



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103755686 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 30

(21) 申请号 201410030403. 0

(22) 申请日 2014. 01. 23

(71) 申请人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市龙眠大道 639 号

申请人 山东益康药业股份有限公司

(72) 发明人 李志裕 黄婧 史永强 孔毅

杨伟 谢周令 高肇林

(74) 专利代理机构 南京苏科专利代理有限责任
公司 32102

代理人 孙立冰

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 401/14 (2006. 01)

A61K 31/454 (2006. 01)

A61P 7/02 (2006. 01)

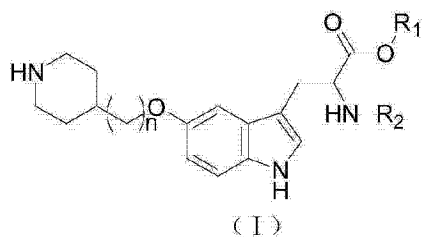
权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

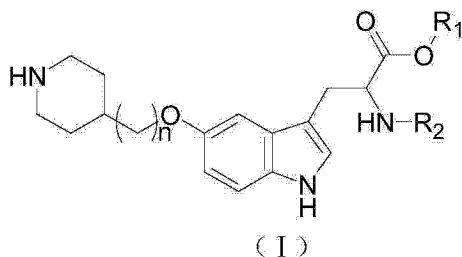
具有抗血小板聚集活性的哌啶基取代 5- 羟
色氨酸衍生物

(57) 摘要

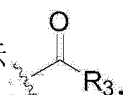
本发明涉及药物化学领域, 具体涉及一种具有抗血小板聚集活性的哌啶基取代 5- 羟色氨酸衍生物(I) 及其制备方法和在药学上的应用, 其中 R_1 、 R_2 和 n 的定义同说明书。药效学试验证明, 本发明的哌啶基取代 5- 羟色氨酸衍生物具有良好抗血小板聚集活性。

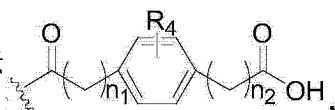


1. 通式 (I) 的哌啶基取代的 5-羟色氨酸衍生物或其药学上可接受的盐：

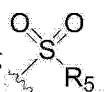


其中 R_1 表示 H、 CH_3 或 CH_2CH_3 ；

R_2 表示  R_3 ，其中 R_3 表示任意取代的 C_1-C_{10} 的烷基、任意取代的 C_1-C_{10} 的烷氧基、任意取代的苯基、任意取代的苄基、 C_1-C_{10} 的羧基或任意取代的 4-7 元芳杂环，其中烷基或烷氧基的取代基是氢、卤素、羟基、氰基或氨基；苯基、苄基或芳杂环的取代基是氢、卤素、硝基、氨基、羟基或 C_1-C_{10} 的烷氧基；

R_2 还表示 ，其中 n_1 或 $n_2=0-10$ ， R_4 表示卤素、羟基、氰基、氨基、

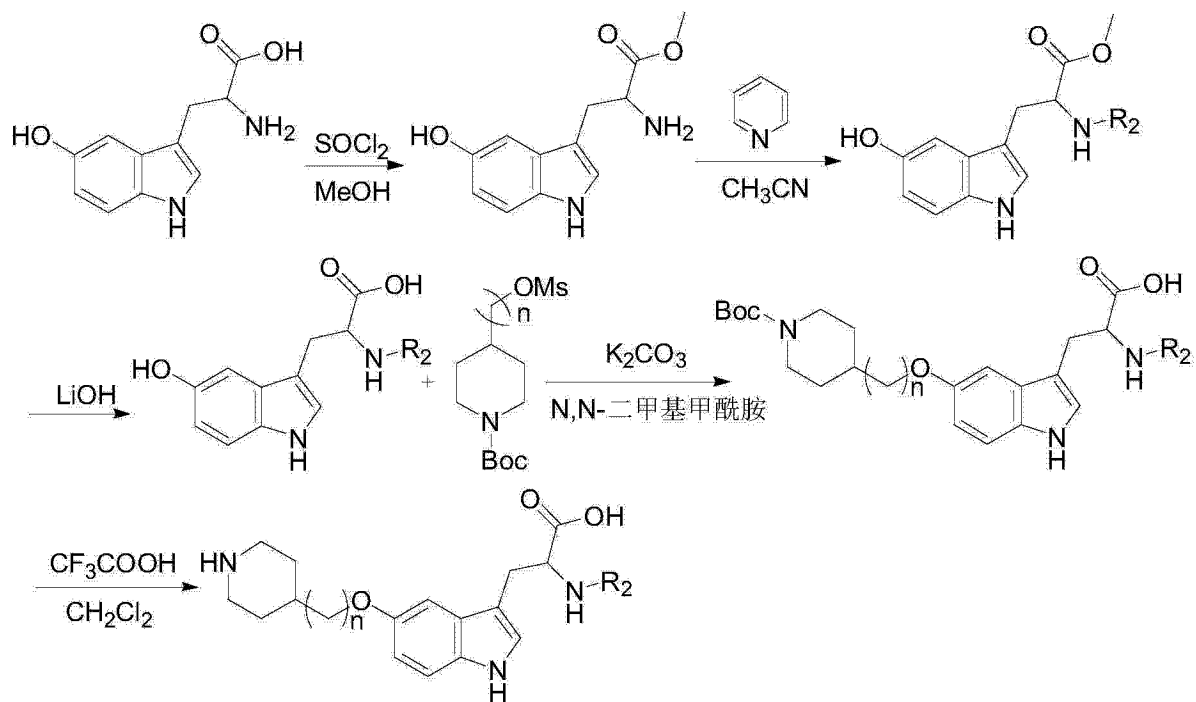
任意取代的 C_1-C_{10} 的烷基或任意取代的 C_1-C_{10} 的烷氧基，其中取代基是氢、卤素、羟基、氰基或氨基；

R_2 还表示  R_5 ， R_5 表示任意取代的 C_1-C_{10} 的烷基、任意取代的 C_1-C_{10} 的烷氧基、任意取代的苯基、任意取代的苄基，其中烷基和烷氧基的取代基是氢、卤素、羟基、氰基或氨基；苯基或苄基的取代基是氢、卤素、硝基、氨基、羟基或 C_1-C_{10} 的烷氧基；

$n=0 \sim 5$ 。

2. 权利要求 1 的哌啶基取代的 5-羟色氨酸衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R_2 表示丁酰基、丁磺酰基、苯甲酰基、吡啶-4-羧基或 2-羧基乙酰基。

