后在真空下蒸发。残留物用硅胶柱色谱法提纯，用乙醚/正己烷（1：5）洗脱，得到(S)-N-叔丁基二甲基甲硅烷基-4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氮杂环丁烷(0.83g)淡黄色油状物。

IR (薄膜) : 3450, 3300, 1740, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.12 (3H, s), 0.16 (3H, s), 0.85 (9H, s), 2.75 (1H, dd, J=2.8 和 15.6Hz), 3.30 (1H, dd, J=5.6 和 15.6Hz), 4.13-4.22 (1H, m),

6.38 (1H, d, J=8.8Hz)

质谱 (m/z) : 370 (M⁺+1)

制备 2 8

在-75℃将二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂(3.75ml 1M正己烷溶液)加入到(S)-N-叔丁基二甲基甲硅烷基-4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氮杂环丁酮(0.63g)溶液中。在-75℃搅拌1小时后加入饱和NH₄Cl水溶液，并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和盐水洗涤，用MgSO₄干燥，并在真空下蒸发。残留物在硅胶上用色谱法提纯，用乙醚/正己烷（1：5）洗脱，得到(S)-N-叔丁基二甲基甲硅烷基-4-乙炔基-2-氮杂环丁酮(0.20g)无色油状物。

$[\alpha]_D^{20} = -61.5^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (薄膜) : 3420, 3250, 2100, 1720 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.19 (6H, s), 0.88 (9H, s), 2.35 (1H, d, J=2.2Hz), 3.02 (1H, dd, J=3.0 和 15.1Hz), 3.28 (1H, dd, J=5.6 和 15.1Hz), 4.00-4.05 (1H, m)

质谱 (m/z) : 210 (M⁺+1)

制备 2 9

在室温下将 4 N HCl 乙醇溶液 (2 ml) 加入到 (S) - N - 叔丁基二甲基甲硅烷基 - 4 - 乙炔基 - 2 - 氮杂环丁酮 (120mg) 的乙醇溶液中。搅拌 1 小时后混合物在真空下蒸发。残留物用乙醚重结晶, 得到 (S) - 3 - 氨基 - 4 - 戊炔酸乙酯盐酸盐 (5 0 mg) 白色固体。用 CROWNPAK CR (+) 进行手性 HPLC 测得对映体的比例为 99.5 : 0.5。

$$[\alpha]_D^{20} = -7.1^{\circ} \text{ (C=1.0, MeOH)}$$

IR (液体石蜡): 3210, 2190, 1710, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=16.1$ 和 9.1Hz), 3.07 (1H, dd, $J=16.1$ 和 5.0Hz), 4.13 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.29 (1H, m), 8.94 (3H, br)

质谱 (m/z) : 142 (M^++1)

制备 3 0

在常温下将异丙氧基钛 (IV) (6.0ml) 加入到锌 (11.9g) 和四氢呋喃 (215ml) 的混合物中, 将所得混合物搅拌 1 小时。然后加入二碘甲烷 (8.1ml) 溶液, 混合物搅拌 3 0 分钟。将 (S) - N - 叔丁基二甲基甲硅烷基 - 4 - 甲酰基 - 2 - 氮杂环丁酮 (4.3g) 在四氢呋喃 (130ml) 中的溶液滴加到上述所得混合物中, 并搅拌 2 小时。将该混合物倒入到乙醚 (500ml) 和 1 N HCl (300ml) 的混合物中。有机层用水、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 然后在真空下蒸发。残留物在硅胶上用色谱法提纯, 用乙酸乙酯 / 正己烷 (1 : 1 0) 洗脱, 得到 (S) - N - 叔丁基二甲基甲硅烷基 - 4 - 乙烯基 - 2 - 氮杂环丁酮 (2.13g) 无色油状物。

$[\alpha]_D^{20} = -15.6^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (薄膜) : 2940, 2860, 1730 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.17 (3H, s), 0.19 (3H, s), 0.96 (9H, s), 2.77 (1H, dd, J=2.8 和 14.7Hz), 3.30 (1H, dd, J=5.6 和 14.7Hz), 3.97-4.06 (1H, m), 5.15-5.13 (2H, m), 5.58-5.76 (1H, m)

质谱 (m/z) : 212 ($M^+ + 1$)

制备 3 1

在 0℃ 将 6 N HCl 乙醇溶液 (5 ml) 加入到 (S)-N-叔丁基二甲基甲硅烷基-4-乙烯基-2-氮杂环丁酮 (1.0g) 的乙醇 (5 ml) 溶液中。搅拌 1 小时后, 混合物在真空下蒸发, 所形成的固体物用乙醚洗涤, 得到 (S)-3-氨基-4-戊烯酸乙酯盐酸盐 (0.67g) 白色固体。

$[\alpha]_D^{20} = -8.9^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (液体石蜡): 3420, 2100, 1720, 1600 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.19 (3H, t, J=7.1Hz), 2.70 (1H, dd, J=8.4 和 16.0Hz), 2.91 (1H, dd, J=5.7 和 16.0Hz), 3.93-4.00 (1H, m), 4.05 (2H, q, J=7.1Hz), 5.31 (1H, d, J=8.0Hz), 5.38 (1H, d, J=15.0Hz), 5.80-5.97 (1H, m), 8.54 (3H, br)

元素分析

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

计算值 : C 47.11, H 8.01, N 7.42

实测值 : C 47.26, H 8.37, N 7.79

实例 1

(1) 在搅拌下在 0℃ 将 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺 (0.51ml) 加入到由 3-氨基-2-乙炔基丙酸乙酯盐酸盐 (0.5g)、(R)-1-[3-(1-叔丁氧羰酰-4-哌啶基)]

丙酰]-3-哌啶羧酸(1.04g)和1-羟基苯并三唑(0.38g)及N,N-二甲基甲酰胺(5ml)组成的混合物中。在室温下搅拌过夜后,将该混合物倒入到水中并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、盐水洗涤后用MgSO₄干燥,并在真空中蒸发。残留物用硅胶柱进行色谱提纯,用100:1的CHCl₃:MeOH洗脱,得到N-[(R)-1-{3-(1-叔丁氧羰基-4-哌啶基)丙酰}-3-哌啶基羧酰]-3-乙炔基-β-氨基丙酸乙酯油状物(1.38g)。

IR (薄膜): 3440, 3270, 2960, 2920, 2850, 1720, 1710, 1640 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0.98-1.20 (1H, m), 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.45-1.78 (8H, m), 1.89-2.07 (2H, m), 2.26-2.39 (4H, m), 2.61-2.74 (4H, m), 3.20-3.34 (2H, m), 3.53-3.69 和 3.82-3.97 (合计 1H, m), 4.02-4.50 (5H, m), 5.03-5.18 (1H, m), 6.80-6.90 和 7.06-7.16 (合计 1H, m)

质谱 (m/z): 492 (M⁺+1)

按照类似于实例1(1)的方法制得了下列化合物。

(2)(3R)-N-[(R)-1-{3-(1-叔丁氧羰基-4-哌啶基)丙酰}-3-哌啶基羧酰]-3-甲基-β-氨基丙酸甲酯

IR (薄膜): 3350, 2980, 2930, 2860, 1710, 1620 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1.02-1.15 (2H, m), 1.22 (3H, d, J=6.8Hz), 1.45 (9H, s), 1.34-1.79 (9H, m), 1.99-2.16 (1H, m), 2.05-2.73 (7H, m), 3.18-3.58 (2H, m), 3.67-3.70 (3H, m), 3.85-4.14 (3H, m), 4.29-4.49 (1H, m), 6.32-6.43 和 6.69-6.79 (合计 1H,

m)

质谱 (m/z) : 468 ($M^+ + 1$)

(3) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
- 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 3420, 3300, 2920, 2850, 1725, 1665,
1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.27 (3H, t,
 $J=7.1\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.52-1.77 (7H, m), 1.83-
2.09 (2H, m), 2.17-2.39 (3H, m), 2.48-2.73 (4H,
m), 3.16-3.68 和 3.83-3.96 (合计 5H, m), 4.02-
4.25 和 4.36-4.99 (合计 3H, m), 4.16 (2H, q,
 $J=7.2\text{Hz}$), 6.23-6.26 和 6.55-6.66 (合计 1H, m)

质谱 (m/z) : 468 ($M^+ + 1$)

(4) N - [1 - { 2 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基氧) 乙酰 }
- 3 - 哌啶碳酰] - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 3320, 3000, 2940, 2860, 1730, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.40-2.01 (9H, m), 2.21-2.36 (1H,
m), 2.53 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.13-3.34 (3H, m),
3.48-3.61 (3H, m), 3.70 (3H, s), 3.97-4.00 (3H,
m), 4.11-4.41 (3H, m), 5.12 (2H, s), 6.20-6.30
和 6.42-6.51 (合计 1H, m), 7.30-7.37 (5H, m)

质谱 (m/z) : 490 ($M^+ + 1$)

(5) N - [(R) - 1 - { 3 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基 } 丙酰 }
- 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - (4 - 甲氧基苯乙基) 氨基碳酰 - β
- 氨基丙酸苄酯

mp : 143°C

IR (液体石蜡) : 3280, 1735, 1680, 1635 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.98-1.26 (3H, m), 1.34-1.84 (9H,

m), 1.45 (9H, s), 2.19-2.36 (3H, m), 2.52-2.82 (6H, m), 3.01-3.28 (1H, m), 3.39-3.64 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.01-4.44 (3H, m), 4.76-4.86 (1H, m), 5.17 (2H, s), 5.64-5.72 (1/3H, m), 6.00-6.07 (2/3H, m), 6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 6.86-7.20 (3H, m), 7.34 (5H, s)

质谱 (m/z) : 607 ($M^+ + 1 - \text{Boc}$)

(6) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - 苯乙基 - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 3450, 3310, 2980, 2930, 2860, 1720, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.01-1.20 (2H, m), 1.22-1.30 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-2.05 (13H, m), 2.28-2.72 (8H, m), 3.16-3.59 (2H, m), 3.91-4.48 (4H, m), 4.11 (2H, q, J=7.1Hz), 6.40 (1/3H, d, J=9.0Hz), 6.76 (2/3H, d, J=8.8Hz), 7.16-7.31 (5H, m)

质谱 (m/z) : 572 ($M^+ + 1$)

(7) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸苄酯

IR (薄膜) : 2910, 2840, 1720, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.01-1.22 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.33-2.00 (6H, m), 2.18-2.35 (3H, m), 2.54-2.73 (5H, m), 3.15-3.32 (2H, m), 3.45-3.65 (3H, m), 3.81-3.95 (1/2H, m), 4.02-4.19 (3H, m), 4.35-4.49 (1/2H, m), 5.14 (2H, s), 6.12-6.25 (1/3H, m), 6.54-6.63 (2/3H, m), 7.36 (5H, s)

质谱 (m/z) : 530 ($M^+ + 1$)

(8) N - [(R) - 1 - { 3 - 1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸 1 - (环己氧碳酰氧) 乙
酯

IR (薄膜) : 2920, 2850, 1740, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.00-1.83 (13H, m), 1.45 (9H, s),
1.53 (3H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 1.89-2.08 (5H, m), 2.02-
2.44 (4H, m), 2.52-2.73 (5H, m), 3.11-3.29 (2H,
m), 3.39-3.72 (3H, m), 3.88-4.31 (4H, m), 3.87-
4.48 (1H, m), 6.30-6.40 (1/3H, m), 6.60-6.69
(2/3H, m), 6.72-6.77 (1H, m)

质谱 (m/z) : 610 (M^++1)

(9) N - [(R) - 1 - { 3 - 1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 苯磺酰甲基 - β - 氨基丙酸叔
丁酯

IR (薄膜) : 3300, 1720, 1660, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.08-1.14 (2H, m), 1.42 (9H, s),
1.45 (9H, s), 1.52-1.87 (8H, m), 2.20-2.36 (3H,
m), 2.67-2.72 (4H, m), 3.27-3.38 (3H, m), 3.60-
3.70 (2H, m), 3.86-4.15 (3H, m), 4.48-4.60 (2H,
m), 7.58-7.62 (3H, m), 7.90-7.94 (2H, m)

质谱 (m/z) : 650 (M^++1)

(10) N - [(R) - 1 - { 3 - 1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - (正丁磺酰氨基甲基) - β -
氨基丙酸叔丁酯

IR (薄膜) : 3280, 1720, 1650, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.95 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.18-1.20

(2H, m), 1.45 (18H, s), 1.50-2.10 (15H, m),
 2.36-2.40 (3H, m), 2.48-2.72 (4H, m), 2.89-3.05
 (3H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.42-3.55 (1H, m),
 3.98-4.24 (3H, m), 4.90-5.10 (1H, m)

质谱 (m/z) : 645 (M^+1)

(1 1) N - [(R) - 1 - { 3 - 1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (4 - 甲氧基苯乙基) - β -
 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 2930, 2860, 1730, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.02-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s),
 1.53-1.89 (10H, m), 2.00-2.23 (1H, m), 2.29-2.73
 (9H, m), 3.16-3.59 (3H, m), 3.66 (3H, s), 3.78
 (3H, s), 3.91 (1H, dd, $J=13.8$ 和 3.6Hz), 4.08
 (2H, d, $J=12.7\text{Hz}$), 4.23-4.37 (1H, m), 6.72-6.80
 (1H, m), 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09 (2H, d,
 $J=8.6\text{Hz}$)

质谱 (m/z) : 588 (M^++1)

(1 2) N - [(R) - 1 - { 3 - 1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 - 哌啶基] 乙酸乙酯

IR (薄膜) : 2980, 2930, 2860, 1720, 1675, 1625 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.00-1.30 (4H, m), 1.45 (9H, s),
 1.53-1.87 (14H, m), 2.31-3.28 (11H, m),
 3.61-3.89 (2H, m), 4.03-4.16 (4H, m), 4.50-4.69
 (2H, m), 4.69-4.75 (1/3H, m), 5.13-5.28 (2/3H,
 m)

质谱 (m/z) : 522 (M^++1)

(1 3) N - [4 - { 3 (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 }
- 2 - 吗啉基碳酰] - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 2910, 2850, 1720, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.01-1.21 (1H, m), 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.45 (9H, m), 1.45-1.73 (6H, m), 2.30-2.47 (2H, m), 2.52-2.93 (5H, m), 3.04-3.16 (1H, m), 3.49-3.62 (3H, m), 3.86-4.38 (6H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.09-7.19 (1H, m)

质谱 (m/z) : 470 (M^++1)

(1 4) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 苯基 - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 2940, 2860, 1735, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.99-1.24 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-1.89 (9H, m), 2.00-2.16 (1H, m), 2.25-2.44 (3H, m), 2.61-2.96 (4H, m), 3.19-3.55 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.62-4.48 (4H, m), 5.37-5.47 (1H, m), 7.28-7.35 (5H, m)

质谱 (m/z) : 530 (M^++1)

(1 5) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (3, 4 - 二甲氧基苯乙基) - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 3290, 2980, 2925, 2850, 1720, 1650, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.02-1.23 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-1.94 (9H, m), 2.03-2.73 (11H, m), 3.18-3.67 (3H, m), 3.66 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.92-4.11 (2H, m), 4.23-4.47 (1H, m), 6.69-

6.81 (4H, m)

质谱 (m/z) : 618 (M^++1)

(1 6) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 羟甲基 - β - 氨基丙酸叔丁酯

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.08-1.18 (3H, m), 1.45 (18H, s), 1.56-1.99 (8H, m), 2.32-2.36 (3H, m), 2.50-2.73 (4H, m), 3.00-3.33 (2H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 3.69 (3H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.04-4.20 (4H, m), 6.92 和 7.27 (total 1H, br)

(1 7) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (3 - 甲氧基苯乙基) - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 3280, 1640, 1420, 1240, 1150, 860, 740, 680 cm^{-1}

NMR ($DMSO-d_6$, δ) : 0.80-1.15 (6H, m), 1.38 (9H, s), 1.50-1.96 (6H, m), 2.02-3.10 (16H, m), 3.55 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.95 (2H, m), 4.08-4.22 (1H, m), 6.73 (3H, m), 7.17 (1H, m), 7.84 (1H, m), 8.31 (1H, s)

质谱 (m/z) : 588 (M^++1)

(1 8) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - [2 - (3 - 吡啶基) 乙基] - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 3450, 1710, 1660, 1610 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.08-1.14 (1H, m), 1.42 (9H, s),

1.45-2.24 (18H, m), 2.34-2.79 (7H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.64 和 3.68 (合计 1H, s), 3.91-4.11 (2H, m), 4.37 (1H, br), 6.67-6.71 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.04-7.26 (2H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 8.14-8.20 (1H, m)

质谱 (m/z) : 597 (M^++1)

(19) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (3 - 三氟甲基苯乙基) - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 2980, 2925, 2860, 1720, 1645 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-1.72 (9H, m), 1.84-2.20 (3H, m), 2.34-2.77 (9H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.63-3.69 (4H, m), 3.80-3.81 (1H, m), 4.02-4.17 (2H, m), 4.25-4.39 (1H, m), 6.45-6.53 (1/3H, m), 6.89-6.93 (2/3H, m), 7.35-7.43 (4H, m)

质谱 (m/z) : 626 (M^++1)

(20) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (2 - 甲氧基苯乙基) - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 2990, 2930, 2860, 1725, 1660, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.53-2.15 (11H, m), 2.21-2.38 (3H, m), 2.48-2.66 (6H, m), 3.15-3.60 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.86-4.50 (4H, m), 6.23-6.35 (1H, m), 6.64 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.81-6.91 (2H, m), 7.09-7.19 (2H, m)

质谱 (m/z) : 588 (M^++1)

(2 1) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (3 , 4 - 亚甲二氧苯乙基) - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 2980, 2925, 2860, 1725, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.56 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.45-2.11 (8H, m), 2.34-2.73 (10H, m), 3.16-3.60 (3H, m), 3.66 (3H, s), 3.91 (1H, dd, $J=13.7$ 和 3.5Hz), 4.02-4.15 (2H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 5.91 (2H, s), 6.59-6.74 (3H, m), 6.79 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

质谱 (m/z) : 602 (M^++1)

(2 2) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙烯基 - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 3300, 1720, 1680, 1630, 1530 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.03-1.21 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.52-2.05 (10H, m), 2.33-2.41 (3H, m), 2.55-2.73 (4H, m), 3.27-3.54 (2H, m), 4.07-4.18 (5H, m), 4.62-4.90 (1H, m), 5.12-5.24 (2H, m), 5.76-5.92 (1H, m), 6.64-6.68, 6.88-6.92 (合计 1H, m)

质谱 (m/z) : 494 (M^++1)

(2 3) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸乙酯

80

IR (薄膜) : 3250, 1730, 1670, 1630, 1610 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.50 (9H, s), 1.52-2.03 (9H, m), 1.98 (1H, s), 2.28-2.40 (4H, m), 2.62-2.73 (4H, m), 3.21-3.62 (2H, m), 4.07-4.23 (5H, m), 5.08-5.12 (1H, m), 7.06 和 7.28 (合计 1H, br)

(24) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 丙炔基氨基碳酰 - β - 氨基丙酸苄酯

IR (薄膜) : 3020, 2910, 2840, 1720, 1640, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.98-1.19 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.71 (7H, m), 1.84-2.04 (2H, m), 2.20-2.40 (4H, m), 2.60-3.10 (5H, m), 3.16-3.36 (2H, m), 3.54-3.91 (1H, m), 3.97-4.44 (5H, m), 4.79 (1H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 5.14 (2H, s), 6.81-6.89 (1H, m), 7.35 (5H, s)

质谱 (m/z) : 611 (M^++1)

(25) N - [1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 3280, 1730, 1670, 1630, 1530 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.8-1.18 (2H, m), 1.26-1.33 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.59-1.69 (2H, m), 1.64 (3H, s), 2.09-2.31 (5H, m), 2.61-2.96 (5H, m), 3.44-3.76 (4H, m), 4.15-4.19 (2H, m), 4.22 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 5.05-5.12 (1H, m), 6.50-6.70 (1H, m)

(2 6) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 - 甲基 - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 3260, 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.08-1.45 (4H, m), 1.52 (9H, s),
1.60-1.63 (7H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.25-2.39
(3H, m), 2.62-2.73 (3H, m), 3.24-3.56 (5H, m),
3.71 (3H, s), 3.56-3.70 (1H, m), 4.05-4.11 (3H,
m), 6.42-6.58 (1H, m)

质谱 (m/z) : 468 ($M^+ + 1$)

(2 7) N - [(S) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 乙炔基 - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 2980, 2930, 2860, 1730, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.01-1.21 (2H, m), 1.28 (3H, t,
 $J=7.1\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.40-1.80 (7H, m), 1.88-
2.00 (2H, m), 2.28 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 2.32-2.46
(3H, m), 2.61-2.74 (6H, m), 3.33 (1H, dd, $J=13.6$
and 9.2Hz), 4.02-4.14 (3H, m), 4.19 (2H, q,
 $J=7.1\text{Hz}$), 5.03-5.14 (1H, m), 6.68-7.02 (1H, m)

