[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D241/08
C07D241/04 C07D243/08
C07D401/12 C07D409/06
A61K 31/495

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97194057.6

[45] 授权公告日 2003 年 11 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1127488C

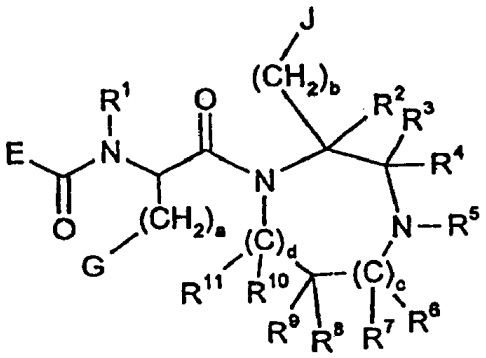
[22] 申请日 1997.4.24 [21] 申请号 97194057.6
[30] 优先权
[32] 1996. 4.24 [33] DK [31] 0489/1996
[32] 1996.11.26 [33] DK [31] 1344/1996
[86] 国际申请 PCT/DK97/00186 1997.4.24
[87] 国际公布 WO97/40023 德 1997.10.30
[85] 进入国家阶段日期 1998.10.23
[71] 专利权人 诺沃挪第克公司
地址 丹麦巴格斯瓦尔德
[72] 发明人 T·K·汉森 B·佩什克
K·E·安德森
审查员 李虹奇
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 李华英

权利要求书 14 页 说明书 46 页

[54] 发明名称 具有生长激素释放特性的化合物

[57] 摘要

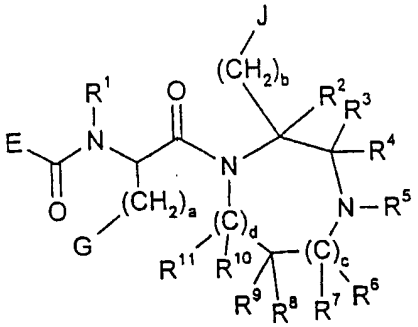
本发明涉及新的通式(I)化合物，这种化合物可用于治疗因生长激素缺乏所致的医学病症。



ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

1.通式 I 化合物或其可药用盐:



式 I

其中:

R^1 为氢，或任选被芳基取代的 C_{1-6}－烷基;

a 和 b 独立地为 1 或 2;

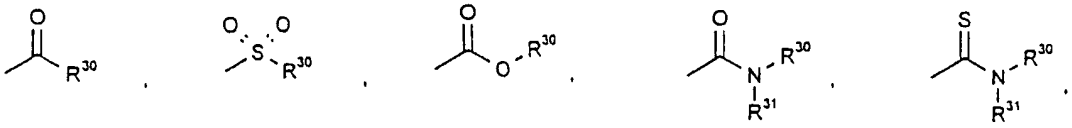
c 和 d 分别为 1;

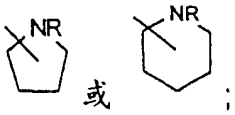
R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}，和 R^{11} 独立地为氢，任选被卤素、氨基、C_{3-6}－环烷基、羟基、$-COOR^{22}$、或$-CONR^{23}R^{24}$ 取代的芳基，或任选被卤素、氨基、C_{3-6}－环烷基、羟基、芳基、$-COOR^{22}$、或$-CONR^{23}R^{24}$ 取代的 C_{1-6}-烷基;

R^3 和 R^4 可一起形成=O 或=S;

R^8 和 R^9 可一起形成=O 或=S;

R^5 为氢，



或任选被芳基、羟基、C_{3-6}-环烷基、氨基、$COOR^{25}$、$-CONR^{26}R^{27}$、-NR′R″、  取代的 C_{1-6}-烷基;

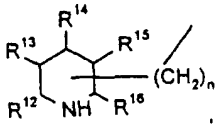
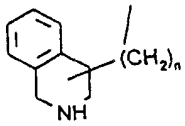
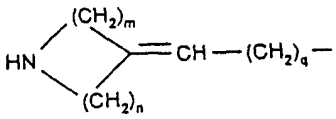
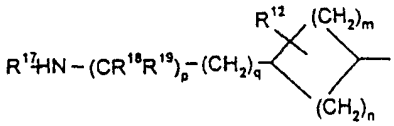
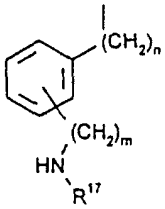
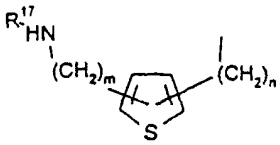
R，R′和 R″独立地为氢或 C_{1-6}-烷基;