3. 权利要求 1 的哌啶基取代的 5-羟色氨酸衍生物的制备方法，当 R_1 表示 H 时，包括：



其中 R_1 、 R_2 和 n 的定义同权利要求 1。

4. 一种药物组合物, 其中含有权利要求 1 的哌啶基取代的 5-羟色氨酸衍生物或其药学上可接受的盐及药学上可以接受的载体。

5. 权利要求 1 的哌啶基取代的 5-羟色氨酸衍生物或其药学上可接受的盐用于制备血小板糖膜蛋白 IIb/IIIa 受体抑制剂的用途。

6. 权利要求 1 的哌啶基取代的 5-羟色氨酸衍生物或其药学上可接受的盐用于制备治疗血栓性疾病的药物的用途。

7. 权利要求 1 的哌啶基取代的 5-羟色氨酸衍生物或其药学上可接受的盐用于制备抗血小板聚集药物的用途。

具有抗血小板聚集活性的哌啶基取代 5- 羟色氨酸衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及一种 5 位有哌啶取代的色氨酸衍生物的制备方法和在药学上的应用。

背景技术

[0002] 随着我国人口老龄化程度日益加剧,血栓性疾病的发生率不断上升,它是一种常见的心脑血管病,常表现为心肌梗死、缺血性脑梗死、静脉血栓栓塞等。全球每年死于该类疾病的人数接近世界总死亡人数的 1/4,成为严重危害人类健康和生命安全的头号杀手。

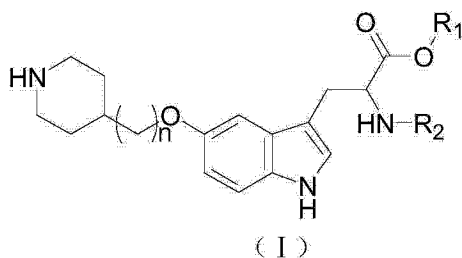
[0003] 整合素是细胞膜表面重要的糖蛋白受体家族之一,其功能主要是介导多种细胞之间及细胞与细胞外基质之间的粘附。其中,整合素 α IIb β 3 (又称为血小板糖膜蛋白 GP IIb/IIIa) 是血小板表面含量最多的血小板膜受体。其识别的配体主要包括纤维结合蛋白(Fn)、纤维蛋白原(Fg)和假性血管性血友病因子(vWF)。血小板静息状态下,GP IIb/IIIa 的亲合能力较低,当受到生理性诱导剂刺激时,血小板活化,配体与活化的 GP IIb/IIIa 受体特异性结合形成血小板聚集的最终共同通道。因此,阻断 GPIIb/IIIa 受体与纤维蛋白原的结合可影响血小板的聚集,是目前最高效、最强的抗血小板聚集的方法,在血栓形成中起着重要作用。

[0004] 理论上讲,GPIIb/IIIa 受体拮抗剂作用较传统抗血小板药物(阿司匹林、氯吡格雷等)更全面、彻底、有效,因此,近年来新一代的强力抗血小板制剂 - 血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂日益受到人们的关注。GPIIb/IIIa 受体拮抗剂类药物的研究具有很重要的意义。

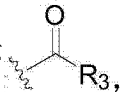
发明内容

[0005] 本发明公开了一类具有良好抗血小板聚集活性的哌啶基取代的 5- 羟色氨酸衍生物(I),具体涉及一种 5 位有哌啶取代的色氨酸衍生物。结构式如下:

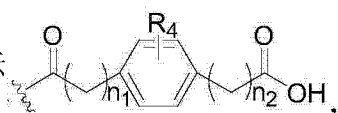
[0006]

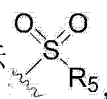


[0007] 其中 R_1 表示 H、 CH_3 或 CH_2CH_3 ;

[0008] R_2 表示  其中 R_3 表示任意取代的 C_1 - C_{10} 的烷基、任意取代的 C_1 - C_{10} 的烷氧基、任意取代的苯基、任意取代的苄基、 C_1 - C_{10} 的羧基或任意取代的 4-7 元芳杂环,其中烷基或烷氧基的取代基是氢、卤素、羟基、氰基或氨基;苯基、苄基或芳杂环的取代基是氢、卤素、

硝基、氨基、羟基或 C_1-C_{10} 的烷氧基；

[0009] R_2 还表示  其中 n_1 或 $n_2=0-10$, R_4 表示卤素、羟基、氰基、氨基、任意取代的 C_1-C_{10} 的烷基或任意取代的 C_1-C_{10} 的烷氧基, 其中取代基是氢、卤素、羟基、氰基或氨基；

[0010] R_2 还表示  R_5 表示任意取代的 C_1-C_{10} 的烷基、任意取代的 C_1-C_{10} 的烷氧基、任意取代的苯基、任意取代的苄基, 其中烷基和烷氧基的取代基是氢、卤素、羟基、氰基或氨基；苯基或苄基的取代基是氢、卤素、硝基、氨基、羟基或 C_1-C_{10} 的烷氧基；

[0011] $n=0 \sim 5$ 。

[0012] 其中 R_2 优选表示丁酰基、丁磺酰基、苯甲酰基、吡啶-4-羰基或 2-羧基乙酰基。

[0013] 本发明优选的部分化合物如下：

[0014] 化合物 1 : 2-乙酰基氨基-3-[5-(哌啶-4-基氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

[0015] 化合物 2 : 2-丙酰基氨基-3-[5-(哌啶-4-基氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

[0016] 化合物 3 : 2-丁酰基氨基-3-[5-(哌啶-4-基氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

[0017] 化合物 4 : 2-苯甲酰基-3-[5-(哌啶-4-基氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

[0018] 化合物 5 : 2-(甲基-1-磺酰氨基-3-[5-哌啶-4-基氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

[0019] 化合物 6 : 2-(丁基-1-磺酰氨基-3-[5-哌啶-4-基氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

[0020] 化合物 7 : 2-丁酰基氨基-3-[5-(哌啶-4-基甲氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

[0021] 化合物 8 : 2-苯甲酰基-3-[5-(哌啶-4-基甲氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

[0022] 化合物 9 : 3-[5-(哌啶-4-基甲氧基-1H-吡啶-3-基)]-2-[(吡啶-4-羰基)-氨基]-丙酸

[0023] 化合物 10 : 2-(丁基-1-磺酰氨基-3-[5-哌啶-4-基甲氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

