

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2016年6月2日 (02.06.2016)



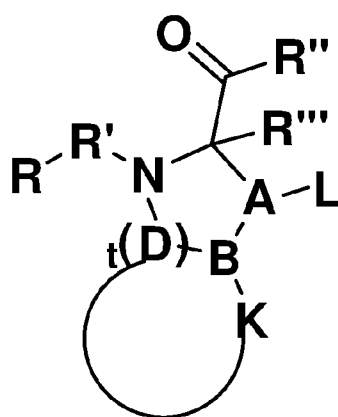
(10) 国际公布号  
WO 2016/082786 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C07K 5/097 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)  
A61K 38/06 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/095758
- (22) 国际申请日: 2015年11月27日 (27.11.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201410705180.3 2014年11月27日 (27.11.2014) CN
- (71) 申请人: 西北大学 (NORTHWEST UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国陕西省西安太白北路 229 号白亚军, Shaanxi 710069 (CN)。
- (72) 发明人: 郑晓辉 (ZHENG, XiaoHui); 中国陕西省西安太白北路 229 号白亚军, Shaanxi 710069 (CN)。白亚军 (BAI, Yajun); 中国陕西省西安太白北路 229 号白亚军, Shaanxi 710069 (CN)。秦方刚 (QIN, FangGang); 中国陕西省西安太白北路 229 号白亚军, Shaanxi 710069 (CN)。刘佩 (LIU, Pei); 中国陕西省西安太白北路 229 号白亚军, Shaanxi 710069 (CN)。方佳成 (FANG, Jiacheng); 中国陕西省西安太白北路 229 号白亚军, Shaanxi 710069 (CN)。何希瑞 (HE, XiRui); 中国陕西省西安太白北路 229 号白亚军, Shaanxi 710069 (CN)。王笑笑 (WANG, Xiaoxiao); 中国陕西省西安太白北路 229 号白亚军, Shaanxi 710069 (CN)。
- (74) 代理人: 西安恒泰知识产权代理事务所 (HENG TAI INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY); 中国陕西省西安碑林区二环南路 155 号海星未来城 2-3-602 室史玫, Shaanxi 710068 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,

[见续页]

(54) Title: TRIPEPTIDE COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一类三肽化合物及其制备方法与应用



(I)

(57) Abstract: Provided are a tripeptide compound, a preparation method therefor, and an application thereof. The structure of the related compound is represented by formula (I). The provided compound has angiotensin converting enzyme inhibiting bioactivity, and the compound and a pharmaceutical composition thereof play a role in preventing and treating hypertension and other cerebrovascular system diseases.

(57) 摘要: 提供一类三肽化合物及其制备方法与应用。所涉及的化合物结构通式如式 (I) 所示。提供的化合物具有抑制血管紧张素转化酶的生物活性, 其本身及其药物组合物具有对高血压以及其他心脑血管系统疾病的预防与治疗方面的作用。



WO 2016/082786 A1

RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, **本国际公布:**  
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, — 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。  
TG)。

5

## 一类三肽化合物及其制备方法与应用

### 技术领域

本发明涉及一类新的化合物式 (I) 及相应的药学上可以接受的盐。本发明还涉及该类化合物或其相应盐或其中间体的制备方法。本发明还涉及到所述化合物的药物组合物。这些化合物具有抑制血管紧张素转化酶的生物活性，其本身及其药物组合物对高血压以及其他心脑血管系统疾病的预防与治疗方面的作用。

### 背景技术

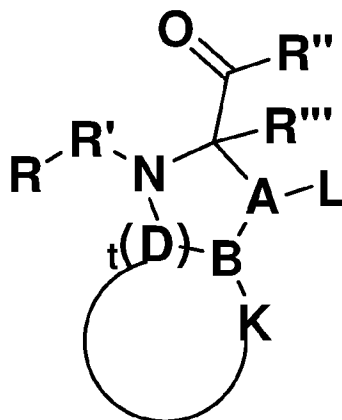
2013 年世界卫生日的主题就是控制高血压。据世界卫生组织 (WHO) 公布的调查数据可知，高血压及其相关并发症疾病已成为威胁人类生命健康的主要疾病之一，其发病率和死亡率已超过肿瘤性疾病跃居第一。世界范围内约有 10 亿高血压患者，每年导致 710 万例心血管死亡，如不控制，2025 年其患病人数将增至 15.6 亿。中国疾病预防控制中心慢性非传染疾病预防控制中心最新的研究结果公布——2010 年中国成年人中高血压患病率高达 33.5%，据此估计患病总人数已突破 3.3 亿。高血压是心脏病、脑卒中、肾脏病和糖尿病发病和死亡的最大的危险因素，每年 200 万人死亡与高血压有关，高血压已成为重要公共卫生问题。(2012 年 10 月 10 日 16:26 来源：中国新闻网) 高血压疾病及其并发症给社会和家庭带来了巨大的疫病经济负担。迄今为止，人们对于高血压及其并发症的治疗研究已取得了巨大进展，但是仍然无法完全解决高血压患者的痛苦。与此同时，高血压及其并发症的广泛危害性引起了抗高血压药物市场的快速发展。近 30 年以来，高血压治疗以药物为主，并逐渐形成了包含利尿剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、 $\alpha$ -受体阻滞剂、钙拮抗剂 (CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 在内的六大类降压药物及其不同组合。

其中，血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotension converting enzyme inhibition, ACEI)，自 1981 年卡托普利问世以来，以脯氨酸为母核针对血管紧张素转换酶 (angiotension converting enzyme, ACE，是一种含有锌离子的外肽酶) 为

5 靶点的药物设计一直是降压领域的研究热点，并成功设计出二肽、三肽等含有巯基、  
羧酸、磷酸等关键官能团的 ACEI 药物及前导化合物。到目前为止，已有至少 17 种  
ACEI 类药物成为临床上治疗高血压的一线药物。其他降压药也各有不同的侧重，特  
别是 ARB 类降压药以其缓和长效、低副作用逐渐成为降压药的重要组成部分。然而，  
临床病例中，高血压患者常伴有糖尿病、肾脏病等其他心脑血管疾病。仅用一种降  
10 压药往往不能达到较好的疗效，故两种或多种降压药联合应用已经成为临床降压用  
药的趋势。因此，开发多效、多适应症、更为优效的降压药物势在必行。

### 发明内容

本发明提供了一类三肽化合物，该化合物结构通式 (I) 如下：

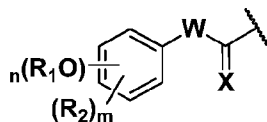


(I)

15

通式 (I) 中：

R 为通式 (II) 所示：



(II)

20

通式 (II) 中：

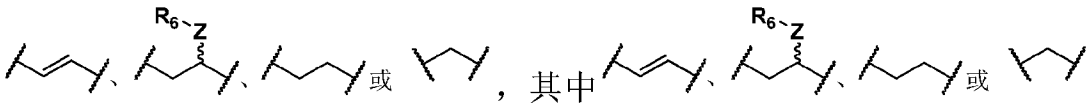
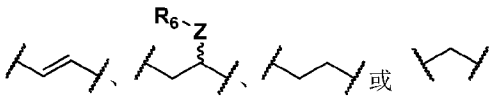
R<sub>1</sub> 选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、烯基、炔基、酰基、芳酰基、芳基、  
芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

5  $R_2$  选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、烯基、炔基、酰基、芳酰基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、烷硫基、芳烷硫基、芳硫基、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub> 或 CN；

$R_1$  和  $R_2$  相同或不同；

$n=0, 1, 2, 3, 4, 5$ ； $n \geq 2$  时，多个  $R_1$  之间相同或不同；

$m=0, 1, 2, 3, 4, 5$ ； $m \geq 2$  时，多个  $R_2$  之间相同或不同；

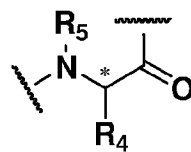
10 W 选自 ，其中 ，

左侧与苯环相连；其中：Z 选自氧或氮； $R_6$  选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

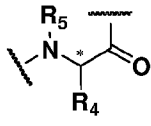
X 选自氧或氢；

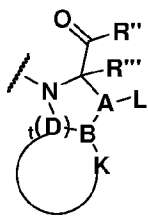
15 通式 (I) 中：

$R'$  为 L 型或 D 型氨基酸残基或氨基酸衍生物的残基，如通式 (III) 所示，或者， $R'$  不存在：

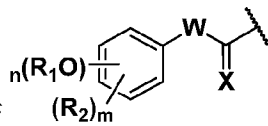


(III)

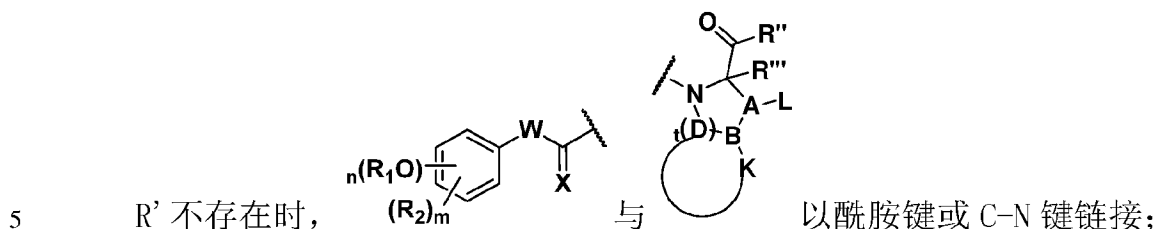
20  $R'$  为 L 型或 D 型氨基酸残基或氨基酸衍生物的残基时， 的 C 端与



的 N 端连接，N 端与



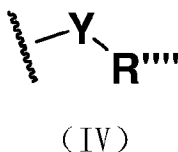
的 C 端连接；



$R_4$  与  $R_5$  各自独立选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基;  $R_4$  与  $R_5$  相同或不同;

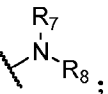
**通式 (I) 中:**

10  $R''$  为通式 (IV) 所示:



其中:

Y 选自氧、氮或硫, 并且:

15 Y 为氮时,  $R''''$  为  $R^7$  和  $R^8$ ,  $R''$  为 

Y 为氧时,  $R''''$  为  $R^9$ ,  $R''$  为  $-OR^9$ ;

Y 为硫时,  $R''''$  为  $R^{10}$ ,  $R''$  为  $-SR^{10}$ ;

其中:  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  可以相同或不同, 各自独立选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基;

20 **通式 (I) 中:**

$R''$  选自氢或烷基;

A=碳;

L 选自氢、烷基、取代烷基、芳基或取代芳基;

D 为碳或不存在,  $t=0, 1, 2, 3$ ; 并且:

25 当 D 为碳, B 为碳时: A 与 B 之间为碳碳双键或碳碳单键, K 与 B、D 之间为环系

5 关系；或者，A 与 B 之间为碳碳双键或碳碳单键，K 与 B 连接且 K 与 D 不相连；

当 K 与 B、D 之间为环系关系时，K 选自碳数为 2 到 8 烷基、杂烷基、碳数为 3 到 8 烯基，或者，K 与 B、D 之间共同形成芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基；

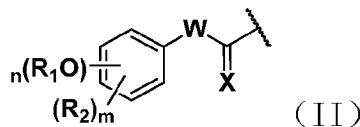
当 K 与 B 连接且 K 与 D 不相连时，K 选自氢、烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、烯基、炔基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

10 当 D 为碳，B 为硫时：则 A 与 B 之间为碳硫单键，K 不存在；

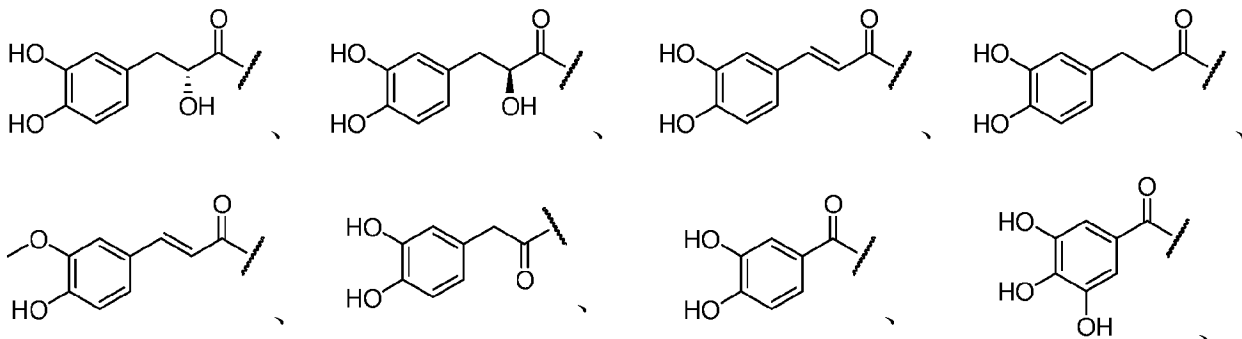
当 D 不存时：B 为碳，K 为氢；

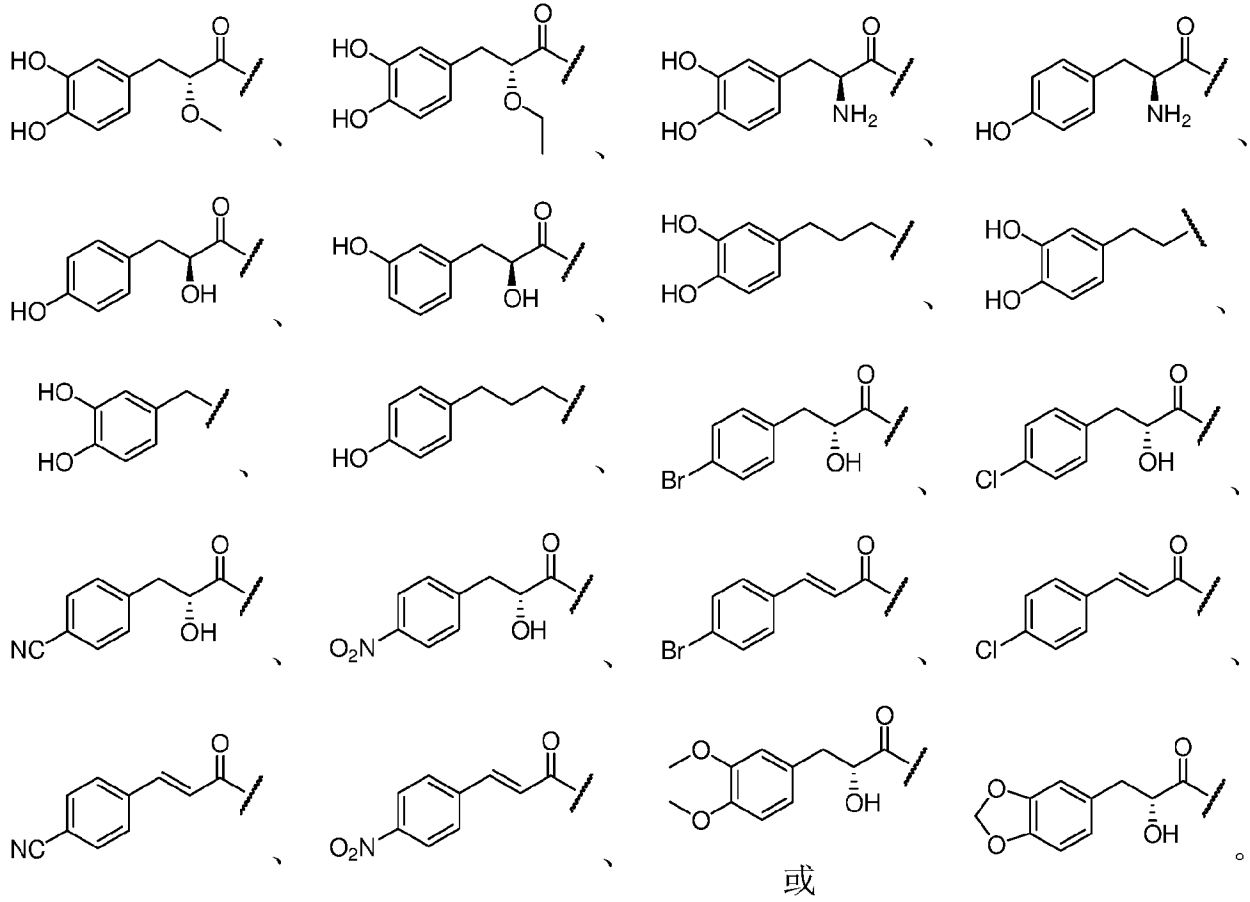
所述烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基各自可为未取代或任选独立的被一或多个选自以下部分的取代基：羟基、  
 15 烷氧基、芳氧基、硫代、硫代烷基、芳硫基、氨基、酰胺基、烷氨基、芳氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、亚磺酰基氨基、烷基、芳基、杂芳基、烷基亚磺酰胺基、芳基亚磺酰胺基、酮基、羧基、烷氧羰基、羧酰胺基、烷氧羰基氨基、烷氧羰基氧基、烷基脲基、芳基脲基、卤代、氰基或硝基。

20 可选的，所述 R 基团



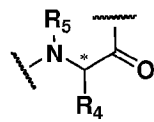
选自下列结构：





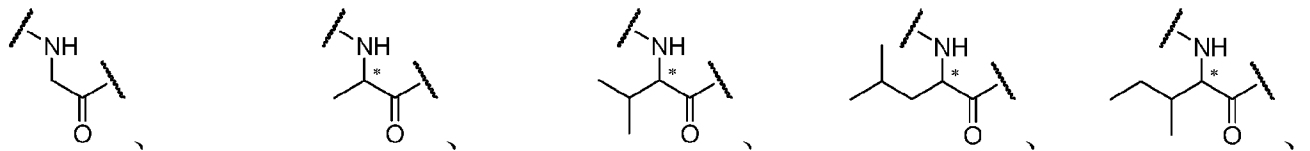
5

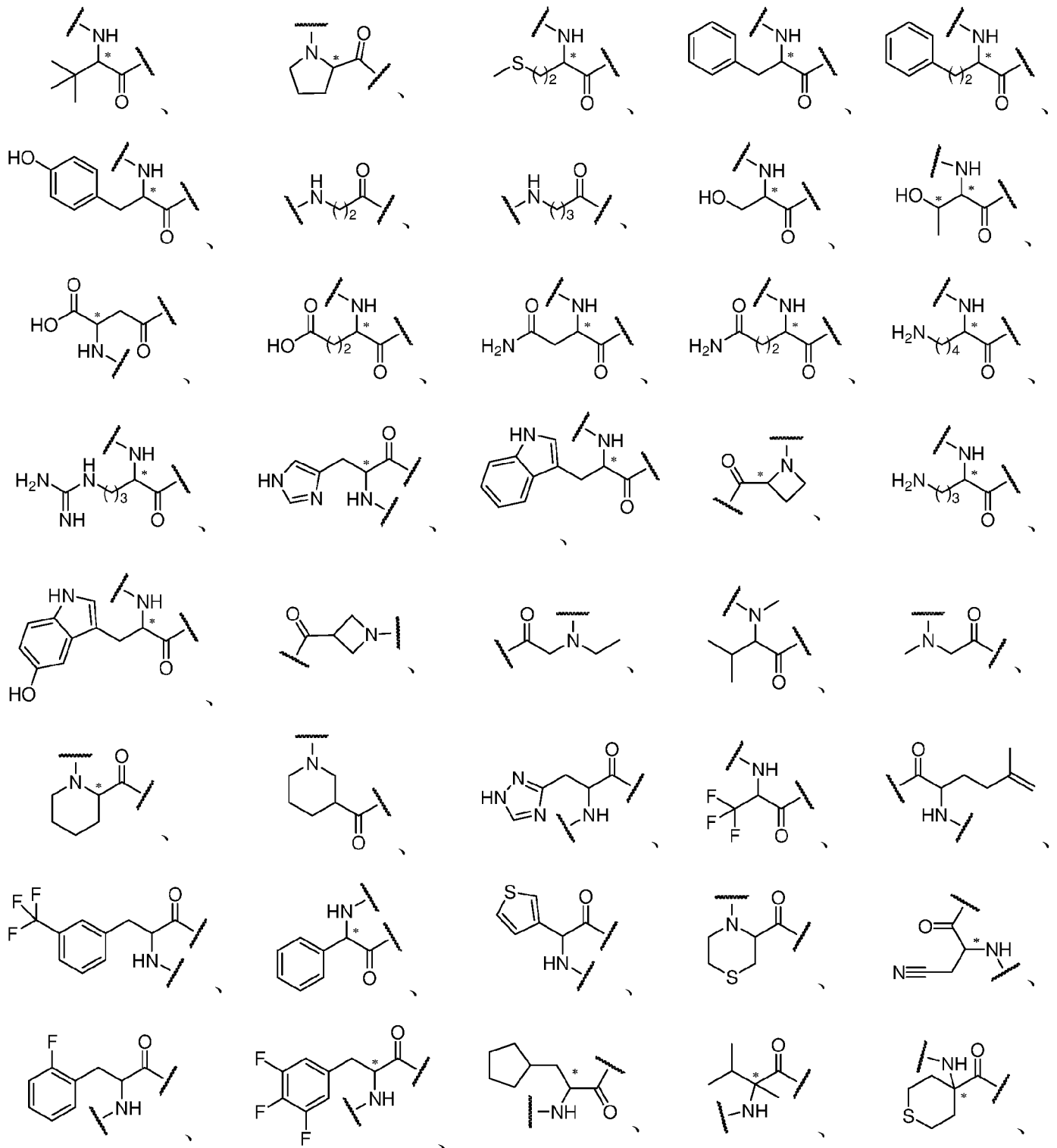
可选的，所述 R' 基团



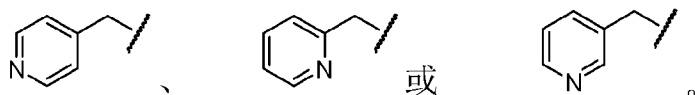
(III)

选自下列结构:

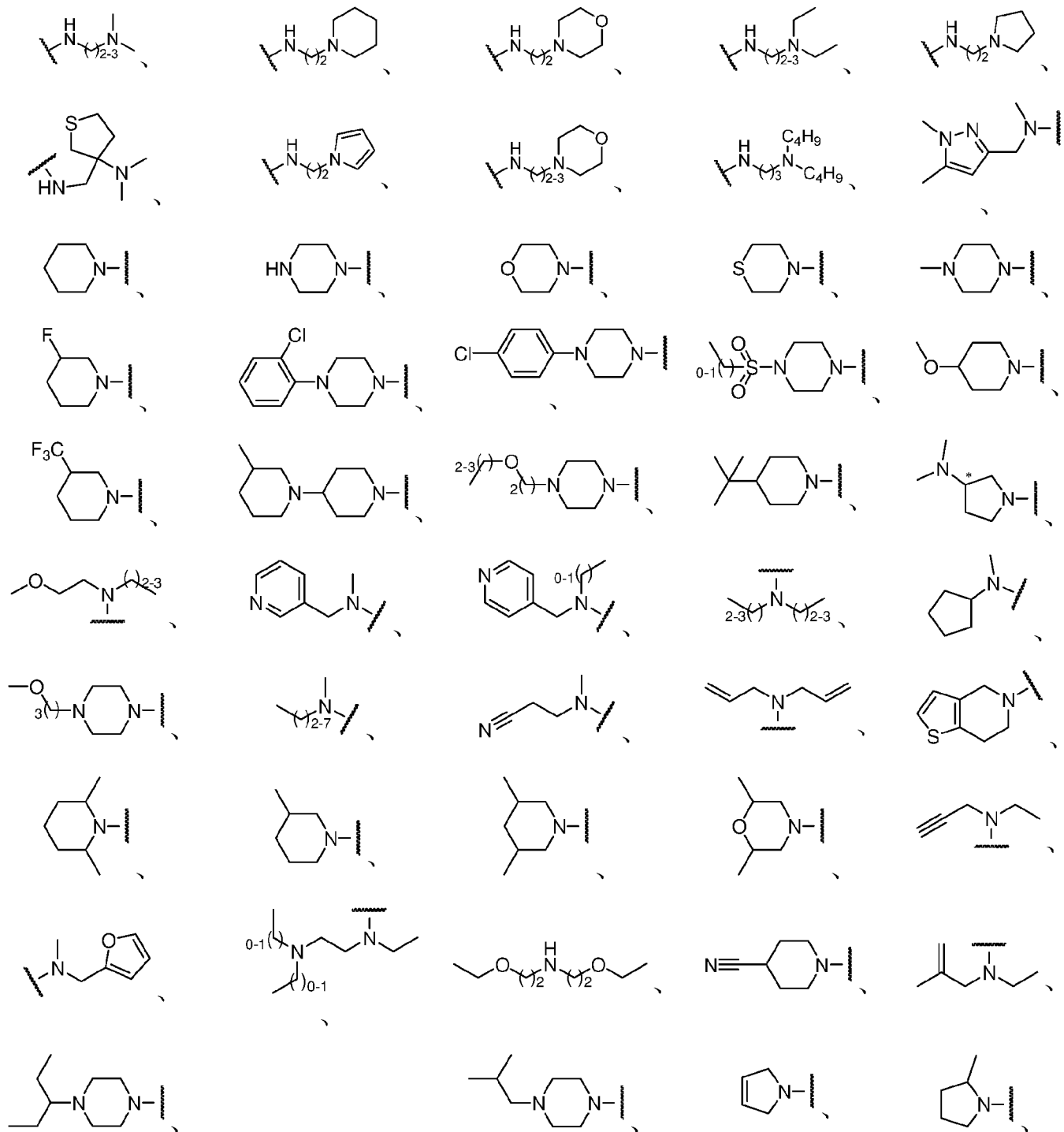


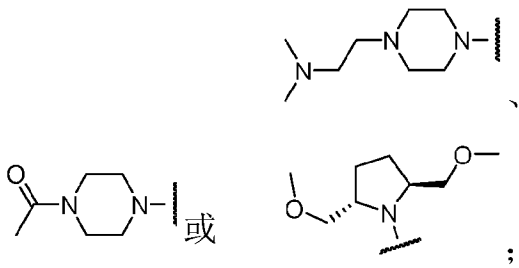






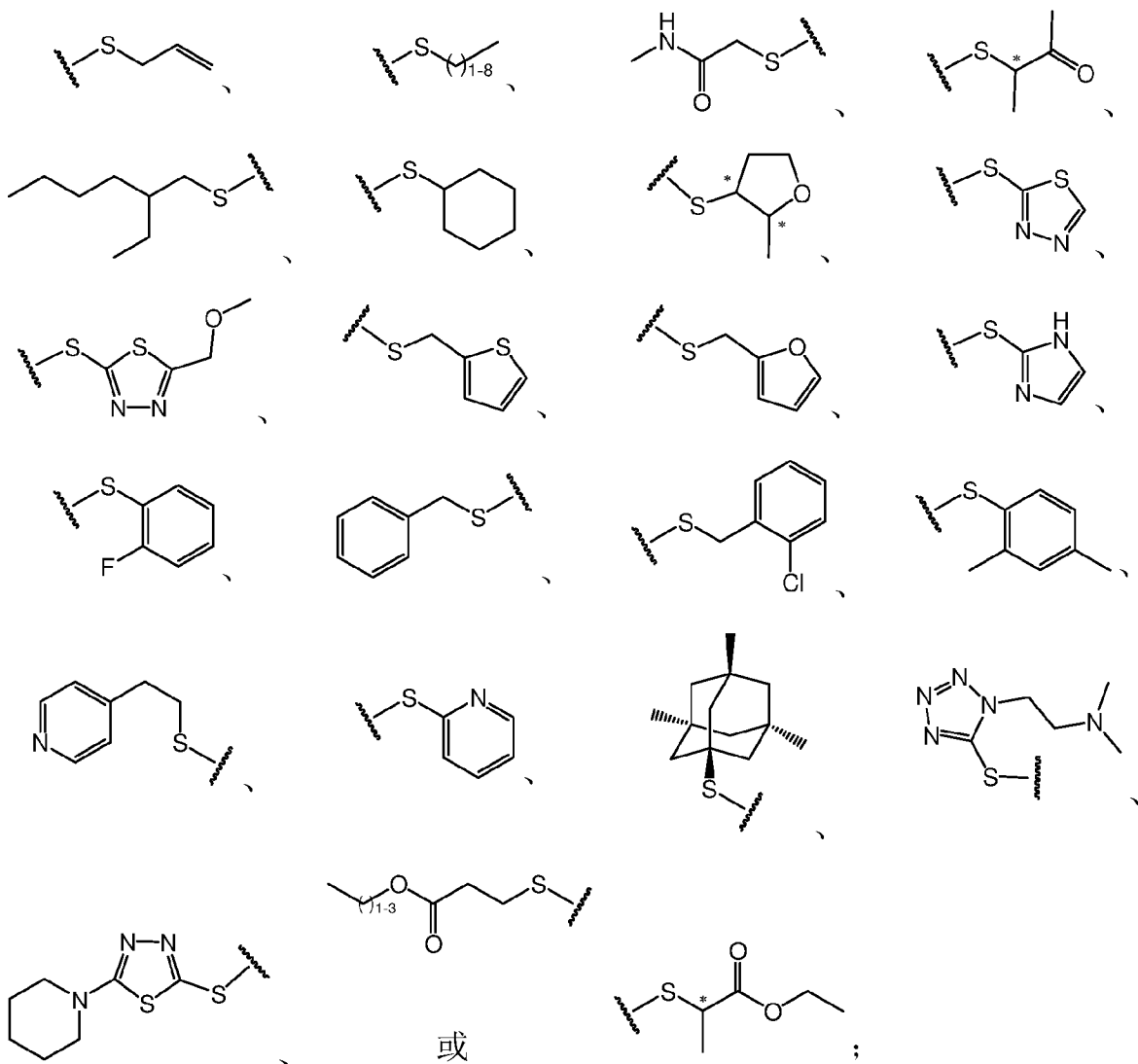
5 可选的，当 Y 为氮时，R'' 为选自下列的基团：





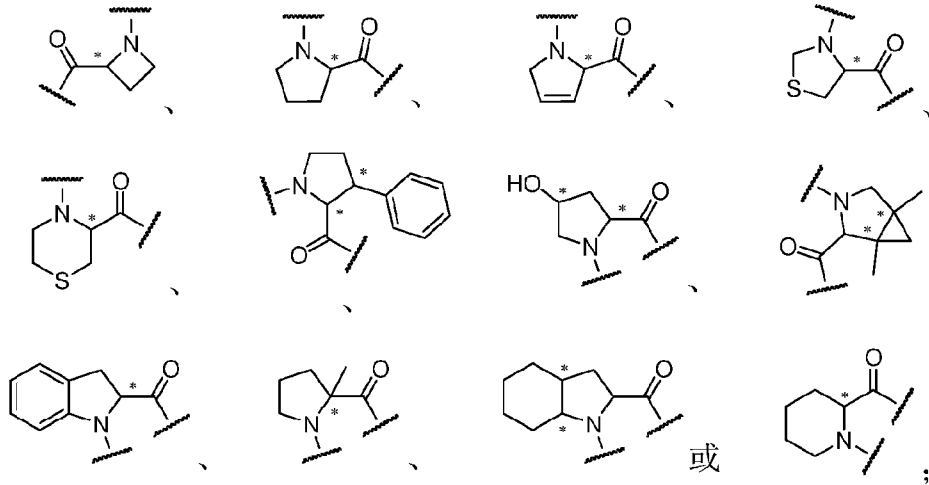
5 其中，“\*”代表手性中心，含有“\*”的所述化合物包含该结构式的所有手性构型同分异构体。