R^{30} 和 R^{31} 为任选被芳基、羟基、C_{3-6}-环烷基、或氨基取代的 C_{1-6}-

烷基;

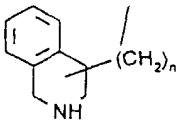
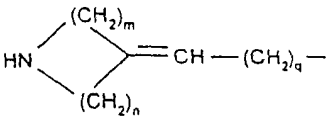
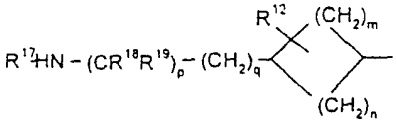
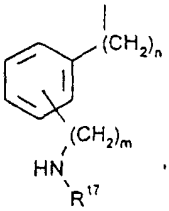
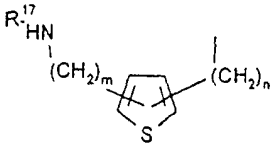
R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}和R^{27}独立地为氢或C_{1-6}-烷基;

当R^3和R^4一起形成=O或=S时，E为

或$R^{17}\cdot NH\text{-}(CR^{18}R^{19})_p-(CH_2)_m\text{-}M-(CHR^{20})_o-(CH_2)_n-$;

当R^3或R^4为氢，任选被卤素、氨基、C_{3-6}-环烷基、羟基、$-COOR^{22}$、或$-CONR^{23}R^{24}$取代的芳基，或任选被卤素、氨基、C_{3-6}-环烷基、羟基、芳基、$-COOR^{22}$、或$-CONR^{23}R^{24}$取代的C_{1-6}-烷基时，E为

或$R^{17}\cdot NH\text{-}(CR^{18}R^{19})_p-(CH_2)_m\text{-}Q-(CHR^{20})_o-(CH_2)_n-$;

R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、和R^{20}独立地为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的C_{1-6}-烷基;

R^{17}、R^{18}、和 R^{19} 中的任何两个可独立地一起连接成 C_{1-6}-亚烷基桥;

n, m 和 q 独立地为 0，1，2，或 3;

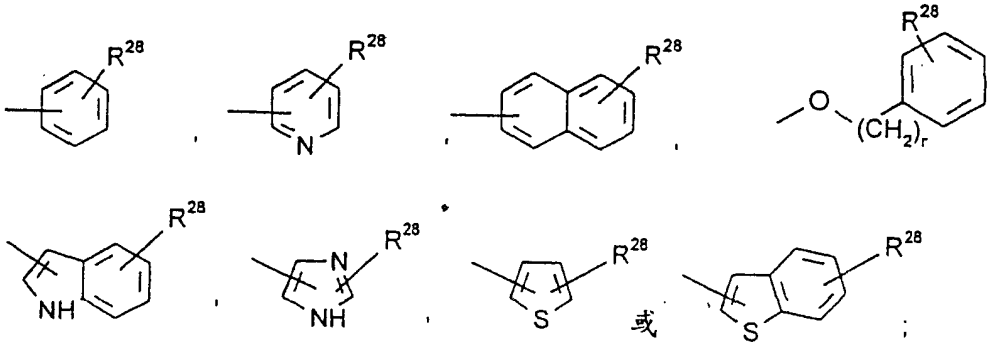
o 和 p 独立地为 0 或 1;

M 为-CH=CR^{21}-, -O-, -S-,或价键;

Q 为-CH=CR^{21}-, -O-，或-S-;

R^{21} 为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的 C_{1-6}－烷基;