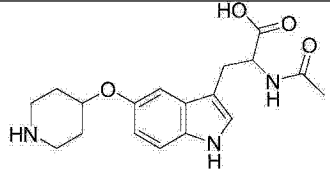
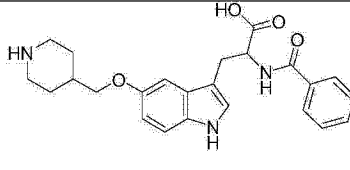
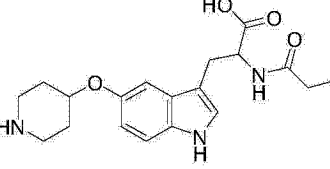
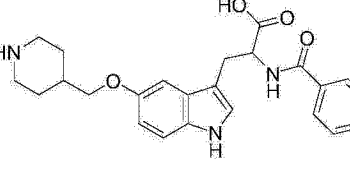
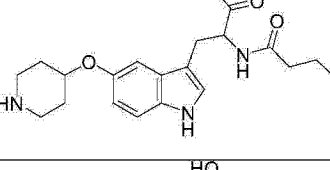
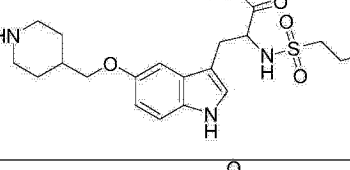
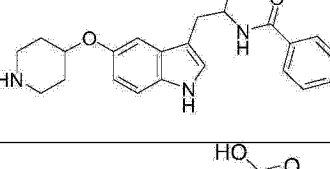
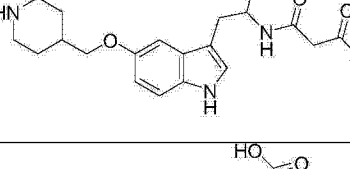
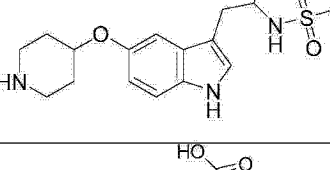
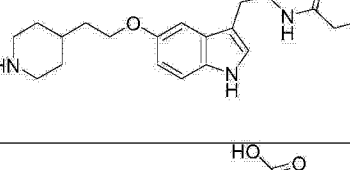
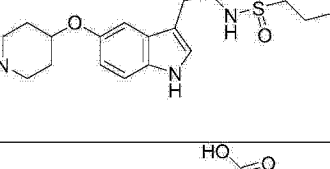
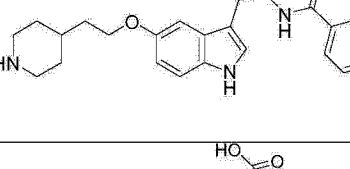
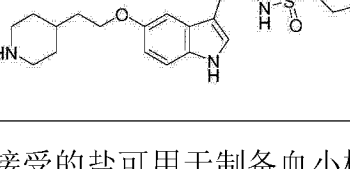
[0024] 化合物 11 : 2-(2-羧基乙酰基氨基-3-[5-(哌啶-4-基甲氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

[0025] 化合物 12 : 2-丁酰基氨基-3-[5-(哌啶-4-基乙氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

[0026] 化合物 13 : 2-苯甲酰基-3-[5-(哌啶-4-基乙氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

[0027] 化合物 14 : 2-(丁基-1-磺酰氨基-3-[5-哌啶-4-基乙氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

[0028]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

[0029] 本发明中,具有通式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于制备血小板糖膜蛋白 GPIIb/IIIa 受体抑制剂及治疗血栓疾病的药物的用途。

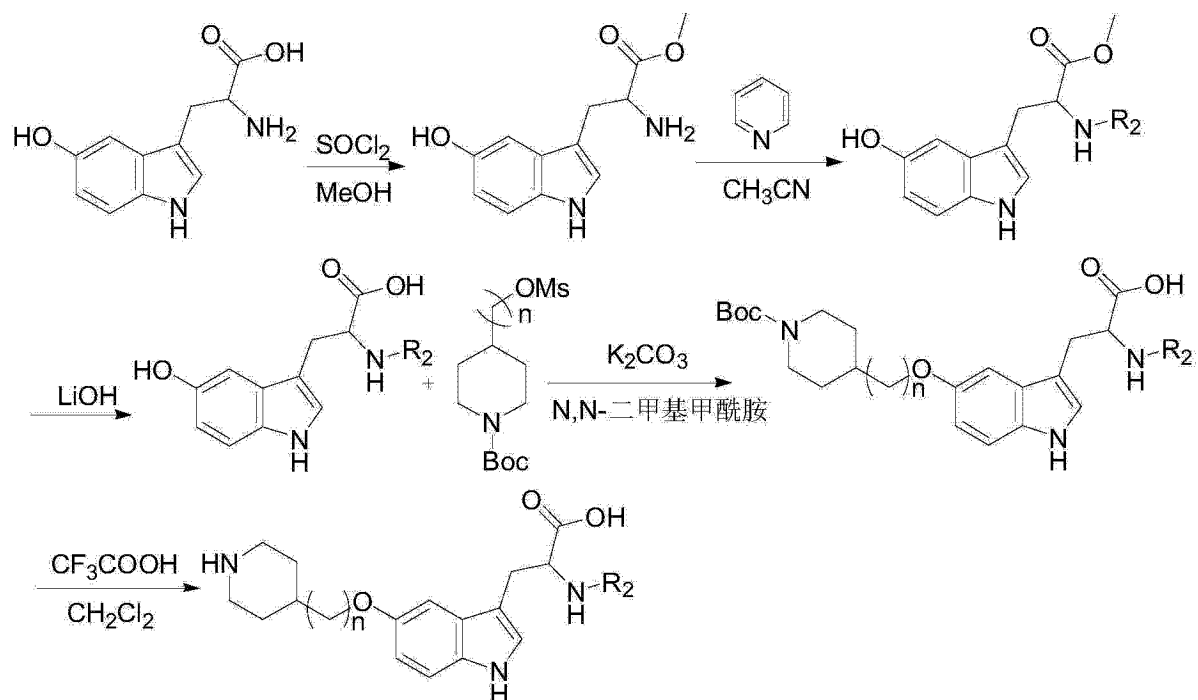
[0030] 本发明化合物可以和药学上可接受的盐结合成盐。药学上可以接受的盐可以用有机或无机碱形式。例如与碱金属或碱土金属(如钠、钾、钙或镁)或有机碱和 N- 四烷基铵盐(如 N- 四丁基铵盐)成盐。对于具有碱性基团的式(I)化合物则可以由有机或无机酸成盐。例如可以与盐酸、硫酸、磷酸、甲酸、乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、杏仁酸、苹果酸、樟脑酸以及类似的已知可以接受的酸成盐。