可选的，当Y为硫时，R'为选自下列的基团：



5 其中，“\*”代表手性中心，含有“\*”的所述化合物包含该结构式的所有手性构型同分异构体。

可选的，上述通式 (I) 选自下列通式结构：



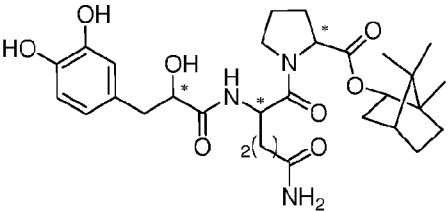
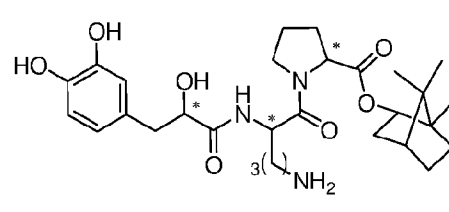
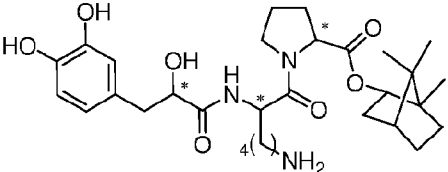
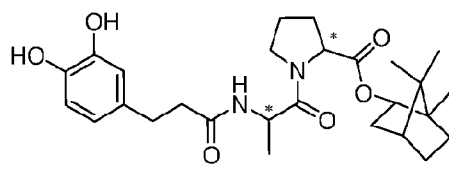
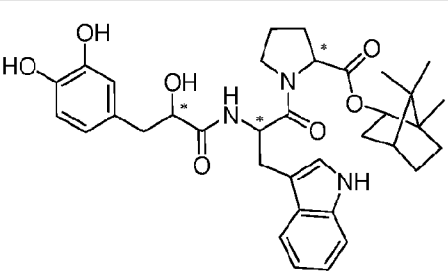
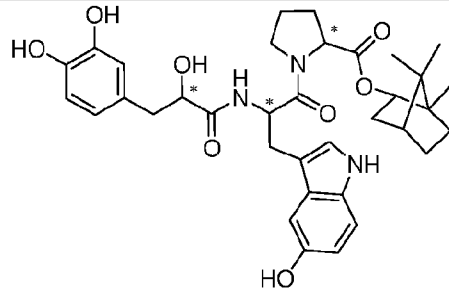
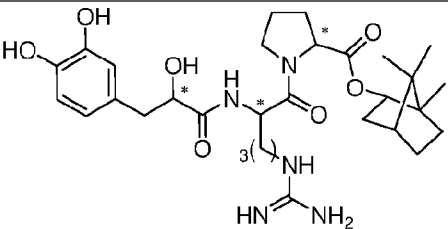
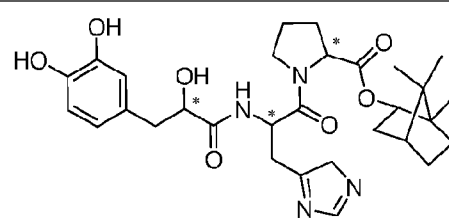
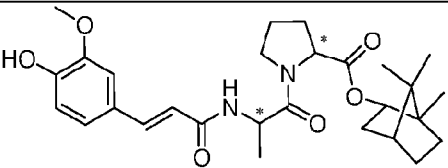
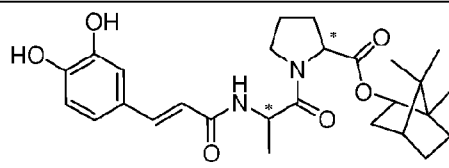
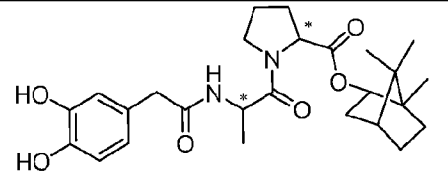
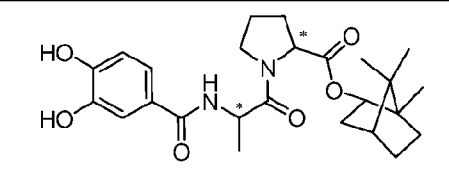
其中，“\*”代表手性中心，含有“\*”的所述化合物包含该结构式的所有手性构型同分异构体。

10

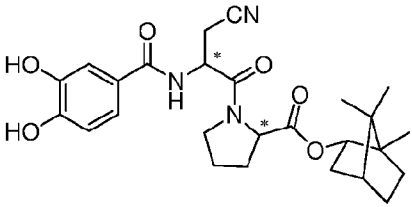
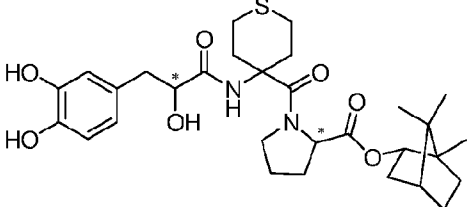
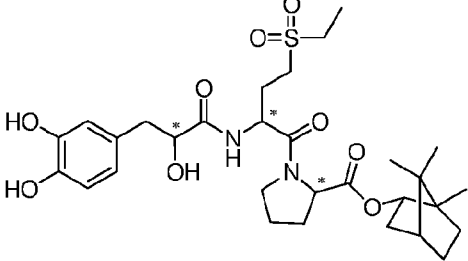
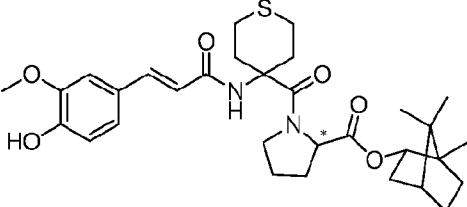
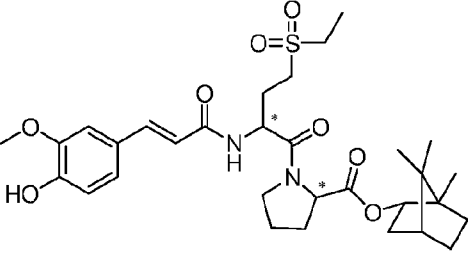
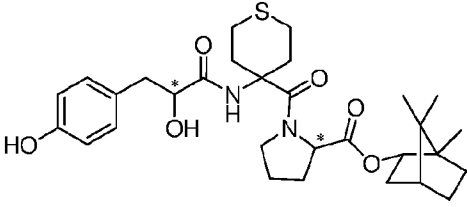
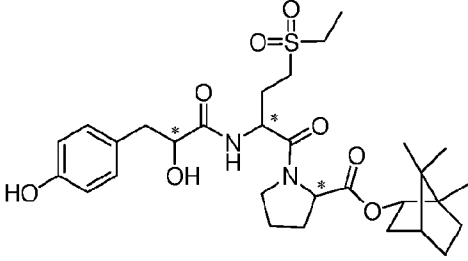
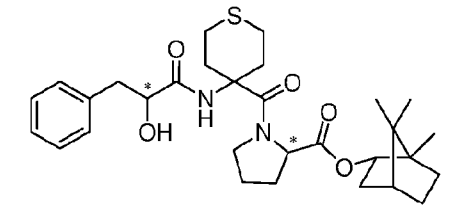
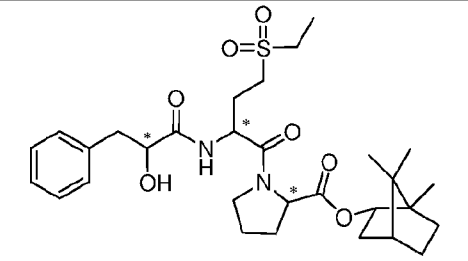
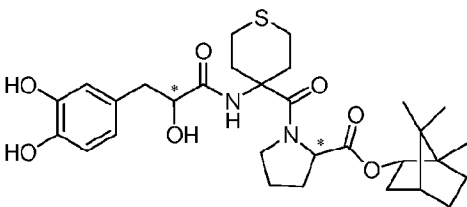
可选的，上述的三肽化合物选自下列结构的化合物：

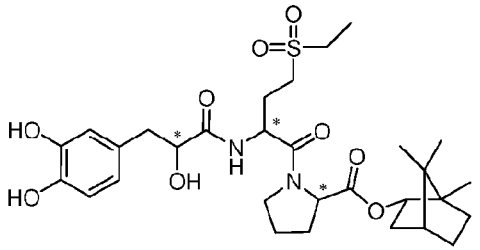
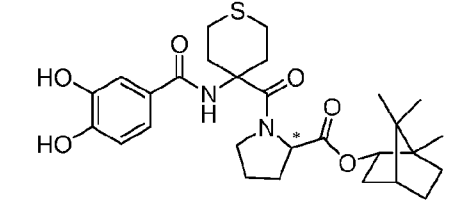
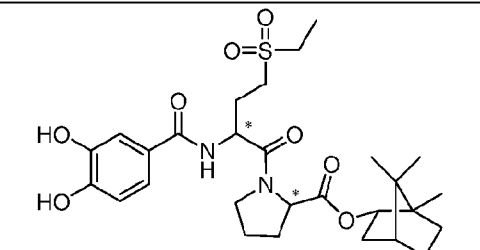
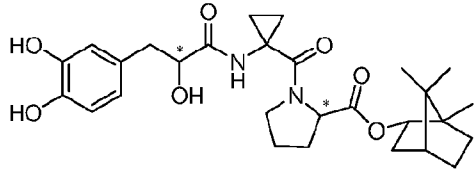
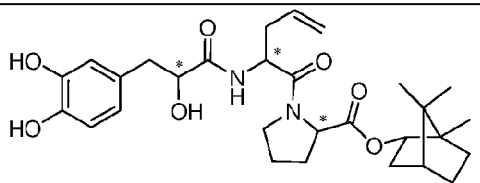
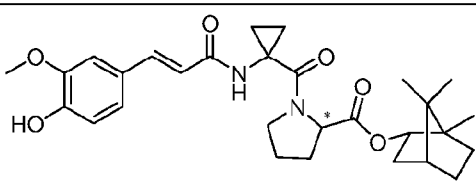
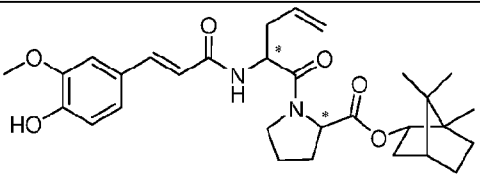
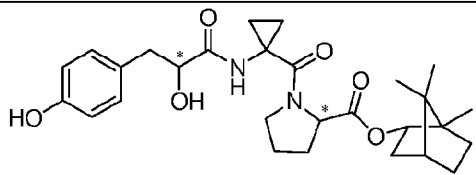
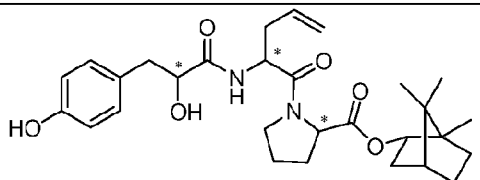
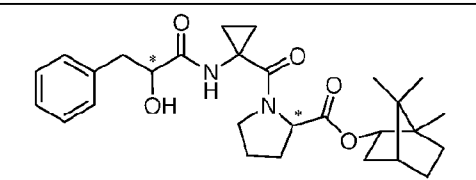
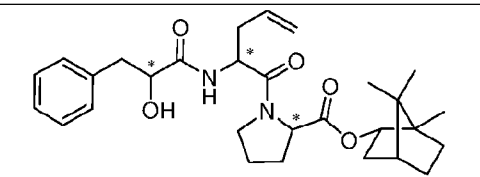
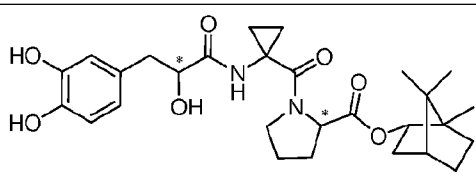
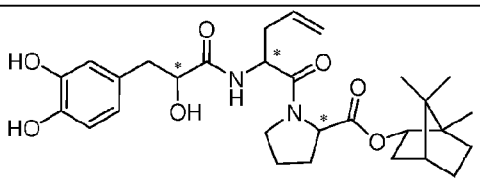
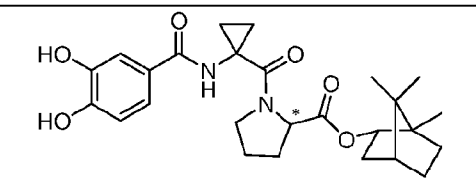
序号	结构	序号	结构
221S-1		221S-2	
221S-3		221S-4	

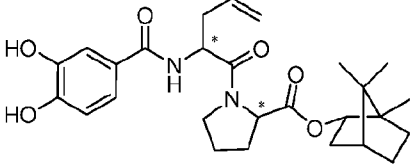
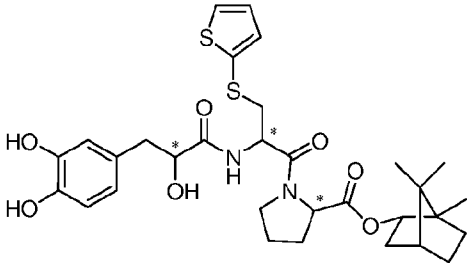
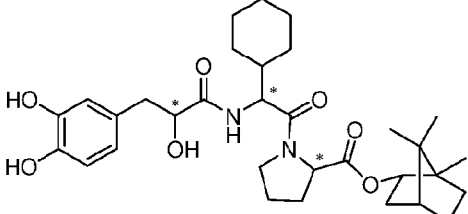
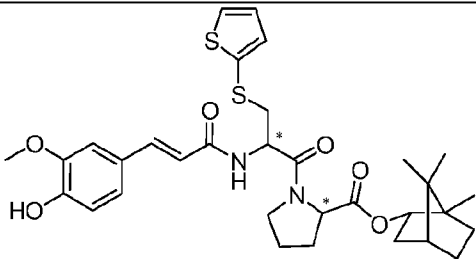
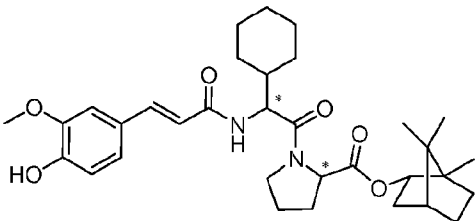
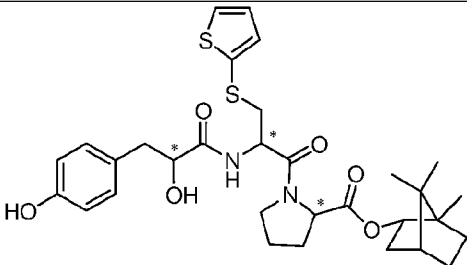
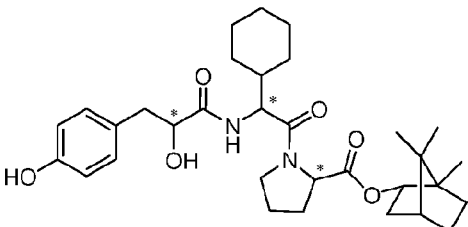
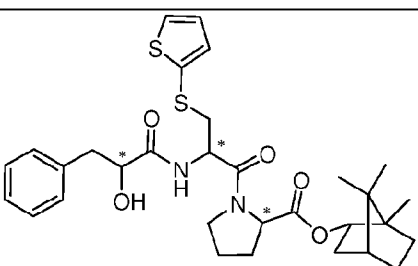
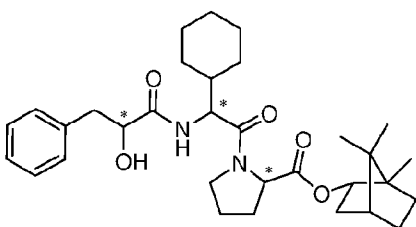
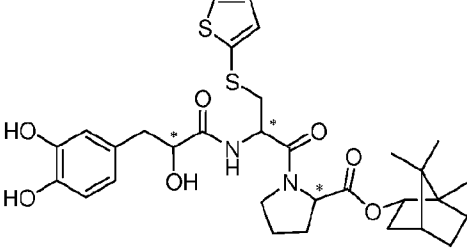


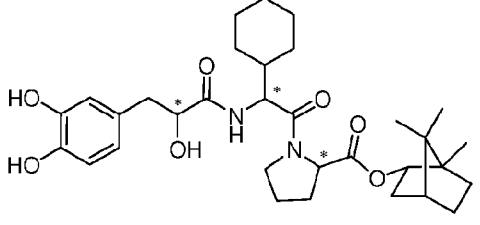
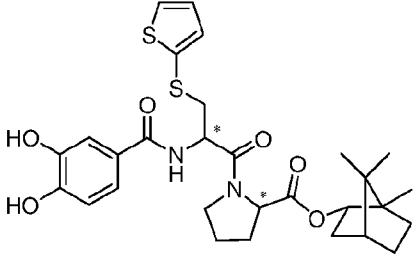
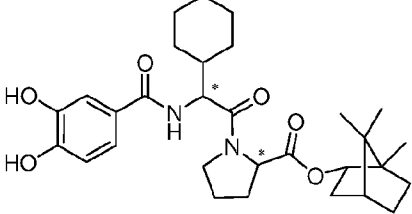
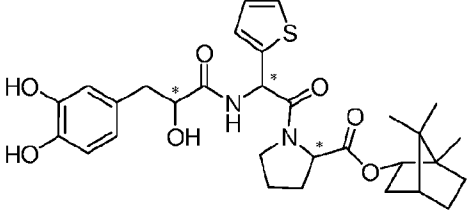
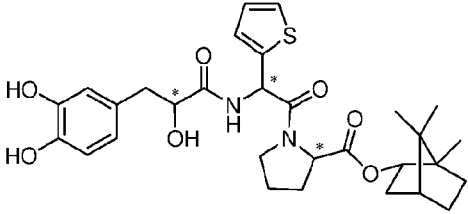
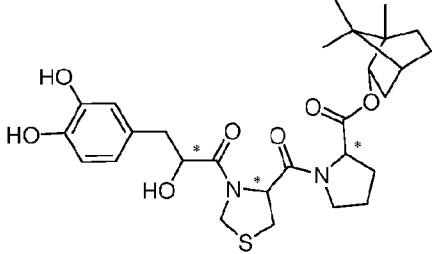
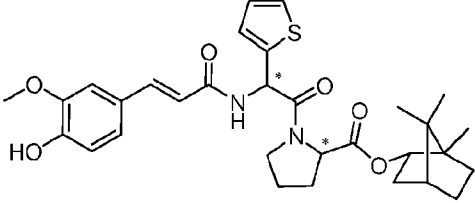
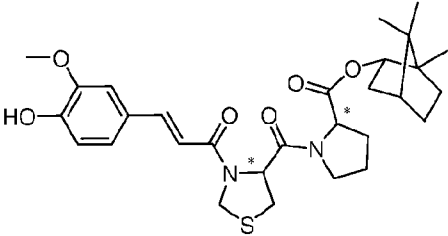
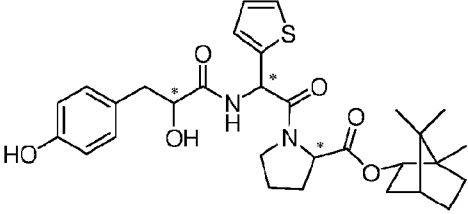
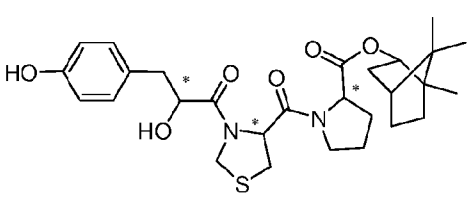
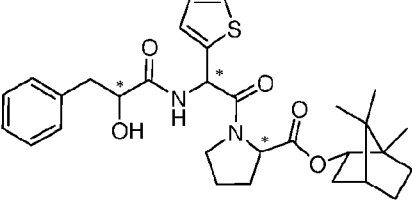
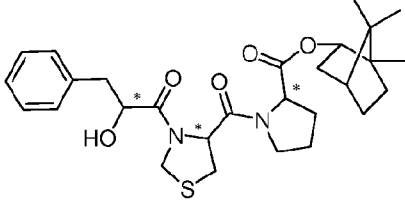
<p>221S-1 9</p>		<p>221S-2 0</p>	
<p>221S-2 1</p>		<p>221S-2 2</p>	
<p>221S-2 3</p>		<p>221S-2 4</p>	
<p>221S-2 5</p>		<p>221S-2 6</p>	
<p>221S-2 7</p>		<p>221S-2 8</p>	
<p>221S-2 9</p>		<p>221S-3 0</p>	

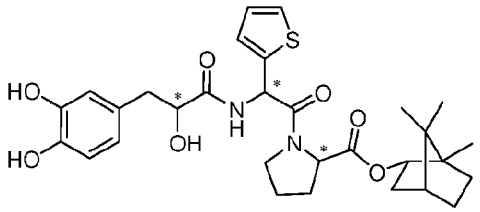
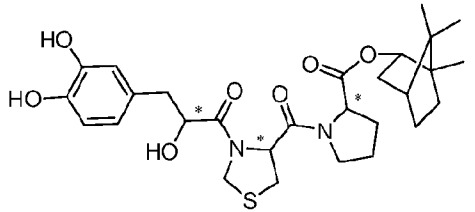
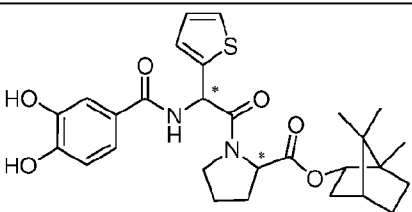
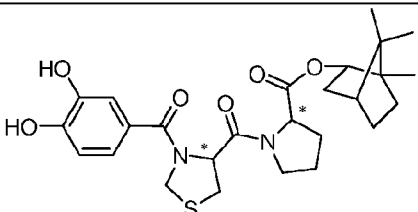
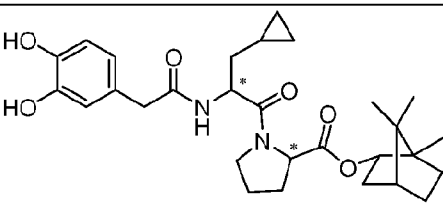
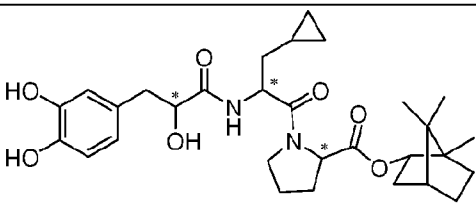
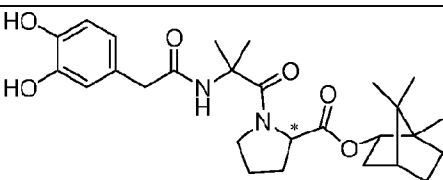
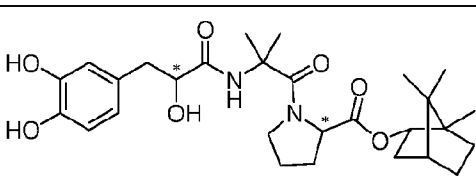
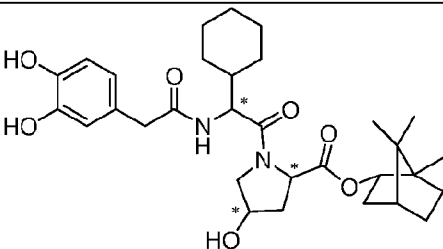
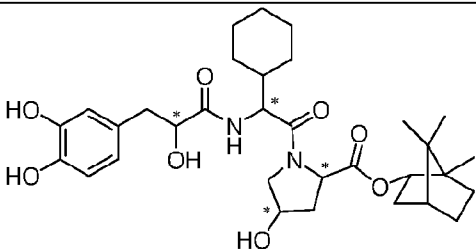
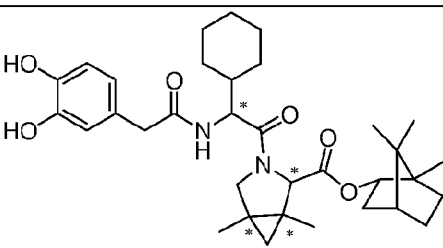
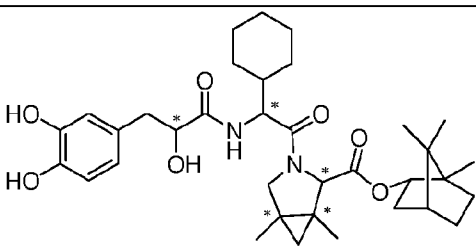
<p>221S-3 1</p>		<p>221S-3 2</p>	
<p>221S-3 3</p>		<p>221S-3 4</p>	
<p>221S-3 5</p>		<p>221S-3 6</p>	
<p>221S-3 7</p>		<p>221S-3 8</p>	
<p>221S-3 9</p>		<p>221S-4 0</p>	
<p>221S-4 1</p>		<p>221S-4 2</p>	
<p>221S-4 3</p>		<p>221S-4 4</p>	

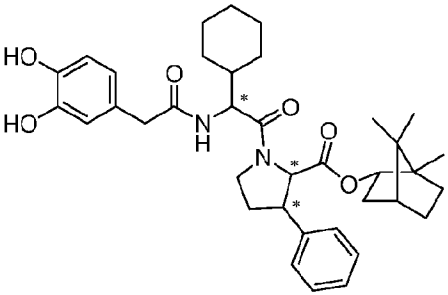
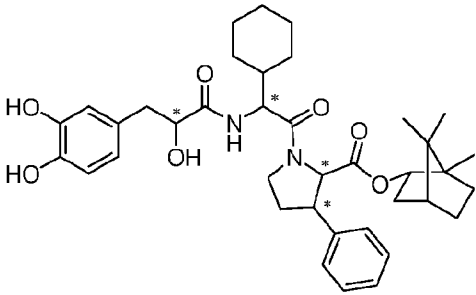
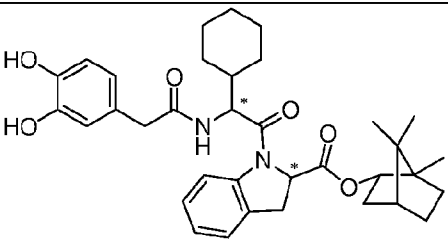
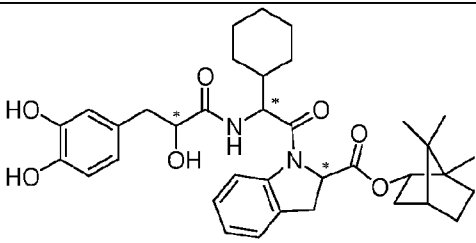
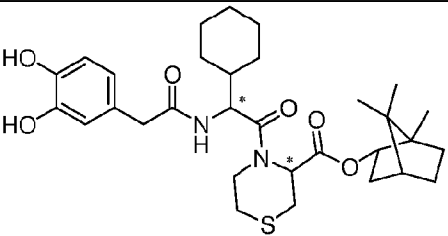
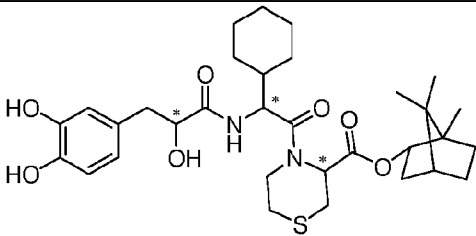
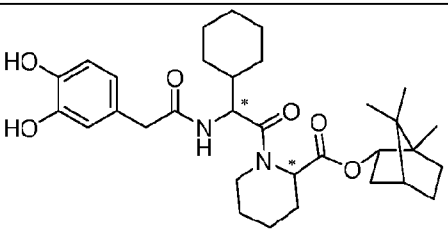
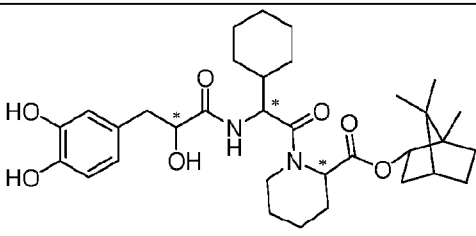
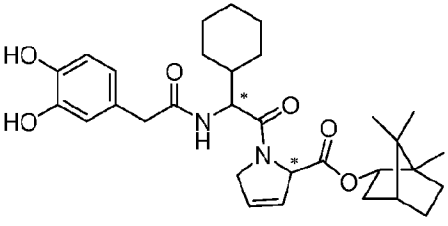
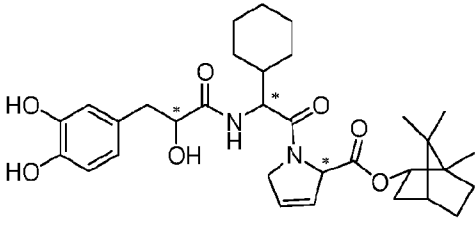
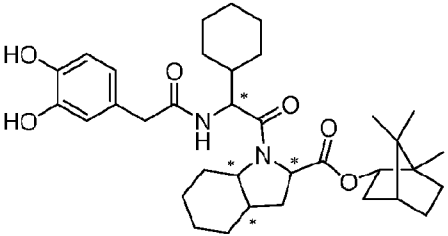
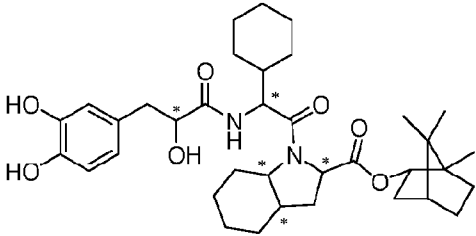
<p>221S-4 5</p>		<p>221S-4 6</p>	
<p>221S-4 7</p>		<p>221S-4 8</p>	
<p>221S-4 9</p>		<p>221S-5 0</p>	
<p>221S-5 1</p>		<p>221S-5 2</p>	
<p>221S-5 3</p>		<p>221S-5 4</p>	

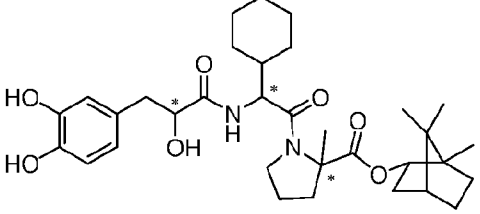
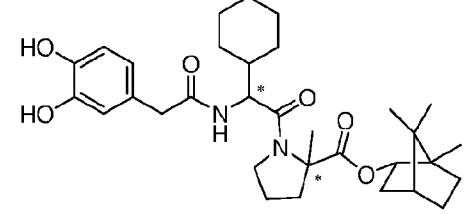
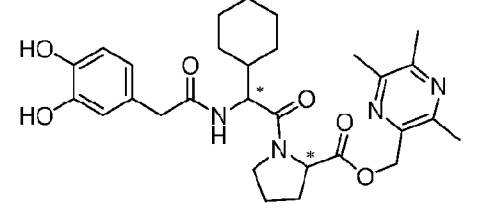
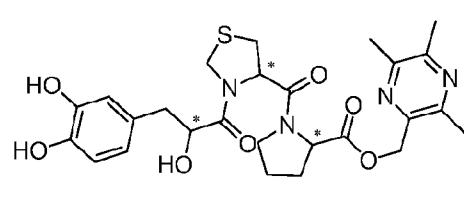
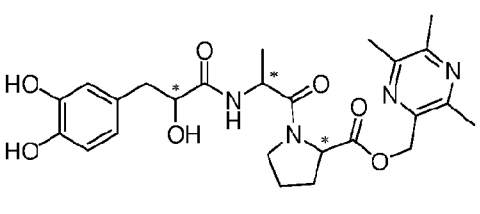
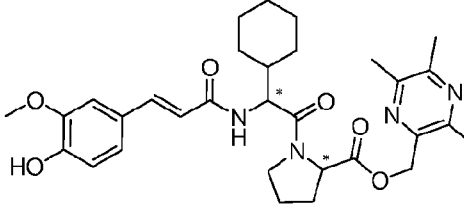
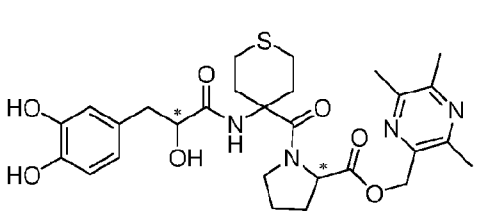
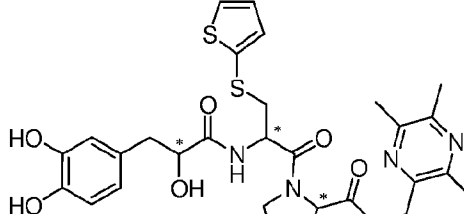
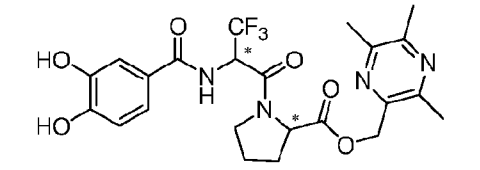
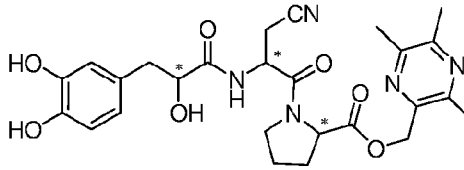
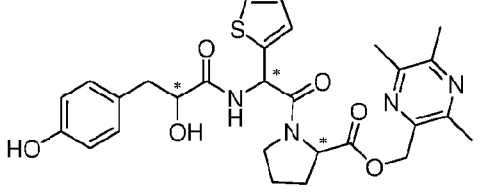
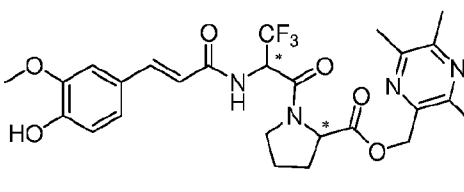
<p>221S-5 5</p>		<p>221S-5 6</p>	
<p>221S-5 7</p>		<p>221S-5 8</p>	
<p>221S-5 9</p>		<p>221S-6 0</p>	
<p>221S-6 1</p>		<p>221S-6 2</p>	
<p>221S-6 3</p>		<p>221S-6 4</p>	
<p>221S-6 5</p>		<p>221S-6 6</p>	
<p>221S-6 7</p>		<p>221S-6 8</p>	