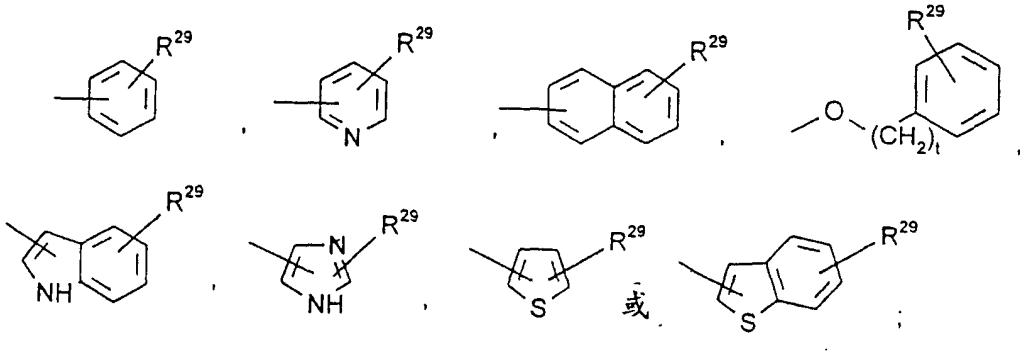
G 为氢，



其中 R^{28} 为氢，卤素，C_{1-6}-烷基，C_{1-6}-烷氧基或芳基;

r 为 0，1，或 2;

J 为氢，



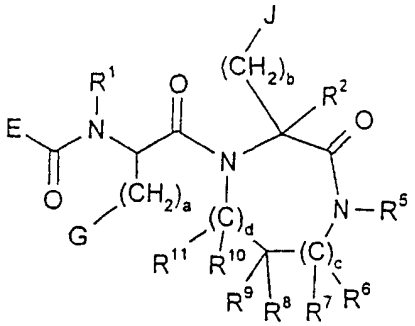
其中 R^{29} 为氢，卤素，C_{1-6}-烷基，C_{1-6}-烷氧基或芳基;

t 为 0，1，或 2;

在上述定义中所涉及的芳基为选自下列基团的碳环和杂环芳环: 苯

基、萘基、吡啶基、1H－四唑－5－基、噻唑基、咪唑基、吲哚基、嘧啶基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻吩基、喹啉基、吡嗪基、或异噻唑基，这些芳基基团任选地被一个或多个 C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤素或氨基取代；如果特别定义了该芳基的取代基的，从特别定义。

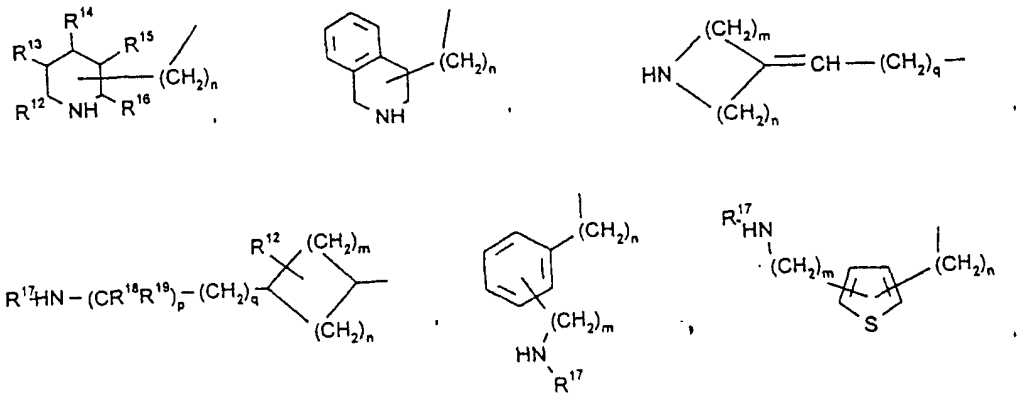
2.根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其具有通式 II 的结构：



式 II

其中：

E 为



或 $R^{17}\cdot NH\text{-}(CR^{18}R^{19})_p-(CH_2)_m\text{-}M-(CHR^{20})_o-(CH_2)_n-$；

R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、和 R^{20} 独立地为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的 C_{1-6}-烷基；

R^{17}、R^{18}、和 R^{19} 中的任何两个可独立地一起连接成 C_{1-6}-亚烷基桥；

n, m 和 q 独立地为 0，1，2，或 3；

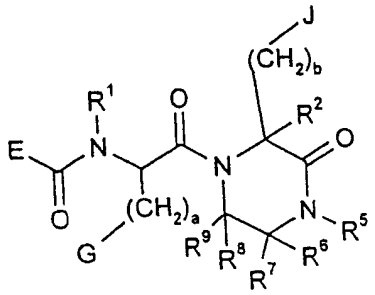
o 和 p 独立地为 0 或 1;