质谱 (m/z) : 492 ($M^+ + 1$)

(2 8) 4 - [3 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰氨基 } - 1 - 哌啶基] - 4 - 氧代 - 丁酸甲酯

IR (薄膜) : 2970, 2920, 2850, 1725, 1650, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.98-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s),
1.53-1.92 (9H, m), 2.23 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.36-
2.99 (6H, m), 3.15-3.59 (3H, m), 3.69 (3H, s),
3.74-3.92 (1H, m), 4.00-4.13 (3H, m), 6.09 和
6.24 (合计 1H, d, $J=6.5$ 和 7.6Hz)

质谱 (m/z) : 354 ($M^+ + 1 - \text{Boc}$)

(29) 4 - [3 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰氨基 } 哌啶基] - 4 - 氧代 - 2 (S) - 苄氧碳酰氨基丁酸叔丁酯

IR (薄膜) : 2950, 2900, 2850, 1700, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.97-1.19 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.52-2.05 (9H, m), 2.14-2.33 (2H, m), 2.45-2.74 (4H, m), 2.88-3.58 (3H, m), 3.73-4.48 (5H, m), 4.81-5.19 (3H, m), 6.75-6.79 和 6.76-6.82 (合计 1H, m), 7.34 (5H, s)

质谱 (m/z) : 645 ($M^+ + 1$)

(30) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 3300, 1730, 1660 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.08-1.13 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.54-1.74 (10H, m), 2.06 (3H, s), 2.25-2.47 (4H, m), 2.62-2.74 (2H, m), 3.25-3.38 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.03-4.26 (6H, m), 4.72-4.76 (1H, m), 7.19-7.26 (1H, m)

质谱 (m/z) : 525 ($M^+ + 1$)

(31) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 - 哌啶基甲酸乙酯

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 0.82-1.09 (2H, m), 1.17 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.38 (9H, s), 1.31-1.99 (11H, m), 2.25-2.39 (2H, m), 2.53-3.14 (8H, m), 3.32-4.08

(6H, m), 4.03 (2H, q, J=7.1Hz), 4.16-4.37 (2H, m)

质谱 (m/z) : 508 ($M^+ + 1$)

(3 2) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 - 苄基 - β - 氨基丙酸乙酯

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.84-1.21 (5H, m), 1.38 (9H, s), 1.38-1.89 (11H, m), 2.26-2.37 (2H, m), 2.52-3.29 (9H, m), 3.68-4.08 (4H, m), 4.13-4.41 (1H, m), 7.14-7.31 (5H, m), 7.95-8.12 (1H, m)

质谱 (m/z) : 558 ($M^+ + 1$)

(3 3) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 - 苄基 - β - 氨基丙酸乙酯

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.85-1.07 (2H, m), 1.14 (3H, t, J=7.1Hz), 1.38 (9H, s), 1.38-1.86 (9H, m), 1.99-2.43 (3H, m), 2.51-3.08 (4H, m), 3.33-4.34 (9H, m), 7.28-7.38 (5H, m), 7.96-8.12 (1H, m)

质谱 (m/z) : 544 ($M^+ + 1$)

实例 2

(1) 在搅拌下在 0℃ 将 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲氨基丙基) 碳化二亚胺 (ml) 加入到由 2 (S) - (叔丁氧碳酰) 氨基 - β - 氨基丙酸乙酯 (2.89g)、(R) - 1 - [3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰] - 3 - 哌啶羧酸 (5.02g) 和 1 - 羟基苯并三唑 (1.69g) 及 N, N - 二甲基甲酰胺 (2.27ml) 组成的混合物中。在室温下搅拌过夜后, 将该混合物倒入到水中并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、盐水洗涤后用 $MgSO_4$ 干燥, 并在真空中蒸发。残留物用硅胶柱

进行色谱提纯，用100：1的CHCl₃：MeOH洗脱，得到N-[(R)-1-{3-(1-苄氧碳酰-4-哌啶基)丙酰}-3-哌啶基碳酰]-2(S)-(叔丁氧碳酰)氨基-β-氨基丙酸乙酯(6.0g)。

IR (薄膜)：2970, 2930, 2850, 1720, 1680 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ)：1.04-1.34 (6H, m), 1.47 (9H, s),
1.47-1.81 (9H, m), 2.18-2.49 (3H, m), 2.70-2.82
(2H, m), 3.18-3.40 (2H, m), 3.46-3.60 (2H, m),
3.91-4.25 (6H, m), 4.33-4.45 (1H, m), 5.12 (2H,
s), 5.86-5.96 和 7.09-7.17 (合计 1H, m), 7.32-
7.36 (5H, m)

质谱 (m/z)：617 (M⁺+1)

按照类似于实例2(1)的方法制得了下列化合物。

(2) N-[1-{3-(1-苄氧碳酰-4-哌啶基)丙酰}-3-哌啶基碳酰]-3-甲基-β-氨基丙酸甲酯

IR (薄膜)：3050, 2930, 2850, 1730, 1680, 1635 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ)：1.02-1.30 (5H, m), 1.40-2.69 (14H,
m), 2.76 (2H, t, J=12.9Hz), 3.19-3.68 (5+1/2H,
m), 3.83-4.01 (1/2H, m), 4.10-4.50 (4h, m), 5.12
(2h, s), 6.30-6.39 (1/3H, m), 6.50-6.54 (1/3H,
m), 6.68-6.72 (1/3H, m), 7.30-7.37 (5H, m)

质谱 (m/z)：502 (M⁺+1)

(3) N-[(R)-1-{2-(1-苄氧碳酰-4-哌啶氧基)乙酰}-3-哌啶基碳酰]-β-氨基丙酸乙酯

IR (薄膜)：3300, 2940, 2870, 1720, 1680, 1640 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ)：1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.43-1.96
(8H, m), 2.19-2.34 (1H, m), 2.51 (2H, t,

J=6.0Hz), 3.05-3.31 (4H, m), 3.47-3.63 (3H, m),
3.69-3.96 (3H, m), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 4.17-
4.37 (3H, m), 5.12 (2H, s), 6.30-6.38 (1/3H, m),
6.51-6.59 (2/3H, m), 7.30-7.37 (5H, m)

质谱 (m/z) : 504 ($M^+ + 1$)

(4) N - [(R) - 1 - { 2 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶氧基)
乙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 乙炔基 - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 2930, 2860, 1720, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45-1.97

(8H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 2.27 (1H, d,
J=1.5Hz), 2.70 (2H, t, J=5.7Hz), 3.13-3.29 (4H,
m), 3.54-3.64 (1H, m), 3.75-4.04 (3H, m), 4.07-
4.37 (5H, m), 5.03-5.12 (1H, m), 5.12 (2H, s),
6.66-6.97 (1H, m), 7.30-7.36 (5H, m)

质谱 (m/z) : 528 ($M^+ + 1$)

(5) N - [(S) - 1 - { 2 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶氧基)
乙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 3305, 2940, 2860, 1720, 1680, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.41-1.68

(4H, m), 1.76-1.97 (4H, m), 2.19-2.34 (1H, m),
2.51 (2H, t, J=5.9Hz), 3.06-3.31 (4H, m), 3.47-
3.61 (3H, m), 3.70-4.00 (3H, m), 4.15 (2H, q,
J=7.1Hz), 4.14-4.37 (3H, m), 5.12 (2H, s), 6.23-
6.34 (1/3H, m), 6.44-6.53 (2/3H, m), 7.32-7.37
(5H, m)

质谱 (m/z) : 504 ($M^+ + 1$)

(6) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (R) - 叔丁氧碳酰氨基 - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 3000, 2970, 2930, 2850, 1740, 1680,
1650, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.03-1.24 (2H, m), 1.44 (9H, s),
1.53-2.05 (9H, m), 2.20-2.44 (3H, m), 2.60-2.84
(2H, m), 3.19-3.61 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.85-
4.47 (5H, m), 5.12 (2H, s), 5.51-5.67 (1H, m),
6.44-6.51 和 6.74-6.81 (合计 1H, m), 7.30-7.37
(5H, m)

质谱 (m/z) : 603 ($M^+ + 1$)

实例 3

(1) 在搅拌下在 0°C 将 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲氨基丙基)
碳化二亚胺 (1.14ml) 加入到由 N - [(3 - 哌啶基) 碳酰] - β -
氨基丙酸甲酯盐酸盐 (1.57g)、3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶
基) 丙酸 (1.61g) 和 1 - 羟基苯并三唑 (0.96g) 及 N, N - 二甲基甲
酰胺 (16 ml) 组成的混合物中。在室温下搅拌 1 小时后, 将该混合
物倒入到水中并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、盐水洗涤后用 MgSO_4
干燥, 并在真空中蒸发。残留物用硅胶柱进行色谱提纯, 用 100 : 1
的 CHCl_3 : MeOH 洗脱, 得到 N - [1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4
- 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸甲酯油状物
(2.19g)。

IR (薄膜) : 3410, 3280, 3070, 2910, 2850, 1725,
1680, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.03-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s),
1.45-2.05 (10H, m), 2.23-2.39 (3H, m), 2.49-2.73
(4H, m), 3.18-3.64 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.81-

4.23 和 4.36-4.49 (合计 3H, m), 6.23-6.35 和
6.52-6.62 (合计 1H, m)

质谱 (m/z) : 454 ($M^+ + 1$)

按照类似于实例 3 (1) 的方法制得了下列化合物。

(2) N - [1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 }
- 4 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸甲酯

mp : 79°C

IR (液体石蜡): 3290, 3100, 1740, 1690, 1640, 1615 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s),
1.52-1.77 (7H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 2.23-2.38
(3H, m), 2.54 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.62-2.73 (3H,
m), 2.99-3.10 (1H, m), 3.52 (2H, q, $J=5.8\text{Hz}$),
3.71 (3H, s), 3.82-3.95 (1H, m), 4.02-4.15 (2H,
m), 4.53-4.67 (1H, m), 6.20-6.29 (1H, m)

质谱 (m/z) : 454 ($M^+ + 1$)

(3) N - [2 - [1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
- 丙酰 } - 4 - 哌啶基] 乙酰] - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 3300, 1730, 1660 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.08-1.14 (4H, m), 1.45 (9H, s),
1.52-1.76 (9H, m), 2.05-2.07 (2H, m), 2.29-2.37
(2H, m), 2.52-2.73 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m),
3.48-3.57 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.78-3.82 (1H,
m), 4.04-4.08 (2H, m), 4.58-4.64 (1H, m), 6.04-
6.08 (1H, m)

质谱 (m/z) : 468 ($M^+ + 1$)

(4) N - [1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) - 丙
酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - N - 甲基 - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 3450, 2900, 1720, 1670, 1650, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.08-1.36 (2H, m), 1.45 (9H, s),
1.50-1.87 (10H, m), 2.36-2.45 (2H, m), 2.53-2.72
(6H, m), 2.91, 3.11 (合计 3H, s), 3.60-3.70
(3H, m), 3.80-3.88 (1H, m), 4.05-4.60 (2H, m),
4.60-4.66 (1H, m)

质谱 (m/z) : 468 (M^+)

(5) N - [2 - [1 - { 2 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
- 乙酰 } - 3 - 哌啶基] 乙酰] - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 3300, 2920, 2850, 1730, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.03-1.30 (3H, m), 1.30-2.11 (12H,
m), 1.45 (9H, s), 2.13-2.19 (1/2H, m), 2.25 (2H,
d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.52-2.60 (2H, m), 2.64-2.81
(2+1/2H, m), 3.05-3.15 (1/2H, m), 3.23-3.36
(1/2H, m), 3.48-3.57 (2+1/2H, m), 3.70 (3H, d,
 $J=1.5\text{Hz}$), 4.31-4.44 (1/2H, m), 6.07-6.17 (1/2H,
m), 6.59-6.69 (1/2H, m)

质谱 (m/z) : 454 (M^++1)

(6) N - [1 - { 4 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) - 丁
酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 氨基乙酸甲酯

IR (薄膜) : 3280, 2910, 2650, 1740 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.99-1.36 (4H, m), 1.45 (9H, s),
1.53-2.30 (9H, m), 2.31-2.54 (3H, m), 2.61-2.75
(2H, m), 3.44-3.55 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.78-
4.20 和 4.37-4.52 (合计 7H, m), 6.25-6.35 和
6.96-7.04 (合计 1H, m)

质谱 (m/z) : 454 (M^++1)

(7) N - [2 - [1 - { 2 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 亚哌啶基) 乙酰 } - 3 - 哌啶基] 乙酰] - β - 氨基丙酸甲酯

mp : 121°C

IR (液体石蜡): 3320, 1735, 1680, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.15-1.80 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.80-2.11 (4H, m), 2.25 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 2.56 (2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 2.74-2.87 (1H, m), 3.10-3.40 (1H, m), 3.43-3.55 (6+1/2H, m), 3.70 (3H, s), 3.82-3.96 (1H, m), 4.29-4.42 (1/2H, m), 5.86 (1H, s), 6.10-6.23 和 6.65-6.80 (合计 1H, m)

质谱 (m/z) : 452 (M^++1)

(8) N - [1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) - 丙酰 } - 3 - 哌啶基] 琥珀酰胺酸甲酯

IR (薄膜) : 2960, 2920, 2850, 1725, 1650, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.53-1.99 (9H, m), 2.31-2.48 (4H, m), 2.60-2.76 (4H, m), 3.04-3.44 (2H, m), 3.60-3.95 (3H, m), 3.69 (3H, s), 4.03-4.11 (2H, m), 5.70-5.93 (1H, m)

质谱 (m/z) : 454 (M^++1)

(9) N - [2 - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基] 乙酰] 氨基乙酸甲酯

IR (薄膜) : 2920, 2850, 1740, 1675, 1615 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.01-1.80 (10H, m), 1.80-2.43 (6H, m), 2.63-2.88 (3H, m), 3.37-3.69 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.82-3.95 (1/2H, m), 4.01-4.29 (4H, m), 4.29-4.42 (1/2H, m), 5.12 (2H, s), 6.01-6.10 (1/2H, m), 6.99-7.08 (1/2H, m), 7.30-7.37 (5H,

m)

质谱 (m/z) : 488 (M^++1)

(1 0) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 }
- 3 - 哌啶基] - 2 (S) - (叔丁氧碳酰氨基) 琥珀酰胺酸乙酯

IR (薄膜) : 3300, 2930, 2860, 1735, 1680, 1635 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.01-1.27 (2H, m), 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.49-1.98 (9H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.68-2.84 (4H, m), 2.96-3.17 (1H, m), 3.35-3.53 (1H, m), 3.62-4.23 (5H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.43-4.54 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.58-5.74 (1H, m), 5.83-5.96 (1H, m), 7.35-7.37 (5H, m)

质谱 (m/z) : 617 (M^++1)

(1 1) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 }
- 3 - 哌啶基] - 3 (S) - (叔丁氧碳酰氨基) 琥珀酰胺酸甲酯

IR (薄膜) : 3000, 2940, 2860, 1720, 1680, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.03-1.24 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.52-1.78 (11H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.60-3.39 (6H, m), 3.70 (3H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 3.64-3.95 (2H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 4.38-4.49 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.62-5.75 和 6.55-6.69 (合计 1H, m), 7.35-7.37 (5H, m)

质谱 (m/z) : 603 (M^++1)

(1 2) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 }
- 3 - 哌啶基] - 3 (R) - (叔丁氧碳酰氨基) 琥珀酰胺酸乙酯

IR (薄膜) : 2960, 2910, 2840, 1710, 1680, 1660,
1640 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.03-1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.46 (9H, s), 1.46-1.98 (9H, m), 2.35 (2H, t, J=7.9Hz), 2.59-3.52 (6H, m), 3.65-3.98 (3H, m), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 4.09-4.20 (2H, m), 4.39-4.49 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.62-5.76 (1H, m), 6.59-6.61 (1H, m), 7.29-7.37 (5H, m)

质谱 (m/z) : 617 (M⁺+1)

实例 4

(1) 将 N-[(R)-3-(1-苄氧碳酰)-哌啶基碳酰]-2 (S)-苯甲酰氨基-β-氨基丙酸乙酯 (230mg) 和 10% Pd-C (50mg, 50% 含湿) 在乙醇 (5ml) 和四氢呋喃 (3ml) 中的混合物在大气压力下加氢 1 小时。过滤除去催化剂后, 将滤液在真空中浓缩。残留物 3-(1-叔丁氧碳酰-4-哌啶基) 丙酸 (123mg) 和 1-羟基苯并三唑 (65mg) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中, 并在 0℃ 在搅拌下加入 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺 (87 μl)。在室温下搅拌 1 小时后, 将该混合物倒入到水中并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、盐水洗涤后用 MgSO₄ 干燥, 并在真空中蒸发。残留物用硅胶柱进行色谱提纯, 用 100:1 的 CHCl₃: MeOH 洗脱, 得到 N-[(R)-1-{3-(1-叔丁氧碳酰-4-哌啶基) 丙酰}-3-哌啶基碳酰]-2 (S)-苯甲酰氨基-β-氨基丙酸乙酯油状物 (213mg)。

IR (薄膜) : 2960, 2920, 2850, 1730, 1650 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.85-1.33 (2H, m), 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.45-2.12 (9H, m), 2.20-2.70 (7H, m), 3.14-3.79 (4H, m), 3.97-4.30 (5H,

m), 4.80-4.96 (1H, m), 7.39-7.48 (3H, m), 7.51-7.60 (2/3H, m), 7.8-7.84 (1/3H, m), 7.96-8.04 (2H, m)

质谱 (m/z) : 587 ($M^+ + 1$)

按照类似于实例 4 (1) 的方法制得了下述化合物。

(2) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (正丁磺酰氨基) - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 2910, 2850, 1720, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.02-1.38 (2H, m), 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.45-1.89 (13H, m), 1.27-2.51 (4H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 2.97-3.05 (2H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 4.01-4.30 (7H, m), 6.18 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.35-7.42 (1H, m)

质谱 (m/z) : 603 ($M^+ + 1$)

(3) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (苯磺酰氨基) - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 3400, 1720, 1645, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.14 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.08-1.17 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.46-1.77 (9H, m), 2.24-2.50 (4H, m), 2.56-2.78 (2H, m), 3.17-3.34 (2H, m), 3.58-3.73 (1H, m), 3.87-4.23 (7H, m), 6.48 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.19-7.27 (1H, m), 7.45-7.56 (3H, m), 7.81-7.88 (2H, m)

质谱 (m/z) : 623 ($M^+ + 1$)

实例 5

在 -15°C 在搅拌下将 N -甲基吗啉 (0.09ml) 和氯甲酸异丁酯 (0.1ml) 加入到 3-(1-苄氧碳酸酯-4-哌啶基)丙酸 (0.18g) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (3 ml) 溶液中。在 -15°C 搅拌 2 小时后, 加入 N -[(1,2,3,4-四氢-3-喹啉基)碳酸酯]- β -氨基丙酸乙酯 (0.22g) 和 N -甲基吗啉 (0.12ml) 在四氢呋喃 (2 ml) 中的溶液。在 0°C 搅拌 2 小时和室温下搅拌过夜后, 将混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。萃取物用 5% KHSO_4 水溶液、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 并在真空下蒸发。残留物在硅胶上用色谱法提纯, 用 100:1 的三氯甲烷/甲醇洗脱, 得到 N -[1-{3-(1-苄氧碳酸酯-4-哌啶基)丙酰}-1,2,3,4-四氢-3-喹啉基碳酸酯]- β -氨基丙酸乙酯油状物 (0.18g)。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.01-1.14 (2H, m), 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.54-1.65 (4H, m), 2.48-2.56 (4H, m), 2.65-2.83 (3H, m), 2.95-3.07 (2H, m), 3.53 (2H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 3.72-3.87 (1H, m), 4.05-4.21 (4H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 6.60-6.67 (1H, m), 7.00-7.36 (9H, m)

质谱 (m/z) : 550 (M^++1)

实例 6

将 N -苄基甲氧碳酸酯-3-氨基-3(S)-氰基丙酸叔丁酯 (0.3g) 的二乙胺 (6 ml) 溶液搅拌 1 小时, 然后在真空下浓缩。残留物在硅胶上用柱色谱法提纯, 用 100:3 的三氯甲烷/甲醇洗脱得到一种油状物。在搅拌下于 0°C 将 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺 (283 μl) 加入到由上述的油状物 (212mg)、(R)-1-

[3 - (叔丁氧碳酰) - 4 - 哌啶基) 丙酰] - 3 - 哌啶] 甲酸 (571mg) 和 1 - 羟基苯并三唑 (209mg) 及 N, N - 二甲基甲酰胺 (4 ml) 组成的混合物中。在室温下搅拌过夜后, 将该混合物倒入到水中并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、盐水洗涤后用 MgSO_4 干燥, 并在真空中蒸发。残留物用硅胶柱进行色谱提纯, 用 100 : 1 的 CHCl_3 : MeOH 洗脱, 得到 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 氰基 - β - 氨基丙酸叔丁酯 (0.4g)。

IR (薄膜) : 2980, 2930, 2860, 2250, 1720, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.05-1.25 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.54-2.09 (10H, m), 2.32-2.39 (3H, m), 2.61-2.79 (2H, m), 2.74 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.23-3.62 (3H, m), 4.00-4.14 (2H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 7.51 (1h, d, $J=8.4\text{Hz}$)

质谱 (m/z) : 521 (M^++1)

实例 7

(1) 在搅拌下于 0 $^{\circ}\text{C}$ 把 4 N HCl 在乙酸乙酯 (24.2ml) 中的溶液加入到 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 叔丁氧碳酰) 氨基 - β - 氨基丙酸乙酯 (5.98g) 的乙酸乙酯 (60 ml) 溶液中。在室温下搅拌 2 小时后过滤收集所生成的沉淀物, 得到 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 氨基 - β - 氨基丙酸乙酯盐酸盐 (3.41g)。

IR (液体石蜡) : 1745, 1695, 1650 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 0.89-1.10 (2H, m), 1.19-1.91

(13H, m), 2.11-2.43 (3H, m), 2.57-3.17 (4H, m),
3.46-4.38 (4H, m), 5.06 (7H, s), 7.28-7.42 (5H,
m)

质谱 (m/z) : 517 (M^++1) 游离化合物

按照类似于实例 7 (1) 的方法制得了下述化合物。

(2) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } -
3 - 哌啶基] - 2 (S) - 氨基琥珀酰胺酸乙酯盐酸盐

IR (液体石蜡): 1730, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.17 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.33-1.51
(6H, m), 1.60-1.84 (5H, m), 2.22-2.37 (2H, m),
2.69-3.06 (7H, m), 3.51-3.87 (2H, m), 3.94-4.05
(1H, m), 4.12-4.29 (4H, m), 5.06 (2H, s), 7.30-
7.42 (5H, m), 8.27-8.43 (1H, m)

质谱 (m/z) : 517 (M^++1) 游离化合物

(3) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基] 碳酰] - 2 (R) - 氨基 - β - 氨基丙酸甲酯盐
酸盐

IR (液体石蜡): 1740, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_5 , δ) : 0.90-1.09 (2H, m), 1.21-1.91
(13H, m), 2.11-2.43 (4H, m), 2.61-3.17 (6H, m),
3.45-4.46 (5H, m), 5.06 (2H, s), 7.30-7.42 (5H,
m), 8.38-8.59 (1H, m)

质谱 (m/z) : 503 (M^++1) 游离化合物

(4) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } -
3 - 哌啶基] - 2 (S) - 氨基琥珀酰胺酸甲酯盐酸盐

mp : 75°C

IR (液体石蜡): 1725, 1670, 1640, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 0.90-1.09 (2H, m), 1.31-1.88 (11H, m), 2.20-2.38 (2H, m), 2.60-3.25 (7H, m), 3.49-3.74 (2H, m), 3.91-4.09 (4H, m), 5.06 (2H, s), 7.35 (5H, s), 8.66-8.84 (1H, m).

