



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 88109019.0

[51] Int.Cl⁴

C07C103 / 46

[43] 公开日 1989 年 5 月 10 日

[22] 申请日 88.9.29

[30] 优先权

[32] 87.9.29 [33] JP [31] No. 244,934 / 87

[71] 申请人 万有制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 森岛甫 小池隆 中野真人
厚海修吾 田中诚一 松山研治

[74] 专利代理机构 上海专利事务所

代理人 吴小燕 吴俊

C07C103 / 50 C07C 91 / 02

C07C 93 / 02 C07C 69 / 616

C07C101 / 04 C07C147 / 14

C07C149 / 273 C07D263 / 30

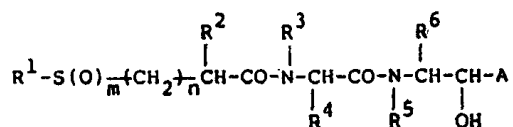
C07D239 / 24 C07K 5 / 00

说明书页数: 193 附图页数: 1

[54] 发明名称 N-酰基氨基酸衍生物及其用途

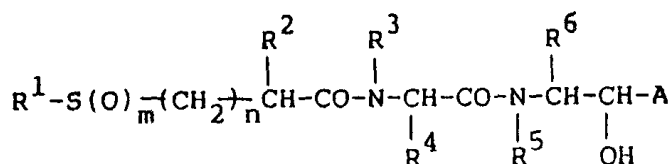
[57] 摘要

一类可作为降压药物的 N-酰基氨基酸衍生物或其盐, 其一般式为:



式中 R^1, R^2, R^4 和 R^6 各自为氢, 低级烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳烷基或含有 1 至 4 个杂原子的单环或多环杂环基; R^3 和 R^5 各自为氢或低级烷基; A 为 $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q\text{R}^7$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CHR}^8-\text{CO}-\text{R}^9$; m 为 0, 1 或 2; n 为一个 1 至 5 的整数。

1. 一种具有下述一般式的 N- 酰基氨基酸衍生物及其盐



式中的 R^1 , R^2 , R^4 和 R^6 可以是相同的或是不相同的, 各自为氢原子, 取代的或未取代的低级烷基, 取代的或未取代的环烷基, 取代的或未取代环烷基烷基, 取代的或未取代的芳基, 取代的或未取代的芳烷基, 或者是取代的或未取代的包含 1 至 4 个杂原子的单杂环或双杂环的杂环基, 这些杂原子选自氮、硫、氧等原子,

R^3 和 R^5 可以是氢原子或低级烷基, R^3 和 R^5 可以是相同或是不相同的,

A 为 $-CH(OH)-(CH_2)_l-R^7$, 其中 R^7 是氢原子, 取代的或未取代的低级烷基, 取代的或未取代的环烷基, 取代的或未取代的环烷基烷基, 取代的或未取代的芳基, 取代的或未取代的芳烷基, 取代的或未取代的含有 1 至 4 个选自氮、硫、氧原子为杂原子的单环或双环杂环基, 或为 $-E-R^{10}$, 其中 E 是 $-S(O)_i$ 基 (i 为 0, 1 或 2), 一个氧原子, $-NR^{11}$ 基团 (其中 R 是氢原子, 取代的或未取代的低级烷基, 取代未或未取代的环烷基, 取代的或未取代的环烷基烷基, 取代的或未取代的芳基或者是取代的或未取代的芳烷基), 或为 $\begin{matrix} R^{12} \\ | \\ -N^{\oplus}- \\ | \\ R^{13} \end{matrix}$ 基团

(其中 R^{12} 和 R^{13} 可以是相同的或是不相同的, 各自为氢原子, 取代的或未取代的低级烷基, 取代的或未取代的环烷基, 取代的或未取代的环烷基烷基, 取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的芳烷基), R^{10} 是氢原子, 取代的或未取代的低级烷基, 取代的或未取代的环

基, 取代的或未取代的环烷基烷基, 取代的或未取代的芳基, 取代的或未取代芳烷基及以氮、硫、氧原子为杂原子的含有1至4个杂原子的单杂环或双杂环基, 如果 R^{10} 是个氢原子时, i 就为0, q 是一个0至5的整数; A 或者为 $-CH_2-CH(R^8)-CO-R^9$, 其中 R^8 是氢原子, 取代的或未取代的低级烷基, 取代的或未取代的环烷基, 取代的或未取代的环烷基烷基, 取代的或未取代的芳基, 取代的或未取代芳烷基及取代的或未取代的含有1至4个杂原子的单杂环或双杂环的杂环基, 杂原子选自氮、硫和氧原子, R^9 是羟基, $-OX$ 基 (其中 X 是取代的或未取代的烷基, 取代的或未取代的芳基, 低级烷氧基羰基氧烷基或1-苯并[c]呋喃酮基), 或是 $-N(Y^1)(Y^2)$ (其中 Y^1 和 Y^2 可以是相同的或是不同的, 各为氢原子, 取代的或未取代的低级烷基, 取代的或未取代的芳基, 取代的或未取代的芳烷基或者是取代的或未取代的环烷基, 或者 Y^1 和 Y^2 以相邻的氮原子相连形成5元或6元杂环基, 该杂环基可以包含选自氮、氧和硫原子的其他杂原子;

m 为0, 1 或2;

n 为一个1至5的整数;

如果 R^{10} 是氢原子, m 取0。

2. 按权项1中的N-酰基氨基酸衍生物或其盐, 其特征在于: 式中的 A 为 $-CH(OH)-(CH_2)_q-R^7$, 其中 R^7 是氢原子, 取代的或未取代的低级烷基, 取代的或未取代的环烷基, 取代的或未取代的环烷基烷基, 取代的或未取代的芳基, 取代的或未取代的芳烷基, 取代的或未取代的含有1至4个选自氮、硫、氧原子为杂原子的单环或双环杂环基, 或为 $-E-R^{10}$, 其中 E 是 $-S(O)_i$ 基 (i 为0, 1 或2), 一个氧原子, $-NR^{11}$ 基团 (其中 R^{11} 是氢原子, 取代的或未取代的低级烷基, 取代未或未取代的环烷基, 取代的或未取代的环烷基烷基, 取代的或未取代的芳基或者是取代的或未取代的芳烷基), 或为 $-N^{+}(R^{12})$ 基团 (其

中 R^{12} 和 R^{13} 可以是相同的或是不相同的, 各自为氢原子, 取代的或未取代的低级烷基, 取代的或未取代的环烷基, 取代的或未取代的环烷基烷基, 取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的芳烷基), R^{10} 是氢原子, 取代的或未取代的低级烷基, 取代的或未取代的环烷基, 取代的或未取代的环烷基烷基, 取代的或未取代的芳基, 取代的或未取代芳烷基及以氮、硫、氧原子为杂原子的含有1至4个杂原子的单杂环或双杂环基, 如果 R^{10} 是个氢原子时, i 就为0, q 是一个0至5的整数, m 为0, 1或2; n 为一个1至5的整数, 如果 R^1 是氢原子, m 即为0。

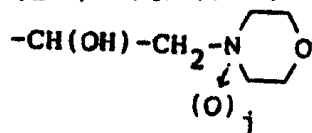
3.按权项1所述的N- 酰基氨基酸衍生物或其盐，其特征在于，式中的A为 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^8)-\text{CO}-\text{R}^9$ ，其中 R^8 是氢原子，取代的或未取代的低级烷基，取代的或未取代的环烷基，取代的或未取代的环烷基烷基，取代的或未取代的芳基，取代的或未取代芳烷基及取代的或未取代的含有1至4个杂原子的单杂环或双杂环的杂环基，杂原子选自氮、硫和氧原子， R^9 是羟基， $-\text{OX}$ 基（其中X是取代的或未取代的烷基，取代的或未取代的芳基，低级烷氧基羰基氧烷基或1-苯并[c]呋喃酮基），或是 $-\text{N}(\text{Y}^1)(\text{Y}^2)$ （其中 Y^1 和 Y^2 可以是相同的或是不同的，各为氢原子，取代的或未取代的低级烷基，取代的或未取代的芳基，取代的或未取代的芳烷基或者是取代的或未取代的环烷基，或者 Y^1 和 Y^2 以相邻的氮原子相连形成5元或6元杂环基，该杂环基可以包含选自氮、氧和硫原子的其他杂原子，

■ 为0.1 或2;

n 为一个1 至5 的整数;

如果 R' 是氢原子, 取 0。

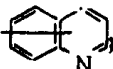
4.按权项1所述的N-酰基氨基酸衍生物或其盐,其特征在于:
式中的A为下列一般式之基团: $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{N}$ 



式中j 为0 或1 。

5.按权项4 所述的N- 酰基氨基酸衍生物或其盐，其特征在于：
式中的 R^1 ， R^2 ， R^4 和 R^6 可以是相同的或是不相同的，各自为取代的或未取代的低级烷基，取代的或未取代的环烷基，取代的或未取代的环烷基烷基，取代的或未取代的芳基，取代的或未取代的芳烷基或者是取代的或未取代的含有1 至4 个杂原子（选自氮、氧、硫原子）的单环或双环的杂环基； R^3 和 R^5 各为氢原子；m为0,1 或2；n 为1 。

6.按权项1 所述的N- 酰基氨基酸衍生物或其盐，其特征在于：

式中的 R^2 为- CH_2 - A为- CH_2 - $\text{CH} R^8$ - CO - R^7 ，其中 R^8 是氢原子，取代的或未取代的低级烷基，取代的或未取代的环烷基，取代的或未取代的环烷基烷基，取代的或未取代的芳基，取代的或未取代芳烷基及取代的或未取代的含有1 至4 个杂原子的单杂环或双杂环的杂环基，杂原子选自氮、硫和氧原子， R^1 是羟基，-OX基（其中X是取代的或未取代的烷基，取代的或未取代的芳基，低级烷氧基羰基氧烷基或1-苯并[c] 呋喃酮基），或是- $\text{N}(\text{Y}^1)(\text{Y}^2)$ （其中 Y^1 和 Y^2 可以是相同的或是不同的，各为氢原子，取代的或未取代的低级烷基，取代的或未取代的芳基，取代的或未取代的芳烷基或者是取代的或未取代的环烷基，或者 Y^1 和 Y^2 以相邻的氮原子相连形成5 元或6 元杂环基，该杂环基可以包含选自氮、氧和硫原子的其他杂原子；

m 为0,1 或2；

n 为一个1 至5 的整数；

如果 R^1 是氢原子，m取0 。

7.按权项1 所述的N- 酰基氨基酸衍生物或其盐，其特征在于：

它是

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰] 丝氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 甲硫氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-异丙基磺酰-2-(8-喹啉基 甲基) 丙醇基] 亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N^α-[(2 S)-3-异丙基亚磺酰-2-(1-萘基 甲基) 丙酰] 组氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S或 R)-3-(2-羟乙基) 磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-2-苄基-3- 乙磺酰- 丙酰] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-叔- 丁基磺酰-2-(1-萘基 甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-[[(2 S)-N- 苄氧基羰基 -2- 吡咯烷基] 甲基] 磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S或 R)-3-(2- 羟乙基) 磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙亚磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

N-[(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲

基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-2,3-二羟基戊基]吗啉N-氧化物,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S或R)-3-环戊基磺酰-2-苄基丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇,

N-[(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-环戊基磺酰-2-苄基丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-2,3-二羟基戊基]吗啉N-氧化物,

(2 R S,4 S,4 S)-5-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(4-喹啉基甲基丙酰基]正亮氨酸基]氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺,

(2 R S,4 S,5 S)-5-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(8-喹啉基甲基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲辛酸异丁酰胺

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-2-苄基-3-糠磺酰-丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-2-(1-萘基甲基)-3-嘧啶-2-基)硫代丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-2-(1-萘基甲基)-3-嘧啶-2-基)磺酰丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-2-(1-萘基甲基)-3-(嘧啶-2-基)亚磺酰基丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-2-(1-萘基甲基)-3-[(2 S)-2-吡咯烷基甲基]磺酰基丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1

- 吗啉代-2,3- 戊二醇二氢氯化物,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-2-苄基-3-(嘧啶-2-基) 磺酰丙酰基] 正亮氨酸酰基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- O- 乙酰基 N-[(2 S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基丙酰基) 高丝氨酸酰基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 高丝氨酸酰基} 氨基-5- 环己基-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-糠磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸酰基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 R S,4 S,5 S)-5-{ L- N-[(2 R或 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸酰基} 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺,

(2 R S,4 S,5 S)-5-{ L- N-[(2 R或 S)-3-(嘧啶-2-基) 磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸酰基} 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺,

(2 R S,4 R,5 S)-5-{ L- N-[(2 R或 S)-3-乙基磺酰]-2-(2,3- 亚乙二氧基苄基) 丙酰基]- δ - 羟基正缬氨酸酰基} 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺,

(2 S,4 S,5 S)-5-{ L- N-[(2 R或 S)-3-(1- 甲基四唑-5- 基) - 磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸酰基} 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺,

(2 R S,3 S,5 S)-5-{ L- N-[(2 S)-3-(1,3,4- 噻二唑-2- 基) 硫代-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸酰基} 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺,

(2 R S,4 R,5 S)-5-{ L- N-[(2 S)-3-嘧啶-2- 基) 硫代-2-(

1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺,

(2R S,4 S,5 S)-5-{ L- N-[(2 S)-3-(咪啉-2-基)亚磺酰-2-(1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺,

(2R或 S,4 S,5 S)-5-{ L- N-[(2R或 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸2-吗啉代乙酰胺,

(2R S,3R S,4 S)-4-{ L- N-[3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基)-丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇,

(2 S,3R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-哌啶子基-2,3-戊二醇,

(2 S,3R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-(4-甲基哌啶基)-2,3-戊二醇,

(2 S,3R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基-6-甲基-1-吗啉代-2,3-庚二醇,

(2 S,3R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-(2-甲氧基乙胺基)-2,3-戊二醇,

(2R S,3R或 S,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-硫代甲基-2,3-戊二醇,

(2 S,3R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-(2-羟基乙胺基)-2,3-戊二醇

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基} 氨基-5- 环己基-1- 二乙胺基-2,3- 戊二醇,

(2 R S,3 R S,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基} 氨基-5- 环己基-1-[乙基(2-羟乙基) 氨基]-2,3-戊二醇,

(2 R S,3 R S,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基} 氨基-1- 异丙基磺基-6- 甲基-2,3- 庚二醇,

(2 R S,3 R S,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基} 氨基-6- 甲基-1- 硫代吗啉代基-2,3- 庚二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 R或 S)-2-乙磺酰甲基-4- 甲基戊酰基] 正亮氨酸基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 R或 S)-5-硫代乙基-2-(1-萘基甲基) 戊酰基] 正亮氨酸基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 R或 S)-5-乙磺酰-2-(1-萘基甲基) 戊酰基] 正亮氨酸基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(8-喹啉基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N^α-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 组氨酸基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇,

(2 R S,4 S,5 S)-4-{ L- N-[(2 R或 S)-5-硫代乙基-2-(1-萘基甲基) 戊酰基] 正亮氨酸基} 氨基-2- 乙基-4-(- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺),

(2 R S,4 S,5 S)-5-{ L- N-[(2 R或 S)-5-乙磺酰-2-(1-萘基

甲基) 戊酰基] 正亮氨酸基] 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺,

(2 R S, 4 S, 5 S)-5-{ L- N^α-[(2 R S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] - N^β-三苯基甲基- 组氨酸基] 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺,

(2 R S, 4 S, 5 S)-5-{ L- N^α-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 组氨酸基] 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺,

(2 R S, 4 S, 5 S)-5-{ L- N^α-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(8-喹啉酰甲基) 丙酰基] 组氨酸基] 氨基-2- 乙基-4-(- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺,

(2 S, 3 R, 4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-[(5, 6, 7, 8- 四氢1-萘基) 甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2, 3- 戊二醇,

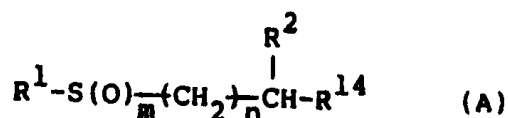
N-[(2 S, 3 R, 4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2, 3- 二羟基戊酰基] 哌啶 N- 氧代物,

N-[(2 S, 3 R, 4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-2, 3- 二羟基戊基] - N- 甲基吗啉鎓碘化物,

(2 S, 3 R, 4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(3-甲苯甲基)-丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2, 3- 戊二醇, 或者

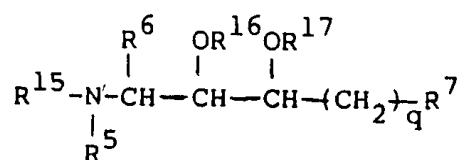
(2 S, 3 R, 4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(2-甲苯甲基)-丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2, 3- 戊二醇。

8. 一种化合物, 其一般式为:



式中 R^1 和 R^2 可以是相同的或不同的，各自为氢原子，取代的或未取代的低级烷基，取代的或未取代的环烷基，取代的或未取代的环烷基烷基，取代的或未取代的芳基，取代的或未取代的芳烷基，或为取代的或未取代的含有1至4杂原子（选自氮、氧、硫原子）的单环或双环杂环基， R^4 为羧基，羧基的活性衍生物或被保护的羧基， m 为0, 1 或 2, n 为一个1至5的整数，如果 R^1 是氢原子， m 取0。

9. 一种化合物，其一般式为：

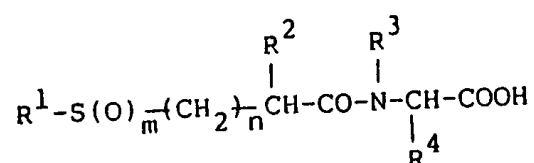


式中 R 为氢原子或低级烷基， R^b 为氢原子，取代的或未取代低级烷基，取代的或未取代的环烷基，取代的或未取代的环烷基烷基，取代的或未取代的芳基，取代的或未取代的芳烷基，或为取代的或未取代的含有1至4个杂原子（选自氮、硫、氧原子）的单环或双环杂环基， R^7 为氢原子，取代的或未取代的低级烷基，取代的或未取代的环烷基，取代的或未取代的环烷基烷基，取代的或未取代的芳基，取代的或未取代的芳烷基，取代的或未取代的含有1至4个杂原子（选自氮、硫、氧原子）的单环或双环的杂环基，或为 $-E-R^{10}$ 基，其中的 E 为 $-S(O)_i$ 基，(其中的 i 为0, 1, 或2)，氧原子， $-NR^{11}$ 基（其中的 R^{11} 为氢原子，取代的或未取代的低级烷基，取代的或未取代的环烷基，取代的或未取代的环烷基烷基，取代的或未取代的芳基，或为取代的或未取代的芳烷基），或为 $\begin{array}{c} R^{12} \\ | \\ -N^{\oplus}- \\ | \\ R^{13} \end{array}$ (其中的 R^{12} 和 R^{13} 可以是相

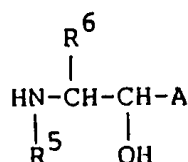
同的或不不同的，各自为氢原子，取代的或未取代的低级烷基，取代的或未取代的环烷基，取代的或未取代的环烷基烷基，取代的或未取

代芳基，或为取代的或未取代的烷基)， R^{10} 为氢原子，取代的或未取代的低级烷基，取代的或未取代的环烷基，取代的或未取代的环烷基烷基，取代的或未取代的芳基，取代的或未取代的芳烷基，或为含有 1 至 4 个杂原子（选自氮、硫、氧原子）的单环或双环杂环基，如果 R^{10} 为氢原子， i 取 0， R^{15} 为氢原子或氨基的保护基团， R^{16} 和 R^{17} 可以是相同的或是不相同的，各自为氢原子或羟基的保护基团， q 为一个 0 至 5 的整数。

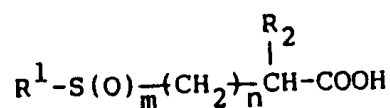
10. 制备如权项 1 中所定义的 N- 酰基氨基酸衍生物或其盐的方法，其特征在于：包括由下式表示的 N- 酰基氨基酸：



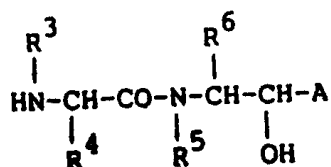
式中的 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， m 和 n 如权项 1 中所述，或为在羧基部位有活性的衍生物与下列一般式的胺的缩合：



式中的 R^5 ， R^6 和 A 如权项 1 中所述，或者是下列一般式的羧酸：



式中的 R^1 ， R^2 ， m 和 n 如权项 1 中所述，或为在羧基部位有活性的衍生物与下列一般式的氨基酸酰胺的缩合，



式中的 R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 和 A 如权项 1 中所述。

11. 一种降血压药，其特征在于：包括一定有效量的如权项1 中所述的一般式为 I 的 N- 酰基氨基酸衍生物或其药理上可接受的盐及其药理上可接受的载体。

N- 酰基氨基酸衍生物及其用途

本发明涉及一些适用于药学领域的 N- 酰基氨基酸衍生物或其盐。更具体地说，本发明涉及一些具有抑制血管紧张肽原酶效能，因而预计可用作降血压药物的 N- 酰基氨基酸衍生物或其盐。

血管紧张肽原酶—血管紧张肽系统是活体中高血压系统之一，它是调节血压—体液电解质的一个重要系统。血管紧张肽原酶系由肾的近肾小球细胞分泌的，经由肾静脉进入整个体循环系统。在血液中存在血管紧张肽原，这是一种在肝内产生的糖蛋白。血管紧张肽原酶对血管紧张肽原起反应，生成血管紧张肽 I。在一次肺循环中，大部分血管紧张肽 I 被存在于肺血管内皮细胞中的血管紧张肽 I- 转化酶转化成血管紧张肽 II。由此形成的血管紧张肽 II 直接引起末梢血管的平滑肌收缩，因此表现出强烈的增高血压的活力。它又进一步作用于肾上腺皮质，诱发醛固酮的分泌，后者又作用于肾，以有助于钠的再吸收，借此，有效的循环血流量增加，心脏输出量增加，而且末梢血管阻力增加，从而导致血压上升。

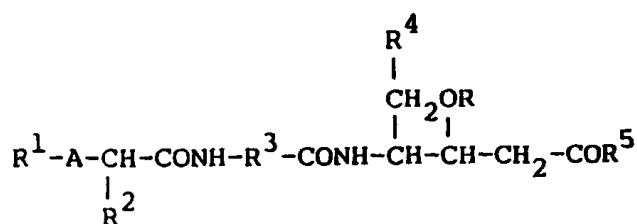
业已知道，若血管紧张肽原酶—血管紧张肽系统异常地增强，则将引起高血压。典型的例子是肾血管压力过高，以及恶性的高血压。此外，在罕见情况下，由一种能产生血管紧张肽原酶的肿瘤所引起的高血压亦已为人们所知。

为治疗因血管紧张肽原酶—血管紧张肽系统的增强而引起的高血压，人们已对血管紧张肽 I- 转化酶的抑制剂进行了研究、开发和临床试验。然而，由于血管紧张肽 I- 转化酶的对酶作用物的专一性在某些程度上是宽的，以及在活体中存在的一些酶类似于血管紧张肽 I

- 转化酶，故推测这类抑制剂具有副作用。另一方面，业已知道血管紧张肽原酶具有严格的酶作用物专一性。因此，抗血管紧张肽原酶的抑制剂若有强烈的专一性，则可成为一种优良的降(血)压药物。为此对血管紧张肽原酶抑制剂的研究相当活跃，若干血管紧张肽原酶抑制剂已被提出。

然而，这类抑制剂大部分是多肽，它们难于通过口服吸收，而且对体内蛋白酶的分解是敏感的。此外，它们具有高度亲脂性，可能易于排入胆汁中，因此，预计其不会保留降血压的效能。

另一方面，公布号为275258/1986 的日本未审查专利揭示了由分子式为



所表示的多肽，式中：

(1) R^1 和 R^2 可以是相同或不同的，各自是 $-\text{B}-\text{R}^6$ 基团，其中B是单键，或是直链或支链的低亚烷基，该低亚烷基的链中可有一个双键，而 R^6 是芳基或杂芳基、或是 C_1-C_{10} 的烷基或 $-\text{E}-\text{R}^7$ 基团，其中E是低亚烷基，它可被一个氧原子中断，而 R^7 是低烷氧基、芳氧基、芳硫基、芳烷氧基或含氮的杂环基，

(2) R^3 是：

(a) 可被低烷基、苯基或羟基取代的1,2 亚乙基、1,3-亚丙基或四亚甲基，

(b) $\begin{array}{c} \text{R}^8 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ 基团，其中 R^8 是含氮的杂环基取代的低烷基，

(c) C_5-C_{16} 的烷基，

(d) 可被卤素取代的 $C_2 - C_6$ 的链烯基或 $C_2 - C_6$ 的炔基，或

(e) $\begin{array}{c} R^9 \quad R^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ -C- \end{array}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 可以是相同或不同的，各自是低烷基，或者 R^9 和 R^{10} 与相邻碳原子共同形成一个 $C_3 - C_6$ 的环烷基；

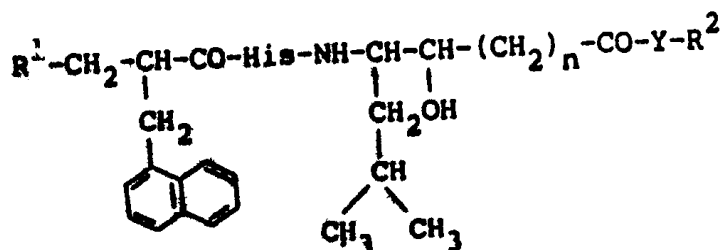
(3) R^4 是异丙基、 $C_3 - C_6$ 的环烷基或苯基；

(4) R^5 是羟基、 $C_1 - C_{10}$ 的烷氧基、芳氧基、氨基、单或双的 ($C_1 - C_{10}$ 的烷基) 氨基 [基中的烷基可以有一个或二个相同或不同的取代基，所说取代基系选自由下列基团所组成的这一组中的基团，这些基团是：羟基、低烷氧基、卤素原子、取代或未取代的苯基、吡啶基、 $C_3 - C_6$ 的环烷基、二 (低烷基) 氨基、二 (羟基低烷基) 氨基或含氮的杂环基]、单或双的 ($C_3 - C_4$ 的链烯基) 氨基、 $C_3 - C_6$ 的环烷基氨基、芳氨基、含氮的杂环氨基 (其中氨基和杂环基系由 N- C 相联结)、含氮的杂环基 (基中杂环基系通过该基团中的氮原子连接到羰基上)，或者是 $-NH R''$ 基团 (其中 R'' 是氨基)、 $C_1 - C_{10}$ 的脂族酰氨基 (可被卤素原子、低烷氧基、芳氧基、芳酰基、芳基或 $C_3 - C_6$ 的环烷基取代)、芳酰氨基、肉桂酰氨基、杂芳基酰氨基、低烷基氨基 (可被羟基、低烷氧基、 $C_1 - C_3$ 的脂族酰氧基、芳酰氧基或芳基取代)、芳氨基或含氮的杂环基 (其中杂环基系通过氮原子连接到 $-NH-$ 上)；

(5) R 是氢原子、 $C_1 - C_4$ 脂族酰基或芳酰基；

(6) A 是单链、氧原子或硫原子。

此外，公布号为 120370/1987 的日本未经审查专利揭示了由下述分子式：



在以上出版物中所揭示的化合物具有较短的肽链，因此预期口服的可吸收性可得以改善。然而，由于是短肽链的关系，它们对血管紧张肽原酶的抑制效能差。

由于对肽类衍生物及血管紧张肽原酶-抑制剂的多年广泛研究的结果，本发明人已发现，具有新颖结构的 N-酰基氨基酸衍生物，尽管肽链仍是短的，却显示出对血管紧张肽原酶的强烈抑制效能，而且还具有优良的口服可吸收性。本发明即基于这一发现。

$$\text{R}^1\text{-S(O)}-\text{m}(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^3)-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^5)-\text{CH}(\text{R}^6)-\text{CH}(\text{OH})-\text{A} \quad (\text{I})$$

R^3 和 R^5 可以是相同或不同的，各自是氢原子或低烷基，

18

未取代的低烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、具有1至4个杂原子的取代或未取代的单环或二环的杂环基（所说杂原子选自由氮、硫和氧原子所组成的组）或 $-E-R'^0$ 基团，其中E是 $-S(O)_i-$ 基（其中i是0、1或2）、氧原子、 $-NR''$ 基团（式中 R'' 是氢原子、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、或者是取代或未取代的芳烷基

基）或 $\begin{array}{c} R^{12} \\ | \\ -N^{\oplus}- \\ | \\ R^{13} \end{array}$ 基，其中 R^{12} 和 R^{13} 可以是相同或不同的，各自是氢原子、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、或者是取代或未取代的芳烷基，而 R'^0 是氢原子、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、或者是含有1至4个杂原子的单环或双环的杂环基（所说的杂原子选自由氮、硫和氧原子所组成的组），如果 R'^0 为氢原子，则i是0，而q是自0至5的整数；或者A也可以是 $-CH_2-CH(R^8)-CO-R^9$ 基团，其中 R^8 是氢原子、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、或者是含有1至4个杂原子的取代或未取代的单环或二环的杂环基（所说杂原子选自由氮、硫和氧原子所组成的组），而 R^9 是羟基、OX基（其中X是取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、低级烷氧基羰氧基烷基或1-2苯并[c]呋喃酮基）或 $-N(Y^1)(Y^2)$ 基，其中 Y^1 和 Y^2 可以是相同或不同的，各自是氢原子、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、或者是取代或未取代的环烷基，或者 Y^1 和 Y^2 与

相邻的氮原子共同形成5元或6元的杂环基团，后者还可含有选自自由氮、氧和硫原子所组成的这一组中的杂原子，

■ 是0、1或2，以及

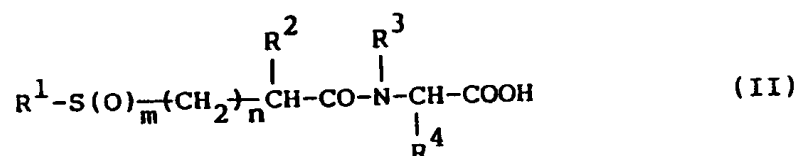
n 是1至5的整数。

如果 R¹ 是氢原子，则 ■ 是0。

本发明也提供一种降（血）压药物，该药物包括有效量的分子式 I 的 N- 酰基氨基酸衍生物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体。

分子式 I 的 N- 酰基氨基酸衍生物可由下述方法制备：

(1) 使分子式为



的 N- 酰基氨基酸（式中 R¹、R²、R³、R⁴、■ 和 n 的定义均与上同）
 或在其羧基处呈活性的衍生物与分子式为



的胺（式中 R⁵、R⁶ 和 A 的定义同上）进行缩合反应，或者

(2) 使分子式为

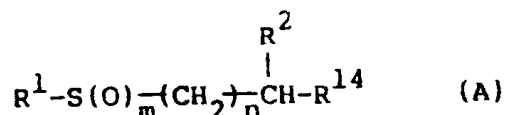


的羧酸（式中 R¹、R²、■ 和 n 的定义同上）或在其羧基处呈活性的衍生物与分子式为



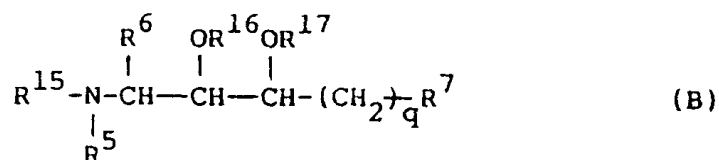
的氨基酸酰胺（式中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 A 的定义同上）进行缩合反应。

而且，本发明还提供了由下述分子式 A 和 B 所表示的新颖中间体，它们适用于生产分子式 I 的化合物，其中分子式 A 表示如下：



式中， R^1 和 R^2 可以是相同或不同的，各自是氢原子、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、或者是含有 1 至 4 个杂原子的取代或未取代的单环或二环的杂环基团（所说的杂原子选自由氮、硫和氧原子所组成的组）， R^{14} 是羧基、羧基或被护羧基的活性衍生物， m 是 0、1 或 2，而 n 是 1 至 5 的整数，如果 R^1 是氢原子，则 m 是 0。

分子式 B 表示如下：



式中 R^5 是氢原子或低级烷基； R^6 是氢原子、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、或者是含有 1 到至 4 个杂原子的取代或未取代的单环或二环的杂环基团（所说的杂原子选自由氮、硫和氧原子所组成的组）， R^7 是氢原子、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、含有 1 至 4 个杂原子的取代或未取代的单环或二环的杂环基团（所说的杂原子选自由氮、硫或氧原子所组成的组）或者是 $-E-R^{10}$ 基团，其中 E 是 $-S(O)_i-$ 基（其中 i 是

0、1或2)、氧原子、 $-N R^{11}-$ 基(其中 R^{11} 是氢原子、取代或未取代的低烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、

取代或未取代的芳基、或取代或未取代的芳烷基)、或 $\begin{array}{c} R^{12} \\ | \\ -N^{\oplus}- \\ | \\ R^{13} \end{array}$ (基中

R^{12} 和 R^{13} 可以是相同或不同的,各自是氢原子、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的芳烷基,而 R^{10} 是氢原子、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、或者是含有1至4个杂原子的单环或二环的杂环基(所说的杂原子选自由氮、硫和氧原子所组成的组),若 R^{10} 是氢原子,则 i 是0, R^{15} 是氢原子或氨基的保护基, R^{16} 和 R^{17} 可以是相同或不同的,各自是氢原子或羟基的保护基,而 q 是0至5的整数。

以下将参照较佳实施例,对本发明作详细描述。

在附图中,图1表示以下给出的试验例3中,将本发明之化合物施用于猴子时所显示出的降低血压的效能。

首先,将给出本说明书及一些有关的具体例子中所涉及的各种术语的定义。

取代或未取代的低级烷基可以是:含有1至6个碳原子的直链或支链的低级烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基、异戊基、己基或异己基,上述低级烷基可以是未取代的,也可以是被下述原子或基团所取代,即:卤素原子(如氯原子、氟原子或溴原子)、羟基、低烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基)、芳氧基(如苯氧基、1-萘氧基或2-萘氧基)、芳烷氧基(如苄

氧基、乙氧苯基氧基、1-萘基甲氧基或2-萘基甲氧基)、氨基、单或双低级烷基氨基(如甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、仲丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基、二甲氨基、或二乙氨基)、芳氨基(如苯氨基、1-萘氨基或2-萘氨基)、芳烷基氨基(如苄氨基、乙氧苯基氨基、1-萘甲基氨基、或2-萘甲基氨基)、羧基、甲酰基、低烷氧基羰基(如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧基羰基、异丙氧羰基、丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、异丁氧基羰基、或叔丁氧基羰基)、芳氧基羰基(如苯氧羰基、1-萘氧羰基或2-萘氧基羰基)、芳烷氧羰基(如苄氧羰基、乙氧苯基氧羰基、1-萘甲氧羰基、或2-萘甲氧羰基)、硫基、低级烷基硫基(如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、异丁硫基或叔丁硫基)、芳硫基(如苯硫基、1-萘硫基、或2-萘硫基)、芳烷硫基(如苄硫基、乙氧苯硫基、1-萘甲硫基或2-萘甲硫基)、芳基亚磺酰基(如苯亚磺酰基、1-萘亚磺酰基或2-萘亚磺酰基)、芳烷基亚磺酰基(如苄基亚磺酰基、乙氧苯基亚磺酰基、1-萘甲基亚磺酰基或2-萘甲基亚磺酰基)、低级烷基磺酰基(如甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙磺酰基、丁磺酰基、异丁磺酰基、仲丁磺酰基或叔丁磺酰基)、芳基磺酰基(如苯磺酰基、1-萘磺酰基或2-萘磺酰基)、芳烷基磺酰基(如苄基磺酰基、乙氧苯基磺酰基、1-萘甲基磺酰基或2-萘甲基磺酰基)、或杂环基(如吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、异恶唑基、恶唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、萘啶基(naphthidiny1)、喹喔啉基、喹唑啉基、1,4-苯并二恶烷基、1,3-苯并二恶烷基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、四唑基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、咪唑烷基、2-咪唑啉基、吗啉基、吗啉代基、N-氧化吗啉基、低级烷基吗啉代基(如N-甲基吗啉代基、N-乙

基吗啉代基或N-丙基吗啉代基)、哌嗪基、哌啶子基、哌啶基、硫代吗啉代基或硫代吗啉基。

取代或未取代的环烷基烷基可以是含有4至10个碳原子的环烷基烷基,如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环丙基乙基、2-环丙基乙基、1-环丁基乙基、2-环丁基乙基、1-环戊基乙基、2-环戊基乙基、1-环己基乙基、3-环己基丙基、3-环戊基丙基、4-环己基丁基或4-环戊基丁基,上述的环烷基烷基可以是未取代的,也可以是下列基团所取代的,即:卤素原子(如氟原子、氯原子或溴原子)、羟基、低级烷基(如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)、低级烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基)、芳氧基(如苯氧基、1-萘氧基或2-萘氧基)、芳烷基氧基(如苄氧基、乙氧苄基氧基、1-萘甲基氧基或2-萘甲基氧基)、氨基、单或二低级烷基氨基(如甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、仲丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基、二甲基氨基或二乙基氨基)、芳氨基(如苯氨基、1-萘氨基或2-萘氨基)、芳烷基氨基(如苄氨基、乙氧苄基氨基、1-萘甲基氨基或2-萘甲基氨基)、羧基、甲酰基、低烷氧羰基(如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、异丁氧基羰基或叔丁氧基羰基)、芳氧基羰基(如苯氧基羰基、1-萘氧基羰基或2-萘氧基羰基)、芳烷基氧羰基(如苄氧基羰基、乙氧苄基氧羰基、1-萘甲基氧羰基或2-萘甲基氧羰基)、巯基、低级烷硫基(如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、异丁硫基或叔丁硫基)、芳硫基(如苯硫基、1-萘硫基或2-萘硫基)、芳烷基硫基(如苄硫基、乙氧苄基硫基、1-萘甲基硫基或2-萘甲基硫基)、芳亚磺酰基(如苯亚磺酰基、1-萘亚磺酰基或2-萘亚磺酰基)、芳烷基亚磺酰基(如苄基亚磺酰基、乙氧苄

基亚磺酰基、1-萘甲基亚磺酰基或2-萘甲基亚磺酰基)、低级烷基磺酰基(如甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙磺酰基、丁磺酰基、异丁磺酰基、仲丁磺酰基或叔丁磺酰基)、芳磺酰基(如苯磺酰基、1-萘磺酰基或2-萘磺酰基)、芳烷基磺酰基(如苄基磺酰基、乙氧苄基磺酰基、1-萘甲基磺酰基或2-萘甲基磺酰基)、或杂环基(如吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、异恶唑基、恶唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、萘啶基(naphthidiny1)、喹喔啉基、喹唑啉基、1,4-苯并二恶烷基、1,3-苯并二恶烷基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、四唑基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、咪唑烷基、2-咪唑啉基、(2或3)吗啉基、吗啉代基、N-氧化吗啉基、低烷基吗啉代基(如N-甲基吗啉代基、N-乙基吗啉代基或N-丙基吗啉代基)、哌嗪基、哌啶子基、哌啶基、硫代吗啉代基或硫代吗啉基。

取代或未取代的环烷基可以是具有3至6个碳原子的环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基或环己基,上述环烷基可以是未取代的,也可以是被下述原子或基团所取代,即:卤素原子(如氯原子、氟原子、或溴原子)、羟基、低级烷基(如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)、低级烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基)、芳氧基(如苯氧基、1-萘氧基或2-萘氧基)、芳烷基氧基(如苄氧基、乙氧苄氧基、1-萘甲基氧基或2-萘甲基氧基)、氨基、单或二低级烷基氨基(如甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、仲丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基、二甲基氨基或二乙基氨基)、芳氨基(如苯氨基、1-萘氨基或2-萘氨基)、芳烷基氨基(如苄氨基、乙氧苄基氨基、1-萘甲基氨基或2-萘甲基氨基)、羧基、甲酰基、低级

烷氧羰基（如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、仲丁氧羰基、异丁氧羰基或叔丁氧羰基）、芳氧羰基（如苯氧羰基、1-萘氧羰基或2-萘氧羰基）、芳烷基氧基羰基（如苄氧羰基、乙氧苄羰基、1-萘甲基氧羰基或2-萘甲基氧羰基）、巯基、低级烷硫基（如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、异丁硫基或叔丁硫基）、芳硫基（如苯硫基、1-萘硫基或2-萘硫基）、芳烷基硫基（如苄硫基、乙氧苄硫基、1-萘甲基硫基或2-萘甲基硫基）、芳基亚磺酰基（如苯亚磺酰基、1-萘亚磺酰基或2-萘亚磺酰基）、芳烷基亚磺酰基（如苄基亚磺酰基、乙氧苄基亚磺酰基、1-萘甲基亚磺酰基或2-萘甲基亚磺酰基）、低级烷磺酰基（如甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙磺酰基、丁磺酰基、异丁磺酰基、仲丁磺酰基、或叔丁磺酰基）、芳磺酰基（如苯磺酰基、1-萘磺酰基或2-萘磺酰基）、芳烷基磺酰基（如苄基磺酰基、乙氧苄磺酰基、1-萘甲基磺酰基或2-萘甲基磺酰基）或杂环基（如吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、异恶唑基、恶唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、1,4-苯并二恶烷基、1,3-苯并二恶烷基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、四唑基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、咪唑啉基、2-咪唑啉基、吗啉基、吗啉代基、N-氧化吗啉基、低烷基吗啉代基（如N-甲基吗啉代基、N-乙基吗啉代基或N-丙基吗啉代基、哌嗪基、哌啶子基、哌啶基、硫代吗啉代基或硫代吗啉基）。

取代或未取代的芳基可以是含有6至15个碳原子的芳基，如苯基、联苯基、1-萘基或2-萘基，上述芳基可以未取代的，也可以是被下述原子或基团所取代，例如：卤素原子（如氟原子、氯原子或溴原子）、硝基、羟基、低烷基（如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、

异丁基、仲丁基或叔丁基)、低级烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基)、芳氧基(如苯氧基、1-萘氧基或2-萘氧基)、芳烷基氧基(如苄氧基、乙氧苄基氧基、1-萘甲基氧基或2-萘甲基氧基)、氨基、单或二低级烷基氨基(如甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、仲丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基、二甲基氨基或二乙基氨基)、芳氨基(如苯氨基、1-萘氨基或2-萘氨基)、芳烷基氨基(如苄氨基、乙氧苄基氨基、1-萘甲基氨基或2-萘甲基氨基)、羧基、甲酰基、低级烷氧基羰基(如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、异丁氧基羰基或叔丁氧基羰基)、芳氧基羰基(如苯氧基羰基、1-萘氧基羰基或2-萘氧基羰基)、芳烷基氧基羰基(如苄氧基羰基、乙氧苄基羰基、1-萘甲基氧基羰基或2-萘甲基氧基羰基)、巯基、低级烷硫基(如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、异丁硫基或叔丁硫基)、芳硫基(如苯硫基、1-萘硫基或2-萘硫基)、芳烷基硫基(如苄硫基、乙氧苄基硫基、1-萘甲基硫基或2-萘甲基硫基)、芳基亚磺酰基(如苯亚磺酰基、1-萘亚磺酰基或2-萘亚磺酰基)、芳烷基亚磺酰基(如苄基亚磺酰基、乙氧苄基亚磺酰基、1-萘甲基亚磺酰基或2-萘甲基亚磺酰基)、低级烷基磺酰基(如甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙基磺酰基、丁磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基或叔丁基磺酰基)、芳磺酰基(如苯磺酰基、1-萘磺酰基或2-萘磺酰基)、芳烷基磺酰基(如苄基磺酰基、乙氧苄基磺酰基、1-萘甲基磺酰基或2-萘甲基磺酰基)、或杂环基(如吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、异恶唑基、恶唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、2,3-二氮杂萘基、萘啶基、噻唑基、噻唑基、1,4-苯并二恶烷基、1,3-苯并二恶烷基、

1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、四唑基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、咪唑啉基、2-咪唑啉基、吗啉基、吗啉代基、N-氧化吗啉基、低级烷基吗啉代基（如N-甲基吗啉代基、N-乙基吗啉代基或N-丙基吗啉代基）、哌嗪基、哌啶子基、哌啶基、硫代吗啉代基或硫代吗啉基]。

取代或未取代的芳烷基可以是含有7至15个碳原子的芳烷基，如苄基、1-萘甲基、2-萘甲基、5,6,7,8-四氢-1-萘基、5,6,7,8-四氢-2-萘基、乙氧苄基、3-苯丙基或4-苯丁基，上述芳烷基可以是未取代的，也可以被以下列举的原子或基团所取代，即：卤素原子（如氯原子、氟原子或溴原子）、硝基、羟基、低级烷基（如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）、低级烷氧基（如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基）、芳氧基（如苯氧基、1-萘氧基或2-萘氧基）、芳烷基氧基（如苄氧基、乙氧苄基氧基、1-萘甲基氧基或2-萘甲基氧基）、氨基、单或二低烷基氨基（如甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、仲丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基、二甲基氨基或二乙基氨基）、芳氨基（如苯氨基、1-萘氨基或2-萘氨基）、芳烷基氨基（如苄氨基、乙氧苄基氨基、1-萘甲基氨基或2-萘甲基氨基）、羧基、甲酰基、低级烷氧羰基（如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、仲丁氧羰基、异丁氧羰基或叔丁基羰基）、芳氧羰基（如苯氧羰基、1-萘氧羰基或2-萘氧羰基）、芳烷基氧羰基（如苄氧羰基、乙氧苄基氧羰基、1-萘甲基氧羰基或2-萘甲基氧羰基）、巯基、低烷硫基（如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、异丁硫基或叔丁硫基）、芳硫基（如苯硫基、1-萘硫基或2-萘硫基）、芳烷基硫基（如苄硫基、乙氧苄基硫基、1-萘甲基硫基或2-萘甲基硫基）、芳基亚磺酰基（如苯亚磺酰基、1-萘亚磺酰基或2-

萘亚磺酰基)、芳烷基亚磺酰基(如苄基亚磺酰基、乙氧苄基亚磺酰基、1-萘甲基亚磺酰基或2-萘甲基亚磺酰基)、低级烷基磺酰基(如甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙磺酰基、丁磺酰基、异丁磺酰基、仲丁磺酰基或叔丁磺酰基)、芳基磺酰基(如苯磺酰基、1-萘磺酰基或2-萘磺酰基)、芳烷基磺酰基(如苄基磺酰基、乙氧苄基磺酰基、1-萘甲基磺酰基或2-萘甲基磺酰基)、或杂环基,后者可列举如下:吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、异恶唑基、恶唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、1,4-苯并二恶烷基、1,3-苯并二恶烷基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、四唑基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、咪唑啉基、2-咪唑啉基、吗啉基、吗啉代基、N-氧化吗啉基、低级烷基吗啉代基(如N-甲基吗啉代基、N-乙基吗啉代基或N-丙基吗啉代基)、哌嗪基、哌啶子基、哌啶基、硫代吗啉代基或硫代吗啉基。

含有1至4个杂原子的取代或未取代的单环或二环的杂环基可以是一种杂环基,其中杂原子系选自由氮、硫和氧原子所级组成的组,所说的杂环基可列举如下:吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、异恶唑基、恶唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、1,4-苯并二恶烷基、1,3-苯并二恶烷基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、四唑基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、咪唑啉基、2-咪唑啉基、吗啉基、吗啉代基、N-氧化哌啶基(piperidine)基、N-氧化哌嗪基、N-氧化吗啉基、低烷基吗啉基(如N-甲基吗啉代基、N-乙基吗啉代基或N-丙基吗啉代基)、哌嗪基、哌啶子基、哌啶

基、硫代吗啉代基或硫代吗啉基，上述杂环基可以是未取代的，也可以是被下列原子或基团所取代的，这些取代基是：卤素（如氯原子、氟原子或溴原子）、硝基、羟基、低烷基（如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）、三苯甲基、低烷氧基（如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基）、芳氧基（如苯氧基、1-萘氧基或2-萘氧基）、芳烷基氧基（如苄氧基、乙氧苄基氧基、1-萘甲基氧基或2-萘甲基氧基）、氨基、单或二低烷基氨基（如甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、仲丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基、二甲基氨基或二乙基氨基）、芳氨基（如苯氨基、1-萘氨基或2-萘氨基）、芳烷基氨基（如苄氨基、乙氧苄基氨基、1-萘甲基氨基或2-萘甲基氨基）、羧基、甲酰基、低级烷氧羰基（如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、仲丁氧羰基、异丁氧羰基或叔丁氧羰基）、芳氧羰基（如苯氧羰基、1-萘氧羰基或2-萘氧羰基）、芳烷基氧羰基（如苄氧羰基、乙氧苄基氧羰基、1-萘甲基氧羰基或2-萘甲基氧羰基）、硫基、低级烷硫基（如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、异丁硫基或叔丁硫基）、芳硫基（如苯硫基、1-萘硫基或2-萘硫基）、芳烷基硫基（如苄硫基、乙氧苄基硫基、1-萘甲基硫基或2-萘甲基硫基）、芳基亚磺酰基（如苯亚磺酰基、1-萘亚磺酰基或2-萘亚磺酰基）、芳烷基亚磺酰基（如苄基亚磺酰基、乙氧苄基亚磺酰基、1-萘甲基亚磺酰基或2-萘甲基亚磺酰基）、低烷基磺酰基（如甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙磺酰基、丁磺酰基、异丁磺酰基、仲丁磺酰基或叔丁磺酰基）、芳基磺酰基（如苯磺酰基、1-萘磺酰基或2-萘磺酰基）、或芳烷基磺酰基（如苄基磺酰基、乙氧苄基、1-萘甲基磺酰基或2-萘甲基磺酰基）。

在 $-N(Y^1)(Y^2)$ 基团中，当 Y^1 和 Y^2 与相邻的氮原子一起形成

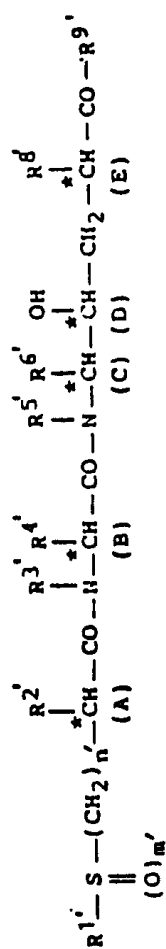
一个5或6元的杂环基时，该杂环基中含有一个选自由氮、氧或硫原子所组成的这一组中的任一种原子，这类杂环基可列举如下：吗啉代基、硫代吗啉代基、哌啶子基、吡咯烷基或哌嗪基。