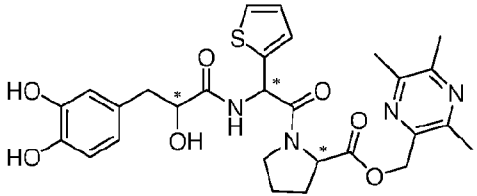
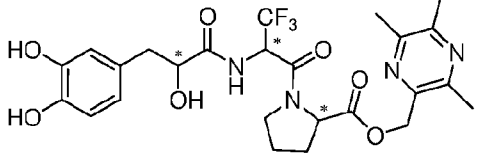
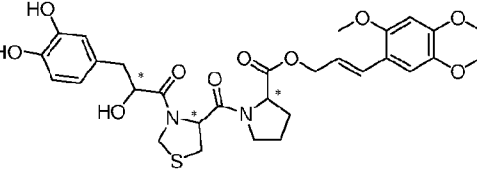
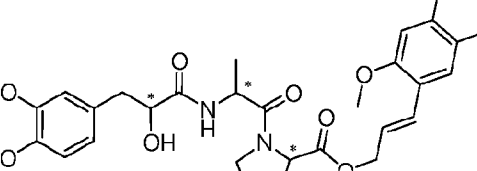
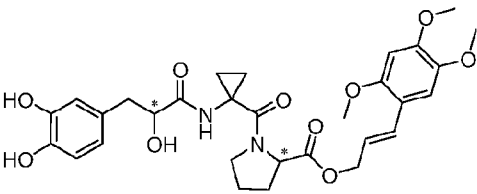
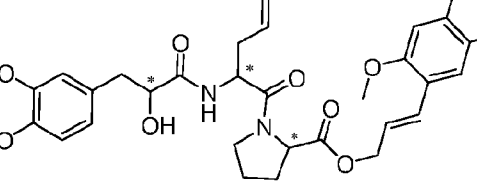
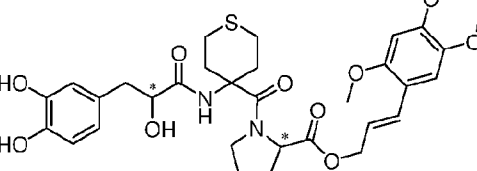
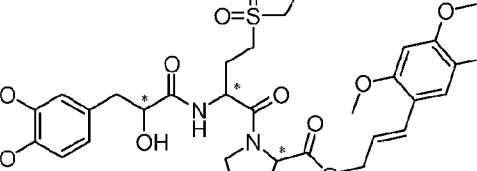
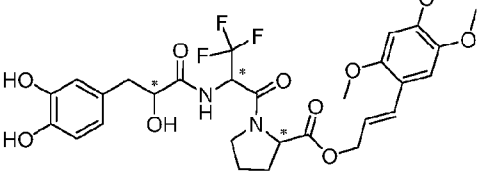
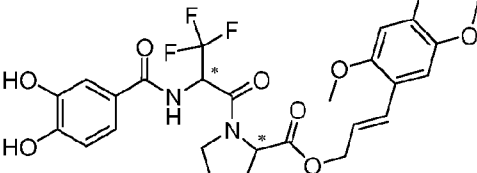
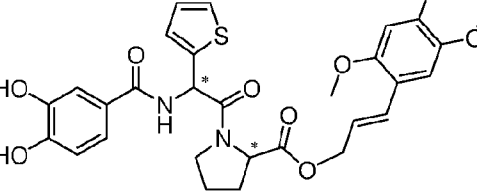
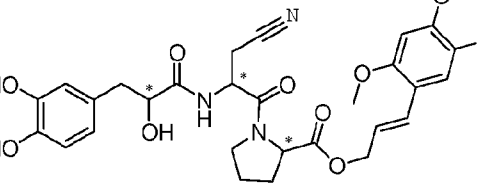
<p>221S-6 9</p>		<p>221S-7 0</p>	
<p>221S-7 1</p>		<p>221S-7 2</p>	
<p>221S-7 3</p>		<p>221S-7 4</p>	
<p>221S-7 5</p>		<p>221S-7 6</p>	
<p>221S-7 7</p>		<p>221S-7 8</p>	

<p>221S-7 9</p>		<p>221S-8 0</p>	
<p>221S-8 1</p>		<p>221S-8 2</p>	
<p>221S-8 3</p>		<p>221S-8 4</p>	
<p>221S-8 5</p>		<p>221S-8 6</p>	
<p>221S-8 7</p>		<p>221S-8 8</p>	
<p>221S-8 9</p>		<p>221S-9 0</p>	

<p>221S-9 1</p>		<p>221S-9 2</p>	
<p>221S-9 3</p>		<p>221S-9 4</p>	
<p>221S-9 5</p>		<p>221S-9 6</p>	
<p>221S-9 7</p>		<p>221S-9 8</p>	
<p>221S-9 9</p>		<p>221S-1 00</p>	
<p>221S-1 01</p>		<p>221S-1 02</p>	

<p>221S-1 03</p>		<p>221S-1 04</p>	
<p>221S-1 05</p>		<p>221S-1 06</p>	
<p>221S-1 07</p>		<p>221S-1 08</p>	
<p>221S-1 09</p>		<p>221S-1 10</p>	
<p>221S-1 11</p>		<p>221S-1 12</p>	
<p>221S-1 13</p>		<p>221S-1 14</p>	

<p>221S-1 15</p>		<p>221S-1 16</p>	
<p>221S-1 17</p>		<p>221S-1 18</p>	
<p>221S-1 19</p>		<p>221S-1 20</p>	
<p>221S-1 21</p>		<p>221S-1 22</p>	
<p>221S-1 23</p>		<p>221S-1 24</p>	
<p>221S-1 25</p>		<p>221S-1 26</p>	

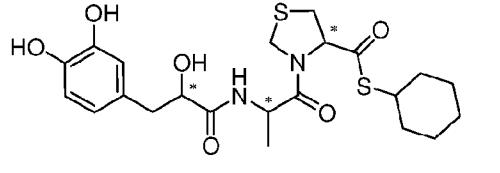
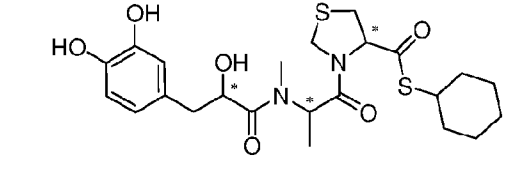
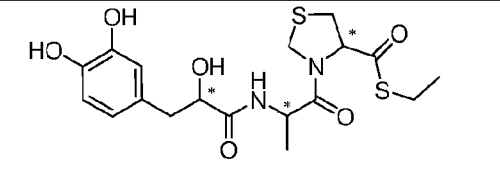
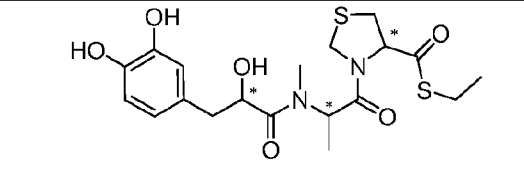
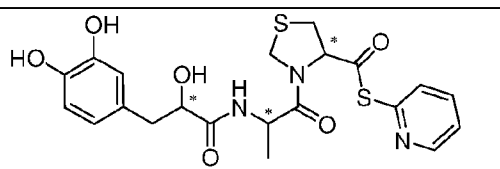
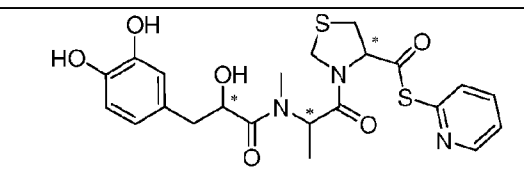
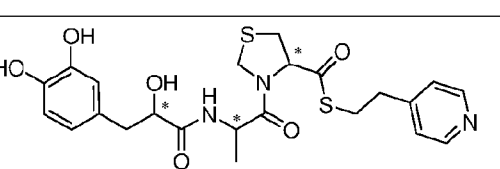
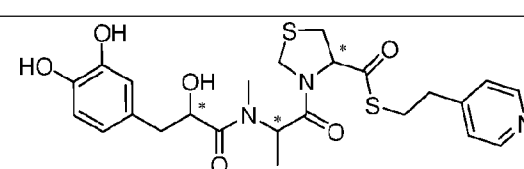
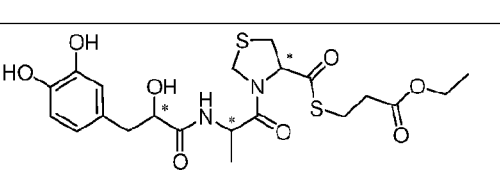
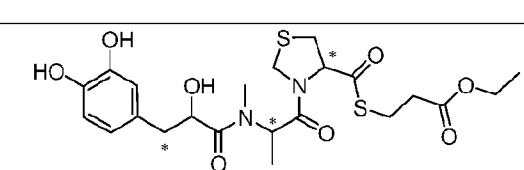
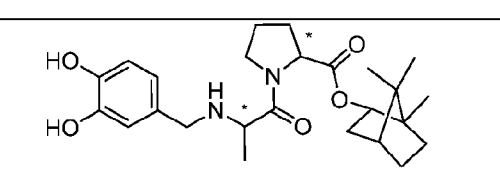
<p>221S-1 27</p>		<p>221S-1 28</p>	
<p>221S-1 29</p>		<p>221S-1 30</p>	
<p>221S-1 31</p>		<p>221S-1 32</p>	
<p>221S-1 33</p>		<p>221S-1 34</p>	
<p>221S-1 35</p>		<p>221S-1 36</p>	
<p>221S-1 37</p>		<p>221S-1 38</p>	

<p>221S-1 39</p>		<p>221S-1 40</p>	
<p>221S-1 41</p>		<p>221S-1 42</p>	
<p>221S-1 43</p>		<p>221S-1 44</p>	
<p>221S-1 45</p>		<p>221S-1 46</p>	
<p>221S-1 47</p>		<p>221S-1 48</p>	
<p>221S-1 49</p>		<p>221S-1 50</p>	
<p>221S-1 51</p>		<p>221S-1 52</p>	

221S-1 53		221S-1 54	
221S-1 55		221S-1 56	
221S-1 57		221S-1 58	
221S-1 59		221S-1 60	
221S-1 61		221S-1 62	
221S-1 63		221S-1 64	
221S-1 65		221S-1 66	
221S-1 67		221S-1 68	

221S-1 69		221S-1 70	
221S-1 71		221S-1 72	
221S-1 73		221S-1 74	
221S-1 75		221S-1 76	
221S-1 77		221S-1 78	
221S-1 79		221S-1 80	
221S-1 81		221S-1 82	
221S-1 83		221S-1 84	

221S-1 85		221S-1 86	
221S-1 87		221S-1 88	
221S-1 89		221S-1 90	
221S-1 91		221S-1 92	
221S-1 93		221S-1 94	
221S-1 95		221S-1 96	
221S-1 97		221S-1 98	
221S-1 99		221S-2 00	

221S-2 01		221S-2 02	
221S-2 03		221S-2 04	
221S-2 05		221S-2 06	
221S-2 07		221S-2 08	
221S-2 09		221S-2 10	
221S-2 11			

5 其中，“\*”代表手性中心，含有“\*”的所述化合物包含该结构式的所有手性构型同分异构体。

本发明还提供了上述化合物中 Y 为氧时的化合物的水解产物。

本发明同时还提供了上述化合物的对映体、互变异构体、立体异构体、旋转异构体、非对映异构体或外消旋体。

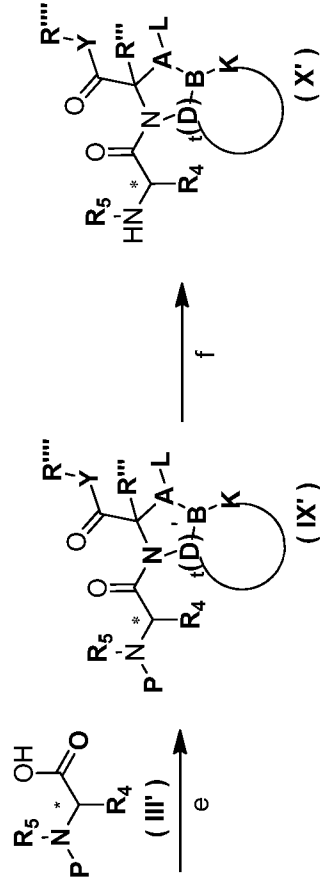
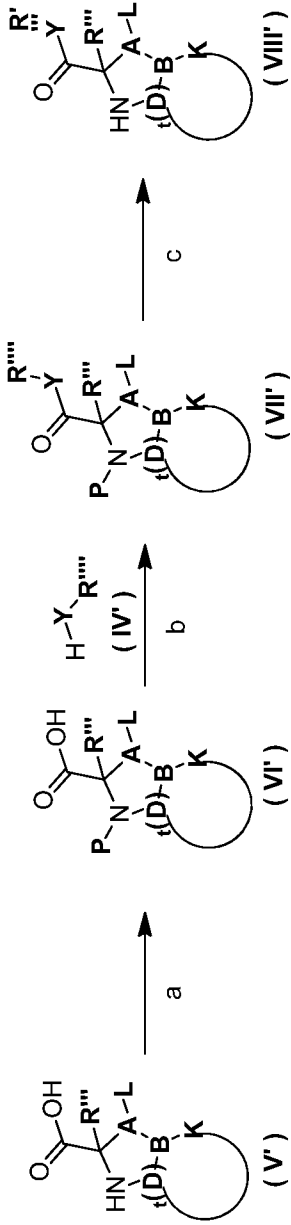
10 本发明同时又提供了上述化合物药学上可接受的盐和药学上可接受的酯，所述药学上可接受的盐包括药学上可接受的酸式盐和药学上可接受的碱式盐，所述药学上可以接受的酸式盐包括下列酸中其中之一所形成的盐：硫酸、硫酸氢、盐酸、氢溴

5 酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸、甲酸、乙酸、丙  
酸、丁酸、丙酮酸、马来酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、苯甲酸、樟脑  
酸、富马酸、草酸、琥珀酸、樟脑磺酸、顺丁烯二酸、水杨酸或  $\alpha$ -乳酸；所述药学  
上可以接受的碱式盐包括下列碱中其中之一所形成的盐：锂、钠、钾等碱金属，镁、  
10 钙、等碱土金属，氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化锂、氢化钠、丁基锂、铵、  
三乙胺、二异丙基乙基胺、鸟氨酸、精氨酸、赖氨酸或组氨酸；所述药学上可接受  
的酯包括化合物中羟基或酚羟基与酸形成的酯。

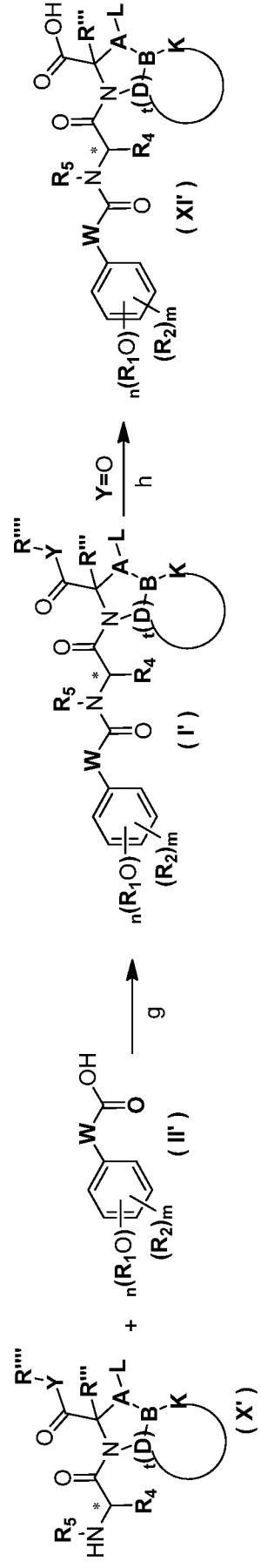
本发明同时又提供了上述化合物的溶剂化混合物，所述溶剂为水、甲醇、乙醇、  
异丙醇、丁醇、乙酸乙酯和 DMSO 中的一种或两种以上的组合。

5 本发明同时提供了上述的化合物的制备方法，其特征在于，制备方法包括：

(1)

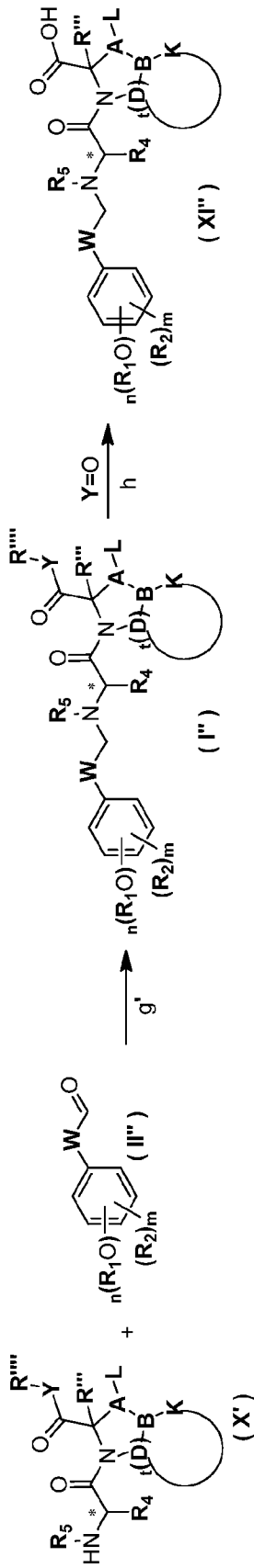


(2)



10 或者，

5 (2')



其中，

Y选自氮或硫时，步骤(2)合成至化合物(I')或者，步骤(2')合成至化合物(I'')

10 A、B、D、L、K、n、m、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R'<sub>1</sub>'、R'<sub>2</sub>'、R'<sub>3</sub>'、R'<sub>4</sub>'、R'<sub>5</sub>'、t、W、Y如权利要求1-7中任一权利要求所述；

a: α-氨基酸氨基保护方法；P表示合适的保护基，P选自叔丁氧羰基(Boc)、烯丙氧甲酰基(Alloc)、苄氧羰基、三苯甲基、苄氧基甲基、苄氧羰基(Fmoc)、邻苯二甲酰基、连二硫代丁二酰基、甲氧甲酰基、乙氧甲酰基、苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、2-(三甲基硅)乙磺酰基、苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)或烯丙基；

b: 肽键合成条件；

15 c: 与步骤a相对应的脱保护方法；

e: 方法同b；

f: 方法同c；

g: 方法同b；

g': 还原胺化；

5 h: 酯水解条件;

其中, “\*” 代表手性中心, 含有 “\*” 的所述化合物包含该结构式的所有手性构型同分异构体。

5 本发明另一方面提供了上述化合物用于制备预防、治疗或延缓高血压及其并发症药物的应用，所述并发症包括：冠心病、心绞痛、急性心力衰竭、慢性充血性心力衰竭、心肌梗塞及其后遗症、充血性心脏病、心肌缺血、心肌炎、心肌纤维化、心肌肥大、动脉粥样硬化、良性小动脉肾硬化症、恶性小动脉肾硬化症、血管生长异常和重塑、血管发生相关的疾病（如新血管黄斑变性）、醛固酮过多症、心律失常、肾病、糖尿病、脑卒中、血栓症、肾衰竭（如：糖尿病肾病）、  
10 高血脂、肥胖症、高血糖、视网膜动脉硬化症、高血压眼底病变中的一种或几种。

本发明另一方面又提供了一种药物组合物，该药物组合物包括：上述的化合物、权利要求 1-8 中任何一项所述的化合物药学上可接受的盐、上述的化合物药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂。

15 本发明另一方面还提供了上述药物组合物用于制备预防、治疗或延缓高血压及其并发症药物的应用，所述并发症包括：冠心病、心绞痛、心力衰竭（急性或慢性充血性心力衰竭）、心肌梗塞及其后遗症、充血性心脏病、心肌缺血、心肌炎、心肌纤维化、心肌肥大、动脉粥样硬化、良性小动脉肾硬化症、恶性小动脉肾硬化症、血管生长异常和重塑、血管发生相关的疾病（如新血管黄斑变性）、  
20 醛固酮过多症、心律失常、肾病、糖尿病、脑卒中、血栓症、肾衰竭（如：糖尿病肾病）、高血脂、肥胖症、高血糖、视网膜动脉硬化症、高血压眼底病变中的一种或几种。

25 本发明涉及的一类化合物具有抑制血管紧张素转化酶的生物活性，其本身及其药物组合物对高血压以及其他心脑血管系统疾病的预防与治疗方面的作用。

### 附图说明

图 1 为血管紧张素转化酶的浓度与 OD450nm 值得二次曲线拟合图；

图 2 为 SHR 大鼠灌胃 221S-1a 6 小时动脉收缩压变化情况；

图 3 为 SHR 大鼠灌胃不同剂量的 221S-1a (1#, 3#, 5#) 6 小时内动脉收缩压的

5 变化情况；

图 4 为 SHR 大鼠灌胃 221S-1a 7 天后 14 天内收缩压变化情况；

图 5 为 SHR 大鼠灌胃不同剂量的 221S-1a (2#, 4#, 6#) 14 天内动脉收缩压的变化情况。

10 具体实施方式

丹参（拉丁学名：Salvia miltiorrhiza Bunge）作为传统中药的中药组成部分，一直被用作治疗心脑血管类的疾病。近期，在治疗高血压方面，关于丹参的协同增效作用，已有多篇文献报道。（*Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **2011**, 34(10), 1596-1601.；*Phytotherapy Research*, **2010**, 24(5), 769-774.；*American Journal of Physiology*, **2007**, 292(5, Pt. 2), H2131-H2137.；中国临床康复, **2006**, 10(23), 73-75；*Medicinal and Aromatic Plants--Industrial Profiles*, **2000**, 14(Sage), 193-205.) 其中丹参类药物在联合普利类、沙坦类降压药，临床效果明显，特别是对高血压伴随糖尿病的患者作用显著。

20 丹参素是丹参水溶性提取物的主要成分，其邻苯二酚、乳酸结构，使其具有独特的抗氧化、保护心脑血管、促进血管舒张、降低血压等多种作用

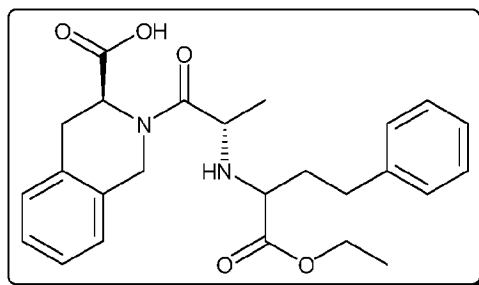
（Characterization of the Radical Scavenging and Antioxidant Activities of Danshensu and Salvianolic Acid B. *Food and Chemical Toxicology*, **2008**, 46(1), 73-81；丹参素对异丙肾上腺素损伤大鼠内皮血管活性的保护作用及机制研究. *中草药*, **2013**, 1: 59-64)。现已发现多酚类天然产物具有血管紧张素转化酶抑制的作用。（Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Effects by Plant Phenolic Compounds: A Study of Structure Activity Relationships. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, 61, 11832-11839.；Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme by Quercetin Alters the Vascular Response

5 to Brandykinin and Angiotensin I. *Pharmacology*, **2002**, 65, 182-186.;  
Ferulic Acid Improves Cardiovascular and Kidney Structure and Function  
in Hypertensive Rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2013**, 61, 240-249.; Tannic  
Acid, an Inhibitor for Renal Angiotensin Type 1 Receptor and Hypertension  
in Spontaneously Hypertensive Rats. *Endocr. Rev.* **2012**, 33, SAT-248.)  
10 本发明参考前期研究成果 (CN 1868998A,  $\beta$  - (3, 4-二羟基苯基) -  $\alpha$  -羟基丙酸  
冰片酯、其合成方法和用途), 将丹参素基团及其他酚酸类基团引入传统ACEI类  
药物骨架分子中, 并结合“君-使药对”及前药的设计思想, 同时引入冰片、薄  
荷醇等基团, 设计出一类新的潜在具有血管紧张素转化酶抑制剂性能的药物前导  
物。

15 本发明参考了已公开的血管紧张素转化酶抑制剂的化学结构, 如: 卡托普利、  
依那普利、赖诺普利、培哚普利、阿拉普利、地拉普利、喹那普利、雷米普利、  
西拉普利、贝那普利、福辛普利、佐芬普利、群多普利、咪达普利、替莫普利、  
螺普利及莫希普利。

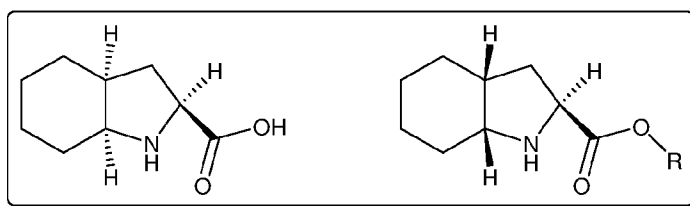
本发明还参考了已公开的关于血管紧张素转化酶抑制剂的专利文献, 如:  
20 Antihypertensive mercaptoacylamino acid derivatives and their use, (1980,  
EP 9898 A1), Preparation of converting enzyme inhibitor 5, 6-dihydro[1, 4]  
thiazino[4, 3-a]quinoline-1(2H), 4(4aH)-dione, (1981, US 4273927 A),  
[4R]-3-( $\omega$ -Aroylpropionyl)-4-thiazolidinecarboxylic acids and esters,  
(1983, US 4374249 A)。

25 也参考了, 1993年, WO 9302679 A1, Method of treating premenstrual  
syndrome by administration of an angiotensin-converting enzyme  
inhibitor, 其公开了下面的化合物:



5

也参考了，2007年，US 20070032661 A1, Process for the preparation of intermediates of perindopril, 其公开了下面的化合物：



在本发明全文中，除非另外说明，以下名称或术语的定义适用于本发明的所有内容：

术语“烷基”意指为直链或支链脂肪烃基，包含 1-15 个碳原子，优选的烷基含有 1-6 个碳原子。包括，但不限于，甲基、乙基、丙基、异丙基、

术语“取代烷基”意指烷基基团被一个或多个取代基取代，取代基团可以相同，也可以不相同，各取代基可独立选自烷基、环烷基、芳基、氰基、硝基、卤素、烷氧基、氨基、烷基取代的 1-3 级氨基或环烷基取代的 1-3 级氨基、羟基、巯基、烷硫基、烷基酮基、羧基。

术语“烯基”意指含有至少一个 C=C 双键的脂肪烃基，可为直链或支链或环链，包含 2 至 15 个碳原子。优选的含有烯基的烃链具有 2-8 个碳原子。

术语“取代烯基”意指该烯基基团可以被一个或多个取代基取代，取代基团可以相同，也可以不相同，各取代基可独立选自烷基、环烷基、芳基、氰基、硝基、卤素、烷氧基、氨基、烷基取代的 1-3 级氨基或环烷基取代的 1-3 级氨基、羟基、巯基、烷硫基、烷基酮基、羧基。

术语“炔基”意指含有至少一个 C≡C 三键的脂肪烃基，可为直链或支链或

20

5 环链，包含 2 至 15 个碳原子。优选的含有炔基的烃链具有 2-8 个碳原子。

术语“取代炔基”意指该炔基基团可以被一个或多个取代基取代，取代基团可以相同，也可以不相同，各取代基可独立选自烷基、环烷基、芳基、氰基、硝基、卤素、烷氧基、氨基、烷基取代的 1-3 级氨基或环烷基取代的 1-3 级氨基、羟基、巯基、烷硫基、烷基酮基、羧基。

10 术语“芳基”意指芳香族单环或多环结构，包含 6-14 的碳原子，优选 6-12 个碳原子。

术语“取代芳基”意指该芳基基团可以被一个或多个取代基取代，取代基团可以相同，也可以不相同，各取代基可独立选自烷基、环烷基、芳基、氰基、硝基、卤素、烷氧基、氨基、烷基取代的 1-3 级氨基或环烷基取代的 1-3 级氨基、15 羟基、巯基、烷硫基、烷基酮基、羧基。

术语“杂芳基”意指芳香族单环或多环结构，其中一个或多个环上的碳原子被其他元素取代，该其他元素包含但不限于氮、氧、硫，包含 5-14 的碳原子，20 优选 5-12 个碳原子。优选的杂芳基包含但不限于：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡咯基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、

术语“取代杂芳基”意指该杂芳基基团可以被一个或多个取代基取代，取代基团可以相同，也可以不相同，各取代基可独立选自烷基、环烷基、芳基、氰基、硝基、卤素、烷氧基、氨基、烷基取代的 1-3 级氨基或环烷基取代的 1-3 级氨基、25 羟基、巯基、烷硫基、烷基酮基、羧基。优选的取代芳烷基包含但不限于：川芎嗪醇基。

术语“芳烷基”意指芳基-烷基基团。芳基、烷基如上文所述，优选的芳烷基包含但不限于：苄基、苯乙基。

术语“取代芳烷基”意指该芳烷基基团可以被一个或多个取代基取代，取代基团可以相同，也可以不相同，各取代基可独立选自烷基、环烷基、芳基、氰基、

5 硝基、卤素、烷氧基、氨基、烷基取代的 1-3 级氨基或环烷基取代的 1-3 级氨基、羟基、巯基、烷硫基、烷基酮基、羧基。优选的取代芳烷基包含但不限于：对甲基苄基、细辛醇基。

术语“环烷基”意指非芳香族单环或多环结构，一般包含 3 至 10 个碳原子。优选的环烷基包含 3-7 个碳原子环结构但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环  
10 己基、环庚基。

术语“取代环烷基”意指该环烷基基团可以被一个或多个取代基取代，取代基团可以相同，也可以不相同，各取代基可独立选自烷基、芳基、氰基、硝基、卤素、烷氧基、氨基、烷基取代的 1-3 级氨基或环烷基取代的 1-3 级氨基、羟基、巯基、烷硫基、烷基酮基、羧基。优选的取代环烷基包含 3-7 个碳原子环结构但  
15 不限于：右旋冰片基、左旋薄荷醇基、降冰片基。

术语“卤素”意指氟、氯、溴、碘。优选的卤素包含氟、氯、溴。

术语“杂环基”意指非芳香族的饱和单环或多环系统，环系原子一般在 10 个原子以内，优选 4-10 个还原子，其中除碳原子外还含有一个或多个非碳原子，如氮、氧、硫原子，他们可以单独或组合存在。其中，在环系统中不存在相邻的  
20 氧-氧、氧-硫或硫-硫基团。优选的杂环基包含但不限于：哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、哌啶基、吡咯基等。

术语取代“杂环基”意指该杂环基基团可以被一个或多个取代基取代，取代基团可以相同，也可以不相同，各取代基可独立选自烷基、芳基、氰基、硝基、卤素、烷氧基、氨基、烷基取代的 1-3 级氨基或环烷基取代的 1-3 级氨基、羟基、  
25 巯基、烷硫基、烷基酮基、羧基。优选的取代杂环基包含但不限于：*N*-甲基哌嗪基、3-氟哌啶基、2, 6-二甲基吗啉基、2-甲基吡咯基等。