质谱 (m/z) : 503 (M^++1) 游离化合物

(5) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基] - 3 (R) - 氨基琥珀酰胺酸乙酯盐酸盐

IR (KBr, 压片) : 2939, 2864, 1732, 1684, 1616 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 0.90-1.09 (2H, m), 1.20 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.37-1.53 (6H, m), 1.60-1.86 (4H, m), 2.20-2.39 (2H, m), 2.60-3.26 (6H, m), 3.51-3.73 (2H, m), 3.88-4.28 (3H, m), 4.09 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.06 (2H, s), 7.30-7.42 (5H, m), 8.64-8.75 (1H, m)

质谱 (m/z) : 517 (M^++1) 游离化合物

实例 8

(1) 在搅拌下于 0 °C 把三乙胺 (150 μl) 和乙酰氯 (38 μl) 加入到 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 氨基 - β - 氨基丙酸乙酯盐酸盐 (270mg) 的二氯甲烷 (4 ml) 溶液中。在室温下搅拌 2 小时后, 将该混合物倒入到水中并用二氯甲烷萃取。萃取液用水、饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤后用 MgSO_4 干燥, 并在真空中蒸发。残留物用硅胶柱进行色谱提纯, 用 100 : 1 的 CHCl_3 : MeOH 洗脱, 得到 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸乙酯油状物 (130g)。

IR (薄膜) : 3290, 3060, 3000, 2930, 2850, 1725,
1675, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.06-1.34 (2H, m), 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.41-1.76 (10H, m), 2.09 (3H, s), 2.31-2.50 (3H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.16-3.31 (3H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 4.05-4.34 (6H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 5.12 (2H, m), 7.05-7.22 (1H, m), 7.26-7.37 (5H, m)

质谱 (m/z) : 559 (M^++1)

按照类似于实例 8 (1) 的方法制得了下述化合物。

(2) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 正己酰氨基 - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 3000, 2940, 2870, 1735, 1655, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.89 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.12-1.38 (12H, m), 1.51-1.75 (7H, m), 2.24-2.51 (5H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 3.25-3.70 (7H, m), 4.05-4.25 (5H, m), 4.69-4.80 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.03-7.15 (1H, m), 7.30-7.38 (5H, m)

质谱 (m/z) : 615 (M^++1)

(3) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (4 - 氯苯甲酰氨基) - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 3000, 2930, 2860, 1740, 1680, 1650,
1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.89-1.13 (2H, m), 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.29-1.80 (11H, m), 2.20-2.55 (3H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 3.12-3.28 (2H, m), 3.32-3.42

(1H, m), 3.61-3.79 (1H, m), 4.07-4.42 (5H, m),
 4.90-4.98 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.35-7.43 (6H,
 m), 7.41 (2H, d, J=8.6Hz), 8.00 (2H, d, J=8.6Hz)
 质谱 (m/z) : 655 (M⁺+1)

(4) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酸酯 - 4 - 哌啶基)
 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酸酯] - 2 (S) - 4 - 甲氧基苯甲酰氨基 - β -
 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 2920, 1730, 1685, 1630, 1600 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 0.84-1.80 (13H, m), 1.29 (3H, t,
 J=7.1Hz), 2.26-2.56 (3H, m), 2.64-2.80 (2H, m),
 3.15-3.86 (3H, m), 3.83 (3H, s), 4.05-4.38 and
 5.87-5.97 (total 6H, m), 5.11 (2H, s), 5.92 (2H,
 d, J=8.8Hz), 7.33-7.45 (6H, m), 7.75-7.81 (1H,
 m), 8.00 (2H, d, J=8.8Hz)
 质谱 (m/z) : 651 (M⁺+1)

(5) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酸酯 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } -
 3 - 哌啶基] - 2 (S) - 苯甲酰氨基琥珀酰胺酸乙酯

IR (薄膜) : 2920, 1730, 1680, 1640 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ) : 1.03-1.33 (3H, m), 1.29 (3H, t,
 J=7.1Hz), 1.38-1.97 (8H, m), 2.22-2.40 (2H, m),
 2.64-3.13 (5H, m), 3.34-4.00 (4H, m), 4.08-4.28
 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.91-5.01 (1H,
 m), 5.12 (2H, s), 5.86-6.00 (1H, m), 7.28-7.36
 (5H, m), 7.41-7.56 (4H, m), 7.78-7.87 (2H, m)
 质谱 (m/z) : 621 (M⁺+1)

(6) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 环丙基碳酰氨基 - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 3000, 2930, 2860, 1730, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.73-1.37 (6H, m), 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.40-1.80 (11H, m), 2.31-2.54 (3H, m), 2.68-2.88 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 4.08-4.32 (6H, m), 4.72-4.81 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.70-6.80 和 7.08-7.15 (合计 1H, m), 7.21-7.48 (6H, m)

质谱 (m/z) : 585 (M^++1)

(7) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (R) - 苯甲酰氨基 - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 3060, 3010, 2960, 2860, 1740, 1690, 1640, 1610 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.99-1.21 (2H, m), 1.32-1.87 (8H, m), 2.03-2.48 (2H, m), 2.33 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.62-2.83 (2H, m), 3.36-3.45 (2H, m), 3.62-3.80 和 4.33-4.44 (合计 4H, m), 3.77 (3H, s), 4.10-4.22 (2H, m), 4.70-4.86 (1H, m), 5.11 (2H, s), 7.29-7.59 (9H, m), 7.81-7.89 (2H, m), 8.04-8.09 (1H, m)

质谱 (m/z) : 607 (M^++1)

(8) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基] - 3 (S) - 苯甲酰氨基琥珀酰胺酸甲酯

IR (薄膜) : 3000, 2940, 2860, 1735, 1680, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.98-1.24 (2H, m), 1.34-1.95 (9H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 2.66-2.83 (3H, m), 3.01-4.00 (6H, m), 4.15 (3H, s), 4.07-4.23 (2H, m), 4.89-5.00 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.88-7.20 (1H, m), 7.31-7.37 (5H, m), 7.43-7.56 (3H, m), 7.78-7.89 (3H, m)

质谱 (m/z) : 607 (M^++1)

(9) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基] - 2 (S) - 乙酰氨基琥珀酰胺酸乙酯

IR (薄膜) : 3050, 2990, 2920, 2850, 1725, 1650, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.04-1.24 (2H, m), 1.27-1.28 (合计 3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.41-1.99 (9H, m), 2.03 (3H, s), 2.31-2.41 (2H, m), 2.69-3.16 (5H, m), 3.34-4.05 (4H, m), 4.11-4.24 (2H, m), 4.22 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.71-4.82 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.02 和 6.09 (合计 1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.71-6.88 (1H, m), 7.30-7.37 (5H, m)

质谱 (m/z) : 559 (M^++1)

(10) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (R) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸甲酯

IR (薄膜) : 2940, 2850, 1740, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.03-1.28 (2H, m), 1.40-1.79 (9H, m), 2.03 (3H, s), 2.20-2.40 (3H, m), 2.64-2.84 (2H, m), 3.20-3.69 (5H, m), 3.75 (3H, s), 3.82-3.89 (1H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 4.55-4.68 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.00-7.09 (2H, m), 7.27-7.37

(5H, m)

质谱 (m/z) : 545 ($M^+ + 1$)

(11) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 }
- 3 - 哌啶基] - 3 (R) - 苯甲酰氨基琥珀酰胺酸乙酯

IR (薄膜) : 2990, 2920, 2850, 1720, 1660, 1635 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.96-1.16 (2H, m), 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.40-1.95 (9H, m), 2.10-2.40 (2H, m), 2.63-2.84 (3H, m), 2.99-3.15 (2H, m), 5.22-3.41 (1H, m), 3.54-4.00 (3H, m), 4.09-4.27 (4H, m), 4.86-5.00 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.89-7.20 (1H, m), 7.30-7.37 (5H, m), 7.41-7.55 (3H, m), 7.65-7.84 (3H, m)

质谱 (m/z) : 621 ($M^+ + 1$)

(12) 4 - [3 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰氨基 } - 1 - 哌啶基] - 4 - 氧代 - 2 (S) - 苯甲酰氨基丁酸叔丁酯

IR (薄膜) : 3050, 2970, 2930, 2850, 1750, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.94-1.20 (2H, m), 1.45-1.79 (10H, m), 1.45 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.12-2.39 (7H, m), 2.52-2.80 (3H, m), 3.87-4.36 (4H, m), 7.31-7.58 (4H, m), 7.75-7.85 (2H, m)

质谱 (m/z) : 615 ($M^+ + 1$)

实例 9

(1) 在搅拌下于 0℃ 把 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲氨基丙基) 碳化二亚胺 (0.33ml) 加入到由 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 氨基 - β - 氨基丙酸乙酯盐酸盐 (1g)、3 - 甲氧基丙酸 (0.17ml) 和 1 - 羟基苯并三唑及 N, N - 二甲基甲酰胺 (10ml) 组成的混合物中。在

室温下搅拌过夜后，将该混合物倒入到水中并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、盐水洗涤后用 MgSO_4 干燥，并在真空中蒸发。残留物用硅胶柱进行色谱提纯，用100:1的 CHCl_3 :MeOH洗脱，得到N-[(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酸酯 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酸酯] - 2 (S) - (3 - 甲氧基丙酰氨基 - β - 氨基丙酸乙酯油状物 (0.59g)。

IR (薄膜) : 3050, 2980, 2860, 1730, 1660, 1640, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.05-1.33 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.42-1.82 (14H, m), 2.11-2.61 (4H, m), 2.67-2.84 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.40-3.57 (2H, m), 3.61-3.76 (2H, m), 3.85-4.03 (1H, m), 4.12-4.26 (4H, m), 4.67-4.76 和 6.93-7.06 (合计 1H, m), 5.12 (2H, s), 7.32-7.39 (6H, m)

质谱 (m/z) : 603 (M^++1)

按照类似于实例 9 (1) 的方法制得下列化合物。

(2) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酸酯 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酸酯] - 2 (S) - (4 - 羟基苯甲酰氨基) - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 2930, 1735, 1650, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.89-1.15 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.30-1.82 (9H, m), 2.18-2.51 (4H, m), 2.60-2.79 (2H, m), 3.11-3.86 (4H, m), 4.01-4.30 (6H, m), 4.76-4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.79-6.87 (2H, m), 7.29-7.36 (5H, m), 7.50-7.58 和 7.65-7.72 (合计 2H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.25-8.30 和 8.60-8.70 (合计 1H, br)

质谱 (m/z) : 637 (M^++1)

(3) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (4 - 联苯基碳酰氨基) - β - 氨基丙酸乙酯

IR (薄膜) : 2930, 2850, 1735, 1660, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.90-1.15 (2H, m), 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.34-1.80 (10H, m), 2.29-2.77 (5H, m), 3.13-3.71 (4H, m), 4.02-4.40 (5H, m), 4.93-5.03 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.34 (5H, s), 7.36-7.51 (4H, m), 7.59-7.69 (4H, m), 7.80-7.99 (1H, m), 8.11 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

质谱 (m/z) : 697 (M^++1)

实例 10

(1) 在搅拌下于 0 $^{\circ}\text{C}$ 把氢氧化锂 (0.35g) 加入到由 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 乙炔基 - β - 氨基丙酸乙酯 (1.38g) 和四氢呋喃 (5 ml)、乙醇 (5 ml) 及水 (5 ml) 组成的混合物中。在室温下搅拌 1 小时后, 混合物用 5% KHSO_4 水溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、盐水洗涤后用 MgSO_4 干燥, 然后在真空下蒸发, 得到 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 乙炔基 - β - 氨基丙酸 (1.12g)。

IR (液体石蜡): 3200, 1720, 1630 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 0.68-1.16 (4H, m), 1.21 (9H, s), 1.44-2.29 (9H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.70-3.08 (2H, m), 3.52-4.28 (5H, m), 4.58-4.75 (1H, m), 8.22-8.29 (1H, m), 12.17-12.31 (1H, br)

质谱 (m/z) : 464 (M^++1)

按照类似于实例 10 (1) 的方法制得了下列化合物。

(2) (3R) - N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 甲基 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3410, 2970, 2930, 2880, 1710, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.83-1.90 (5H, m), 1.38 (9H, s),
1.40-1.84 (9H, m), 2.03-2.42 (5H, m), 2.55-2.74
(3H, m), 2.87-3.11 (1H, m), 3.69-4.37 (5H, m),
7.83 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

质谱 (m/z) : 452 (M^++1)

(3) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3400, 2910, 1700, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.84-1.09 (2H, m), 1.38 (9H, s),
1.32-1.83 (9H, m), 2.26-2.40 (5H, m), 2.55-2.75
(3H, m), 2.84-3.27 (3H, m), 3.71-3.98 (3H, m),
4.11-4.38 (1H, m), 7.90-8.02 (1H, m)

质谱 (m/z) : 440 (M^++1)

实例 11

(1) 在搅拌下于 0 °C 把氢氧化锂 (11 mg) 的水 (1.5ml) 溶液加入到 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸乙酯 (130mg) 在乙醇 (1.5ml) 和四氢呋喃 (1.5ml) 的混合物中的溶液中。在室温下搅拌 1 小时后, 混合物用 10 % KHSO_4 水溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取。萃取物用水、盐水洗涤、用 MgSO_4 干燥, 然后在真空下蒸发, 得到 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸

油状物 (6 7 mg) 。

IR (薄膜) : 3810, 3000, 2950, 2880, 1730, 1655 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.80-1.09 (2H, m), 1.24-1.80
(10H, m), 1.99 (3H, s), 2.05-2.36 (3H, m), 2.56-
3.51 (6H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 3.94-4.04 (2H,
m), 4.16-4.40 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.30-7.37
(5H, m), 7.95-8.09 (2H, m)

质谱 (m/z) : 531 (M^++1)

按照类似于实例 1 1 (1) 的方法制得了下列化合物。

(2) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - 苯乙基 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3400, 2920, 2850, 1700, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.63-0.86 (2H, m), 1.17 (9H, s),
1.17-1.29 (8H, m), 1.26-1.66 (5H, m), 2.04-2.18
(4H, m), 2.30-2.54 (5H, m), 3.49-3.90 (4H, m),
3.95-4.23 (1H, m), 6.94-7.09 (5H, m), 7.65 (1H,
d, $J=8\text{Hz}$)

质谱 (m/z) : 544 (M^++1)

(3) N - [(R) - 1 - { 2 - (4 - 哌啶基氧) 乙酰 } - 3 - 哌
啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐

$[\alpha]_D^{20} = -19.11^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (薄膜) : 3360, 2940, 1760, 1710, 1625 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.22-2.36 (8H, m), 2.59 (1H, d,
 $J=6.6\text{Hz}$), 2.49-2.74 (1H, m), 2.84-3.21 (6H, m),
3.57-3.70 (2H, m), 4.03-4.26 (3H, m), 4.77-4.88

(4H, m), 8.31-8.43 (2H, m)

质谱 (m/z) : 366 (M^++1) 游离化合物

和 N - [(R) - 1 - { 2 - (4 - 哌啶基氧) 乙酰 } - 3 - 哌啶基
碳酰] - 3 (R) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐

IR (薄膜) : 3250, 2920, 1710, 1625 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.20-2.00 (6H, m), 2.11-2.76 (3H,
m), 2.58 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 2.86-3.23 (6H, m),
3.95-4.32 (8H, m), 4.75-4.89 (1H, m), 8.42 (2H,
t, $J=8.6\text{Hz}$)

质谱 (m/z) : 366 (M^++1) 游离化合物

(4) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 - 哌啶基乙酸

IR (薄膜) : 3410, 2930, 2850, 1710, 1680, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.83-1.07 (3H, m), 1.34-1.71
(11H, m), 1.38 (9H, s), 2.25-2.40 (3H, m), 2.55-
3.14 (9H, m), 3.68-3.97 (4H, m), 4.27-4.39 (2H,
m), 4.45-4.58 (1/3H, m), 4.88-5.03 (2/3H, m)

质谱 (m/z) : 494 (M^++1)

(5) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 苯甲酰氨基 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 2930, 1720, 1650, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.83-1.06 (2H, m), 1.25-1.44 (4H,
m), 1.38 (9H, s), 1.54-1.86 (5H, m), 2.15-2.33
(3H, m), 2.56-2.73 (2H, m), 2.90-3.10 (1H, m),
3.39-3.98 (6H, m), 4.08-4.59 (2H, m), 7.45-7.56
(3H, m), 7.83-7.87 (2H, m), 8.13-8.23 (1H, m),
8.60-8.66 (1H, m)

质谱 (m/z) : 559 (M^++1)

(6) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 苯磺酰氨基 - β - 氨基丙酸

IR (液体石蜡): 3370, 3250, 3180, 1700, 1685, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.80-1.06 (2H, m), 1.14-1.43 (6H, m), 1.38 (9H, s), 1.55-1.71 (3H, m), 1.88-2.34 (3H, m), 2.42-2.71 (2H, m), 2.83-3.14 (2H, m), 3.23-3.40 (2H, m), 3.71-3.97 (4H, m), 4.14-4.40 (1H, m), 7.50-7.68 (3H, m), 7.75-7.79 (2H, m), 7.95-8.06 (1H, m), 8.16 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 12.66-12.80 (1H, br)

质谱 (m/z): 595 (M^++1)

(7) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 正丁磺酰氨基 - β - 氨基丙酸

IR (液体石蜡): 3330, 3250, 1715, 1690, 1640

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.84-1.07 (2H, m), 1.30-1.46 (7H, m), 1.38 (9H, s), 1.57-1.90 (7H, m), 2.29-2.36 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 2.85-3.50 (3H, m), 2.96 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.77-4.01 (4H, m), 4.19-4.42 (1H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 8.02-8.11 (1H, m), 12.93-13.00 (1H, br)

质谱 (m/z): 475 ($M^++1-\text{Boc}$)