M 为-CH=CR^{21}-, -O-, -S-,或价键;

R^{21} 为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的 C_{1-6}－烷基; 和

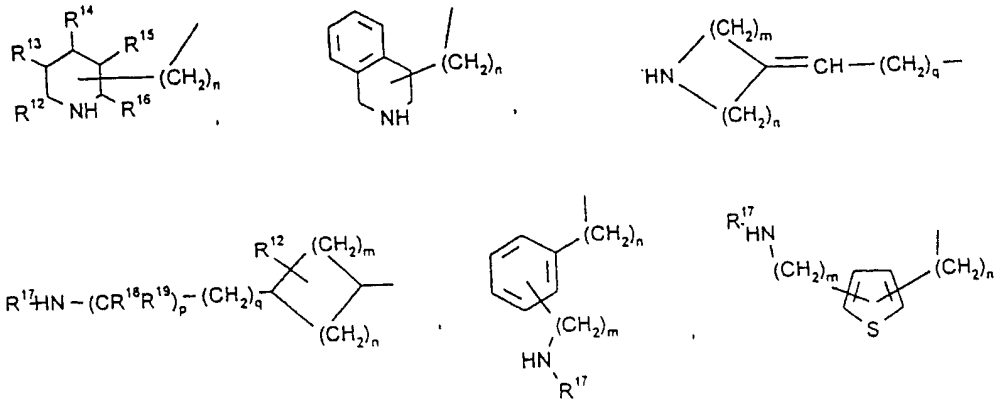
R^{1}、R^{2}、R^{5}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、G、J、a、b、c 和 d 的定义以及所涉及的芳基的定义同权利要求 1 中所述。

3.根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其具有通式 III 的结构:



式 III

其中 E 为:



或 R^{17} · NH-(CR^{18}R^{19})$_p$－(CH$_2$)$_m$-M－(CHR^{20})$_o$－(CH$_2$)$_n$－;

R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、和 R^{20} 独立地为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的 C_{1-6}-烷基;

R^{17}、R^{18}、和 R^{19} 中的任何两个可独立地一起连接成 C_{1-6}-亚烷基桥;

n, m 和 q 独立地为 0, 1, 2, 或 3;

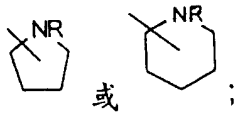
o 和 p 独立地为 0 或 1;

M 为-CH=CR^{21}-, -O-, -S-,或价键;

R^{21} 为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的 C_{1-6}－烷基; 和

R^{8} 和 R^{9} 独立地为氢，任选被卤素、氨基、C_{3-6}－环烷基、羟基、-COOR^{22}、或-CONR^{23}R^{24} 取代的芳基，或任选被卤素、氨基、C_{3-6}－环烷基、羟基、芳基、-COOR^{22}、或-CONR^{23}R^{24} 取代的 C_{1-6}-烷基; 和

G、J、R^{1}、R^{2}、R^{5}、R^{6}、R^{7}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、a 和 b 的定义以及所涉及的芳基的定义同权利要求 1 中所述。

4.根据权利要求 2－3 中任一项的化合物或其可药用盐，其中 R^{5} 为氢或任选被芳基、羟基、C_{3-6}-环烷基、氨基、-COOR^{25}、-CONR^{26}R^{27}、-NR′R″、  取代的 C_{1-6}-烷基;