[0031] 本发明化合物也可以采用制成酯、氨基甲酸酯和其他前药形式,当以这种形式给

药时,其在体内转变为活性形式起效。

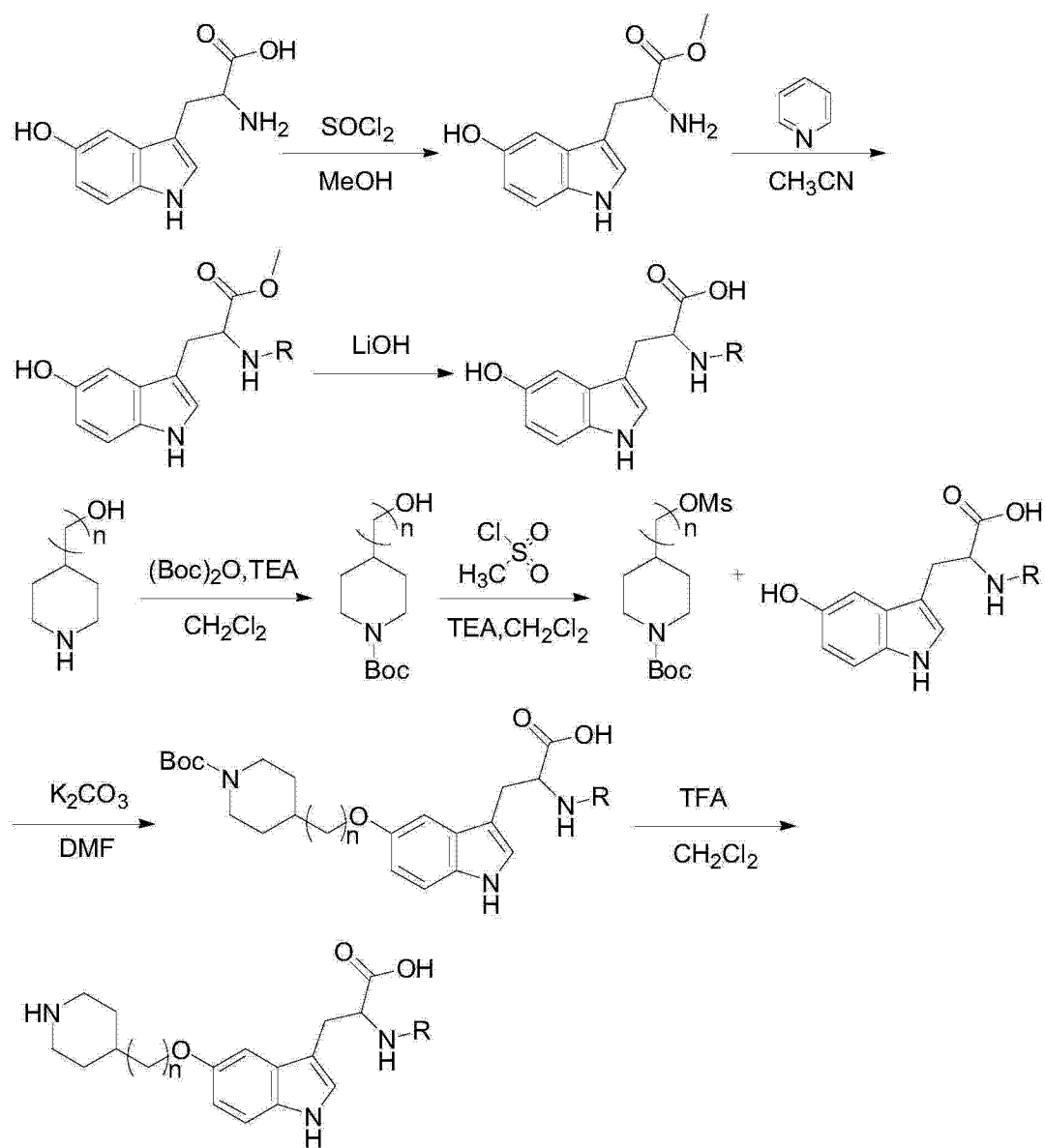
[0032] 本发明的化合物可用下列方法制备,以 R_1 表示氢为例,方法包括:

[0033]



[0034] 本发明化合物通式(I)中,当 $n=0$ 或 1 时,其制备过程如下:

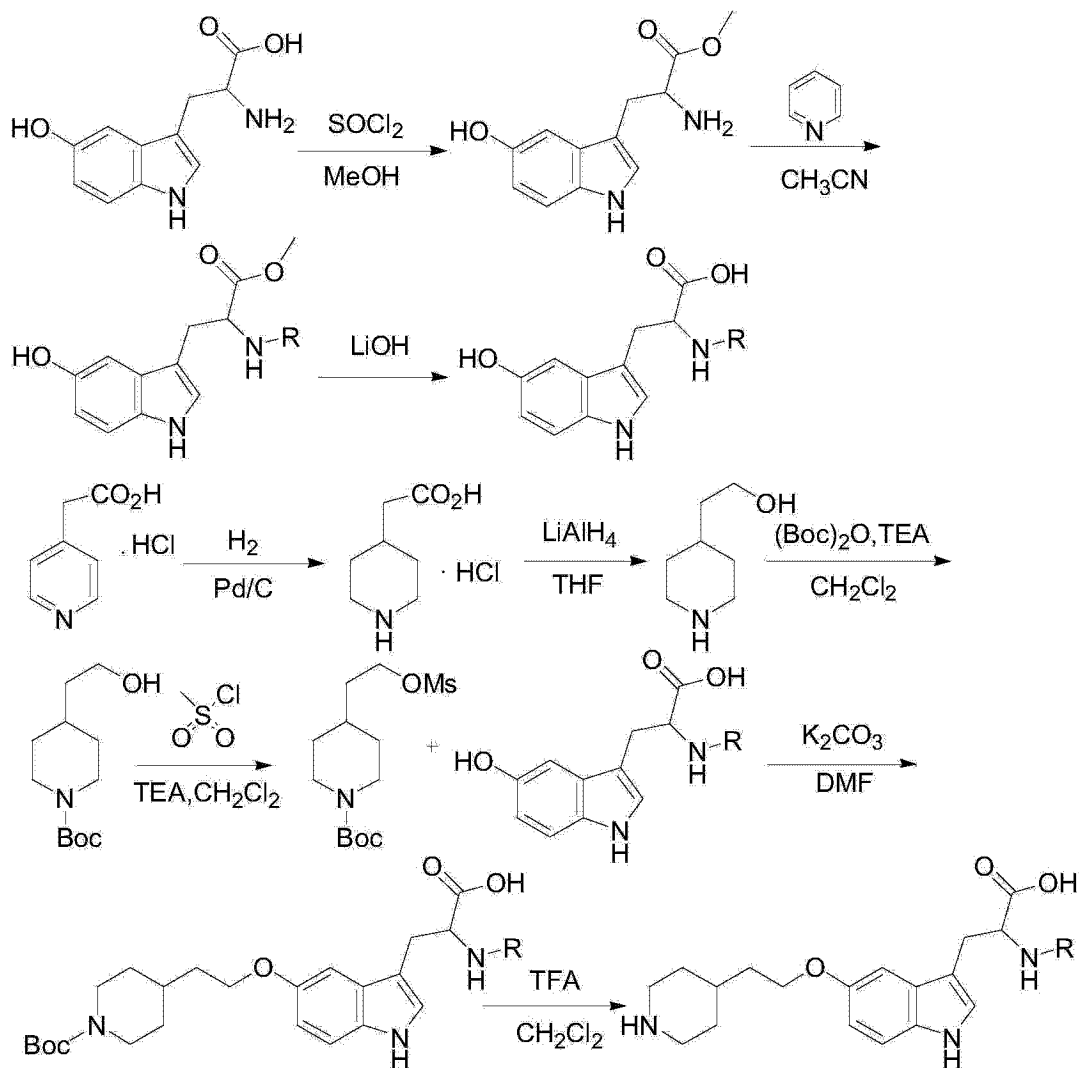
[0035]