术语“杂芳烷基”意指杂芳基烷基基团，杂芳基与烷基如上所述。优选的杂芳基烷基包含但不限于：2-吡啶甲基，3-吡啶甲基，4-吡啶甲基。

术语“酰基”意指烷基-C(O)-、取代烷基-C(O)-、环烷基-C(O)-、取代环烷

5 基-C(O)-、杂环基-C(O)-。各基团如上文所述，优选的酰基包含但不限于：乙酰基、丙酰基、环丁酰基。

术语“芳酰基”意指芳基-C(O)-、取代芳基-C(O)-。各基团如上文所述，优选的酰基包含但不限于：苯甲酰基、对甲基苯甲酰基。

10 术语“烷氧基”意指烷基-O-、取代烷基-O-。各基团如上文所述。优选的烷氧基包含但不限于：甲氧基、乙氧基、异丙基、右旋冰片氧基、左旋薄荷醇氧基、2,3,4-三甲氧基苯-2'-烯基丙氧基（细辛醇氧基）、川芎嗪氧基。

术语“芳烷氧基”意指芳烷基-O-、取代芳烷基-O-。各基团如上文所述。优选的芳烷氧基包含但不限于：苯甲氧基、2,3,4-三甲氧基苯-2'-烯基丙氧基（细辛醇氧基）。

15 术语“芳氧基”意指芳基-O-、取代芳基-O-。各基团如上文所述。优选的芳氧基包含但不限于：苯氧基、对甲基苯氧基。

术语“烷硫基”意指烷基-硫-基团，其中烷基部分如上所述。优选的烷硫基包含但不限于：甲硫基、乙硫基、丙硫基。

20 术语“芳烷硫基”意指芳烷基-硫-基团，其中芳烷基基团如上所述。优选的芳烷硫基包含但不限于：苯甲硫基、苯乙硫基。

术语“芳硫基”意指芳基-硫-基团，其中芳基基团如上所述。优选的芳硫基包含但不限于：苯硫基。

术语“烷基磺酰基”意指烷基-S(O<sub>2</sub>)-基团。烷基如上文所述。优选的烷基磺酰基包含但不限于：甲基磺酰基、乙基磺酰基。

25 术语“芳基磺酰基”意指芳基-S(O<sub>2</sub>)-基团。芳基如上文所述。优选的芳基磺酰基包含但不限于：苯磺酰基、萘磺酰基。

术语“至少一种”意指一种或多种。

术语“取代的”指选自指定的基团代替在指定的原子上的一個或多个氢，并符合指定原子的正常价态，且产生的化合物稳定。

5 术语“任意取代的”指根据需要，在满足取代的条件下，选用指定的基团、原子团或部分取代。

### 3. 盐、溶剂化合物

本发明所设计的三肽及其类似物还包含其“前药”、“溶剂合物”、“盐”（包括：“酸式盐”、“碱式盐”和内盐）和“酯”。这些三肽类化合物的“前药”、“溶剂合物”和“盐”均在本发明范围内。其中，“溶剂合物”和“盐”等同于相应化合物的游离形式。

其中，术语“前药”意指药物前体的化合物，可通过代谢或体内化学转化成为通式（I）的化合物或其盐或其溶剂合物或其酯。

15 其中，术语“溶剂合物”意指本发明化合物与一种或多种溶剂分子的物理缔合。该物理缔合涉及各种程度的离子和共价键结合，包括氢键、范德华力等作用。其中，“溶剂合物”由两部分组成：溶液相和可分离溶剂合物两者。适当的溶剂合物包含但不限于：水合物、甲醇合物、乙醇、DMSO、乙酸乙酯合物。

术语“盐”包括酸式盐、碱式盐和内盐。意指本发明中设计的三肽类化合物（通式（I））与无机酸或有机酸所形成的酸式盐，与无机碱或有机碱所形成的碱式盐，以及三肽类化合物（通式（I））中含有的碱性基团（如氨基、胍基、咪唑基、吡啶基等）与酸性基团（如羧酸、烷基磺酸、磷酸等）所形成的内盐。

其中，形成酸式盐的酸包含但不限于以下酸：

25 硫酸、硫酸氢、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、丙酮酸、马来酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、苯甲酸、樟脑酸、富马酸、草酸、琥珀酸、樟脑磺酸、顺丁烯二酸、水杨酸和 $\alpha$ -乳酸。此外，由 P. Stahl, Camille G. 编辑的《Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use》，2002, Zurich: Wiley-VCH 中介绍的药学上可以接受的形成盐的酸也可引用结合到本发明专利中。

5 其中，形成碱式盐的碱包含但不限于以下碱：

锂、钠、钾等碱金属，镁、钙、等碱土金属，氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氯化锂、氯化钠、丁基锂、铵、三乙胺、二异丙基乙基胺、鸟氨酸、精氨酸、赖氨酸、组氨酸等碱性氨基酸。

另外，本发明三肽类化合物所形成的药学上可以接受的酯，意指化合物中的  
10 羟基或酚羟基与羧酸（包含但不限于：烷基羧酸、取代烷基羧酸、芳基羧酸、取代芳基羧酸、芳烷基羧酸、取代芳烷基羧酸、环烷基羧酸、取代环烷基羧酸、杂环基羧酸、杂芳烷基羧酸，例如：乙酸酯、丙酸酯、苯甲酸酯、烟酸酯）形成的羧酸酯；还包括，化合物中的羟基或酚羟基与磺酸（包含但不限于：烷基磺酸、芳基磺酸、取代芳基磺酸酯，例如：甲磺酸酯、苯磺酸酯、对甲基苯磺酸酯）形  
15 成的磺酸酯；还包括，化合物中的羟基或酚羟基与氨基酸（包含但不限于： $\alpha$ -氨基酸、 $\beta$ -氨基酸、 $\omega$ -氨基酸，例如丙氨酸酯、谷氨酸酯）形成的酯；还包括，化合物中的羟基或酚羟基与磷酸、单烷基磷酸、二烷基磷酸、亚磷酸（例如亚磷酸二乙酯）形成的磷酸酯。

另外，本发明三肽化合物及其药学上可接受的（无毒性、生理学上可接受的）  
20 “溶剂合物”、“盐”（包括：“酸式盐”、“碱式盐”和内盐）、“酯”，还有相关的“前药”，所涉及的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体和外消旋体均在本发明范围之内。

另外，在合成过程中可能保护所关注分子上的敏感或反应性的基团。代表性的保护基在 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts “Protective Groups in Organic  
25 Synthesis” John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999 中叙述，其全部内容引入本发明作为参考。可以利用本领域公知的方法添加或去除相应的保护基。

#### 4. 药物组合物

术语“组合物”意指涵盖包含特定量的特定成分的产品，以及由特定量的特定成分的组合直接或间接形成的任何产品。

5 “哺乳动物”意指人及其他哺乳动物。

“患者”包括人和动物。

“有效量”意指本发明所述的化合物或药物组合物的量在抑制血管紧张素转化酶上是有效的，并因此产生所需的预防、治疗、改善或抑制的效果。

10 “药学上可以接受的载体”意指具有用于配制本发明组合物的足够纯度和质量的化合物和组合物，在适当地给动物或人时，不产生不良反应，用作药物的载体。

“药学上可以接受的稀释剂”意指具有用于配制本发明组合物的足够纯度和质量的化合物和组合物，在适当地给动物或人时，不产生不良反应，用作药物的稀释剂。

15 药用组合物一般至少包括一种本发明化合物和一种或一种以上的药学上可接受的载体。其中，固体剂型可包含：填充剂（如淀粉、微晶纤维素、蔗糖、葡萄糖、乳糖、山梨醇、甘露糖醇等）、粘合剂（明胶、羧甲基纤维素、海藻酸盐、阿拉伯胶）、保湿剂（甘油）、崩解剂（碳酸钙、淀粉、琼脂、海藻酸）、溶解延迟剂（石蜡）、吸收促进剂（季铵盐化合物）、湿润剂（十六醇、单硬脂酸甘油酯）、  
20 吸附剂（高岭土、膨润土）、润滑剂（滑石粉、固体聚乙二醇、硬脂酸钾、钙或镁盐、月桂基硫酸钠，其中水溶性润滑剂包括：氯化钠、乙酸钠、苯甲酸钠油酸钠）、着色剂（粘土、氧化铝）及缓冲剂。

本发明的化合物可按照常规制药工艺制成合适的剂型，如片剂、胶囊。

## 5. 病症和疾病

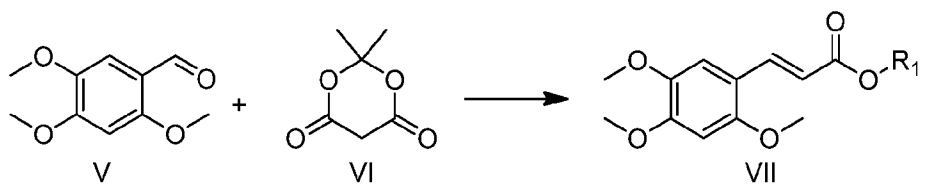
25 本发明的化合物（I）及其药学上可接受的（无毒性、生理学上可接受的）盐、酯、药物组合物适用于预防、治疗或延缓以下心脑血管疾病特别是与高血压相关及其并发症。

所述病症和疾病包括：高血压、冠心病、心绞痛、心力衰竭（急性或慢性充血性心力衰竭）、心肌梗塞及其后遗症、充血性心脏病、心肌缺血、心肌炎、心

- 5 肌纤维化、心肌肥大、动脉粥样硬化、良性小动脉肾硬化症、恶性小动脉肾硬化症、血管生长异常和重塑、血管发生相关的疾病（如新血管黄斑变性）、醛固酮过多症、心律失常、肾病、糖尿病、脑卒中、血栓症、肾衰竭（如：糖尿病肾病）、高血脂、肥胖症、高血糖、视网膜动脉硬化症、高血压眼底病变中的一种或几种。

### 6. 本发明中所涉及的细辛醇制备方法包括：

- 10 (1) 化合物 V 与化合物 VI 在脂肪醇的存在下经催化剂催化反应得到化合物 VII：



其中 R<sub>1</sub> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 的直链或支链烷基；

- (2) 还原化合物 VII 得到化合物 VIII：



15

- 步骤 (1) 是将化合物 VI 与脂肪醇先在二甲苯、甲苯或苯中回流反应 3-12 小时，进一步可选 4-10 个小时，冷却至室温后，加入 2,4,5-三甲氧基苯甲醛（化合物 V）与催化剂，再回流反应 5-24 小时，进一步可选 8-14 小时，得到化合物 VII；步骤 (1) 中所使用的脂肪醇为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇、正戊醇和异戊醇中的一种或其中任意组合，进一步可选甲醇和乙醇；中的一种或其中任意组合脂肪醇与化合物 VI 的摩尔比率在 1:1~1:10，进一步可选脂肪醇与化合物 VI 的摩尔比率为 1:1~1:4；所用的催化剂为吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、哌啶和四氢吡咯中的一种或其中任意组合；催化剂与 2,4,5-三甲氧基苯甲醛的摩尔比率在
- 20

5 0.1:1~2:1。

步骤(2)所用还原剂为硼氢化钠、二氢双(2-甲氧乙氧基)铝酸钠、氢化铝锂或二异丁基氢化铝；还原剂与化合物 VII 的比率为 1:1~10:1；所用溶剂为四氢呋喃、1,4 二氧六环、二甲基乙二醚、甲苯、苯、二甲苯、乙醚、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷、四氯甲烷和正己烷中的一种或其中任意组合；反应温度在-78℃~25℃；反应时间在 0.5~24 小时之间。

**缩写：**

- EDCI 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐
- DCC 二环己基碳二亚胺
- Alloc 烯丙氧甲酰基
- 15 Fmoc 芴甲氧羰基
- Bn 苄基三苯甲基
- Tr 三苯甲基
- T3P® 1-丙基磷酸酐
- HOBt 1-羟基苯并三氮唑
- 20 THF 四氢呋喃
- EtOAc 乙酸乙酯
- MeOH 甲醇
- EtOH 乙醇
- TFA 三氟乙酸
- 25 DCM 二氯甲烷
- DIPEA 二异丙基乙胺
- DMF *N,N*-二甲基乙酰胺
- DMSO 二甲基亚砷
- DMAP 4-*N,N*-二甲基吡啶

5 HATU 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯

PyBOP 1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐

Boc 叔丁氧羰基

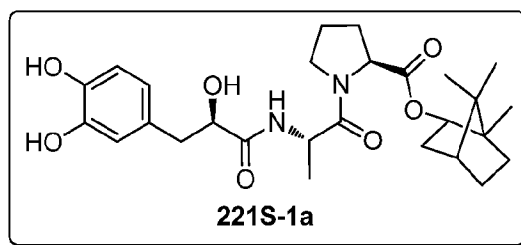
Cbz 苄氧羰基

NMR 核磁共振

10 MS 质谱

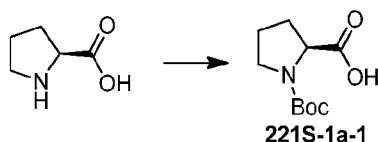
以下提供制备和实例加以说明本发明的具体实施例。除非特别说明，否则这些具体实施例并不打算以任何方式限制本发明的范围，其实施例中使用的各种原料、方法完全在本领域技术人员的知识范围内。

### 实施例 1:



15

#### 步骤一:

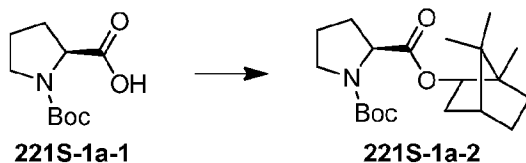


20 1000 毫升三口烧瓶，带温度计，分别加入 L-脯氨酸 (115.1g, 1.0mol)、1,4-二氧六环 (300mL)、2mol/L 氢氧化钠水溶液 (400mL)，冷却至 0°C，搅拌 10 分钟，再滴加二碳酸二叔丁酯 (283.8g, 1.3mol) (60 分钟内滴完)，缓慢升温，室温下搅拌 6 小时或过夜。反应液用 4mol/L 稀盐酸调节 pH=4，用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，得 221S-1a-1 白色固体

25 189.2 克，产率 88%。

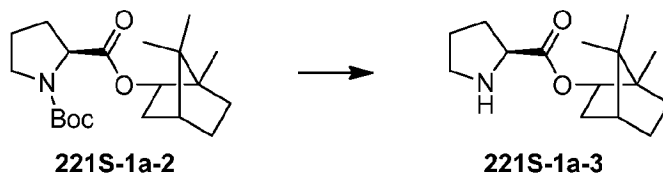
#### 步骤二:

5



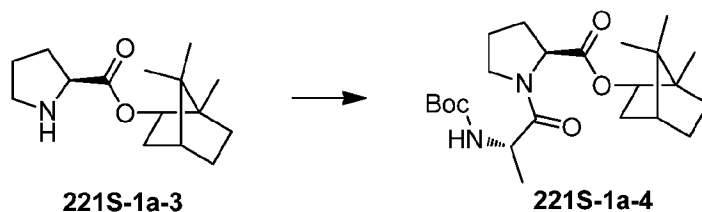
500 毫升三口烧瓶，带温度计，分别加入 221S-1a-1 (2.15g, 10mmol)、四氢呋喃 (35mL)、D-冰片 (1.39g, 9mmol)、DMAP (0.12g, 1mmol)，冷却至 0°C，搅拌 5 分钟，分步加入 EDCI (2.30g, 12mmol) (15 分钟内加完)，缓慢升温，室温下 24 小时。反应液用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，所得固体经硅胶色谱柱分离得到 2.28 克 221S-1a-2，产率 60%。

### 步骤三：



500 毫升单口烧瓶，分别加入 221S-1a-2 (3.51g, 10mmol)、三氟乙酸 (8mL)、二氯甲烷 (16mL)，氮气保护下，室温搅拌 5 小时，减压浓缩后，加入乙酸乙酯 (50mL)，水 (50mL)，饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL)，萃取分离 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩，得到浅黄色油状物或半固体 221S-1a-3 2.2 克，产率 88%。产品无须进一步纯化，直接进入下一步反应。

### 步骤四：



250 毫升单口烧瓶，分别加入 221S-1a-3 (2.51g, 10mmol)、*N*-Boc-Ala (2.08g, 11mmol)、二氯甲烷 (50mL)，HOBT (1.49g, 11mmol)，EDCI (2.30g, 12mmol)，氮气保护下，室温搅拌过夜，减压浓缩后，加入乙酸乙酯 (50mL)，水 (50mL)，

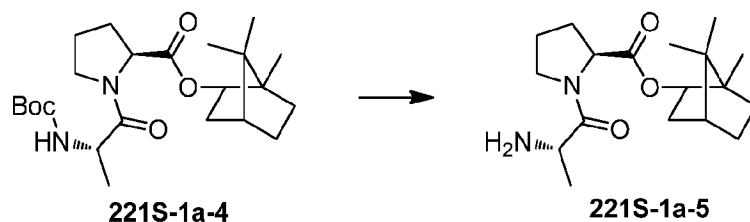
20

- 5 饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL), 萃取分离 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶色谱柱分离得到浅黄色油状物 221S-1a-4 3.85 克, 产率 91.2%。

MS  $m/z=[M+1]423.2900$

- <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 8.4, 3.9$  Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 3H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.67 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.33 - 1.21 (m, 3H), 1.03 (dd,  $J = 13.8, 3.3$  Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

15 **步骤五:**

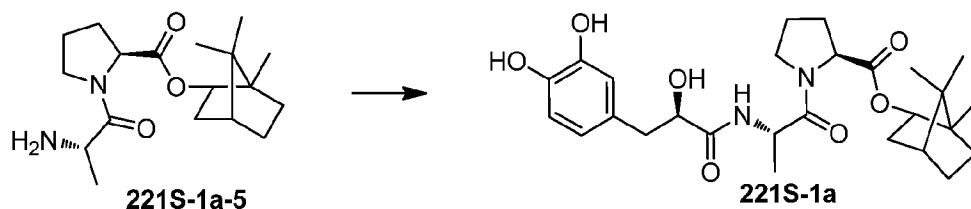


按照实施例 1 步骤三, 投 4.22g 221S-1a-4 得到浅黄色或类白色固体 221S-1a-5 2.93g 克, 产率 91%。产品无须进一步纯化, 直接进入下一步反应。

MS  $m/z=[M+1]323.2386$

- 20 <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, cdc1<sub>3</sub>)  $\delta$  4.94 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J = 8.6, 4.4$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 4H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.68 (m, 1H), 1.56 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.51 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 1.26 - 1.20 (m, 1H), 0.97 (dd,  $J = 13.8, 3.2$  Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

25 **步骤六:**



5

100 毫升单口烧瓶，分别加入 221S-1a-5 (0.322g, 1.0mmol)、D-丹参素 (0.22g, 1.1mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺(5mL)/六甲基磷酰胺(5mL), HOBT(0.15g, 1.1mmol), EDCI (0.18g, 1.3mmol), 氮气保护下，室温搅拌 36 小时，加入乙酸乙酯 (50mL)，水 (50mL)，饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL)，萃取分离 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩，所得粗品经硅胶色谱柱分离得到类白色或浅白色泡沫状固体 221S-1a 0.28 克，产率 56%。

MS  $m/z=[M+1]$ : 503.0

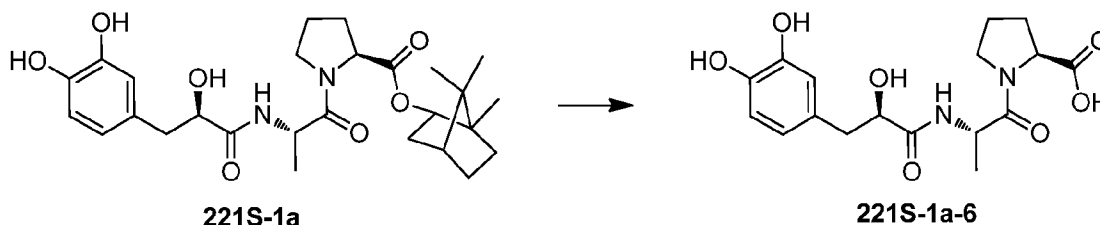
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (s, 1H), 7.42 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.65 (d,  $J=9.8$  Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.93 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.23 (dd,  $J=8.6, 4.3$  Hz, 1H), 3.81 (dd,  $J=17.0, 7.3$  Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.34 (d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J=14.1, 3.9$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J=14.1, 8.1$  Hz, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.68 (t,  $J=4.4$  Hz, 1H), 1.40 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.35 - 1.20 (m, 3H), 1.02 (dd,  $J=13.8, 3.4$  Hz, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.49 (s), 171.96 (s), 171.74 (s), 144.03 (s), 143.97 (s), 128.27 (s), 121.54 (s), 116.89 (s), 115.15 (s), 81.17 (s), 72.79 (s), 59.51 (s), 49.08 (s), 48.10 (s), 47.32 (s), 46.48 (s), 44.95

25

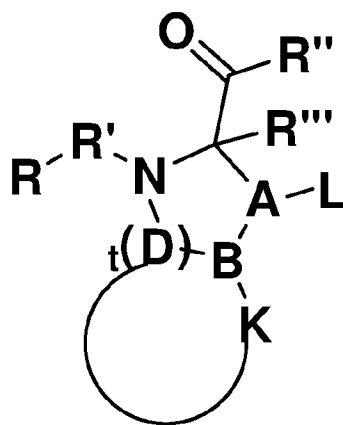
- 5 (s), 39.81 (s), 36.64 (s), 29.30 (s), 28.14 (s), 27.29 (s), 24.94 (s),  
19.82 (s), 18.94 (s), 17.71 (s), 13.70 (s), 0.15 (s).

步骤七:



- 10 100 毫升单口烧瓶, 分别加入 221S-1a(0.251g, 0.5mmol)、氢氧化锂(0.05g,  
2.0mmol)、水: 甲醇: 四氢呋喃=3:1:1 (10mL), 氮气保护下, 室温搅拌 16 小时,  
加入乙酸乙酯 (30mL), 水 (30mL), 萃取分离 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干  
燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶色谱柱分离得到类白色或浅白色泡沫状固  
体 221S-1a-6 0.14 克, 产率 76%。MS  $m/z=[M+1]$ : 366.9

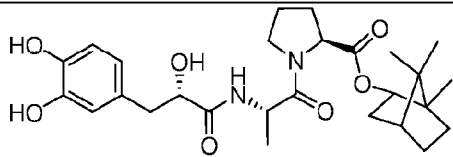
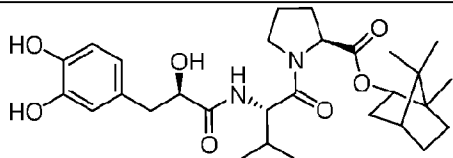
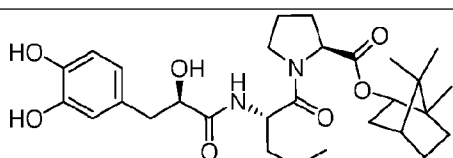
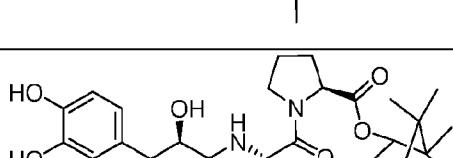
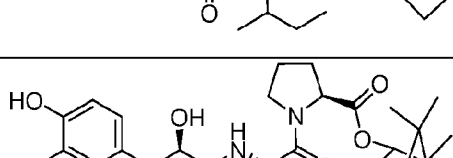
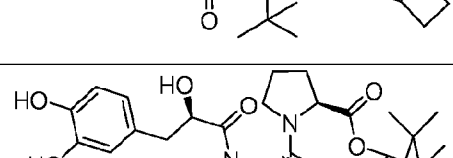
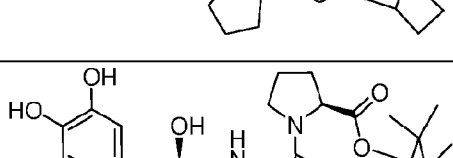
- 15 根据上述实施例 1 中所描述的程序, 替换适当的起始原料和试剂制备出通式  
(I) 的下列化合物 实施例 2-28:

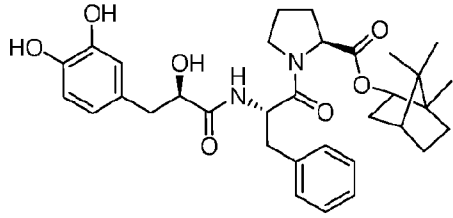
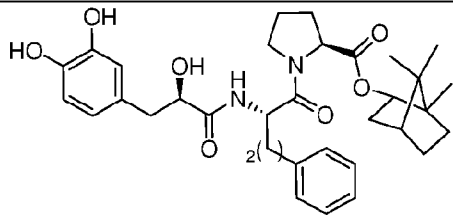
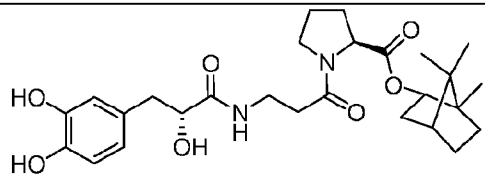
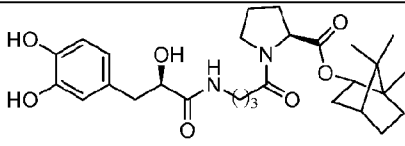
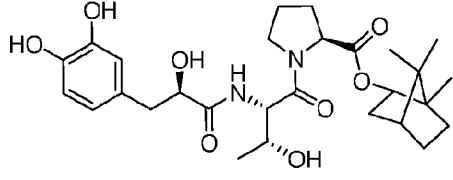
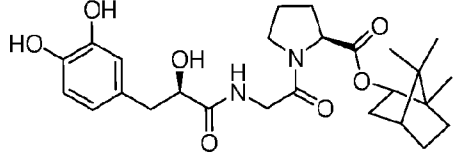
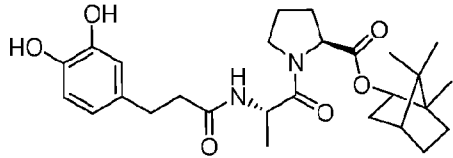


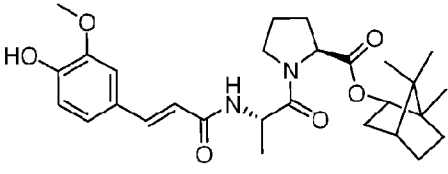
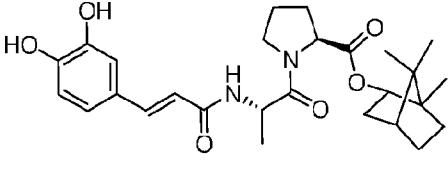
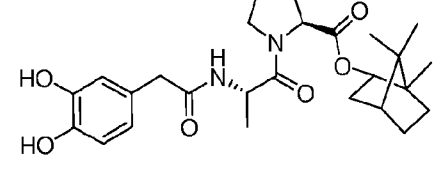
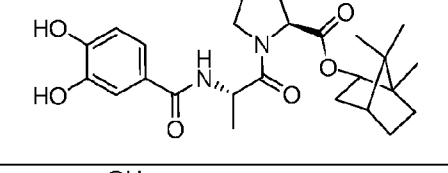
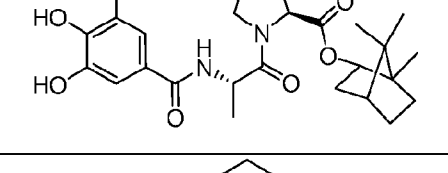
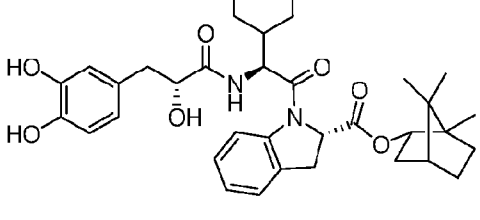
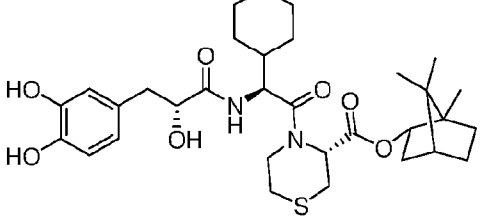
(I)

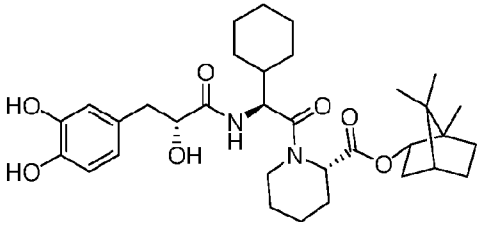
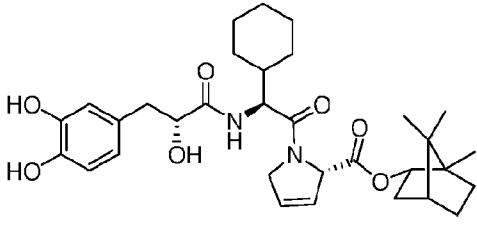
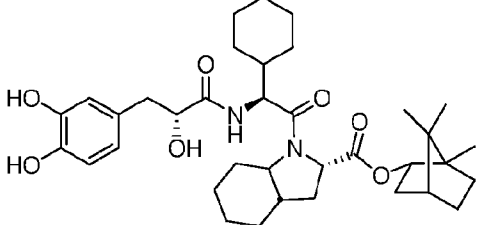
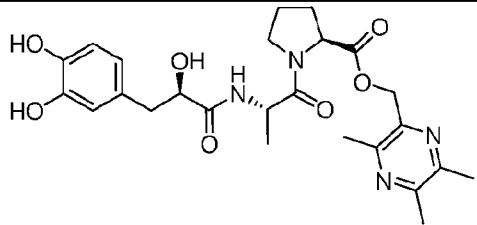
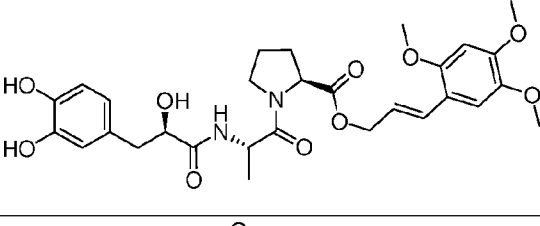
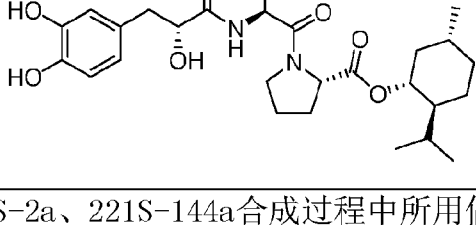
表 1

实施例	编号	结构式	分子式	MS ESI +ve $m/z$ : [M+1] <sup>+</sup>

				计算值	实测值
2	221S-1b		$C_{27}H_{38}N_2O_7$	503.3	503.0
3	221S-2a		$C_{29}H_{42}N_2O_7$	531.3	531.0
4	221S-3a		$C_{30}H_{44}N_2O_7$	545.3	545.0
5	221S-4a		$C_{30}H_{44}N_2O_7$	545.3	545.0
6	221S-5a		$C_{30}H_{44}N_2O_7$	545.3	545.0
7	221S-6a		$C_{29}H_{40}N_2O_7$	529.3	529.0
8	221S-7a		$C_{29}H_{42}N_2O_7S$	563.3	563.0

9	221S-8a		$C_{33}H_{42}N_2O_7$	579.3	579.0
10	221S-9a		$C_{34}H_{44}N_2O_7$	593.3	593.0
11	221S-11 a		$C_{27}H_{38}N_2O_7$	503.3	503.0
12	221S-12 a		$C_{28}H_{40}N_2O_7$	517.3	517.0
13	221S-14 a		$C_{28}H_{40}N_2O_8$	533.3	533.0
14	221S-15 a		$C_{26}H_{36}N_2O_7$	489.3	489.0
15	221S-22 a		$C_{27}H_{38}N_2O_6$	487.3	487.0

16	221S-27 a		$C_{28}H_{38}N_2O_6$	499.3	499.0
17	221S-28 a		$C_{27}H_{36}N_2O_6$	485.3	485.0
18	221S-29 a		$C_{26}H_{36}N_2O_6$	473.3	473.0
19	221S-30 a		$C_{25}H_{34}N_2O_6$	459.2	458.9
20	221S-31 a		$C_{25}H_{34}N_2O_7$	475.2	474.9
21	221S-10 6a		$C_{36}H_{46}N_2O_7$	619.3	619.0
22	221S-10 8a		$C_{32}H_{46}N_2O_7S$	603.3	603.0