低烷氧基羰氧基烷基可以是含有3至9个碳原子的低烷氧基羰氧基，如甲氧基羰氧基甲基、乙氧基羰氧基甲基、丙氧基羰氧基甲基、异丙氧基羰氧基甲基、丁氧基羰氧基甲基、叔丁氧基羰氧基甲基、1-甲氧基羰氧基乙基、2-甲氧基羰氧基乙基、1-乙氧基羰氧基乙基、2-乙氧基羰氧基乙基、1-叔丁氧基羰氧基乙基、2-叔丁氧基羰氧基乙基、1-丁氧基羰氧基乙基、1-戊基羰氧基乙基或1-己基羰氧基乙基。

在本发明的分子式 I 之化合物中，不对称碳原子可以具有 R 构型、S 构型或 R S 构型。

本发明之化合物的盐可以是任何药学上可接受的无毒盐。例如，它可以是 Cl^- 、 F^- 、 Br^- 或碘之类的阴离子盐，可者是盐酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸或磷酸之类的无机酸盐，或者是草酸、马来酸、乙酸、甲酸或酒石酸之类有机酸的盐。

本发明之典型化合物列于表 A 和表 B，其中 Et 代表乙基， ^iPr 为异丙基， ^nBu 为正丁基， ^iBu 为异丁基， ^tBu 为叔丁基，Tri 为三苯甲基，乙为苄氧基羰基，而 Nap- CH_2 - 为 1-萘甲基，而且，A、B、C、D 和 E 各自表示立体构型 (R、S 或 R S)。



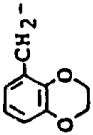
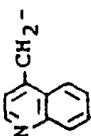
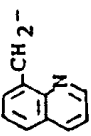
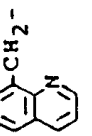
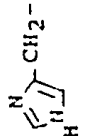
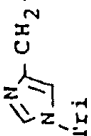
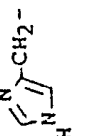
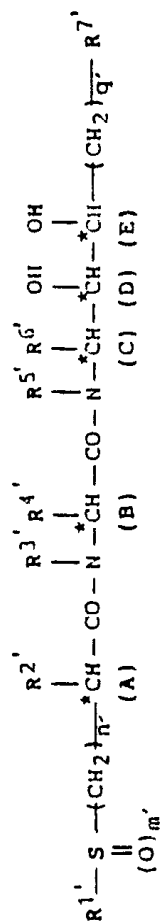
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁸	R ⁹	m'	n'	A	B	C	D	E
Et	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	2	1	R or S	S	S	S	RS
	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	2	1	R or S	S	S	S	RS
Et	 -CH ₂ -	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	2	1	R or S	S	S	S	RS
	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	2	1	R or S	S	S	S	S
	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	0	1	S	S	S	S	RS
	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	0	1	S	S	S	S	RS
	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	1	1	S	S	S	S	RS
Et	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	iBu	Et	-NHCH ₂ CH ₂ N ^O	2	1	R or S	S	S	S	R or S

表 A (续)

R ^{1'}	R ^{2'}	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	R ^{6'}	R ^{8'}	R ^{9'}	m'	n'	A	B	C	D	E
Et		H	nBu	H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	2	1	S	S	S	S	RS
Et		H	nBu	H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	2	1	S	S	S	S	RS
Et		H		H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	2	1	S	S	S	S	RS
Et	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	0	3	R or S	S	S	S	RS
Et	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	2	3	R or S	S	S	S	RS
Et	Nap-CH ₂ -	H		H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	2	1	RS	S	S	S	RS
Et	Nap-CH ₂ -	H		H	iBu	Et	-NH ⁱ Bu	2	1	S	S	S	S	RS



R ¹	m'	n'	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	q'	R ⁷	A	B	C	D	E
Et	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H		1			S	S	RS	RS
Et	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H		1		S	S	S	R	S
Et	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H		1		S	S	S	R	S
Et	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	iBu	1		S	S	S	R	S
Et	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H		1	-NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	S	S	S	R	S
Et	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H		1	-SCH ₃	S	S	S	R or S	RS
Et	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H		1	-NHCH ₂ CH ₂ OH	S	S	S	R	S
Et	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H		1		S	S	S	R	S

表 B (续)

R^1	m'	n'	R^2	$R^{3'}$	$R^{4'}$	$R^{5'}$	$R^{6'}$	q'	$R^{7'}$	A	B	C	D	E
Et	2	1	nap-CH ₂ -	H	nBu	H		1	$-N^{Et}-CH_2CH_2OH$	S	S	S	RS	RS
Et	2	1	nap-CH ₂ -	H	nBu	H	iBu	1	-S-iPr	S	S	S	RS	RS
Et	2	1	nap-CH ₂ -	H	nBu	H	iBu	1		S	S	S	RS	RS
Et	2	1	iBu	H	nBu	H		1		S or R	S	S	R	S
Et	0	3	nap-CH ₂ -	H	nBu	H		1		S or R	S	S	R	S
Et	2	3	nap-CH ₂ -	H	nBu	H		1		S or R	S	S	R	S
Et	2	1		H	nBu	H		1		S	S	S	R	S
Et	2	1	nap-CH ₂ -	H		H		1		S	S	S	R	S
Et	2	1	nap-CH ₂ -	H	-CH ₂ OH	H		1		S	S	S	R	S
Et	2	1	nap-CH ₂ -	H	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H		1		S	S	S	R	S

表 B (续)

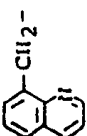
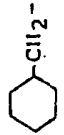
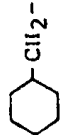
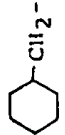
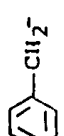
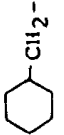
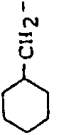
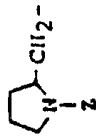
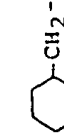
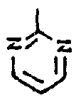
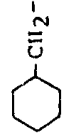
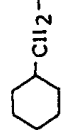
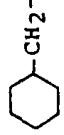
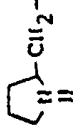
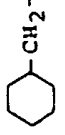
R ^{1'}	m'	n'	R ^{2'}	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	R ^{6'}	q'	R ^{7'}	A	B	C	D	E
iPr	2	1		II	iBu	II		1		S	S	S	R	S
iPr	1	1	Nap-CH ₂ -	II	-CH ₂ - 	II		1		S	S	S	R	S
HOCH ₂ CH ₂	2	1	Nap-CH ₂ -	II	nBu	II		1		S or R	S	S	R	S
Et	2	1		II	nBu	II		1		S	S	S	R	S
tBu	2	1	Nap-CH ₂ -	II	nBu	II		1		S	S	S	R	S
	2	1	Nap-CH ₂ -	II	nBu	II		1		S	S	S	R	S
	0	1	Nap-CH ₂ -	II	nBu	II		1		S	S	S	R	S
	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	II		1		S	S	S	R	S
	1	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	II		1		S	S	S	R	S
	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	II		1		S	S	S	R	S

表 B (续)

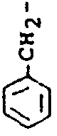
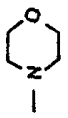
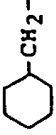
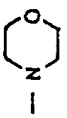
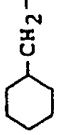
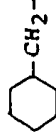
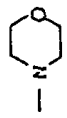
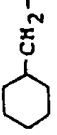
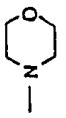
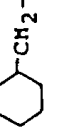
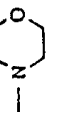
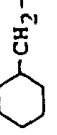
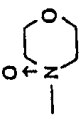
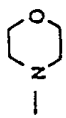
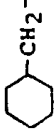
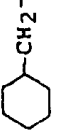
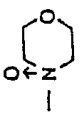
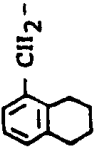
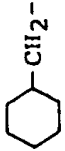
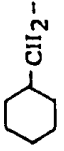
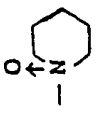
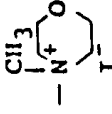
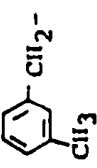
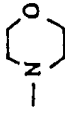
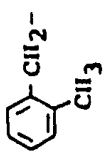
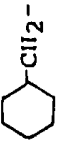
R ^{1'}	m'	n'	R ^{2'}	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	R ^{6'}	q'	R ^{7'}	A	B	C	D	E
	2	1	 -CH ₂ -	H	nBu	H	 -CH ₂ -	1	 -	S	S	S	R	S
Et	2	1	Nap-CH ₂ -	H	-CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	H	 -CH ₂ -	1	 -	S	S	S	R	S
Et	2	1	Nap-CH ₂ -	H	-CH ₂ CH ₂ OH	H	 -CH ₂ -	1	 -	S	S	S	R	S
 -CH ₂ -	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	 -CH ₂ -	1	 -	S	S	S	R	S
HOCH ₂ CH ₂ -	1	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	 -CH ₂ -	1	 -	S _{OR} O _R	S	S	R	S
Et	1	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	 -CH ₂ -	1	 -	S	S	S	R	S
Et	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H	 -CH ₂ -	1	 -	S	S	S	R	S
	2	1	Ph-CH ₂ -	H	nBu	H	 -CH ₂ -	1	 -	S _{OR} O _R	S	S	R	S
 -CH ₂ -	2	1	Ph-CH ₂ -	H	nBu	H	 -CH ₂ -	1	 -	S	S	S	R	S
	2	1	Ph-CH ₂ -	H	nBu	H	 -CH ₂ -	1	 -	S	S	S	R	S

表 B (续)

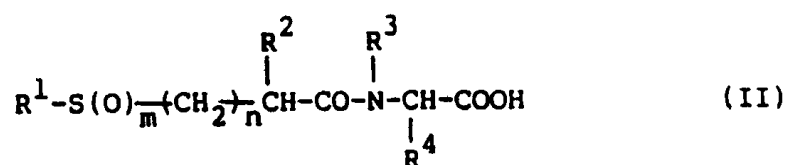
R ^{1'}	m'	n'	R ^{2'}	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	R ^{6'}	q'	R ^{7'}	A	B	C	D	E
Et	2	1		H	nBu	H		1		S	S	S	R	S
Et	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H		1		S	S	S	R	S
Et	2	1	Nap-CH ₂ -	H	nBu	H		1		S	S	S	R	S
Et	2	1		H	nBu	H		1		S	S	S	R	S
Et	2	1		H	nBu	H		1		S	S	S	R	S

以下将描述本发明之分子式 I 化合物的制备方法。

在下述分子式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 、 n 和 A 的定义同上，而 T 是可离去基团。

基本上，本发明之分子式 I 的 N- 酰基氨基酸衍生物可由下述方法制备：

(1) 使分子式为

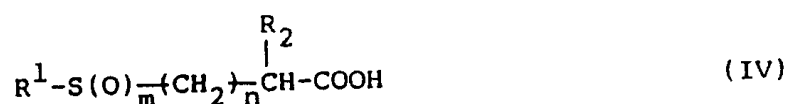


的 N- 酰氨基酸或在其羧基处呈活性的衍生物与分子式为



的胺进行缩合反应；或者

(2) 使分子式为



的羧酸式其羧酸基处呈活性的衍生物与分子式为



的氨基酸酰胺进行缩合反应。

分子式 II 与分子式 III 这二种化合物的缩合，或分子式 IV 与分子式 V 这二种化合物的缩合，可按通常的肽合成方法进行，这些方法可列举如下：叠氮化物法、旋性酯法、混合酸酐法、碳化二亚胺法、咪唑法、二苯磷酰基叠氮化物法、伍德瓦德 (Woodward) 法、或在氧化还

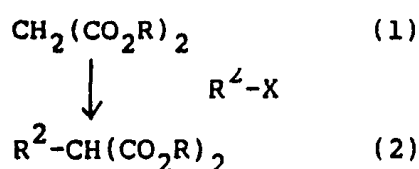
原系统中的缩合法。

若有对缩合反应有不利影响的官能团（如氨基或羧基）存在，则可先对这类官能团进行保护，然后进行缩合反应，以后再除去保护基，即得到本发明的化合物。这种缩合反应、官能团的保护和除去，已在从下列举的文献中进行了详细揭示，即：Nobuo Izumiya et al, Basic for the Peptide Synthesis and Experiments, Maruzen, 1985”和“J. P. Greenstein and M. Winitz, Chemistry of the Amino, Acids, John Wiley & Sons, Inc. 1961’

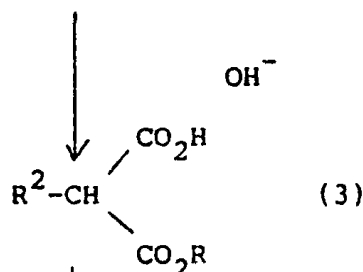
分子式Ⅱ的化合物可由反应流程 I所示的方法制备。

反应流程 1

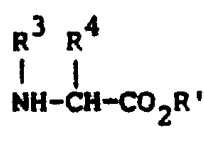
1.烷基化或芳基化步骤

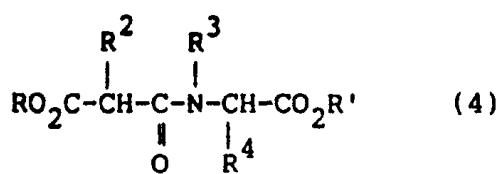


2. 皂化步骤

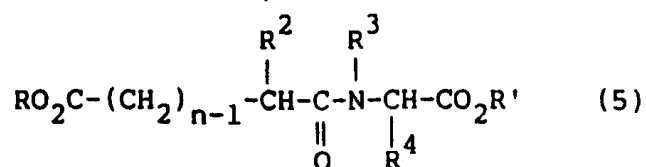


3. 缩合步骤

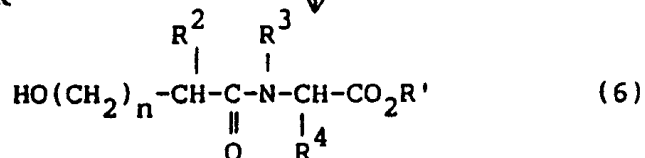




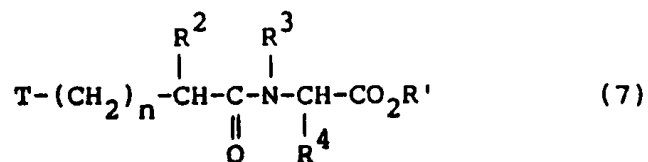
4. 增加碳原子的步骤



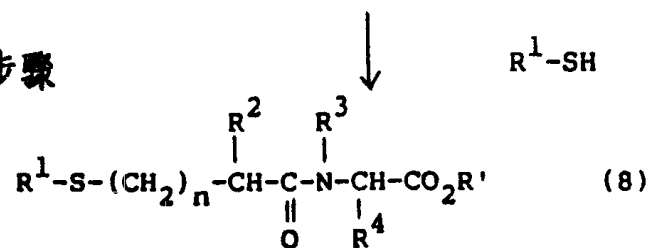
5. 还原步骤



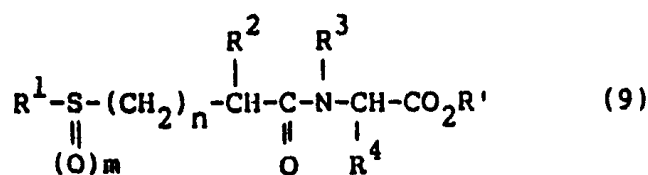
6. 与可离去基团结合的步骤



7. 硫醚化步骤



8. 氧化步骤



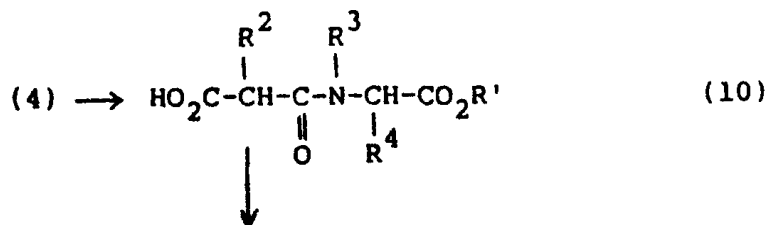
9. 除去保护基团的步骤

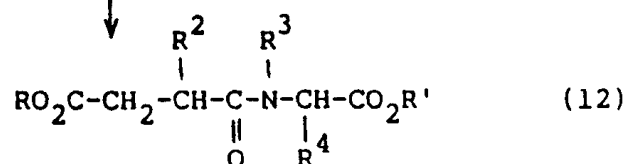
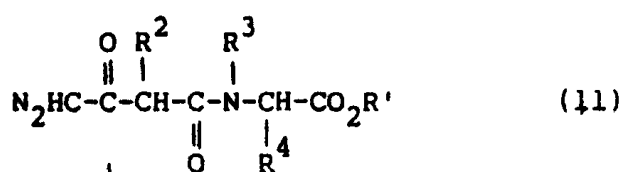


在室温下，使1-(氯甲基)羧之类的卤化物与丙二酸二烷基酯在诸如四氢呋喃的溶剂中，并在氢化钠之类碱的存在下进行反应，由此得到分子式Ⅱ的化合物，然后借助于诸如氢氧化钾或氢氧化钠，使所得的分子式2的化合物在室温和乙醇中进行皂化反应，得到分子式3的半酯。若水解反应是借助于诸如酯酶或脂酶之类的酶，或其不溶性的酶而进行的，则可得到分子式3的旋光性半酯。

使分子式3的化合物与具有被保护羧基（采用上述肽合成中通常所用的方法）的氨基酸进行缩合反应，得到分子式4的化合物。作为一个较佳实施例，在室温下，借助于N，N'-二环己基碳化二亚胺，并在1-羟基苯并三唑存在下，使氨基酸叔丁酯与分子式3的化合物在二甲基甲酰胺中进行缩合反应。根据实际应用，诸如用反应流程2所示的方法，使分子式4之化合物的碳链进行延伸。

反应流程 2



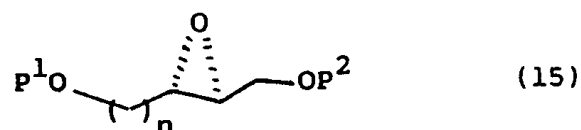
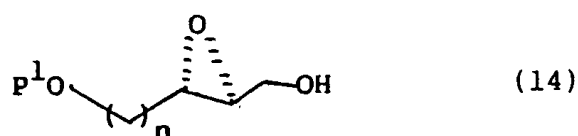
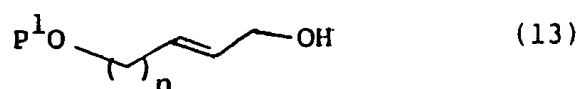


分子式4 的化合物具有二部分酯。通过区分酯部分的类型，可以仅将其中一个部位的酯转化成羧酸基团。例如，选择乙基作为 R，选择叔丁基作为 R'，则通过用碱皂化，可以仅仅使乙酯水解。所产生的分子式10的羧酸化合物可用通常的方法，使之转化成酸酐或酰基卤，然后与重氮甲烷反应，得到分子式11的重氮甲酮化合物，接着再使之与银化合物（例如苯甲酸银或溶于三乙胺的氧化银）在低链烷醇（如甲醇或乙醇）中反应，由此得到分子式12的化合物，其碳原子数增加一个。重复这一反应，可得到具有各种碳原子数的分子式5 之化合物。分子式5 化合物具有二个酯的部位。通过区分这二个酯的类型，可以仅将其中一个酯还原。例如，用乙基作为 R，用叔丁基作为 R'，则通过在室温下用氢硼化钠在乙醇中还原，可得到所需的分子式6 之化合物。为便于硫醚化，将经由分子式5 的化合物的酯进行还原所生成的羟基转化成由 T 所示的优良的离去基团，如甲苯磺酰基氧基、甲磺酰基氧基或卤素。通过在室温下，使对甲基磺酰氯与分子式6 的化合物在碱（如吡啶）存在下进行反应，可使上述步骤容易地进行。然后，通常在室温下，使分子式7 的化合物与硫醇化合物在诸如二甲基甲酰胺之类溶剂中，并在碱（如氢化钠）存在下进行反应，由此得以分子式8 的化合物。分子式8 之化合物的氧化能用通常的方法进行，例如可用锰化合物、铬酸、铅化合物、卤素、过氧化氢、有机过酸、

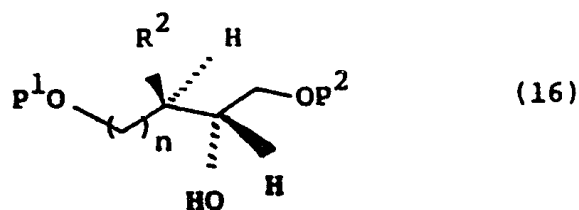
无机氮化合物或二甲基亚砷之类的有机化合物进行氧化。通过选择氧化剂或反应条件，可分别制备亚砷化合物(Ⅲ-1的化合物)和砷化合物(Ⅲ-2的化合物)。例如，当分子式8之化合物在室温和用钨酸钠作催化剂的条件下，用过氧化氢水溶液在溶剂（如甲醇）中使之氧化，可得到砷(sulfonic)化合物(Ⅲ-2的化合物)。通过一种适合于除去特定保护基的方法，从分子式9的化合物中除去保护基，可得到分子式Ⅱ之化合物。

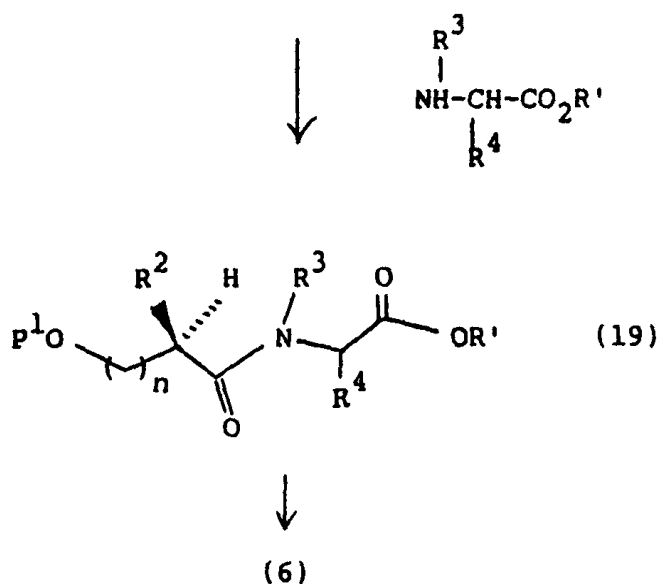
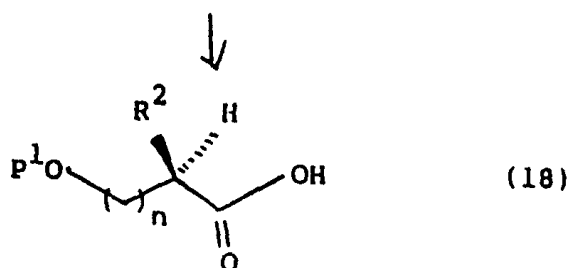
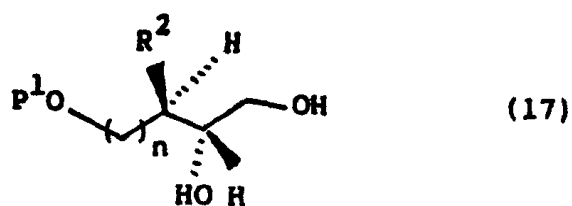
而且，利用 Sharpless氧化反应，例如用反应流程3 所表示的方法，可以自由地控制与 R^2 相连结的碳的立体化学。

反应流程 3



R^2MgX (格里亚试剂)





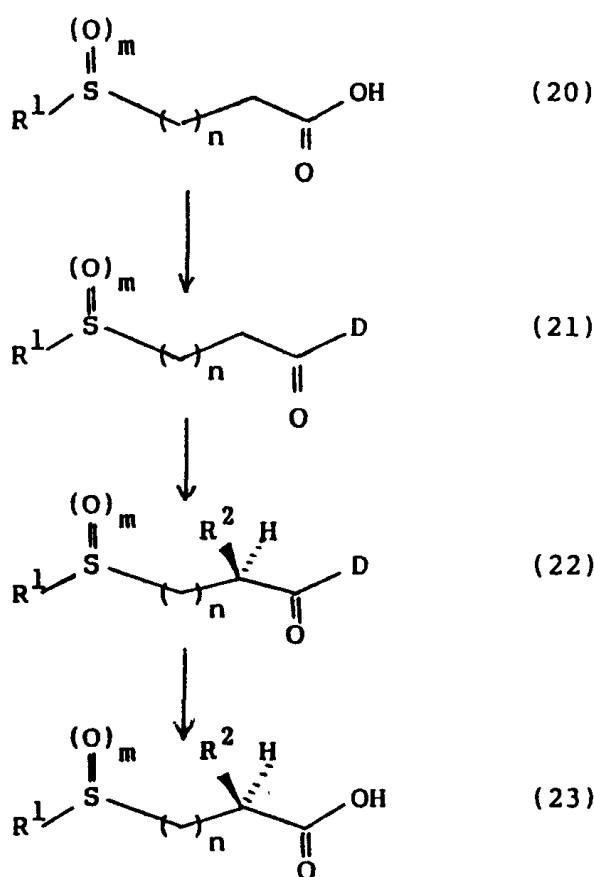
在上述分子式中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R' 和 n 的定义同上，而 P^1 和 P^2 表示羟基-保护基团。

按照“A. Pfenniger, Synthesis, p80-116, 1986”中所揭示的方法，使分子式13的烯丙醇进行不对称的环氧化反应。然后，

用羟基-保护基 P^2 对羟基进行保护，接着再用格里亚 (Grignard) 试剂选择性地打开环氧环。除去 P^1 后，用诸如过碘酸钠之类试剂进行氧化，得到羧酸，然后用普通的肽合成法 (如二环己基碳化二亚胺法)，使之与具有被保护羧酸的氨基酸缩合。除去羟基-保护基 P^1 后，得到分子式 6 之化合物，它具有所需的空位配位。羟基保护基 P^1 最好是苄基，而 P^2 最好是叔丁基二甲基硅烷基。

此外，也可按下述反应流程 4 的方式，进行立体选择性的合成。

反应流程 4



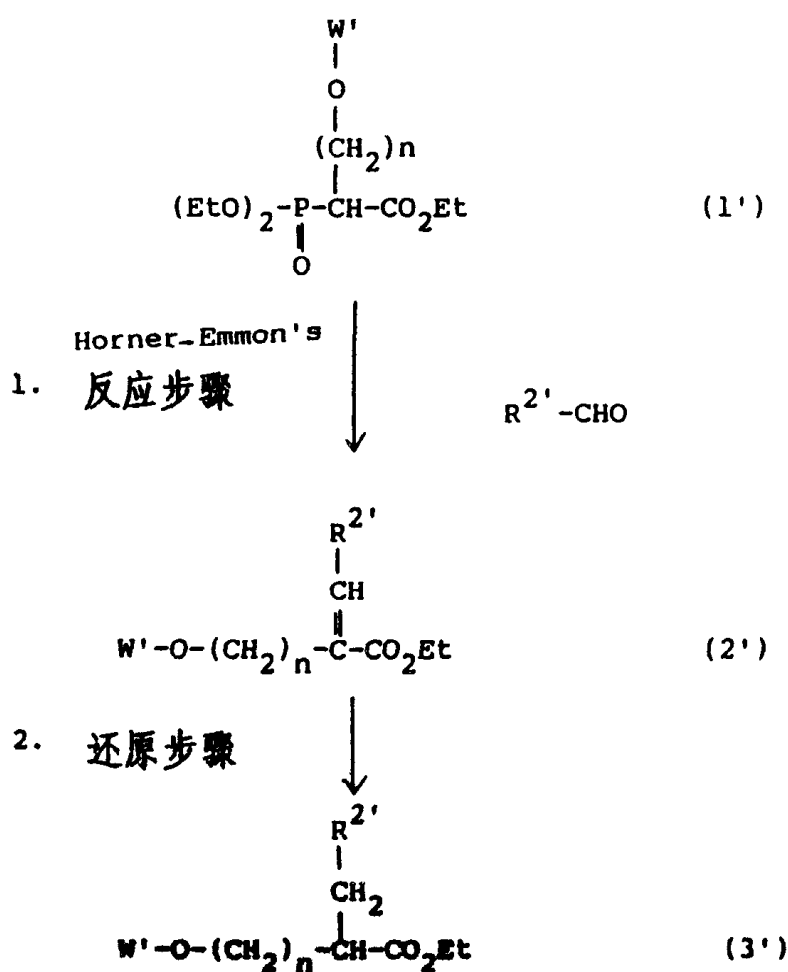
式中 R^1 、 R^2 、 m 和 n 的定义同上，而 D 是旋光性胺。

末端带有巯基的脂肪酸与 R^1-X (其中 X 是诸如溴之类的卤素) 反应所得的分子式 20 之化合物，用诸如新戊酰氯之类的试剂，使其转化成混合酸酐，然后在正丁基锂之类试剂存在下，使之与 (4R,5S)-4-甲基-5-苯基-2-噁唑烷酮之类的旋光性化合物进行缩合反应。接着

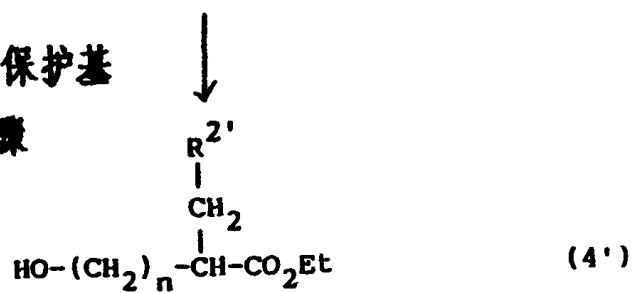
再用二异丙基酰胺锂之类的碱，使之与 R^2-X （其中 X 是溴之类的卤素）反应，以立体定向地引入 R^2 基团。然后，若有必要，加入过氧化氢后，用碱使产物水解，得到分子式 23 的化合物。若有必要，使用过氧化氢之类的合适氧化剂，可得到亚砷化合物（■是 1 的化合物）或砷化合物（■是 2 的化合物）。分子式 D 的旋光性化合物可予以回收，并使之再用于反应。

分子式 I 的某些化合物也可用反应流程 5 所示的方法制备。

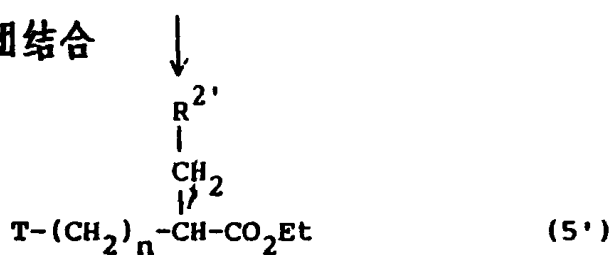
反应流程 5



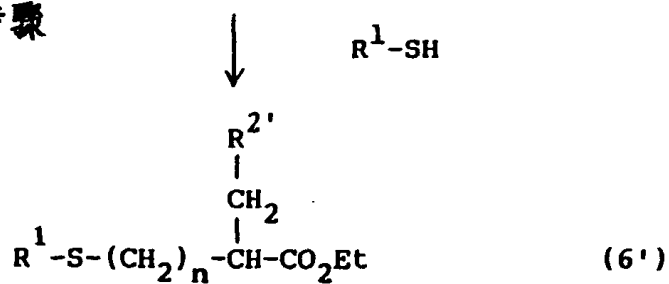
3. 除去保护基
的步骤



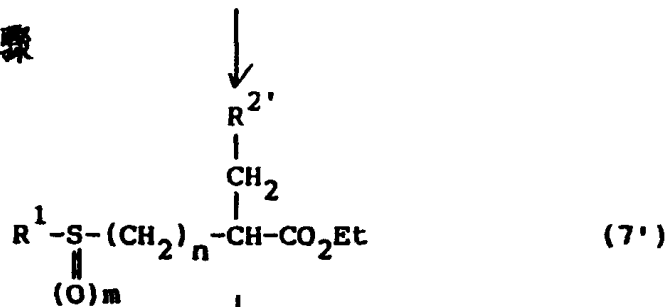
4. 与可离去基团结合
的步骤



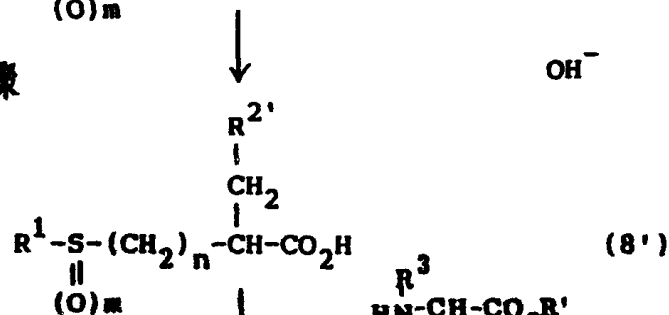
5. 硫醚化步骤



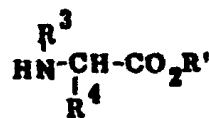
6. 氧化步骤

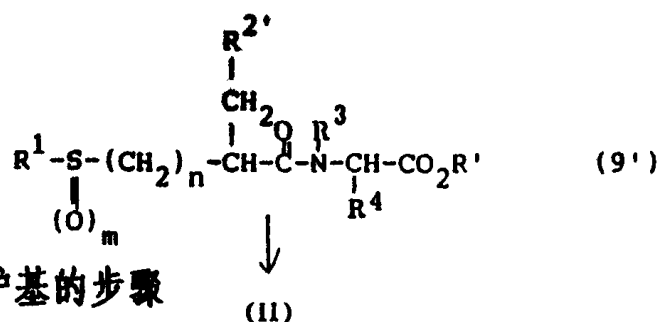


7. 皂化步骤



8. 缩合步骤



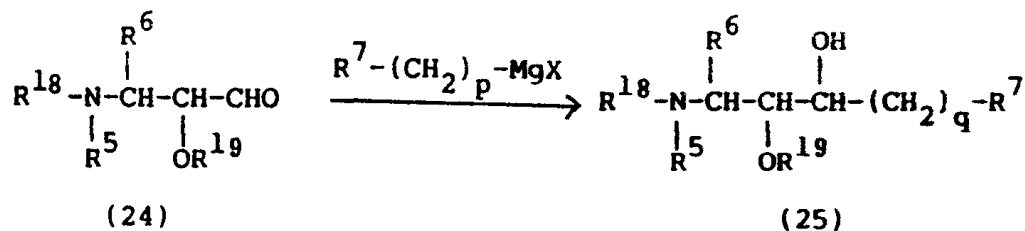


在上述分子式中， R' 是 R 的取代基（其中1号位是亚甲基），如苯甲基。分子式1'的 Horner-Emmon试剂与醛的反应通常在室温下进行，最好是在诸如氩或氮之类的情性气流下，所用的溶剂应对反应无不利影响，如四氢呋喃或二甲基甲酰胺，若有需要，可加入碱金属或碱土金属的卤化物，如氯化锂、溴化锂或溴化镁，还可再加入碱，例如叔胺（如二氮杂环十一碳烯、三乙胺或二异丙基乙胺）或碱金属的卤化物、氢氧化物、醇化物或烷基化合物（如氢化钠、氢氧化钠、乙醇钠或丁基锂），由此即得到分子式2'的化合物。氢氧基保护基 W' 可以是普通使用的氢氧基-保护基，如四氢吡喃基、三苯甲基或苄基，但最好是四氢吡喃基。相当于分子式1'之化合物的任何试剂均可用作 Horner-Emmon试剂。分子式2'之化合物在大气压或高压下，并在诸如钨黑、钨碳或氧化钨之类金属催化剂存在下，被催化还原，得到分子式3'之化合物，然后除去保护基，得到分子式4'之化合物。步骤4、5和6可分别按反应流程1中步骤6、7和8的同样方式进行。步骤7的皂化能按通常的方式进行，例如在水和低链烷醇的混合溶剂中，用氢氧化钠之类的碱皂化，由此得到分子式8'之化合物。步骤8的缩合反应可按反应流程1中步骤3的同样方式进行。然后除去保护基，得到分子式II之化合物。

在分子式II的化合物中，当A是 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^7 \end{array}$ 时，则该

化合物可由反应流程6 中所示的方法制备。

反应流程6



除去保护基

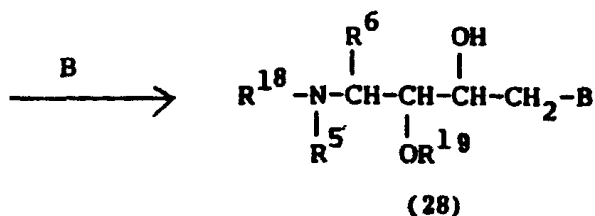
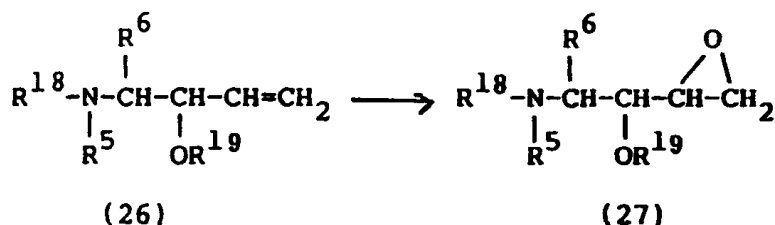


上述分子式中， R^{18} 是氨基保护基，而 R^{19} 是羟基保护基。分子式24之化合物能由 “J. Med. Chem., Vol. 30, p.976-982, 1987” 中所揭示的方法制备。

在 -78°C 至室温的条件下，分子式24的化合物与 $\text{R}^7-(\text{CH}_2)_p-\text{MgX}$ (其中 X 是氯或溴， R^7 的定义同上) 在诸如无水四氢呋喃之类溶剂中反应，得到分子式25的化合物。除去保护基后，可得到分子式 III 之化合物。

某些化合物也可由反应流程7 中所示的方法制备。

反应图解7



除去保护基

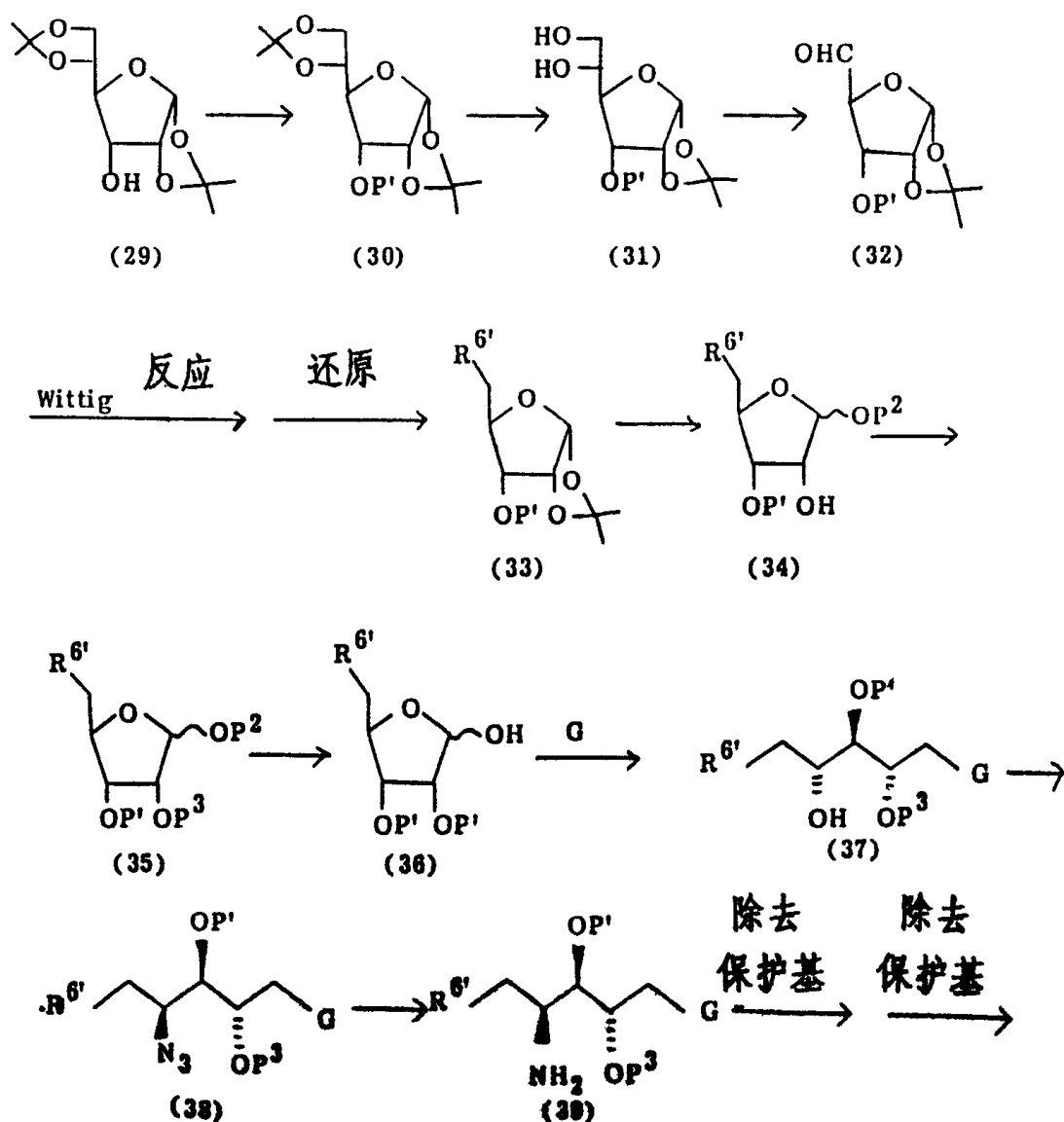


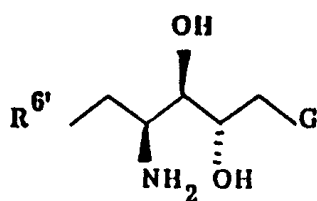
分子式26之化合物是制备分子式24之化合物的起始物料，其制备方法亦在 “J. Med. Chem., Vol 30, p.976-982, 1987” 中进行

了揭示。在室温下，分子式26之化合物在二氯甲烷之类溶剂中与氧化剂（如间氯过苯甲酸）反应，生成分子式27之化合物，然后再使所产生的化合物与亲核试剂 B（如硫醇化合物）反应，生成分子式28之化合物。除去保护基后，可得到分子式3 之化合物。

通过反应流程8 所示的方法，利用糖类的不对称中心，可以立体定向地制备分子式Ⅲ的某些化合物。

反应流程8





(40)

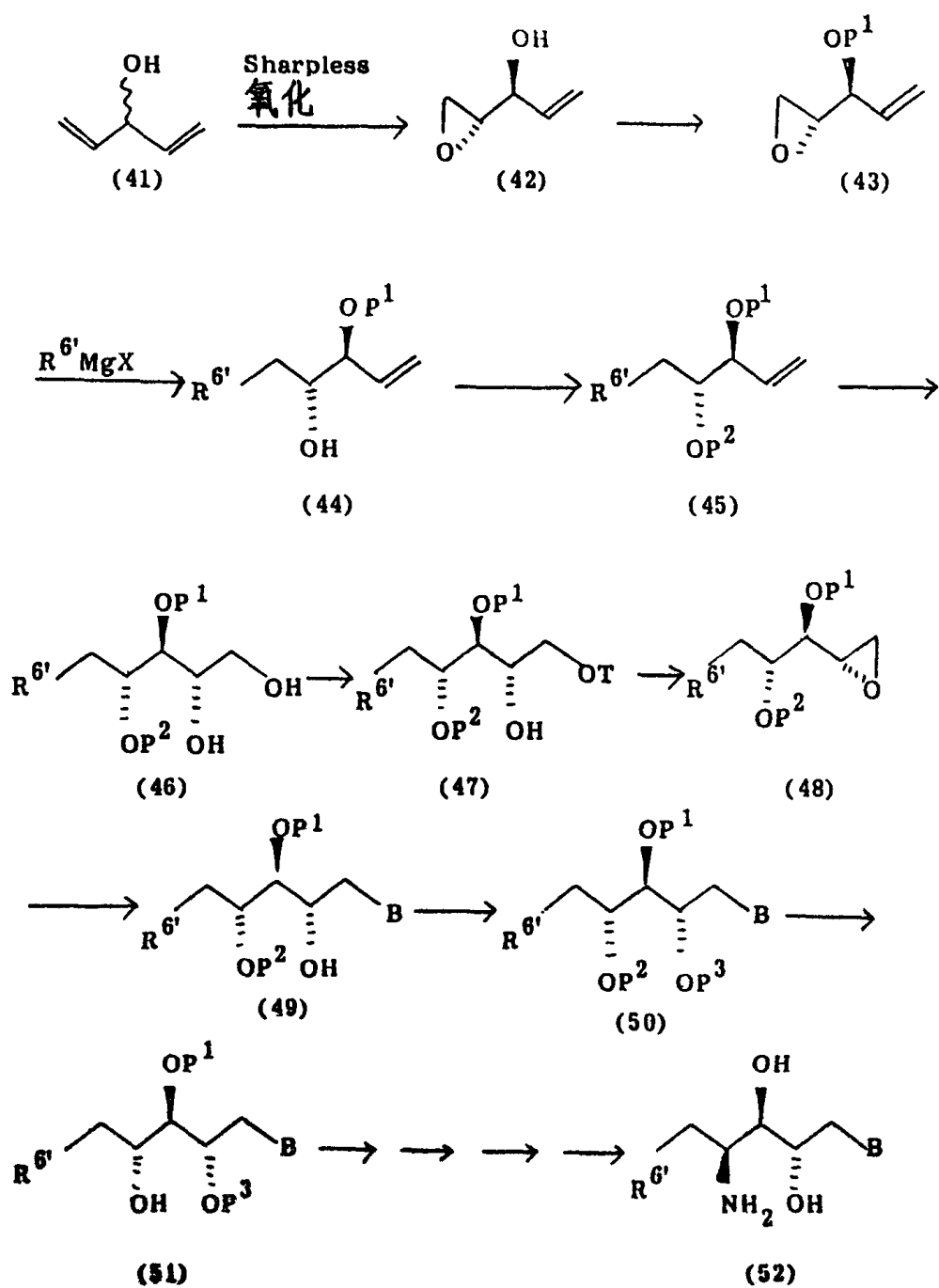
在上述分子式中， $R^{6'}$ 相当于 R^6 ，但比 R^6 短一个亚甲基， P^1 、 P^2 和 P^3 是羟基保护基，而G代表胺类化合物。

起始物料1,2 : 5,6-二异亚丙基- α - 右旋别呋喃糖能方便地按照“J. D. Stevens, *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Vol. V I, p.123, 1972”中所揭示的方法，从右旋葡萄糖中制得。用 P^1 对3号位的羟基进行保护后，借助于乙酸之类试剂，仅仅5,6-异亚丙基被选择性地除去。然后用合适的氧化剂（如过碘酸钠），将产物转化成醛。接着再通过Witting反应，引入所需的侧链。若有必要，则用阮内镍之类试剂还原烯烃。在低级醇中，用酸处理，除去1,2-异亚丙基，同时，用 P^2 保护1号位的羟基。而且，用 P^3 保护2号位的羟基，然后除去1号位的羟基-保护基 P^2 。加入吗啉之类的胺化合物G后，用金属氢化物的配位化合物（如氰基氢硼化钠）进行氨基烷基化反应。然后，在合适的叠氮化物-生成剂（最好是三苯基磷和偶氮二羧酸二乙酯）存在下，用二苯基磷酸基叠氮化物使4号位的游离羟基立体反向地转化成叠氮基。用通常的方法，将此叠氮基还原成氨基后，除去羟基-保护基 P^1 和 P^3 。因此，分子式Ⅲ的某些化合物可立体定向地制备。可以提一下，苄基是羟基-保护 P^1 或 P^3 的较佳例子，而甲基是羟基-保护基 P^2 的较佳例子。

此外，如反应流程9中的典型例子所示，这类立体定向合成可以通过上述Sharpless不对称环氧化反应，用不旋光的化合物作为起始

化合物面进行。

反应流程 9

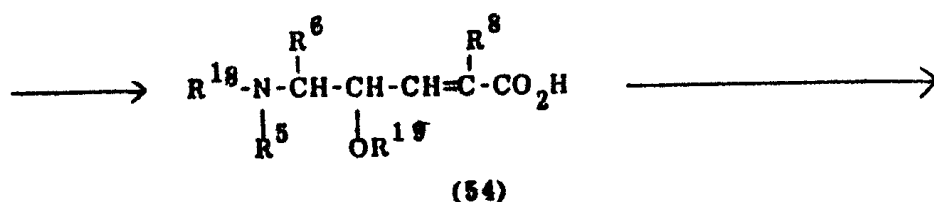
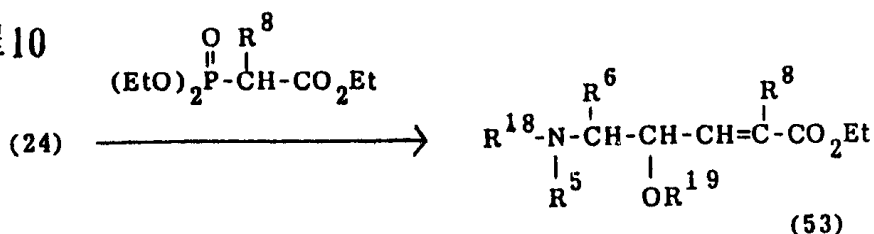


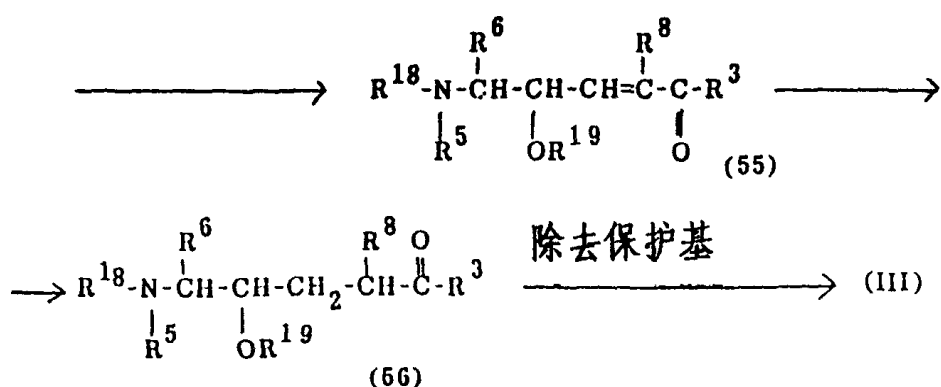
在上述分子式中， R^6 、 T 、 B 、 P^1 、 P^2 和 P^3 的定义同上。