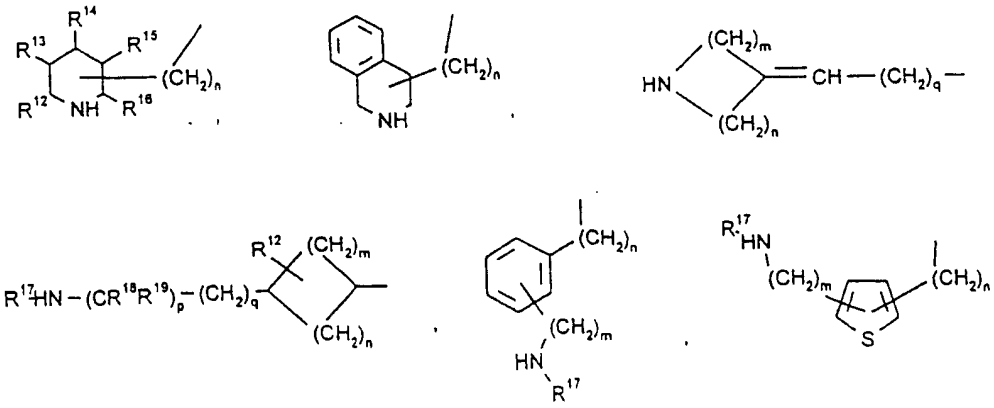
R、R′和 R″独立地为氢或 C_{1-6}-烷基;

R^{25}、R^{26}、和 R^{27} 独立地为氢或 C_{1-6}-烷基; 和

R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、E、G、J、a、b、c 和 d 的定义以及所涉及的芳基的定义同权利要求 1 中所述。

5.根据权利要求 2－3 中任一项的化合物或其可药用盐，其中

E 为



或 R^{17} · NH-(CR^{18}R^{19})$_p$－(CH$_2$)$_m$-M－(CHR^{20})$_o$－(CH$_2$)$_n$－;

R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、和 R^{20} 独立地为氢或甲基;

n, m 和 q 独立地为 0，1，2，或 3;

o 和 p 独立地为 0 或 1;

M 为-CH=CR^{21}-, -O-, 或价键;

R^{21} 为氢，甲基或苄基；和

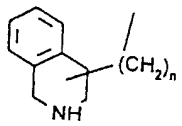
R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、G、J、a、b、c 和 d 的定义同权利要求 1 中所述。

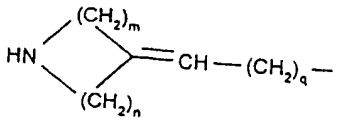
6.根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中:

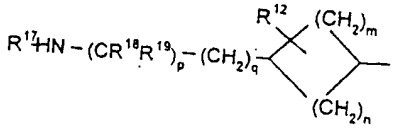
R^{3} 和 R^{4} 独立地为氢，任选被卤素、氨基、C_{3-6}－环烷基、羟基、-$COOR^{22}$、或-$CONR^{23}R^{24}$ 取代的芳基，或任选被卤素、氨基、C_{3-6}－环烷基、羟基、芳基、-$COOR^{22}$、或-$CONR^{23}R^{24}$ 取代的 C_{1-6}-烷基；和

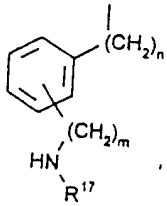
R^{22}、R^{23} 和 R^{24} 独立地为氢或 C_{1-6}-烷基;

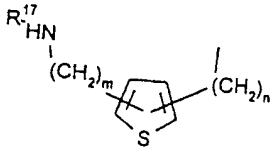
E 为:











或 $R^{17}\cdot NH-(CR^{18}R^{19})_p-(CH_2)_m-Q-(CHR^{20})_o-(CH_2)_n-$;

R^{12}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、和 R^{20} 独立地为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的 C_{1-6}-烷基;

R^{17}、R^{18}、和 R^{19} 中的任何两个可独立地一起连接成 C_{1-6}-亚烷基桥;

n, m 和 q 独立地为 0，1，2，或 3;

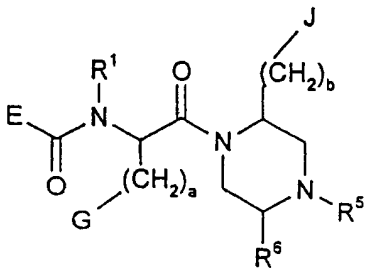
o 和 p 独立地为 0 或 1;

Q 为-CH=CR^{21}-, -O-, 或-S-;

R^{21} 为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的 C_{1-6}－烷基；和

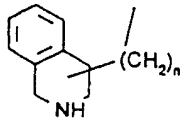
R^1、R^2、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、G、J、a、b、c 和 d 的定义以及所涉及的芳基的定义同权利要求 1 中所述。