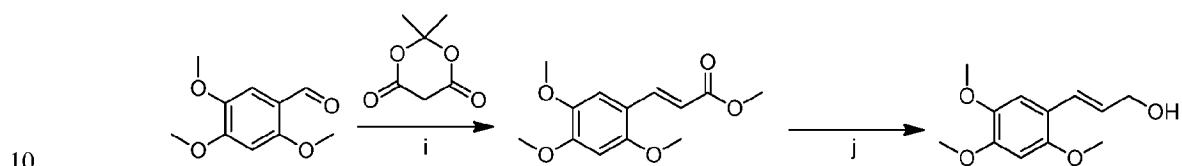
23	221S-11 0a		$C_{33}H_{48}N_2O_7$	585.3	585.0
24	221S-11 2a		$C_{32}H_{44}N_2O_7$	569.3	569.0
25	221S-11 4a		$C_{36}H_{52}N_2O_7$	625.4	625.0
26	221S-11 9a		$C_{25}H_{32}N_4O_7$	501.2	500.9
27	221S-13 0a		$C_{29}H_{36}N_2O_{10}$	573.2	572.9
28	221S-14 4a		$C_{27}H_{40}N_2O_7$	505.3	504.0

5

其中, 221S-2a、221S-144a合成过程中所用偶联试剂为T3P<sup>®</sup>; 7a合成过程中所用偶联试剂为HATU, 所用碱为DIPEA; 221S-119a合成过程中所用偶联试剂为

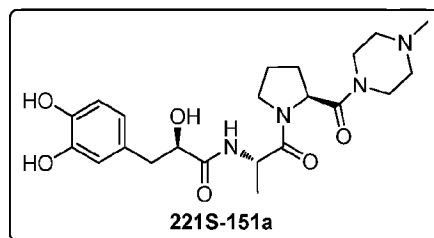
5 PyBOP; 221S-11a, 221S-12a合成过程中所用偶联试剂为DCC。

其中, 关键中间体左旋丹参素的合成参考文献 (CN 103288630), 川芎嗪醇的合成参考文献 (*Journal of Natural Products*, **2012**, 75(9), 1589-1594.), 环己烷并脯氨酸的合成参考文献 (*Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 2840-2846), 细辛醇的合成路线如下:

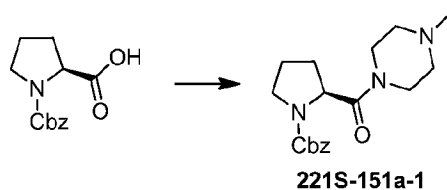


i: (1) 甲醇、甲苯, 110°C, 4 小时; (2) 吡啶, 六氢吡啶, 回流 18 小时; j: LiAlH<sub>4</sub>, THF, 冰, AlCl<sub>3</sub>, 0°C, 30 分钟

### 实施例 29:



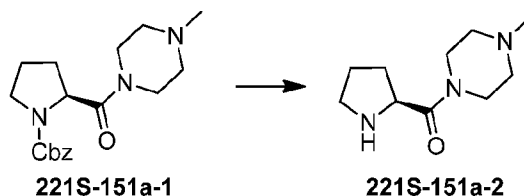
#### 步骤一:



500 毫升三口烧瓶, 带温度计, 分别加入 *N*-Cbz 脯氨酸 (2.49g, 10mmol)、DCM (50mL)、1-甲基哌嗪 (1.10g, 11mmol)、DMAP (0.12g, 1.0mmol), 冷却至 0°C, 搅拌 5 分钟, 分步加入 EDCI (2.30g, 12mmol) (15 分钟内加完), 缓慢升温, 室温下 24 小时。反应液用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 所得固体经硅胶色谱柱分离得到 221S-151a-1 2.91 克,

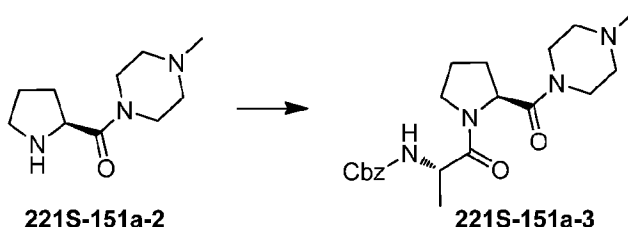
5 产率 88%。

**步骤二：**



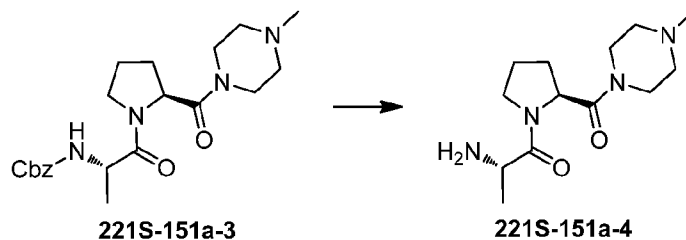
500 毫升三口烧瓶，分别加入 221S-151a-1 (1.66g, 5mmol)、钯碳 (0.16g)、  
 甲醇 (25mL)，通入氢气，常压，室温搅拌 24 小时。过滤除掉钯碳，减压旋蒸，  
 10 所得油状物经硅胶色谱柱分离得到 221S-151a-2 0.89 克，产率 90%。

**步骤三：**



500 毫升三口烧瓶，带温度计，分别加入 221S-151a-2 (1.97g, 10mmol)、  
 DCM (50mL)、N-Cbz 丙氨酸 (2.45g, 11mmol)、DMAP (0.12g, 1.0mmol)，冷却  
 15 至 0°C，搅拌 5 分钟，分步加入 EDCI (2.30g, 12mmol) (15 分钟内加完)，缓慢  
 升温，室温下 24 小时。反应液用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次，合并有机相，  
 无水硫酸钠干燥，抽滤，所得固体经硅胶色谱柱分离得到 221S-151a-3 3.26 克，  
 产率 81%。

**步骤四：**

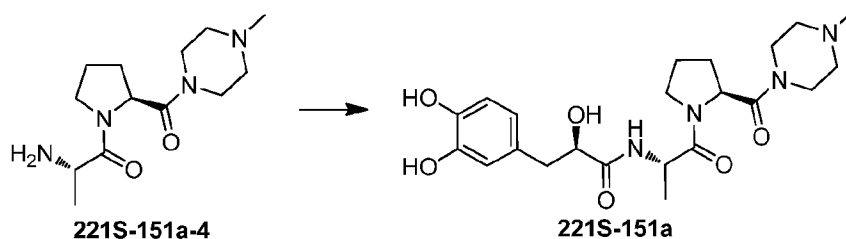


20

同实施例 29 步骤二，投 221S-151a-3 4.02 克，得到 221S-151a-4 2.01 克，产率

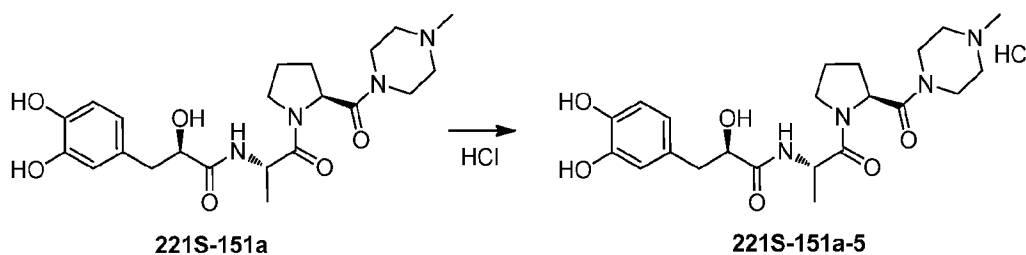
5 75%。

**步骤五:**



同实施例 1 步骤六，投 221S 151a-4 0.27 克得到 221S 151a 0.27 克，产率 61%。

**步骤六:**



10

500 毫升三口烧瓶，分别加入 221S-151a (0.45mg, 1mmol)、甲醇 (25mL)，冷却至 0°C，搅拌 5 分钟，缓慢通入盐酸气体，2-4°C 搅拌 4 小时。抽滤，所得白色固体为 221S-151a-5 0.40 克，产率 83%。

其他含有胺类的化合物，可用同样的方法制成盐酸盐。此外其他酸式盐，也可用类似的方法，在含有胺类化合物的溶剂中，缓慢加入相应的酸，低温 (2-4°C) 或室温搅拌 2-10 小时得到相应的酸式盐。

**实施例 30-35:**

根据上述实施例 29 中所描述的方法，替换适当的起始原料和试剂制备出通式 (I) 的下列化合物：

20

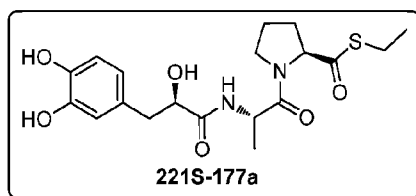
表 2

实施例	编号	结构式	分子式	MS ESI +ve m/z: [M+1] <sup>+</sup>

				计算值	实测值
30	221S-149 a		$C_{20}H_{30}N_4O_6$	423.2	422.9
31	221S-150 a		$C_{21}H_{28}FN_3O_6S$	470.2	469.9
32	221S-152 a		$C_{21}H_{32}N_4O_6$	437.2	436.9
33	221S-153 a		$C_{21}H_{28}N_4O_6$	433.2	432.9
34	221S-158 a		$C_{24}H_{36}N_4O_7$	493.3	493.0
35	221S-161 a		$C_{27}H_{40}N_4O_7$	533.3	533.0

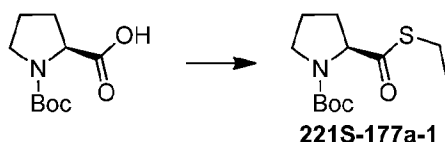
5 其中, 221S-153a 合成过程中脯氨酸、丙氨酸均用 Boc 保护, 脱 Boc 反应均按照实施例 1, 步骤二进行。

### 实施例 36:



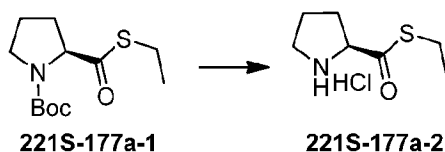
步骤一:

5



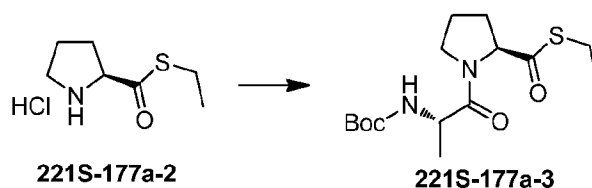
*N*-Boc 脯氨酸(21.5g, 0.1mol), DCC(20.6g, 0.1mol), DMAP(1.22g, 0.01mmol) 依次加入含有 150mL 的 DMF 中。该反应体系在室温搅拌 10 分钟后, 冷至 0°C。再滴加乙硫醇(6.82g, 0.11mol), 反应过夜。向反应体系中加 200mL 水淬灭反应。过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 出去 DCU。合并有机相, 依次用饱和碳酸钠水溶液 (20mL×3)、水、饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。低压

10 色谱柱层析纯化得产品 221S-177a-1 18.4g, 产率 71%。

**步骤二:**

221S-177a-1 (2.59g, 10 mmol) 溶于 EtOAc (25mL), 搅拌均匀后, 于室温

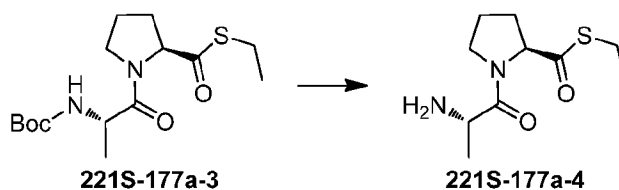
15 下通入 HCl 气体 30 分钟。再用氮气吹出剩余的 HCl 气体, 减压旋蒸, 真空干燥的白色固体 221S-177a-2 1.66g, 产率 85%。

**步骤三:**

250 毫升单口烧瓶, 分别加入 221S-177a-2 (1.95g, 10 mmol)、*N*-Boc-丙氨酸(2.08g, 11mmol)、DCM(30mL), HOBT(1.49g, 11mmol), EDCI(2.30g, 12mmol), 氮气保护下, 室温搅拌过夜, 减压浓缩后, 加入乙酸乙酯(50mL), 水(50mL), 饱和碳酸氢钠水溶液(50mL), 萃取分离 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶色谱柱分离得到浅黄色油状物 221S-177a-3

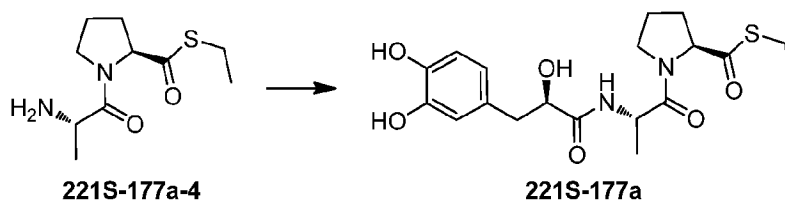
20 2.51 克, 产率 76%。

## 5 步骤四:

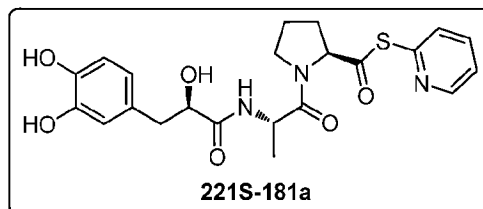


同实施例 1, 步骤五, 投 3.3g 221S-177a-3, 得到类白色固体 221S-177a-4 1.66 克, 产率 74%。产品无须进一步纯化, 直接进入下一步反应。MS ESI +ve m/z: 231.9。

## 10 步骤五:

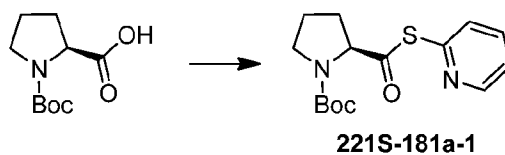


同实施例 1, 步骤六, 投 0.23g 221S-177a-4, 得到 221S-177a 0.22 克, 产率 51%。MS ESI +ve m/z: 411.2。

实施例 37:

15

## 步骤一:

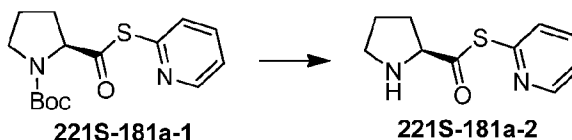


20

N-Boc 脯氨酸 (2.15g, 10mmol) 溶于干燥的 THF (40mL), 再加入 2,2'-二硫吡啶 (2.20g, 10mmol), 三苯基膦 (3.14g, 12mmol)。室温搅拌 3 小时。用乙酸乙酯/水体系萃取分离。有机相, 再用水、饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸

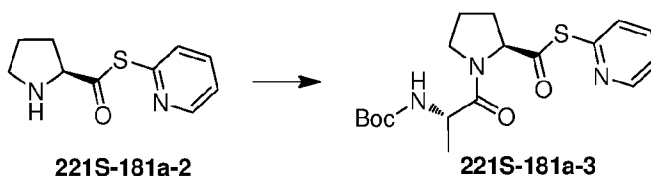
- 5 镁干燥，过滤，浓缩。低压色谱柱层析纯化得产品 221S-181a-1 2.46 克，产率 80%。

**步骤二：**



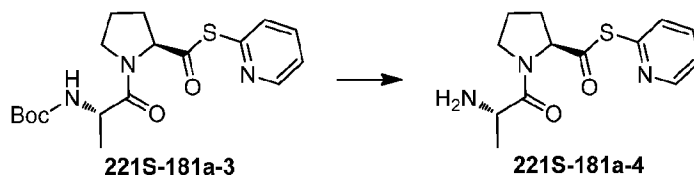
- 同实施例 1，步骤三，投 3.08 g 221S-181a-1，得到 221S-181a-2 1.62 克，  
10 产率 78%。MS ESI +ve m/z: 209.0。

**步骤三：**



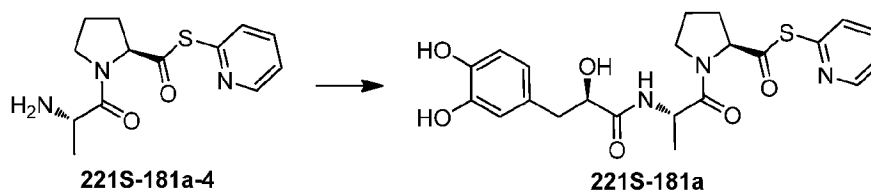
- 同实施例 1，步骤四，投 2.08 g 221S-181a-2，得到 221S-181a-3 3.31 克，  
产率 87%。MS ESI +ve m/z: 379.9。

**步骤四：**



- 同实施例 1，步骤三，投 3.80 g 221S-181a-3，得到 221S-181a-4 2.0 克，  
产率 73%。MS ESI +ve m/z: 279.9。

**步骤五：**



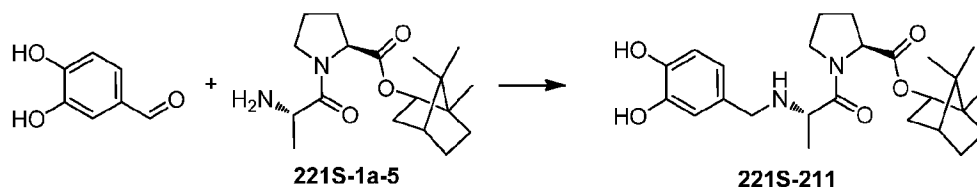
20

- 同实施例 1，步骤六，投 0.28g 221S-181a-4，得到 221S-181 0.22 克，产

5 率 48%。MS ESI +ve m/z: 460.0。

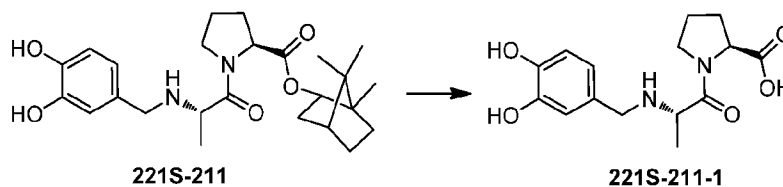
### 实施例 37:

#### 步骤一:



250 毫升单口烧瓶，分别加入 221S-1a-5 (0.32g, 1.0 mmol)、原儿茶醛  
 10 (0.166g, 1.2mmol)、二氯乙烷 (25mL)，氰基硼氢化钠 (0.10g, 1.5mmol)，醋  
 酸 2 滴，氮气保护下，室温 6 小时，减压浓缩后，加入乙酸乙酯(50mL)，水(50mL)，  
 饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL)，萃取分离 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，  
 抽滤，减压浓缩，所得粗品经硅胶色谱柱分离得到浅黄色油状物 221S-211 0.15  
 克，产率 34%。

#### 15 步骤二:



同实施例 1，步骤七，投 0.44 g 221S-211，得到 221S-211-1 0.16 克，产  
 率 52%。MS ESI +ve m/z: 309.2。

20 本发明中所描述的具体实施例仅为对本发明精神举例说明。本发明所属技术  
 领域的技术人员可以对所描述的具体实施例做各种各样的修改或补充或采用类  
 似的方式代替，但并不偏离本发明的精神或超越所附权利要求书所定义的范围。

本发明 LC-MS 测试方法:

25 LC-QTOF MS & MS/MS 条件: HPLC 设备: Agilent 1200 Infinity LC; 色谱

5 柱: Agilent HC-C18 4.6×250mm, 5 μm; 流速: 0.6 mL/min.; 柱温: 30℃; 流动相: A-H<sub>2</sub>O, 0.1% 乙酸 / B-甲醇, A:B = 20 : 80; MS 设备: Agilent 6520 QTOF; 离子源: Dual ESI; 离子模式: 正; 离子喷雾电压: 3500 V; 干气温度: 350 °C; 干气流速: 10.0 L/min. (N<sub>2</sub>); 喷雾器压力: 45 psi (N<sub>2</sub>); 碎裂器电压: 130 V; 碰撞能量: 分别为 10, 25, 40eV。

10

本发明涉及新的血管紧张素转化酶抑制剂。其生物学活性通过下列体内、体外测定进一步描述。

### 血管紧张素转化酶 (ACE) 活性的测定

#### 15 体外测定 ACE 活性

高效液相色谱法测定: 参照 Cushman 等 (*Biochemical Pharmacology*, 1971, 20(7):1637-1648.; *Journal of Dairy Science*, 1995, 78(4):777-783.) 方法, 并在报道的方法对本发明的化合物进行血管紧张素转化酶活性的测定。该法以适合连续监视 ACE 活性的 Ang I 的模拟物马尿酸-组氨酰-亮氨酸 (HHL) 的水解产  
20 物马尿酸 (Hip) 的含量为基础。当加入 ACE 抑制剂时, 可抑制反应的进行, 从而减少马尿酸的生成。因此, 通过测定加入抑制剂前后所生成的马尿酸在 228 nm 处紫外吸光度的变化得出 ACE 抑制活性。

#### 材料和方法:

(1) 材料:

25 实验仪器:

表 3 体外活性实验仪器

设备/仪器名称	型号	厂家
酶标仪	MULTISKAN GO	美国 Thermo

漩涡混匀器	VORTEX-6	海门其林贝尔
分析天平	Mettler Toledo XS105	梅特勒-托利多国际股份有限 公司
pH 计	PHS-3C	上海雷磁仪器厂
恒温水浴振荡器	THZ-82	国华

## 5 实验试剂:

表 4 体外活性实验试剂

化学名	规格	厂家
ACE		Sigma
Hip	分析纯	Sigma
HHL	分析纯	Sigma
HEPES		Sigma

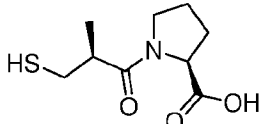
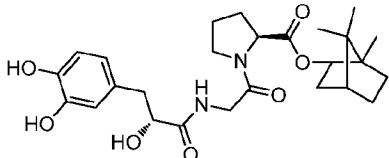
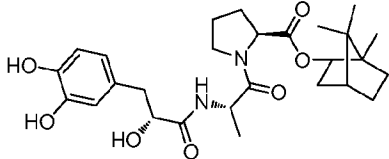
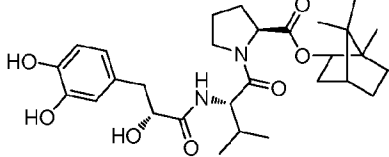
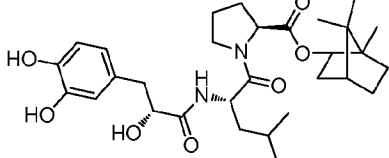
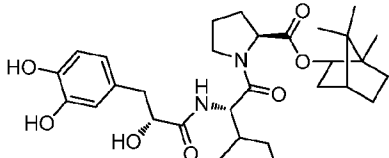
## (2) 实验方法

- 10 取25  $\mu\text{L}$ 样品溶液(溶于 $\text{pH}=8.3$ 的50  $\text{mM}$ 的HEPES盐酸缓冲液,其中含300  $\text{mM}$ 的 $\text{NaCl}$ ,样品量为50  $\mu\text{mol}$ )和200  $\mu\text{L}$  0.3%底物HHL(溶于相同的缓冲液中)于 $37^\circ\text{C}$ 保温6 min,加入50  $\mu\text{L}$  ACE (0.5 U溶于1.5 mL相同缓冲液中), $37^\circ\text{C}$ 下反应15 min后,加入250  $\mu\text{L}$ , 1  $\text{mol/L}$ 的盐酸终止反应,混匀,放置5 min后,加入2 mL乙酸乙酯,强力振荡60 s,  $1000\times\text{g}$ 离心10 min。上清液置沸水浴15 min,加入3 mL
- 15 去离子水,混匀,静置。取20  $\mu\text{L}$ 反应物进样,通过反相高效液相色谱检测马尿酸。以马尿酸的生成量判断样品对ACE的抑制作用,同时用缓冲液代替样品溶液做空白对照。样品对ACE抑制率( $\%$ )=(对照品马尿酸峰值-样品马尿酸峰值)/对照品马尿酸峰值 $\times 100\%$ 。

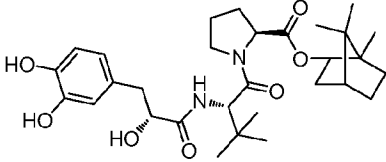
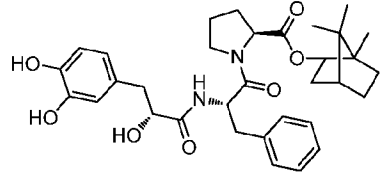
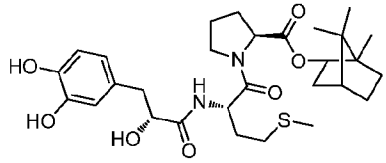
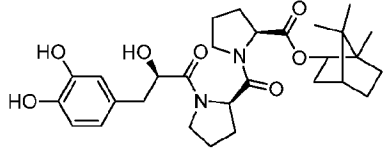
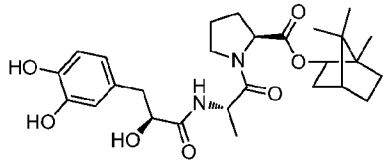
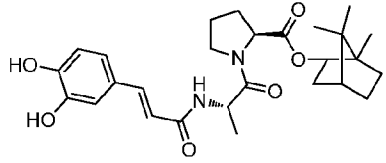
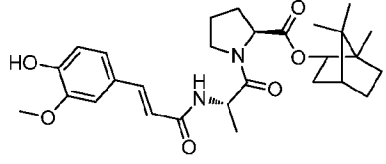
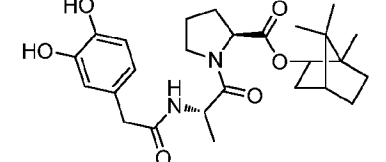
5 色谱条件:

紫外检测器; 检测波长: 228 nm; 色谱柱: Agilent HC-C<sub>18</sub> 4.6×250 mm, 5 μm; 流速: 1.0 mL/min; 进样量: 20 μL; 柱温: 30℃; 流动相: 乙睛-水 (80/20)。结果如表5所示:

表5

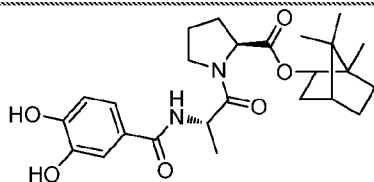
化合物编号	结构式	IC <sub>50</sub> (nM)
卡托普利		28 ± 6
221S-15a		33 ± 6
221S-1a		23 ± 9
221S-2a		37 ± 5
221S-3a		27 ± 7
221S-4a		34 ± 7

---

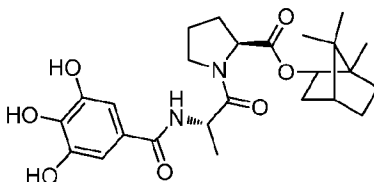
221S-5a		$28 \pm 9$
221S-8a		$65 \pm 5$
221S-7a		$78 \pm 5$
221S-6a		$43 \pm 6$
221S-1b		$33 \pm 6$
221S-28a		$29 \pm 7$
221S-27a		$44 \pm 3$
221S-29a		$38 \pm 5$

---

221S-30a

 $35 \pm 6$ 

221S-31a

 $31 \pm 8$ 

5

## 体内测定 ACE 含量

## 材料和方法:

## 实验仪器:

表 6 体内活性测试实验仪器

设备/仪器名称	型号	厂家
酶标仪	MULTISKAN GO	美国 Thermo
漩涡混匀器	VORTEX-6	海门其林贝尔
分析天平	Mettler Toledo XS105	梅特勒-托利多国际股份有 限公司
pH 计	PHS-3C	上海雷磁仪器厂
组织匀浆器	DY89-II	宁波新芝生物科技股份有限 公司
恒温培养箱	MAXQ6000	美国 Thermo

## 实验材料:

10

5

表 7 体内活性实验材料及试剂

化学名	规格	厂家
221S 类化合物	纯度>95%	自制
卡托普利	纯度>98%	中检所
小鼠血管紧张素转化酶 酶联免疫吸附测定试剂 盒	96 孔板	伊莱瑞特生物科技有限 公司
昆明小鼠	雄性	西安交通大学医学院
PBS	pH=7.2	自制

实验原理:

双抗体夹心 ELISA 法测定 ACE 含量: 用抗小鼠 ACE 抗体包被于酶标板上, 实验时样品或标准品中的小鼠 ACE 会与包被抗体结合, 游离的成分被洗去。依次加入生物素化的抗小鼠 ACE 抗体和辣根过氧化物酶标记的亲合素。抗小鼠 ACE 抗体与结合在包被抗体上的小鼠 ACE 结合、生物素与亲合素特异性结合而形成免疫复合物, 游离的成分被洗去。加入显色底物(TMB), TMB 在辣根过氧化物酶的催化下呈现蓝色, 加终止液后变成黄色。用酶标仪在 450 nm 波长处测 OD 值, ACE 浓度与 OD<sub>450</sub> 值之间呈二次非线性关系, 通过绘制标准曲线计算出样品中 ACE 的浓度。

实验方法:

(1) 实验动物处理方法:

取雄性昆明小鼠 108 只, 体重(bw, 20 ± 2 g), 随机分为 18 组, 每组 6 只。分别为正常对照组, 阳性对照药卡托普利组, 化合物 221S 组。每天灌胃一次, 按 0.05 mmol/kg 灌胃 (体积 10 ml/kg), 连续给药 7 天。末次灌胃给药 2 h 后,

- 5 断颈处死，取心、肝、脑、肺、肾、血，其中肾用于本实验检测，其他组织样品用于另外实验检测。将肾脏用 PBS 稀释 10 倍，匀浆，离心，取上清用于测定或存于-20℃ 备用。

(2) ELISA 操作方法：

10 采用 ELISA 检测小鼠肾脏组织中 ACE 的含量，所有步骤均严格按照说明书进行，主要步骤如下：

(a) 加样：分别设空白孔（空白对照孔不加样品及酶标试剂，其余各步操作相同）、标准孔、待测样品孔。余孔分别加不同浓度的标准溶液或待测样品 100 μL，注意不要有气泡，轻轻混匀。酶标板加上盖，37℃ 反应 90 min。

15 (b) 弃去液体，甩干，不用洗涤。每个孔中加入生物素化抗体工作液 100 μL（在使用前 15 分钟内配制），酶标板加上覆膜，37℃ 温育 1 小时。

(c) 弃去孔内液体，甩干，洗板 3 次，每次浸泡 1-2 分钟，大约 350 μL/每孔，甩干并在吸水纸上轻拍将孔内液体拍干。

(d) 每孔加酶结合物工作液（临用前 15 分钟内配制）100 μL，加上覆膜，37℃ 温育 30 分钟。

20 (e) 弃去孔内液体，甩干，洗板 5 次，方法同步骤(c)。

(f) 每孔加底物溶液(TMB)90 μL，酶标板加上覆膜 37℃ 避光孵育 15 分钟左右（根据实际显色情况酌情缩短或延长，但不可超过 30 分钟。当标准孔出现明显梯度时，即可终止）。

25 (g) 每孔加终止液 50 μL，终止反应，此时蓝色立转黄色。终止液的加入顺序应尽量与底物溶液的加入顺序相同。

(h) 立即用酶标仪在 450 nm 波长测量各孔的光密度（OD 值）。应提前打开酶标仪电源，预热仪器，设置好检测程序。

5 以上实验数据均用 $\bar{x} \pm SD$ 表示（SPSS19.0统计软件，t检验方法进行统计学处理）。

实验结果如图1所示，公式： $y = ax^2 + bx + c$ ；其中，a：-0.0052；b：0.2556；c：-0.0233； $R^2$ ：0.9968。

体内活性（ELISA法）结果如表8所示：

10

表8

组别	剂量	动物数	ACE含量(pg/ml)
空白对照	水（剂量同下）	6	111±9
卡托普利	0.05 mmol/kg	6	91±9
221S-15a	0.05 mmol/kg	6	83±11
221S-1a	0.05 mmol/kg	6	64±8
221S-2a	0.05 mmol/kg	5	87±8
221S-3a	0.05 mmol/kg	6	79±7
221S-4a	0.05 mmol/kg	6	82±10
221S-5a	0.05 mmol/kg	6	89±11
221S-8a	0.05 mmol/kg	5	80±7
221S-7a	0.05 mmol/kg	6	71±9
221S-6a	0.05 mmol/kg	4	76±5
221S-1b	0.05 mmol/kg	6	78±12
221S-28a	0.05 mmol/kg	6	79±8
221S-27a	0.05 mmol/kg	5	82±11
221S-29a	0.05 mmol/kg	4	85±8
221S-30a	0.05 mmol/kg	5	75±8
221S-31a	0.05 mmol/kg	6	71±13