由溴化乙烯基镁和甲酸甲酯制备所得的分子式41的1,4-戊二烯-3-醇，使之进行上述 Sharpless 非对称环氧化反应，由此得到分子式42的环氧化合物。用 P^1 对羟基进行保护后，借助格利雅 (Grignard) 试剂 $R^{6'}MgX$ 制选择性地打开环氧环，引入侧链。用 P^2 对所形成的羟基进行保护后，通过四氧化钨之类的氧化剂，立体定向地引入羟基，得到分子式46的化合物。将甲苯磺酰基或甲磺酰基之类的可离去基团连接到伯羟基上后，用碳酸钾之类的碱处理，由此可立体定向地得到分子式48的环氧化合物。分子式48之化合物也可通过下述方法制备：先除去分子式45之化合物的羟基保护基 P^1 ，然后进行上述的 Sharpless 不对称环氧化反应，用 P^1 保护羟基。使诸如硫醇化合物或胺化合物之类的亲核化合物与分子式48之化合物反应，所形成的羟基用 P^3 保护，然后除去羟基保护基 P^2 ，由此可得到分子式51的化合物。分子式Ⅲ的化合物可同样地按反应流程8 所示的处理步骤37→38→39→40的同样方法，从分子式51的化合物立体定向地制备。

此外，分子式Ⅲ中 A 是 $-\text{CH}_2-\overset{\overset{R^8}{|}}{\underset{\underset{O}{||}}{\text{CH}}}-\text{C}-R^3$ 时的化合物可由反应流程10所示的方法制备。

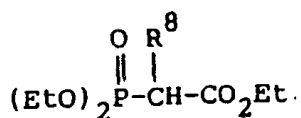
反应流程10





在诸如四氢呋喃或二甲基甲酰胺之类对反应无不利影响的溶剂中，而且最好在氢或氮之类的情性气流中，使分子式24之化合物与

Horner-Emmon试剂 $(\text{EtO})_2\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\underset{\underset{\text{R}^8}{|}}{\text{P}}}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$ 反应，若有必要可加入碱金属或碱土金属的卤化物，如氯化锂、溴化锂或溴化镁，还可再加入碱，例如叔胺（如二氮杂环十一碳烯、三乙胺或二异丙基乙胺）或碱金属的氢化物、氢氧化物、醇化物或烷基化合物（如氢化钠、氢氧化钠、乙醇钠或丁基锂，反应通常在室温下进行，由此得到分子式53之化合物。所述的 Horner-Emmon 试剂只要是相当于



的任何试剂。在室温下，分子式53之化合物的酯在诸如由低级链烷醇和水所组成的混合溶剂中，用氢氧化钠或氢氧化钾水解，由此得到分子式54的羧酸化合物。然后，用通常的方法，将所生成的羧酸转化成反应衍生物（如卤化物、酸酐、旋性酯或叠氮化物），接着再使之与胺类化合物或醇类化合物反应，得到分子式55之化合物。这一缩合步骤可采用上述任一种肽合成的方法。在一个较佳的实施例，将分子式54的化合物溶解在诸如二甲基甲酰胺之类的无水溶剂中，然后在 -20°C 的低温下，加入三乙胺、二苯基磷酸基叠氮化物和烷基胺，使之在室温下进行反应，由此得到分子式55

的化合物。在大气压或增高压力的条件下，并在诸如钨黑、钨-碳或氧化钨的存在下，使分子式55之化合物进行催化还原，得到分子式56的化合物。然后，除去保护基，得到分子式Ⅲ的化合物。根据保护基的类型，可使催化还原步骤和除去保护基的步骤同时进行。

分子式Ⅳ的化合物可按反应流程1的同样方式制备，但省略了缩

合步骤3。亦即将分子式3的化合物转化成
$$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{R} \\ \diagup \\ \text{R}^2-\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CO}_2\text{R}' \end{array}$$
，其后的步骤与步骤4 → 5 → 6 → 7 → 8 → 9 相同，由此得到分子式Ⅳ的化合物。

按照通常的肽合成法，使氨基-保护的氨基酸与分子式Ⅲ的化合物缩合，然后除去保护基，由此可方便地得到分子式Ⅴ的化合物。

当本发明的化合物用作药物时，它可以单独施用，但通常是与载体组成混合物的形式施用，该载体是根据施用途径和标准配方而适当地选出的。例如，用以口服时，则本发明之化合物可以下述形式施用：(1)片剂，所说片剂可通过在本发明的活性组分粉末中加入下列物质：(a)赋形剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、结晶纤维素、碳酸钙或高岑土；(b)粘结剂，如淀粉溶液、明胶溶液、羟丙基纤维素、葡萄糖溶液、蔗糖溶液、水或乙醇；(c)崩解剂，如淀粉、琼脂、明胶粉、羧甲基纤维素钙 (CMC-Ca)、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)、结晶纤维素、碳酸钙或碳酸氢钠；或(4)润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、聚乙二醇 (macrogol) 4,000，聚乙二醇 (macrogol) 6,000 或硬脂酸，然后用常规的制片法，对上述混合物进行压制，根据需要，还可进行下列处理：(a)借助于含有诸如阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或氧化肽之类物质的浓糖溶液，使之包以糖衣；(b)借助于由诸如聚乙烯醇缩乙醛、二乙基氨基乙酸酯、乙酸纤维素、N, N-二丁基氨基羟基丙基醚、羟基丙基甲基纤维素、

羟基丙基纤维素、乙基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮之类物质组成的成膜剂，施以膜层；或(c)借助于由诸如乙基纤维素邻苯二甲酸酯蜡(cerac)、乙酸邻苯二甲酸纤维素或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯之类物质组成的成膜剂，覆以肠溶衣；(2)粒剂或细粒剂，可由下述方法制备：在本发明的活性组分中加入粘结剂，如淀粉、明胶、阿拉伯树胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、重硅酸酐或轻硅酸酐，然后用通常的方法进行捏和和制粒；(3)单独由本发明之活性组分组成的粉剂；或(4)胶囊剂，其制备方法如下：在本发明的活性组分中加入诸如乳糖、淀粉或结晶纤维素之类的赋形剂和/或诸如硬脂酸镁、硬脂酸钙或滑石之类的润滑剂，然后将此混合物充填成胶囊。对于非口服施用的，可使用注射剂，其中适当地使用乳化剂（如丙二醇、聚乙二醇）或植物油（橄榄油），或者增溶剂（如苯甲酸钠、水杨酸钠、N-羟乙基乳酰胺、 α -糖化钙、甘露醇、烟酰胺或环糊精）。

此外，在这类配方中还可加入其他药用物质。这类药用物质可列举如下：乙酰唑（磺）胺、阿米洛利、氯噻嗪、吠喃苯胺酸、噻吗洛尔、普萘洛尔（心得安）、西他洛尔、可乐定（氯压定）、甲基多巴、米诺地尔（长压定）、肼酞嗪（肼苯达嗪）、卡托普利、哌佛劳普(pivalopril)、依那普利(enalapril)、林定瑙普(lidinopril)、戊脉安、硝苯吡啶、硝吡胺甲酯、非洛地平(felodipine)、硝苯吡啶酯和硫氮草酮。

一个有效的配方系含有约0.1 毫克至500 毫克的本发明之化合物。口服的较佳日剂量范围是从约0.1 毫克/ 分斤至500 毫克/ 公斤，这样的日剂量可以一天一次或一天三次的方式服用。若以非口服的形式，则最好每天给予一次本发明之化合物，剂量约为0.1 毫克/ 公斤至10 毫克/ 公斤。剂量的大小可按医生的处方增减，这取决于病人的性别和病情。

以下将参照有关本发明之化合物对血管紧张肽原酶抑制效能的试验例和使用例，对本发明作进一步详细描述。

试验例1:血管紧张肽原酶的抑制效能

向156 微升的0.2 M磷酸钠缓冲液(pH7.4)中，加入由34 μ M 8-羟基喹啉和100 μ M 乙二胺四乙酸二钠所组成的40微升混合液、4 微升二甲基亚砷或抑制剂的二甲基亚砷溶液，以及200 微升人体血浆，使之温度达到37℃，保持1 小时。然后向上述混合液中加入胃酶抑素，使反应中止，用放射免疫测定法测定所产生的血管紧张肽 I 的量，由此确定抑制效能。本发明之化合物的50% 抑制浓度 (IC₅₀ 值) 如下表所示。

表 1

试验化合物	$I_{C_{50}} (M)$
例1 的化合物	5.0×10^{-10}
例2 的化合物	1.7×10^{-10}
例4 的化合物	9.6×10^{-10}
例5 的化合物	1.4×10^{-1}
例6 的化合物	1.6×10^{-9}
例7 的化合物	8.3×10^{-10}
例8 的化合物	1.5×10^{-9}
例10的化合物	2.0×10^{-9}
例11的化合物	3.1×10^{-9}
例12的化合物	9.7×10^{-9}
例13的化合物	1.9×10^{-9}
例15的化合物	5.0×10^{-10}
例16的化合物	3.4×10^{-9}
例19的化合物	8.3×10^{-9}
例21的化合物	8.9×10^{-9}
例31的化合物	4.2×10^{-9}
例35的化合物	5.9×10^{-9}
例36的化合物	2.7×10^{-9}
例38的化合物	5.9×10^{-9}
例40的化合物	5.3×10^{-9}
例41的化合物	1.7×10^{-9}
例42的化合物	3.6×10^{-9}
例44的化合物	3.8×10^{-9}
例47的化合物	2.3×10^{-9}

表 1(续)

试验化合物	$IC_{50} (M)$
例49(A) 的化合物	6.1×10^{-9}
例51(B) 的化合物	2.0×10^{-9}
例52的化合物	3.0×10^{-9}
例56的化合物	2.0×10^{-9}

从上述结果可以明显地看出, 本发明之化合物对人体血浆的血管紧张肽原酶具有相当强的抑制效能。试验例2:口服吸收试验

以10毫克/ 公斤的剂量, 给大鼠($n=4$) 口服例16的化合物, 随后测定血浆中该化合物的浓度。通过对人体血浆的血管紧张肽原酶的抑制效能计算血浆中的浓度, 结果示于表2。

表 2

时间(小时)	1/12	1/6	1/4	1/2	1	2	4	8	24
例16化合物 的浓度 (ng/ml)	89	136	212	267	183	85	34	12	7

由表2 可以明显地看出, 本发明之化合物通过口服能被有效地吸收, 在血液中显现出连续的浓度。

实验例3:对猴子的降压效能

按照 “ J. Cardiovascular Pharmacology, Vol.7, (Suppl.4) S58— S61,1985 ” 中所揭示的方法, 测定降压效能。亦即以30毫克/ 公斤的剂量, 将速尿灵(furosemido) 皮内注射给三只 (即小种猴), 以产生高的血管紧张肽原酶活性状态。给这些 口服例16的化合物, 剂量为30毫克/ 公斤, 然后测定降压效能。结果示于图1。

从图1 可以明显看出, 本发明之化合物经由口服显示出降压效能。因此, 本发明之化合物具有适合用作药物的性质。

以下将参照例子对本发明作进一步详细描述。然后，应当明白，本发明绝非限于这类具体的例子。

例1

(2 R S, 4 S, 5 S)-5-{ L- N-[(2 R 或 S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁基酰胺

(1) (1-萘甲基) 丙二酸乙酯

(a) 将1 克氢氧化钠(60%浓度，置于油中) 加到一只反应器中，并用无水正己烷洗涤几次。然后使之在干燥氢气中进行干燥，成为干粉状，接着迅速向其加入10毫升无水四氢呋喃(此后简称为 T H F)，并使反应器在氢气流下密封。用冰对反应液进行冷却，同时滴加4.2 毫升的丙二酸二乙酯。氢气开始产生，但在滴加完毕后即行终止，由此得到均匀透明的反应液。使反应液回复到室温，搅拌15分钟后，再用冰冷却。向此反应液滴加由4.86克1-(氯甲基) 萘和5 毫升无水 T H F 所组成的溶液。使上述混合液回复到室温，并搅拌过夜。

然后，反应液用200 毫升乙酸乙酯稀释，再相继用水和饱和氯化钠水溶液各100 毫升进行洗涤。分离有机层，并用无水硫酸镁干燥，接着在减压下浓缩。由此得到的浆状物用硅胶柱色层分离法(正己烷 / 乙酸乙酯=10/1) 提纯，最终得到5.61克(收率约为64%)(1- 萘甲基) 丙二酸二乙酯的粗制浆液。

R_f 值(由硅胶板Merck 5715 测定，以下同):0.3(正己烷/ 乙酸乙酯-10:1)。

核磁共振谱(以下简称为 N M R .)(300M H z , C D C l₃)

δ ppm: 1.2(6H, t, J=7Hz), 3.7(2H, d, J=8Hz),

3.84(1H, dd, J=6.5, 8Hz), 4.15(4H, m)

(注: H z 一赫兹)

(b) 将5.32克(1- 萘甲基) 丙二酸二乙酯浆液溶于20毫升无水乙醇中。然后向上述溶液滴加入由1.17克氢氧化钾(85%) 和45毫升无水乙醇所组成的溶液, 滴加持续1.5 小时。此后, 继续搅拌过夜。在冰冷却下, 用3 毫升的6 N盐酸将所产生的悬浮液调至微酸性, 接着再加入20毫升水。然后在不高于40℃的温度下, 使混合物在减压下浓缩。充分蒸出乙醇后, 将该浓缩悬浮液溶于300 毫升乙酸乙酯中。所产生的溶液相继用水和饱和氯化钠水溶液各200 毫升进行洗涤。分离出乙酸乙酯层, 用无水硫酸镁干燥后, 在减压下浓缩。由此得到的浆液用硅胶柱色层分离法(苯/ 乙醇/ 乙酸=100/4/0.5) 提纯。收集洗脱液中的纯化部分(约200 毫升), 并向其加入100 毫升乙酸乙酯, 使总体积达到300 毫升左右。用饱和氯化钠水溶液(200毫升×3 倍) 对上述混合液进行充分洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥。滤去无机盐, 滤液经浓缩和干燥后, 得到3.64克(1- 萘甲基) 丙二酸乙酯。

Rf:0.54(苯/ 乙醇/ 乙酸=10/1/0.5)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 1.16(3H, t, J=7Hz), 3.73(2H),

3.90(1H, dd, J=6.5, 8Hz), 4.16(m, 2H)

(2) L- 正亮氨酸叔丁酯

将20克 L- 正亮氨酸加到一只压力管中, 接着再加入约30毫升无水二噁烷, 由此生成悬浮液。然后, 加入2 毫升浓硫酸, 将反应器冷却至-75 ℃后, 吹入异丁烯气体。当10毫升左右的异丁烯气体被引入后, 将管子密封。在搅拌下, 使温度逐渐回复到室温, 继续搅拌过夜。打开反应器, 在大气压下蒸出异丁烯。然后在冰冷却下, 将反应液倾入200 毫升的2 M氢氧化钠水溶液中, 并将此混合物用力搅拌。用二乙醚(250 毫升×2 倍) 萃取上述混合液。分离出的醚层用饱和氯化钠水溶液(100毫升×2 倍) 洗涤后, 用无水硫酸镁脱水。滤去无机盐

后，将滤液浓缩，得到浆状物。在减压下使该浆状物充分干燥后，将其贮存在温度不高于5℃的条件下，由此得到1.46克(收率为51%)呈白色晶体状沉淀析出的上述标题化合物。

Rf:0.71(氯仿/甲醇/浓氨水)-10/0.5/0.2)。

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.9(3H,m), 1.2-1.8(15H,m), 3.29(1H)

(3) L- N-{2-乙氧基羰基-3-(1-萘基)丙酰基}-正亮氨酸叔丁酯

将1.59克(1-萘甲基)丙二酸乙酯溶于15毫升无水二甲基甲酰胺(此后简称为DMF)中。然后加入由1.20克L-正亮氨酸叔丁酯和5毫升无水DMF所组成的溶液。使反应液冷却至-15℃，并加入1.28克1-羟基苯并三唑和1.68克N,N-二环己基碳化二亚胺(此后简称为DCC)。将上述混合液在-15℃下搅拌1小时后，再在室温下搅拌过夜。然后滤去沉淀析出的二环己脲，用少量正己烷/乙酸乙酯(4/1)的混合溶剂洗涤所收集的过滤产物，并将洗涤液合并。滤液用200毫升的乙酸乙酯稀释，然后相继用150毫升的4%碳酸氢钠水溶液和150毫升的饱和氯化钠水溶液洗涤。分离出的乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥。滤去无机盐后，将滤液在减压下浓缩。由此得到的浆状物用硅胶柱色层分离法(正己烷/乙酸乙酯=4/1)提纯。收集洗脱的级分，经减压下浓缩后，再经干燥，即得到2.45克(收率为95%)上述的标题化合物，呈胶凝固体状。

Rf:0.41, 0.35(正己烷/乙酸乙酯-3/1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.89(3H,t,J=7Hz), 1.07(3H,t,J=7Hz),

1.14-1.58(13H), 1.65(1H,m), 1.82(1H,m),

3.59-3.82(3H,m), 4.06(2H,m), 4.45(1H,m),

6.92(1H,d,J=8Hz), 7.34(2H,m), 7.46-7.61(2H,m),

7.73(1H,m), 7.85(1H,d,J=8Hz), 8.06(1H,d,J=8Hz)

(4) L- N-{(2R或S)-2-羟甲基-3-(1-萘基)-丙酰} 正亮氨酸叔丁酯

将2.45克 L- N-{2-乙氧基羰基-3-(1-萘基)-丙酰} 正亮氨酸叔丁酯溶解在60毫升乙醇中。然后渐渐加入1.48克氢碘化钠。混合物经搅拌5.5 小时后，在温度不高于40℃的条件下，减压浓缩，由此得到悬浮浆液。将所得浆液溶于250 毫升乙酸乙酯中，再相继用水和饱和氯化钠水溶液各200 毫升进行洗涤。有机层经分离后，用无水硫酸镁干燥。接着滤去无机盐，滤液经减压下浓缩后得到固体状物质。所得产物用硅胶柱色层分离法(正己烷/ 乙酸乙酯-1/1—2/1)提纯。在经过提纯的级分中，收集 Rf 值为0.58的级分(正己烷/ 乙酸乙酯-1/1)，并进行萃取。萃取液经浓缩和干燥后，得到0.74克(收率为33%)结晶固体。另外，收集 Rf 值为0.45的级分(在与 Rf 值为0.58的情况相同的条件下)，再经浓缩，得到0.97克(收率为44%)结晶固体。

Rf 值为0.58的产物

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.86(3H,t,J=7Hz), 1.15-1.38(4H),
1.43(9H,s), 1.6(1H,m), 1.8(2H,m),
2.78(2H,m), 3.33(1H,dd,J=7.5,14Hz),
3.49(1H,dd,J=7.5,14Hz), 3.82(2H,m),
4.37(1H,m), 6.12(1H,br s,J=7Hz),
7.38(2H,d,J=5Hz), 7.45-7.57(2H,m), 7.74(1H,m),
7.86(1H,d,J=8Hz), 8.05(1H,d,J=8Hz)

熔点: 94 — 95℃

旋转角 $[\alpha]_D^{20} = -150.5^\circ$ (C 1.00, CHCl_3)

Rf 值为0.45的产物

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.82(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.85-1.0(2H, m),
1.12-1.22(2H, m), 1.36-1.56(11H, m),
2.79(1H, m), 3.27(2H, m), 3.48(1H, dd, $J=9, 14\text{Hz}$),
3.86(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.36(1H, m),
5.74(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.37(2H, m), 7.51(2H, m),
7.73(1H, m), 7.86(1H, dd, $J=1.5, 8\text{Hz}$),
8.02(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

熔点: 92 — 94 $^{\circ}\text{C}$

旋转角 $[\alpha]_D^{20} -72.6^{\circ}$ (C 1.00, CHCl_3) (5) L- N-{ (2 R或 S)-2-(1- 萘甲基)-3-对- 甲苯磺酰氧基丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯

将202 毫克的 L- N-{ (2 R或 S)-3-羟基-2-(1-萘甲基) 丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯固体[在步骤(4) 中所得的 Rf 值为0.58的产物] 溶于3 毫升无水吡啶中。然后向其加入107 毫克对甲苯磺酰氯, 并使混合物在室温下反应24小时。接着再加入15毫克同样的试剂, 使混合物再反应24小时。反应液在减压下浓缩后, 将残留物溶于20毫升乙酸乙酯中, 然后相继用10毫升的4%硫酸氢钾水溶液、10毫升的4%碳酸氢钠水溶液和10毫升的饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层经分离后, 用无水硫酸镁干燥。经由过滤除去无机盐, 然后在减压下使滤液浓缩。残留物用硅胶柱色层分离法(正己烷/ 乙酸乙酯-4/1) 提纯, 洗脱液经浓缩后, 在减压下干燥, 由此得到264 毫克 L- N-{ (2 R或 S)-2-(1-萘甲基)-3-对甲苯磺酰氧基丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯, 系无色透明的浆状物。

Rf: 0.44(正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.86(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.05-1.4(4H, m),
1.39(9H, s), 1.52(1H, m), 1.70(1H, m),

2.44(3H,s), 2.93(1H,m), 3.28(2H,m),
 4.15(1H,dd,J=6,10Hz), 4.28(2H,m),
 5.78(1H,d,J=8Hz), 7.19-7.38(5H,m), 7.51(2H,m),
 7.72(2H,m), 7.85(1H,m), 7.93(1H,m)

(6) L- N-{ (2 R或 S)-3-乙硫基-2-(1-萘甲基) - 丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯

将30毫克 L- N- { (2 R或 S)-2-(1-萘甲基)-3-对甲苯磺酰氧基丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯溶于0.2 毫升无水DMF中。另外再单独地由64毫克氢化钠和0.3 毫升乙硫醇制备硫代烷醇盐(在1.8 毫升无水DMF中) 悬浮液, 并取出0.5 毫升该悬浮液, 加到上述溶液中。混合物在室温下反应30分钟, 加入约1 毫升水。然后加入20毫升苯, 将反应液稀释, 再相继用水和饱和氯化钠水溶液各10毫升进行稀释。有机层经分离后, 用无水硫酸镁干燥, 再经减压下浓缩和干燥后, 得到23毫克无色透明浆状的 L- N-{ (2 R或 S)-3-乙硫基-2-(1-萘甲基) 丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯。

Rf:0.56(正己烷/乙酸乙酯-3/1)
 NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.88(3H,t,J=7Hz), 1.1-1.4(7H,m),
 1.41(9H,s), 1.59(1H,m), 1.75(1H,m),
 2.51(1H,m), 2.72(2H,m), 2.93(1H,m),
 3.39(2H,d,J=6.5Hz), 4.36(1H,m),
 5.86(1H,d,J=7Hz), 7.35(2H,m), 7.52(2H,m),
 7.72(1H), 7.85(1H), 8.07(1H)

红外吸收光谱(以下简称为IR)(KBr)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$:1740,1660,1540,1520,1390,1160 (7) L- N-{ (2 R或 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘甲基)-丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯

将23毫克 L- N-{ (2 R或 S)-3-乙硫基-2-(1-萘甲基) 丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯溶于1 毫升甲醇中。然后再向该溶液中加入0.1 毫升

的30% 过氧化氢水溶液和钨酸钠二水合物，并将混合物在室温下搅拌1 小时。反应液用20毫升乙酸乙酯稀释后，再相继用水和饱和氯化钠水溶液各10毫升进行洗涤。有机层经分离后，用无水硫酸镁干燥，接着再在减压下浓缩和干燥，最终得到22毫克上述标题化合物，系成无色透明浆状物。

Rf:0.12(正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.85(3H,t,J=7Hz), 1.1-1.35(7H,m),
1.38(9H,s), 1.59(1H,m), 1.72(1H,m),
2.82(2H,m), 3.01(1H,dd,J=3,14.5Hz),
3.26(1H,m), 3.41(2H,m),
3.70(1H,dd,J=9,14.5Hz), 5.97(1H,d,J=7Hz),
7.30(1H,d,J=6Hz), 7.38(1H,t,J=8Hz), 7.54(2H,m),
7.75(1H,d,J=8Hz), 7.86(1H,d,J=8Hz),
8.02(1H,d,J=8.5Hz)

IR (KBr, 纯的)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1740, 1660, 1540, 1310, 1160, 1110

质谱 (F A B- M S)420,76(M +1)

(8)(2 R S,4 S,5 S)-5-氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁基酰胺
氢氯化物

(a) 在氮气氛下，用正己烷将856 毫克的氢化钠(60%，在油中)洗涤3 次。干燥后，将所得的粉末悬浮在7.2 毫升的无水DM F中，并置于氮气氛下，然后在0 ℃下，向其内滴加二乙基膦酰基乙酸乙酯，持续时间为1 小时，同时伴有搅拌。在室温下搅拌约1 小时后，将混合物冷却至0 ℃，并在搅拌下，加入1.92毫升溴乙烷。在55℃下，混合物经搅拌过夜后，将反应液倾入40毫升水中，接着用20毫升乙酸乙酯萃取3 次。有机层相继用水和饱和氯化钠水溶液洗涤后，用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂，残留物用硅胶柱色层分离法(正己烷

/ 丙酮-4/1) 提纯, 最终得到2.76克2-二乙基膦酰基丁酸乙酯油状物。

Rf:0.63(正己烷/乙酸乙酯-1/5)

质谱m/z 353(M⁺,1)

NMR (60 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.95(3H,t,J=8Hz), 1.25(3H,t,J=8Hz)

1.29(6H,t,J=7Hz), 1.6-2.1(2H,m),

2.8(1H,ddd,J=22,7,7Hz), 4.05(2H,q,J=8Hz),

4.15(2H,q,J=7Hz)

(b)3-[(4S,5S)-3-苄氧基羰基-2,2-二甲基-4-异丁基噁唑烷-5-基]-2-乙基-2-丙烯酸异丁酰胺

在氩气氛下, 将71.6毫克氯化锂悬浮在5毫升无水THF中, 在搅拌下, 将426毫克2-二乙基膦酰基丁酸乙酯溶于0.6毫升无水THF中所形成的溶液加到上述悬浮液中。混合物在室温下搅拌5分钟后, 将323毫克1,8-二氮杂环[5,4,0]-7-十一碳烷(以下简称DBU)以50%无水THF溶液的形式加到其内, 再将混合物在室温下搅拌10分钟。接着加入由450毫克(4S,5R)-3-苄氧基羰基-2,2-二甲基-5-甲酰基-4-异丁基噁唑烷溶于1.0毫升无水THF中所组成的溶液, 并使混合物在室温下搅拌过夜。将反应液冷却至0℃, 用1N盐酸中和。然后用乙酸乙酯对溶液萃取三次。有机层相继用水和饱和氯化钠水溶液洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂, 残留物用硅胶柱色层分离法(正己烷/乙酸乙酯-10/1)提纯, 由此得到518毫克无色油状的3-[(4S,5S)-3-苄氧基-羰基-2,2-二甲基-4-异丁基噁唑烷-5-基]-2-乙基-2-丙烯酸乙酯。

Rf:0.53(正己烷/乙酸乙酯-5/1)

δNMR (60 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.7-1.8(21H,m), 2.32(2H,m),

3.80(1H,m), 4.20(2H,q,J=7Hz),
 4.58(0.5H,dd,J=2,9Hz), 5.10(0.5H,m),
 5.11(2H,s), 5.85(0.5H,br d,J=9Hz),
 6.66(0.5H,d,J=9Hz), 7.30(5H,s)

将517 毫克3-[(4 S,5 S)-3-苄氧基羰基-2,2- 二甲基-4- 异丁基恶唑烷-5- 基]-2- 乙基-2- 丙烯酸乙酯溶解在含有2 N氢氧化钾的3.10毫升的乙醇/ 水(9/1) 溶液中, 并在室温下将溶液搅拌3 小时。然后在冰冷却下, 用1 N盐酸将反应液调节至 pH2,加入24毫升水后, 用20毫升乙酸乙酯萃取三次。有机层相继用水和饱和氯化钠水溶液洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。减压下蒸出溶剂, 得到无色油状的3-[(4 S,5 S)-3-苄氧基羰基-2,2- 二甲基-4- 异丁基恶唑烷-5- 基]-2-乙基-2- 丙烯酸。

将上述未经纯化的产物溶于1.0 无水DM F中。在-10 °C下, 将溶液在搅拌下, 加入145 微升异丁胺、320 微升二苯基磷酰基叠氮化物(以下简称D P P A) 和207 微升三乙胺。混合物在-10 °C下搅拌1 小时后, 再在室温下搅拌过夜。然后向反应液加入60毫升乙酸乙酯。有机层相继用10% 柠檬酸水溶液、水、4%碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂后, 残留物用硅胶柱色层分离法(正己烷/ 乙酸乙酯-5/1) 提纯, 最终得到204 毫克3-[(4 S,5 S)-3-苄氧基羰基-2,2- 二甲基-4- 异丁基恶唑烷-5- 基]-2-乙基-2(Z)-丙烯酸异丁酰胺,151毫克3-[(4 S,5 S)-3-苄氧基羰基-2,2- 二甲基-4- 异丁基恶唑烷-5- 基]-2-乙基-2(E)- 丙烯酸异丁酰胺, 以及55毫克的以上二种产物的混合物, 呈无色油状物。

Rf: 2(Z) 异构体

0.37(正己烷/ 乙酸乙酯-5/2)

2(E) 异构体

0.28(正己烷/ 乙酸乙酯-5/2)

NMR (60 MHz, CDCl_3)

2(Z) 异构体

δ ppm: 0.7-1.3(15H,m), 1.4-2.1(10H,m)
2.30(2H,m), 3.20(2H,dd,J=6,6Hz)
3.8(1H,m), 4.52(1H,dd,J=2,9Hz)
5.12(2H,s), 5.60(1H,br d,J=9Hz)
6.50(1H,m), 7.30(5H,s)

2(E) 异构体

δ ppm: 0.7-1.3(15H,m), 1.3-2.0(10H,m)
2.30(2H,m), 3.10(2H,dd,J=6,6Hz)
3.75(1H,m), 4.52(1H,dd,J=2,9Hz)
5.04(2H,s), 5.75(1H,m), 6.00(1H,d,J=9Hz),
7.25(5H,s)

(c) 将578 毫克的3-[(4 S,5 S)-3-苄氧基羰基-2,2- 二甲基-4- 异丁基恶唑烷-5- 基]-2-乙基-2(Z, E) 丙烯酸异丁酰胺溶于10 毫升甲醇中。然后加入钨黑催化剂,并在4 小时中连续吹入氢气。在此期间,每隔30分钟左右,加入0.2 毫升的1 N盐酸,共加7 次,以使反应液保持弱酸性。经由过滤除去晶体,滤液在减压下浓缩。由此得到的残留物被溶于二氯甲烷/ 苯的混合溶剂中,在减压下恒沸浓缩,使之干燥。然后再在二氯甲烷/ 己烷的混合溶剂中进行同样的干燥,最终得到455 毫克的(2 R S,4 S,5 S)-5-氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁基酰胺氢氯化物,呈白色固体状。

Rf:0.52,0.45(氯仿/ 甲醇/ 浓氨水-10/1/0.5)

(9)(2 R S,4 S,5 S)-5-[L- N-[(2 R或 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘甲基) 丙酰] 正亮氨酸基] 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁基酰胺

将20毫克 L- N[(2 R或 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘甲基) 丙酰]

正亮氨酸丁酯溶于0.5 毫升二氯甲烷中。然后加入0.5 毫升三氟乙酸(以下简称TFA),使混合物在室温下反应1 小时。反应液经减压下浓缩后,将所产生的浆状物溶于苯中。此溶液在减压下浓缩后,过量的TFA通过共沸蒸发除去,最终得到白色固体。所得的L- N-{(2R或S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘甲基)丙酰基}正亮氨酸在减压下充分干燥后,再使之溶于0.3 毫升无水DMF中。在-20℃的温度下,相继加入三乙胺和DPPA各12微升,并对混合物进行搅拌。5 分钟后,在前面反应液中加入由23毫克(2R,S,4S,5S)-5-氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺氢氯化物和10微升三乙胺溶于0.4 毫升无水DMF中所组成的溶液。

混合液在-20℃下搅拌1 小时后,在5℃下搅拌过夜,接着再在室温下搅拌3 小时。然后,反应液用20毫升乙酸乙酯稀释,继后依次用5%硫酸氢钾水溶液、4%碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液各10毫升进行洗涤。分离后的乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥。经由过滤除去无机盐后,将滤液在减压下浓缩。由此所得的残留物用硅胶柱色层分离法(氯仿/甲醇=40/1)提纯。收集所需产物的洗脱级分,并予以浓缩,所产生的浆状物在乙醚溶液中共沸浓缩至干,最终得到23毫克上述的标题化合物,呈白色固体状。

Rf:0.65(氯仿/甲醇-10/1)

例2

(2R,S,4S,5S)-5-{L- N-[(2R或S)-3-噻啉-2-基)磺酰基-2-(1-萘甲基)丙酰]正亮氨酸基}氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁基酰胺

(1) L- N-{(2R或S)-3-(噻啉-2-基)硫(2-(1-萘甲基)丙酰)正亮氨酸叔丁酯

将例1 中所得的52毫克L- N-{(2R或S)- 2-(1-萘甲基)-3-对

甲磺酰氧基丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯溶于0.5 毫升无水DMF中。另外，单独由约80毫克氢化钠和600 毫克2-噻基嘧啶制备成硫代烷醇盐(在5 毫升无水DMF中)悬浮液，并取出0.5 毫升悬浮液加到上述反应液中。使上述混合液在室温下反应4 小时。然后，加入1 毫升水，接着反应液再用20毫升乙酸乙酯稀释。反应液经水(10 毫升×2 倍)洗涤后，用饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层经分离后，用无水硫酸镁干燥，然后在减压下浓缩。由此得到的浆状物用硅胶柱色层分离法(正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)提纯。收集全部所需产物的洗脱级分，并进行浓缩和干燥，最终得到41毫克 L- N-{(2R或S)-3-(噻啉-2-基) 噻基-2-(1-萘甲基) 丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯浆状物。

Rf:0.22(正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ_{ppm}: 0.85(3H,t,J=7Hz), 1.00-1.35(4H,m), 1.37(9H,s),
1.56(1H,m), 1.75(1H,m), 3.04(1H,m),
3.38(1H,dd,J=6,14Hz), 3.48(2H,m),
4.36(1H,m), 6.13(1H,d,J=7.5Hz),
6.96(1H,t,J=5Hz), 7.3-7.5(4H,m),
7.70(dd,J=1.5,7.5Hz), 7.83(1H,m)
8.12(1H,m), 8.45(1H,d,J=4.5Hz)

(2) L- N-{(2R或S)-3-(噻啉-2-基) 磺酰基-2-(1-萘甲基) 丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯

将38毫克 L- N-{(2R或S)-3-噻啉-2-基) 噻基-2-(1-萘甲基) 丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯溶于1 毫升甲醇中。然后向溶液中加入0.25毫升的30% 过氧化氢水溶液和18毫克钨酸钠二水合物，并使此混合液在室温下反应过夜。反应液用20毫升乙酸乙酯稀释后，再相继用10毫升水和饱和氯化钠水溶液(10 毫升×2 倍)洗涤。有机层经分离后，用

无水硫酸镁干燥，再经减压下浓缩和干燥后，得到29毫克上述的标题化合物，呈白色粉末状。

Rf:0.26(正己烷/乙酸乙酯-1/1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.86(3H,t,J=7Hz), 1.20-1.38(4H,m),
1.39(9H,s), 1.61(1H,m), 1.74(1H,m),
3.26(1H,m), 3.2-3.3(3H,m), 3.50(1H,dd,J=8,14Hz),
3.72(1H,dd,J=3,15Hz), 4.14(1H,dd,J=8,15Hz),
4.30(1H,q,J=6Hz), 6.08(1H,d,J=8Hz),
7.3-7.4(3H,m), 7.5(2H,m), 7.71(1H,d,J=8Hz),
7.82(1H,m), 7.97(1H,d,J=8Hz),
8.63(1H,d,J=4.5Hz),

IR (KBr, 纯的)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3380, 2960, 2940, 1730, 1670, 1570,
1390, 1320, 1160, 1120

(3)(2R S,4 S,5 S)-5-{ L- N-[(2R或 S)-3-(嘧啶-2-基)-磺酰基-2-(1-萘甲基)丙酰]正亮氨酸酰基}氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺

将27毫克 L- N-{(2R或 S)-3-(嘧啶-2-基)磺酰基-2-(1-萘甲基)丙酰基}正亮氨酸叔丁酯溶于0.5毫升二氯甲烷中。然后加入0.5毫升TFA，该混合物在室温下反应3小时后，在减压下使反应液浓缩，由此所得的浆液再溶于苯中。该溶液在减压下进行浓缩，通过共沸除去过量的TFA。最后使溶液蒸干，得到白色固体。由此得到的 L- N-{(2R或 S)-3-(嘧啶-2-基)磺酰基-2-(1-萘甲基)-丙酰基}正亮氨酸在减压下经充分干燥后，再溶于0.4毫升无水DMF中。然后在-20℃下，相继加入21微升三乙胺和14微升DPPA，并对混合物进行搅拌。5分钟后，由27毫克(2R S,4 S,5 S)-5-氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺氢氯化物和15微升三乙胺加到

0.5 微升无水 DM F 中而制备得到的溶液被加到前面的反应液中，将混合物在 -20 °C 下搅拌 1 小时后，再在 5 °C 下搅拌过夜，接着再在室温下搅拌 3 小时。反应液用 20 毫升乙酸乙酯稀释后，相继用 5% 硫酸氢钠水溶液 4% 碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液各 10 毫升洗涤。乙酸乙酯层经分离后，用无水硫酸镁干燥。经由过滤除去无机盐后，使滤液在减压下浓缩。由此得到的残留物用硅胶柱色层分离法（氯仿/甲醇-40/1）提纯。收集含有所需产物的洗脱级分，并予以浓缩。所得浆状物用二氯甲烷/乙烷共沸浓缩，蒸干后得到 31 毫克白色固体状的上述的标题化合物。

R_f: 0.54 (氯仿/ 甲烷=10/1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 2.20 (0.5H, m), 2.30 (0.5H, m),
3.0 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.28 (2H, m),
3.5 (1H, br), 3.6 (1H, br), 3.7 (1H, dd, J=2, 14 Hz),
3.8-3.9 (1H, br), 4.0-4.1 (1H, m), 4.22 (1H, m),
5.85 (1H, br), 6.2 (1H, br), 6.42 (1H, br),
7.27-7.40 (3H, m), 7.50 (2H, m),
7.72 (1H, d, J=8 Hz), 7.83 (1H, m),
7.91 (1H, m), 8.55 (1H, t, J=4.5 Hz)

IR (KBr, 纯的)

ν_{cm⁻¹}: 3300, 2960, 2870, 1650, 1560, 1470,

例 3 (2 R S, 4 S, 5 S)-5-{¹³⁹⁰ ¹³²⁰ ¹²²⁰ ¹¹³⁰ L- N-[(2 R 或 S)-3-乙磺酰基-2- (2,3-亚乙二氧基苄基) 丙酰基]-δ-羟基正缬氨酰基]-氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺

(1) 2,3-亚乙二氧基苯甲醛

将 12.04 克 2,3-二羟基苯甲醛溶于 120 毫升无水 DM F 中。然后向此溶液滴加入 9.0 毫升 1,2-二溴乙烷、12.1 克无水碳酸钾和 1.1

克氧化铜。将反应液置于135℃的热水浴上，加热回流3小时后，用700毫升苯稀释，然后再用500毫升水洗涤。水层经分离后，用苯萃取(500毫升×2倍)。将萃取后的有机层与前面分离的有机层合并，并用无水硫酸镁使合并后的有机层脱水。经由过滤除去无机盐后，使反应液在减压下浓缩，由此得到棕色浆状物，并用硅胶柱色层分离法(正己烷/丙酮=5/1)将其提纯。洗脱液在减压下经浓缩后，使残留液从正己烷/丙酮中重结晶，由此得到7.0克上述指定的化合物，呈白色晶体状(熔点为63—64℃)(收率为49%)。母液经浓缩和干燥后，得到3.2克上述指定的化合物，为粗制浆状物(收率为22%)。

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 4.31(2H, m), 4.37(2H, m), 6.89(1H, t, $J=8\text{Hz}$),
7.08(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.39(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$),
10.35(1H, s)

(2) 2,3-亚乙二氧基苄醇

将3.15克2,3-亚乙二氧基苯甲醛溶于20毫升乙醇中。然后加入1.17克氢硼化钠，并使混合物在室温下搅拌1小时。反应液在减压下浓缩后，加入100(毫升乙酸乙酯，使之成悬浮态。然后相继用水和饱和氯化钠水溶液各100毫升对上述悬浮液进行洗涤。分离后的乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥。经由过滤除去无机盐后，在减压下使滤液浓缩，接着再用硅胶柱色层分离(正己烷/乙酸乙酯=2/1)法提纯，由此得到1.78克上述的标题化合物，呈白色固体状。

Rf: 0.2(正己烷/乙酸乙酯=2/1)

(3) 2,3-亚乙二氧基苄基氯

将4.3克2,3-亚乙二氧基苄基醇溶于50毫升无水二氯甲烷中，然后滴加2.1毫升无水吡啶，接着再在冷却下渐渐加入3.8毫升的亚硫酸二氯。使反应液回复至室温后，在60℃的热水浴上回流加热3小时，再经减压下浓缩后，得到浆状物，并使之再溶于300毫升乙酸乙酯中。

溶液先用200 毫升0.1 N的盐酸洗涤，再用200 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤二次后，用无水硫酸镁干燥。经由过滤除去无机盐后，使滤液在减压下浓缩，然后再用硅胶柱色层分离法（正己烷/ 乙酸乙酯-60/ 1）提纯，由此得到4.0 克上述指定的化合物，呈浆状物。

Rf:0.64（正己烷/ 乙酸乙酯-2/1）

(4) (2,3- 亚乙二氧基苄基) 丙二酸二乙酯

按照(1- 萘甲基) 丙二酸二乙酯的相同制备方法，由2,3-亚乙二氧基苄基氯和丙二酸二乙酯制得(2,3- 亚乙二氧基苄基) 丙二酸二乙酯。

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.21(3H,t,J=7Hz), 3.17(2H,d,J=8Hz)
3.82(2H,d,J=8Hz), 4.15(4H,m),
4.26(4H,m), 6.72(3H,m)

IR (KBr)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2990, 2940, 2880, 1740, 1610, 1480, 1370

(5)(2,3-亚乙二氧基苄基) 丙二酸乙酯

按照(1- 萘甲基) 丙二酸乙酯的相同制备方法，由第(4) 步的产物制得(2,3- 亚乙二氧基苄基) 丙二酸乙酯。

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.20(3H,t,J=7Hz), 3.20(2H,m),
3.85(1H,t,J=7.5Hz), 4.15(2H,m),
4.24(4H,m), 6.72(3H,m)

IR (KBr)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2990, 2940, 2880, 1740, 1610, 1480

(6)(2,3-亚乙二氧基苄基) 丙二酸叔丁酯

将846 毫升(2,3- 亚乙二氧基苄基) 丙二酸乙酯溶于20毫升无水

二氯甲烷中。加入0.2 毫升浓硫酸后，在冷却至-78 °C 的温度下，向反应液吹入异丁烯气体，并予以收集。收集20毫升左右的异丁烯气体后，将反应器密封。使反应器恢复到室温，并搅拌过夜。打开反应器，在室温和大气压下蒸发，除去异丁烯。将反应液加到由100 毫升的0.5 M碳酸氢钠水溶液和150 毫升二氯甲烷所组成的混合液中，并将混合物剧烈搅拌。有机层经分离后，用100 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。经由过滤除去无机盐后，使滤液在减压下浓缩，并用硅胶柱色层分离法（正己烷/ 乙酸乙酯=4/1）提纯，最终得到765 毫克（收率为75%）上述的标题化合物，系无色透明浆状物。

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.39 (9H, s),
3.13 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 3.74 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
4.15 (2H, m), 4.25 (4H, m), 6.72 (3H, m)

IR (KBr)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2990, 1730, 1480, 1370, 1310, 1280

(7) 2-(2,3-亚乙二氧基苄基)-3-羟基丙酸叔丁酯

将761 毫克(2,3- 亚乙二氧基苄基) 丙二酸叔丁酯溶于20毫升乙醇中。然后加入0.57克氢碘化钠，并使混合物在室温下搅拌过夜。反应液用150 毫升乙酸乙酯稀释后，相继用水和饱和氯化钠水溶液各100 毫升进行洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥后，在减压下浓缩，再经硅胶柱色层分离法（正己烷/ 乙酸乙酯=3/1）提纯，最终得到241 毫克（收率为36%）的所需产物，呈浆状。

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.41 (9H, s), 2.39 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$),
2.88 (3H, m), 3.70 (2H, m), 4.25 (4H, m),
6.73 (3H, m)

IR (KBr)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3480, 2980, 2930, 2880, 1730, 1610,

1480, 1370

(8) 2-(2,3亚乙二氧苄基)-3-对甲苯磺酰氧基丙酸叔丁酯

将238 毫克2-(2,3-亚乙二氧基苄基)-3-羟基丙酯叔丁酯溶于4毫升无水吡啶中, 然后加入170 毫克对甲苯磺酰氯。混合物在室温下反应过夜后, 在减压下浓缩。将残留物溶于50毫升乙酸乙酯中, 再相继用5%硫酸氢钾水溶液、4%碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液各50毫升进行洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥后, 在减压下浓缩, 然后再用硅胶柱色层分离法(正己烷/乙酸乙酯=3/1)提纯, 由此得到257毫克2-(2,3-亚乙二氧基苄基)-3-对甲苯磺酰基氧基丙酸叔丁酯, 系无色透明的浆状物。

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ_{ppm} : 1.32(9H,s), 2.45(3H,s), 2.78(2H,m),

3.02(1H,m), 4.11(2H,m), 4.22(4H,m),

6.55(1H,dd,J=8,1Hz), 6.68(1H,t,J=8Hz),

6.74(1H,dd,J=8,1Hz), 7.32(2H,d,J=8Hz),

7.75(2H,d,J=8Hz)

(9) 3-乙磺酰基-2-(2,3-亚乙二氧基苄基)丙酸叔丁酯

将上述步骤(8)中所得的对甲苯磺酰基化合物87毫克溶于0.5毫升无水DMF中, 然后加入由27毫克氢化钠、65微升乙硫醇和0.5毫升无水DMF所组成的悬浮液。混合物在室温下搅拌1小时后, 再向反应液加入1毫升水。加入20毫升苯后, 反应液相继用水(10毫升 $\times$ 2倍)和10毫升饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥后, 在减压下浓缩, 得到58毫克浆状物。接着再将此浆状物溶于2.5毫升甲醇中, 并向其加入0.25毫升的30%过氧化氢水溶液和14毫克钨酸钠

二水合物。混合物在室温下剧烈搅拌1 小时后，反应液用20毫升苯稀释，再相继用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥后，在减压下浓缩，最终得到57毫克(收率为79%)上述标题化合物，呈浆状。

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.33(3H,t,J=8Hz), 1.37(9H,s),
2.8-3.0(5H,m), 3.39(1H,m),
3.55(1H,dd,J=14,10Hz), 4.28(4H,m),
6.65(dd,J=8,1Hz), 6.76(1H,t,J=8Hz)
6.79(1H,dd,J=8,1Hz)

(10) L- O- 乙酰基- N- [3- 乙磺酰基-2-(2,3-亚乙二氧基苄基丙酰基)]- δ - 羟基正缬氨酸叔丁酯

将3-乙基磺酰基-2-(2,3-亚乙二氧基苄基) 丙酸叔丁酯溶于1.2 ml二氯甲烷/ TFA(1/1) 溶液中。在室温下将溶液搅拌3 小时后，在减压下浓缩。将残留物溶于苯中，在减压下将苯溶液浓缩后，共沸蒸干。用DPPA法(18 微升三乙胺、12微升DPPA和2 毫升无水DMF),使以上所得的浆状物与L- O- 乙酰基- δ - 羟基正缬氨酸叔丁酯缩合，反应混合液用硅胶柱色层分离法提纯，最终分别得到26毫克 (收率为34%)极性组分的非对映体和36毫克 (收率为47%)低极性组分的非对映体，产物呈浆状。

极性组分

NMR

δ ppm: 1.32(3H,t,J=8Hz), 1.45(9H,s), 2.05(3H,s),
2.78(1H,dd,J=14,9Hz), 2.85-3.0(4H,m),
3.26(1H,m), 3.67(1H,dd,J=14,10Hz),
4.05(2H,t,J=7Hz), 4.2-4.4(5H,m),
6.29(1H,d,J=8Hz), 6.6(1H,dd,J=8,1Hz),

6.72(1H,t,J=8Hz), 6.77(1H,dd,J=8,1Hz)

IR (KBr)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3370, 2980, 2940, 1740, 1680, 1540,
1480, 1460, 1400, 1370

低极性组分

NMR

δ ppm: 1.32(3H,t,J=8Hz), 1.45(9H,s),
2.05(3H,s), 2.8-3.0(5H,m), 3.30(1H,m),
3.67(1H,dd,J=14,10Hz), 3.93(2H,t,J=6.5Hz),
4.25-4.4(5H,m), 6.26(1H,d,J=8Hz),
6.62(1H,dd,J=8,1Hz), 6.73(1H,t,J=8Hz),
6.78(1H,dd,J=8,1Hz)

IR (KBr)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3360, 2980, 2940, 1740, 1680, 1540,
1480, 1460, 1400, 1370

(11) (2R S,4 S,5 S)-5- { L- N-[(2R或 S)-3-乙磺酰基-2-(2,3-亚乙二氧基苄基)丙酰]- δ -羟基正缬氨酸} 氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺

按通常的方法,使上一步(10)所得的低极性组分34毫克,在二氯甲烷/ T F A混合液中进行酯的去除,然后用D P P A法,使之与24毫克的(2R S,4 S,5 S)-5-氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺缩合。所得产物用柱色层分离法提纯,由此得到50毫克缩合产物,后者溶于1.5毫升乙醇/水(10/1)中,接着加入0.8毫升2 N氢氧化钾溶液(乙醇/水-10/1),使之进行脱乙酰化反应。一小时后,反应液用乙酸乙酯中和和萃取。萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤后,用硅胶柱色层分离法提纯,干燥后得到23毫克上述的标题化合物,呈白色固体状。

Rf:0.33(氯仿/ 甲醇-10/1)

(12) (2 R S,4 S,5 S)-5- { L- N-[(2 S或 R)-3-乙磺酰基-2-(2,3-亚乙二氧基苄基) 丙酰]- δ - 羟基正缬氨酸基]-氨基-2- 乙基-4-羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺

按步骤(11)中相同的方式, 处理上述步骤(10)中所得的极性组分24毫克, 由此得到10毫克上述指定的化合物, 系步骤(11)中所得化合物的立体异构体。

Rf:0.33(氯仿/ 甲醇-10/1)

例4

(2 S,4 S,5 S)-5- { L- N-[(2 R或 S)-3-(1- 甲基四唑-5- 基) 磺酰基-2-(1-萘甲基) 丙酰] 正亮氨酸基] 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺

(a) 将例1-(5) 中所得的40毫克 L- N-[(2 R或 S)-2-(1- 萘甲基)-3-对甲苯磺酰基氧基丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶于0.5 毫升无水 DM F中。然后加入20毫克1-甲基-5- 巯基四唑钠, 混合物在室温下反应过夜。反应液用15毫升乙酸乙酯稀释后, 相继用水(10 毫升) 和饱和氯化钠水溶液(10 毫升 $\times$ 2 倍) 洗涤。有机层经分离后, 用无水硫酸钠干燥, 接着再在减压下浓缩, 由此得36毫克 L- N-[(2 R或 S)-3-(1- 甲基四唑-5- 基) 硫基-2-(1-萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯, 呈浆状物。

Rf:0.79(正己烷/ 乙酸乙酯-1/1)

(b) 将36毫克 L- N-[(2 R或 S)-3-(1- 甲基四唑-5- 基) 硫基-2-(1-萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶于1.2 毫升甲醇中。然后加入0.3 毫升的30% 过氧化氢水溶液和20毫克钨酸钠二水合物。将反应液在室温下搅拌2 小时后, 用15毫升乙酸乙酯稀释, 接着再相继用水和饱和氯化钠水溶液各10毫升进行洗涤。有机层经分离后, 用无水

硫酸镁干燥。经由过滤除去无机盐后，使滤液在减压下浓缩，最终得到34毫克 L- N-[(2 R或 S)-3-(1- 甲基四唑-5- 基) 磺酰基-2-(1- 萘甲基) 丙酰] 正亮氨酸叔丁酯，呈浆状物。

Rf:0.70(正己烷/ 乙酸乙酯-1/1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.85(3H,t,J=7Hz), 1.02-1.40(13H,m), 1.55(1H,m),
1.70(1H,m), 3.35(1H,m), 3.45(2H,m),
3.74(1H,dd,J=3,15Hz), 4.17(1H,m), 4.24(3H,s),
4.33(1H,dd,J=8,15Hz), 5.81(1H,d,J=8Hz),
7.30(1H,d,J=8Hz), 7.38(1H,t,J=8Hz), 7.55(2H,m),
7.76(1H,d,J=8Hz), 7.87(1H,d,J=8Hz),
8.01(1H,d,J=8Hz)

IR (KBr, 纯的)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3350, 2970, 2940, 2870, 1740, 1670, 1530,
1460, 1400, 1370, 1350, 1250, 1220, 1140

(c) 将32毫克 L- N-[(2 R或 S)-3-(1- 甲基四唑-5- 基) 磺酰基-2-(1-萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶于0.7 毫升二氯甲烷中。然后加入0.5 毫升 T F A，混合物在室温下反应1 小时后，在减压下使反应液浓缩。由此得到的浆状物被相继地溶解在苯和苯/ 正己烷中，使之在减压下共沸浓缩，由此得到淡黄色粉末。将所得的 L- N-[(2 R或 S)-3-(1- 甲基四唑-5- 基) 磺酰基-2-(1-萘甲基) 丙酰] 正亮氨酸在减压下充分干燥后，使之溶于0.5 毫升无水 DM F 中。接着在 -20 $^{\circ}\text{C}$ 下相继加入21微升三乙胺和17微升 D P P A，并对混合物进行搅拌。5 分钟后，含有22毫克(2 R S,4 S,5 S)-5-氨基-2- 乙基-4-羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺氢氯化物、22微升三乙胺和8.5 毫升无水 DM F 的混合液被加到反应液中，将混合液在 -20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1 小时后，再在5 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌过夜。由此得到的反应液用20毫升乙酸乙酯稀释后，

再相继用2%碳酸氢钠水溶液和10毫升饱和氯化钠水溶液洗涤。乙酸乙酯层经分离后，用无水硫酸钠干燥。经由过滤除去无机盐后，使滤液在减压下浓缩。所产生的残留物用硅胶柱色层分离法（氯仿/ 甲醇-10/1）提纯。收集含有所需产物的洗脱级分，并予以浓缩。使残留物在乙醚/ 戊烷溶液中再沉淀，最终得到33毫克(2 S,4 S,5 S)-5- { L- N-[(2 R或 S)-3-(1- 甲基四唑-5- 基) 磺酰基-2-(1-萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸} - 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺白色固体。

Rf:0.64,0.59(氯仿/ 甲醇-10/1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 2.18(0.5H,m), 2.29(0.5H,m), 3.03(1H,m),
4.20(3H,s), 4.28(1H,m), 5.79(0.5H,br t),
5.83(0.5H,br t), 5.98(0.5H,d,J=8Hz),
6.02(0.5H,d,J=8Hz), 6.15(0.5H,d,J=8Hz),
6.22(0.5H,d,J=8Hz), 7.31(1H,d,J=8Hz),
7.38(1H,t,J=8Hz), 7.55(2H,m), 7.78(1H,d,J=8Hz),
7.87(1H,d,J=8Hz), 7.99(1H,d,J=8Hz)

IR (KBr)

ν_{cm⁻¹}: 3320, 2960, 1650, 1550, 1470, 1340, 1140

例5

(2 R S,4 S,5 S)-5- { L- N-[(2 S)-3-(1,3,4- 噁二唑-2- 基) 磺基-2-(1-萘甲基) 丙酰] 正亮氨酸} 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺

(1) L- N-[(2 S)-3-(1,3,4- 噁二唑-2- 基) 磺基-2-(1-萘甲基) 丙酰] 正亮氨酸叔丁酯

将37毫克 L- N-[(2 R)- (1- 萘甲基)-3- 对甲苯磺酰基氧基丙酰] 正亮氨酸叔丁酯溶于0.5 毫升无水DM F中。然后制备一种含有

21毫克氢化钠、85毫克2-巯基-1,3,4-噻二唑和0.8毫升无水DMF的溶液，并加到上述溶液中。混合物在室温下反应过夜。反应液用20毫升乙酸乙酯稀释后，再相继用20毫升水和10毫升饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层经分离后，用无水硫酸钠干燥，并在减压下进行浓缩。残留物用硅胶柱色层分离法（正己烷/乙酸乙酯-2/1）提纯，最终得到42毫克上述的标题化合物，呈浆状。

NMR δ (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.84 (3H, t, J=8.5Hz), 1.1-1.4 (4H, m),
1.4-1.8 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.4-3.5 (2H, m),
3.69 (2H, m), 7.34 (2H, d, J=7Hz),
7.46 (2H, dt, J=7, 1Hz), 7.53 (2H, dt, J=7, 1Hz),
7.70 (1H, m), 7.82 (1H, dd, J=8, 1Hz),
8.07 (1H, dd, J=8, 1Hz), 9.01 (1H, s)

(2) (2R S, 4S, 5S)-5- { L- N-[(2S)-3-(1,3,4-噻二唑-2-基) 巯基-2-(1-萘甲基) 丙酰] 正亮氨酸基} 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺。

由步骤(1)中所得的40毫克 L- N-{(2S)-3-(1,3,4-噻二唑-2-基) 巯基-(1-萘甲基) 丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯在0.5毫升二氯甲烷和0.5毫升TFA所组成的混合液中进行脱保护基反应。反应混合物在减压下浓缩后，用甲醇/水(10/1)溶液使所得产物吸附在DEAE TOYO Pearl 650目(OH)树脂上，然后用0.2N乙酸溶液(甲醇/水-10/1)洗脱。收集含有所需产物的洗脱级分，并使之在减压下浓缩，残留浆状物溶于10毫升乙酸乙酯中后，用饱和氯化钠水溶液(8毫升×2倍)洗涤。有机层经分离后，用无水硫酸钠脱水，再经减压下浓缩，由此得到22毫克的 L- N-[(2S)-3-(1,3,4-噻二唑-2-基) 巯基-2-(1-萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸。用通常的DPPA

法，使所得的上述产物与(2R S,4 S,5 S)-5-氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺缩合。产物经硅胶柱色层分离法(氯仿/ 甲醇-40/1)提纯后，得到21毫克上述的标题化合物。

Rf:0.15(氯仿/ 甲醇-30/1)

例6

(2R S,4 S,5 S)-5- { L- N-[(2 S) -3- 噻啉-2- 基) 硫基-2-(1- 萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基) 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺

将22毫克 L- N-{ (2 S) -3-(噻啉-2- 基) 硫基-2-(1-萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶于1 毫升二氯甲烷/ T F A(1/1) 溶液中。三小时后，使溶液在减压下浓缩，然后用苯溶液共沸浓缩并蒸干。所得产物用D P P A法(18 微升三乙胺、12微升D P P A、18毫克 (2 R S,4 S,5 S)-5-氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺和2 毫升无水D M F) 缩合。产物用通常方法进行处理(work up)，并用硅胶柱色层分离法(氯仿/ 甲醇) 提纯，最终得到24毫克上述的标题化合物，系淡黄色固体。

Rf:0.33(氯仿/ 甲醇-(30/1)

例7

(2R S,4 S,5 S)-5- { L- N-[(2 S) -3-(噻啉-2- 基) 亚磺酰基-2-(1-萘甲基) 丙酰] 正亮氨酸基) 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺

(1) L- N-{ (2 S) -3-(噻啉-2- 基) 亚磺酰基-2-(1-萘甲基) 丙酰] 正亮氨酸叔丁酯

将29毫克 L- N-{ (2 S) -3-(噻啉-2- 基) 硫基-2-(1-萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶于由1 毫升甲醇和0.1 毫升的30% 过氧化氢水溶液所组成的混合液中。然后加入2 毫克钨酸钠二水合物，并将

混合物在室温下搅拌3小时。反应液用20毫升乙酸乙酯稀释后，再相继用水和饱和氯化钠水溶液各10毫升进行洗涤。乙酸乙酯经分离后，用无水硫酸钠干燥，接着再在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色层分离法（正己烷/乙酸乙酯-1/1—1/2）提纯，最终得到8毫克上述的标题化合物，即亚磺酰基化合物（除12毫克碘化合物外）。

R_f:0.14（正己烷/乙酸乙酯-1/1）

核磁共振谱(300MHz, CDCl₃)

δppm:0.83(1H,t, J=7.5Hz),0.89(2H,t, J=7.5Hz)

(2) (2R S,4 S,5 S)-5- { L- N-[(2 S) -3-(嘧啶-2-基) 亚磺酰基-2-(1-萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基} 氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺

将步骤(1)中得到的8毫克化合物溶于0.2毫升二氯甲烷中，并加入0.35毫升TFA。在室温下保持1.5小时后，使混合物在减压下浓缩。残留物溶于苯/戊烷溶液中后，在减压下浓缩至干。然后将残留物溶于0.5毫升无水DMF中，并冷却至-15℃，接着相继加入5微升三乙胺、6微升DPPA，以及7毫克(2R S,4 S,5 S)-5-氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺和4微升三乙胺在无水DMF(0.3毫升)中的溶液。将混合物在-15℃下搅拌1小时后，再在-5℃下搅拌过夜。该混合物用20毫升乙酸乙酯稀释后，再相继用4%碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液各10毫升进行洗涤。有机层经分离后，用无水硫酸钠干燥，然后在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色层分离法（氯仿/甲醇-30/1）提纯，最终得到7.1毫克上述指定的化合物。

R_f:0.13,0.17(氯仿/甲醇-30/1)

NMR(300MHz, CDCl₃)

δppm:0.8—1.0(18H,m), 1.0—2.0(14H,m),2.25(1H,m), 3.8—4.3(11H)。

例8

(2R或S,4S,5S)-5- { L- N-[(2R或S) -3- 乙磺酰基-2-(1-萘甲基) 丙酰基]-正亮氨酸基} 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸2-吗啉代乙酰胺

将41.1毫克的 L- N-(3-乙磺酰基-2- 萘甲基丙酰) 正亮氨酸溶于0.25毫升无水DMF中,然后在-15℃和搅拌下,加入52微升三乙胺、26微升无水DPPA和由49毫克(2R S,4 S,5 S)-5-氨基-2- 乙基-4- 羟基辛酸-2吗啉代乙酰胺氢氯化物在无水DMF中所组成的0.5毫升溶液。混合物在室温下搅拌过夜后,向反应液加入20毫升乙酸乙酯,并相继用水和饱和氯化钠水溶液对混合物进行洗涤。有机层经分离后,用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸出溶剂,残留物用硅胶柱色层分离法(氯仿/ 甲醇=30/1)提纯,最终得到20.2毫克上述的标题化合物,呈白粉末状。

Rf:0.1(氯仿/ 甲醇=30/1)

质谱 m/z 731($M^+ + 1$)

NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.83-1.02(12H,m), 1.19-1.94(14H,m),
2.18-2.59(7H,m), 2.72-2.90(2H,m),
3.00(1H,d,J=14Hz), 3.25-3.92(12H,m),
4.21(1H,ddd,J=4.7,13Hz), 6.05-6.20(2H,m)
6.28-6.35(1H,m), 7.32-7.46(2H,m),
7.49-7.64(2H,m), 7.78(1H,d,J=8Hz),
7.88(1H,d,J=8Hz), 8.03(1H,d,J=8Hz)

例9

(2R S,4 S,5 S)-5- { L- N-[(2 S) -3- 乙磺酰基-2-(4-噻啉甲基) 丙酰] 正亮氨酸基} 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺(1)
2- 二乙基膦酰基-3-(4-噻啉基) 丙酸乙酯

将1.2 克氢氧化钠悬浮在30毫升无水DM F中，在冰冷却下，滴加5.9 毫升二乙基膦酰基乙酸乙酯。混合物在室温下经1 小时搅拌后，在冰冷却下，加入由5.31克(4- 氯甲基) 喹啉在无水DM F中所组成的12毫升溶液。10分钟后，使反应液回复到室温，并搅拌过夜。加入200 毫升0.5 N的盐酸，使反应液酸化，然后用200 毫升乙酸乙酯进行洗涤。分出的水层中加入约20克碳酸氢钠，使之碱化。用300 毫升乙酸乙酯对该产物进行萃取，乙酸乙酯层经200 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤后，用无水硫酸钠干燥，并经减压下浓缩。残留物用硅胶柱色层分离法(乙酸乙酯) 提纯后，再在减压下干燥，最终得到6.41克(收率为59%)上述的标题化合物，呈黄色浆状。

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.13(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.38(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$),
1.40(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.40(ddd, $J=23.0, 10.9, 3.6\text{Hz}$),
3.65(1H, m), 3.76(1H, m), 4.10(2H, m), 4.24(4H, m),
7.27(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.61(ddd, $J=8.5, 7.0, 1.6\text{Hz}$),
7.73(ddd, $J=8.3, 6.9, 1.5$), 8.07(1H, dd, $J=8.6, 1.0$),
8.12(1H, dd, $J=8.6, 1.0\text{Hz}$), 8.80(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$)

(2)2-(4-喹啉基甲基) 丙烯酸乙酯

将140 毫克无水氯化锂溶于7 毫升无水TH F中，然后加入2-二乙基膦酰基-3-(4-喹啉基) 丙酸乙酯(1.04 克)的TH F(3毫升)溶液。接着再相继加入1.7 毫升DBU/ TH F(12/25)和3 毫升仲甲醛(0.14 克)的TH F溶液。将混合物在室温下搅拌1 小时后，经由过滤除去不溶性物质。由过滤收集得到的产物用少量苯进行洗涤，并将洗涤液与滤液合并。合并后的滤液经60毫升乙酸乙酯稀释后，再相继用水和饱和氯化钠水溶液各40毫升进行洗涤。有机层经分离后，用无水硫酸钠干燥，再经浓缩和硅胶柱色层分离法(正己烷/ 乙酸乙酯-3/1) 提纯，最终得到601 毫克上述的标题化合物，呈浆状。

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.11 (2H, s),
4.24 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.32 (1H, s),
6.32 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$),
7.55 (1H, ddd, $J=8.3, 6.8, 1.5\text{Hz}$),
7.71 (1H, ddd, $J=8.3, 6.8, 1.5\text{Hz}$)
7.97 (1H, dd, $J=8.7, 1.6\text{Hz}$),
8.13 (1H, dd, $J=7.9, 0.7\text{Hz}$),
8.84 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$)

(3) 3- 乙硫基-2-(4- 噻啉基甲基) 丙酸

将597 毫克2-(4- 噻啉甲基) 丙烯酸乙酯溶于3 毫升乙硫醇中。然后加入50毫克叔丁氧钾，并在室温下搅拌2 小时。反应液经60毫升乙酸乙酯稀释后，再用水和饱和氯化钠水溶液各40毫升进行洗涤。有机层经分离后，用无水硫酸镁干燥，接着再在减压下浓缩。残留浆状物用硅胶柱色层分离法（正己烷/ 乙酸乙酯=5/2）提纯，干燥后得到640 毫克所需的产物（产率:85%）呈浆状。

Rf:0.47（正己烷/ 乙酸乙酯-1/1）

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.10 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.25 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$),
2.56 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.74 (1H, dd, $J=13.0, 7.0\text{Hz}$),
2.91 (1H, dd, $J=13.2, 7.2\text{Hz}$), 3.04 (1H, m),
3.39 (1H, dd, $J=13.9, 8.5\text{Hz}$),
3.51 (1H, dd, $J=13.9, 5.9\text{Hz}$), 4.05 (2H, m),
7.26 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.59 (1.5H, ddd, $J=8.4, 6.9\text{Hz}$),
7.72 (ddd, $J=8.3, 6.9, 1.4\text{Hz}$),
8.09 (1H, dd, $J=8.7, 1.4\text{Hz}$),
8.12 (1H, dd, $J=9.7, 0.9\text{Hz}$), 8.80 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$)

然后，用12毫升1 N氢氧化钾在乙醇/ 水(10/1)中的溶液对上述

产物进行皂化。反应混合液在室温下保持3 小时后，再在室温下浓缩至2 至3 毫升的体积。用35毫升水对该混合液进行稀释后，用40毫升乙醚洗涤。水层经分离后，加入约10毫升1 N的盐酸进行中和，然后再加5 克氯化钠。水层用40毫升乙酸乙酯/ 乙醇(10/1)萃取4 次后，萃取液用无水硫酸镁脱水。经由过滤除去无机层后，使滤液在减压下浓缩，由此得到502 毫克上述的标题化合物，呈白色晶体状。

熔点:168—170 °C

(4) L- N-{ (2 R或 S)-3-乙硫基-2-(4-喹啉基甲基)-丙酰基} 正亮氨酸叔丁酯

用0.19毫升(1.5当量) 三乙胺、0.26毫升(1.3当量) D P P A和248 毫克 L- 正亮氨酸叔丁酯在4 毫升无水DM F中的溶液，与 255 毫克的3-乙硫基-2-(4-喹啉基甲基) 丙酸发生缩合反应。所得产物经过通常的处理后，用硅胶柱色层分离法 (正己烷/ 乙酸乙酯=2/1) 进行提纯，分别得到189 毫克 (收率为46%)非对映体 (极性组分) 和188 毫克 (收率为46%)非对映体 (低极性组分),呈浆状。

NM R (300M Hz, C D Cl₃)

极性组分

δ ppm: 2.54 (2H, m), 2.72 (2H, m),
2.93 (1H, dd, J=14.2, 9.5Hz), 3.41 (2H, m),
4.34 (1H, m), 5.89 (1H, d, J=7.5Hz)

非极性组分

δ ppm: 2.59 (2H, q, J=7.0Hz), 2.71 (1H, m),
2.79 (1H, dd, J=13.1, 7.2),
2.97 (1H, dd, J=12.8, 6.9Hz),
3.33 (1H, dd, J=13.2, 9.8Hz),
3.55 (1H, dd, J=13.6, 4.3Hz), 4.34 (1H, m),
5.74 (1H, d, J=7.5Hz)

(5) (2R S,4 S,5 S)-5- { L- N-[(2 S) -3- 乙磺酰基-2-(4-喹啉甲基) 丙酰基] 正亮氨酸} 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺

按通常的方法，用过氧化氢水溶液/ 钨酸钠氧化步骤(4) 中作为极性组分形式得到的86毫克 L- N-[(2 S)-3-乙磺基-2-(4-喹啉基甲基)-丙酰] 正亮氨酸，由此得到88毫克 L- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(4-喹啉基甲基)-丙酰] 正亮氨酸叔丁酯。然后用通常的方法，用二氯甲烷/ TFA溶液去除保护基团，接着再用普通DPPA法，使之与(2SR,4S,5S)-5-氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺缩合，最终得到39毫克上述的标题化合物。

Rf:0.48(氯仿/ 甲醇-10/1)

例10

(2R S,4 S,5 S)-5- { L- N-[(2 S) -3- 乙磺酰基-2-(8-喹啉基甲基) 丙酰]-正亮氨酸} 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺(1)3- 乙磺基-2-(8-喹啉基甲基) 丙酸

按例9(1)至(3)的同样方法，先使2-二乙基膦酰基-3-(8-喹啉基)丙酸乙酯与甲醛水进行Horner — Emmons 反应，然后与乙硫醇发生Michael 加成反应，接着再用氢氧化钾进行皂化，由此得到上述的标题化合物。

熔点: 143 —145 °C

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 1.16(3H,t,J=7.5Hz), 2.41(2H,m),
2.83(1H,dd,J=9.1Hz), 2.96(1H,m),
3.15(1H,dd,J=5.4,12.4Hz),
3.22(1H,dd,J=4.7,14.9Hz),
3.87(1H,dd,J=4.2,14.6Hz), 7.59(2H,m),

7.83(2H,m), 8.38(1H,dd,J=1.1,8.5Hz),

8.92(1H,dd,J=1.7,4.7Hz)

(2) N-[3-乙磺酰基-2-(8-喹啉基甲基)丙酰-正亮氨酸叔丁酯

用通常的 D P P A 法,使步骤(1)中所得的3-乙磺基-2-(8-喹啉基甲基)丙酸114 毫克与正亮氨酸叔丁酯进行缩合反应。产物经硅胶柱色层分离法提纯后,得到149 毫克缩合产物(收率为81%),然后按通常的方法,用过氧化氢水溶液/钨酸钠使之氧化,产物经分离后,再用硅胶柱色层分离法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)提纯,分别得到79 毫克(收率为50%)极性非对映体和68毫克(收率为43%)低极性非对映体,呈浆状。

N M R

低极性组分

δ ppm: 2.83-3.03(3H,m), 3.22(1H,dd,J=7.3,13.0Hz),

3.60(1H,m), 3.71(1H,m),

3.87(1H,dd,J=9.7,14.5Hz), 4.32(1H,m)

极性组分

δ ppm: 2.8-3.0(3H,m), 3.08(1H,dd,J=8.7,13.2Hz),

3.53(1H,br), 3.88(dd,J=10.2,14.7Hz),

3.91(1H,m), 4.42(1H,m)

(3) (2R S,4 S,5 S)-5- { L- N-[(2 S) -3- 乙磺酰基-2-(8-喹啉基甲基)丙酰基]-正亮氨酸基} 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺

将步骤(2)所得的19毫克极性非对映体溶于0.5 毫升二氯甲烷和0.7 毫升 T F A 中,在室温下使溶液反应5 小时。然后在减压下对反应混合液进行深缩。将由此所得的残留液溶于二氯甲烷、苯和正戊烷

中，在减压下进行浓缩，并使之共沸干燥，得到21毫克固体。用普通DPPA法，使该产物与(2R S,4 S,5 S)-5-氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺缩合。产物经硅胶柱色层分离法(氯仿/甲醇-30/1)提纯后，得到10毫克上述的标题化合物，呈固体状。

Rf:0.54 (氯仿/ 甲醇-10/1)

(4) (2R S,4 S,5 S)-5- { L- N-[(2R)-3-乙磺酰基-2-(8-喹啉甲基)丙酰] 正亮氨酸基} 氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺

将步骤(2)中所得的21毫克低极性非对映体按步骤(3)的同样方式处理，将叔丁基去除保护基后，用DPPA法进行缩合反应。产物经硅胶柱色层分离法提纯后，得到15毫克上述的标题化合物，呈白色固体状，系步骤(3)中所得化合物的立体异构体。

Rf:0.49 (氯仿/ 甲醇-10/1)

实施例11

(2R S,4 S,5 S)-5-{ L- N^ε-[2(S)-3-乙磺酰基-2-(8-喹啉甲基)丙酰] 组氨酸基} 氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺。

(1) L- N^ε-叔丁氧羰基- N^{im}-三苯甲烷-组氨酸甲酯

将L- N-叔丁氧羰基组氨酸甲酯1.43克溶于15ml无水二氯甲烷中，然后，向内加入三苯甲基氯化物1.8克并再加入0.18ml三乙胺。混合物在室温下搅拌三十分钟，反应液用150ml氯仿稀释。反应溶液用100ml水洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。无机盐可通过过滤除去，滤液在减压条件下浓缩并且用硅胶柱层析纯化(氯仿/ 甲醇-30/1)获得2.6克白色固体为上述的标题化合物(得率89%)。

Rf:0.31 (氯仿/ 甲醇-30/1)

(2) L- N^{im}-三苯甲组氨酸甲酯

1.2克L- N^ε-叔丁氧羰基- N^{im}-三苯甲基组氨酸甲酯溶于4ml

的二氯乙烷中，然后，向内加入4ml 的 T F A，混合物在室温下放置十五分钟，接着立即加入50ml 苯进行稀释，混合物在减压条件下快速浓缩。在减压条件下，残留物在苯/ 己烷溶液中浓缩使共沸蒸出过量的 T F A。残留物溶于100ml 乙酸乙酯中，并依次用100ml 4% 碳酸氢钠水溶液和100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层用过量的无水硫酸钠干燥。反应液在减压条件下浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化（氯仿/ 甲醇/ 浓氨水=400/15/0.4）。收集内含所需产品的流出部分并用无水硫酸镁干燥。无机盐可通过过滤除去，滤液减压浓缩可获得474 毫克白色固体的所需产品（得率49%）。

Rf:0.59(氯仿/ 甲醇/ 浓氨水=10/0.5/0.2)

NM R (300M H₂ , C D C l₃)

δ_{ppm} :2.87(1 H ,dd, J=14.7 H_z),

2.99(1 H ,dd, J= 14.6 H_z), 6.59(1 H , s)

7.12(6 H ,m), 7.33(9 H ,m), 7.37(1 H , s)

(3) L- N^ε-[3-乙硫基-2-(8-喹啉甲基) 丙酰]-N^{im}- 三苯甲烷组氨酸甲酯

例10第(1) 步得到的3-乙硫基-2-(8-喹啉甲基) 丙酸69毫克和该例中第(2) 步得到的 L- N^{im}- 三苯甲烷组氨酸甲酯通过 D P P A 方法缩合（52微升三乙胺,65 微升 D P P A 和2.6 毫升无水 D M F）。产物用硅胶柱层析纯化（苯/ 甲醇-25/1)得到64毫克有吸湿性的固体，一种非对映异构体混合物。

NM R (300M H₂ , C D C l₃)

δ_{ppm} :1.08(3 H , t x2 J=7.5 H_z),

3.58, 3.66 (3 H , S x2)

(4) L- N^ε-[2(R或 S)-3-乙磺酰基-2-(8-喹啉甲基) 丙酰基]-N-三苯甲组氨酸

61毫克上一步得到的 L- N^α-[3-乙硫基-2-(8-喹啉甲基)-丙酰]-N^{im}-三苯甲烷组氨酸甲酯溶于1ml 的甲醇中, 然后, 向内加入2 N氢氧化钾溶液 (甲醇/ 水-10/1)1ml, 混合物在室温下搅拌1.5 小时。然后, 在用冰冷却条件下反应液用1 N盐酸中和。反应液用10ml 饱和氯化钠溶液稀释并用乙酸乙酯提取(20ml ×2 次), 提取液减压浓缩。残留物溶于2.2ml 的甲醇/30%过氧化氢水溶液(10/1)。然后, 向内加入钨酸钠二水合物, 将混合物搅拌两小时。反应液用20ml 乙酸乙酯稀释并用10ml 饱和氯化钠水溶液洗涤, 有机层用无水硫酸镁干燥并减压蒸发至干, 得到黄色固体为上述标题化合物53mg。

Rf: 0.28, 0.36 (氯仿/ 甲醇/33%醋酸-10/1/0.5)

(5)(2 S R, 4 S, 5 S)-5-{ L- N^α-[2(R或 S)-3-乙磺酰基-2-[8-喹啉甲基) 丙酰] 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸丁酰胺

将前一步得到的 L- N^α-[2(R或 S)-3-乙磺酰基-2-(8-喹啉甲基) 丙酰基]-N^{im}-三苯甲基组氨酸53mg用 D P P A方法(20 μl 三乙胺, 0.8ml D P P A) 与30mg (2 S R, 4 S, 5 S)-5-氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺缩合, 产物用普通的方法加工并用硅胶柱层析纯化得到63mg黄色固体。此产物溶于1.0ml 二氯甲烷, 并加入0.5ml T F A除去三苯甲基保护基团, 产物减压浓缩并减压蒸干, 然后将上述标题化合物的立体异构体制备型薄板层析 T L C (Merck商品5715) 分离, 得到14.3mg极性化合物 (标题化合物) 和9.4mg 的较低极性化合物。

Rf: (苯/ 甲醇=10/1)

极性化合物:0.16

较低极性化合物:0.20

例12

(2 R S, 4 S, 5 S)-5-{ L- N-[(2 R或 S)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基)

戊酰基] 正亮氨酸] 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺。

(1) 2- 二乙磷酰基-5-(2-四氢吡喃氧基) 戊酸乙酯

将3-溴代- 1-丙醇0.58ml溶于6ml 的无水二氯甲烷中，再向内加入1.22ml二氢吡喃和10mg无水对- 甲苯磺酸。混合物在室温下搅拌过夜。反应液用30ml氯仿和15ml 4%碳酸氢钠水溶液进行分离。有机层用水洗涤并用无水硫酸镁干燥，溶剂减压蒸出。残留物用硅胶柱层析分离（氯仿）。然后，含有产物的部分用硅胶柱层析纯化（正己烷/ 乙酸乙酯-20/1）。合并含有产物的级分并将它在减压下除去溶剂以得到1.44克3-溴-1-(2-四氢吡喃氧基) 丙烷的无色油状物质。

Rf: 0.33(正己烷/ 乙酸乙酯-10/1)

215mg 氢化钠(50%在油中) 在氩气流下用正己烷洗三次除去油质。将干燥后取得的粉末在氩气流下悬浮于1.5ml 的无水DMF中，并且把悬浮液的温度降至0℃。然后，在超过一个小时内，向此混合物内滴加0.9ml 二乙磷酰乙酸乙酯。混合物在室温下搅拌30分钟并冷却至0℃。然后，向内加入3-溴-1-(2-四氢吡喃氧基) 丙烷。混合物室温搅拌过夜，并保温65℃搅拌8小时。混合物倒入15ml水中并用20ml氯仿提取3次。有机层用水洗涤并用无水硫酸镁干燥。溶剂减压蒸去。残留物用硅胶柱层析分离（正己烷/ 乙酸乙酯-2/1）。含有产物的部分再用硅胶柱层析纯化，得到583mg 2- 二乙磷酰基-5-(2-四氢吡喃氧基) 戊酸乙酯的无色油状物质。

质谱 m/z 367 ($M^+ + 1$)

Rf: 0.33 (正己烷/ 乙酸乙酯-1/5)

(2) (2R S)-(1-萘基甲基)-5-(2- 四氢吡喃氧基)-2-戊酸乙酯

(a) 在氩气流下将579mg 氯化锂悬浮于无水THF20ml中，并在搅拌下加入5.0克2-二乙磷酰基-5-(2-四氢吡喃氧基) 戊酸乙酯。室

温搅拌5 分钟后，加入2.6 克 D B U，这个混合物在室温下搅拌10分钟。然后，加入1.7 克 α - 萘醛，混合物在室温下搅拌过夜。然后，反应液在用冰冷却的条件下用1 N 盐酸中和，并用乙酸乙酯提取。所得乙酸乙酯层用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，减压蒸出溶剂，残留物用硅胶柱层析纯化（正己烷/ 乙酸乙酯-10/1）得到3.37克3-(1- 萘基)-2-[3-(2-四氢吡喃氧基) 丙基]-2-丙烯酸乙酯的微黄色油状物质。

Rf: 0.15 （正己烷/ 乙酸乙酯-10/1）

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.20-1.52(8H), 1.65(1H,m), 1.78(2H,m),
2.51(2H,m), 3.25(1H,m), 3.33(1H,m),
3.57-3.74(2H,m), 4.27(1H,m), 4.35(2H,q,J=7Hz),
7.36-7.56(4H), 7.78-7.95(3H), 8.18(1H,s)

(b) 3-(1-萘基)-2-[3-(2-四氢吡喃氧基) 丙基]-2-丙烯酸乙酯 3.37克溶于5ml 的乙醇中并在大气压下用10% 的钨碳进行氢化。将反应混合物过滤，将滤液中的溶剂减压蒸出得到3.36克(2 R S)-2-(1-萘基甲基)-5-(2- 四氢吡喃氧基) 戊酸乙酯的油状物质，

Rf: 0.18 （正己烷/ 乙酸乙酯-10/1）

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.10(3H,t,J=7.5Hz), 1.42-1.91(10H),
2.89(1H,m), 3.22(1H,m), 3.29-3.50(3H),
3.64-3.84(2H,m), 4.04(2H,q,J=7.5Hz),
4.52(1H,m), 7.35(2H,m), 7.50(2H,m),
7.73(1H,d,J=8Hz), 7.85(1H,d,J=8Hz),
8.03(1H,d,J=8Hz)

(3) (2 R S)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基) 戊酸

(a) 3.36 克(2 R S)-2-(1-萘基甲基)-5-(2-四吡喃氧基) 戊酸乙酯溶于19ml的甲醇中。然后加入3ml 1 N的盐酸，混合物在室温下搅拌二小时。在冰冷却下反应液用饱和碳酸氢钠水溶液中和，溶剂减压蒸出。残留物中加入15ml水，混合物用乙酸乙酯提取。乙酸乙酯层先用水洗涤再用饱和氯化钠水溶液洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。另一方面，分离的水层在用冰冷却的条件下用1 N盐酸调节 pH2, 然后用醋酸乙酯提取。这层乙酸乙酯层也先用水洗再用饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥，合并有机层，减压蒸去溶剂，得到2.31克的(2 R S)-5-羟基-2-(1-萘基甲基)-戊酸的乙酯和甲酯的无色油状的混合物。

Rf: 0.40, 0.44 (正己烷/ 乙酸乙酯-1/1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.10 (3H x 0.5, t, J=7.1Hz), 1.48-1.90 (8H),
2.89 (1H, m), 3.20 (1H, m) 3.42 (1H, m),
3.58 (3H x 0.5, s), 3.61 (2H, t, J=7.9Hz),
4.03 (2H x 0.5, q, J=7.1Hz), 7.27-7.40 (2H, m),
7.44-7.58 (2H), 7.73 (1H, d, J=7.9Hz),
7.86 (1H, d, J=7.9Hz), 8.01 (1H, d, J=7.9Hz)

(b) 2.31 克(2 R S)-5-羟基-2-(1-萘基甲基)-戊酸乙酯和甲酯的混合物溶于35ml无水吡啶，向内加入1.69克对- 甲苯磺酰氯。混合物室温搅拌过夜。反应液减压浓缩，加入200ml 乙酸乙酯至残留物中。乙酸乙酯层用5%硫酸氢钾水溶液、5%碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥，溶剂减压蒸去，残留物用硅胶柱层析纯化 (正己烷/ 乙酸乙酯-5/1) 得到634mg (2 R S)-2-(1-萘基甲基)

-5- 对- 甲苯磺酰氧基戊酸乙酯、184 mg (2 R S)-2-(1- 萘基甲基)-5-对- 甲苯磺酰氧基戊酸甲酯及650mg 两种化合物的混合物。乙酯

Rf: 0.37 (正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.07(3H,t,J=7.1Hz), 1.52-1.80(4H)
2.41(3H,s), 2.78(1H,m), 3.12(1H,m),
3.38(1H,m), 3.98(2H,m), 4.01(2H,q,J=7.1Hz),
7.20-7.40(4H), 7.44-7.57(2H), 7.74(3H),
7.85(1H,d,J=7.9Hz), 7.95(1H,d,J=7.9Hz)

甲酯 Rf: 0.30 (正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.50-1.82(4H), 2.42(3H,s), 2.80(1H,m),
3.12(1H,m), 3.40(1H,m), 3.54(3H,s),
3.95(2H,m), 7.20-7.31(4H), 7.35-7.60(2H),
7.74(3H), 7.85(1H,d,J=7.9Hz), 7.96(1H,d,J=7.9Hz)

(c)454mg 氢化钠(60%在油中) 在氢气流下用正戊烷洗三次除去油。干燥后的粉末悬浮在氢气流下的无水 DM F 10ml 中, 在 0 °C 搅拌下向内加入 882mg 乙硫醇。混合物室温搅拌一小时。用冰冷却搅拌下, 如此配制的悬浮液加到一种溶液中, 这种溶液是 (2 R S)-2-(1- 萘基甲基)-5-对- 甲苯磺酰氧基戊酸甲酯和乙酯混合物 1.47 克溶于无水 DM F (10ml)。混合物室温搅拌一小时, 然后, 加入 25ml 水接着加入 200ml 苯至反应液中。分离得有机层, 先用水再用饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 然后, 减压蒸去溶剂, 得到 1.2 克 (2 R S) -5- 乙硫基-2-(1-萘基甲基) 戊酸乙酯和甲酯的混合物。

Rf: 0.68, 0.63 (正己烷 / 乙酸乙酯-3/1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.19(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.29(3Hx0.5, t, $J=7.1\text{Hz}$),
1.45-1.68(3H), 1.80(1H, m), 2.45(3H, m),
2.66(1H, m), 2.82(1H, m), 3.16(1H, m),
3.38(1H, m), 3.54(3Hx0.5, s),
3.98(2Hx0.5, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.22-7.36(2H),
7.40-7.53(2H), 7.68(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),
7.81(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.97(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$)

(d) 1.2 克(2 R S)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基) 戊酸乙酯和甲酯的混合物溶于12ml 乙醇/ 水(10/1)中, 然后在搅拌下向内滴加2 N 氢氧化钾的乙醇/ 水(10/1)溶液9.3ml, 混合物在室温下搅拌过夜。反应液减压浓缩至约3ml, 然后向内加入40ml 水, 水溶液在用冰冷却下加入1 N 盐酸调 pH 至2, 接着用乙酸乙酯提取, 乙酸乙酯层用水洗再用饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 然后, 溶剂减压蒸去得到935mg (2 R S)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基) 戊酸。

Rf: 0.42 (氯仿/ 甲醇/ 乙酸-10/0.5/0.1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.22(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.49-1.91(4H)
2.42-2.55(4H), 2.90(1H, m), 3.20(1H, m),
3.50(1H, m), 7.30-7.42(2H) 7.45-7.58(2H),
7.75(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) 7.88(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),
8.02(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$)

(4) L- N-[(2 R 或 S)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基)-戊酰] 正亮氨酸

(a) 953mg (2 R S)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基)-戊酸溶于9ml 无水 DM F, 并在用冰冷却下加入 L- 正亮氨酸叔丁基酯649mg、782mg 1-羟基苯并三唑和904mg D C C。混合物室温下搅拌过夜。沉淀下来

的二环己基脲用过滤除去，沉淀物用少量正己烷/ 乙酸乙酯(4/1) 的混合溶剂洗涤。洗液与滤液合并，接着滤液中加入100ml 乙酸乙酯，并且乙酸乙酯层用10% 柠檬酸水溶液、水、4%碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸钠干燥，溶剂减压蒸出。残留物中加入少量氯仿，过滤除去不溶部分，然后蒸去滤液中的溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化（正己烷/ 乙酸乙酯-7/1）得到1.23克 L- N-1(2 R S)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基) 戊酰]- 正亮氨酸叔丁基酯。其610mg 进一步用硅胶柱层析纯化（甲苯/ 乙酸乙酯-25/1）得到280mg L- N-1(2 R或 S)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基) 戊酰]- 正亮氨酸叔丁基酯，它具有高的 Rf 值，及其具有低的 Rf 值的 L- N-(2 R或 S)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基)-戊酰]- 正亮氨酸叔丁基酯。

具有高的 Rf 值的(2 R或 S) 异构体

Rf: 0.53 (正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

¹HMP (300 MHz, CDCl₃)

δ_{ppm} : 0.85(3H,t,J=7.5Hz), 1.06-1.32(7H),
1.40(9H,s), 1.45-1.80(5H), 1.90(1H,m),
2.40-2.60(5H), 3.20(1H,m), 3.36(1H,m),
4.33(1H,m), 5.72(1H,d,J=7.9Hz),
7.21-7.40(2H), 7.45-7.58(2H),
7.79(1H,d,J=7.9Hz),
7.84(1H,d,J=7.9Hz), 8.01(1H,d,J=7.9Hz)

具有低的 Rf 值的(2 R或 S) 异构体

Rf: 0.49 (正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

¹HMP (300 MHz, CDCl₃)

δ_{ppm} : 0.69(2H,m), 0.76(3H,t,J=7.5Hz),

1.06(2H,m), 1.17-1.35(5H), 1.40(9H,s)
 1.56-1.81(5H), 1.92(1H,m), 2.45-2.60(5H),
 3.29(2H), 4.32(1H,m), 5.46(1H,d,J=7.9Hz),
 7.26-7.40(2H), 7.45-7.59(2H),
 7.70(1H,d,J=7.9Hz), 7.84(1H,d,J=7.9Hz),
 8.00(1H,d,J=7.9Hz)

(b) 将23.5mg L- N-[(2 R或 S)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基) 戊酰] 正亮氨酸叔丁基酯溶于二氯甲烷0.2ml 中, 并向内加入0.1ml 三氟乙酸, 混合物室温搅拌四小时, 然后反应液减压浓缩得到20.7mg L- N-[(2 R或 S)-5-乙硫基-2-[1-萘基甲基) 戊酰] 正亮氨酸的无色固体。

Rf: 0.39 (氯仿/ 甲醇/ 乙酸-10/0.5/0.1)

(5) (2 R S,4 S,5 S)-5-{ L- N-[(2 R或 S)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基) 戊酰] 正亮氨酸} 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺。

20.7mg L- N-[(2 R或 S)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基) 戊酰] 正亮氨酸溶于0.5ml 无水DMF中, 然后在-15℃搅拌下向内加入17.4 μl 三乙胺、12.9 μl DPPA和20mg (2 R S,4 S,5 S)-5-氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺单氢氯化物。将混合物在相同温度下搅拌一小时, 然后在5℃搅拌过夜。反应液用20ml 乙酸乙酯稀释, 先用水再用饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。溶剂减压蒸去, 残留物用硅胶柱层析纯化 (氯仿/ 甲醇-50/1)得到16.9mg (2 R S,4 S,5 S)-5-{ L- N-[(2 R或 S)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基) 戊酰] 正亮氨酸}-氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺的无色固体。

Rf: 0.30, 0.34 (氯仿/ 甲醇-20/1)

质谱 m/z 670 ($M^+ + 1$)

NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.80-0.98(18H), 1.14-1.90(22H),
2.18(0.5H,m), 2.31(0.5H,m),
2.39-2.64(4H), 2.93-3.42(4H), 3.60(1H,m)
3.83(1H,m), 4.31(1H,m),
5.80(0.5H,m), 5.92-6.18(2H),
6.28(0.5H,m), 7.22-7.40(2H),
7.45-7.58(2H,m), 7.72(1H,d,J=7.9Hz),
7.85(1H,d,J=7.9Hz), 7.98(1H,m)

例13

(2 R S, 4 S, 5 S)-5-[L- N-[(2 R或 S)-5-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 戊酰] 正亮氨酸酰基] 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺

(1) L- N-[(2 R或 S)-5-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)-戊酰基] 正亮氨酸叔丁酯

600mg L- N-[(2 R S)-5-乙磺基-2-(1-萘基甲基) 戊酰] 正亮氨酸叔丁基酯溶于10ml甲醇中, 并向内加入2.3ml 双氧水溶液(30%) 和65mg 钨酸钠二水合物。混合物室温搅拌30分钟, 反应液用100ml 乙酸乙酯稀释, 用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化, 得到315mg L- N-[(R或 S)-5- 乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)-戊酰基] 正亮氨酸叔丁酯的具有高的 Rf 值的异构体和318mg 具有低 Rf 值的异构体。

有高 Rf 值的异构体

Rf: 0.29(苯/ 乙酸乙酯-3/1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.87(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.04-1.45(16H),
1.50-2.05(6H), 2.58(1H, m), 2.90(4H, m),
3.20(2H, m), 3.38(2H, m), 4.30(1H, m),
5.80(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.24-7.40(2H),
7.52(2H, m), 7.72(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),
7.85(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) 8.00(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$)

有低 R_f 值的异构体

R_f : 0.27(苯/乙酸乙酯-3/1)

(2) L- N-[(2 R或 S)-5-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)-戊酰] 正亮氨酸

将25.8mg L- N-[(2 R或 S)-5-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)-戊酰] 正亮氨酸叔丁酯的具有高 R_f 值的异构体溶于0.2ml 二氯甲烷中。然后向内加入0.1ml TFA, 混合物室温下搅拌4小时, 反应液减压浓缩, 残留物先用二乙醚稀释再减压浓缩, 再重复此过程得到22.9mg L- N-[(2 R或 S)-5-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)-戊酰基] 正亮氨酸。

R_f : 0.35 (氯仿/ 甲醇/ 乙酸-10/0.5/0.1)

(3)(2 R S, 4 S, 5 S)-5-[L- N-[(2 R或 S)-5-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)-戊酰] 正亮氨酸] 氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺

22.9mg L- N-[(2 R或 S)-5-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)-戊酰基] 正亮氨酸溶于0.2ml 无水DMF中, 在-15℃搅拌下加入6.23mg三乙胺和16.9mg DPPA。取26.8mg (2 R S, 4 S, 5 S) 5-氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺单氢氯化物溶于0.1ml 无水DMF中并用8.79mg三乙胺中和, 这个无水DMF溶液加至前面的反应液中,

混合物-10 ℃搅拌一小时，5 ℃搅拌过夜。反应液用20ml 乙酸乙酯稀释，乙酸乙酯层先用水再用饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠脱水，蒸去溶剂，残留物用硅胶柱层析纯化（氯仿/ 甲醇-75/1）得到18.2mg (2 R S, 4 S, 5 S)-5-{ L- N-[(2 R 或 S)-5-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 戊酰] 正亮氨酸}-氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺的无色固体。

Rf: 0.27, 0.31 (氯仿/ 甲醇-20/1)

质谱 m/z 702 (M^+1)

NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.80-1.00(18H), 1.17-1.40(8H),
1.40-1.70(7H), 1.70-2.00(6H),
2.20(0.5H,m), 2.30(0.5H,m),
2.62(1H,m), 2.78-3.08(4H), 3.18(2H,m)
3.35(2H,m), 3.62(1H,m), 3.82(1H,m),
4.26(1H,m), 5.78(0.5H,m), 5.86(0.5H,m),
6.05(2H,m), 7.22-7.42(2H), 7.52(2H,m),
7.74(1H,d,J=7.9Hz), 7.86(1H,d,J=7.9Hz),
7.96(1H,d,J=7.9Hz)

例14

(2 R S, 4 S, 5 S)-5- { L- N^x-[(2 R S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基]-N^{im}- 三苯甲基组氨酸}-氨基-2- 乙基-4- 羟基-7- 甲基辛酸异丁酰胺

(a) 53mg L- N^x-[(2 R S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基]-N^{im}- 三苯甲基组氨酸甲酯溶于0.8ml 甲醇/ 水(10/1)中，并向内加入

0.387ml 1 N 氢氧化钾的甲醇/水(10/1)溶液。混合物室温搅拌50分钟，在用冰冷却下混合物用1 N 盐酸中和，并向内加入20ml 乙酸乙酯。乙酸乙酯层用水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥，如此所得的残留物用硅胶柱层析纯化(氯仿/甲醇/乙酸-15/1/0.15)。收集内含所需产品的部分，有机层用4%碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠脱水，然后蒸去溶剂得到49mg L- N^α-[(2 R S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基]-N^{im}-三苯甲基-组氨酸的无色固体。

Rf: 0.56, 0.44 (氯仿/甲醇/乙酸-10/0.5/0.1)

(b) 33.5mg L- N^α-[3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基]-N^{im}-三苯甲基组氨酸溶于0.4ml 无水DMF，在-15 °C 搅拌下向内加入5.92mg 三乙胺和16.1mg DPPA，进一步向内加入6.9mg 三乙胺及21.1mg (2 R S, 4 S, 5 S)-5-氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺单氢氯化物的无水DMF溶液(0.4ml)，混合物在同一温度下搅拌两小时，再在室温搅拌过夜。反应液用20ml 乙酸乙酯稀释，乙酸乙酯层先用水再用饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥，蒸去溶剂，残留物用硅胶柱层析纯化(氯仿/甲醇-40/1)得到37.5mg (2 R S, 4 S, 5 S)-5-{ L- N^α-[(2 R S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基]-N^{im}-三苯甲基组氨酸}-氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺的无色固体。

Rf: 0.27 (氯仿/甲醇-20/1)

质谱 m/z 940 (M⁺+1)