[0036] 此系列化合物制备方法包括：5-羟色氨酸通过甲酯化、引入酰基、碱性条件下水解得到取代-5-羟色氨酸。4-羟基哌啶或4-哌啶甲醇通过 Boc 保护，引入甲磺酰基得到4-甲磺酰基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯或4-甲磺酰氧基甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯。然后在碳酸钾、 N,N -二甲基甲酰胺中，与取代-5-羟色氨酸缩合、酸性条件下脱保护基得到目标化合物。

[0037] 本发明化合物通式(I)中，当 $n=2$ 时，其制备过程如下：

[0038]



[0039] 此系列化合物制备工艺包括：5-羟色氨酸通过甲酯化、引入酰基、碱性条件下水解得到取代 5-羟色氨酸。4-吡啶乙酸盐酸盐通过高压氢化、四氢铝锂还原、Boc 保护，引入甲磺酰基得到 4-(2-甲磺酰氧基乙基)-吡啶-1-羧酸叔丁基酯。然后在碳酸钾、N,N-二甲基甲酰胺中，与取代 5-羟色氨酸缩合、酸性条件下脱保护基得到目标化合物。

[0040] 本发明化合物哌啶基取代的 5-羟色氨酸衍生物通过初步的抗血小板聚集实验, 结果显示这类化合物有一定的抗血小板聚集活性, 可以进一步研制开发为新型抗血栓药物。

[0041] 下面是本发明部分化合物的药理学实验及结果：

[0042] 取家兔颈动脉血,置于含有 1ml 的 3.8% 枸橼酸钠的 15ml 离心管中(每管最终的体积约为 10ml),离心 1000r/min,18min,得到上层液即富血小板血浆 (PRP),余下血样以 3000r/min 离心 15min,得到贫血小板血浆 (PPP)。吸取 300 微升 PPP 调零,再吸取 270 微升 PRP 置于预热槽中,加入不同浓度的受试品 30 微升,预热 3 分钟后置于测试区,加入诱导剂 (ADP)30 微升,同时测定 6min 内血小板聚集率。其中,空白对照为 PBS 缓冲液,阳性对照为阿司匹林。

[0043] 实验结果见表 1:

[0044] 表1 本发明部分化合物抗血小板聚集的实验结果

[0045]

化合物编号	抑制率	化合物编号	抑制率
阿司匹林	24.48%	6	15.68%
1	13.69%	7	27.11%
2	10.73%	8	32.95%
3	25.37%	9	35.85%
4	13.26%	10	39.72%
5	12.88%	11	52.90%

[0046] 结果表明,本发明化合物 1mmol/L 浓度下均有抗血小板聚集活性。其中,化合物 3、7、8、9、10 和 11 的抗血小板聚集能力优于阿司匹林。

具体实施方式

[0047] 实施例 1

[0048] 1,2-丁酰氨基-3-[5-(哌啶-4-氧)-1H-咪唑-3]-丙酸的合成(化合物 3)

[0049] 1) 合成 5-羟色氨酸甲酯

[0050] 500ml 三颈瓶中加入 5-羟色氨酸 44.00g (0.20mol)、甲醇 350ml,降温至 -5°C 。低温下缓慢滴加氯化亚砷 17.4ml (0.24mol)。滴加完毕后升至 25°C 反应过夜。TLC 检测(EA:MeOH:TEA=10:1:1)原料消失,停止反应。减压蒸馏掉甲醇,冷却后加入 300ml 乙酸乙酯 30°C 搅拌 2 小时,抽滤,烘干,得灰白色固体 43.53g (92.90%)。m. p. $135 \sim 136^{\circ}\text{C}$; 分子式: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, HRMS (FAB) (m/z): 235.1060 (M+H)⁺。

[0051] 2) 合成丁酰-5-羟色氨酸甲酯

[0052] 50ml 三颈瓶中加入 5-羟色氨酸甲酯 2.50g (0.01mol)、吡啶 1.88g (0.02mol) 乙腈 20ml,保持 30°C 搅拌 1h。缓慢滴加丁酰氯 1.25g (0.01mol)。滴毕,升至 56°C 反应过夜。TLC 检测(PE:EA=1:1)原料消失,停止反应。减压浓缩至 5ml,加入 15ml 水稀释,搅拌均匀后缓慢滴加 6mol/L 盐酸,调节至酸性 2-3,乙酸乙酯萃取(20ml*3),合并乙酸乙酯层,用饱和食盐水洗涤至中性,无水硫酸钠干燥。抽滤,减压蒸除溶剂得棕红色固体 2.42g (77.5%),无需精制,直接投下一步。分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$, HRMS (FAB) (m/z): 305.1421 (M+H)⁺。