- 5 实验结果表明，本发明化合物能够降低大鼠血浆 ACE 酶的含量，且降低幅度均大于阳性药卡托普利，其中化合物 221S-1a 降低作用最为显著。

### 自发性高血压大鼠（SHR）血压的测定

#### 实验仪器与试剂

实验仪器：

10

表 9 体内活性测试实验仪器

设备/仪器名称	型号	厂家
无创多通道血压测试仪	BP2000	Visitech system
漩涡混匀器	VORTEX-6	海门其林贝尔
分析天平	Mettler Toledo XS105	梅特勒-托利多国际股份有限公司

实验材料：

表 10 体内活性实验材料及试剂

化学名	规格	厂家
221S 类化合物	纯度>95%	自制
卡托普利	纯度>98%	中检所
SHR 大鼠	雄性	北京维通利华实验动物技术有限公司

实验方法：

- SPF 级雄性自发性高血压模型大鼠（SHR），雄性，12 周龄，体重 200g±20g。  
 15 分为三组：空白组、对照组和样品组，每组 6 只。饲养于西北大学生命科学院陕西省生物医药动物实验室，温度 22℃，湿度 50%，12 小时光照/黑暗交替，自由

5 摄食进水。SHR 大鼠适应环境 5 天后，开始训练大鼠以适应血压测量。给药前，测定各组 SHR 大鼠基础血压，收缩压在  $190 \pm 5$  mmHg 之间。

(1) 一次给药 SHR 大鼠血压的测定：

实验大鼠收缩压的测定采用尾脉搏间接测压法。

10 对 SHR 大鼠实施灌胃，样品与对照品（卡托普利）均溶于含 1 % 吐温 80 的蒸馏水中，空白对照组灌胃同体积含 1 % 吐温 80 的蒸馏水。按  $0.05$  mmol/kg 灌胃（体积  $10$  ml/kg），灌胃后分别于 1h、2h、3h、4h、6h 各测一次血压。

15 具体测量步骤：将清醒的大鼠放入血压仪的固定盒中，固定盒底部置  $30^{\circ}\text{C}$  的加热板，预热  $10$  min，以扩张局部血管。待大鼠处于安静状态后，将可充气管状尾套管环绕 SHR 的鼠尾根部，并将压力电子脉搏检测器置于大鼠尾根部，电脑屏幕产生信号，稳定后测定血压值，记录血压变化小于  $10$  mmHg 的 5 次读数，记录数值间隔  $10$  秒。取其均值作为该大鼠的收缩压。

(a) SHR 大鼠灌胃 221S-1a 6 小时动脉收缩压变化情况如图 2 所示。

(b) SHR 大鼠灌胃不同剂量的 221S-1a 6 小时内动脉收缩压的变化情况如图 3 所示。

20 结果显示，化合物 221S-1a 对 SHR 大鼠表现出较好的降压效果，具有较好的剂量依赖性，降压效果要好于卡托普利。

(2) 多次给药 SHR 大鼠血压的测定：

按上述方法与剂量，连续灌胃 7 天，每天 1 次，给药 2 小时后测量血压。停药后，继续测量血压 7 天，每天 1 次，记录血压变化。

25 (a) SHR 大鼠灌胃 221S-1a 7 天后 14 天内收缩压变化情况如图 4 所示。

(b) SHR 大鼠灌胃不同剂量的 221S-1a 14 天内动脉收缩压的变化情况如图 5 所

5 示。

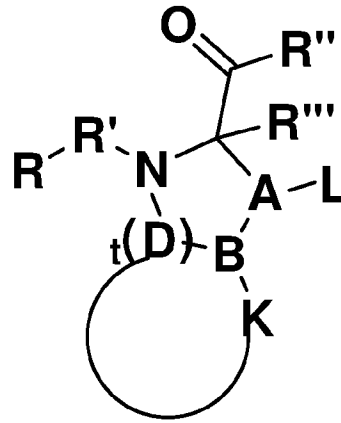
长期对 SHR 大鼠口服给化合物 221S-1a 7 天后，停止给药，记录 14 天内血压变化，结果显示：化合物 221S-1a 具有明显的降压效果，降压效果好于卡托普利。不同剂量的 221S-1a 对 SHR 大鼠的动脉收缩压的影响有明显的剂量依赖性。

以上实验数据均用  $\bar{x} \pm SD$  表示（SPSS19.0 统计软件，t 检验方法进行统计学  
10 处理）。

5

权利要求书

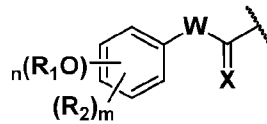
1、一类三肽化合物，其特征在于，该化合物结构通式（I）如下：



(I)

通式（I）中：

10 R 为通式（II）所示：



(II)

通式（II）中：

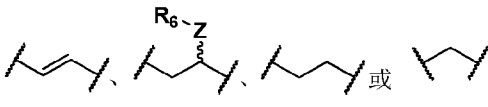
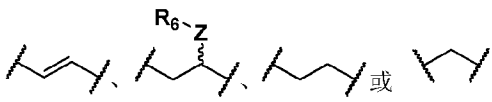
15 R<sub>1</sub> 选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、烯基、炔基、酰基、芳酰基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

R<sub>2</sub> 选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、烯基、炔基、酰基、芳酰基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、烷硫基、芳烷硫基、芳硫基、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub> 或 CN；

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 相同或不同；

20 n=0, 1, 2, 3, 4, 5; n ≥ 2 时, 多个 R<sub>1</sub> 之间相同或不同；

m=0, 1, 2, 3, 4, 5; m ≥ 2 时, 多个 R<sub>2</sub> 之间相同或不同；

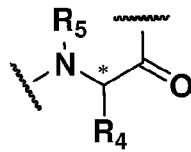
5 W 选自  , 其中  左侧与苯环相连; 其中: Z 选自氧或氮; R<sub>6</sub> 选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基;

X 选自氧或氢;

10

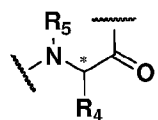
通式 (I) 中:

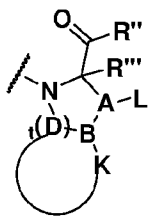
R' 为 L 型或 D 型氨基酸残基或氨基酸衍生物的残基, 如通式 (III) 所示, 或者, R' 不存在:

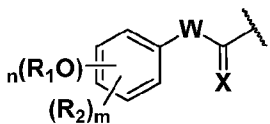


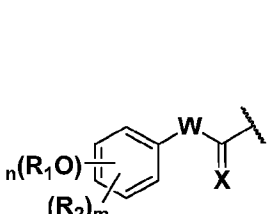
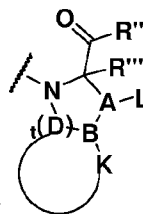
(III)

15

R' 为 L 型或 D 型氨基酸残基或氨基酸衍生物的残基时,  的 C 端与



的 N 端连接, N 端与  的 C 端连接;

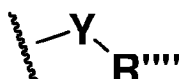
R' 不存在时,  与  以酰胺键或 C-N 键链接;

- 5  $R_4$  与  $R_5$  各自独立选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基； $R_4$  与  $R_5$  相同或不同；

**通式 (I) 中：**

$R''$  为通式 (IV) 所示：

10



(IV)

其中：

$Y$  选自氧、氮或硫，并且：

$Y$  为氮时， $R''''$  为  $R^7$  和  $R^8$ ， $R''$  为 ；

15

$Y$  为氧时， $R''''$  为  $R^9$ ， $R''$  为  $-OR^9$ ；

$Y$  为硫时， $R''''$  为  $R^{10}$ ， $R''$  为  $-SR^{10}$ ；

其中： $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  可以相同或不同，各自独立选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

**通式 (I) 中：**

20

$R''$  选自氢或烷基；

$A$  = 碳；

$L$  选自氢、烷基、取代烷基、芳基或取代芳基；

$D$  为碳或不存在， $t=0, 1, 2, 3$ ；并且：

- 25 当  $D$  为碳， $B$  为碳时： $A$  与  $B$  之间为碳碳双键或碳碳单键， $K$  与  $B$ 、 $D$  之间为环系关系；或者， $A$  与  $B$  之间为碳碳双键或碳碳单键， $K$  与  $B$  连接且  $K$  与  $D$  不相连；

当  $K$  与  $B$ 、 $D$  之间为环系关系时， $K$  选自碳数为 2 到 8 烷基、杂烷基、碳数

5 为 3 到 8 烯基，或者，K 与 B、D 之间共同形成芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基；

当 K 与 B 连接且 K 与 D 不相连时，K 选自氢、烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、烯基、炔基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

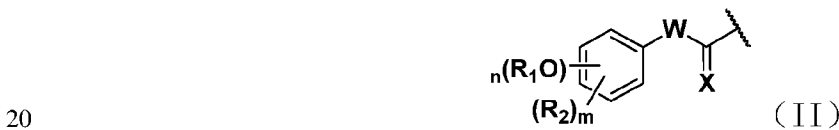
当 D 为碳，B 为硫时：则 A 与 B 之间为碳硫单键，K 不存在；

10 当 D 不存时：B 为碳，K 为氢；

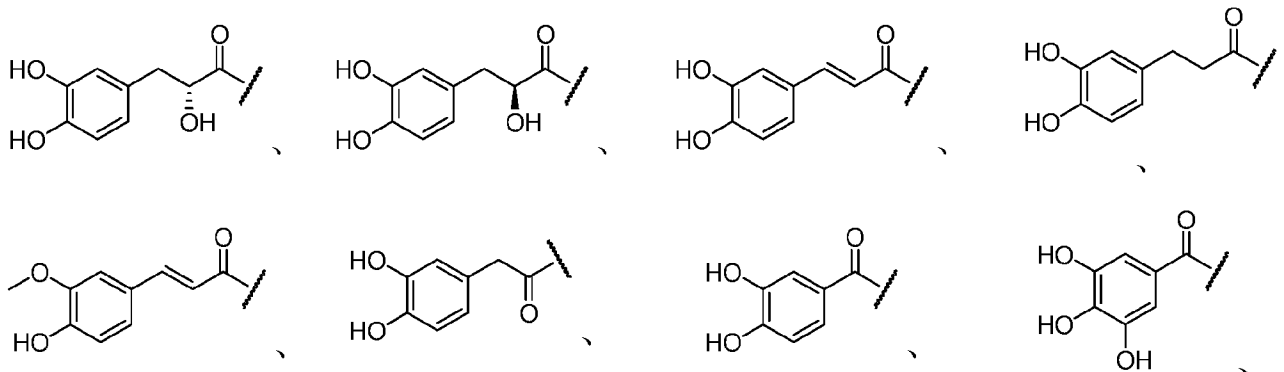
所述烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基各自可为未取代或任选独立的被一或多个选自以下部分的取代基：

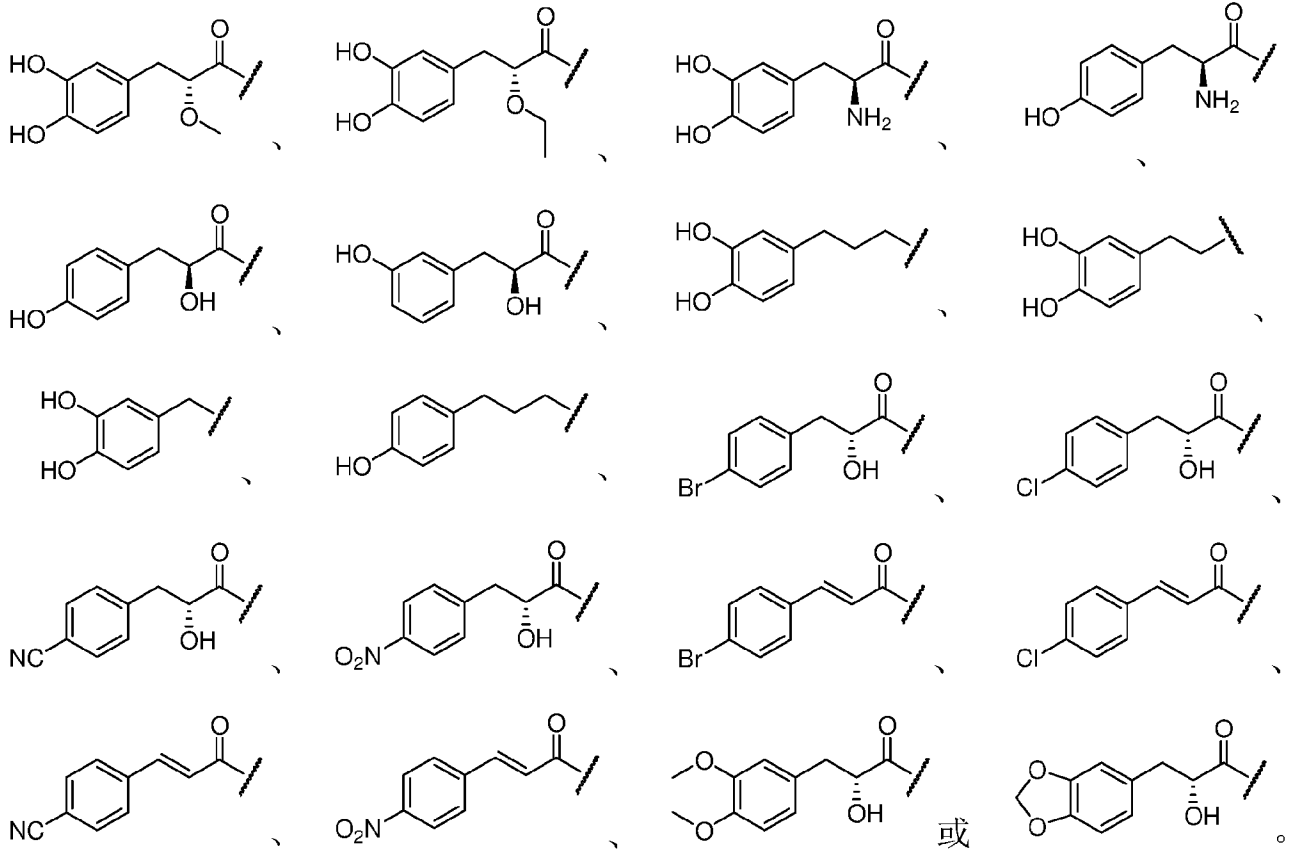
15 羟基、烷氧基、芳氧基、硫代、硫代烷基、芳硫基、氨基、酰胺基、烷基氨基、芳氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、亚磺酰基氨基、烷基、芳基、杂芳基、烷基亚磺酰胺基、芳基亚磺酰胺基、酮基、羧基、烷氧羰基、羧酰胺基、烷氧羰基氨基、烷氧羰基氧基、烷基脲基、芳基脲基、卤代、氰基或硝基。

2. 根据权利要求 1 所述的三肽化合物，其特征在于，所述 R 基团



选自下列结构：





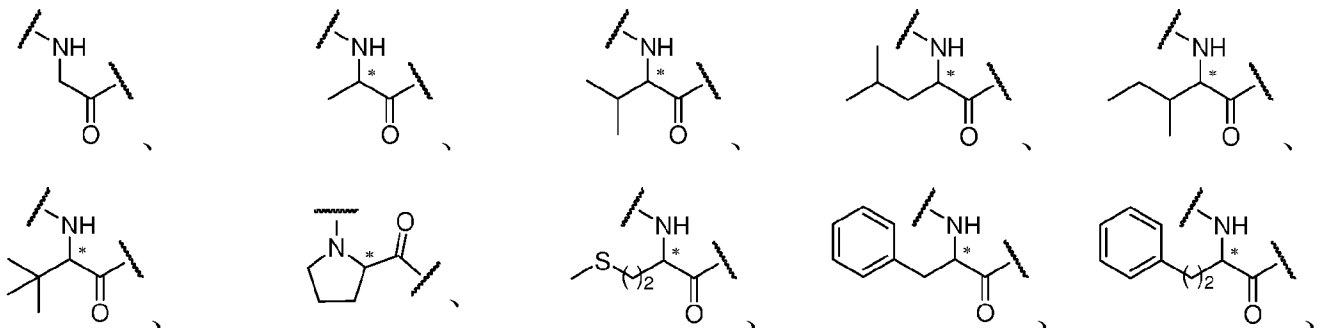
5

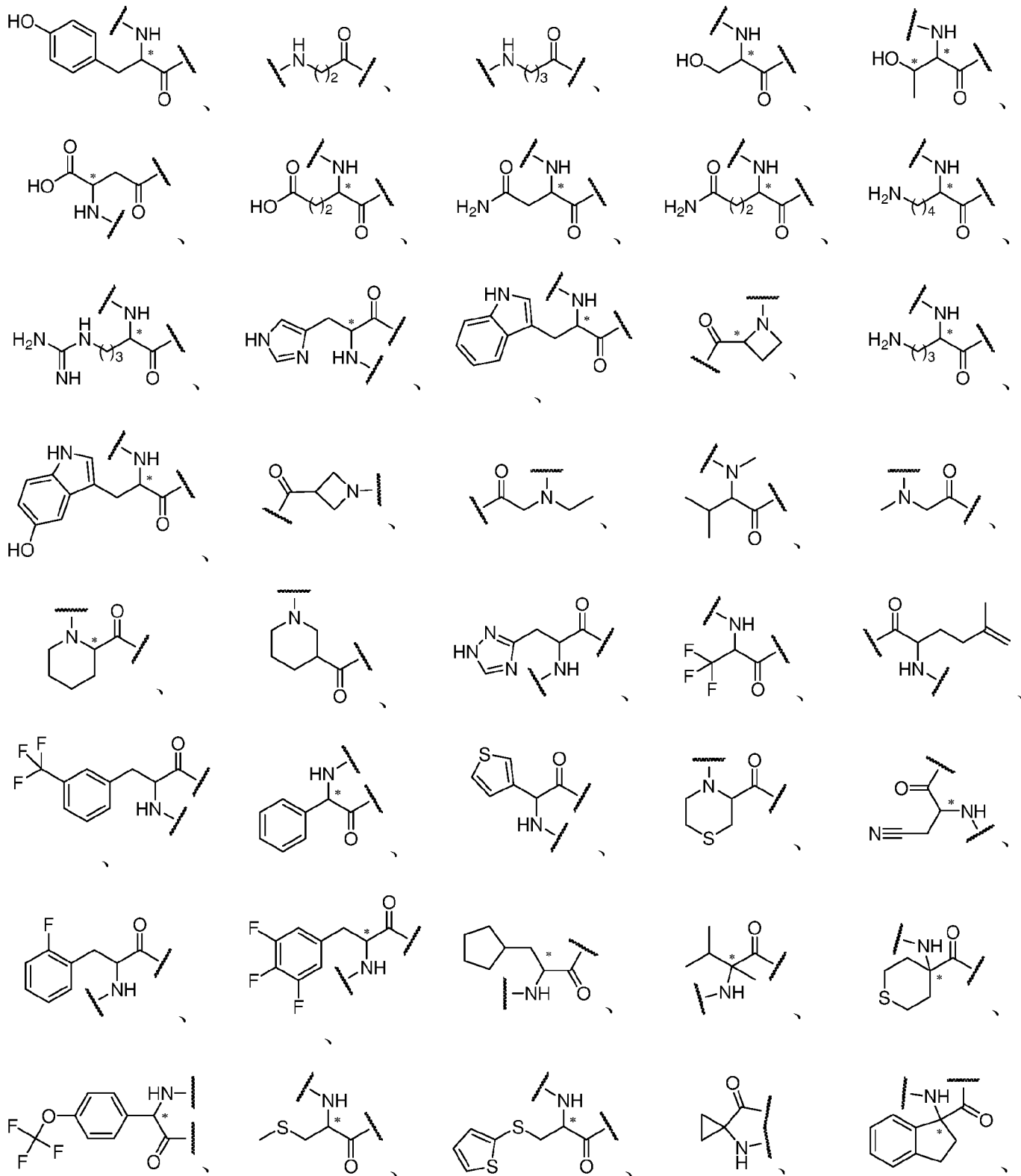
3. 根据权利要求 1 所述的三肽化合物，其特征在于，所述 R' 基团

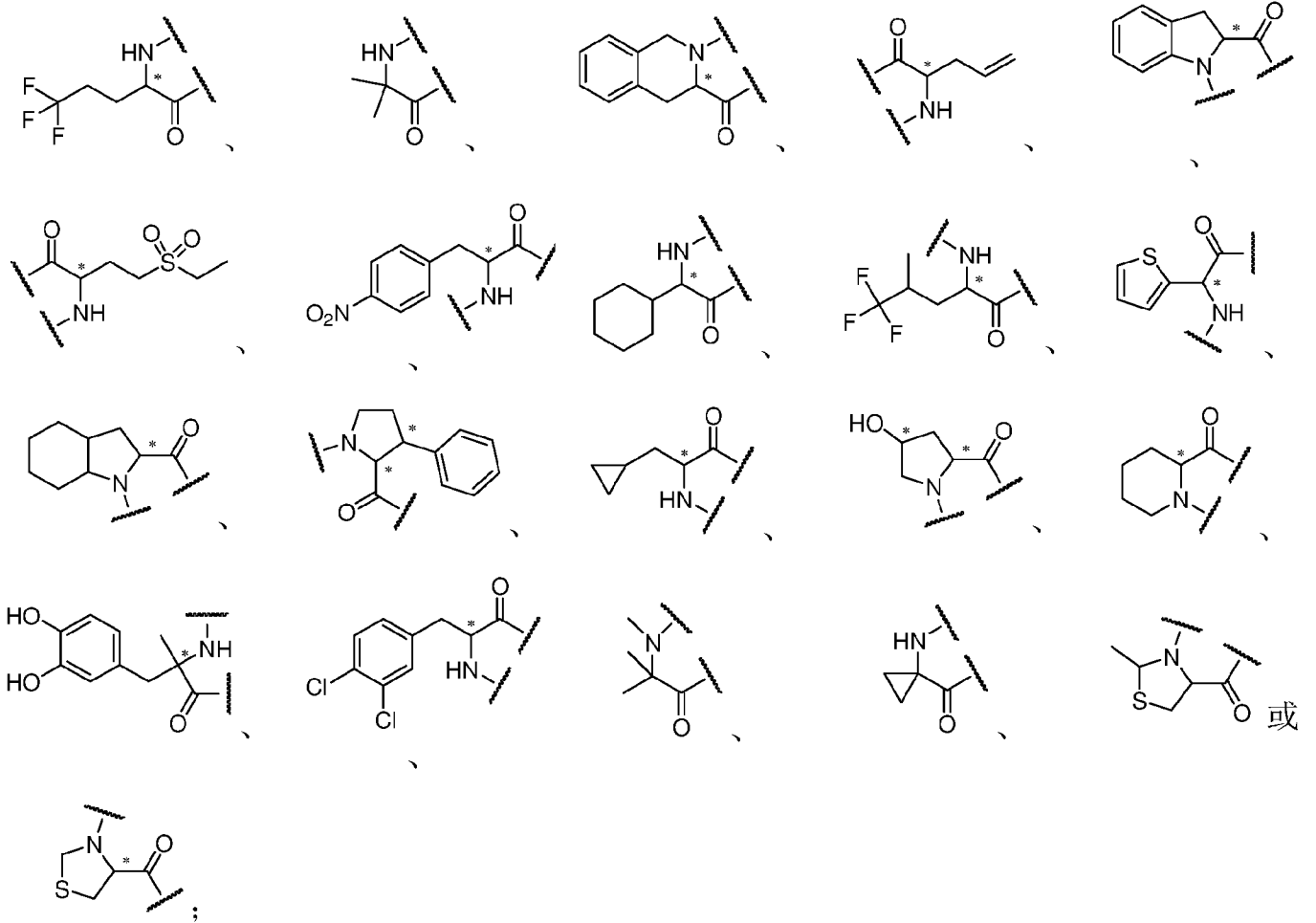


(III)

选自下列结构：





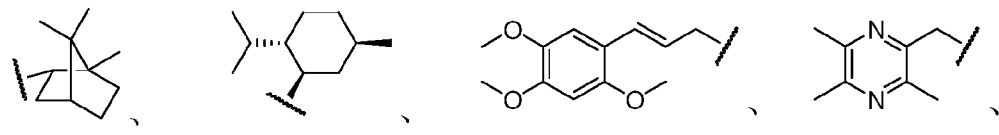


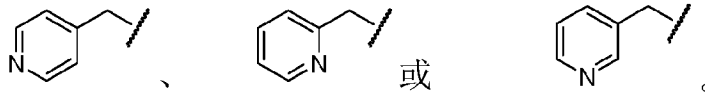
5 其中，“\*”代表手性中心，含有“\*”的所述化合物包含该结构式的所有手性构型同分异构体。

4. 根据权利要求 1 所述的三肽化合物，其特征在于，  
当 Y 为氧时，R<sup>9</sup>为选自下列的基团：

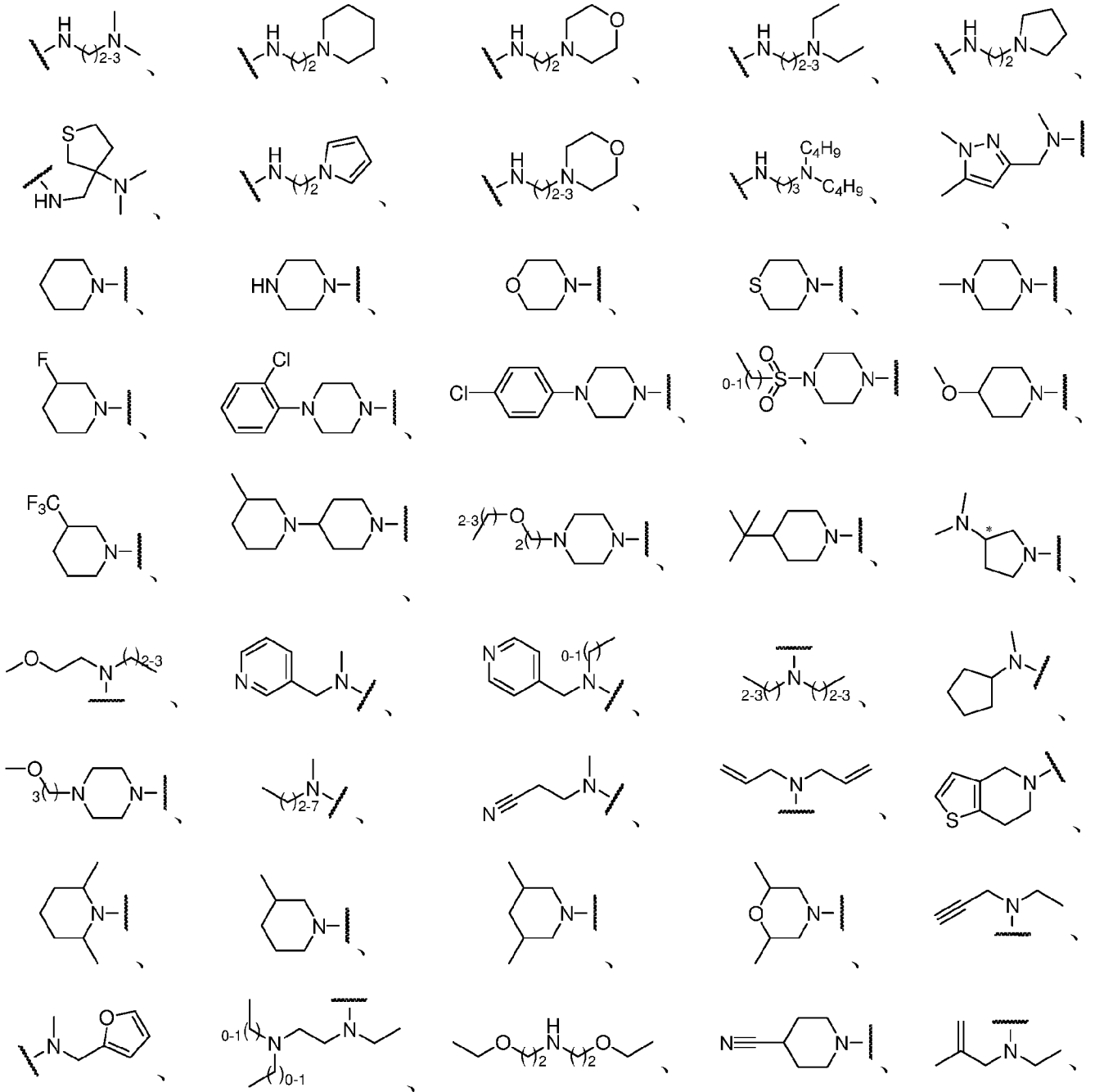
甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、环丙基、

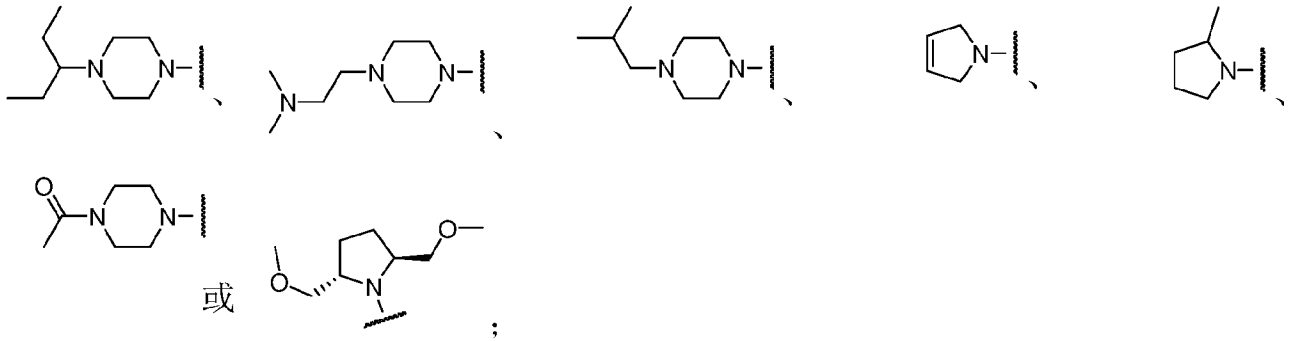
10 环丁基、环戊基、环己基、环庚基或下列结构：





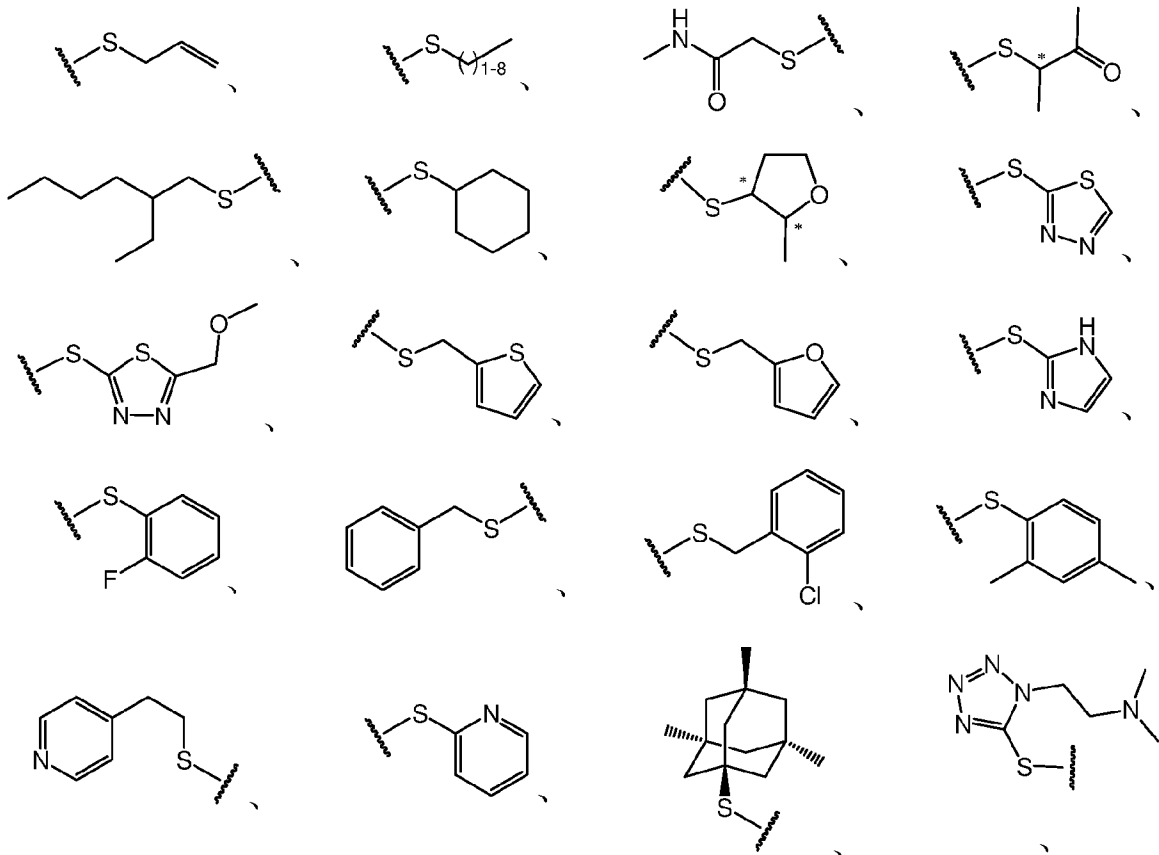
5. 根据权利要求 1 所述的三肽化合物，其特征在于，当 Y 为氮时，R'' 为选自下列的基团：