(8) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸

IR (KBr): 3430, 3300, 1731, 1686, 1662 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.92-1.17 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.49-1.77 (9H, m), 1.91, 1.99 (total 1H, s), 2.13-2.64 (8H, m), 2.89-3.06 (1H, m), 3.17-3.28

(1H, m), 3.76-4.32 (3H, m), 4.78-4.84 (1H, m),
8.37-8.44 (1H, m), 12.39 (1H, br)

(9) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 丙炔基氨基碳酰 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3380, 1710, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.85-1.08 (2H, m), 1.38 (9H, s),
1.42-1.91 (8H, m), 2.26-2.37 (3H, m), 2.54-2.76
(5H, m), 2.88-3.12 (2H, m), 3.69-3.98 (5H, m),
4.08-4.37 (1H, m), 4.46-4.57 (1H, m), 7.18-7.33
(1H, m), 8.08-8.18 (1H, m), 8.31-8.36 (1H, m)

质谱 (m/z) : 521 ($\text{M}^+ + 1$)

(10) N - [(S) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 乙炔基 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3000, 2930, 2870, 1720, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.85-1.10 (2H, m), 1.38 (9H, s),
1.21-1.86 (8H, m), 2.08-2.40 (3H, m), 2.56-2.71
(4H, m), 2.87-3.12 (3H, m), 3.21 (1H, dd, $J=5.4$
和 2.3Hz), 3.71-4.43 (4H, m), 4.74-4.87 (1H,
m), 8.39-8.46 (1H, m), 12.40-12.50 (1H, br)

质谱 (m/z) : 464 ($\text{M}^+ + 1$)

(11) N - [(S) - 1 - { 2 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基
氧) 乙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3300, 2930, 1720, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.32-1.91 (8H, m), 2.06-2.30 (1H,
m), 2.36 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.57-2.71 (1H, m),
2.85-3.29 (5H, m), 3.47-3.79 (4H, m), 4.01-4.33
(3H, m), 5.06 (2H, s), 7.30-7.37 (5H, m), 7.93-

8.01 (1H, br), 12.15-12.30 (1H, br)

质谱 (m/z) : 476 ($M^+ + 1$)

(1 2) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (4 - 氯苯甲酰基) 氨基 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3400, 1720, 1635, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.87-1.19 (2H, m), 1.31-1.44 (3H, m), 1.53-1.85 (4H, m), 2.12-2.34 (2H, m), 2.59-2.83 (11H, m), 3.93-4.05 (2H, m), 4.14-4.58 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.29-7.40 (5H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82-7.89 (2H, m), 8.11-8.20 (1H, m), 8.66-8.74 (1H, m)

质谱 (m/z) : 627 ($M^+ + 1$)

(1 3) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (4 - 甲氧基苯甲酰氨基) - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3350, 2920, 1715, 1630, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.85-1.84 (12H, m), 2.07-2.44 (3H, m), 2.56-3.23 (5H, m), 3.37-3.75 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.91-4.08 (2H, m), 4.14-4.56 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30-7.37 (5H, m), 7.83 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.11-8.19 (1H, m), 8.42-8.49 (1H, m), 12.68-12.75 (1H, br)

质谱 (m/z) : 623 ($M^+ + 1$)

(1 4) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基] - 2 (S) - 苯甲酰氨基琥珀酰胺酸

IR (薄膜) : 3250, 2900, 1710, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 0.84-1.05 (2H, m), 1.31-1.47 (5H, m), 1.57-1.83 (4H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.62-2.82 (4H, m), 2.94-3.09 (2H, m), 3.50-3.82 (3H, m), 3.90-4.03 (2H, m), 4.69-4.81 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.33-7.40 (5H, m), 7.44-7.57 (3H, m), 7.83-8.05 (3H, m), 8.58-8.68 (1H, m)

质谱 (m/z) : 593 (M^++1)

(15) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 环丙基碳酰氨基 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3300, 3000, 2930, 2860, 1720, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 0.66 (4H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.89-1.10 (2H, m), 1.21-1.87 (10H, m), 2.07-2.37 (3H, m), 2.58-3.55 (6H, m), 3.71-3.84 (1H, m), 3.94-4.05 (2H, m), 4.17-4.40 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.35-7.39 (5H, m), 7.96-8.06 (1H, m), 8.24-8.31 (1H, m), 12.63-12.71 (1H, br)

质谱 (m/z) : 557 (M^++1)

(16) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (3 - 甲氧基丙酰) 氨基 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3480, 2920, 1710, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 0.94-1.29 (2H, m), 1.37-1.84 (11H, m), 2.06-2.40 (2H, m), 2.36 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.56-3.04 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.36-3.55 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.73-3.83

(1H, m), 3.94-4.06 (2H, m), 4.18-4.39 (2H, m),
5.05 (2H, s), 7.35 (5H, s), 7.90-8.09 (2H, m)

质谱 (m/z) : 575 ($M^+ + 1$)

(17) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (4 - 羟基苯甲酰) 氨基 - β
- 氨基丙酸

IR (液体石蜡): 3250, 1720, 1630, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.89-1.86 (12H, m), 2.11-2.34
(3H, m), 2.51-3.09 (4H, m), 3.45-3.84 (2H, m),
3.95-4.05 (2H, m), 4.12-4.54 (2H, m), 5.06 (2H,
s), 6.82 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.30-7.39 (5H, m),
7.72 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.10-8.19 (1H, m), 8.32-
8.39 (1H, m), 10.02 (1H, s), 12.65-12.74 (1H,
br)

质谱 (m/z) : 609 ($M^+ + 1$)

(18) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 }
- 3 - 哌啶基] - 2 (S) - 乙酰氨基琥珀酰胺酸

IR (薄膜) : 3270, 2900, 1720, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.90-1.12 (2H, m), 1.29-1.52 (5H,
m), 1.61-1.80 (4H, m), 1.82 (3H, s), 1.92-2.36
(2H, m), 2.44-3.08 (5H, m), 3.17-3.87 (3H, m),
3.94-4.05 (3H, m), 4.39-4.59 (1H, m), 5.05 (2H,
s), 7.23-7.39 (6H, m), 7.76-8.13 (1H, m)

质谱 (m/z) : 531 ($M^+ + 1$)

(19) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 }
- 3 - 哌啶基] - 3 (R) - 苯甲酰氨基琥珀酰胺酸

IR (薄膜) : 3280, 2910, 2850, 1715, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.85-1.05 (2H, m), 1.22-1.50 (5H, m), 1.54-1.83 (4H, m), 2.11-2.35 (2H, m), 2.55-2.83 (4H, m), 2.90-3.06 (2H, m), 3.17-3.76 (3H, m), 3.88-4.05 (2H, m), 4.67-4.80 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.33 (5H, s), 7.40-7.54 (3H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 7.92-8.11 (1H, m), 8.60-8.69 (1H, m)

质谱 (m/z) : 593 ($\text{M}^+ + 1$)

(20) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (4 - 联苯基碳酰) 氨基 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3300, 2940, 1730, 1690, 1660, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.86-1.05 (2H, m), 1.11-1.45 (4H, m), 1.54-1.88 (6H, m), 2.05-2.34 (3H, m), 2.58-3.11 (3H, m), 3.23-3.80 (4H, m), 3.90-4.57 (3H, m), 5.05 (2H, s), 7.34 (5H, s), 7.40-7.55 (3H, m), 7.72-7.82 (4H, m), 7.93-7.99 (2H, m), 8.14-8.23 (1H, m), 8.64-8.71 (1H, m)

质谱 (m/z) : 669 ($\text{M}^+ + 1$)

(21) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (正己酰) 氨基 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3350, 3000, 2930, 2860, 1700, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.85 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 0.90-1.09 (2H, m), 1.14-1.29 (5H, m), 1.39-1.85 (10H, m), 2.09 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.28-2.36 (2H, m), 2.57-3.54 (7H, m), 3.71-3.84 (1H, m), 3.94-4.06 (2H, m), 4.17-4.40 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.30-7.42

(5H, m), 7.90-8.03 (2H, m)
质谱 (m/z) : 587 (M^++1)

(2 2) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3280, 2960, 2920, 1720, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.83-1.09 (2H, m), 1.38 (9H, s),
1.38-1.80 (9H, m), 1.84 (3H, s), 2.07-2.39 (3H, m),
2.51-3.22 (6H, m), 3.73-4.40 (5H, m), 7.96-8.10 (2H, m)

质谱 (m/z) : 497 (M^++1)

实例 1 2

(1) 在搅拌下于 0 °C 把 1 N NaOH (8.55ml) 加入到 N - [1 - { 2 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基氧) 乙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸甲酯 (1.33g) 在甲醇 (1 0 ml) 、 H_2O (1 0 ml) 和四氢呋喃 (1 0 ml) 的混合物中的溶液中。在室温下搅拌 3 小时后, 混合物用 1 0 % KHSO_4 水溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取。萃取物用水和盐水洗涤、用 MgSO_4 干燥, 然后在真空下蒸发, 得到 N - [1 - { 2 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基氧) 乙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸 (1.22g) 油状物。

IR (薄膜) : 3330, 2940, 1700, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.25-1.90 (8H, m), 2.09-2.31 (1H, m),
2.36 (2H, t, $J=6, 9\text{Hz}$), 2.56-2.70 (1H, m),
2.85-3.29 (5H, m), 3.50-3.84 (4H, m), 4.10-4.34

(3H, m), 5.06 (2H, s), 7.28-7.39 (5H, m), 7.91-8.03 (1H, m), 12.09-12.10 (1H, br)

质谱 (m/z) : 476 (M^++1)

按照类似于实例 1 2 (1) 的方法制备了下列化合物。

(2) N - [2 - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基] 乙酰] 甘氨酸

IR (薄膜) : 3400, 2920, 2850, 1660, 1640, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.84-1.50 (7H,), 1.52-1.94 (5H, m), 2.03 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.22-2.41 (2H, m), 2.61-3.03 (4H, m), 3.67-3.88 (1H, m), 3.73 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.98-4.28 (3H, m), 5.06 (2H, s), 7.28-7.42 (5H, m), 8.14-8.29 (1H, m), 12.20-12.37 (1H, br)

质谱 (m/z) : 472 (M^+-1)

(3) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 甲基 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3380, 2910, 2850, 1660, 1615 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.88-1.13 (5H, m), 1.24-1.51 (4H, m), 1.51-1.83 (5H, m), 2.03-2.43 (5H, m), 2.55-3.18 (4H, m), 3.68-3.89 (1H, m), 3.90-4.40 (4H, m), 5.06 (2H, s), 7.35-7.39 (5H, m), 7.83 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$)

质谱 (m/z) : 488 (M^++1)

(4) N - [1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - (1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 喹啉基) 碳酰] - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3410, 3940, 1760, 1650, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.85-1.06 (2H, m), 1.43-2.20 (6H, m), 2.39 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.88-2.84 (4H, m), 3.23-3.32 (2H, m), 3.55-3.99 (5H, m), 5.05 (2H, s), 5.53-5.61 (1H, m), 7.09-7.23 (4H, m), 7.30-

7.42 (5H, m), 8.10-8.18 (1H, m)
质谱 (m/z) : 522 (M^++1)

实例 1 3

(1) 在搅拌下于 0℃把氢氧化锂 (0.56g) 加入到 N - [1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸甲酯 (2.03g) 在甲醇 (10 ml) 和水 (10 ml) 混合物中的溶液中。在室温下搅拌 1 小时后, 混合物用 5% KHSO₄ 水溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取。萃取物用水、盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 然后在真空下蒸发, 得到 N - [1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸油状物 (1.62g)。

IR (薄膜) : 3300, 2920, 1715, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.83-1.07 (2H, m), 1.38 (9H, s),
1.42-1.83 (9H, m), 2.26-2.40 (4H, m), 2.52-2.74
(2H, m), 2.87-3.27 (5H, m), 3.70-3.95 (3H, m),
4.16-4.38 (1H, m), 7.92-8.02 (1H, m), 12.05-
12.10 (1H, br)

质谱 (m/z) : 440 (M^++1)

按照类似于实例 1 3 (1) 的方法制得了下列化合物。

(2) N - [1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 }
- 4 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3400, 3050, 2910, 1720, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.80-1.07 (2H, m), 1.23-1.46 (6H,
m), 1.38 (9H, s), 1.55-1.71 (4H, m), 2.27-2.36
(3H, m), 2.36 (2H, t, J=6.9Hz), 2.46-2.75 (2H,
m), 2.89-3.05 (1H, m), 3.22 (2H, q, J=5.9Hz),
3.78-3.99 (3H, m), 4.28-4.40 (1H, m), 7.89 (1H,
t, J=5.5Hz)

质谱 (m/z) : 438 ($M+1$)

(3) N - [1 - { 4 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丁酰 }
- 3 - 哌啶基碳酰] 基氨酸

IR (薄膜) : 3390, 2920, 2850, 1720, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.84-1.10 (2H, m), 1.18-1.29 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.46-1.91 (8H, m), 2.24-2.38 (3H, m), 2.59-3.20 (4H, m), 3.69-4.00 (6H, m), 4.12-4.28 和 4.38-4.49 (合计 1H, m), 8.25 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$)

质谱 (m/z) : 440 (M^++1)

(4) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (4 - 甲氧基苯乙基) - β -
氨基丙酸

IR (薄膜) : 3400, 3930, 3860, 1700, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.85-1.09 (2H, m), 1.25-1.49 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.39-1.88 (8H, m), 2.10-2.72 (9H, m), 2.89-3.16 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.77-4.06 (4H, m), 4.12-4.39 (1H, m), 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 12.08 (1H, s)

质谱 (m/z) : 574 (M^++1)

(5) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 苯基 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3380, 3020, 2940, 2870, 1710, 1660,
1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.86-1.06 (2H, m), 1.21-1.91 (9H, m), 1.38 (9H, s), 2.16-2.35 (3H, m), 2.58-2.67 (5H, m), 2.86-3.06 (1H, m), 3.63-3.97 (3H, m), 4.05-4.42 (1H, m), 5.11-5.23 (1H, m), 7.17-7.31 (5H, m), 8.40-8.47 (1H, m)

质谱 (m/z) : 516 ($M^+ + 1$)

(6) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (3 , 4 - 二甲氧基苯乙基) - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3300, 3430, 3360, 1720, 1640, 1625 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.83-1.10 (2H, m), 1.21-1.46 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.61-1.91 (8H, m), 2.07-2.73 (10H, m), 2.87-3.20 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.76-4.08 (3H, m), 6.64-6.68 (1H, m), 6.74-6.85 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 11.97-12.14 (1H, br)

质谱 (m/z) : 604 ($M^+ + 1$)

(7) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (3 - 甲氧基苯乙基) - β - 氨基丙酸

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.92-1.12 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.38-1.98 (13H, m), 2.03-3.20 (14H, m), 3.72 (3H, s), 3.75-4.38 (6H, m), 6.73 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

质谱 (m/z) : 574 ($M^+ + 1$)

(8) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (3 - 三氟甲基苯乙基) - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3280, 2920, 2850, 1720, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.86-1.09 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.30-1.44 (4H, m), 1.59-1.86 (6H, m), 2.28-2.40 (5H, m), 2.60-2.74 (5H, m), 2.82-3.14 (1H, m), 3.71-4.05 (5H, m), 4.15-4.40 (1H, m), 7.48-7.56 (4H, m), 7.85-7.90 (1H, m)

质谱 (m/z) : 612 ($\text{M}^+ + 1$)

(9) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (2 - 甲氧基苯乙基) - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3290, 3000, 2930, 2850, 1715, 1640, 1615 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.84-1.08 (2H, m), 1.30-1.45 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.59-1.91 (7H, m), 2.09-2.74 (10H, m), 2.89-3.18 (1H, m), 3.71-4.02 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.16-4.39 (1H, m), 6.81-6.94 (2H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 12.12 (1H, s)

质谱 (m/z) : 574 ($\text{M}^+ + 1$)

(10) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (3, 4 - 亚甲二氧苯乙基) - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3380, 2960, 2920, 2860, 1710, 1650, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.86-1.07 (2H, m), 1.24-1.94 (5H, m), 1.38 (9H, s), 1.59-1.87 (7H, m), 2.30-2.70 (9H, m), 2.90-3.15 (1H, m), 3.70-4.00 (4H, m), 4.14-4.39 (1H, m), 5.95 (2H, s), 6.59-6.63 (1H, m), 6.74-6.81 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 12.09-12.19 (1H, br)

质谱 (m/z) : 588 (M^++1)

(11) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (R) - (苯甲酰氨基) - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3260, 2900, 1710, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.86-1.04 (2H, m), 1.23-1.45 (4H, m), 1.56-1.83 (5H, m), 2.12-2.36 (3H, m), 2.57-3.81 (7H, m), 3.91-4.04 (2H, m), 4.14-4.62 (2H, m), 5.05 (2H, s), 7.28-7.35 (5H, m), 7.47-7.63 (3H, m), 7.83-7.97 (2H, m), 8.15-8.23 (1H, m), 8.64 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$)

质谱 (m/z) : 593 (M^++1)

(12) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基] - 3 (S) - 苯甲酰氨基琥珀酰胺酸

IR (薄膜) : 3290, 2930, 1745, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.87-1.06 (2H, m), 1.32-1.83 (9H, m), 2.15-2.35 (3H, m), 2.58-3.07 (8H, m), 3.51-3.79 (2H, m), 3.87-4.03 (2H, m), 4.67-4.80 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.29-7.39 (5H, m), 7.45-7.56 (3H, m), 7.81-7.89 (2H, m), 8.57-8.68 (1H, m)

质谱 (m/z) : 593 (M^++1)

(1 3) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (R) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3400, 2930, 2860, 1720, 1655, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.90-1.12 (2H, m), 1.23-1.79 (9H, m), 1.84 (3H, s), 2.11-2.40 (4H, m), 2.61-3.48 (5H, m), 3.74-3.88 (1H, m), 3.96-4.08 (2H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.28-7.42 (5H, m), 7.98-8.08 (2H, m)

质谱 (m/z) : 531 ($\text{M}^+ + 1$)

按照类似于实例 1 2 (1) 的方法制得了下列化合物

实例 1 4

(1) N - [2 - [1 - { 2 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
乙酰 } - 3 - 哌啶基] 乙酰] - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3300, 2920, 2850, 1710, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.87-1.31 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.55-2.06 (9H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 2.37 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.60-3.02 (4H, m), 3.23 (2H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 3.68-4.27 (4H, m), 7.91-8.03 (1H, m)

质谱 (m/z) : 438 ($\text{M}^+ - 1$)

(2) N - [2 - [1 - { 2 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 亚哌啶
基) 乙酰 } - 3 - 哌啶基] 乙酰] - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3200, 2925, 1680, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.09-1.41 (3H, m), 1.41 (9H, s), 1.57-1.91 (4H, m), 1.96-2.00 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.28-2.40 (3+1/2H, m), 2.64-2.83 (1H, m), 2.91-3.06 (1/2H, m), 3.19-3.46 (5H, m), 3.71-3.83 (1H, m), 4.02-4.26 (1H, m), 5.90 和

5.96 (合计 1H, s), 7.69-8.03 (1H, m), 12.17-12.24 (1H, br)

质谱 (m/z) : 438 ($M^+ + 1$)

(3) 4 - [3 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } 氨基 - 1 - 哌啶基] - 4 - 氧代 - 丁酸

IR (薄膜) : 3250, 2920, 1710, 1660, 1640, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.82-1.04 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.38-1.85 (11H, m), 1.99-2.11 (2H, m), 2.41-2.43 (3H, m), 2.56-2.76 (2H, m), 2.98-3.12 (1H, m), 3.60-3.76 和 4.09-4.20 (合计 3H, m), 3.85-3.96 (2H, m), 7.73, 7.84 (total 1H, d, $J=8.0$ 和 6.4Hz), 12.03 (1H, s)

质谱 (m/z) : 440 ($M^+ + 1$)

(4) N - [4 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 2 - 吗啉基碳酰] - β - 氨基丙酸

IR (薄膜) : 3400, 2980, 2920, 2880, 1710, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.84-1.08 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.38-1.49 (3H, m), 1.59-1.70 (4H, m), 2.29-2.44 (1H, m), 2.40 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.58-2.92 (3H, m), 3.09-3.56 (3H, m), 3.70-3.98 (5+1/2H, m), 4.41-4.51 (1/2H, m), 7.77-7.94 (1H, m)

质谱 (m/z) : 440 ($M^+ - 1$)

(5) N - [1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基] - 琥珀酰胺酸

IR (薄膜) : 3400, 1710, 1680, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.84-1.06 (2H, m), 1.26-1.31 (6H, m), 1.38 (9H, s), 1.59-1.84 (4H, m), 2.20-2.46 (6H, m), 2.57-2.74 (2H, m), 2.91-3.08 (2H, m), 3.45-3.76 (2H, m), 3.84-3.96 (2H, m), 7.76-7.92 (1H, m), 12.00-12.06 (1H, br)