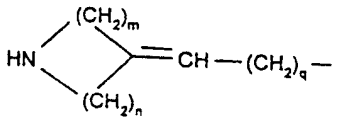
7.根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其具有通式 IV 的结构：

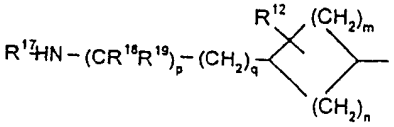


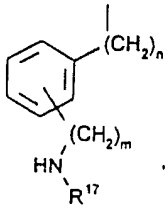
式 IV

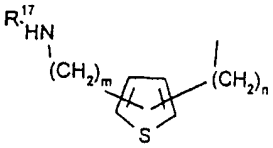
其中 E 为：











或 $R^{17}\cdot NH\text{-}(CR^{18}R^{19})_p-(CH_2)_m\text{-}Q-(CHR^{20})_o-(CH_2)_n-$；

R^{12}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、和 R^{20} 独立地为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的 C_{1-6}-烷基；

R^{17}、R^{18}、和 R^{19} 中的任何两个可独立地一起连接成 C_{1-6}-亚烷基桥；

n, m 和 q 独立地为 0，1，2，或 3；

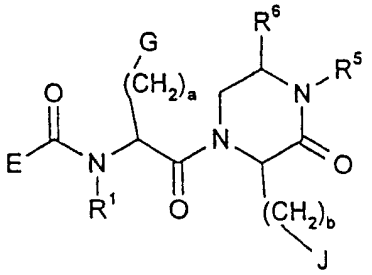
o 和 p 独立地为 0 或 1；

Q 为-CH=CR^{21}-, -O-，或-S-；

R^{21} 为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的 C_{1-6}－烷基；和

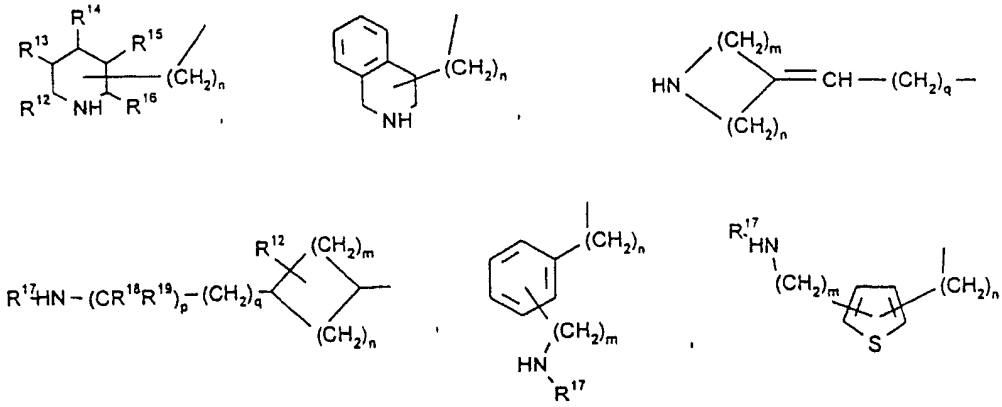
R^1、R^5、R^6、G、J、a 和 b 以及所涉及的芳基的定义同权利要求 1 中所述。

8.根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其具有通式 V 的结构：



式 V

其中 E 为：



或 $R^{17}\cdot NH\text{-}(CR^{18}R^{19})_p-(CH_2)_m\text{-}M-(CHR^{20})_o-(CH_2)_n-$；

R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、和 R^{20} 独立地为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的 C_{1-6}-烷基；

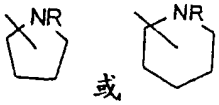
R^{17}、R^{18}、和 R^{19} 中的任何两个可独立地一起连接成 C_{1-6}-亚烷基桥；

n, m 和 q 独立地为 0，1，2，或 3；

o 和 p 独立地为 0 或 1；

M 为-CH=CR^{21}-, -O-, -S-，或价键；

R^{21} 为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的 C_{1-6}－烷基；

R^5 为氢或任选被芳基、羟基、C_{3-6}-环烷基、氨基、$-COOR^{25}$、$-CONR^{26}R^{27}$、$-NR'R''$、 

取代的 C_{1-6}-烷基;

R、R′和 R″独立地为氢或 C_{1-6}-烷基;