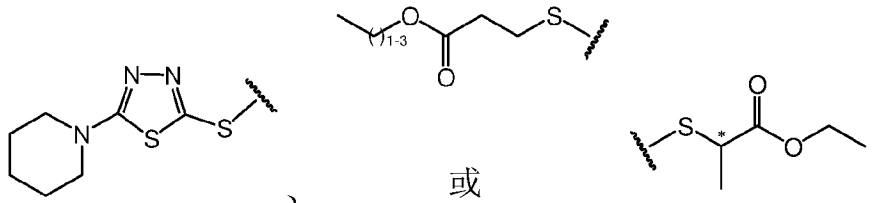




5 其中，“\*”代表手性中心，含有“\*”的所述化合物包含该结构式的所有手性构型同分异构体。

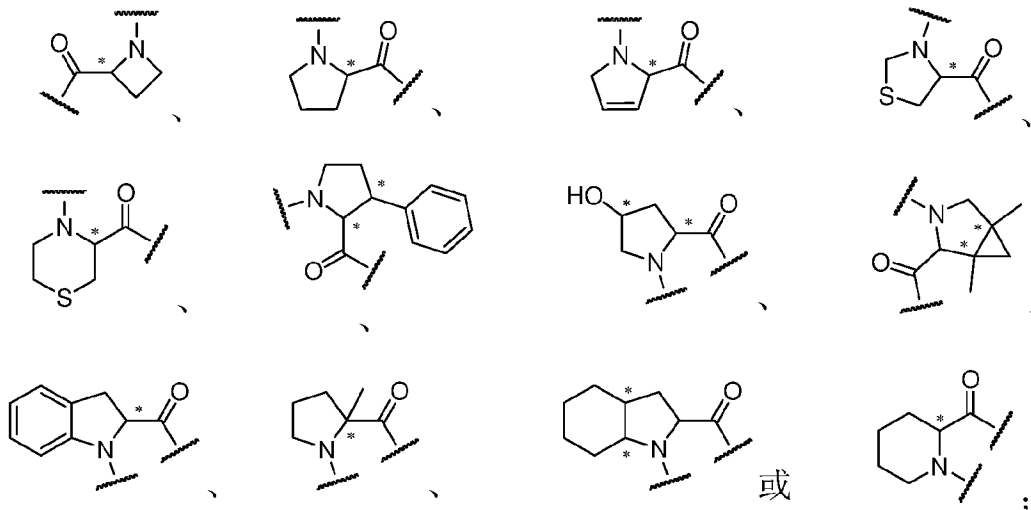
6. 根据权利要求 1 所述的三肽化合物，其特征在于，当 Y 为硫时，R”为选自下列的基团：





5 其中，“\*”代表手性中心，含有“\*”的所述化合物包含该结构式的所有手性构型同分异构体。

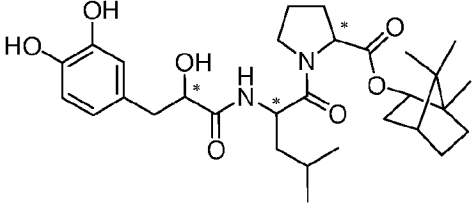
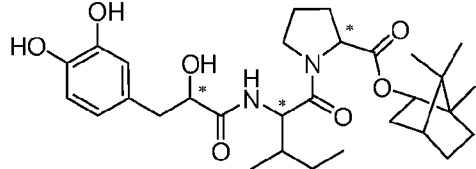
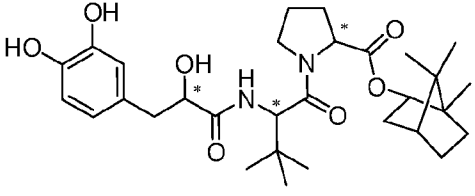
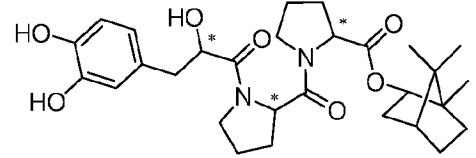
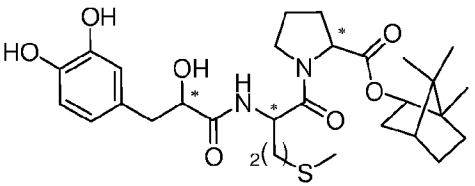
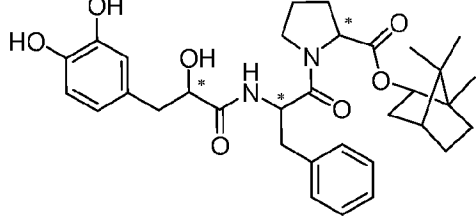
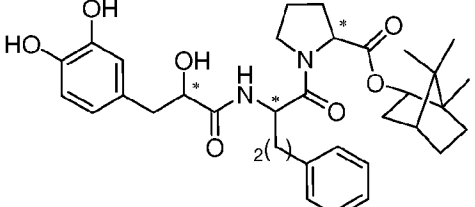
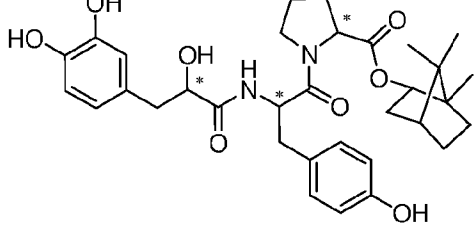
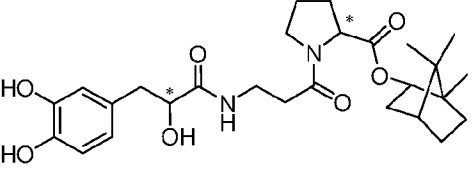
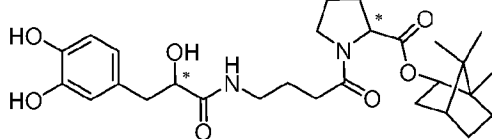
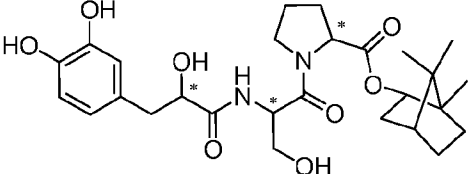
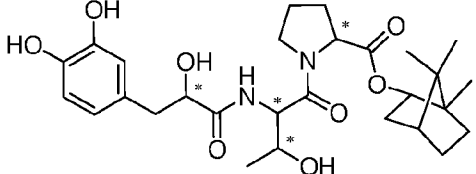
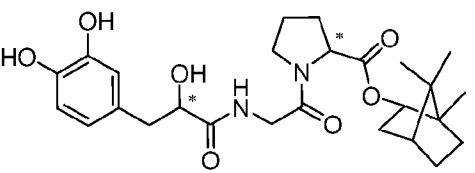
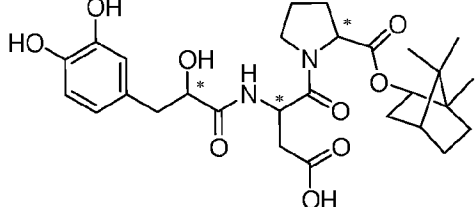
7. 根据权利要求1所述的三肽化合物，其特征在于，所述通式(I)选自下列通式结构：

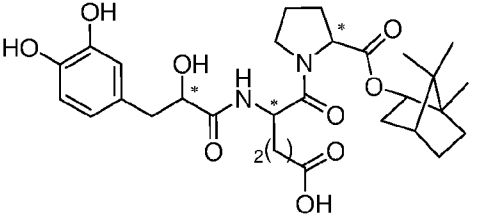
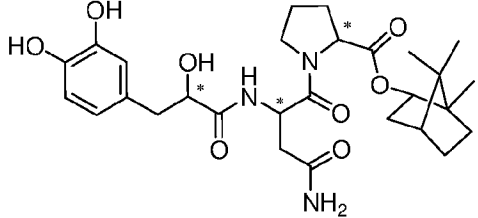
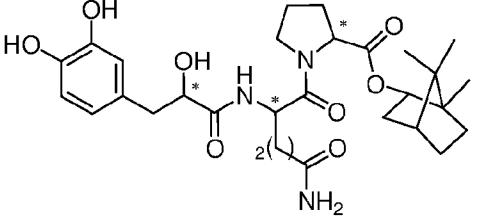
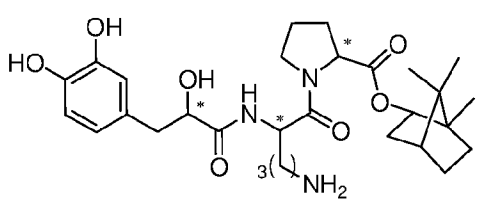
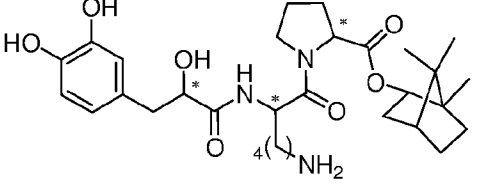
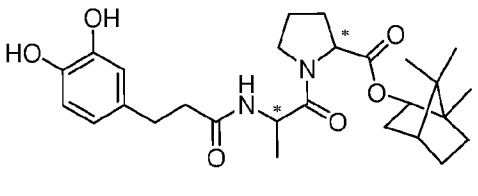
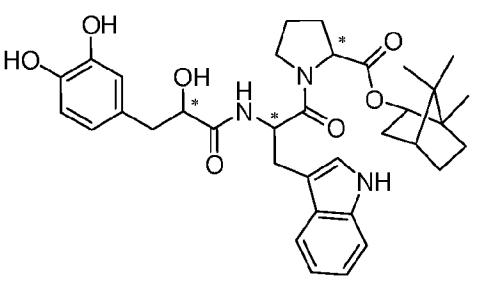
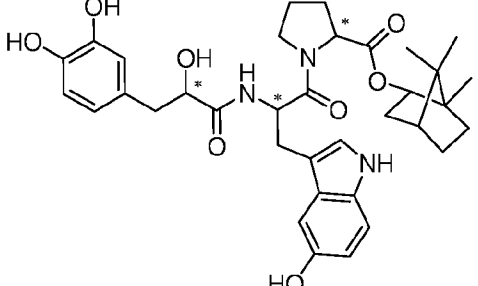
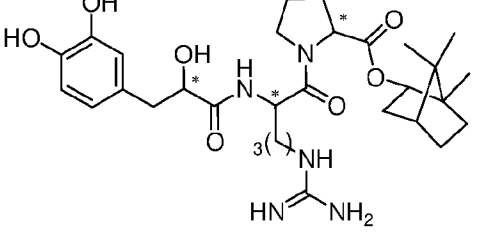
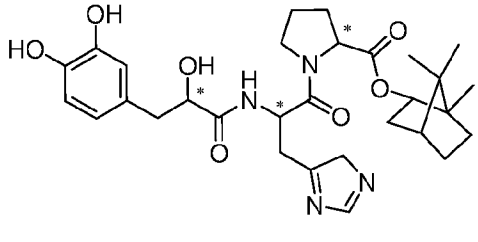
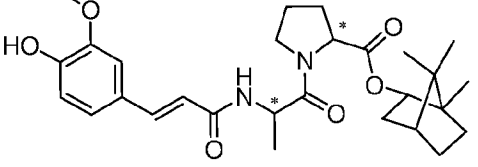
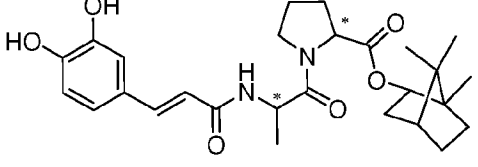


10 其中，“\*”代表手性中心，含有“\*”的所述化合物包含该结构式的所有手性构型同分异构体。

8. 权利要求1所述的三肽化合物，其特征在于，选自下列结构的化合物：

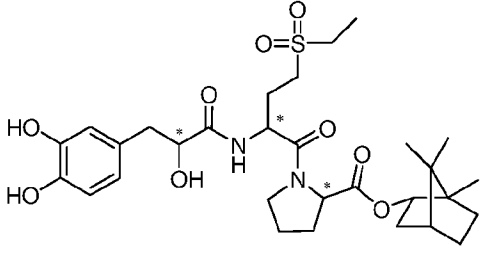
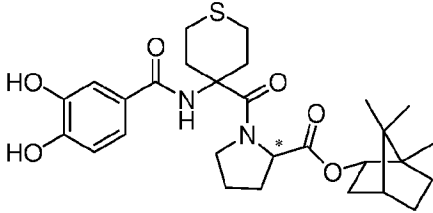
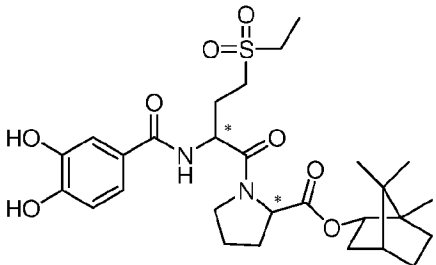
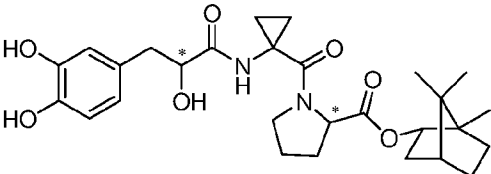
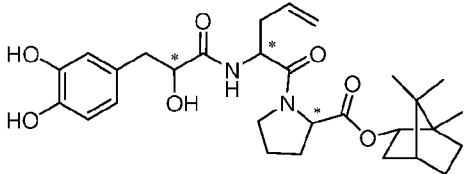
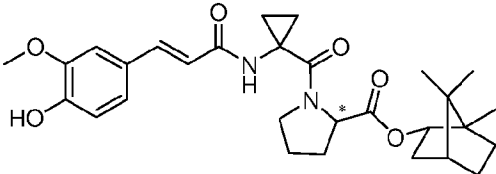
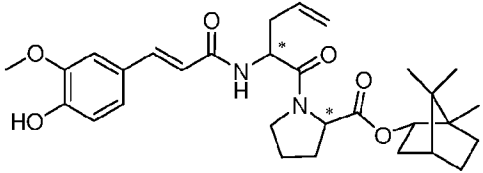
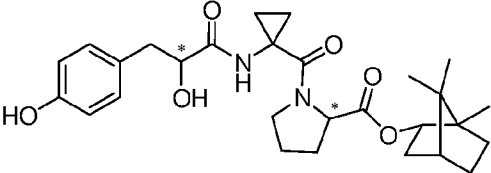
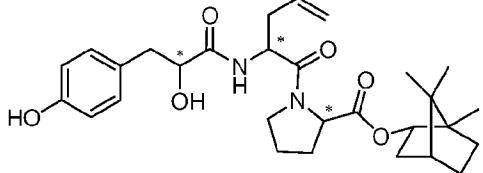
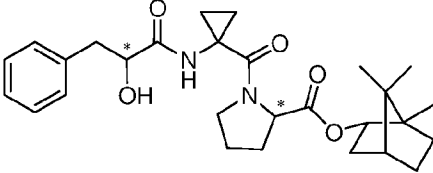
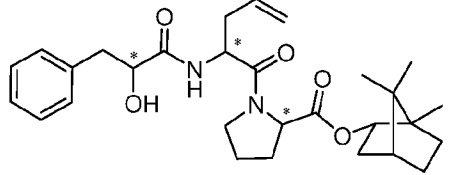
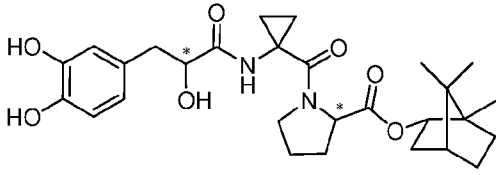
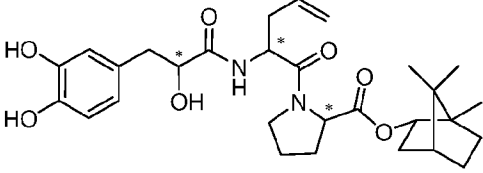
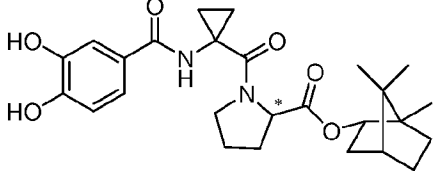
序号	结构	序号	结构
221S-1		221S-2	

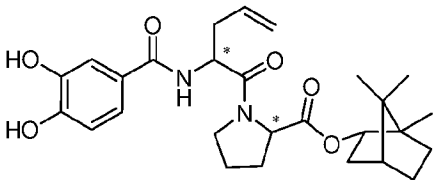
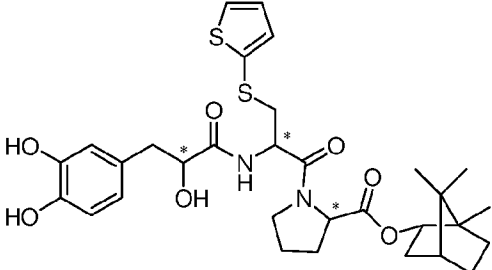
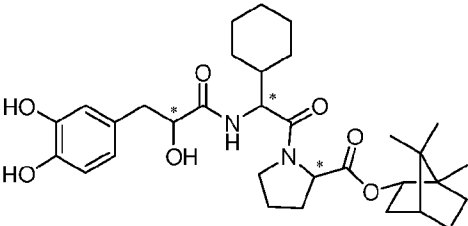
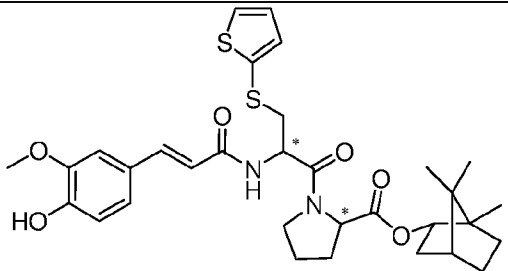
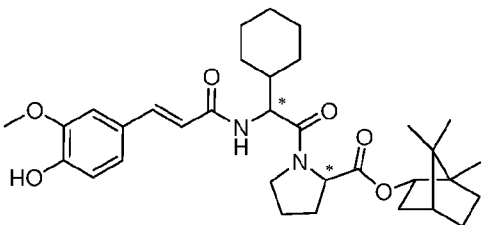
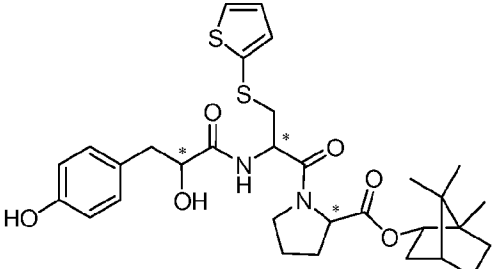
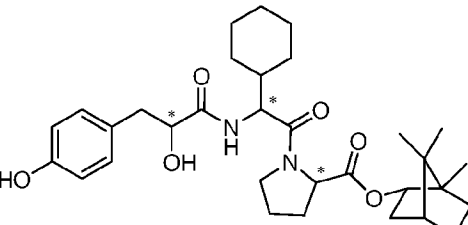
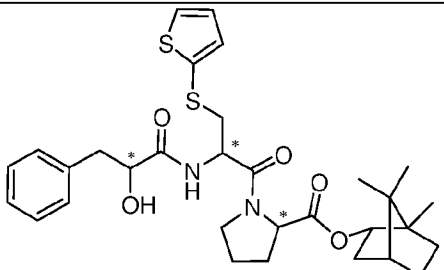
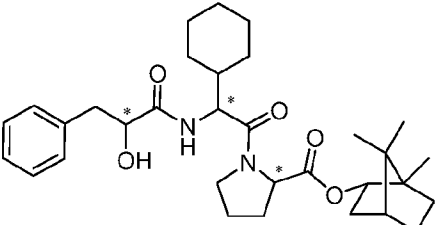
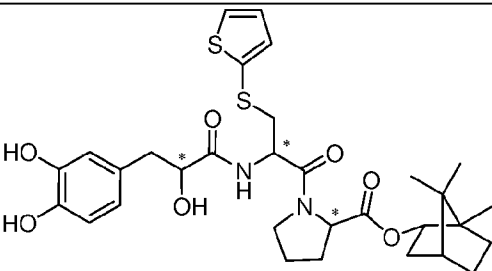
221S-3		221S-4	
221S-5		221S-6	
221S-7		221S-8	
221S-9		221S-10	
221S-1 1		221S-12	
221S-1 3		221S-14	
221S-1 5		221S-16	

<p>221S-1 7</p>		<p>221S-18</p>	
<p>221S-1 9</p>		<p>221S-20</p>	
<p>221S-2 1</p>		<p>221S-22</p>	
<p>221S-2 3</p>		<p>221S-24</p>	
<p>221S-2 5</p>		<p>221S-26</p>	
<p>221S-2 7</p>		<p>221S-28</p>	

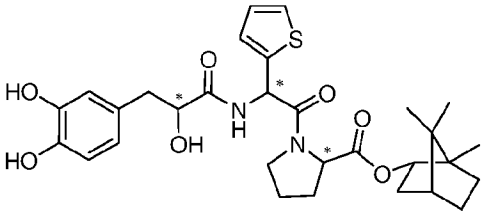
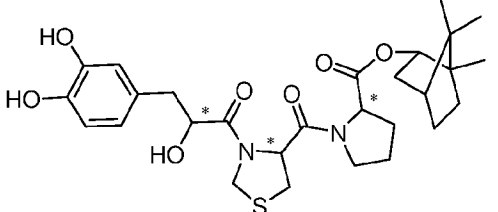
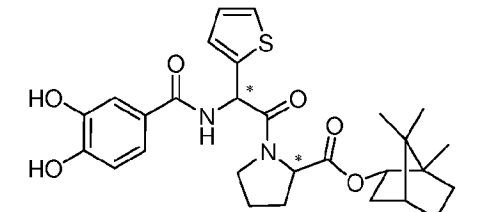
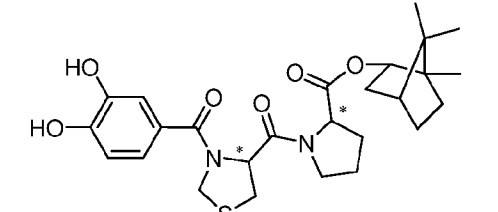
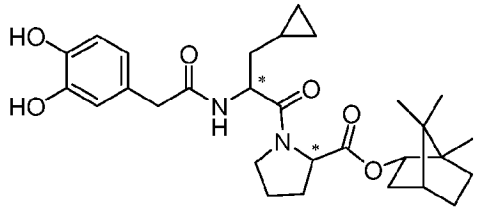
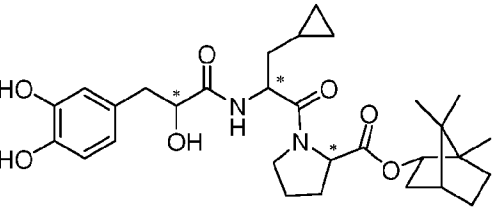
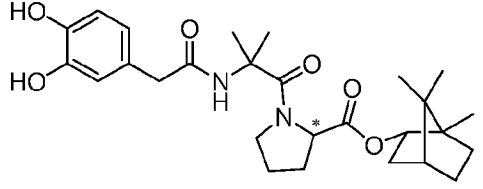
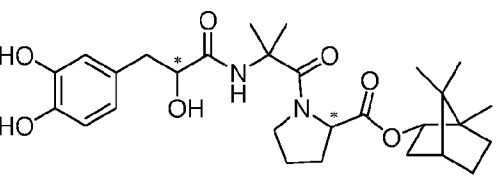
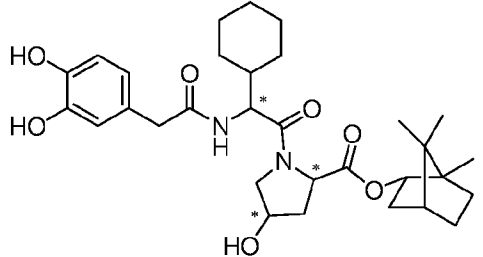
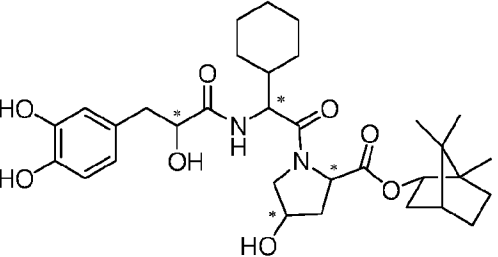
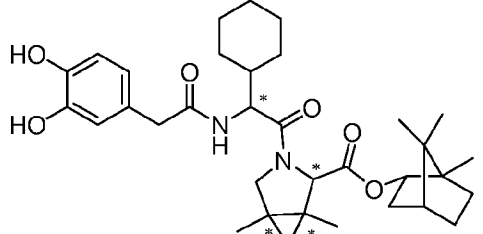
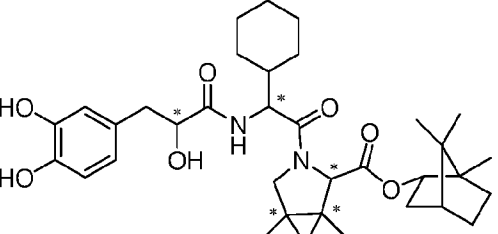
<p>221S-2 9</p>		<p>221S-30</p>	
<p>221S-3 1</p>		<p>221S-32</p>	
<p>221S-3 3</p>		<p>221S-34</p>	
<p>221S-3 5</p>		<p>221S-36</p>	
<p>221S-3 7</p>		<p>221S-38</p>	
<p>221S-3 9</p>		<p>221S-40</p>	
<p>221S-4 1</p>		<p>221S-42</p>	

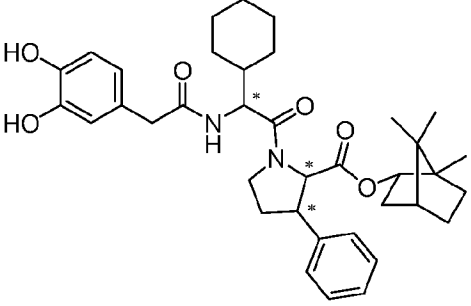
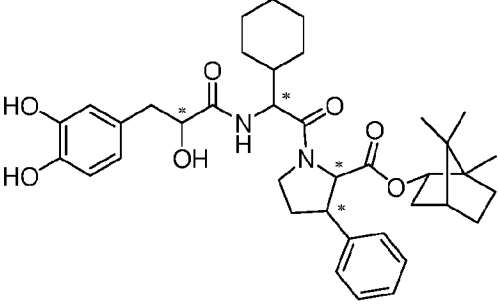
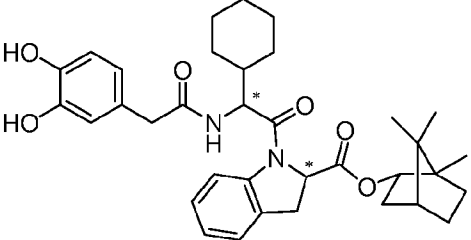
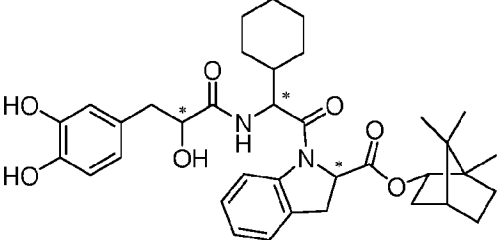
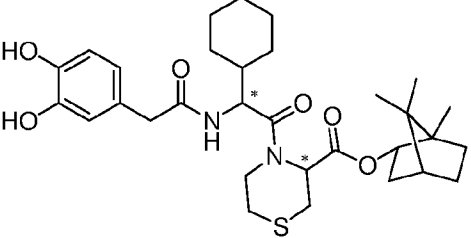
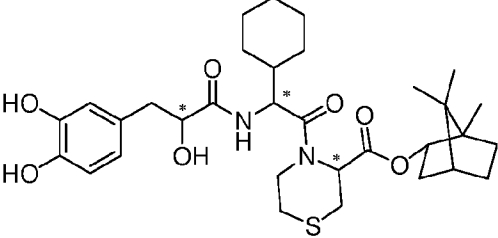
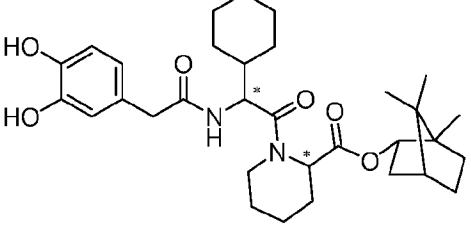
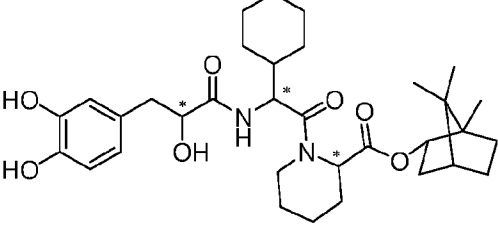
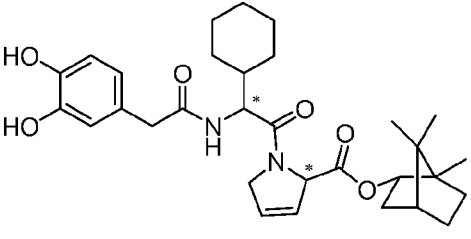
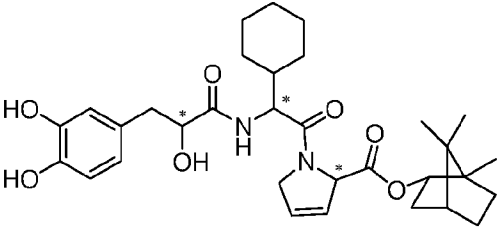
<p>221S-4 3</p>		<p>221S-44</p>	
<p>221S-4 5</p>		<p>221S-46</p>	
<p>221S-4 7</p>		<p>221S-48</p>	
<p>221S-4 9</p>		<p>221S-50</p>	
<p>221S-5 1</p>		<p>221S-52</p>	
<p>221S-5 3</p>		<p>221S-54</p>	