例15

(2 R S, 4 S', 5 S)-5-{ L- N^α-[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基]组氨酸}-氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺

将上一步(b)所得的(2 R S, 4 S, 5 S)-5-{ L- N^α-[(2 R S)-

3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基)丙酰基]-N^α-三苯甲基组氨酸]氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺28mg溶于0.4ml 二氯甲烷中，并向内加入0.1ml TFA，混合物室温搅拌3小时，蒸去溶剂，残留物中加入苯，再蒸去溶剂，此过程重复两次。残留物溶于15ml 乙酸乙酯中，乙酸乙酯层用4%碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸钠干燥，蒸去溶剂，残留物用硅胶柱层析纯化（氯仿/甲醇=20/1）得到6.2mg (2R S, 4 S, 5 S)-5-{ L- N^α-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(1-萘基甲基)丙酰基]组氨酸]氨基-2-乙基-4-羟基-7-甲基辛酸异丁酰胺

Rf: 0.11 (氯仿/甲醇=10/1)

质谱 m/z 698 (M^t+1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.56-1.00(14H), 1.10-1.81(12H),
2.24(0.5H), 2.34(0.5H), 2.70-3.28(9H),
3.40-3.88(5H), 4.72(1H, br), 6.44(1H, br),
6.56(1H, br), 6.94(1H), 7.22-7.40(2H),
7.40-7.55(3H) 7.72(1H, d, J=7.9Hz), 7.82(1H, m),
8.02(1H, m)

例16

(2R S, 3 R S, 4 S)-4-{ L- N-[3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)-丙酰基] 正亮氨酸]氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇

(1) L- N- 苄氧羰基环己基丙氨酸3,5-二甲吡唑

(a) 2克 L- 苄丙氨酸溶于30ml 50% 乙酸中，加入200mg 氧化铂进行高压氢化反应（氢气压力：50kg/cm²，40-70 °C，两小时）。过滤除去催化剂并减压蒸去溶剂得到2.2 克 L- 环己基丙氨酸无色针状物。

(b) 2.2 克 L- 环己基丙氨酸悬浮于8 ml水中并加入2.7ml 三乙

胺溶解，然后，向内加入4.2 要- 苄氧羰基-4,6- 二甲基-3- 巯基嘧啶的二噁烷溶液8ml,混合物室温下搅拌两小时，加入100ml 水后，反应混合物用乙酸乙酯提取，然后水层在0℃下用6 N盐酸调 pH至2，水层再用乙酸乙酯提取，乙酸乙酯层用1 N盐酸和饱和氯化钠水溶液洗涤然后用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂，得到4.1 克 L- N- 苄氧羰基环己基丙氨酸的无色油状物质。

Rf: 0.48 (苯/ 甲醇/ 乙酸-10/1/0.5)

(c) 2 克 L- N- 苄氧羰基环己基丙氨酸溶于20ml二氯甲烷中，并向内加入0.84克3,5-二甲基吡唑，再加入1.8 克 D C C，混合物0—8℃搅拌过夜，过滤除去沉淀物，减压蒸去溶剂。残留物溶于乙酸乙酯，并用10% 柠檬酸、水、4%碳酸氢钠水溶液、水、饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂，残留物从二乙醚/正己烷中结晶出来得到2.1 克 L- N- 苄氧羰基环己基丙氨酸3,5-二甲吡唑的无色针状物。

mp: 93-94℃

Rf: 0.45 (正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

(2) (3 R S, 4 S)-4-(苄氧羰基) 氨基-5- 环己基-3- 羟基戊烯。

(a) 792mg 氢化锂铝悬浮于50ml无水 T H F 中，将4 克 L- N- 苄氧羰基环己基丙氨酸3,5-二甲吡唑的无水 T H F 溶液50ml在氢气，-40—-45℃超过40分钟内向内滴入。混合物在同一个温度下进一步搅拌20分钟。再向内加入5ml 5N盐酸，将不溶部分过滤除去，减压蒸去溶剂，残留物溶于乙酸乙酯中，乙酸乙酯层用1 N盐酸和饱和氯化钠水溶液洗涤，再用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂得到3.4 克 L- N- 苄氧羰基环己基丙氨酸的无色油状物质。

Rf: 0.30 (正己烷/ 乙酸乙酯-4/1)

(b) 3.4克 L- N- 苄氧羰基环己基丙氨酸溶于25ml无水 T H F

中，然后在氩气流下-78℃超过40分钟内向内滴加入0.88M 乙烯基溴化镁的THF溶液36ml，滴加完后，反应混合物回复至室温并在室温下搅拌30分钟，反应液倾入250ml 饱和氯化铵水溶液并用乙酸乙酯提取，乙酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥，然后减压蒸去溶剂，残留物用硅胶柱层析纯化（甲苯/ 乙酸乙酯=7/1）得到1.9 克上述的标题化合物为无色油状物质。

Rf: 0.18 (正己烷/ 乙酸乙酯=4/1)

(3)(4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己甲基-5- 乙烯基-2,2- 二甲恶唑烷

将983mg (3 R S,4 S)-4-苄氧羰基氨基 -5- 环己基戊烯-3-醇溶于5ml 二氯甲烷中，向内加入4ml 2,2-二甲氧基丙烷和30mg无水对一甲苯磺酸，混合物室温搅拌过夜，然后反应混合物中加入100ml 乙酸乙酯。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，然后有机层用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂，残留物用硅胶柱层析纯化（正己烷/ 乙酸乙酯=20/1）得到967mg (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己甲基-5- 乙烯基-2,2- 二甲恶唑烷的无色油状物质。

Rf: 0.74 (正己烷/ 乙酸乙酯=3/1) (4) (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己甲基-2,2- 二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2- 吗啉代乙基] 恶唑烷

(a) 将440mg (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己甲基-2,2- 二甲恶唑烷溶于12ml二氯甲烷中，向内加入850mg 间- 氯过苯甲酸（下面简称为MCPBA）。混合物室温搅拌过夜，然后加热回流三小时。向反应混合物中加入60ml 乙酸乙酯，混合物用10% 亚硫酸氢钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥，随后减压蒸去溶剂，残留物用硅胶柱层析纯化（正己烷/ 乙酸乙酯=10/1）得到318mg (1 R S)-1-[(4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己基甲基-2,2- 二甲恶唑烷基-5基- 环氧乙烷] 的无色油状物质。

Rf: 0.19 (正己烷/ 乙酸乙酯-10/1)

(b) 80mg (1 R S)-1- [(4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己基甲基-2,2- 二甲恶唑烷基-5- 环氧乙烷溶于3.5ml 甲醇中, 并向内加入22 μ l 吗啉。混合物加热回流五小时, 将反应混合物在减压条件下蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化,(正己烷/ 乙酸乙酯-1/1) 得到78mg (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己基甲基-2,2-二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2- 吗啉代乙基]-恶唑烷的无色油状物质。

Rf: 0.23, 0.32 (正己烷/ 乙酸乙酯- 1/1)

(5) (2 R S,3 R S,4 S)-4-[(L- N- 乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙基] 正亮氨酸] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇。

(a) 61mg (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己基甲基-2,2- 二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基- 吗啉代乙基]-恶唑烷溶于1.5ml 乙醇中, 向内加入钨黑, 在大气压及室温下进行加氢反应。过滤除去催化剂, 减压蒸去溶剂, 得到38mg (2 R S,3 R S,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇的无色油状物质。

Rf: 0.32, 0.42 (氯仿/ 甲醇/ 氨水- 10/2/0.2)

(b) 18 mg L- N- [3- 乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸溶于0.2ml 无水 DM F 中, 然后在-15 $^{\circ}$ C 搅拌下向内加入8 μ l 三乙胺、11 μ l D P P A 和18.4mg (2 R S,3 R S,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇溶于0.4ml 的无水 DM F 溶液, 混合物室温下搅拌过夜, 向反应混合物中加入20ml 乙酸乙酯, 混合物用水、饱和氯化钠水溶液洗涤, 乙酸乙酯层用的无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化 (氯仿/ 甲醇-100/1) 得到10.9mg 上述无色粉状的标题化合物。

Rf: 0.20 (氯仿/ 甲醇-20/1)

质谱: m/z 688 ($M^{+}+1$)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.82-0.97(3H,m), 1.20(3H,t,J=7.6Hz),
1.12-1.85(19H,m), 2.42-2.58(2H,m),
2.58-2.91(6H,m), 3.03(1H,dd,J=13.7,3.4Hz),
3.25-3.78(11H,m), 4.19-4.33(2H,m),
6.01(1H,d,J=7.9Hz), 6.09(1H,d,J=6.3Hz),
7.33-7.69(4H,m), 7.82(1H,d,J=7.9Hz),
7.92(1H,d,J=7.9Hz), 8.03(1H,d,J=7.9Hz)

例17

(2 S,3 R,4 S)-4- { L- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸} 氨基-5- 环己基-1- 哌啶子基-2,3- 戊二醇

(a) 将例16第(4)-(a) 步骤中所得的(1 R S)-1-[(4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己基甲基-2,2- 二甲噁唑烷基-5基] 环氧乙烷62mg溶于2.6ml 甲醇, 向内加入18 μl 哌啶。混合物加热回流5 小时, 反应液进行减压蒸馏以除去溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化(正己烷/乙酸乙酯=1/1) 得到73mg (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己基甲基-2,2- 二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2- 哌啶子基乙基]-噁唑烷的无色油状物质。

Rf: 0.5 (正己烷/ 乙酸乙酯- 1/1)

(b) 71mg (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己基甲基-2,2- 二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2- 哌啶子基乙基]-噁唑烷溶于1.5ml 乙醇, 向内加入钨黑, 室温和大气压下进行氢化反应, 过滤除去催化剂, 减压蒸去溶剂, 得到41mg的(2 R S,3 R S,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 哌啶子基-2,3- 戊二醇的无色油状物质。

Rf: 0.41 (氯仿/ 甲醇/ 氨水-10/2/0.2)

(c) 45mg L- N- [3- 乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮

氨酸溶于0.5ml 无水DMF中，然后在-15℃搅拌下向内加入18 μl 三乙胺、28ml DPPA及41mg (2R S, 3R S, 4S)-4-氨基-5-环己基-1-哌啶子基-2,3-戊二醇溶于0.5ml 无水DMF的溶液，混合物室温下搅拌过夜，然后用例16步骤(5)-(6)的相同方法处理，产物用硅胶柱层析纯化（氯仿/ 甲醇-20/1）得到30.2mg白色粉末的上述标题化合物。

Rf: 0.30 (氯仿/ 甲醇-10/1)

质谱 (FAB) m/z 686 (M^+1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.80-0.92 (3H, m), 1.20 (3H, t, J=7.6 Hz)

0.92-1.84 (25H, m), 2.25-2.50 (2H, m)

2.50-2.90 (6H, m), 3.02 (1H, dd, J=13.7, 3.4 Hz),

3.25-3.52 (5H, m), 3.56-3.69 (1H, m),

4.18-4.30 (2H, m), 5.89-6.18 (2H, m),

7.35-7.49 (2H, m), 7.49-7.65 (2H, m),

7.79 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.90 (1H, d, J=7.9 Hz),

8.03 (1H, d, J=7.9 Hz)

例18

(2S, 3R, 4S)-4- { L- N-[(2S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸} 氨基-5-环己基-1-(4-甲基哌啶子基)-2,3-戊二醇

(a) 将例16步骤(4)-(a)所得的(1R S)-1-[(4S, 5R S)-3-苄氧羰基-4-环己基甲基-2,2-二甲噁唑烷基-5基] 环氧乙烷62mg溶于2.6ml 甲醇中，向内加入21 μl-甲基哌啶，混合物用例17的相同方法处理，产物用硅胶柱层析纯化（正己烷/ 乙酸乙酯-1/2）得到72mg (4S, 5R S)-3-苄氧羰基-4-环己基甲基-2,2-二甲基-5-[(1R S)-1-羟基-2-(4-甲基哌啶子基) 乙基]-噁唑烷的无色油状物质

Rf: 0.13-0.41(正己烷/ 乙酸乙酯-1/2)

(b)70mg (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己基甲基-2,2- 二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2-(4-甲基哌啶子基) 乙基]-恶唑烷溶于1.5ml 乙醇中, 向内加入钨黑, 混合物用例17相同的方法处理, 得到45mg (2 R S,3 R S,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1-(4-甲基哌啶子基)-2,3 戊二醇的无色油状物质。

Rf: 0.47(氯仿/ 甲醇/ 氨水-10/2/0.2)

(c)43mg L- N-[2(S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸溶于0.4ml 无水DM F中, 然后在-15 °C 搅拌下向内加入17 μ l 三乙胺、27 μ l D P P A及45mg (2 R S,3 R S,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1-(4-甲基哌啶子基)-2,3-戊二醇溶于0.6ml 无水DM F的溶液, 混合物用例16步骤(5)-(b) 的相同方法处理, 产物用硅胶柱层析纯化 (氯仿/ 甲醇-20/1)得到36.5mg 白色粉末状物质的上述标题化合物。

Rf: 0.29 (氯仿/ 甲醇-10/1)

质谱: (F A B) m/z 700(M^+)

NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.78-0.92(6H,m), 0.92-1.82(27H,m),
1.90-2.04(1H,m), 2.17-2.31(1H,m),
2.51-2.91(5H,m), 3.00(1H,dd,J=13.7,3.4Hz),
3.05-3.18(1H,m), 3.24-3.49(5H,m),
3.61(1H,dd,J=15.0,7.9Hz), 4.15-4.29(2H,m),
5.88-6.01(1H,6s), 6.01-6.18(1H,6s),
7.32-7.46(2H,m), 7.46-7.63(2H,m),
7.78(1H,d,J=7.9Hz) 7.88(1H,d,J=7.9Hz),
8.01(1H,d,J=7.9Hz)

例19

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸} 氨基-6- 甲基-1- 吗啉代-2,3- 庚二醇

(1)(3 R S,4 S)-4-(苄氧羰基) 氨基-6- 甲基庚烯-3醇

(a) 将120mg 氢化锂铝悬浮于3ml 无水 T H F 中, 在-35 ~ -40 °C 下于35分钟内滴加1g L- N- 苄氧羰基亮氨酸吡唑, 混合物在相同温度下静置一小时, 再向内加入5 N 盐酸0.64ml, 过滤除去不溶部分, 减压蒸去滤液中的溶剂。残留物用乙酸乙酯溶解, 乙酸乙酯层用1 N 盐酸和饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 得到634mg L- N- 苄氧羰基亮氨酸的无色油状物质

Rf: 0.34(正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

(b) 634mg L- N- 苄氧羰基亮氨酸溶于7ml 无水 T H F, 在氩气流-78 °C 25分钟内滴加入0.87M 乙烯溴化镁的 T H F 溶液10ml。滴加完后, 反应混合物恢复至室温。进一步搅拌15小时。反应液倾入至饱和氯化铵的水溶液20ml 中并用二乙基醚提取, 醚层用饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化(正己烷/ 乙酸乙酯-5/1) 得到384mg (3 R S,4 S)-4-(苄氧羰基) 氨基-6- 甲基庚烯-3- 醇的无色油状物质。

Rf: 0.29(正己烷/ 乙酸乙酯)-3/1)

(2) (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-2,2- 二甲基-5- 乙烯基-4- 异丁恶唑烷

124mg (3 R S,4 S)-4-(苄氧羰基) 氨基 -6-甲基庚烯-3- 醇溶于2,2-二甲氧基丙烷0.33ml, 向内加入4mg 无水对- 甲苯磺酸, 混合物用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 有机层用过量无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化(正己烷/ 乙酸乙酯-10/1) 得到101mg (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-2,2- 二甲基-5

- 乙烯基-4- 异丁基恶唑烷的无色油状物质

Rf: 0.73 (正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

(3) (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-2,2- 二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2-吗啉代乙基]-4-异丁基恶唑烷

(a) 98.4mg (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-2,2- 二甲基-5- 乙烯基-4- 异丁基恶唑烷溶于6ml 二氯甲烷, 向内加入212mg MCPBA, 混合物在室温下搅拌一小时。接着回流4.5 小时, 然后在反应液中加入20ml 乙酸乙酯, 混合物用冷5%亚硫酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化 (正己烷) 乙酸乙酯-10/1) 得到50mg (1 R S)-1-[(4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-2,2- 二甲基-4- 异丁基恶唑烷基-5基] 环氧乙烷溶于2ml 甲醇中, 向内加入14 μ l 吗啉, 混合物回流过夜, 反应液很易减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化 (正己烷/ 乙酸乙酯-1/1) 得到50mg (1 R S)-1-[(4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-2,2- 二甲基-4- 异丁基恶唑烷基-5基] 环氧乙烷的无色油状物质

Rf: 0.25 (正己烷/ 乙酸乙酯-5/1)

(b) 将48mg (1 R S)-1-[(4 S,5 R S)-3-苄氧羰基 -2,2-二甲基-4- 异丁基恶唑烷基-5基] 环氧乙烷溶于2ml 甲醇中, 向内加入14 μ l 吗啉, 将混合物回流过夜, 经减压蒸馏蒸出反应液中的溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化 (正己烷/ 乙酸乙酯-1/1) 得到55mg (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-2,2- 二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2- 吗啉代乙基]-4-异丁基吗啉的无色油状物质

Rf: 0.32 (正己烷/ 乙酸乙酯-1/1)

(4) (2 S,3 R,4 S)-4-[L- N[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-苯基甲基)丙酰] 正亮氨酸] 氨基-6- 甲基-1- 吗啉代-2,3- 庚二醇

(a) 将53.7mg (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-2,2- 二甲基-5-[(1 R

S)-1-羟基-2- 吗啉代乙基]-4-异丁基哌啶烷溶于0.8ml 乙醇。向内加入钨黑，在大气压及室温下进行氢化反应，过滤除去催化剂，蒸去溶剂，得到23mg (2 R S, 3 R S, 4 S)-4-氨基-6- 甲基-1- 吗啉代-2,3- 庚二醇的无色油状物质。

Rf: 0.32, 0.43 (氯仿/ 甲醇/ 氨水-10/1/0.2)

(b) 38.8mg L- N-[3-乙磺酰-2-(1-苯基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸溶于0.3ml 无水DMF，然后，在-15℃搅拌下向内加入16 μ l 三乙胺、22 μ l DPPA和23mg (2 R S, 3 R S, 4 S)-4-氨基-6- 甲基-1- 吗啉代-2,3- 庚二醇的无水DMF溶液0.6ml，混合物在室温下搅拌过夜，然后加入20ml的乙酸乙酯至反应混合物中，混合物用10% 柠檬酸溶液4%碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂，残留物用硅胶层析纯化 (氯仿/ 甲醇-50/1)得到19.6mg上述标题化合物的无色粉末状。

Rf: 0.23 (氯仿/ 甲醇-30/1)

质谱 m/z 648 ($M^+ + 1$)

NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.84(3H, t, $J=7.5$ Hz), 0.92(3H, d, $J=7.5$ Hz),
0.97(3H, d, $J=7.5$ Hz), 1.20(3H, t, $J=7.5$ Hz),
1.20-1.35(4H, m), 1.34-1.47(1H, m),
1.47-1.85(5H, m), 2.41-2.55(2H, m),
2.55-2.86(6H, m), 3.01(1H, dd, $J=2.4, 14.4$ Hz),
3.22-3.74(10H, m), 4.16-4.26(2H, m),
4.58(1H, s), 5.96(1H, d, $J=9.4$ Hz),
6.08(1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.20-7.62(4H, m),
7.78(1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.88(1H, d, $J=7.9$ Hz),
7.98(1H, d, $J=7.9$ Hz)

例20

(2 S,3 R,4 S)-4- { L- N[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基} 氨基-5- 环己基-1-(2-甲氧乙胺基)-2,3-戊二醇

(a) 例16步骤(4)-(a)得到的(1 R S)-1-[(4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己基甲基-2,2- 二甲基恶唑烷基-5基] 环氧乙烷64mg溶于2.6ml 甲醇中，向内加入16 μ l 2-甲氧基乙胺，混合物用例17相同的方法处理，产物用硅胶柱层析纯化（氯仿/ 甲醇-10/1）得到44mg (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己基甲基-2,2- 二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2-(2-甲氧乙胺基)-乙基] 恶唑烷的无色油状物质。

Rf: 0.35 (氯仿/ 甲醇-10/1)

(b) 将44mg (4 S,5 R S)-3-苄氧羰基-4- 环己基甲基-2,2- 二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2-(2-甲氧基乙基氨基) 乙基] 恶唑烷溶解于1.5ml 乙醇中，并往其中加入钨黑，以与例17中相同的方式对混合物进行处理，从而得到呈无色油状物质的27mg (2 R S,3 R S,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1-(2-甲氧基乙基氨基)-2,3-戊二醇。

Rf: 0.17,0.29(氯仿/ 甲醇/ 氨-10/2/0.2)

(c) 将29mg L- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸溶于0.4ml 无水DM F中，然后在-15 $^{\circ}$ C和搅拌条件下往其中添加入11.4 μ l 三乙胺、18 μ l D P P A和0.6ml 27mg (2 R S,3 R S,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1-(2-甲氧基乙基氨基)-2,3-戊二醇的无水DM F溶液。以与例16(5)-(b) 中相同的方式对混合物进行处理，由硅胶柱色层分离（氯仿/ 甲醇-20/1）对产物提纯，以获得12.8 mg上述白色粉末状标题化合物。

Rf: 0.21 (氯仿/ 甲醇-10/1)

质谱: m/z 677 ($M^{+}+1$)

NM R (300MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.87(3H,t,J=7.1Hz), 1.16(3H,t,J=7.9Hz),
 0.92-1.86(19H,m), 2.20-2.97(6H,m),
 3.02(1H,dd,J=13.7,3.4Hz),
 3.18(1H,dd,J=12.0,4.7Hz),
 3.24-3.61(6H,m), 3.47(3H,t,J=7.1Hz),
 3.70(1H,dd,J=14.2,7.9Hz), 4.14-4.26(2H,m),
 6.40(1H,bs), 6.57(1H,bs), 7.34-7.48(2H,m),
 7.48-7.64(2H,m), 7.79(1H,d,J=7.9Hz),
 7.88(1H,d,J=7.9Hz), 8.03(1H,d,J=7.9Hz)

例21

(2 R S,3 R或 S,4 S)-4- { L- N- [(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基
 甲基) 丙酰基] 正亮氨酸酰基] 氨基-5- 环己基-1- 甲基硫-2,3- 戊二
 醇

(1) L- N- 叔- 丁氧基羰基环己基丙氨酸3,5-二甲基吡唑
 (pyrazo-lide)

(a) 将1.0g由例16(1)-(a) 工艺中获得的 L- 环己基丙氨酸
 悬浮于5 ml水中，在其中加入1.2ml 三乙胺，再在其中添加5ml1.7
 g S-(叔- 丁氧基羰基)-4,6-二甲基-2- 巯基嘧啶的二恶烷溶液，并
 将混合物在室温下搅拌18小时。然后，将50ml水加至反应混合物中，
 用乙酸乙酯萃取所述混合物，在用冰冷却条件下用5 N盐酸将含水层
 调节至 pH4,并用乙酸乙酯对其萃取。用1 N盐酸和饱和氯化钠水溶
 液洗涤所述乙酸乙酯层，并用无水硫酸镁干燥，在减压下将溶剂蒸馏
 而获得呈浅黄色油状物质的1.1g L- N- 叔- 丁氧基羰基环己基丙
 氨酸。

Rf: 0.35(氯仿/ 甲醇/ 乙酸-20/1/0.5)

(b) 将1.4g L- N- 叔- 丁氧基羰基环己基丙氨酸溶于20ml 二氯甲烷，并往其中加入0.54g 3,5-二甲基吡唑，另外，在用冰冷却条件下加入1.15g D C C，在室温下将混合物搅拌过夜，由过滤去除析出物，并对溶剂进行减压蒸馏，用硅胶柱色层分离（正己烷/ 乙酸乙酯-5/1）提纯而得到呈无色油状物质的1.75g L- N- 叔- 丁氧基羰基环己基丙氨酸3,5-二甲基吡唑。

Rf: 0.70(正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

(2)(3 R S,4 S)-4-(叔- 丁氧基羰基) 氨基-5- 环己基戊烯-3- 醇

(a) 使192mg 氢化锂铝悬浮于5ml 无水 T H F 中，然后在约-40℃和氢气气氛下，在约40分钟期间内滴加入20ml 1.58g L- N- 叔- 丁氧基羰基环己基丙氨酸3,5-二甲基吡唑的无水 T H F 溶液。然后，将混合物在相同温度下放置1 小时20分钟，并随后在其中加入1ml 5N 盐酸，不溶物质由过滤去除，并对溶剂进行减压蒸馏。对残留物溶于乙酸乙酯中，用1 N 盐酸和饱和氯化钠水溶液对乙酸乙酯层洗涤，并用无水硫酸镁干燥，对所述溶剂进行减压蒸馏而得到呈无色油状物质的0.91g L- N- 叔- 丁氧基羰基环己基丙氨酸(alaninal)。

Rf: 0.58(正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

(b) 将0.91g L- N- 叔- 丁氧基羰基环己基丙氨酸溶于12ml 无水 T H F 中，且在-78℃和氢气气氛下，在45分钟期间内滴加入16ml 0.87 M 溴乙烯镁的 T H F 溶液。滴加结束后，使反应混合物回复至室温并进一步搅拌过夜，将反应溶液倾注入30ml 饱和氯化铵水溶液中，并用乙酸乙酯对其萃取。用饱和氯化钠水溶液对乙酸乙酯层洗涤，并用无水硫酸镁干燥。然后，对溶剂进行减压蒸馏，通过硅胶柱色层分离（正己烷/ 乙酸乙酯-5/1）对残留物提纯而获得0.3 克呈无色油状物质的上述标题化合物。

Rf: 0.41 (正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

(3) (4 S,5 R S)-3-叔-丁氧基羰基-4-环己基甲基-2,2-二甲基-5-乙烯基恶唑烷

将293mg (3 R S,4 S)-4-(叔-丁氧基羰基)氨基-5-环己基戊烯-3-醇溶于0.78ml 2,2-二甲氧基丙烷中，往其中加入9mg 无水对甲苯磺酸。在室温下将混合物搅拌过夜，然后向反应混合物中加入20ml 乙酸乙酯，用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液对混合物洗涤。然后，用无水硫酸镁对有机层干燥。减压蒸出溶剂，并且通过硅胶柱色层分离（正己烷/乙酸乙酯-10/1）对残留物提纯，从而获得259mg 呈无色油状物质的上述标题化合物。

Rf: 0.80(正己烷/乙酸乙酯-3/1)

(4) (4 S,5 R或 S)-3-叔-丁氧基羰基-4-环乙基甲基-2,2-二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2-甲基硫乙基]恶唑烷

(a) 将145mg (4 S,5 R S)-3-叔-丁氧基羰基-4-环己基甲基-2,2-二甲基-5-乙烯基恶唑烷溶解于4.5 ml 二氯甲烷中，往其中加入309mg M C P B A。将混合物在加热下回流5 小时。然后，在反应混合物中加入50ml 乙酸乙酯，并用1 N氢氧化钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物，将有机层用无水硫酸镁干燥。然后，减压蒸出溶剂，并通过硅胶柱色层分离（正己烷/乙酸乙酯-10/1）将残留物提纯，从而获得呈无色油状物质的75.1mg (1 R S)-1-[(4 S,5 R S)-3-叔-丁氧基羰基-4-环己基甲基-2,2-二甲基恶唑烷-5-基]环氧乙烷。

Rf: 0.69(正己烷/乙酸乙酯-3/1)

(b) 将70mg (1 R S)-1-[(4 S,5 R S)-3-叔-丁氧基羰基-4-环己基甲基-2,2-二甲基恶唑烷-5-基]环氧乙烷溶入3 ml 甲醇中，往其中加入106 μ l 甲基硫醇钠水溶液(15%) 将混合物加热回流五小时，然后在反应溶液中加入乙酸乙酯，并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物，用无水硫酸镁对有机层进行干燥。然后，减压蒸出溶剂，通过

硅胶柱色层分离 (正己烷/ 乙酸乙酯-10/1)对残留物提纯, 从而获得呈白色固体状的29.8mg (4 S,5 R S或 S)-3-叔- 丁氧基羰基-4- 环己基甲基-2,2- 二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2- 甲基硫乙基]-噁唑烷。

Rf: 0.68(正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

(5) (2 R S,3 R或 S,4 S)-4-{ L- N- [3- 乙磺酰基-2- (1- 萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸酰基} 氨基-5- 环己基-1- 甲硫基-2,3- 戊二醇

(a) 将29.4mg (4 S,5 R或 S)-3-叔- 丁氧基羰基-4- 环己基甲基-2,2-二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2- 甲硫基乙基]-噁唑烷溶于0.3 ml二噁烷中, 在其中加入0.42ml 3.6 M盐酸的二噁烷溶液。从反应溶液中, 减压蒸出溶剂, 而获得呈无色油状物质的22.5mg (2 R S,3 R或 S,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 甲硫基-2,3- 戊二醇氢氯化物。

Rf: 0.66(氯仿/ 甲醇/ 氨水-10/1/0.5)

(b) 将18mg L- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2- (1- 萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸溶于0.1 ml无水DMF中, 然后在搅拌条件下和在- 15℃下, 加入20 μ l 三乙胺、14 μ l DPPA和0.5 ml的22.5mg (2 R S,3 R或 S,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 甲硫基-2,3-戊二醇氢氯化物的无水DMF溶液。在室温下将混合物搅拌过夜, 然后, 在反应溶液中加入20ml 乙酸乙酯, 用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物, 用无水硫酸镁对乙酸乙酯层进行干燥。然后, 减压蒸出溶剂, 通过硅胶柱色层分离 (氯仿/ 甲醇-100/1) 对残留物提纯, 从而获得18.5mg 呈无色固体状的上述化合物。

Rf: 0.27(氯仿 / 甲醇-30/1)

质谱m/z 649(M^+ +1)

NMR (300MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.85(3H, t, J=7.6Hz), 0.80-1.10(2H, m),

1.10-1.50(9H,m), 1.25(3H,t,J=7.6Hz),
 1.50-1.92(6H,m), 2.18(3H,s),
 2.64-2.98(5H,m), 3.08(1H,dd,J=2,14Hz),
 3.28-3.66(7H,m), 4.03(1H,m), 4.24(1H,m),
 4.45(1H,d,J=3Hz), 6.08(1H,d,J=6Hz),
 6.46(1H,d,J=9Hz), 7.20-7.63(4H,m),
 7.80(1H,d,J=8Hz), 7.90(1H,d,J=8Hz)
 8.00(1H,d,J=8Hz)

例22

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N- [(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸基}氨基-5-环己基-1-(2-羟基乙基氨基)-2,3-戊二醇。

(a) 将例16(4)-(a)中获得的67mg(1 R S)-1-[(4 S,5 R S)-3-苄氧基羰基-4-环己基甲基-2,2-二甲基噁唑烷-5-基]环氧乙烷溶解于2.6 ml甲醇中,然后往其中加入12 μ l 2-乙醇胺。以与例17相同的方式对混合物进行处理,通过硅胶柱色层分离(氯仿/甲醇=10/1, 5/1)对产物提纯,从而获得无色油状物质的39.7mg(4 S,5 R S)-3-苄氧基羰基-4-环己基甲基-2,2-二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2-(2-羟基乙基氨基)乙基]噁唑烷。

Rf: 0.15 — 0.35(氯仿/甲醇 -5/1)

(b) 将38.5mg(4 S,5 R S)-3-苄氧基羰基-4-环己基甲基-2,2-二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2-(2-羟基乙基氨基)乙基]噁唑烷溶于1.5 ml乙醇中,往其中加入钨黑。以与例17相同的方式对混合物进行处理,从而获得呈无色油状物质的25.8mg(2 R S,3 R S,4 S)-4-氨基-5-环己基-1-(2-羟基乙基氨基)-2,3-戊二醇。

Rf: 0.05,0.08(氯仿/甲醇/氨水-10/2/0.2)

(c) 将23mg L- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基]

正亮氨酸溶于0.3 ml无水DMF中，然后在-15℃和搅拌条件下往其中加入10.4 μl 三乙胺、16 μl DPPA和0.6 ml的25.8mg (2R S, 3R S, 4S)-4-氨基-5-环己基-1-(2-羟乙基氨基)-2,3-戊二醇的无水DMF溶液。以与例16(5)-(6)相同的方式对混合物进行处理，通过硅胶柱色层分离（氯仿/甲醇-5/1）对所述产物提纯，从而获得呈白色粉末状的13.1mg上述标题化合物。

Rf: 0.30 — 0.41 (氯仿/甲醇-5/1)

质谱 (FAB) m/z 662 (M⁺+1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.70–2.20 (25H, m), 2.61–2.99 (7H, m)
3.08–3.92 (11H, m), 3.99–4.19 (2H, m)
6.90–7.01 (2H, m), 7.28–7.41 (2H, m),
7.41–7.59 (2H, m),
7.75 (1H, d, J=7.9Hz), 7.85 (1H, d, J=7.9Hz),
8.08 (1H, d, J=7.9Hz)

例23

(2S, 3R, 4S)-4-[L- N- [(2S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基] 正亮氨酸酰基] 氨基-5-环己基-1-二乙基氨基-2,3-戊二醇

(a) 在2.6 ml甲醇中溶入例16(4)-(a)中获得的62mg (1R S)-1-[(4S, 5R S)-3-苄氧基羰基-4-环己基甲基-2,2-二甲基恶唑烷-5-基]环氧乙烷，往其中加入19 μl 二乙胺。以与例17相同的方式对混合物进行处理，通过硅胶柱色层分离（氯仿/甲醇-10/1）将所述产物提纯，从而获得呈无色油状物质的45.5mg (4S, 5R S)-3-苄氧基羰基

基-4- 环己基甲基-2,2- 二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2-(二乙氨基)乙基]恶唑烷。

Rf: 0.38(氯仿/ 甲醇-10/1)

(b) 将44mg (4 S,5 R S)-3-苄氧基羰基-4- 环己基甲基-2,2- 二甲基-5-[(1 R S)-1-羟基-2-(二乙氨基)乙基]恶唑烷溶于1.5 ml乙醇中, 往其中加入钨黑。以与例17相同的方式处理混合物, 从而获得呈无色油状物质的29.5mg (2 R S,3 R S,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 二乙氨基-2,3- 戊二醇。

Rf: 0.31,0.41(氯仿/ 甲醇/ 氨水-10/2/0.2)

(c) 将28mg L- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2- (1- 萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸溶于0.3 ml无水DM F中, 在 -15℃和搅拌条件下, 往其中加入12 μ l 三乙胺、18 μ l D P P A和0.6ml 29.5mg (2 R S,3 R S,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 二乙氨基-2,3- 戊二醇的无水DM F溶液。以与16(5)-(b) 相同的方式处理混合物, 通过硅胶柱色层分离 (氯仿/ 甲醇-20/1)将产物提纯, 从而获得呈白色粉末的12.9mg上述化合物。

Rf: 0.22 (氯仿/ 甲醇-10/1)

质谱 (F A B) m/z 674 ($M^+ + 1$)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.85(3H,t,J=7.1Hz), 1.20(3H,t,J=7.9Hz),

0.92-1.93(25H,m), 2.37-2.91(8H,m),

3.01(1H,dd,J=13.7,3.4Hz), 3.21-3.53(5H,m), 3.53-3.72(1H,m),

4.15-4.31(2H,m), 5.90-6.39(2H,m), 7.31-7.48(2H,m),

7.48-7.66(2H,m), 7.79(1H,d,J=7.9Hz),

7.89(1H,d,J=7.9Hz), 8.02(1H,d,J=7.9Hz)

例24

(2 R S,3 R S,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2- (1- 萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基} 氨基-5- 环己基-1-[乙基(2-羟基乙基)]

氨基]-2,3-戊二醇

(1) (4 S, 5 R S)-3-苄氧基羰基-4-环己基甲基-2,2-二甲基-5-{(1 R S)-2-[乙基(2-羟基乙基)氨基]-1-羟基乙基}噁唑烷

将由例16(4)-(a) 操作工艺获得的71mg (1 R S)-1-[(4 S, 5 R S)-3-苄氧基羰基-4-环己基甲基-2,2-二甲基噁唑烷-5-基]环氧乙烷溶解于2 ml 甲醇中，往其中加入30 μ l 2-乙基氨基乙醇，加热条件下将混合物回流7 小时，将溶剂由反应溶液中减压蒸馏掉，通过硅胶柱色层分离（氯仿/ 甲醇-30/1）将残留物提纯，从而获得呈无色油状物质的84mg 上述化合物。

Rf: 0.48(氯仿/ 甲醇-10/1)

(2) (2 R S, 3 R S, 4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙基磺酰基-2- (1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸} 氨基-5-环己基-1-[乙基(2-羟基乙基) 氨基]-2,3-戊二醇

(a) 将由步骤(1) 获得的83mg 化合物溶于0.8 ml 乙醇中，再往其中加入钨黑，在室温和大气压下进行氢化，通过过滤去除催化剂，并减压蒸出溶剂，从而获得呈无色油状物质的49mg (2 R S, 3 R S, 4 S)-4-氨基-5-环己基-1-[乙基(2-羟基乙基) 氨基]-2,3-戊二醇。

(b) 将52mg L- N-{(2 S)-3-乙基磺酰基-2- (1-萘基甲基) 丙酰基} 正亮氨酸溶于0.3 ml 无水DM F中，然后在-15 $^{\circ}$ C下依次往其中加入21 μ l 三乙胺和32 μ l D P P A，并随后在其中加入0.5 ml 的49mg (2 R S, 3 R S, 4 S)-4-氨基-5-环己基-1-[乙基(2-羟基乙基) 氨基]-2,3-戊二醇的无水DM F溶液。在室温下将混合物搅拌过夜，并通过加入20ml 乙酸乙酯以稀释反应溶液，用10% 柠檬酸水溶液和4% 碳酸氢钠水溶液以及饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，并用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂，通过硅胶柱色层分离（氯仿/ 甲醇-10/1）将残留物提纯，从而获得呈无色晶体的17.6mg 上述标题化合物。

Rf: 0.38(氯仿/ 甲醇-10/1)

质谱 m/z 690 ($M^+ + 1$)

NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.82(3H, t, $J=7.6$ Hz), 0.80-1.83(22H, m),

2.46-2.95(8H, m), 3.12(1H, dd, $J=3, 14$ Hz), 3.28-3.72(8H, m),

4.08-4.15(2H, m), 6.00-6.32(2H, m), 7.35-7.60(4H, m),

7.70-7.80(1H, m), 7.88(1H, d, $J=8$ Hz), 7.99(1H, d, $J=8$ Hz)

例25

(2R S, 3R S, 4S)-4-[L- N-[(2S)-3-乙磺酰基-2-(1- 萘基甲基)丙酰基] 正亮氨酸酰基] 氨基-1- 异丙硫基-6- 甲基-2,3- 庚二醇

(1)(3R S, 4S)-4-(叔丁氧基羰基) 氨基-6- 甲基庚烯-3- 醇

(a) 将5g L- N- 叔丁氧基羰基亮氨酸一水化物溶于50ml二氯甲烷中, 往其中加入2.1g 3,5-二甲基吡唑, 随后在用冰冷却条件下, 往其中加入4.6g DCC, 将混合物在0 °C 搅拌2 小时和在室温下搅拌过夜, 析出物由过滤去除, 并减压蒸出溶媒。残留物从甲醇/ 水中重结晶, 并用水对其洗涤, 从而获得呈无色晶体的6.2g L- N- 叔丁氧基羰基亮氨酸酰基3,5-二甲基吡唑啉。

Rf: 0.59 (正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

(b) 将847 mg 氢化锂铝悬浮于18ml无水THF中, 在30分钟内, 在 -30 °C 下和氩气气氛下滴加入72ml的6.2g L- N- 叔丁氧基羰基亮氨酸酰基3,5-二甲基吡唑啉的无水THF溶液。随后, 在同样温度下将混合物放置1 小时, 然后加入4.5 ml 5N 盐酸。通过过滤将不溶物质去除, 对溶剂进行减压蒸馏, 将残留物溶解于二乙醚中。用 1N 盐酸和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 并用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂而获得呈浅黄色油状物质的3.2g L- N- 叔丁氧基羰基亮氨酸醛(leucinal)。

Rf: 0.51 (正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

(c) 将3.2g L- N- 叔丁氧基羰基亮氨酸溶于30ml无水THF中。在30分钟内，在-78℃和氢气气氛下，往其中滴加入50ml 0.98 M 乙烯溴化镁的THF溶液。使反应溶液回复至室温，并且再搅拌过夜。将反应溶液倾注入20ml饱和氯化铵水溶液中，并用二乙醚萃取之。用饱和氯化钠水溶液洗涤所述醚层，并用无水硫酸镁干燥。将所述溶剂减压蒸馏，通过硅胶柱色层分离（正己烷/ 乙酸乙酯-5/1）将残留物提纯，从而获得呈无色油状物质的1.1g (3 R S, 4 S)-4-（叔丁氧基羰基）氨基-6- 甲基庚烯-3- 醇。

Rf: 0.40 （正己烷/ 乙酸乙酯 -3/1）

(2) (1 R S)-1- [(1 R S, 2 S)-2-（叔丁氧基羰基）氨基-1- 羟基-4- 甲基庚基] 环氧乙烷

(a) 将1g (3 R S, 4 S)-4-（叔丁氧基羰基）氨基-6- 甲基庚烯-3- 醇溶入2 ml无水DMF中，并往其中加入743 mg叔丁基二甲基氯硅烷和700 mg咪唑。在室温下将混合物搅拌过夜，然后将160 ml乙酸乙酯加入反应溶液中。用冷却的 1N盐酸和饱和碳酸氢钠水溶液以及饱和氯化钠水溶液洗涤混合物，并用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，通过硅胶柱色层分离（正己烷/ 乙酸乙酯-30/1）将残留物提纯，获得呈无色油状物质的1.21g (3 R S, 4 S)-4-（叔丁氧基羰基）氨基-3-（叔丁基二甲基甲硅烷基）氧-6- 甲基庚烯。

Rf: 0.49 （正己烷/ 乙酸乙酯-20/1）

(b) 将1.2g (3 R S, 4 S)-4-（叔丁氧基羰基）氨基-3-（叔丁基二甲基甲硅烷基）氧-6- 甲基庚烯溶于30ml二氯甲烷中，在0℃下，往其中缓缓加入 2.2g MCPBA。使温度回复至室温，将混合物搅拌14小时，然后再加热回流4 小时。

在反应溶液中，加入210 ml乙酸乙酯，用冷却的10% 亚硫酸钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物。用无水

硫酸镁将乙酸乙酯层干燥，并将溶剂减压蒸出，通过硅胶柱色层分离（正己烷/乙酸乙酯-10/1）提纯残留物，获得呈无色油状物质的943 mg (1 R S)-1- [(1 R S, 2 S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧-4-甲基戊基] 环氧乙烷。

Rf: 0.29 (正己烷/乙酸乙酯-10/1)

(c) 将873 mg (1 R S)-1- [(1 R S, 2 S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧-4-甲基戊基] 环氧乙烷溶于4.5 ml 1M 四丁基氟化铵，将溶液在0 °C 搅拌30分钟和在室温搅拌5.5 小时。在反应溶液中，加入100 ml 乙酸乙酯，用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物。用无水硫酸镁干燥有机层，然后减压蒸出溶剂，通过硅胶柱色层分离（正己烷/乙酸乙酯-5/1）将残留物提纯，从而获得呈无色油状物质的520mg (1 R S)-1- [(1 R S, 2 S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-1-羟基-4-甲基戊基] 环氧乙烷。

Rf: 0.13 (正己烷/乙酸乙酯-3/1)

(3) (2 R S, 3 R S, 4 S)-4-(叔丁氧基羰基)氨基-1-异丙硫基-6-甲基-2,3-庚二醇

将46.7mg (1 R S)-1- [(1 R S, 2 S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-1-羟基-4-甲基戊基] 环氧乙烷溶解于1.8 ml 甲醇中，并往其中加入50 μ l 三乙胺和33 μ l 异丙基硫醇。在加热条件下将混合物回流6 小时，从反应溶液中减压蒸出溶剂，通过硅胶柱色层分离（正己烷/乙酸乙酯-5/1）对残留物提纯，从而获得呈无色粉末的23.7mg (2 R S, 3 R S, 4 S)-4-(叔丁氧基羰基)氨基-1-异丙硫基-6-甲基-2,3-庚二醇。

Rf: 0.42, 0.49 (正己烷/乙酸乙酯-3/1)

(4) (2 R S, 3 R S, 4 S)-4-[L-N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸]氨基-1-异丙硫基-6-甲基-2,3-庚二

醇

(a) 将21mg (2 R S, 3 R S, 4 S)-4- (叔丁氧基羰基) 氨基-1- 异丙硫基-6- 甲基-2,3- 庚二醇溶于0.3ml 二噁烷中, 并在其中加入0.32ml 3.6 M 盐酸/ 二噁烷溶液。在室温下将混合物搅拌4 小时, 从反应溶液中减压蒸出溶剂, 从而获得呈无色油状物质的16.9mg (2 R S, 3 R S, 4 S)-4-氨基-1- 异丙硫基-6- 甲基-2,3- 庚二醇氢氯化物。

Rf: 0.22(氯仿/ 甲醇/ 氨水-10/1/0.2)

(b) 将 17.3mg L- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基] 正亮氨酸溶于0.2 ml 无水DM F中。然后在-15 °C下和搅拌条件下, 往其中加入15 μ l 三乙胺、11 μ l D P P A和0.5 ml 16.9 mg (2 R S, 3 R S, 4 S)-4-氨基-1- 异丙硫基-6- 甲基-2,3- 庚二醇氢氯化物。在室温下将混合物搅拌过夜, 然后在反应溶液中加入15ml 乙酸乙酯, 并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤所述混合物。用无水硫酸镁对有机层干燥, 对溶剂进行减压蒸馏, 通过硅胶柱色层分离 (氯仿/ 甲醇=100/1) 对残留物提纯, 从而获得呈无色粉末的19.0mg 上述标题化合物。

Rf: 0.22 (氯仿/ 甲醇-50/1)

质谱 m/z 637 ($M^+ + 1$)

NM R (300 MHz $CDCl_3$)

δ ppm: 0.85 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.5$ Hz),
0.96 (3H, d, $J=7.5$ Hz), 1.13-1.40 (12H, m),
1.53-1.90 (6H, m), 2.22-3.11 (6H, m),
4.09 (1H, dd, $J=7, 14$ Hz), 4.14-4.25 (1H, m),
4.40 (1H, br s), 6.16 (1H, d, $J=7$ Hz),
6.44 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.31-7.46 (2H, m),
7.49-7.53 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J=8$ Hz),
7.89 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=8$ Hz)

例26

(2 R S, 3 R S, 4 S)-4- [L- N- { (2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基 } 正亮氨酸酰基] 氨基-6- 甲基-1- 硫吗啉代-2,3- 庚二醇
(a) 将步骤(2) 获得的58.4mg (1 R S)-1- [(1 R S, 2 S)-2- (叔丁氧基羰基) 氨基-1- 羟基-4- 甲基戊基] 环氧乙烷溶解于2.2 ml 甲醇中, 往其中加入24 μ l 硫吗啉。将混合物加热回流3 小时, 将溶剂从反应溶液中减压蒸出, 并通过硅胶柱色层分离 (正己烷/ 乙酸乙酯=1/1) 对残留物提纯, 从而获得呈无色粉末的72.7mg (2 R S, 3 R S, 4 S)-4- (叔丁氧基羰基)-氨基-6- 甲基-1- 硫吗啉代-2,3- 庚二醇。

Rf: 0.15, 0.33 (正己烷/ 乙酸乙酯=1/1)

(b) 将68mg (2 R S, 3 R S, 4 S)-4- (叔丁氧基羰基)-氨基-6- 甲基-1- 硫吗啉代-2,3- 庚二醇溶解于0.5 ml 二噁烷中, 并往其中加入1ml 3.6M 盐酸/ 二噁烷溶液, 在室温中将混合物搅拌2 小时。从反应溶液中减压蒸出溶剂, 从而获得63mg (2 R S, 3 R S, 4 S)-4-氨基-6- 甲基-1- 硫吗啉代-2,3- 庚二醇二氢氯化物, 它呈无色油状物质。

Rf: 0.38, 0.43 (氯仿/ 甲醇/ 氨水=10/1/0.2)

(c) 将 51.2mg L- N- { (2 S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基 } 正亮氨酸溶解于0.3 ml 无水 DM F 中, 然后在- 15℃和搅拌条件下, 往其中加入69 μ l 三乙胺、32 μ l D P P A 和 (2 R S, 3 R S, 4 S)-4-氨基-6- 甲基-1- 硫吗啉代-2,3- 庚二醇二氢氯化物的无水 DM F 溶液。在室温下将混合物搅拌过夜, 然后将30ml 乙酸乙酯加至反应溶液中, 并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物。用无水硫酸镁将乙酸乙酯层干燥, 然后将溶剂蒸馏, 通过硅胶柱色层分离 (氯仿/ 甲醇=10/1) 对残留物提纯, 从而获得呈无色粉末的6.7 mg 上述化合物。

Rf: 0.38 (氯仿/ 甲醇=10/1)

质谱 m/z 664 ($M^+ 1$)

NM R (300 MHz $CDCl_3$)

δ ppm: 0.81 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 0.80-1.90 (18H, m),

2.45-2.96(12H,m), 3.02-3.76(9H,m),
4.55-4.71(2H,m), 7.28-7.63(4H,m),
7.74-7.91(2H,m), 8.02(1H,d,J=8Hz)

例27

(2 S,3 R,4 S)-4- [L- N-[(2 S或 R)-2-乙磺酰基甲基-4- 甲基戊酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(1) 2-异丁基-2- 丙烯酸乙酯

(a) 用正戊烷将1.6g氢化钠分散体(60%, 在油中) 洗涤三次, 并通过氩气流干燥, 在氩气流下将所获得的粉末悬浮于14ml无水DMF中, 并在0℃和搅拌下往其中滴加入8.97g 二乙基膦酰基乙酸乙酯。在室温下将混合物搅拌1小时, 然后冷却至0℃。然后, 在搅拌条件下滴加入6.58 1- 溴-2- 甲基丙烷, 随后在55℃下将混合物搅拌过夜。然后, 往其中加入80ml水, 并用乙酸乙酯萃取混合物, 用水和饱和氯化钠水溶液洗涤所述乙酸乙酯层, 并用无水硫酸钠干燥。然后, 蒸馏去溶剂。通过硅胶柱色层分离(正己烷/ 丙酮=4/1) 对残留物提纯, 从而获得呈无色油状物质的7.59g 2-二乙基膦酰基-4- 甲基戊酸乙酯。