[0053] 3) 合成丁酰-5-羟色氨酸

[0054] 50ml 三颈瓶中加入丁酰-5-羟色氨酸甲酯 1.00g (0.003mol)、5ml 水、5ml 四氢呋喃、5ml 甲醇,搅拌溶解后加入一水合氢氧化锂 0.35g (0.008mol), 25°C 反应 4h 后 TLC 检测(PE:EA=1:1)原料消失,停止反应。减压蒸除有机溶剂,缓慢滴加 1mol/L 盐酸,调节酸性至 2-3,乙酸乙酯萃取(10ml*3),合并乙酸乙酯层,饱和食盐水洗至中性,无水硫酸钠干燥。抽滤,减压蒸除溶剂得红色固体 0.92g (96.1%),无需精制,直接投下一步。分子式: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, HRMS (FAB) (m/z): 291.1331 (M+H)⁺。

[0055] 4) 合成 4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0056] 150ml 三颈瓶中加入 4-羟基哌啶 2.00g (0.02mol)、三乙胺 3.6ml (0.03mol)、二氯甲烷 50ml。冷却至 0℃, 缓慢滴加二碳酸二叔丁酯 3.79g (0.02mol)。滴毕, 25℃ 反应过夜, TLC 检测(PE:EA=2:1) 原料消失, 停止反应。减压蒸除二氯甲烷, 加入 40ml 乙酸乙酯, 饱和食盐水洗至中性, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂得白色固体 3.89g (97.7%)。m. p. 61 ~ 65℃; 分子式: $C_{10}H_{19}NO_3$, HRMS (FAB) (m/z): 201.2610 (M+H)⁺。

[0057] 5) 合成 4-甲磺酰基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0058] 50ml 三颈瓶中加入 4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 2.00g (0.01mol)、三乙胺 2.9ml (0.02mol)、二氯甲烷 20ml。冷却至 0℃, 缓慢滴加甲磺酰氯 1.0ml (0.01mol)。滴毕, 继续保持 0℃ 反应 2h, TLC 检测(PE:EA=2:1) 原料消失, 停止反应。加入 10ml 水缓慢滴加 1mol/L 盐酸, 调节酸性至 4, 静置分层, 有机层水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得白色固体 2.65g (95.5%)。m. p. 88 ~ 89℃; 分子式: $C_{11}H_{21}NO_5S$, HRMS (FAB) (m/z): 279.3531 (M+H)⁺, found 279.3535。

[0059] 6) 合成 4-[3-(2-丁酰氨基-2-羧基-乙基-1H-吡啶-5-氧)]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0060] 50ml 三颈瓶中加入丁酰-5-羟色氨酸 0.87g (0.003mol)、4-甲磺酰基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 1.54g (0.006mol)、DMF 20ml, 搅拌至溶。加入无水碳酸钾 1.14g (0.008mol), 氮气保护下, 80℃ 反应 10h。TLC 检测(PE:EA=1:1) 原料消失, 停止反应。抽滤, 收集滤液, 减压蒸除溶剂得粗品。硅胶柱层析(洗脱剂: PE:EA=2:1) 纯化得透明油状物 0.93g (67.0%)。m. p. 112 ~ 114℃; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11.95 (s, 1H, indole-NH-), 10.53 (s, 1H, -COOH), 8.60 (d, 1H, J=7.32, -NH-CO-), 7.12 (d, 1H, J=8.58, Ar-H), 7.03 (d, 1H, J=2.04, indole-H), 6.79 (d, 1H, J=1.93, Ar-H), 6.59 (dd, 1H, J₁=1.93, J₂=8.58, Ar-H), 4.51 ~ 4.53 (m, 1H, -CH₂-CH-COOH), 3.81 ~ 3.84 (m, 1H, -O-CH-), 2.95 ~ 3.16 (m, 2H, -CH₂-CH-COOH), 2.73 (t, 2H, J=3.87, -CH₂-N-CH₂-), 2.67 (t, 2H, J=3.87, -CH₂-N-CH₂-), 2.05 (t, 2H, J=5.58, -CO-CH₂-), 1.87 ~ 1.96 (m, 4H, -CH₂-CH-CH₂-), 1.39 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.16 ~ 1.21 (m, 2H, -CH₂-CH₃), 0.83 (t, 3H, J=5.13, -CH₂-CH₃) ppm。

[0061] 7) 合成 2-丁酰基氨基-3-[5-(哌啶-4-基氧基-1H-吡啶-3-基)]-丙酸

[0062] 50ml 三颈瓶中加入 4-[3-(2-丁酰氨基-2-羧基-乙基-1H-吡啶-5-氧)]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 0.90g (0.002mol)、二氯甲烷 18ml。冷却至 -5℃, 缓慢滴加三氟乙酸 8.0ml (0.12mol)。滴加完毕后升至室温反应 2h。TLC 检测(PE:EA=1:1) 原料消失, 停止反应。减压蒸除二氯甲烷, 缓慢滴加饱和, 调节碳酸氢钠, 调节酸性至 4-5, 乙酸乙酯萃取 (15ml*3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂得类白色固体 0.60g (83.9%)。m. p. 103 ~ 104℃; 分子式: $C_{20}H_{27}N_3O_4$, HRMS (FAB) (m/z): 374.2067 (M+H)⁺; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H, indole-NH-), 9.04 (s, 1H, -COOH), 8.22 (d, 1H, J=7.98, -NH-CO-), 7.13 (d, 1H, J=8.76, Ar-H), 7.11 (d, 1H, J=2.10, indole-H), 7.03 (d, 1H, J=2.24, Ar-H), 6.58 (d, 1H, J₁=2.25, J₂=8.76, Ar-H), 4.89 ~ 4.92 (m, 1H, -CH₂-CH-COOH), 3.58 ~ 3.60 (m, 1H, -O-CH-), 3.18 (d, 2H, J=7.08, -CH₂-CH-COOH), 2.71 ~ 3.04 (m, 4H, -CH₂-N-CH₂-), 2.07 (t, 2H, J=5.58, -CO-CH₂-), 1.43 ~ 1.50 (m, 2H, -CH₂-CH₃), 1.14 ~ 1.27 (m, 4H, -CH₂-CH-CH₂-), 0.91 (t, 3H, J=3.93, -CH₂-CH₃) ppm。

[0063] 实施例 2

[0064] 1,2-乙酰氨基-3-[5-(哌啶-4-氧)-1H-吡啶-3]-丙酸的合成(化合物1)。

[0065] 按照化合物3的制备方法,用乙酰氯替换丁酰氯,其余操作相同。产品为类白色固体。分子式: $C_{18}H_{23}N_3O_4$, HRMS (FAB) (m/z): 346. 1727 (M+H)⁺;