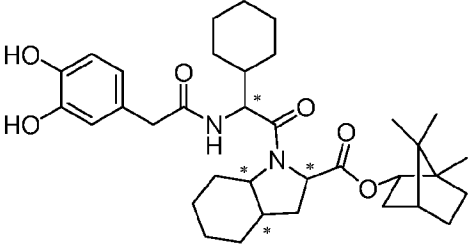
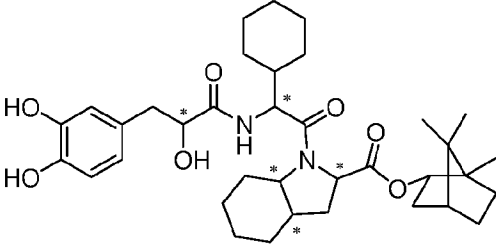
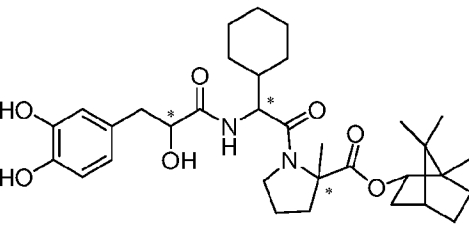
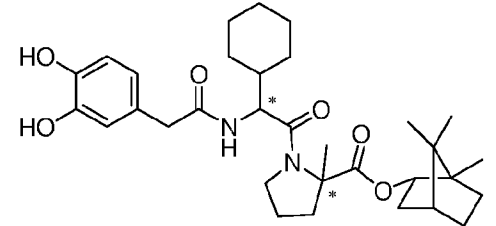
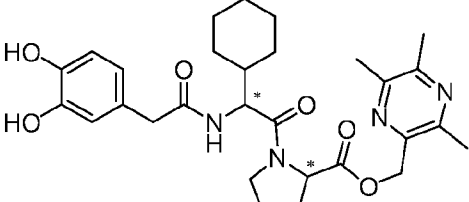
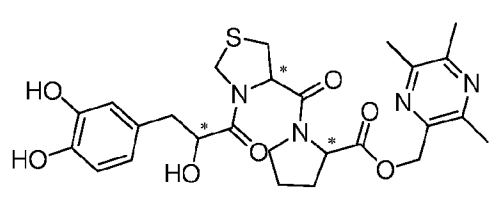
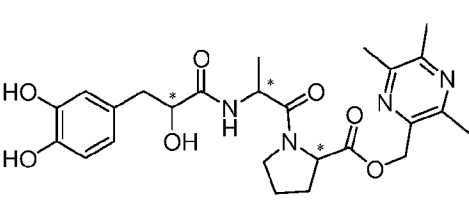
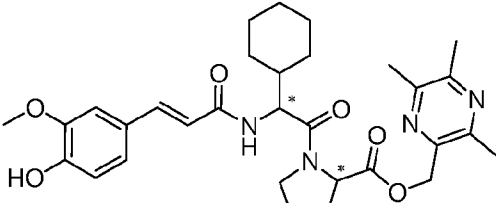
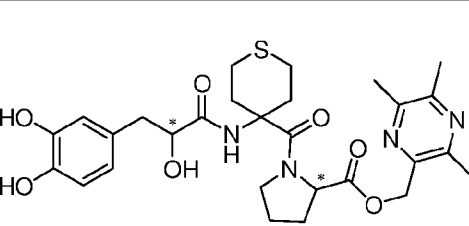
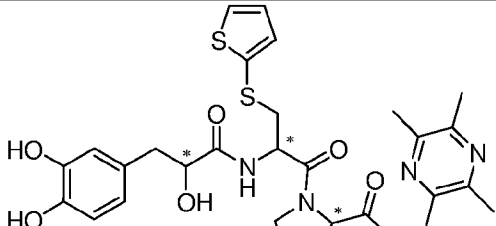
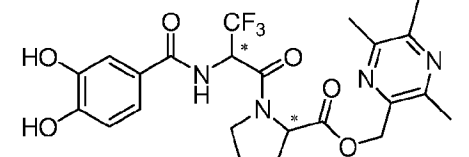
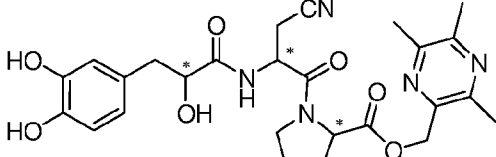
<p>221S-5 5</p>		<p>221S-56</p>	
<p>221S-5 7</p>		<p>221S-58</p>	
<p>221S-5 9</p>		<p>221S-60</p>	
<p>221S-6 1</p>		<p>221S-62</p>	
<p>221S-6 3</p>		<p>221S-64</p>	
<p>221S-6 5</p>		<p>221S-66</p>	
<p>221S-6 7</p>		<p>221S-68</p>	

<p>221S-6 9</p>		<p>221S-70</p>	
<p>221S-7 1</p>		<p>221S-72</p>	
<p>221S-7 3</p>		<p>221S-74</p>	
<p>221S-7 5</p>		<p>221S-76</p>	
<p>221S-7 7</p>		<p>221S-78</p>	

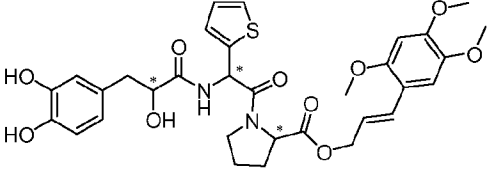
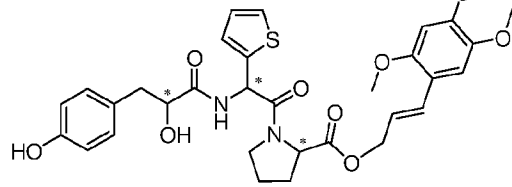
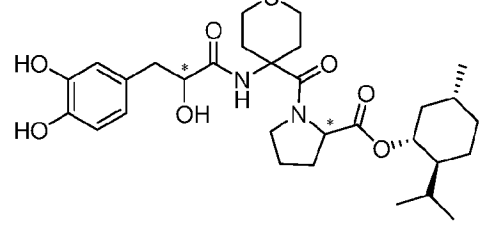
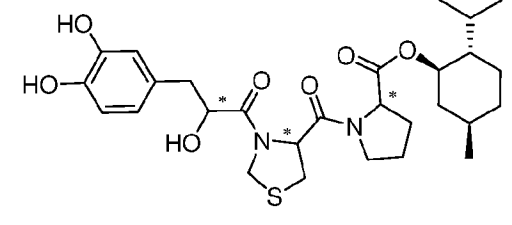
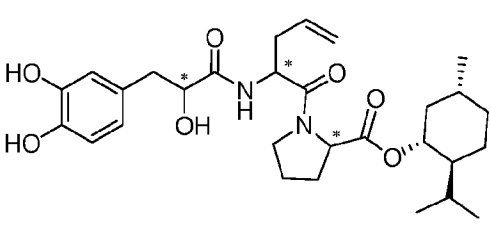
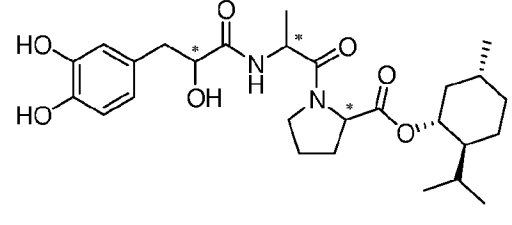
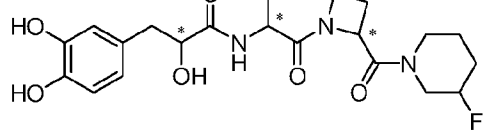
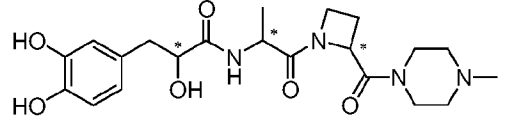
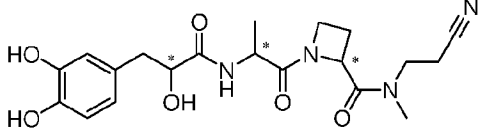
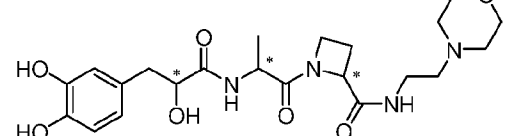
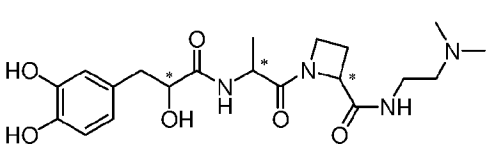
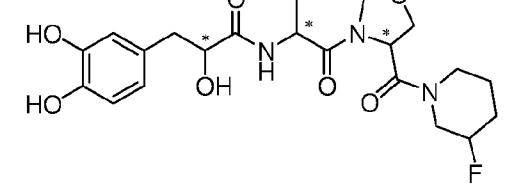
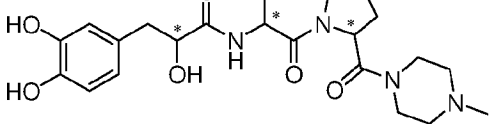
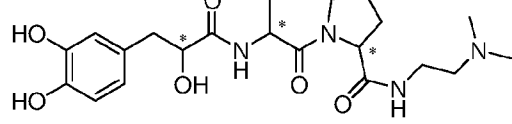
<p>221S-7 9</p>		<p>221S-80</p>	
<p>221S-8 1</p>		<p>221S-82</p>	
<p>221S-8 3</p>		<p>221S-84</p>	
<p>221S-8 5</p>		<p>221S-86</p>	
<p>221S-8 7</p>		<p>221S-88</p>	
<p>221S-8 9</p>		<p>221S-90</p>	

<p>221S-9 1</p>		<p>221S-92</p>	
<p>221S-9 3</p>		<p>221S-94</p>	
<p>221S-9 5</p>		<p>221S-96</p>	
<p>221S-9 7</p>		<p>221S-98</p>	
<p>221S-9 9</p>		<p>221S-10 0</p>	
<p>221S-1 01</p>		<p>221S-10 2</p>	

<p>221S-1 03</p>		<p>221S-10 4</p>	
<p>221S-1 05</p>		<p>221S-10 6</p>	
<p>221S-1 07</p>		<p>221S-10 8</p>	
<p>221S-1 09</p>		<p>221S-11 0</p>	
<p>221S-1 11</p>		<p>221S-11 2</p>	

<p>221S-1 13</p>		<p>221S-11 4</p>	
<p>221S-1 15</p>		<p>221S-11 6</p>	
<p>221S-1 17</p>		<p>221S-11 8</p>	
<p>221S-1 19</p>		<p>221S-12 0</p>	
<p>221S-1 21</p>		<p>221S-12 2</p>	
<p>221S-1 23</p>		<p>221S-12 4</p>	

221S-1 25		221S-12 6	
221S-1 27		221S-12 8	
221S-1 29		221S-13 0	
221S-1 31		221S-13 2	
221S-1 33		221S-13 4	
221S-1 35		221S-13 6	
221S-1 37		221S-13 8	

<p>221S-1 39</p>		<p>221S-14 0</p>	
<p>221S-1 41</p>		<p>221S-14 2</p>	
<p>221S-1 43</p>		<p>221S-14 4</p>	
<p>221S-1 45</p>		<p>221S-14 6</p>	
<p>221S-1 47</p>		<p>221S-14 8</p>	
<p>221S-1 49</p>		<p>221S-15 0</p>	
<p>221S-1 51</p>		<p>221S-15 2</p>	

221S-1 53		221S-15 4	
221S-1 55		221S-15 6	
221S-1 57		221S-15 8	
221S-1 59		221S-16 0	
221S-1 61		221S-16 2	
221S-1 63		221S-16 4	
221S-1 65		221S-16 6	
221S-1 67		221S-16 8	

221S-1 69		221S-17 0	
221S-1 71		221S-17 2	
221S-1 73		221S-17 4	
221S-1 75		221S-17 6	
221S-1 77		221S-17 8	
221S-1 79		221S-18 0	
221S-1 81		221S-18 2	
221S-1 83		221S-18 4	

221S-1 85		221S-18 6	
221S-1 87		221S-18 8	
221S-1 89		221S-19 0	
221S-1 91		221S-19 2	
221S-1 93		221S-19 4	
221S-1 95		221S-19 6	
221S-1 97		221S-19 8	
221S-1 99		221S-20 0	

221S-2 01		221S-20 2	
221S-2 03		221S-20 4	
221S-2 05		221S-20 6	
221S-2 07		221S-20 8	
221S-2 09		221S-21 0	
221S-2 21			

5 其中，“\*”代表手性中心，含有“\*”的所述化合物包含该结构式的所有手性构型同分异构体。

9. 权利要求 1、4、7 或 8 所述化合物中 Y 为氧时的化合物的水解产物。

10. 权利要求 1-8 中任一权利要求所述化合物的对映体、互变异构体、立体异构体、旋转异构体、非对映异构体或外消旋体。

10 11. 权利要求 1-8 中任一权利要求所述化合物药学上可接受的盐和药学上可接受的酯，所述药学上可接受的盐包括药学上可接受的酸式盐和药学上可接受的碱式盐，所述药学上可以接受的酸式盐包括下列酸中其中之一所形成的盐：硫酸、

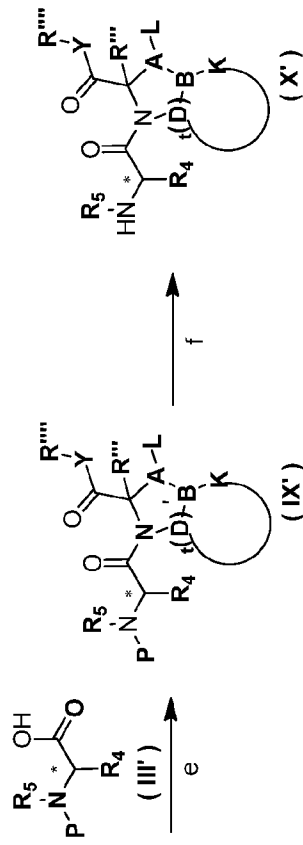
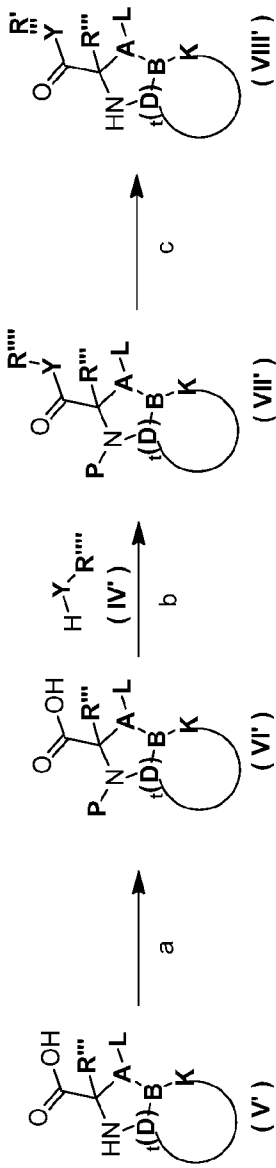
5 硫酸氢、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、丙酮酸、马来酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、苯甲酸、樟脑酸、富马酸、草酸、琥珀酸、樟脑磺酸、顺丁烯二酸、水杨酸或  $\alpha$ -乳酸；所述药学上可以接受的碱式盐包括下列碱中其中之一所形成的盐：锂、钠、钾等碱金属，镁、钙、等碱土金属，氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化锂、氢化钠、丁基锂、铵、三乙胺、二异丙基乙基胺、鸟氨酸、精氨酸、赖氨酸或组氨酸；所述药学上可接受的酯包括化合物中羟基或酚羟基与酸形成的酯。

10

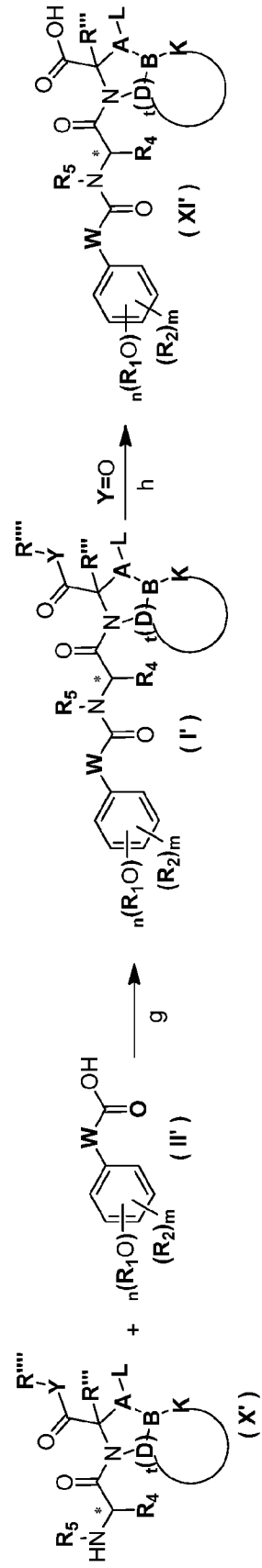
12. 权利要求 1-8 中任一权利要求所述化合物的溶剂化混合物，所述溶剂为水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙酸乙酯和 DMSO 中的一种或两种以上的组合。

15 13. 权利要求 1 所述的化合物的制备方法，其特征在于，制备方法包括：

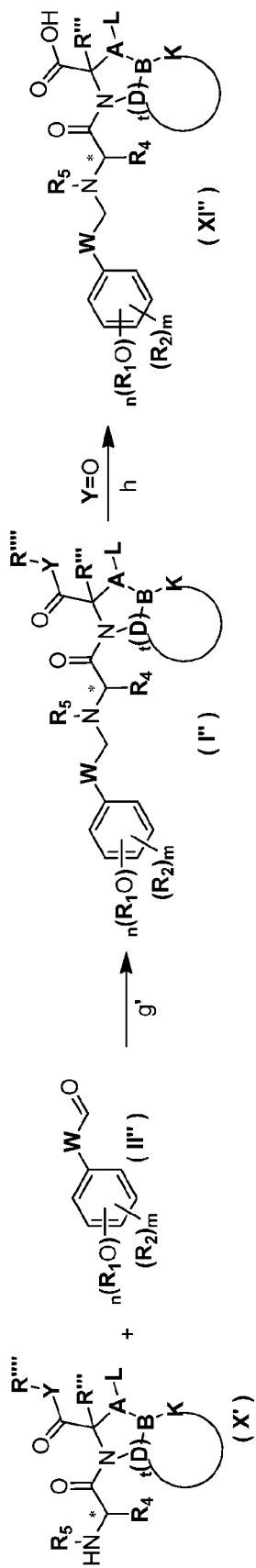
5 (1)



(2)



5 或者，  
(2')



10 其中，

Y 选自氮或硫时，步骤 (2) 合成至化合物 (I') 或者，步骤 (2') 合成至化合物 (I'')

A、B、D、L、K、n、m、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sup>''</sup>、R<sup>'''</sup>、t、W、Y 如权利要求 1-7 中任一权利要求所述；

a: α-氨基酸氨基保护方法；P 表示合适的保护基，P 选自叔丁氧羰基 (Boc)、烯丙氧甲酰基 (Alloc)、苄氧羰基、三苯甲基、苄氧基甲基、苄氧羰基 (Fmoc)、邻苯二甲酰基、连二硫代丁二酰基、甲氧甲酰基、乙氧甲酰基、苯磺酰基、对甲基苯磺酰基、2-(三甲基硅)乙磺酰基、苄基 (Bn)、三苯甲基 (Tr) 或烯丙基；

b: 肽键合成条件；

- 5 c: 与步骤 a 相对应的脱保护方法;  
e: 方法同 b;  
f: 方法同 c;  
g: 方法同 b;  
g': 还原胺化;

10 h: 酯水解条件;

其中, “\*” 代表手性中心, 含有 “\*” 的所述化合物包含该结构式的所有手性构型同分异构体。

13. 权利要求 1-8 中任一权利要求所述化合物用于制备预防、治疗或延缓高血压及其并发症药物的应用, 所述并发症包括: 冠心病、心绞痛、急性心力衰竭、  
15 慢性充血性心力衰竭、心肌梗塞及其后遗症、充血性心脏病、心肌缺血、心肌炎、心肌纤维化、心肌肥大、动脉粥样硬化、良性小动脉肾硬化症、恶性小动脉肾硬化症、血管生长异常和重塑、血管发生相关的疾病 (如新血管黄斑变性)、醛固酮过多症、心律失常、肾病、糖尿病、脑卒中、血栓症、肾衰竭 (如: 糖尿病肾病)、高血脂、肥胖症、高血糖、视网膜动脉硬化症、高血压眼底病变中的一种  
20 或几种。

14. 一种药物组合物, 其特征在于, 该药物组合物包括: 权利要求 1-8 中任何一项所述的化合物、权利要求 1-8 中任何一项所述的化合物药学上可接受的盐、权利要求 1-8 中任何一项所述的化合物药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂。

25 15. 权利要求 14 所述药物组合物用于制备预防、治疗或延缓高血压及其并发症药物的应用, 所述并发症包括: 冠心病、心绞痛、心力衰竭 (急性或慢性充血性心力衰竭)、心肌梗塞及其后遗症、充血性心脏病、心肌缺血、心肌炎、心肌纤维化、心肌肥大、动脉粥样硬化、良性小动脉肾硬化症、恶性小动脉肾硬化症、血管生长异常和重塑、血管发生相关的疾病 (如新血管黄斑变性)、醛固酮过多

- 5 症、心律失常、肾病、糖尿病、脑卒中、血栓症、肾衰竭（如：糖尿病肾病）、高血脂、肥胖症、高血糖、视网膜动脉硬化症、高血压眼底病变中的一种或几种。

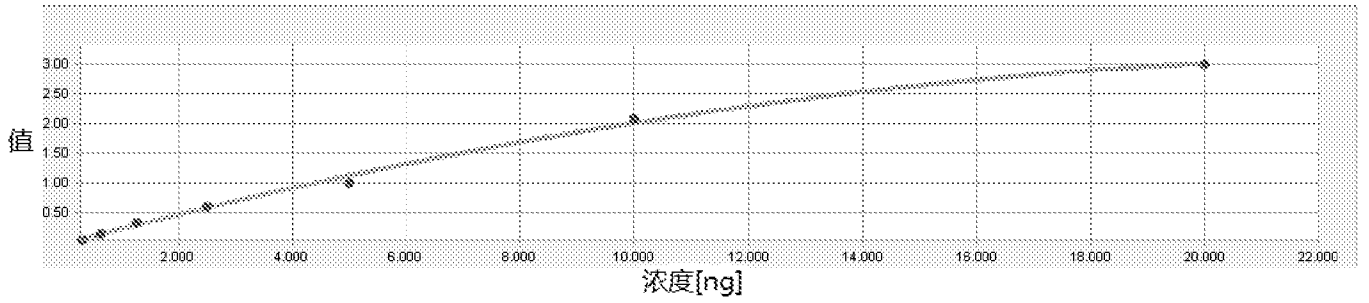


图 1

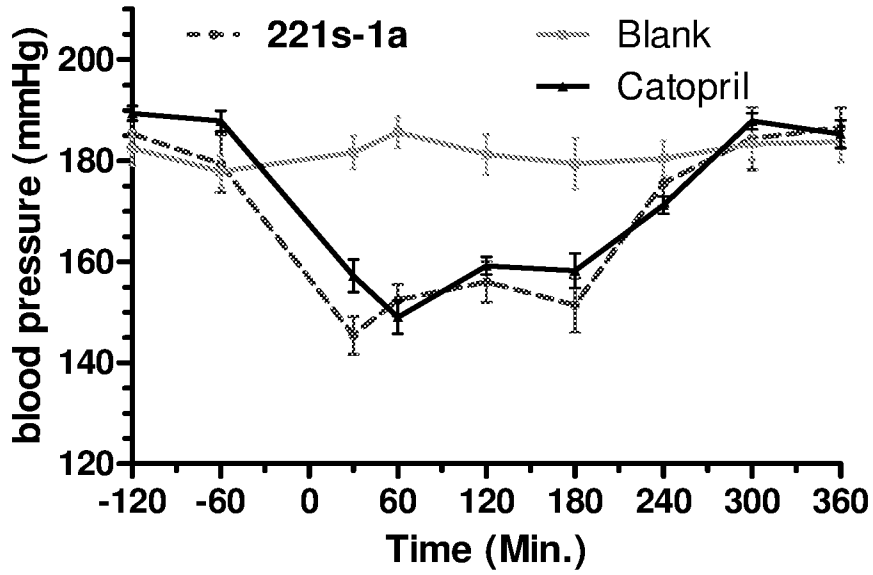


图 2

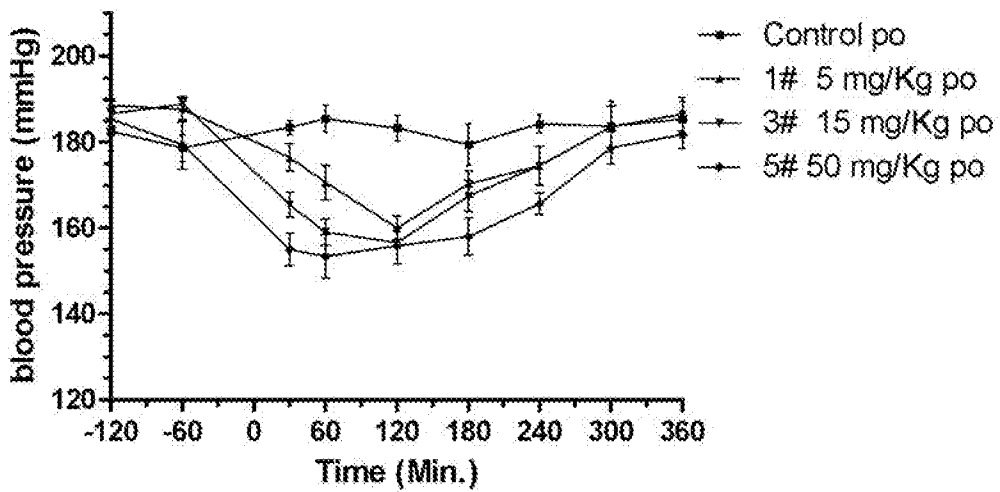


图 3

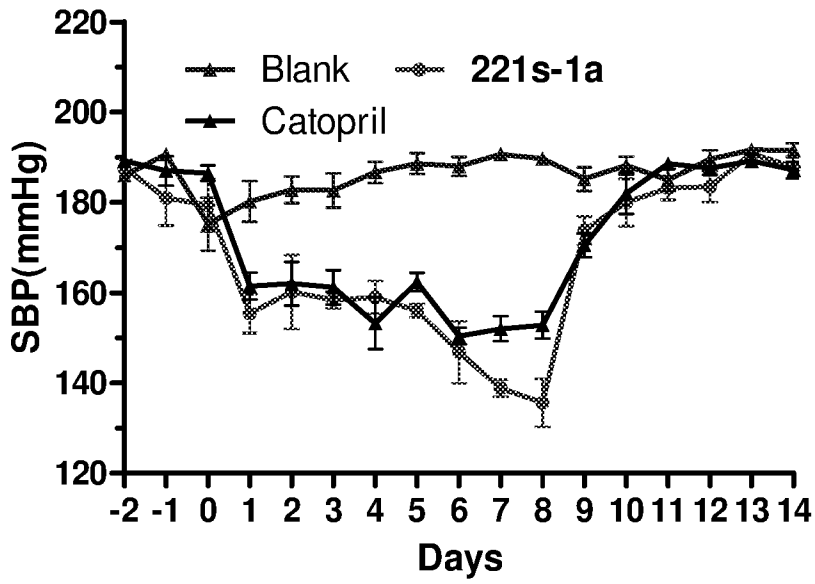


图 4

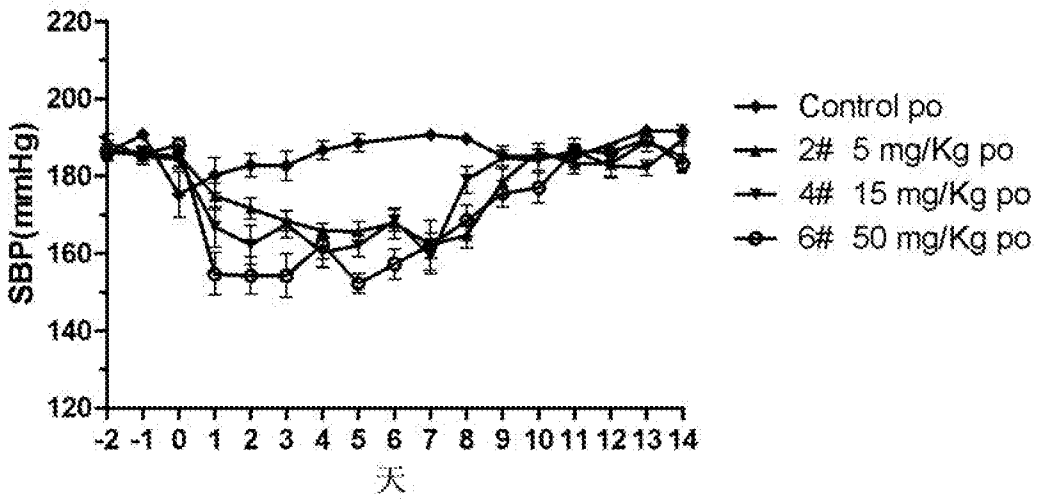


图 5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2015/095758**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 5/097 (2006.01) i; A61K 38/06 (2006.01) i; A61P 9/12 (2006.01) i; A61P 9/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K 5/-; A61K 38/-; A61P 9/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, CA, Marpat (STN), Registry (STN), Caplus (STN): amino acid, angiotensin converting enzyme, tripeptides, proline, borneol, camphol, angiotensin, enzyme, hypertension, ACE, inhibit

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1939912 A (DAI, Bin), 04 April 2007 (04.04.2007) see abstract, and description, page 3, paragraph 1, and page 4, reaction formula	1-16 (some)
A	LIU, Hui et al., "Total Synthesis and Biological Evaluation of Grassypeptolide A", CHEM. EUR. J., vol. 19, 27 March 2013 (27.03.2013), pages 6774-6784	1-16 (some)
A	WANG, Guijun et al., "Preparation of L-proline Based Aeruginosin 298-A Analogs: Optimization of the P1-moiety", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 19, 19 April 2009 (19.04.2009), pages 3798-3803	1-16 (some)

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  
14 February 2016 (14.02.2016)

Date of mailing of the international search report  
**29 February 2016 (29.02.2016)**

Name and mailing address of the ISA/CN:  
State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao  
Haidian District, Beijing 100088, China  
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer  
**YANG, Jie**  
Telephone No.: (86-10) **82246721**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2015/095758**

### Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: 1-16 (some)  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
[1] formula (I) in claims 1-16 defines a wide scope, covering numerous compounds with largely different structures, and according to the structures of 15 compounds disclosed in effect examples of the description of the present application, this search report is carried out on the basis that the variable R'' is derived from D-borneol and that a N-containing heterocyclic ring is a compound of the formula (I) corresponding to a pyrrole ring.
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2015/095758**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1939912 A	04 April 2007	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07K 5/097(2006.01)i; A61K 38/06(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07K 5/-; A61K 38/-; A61P 9/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, CA, Marpat(STN), Registry(STN), Caplus(STN): 三肽, 脯氨酸, 氨基酸, 冰片, 血管紧张素转化酶, 抑制, 高血压, tripeptides, proline, borneol, camphol, angiotensin, enzyme, hypertension, ACE, inhibit</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 1939912 A (代减) 2007年 4月 4日 (2007 - 04 - 04) 参见摘要, 说明书第3页第1段, 第4页反应式</td> <td>1-16 (部分)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>LIU, Hui ET-AL. "Total Synthesis and Biological Evaluation of Grassypeptolide A" Chem. Eur. J., 第19卷, 2013年 3月 27日 (2013 - 03 - 27), 第6774-6784页</td> <td>1-16 (部分)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WANG, Guijun ET-AL. "Preparation of L-proline based aeruginosin 298-A analogs: Optimization of the P1-moiety" Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters, 第19卷, 2009年 4月 19日 (2009 - 04 - 19), 第3798-3803页</td> <td>1-16 (部分)</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 1939912 A (代减) 2007年 4月 4日 (2007 - 04 - 04) 参见摘要, 说明书第3页第1段, 第4页反应式	1-16 (部分)	A	LIU, Hui ET-AL. "Total Synthesis and Biological Evaluation of Grassypeptolide A" Chem. Eur. J., 第19卷, 2013年 3月 27日 (2013 - 03 - 27), 第6774-6784页	1-16 (部分)	A	WANG, Guijun ET-AL. "Preparation of L-proline based aeruginosin 298-A analogs: Optimization of the P1-moiety" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第19卷, 2009年 4月 19日 (2009 - 04 - 19), 第3798-3803页	1-16 (部分)
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	CN 1939912 A (代减) 2007年 4月 4日 (2007 - 04 - 04) 参见摘要, 说明书第3页第1段, 第4页反应式	1-16 (部分)												
A	LIU, Hui ET-AL. "Total Synthesis and Biological Evaluation of Grassypeptolide A" Chem. Eur. J., 第19卷, 2013年 3月 27日 (2013 - 03 - 27), 第6774-6784页	1-16 (部分)												
A	WANG, Guijun ET-AL. "Preparation of L-proline based aeruginosin 298-A analogs: Optimization of the P1-moiety" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第19卷, 2009年 4月 19日 (2009 - 04 - 19), 第3798-3803页	1-16 (部分)												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</td> <td>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td>“&amp;” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</td> <td></td> </tr> </table>			“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性	“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性	“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件	“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件			
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件													
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性													
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性													
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件													
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件														
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期													
2016年 2月 14日	2016年 2月 29日													
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员													
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	杨杰													
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)82246721													

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.  权利要求：  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
  
2.  权利要求： 1-16（部分）  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：  
[1] 权利要求1-16中的式（I）限定了很大的范围，涵盖了大量结构差异较大的化合物，根据本申请说明书效果实施例披露的15个化合物的结构，该检索报告是基于变量R' '来自D-冰片、含N杂环为吡咯环所对应的式（I）化合物所作出的。
  
3.  权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2015/095758

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 1939912 A	2007年 4月 4日	无	