Rf: 0.23 (正己烷/ 丙酮=2/1)

NMR (300 MHz CDCl₃)

δ ppm: 0.84-0.95(6H), 1.22-1.36(9H),
1.58(1H,m), 1.86(1H,m), 1.98(1H,m),
3.02(1H,m), 4.06-4.25(6H)

(b) 使333 mg氯化锂悬浮于14ml无水THF中, 然后在搅拌条件下往其中加入2.0g 2- 二乙基膦酰基-4- 甲基戊酸乙酯。然后, 加入呈无水THF溶液状态的1.41g DBU, 随后往其中加入348 mg仲甲醛在无水THF中的悬浮液。在室温下将混合物搅拌过夜, 对反应溶液进行过滤, 用少量苯洗涤收集到的物质, 将滤液和洗涤溶液放在一

起，并进行减压浓缩，将由此获得的糖浆状物溶解于60ml 乙酸乙酯中，用水和饱和氯化钠水溶液对乙酸乙酯层进行洗涤，并用硫酸钠干燥。然后，蒸馏去溶剂，从而获得呈无色油状物质的700 mg 2- 异丁基-2- 丙烯酸乙酯。

Rf: 0.53 (正己烷/ 乙酸乙酯-20/1)

NM R (300 MHz CDCl₃)

δ ppm: 0.89(6H), 1.30(3H), 1.78(1H,m),
2.17(2H,m), 4.18(2H,m), 5.47(1H,s),
6.13(1H,s)

(2) L- N-[(2 R S)-2-乙硫基甲基-4- 甲基戊酰基] 正亮氨酸叔丁酯

(a) 将650mg 2-异丁基-2- 丙烯酸乙酯溶于3 ml 甲基硫醇中，并往其中加入50mg 叔丁氧钾。在室温下将混合物搅拌2 小时，用60ml 乙酸乙酯稀释反应溶液，用水和然后用饱和氯化钠水溶液对其洗涤，并用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，从而获得呈无色油状物质的660 mg 2- 乙硫基甲基-4- 甲基戊酸乙酯。

Rf: 0.40(正己烷/ 乙酸乙酯-20/1)

NM R (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.90(6H), 1.20-1.34(6H), 1.48-1.68(2H),
1.75(0.5H), 2.00(0.5H), 2.52(2H),
2.59-2.79(3H), 4.15(2H)

(b) 将650 mg 2- 乙基硫甲基-4- 甲基戊酸乙酯溶解于6ml 乙醇/ 水(10/1)溶液中，并往其中加入8.9 ml 2N氢氧化钾的乙醇/ 水(10/1)溶液，在室温下将溶液搅拌2.5 小时，然后减压蒸出反应溶液而获得一种悬浮液。在该悬浮液中，加入40ml 水，在用冰冷却条件下，用2 N盐酸将反应溶液调节至 pH2,并用乙酸乙酯萃取之。用水和随

后用饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层，并用无水硫酸钠干燥。然后，蒸馏去溶剂，从而获得呈无色油状物质的577 mg 2-乙基硫甲基-4-甲基戊酸。

Rf: 0.41(氯仿/ 甲醇/ 乙酸-10/0.5/0.1)

(c) 将570 mg 2-乙基硫甲基-4-甲基戊酸溶于7 ml无水DMF中，并在0℃和搅拌条件下往其中加入618 mg L-正亮氨酸叔丁酯、657mg 1-羟基苯并三唑和860mg DCC。在室温下将混合物搅拌过夜，然后由过滤去除析出的二环己脒。用100 ml乙酸乙酯稀释滤液，用10%柠檬酸水溶液、水、4%碳酸氢钠水溶液、水、饱和氯化钠水溶液顺序洗涤所述乙酸乙酯层，并用无水硫酸钠干燥。蒸馏去溶剂，在残留物中加入少量氯仿，通过过滤两次去除不溶物质，对由此获得的滤液进行减压蒸馏。通过硅胶柱色层分离（正己烷/ 乙酸乙酯=20/1）对残留物提纯，从而获得679mg L- N- [(2 R S)-2-乙基硫甲基-4-甲基戊酰基]-正亮氨酸叔丁酯。

Rf: 0.35 (正己烷/ 乙酸乙酯-5/1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.8(9H), 1.19-1.43(7H), 1.46(9H)

1.52-1.73(4H), 1.82(1H), 2.37(1H)

2.45-2.63(3H), 2.78(1H), 4.50(1H)

6.08(0.5H), 6.16(0.5H)

(3) (2 S,3 R,4 S)-4- [L- N-[(2 S或 R)-2-乙磺酰基甲基-4-甲基戊酰基] 正亮氨酸酰基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(a) 将679mg L- N-[(2 R S)-2-乙基硫甲基-4-甲基戊酰基]正亮氨酸叔丁酯溶于10ml甲醇中，并往其中加入3.21ml 30%过氧化氢水溶液和 62.4 mg钨酸钠二水化物。在室温下将混合物搅拌2 小时，然后再往其中加入42mg钨酸钠二水化物，并在室温下将混合物搅拌4

小时。在反应溶液中加入100 ml乙酸乙酯，用水和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层，并用无水硫酸钠干燥。蒸馏去溶剂，由此获得的残留物由硅胶柱色层分离（正己烷/乙酸乙酯=3/1）提纯，从而获得358 mg具有高R_f值的L- N- (2- 乙基磺酰基甲基-4- 甲基戊酰基) 正亮氨酸叔丁酯异构体和315 mg具有低R_f值的异构体。具有高R_f值的异构体

R_f: 0.66(正己烷/ 乙酸乙酯=1/1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.85-1.00(9H), 1.20-1.40(7H),
1.46(9H,s), 1.53-1.73(4H), 1.80(1H,m),
2.79-3.06(4H), 3.57(1H,dd,J=8,15Hz),
4.40(1H,dt,J=7,8Hz),
6.27(1H,d,J=8Hz)

具有低R_f值的异构体

R_f: 0.56(正己烷/ 乙酸乙酯=1/1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.85-1.00(9H), 1.22-1.42(7H),
1.47(9H,s), 1.52-1.88(5H), 2.80-3.02(4H),
3.60(1H,m), 4.46(1H,m), 6.16(1H,d,J=8Hz)

(b) 将358 mg具有高R_f值的L- N-[(2 S或R)-2-乙基磺酰基甲基-4- 甲基戊酰基]-正亮氨酸叔丁酯异构体溶于无水二氯甲烷中，并往其中加入1.5 ml TFA。在室温下将反应溶液搅拌1.5 小时，然后将其减压浓缩而获得一种糖浆状物。将所述糖浆状物溶于苯中，并对溶液进行减压浓缩，重复该操作。糖浆状物由二乙醚/ 正己烷中结晶，并减压蒸发至干燥，从而获得呈无色固体的312mg L- N-[(2 S或R)-2-乙基磺酰基甲基-4- 甲基戊酰基] 正亮氨酸。

R_f: 0.24(氯仿/ 甲醇/ 乙酸=10/0.5/0.1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.85-1.00(9H), 1.20-1.45(8H),

1.51-1.83(3H), 1.93(1H,m),
 2.82-3.17(4H), 3.62(1H,dd,J=8,15Hz),
 4.56(1H,dt,J=7,8Hz), 6.91(1H,br)

(c) 将 25.6mg L- N-[(2 S或 R)-2-乙磺酰基甲基-4- 甲基戊酰基] 正亮氨酸溶于0.5 ml无水DM F中, 在-15 °C和搅拌条件下往其中加入30.8mg三乙胺的无水DM F溶液、25.2mg D P P A和38.5mg (2 R S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二氢氯化物。

将混合物在同样温度下搅拌1 小时, 并在室温下搅拌过夜。用10ml乙酸乙酯稀释反应溶液, 用水和饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层, 并在无水硫酸钠上将其干燥。减压蒸馏所述溶剂, 通过硅胶柱色层分离 (氯仿/ 甲醇 =50/1) 将由此获得的残留物提纯, 从而获得呈无色固体的21.7mg (2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N- [(2 S或 R)-2-乙基磺酰基甲基-4- 甲基戊酰基] 正亮氨酸酰基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇。

Rf: 0.51(氯仿/ 甲醇=10/1)

质谱 m/z 604 (M^+ 1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.85-1.02(9H), 1.08-1.98(25H),
 2.46(2H,br), 2.62(1H,t,J=11Hz),
 2.72-3.06(5H), 3.24(2H,m),
 3.38-3.52(2H,m), 3.52-3.77(5H),
 4.24(2H,m), 4.90(1H,br),
 6.18(1H,d,J=7.1Hz)
 7.12(1H,d,J=8.7Hz)

例28

(2 S,3 R,4 S)-4- { L- N-[(2 S或 R)-5-乙磺基-2-(1-萘基- 甲基)

戊酰基] 正亮氨酸酰基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

将50.5mg L- N- [(2 S或 R)-5-乙硫基-2-(1-萘基甲基) 戊酰基] 正亮氨酸溶于0.5 ml无水DM F中。在-15 ℃和搅拌条件下，往其中加入58.2mg三乙胺的无水DM F溶液、 47.4mg D P P A和72.3mg (2 R S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二氢氯化物。将混合物在相同温度下搅拌2 小时，并在室温下搅拌过夜。用30ml乙酸乙酯稀释反应溶液，并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层，并用无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂，通过硅胶柱色层分离（氯仿/ 甲醇=100/1）对由此获得的残留物提纯，从而获得呈无色固体的25.5mg上述标题化合物。

Rf: 0.50(氯仿/ 甲醇=20/1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.75-1.04(5H), 1.04-1.35(11H), 1.35-1.80(12H), 1.85(1H,m),
2.38-2.68(8H), 2.78(2H), 3.25(2H,d,J=7.9Hz),
3.48(2H,m), 3.68(4H), 4.22(2H,m), 4.58(1H,br), 5.55(1H,d,J=7.1Hz),
5.90(1H,d,J=8.7Hz), 7.38(2H,m), 7.54(2H,m), 7.75(1H,d,J=7.9Hz),
7.88(1H,d,J=7.9Hz), 7.96(1H,d,J=7.9Hz)

例29

(2 S,3 R,4 S)-4- [L- N-[(2 S或 R)-5-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 戊酰基] 正亮氨酸酰基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

将90mg L- N- [(2 S或 R)-5-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 戊酰基] 正亮氨酸溶解于0.4 ml无水DM F中，在-15 ℃和搅拌条件下往其中加入81.4mg三乙胺、 66.3mg D P P A和0.4 ml 101mg (2 R S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二氢氯化物的无水DM F溶液。将混合物在同样温度下搅拌2 小时和在室温搅拌过夜。用50ml乙酸乙酯稀释反应溶液，并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层和用无水硫酸钠干燥。蒸馏去溶剂，通过硅胶柱色层分离（氯仿/ 甲醇=50/1）来提纯残留物，从而获得呈无色固体的46.2mg上

述化合物。

Rf: 0.51(氯仿/ 甲醇 -10/1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.76-1.05(5H), 1.05-2.02(24H), 2.48(2H,m), 2.62(2H,m),
2.70-3.00(6H), 3.22(1H,m), 3.32(1H,m), 3.48(2H,m),
3.65(4H), 4.22(2H,m), 4.60(1H,br), 5.84(1H,d,J=7.1Hz),
5.96(1H,d,J=8.7Hz), 7.38(2H,m), 7.54(2H,m), 7.76(1H,d,J=7.9Hz),
7.88(1H,d,J=7.9Hz), 7.98(1H,d,J=7.9Hz)

例30

(2 S,3 R,4 S)-4- (L- N-[(2 S)-3-乙基磺酰基-2-(8-喹啉基甲基)
丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

通过使用非对映体中一种的33mg L- N-[(2 S)-3-乙基磺酰基-2-(8-喹啉基甲基)
丙酰基] 正亮氨酸作为一种酸组分和使用 1mg (2
S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二氢氯化物、
51 μ l 三乙胺和21 μ l D P P A作为一种胺组分, 两种组分进行缩合
反应。通过硅胶柱色层分离 (氯仿/ 甲醇/ 浓氨-150/3/0.1) 来提纯
产物, 获得27mg上述标题化合物。

Rf: 0.48(氯仿/ 甲醇=10/1)

例31

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N^α- [(2 S)-3- 乙磺酰基-2-(1-萘基- 甲
基) 丙酰基] 组氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(a) 将56.5mg L- N^α- [(2 R S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲
基) 丙酰基]-N^β-三苯基甲基组氨酸溶于0.4 ml无水DM F中, 在
-15 °C和搅拌条件下往其中加入10.4mg三乙胺和28.3mg D P P A。随
后, 在其中加入24.3mg三乙胺和43.1mg (2 R S,3 R,4 S)-4-氨基-5-
环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二氢氯化物。将混合物在相同温度下
搅拌1 小时和在室温下搅拌过夜。用30ml乙酸乙酯稀释反应溶液, 并

用水和饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层，用无水硫酸钠干燥。然后蒸馏去溶剂，通过硅胶柱色层分离（氯仿/ 甲醇=40/1）来提纯残留物，从而获得呈无色固体的32.3mg (2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N^α- [(2 R S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] - N^{im}-三苯基甲基组氨酰基]-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇。

Rf: 0.45, 0.53 (氯仿/ 甲醇=10/1)

质谱 m/z 954 (M⁺+1)

(b) 将 32.3mg (2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N^α- [(2 R S)-3- 乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基]-N^{im}-三苯基甲基组氨酰基] 氨基-5-环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇溶于0.4 ml二氯甲烷中，往其中加入0.1ml TFA。在室温下将混合物搅拌1 小时，然后蒸馏去溶剂。将残留物溶于15ml乙酸乙酯中，并用4%碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤有机层，并用无水硫酸钠干燥。蒸馏去溶剂，通过硅胶柱色层分离（甲苯/ 甲醇=10/1）提纯由此获得的残留物，从而获得呈无色固体的19.1mg (2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N^α- [(2 R S)-3-乙基磺酰基]-2-(1- 萘基甲基) 戊酰基] 组氨酰基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3戊二醇。

Rf: 0.07, 0.17 (氯仿/ 甲醇=10/1)

质谱 m/z 712 (M⁺+1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.62-1.87(16H), 2.48(2H), 2.55-2.95(5H),
3.05(4H,m), 3.25-3.58(5H), 3.58-3.80(5H),
4.10(0.7H,m), 4.19(0.3H,m), 4.43(0.7H,m),
4.53(0.3H,m), 6.88(0.3H,s), 6.91(0.7H,s),
7.30-7.65(5H), 7.76(1H), 7.87(1H), 8.04(1H)

(c) 通过使用一种0.01M磷酸- 三乙胺缓冲液(pH7)- 甲醇(30-

70) 的溶剂混合物和使用高效液相层析分离 (Inertsil, ODS, $7.6 \times 250\text{mm}$) 来提纯 16mg (2S, 3R, 4S)-4- { L- N^α- [(2R S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 组氨酰基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇, 从而获得呈无色固体的 2.45mg (2 S, 3 R, 4 S)-4- { L- N^α-[(2 S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基)-丙酰基] 组氨酰基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇。

保留时间: 29.30 分钟

柱: Inertsil ODS $7.6 \times 250\text{mm}$

流动相: 0.01M 磷酸- 三乙胺 (pH7)/ 甲醇- 30/70

速率: 2.5ml/min

检测器: UV (245nm)

例32

(2S, 3R, 4S)-4- { L- N- [(2S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 丝氨酰基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(1) L- N- [(2S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 丝氨酸

(a) 将 72.5mg (2R S) -3- 乙磺基-2-(1-萘基甲基) 丙酸溶于 0.2 ml 无水 DMF 中, 在 -15 °C 和搅拌条件下, 往其中加入 99 μl 三乙胺、77 μl DPPA 和 0.6ml 60.4 mg L- 丝氨酸乙酯氢氯化物的无水 DMF 溶液。在室温下将混合物搅拌过夜, 然后在反应溶液中加入 50ml 乙酸乙酯, 用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物。用无水硫酸镁将乙酸乙酯层干燥, 然后减压蒸出溶剂。通过硅胶柱色层分离

(正己烷/ 乙酸乙酯-2/1) 对残留物提纯, 从而获得呈无色粉末的 28.8 mg L- N- { (2S)-3-乙磺基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基} - 丝氨酸乙酯。

Rf: 0.32 (正己烷/ 乙酸乙酯-1/1)

(b) 将 28.8 mg L- N- { (2S)-3-乙磺基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基

基] 丝氨酸乙酯溶于0.4 ml乙醇中，并往其中加入0.34ml 1N氢氧化钾的乙醇/水(10/1)溶液。在室温下将混合物搅拌1.5小时。在用冰冷却条件下，在反应溶液中加入1N盐酸而将溶液调节到pH2,用乙酸乙酯萃取溶液。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层，并用无水硫酸镁干燥。然后，减压蒸出溶剂，从而获得呈无色油状物质的26.1mg L- N-{ (2 S)-3-乙硫基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 丝氨酸。

Rf: 0.23 (氯仿/ 甲醇/ 乙酸=10/1/0.2)

(c) 将26.1 mg L- N-{ (2 S)-3-乙硫基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 丝氨酸溶于0.8 ml甲醇中，并往其中加入0.14ml 30%过氧化氢水溶液和2.6 mg 钨酸钠二水合物。在室温下将混合物搅拌5.5小时，反应溶液中加入30ml乙酸乙酯，并且用1N盐酸、水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤混合物。用无水硫酸镁干燥所述的乙酸乙酯层，减压蒸出溶剂，从而获得呈无色油状物质的28.3 mg L- N-{ (2 S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 丝氨酸。

Rf: 0.08 (氯仿/ 甲醇/ 乙酸=10/1/0.2)

(2) (2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 丝氨酸酰基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

将28.3mg L- N-[(2 S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 丝氨酸溶于0.1 ml无水DMF中，在-15℃和搅拌条件下，往其中加入44 μl 三乙胺、22 μl DPPA和0.3 ml的38.1mg (2 S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二氯化物的无水DMF溶液。在室温下将混合物搅拌过夜，然后将35ml乙酸乙酯加入反应溶液中。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物，用无水硫酸镁将乙酸乙酯层干燥，并且减压蒸出溶剂。通过硅胶柱色层分离(氯仿/ 甲醇-3 0/1)来提纯残留物，得到呈无色粉末的11.5mg上述标题化合物。

Rf: 0.24 (氯仿/ 甲醇-10/1)

质谱 m/z 662 ($M^+ + 1$)

NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.70-0.98 (3H, m), 1.23 (3H, t, $J=7.6$ Hz),
1.04-1.80 (13H, m), 2.43-2.67 (2H, m),
2.68-2.90 (4H, m), 2.93-3.21 (4H, m),
3.30-3.52 (5H, m), 3.58-3.81 (6H, m),
4.10-4.27 (2H, m), 4.77 (1H, br s),
6.08 (1H, d, $J=8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=9$ Hz),
7.28-7.63 (4H, m), 7.79 (1H, d, $J=8$ Hz),
7.89 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=8$ Hz)

例33

(2 S, 3 R, 4 S)-4-[L- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基] 甲硫氨酸] 氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇

(1) L- N-[(2 R S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)-丙酰基] 甲硫氨酸

(a) 将1.0g (2 R S)-3-乙基硫-2-(1-萘基甲基) 丙酸溶于36ml 甲醇中，向其中加入6.1 ml 30%过氧化氢水溶液和140 mg 钨酸钠二水化物。在室温下将混合物搅拌过夜，将350 ml 乙酸乙酯加至反应溶液中，并用 1N 盐酸、水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤混合物，用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏，从而获得呈无色晶体的1.08g (2 R S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酸。

Rf: 0.47 (氯仿/ 甲醇/ 乙酸-10/1/0.5)

(b) 将99.2 mg L- 甲硫氨酸乙酯- 氢氯化物溶解于1.5 ml 二氯甲烷中，并向其中加入65 μ l 三乙胺。在用冰冷却条件下，向其中加入129.9 mg (2 R S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酸、71.5 mg 1-羟基苯并三唑和99.5mg D C C。在室温下将混合物搅拌过夜，然后通

过过滤将不溶物质去除。用乙酸乙酯稀释滤液，并依次用10% 柠檬酸水溶液、饱和碳酸钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤之，用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏去溶剂，通过硅胶柱色层分离（氯仿/ 乙酸乙酯-3/1）提纯残留物，从而获得呈无色粉末的51.3 mg L- N-[(2 R S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 甲硫氨酸乙酯。

Rf: 0.38, 0.45(氯仿/ 乙酸乙酯=5/1)

(c) 将80mg L- N- [(2 R S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 甲硫氨酸溶于3.6 ml乙醇中，并向其中加入0.86ml 1N氢氧化钾的乙醇/ 水(10/1)溶液。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物，用无水硫酸镁将乙酸乙酯层干燥，并且对溶剂进行减压蒸馏，从而获得呈无色晶体的75.3 mg L- N-[(2 R S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 甲硫氨酸。

Rf: 0.31, 0.43 (氯仿/ 甲醇/ 乙酸=10/1/0.5)

(2) (2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 甲硫氨酸酰基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

将由步骤(1)获得的75.3mg化合物溶于0.5 ml无水DMF，在-15 °C和搅拌条件下，往其中加入106 μl 三乙胺、56 μl DPPA和90.4mg (2 S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二氢氯化物。在室温下将混合物搅拌过夜，将乙酸乙酯加至反应溶液中，并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物，用无水硫酸镁干燥。通过硅胶柱色层分离（氯仿/ 甲醇-20/1）提纯残留物，并通过薄层色层分离（硅胶板，展开剂：氯仿/ 甲醇-10/1）来分离和提纯残留物，从而获得呈无色粉末的12.6mg上述标题化合物。

Rf: 0.41 (氯仿/ 甲醇-10/1)

质谱 m/z 706 ($M^+ + 1$)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.80-1.06(2H,m), 1.06-2.10(16H,m),
2.03(3H,s), 2.40-2.90(10H,m),
3.02(1H,dd,J=3,14Hz), 3.24-3.78(12H,m),
4.15-4.32(1H,m), 4.39-4.55(1H,m),
6.23(1H,d,J=9Hz), 6.50(1H,d,J=6Hz),
7.29-7.63(4H,m), 7.79(1H,d,J=8Hz),
7.89(1H,d,J=8Hz), 8.00(1H,d,J=8Hz)

例 34

(2 S,3 R,4 S)-4- { L- N-[(2 S)-3-异丙基磺酰基-2-(8-喹啉基甲基) 丙酰基] 亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(a) 以与例10相同的方式, 通过2-(8- 喹啉基甲基) 丙烯酸乙酯与异丙基硫醇的迈克尔加成反应而获得上述化合物乙酯。采用 1 N 氢氧化钾的乙醇/ 水/(10/1) 溶液进行皂化, 得到黄色固体 (收得率 81%) 的3-异丙硫基-2-(8-喹啉基甲基) 丙酸。

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.16(3H,d,J=7Hz), 1.23(3H,d,J=7Hz),
2.75(1H,m), 2.8-2.9(2H,m),
3.18(2H,m), 3.87(1H,dd,J=2.4,15Hz)

(b) 将(2 R S)-3 异丙硫基-2- (8- 喹啉甲基)-丙酸和亮氨酸叔丁酯通过常规 D P P A 方法缩合, 接着通过在钨酸钠催化剂存在的条件下在甲醇/30 % 过氧化氢水溶液(10/1)中氧化成磺酰基化合物。再通过硅胶柱色层分离 (正己烷/ 乙酸乙酯-1/1) 来提纯产物, 从而获得呈无色透明糖浆状物的 L- N-[(2 R S)-3-异丙基磺酰基-2-(8-喹啉基甲基) 丙酰基] 亮氨酸叔丁酯。

Rf: 0.27, 0.30(正己烷/ 乙酸乙酯-1/1)

(c) 将54mg L- N-[(2 R S)-3-异丙基磺酰基-2-(8-喹啉基甲基)

丙酰基]亮氨酸叔丁酯溶于0.8 ml二氯甲烷/ TFA (1/1) 中。所述溶液被减压浓缩和干燥，从而获得呈固体状的45 mg L- N-[(2 R S)-3- 异丙基磺酰基-2-(8-喹啉基甲基) 丙酰基]亮氨酸。通过常规DPPA方法，使该化合物与(2 S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇产生缩合反应。再通过硅胶柱色层分离(氯仿/ 甲醇=50/1)来提纯产物，从而获得17mg上述标题化合物的一种立体异构体。

Rf: 0.46(氯仿/ 甲醇=50/1)

例35

(2 S,3 R,4 S)-4- { L- N⁻ [(2 S)-3-异丙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 组氨酰基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(a) 将 7g 氢氧化钠溶于30ml水中，向其中加入45ml甲醇，并同时彻底混合，往其中滴加入6.86ml β - 巯基丙酸。然后，在其中加入17.43g异丙基溴，在室温下将混合物搅拌过夜，异丙基溴逐步溶解和反应。用120 ml水稀释反应溶液，并用120 ml三乙醚洗涤之。在用冰冷却条件下，用浓盐酸将分离的含冰层调节至 pH1,并用乙酸乙酯(200ml $\times$ 2, 100 $\times$ 1)萃取之。然后，用饱和氯化钠水溶液(100ml $\times$ 2)洗涤有机层，并用无水硫酸镁将其干燥，然后将其减压浓缩，获得9.27g 3-异丙基硫丙酸糖浆状物。

Rf: 0.43(氯仿/ 甲醇/33%乙酸=10/1/0.5)

(b) 将226 mg 3- 异丙硫基丙酸溶于1.5 ml无水二氯甲烷中，往其中加入0.22ml (1.0当量) 三乙胺，然后用冰将混合物冷却，在搅拌下加入0.19ml新戊酰氯，从而获得一种凝胶状的反应溶液。在10℃下将反应溶液搅拌10分钟，然后用冰冷却。另一方面由270 mg (4 R,5 S)-4- 甲基-5- 苯基-2- 噁唑烷酮和0.96ml 1.5M正丁基锂制备得到的氨基化锂的二氯甲烷溶液，在用冰冷却条件下，将该溶液加至前述的

反应溶液中。在室温下将混合物搅拌过夜，然后用20ml氯仿稀释反应溶液。在用15ml 4% 碳酸氢钠水溶液洗涤后，将氯仿溶液用无水硫酸镁干燥。将氯仿溶液减压浓缩，然后通过硅胶柱色层分离（正己烷/乙酸乙酯=6/1）将其提纯，从而获得呈无色透明糖浆状物的240 mg (4 R, 5 S)-3-(3- 异丙基硫丙酰基)-4-甲基-5- 苯基-2- 噁唑烷酮（收得率：51%）。

(c) 将4.47g (4 R, 5 S)-3-(3- 异丙基硫基丙酰基)-4-甲基-5- 苯基-2- 噁唑烷酮溶于30ml无水 T H F中，在-78 °C下，向其中加入由2.36g 二异丙胺、20ml T H F和14.7ml 15%正丁基锂的正己烷溶液制备得到的24ml二异丙基氨基化锂的四氢呋喃溶液，在-78 °C下将混合物搅拌30分钟，向其中滴加入15ml 3.57g 1-(溴甲基) 萘的 T H F溶液。然后，将该反应溶液的温度升至-35 °C，持续搅拌过夜。将40ml饱和氯化铵水溶液加到反应溶液中，使反应溶液中多余的阴离子分解。随后，用40ml水稀释反应溶液，并用200 ml乙酸乙酯萃取之。依次用100 ml 5% 硫酸氢钾水溶液、100 ml 4% 碳酸氢钠水溶液和100 ml饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层。用无水硫酸钠将乙酸乙酯层干燥，然后将其减压浓缩。通过硅胶柱色层分离（正己烷/ 乙酸乙酯=7/1）对所得的浆状物提纯，从而获得呈浅黄色透明糖浆状物的1.78g (4 R, 5 S) -3-[(2 S)-3-异丙基硫-2-(1-萘基甲基) 丙酰基]-4-甲基-5- 苯基-2- 噁唑烷酮（收得率：27%）。

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.65(3H,d,J=7.1Hz), 1.14(3H,d,J=6.5Hz),
1.20(3H,d,J=6.5Hz), 2.63(1H,dd,J=5.7,12.6Hz),
2.92(1H,m), 2.95(1H,dd,J=8.9,12.6Hz), 3.41(1H,dd,J=9.9,13.8Hz),
3.54(1H,dd,J=4.7,13.8Hz), 4.70(1H,m),
4.77(1H,m), 5.62(1H,d,J=7.0Hz)

光学纯度：99%(H P L C分析)

(d) 将45mg (4 R, 5 S) -3-{ (2 S)-3-异丙基硫-2-(1-萘基甲基) 丙酰基}-4-甲基-5- 苯基-2- 噁唑烷酮溶于0.6ml T H F中, 在用冰冷却的条件下, 向其中加入0.3 ml 50 mg/ ml 氢氧化锂一水合物溶液。将混合物在0 °C 搅拌1 小时和在室温搅拌3 小时。只有T H F被减压浓缩, 往其中加入水。然后, 由过滤去除析出的降麻黄碱酰胺。用 1 N 盐酸将滤液调节到 pH1, 并且用乙酸乙酯(15 ml×2 次) 萃取之。将乙酸乙酯层在无水硫酸镁上干燥, 然后对其减压浓缩, 从而获得24mg (收得率: 24%)(2 S)-3-异丙硫 2-(1-萘基甲基) 丙酸浆状物。通过一种常用的 D P P A 方法, 使该化合物与 L- N^{im}-三苯基甲基组氨酸甲酯缩合, 提纯该产物, 获得呈白色固体的40mg L- N^α- [(2 S)-3-异丙硫基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基]-N^{im}- 三苯基甲基组氨酸甲酯。

Rf: 0.36(苯/ 甲醇-20/1)

(e) 将40mg L- N^α-[(2 S)-3-异丙硫基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基]-N^{im}- 三苯基甲基组氨酸甲酯溶于0.6 ml 二噁烷中, 在室温下往其中加入0.3 ml 37mg/ml 溴化钠三水合物水溶液。在室温下将反应溶液搅拌15分钟, 然后用20ml 乙酸乙酯稀释。用8 ml 水和然后用8 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤反应溶液, 并用无水硫酸钠将其干燥。对反应溶液进行减压浓缩而获得一种黄色固体, 用0.4 N 氢氧化钾在甲醇/ 水(10/1)中的溶液将该产物皂化, 从而获得40mg L- N^α-[(2 S)-3-异丙基亚磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基]-N^{im}- 三苯基甲基组氨酸

(Rf: 0.48, 氯仿/ 甲醇/33%乙酸-10/1/0.2)。以与例11相同的方式, 采用常用的 D P P A 方法, 使该化合物与 (2 S, 3 R, 4 S)-4-氨基-5-环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇缩合, 然后由二氯甲烷/ T F A (3/4) 去除三苯基甲基基团。通过硅胶柱色层分离 (氯仿/ 甲醇/ 浓氨水-3 0/3/0.02) 对产物提纯, 从而获得呈白色固体的20mg (2 S, 3 R, 4 S)-

4- { L- N⁺-[(2 S)-3-异丙基亚磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 组氨酰基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇。

Rf: 0.28, 0.27(氯仿/ 甲醇/ 浓氨水-10/1/0.5)

例36

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S或 R)-3-(2- 羟基乙基) 磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酰基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(1) (2 R S)-3- (2-羟基乙基) 硫-2-(1-萘基甲基) 丙酸

(a) 用正戊烷将3.2g 氢氧化钠悬浮液(60%在油中) 洗涤三次, 并在氩气流中将其干燥。在氩气流条件下, 所得粉末悬浮于30ml 无水 DM F 中。在0 °C 和搅拌条件下, 在1 小时时间内滴加入17.9g 二乙基膦酰基乙酸乙酯。在室温下, 将混合物搅拌1 小时并冷却至0 °C。在搅拌条件下, 在50分钟时间内往其中滴加入17.8g 1-氯甲基萘。在55°C 下将混合物搅拌过夜, 然后在反应溶液中加入160 ml 水, 并用乙酸乙酯(80 ml×3 次) 萃取所述混合物。用饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层, 并将其用无水硫酸钠干燥。蒸馏去溶剂, 通过硅胶柱色层分离(正己烷/ 乙酸乙酯-2/3) 对由此获得的糖浆状物提纯, 从而获得呈无色油状物质的28.7g 2-二乙基膦酰基-3-(1-萘基) 丙酸乙酯。

Rf: 0.37(正己烷/ 乙酸乙酯-1/2)

(b) 将1.92g 氯化锂悬浮于50ml 无水 T H F 中, 往其中滴加入15g 2-二乙基膦酰基-3-(1-萘基) 丙酸乙酯。然后, 向其中滴加入16ml D B U 的50% 无水 T H F 溶液, 并往其中加入悬浮于无水 T H F 中的2.01g 仲甲醛。在室温下将混合物搅拌3 小时, 用过滤去除不溶物质, 并用少量二乙醚洗涤之。将洗涤溶液和滤液合并, 蒸馏去溶剂。将所得浆状物溶于180ml 二乙醚中, 依次用10% 柠檬酸水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤二乙醚层, 并用无水硫酸钠干燥之。蒸馏去溶

剂，通过硅胶柱色层分离（正己烷/二乙醚-20/1）将由此获得的浆状物提纯，从而获得呈无色油状物质的6.48g 2-(1-萘基)甲基-2-丙烯酸乙酯。

Rf: 0.45(正己烷/乙酸乙酯-10/1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.33(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.10(2H, s),

4.27(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.16(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$),

6.24(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.40-7.52(3H), 7.78(2H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.82-7.95(2H)

(c) 将2.04g 2-(1-萘基)甲基-2-丙烯酸乙酯溶于714 μl 2-巯基乙醇，在室温和搅拌下，往其中加入102 mg叔丁氧钾。在室温下将混合物搅拌15分钟，往其中加入500 μl 2-巯基乙醇，并将混合物搅拌15分钟。然后，用150 ml二乙醚稀释反应溶液。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤二乙醚层，用无水硫酸钠干燥之。蒸馏去溶剂，得到呈无色油状物质的2.81g (2 R S)-3-(2-羟基乙基)硫-2-(1-萘基甲基)丙酸乙酯。

Rf: 0.43(正己烷/乙酸乙酯=1/1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.08(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.40(1H, br),

2.63(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.69(1H, m),

2.84(1H, m), 3.04(1H, m), 3.35(2H, m),

3.61(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.04(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$),

7.30(2H, m), 7.48(2H, m), 7.70(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),

7.82(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$)

(d) 将151mg (2 R S)-3-(2-羟基乙基)硫-2-(1-苯基甲基)丙酸乙酯溶于0.9ml 乙醇/水(10/1)溶液中,往其中加入1.18ml 2 N氢氧化钾在乙醇/水(10/1)中的溶液。在室温下将混合物搅拌2 小时,然后对反应溶液减压浓缩。在浓缩溶液中加入水,在0 °C和搅拌条件下,用2 N盐酸将反应溶液调节至 pH2,并用乙酸乙酯萃取之。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层,并用无水硫酸钠干燥之。然后,蒸馏去溶剂,通过硅胶柱色层分离(氯仿/乙酸乙酯/乙酸=6/3/0.1)对由此获得的残留物提纯,从而获得呈无色固体的82mg (2 R S)-3-(2-羟基乙基)硫-2-(1-苯基甲基)丙酸酯。

Rf: 0.28(氯仿/甲醇/乙酸=10/0.5/0.1)

10/0.5/0.1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 2.68(2H,t,J=5.7Hz), 2.74(1H,m),
2.86(1H,m), 3.14(1H,m),
3.33(1H,dd,J=6.3,13.8Hz),
3.57(1H,dd,J=6.3,13.8Hz), 3.64(2H,t,J=5.7Hz),
7.38(2H,m), 7.52(2H,m), 7.77(1H,d,J=7.2Hz),
7.88(1H,dd,J=1.8,7.8Hz), 8.60(1H,d,J=8.4Hz)

(2) (2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S或 R)-3-(2-羟基乙基)磺酰基-2-(1-苯基甲基)丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇

(a) 将80mg (2 R S)-3-(2-羟基乙基)硫-2-(1-苯基甲基)丙酸溶于0.7ml 无水DMF中。在0 °C和搅拌条件下,向其中加入56.9mg L-正亮氨酸叔丁酯、68.6mg 1-羟基苯并三唑和79.2mg DCC。在室温下将混合物搅拌过夜,用过滤去除析出的二环己基脲,并用20ml 乙酸乙酯稀释所述滤液。依次用10% 柠檬酸水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层,并在无水硫酸钠上干燥之。然后,蒸馏去溶剂,

通过硅胶柱色层分离 (氯仿/ 乙酸乙酯-7/1) 对残留物提纯, 从而获得35.7mg具有高 R_f 值的 L- N-[(2 R S)-3-(2- 羟基乙基) 硫-2-(1- 萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯异构体, 15.9mg具有低 R_f 值的异构体和32.3mg其混合物。具有高 R_f 值的异构体

R_f: 0.60(氯仿/ 乙酸乙酯=1/1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.85(3H, t, J=7.1Hz), 1.00-2.00(15H),
2.64(2H, t, J=5.1Hz), 2.68-2.84(3H),
2.96(1H, m), 3.32(2H, m), 3.66(2H, d, J=5.1Hz),
4.35(1H, m), 6.10(1H, d, J=7.9Hz),
7.26-7.40(2H) 7.44-7.60(2H), 7.72(1H, d, J=7.9Hz)
7.84(1H, d, J=7.9Hz), 8.04(1H, d, J=7.9Hz)

具有低 R_f 值的异构体

R_f: 0.52(氯仿/ 乙酸乙酯=1/1)

(b) 将359mg 具有高 R_f值的 L- N-[3-(2- 羟基乙基) 硫-2-(1- 萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶于5ml 甲醇中, 往其中加入1.33ml30% 过氧化氢水溶液和25.7mg钨酸钠二水合物。在室温下将混合物搅拌2 小时。用50ml 乙酸乙酯稀释反应溶液, 并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物, 用无水硫酸镁干燥之。蒸馏去溶剂, 获得332mg L- N-[(2 S 或 R)-3-(2- 羟基甲基) 磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯。

R_f: 0.34(氯仿/ 乙酸乙酯=1/1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.86(3H, t, J=7.1Hz), 1.05-1.35(4H),
1.40(9H, s), 1.54-1.82(3H),
3.02-3.24(3H), 3.24-3.50(3H),

3.92-4.06(3H), 4.26(1H,m), 6.05(1H,d,J=7.9Hz),
 7.28-7.42(2H), 7.48-7.63(2H),
 7.76(1H,d,J=7.9Hz), 7.88(1H,d,J=7.9Hz),
 8.01(1H,d,J=7.9Hz)

(c) 将315mg L- N[(2 S或 R)-3-(2- 羟基乙基) 磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶于2ml 无水二氯甲烷中, 并在其中加入1ml TFA。在室温下将混合物搅拌3 小时。蒸馏去溶剂, 使残留物从乙酸乙酯中再结晶, 从而获得呈无色固体的267mg L- N[(2 S或 R)-3-(2- 羟基乙基) 磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸。

Rf: 0.23(氯仿/ 甲醇/ 乙酸=10/0.5/0.1)

(d) 将50mg L- N[(2 S或 R)-3-(2- 羟基乙基) 磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸溶于0.2ml 无水DMF中, 在0 °C和搅拌条件下, 往其中加入28.2mg 1-羟基苯并三唑和33.2mg DCC。另一方面将55.2mg (2 S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二氢氯化物溶于0.2ml 无水DMF中, 为了中和, 在其中加入31.1mg 三乙胺。将该混合物加至先前的反应溶液中, 将混合物在0 °C搅拌2 小时和在室温搅拌过夜。用过滤去除析出的二环己基脲, 并用10 ml 乙酸乙酯稀释滤液。依次用4%碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠上干燥。然后, 蒸馏去溶剂, 通过硅胶柱色层分离 (氯仿/ 乙醇-20/1)对残留物提纯, 从而获得呈无色固体的20.1mg (2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N[(2 S或 R)-3-(2-羟基乙基) 磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸} 氨基-5-环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇。

Rf: 0.31(氯仿/ 甲醇-10/1)

质谱: m/z 704(M⁺+1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.74-1.10(4H), 1.10-1.40(4H),
1.40-1.82(14H), 2.50(2H), 2.58-2.83(4H),
3.09(2H,m), 3.24(1H,dd,J=2.7,14.0Hz),
3.31-3.53(6H), 3.69(4H),
3.81(1H,dd,J=8.3,14.0Hz), 3.98(2H,t,J=10.3Hz),
4.17(1H,m), 4.62(1H,br), 5.98(1H,s),
4.26(1H,m), 6.10(2H,d,J=7.9Hz), 7.31-7.50(2H),
7.50-7.65(2H), 7.81(1H,d,J=7.9Hz),
7.91(1H,d,J=7.9Hz), 8.02(1H,d,J=7.9Hz)

例37

(2 S,3 R,4 S)-4-[L- N-[(2 S)-2-苄基-3- 乙基磷酰基丙酰基]
正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(1) (2 R S)-2-苄基-3- 乙硫基丙酸乙酯

(a) 使2.1g氯化钠(60%在油中)悬浮于DM F中,在-20℃,在氩气氛中,滴加入10g 二乙基磷酰基乙酸乙酯。在室温下将混合物搅拌30分钟,然后向其中加入9.2g苄基溴。在50℃将混合物搅拌过夜,将反应溶液倾注入饱和氯化铵水溶液中,并用乙酸乙酯萃取之。用饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层,然后将其用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏去溶剂,通过硅胶柱色层分离(正己烷/丙酮=6/1)对残留物提纯,从而获得呈无色油状物质的5.7g 2-二乙基磷酰基-3- 苯基丙酸乙酯。

Rf: 0.32(正己烷/丙酮=3/1)

(b) 1.0g 氯化锂悬浮于20ml TM F中,往其中滴加入5g 2-二乙基磷酰基-3- 苯基丙酸乙酯。在室温下将混合物搅拌7分钟,然后向

其中加入3.6ml DBU，再11分钟后，在0℃下往其中加入0.72g 仲甲醛在THF(20ml)中的悬浮液。在室温下将混合物搅拌过夜，然后用1 N盐酸中和混合物，向其中加入水和乙酸乙酯。分离有机层，用饱和氯化钠水溶液洗涤之，并在无水硫酸镁上将其干燥。将溶剂减压蒸馏，通过硅胶柱色层分离（正己烷/ 乙酸乙酯=20/1）对残留物提纯，从而获得呈无色油状物质的2.4g 2-苄基丙烯酸乙酯。

Rf: 0.54(正己烷/ 乙酸乙酯=15/1)

(c) 在用冰冷却的条件下，在1.95g 2-苄基丙烯酸乙酯中加入1ml 乙基硫醇和20mg叔丁氧钾。在室温下将混合物搅拌1 小时，然后将乙酸乙酯加至反应溶液中，并依次用1 N盐酸、水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物，用无水硫酸镁干燥之。然后，将溶剂减压蒸馏，从而获得呈浅黄色油状物质的2.5g上述标题化合物。

Rf: 0.32(正己烷/ 乙酸乙酯=15/1)

(2) L- N[(2 R S)-2-苄基-3- 乙基磺酰基丙酰基] 正亮氨酸苄基酯

(a) 将1g (2 R S)-2-苄基-3- 乙硫基丙酸乙酯溶于4ml 乙醇/ 水(9/1) 中，向其中加入在乙醇/ 水中的8ml 2 N氢氧化钾。在室温下将混合物搅拌4 小时，用2 N盐酸中和反应溶液。然后，减压蒸馏去乙醇，并用2 N盐酸将残留物溶液调节至 pH2,并用乙酸乙酯萃取之。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤萃取液，然后用无水硫酸镁干燥之。减压蒸馏去溶剂，获得0.9g呈浅黄色油状物质的羧酸。

Rf: 0.40(苯/ 甲醇/ 乙酸=20/1/0.5)

(b) 将520 mg步骤(a) 获得的羧酸和1.0g L- 正亮氨酸苄基酯对甲苯磺酸盐溶于10ml DMF中，在-15℃下往其中加入600 μl DPPA和744 μl 三乙胺。在0℃下将混合物搅拌三小时，然后在室温下搅拌过夜。然后，在反应溶液中加入乙酸乙酯，并依次用4%碳酸氢

钠水溶液、水、1 N盐酸、水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物，用无水硫酸镁干燥之。然后，减压蒸馏去溶剂，通过硅胶柱色层分离（正己烷/ 乙酸乙酯=6/1）对由此获得的残留物提纯，从而获得呈无色粉末的891mg L- N-[(2 R S)-2-苄基-3- 乙硫基丙酰基] 正亮氨酸苄基酯。

Rf: 0.31(正己烷/ 乙酸乙酯=4/1)

(c) 将步骤(b) 获得的300mg L- N- 酰基正亮氨酸苄基酯溶于10ml甲醇中，往其中加入1ml30%过氧化氢水溶液和20mg钨酸钠。在室温下将混合物搅拌过夜，用乙酸乙酯稀释反应溶液，并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤之，用无水硫酸镁上干燥。然后，减压蒸馏去溶剂，获得325mg 呈无色粉末的上述标题化合物。

Rf: 0.23(正己烷/ 乙酸乙酯=2/1)

(3) (2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-2-苄基-3- 乙基磺酰基丙酰基] 正亮氨酸酰基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(a) 将由步骤(2) 获得的320mg 砒化合物溶于5ml 乙醇中，在室温和大气压条件下，通过加入钨黑进行2 小时氢化。滤去催化剂，然后对滤液进行减压浓缩至干，从而获得呈无色粉末的265mg 羧酸。

Rf: 0.05, 0.14 (正己烷/ 乙酸乙酯/ 乙酸=6/6/0.1)

(b) 将100mg 步骤(a) 获得的羧酸、97.3mg (2 S,3 R,4 S) -4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二氢氯化物和120mg 苯并三唑基- N羟基三(二甲基氨基) 磷六氟磷酸盐（此后简称为 B O P试剂）溶于2ml DM F中，在-10 ℃下往其中滴加入114 μl 三乙胺。在8 ℃将混合物搅拌过夜。然后，在反应溶液中加入乙酸乙酯，并依次用4%碳酸氢钠水溶液、水和氯化钠水溶液洗涤混合物，用无水硫酸镁干燥之。减压蒸去溶剂，通过硅胶柱色层分离（氯仿/ 甲醇=60/1）来提纯残留物，由第一级分获得呈无色粉末的31mg上述化合物。另外，

由第二级分获得呈无色粉末的75mg其光学异构体。

Rf: 0.39(氯仿/ 甲醇-20/1)

质谱: m/z 638(M^+1)

例38

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-叔丁基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸酰基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(1) L- N-[2-(1- 萘基甲基) 丙烯酰] 正亮氨酸叔丁酯

(a) 将469mg L- N-[(2 R)-3-羧基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶解于5ml 二氯甲烷中, 并向其中滴加入175mg 甲基磺酰基氯和262 μ l 三乙胺。在8 $^{\circ}$ C下将混合物搅拌过夜, 然后向其中加入乙酸乙酯, 并依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物。用无水硫酸镁将有机层干燥, 然后减压蒸馏去溶剂, 从而获得呈浅黄色油状物质的566mg L- N-[(2 S)-3-甲磺酰基氧-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯。

Rf: 0.55(正己烷/ 乙酸乙酯=1/1)

(b) 将步骤(a) 获得的22mg O- 甲磺酰基化合物溶于0.3ml 氯仿中, 向其中加入28ml DBU。将混合物45 $^{\circ}$ C下加热过夜, 反应溶液中加入8.3 μ l 乙酸和乙酸乙酯, 并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物, 将其用无水硫酸镁干燥。然后, 减压蒸馏去溶剂, 获得呈浅黄色油状物质的17.4mg上述化合物。

Rf: 0.68 (正己烷/ 乙酸乙酯=2/1)

NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 1.50(9H,s), 4.08(1H,d,J=17.7Hz),

4.16(1H,d,J=16.2Hz), 4.53-4.60(1H,m),

5.01(1H,s), 5.72(1H,s)

(2) L- N-[(2 S)-3-叔丁基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮

氨酸叔丁酯

(a) 在步骤(1)获得的365mg 外亚甲基化合物中, 加入1.0ml 叔丁基硫醇和15mg叔丁氧钾, 将混合物在40℃加热30分钟。将乙酸乙酯加入反应溶液中, 用乙酸将混合物调节至 pH6。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物, 并用无水硫酸镁干燥之。减压蒸去溶剂, 从而获得呈浅黄色油状物质的400mg L- N-[(2 R S)-3-叔丁硫基-2-(1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸叔丁酯。

Rf: 0.35 (正己烷/ 乙酸乙酯=4/1)

(b) 将步骤(a)获得的400mg 硫化合物溶于10ml 甲醇中, 往其中1ml30%过氧化氢水溶液和20mg 钨酸钠二水合物。为了浓缩, 将甲醇减压蒸馏。在残留溶液中, 加入水和乙酸乙酯, 并将有机层分离。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 并用无水硫酸镁干燥之。减压蒸馏去溶剂, 从而获得呈无色固体的373mg 硫化合物的光学异构体混合物。

通过硅胶柱色层分离 (正己烷/ 乙酸乙酯=6/1) 将光学异构体分离和提纯, 从而由第一级分获得呈无色粉末的上述标题化合物。

Rf: 0.37(正己烷/ 乙酸乙酯=2/1)

(3) (2 S,3 R,4 S)-4-[L- N-[(2 S)-3-叔丁基磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸酰基]氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇

(a) 将步骤(2)获得的123mg 硫化合物溶于2ml 甲酸, 在室温下将溶液搅拌30分钟。将反应溶液减压浓缩至干, 从而获得呈无色固体的116mg 羧酸。

Rf: 0.47(苯/ 甲醇/ 乙酸=20/1/0.25)

(b) 将30mg上述步骤(a)的上述羧酸、24mg (2 S,3 R,4 S)-4-氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇二氢氯化物和30mg B O P试剂溶于1ml DM F中, 在用冰冷却条件下, 往其中加入29 μ l 三乙胺,