[0066] 实施例3

[0067] 1,2-丙酰氨基-3-[5-(哌啶-4-氧)-1H-吡啶-3]-丙酸的合成(化合物2)。

[0068] 按照化合物3的制备方法,用丙酰氯替换丁酰氯,其余操作相同。产品为淡黄色固体。分子式: $C_{19}H_{25}N_3O_4$, HRMS (FAB) (m/z): 360. 1902 (M+H)⁺;

[0069] 实施例4

[0070] 1,2-苯甲酰氨基-3-[5-(哌啶-4-氧)-1H-吡啶-3]-丙酸的合成(化合物4)。

[0071] 按照化合物3的制备方法,用苯甲酰氯替换丁酰氯,其余操作相同。产品为淡黄色固体。分子式: $C_{23}H_{25}N_3O_4$, HRMS (FAB) (m/z): 408. 1924. 1902 (M+H)⁺;

[0072] 实施例5

[0073] 1,2-甲磺酰氨基-3-[5-(哌啶-4-氧)-1H-吡啶-3]-丙酸的合成(化合物5)。

[0074] 按照化合物3的制备方法,用甲磺酰氯替换丁酰氯,其余操作相同。产品为淡黄色固体。分子式: $C_{17}H_{23}N_3O_5S$, HRMS (FAB) (m/z): 382. 1422. 1902 (M+H)⁺;

[0075] 实施例6

[0076] 1,2-丁磺酰氨基-3-[5-(哌啶-4-氧)-1H-吡啶-3]-丙酸的合成(化合物6)。

[0077] 按照化合物3的制备方法,用甲磺酰氯替换丁酰氯,其余操作相同。产品为棕色固体。分子式: $C_{20}H_{29}N_3O_5S$, HRMS (FAB) (m/z): 424. 1902 (M+H)⁺;

[0078] 实施例7

[0079] 1,2-丁酰氨基-3-[5-(哌啶-4-甲氧基)-1H-吡啶-3]-丙酸的合成(化合物7)。

[0080] 按照化合物3的制备方法,用4-哌啶甲醇替换4-羟基哌啶,其余操作相同。产品为类白色固体。分子式: $C_{21}H_{29}N_3O_4$, HRMS (FAB) (m/z): 388. 2235 (M+H)⁺;

[0081] 实施例8

[0082] 1,2-苯甲酰氨基-3-[5-(哌啶-4-甲氧基)-1H-吡啶-3]-丙酸的合成(化合物8)。

[0083] 按照化合物7的制备方法,用苯甲酰氯代替丁酰氯,其余操作相同。产品为淡黄色固体。分子式: $C_{24}H_{27}N_3O_4$, HRMS (FAB) (m/z): 422. 2005 (M+H)⁺;

[0084] 实施例9

[0085] 3-[5-(哌啶-4-基甲氧基)-1H-吡啶-3-基]-2-[(吡啶-4-羰基)-氨基]-丙酸合成(化合物9)。

[0086] 按照化合物7的制备方法,用异烟酰氯代替丁酰氯,其余操作相同。产品为淡黄色固体。分子式: $C_{23}H_{24}N_4O_4$, HRMS (FAB) (m/z): 423. 2035 (M+H)⁺;

[0087] 实施例10

[0088] 1,2-丁磺酰氨基-3-[5-(哌啶-4-甲氧基)-1H-吡啶-3]-丙酸的合成(化合物10)。

[0089] 按照化合物7的制备方法,用丁磺酰氯代替丁酰氯,其余操作相同。产品为棕色固体。分子式: $C_{21}H_{31}N_3O_5S$, HRMS (FAB) (m/z): 438. 2017 (M+H)⁺;

[0090] 实施例11

[0091] 2-(2-羧基乙酰基氨基-3-[5-(哌啶-4-基甲氧基)-1H-吡唑-3-基]-丙酸的合成(化合物 11)。

[0092] 1) 合成 N-[1-羧基-2-(5-羟基-1H-吡唑-3-基)-乙基]-琥珀酰胺酸

[0093] 50ml 三颈瓶中依次加入 5-羟色氨酸 2.20g(0.01mol)、丁二酸酐 1.00g(0.01mol)、冰乙酸 20ml。升至 60℃ 搅拌 15h, TLC (EA:MeOH=1:1) 检测原料消失, 停止反应。减压蒸除溶剂, 10ml 水溶解, 乙酸乙酯萃取(10ml*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂, 得黄色固体 2.98g (93.12%) 无需精制, 直接投下一步。分子式: $C_{15}H_{16}N_2O_6$, HRMS (FAB) (m/z): 321.1023 (M+H)⁺。

[0094] 按照化合物 7 的制备方法, 其余操作相同。产品为淡黄色固体。分子式: $C_{21}H_{27}N_3O_6$, HRMS (FAB) (m/z): 418.1917 (M+H)⁺;

[0095] 实施例 12

[0096] 1,2-丁酰氨基-3-[5-(哌啶-4-基乙氧基)-1H-吡唑-3]-丙酸的合成(化合物 12)

[0097] 1) 合成 4-哌啶乙酸

[0098] 将 4-吡啶乙酸盐酸盐 5.00g (0.03mol)、Pd/C0.5g、水 50mL 依次加至高压釜中, 通入 H₂, 保持 7MPa, 95℃ 搅拌 5h, 过滤, 减压蒸除水得白色固体 4.95g (95.7%), 无需精制, 直接投下一步。分子式: $C_7H_{13}NO_2$, HRMS (FAB) (m/z): 144.1823 (M+H)⁺。

[0099] 2) 合成 4-哌啶乙醇

[0100] 将四氢铝锂 2.07g (0.06mol) 于 N₂ 气保护, 冰水冷却的条件下加入无水四氢呋喃 80mL 中, 将研碎的 4-哌啶乙酸 4.95g (0.03mol) 缓缓加入反应液中, 此过程中控制反应温度小于 30℃。升至 25℃ 反应过夜。降温至 0℃, 依次缓慢滴加水 3mL、30% 氢氧化钠水溶液 3mL、水 3mL。升至 25℃ 搅拌 30min。过滤, 减压蒸除溶剂得淡黄色固体 2.23g (62.5%)。m. p. 46 ~ 47℃; 分子式: $C_7H_{15}NO$, HRMS (FAB) (m/z): 130.2011 (M+H)⁺。