质谱 (m/z) : 340 ($M^+ + 1$ -Boc)

(6) N - [(R) - 1 - { 2 - (4 - 哌啶基氧) 乙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐

$[\alpha]_D^{20} = 20.07^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (薄膜) : 2940, 1760, 1820, 1660, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.25-2.02 (8H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.37 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.55-2.71 (1H, m), 2.86-3.25 (7H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 4.07-4.31 (3H, m), 7.99 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 8.42-8.60 (2H, br)

质谱 (m/z) : 342 ($M^+ + 1$) 游离化合物

实例 15

将 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙基 - β - 氨基丙酸乙酯 (0.8g) 和 PtO_2 (0.2g) 在乙醇 (10 ml) 中的混合物在大气压力下加氢 2 小时。过滤除去催化剂后滤液在真空下浓缩, 得到 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙基 - β - 氨基丙酸乙酯 (0.73g) 无色油状物。

IR (薄膜) : 3300, 1740, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.92 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.08-1.30 (6H, m), 1.45 (9H, s), 1.52-2.03 (11H, m), 2.33-

2.74 (6H, m), 3.26-3.51 (2H, m), 3.72 (2H, q, J=7.5Hz), 3.77-4.17 (5H, m), 6.64-6.69 (1H, br)

实例 1 6

在由 4 - [3 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰氨基 } - 1 - 哌啶基] - 4 - 氧代 - 2 (S) 苄氧碳酰氨基丁酸叔丁酯 (1.35g)、四氢呋喃 (1 0 ml) 和甲醇 (1 0 ml) 组成的溶液中加入 1 0 % Pd - C (0.27g), 5 0 % 含湿量), 然后在大气压力下加氢 6 小时。过滤除去催化剂后滤液在真空下浓缩, 得到 4 - [3 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰氨基 } - 1 - 哌啶基] - 4 - 氧代 - 2 (S) - 氨基丁酸叔丁酯 (1.07g) 油状物。

IR (薄膜) : 2970, 2930, 2880, 1720, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.97-1.20 (2H, m), 1.45 (18H, s),
1.33-1.84 (9H, m), 2.15-2.46 (2H, m), 2.53-2.76
(3H, m), 2.85-3.60 (5H, m), 3.70-4.40 (4H, m),
7.35 (1H, s)

质谱 (m/z) : 511 ($\text{M}^+ + 1$)

实例 1 7

在茴香硫醚 (13.7ml) 和间甲酚 (12.2ml) 及四氢呋喃 (150ml) 的混合物中加入 N - [(R) - 1 - { 2 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基氧) 乙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 乙炔基 - β - 氨基丙酸乙酯 (1.54g)。在室温下搅拌 2 小时后, 将混合物倒入水中并用乙醚萃取。萃取物在 C 1 8 硅胶上用 HPLC 法提纯, 用 0.1% TFA 水溶液 / CH_3CN (4 : 1) 洗脱, 得到 N - [(R) - 1 - { 2 - (4 - 哌啶基氧) 乙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 乙炔基 - β - 氨基丙酸乙酯三氟乙酸盐油状物 (0.17g)。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.78 和 1.18 (合计 3H, t, $J=7.1$ 和 7.0Hz), 1.29-2.71 (10H, m), 2.65 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 2.90-3.2 (5H, m), 3.57-3.63 (3H, m), 4.01-4.39 (7H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 8.45-8.56 (1H, m)

质谱 (m/z) : 394 (M^++1) 游离化合物

实例 1 8

将 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - (4 - 甲氧基苯乙基氨基) 碳酰 - β - 氨基丙酸苄酯 (0.9g) 和 10% Pd-C (0.2g, 50% 含湿量) 在乙酸 (10 ml) 中的混合物在大气压力下加氢 3 小时。过滤除去催化剂后, 滤液在真空下浓缩。残留物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。萃取物用水、盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 然后在真空下蒸发, 得到 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - (4 - 甲氧基苯乙基氨基) 碳酰 - β - 氨基丙酸油状物 (0.79g)。

IR (薄膜) : 3390, 2930, 1710, 1645 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.80-1.10 (3H, m), 1.30-1.84 (9H, m), 1.38 (9H, s), 1.91-1.99 (2H, m), 2.15-2.40 (3H, m), 2.58-2.69 (4H, m), 2.88-3.26 (5H, m), 3.71 (3H, s), 3.76-4.53 (3H, m), 6.84 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.93-8.02 (1H, m), 8.09-8.18 (1H, m), 12.11-12.28 (1H, br)

质谱 (m/z) : 617 (M^++1)

实例 1 9

(1) 在搅拌下于 - 10 $^{\circ}C$ 把亚硫酸氯 (0.05ml) 加入到乙醇

(1 ml) 中。在 -10°C 搅拌 10 分钟后, 加入 $\text{N}-[(\text{R})-1-\{3-(4\text{-哌啶基})\text{丙酰}\}-3\text{-哌啶基碳酰}]-3(\text{R})-(3\text{-甲氧基苯乙基})-\beta\text{-氨基丙酸盐酸盐}$ (100mg)。混合物在室温下搅拌 2 小时后在真空下蒸发。残留物溶于水中, 并用 HP-20 脱盐, 用 IPA/水 (1:1) 洗脱, 得到 $\text{N}-[(\text{R})-1-\{3-(4\text{-哌啶基})\text{丙酰}\}-3\text{-哌啶基碳酰}]-3(\text{R})-(3\text{-甲氧基苯乙基})-\beta\text{-氨基丙酸乙酯}$ (80 mg)。

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.15 (3H, t, $\text{J}=7.1\text{Hz}$), 1.19-1.93 (12H, m), 2.10-3.19 (14H, m), 3.72 (3H, s), 3.96-4.05 (5H, m), 4.12-4.39 (1H, m), 6.72-6.75 (3H, m), 7.14-7.22 (1H, m), 7.89 (1H, d, $\text{J}=8.2\text{Hz}$)

质谱 (m/z) : 502 (M^++1)

按照类似于实例 19 (1) 的方法制得了下述化合物。

(2) $\text{N}-[(\text{R})-1-\{3-(4\text{-哌啶基})\text{丙酰}\}-3\text{-哌啶基碳酰}]-3(\text{S})\text{-乙炔基}-\beta\text{-氨基丙酸甲酯盐酸盐}$

IR (薄膜) : 3300, 2950, 1725, 1640, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.20-1.87 (12H, m), 2.14-2.42 (3H, m), 2.60-3.29 (7H, m), 3.16 (3H, s), 3.59-3.84 (2H, m), 4.10-4.40 (1H, m), 4.77-4.92 (1H, m), 8.51 和 8.61 (合计 1H, d, $\text{J}=8.0$ 和 8.3Hz), 8.74-8.90 (1H, br), 9.05-9.15 (1H, br)

Mass (m/z) : 378 (M^++1) 游离化合物

实例 20

在搅拌下于 0°C 把氢氧化锂 (17 mg) 水 (2 ml) 溶液加入到 $\text{N}-[(\text{R})-1-\{3-(1\text{-苯氧碳酰}-4\text{-哌啶基})\text{丙酰}\}-3\text{-哌啶基碳酰}]-3(\text{S})\text{-乙炔基}-\beta\text{-氨基丙酸甲酯盐酸盐}$

啉基碳酰] - 2 (S) - 氨基 - β - 氨基丙酸乙酯盐酸盐 (250mg) 在四氢呋喃 (2 ml) 和乙醇 (2 ml) 的溶液中。在室温下搅拌 1 小时后, 混合物在真空下蒸发。残留物在 C 18 硅胶上用 HPLC 法提纯, 用在 0.1% 三氟乙酸水溶液中的 40% CH_3CN 溶液洗脱。合并含有目标化合物的级分, 并在真空下蒸发, 然后冷冻干燥, 得到 N - [(R) - 1 - {3 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰} - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 氨基 - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐 (230mg)。

IR (液体石蜡): 1770, 1730, 1650 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0.87-1.14 (2H, m), 1.24-1.56 (4H, m), 1.60-1.91 (4H, m), 2.09-2.17 (3H, m), 2.59-3.23 (5H, m), 3.32-3.84 (2H, m), 3.93-4.04 (4H, m), 4.13-4.43 (1H, m), 5.06 (2H, s), 4.88-5.28 (1H, br), 7.27-7.40 (5H, m), 8.14-8.28 (3H, m)

质谱 (m/z): 489 ($M^+ + 1$) 游离化合物

实例 2 1

(1) 在搅拌下于 0 $^{\circ}\text{C}$ 把含 4 N HCl 的乙酸乙酯 (6.04ml) 加入到 N - [(R) - 1 - {3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰} - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 乙炔基 - β - 氨基丙酸 (1.12g) 的乙酸乙酯 (12 ml) 溶液中。混合物在室温下搅拌 2 小时后, 在真空下蒸发。残留物在 C 18 硅胶柱上进行 HPLC 提纯, 用 0.1% 三氟乙酸水溶液 (TFA) / CH_3CN (89 : 11) 洗脱, 得到一个异构体 N - [(R) - 1 - {3 - (4 - 哌啶基) 丙酰} - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐 $[[\alpha]_D^{20} = -31.63^{\circ}$ (C = 1.0, 甲醇): 目标化合物 (1)] (0.32g) 和另一个异构体 $[[\alpha]_D^{20} = -1.47^{\circ}$ (C = 1.0, 甲醇): 目标化合物 (2)] (0.35g)。

目标化合物 (1)

IR (薄膜) : 3270, 2930, 1720, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.15-1.73 (8H, m), 1.81 (3H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 2.08-2.37 (3H, m), 2.59 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 2.69-2.93 (3H, m), 2.97-3.28 (4H, m), 3.68-3.83 (2H, m), 4.10-4.34 (1H, m), 4.75-4.89 (1H, m), 8.14-8.30 (1H, br), 8.39-8.46 (1H, m), 8.50-8.61 (1H, br)

质谱 (m/z) : 364 (M^++1) 游离化合物

目标化合物 (2)

IR (薄膜) : 3230, 2930, 1725, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.14-1.66 (8H, m), 1.81 (3H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 2.08-2.43 (3H, m), 2.58 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 2.69-3.00 (5H, m), 3.10-3.29 (4H, m), 3.69-3.85 (1H, m), 4.04-4.16 和 4.31-4.42 (合计 1H, m), 8.11-8.27 (1H, br), 8.40-8.45 (1H, m), 8.44-8.59 (1H, br)

质谱 (m/z) : 364 (M^++1) 游离化合物

根据进一步研究的结果, 我们确认目标化合物 (1) 就是 N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐, 目标化合物 (2) 是 N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐。

按照类似于实例 2 1 (1) 的方法制得了下列化合物。

(2) (3 R) - N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 甲基 - β - 氨基丙酸盐

mp : 105-108°C

IR (液体石蜡): 1720, 1620, 1605 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.04-1.09 (3H, m), 1.28-1.83 (12H, m), 2.06-2.49 (5H, m), 2.58-3.23 (6H, m), 3.70-3.83 (1H, m), 4.16-4.33 (1H, m), 7.94 (1H, dd, $J=17$ 和 7.8Hz), 8.71-8.98 (1H, m), 9.01-9.20 (1H, m)

质谱 (m/z) : 354 (M^++1) 游离化合物

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.25\text{AcOEt} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}(\%)$
计算值 : C 51.32, H 8.46, N 8.16
实测值 : C 51.22, H 8.77, N 7.92

(3) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸盐盐酸盐

$[\alpha]_D^{20}$ -24.3° ($C=1.0$, MeOH)

mp : 84°C

IR (液体石蜡): 3320, 1700, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.21-1.65 (7H, m), 1.80 (3H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 2.29-2.41 (4H, m), 2.56-3.07 (4H, m), 3.15-3.26 (4H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.13-4.37 (4H, m), 7.97-8.10 (1H, m), 8.60-8.76 (1H, br), 8.91-9.03 (1H, br)

质谱 (m/z) : 340 (M^++1) 游离化合物

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{AcOEt} \cdot 3\text{H}_2\text{O}(\%)$
计算值 : C 49.15, H 8.61, N 7.48
实测值 : C 49.08, H 8.23, N 7.29

(4) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - (4 - 甲氧基苯乙基氨基碳酰) - β - 氨基丙酸盐盐酸盐

$[\alpha]_D^{20} = -19.07^\circ \text{C} \text{ (C=1.0, MeOH)}$

mp : 82°C

IR (液体石蜡): 3280, 1725, 1630, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.99-1.69 (10H, m), 2.11-2.82 (11H, m), 2.94-3.09 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.86-4.30 (4H, m), 6.63 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81-8.19 (2H, m), 8.41-8.68 (1H, br), 8.71-8.85 (1H, br)

质谱 (m/z) : 515 (M^+-1) 游离化合物

(5) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - 苯乙基 - β - 氨基丙酸盐酸盐

$[\alpha]_D^{25} = -32.33^\circ \text{ (C=1.0, MeOH)}$

IR (液体石蜡): 3300, 1700, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.03-1.91 (13H, m), 2.06-3.07 (11H, m), 3.12-3.24 (2H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 3.98-4.38 (2H, m), 7.16-7.51 (5H, m), 7.93-8.05 (1H, m), 8.71-9.01 (12H, m), 9.08-9.20 (1H, br)

质谱 (m/z) : 444 (M^++1) 游离化合物

元素分析

$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 2.7\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C 56.80, H 8.27, N 7.95

实测值 : C 56.94, H 8.01, N 7.58

(6) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (4 - 甲氧基苯乙基) - β - 氨基丙酸盐酸盐

$[\alpha]_D^{20} = 43.1^\circ \text{ (C=1.0, MeOH)}$

IR (液体石蜡): 1715, 1620, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.22-1.86 (12H, m), 2.11-3.24 (12H, m), 3.71-4.36 (5H, m), 3.71 (3H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.90

(1H, t, J=8.8Hz), 8.63-8.74 (1H, br), 8.90-9.01
(1H, br)

质谱 (m/z) : 474 (M^++1) 游离化合物

元素分析

$C_{26}H_{39}N_3O_5 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

计算值 : C 57.19, H 8.12, N 7.69

实测值 : C 56.82, H 8.17, N 7.51

(7) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶
基碳酰] - 2 - (2 - 哌啶基) 乙酸盐酸盐

IR (液体石蜡): 3350, 1705, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.27-1.83 (16H, m), 2.23-2.40
(2H, m), 2.56-3.23 (6H, m), 3.70-4.55 (8H, m),
4.87-5.02 (1H, m), 8.65-8.84 (1H, br), 8.96-9.10
(1H, br)

质谱 (m/z) : 394 (M^++1) 游离化合物

(8) N - [4 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 2 - 吗啉基碳酰]
- β - 氨基丙酸盐酸盐

IR (液体石蜡): 3300, 1705, 1625 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.29-1.50 (5H, m), 1.77-1.83 (2H,
m), 2.30-2.60 (4H, m), 2.70-2.94 (2+1/2H, m),
3.08-3.35 (5+1/2H, m), 3.40-3.57 (1H, m), 3.72-
4.05 (3+1/2H, m), 4.43-4.49 (1/2H, m), 7.79-7.97
(1H, m), 8.73-8.89 (1H, br), 9.04-9.16 (1H, br)

质谱 (m/z) : 342 (M^++1) 游离化合物

(9) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶
基碳酰] - 3 - 苯基 - β - 氨基丙酸盐酸盐

mp : 57°C

IR (液体石蜡): 1710, 1630, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.24-1.91 (10H, m), 2.10-2.41 (3H, m), 2.59-3.09 (5H, m), 3.14-3.25 (2H, m), 3.63-3.86 (1H, m), 4.08-4.41 (1H, m), 5.18 (1H, q, $J=7.8\text{Hz}$), 7.20-7.27 (1H, m), 7.31 (5H, s), 8.49-8.66 (1H, m), 8.80-8.94 (1H, br), 9.06-9.20 (1H, br)

质谱 (m/z) : 416 (M^++1) 游离化合物

(1 0) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (3 , 4 - 二甲氧基苯乙基) - β - 氨基丙酸盐酸盐

$[\alpha]_D^{20} = -13.33^\circ$ ($C=1.0$, MeOH)

IR (液体石蜡): 1730, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.01-1.50 (9H, m), 1.66-1.83 (8H, m), 1.83-3.23 (11H, m), 3.71 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.15-4.38 (2H, m), 6.65-6.69 (1H, m), 6.77-6.85 (2H, m), 8.88-9.02 (1H, br), 9.15-9.25 (1H, br)

质谱 (m/z) : 504 (M^++1) 游离化合物

(1 1) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - (3 - 甲氧基苯乙基) - β - 氨基丙酸盐酸盐

IR (液体石蜡): 1710, 1600, 720 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.13-2.00 (14H, m), 2.01-3.70 (9H, m), 3.17-3.29 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.97-4.08 (1H, m), 4.10-4.37 (1H, m), 6.74 (3H, d 类似), 7.18 (1H, t 类似), 7.92 (1H, t 类似), 8.72 (1H, br), 8.99 (1H, br)

质谱 (m/z) : 474 (M^++1) 游离化合物

(1 2) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 苯甲酰氨基 - β - 氨基丙酸盐酸盐

IR (液体石蜡): 3100, 1725, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.2-1.85 (12H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 2.57-3.10 (4H, m), 3.12-3.25 (2H, m), 3.39-3.82 (3H, m), 4.07-4.59 (3H, m), 7.45-7.56 (3h, m), 7.87-7.91 (2H, m), 8.22-8.40 (1H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 8.89-9.02 (1H, m)

质谱 (m/z): 459 (M^++1) 游离化合物

(1 3) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (3 - 三氟甲基苯乙基) - β - 氨基丙酸盐酸盐

mp : 118°C

$[\alpha]_D^{20} = -21.4^\circ$ (C-1.0, MeOH)

IR (液体石蜡): 3300, 1715, 1630, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.23-2.13 (14H, m), 2.35-2.45 (5H, m), 2.61-2.83 (5H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 3.72-3.89 (1H, m), 3.99-4.10 (1H, m), 4.15-4.41 (1H, m), 7.49-7.55 (4H, m), 7.94-8.05 (1H, m), 8.75-8.93 (1H, m), 9.03-9.17 (1H, m)

质谱 (m/z): 512 (M^++1) 游离化合物

元素分析

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$

计算值: C 53.80, H 7.05, N 7.24

实测值: C 53.72, H 7.10, N 7.02

(1 4) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 苯磺酰氨基 - β - 氨基丙酸盐酸盐

$[\alpha]_D^{25} = -14.23^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (液体石蜡): 1720, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.21-1.83 (11H, m), 2.04-2.37 (3H, m), 2.70-3.40 (7H, m), 3.74-3.91 (2H, m), 4.12-4.39 (2H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 7.75-7.79 (2H, m), 8.01-8.26 (2H, m), 8.50-8.66 (1H, br), 8.82-8.94 (1H, br)

质谱 (m/z) : 495 (M⁺+1) 游离化合物

(1 5) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (2 - 甲氧基苯乙基) - β - 氨基丙酸盐酸盐

$[\alpha]_D^{20} = -17.73^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (液体石蜡): 1725, 1640, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.21-1.91 (16H, m), 2.30-3.24 (11H, m), 3.75 (3H, s), 3.70-3.89 (1H, m), 4.12-4.39 (1H, m), 6.81-6.94 (2H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.84-7.94 (1H, m), 8.60-8.75 (1H, br), 8.91-9.03 (1H, br)

质谱 (m/z) : 474 (M⁺+1) 游离化合物

(1 6) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (正丁磺酰氨基) - β - 氨基丙酸盐酸盐

$[\alpha]_D^{25} = -31.37^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (液体石蜡): 1715, 1620 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.88 (3H, t, J=7.2Hz), 1.14-1.89 (15H, m), 2.29-2.40 (2H, m), 2.77-3.06 (6H, m), 3.19-3.27 (2H, m), 3.77-4.41 (5H, m), 7.51-7.60 (1H, m), 8.04-8.18 (1H, m), 8.43-8.18 (1H, m), 8.43-8.60 (1H, br), 8.73-8.86 (1H, br)

质谱 (m/z) : 475 (M⁺+1) 游离化合物

(17) N - [(R) - 1 - { 3 - (3 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - (3 , 4 - 亚甲二氧苯乙基) - β - 氨基丙酸盐酸盐

$[\alpha]_D^{25}$: -17.27° (C=1.0, MeOH)

IR (液体石蜡): 1725, 1685, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.84-1.50 (6H, m), 1.59-1.91 (6H, m), 1.06-3.28 (12H, m), 3.60-4.27 (5H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 5.95 (2H, s), 6.59-6.63 (1H, m), 6.75-6.81 (2H, m), 7.84-7.90 (1H, m)

质谱 (m/z) : 488 ($\text{M}^+ + 1$) 游离化合物

元素分析

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{EtOAc} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C 56.77, H 7.55, N 7.36