并在室温下将混合物搅拌5 小时，然后在8 ℃下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应溶液，并依次用4%碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤之，并用无水硫酸镁干燥。然后，减压蒸馏去溶剂，通过硅胶柱色层分离（氯仿/ 甲醇=50/1)对由此获得的残留物提纯，从而获得呈无色粉末的44mg 上述标题化合物。

Rf: 0.30 (氯仿/ 甲醇=20/1)

质谱: m/z 716 ($M^+ + 1$)

例39

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N- (2 S)-3-[(2 S)-N- 苄基氧羰基-2-吡咯烷基] 甲基] 磺酰基-2-(1-苄基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(1) L- N- 苄基氧羰基脯氨酸

将5g L- N- 苄基氧羰基脯氨酸溶解于100ml DMF中，往其中加入8.1ml 乙基碘和3.4g碳酸氢钠。在室温下将混合物搅拌24小时，然后将水加至反应溶液中，并用乙酸乙酯萃取之。用饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层，并用无水硫酸镁干燥。然后，减压蒸馏去溶剂。将由此获得的残留物溶于72ml 乙醇和48ml THF的混合溶剂中，并通过加入2.28g 氢硼化钠和2.25g 氯化锂使其在室温下反应两小时。将3.45ml 乙酸加入反应溶液中，将混合物减压浓缩至干。在残留物中加入水和乙酸乙酯，将有机层分离、用水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏去溶剂，从而获得呈无色油状物质的3.57g 上述标题化合物。

Rf: 0.23(正己烷/ 乙酸乙酯=1/1)

(2) (2 S)-2-(乙酰基硫甲基)-N- 苄基氧羰基吡咯烷

(a) 将步骤(1) 获得的2g N- 被护脯氨酸(prolinol)化合物溶

于40ml二氯甲烷中，在 0℃下向其中加入870 μl 甲烷磺酰氯和1.9ml 三乙胺。在室温下将混合物搅拌1 小时，然后将反应溶液倾注入水中，并分离有机层。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥之。然后，减压蒸馏去溶剂，从而获得呈浅黄色油状物质的2.8g L- N- 苄基氧羰基- O- 甲磺酰基脯氨酸。

Rf: 0.36(正己烷/ 乙酸乙酯=1/1)

(b) 使555mg 氢化钠 (60% 在油中) 悬浮于15ml DM F中，在 -15℃下和氩气氛中，往其中滴加入1.2ml 硫代乙酸。在相同温度下将混合物搅拌十分钟，然后在 -15℃下，往其中滴加入步骤(a) 获得的2.8g甲磺酰基化合物在DM F(10ml)中的溶液。在室温下将混合物搅拌过夜，然后将反应溶液倾注入饱和氯化铵水溶液，并用乙酸乙酯萃取之。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层，并用无水硫酸镁将其干燥。减压蒸馏去溶剂，并通过硅胶柱色层分离 (正己烷/ 乙酸乙酯=4/1) 对由此获得的残留物提纯，从而获得呈浅黄色油状物质的1.06g 上述化合物。然后，回收得到1.53g O- 甲磺酰基化合物。

Rf: 0.49 (正己烷/ 乙酸乙酯=2/1)

(3) L- N-[(2 R S)-3-[[(2 S)- N- 苄基氧羰基-2- 吡咯烷基] 甲基] 硫-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯

将步骤(2) 获得的211mg 硫酯溶于2ml 甲醇中，在 0℃下和氩气氛中，往其中滴加入41mg甲醇钠在甲醇(1ml) 中的溶液。在室温下将混合物搅拌15分钟，然后将42 μl 乙酸加至反应溶液中，并将混合物减压浓缩至干燥。在残留物中，加入水和乙酸乙酯，分离有机层。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，并用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，将残留物溶于2ml DM F中，并向其中加入250mg L- N-[2-(1- 萘基甲基) 丙烯酰基] 正亮氨酸叔丁酯在DM F(1ml) 中的溶液和20mg叔丁醇钾。将混合物在室温下搅拌1 小时和在40℃下搅拌1 小

时。然后，用水和饱和氯化钠水溶液洗涤反应溶液，并用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，通过硅胶柱色层分离（正己烷/ 乙酸乙酯=5/1，然后2/1）来提纯残留物，由第二级分获得218mg 上述标题化合物。进而，由第一级分回收到106mg 外亚甲基化合物。

Rf: 0.53(正己烷/ 乙酸乙酯=1/1)

(4) (2 S,3 R,4 S)-4-[L- N-(2 S)-3-[[(2 S)-N- 苄基氧羰基-2- 吡咯烷基] 甲基] 磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(a) 将步骤(3) 获得的200mg 硫化合物溶于10ml 甲醇中，向其中加入1ml 30% 过氧化氢水溶液和20mg 钨酸钠二水合物。在室温下将混合物搅拌过夜，将反应溶液减压浓缩至干，从而获得呈无色油状物质的209mg 砷化合物。

Rf: 0.26(正己烷/ 乙酸乙酯=2/1)

(b) 将步骤(a) 获得的209mg 砷化合物溶于2ml 甲酸中，并在室温下反应1 小时。将反应溶液减压浓缩至干燥，从而获得呈无色粉末的191mg 羧酸。

Rf: 0.26, 0.29(苯/ 甲醇/ 乙酸=10/1/0.25)

(c) 将140mg 步骤(b) 获得的羧酸、86mg (2 S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二氢氯化物和106mg B O P试剂溶于2ml DM F中，在 -10℃下往其中滴加入100 μ l 三乙胺。将混合物在室温下搅拌5 小时和在 8℃搅拌过夜，然后将乙酸乙酯加至反应溶液中，并依次用4%碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物，并用无水硫酸镁干燥之。减压蒸馏去溶剂，通过硅胶柱色层分离（氯仿/ 甲醇=60/1）对残留物提纯，从而由第一级分获得呈无色粉末的28mg 上述化合物。进而，由第二级分获得呈无色粉末的75mg 旋光异构体。

Rf: 0.33(氯仿/ 甲醇=20/1)

质谱 m/z 877($M^+ + 1$)

例40

(2 S,3 R,4 S)-4-[L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2-基) 硫丙酰基] 正亮氨酸酰基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(1) L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2- 基) 硫丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯

将86.4mg(2.2当量)2- 巯基嘧啶溶于1ml 无水DMF中，向其中加入16.8mg(2当量) 氢化钠(60%在油中)。在室温下将混合物搅拌30分钟，并向其中加入溶于1ml 无水DMF的193mg L- N-[(2 R)-2-(1- 萘基甲基)-3-(对甲苯磺酰基氧) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯。在室温下将混合物搅拌5 小时，在反应溶液中加入约50ml水，并用乙酸乙酯萃取混合物。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，并用无水硫酸镁干燥。对有机层进行过滤、浓缩和用硅胶柱色层分离(正己烷/ 乙酸乙酯=3/1) 提纯，从而获得138.3mg(收得率:80%) 上述化合物。

Rf: 0.29(正己烷/ 乙酸乙酯=3/1)

NMR (300 MHz, CDOD)

δ ppm: 0.88(3H,t), 1.28(4H,m), 1.39(9H,s),
1.62(2H,m), 3.32(5H,m), 4.20(1H,dd),
7.03(1H,t), 7.38(2H,d), 7.48(2H,m),
7.74(1H,t), 7.87(1H,d), 8.19(1H,d),
8.35(2H,d)

(2) L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-嘧啶-2- 基) 硫丙酰基] 正亮氨酸

将步骤(1) 获得的70mg L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧

啉-2-基)硫丙酰基]正亮氨酸叔丁酯溶于2ml 无水二氯甲烷中,向其中加入0.5ml TFA。在室温下将混合物搅拌4小时。然而,向其中加入1ml TFA,在室温下将混合物搅拌2小时。将苯加入反应溶液中,并蒸馏去溶剂。将同样的操作重复三次,对残留物减压干燥,获得61.5mg(收得率100%)上述标题化合物。

Rf: 0.18(苯/甲醇/乙酸=20/1/0.5)

NMR (300 MHz, CD₃OD)

δ ppm: 0.93(3H,t), 1.39(4H,m), 1.95(2H,m),
3.20(2H,m), 3.55(1H,dd), 3.65(1H,dd),
3.97(1H,dd), 4.32(1H,dd), 7.40(5H,m),
7.78(1H,d), 7.88(1H,m), 8.10(1H,m),
8.58(2H,d)

(3) (2S,3R,4S)-4-{ L- N-[(2S)-2-(1-萘基甲基)-3-(啉-2-基)硫丙酰基]正亮氨酸酰基}氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇

将59.2mg L- N-[(2S)-2-(1-萘基甲基)-3-(啉-2-基)硫丙酰基]正亮氨酸溶解于1ml 无水DMF中,并用冰浴对其冷却。然后,往其中加入溶于1ml 无水DMF中的58.2mg(1.2当量)(2S,3R,4S)-4-氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇二氢氯化物,并向其中35 μl(1.2当量)DPPA和65 μl(3.4当量)三乙胺。将混合物在0至4℃的温度下搅拌2.5天。在反应溶液中加入过量乙酸乙酯,有用氯化钠水溶液洗涤有机层,并用无水硫酸镁干燥之。然后,通过二次硅胶柱色层分离(氯仿/甲醇=50/1,然后20/1)对有机层提纯,从而获得20.8mg(收得率:22%)上述化合物。

Rf: 0.26(氯仿/甲醇-20/1)

质谱 m/z 706(M⁺+1)

IR (KBr)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1390, 1460, 1560, 1645, 2850, 2930,
3300, 3450

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ_{ppm} : 0.83(3H,t), 1.20(10H,m), 1.60(9H,m), 2.49(2H,m),
2.62(1H,m), 2.78(3H,m), 3.08(1H,m), 3.44(7H,m),
2.70(4H,m), 4.22(2H,m), 4.59(1H,br s),
5.91(2H,m), 6.98(1H,t), 7.47(4H,m), 7.75(1H,m),
7.87(1H,m), 8.15(1H,m), 8.46(2H,d)

例41

(2 S,3 R,4 S)-4-[L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2-基) 磺酰基丙酰基] 正亮氨酸酰基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3-戊二醇

(1) L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2- 基) 磺酰基丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯

将例40的步骤(1)中获得的100mg L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2- 基) 磺丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶于1ml 乙酸和600 μl 30% 过氧化氢水溶液中。在室温下将混合物搅拌过夜, 反应溶液中加入约20ml 苯, 并减压蒸馏去溶剂。重复四次用苯共沸操作。通过硅胶柱包层分离(正己烷/ 乙酸乙酯=1/3, 1/5 和0/100)来提纯产物, 从而获得52.2mg(收得率:50%) 上述标题化合物。

Rf: 0.33(正己烷/ 乙酸乙酯=1/3)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ_{ppm} : 0.88(3H,t), 1.28(4H,m), 1.40(9H,s),
1.69(2H,m), 3.30(3H,m), 3.49(1H,dd),
4.12(1H,dd), 4.29(1H,dd), 6.10(1H,d),
7.32(3H,m), 7.49(2H,m), 7.70(1H,d),
7.82(1H,d), 7.85(1H,d), 8.62(2H,d)

(2) L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2- 基) 磺酰基丙酰基] 正亮氨酸

将130mg L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2- 基) 磺酰基丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶于2ml 无水二氯甲烷中，向其中加入1ml TFA。在室温下将混合物搅拌1.5 小时，在反应溶液中加入苯，并减压蒸馏去溶剂。将该操作重复四次，对产物进行减压干燥，从而获得113mg(收得率:97%) 上述标题化合物。

Rf: 0.09(苯/ 甲醇/ 乙酸=20/1/0.5)

NMR (300 MHz, CD₃OD)

δppm: 0.93(3H,t), 1.39(4H,m), 1.75(2H,m),
3.20(1H,dd), 3.65(1H,dd), 3.97(1H,dd),
4.32(1H,dd), 7.40(5H,m), 7.78(1H,d),
7.88(1H,m), 8.10(1H,m), 8.58(2H,d)

(3) (2 S,3 R,4 S)-4-[L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2- 基) 磺酰基丙酰基] 正亮氨酸酰基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

将110mg L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2- 基) 磺酰基丙酰基] 正亮氨酸溶于2ml 无水DMF中，用冰浴冷却混合物。然后，将溶于2ml 无水DMF中的101mg(1.2 当量) (2 S,3 R,4 S)-4- 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二氢氯化物加至其中，并往其中加入61 μl (1.2当量) DPPA和112 μl (3.4当量) 三乙胺。在0 至4 °C的温度下将混合物搅拌2.5 天。以与例40的步骤(2) 相同的方式进行后处理，并通过硅胶柱色层分离(氯仿/ 甲醇=20/1) 来提纯产物，从而获得64.3mg(收得率37%)上述化合物。

Rf: 0.2(氯仿/ 甲醇=20/1)

质谱 m/z 738 ($M^+ + 1$)

IR (KBr)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1120(SO_2), 1320(SO_2), 1390, 1460,
1540, 1560, 1655, 2850, 2930, 3400

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ_{ppm} : 0.87(3H, t), 1.25(10H, m), 1.60(9H, m),
2.48(2H, m), 2.62(1H, m), 2.75(3H, m),
3.29(2H, m), 3.46(3H, m), 3.65(5H, m),
3.99(1H, m), 4.25(2H, m), 4.60(1H, br s),
6.02(1H, d), 6.27(1H, d), 7.29(2H, m),
7.39(1H, t), 7.52(2H, m), 7.74(1H, d),
7.88(2H, m), 8.55(2H, d)

例42

(2 S, 3 R, 4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2-基) 亚磺酰基丙酰基] 正亮氨酸酰基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(1) L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2-基) 亚磺酰基丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯

将例40的步骤(1)获得的60mg L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2-基) 硫丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶于0.4ml 乙酸, 向其中加入27 μl (2 当量) 30% 过氧化氢水溶液。在室温下将混合物搅拌过夜。在反应溶液中, 加入约20ml 苯, 蒸馏去溶剂。将使用苯的共沸操作重复4 次, 然后通过硅胶柱色层分离(正己烷/ 乙酸乙酯-1/3和0/100)对产物提纯, 从而获得38.7mg (收得率:63.3%) 上述标题化合物。

Rf: 0.07(正己烷/ 乙酸乙酯-1/3)

(2) L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2- 基) 亚磺酰基丙酰基] 正亮氨酸

将58mg L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2- 基) 亚磺酰基丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶于1ml 二氯甲烷, 并往其中加入0.5ml TFA。在室温下将混合物搅拌1.5 小时, 以与例41的步骤(3) 相同的方式进行后处理, 从而获得52mg (收得率:100%)上述化合物。

Rf: 0.06(苯/ 甲醇/ 乙酸=20/1/0.5)

(3) (2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2- 基) 亚磺酰基丙酰基] 正亮氨酸酰基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

将51.7mg L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-(嘧啶-2- 基) 亚磺酰基丙酰基] 正亮氨酸溶于1ml 无水DMF中, 用冰浴冷却所述溶液。然后, 往溶液中加入溶于1ml 无水DMF中的49mg (1.2当量) (2 S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二氢氯化物, 并进而往其中加入29 μ l (1.2当量) DPPA和55 μ l (3.4当量) 三乙胺。在 4℃下将混合物搅拌2.5 天, 以与例40的步骤(2) 相同的方式进行后处理, 并通过硅胶柱色层分离(氯仿/ 甲醇=40/1)对产物提纯, 从而分别获得上述化合物的31.5mg异构体 A和16.2mg异构体 B。

异构体 A

Rf:0.28(氯仿/ 甲醇=20/1)

质谱 m/z 722($M^+ + 1$)

IR (KBr)

ν_{cm}^{-1} : 1060(SO), 1390, 1460, 1560, 1650,

2860, 2930, 3300, 3420

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.91(1H,t), 1.0-2.0(19H,m), 2.41(2H,m),
2.58(1H,t), 2.82(4H,m), 3.27(3H,m),
3.45(5H,m), 3.64(3H,m), 4.22(1H,m),
4.35(1H,m), 4.71(1H,br s), 6.37(1H,t),
6.60(1H,t), 7.09(1H,d), 7.32(1H,t),
7.45(2H,m), 7.61(2H,m), 7.72(1H,m),
7.97(1H,m), 8.01(2H,d)

异构体 B

R_f: 0.23(氯仿/ 甲醇=20/1)

质谱 m/z 722 (M⁺+1)

IR (KBr)

ν cm⁻¹: 1060(SO), 1380, 1460, 1540, 1560, 1650,
2850, 2920, 3300, 3420

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.83(3H,t), 1.20(2H,m), 1.65(8H,m),
2.47(2H,m), 2.62(1H,m), 2.76(3H,m),
3.45(6H,m), 3.64(6H,m), 3.89(1H,m),
4.32(1H,m), 4.68(1H,s), 6.07(1H,d),
6.14(1H,d), 7.39(3H,m), 7.57(2H,m),
7.77(1H,d), 7.88(1H,d), 8.03(1H,d),
8.80(2H,d)

例 43

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-2-(1- 萘基甲基)-3-[[(2 S)-2-吡咯烷基] 甲基] 磺酰基丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1-吗啉代-2,3- 戊二醇二氢氯化物

将例39的步骤(4)获得的21.6mg N- 苄基氧羰基化合物溶于2ml 乙醇中。在室温和大气压下，通过加入钨黑而进行2 小时氢化。由过滤去除催化剂，往滤液中加入55 μ l 1N盐酸，并将混合物减压浓缩至干燥。通过添加二乙醚而使残留物再结晶，从而获得呈无色粉末的20.4mg上述化合物。

Rf: 0.63(氯仿/ 甲醇-5/1)

质谱 m/z 743 ($M^+ + 1$)

例44

(2 S,3 R,4 S)-4-[L- N-[(2 S)-2-苄基-3-(嘧啶-2- 基) 磺酰基丙酰基] 正亮氨酸酰基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(1) L- N-[(2 R S)-2-乙氧基羰基-3- 苄基丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯

将5g苄基丙二酸二乙酯溶入15ml乙醇中，往其中滴加入1.15g 氢氧化钾的乙醇溶液(12ml)。在室温下将混合物搅拌过夜，然后将反应溶液减压浓缩至干。将残留物溶于水中，并用二乙醚萃取之。用 1N 盐酸将含水层调节至 pH2,并用二乙醚萃取之。用饱和氯化钠水溶液洗涤二乙醚层，并然后用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏去溶剂，从而获得呈无色油状物质的3.7g半酯。

将1g半酯溶于10ml DM F中，并向其中加入1.45g D P P A的DM F溶液(15ml)。在 -15°C 下滴加入包含659 μ l 三乙胺的927mg L- 正亮氨酸叔丁酯的DM F溶液(15ml)。将混合物在 -5°C 搅拌2 小时和进一步在室温搅拌过夜，然后，将乙酸乙酯加至反应溶液中，并依次用0.5 N盐酸、4%碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物，用无水硫酸镁干燥。然后，减压蒸馏去溶剂，从而获得呈无色粉末的1.99g 上述化合物。

Rf: 0.47(正己烷/ 乙酸乙酯-3/1)

(2) L- N-[(2 R S)-2-苄基-3- 羟基丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯

将步骤(1)获得的1.8g L- N酰基正亮氨酸溶于20ml乙醇和15ml THF的混合溶剂中，向其中加入20mg 氢硼化钠和240mg 氯化锂。

在室温下将混合物搅拌2 小时，然后，进一步向其中加入53mg 氢硼化钠和60mg 氯化锂。在室温下将混合物搅拌2 小时，然后往其中加入396 μ l 乙酸，并对混合物进行减压浓缩。在残留物中，加入水和乙酸乙酯，并将乙酸乙酯层分离，用饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层，用无水硫酸镁干燥。然后，减压蒸馏去溶剂，从而获得呈无色粉末的1.7g上述化合物。

Rf: 0.24, 0.31 (正己烷/ 乙酸乙酯=4/3)

(3) L- N-[(2 S)-2-苄基-3-(嘧啶-2- 基) 磺酰基丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯

(a) 将步骤(2)获得的400mg 醇化合物溶于6ml 二氯甲烷中，在-5℃下往其中滴加入116 μ l 甲烷磺酰氯和224 μ l 三乙胺。在室温将混合物搅拌1 小时，然后用乙酸乙酯稀释反应溶液。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物，并用无水硫酸镁干燥。然后，减压蒸馏去溶剂，获得呈无色固体的538mg L- N-[(2 R S)-2-苄基-3- 甲磺酰基氧丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯。

Rf: 0.37(正己烷/ 乙酸乙酯=2/1)

(b) 将55毫克的氢化钠 (在油中，含量60%)悬浮在3 毫升DMF中，并且将含154 克的2-巯基嘧啶的DMF悬浮液(3ml)在-5℃，氩气氛条件下加入，该混合物在室温下搅拌20分钟，然后，将在步骤

(a) 中所得到的含500 毫克O- 甲磺酰基化合物的悬浮液(4ml)在-5℃条件下滴加。该混合物在室温下搅拌3 小时，然后将该反应液倒入到饱和氯化铵水溶液中，水溶液用乙酸乙酯抽提。乙酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥，该溶剂用减压蒸馏，

残留物用硅胶层析柱进行纯化 (正己烷/ 乙酸乙酯- 5/1), 从第一级份中得到100 毫克的 L- N-[(2 S)-2-苄基-3-(嘧啶-2- 基) 硫代丙酰] 正亮氨酸- 叔丁酯, 为无色粉末。

Rf:0.50 (n- 己烷/ 乙酸乙酯-4/3)

(c) 将在步骤(b) 中得到的95毫克硫化合物溶解在4 毫升甲醇中, 再加0.4 毫升30% 的过氧化氢水溶液和10毫克的钨酸钠二水合物。将该混和物在室温下搅拌过夜, 往反应液中加水, 和甲醇进行减压蒸馏, 往残留物中加水和乙酸乙酯, 分出有机层。该有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥。然后减压蒸出溶剂, 残余物用硅胶层析柱 (n- 己烷/ 乙酸乙酯=4/3) 进行纯化, 得到69毫克上述标题化合物的无色粉末。

Rf:0.19 (n- 己烷/ 乙酸乙酯-1/1)

(4) (2 S,3 R,4 S) -4-{ L- N-[(2 S) -2- 苄基-3-(嘧啶-2- 基)- 磺酰基丙酰] 正亮氨酸基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(a) 在步骤(3) 中得到的63.6毫克砒化合物溶解于1 毫升的二氯甲烷中, 再加0.5 毫升的 T F A。该混合物在室温下搅拌30分钟, 再加入0.5 毫升 T F A, 在室温下将混合物搅拌30分钟。然后在减压条件下将该反应液浓缩至干。用苯共沸蒸发, 重复两次, 得到54.9毫克的微黄色羧酸固体。

Rf:0.10 (苯/ 甲醇/ 醋酸-20/1/0.5)

(b) 将步骤(a) 中得到的54.9mg羧酸,48mg (2 S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二盐酸盐和60毫克的 B O P试剂溶解于2 毫升的 D M F, 并在-5℃下加入56 μ l 的三乙胺, 该混和物在-5℃下搅拌30分钟并在 8℃搅拌过夜。然后, 在反应液中加入乙酸乙酯, 混合物用4%的碳酸氢钠水溶液和用饱和氯化钠水溶液洗涤且用无水硫酸镁干燥。该溶剂用减压蒸馏, 残留物用硅胶层析柱 (氯仿

甲醇-60/1)提纯得到上述标题化合物60.5mg为无色粉末。

Rf:0.21 (氯仿/ 甲醇-20/1)

质谱 m/z 688 ($M^+ + 1$)

实例45

(2 S,3 R,4 S) -4-[L- O- 乙酰基- N-[(2 S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰] 高丝氨酸酰] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3-戊二醇

(1) L- O- 乙酰基- N- 叔- 丁氧基羰基高丝氨酸苄酯

(a)117mg左旋高丝氨酸 (Lhomoserine) 溶解在3ml 的乙醇/ 水(2/1) 中, 另加0.99ml 1N氢氧化钠水溶液。然后再加入1ml 的含有240mg 双- 叔丁基碳酸酯的THF溶液。将混和物在室温下搅拌过夜。将未反应的试剂用二乙基醚从反应液中抽提出来, 并将残余水溶剂层通过在冰浴条件下加入1 N盐酸调节到 pH2。水溶液层用乙酸乙酯抽提, 并将乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥。然后, 溶剂在减压条件下蒸出, 得到210mg 的 L- N叔丁氧基羰基高丝氨酸的无色油状物质。

Rf:0.22(氯仿/ 甲醇/ 醋酸-10/1/0.2)

(b)210mg L- N- 叔丁氧基羰基高丝氨酸溶解在3ml 乙醇中, 另加0.96ml 1N氢氧化钠水溶液。该混合物在室温下搅拌1 天。反应液的溶剂用减压蒸馏去除, 残余物溶解于3ml 的DMF中, 并将132 μ l 的苄基溴加入到该溶液中, 并将混和物在室温下搅拌过夜。用30ml 乙酸乙酯将反应液稀释。混和物依次用饱和碳酸氢钠水溶液, 水, 和饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。溶剂用减压蒸馏去除, 残余物用硅胶柱层析 (正己烷/ 乙酸乙酯-1/1) 提纯得到266mg L- N- 叔丁氧基羰基高丝氨酸苄酯, 为无色油状物质。

Rf:0.55 (正己烷/ 乙酸乙酯-1/2)

(c) 将266mg L- N- 叔丁氧基羰基高丝氨酸苄酯溶解于3ml

吡啶中，另加2ml 醋酸酐。该混和物在室温下搅拌18小时。将反应液倒入到冰水中并用乙酸乙酯抽提。该混和物依次用1 N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥。然后，减压蒸馏除去溶剂，残余物用硅胶柱层析（正-己烷/乙酸乙酯-3：1）纯化而得到273mg L- O- 乙酰基- N- 叔丁氧基羰基高丝氨酸苄酯，为无色油状物质。

Rf:0.34(正-己烷/乙酸乙酯-2/1)

(2) L- O- 乙酰基高丝氨酸苄酯盐酸盐

将215mg L- O- 乙酰基- N- 叔丁氧基羰基高丝氨酸苄酯溶解在2ml 二噁烷中，在冰冷却下加入3.4ml 3.6 M盐酸/二噁烷溶液。将该混合物在室温下搅拌2.5 小时。反应液在减压下蒸馏以除去溶剂，得到174mg L- O- 乙酰基高丝氨酸苄酯盐酸盐，为无色油状物质。

Rf:0.75(氯仿/甲醇/氨水-10/1/0.5)

(3) L- O- 乙酰基- N-{(2 S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰} 高丝氨酸

(a) 将128mg (2 R S) -3- 乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酸溶解在0.3ml DMF中，在冰冷却下，依次往其中加入78mg 1-羟基苯并三唑和103mg DCC。将174mg L- O- 乙酰基高丝氨酸苄酯盐酸盐溶解在0.5ml DMF中并用86 μ l 三乙胺中和后的溶液加入其中。将温度回复至室温，混合物搅拌过夜。通过过滤除去反应溶液中不溶解的物质。滤液用乙酸乙酯稀释，再用 1N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂，残余物采用硅胶柱层析（正己烷/乙酸乙酯-1/1）纯化而得到55.6mg L- O- 乙酰基- N-{(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰} 高丝氨酸苄酯，为无色晶体。

Rf:0.50 (正己烷/乙酸乙酯-1/2)

(b) 将 55.6 mg L- O- 乙酰基- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰]高丝氨酸苄酯溶解在 3ml 乙醇中，在大气压力和常温下，通过加入钨黑进行氢化。过滤除去催化剂，溶剂在减压下被蒸馏除去，得到 46.3mg L- O- 乙酰基- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰]高丝氨酸，为无色油状物质。

Rf: 0.51(氯仿/ 甲醇/ 乙酸=10/1/0.5)

(3) (2 S,3 R,4 S)-4-[(L- O- 乙酰基- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰]高丝氨酸酰基]氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇

将 47.1mg L- O- 乙酰基- N-[(2 S)-3-乙磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰]高丝氨酸溶解于 0.2ml 无水 DMF 中，往其中加入 19 μ l 三乙胺、29 μ l DPPA 和 0.5ml 含 51.5mg 用 40 μ l 三乙胺中和后的 (2 S,3 R,4 S)-4-氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇的 DMF 溶液。混合物于室温下搅拌过夜。往反应溶液中加入 30ml 乙酸乙酯，用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥。减压下蒸馏除去溶剂，残余物采用硅胶柱层析 (氯仿/ 甲醇=30/1) 纯化而得到 43.0mg 上述标题化合物，为无色无定形的化合物。

Rf: 0.50(氯仿/ 甲醇=10/1)

质谱 m/z 718 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱 (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.80-1.04 (3H, m), 1.20 (3H, t, $J=7.6$ Hz),
1.10-2.15 (15H, m), 1.97 (3H, s), 2.41-3.00 (9H, m),
3.03 (1H, dd, $J=2, 14$ Hz), 3.25-3.78 (10H, m),
3.96-4.48 (4H, m), 4.52 (1H, br s),
6.38 (1H, d, $J=9$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=6$ Hz),
7.30-7.62 (4H, m), 7.79 (1H, d, $J=8$ Hz),
7.89 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=8$ Hz)

实例46

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰] 高丝氨酸} 氨基-5- 环己基-2,3- 戊二醇

将35.0mg实例45中所得到的化合物溶解在1ml 甲醇中，往其中加入180 μ l 氨水。混合物在室温下搅拌过夜。在减压下蒸馏反应溶液以除去溶剂，残余物通过硅胶柱层析(氯仿/ 甲醇=10/1)纯化，得到19.8mg上述标题化合物，为无色晶体。

Rf: 0.37(氯仿/ 甲醇=10/1)

质谱m/z 676 (M^+ +1)

核磁共振谱(300M Hz , $CDCl_3$)

δ ppm: 0.86-1.04(2H,m), 1.14-2.06(16H,m),
2.46-2.60(2H,m), 2.64-2.94(5H,m),
3.01(1H,dd,J=1.8,13.5Hz),
3.29-3.51(5H,m), 3.59-3.78(7H,m),
4.22(1H,dt,J=6.0,9.3Hz), 4.41-4.47(1H,m),
4.49(1H,br s), 6.22(1H,d,J=9.0Hz),
6.81(1H,d,J=6.3Hz), 7.32-7.62(4H,m),
7.79(1H,d,J=8.4Hz), 7.89(1H,d,J=8.4Hz),
7.98(1H,d,J=8.4Hz)

实例47

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-糠基磺酰基-2-(1-萘基甲基)

丙酰基正亮氨酸基氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇

(1) (2R)-3-羟基-2-(1-萘基甲基)丙酸

将(2R)-3-苄氧基-2-(1-萘基甲基)丙酸溶解在6ml THF中，往其中加入3ml 环己烯、2.5ml 1N的盐酸和400mg 10%的钨碳。混合物加热回流48小时。过滤后，在减压下蒸馏除去溶剂，残余物用乙酸乙酯和4%碳酸氢钠水溶液分离。在冰冷却下水相用1N盐酸调节至pH2，并用乙酸乙酯抽提。乙酸乙酯相依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸钠干燥，得到212mg (2R)-3-羟基-2-(1-萘基甲基)丙酸，为一种无色的油状物质。

Rf: 0.40(正己烷/乙酸乙酯/乙酸=6/6/0.2)

(2) L-N-[(2R)-3-羟基-2-(1-萘基甲基)丙酰基]-正亮氨酸叔丁酯

将79mg (2R)-3-羟基-2-(1-萘基甲基)丙酸溶解在0.5ml DMF中，在-15℃，搅拌下往其中加入1.0ml 含84mg L-正亮氨酸叔丁酯、82mg 1-羟基苯并三唑一水合物和79mg DCC的DMF溶液。混合物在-15℃搅拌1小时，然后，室温下搅拌过夜。然后，采用与实例1(3)中相同的方法处理反应溶液，采用硅胶柱层析(正己烷/乙酸乙酯=2/1)纯化产品，得到79mg L-N-[(2R)-3-羟基-2-(1-萘基甲基)丙酰基]-正亮氨酸叔丁酯，为白色固体。

Rf: 0.26(正己烷/乙酸乙酯=2/1)

(3) L-N-[(2S)-3-糠基硫代-2-(1-萘基甲基)-丙酰基]-正亮氨酸叔丁酯

(a) 将78mg L-N-[(2R)-3-羟基-2-(1-萘基甲基)-丙酰基]-正亮氨酸叔丁酯溶解在0.8ml 无水吡啶中，往其中加入80mg 对甲基苯磺酰氯。混合物在室温下搅拌过夜。将反应液倒入冰水中，并用乙酸乙酯抽提。依次用1N盐酸、水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水

溶液洗涤抽提物，并用无水硫酸钠干燥。然后，在减压下蒸馏除去溶剂，残余物用硅胶柱层析（正己烷/ 乙酸乙酯-3/1）纯化，得到86mg L- N-[(2 R)-2-(1- 萘基甲基)-3-对甲苯磺酰氧基丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯，为无色油状物质。

Rf: 0.54(正己烷/ 乙酸乙酯-2/1)

(b) 将11mg 氢化钠(60%，在油中) 悬浮于0.3ml 无水DMF中，在 0℃，搅拌下往其中加入30 μ l 糠基硫醇，混合物在室温下搅拌30 分钟。然后，在 0℃下加入含86mg L- N-[(2 R)-2-(1- 萘基甲基)-3-对甲苯磺酰基氧丙酰基]-正亮氨酸叔丁酯的0.7ml 无水DMF溶液，混合物在室温下搅拌1 小时。往反应液中加入乙酸乙酯，混合物依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，减压下蒸馏除去溶剂。然后，采用硅胶柱层析（正己烷/ 乙酸乙酯-10/1）纯化残余物，得到64mg 上述标题化合物，为无色油状物质。

Rf: 0.28(正己烷/ 乙酸乙酯=5/1)

(4) L- N-[(2 S)-3-糠基磺酰基-2-(1-萘基甲基)-丙酰基] 正亮氨酸

(a) 将60mg L- N-[(2 S)-3-糠基硫代-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶解在1.0ml 甲醇中，往其中加入0.21ml 30% 过氧化氢水溶液和6mg 钨酸钠二水合物。该混合物在室温下搅拌4 小时。往反应液中加入乙酸乙酯，混合物用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥。然后，在减压下蒸馏除去溶剂，得到57mg L- N-[(2 S)-3-糠基磺酰基-2-(1-萘基甲基)-丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯，为无色油状物质。

Rf: 0.38(正己烷/ 乙酸乙酯-2/1)

(b) 将55mg L- N-[(2 S)-3-糠基磺酰基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶解在0.3ml 二氯甲烷中，往其中加入0.3ml TFA。混合物在室温下搅拌1 小时。往反应液中加入乙酸乙酯。混

合物用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤，并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸馏除去溶剂，得到52mg上述的标题化合物，为无色油状物质。

Rf: 0.27(正己烷/ 乙酸乙酯/ 乙酸=6/6/0.2)

(5) (2 S, 3 R, 4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-糠基磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基] 正亮氨酸酰基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

将50mg L- N-[(2 S)-3-糠基磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰] 正亮氨酸溶解于0.4ml 无水DMF中，往其中加入18 μ l 三乙胺、28 μ l DPPA和含53.5mg (2 S, 3 R, 4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二盐酸盐的0.6ml 无水DMF溶液，再加入41 μ l 三乙胺。混合物在室温下搅拌过夜。然后，进行与实例16(5)-(b) 相同的过程，并采用硅胶柱层析（氯仿/ 甲醇=100/1，然后50/1）进行纯化，得到64mg上述的标题化合物，为白色粉末。

Rf: 0.29(氯仿/ 甲醇=20/1)

质谱 (FAB) m/z 740 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱 (300MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.79-0.82 (3H, m), 1.05-1.38 (6H, m),
1.38-1.80 (9H, m), 2.40-2.55 (2H, m),
2.55-2.82 (4H, m), 3.05 (1H, dd, J=14.2, 3.2Hz),
3.15-3.32 (1H, m), 3.32-3.75 (9H, m),
4.13-4.32 (4H, m), 5.88 (1H, d, J=7.9Hz),
6.02 (1H, d, J=8.7Hz), 6.34 (1H, d, J=0.8Hz),
6.38 (1H, d, J=0.8Hz), 7.28-7.65 (4H, m),
7.79 (1H, d, J=7.9Hz), 7.90 (1H, d, J=7.9Hz),
7.99 (1H, d, J=7.9Hz)

实例48

(2 S, 3 R, 4 S)-4-{ L- N-[(2 S或 R)-3-(2- 羟基乙基)亚磺酰-2

- (1-萘基甲基) 丙酰] 正亮氨酸基) 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(a) 将114mg 具有高的 Rf 值的 L- N-[(2 S或 R)-3-(2- 羟基乙基) 硫代-2-(1-萘基甲基) 丙酰] 正亮氨酸叔丁酯的异构体溶解在1.06ml 乙酸中, 往其中加入28.1 μ l 30% 的过氧化氢水溶液。混合物在室温下搅拌30分钟, 然后, 减压下蒸馏除去溶剂。往残余物中加入苯, 并减压蒸馏除去苯。重复该操作。所得到的浆状物采用硅胶柱层析 (氯仿/ 甲醇=30/1) 纯化, 得到117mg L- N-[(2 S或 R)-3-(2- 羟基乙基)-亚磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰] 正亮氨酸叔- 丁酯, 为无色油状物质。

Rf: 0.30 (氯仿/ 甲醇=20/1)

核磁共振谱 (300MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.84 (3H, q, J=7.6Hz), 1.10-1.47 (13H),
1.47-1.85 (2H), 2.63-3.08 (3H),
3.20-3.62 (4H), 4.00-4.38 (3H),
5.98 (0.3H, d, J=7.9Hz),
6.34 (0.7H, d, J=7.9Hz), 7.28-7.42 (2H),
7.50 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=7.9Hz),
7.85 (1H, d, J=7.9Hz), 8.00 (0.7H, d, J=7.9Hz),
8.06 (0.3H, d, J=7.9Hz)

(b) 将109mg L- N-[(2 S或 R)-3-(2- 羟基乙基)-亚磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰] 正亮氨酸叔丁酯溶解在0.4ml 无水二氯甲烷中, 往其中加入0.4ml TFA。混合物在室温下搅拌2.5 小时。然后, 蒸馏除去溶剂。往残余物中加入苯, 混合物在减压下浓缩。重复该操作得到94.8mg L- N-[(2 S或 R)-3-(2- 羟基乙基) 亚磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰] 正亮氨酸, 为无色固体。

Rf: 0.30, 0.23 (氯仿/ 甲醇/ 乙酸-10/0.5/0.1)

核磁共振谱(300MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.90(3H), 1.20-1.42(4H), 1.55-1.85(2H),
2.72-3.02(3H), 3.02-3.62(4H), 3.80-3.96(2H),
4.24(0.3H,m), 4.35(0.7H,m), 7.37(2H,m),
7.52(2H,m), 7.75(1H,m), 7.85(1H,d,J=8.1Hz),
8.18(1H,d,J=8.1Hz)

(c) 将54.6mg L- N-[(2 S或 R)-3-(2- 羟基乙基)-亚磺酰-2-(1-萘基甲基)丙酰] 正亮氨酸溶解于0.2ml 无水DMF中, 在 0℃, 搅拌下往其中加入32.3mg 1-羟基苯并三唑和41.2mg DCC。然后, 将60.4mg (2 S, 3 R, 4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二盐酸盐溶解在0.2ml 无水DMF中, 往其中加入34.0mg 三乙胺进行中和。将该溶液加入先前的溶液, 混合物在 0℃搅拌2 小时并在 5℃过夜。过滤除去沉淀出来的二环己基脲, 蒸馏除去滤液的溶剂。往残余物中加入少量氯仿, 过滤去除不溶解物。然后, 在减压下蒸馏除去滤液的溶剂。该操作重复二次。所得到的残余物溶解于10ml 乙酸乙酯中。乙酸乙酯层依次用4%碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液连续洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。减压下蒸馏除去溶剂, 残余物用硅胶柱层析 (氯仿/ 甲醇=15/1) 纯化, 分别得到32.0mg 具有高 Rf 值的实例48- A 的和23.4mg 具有低的 Rf 值 (实例48- B) 的 (2 S, 3 R, 4 S)-4-[L- N-[(2 S或 R)-3-(2- 羟基乙基) 亚磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇的异构体, 为无色固体。

具有高的 Rf 值 (实例48- A) 的异构体:

Rf: 0.33 (氯仿/ 甲醇-10/1)

质谱 m/z 688 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱 (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.80-1.08 (4H), 1.10-1.85 (18H),
2.48 (2H), 2.57-2.86 (6H), 3.08 (2H, m),
3.30-3.54 (5H), 3.54-3.75 (5H), 3.98 (2H, m),
4.25 (2H, m), 4.70 (1H, br), 6.46 (1H, d, $J=8.4$ Hz),
6.77 (1H, br), 7.32-7.46 (2H), 7.55 (2H, m),
7.79 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J=2.1, 7.5$ Hz),
7.99 (1H, d, $J=8.1$ Hz)

具有低的 R_f 值 (实例48- B) 的异构体:

R_f : 0.29 (氯仿/ 甲醇=10/1)

质谱 m/z 688 ($M^+ + 1$)

核磁共振谱 (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.70-1.05 (4H), 1.05-1.38 (8H),
1.38-1.90 (10H), 2.48 (2H, Br),
2.57-3.00 (7H), 3.21-3.56 (6H),
3.66 (4H), 3.94-4.30 (4H),
4.68 (1H, br), 6.30 (2H), 7.30-7.45 (2H),
7.55 (2H, m), 7.78 (1H), 7.88 (1H),
7.95-8.09 (1H)

实例49

(2 S, 3 R, 4 S)-4-[L- N-[(2 S)-3-乙基亚磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(a) 将13.3mg L- N-[(2 S)-3-硫乙基-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸叔丁酯溶解在1ml 乙酸中, 往其中加入31.9 μ l 30% 的过氧化氢水溶液。混合物在室温下搅拌25分钟。然后, 减压下蒸馏除去溶

剂。往残余物中加入苯，并在减压下蒸馏除去苯。重复该操作至得到136.1mg L- N-[(2 S)-3-乙基亚磺酰-2-(1-萘基甲基)-丙酰] 正亮氨酸叔丁酯，为无色油状物质。

Rf: 0.33(氯仿/ 乙酸乙酯=1/1)

质谱 m/z 460 ($M^+ + 1$)

(b) 将129.2mg L- N-[(2 S)-3-乙基亚磺酰-2-(1-萘基甲基)丙酰] 正亮氨酸叔丁酯溶解在0.5ml 无水二氯甲烷中，往其中加入0.5ml TFA。混合物在室温下搅拌2.5 小时。然后，蒸馏除去溶剂。将残余物溶解在苯中，在减压下浓缩混合物。重复该操作至得到油状物质。油状物质用氯仿/ 二乙醚固化。在减压下蒸馏除去溶剂，得到117mg L- N-[(2 S)-3-乙基亚磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰] 正亮氨酸，为无色固体。

Rf: 0.37, 0.41(氯仿/ 甲醇/ 乙酸=10/0.5/0.1)

NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.83(3H), 1.05-1.39(7H), 1.70(1H,m),
1.92(1H,m), 2.62-2.82(2H),
2.90(0.3H,dd,J=9.9,13.5Hz), 3.08-3.58(3.7H),
3.70(1H,m), 4.22(0.3H,dt,J=5.4,5.4Hz),
4.40(0.7H,dt,J=5.8,5.8Hz), 7.28-7.67(6H),
7.92(0.7H), 8.08(0.3H,d,J=8.1Hz)

(c) 将60mg L- N-[(2 S)-3-乙基亚磺酰-2-(1-萘基甲基) 丙酰基] 正亮氨酸溶解在0.2ml 无水DMF中，在 0℃，搅拌下加入36.4mg 1-羟基苯并三唑和42.9mg DCC。然后，将69.5mg (2 S,3 R, 4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇二盐酸盐溶解在

0.2ml 无水 DMF 中，往其中加入 39.1mg 三乙胺进行中和。将该溶液加入先前的反应液中，混合物在 0℃ 下搅拌 2 小时，并在 5℃ 搅拌过夜。过滤除去沉淀的二环乙基脲并用少量氯仿洗涤。洗液和滤液合并，再减压浓缩。浓缩液用 20ml 乙酸乙酯稀释。有机相用 4% 碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液连续洗涤，并用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂，残余物用硅胶柱层析（氯仿/ 甲醇=60/1）纯化，分别得到 38.3mg 具有高 Rf 值（实例 49- A）和 16.1mg 具有低的 Rf 值（实例 49- B）的 (2S,3R,4S)-4-[L- N-[(2S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基]-正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇异构体，为无色固体。

具有高 Rf 值（实例 49- A）的异构体：

Rf: 0.5 (氯仿/ 甲醇=10/1)

质谱 m/z 672 (M⁺+1)

NMR (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.75-1.86 (25H), 2.27 (1H, m), 2.40-2.69 (4H),
2.78 (4H), 3.04 (1H, dd, J=9.2, 13.1Hz),
3.32 (2H), 3.42-3.62 (7H), 4.25 (2H),
4.68 (1H, br), 6.34 (1H, d, J=9.3Hz),
6.90 (1H, d, J=5.4Hz), 7.32-7.48 (2H),
7.78 (1H, d, J=7.8Hz), 7.89 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz)
7.98 (1H, d, J=8.7Hz)

具有较低 Rf 值（实例 49- B）的异构体：

Rf: 0.43 (氯仿/ 甲醇=10/1)

质谱 m/z 672 (M⁺+1)

NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.77-2.00(25H), 2.49(2H), 2.55-2.85(7H),
3.04(1H,m), 3.32(1H,m), 3.46(4H),
3.64(4H), 4.15(1H,m), 4.25(1H,m),
6.19(1H), 6.46(1H), 7.32-7.47(2H),
7.47-7.63(2H), 7.78(1H,d,J=7.8Hz),
7.89(1H,d,J=8.1Hz), 8.08(1H,d,J=8.1Hz)

实例50

N-[(2 S,3 R,4 S)-4-[L- N-[(2 R)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-2,3-二羟基苯基]吗啉N-氧化物

将25mg (2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙基磺酰基-2-(1-萘基甲基)丙酰]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇溶解在1.5ml 甲醇中, 并加入150 μ l 30% 的过氧化氢水溶液。2mg 钨酸钠二水合物被作为催化剂加入其中, 搅拌混和物。将该混和物在室温下搅拌3 小时, 过滤除去不溶物质, 将滤液用15ml 乙酸乙酯稀释并用4%碳酸钠水溶液 (10ml $\times$ 1 次) 洗涤, 然后用饱和氯化钠水溶液 (10ml $\times$ 2 次) 洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到25mg 上述标题化合物, 为白色固体。

质谱 m/z 704 ($M^+ + 1$)

实例51

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S或 R)-3-环戊烷磺酰基-2-苄基丙酰基]正亮氨酸基]氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇

(a) 将210 毫克(2 S或 R)-3-环戊烷磺酰胺-2-苄基丙酸溶解于3 毫升无水二甲酰胺 (DMF) 中, 然后按通常的 DPPA 方法在

-15 °C 下加入含有0.15毫升三乙胺的0.8 毫升无水DM F的溶液，0.18毫升的D P P A和0.15克的正亮氨酸叔- 丁酯。混合物经常规后处理，产物用层析法提纯得到122 毫克 L- N-((2 S或 R)-3-环戊烷磺酰基-3- 苄基丙酰基) 正亮氨酸叔- 丁酯的白色固体。

核磁共振谱(300M Hz , C D C l₃)

δppm: 2.81-3.18(4H,m), 3.25(0.75H,m),
3.40(0.25H,m), 3.59(1H,m), 4.23(0.25H,m),
4.45(0.75H,m), 5.91(0.25H,d,J=8Hz),
6.09(0.75H,d,J=8Hz), 7.1-7.3(5H,m)

(b) 将由(a) 步骤得到的 L- N((2 S或 R)-3-环戊烷磺酰基-2- 苄基丙酰基) 正亮氨酸叔- 丁酯用4.2 毫升的二氯甲烷/ T F A (1/1) 脱酯，由此得到的108 毫克 L- N-(3-环戊烷磺酰基-2- 苄基丙酰基) 正亮氨酸用D P P A方法与3 毫升无水DM F中的(2 S,3 R,4 S)-4-氨基- 5 - 环己基-1- 吗啉代- 2 , 3 - 戊二醇缩合，所得产物按常规方法处理并硅胶柱层析纯化分别得到62毫克上述标题化合物，13 毫克(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N[(2 R或 S)-3-环戊烷磺酰基-2- 苄基丙酰基] 正亮氨酸}-氨基-5- 环己烷-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇和80毫克两种异构体的混合物，均为白色固体。

S或 R异构体：

核磁共振谱 (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 2.49(2H,m), 2.62(1H,m), 2.70-3.05(6H,m),
3.15(1H,m), 3.26(1H,m), 3.6-3.7(3H,m),
3.68(4H,m), 4.18-4.31(2H,m), 4.60(1H,br s),
6.00(1H,d,J=9.5Hz), 6.08(1H,d,J=7Hz),
7.2-7.4(5H,m)

R 或 S 异构体:

核磁共振谱 (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 2.50(2H,m), 2.63(1H,m), 2.7-2.8(2H,m),
2.83-3.06(4H,m), 3.16(1H,m),
3.37-3.82(8H,m), 4.04(1H,m), 4.91(1H,br),
5.81(1H,d,J=8Hz), 7.08(1H,d,J=9Hz),
7.14-7.35(5H,m)

实例 52:

N-[(2 S, 3 R, 4 S)-4-[L- N-[(2 S)-3-环戊烷磺酰基-2- 苄基丙酰基] 正亮氨酸] 氨基-5- 环己基-2,3- 二羟戊基] 吗啉代- N- 氧化物

将25毫克实例51中得到的(2 S, 3 R, 4 S)-4-[L- N[(2 S)-3-环戊烷磺酰基-2- 苄基丙酰基] 正亮氨酸] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇溶解于1.5 毫升甲醇中, 再加入150 微升的30% 过氧化氢水溶液。然后加入2 毫克钨酸钠二水合物作为催化剂, 搅拌该混合物3 个小时, 然后过滤去除不溶物。用15毫升乙酸乙酯稀释滤液, 并用4%的碳酸钠水溶液(10 毫×1 次) 洗涤, 再用饱和氯化钠水溶液(10毫升×2 次) 洗, 乙酸乙酯层经用硫酸钠干燥, 再减压浓缩, 得到25毫克白包固体状上述标题化合物。

质谱 m/z 694(M^+ , 1)