[0101] 3) 合成 4-羟乙基哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0102] 150ml 三颈瓶中加入 4-哌啶乙醇 1.50g (0.01mol)、三乙胺 2.4ml (0.02mol)、二氯甲烷 30ml。冷却至 0℃, 缓慢滴加二碳酸二叔丁酯 2.54g (0.01mol)。滴毕, 25℃ 反应过夜, TLC 检测 (PE:EA=2:1) 原料消失, 停止反应。减压蒸除二氯甲烷, 加入 40ml 乙酸乙酯, 饱和食盐水洗至中性, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂得透明油状物 2.27g (85.2%)。分子式: $C_{12}H_{23}NO_3$, HRMS (FAB) (m/z): 229.3206 (M+H)⁺。

[0103] 4) 合成 4-甲磺酰基乙基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0104] 150ml 三颈瓶中加入 4-羟甲基哌啶-1-羧酸叔丁基酯 2.00g (0.01mol)、三乙胺 2.8ml (0.02mol)、二氯甲烷 30ml。冷却至 0℃, 缓慢滴加甲磺酰氯 0.9ml (0.01mol)。滴毕, 继续保持 0℃ 反应 2h, TLC 检测 (PE:EA=2:1) 原料消失, 停止反应。加入 20ml 水缓慢滴加 1mol/L 盐酸, 调节酸性至 4, 静置分层, 有机层水洗至中性, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂得白色固体 2.30g (80.5%)。m. p. 81 ~ 82℃; 分子式: $C_{13}H_{25}NO_5S$, HRMS (FAB) (m/z): 308.1547 (M+H)⁺。

[0105] 5) 合成 4-[3-(2-丁酰氨基-2-羧基-乙基)-1H-吡唑-4-基乙氧基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[0106] 50ml 三颈瓶中加入丁酰-5-羟色氨酸 0.2g (0.0007mol)、4-甲磺酰基乙基-哌

啉-1-羧酸叔丁基酯 0.28g (0.0009mol)、DMF 5ml, 搅拌至溶。加入无水碳酸钾 0.25g (0.0018mol), 氮气保护下, 80℃反应 10h。TLC 检测(PE:EA=1:1)原料消失, 停止反应。抽滤, 收集滤液, 减压蒸除溶剂得粗品。硅胶柱层析(洗脱剂:PE:EA=2:1)纯化得黄色油状物 0.11g (31.8%)。m. p. 108 ~ 109 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 10.53 (s, 1H, indole-NH-), 8.23 (s, 1H, -COOH), 7.98 (d, 1H, J=7.56, -NH-CO-), 7.12 (d, 1H, J=7.22, Ar-H), 7.03 (s, 1H, Ar-H), 6.79 (s, 1H, Ar-H), 6.58 (d, 1H, J=7.22, Ar-H), 4.41 ~ 4.47 (m, 1H, -CH₂-CH-COOH), 3.83 (t, 2H, J=5.88, -O-CH₂-), 3.21 ~ 3.36 (m, 4H, -CH₂-N-CH₂-), 2.94 (d, 2H, J=4.68, -CH₂-CH-COOH), 2.82 ~ 2.91 (m, 2H, -O-CH₂-CH₂-), 2.06 (t, 2H, J=7.23, -CO-CH₂-), 1.92 ~ 1.99 (m, 4H, -CH₂-CH-CH₂-), 1.80 ~ 1.85 (m, 1H, -CH₂-CH-CH₂-), 1.38 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.15 ~ 1.20 (m, 2H, -CH₂-CH₃), 0.82 (t, 3H, J=7.20, -CH₂-CH₃) ppm。

[0107] 6) 合成 2-丁酰基氨基-3-[5-(哌啶-4-基乙氧基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸

[0108] 50ml 三颈瓶中加入 4-[3-(2-丁酰基氨基-2-羧基-乙基)-1H-吡啶-4-基甲氧基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 0.11g (0.0002mol)、二氯甲烷 5ml。冷却至 -5℃, 缓慢滴加三氟乙酸 0.95ml (0.015mol)。滴加完毕后升至室温反应 2h。TLC 检测(PE:EA=1:1)原料消失, 停止反应。减压蒸除二氯甲烷, 缓慢滴加饱和, 调节碳酸氢钠, 调节酸性至 4-5, 乙酸乙酯萃取(5ml*3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压蒸除溶剂得黄色固体 0.04g (83.3%)。m. p. 109 ~ 110 °C; 分子式: C₂₂H₃₁N₃O₅, HRMS (FAB) (m/z): 402.2392 (M+H)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 10.54 (s, 1H, indole-NH-), 8.63 (s, 1H, -COOH), 8.18 (d, 1H, J=7.26, -NH-CO-), 7.12 (d, 1H, J=8.55, Ar-H), 7.03 (s, 1H, indole-H), 6.79 (s, 1H, Ar-H), 6.58 (d, 1H, J=8.55, Ar-H), 4.43 ~ 4.45 (m, 1H, -CH₂-CH-COOH), 3.58 (t, 2H, J=7.11, -O-CH₂-), 3.23 ~ 3.36 (m, 4H, -CH₂-N-CH₂-), 3.00 ~ 3.06 (m, 2H, -CH₂-CH-COOH), 2.87 ~ 2.94 (m, 2H, -O-CH₂-CH₂-), 2.06 (t, 2H, J=7.05, -CO-CH₂-), 1.80 ~ 1.85 (m, 1H, -CH₂-CH-CH₂-), 1.49 ~ 1.63 (m, 2H, -CH₂-CH₃), 1.23 ~ 1.47 (m, 4H, -CH₂-CH-CH₂-), 0.81 (t, 3H, J=6.96, -CH₂-CH₃) ppm。

[0109] 实施例 13

[0110] 1,2-苯甲酰氨基-3-[5-(哌啶-4-乙氧基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸的合成(化合物 13)。

[0111] 按照化合物 12 的制备方法, 用苯甲酰氯代替丁酰氯, 其余操作相同。产品为淡黄色固体。分子式: C₂₅H₂₉N₃O₄, HRMS (FAB) (m/z): 436.2005 (M+H)⁺;

[0112] 实施例 14

[0113] 1,2-丁磺酰氨基-3-[5-(哌啶-4-乙氧基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸的合成(化合物 14)。

[0114] 按照化合物 12 的制备方法, 用丁磺酰氯代替丁酰氯, 其余操作相同。产品为棕色固体。分子式: C₂₂H₃₃N₃O₅S, HRMS (FAB) (m/z): 452.2017 (M+H)⁺。