实测值 : C 56.81, H 7.69, N 7.11

(18) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸盐酸盐

IR (KBr) : 3425, 3250, 1726, 1638, 1614 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.27-1.83 (11H, m), 2.08-2.32 (3H, m), 2.58-3.09 (5H, m), 3.18-3.22 (3H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 4.08-4.32 (1H, m), 4.79-4.82 (1H, m), 8.42-8.54 (1H, m), 8.75 (1H, br), 9.04 (1H, br)

质谱 (m/z) : 364 ($\text{M}^+ + 1$) 游离化合物

(19) N - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基] 琥珀酰胺酸盐酸盐

IR (液体石蜡): 3200, 1710, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.25-1.52 (7H, m), 1.69-1.86 (4H,

m), 2.21-2.46 (6H, m), 2.69-3.06 (4H, m), 3.15-3.26 (2H, m), 3.47-3.84 (2H, m), 4.14-4.24 (1H, m), 7.80-7.97 (1H, m), 8.64-8.78 (1H, br) 8.95-9.06 (1H, br)

质谱 (m/z) : 340 ($M^+ + 1$) 游离化合物

(2 0) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 丙炔基氨基碳酰 - β - 氨基丙酸盐酸盐

$[\alpha]_D^{20} = -11.9^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (液体石蜡): 1735, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.21-1.69 (7H, m), 1.75-1.86 (3H, m), 2.06-2.40 (3H, m), 2.56-3.04 (5H, m), 3.17-3.26 (4H, m), 3.68-3.87 (3H, m), 4.08-4.56 (3H, m), 8.11-8.30 (1H, m), 8.34-8.50 (1H, m), 8.60-8.73 (1H, br), 8.90-9.02 (1H, m)

质谱 (m/z) : 421 ($M^+ + 1$) 游离化合物

(2 1) 4 - [3 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰氨基 } - 1 - 哌啶基] - 4 - 氧代 - 丁酸盐酸盐

IR (液体石蜡): 1735, 1700, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.25-1.50 (9H, m), 1.71-1.83 (4H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.39-2.46 (3H, m), 2.70-2.87 (2H, m), 2.96-3.08 (1H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.52-3.76 (2H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 7.84, 7.95 (合计 1H, d, $J=7.8$ 和 6.5Hz), 8.73-8.88 (1H, br), 9.00-9.10 (1H, br)

质谱 (m/z) : 340 ($M^+ + 1$) 游离化合物

(2 2) N - [(S) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (R) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐

$[\alpha]_D^{20} = 35.7^\circ$ (C=0.65, MeOH)

IR (薄膜) : 3250, 2930, 2850, 1760, 1700, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.14-1.84 (1H, m), 2.09-2.40 (3H, m), 2.57-3.28 (9H, m), 3.69-3.83 (1H, m), 4.08-4.33 (1H, m), 4.75-4.86 (1H, m), 4.14-8.29 (1H, br), 8.38-8.47 (1H, m), 8.49-8.60 (1H, br)

质谱 (m/z) : 364 ($\text{M}^+ + 1$) 游离化合物

和

N - [(S) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐

IR (薄膜) : 3250, 2930, 2850, 1740, 1700, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.15-1.85 (11H, m), 2.05-2.40 (3H, m), 2.56-3.00 (6H, m), 3.11-3.28 (3H, m), 3.70-3.88 (1H, m), 4.05-4.15 和 4.30-4.44 (合计 1H, m), 4.75-4.90 (1H, m), 8.15-8.30 (1H, br), 8.40-8.49 (1H, m), 8.49-8.60 (1H, br)

质谱 (m/z) : 364 ($\text{M}^+ + 1$) 游离化合物

实例 2 2

将 N - [1 - { 2 - (1 - 苄氧碳酰 - 4 - 哌啶基氧) 乙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸 (1.16g) 和 10% Pd - C (0.23g, 50% 含湿量) 在 1N HCl (2.44ml) 和四氢呋喃 (20ml) 的溶液中的混合物在大气压力下加氢 2 小时。过滤除去催化剂后滤液在真空下浓缩。然后冷冻干燥, 得到 N - [1 - { 2 - (4 - 哌啶基氧) 乙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸盐 (0.69g)。

IR (液体石蜡): 3290, 1700, 1625 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 1.15-2.09 (9H, m), 2.11-2.69 (2H, m), 2.84-3.25 (8H, m), 3.56-3.74 (2H, m), 4.07-4.32 (3H, m), 8.06-8.24 (1H, m)

质谱 (m/z): 342 (M^++1) 游离化合物

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ (%)

计算值: C 46.84, H 7.76, N 10.24

实测值: C 47.09, H 7.46, N 9.91

实例 2 3

(1) 将 $\text{N} - [(\text{R}) - 1 - \{3 - (1 - \text{苄氧碳酸酯} - 4 - \text{哌啶基}) \text{丙酰}\} - 3 - \text{哌啶基碳酸酯}] - 2(\text{S}) - \text{乙酰氨基} - \beta - \text{氨基丙酸}$ (67mg) 和 10% Pd-C (15mg, 50% 含湿量) 在 1N HCl (0.13ml) 和四氢呋喃 (2ml) 的混合物中的混合物在大气压力下加氢 1 小时。过滤除去催化剂后滤液在真空下浓缩。残留物溶解于水 (5ml) 中, 然后冷却干燥, 得到 $\text{N} - [(\text{R}) - 1 - \{3 - (4 - \text{哌啶基}) \text{丙酰}\} - 3 - \text{哌啶基碳酸酯}] - 2(\text{S}) - \text{乙酰氨基} - \beta - \text{氨基丙酸盐盐酸盐}$ (50mg)。

$[\alpha]_D^{25} = -21.37^\circ$ (C=0.75, MeOH)

IR (液体石蜡): 1720, 1640, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 1.20-1.82 (12H, m), 1.85 (3H, s), 2.10-2.43 (5H, m), 2.59-3.27 (4H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.14-4.37 (2H, m), 8.02-8.19 (2H, m), 8.42-8.59 (1H, br), 8.72-8.84 (1H, br)

质谱 (m/z): 397 (M^++1) 游离化合物

按照类似于实例 2 3 (1) 的方法制得了下列化合物。

(2) $\text{N} - [2 - [1 - \{3 - (4 - \text{哌啶基}) \text{丙酰}\} - 3 - \text{哌啶基}] \text{乙酰}] \text{甘氨酸盐酸盐}$

IR (薄膜) : 3350, 2940, 1715, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.11-1.32 (12H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.24-2.40 (2H, m), 2.52-3.03 (4H, m), 3.20 (2H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 3.64-3.82 (3H, m), 4.07-4.24 (1H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.75-8.91 (1H, br), 9.09-9.20 (1H, br)

质谱 (m/z) : 340 ($M^+=1$) 游离化合物

(3) N - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰]
- 3 - 甲基 - β - 氨基丙酸盐酸盐

IR (液体石蜡) : 3250, 1705, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.04-1.09 (3H, m), 1.28-1.33 (11H, m), 2.10-3.44 (9H, m), 3.71-3.83 (1H, m), 3.98-4.34 (2H, m), 7.86-7.96 (1H, m), 8.74-8.87 (1H, m), 9.01-9.15 (1H, m)

质谱 (m/z) : 354 (M^++1) 游离化合物

(4) N - [(R) - 1 - { 2 - (4 - 哌啶基氧) 乙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸乙酯盐酸盐

IR (薄膜) : 2930, 1720, 1625 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.18 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.46-2.47 (11H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.86-3.27 (8H, m), 3.55-3.72 (2H, m), 4.05 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.17-4.30 (2H, m), 8.06-8.21 (1H, m), 9.00-9.14 (2H, br)

质谱 (m/z) : 370 (M^++1) 游离化合物

(5) N - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 喹啉基碳酰] - β - 氨基丙酸盐酸盐

IR(薄膜) : 3450, 3930, 1720, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.12-1.39 (9H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 2.39 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.70-3.34 (7H, m), 4.26 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.06-7.20 (4H, m), 8.13-8.24 (1H, m)

质谱 (m/z) : 386 (M^+-1) 游离化合物

(6) N - [(S) - 1 - { 2 - (4 - 哌啶基氧) 乙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸盐酸盐

IR (薄膜) : 3290, 2920, 1710, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.24-2.07 (9H, m), 2.11-2.69 (2H, m), 2.39-3.27 (8H, m), 3.57-3.74 (2H, m), 4.07-4.30 (3H, m), 8.03-8.37 (1H, m)

质谱 (m/z) : 342 (M^++1) 游离化合物

(7) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (正己酰氨基) - β - 氨基丙酸盐酸盐

$[\alpha]_D^{20} = -27.7^\circ$ ($C=1.0$, MeOH)

mp : 156-157 $^\circ\text{C}$

IR (液体石蜡) : 3200, 1720, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.85 (3H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 1.55-1.88 (17H, m), 2.10 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.27-3.82 (12H, m), 4.14-4.35 (2H, m), 7.97-8.10 (2H, m), 8.37-8.51 (1H, br), 8.69-8.89 (1H, br)

质谱 (m/z) : 453 (M^++1) 游离化合物

(8) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (4 - 氯苯甲酰氨基) - β - 氨基丙酸盐酸盐

$[\alpha]_D^{20} = -35.6^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (液体石蜡): 3200, 1730, 1710, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.16-1.35 (11H, m), 2.11-2.34 (3H, m), 2.60-3.25 (6H, m), 3.34-3.82 (3H, m), 4.18-4.35 (1H, m), 4.44-4.54 (1H, m), 7.44-7.69 (2H, m), 7.84-7.92 (2H, m), 8.18-8.31 (1H, m), 8.41-8.55 (1H, m), 8.60-8.83 (2H, m)

质谱 (m/z): 493 (M^+-1) 游离化合物

(9) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (4 - 甲氧基苯甲酰氨基) - β - 氨基丙酸盐盐酸盐

$[\alpha]_D^{20} = -31.8^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (液体石蜡): 3210, 1720, 1620, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.11-1.39 (12H, m), 2.12-2.39 (3H, m), 2.60-3.79 (8H, m), 3.82 (3H, s), 4.10-4.35 (1H, m), 4.44-4.54 (1H, m), 7.02 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (2H, d, J=8.1Hz), 8.13-8.31 (1H, m), 8.44-8.55 (2H, m), 8.70-8.84 (1H, m)

质谱 (m/z): 489 (M^+-1) 游离化合物

(10) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 氨基 - β - 氨基丙酸盐盐酸盐

IR (薄膜): 3250, 2910, 1745, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.19-1.91 (12H, m), 2.07-2.43 (4H, m), 2.58-3.24 (2H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.74-4.40 (3H, m), 8.30-8.96 (5H, m)

质谱 (m/z): 355 (M^+-1) 游离化合物

(1 1) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 苯甲酰氨基 - β - 丙基丙酸 1 - (环己氧基碳酰氧) 乙酯盐酸盐

IR (液体石蜡): 3240, 1750, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.01-1.91 (23H, m), 1.76 (3H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 2.11-2.39 (3H, m), 2.58-3.25 (2H, m), 3.35-4.40 (7H, m), 4.49-4.66 (2H, m), 6.63 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.43-7.57 (3H, m), 7.85-7.95 (1H, m)

质谱 (m/z): 629 (M^++1) 游离化合物

(1 2) N - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基] - 2 (S) - 苯甲酰氨基琥珀酰胺酸盐盐酸盐

IR (液体石蜡): 3300, 1720, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.16-1.54 (6H, m), 1.64-1.85 (6H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 2.63-3.03 (5H, m), 3.13-3.84 (7H, m), 4.70-4.83 (1H, m), 7.41-7.53 (3H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.60-8.72 (1H, m)

质谱 (m/z): 459 (M^++1) 游离化合物

(1 3) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 环丙基碳酰氨基 - β - 氨基丙酸盐盐酸盐

$[\alpha]_D^{20} = -20.2^\circ$ ($C=1.0$, MeOH)

IR (液体石蜡): 1715, 1645, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.67 (4H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.18-1.84 (12H, m), 2.10-2.43 (3H, m), 2.60-3.34 (7H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 8.04-8.22 (1H, m), 8.39 (1H, dd, $J=19.6$ and 7.9Hz), 8.51-8.69 (1H, br), 8.82-8.86 (1H, br)

质谱 (m/z): 423 (M^++1) 游离化合物

(14) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (3 - 甲氧基丙酰) 氨基 - β - 氨基丙酸盐
盐

$[\alpha]_D^{20} = -20.2^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (液体石蜡): 3250, 1720, 1630, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.12-1.89 (15H, m), 2.11-2.43

(3H, m), 2.37 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.72-3.12 (3H, m), 3.21 (3H, s), 3.25-3.44 (2H, m), 3.52-2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.61-3.84 (2H, m), 4.14-4.39 (2H, m), 7.94-8.09 (2H, m)

质谱 (m/z): 441 (M^++1) 游离化合物

(15) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 苯甲酰氨基 - β - 氨基丙酸盐
盐

$[\alpha]_D^{20} = -14.3^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (液体石蜡): 1750, 1730, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.15-1.36 (12H, m), 2.25-3.05 (6H, m), 3.10-3.26 (2H, m), 3.37-3.84 (3H, m), 4.12-4.61 (2H, m), 7.45-7.63 (3H, m), 7.88-7.97 (2H, m), 8.28-8.45 (1H, m), 8.72-8.77 (1H, m), 8.56-8.84 (1H, br), 8.97-9.11 (1H, br)

质谱 (m/z): 459 (M^++1) 游离化合物

(16) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - (4 - 羟基苯甲酰氨基) - β - 氨基丙酸盐
盐

$[\alpha]_D^{20} = -40.5$ (C=1.0, MeOH)

IR (液体石蜡): 1715, 1630, 1640, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.17-1.35 (12H, m), 2.11-2.38

(3H, m), 2.60-3.06 (3H, m), 3.11-3.23 (2H, m),
 3.36-3.84 (4H, m), 4.01-4.51 (2H, m), 5.33 (2H,
 d, J=8.5Hz), 7.76 (2H, d, J=8.6Hz), 8.20-8.46
 (2H, m), 8.56-8.71 (1H, br), 8.85-8.98 (1H, br)

质谱 (m/z) : 473 (M^+-1) 游离化合物

(17) N - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基]
 - 3 (S) - 苯甲酰氨基琥珀酰胺酸盐酸盐

IR (KBr, 压片) : 2949, 2393, 1734, 1718, 1651 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.16-1.39 (11H, m), 2.11-2.38
 (1H, m), 2.61-3.07 (4H, m), 3.13-3.85 (9H, m),

4.66-4.86 (1H, m), 7.44-7.59 (3H, m), 7.85-7.88
 (2H, m), 7.93-8.11 (1H, m), 8.44-8.60 (1H, br),
 8.63-8.74 (1H, m), 8.77-8.90 (1H, br)

质谱 (m/z) : 457 (M^+-1) 游离化合物

(18) N - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基] - 2
 (S) - 乙酰氨基琥珀酰胺酸盐酸盐

IR (KBr, 压片) : 3057, 2945, 2864, 1734, 1653,
 1618 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.20-1.59 (7H, m), 1.73-1.97 (4H,
 m), 1.83 (3H, s), 2.24-2.36 (2H, m), 2.44-3.10
 (4H, m), 3.17-3.28 (3H, m), 3.47-4.21 (4H, m),
 4.43-4.59 (1H, m), 7.31-8.21 (2H, m), 8.56-8.76
 (1H, br), 8.89-9.03 (1H, br)

质谱 (m/z) : 397 (M^+-1) 游离化合物

(19) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌
 啶基碳酰] - 2 (R) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸盐酸盐

$(\alpha)_D^{20} = -21.7^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (KBr, 压片) : 2947, 2864, 1734, 1653, 1616 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.17-1.90 (12H, m), 1.35 (3H, s),
2.09-2.55 (4H, m), 2.70-3.08 (2H, m), 3.15-3.34
(3H, m), 3.50-3.88 (2H, m), 4.17-4.40 (2H, m),
8.00-8.20 (2H, m), 8.30-8.46 (1H, br), 8.61-8.74
(1H, br)

质谱 (m/z) : 397 (M^++1) 游离化合物

(20) N - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基]
- 3 (R) - 苯甲酰氨基琥珀酰胺酸盐

IR (KBr, 压片) : 2947, 2864, 1734, 1647, 1605 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.15-1.55 (7H, m), 1.64-1.39 (5H,
m), 2.13-2.35 (1H, m), 2.60-3.26 (8H, m), 3.48-
3.86 (4H, m), 4.69-4.34 (1H, m), 7.45-7.56 (3H,
m), 7.85-7.88 (2H, m), 8.42-8.60 (1H, br), 8.75-
8.89 (1H, br), 8.61-8.75 (1H, m)

质谱 (m/z) : 459 (M^++1) 游离化合物

(21) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌
啶基碳酰] - 2 (S) - (4 - 联苯基碳酰氨基) - β - 氨基丙酸盐
盐

IR (KBr, 压片) : 2947, 2729, 1734, 1647, 1608 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.14-1.36 (10H, m), 2.20-2.36
(2H, m), 2.63-3.26 (5H, m), 3.40-3.86 (4H, m),
4.10-4.60 (4H, m), 7.41-7.54 (3H, m), 7.74-7.82
(4H, m), 7.98-8.01 (2H, m), 8.25-8.43 (1H, m),
8.57-8.80 (1H, br), 8.63-8.82 (1H, m), 8.92-9.02
(1H, br)

质谱 (m/z) : 535 (M^++1) 游离化合物

实例 2 4

(1) 在搅拌下于 0℃ 把 4 N HCl 在乙酸乙酯 (13.5 ml) 中的溶液加入到 N - [1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸 (1.58g) 的乙酸乙酯 (16 ml) 溶液中。在室温下搅拌 2 小时后, 过滤收集生成的沉淀物, 得到 N - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸盐盐酸盐 (1.27g)。

mp : 70-72°C

IR (KBr) : 3200, 2850, 1780, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.29-1.83 (10H, m), 2.09-2.42 (6H, m), 2.60-3.24 (7H, m), 3.70-3.94 (1H, m), 4.13-4.40 (1H, m), 7.97-8.18 (1H, m), 8.76-8.86 (1H, m), 9.09-9.23 (1H, m)

质谱 (m/z) : 340 (M⁺+1) 游离化合物

按照类似于实例 2 4 (1) 的方法制得了下列化合物。

(2) N - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 4 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸盐盐酸盐

mp : 63-65°C

IR (KBr) : 3250, 2800, 1710 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.28-1.90 (11H, m), 2.23-2.40 (5H, m), 2.48-3.12 (4H, m), 3.10-3.30 (4H, m), 3.79-3.98 (1H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 7.98 (1H, t, J=5.4Hz), 8.85-8.98 (1H, br), 9.13-9.21 (1H, br)

质谱 (m/z) : 340 (M⁺+1) 游离化合物

(3) N - [2 - [1 - { 2 - (4 - 哌啶基) 乙酰 } - 3 - 哌啶基] 乙酰] - β - 氨基丙酸盐酸盐

mp : 73°C

IR (液体石蜡): 3200, 1725, 1605 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.22-1.51 (4H, m), 1.68-1.37 (3H, m), 1.92-2.09 (4H, m), 2.23-2.30 (2H, m), 2.35-2.45 (3H, m), 2.60-3.02 (4H, m), 3.16-3.31 (5H, m), 3.67-3.81 (1H, m), 4.11-4.28 (1H, m), 8.00-8.16 (1H, m)

质谱 (m/z) : 340 (M^+ +1) 游离化合物

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{AcOEt} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (%)
计算值 : C 50.78, H 8.52, N 7.72
实测值 : C 50.76, H 8.48, N 7.70

(4) N - [1 - { 4 - (4 - 哌啶基) 丁酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 甘氨酸盐酸盐

IR (液体石蜡): 1740 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.20-1.94 (13H, m), 2.30-2.40 (3H, m), 2.60-3.14 (5H, m), 3.17-3.28 (2H, m), 3.72-4.00 (2H, m), 4.00-4.10 and 4.09-4.17 (total 1H, m), 8.28-8.43 (1H, m)

质谱 (m/z) : 340 (M^+ +1) 游离化合物

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.25\text{AcOEt} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ (%)
计算值 : C 51.51, H 8.45, N 8.19
实测值 : C 51.38, H 8.43, N 8.00

(5) N - [2 - [1 - { 2 - (4 - 亚哌啶基) 乙酰 } - 3 - 哌啶基] 乙酰] - β - 氨基丙酸盐酸盐

mp : 63°C

IR (液体石蜡): 3200, 1730 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.08-1.41 (3H, m), 1.60-1.76 (3H, m), 1.76-1.92 (3H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 2.44-2.51 (3H, m), 2.60-2.83 (3H, m), 2.93-3.50 (4H, m), 3.69-3.84 (1H, m), 4.04-4.28 (1H, m), 6.04 和 6.08 (合计 1H, s), 8.01-8.17 (1H, m)