实例 53

(2 R)-3-苄氧基-2-(1-萘基甲基) 丙酸

(1) (E)-4-苄氧基-2- 丁烯-1- 醇

(a) 将14.6克氢化钠(60%, 在油中) 在氩气下经n-戊烷洗涤, 再干燥, 接着加入150 毫升无水DMF, 然后在0 °C, 搅拌下, 在30分钟内滴加入75克(Z)-2-丁烯-1,4- 二醇。混合物在室温下搅拌1.5

小时，再在0℃，搅拌条件下加入44克苄基溴，在该温度下搅拌混和30分钟，然后加温至室温，再在50℃下搅拌过夜。将反应溶液倒入冰水，用乙醚抽提，乙醚溶液依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，再用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂，进一步将残留物减压蒸馏(2.5mm Hg, 134-138℃)得到29克(Z)-4-苄氧基-2-丁烯-1-醇，为无色油状物。

Rf: 0.49(n-己烷/乙酸乙酯=1/1)

(b) 将11.1克氯代铬酸吡啶鎓盐和12克硅藻土悬浮于100毫升无水二氯甲烷中，在0℃，搅拌条件下，往其中加6克(Z)-4-苄氧基-2-丁烯-1-醇。室温下搅拌混合物3小时，再加入二乙醚，过滤除去不溶物，滤液进行减压蒸馏以除去溶剂，残留物经硅胶柱层析提纯(二乙醚)得到3.9克(Z)-4-苄氧基-丁烯醛，为浅黄色油状物。

Rf: 0.59(n-己烷/乙酸乙酯=1/1)

(c) 将3.9克(Z)-4-苄氧基-2-丁烯醛溶解于60毫升乙醇，在0℃，搅拌下往其中加入850毫克氢硼化钠，0℃搅拌混合物1.5小时。反应液倒入冰水并用乙酸乙酯抽提，乙酸乙酯液依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，再用无水硫酸钠干燥，然后减压蒸去溶剂，将残留物减压蒸馏(2.0mm Hg, 142℃)得到2.2克(E)-4-苄氧基-2-丁烯-1-醇，为无色油状物。

Rf: 0.49(n-己烷/乙酸乙酯=1/1)

(2) (2S, 3R)-4-苄氧基-1-叔丁基-二甲基硅氧基-3-(1-萘基甲基)-2-丁醇

(a) 在190毫升干的二氯甲烷中悬浮着3.3克分子筛(粉状, 3A)在-23℃，搅拌的条件下，往其中加入4.2毫升异丙基原钛酸盐和2.9毫升二乙基L(1)-酒石酸。在同样温度下搅拌混合物15分钟，然后加入4.7克(E)-4-苄氧基-2-丁烯-1-醇的3毫升无水二氯甲烷

溶液，混合物在同样温度下搅拌5 分钟。接着加入11毫升叔- 丁基羧基过氧化物(5.17 M二氯甲烷溶液),所得混合物继续搅拌7 小时，然后，反应液在 -23℃放置过夜。将190 毫升二乙醚和4.2 毫升饱和硫酸钠水溶液加到反应液中，室温下搅拌4 小时。过滤去除不溶物，减压蒸去溶剂，将残留物溶于240 毫升二乙醚中，接着在 0℃，搅拌状态下，加入42毫升1 N氯化钠水溶液。该混合物在0℃搅拌30分钟，二乙醚层依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液，再用无水硫酸钠干燥，减压蒸去溶剂，残留物用硅胶柱层析提纯(n- 己烷/ 乙酸乙酯=1/1) 得到2.9 克(2 S,3 S)-4-苄氧基-2,3- 环氧- 1-丁醇，为无色油状物。

Rf:0.28(n- 己烷/ 乙酸乙酯=1/1)

旋转角: $[\alpha]_D^{20} -22.7^\circ$ (C0.988, CHCl₃)

质谱 (FAB) m/z 195(M⁺+1)

(b) 将2.15克(2 S,3 S)-4-苄氧基- 2,3-环氧-1- 丁醇溶于13毫升无水DMF，再加入1.83克咪唑和2 克叔- 丁基二甲基氯硅烷。将混合物于室温下搅拌过夜，用乙酸乙酯稀释混合物，依次用冷的1 N盐酸，水和饱和氯化钠水溶液洗涤，再用无水硫酸钠干燥。然后，减压蒸去溶剂，将残留物用硅胶柱层析提纯(n- 己烷/ 乙酸乙酯=10/1) 得2.3 克(2 S,3 S)-4-苄氧基-2,3- 环氧-1- 丁醇- 叔- 丁基二甲基硅醚，为无色油状物。

Rf : 0.59(n- 己烷/ 乙酸乙酯=5/1)

旋转角: $[\alpha]_D^{20} -90^\circ$ (C1.140, CHCl₃)

质谱 (FAB) m/z 441(M⁺+ Cs)

(c) 将123 毫克碘化铜悬浮于2.3 毫升的无水THF，搅拌下往其中加入8 毫升萘基甲基氯化镁(0.8M二乙醚溶液)。在相同温度下搅拌混合物5 分钟，然后加入1 克(2 S,3 S)-4-苄氧基-2,3- 环氧-1

- 丁醇叔- 丁基二甲基硅醚的1.0 毫升的无水 T H F 溶液，该混合物在室温下搅拌1 小时。反应溶液倒入饱和氯化铵水溶液，再用二乙醚抽提，抽提液依次用水和饱和氯化钠水溶液洗，再用无水硫酸钠干燥。然后，减压蒸去溶剂，残留物用硅胶柱层析提纯(n- 己烷/ 乙酸乙酯=20/1)得到938 毫克无色油状物，上述标题化合物。

Rf:0.53(n- 己烷/ 乙酸乙酯=5/1)

旋转角: $[\alpha]_D^{20} -21.8^\circ$ (Cl.120, CHCl₃)

质谱 (F A B) m/z 451(M⁺+1)

(3) (2 R,3 R)-4-苄氧基-3-(1-萘基甲基) 丁烷-1,2- 二醇

910 毫克(2 R,3 R)-4-苄氧基-1- 叔- 丁基二甲基硅氧基-3-(1-萘基甲基)-2-丁醇用7 毫升四正- 丁基铵氟化物处理(1M T H F 溶液), 于0 °C 下搅拌10分钟，再在室温下搅拌50分钟。用二乙醚稀释反应溶液，再依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸钠干燥，减压蒸去溶剂，残留物用硅胶柱层析提纯(n- 己烷/ 乙酸乙酯=1/1) 得到642 毫克无色油状物，上述标题化合物。

Rf:0.29(n- 己烷/ 乙酸乙酯=1/1)

旋转角: $[\alpha]_D^{20} -42.6^\circ$ (Cl.187, CHCl₃)

质谱 (F A B) m/z 337(M⁺+1)

(4) (2 R)-3-苄氧基-2-(1-萘基甲基) 丙酸

将740 毫克(2 R,3 R)-4-苄氧基-3-(1-萘基甲基)-丁烷-1,2- 二醇溶于50毫升甲醇中，在0 °C，搅拌条件下往其中加入568 毫克偏高碘酸钠的19毫升水溶液。该混合物在室温下搅拌4 小时，过滤去除不溶物，再减压浓缩溶剂。残留物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释，用二乙醚抽提，然后，用饱和氯化钠水溶液洗涤抽提液，并用无水硫酸钠干燥，减压蒸去溶剂。得到的620 毫克(2 R)-3-苄氧基 -2-(1- 萘基甲基)-1-丙醛呈油状物，将它溶解于50毫升的丙酮中，再在0 °C 搅拌条

件下往其中加入琼斯试剂，该混合物在相同温度下搅拌1.5 小时，并将异丙醇加到反应液中以分解试剂，然后，过滤去除不溶物，并且减压浓缩滤液。浓缩后的溶液用乙酸乙酯稀释，再依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后，减压蒸去溶剂，残留物用硅胶柱层析提纯(n- 己烷/ 乙酸乙酯=2/1) 得到457 毫克上述标题化合物，为无色油状物。

Rf:0.47(n- 己烷/ 乙酸乙酯/ 乙酸=1/1/0.5)

旋转角: $[\alpha]_D^{20} -13.2^\circ$ (C1.04, CHCl₃)

质谱: (FAB) m/z 321(M⁺+1)

核磁共振谱 (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 3.11-3.21(1H,m), 3.33(1H,dd,J=15.2,8.0Hz),
3.57(1H,dd,J=15.2,7.6Hz), 3.66(2H,d,J=7.2Hz),
4.51(1H,d,J=16.0Hz), 4.55(1H,d,J=16.0Hz),
7.24-7.38(7H,m), 7.45-7.55(2H,m),
7.75(1H,d,J=8.0Hz), 7.86(1H,d,J=8.0Hz),
8.05(1H,d,J=8.0Hz)

实例 54

(2 S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3,-戊二醇二氢氯化物

(1)3- O -苄基-1,2- O- 异亚丙基- α - D -别呋喃糖

将3.0 克氢化钠加入50毫升无水DMF中，在用冰冷却搅拌的条件下往其中再加入30.7克,1,2:5,6- 二- O- 异亚丙基- α - D- 别呋喃糖的31毫升无水DMF的溶液。该混合物在室温下搅拌1 小时，然后在用冰冷的条件下滴加入14.5毫升苄基溴，该混合物在室温下搅拌过夜，再在冷却下加入90毫升水使其结晶，过滤收集的晶体，用50毫升冷水洗涤再干燥，得到39.1克(产率为95%)3- O -苄基衍生物，

为浅黄色粗晶体。

接着，将晶体溶于200 毫升70% 的乙酸中，反应在37℃下持续7 小时。在冰冷却下，反应液用含水碳酸钠(200克/300毫升)中和并用乙酸乙酯(300毫升×1 次,150毫升×1 次)抽提，抽提液经水(200毫升)洗涤后再用饱和氯化钠水溶液(200毫升)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。滤液经减压浓缩后得到54.5克浅黄色浆状的上述标题化合物(产率为94%)。

核磁共振谱 (300 MHz, CHCl_3)

δ ppm: 1.37(3H,s), 1.60(3H,s), 3.70(2H,s)
3.93(1H,dd,J=4.4,8.7Hz), 4.01(1H,m),
4.12(1H,dd,J=3.2,8.9Hz), 4.56(1H,d,J=11.2Hz),
5.77(1H,d,J=3.6Hz), 7.3-7.4(5H,m)

Rf:0.2(氯仿/ 甲醇=30/1)

(2) 3-O- 苄基-1,2- O- 异亚丙基- α - D- 戊二醛- (pentodial do)1,4- 呋喃核糖

将34.5克3-O- 苄基-1,2- O- 异亚丙基- α - D- 别呋喃糖溶于280 毫升乙醇/ 水(7/1) 中，往其中滴加入偏高碘酸钠水溶液(25 克/210毫升)。室温下搅拌该混合物1.5 小时，过滤分离沉淀的无机盐，分离出的盐用少量乙醇洗涤，洗液和滤液合在一起并减压浓缩。由此得到的浆状物溶解于300 毫升的乙酸乙酯，再先用100 毫升水后用100 毫升氯化钠水溶液洗涤，乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥，再减压浓缩。将由此得到的浆状物溶于二乙醚中，二乙醚溶液再经浓缩和减压干燥得到32.6克上述标题化合物，为浅黄色粗浆状物。该浆状物可以用作以后步骤中的维悌希(wittig) 试剂的起初原料。

Rf:0.44(氯仿/ 甲醇-30/1)

(3) 3-O- 苄基-5- 环亚己基- 5 - 脱氧-1, 2 - O- 异亚丙基- α

- D 呋喃核糖

将82.7克环己基三苯磷𨭎溴在搅拌下悬浮于600 毫升经蒸馏纯化的1,2-二甲氧基乙烷中，用氢气密封反应液，在室温下往其中滴加入130 毫升n-丁基锂(n-己烷溶液,1.5 N),该混合物搅拌1 小时以形成红棕色内𨭎盐。用冰冷却反应器，在30分钟时间内，往其中加入3-O-苄基-1,2- O- 异亚丙基- α - D- 戊二醛-1,4- 呋喃核糖的1,2-二甲氧基乙烷溶液(36 克/70 毫升)。反应温度回复到室温，反应溶液搅拌18小时，然后，过滤分离出沉淀无机盐，由此分离的盐用少量苯洗涤。100 毫升水加至合并的滤液中以分解过量的内𨭎盐，蒸出反应液，由此得到的残留物溶于300 毫升苯中。苯溶液先用130 毫升水洗涤，再用150 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤，然后，用无水硫酸镁干燥苯溶液相，减压浓缩经干燥的苯液相。浓缩液用硅胶柱层析提纯(n-己烷/ 乙酸乙酯=8/1),将含有所求化合物的洗脱级份混在一起，减压浓缩并干燥，得到28.9克(产率为64%)白色固体。该固体从50毫升n-己烷中重结晶得到27.2克(产率为61%)针状晶体。

核磁共振谱 (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.35(3H,s), 1.58(6H,m), 1.64(3H,s),
2.13(2H,br), 2.29(2H,br),
3.46(1H,dd,J=4.4,8.8Hz),
4.53(1H,t,J=4.0Hz), 4.63(1H,d,J=12.4Hz),
4.73(1H,d,J=12.4Hz), 4.82(1H,t,J=8.9Hz),
5.02(1H,dd,J=1.5,8.7Hz), 5.70(1H,d,J=3.6Hz),
7.29-7.35(5H,m)

熔点: 62-64 °C

旋转角: $[\alpha]_D^{20} = -7.2^\circ$ (C0.97, CHCl_3)

红外光谱:

vcm^{-1} : 2930, 2850, 1460, 1390, 1380, 1250, 1220,
1200, 1170, 1130, 1120, 1090, 1030, 1000,

890, 870, 730

元素分析:

计算值: C:73.23, H:8.19

测量值: C:73.28, H:8.12

(4) 甲基2,3-二-O-苄基-5-环己基-5-脱氧- α -D-呋喃核糖苷和甲基2,3-二-O-苄基-5-环己基-5-脱氧- β -D-呋喃核糖苷
将27.0克3-O-苄基-5-环亚己基-5-脱氧-1,2-O-异亚丙基- α -D-呋喃核糖溶于230毫升乙醇,往其中加入约10毫升乙醇中的阮来镍(Raney nickel)(W I),在大气压力的氢气下连续搅拌,4.5小时后,用硅藻土过滤,滤去催化剂,减压浓缩滤液,再减压干燥,得到28.4克3-O-苄基-5-环己基-5-脱氧-1,2-O-异亚丙基- α -D-呋喃核糖,为透明浆状物。然后,该浆溶于66毫升干的甲醇中,再往其中加入66毫升的10%无水甲醇盐酸,室温密封反应66小时。接着,将100毫升甲醇加入反应液中使之稀释,再将500毫升阴离子交换树脂Amberlite(IRA-400, OH^-)渐渐加入反应液中使之中和,过滤去除树脂,再减压浓缩反应液,由此得到的浆从二乙醚溶液和从苯溶液的减压共沸浓缩至干态,得到24.7克3-O-苄基-5-环己基-5-脱氧- α -(或 β)-D-呋喃核苷为黄色浆状物(R_f :0.32, 硅胶板, n -己烷/乙酸乙酯=3/1)

然后,将该浆溶于45毫升未经纯化的无水DMF,在冰冷条件下,该溶液加入事先准备好的含有1.9克氢化钠的30毫升干DMF溶液中。将温度回复至室温,混合物搅拌30分钟并用冰冷却,接着加入9.3毫升苄基溴,室温下搅拌该混合物过夜。之后,将反应液溶于400毫升乙酸乙酯,所得溶液依次用300毫升的水和300毫升的饱和氯化钠水溶液洗涤,有机层用无水硫酸钠干燥,再减压浓缩。浓缩液用硅胶柱层析提纯(n -己烷/乙酸乙酯=8/1-6/1)得到3.55克甲基2,3-

二-O-苄基-5-环己基-5-脱氧- α -D-核呋喃糖苷及27.6克
甲基2,3-二-O-苄基-5-环己基-5-脱氧- β -D-核呋喃糖苷,
为无色透明浆体。

α -端基异构体

核磁共振谱 (300 MHz, CDCl_3)

δppm : 0.85(2H,m), 1.1-1.4(6H,m), 1.6-1.8(5H,m),
3.45(3H,s), 3.50(1H,dd,J=3.6,6.8Hz),
3.76(1H,dd,J=4.0,6.8Hz), 4.18(1H,m),
4.59(1H,d,J=12.7Hz), 4.63(1H,d,J=12.2Hz),
4.68(1H,d,J=12.5Hz), 4.74(1H,d,J=13.1Hz),
4.83(1H,d,J=4.5Hz), 7.28-7.40(10H,m)

Rf:0.44(n-己烷/乙酸乙酯=3/1)

红外光谱

νcm^{-1} : 3050, 2930, 2850, 1510, 1460

β -端基异构体

核磁共振谱 (300 MHz, CDCl_3)

ppm : 0.9(2H,m), 1.1-1.3(3H,m), 1.4-1.6(3H,m),
1.6-1.85(5H,m), 3.31(3H,s),
3.77(1H,dd,J=4.5,7Hz),
3.82(1H,dd,J=1,4.5Hz), 4.22(1H,m),
4.41(1H,d,J=12Hz), 4.55(1H,d,J=12Hz),
4.57(1H,d,J=12Hz), 4.68(1H,d,J=12Hz),
4.87(1H,s)

Rf:0.60(n-己烷/乙酸乙酯=3/1)

红外光谱

νcm^{-1} : 3040, 2930, 2850, 1500, 1460

(5) (2S,3R,4R)-2,3-二苄氧基-5-环己基-1-吗啉代戊烷-4-醇

将步骤(4)得到的2,3-二-O-苄基-5-环己烷-5-脱氧- α -D-核呋喃糖甲酐和它的 β -端基异构体(anomer)组成的30.8克混合物溶解于600毫升乙酸/盐酸/水(9/1/2)中,在20℃反应10小时,再在6℃反应14小时。用1升甲苯稀释反应溶液,再依次用水(400毫升 $\times$ 2次),4%碳酸氢钠水溶液(500毫升)和饱和氯化钠水溶液洗涤,有机层用无水硫酸镁干燥,再减压浓缩,得到2,3-二-O-苄基-5-环己基-5-脱氧-D-呋喃核糖,为黄色浆状物。(Rf:0.38,硅胶板,溶剂:己烷/乙酸乙酯-3/1)。

然后,将产物溶解于500毫升甲醇中,往其中加入41.7克吗啉氢氯化物,使其溶解,接着加入氰硼氢钠的甲醇溶液(8.49克/100毫升),再搅拌混合物。在室温下搅拌混合物39小时,然后减压浓缩反应溶液,将产物溶于1升苯/乙酸乙酯(4/6)。再用水(300毫升 $\times$ 2次),用饱和氯化钠水溶液(300毫升)洗涤混合物,有机层用无水硫酸镁干燥,再减压浓缩。用硅胶柱层析纯化并减压干燥,得到31.7克上述标题化合物,为白色固体(产率为90%)。

核磁共振谱 (300 MHz, 55°C, CDCl₃)

δ ppm: 0.85(2H,m), 1.1-1.3(5H,m), 1.44(1H,m),
1.55-1.8(5H,m), 2.39(1H,dd,J=2.5,13.1Hz),
2.51(4H,m), 3.02(1H,dd,J=8.9,13.1Hz),
3.59(1H,dd,J=1.4,5.3Hz), 3.66(4H,m),
3.77(2H,m), 4.56(1H,d,J=12.2Hz),
4.59(1H,d,J=12.2Hz), 4.63(1H,d,J=11.7Hz),
4.76(1H,d,J=11.7Hz), 7.2-7.4(10H,m)

红外光谱

ν cm⁻¹: 3220(br), 2930, 2850, 1460, 1120, 1070,

1030

熔点: 54-56 °C

旋转角: $[\alpha]_D^{20} +31.0^\circ$ (C4.09, CHCl₃)

元素分析:

计算值: C: 74.48, H: 8.84, N: 3.00

测量值: C: 74.52, H: 8.87, N: 2.92

(6) (2 S, 3 R, 4 S)-4-叠氮-2,3-二苄氧基-5-环己基-1-吗啉代戊烷

将27.7克(2 S, 3 R, 4 R)-2,3-二苄氧基-5-环己基-5-吗啉代戊烷-4-醇溶解于200 毫升无水 THF, 往其中加入24.9克三苯基膦并使之溶解, 然后冷却, 在-20 °C 搅拌反应溶液, 接着在反应液中, 依次滴加入14.9毫克偶氮二羧酸二乙酯和20.5毫升 D P P A。几分钟后, 在20 °C 搅拌反应液, 24 小时后, 减压浓缩反应溶液, 由此得到浆状物用硅胶柱层析纯化(n-己烷/乙酸乙酯=5/1), 得到12.7克(产率为43%)所要求的无色透明浆状物。

核磁共振谱 (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.89(2H, m), 1.1-1.5(5H, m), 1.7(6H, m),
2.37(2H, ddd, J=4.6, 4.7, 11.3Hz),
2.59(2H, m), 2.65(2H, m),
3.56(1H, ddd, J=3.4, 4.0, 10.1Hz),
3.64(1H, dd, J=3.1, 6.6Hz), 3.67(4H, m),
3.74(1H, m), 4.58(1H, d, J=11.1Hz),
4.69(1H, d, J=11.1Hz), 4.73(1H, d, J=11.5Hz),
4.78(1H, d, J=11.5Hz), 7.28-7.38(10H, m)

红外光谱

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2930, 2850, 2110, 1750, 1740, 1500, 1460

质谱 (FAB) m/z 493(M⁺+1)

(7) (2 S, 3 R, 4 S)-4-氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇二氢氯化物

将80毫克(2 S, 3 R, 4 S)-4-叠氮-2,3-二甲氧基-5-环己基-1-吗啉代戊烷溶于2 毫升乙醇, 往其中加入0.2 毫升2 N盐酸进行酸化, 在钨黑催化剂存在下连续通入氢气。二小时后, 用硅藻土滤去催化剂, 滤液经减压浓缩, 所得残余物减压浓缩存在于乙醇/ 苯中形成混合溶液, 进行共沸干燥。干燥固体从二氯甲烷/ 二乙醚中重结晶得到52毫克(产物为90%)的白色晶体。

^1H -核磁共振谱(300MHz, CDCl_3 , 游离盐)

δppm : 0.95(2H,m), 1.23(3H,m), 1.43(2H,m),
1.57(1H,m), 1.72(5H,m), 2.55(2H,m),
3.40(1H,m), 3.50(1H,br dd, $J=1.5, 7.0\text{Hz}$),
3.70(4H,m), 3.88(1H,m), 4.26(4H,br)

^{13}C -核磁共振谱(75 Hz, CDCl_3 - D_2O , 氯化氢)

δppm : 25.8(2C), 26.2, 32.6, 33.1, 33.2,
37.2, 48.9, 52.4, 53.5, 60.8,
63.5, 63.6, 65.1, 69.9

实例55

(2 S, 3 R, 4 R)-2,3-二甲氧基-5-环己基-1-吗啉代-戊烷-4-醇
(1) 1,4-戊二烯-3-醇

在0.98M乙烯基溴化镁的400 毫升THF溶液中, 在温度从0 °C至5 °C的1 小时时间内, 滴加入11.0毫升甲酸甲酯。滴加完成以后, 立刻加入100 毫升饱和氯化铵溶液, 再用THF抽提。THF层用无水硫酸镁干燥, 然后减压(100mm Hg) 蒸出溶剂, 残留物经减压蒸馏后得到9.6 克上述标题化合物, 为无色液体。

Rf:0.52(n- 己烷/ 乙酸乙酯=2/1)

沸点: 55-57 °C / 78mm Hg

(2) (2 R, 3 S)-1,2-环氧戊-4- 烯-3- 醇

将7 克分子筛(3 A, 粉状) 悬浮在500 毫升二氯甲烷中, 接着在-30 °C, 氩气保护下加入10.2克四异丙基原钛酸盐和8.8 克 L-(+)-酒石酸二乙酯, 在同样温度, 在10分钟的时间内滴加40.5毫升叔- 丁基过氧化氢(5M二氯甲烷溶液, 滴加前用分子筛 4 A处理30分钟)。在相同温度下, 搅拌混合物10分钟, 10克1,4-戊二烯-3- 醇的二氯甲烷溶液在20分钟的时间内滴加入其中, 该混和液在-20 °C存放十天, 然后, 于-20 °C时将500 毫升含有10.5毫升水的丙酮加入反应溶液中, 得到的混合物在室温下搅拌3 小时。然后, 过滤去除不溶物, 减压浓缩滤液, 再减压蒸馏残留溶液, 收集沸点为30~60°C/18mm Hg(第一馏分)和沸点为60~73°C/18mm Hg (第二馏分) 的洗提组分, 每一组分用硅胶柱层析提纯(n- 戊烷/ 乙醚=1/1) 分别得到2.3 克和5.4 克上述标题化合物, 为无色液体。

Rf:0.27(n- 己烷/ 乙酸乙酯=2/1)

旋转角: $[\alpha]_D^{20} +57.3^\circ$ (C0.964, CHCl₃)

(3) (2 R, 3 S) -3- 苄氧基-2- 叔- 丁基二甲基硅氧基-1- 环己基-4- 戊烯

(a) 将428 毫克氢化钠(60%, 在油中) 悬浮于8 毫升THF中, 再在-10 °C, 氩气保护下滴加入970 毫克(2 R, 3 S) -1,2- 环氧戊-4- 烯-3- 醇, 室温搅拌该混合物20分钟。然后, 于-10 °C加入360 毫克四-n- 丁基碘化铵和1.27毫升苄基溴, 室温搅拌该混合物2 小时, 并将其倒入饱和氯化铵水溶液中, 再用乙酸乙酯抽提; 乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂。用硅胶柱层析提纯(n- 己烷/ 乙酸乙酯=10/1)残留物得到1.7 克 (2 R, 3 S) -3- 苄氧基-1,2- 环氧-4- 戊

烯，为无色油状物，

Rf:0.49(n-己烷/乙酸乙酯=4/1)

(b) 将146 毫克碘化铜(I) 悬浮在THF中，在-78 °C，氩气氛下往其中加入3.85毫升环己基氯化镁(2M二乙醚溶液)，相同温度下搅拌混合物10分钟。然后，于-78 °C,10 分钟里滴加969 毫克(2 R,3 S)-3- 苄氧基-1,2- 环氧-4- 戊烯，于-10 °C下搅拌该混合物2 小时，然后将其倒入饱和氯化铵水溶液中，再用乙酸乙酯抽提，抽提液经饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥，减压蒸出溶剂得到1.2 克(2 R,3 S)-3- 苄氧基-1- 环己基-4- 戊烯-2- 醇，为浅褐色油状物。将该醇溶解于DMF中，在0 °C时，往其中加入923 毫克叔- 丁基二甲烷基氯硅烷,312毫克4-二甲基氨基吡啶和923 微升三乙基胺，室温搅拌该混合物过夜，然后，将水和乙酸乙酯加到反应溶液中，有机层就分离开来。有机层依次用1 N盐酸,4% 碳酸氢钠，水和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂，残留物用硅胶柱层析提纯(n- 己烷/ 苯=10/1)得到1.3 克上述标题化合物，为无色油状物。

Rf:0.53(n-己烷/ 苯=5/1)

旋转角: $[\alpha]_D^{20} = +28.9^\circ$ (C0.944, CHCl₃)

(4)(2 S,3 R,4 R)-3-苄氧基-4- 叔- 丁基二甲基硅氧基-5- 环己基-1,2- 环氧戊烷。

(a) 将从步骤(3) 所得的1.27克含有羟基保护基团的4-戊烯-2,3- 二醇溶于丙酮(12 毫升)/水(1.2毫升) 的混合溶剂中，往其中加入42毫克四氧化锇和790 毫克N- 甲基吗啉N- 氧化物，室温搅拌该混合物过夜。然后，加入35毫升饱和硫酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯抽提该混合物，有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，减压蒸去溶剂，残留物用硅胶柱层析提纯(n- 己烷/ 乙酸乙酯=2/1) 得到1.12克(2 S,3 R,

4 R)-3-苄氧基-4-叔-丁基二甲基硅氧基-5-环己基戊烷-1,2-二醇，为无色油状物。

Rf:0.43(n-己烷/乙酸乙酯=2/1)

(b) 将步骤(a)中得到的二醇溶于3毫升二氯甲烷中，在0℃下往其中滴加入46微升甲基磺酰氯和94微升三乙基胺，并在室温下搅拌该混合物20分钟。然后，加入乙酸乙酯，再依次用水,1N盐酸,4%碳酸氢钠水溶液，水和饱和氯化钠水溶液洗涤该混合物，接着用无水硫酸镁干燥。然后，减压蒸出溶剂，将残留物溶于4毫升甲醇中，在0℃往其中加入124毫克碳酸钾，该混合物在室温下搅拌过夜。随后，将78微升乙酸，水，乙酸乙酯加入反应溶液中。分离开的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂，残留物用硅胶柱层析提纯(n-己烷/乙酸乙酯=4/1)得到125毫克上述标题化合物，为无色油状物。

Rf:0.76(n-己烷/乙酸乙酯=4/1)

核磁共振谱 (300 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.06(3H,s), 0.08(3H,s), 0.90(9H,s),
0.75-1.05(1H,m), 1.10-1.70(12H,m),
2.69(1H,dd,J=2.7,5.4Hz),
2.75(1H,dd,J=3.9,5.4Hz),
3.12(1H,ddd,J=2.7,3.9,5.1Hz),
3.23(1H,dd,J=2.4,5.1Hz),
3.98(1H,ddd,J=2.4,4.5,8.3Hz),
4.60(2H,s), 7.23-7.38(5H,m)

(5) (2S,3R,4R)-2,3-二苄氧基-5-环己基-1-吗啉代戊烷-4-醇

(a) 将122毫克步骤(4)中得到的环氧化合物溶解于1.5毫升甲

醇中，往其中加入32微升吗啉。在75-80 °C的温度下加热该混合物2小时，再在60 °C下加热过夜，反应液经减压浓缩至干燥，残留物用硅胶柱层析提纯(n- 己烷/ 乙酸乙酯=4/1) 得到139 毫克(2 S,3 R,4 R)-3- 苄氧基-4- 叔丁基二甲基硅氧基-5- 环己基-1- 吗啉代戊烷-2-醇，为无色油状物。

Rf:0.11(n- 己烷/ 乙酸乙酯=4/1)

核磁共振 (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.10(3H,s), 0.12(3H,s), 0.75-1.05(2H,m),
0.91(9H,s), 1.07-1.85(11H,m), 2.30-2.47(3H,m),
2.55-2.72(3H,m), 3.41(1H,dd,J=1.8,7.1Hz),
3.62-3.75(5H,m), 4.16(1H,ddd,J=1.8,3.3,8.7Hz),
4.55(1H,d,J=11.7Hz), 4.87(1H,d,J=11.7Hz),
7.25-7.40(5H,m)

(b) 将12毫克氢化钠(60%，在油中) 悬浮在0.5 毫升的THF中，在-20 °C，氩气气氛下滴加135 毫克步骤(a) 得到的氨基醇的THF溶液(0.5毫升)。室温下搅拌该混合物1 小时，然后，往其中加入11毫克四-n- 丁基铵碘化物和36微升苄基溴，该混合物室温搅拌过夜。接着，将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中，并用乙酸乙酯抽提该混合物，用无水硫酸镁干燥抽提液，随后将溶剂减压蒸出，残留物用硅胶柱层析提纯(n- 己烷/ 乙酸乙酯=8/1) 得到30毫克(2 S,3 R,4 R)-2,3-二苄氧基-4- 叔丁基二甲基硅氧基-5- 环己基-1- 吗啉代戊烷，为无色油状物。并且，回收到103 毫克初始原料。

Rf:0.70(n- 己烷/ 乙酸乙酯=2/1)

核磁共振谱 (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.07(3H,s), 0.10(3H,s), 0.70-1.00(2H,m),
0.92(9H,s), 1.10-1.78(11H,m), 2.34-2.44(2H,m),

2.50-2.76(4H,m), 3.59(1H,dt,J=2.4,6.5Hz),
 3.64-3.76(5H,m), 4.14(1H,m),
 4.52(1H,d,J=11.4Hz), 4.61(1H,d,J=11.4Hz),
 4.70(1H,d,J=11.4Hz), 4.87(1H,d,J=11.4Hz),
 7.20-7.40(10H,m)

(c) 将步骤(b)中得到的被保护的三醇溶解于0.2 毫升THF中, 往其中加80微升1 M四-n-丁基铵氯化物的THF溶液, 室温下搅拌混合物。接着, 过2 小时后, 往其中再加入160 微升1 M四-n-丁基铵氯化物的THF溶液, 4小时后, 加入200 微升THF溶液, 室温下搅拌混合物过夜, 将乙醚加到反应液中, 该混合物用水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥。然后, 减压蒸出溶剂, 残留物用硅胶柱层析提纯(n-己烷/乙酸乙酯=1/1)得到15.5毫克上述标题化合物, 为无色固体。

Rf:0.64(n-己烷/乙酸乙酯=2/1)

在300 MHz 核磁共振分析中, 本化合物与1,2:5,6-二异亚丙基-2- D- 别呋喃糖异出的产物完全一致。

实例56

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N[(2 S)-2-苄基-3-糠磺酰基-丙酰基]正亮氨酸基}氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇

(a) 将1.2 克实例53中得到的(2 S,3 S)-4-苄氧基-2,3-环氧-1-丁醛叔-丁基二甲硅烷基醚以实例53中的同样方式, 用苄基溴化镁(0.8M二乙醚溶液)进行格利雅(Grignard)反应以得到975 毫克(2 R,3 R)-3-苄基-4-苄氧基-1-叔-丁基二甲基硅氧基-2-丁醛, 为无色油状物。

然后, 按实例53中同样方式, 用5 毫升四-n-丁基氟化铵(1M THF溶液)进行去硅烷基反应。之后, 该产物被625 毫克偏高碘酸钠

转化成醛并经铬酸氧化（琼斯试剂）得到427 毫克(2 R)-2-苄基-3-苄氧基丙酸。

Rf:0.57(n- 己烷/ 乙酸乙酯/ 乙酸=6/6/0.2)

旋转角: $[\alpha]_D^{26} = -4.8^\circ$ (C=0.765, CHCl_3)

质谱 (FAB) m/z 293($M^+ + \text{Na}$), 271($M^+ + 1$)

(b) 将420 毫克(2 R)-2-苄基-3- 苄氧基丙酸溶于5.5 毫升乙醇中，在钨黑存在下，于常温，大气压下进行氢化反应2 个小时，过滤去除不溶物，然后减压蒸去溶剂得到290 毫克(2 R)-2-苄基-3- 羟丙酸，为无色油状物。

Rf:0.24(n- 己烷/ 乙酸乙酯/ 乙酸=6/6/0.2)

旋转角: $[\alpha]_D^{26} = +4.9^\circ$ (C=0.853, CHCl_3)

质谱 (FAB) m/z 203($M^+ + \text{Na}$), 181($M^+ + 1$)

(c) 将274 毫克(2 R)-2-苄基-3- 羟丙酸溶于2 毫升无水DMF中，将其按实例47中的方式，用DCC-HOBT方法与322 毫克L-正亮氨酸叔- 丁酯进行偶合反应得到306 毫克L- N[(2 S)-2-苄基-3- 羟丙酰)]正亮氨酸叔- 丁酯，为白色固体。

Rf:0.25(n- 己烷/ 乙酸乙酯=2/1)

(d) 将68毫克 L- N-[(2 S)-2-苄基-3- 羟丙酰]-正亮氨酸叔丁酯进行甲苯磺酰化(对- 甲苯磺酰氯)。然后，产物被糠硫醇取代转化成硫代糠醚，接着，硫代糠醚被过氧化氢/ 钨酸钠氧化成砷化合物，再用TFA处理砷化合物，得到60毫克 L- N-[(2 S)-2-苄基-3- 糠磺酰丙酰)]正亮氨酸，为无色油状物。

Rf:0.22(n- 己烷/ 乙酸乙酯/ 乙酸=6/6/0.2)

(e) 将60毫克 L- N-[(2 S)-2-苄基-3- 糠磺酰丙酰)]正亮氨酸溶于0.4 毫升无水DMF中，将其按实例47中的方式用DPPA方法与62毫克(2 S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

二氯化氢进行偶合反应得到72毫克上述标题化合物，为白色粉状。

Rf:0.40(氯仿/ 甲醇-20/1)

质谱 (FAB) m/z 690(M^++1)

核磁共振 (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.79-1.06(3H,m), 1.06-1.94(19H,m),
2.40-3.15(10H,m), 3.39-3.85(7H,m),
4.17-4.31(4H,m), 5.90(1H,d,J=7.9Hz),
5.98(1H,d,J=8.7Hz), 6.41(1H,d,J=0.8Hz),
6.46(1H,d,J=0.8Hz), 7.18-7.52(5H,m)

实例57

(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-[(5,6,7,8 - 四氢-1- 萘基) 甲基] 丙酰] 正亮氨酸} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊烷二醇

(a) 将107 毫克 L- N-[(2 R)-3-苄氧基-2-(1 - 萘基甲基) 丙酰] 正亮氨酸叔- 丁酯溶于2 毫升乙醇中，并在常温，大气压下用钨黑将其氢化。过滤去除催化剂，再去除溶剂得到89毫克 L- N-[(2 R)-3 - 羟基-2- [(5,6,7,8 - 四氢-1- 萘基) 甲基] 丙酰] 正亮氨酸叔丁酯，为无色油状物。

Rf:0.33(n- 己烷/ 乙酸乙酯=2/1)

(b) 将87毫克 L- N- [(2 R)-3 - 羟基-2- [(5,6,7,8 - 四氢-1- 萘基) 甲基] 丙酰] 正亮氨酸叔丁酯按实例1 中的方式进行甲苯磺酰化，再用乙硫醇将其转化成含硫化合物。然后，含硫化合物被氧化成砷化合物，并用 T F A 处理得到61毫克 L- N- [(2 S)-3 - 乙基磺酰-2- [(5,6,7,8 - 四氢-1- 萘基) 甲基] 丙酰] 正亮氨酸，为无色油状物。该化合物以实例3 中的方式，用39毫克(2 S,3 R,4 S)-4-氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3-戊二醇二氢氯化物，按 D

P P A方法进行偶合反应，得到27毫克上述标题化合物，为白色粉末状物。

Rf :0.42(氯仿/ 甲醇-20/1)

质谱 m/z 692(M^++1)

实例58

N[(2 S,3 R,4 S)-4-[L- N-[(2 S)-3-乙基磺酰-2-(1-萘甲基)丙酰] 正亮氨酸] 氨基-5- 环己基-2,3- 二羟基戊基] 哌啶 N- 氧化物

将10.6毫克实例17中得到的(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙基磺酰-2-(1-萘甲基)丙酰] 正亮氨酸} 氨基-5- 环己基-1- 哌啶子基-2,3- 戊二醇溶于0.5 毫升甲醇中，往其中加入50微升30% 过氧化氢水溶液和2 毫克钨酸钠二水合物，按实例50中的方式进行氧化反应得到11.4毫克上述标题化合物，为白色固体。

Rf : 0 .39 (氯仿/ 甲醇= 10/1)

质谱 m/z 702(M^++1)

实例59

N[(2 S,3 R,4 S)-4-[L- N-[(2 S)-3-乙基磺酰-2-(1-萘甲基)丙酰] 正亮氨酸] 氨基-5- 环己基-2,3- 二羟基戊基] - N- 甲基- 吗啉碘化物。

将8.8 毫克(2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙基磺酰-2-(1-萘甲基)丙酰] 正亮氨酸基} 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇溶于0.3 毫升无水甲醇中，再加入0.3 毫升甲基碘，该混合物在50℃下加热回流3 个小时。减压蒸去溶剂，残留物经丙酮/n- 己烷处理得到8.4 毫克上述标题化合物，为浅黄色固体。

Rf :0.10(氯仿/ 甲醇-20/1)

质谱 (FAB) m/z 702(M^+-I)

实例60

(2 S, 3 R, 4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙基磺酰-2-(3-甲基甲基)-丙酰] 正亮氨酸基] 氨基-5- 环己基-1- 吗啉代-2,3- 戊二醇

(1)(2 R)-3-羟基-2-(3-甲基甲基) 丙酸

(a) 将325 毫克实例53中得到的(2 S, 3 S)-4-苄基-2,3- 环氧-1- 丁醇叔- 丁基二甲基硅烷醚, 用3-甲基甲基溴化镁(0.8M二乙醚溶液),按实例53中的方式进行格利雅(Grignard)反应, 其产物用硅胶柱层析提纯得到210 毫克(2 R, 3 R)-4-苄氧基-1- 叔- 丁基二甲基- 二硅氧-3-(3-甲基甲基)-2-丁醇, 为无色油状物。

(b) 然后, 用1.4 毫升四-n- 丁基氟化铵(1M T H F溶液) 将328 毫克(2 R, 3 R)-4-苄氧基-1- 叔- 丁基二甲基硅氧基-3-(3-甲基甲基)-2-丁醇的甲硅烷基去除, 该产物用168 毫克偏高碘酸钠使其转化成醛, 该醛经络酸(琼斯(Jone's)试剂) 氧化, 得到177 毫克(2 R)-3-苄氧基-2-(3-三甲基) 丙酸, 为无色油状物。

(c) 将157 毫克步骤(b) 得到的化合物溶于乙醇中, 并在常温、大气压, 钨黑存在下, 进行氢化, 得到108 毫克上述标题化合物, 为无色油状物。

(2) L- N[(2 S)-3 - 乙基磺酰-2-(3-甲基甲基) - 丙酰基] 正亮氨酸

(a) 将89毫克步骤(1) 中得到的化合物溶于无水DM F中, 并以D C C- H O B T方法, 与102 毫克L- 正亮氨酸叔丁酯进行偶合反应, 得到144 毫克L- N[(2 R)-3-羟基-2-(3-甲基甲基) 丙酰] 正亮氨酸叔丁酯, 为无色油状物。

(b) 将71毫克步骤(a) 中得到的化合物用对- 甲苯磺酰氯, 在吡啶中进行甲苯磺酰化。然后, 该产物与乙醇/ 氢氧化钠进行取代反应, 得到46毫克L- N[(2 S)-3-乙氧基-2-(3-甲基) 丙酰] 正亮氨酸

叔-丁酯，为无色油状物。

(c) 将步骤(b)中得到的化合物在甲醇中进行磺化反应即用过氧化氢水溶液/钨酸钠，使其由硫化物变成砷化合物，该砷化合物在二氯甲烷中用TFA处理，得到38毫克上述标题化合物，为无色油状物。

(3) (2S,3R,4S)-4-{ L- N-[(2S)-3-乙磺酰-2-(3-甲基苯基甲基)-丙酰]正亮氨酸基}氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇

将38毫克步骤(2)中得到的化合物溶于0.3毫升无水DMF中，并用48毫克(2S,3R,4S)-4-氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇二氢氯化物以DPPA方法进行偶合反应，该产物用硅胶柱层析提纯(氯仿/甲醇=100/1)得到32毫克上述标题化合物，为无色固体。

Rf:0.50(氯仿/甲醇=10/1)

质谱 m/z 652($M^+ + 1$)

核磁共振 (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm: 0.79-1.35(5H,m), 1.40-1.86(20H,m),
2.33(3H,s), 2.42-3.28(12H,m), 3.37-3.53(3H,m),
3.58-3.75(4H,m), 4.19-4.31(2H,m), 4.58(1H,br s),
6.03(1H,d,J=9Hz), 6.14(1H,d,J=6Hz),
6.97-7.10(3H,m), 7.17-7.23(1H,m)

实例61

(2S,3R,4S)-4-{ L- N-[(2S)-3-乙磺酰-2-(2-甲基苯基甲基)丙酰]正亮氨酸基}氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇

(1)(2R)-3-羟基-2-(2-甲基苯基甲基)丙酸

(a) 将351毫克实例53中得到的(2S,3S)-4-苄氧基-2,3-环氧-1-丁醇叔-丁基二甲基硅烷醚按实例53中的方式，用2-甲基苯基甲基溴化镁(0.8M二乙醚溶液进行格利雅(Grignard)反应，所得产物用

硅胶柱层析提纯得到210 毫克(2 R,3 R)-4-苄氧基-1-叔-丁基二甲基硅氧基-3-(2-甲基苯基甲基)-2-丁醇,为无色油状物。

(b) 然后,将266 毫克(2 R,3 R)-4-苄氧基-1-叔-丁基二甲基硅氧基-3-(2-甲基苯基甲基)-2-丁醇按实例60中的方式,用四-n-丁基氟化铵(1 N T H F溶液)去除其硅烷基,所得产物被偏高碘酸钠转化成醛,该醛经络酸氧化(Jone's 试剂)。然后,由此得到的羧酸在常温,大气压,钨黑存在下氢化,得到88毫克上述标题化合物,为无色油状物。

(2) (2 S,3 R,4 S)-4-{ L- N-[(2 S)-3-乙磺酰-2-(2-甲基苯基甲基)丙酰] 正亮氨酸} 氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇

(a) 将步骤(1)中的化合物按实例60中的方式与 L- 正亮氨酸叔丁酯用 D C C- H O B T方法进行偶合反应,该产物用对甲苯磺酰氯进行甲苯磺酰化得到甲苯磺酰基化合物。该甲苯磺酰基化合物被乙醇/ 氢化钠转化成乙硫醚,该乙硫醚被含水过氧化氢/ 钨酸钠氧化成砷化合物,所得砷化合物在二氯甲烷中用 T H F处理转变成 L- N-(2 S)-3 - 乙磺酰-2-(2-甲基苯基甲基)丙酰] 正亮氨酸。

(b) 将14.1毫克步骤(a)中得到的羧酸用 D P P A方法与19.3毫克(2 S,3 R,4 S)-4-氨基-5-环己基-1-吗啉代-2,3-戊二醇二氢氯化物进行偶合反应得到6.8 毫克上述标题化合物,为无色固体。

核磁共振谱 (300 MHz, CDCl₃)

δppm: 0.75-1.00(6H,m) 1.07-1.95(19H,m),
2.32(3H,s) 2.38-3.12(11H,m),
3.32-3.72(8H,m), 4.16-4.27(2H,m),
5.96(1H,d,J=9Hz), 6.08-6.15(1H,m),
7.05-7.18(4H,m)

本发明化合物对高血压体系的血管紧张肽原酶—血管紧张肽具有抑制血管紧张肽原酶的能力,因此,可期望它对于由于血管紧张

肽原酶- 血管紧张肽体系的增加而引起的高血压是有用的治疗剂。

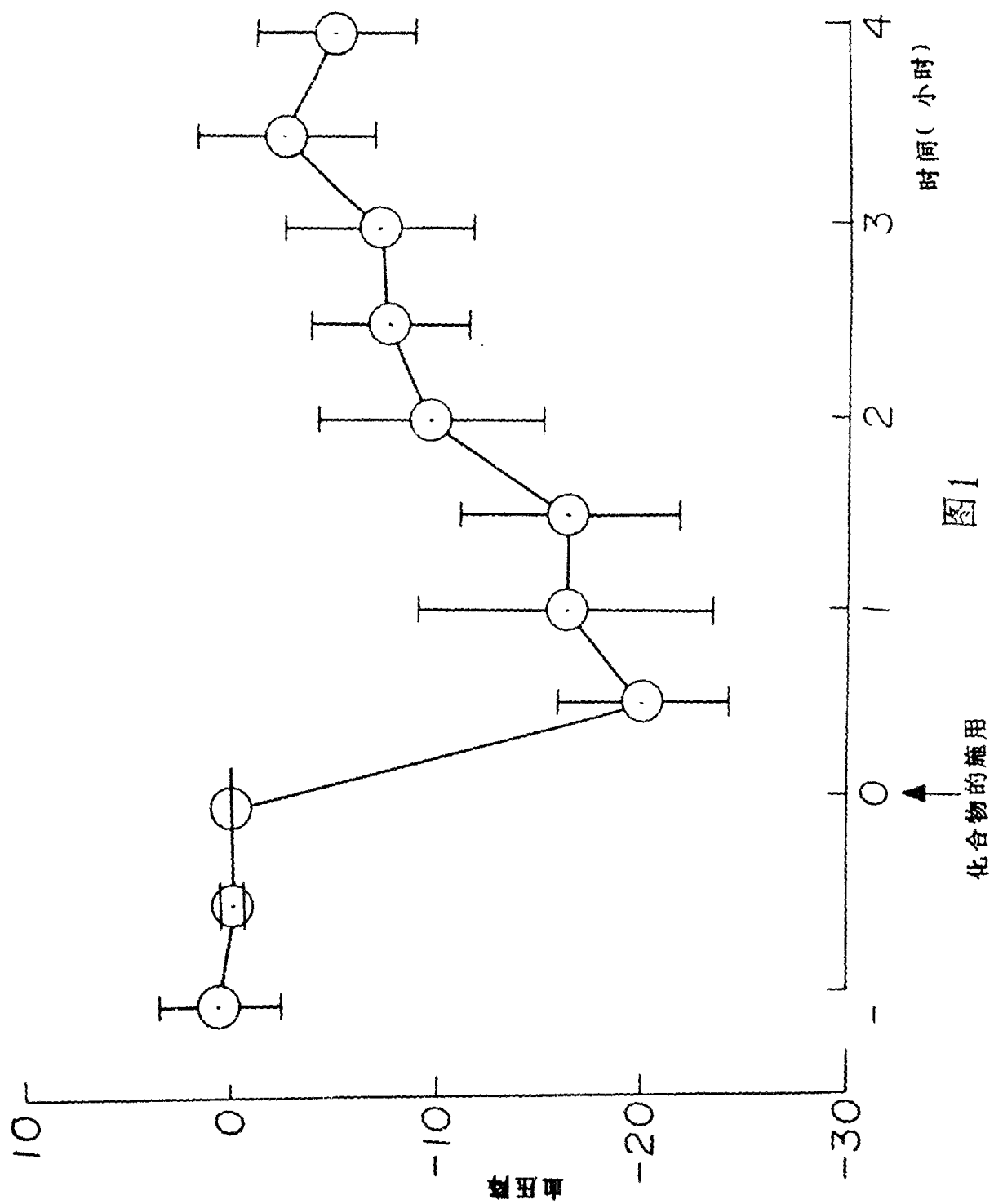


图 1