质谱 (m/z) : 338 (M^++1) 游离化合物

元素分析 $C_{17}H_{27}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 1.5AcOEt \cdot 2.5H_2O$ (%)

计算值 : C 50.50, H 7.55, N 7.68

实测值 : C 50.29, H 7.91, N 7.66

(6) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 苯磺酰甲基 - β - 氨基丙酸盐盐酸盐

IR (液体石蜡) : 1730, 1650, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.28-1.33 (13H, m), 2.25-2.34 (2H, m), 2.48-3.23 (9H, m), 3.54-3.67 (2H, m), 4.18-4.26 (1H, m), 7.61-7.76 (3H, m), 7.85-7.99 (2H, m), 8.02-8.13 (1H, m), 8.76 (1H, br), 9.03 (1H, br)

质谱 (m/z) : 492 (M^++1) 游离化合物

实例 2 5

(1) 在搅拌下于 0 $^{\circ}\text{C}$ 把 4 N HCl 在乙酸乙酯 (4.17ml) 中的溶液加入到 N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸乙酯 (0.78g) 的乙酸乙酯 (8 ml) 溶液中。在室温下搅拌 2 小时后、在真空下蒸发, 然后冷冻干燥, 得到 N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸乙酯盐酸盐 (0.59g)。

IR (薄膜) : 3320, 1700, 1605 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.18 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26-1.65 (7H, m), 1.80 (2H, d, $J=13\text{Hz}$), 2.06-2.70 (5H, m), 2.75-3.10 (3H, m), 3.17-3.30 (4H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 4.05 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.17-4.38 (4H, m), 8.01-8.13 (1H, m), 8.63-8.78 (1H, br), 8.95-9.06 (1H, br)

质谱 (m/z) : 368 (M^+-1) 游离化合物

按照类似于实例 25 (1) 的方法制得了下列化合物。

(2) (3R) - N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 }
- 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 甲基 - β - 氨基丙酸 - 甲酯盐酸盐

IR (液体石蜡) : 3300, 2930, 2850, 1710, 1640, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.04-1.10 (3H, m), 1.20-1.33 (12H, m), 2.29-2.46 (4H, m), 2.58-3.25 (7H, m), 3.58 (3H, s), 4.02-4.36 (2H, m), 7.91 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 8.57-8.72 (1H, br), 8.84-9.00 (1H, m)

元素分析

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 2.8\text{H}_2\text{O}$ (%)

计算值 : C 50.23, H 8.79, N 9.25

实测值 : C 50.36, H 8.51, N 8.97

质谱 (m/z) : 368 (M^+-1) 游离化合物

(3) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶
基碳酰] - β - 氨基丙酸苄酯盐酸盐

IR (薄膜) : 3400, 1710, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.17-1.91 (12H, m), 2.29-2.36 (3H, m), 2.56-3.09 (4H, m), 3.17-3.33 (5H, m), 3.70-3.83 (1H, m), 4.20-4.37 (1H, m), 5.09 (2H,

s), 7.31-7.38 (5H, m), 7.99-8.14 (1H, m), 8.60-8.72 (1H, br), 8.89-8.99 (1H, br)

质谱 (m/z) : 430 ($M^+ + 1$) 游离化合物

元素分析

$C_{24}H_{35}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 1.6H_2O$

计算值 : C 54.26, H 7.63, N 7.91

实测值 : C 54.23, H 7.54, N 7.88

(4) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - β - 氨基丙酸 1 - (环己氧基碳酰氧) 乙酯盐酸盐

IR (薄膜) : 3380, 2940, 2850, 1740, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.15-1.53 (13H, m), 1.44 (3H, d, $J=5.4Hz$), 1.60-1.92 (10H, m), 2.05-2.39 (3H, m), 2.46-3.08 (5H, m), 3.18-3.30 (4H, m), 4.15-4.37 (1H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 6.60-6.68 (1H, m), 8.00-8.13 (1H, m), 8.47-8.64 (1H, br), 8.79-8.90 (1H, br)

质谱 (m/z) : 510 ($M^+ + 1$) 游离化合物

元素分析

$C_{26}H_{43}N_3O_7 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

计算值 : C 52.04, H 8.40, N 7.00

实测值 : C 51.85, H 8.51, N 7.14

(5) (R) - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 哌啶甲酸乙酯三氟乙酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.18 (3H, t, $J=7.0Hz$), 1.27-2.02 (16H, m), 2.23-2.43 (3H, m), 2.57-3.15 (7H, m), 3.67-3.91 (2H, m), 4.07 (2H, q, $J=7.0Hz$), 4.20-4.40 (1H, m), 4.54-4.75 (2H, m), 8.09-8.34 (1H, br), 8.51-8.65 (1H, br)

质谱 (m/z) : 408 ($M^+ + 1$) 游离化合物

(6) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 - 苯基 - β - 氨基丙酸乙酯盐酸盐

IR (KBr, 压片) : 3421, 2943, 1728, 1643, 1624 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.05-1.35 (14H, m), 2.04-2.34 (3H, m), 2.59-3.06 (3H, m), 3.13-3.25 (2H, m), 3.32-3.75 (3H, m), 3.80-3.92 (1H, m), 3.99-4.34 (4H, m), 7.20-7.38 (5H, m), 8.07-8.20 (1H, m), 8.75-8.90 (1H, br), 9.04-9.15 (1H, br)

质谱 (m/z) : 444 ($M^+ + 1$) 游离化合物

(7) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸 2 - 金刚烷基酯盐酸盐

IR (液体石蜡) : 1720, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.18-1.50 (8H, m), 1.70-1.99 (15H, m), 2.10-2.39 (3H, m), 2.59-3.02 (5H, m), 3.09-3.29 (3H, m), 3.59-3.84 (1H, m), 4.15-4.55 (4H, m), 4.83-4.95 (2H, m), 8.50 和 8.60 (合计 1H, d, $J=8.1$ 和 3.2Hz), 8.72-8.89 (1H, br), 9.03-9.12 (1H, br)

质谱 (m/z) : 498 ($M^+ + 1$) 游离化合物

元素分析

$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 28\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C 59.58, H 8.55, N 7.19

实测值 : C 59.57, H 8.64, N 7.03

(8) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸 - 正丁酯盐酸盐

IR (KBr, 压片) : 2958, 2972, 1734, 1647, 1616 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.88 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.27-1.69 (12H, m), 1.59 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 1.75-1.86 (3H,

m), 2.08-2.40 (3H, m), 2.60-3.08 (6H, m), 3.17-3.27 (3H, m), 3.69-3.34 (1H, m), 4.03 (2H, t, J=6.5Hz), 4.79-4.92 (1H, m), 8.50 和 8.59 (合计 1H, d, J=8.3 和 8.0Hz), 8.74-8.86 (1H, br), 9.02-9.13 (1H, br)

元素分析

$C_{23}H_{37}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 1.6H_2O$

计算值: C 56.98, H 8.56, N 8.67

实测值: C 56.99, H 8.63, N 8.39

(9) N-[(R)-1-{3-(4-哌啶基)丙酰}-3-哌啶基碳酸酯]-3(S)-乙炔基-β-氨基丙酸-5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基-甲酯盐酸盐

mp: 70°C

IR (KBr, 压片): 2947, 2866, 2729, 1817, 1743, 1653, 1616 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.29-1.85 (11H, m), 2.09-2.40 (3H, m), 2.10 (3H, s), 2.60-3.09 (5H, m), 3.13-3.29 (3H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 4.79-4.91 (1H, m), 4.98 (2H, s), 5.12-5.40 (2H, m), 8.53 和 8.62 (合计 1H, d, J=8.0Hz), 8.76-8.90 (1H, br), 9.03-9.15 (1H, br)

质谱 (m/z): 476 ($M^+ + 1$) 游离化合物

(10) N-[(R)-1-{3-(4-哌啶基)丙酰}-3-哌啶基碳酸酯]-3(S)-乙炔基-β-氨基丙酸-异丁酯盐酸盐

IR (KBr, 压片): 3446, 3230, 3030, 2960, 2873, 1734, 1653, 1616 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.89 (6H, d, J=6.6Hz), 1.21-1.91 (12H, m), 1.99-2.37 (3H, m), 2.60-3.02 (6H, m), 3.18-3.26 (3H, m), 3.93 (2H, d, J=6.5Hz), 4.13-4.32 (2H, m), 4.80-4.94 (1H, m), 8.46-8.57 (1H,

m), 3.53-8.71 (1H, br), 3.39-9.00 (1H, br)
质谱 (m/z) : 420 (M^+ +1) 游离化合物

(11) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸 - 4 - 三氟甲基苄酯盐酸盐

IR (KBr, 压片) : 3456, 3240, 2947, 2864, 2350,
1740, 1653, 1618 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.17-1.86 (12H, m), 2.06-2.36

(3H, m), 2.60-3.06 (6H, m), 3.12-3.31 (3H, m),
4.07-4.35 (1H, m), 4.85-4.96 (1H, m), 5.22 (2H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.48-8.58 (1H, m), 8.44-8.58 (1H, br), 8.74-8.85 (1H, br)

质谱 (m/z) : 522 (M^+ +1) 游离化合物

(12) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸乙酯盐酸盐

IR (KBr, 压片) : 2947, 2862, 1718, 1697, 1684,
1668 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.17 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.24-1.69 (9H, m), 1.74-1.99 (4H, m), 2.07-2.40 (4H, m), 2.59-3.11 (4H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 3.73-3.86 (1H, m), 4.02 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.15-4.31 (2H, m), 8.12-8.43 (2H, m), 8.63-8.75 (1H, br), 8.93-9.04 (1H, br)

质谱 (m/z) : 425 (M^+ +1) 游离化合物

(13) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸苄酯盐酸盐

IR (KBr) : 3377, 2943, 2864, 2731, 1740, 1653,
1508 cm^{-1}

(14) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸 1 - (环己氧基碳酰氧) 乙酯盐酸盐

IR (KBr) : 3417, 3062, 2945, 2862, 1761, 1653,
1508 cm^{-1}

实例 2 6

(1) 在 N - [2 - (1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 4 - 哌啶基] 乙酰] - β - 氨基丙酸甲酯 (0.58g) 的甲醇 (7 ml) 溶液中加入 1 N NaOH 水溶液 (1.5ml) 并在室温下搅拌 1 小时。所得混合物倒入乙酸乙酯 (20 ml) 和水 (10 ml) 的混合物中, 并用 10% KHSO_4 水溶液酸化至 pH 3.0。分离出有机层, 用盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥。使溶液在真空下蒸发。残留物用乙酸乙酯 (5 ml) 溶解, 并加入 4 N HCl 在乙酸乙酯 (3.1ml) 中的溶液。所得混合物在室温下搅拌 1 小时后在真空下蒸发, 得到 N - [2 - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 4 - 哌啶基] 乙酰] - β - 氨基丙酸盐酸盐 (0.2g)。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 0.95-1.14 (1H, m), 1.21-1.62 (7H, m), 1.76-1.83 (2H, m), 2.26-2.40 (4H, m), 2.75-3.00 (3H, m), 3.17-3.24 (5H, m), 3.78-3.84 (2H, m), 4.05-4.08 (1H, m), 4.28-4.35 (2H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.70 (1H, br), 8.95 (1H, br)

按照实例 2 6 (1) 的方法制得了下列化合物

(2) N - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - N - 甲基 - β - 氨基丙酸盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.39-1.45 (7H, m), 1.59-1.83 (5H, m), 2.36-2.60 (4H, m), 2.69-2.88 (2H, m), 2.77, 3.02 (total 3H, s), 3.00-3.23 (3H, m), 3.40-3.80 (3H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 8.76 (1H, br), 9.00 (1H, br)

质谱 (m/z) : 354 ($M^+ - 1$)

(3) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - [2 - (3 - 吡啶基) 乙基] - β - 氨基丙酸盐酸盐

IR (液体石蜡) : 3200, 1720, 1630, 1610, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.14 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.21-1.45 (5H, m), 1.65-1.91 (6H, m), 2.10-2.42 (3H, m), 2.60-3.00 (6H, m), 3.19-3.25 (3H, m), 3.78-4.33 (7H, m), 6.91-7.08 (3H, m), 7.32 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.90-7.96 (1H, m), 8.58 (1H, br), 8.84 (1H, br)

质谱 (m/z) : 483 ($M^+ + 1$) 游离化合物

元素分析

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

计算值 : C 57.89, H 7.99, N 8.71

实测值 : C 57.97, H 8.16, N 8.31

(4) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙烯基 - β - 氨基丙酸盐酸盐

IR (KBr) : 3428, 2946, 1724, 1629, 1621 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.17-1.99 (11H, m), 2.32-2.60 (5H, m), 2.75-3.00 (2H, m), 3.19-3.24 (2H, m),

3.92-4.38 (4H, m), 4.54-4.62 (1H, m), 5.05-5.12 (2H, m), 5.74-5.92 (1H, m), 8.00-8.06 (1H, m)

质谱 (m/z) : 366 ($M^+ + 1$) 游离化合物

(5) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙基 - β - 氨基丙酸盐盐酸盐

IR (KBr) : 3407, 3257, 1724, 1637 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.76-0.83 (3H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 1.21-1.91 (14H, m), 2.18-2.40 (5H, m), 2.59-3.23 (5H, m), 3.76-4.35 (3H, m), 7.7-7.83 (1H, m)

质谱 (m/z) : 368 ($M^+ + 1$) 游离化合物

(6) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸盐盐酸盐

$[\alpha]_D^{25} = -21.37^\circ$ ($C=0.75$, MeOH)

IR (液体石蜡) : 1720, 1640, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.20-1.82 (12H, m), 1.85 (3H, s), 2.10-2.43 (5H, m), 2.59-3.27 (4H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.14-4.37 (2H, m), 8.02-8.19 (2H, m),

8.42-8.59 (1H, br), 8.72-8.84 (1H, br)

质谱 (m/z) : 397 ($M^+ + 1$) 游离化合物

(7) N - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 吡咯烷基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸盐盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.21-1.30 (4H, m), 1.76-1.83 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.23-2.50 (2H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 2.76-3.06 (4H, m), 3.18-3.25 (4H, m), 3.50-3.60 (6H, m), 4.81-4.85 (1H, m)

质谱 (m/z) : 350 ($M^+ + 1$) 游离化合物

(8) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 - 甲基 - β - 氨基丙酸

NMR (D_2O , δ) : 1.05 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.33-1.76 (8H, m), 1.90-1.98 (3H, m), 2.32-2.57 (4H, m), 2.76-3.01 (3H, m), 3.11-3.42 (5H, m), 3.79-3.90 (1H, m), 4.12-4.30 (1H, m)

质谱 (m/z) : 354 (M^++1)

实例 27

将 N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐 (实例 25 的目标化合物 (I)) (80.0g) 溶于水中, 并用 DIAION HP-20 (商标, 三菱化学工业公司制造) 脱盐, 用异丙醇/水 (1:3) 洗脱。洗脱液在真空下浓缩并冷冻干燥, 得到 N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸 (49.8g) 白色固体。

IR (KBr) : 3430, 3270, 1722, 1622 cm^{-1}

NMR ($DMSO-d_6$, δ) : 1.23-2.06 (11H, m), 2.30-2.35 (4H, m), 2.52-2.70 (4H, m), 2.98-3.17 (4H, m), 3.01 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 3.53-3.59 (1H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 4.68-4.72 (1H, m), 8.28-8.40 (1H, m)

质谱 (m/z) : 364 (M^++1)

元素分析

$C_{19}H_{29}N_3O_4 \cdot 1.7H_2O$ (%)

计算值.: C 57.91, H 8.29, N 10.66

实测值 : C 57.89, H 8.05, N 10.41

实例 28

将 N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳

酰] - 3(S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸盐酸盐 (89.6g) 的水 (900ml) 溶液进行HPLC 色谱 (C - 18, 7×50 cm) 提纯, 用在0.1% TFA 水溶液中的 17% CH₃ CN 溶液洗脱, 合并含有目标化合物的级分, 并在真空下蒸发。残留物溶于水中并用HP - 20 脱盐, 用IPA/水 (1 : 3) 洗脱。洗出液在真空下浓缩, 然后冷冻干燥, 得到 N - [(R) - 1 - {3 - (4 - 哌啶基) 丙酰} - 3 - 哌啶基碳酰] - 3(S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸 (55.8g) 白色固体。

IR (KBr) : 3430, 3270, 1722, 1622 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.23-2.06 (11H, m), 2.30-2.35 (4H, m), 2.52-2.70 (4H, m), 2.98-3.17 (4H, m), 3.01 (1H, d, J=2.2Hz), 3.53-3.59 (1H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 4.68-4.72 (1H, m), 8.28-8.40 (1H, m)

元素分析

C₁₉H₂₉N₃O₄ · 1.7H₂O

计算值 : C 57.91, H 8.29, N 10.66

实测值 : C 57.89, H, 8.05, N 10.41

实例 29

将 N - [(R) - 1 - {3 - (4 - 哌啶基) 丙酰} - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 - 苯基 - β - 氨基丙酸盐酸盐 (g) 的水 (3.0ml) 溶液在 C18 硅胶上进行HPLC 法提纯, 用10.1% TFA 水溶液/CH₃ CN (44 : 11) 洗脱得到 N - [(R) - 1 - {3 - (4 - 哌啶基) 丙酰} - 3 - 哌啶基碳酰] - 3(S) - 苯基 - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐 (0.08g) 油状物。

$[\alpha]_D^{20} = -39.62^\circ$ (C=0.45, MeOH)

IR (薄膜) : 2910, 2850, 1710, 1630 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.17-1.85 (11H, m), 2.12-2.36

(2+1/2H, m), 2.60-3.28 (7+1/2H, m), 3.71-3.83
(1H, m), 4.12-4.33 (2H, m), 5.13 (1H, q,
J=7.8Hz), 7.20-7.38 (5H, m), 8.18-8.32 (1H, br),
8.42 (1H, d, J=8.3Hz), 8.54-8.64 (1H, br)

质谱 (m/z) : 416 (M⁺+1) 游离化合物

和

N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基
碳酰] - 3 (R) - 苄基 - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐 (0.08g) 油状物。

$[\alpha]_D^{20} = -1.20^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (薄膜) : 3250, 2960, 1710, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₅, δ) : 1.12-1.35 (11H, m), 2.11-2.36
(3H, m), 2.56 (2H, d, J=7.5Hz), 2.79-3.11 (3H,
m), 3.17-3.29 (2H, m), 3.63-3.84 (1H, m), 4.11-
4.33 (2H, m), 5.11-5.23 (1H, m), 7.24-7.34 (5H,
m), 8.07-8.23 (1H, br), 8.40 (1H, d, J=8.1Hz),
8.40-8.53 (1H, br)

质谱 (m/z) : 416 (M⁺+1) 游离化合物

按照类似于实例 13 (1) 和实例 21 (1) 的方法制得了下面的
的化合物。

实例 30

N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基
碳酰] - 2 - 苄基 - β - 氨基丙酸盐

IR (KBr, 压片) : 3439, 2941, 1724, 1639, 1613 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₅, δ) : 1.21-1.36 (11H, m), 2.09-2.40
(3H, m), 2.55-2.39 (6H, m), 2.93-3.25 (5H, m),
3.72-3.86 (1H, m), 4.12-4.41 (1H, m), 7.17-7.31

(5H, m), 3.04-3.20 (1H, m), 8.71-8.86 (1H, br),
9.00-9.14 (1H, br)

质谱 (m/z) : 430 (M^++1) 游离化合物

按照类似于实例 13 (1) 和实例 21 (1) 的方法制得了下面的化合物。

实例 31

N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基
碳酰] - 3 - 哌啶甲酸盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.18-1.99 (17H, m), 2.17-2.40
(3H, m), 2.57-3.11 (5H, m), 3.13-3.25 (2H, m),
3.68-3.91 (2H, m), 4.27-4.40 (2H, m), 8.68-8.86
(1H, br), 8.99-9.11 (1H, br)

质谱 (m/z) : 380 (M^++1) 游离化合物

按照类似于实例 13 (1) 和实例 21 (1) 的方法制得了下面的化合物。

实例 32

N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基
碳酰] - 2 - 苯基 - β - 氨基丙酸盐酸盐

IR (KBr, 压片) : 3410, 3392, 2947, 1724, 1635,
1616 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.21-1.86 (11H, m), 2.04-2.61
(4H, m), 2.69-3.06 (3H, m), 3.16-3.27 (2H, m),
3.31-3.34 (4H, m), 4.11-4.34 (1H, m), 7.24-7.33
(5H, m), 8.01-8.15 (1H, m), 8.73-8.85 (1H, br),
9.00-9.12 (1H, br)

质谱 (m/z) : 416 (M^++1) 游离化合物

按照类似于实例 1 3 (1) 和实例 2 1 (1) 的方法制得了下面的化合物。

实例 3 3

N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基
碳酰] - N - 甲基 - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐

IR (KBr, 压片) : 3419, 2951, 2866, 1724, 1680,
1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.14-1.91 (12H, m), 2.11-2.44
(3H, m), 2.70-3.15 (5H, m), 2.78 (3H, s), 3.20-
3.32 (2H, m), 3.40-3.62 (2H, m), 3.73-3.88 (1H,
m), 4.26-4.40 (1H, m), 8.14-8.27 (1H, br), 8.47-
8.59 (1H, br)

质谱 (m/z) : 354 ($M^+ + 1$) 游离化合物

实例 3 4

在室温下把三氟乙酸 (3 ml) 加入到 N - [(R) - 1 - { 3 - (1
- 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) -
羟甲基 - β - 氨基丙酸叔丁酯 (0.2g) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液中。
搅拌 1 小时后, 混合物在真空下蒸发。残留物溶于水中, 并冷冻干燥,
得到 (S) - 4 - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶
基碳酰氨基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 咪喃酮 (0.17g) 淡黄色油
状物。

IR (KBr) : 3425, 1776, 1678, 1624, 1549 cm^{-1}

NMR (D $_2$ O, δ) : 1.30-2.22 (11H, m), 2.44-2.62 (4H,
m), 2.81-3.10 (4H, m), 3.17-3.44 (3H, m), 3.77-
3.92 (1H, m), 4.17-4.34 (2H, m), 4.61-4.82 (2H, m)

质谱 (m/z) : 352 ($M^+ + 1$) 游离化合物

实例 3 5

(1) 把三氯乙酸 (4.6ml) 加入到 $N - [(R) - 1 - \{3 - (1 - \text{叔丁氧羰基} - 4 - \text{哌啶基}) \text{丙酰}\} - 3 - \text{哌啶基羰基}] - 3(S) - \text{氨基} - \beta - \text{氨基丙酸叔丁酯}$ (460.9mg) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液中。在室温下搅拌 2 小时后将混合物在真空下浓缩。残留物溶解于水中，并用 HP-20 脱盐，用 IPA/水 (1:1) 洗脱。洗出液在真空下浓缩，然后冷冻干燥，得到 $N - [(R) - 1 - \{3 - (4 - \text{哌啶基}) \text{丙酰}\} - 3 - \text{哌啶基羰基}] - 3(S) - \text{氨基} - \beta - \text{氨基丙酸}$ (0.12g)。

$[\alpha]_D^{20} = -31.63^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (薄膜) : 3400, 2950, 2850, 1680, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.96-1.32 (13H, m), 2.33-2.82 (6H, m), 2.90-3.34 (4H, m), 3.71-3.39 (1H, m), 4.21-4.47 (1H, m), 5.89-7.35 (1H, m)

质谱 (m/z) : 365 ($M^+ + 1$)

按照类似于实例 3 5 (1) 的方法制得了下列化合物。

(2) $N - [(R) - 1 - \{3 - (4 - \text{哌啶基}) \text{丙酰}\} - 3 - \text{哌啶基羰基}] - 3(S) - (\text{正丁磺酰氨基甲基}) - \beta - \text{氨基丙酸三氯乙酸盐}$

IR (液体石蜡) : 1730 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.88 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.29-1.43 (14H, m), 1.78-1.84 (3H, m), 2.30-2.38 (3H, m), 2.50-2.64 (2H, m), 2.75-3.10 (8H, m), 3.22-3.28 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m)

质谱 (m/z) : 489 ($M^+ + 1$) 游离化合物

(3) 4 - [3 - (4 - 哌啶基) 丙酰氨基 - 1 - 哌啶基] - 4 - 氧代 - 2(S) - 苯甲酰氨基 - 丁酸

IR (KBr, 压片) : 3061, 2945, 2862, 1716, 1647,
1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.04-1.33 (8H, m), 2.03-2.46 (2H,
m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.09-4.30 (13H, m), 4.98-
5.23 (1H, m), 7.34-7.54 (3H, m), 7.84-7.94 (2H,
m), 8.20-8.89 (1H, m)

质谱 (m/z) : 489 (M^++1)

实例 3 6

(1) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶
基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸三氟乙酸盐 (0.57g) 和
4.9N HCl 乙醇 (30 ml) 的混合物在室温下搅拌 2 小时, 混合物在
真空下蒸发。残留物在 C18 硅胶柱上用 HPLC 法提纯, 用在 0.1% TFA
水溶液中的 18% CH_3CN 溶液洗脱, 合并含有目标化合物的级分,
令其在真空下蒸发, 然后冷冻干燥, 得到 N - [(R) - 1 - { 3 - (4 -
哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基
丙酸乙酯三氟乙酸盐 (0.52g)。

$[\alpha]_D^{20} = -25.60^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (薄膜) : 3280, 2930, 2850, 1760, 2720, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.13 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.25-1.34
(10H, m), 2.09-2.19 (3H, m), 2.55-3.28 (9H, m),
2.66 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 3.68-3.82 (1H, m), 4.08
(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.13-4.31 (1H, m), 4.79-4.93
(1H, m), 8.10-8.63 (3H, m)

质谱 (m/z) : 394 (M^++1) 游离化合物

按照类似于实例 3 6 (1) 的方法制备了下面的化合物

(2) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶

基碳酰] - 2 - 苄基 - β - 氨基丙酸乙酯三氟乙酸盐

IR (KBr, 压片) : 2945, 2862, 1726, 1680, 1647,
1524 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.06 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.15-1.66
(7H, m), 1.75-1.87 (4H, m), 2.07-2.39 (3H, m),
2.71-2.95 (6H, m), 3.09-3.32 (5H, m), 3.68-3.84
(1H, m), 3.96 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.10-4.39 (1H,
m), 7.14-7.39 (5H, m), 8.01-8.10 (1H, m), 8.16-
8.30 (1H, br), 8.48-8.60 (1H, br)

质谱 (m/z) : 458 (M^++1) 游离化合物

实例 3 7

(1) 在搅拌下于 0°C 把碳酸钾 (182mg) 加入到 N - [(R) -
1 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰} - 3 - 哌啶基碳酰] -
3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸 (0.61g) 的 N, N - 二甲基甲酰胺
(6 ml) 溶液中。在 0°C 搅拌 15 分钟后将异丙基溴 (0.91ml) 加入
到该混合物中。在室温下搅拌 3 天后, 将该混合物倒入到饱和氯化铵
水溶液中, 并用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和盐水洗涤后用 MgSO_4 干
燥, 并在真空中蒸发。残留后用硅胶柱进行色谱提纯, 用 100:1 的
 CHCl_3 : MeOH 洗脱, 得到 N - [(R) - 1 - {3 - (1 - 叔丁氧碳酰
- 4 - 哌啶基) 丙酰} - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β -
氨基丙酸异丙酯油状物 (0.63g)。

IR (薄膜) : 2920, 1720, 1660, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.95 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.01-1.22
(2H, m), 1.45 (9H, s), 1.40-1.75 (8H, m), 1.92-
2.02 (3H, m), 2.27 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 2.32-2.40
(3H, m), 2.61-2.73 (4H, m), 3.20-3.63 (2h, m),
3.90 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.83-4.15 和 4.35-4.47

(合计 3H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.64-6.71 和
6.99-7.03 (合计 1H, m)

质谱 (m/z) : 520 ($M^+ + 1$)

按照类似于实例 37 (1) 的方法制备了下列化合物。

(2) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酸酯 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酸酯] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸 5 - 甲
基 - 2 - 氧代 - 1 , 3 - 二氧戊杂环戊烯-4-基-甲酯

IR (薄膜) : 3000, 2920, 2850, 1810, 1740, 1640,
1610 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.02-1.23 (2H, m), 1.45 (9H, s),
1.53-2.10 (11H, m), 2.19 (3H, s), 2.30-2.36 (4H,
m), 2.60-2.81 (3H, m), 2.73 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$),
3.20-3.61 (2H, m), 3.99-4.15 (2H, m), 4.38 (2H,
s), 6.95-7.04 (1H, m)

质谱 (m/z) : 576 ($M^+ + 1$)

(3) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 苄氧碳酸酯 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酸酯] - 2 (S) - 苯甲酰氨基 - β - 氨基丙酸 1
- (环己氧基碳酸酯氧) 乙酯

IR (薄膜) : 2920, 2950, 1740, 1680, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.99-2.00 (30H, m), 1.83 (3H, d,
 $J=5.8\text{Hz}$), 2.30-2.52 (3H, m), 2.64-2.80 (1H, m),
4.07-4.21 (2H, m), 4.57-4.83 (1H, m), 5.12 (2H,
s), 7.35-7.51 (10H, m), 7.80-7.95 (1H, m), 8.03-
8.09 (1H, m)

质谱 (m/z) : 763 ($M^+ + 1$)

(4) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸新戊酰
氧甲酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.09-1.21 (2H, m), 1.23 (9H, s),
1.45 (9H, s), 1.56-1.70 (5H, m), 1.88-2.05 (5H,
m), 2.27-2.36 (4H, m), 2.62-2.77 (4H, m), 3.33-
3.53 (2H, m), 4.07-4.18 (3H, m), 5.08-5.13 (1H,
m), 5.77 (2H, s), 7.01-7.04 (1H, m)

质谱 (m/z) : 578 (M⁺-1)

(5) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸苄酯

IR (薄膜) : 2920, 2850, 1730, 1650, 1620 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.03-1.22 (2H, m), 1.45 (9H, s),
1.35-1.77 (7H, m), 1.99 (2H, s), 2.08 (3H, s),
2.19-2.51 (4H, m), 2.59-2.74 (2H, m), 3.21-3.43
(2H, m), 3.47-3.89 (2H, m), 4.03-4.21 (3H, m),
4.64-4.85 (1H, m), 5.00-5.18 (2H, m), 7.06-7.19
(1h, m), 7.32-7.40 (6H, m)

(6) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基)
丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 2 (S) - 乙酰氨基 - β - 氨基丙酸 1 -
(环己氧碳酰)乙酯

IR (薄膜) : 2930, 2855, 1740, 1650, 1620 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.00-1.23 (2H, m), 1.28-1.80 (21H,
m), 1.45 (9H, s), 1.86-1.98 (3H, m), 2.04 (3H,
s), 2.14-2.53 (4H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 3.12-
3.33 (2H, m), 3.41-3.80 (2H, m), 4.02-4.14 (2H,

m), 4.25-4.44 (1H, m), ⁴ 4.57-4.71 (1H, m), 6.60-6.69 (1H, m), 7.28-7.40 (1H, m)

实例 3 8

(1) 在搅拌下于 0℃ 将 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺 盐酸盐 (0.32g) 加入到由 N-[(R)-1-{3-(1-叔丁氧碳酰-4-哌啶基)丙酰}-3-哌啶基碳酰]-3(S)-乙炔基-β-氨基丙酸 (0.63g)、4-(三氟甲基)苯甲醇 (0.23ml) 和 N,N-二甲基氨基吡啶 (18 mg) 及二氯甲烷 (7 ml) 组成的混合物中。在室温下搅拌过夜后, 溶液在真空下蒸发。残留物倒入到水中, 并用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和 碳酸 钠水溶液、水和盐水洗涤后用 MgSO₄ 干燥, 并在真空中蒸发。残留物用硅胶柱进行色谱提纯, 用 100:1 的 CHCl₃:MeOH 洗脱, 得到 N-[(R)-1-{3-(1-叔丁氧碳酰-4-哌啶基)丙酰}-3-哌啶基碳酰]-3(S)-乙炔基-β-氨基丙酸 4-三氟甲基苯酯油状物 (0.71g)。

IR (薄膜): 2920, 2850, 1730, 1650, 1620 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1.01-1.22 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.43-1.72 (7H, m), 1.84-2.12 (2H, m), 2.28 (1H, d, J=2.4Hz), 2.31-2.39 (3H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 2.77 (2H, d, J=5.8Hz), 3.19-3.42 (2H, m), 3.50-3.64 (1H, m), 3.98-4.16 (3H, m), 5.08-5.24 (1H, m), 5.20 (2H, s), 6.61 和 7.04 (合计 1H, d, J=8.4Hz), 7.49 (2H, d, J=8.1Hz), 7.63 (2H, d, J=8.2Hz)

质谱 (m/z): 622 (M⁺+1)

按照类似于实例 3 8 (1) 的方法制得了下列化合物。

(2) N-[(R)-1-{3-(1-叔丁氧碳酰-4-哌啶基)

丙酰}-3-哌啶基碳酰]-3(S)-乙炔基-β-氨基丙酸正丁酯

IR (薄膜): 2910, 2850, 1720, 1650, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.01-1.22 (2H, m), 1.31-1.77 (11H, m), 1.45 (9H, s), 1.86-2.11 (2H, m), 2.28 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 2.32-2.40 (3H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 3.20-3.41 (2H, m), 3.52-3.66 和 3.85-4.00 (合计 1H, m), 4.12 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.05-4.71 (3H, m), 5.05-5.16 (1H, m), 5.67-6.75 和 7.00-7.05 (合计 1H, m)

质谱 (m/z): 520 (M^++1)

(3) N-[(R)-1-{3-(1-叔丁氧碳酰-4-哌啶基)丙酰}-3-哌啶基碳酰]-3(S)-乙炔基-β-氨基丙酸 2-金刚烷基酯

IR (液体石蜡): 1720, 1660, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.01-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.35-1.63 (7H, m), 1.74-1.93 (9H, m), 2.00-2.05 (4H, m), 2.27-2.39 (4H, m), 2.61-2.81 (5H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.54-3.66 (1H, m), 3.85-3.98 (1H, m), 4.05-4.16 (2H, m), 4.37-4.50 (1H, m), 4.97-5.03 (1H, m), 5.07-5.17 (1H, m), 6.70-6.78 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m)

质谱 (m/z): 598 (M^++1)

实例 3.9

在搅拌下于 0℃把碳酸钾 (0.2g) 加入到 N-[(R)-1-{3-(4-哌啶基)丙酰}-3-哌啶基碳酰]-3(R)-乙炔基-β-氨基丙酸乙酯盐酸盐 (0.47g) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 ml) 的溶液中。在 0℃搅拌 15 分钟后将 4-溴甲基-5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯 (0.19g) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1 ml)

溶液加入到该混合物中。在室温下搅拌过夜后，将该混合物倒入到饱和氯化铵水溶液中，并用乙酸乙酯萃取，萃取液用水和盐水洗涤后用 MgSO_4 干燥，并在真空中蒸发。残留物用硅胶柱进行色谱提纯，用 100:1 的 CHCl_3 :MeOH 洗脱，得到 $\text{N}-[(\text{R})-1-[3-\{1-(5\text{-甲基}-2\text{-氧代}-1,3\text{-二氧杂环戊烯}-4\text{-基}-\text{甲基}-4\text{-哌啶基})\text{丙酰}\}-3\text{-哌啶基碳酰}]-3(\text{S})\text{-乙炔基}-\beta\text{-氨基丙酸乙酯油状物}(90\text{ mg})$ 。

IR (薄膜): 2930, 1810, 1730, 1700, 1655, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.11-1.35 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.45-1.80 (9H, m), 1.90-2.04 (4H, m), 2.23 (2H, s), 2.21-2.42 (5H, m), 2.65-3.00 (5H, m), 3.20-3.34 (1H, m), 3.51-3.66 (1H, m), 4.06-4.61 (1H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.05-5.15 (1H, m), 6.65-7.03 (1H, m)

质谱 (m/z): 504 (M^++1)

按照类似于实例 37 (1) 和实例 21 (1) 的方法制得了下列化合物。

实例 40

(1) $\text{N}-[(\text{R})-1-\{3-(4\text{-哌啶基})\text{丙酰}\}-3\text{-哌啶基碳酰}]-3(\text{S})\text{-乙炔基}-\beta\text{-氨基丙酸苄酯三氟乙酸盐}$

IR (KBr): 3380, 3284, 1780, 1737, 1675, 1623 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_5$, δ): 1.26-1.83 (11H, m), 2.10-2.31 (3H, m), 2.66-3.01 (6H, m), 3.23-3.27 (3H, m), 3.62-3.78 (1H, m), 4.10-4.32 (1H, m), 4.87-4.90 (1H, m), 5.41 (2H, s), 7.37 (5H, m), 8.22 (1H,

br), 8.49 (1H, br)

质谱 (m/z) : 454 ($M^+ - 1$) 游离化合物

(2) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸 1 - (环己氧基碳酰氧) - 1 - 乙酯三氟乙酸盐

IR (KBr) : 3409, 3280, 1760, 1673, 1625 cm^{-1}

质谱 (m/z) : 534 ($M^+ + 1$) 游离化合物

按照类似于实例 2 5 (1) 和实例 2 7 的方法制得了下面的化合物。

实例 4 1

N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸新戊酰氧甲基酯

NMR (D_2O , δ) : 1.20 (9H, s), 1.32-1.82 (7H, m), 1.95-2.02 (3H, m), 2.54-2.64 (3H, m), 2.78 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 2.92-3.05 (5H, m), 3.16-3.32 (1H, m), 3.40-3.47 (2H, m), 3.82-3.87 (1H, m), 4.09-4.29 (2H, m), 4.92-5.01 (1H, m), 5.80 (2H, s)

质谱 (m/z) : 478 ($M^+ + 1$)

实例 4 2

N - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基] - 3 (S) - 苯甲酰氨基琥珀酰胺酸盐 (245mg) 溶于水中, 在 C 1 8 硅胶柱上进行HPLC 提纯, 用 0.1 % TFA 水溶液 / CH_3CN (8 5 : 1 5) 洗脱, 得到 N - [1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基] - 3 (S) - 苯甲酰氨基琥珀酰胺酸三氟乙酸盐 (283mg)。

IR (薄膜) : 2500, 1720, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.12-1.88 (11H, m), 2.12-3.04 (3H, m), 3.15-3.31 (2H, m), 3.43-3.35 和 4.15-4.29 (合计 3H, m), 4.69-4.83 (1H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.82-7.95 (2H, m), 8.04-8.11 (1H, m), 8.13-8.26 (1H, br), 8.42-8.54 (1H, br), 8.65-8.74 (1H, m)

质谱 (m/z) : 459 (M^++1) 游离化合物

按照类似于实例 3 8 (1) 的方法制得了下列化合物。

实例 4 3

(1) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸正戊酯

IR (薄膜) : 2930, 2860, 1720, 1650, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.91 (3H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 1.01-1.23 (2H, m), 1.31-1.37 (6H, m), 1.45 (9H, s), 1.52-1.73 (9H, m), 2.28 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 2.33-2.40 (3H, m), 2.60-2.76 (4H, m), 3.19-3.71 (3H, m), 4.04-4.15 (3H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.05-5.15 (1H, m), 6.67-7.08 (1H, m)

(2) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸正己酯

IR (薄膜) : 2930, 2860, 1720, 1660, 1640, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.89 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.00-1.22 (2H, m), 1.27-1.40 (7H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.79 (10H, m), 2.28 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 4.06-4.14 (3H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.05-5.15 (1H, m), 6.72-7.08 (1H, m)

(3) N - [(R) - 1 - { 3 - (1 - 叔丁氧碳酰 - 4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸 4 - 氯苄酯

IR (薄膜) : 3000, 2980, 2925, 2860, 1730, 1675, 1660, 1620 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.39-1.77 (9H, m), 2.27 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 2.31-2.39 (3H, m), 2.60-2.76 (4H, m), 3.20-3.60 (3H, m), 3.93-4.14 (3H, m), 5.05-5.19 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.86-7.07 (1H, m), 7.33 (4H, s)

按照类似于实例 2 5 (1) 的方法制得了下列化合物。

实例 4 4

(1) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸正戊酯盐酸盐

IR (KBr, 压片) : 3413, 3041, 2947, 2862, 1734, 1657, 1610 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 0.87 (3H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 1.28-1.38 (17H, m), 2.06-2.38 (3H, m), 2.60-3.19 (8H, m), 3.32-3.30 (2H, m), 4.03 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.10-4.32 (1H, m), 4.79-4.92 (1H, m), 8.53 (1H, dd, $J=13.3$ 和 8.1Hz), 8.51-8.69 (1H, br), 8.85-8.96 (1H, br)

(2) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸正己酯盐酸盐

IR (KBr) : 3408, 3035, 2958, 2933, 2858, 1736, 1653, 1616 cm^{-1}

(3) N - [(R) - 1 - { 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰 } - 3 - 哌啶
基碳酰] - 3 (S) - 乙炔基 - β - 氨基丙酸 4 - 氯苄酯盐酸盐

IR (KBr, 压片) : 3458, 3034, 2949, 2862, 1736,
1649, 1618 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.21-1.84 (11H, m), 2.09-2.36
(3H, m), 2.59-3.10 (7H, m), 3.17-3.31 (3H, m),
4.09-4.34 (1H, m), 4.82-4.94 (1H, m), 5.11 (2H,
s), 7.40 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.45 (2H, d,
 $J=8.7\text{Hz}$), 8.47-8.58 (1H, m), 8.47-8.64 (1H, br),
8.80-8.90 (1H, br)