R^{25}、R^{26}、和 R^{27} 独立地为氢或 C_{1-6}-烷基; 和

G、J、a、b 、R^1 和 R^6 的定义以及所涉及的芳基的定义同权利要求 1 中所述。

9.根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 R^1 为氢或甲基。

10.根据权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自:

(2E)-5-氨基－5－甲基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－3－氧代哌嗪－1－羰基)－2－(2－萘基)乙基)-N-甲基酰胺,

(2E)-5-氨基－5－甲基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－4－(环丙基甲基)－3－氧代哌嗪－1－羰基)－2－(2－萘基)乙基)-N-甲基酰胺,

(2E)-5-氨基－5－甲基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R, 5R)-2-苄基－5-(羟甲基)－3－氧代哌嗪－1－羰基)－2－(2－萘基)乙基)-N-甲基酰胺,

(2E)-5-氨基－5－甲基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－3－氧代－1, 4－二氮杂庚环－1－羰基)－2－(2－萘基)乙基)-N-甲基酰胺,

哌啶－4－羧酸 N－甲基－N-((1R)-2-(2-萘基)-1-((2R)-2-((2－萘基)甲基)－3－氧代哌嗪－1－羰基)乙基)酰胺,

(2E)-5-氨基－5－甲基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－4－(二甲基氨基甲酰基甲基)-3－氧代哌嗪－1－羰基)－2－(2－萘基)乙基)-N-甲基酰胺,

(2E)- 5－甲基－5-(甲氨基)己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－3－氧代哌嗪－1－羰基)－2－(2－萘基)乙基)-N-甲基酰胺,

(2E)-5-氨基－5－甲基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R, 6S)-2-苄基－6-甲基－3－氧代哌嗪－1－羰基)－2－(2－萘基)乙基)-N-甲基酰胺,

(2E)-5-氨基－5－甲基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－3－氧代哌嗪－1－羰基)－2－(联苯－4－基)乙基)-N-甲基酰胺,

(2E)-5-氨基－5－甲基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－4－甲磺酰基哌嗪－1－羰基)－2－(2－萘基)乙基)-N-甲基酰胺,

(2E)-5-氨基－5－甲基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－4－甲磺酰基哌嗪－1－羰基)－2－苄氧基乙基)-N-甲基酰胺,

(2E)-5-氨基－3, 5－二甲基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－3－氧代哌嗪－1－羰基)－2－(2－萘基)乙基)-N-甲基酰胺,

(2E)-5-甲基－5－甲基氨基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R, 5R)-2-苄基－5-甲基－3－氧代哌嗪－1－羰基)－2－(2－萘基)乙基)-N-甲基酰胺,

(2E)-5-氨基－5－甲基己－2－烯酸 N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－4－甲基－3－氧代哌嗪－1－基)－1－((2－萘基)甲基)-2-氧代乙基)-N-甲

基酰胺,

(2E)-5-甲基－5－氨基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R,5R)-2-苄基－5-甲基－3－氧代哌嗪－1－羰基)－2－(2－萘基)乙基)-N-甲基酰胺,

(2E)-4-（1－氨基环丁基）丁－2－烯酸 N－甲基－N-((1R)-2-（2－萘基）－1－((2R)－3－氧代－2－((2－噻吩基)甲基)哌嗪－1－羰基)乙基)酰胺,

(2E)-4-（1－氨基环丁基）丁－2－烯酸 N-((1R)-2－((2R, 5R)－2－苄基－5－甲基－3－氧代哌嗪－1－基)－1－((2－萘基)甲基)-2-氧代乙基)－ N－甲基酰胺,

(2E)-5-甲基－5－甲基氨基-己－2－烯酸 N-甲基－N-((1R)-1－(2－萘基)甲基－2－氧代－2-((2R)－3－氧代-2-((2－噻吩基)甲基)哌嗪－1－基)乙基)-酰胺,

(2E)-5-氨基－5－甲基-己－2－烯酸 N－((1R)－2－((2R)-2-苄基－4－甲磺酰基哌嗪－1－基)－1－(萘－2－基甲基)-2-氧代乙基)－N－甲基－酰胺,

或它们的可药用盐。

11.一种药物组合物,该组合物包括作为活性成分的权利要求1－10中任一项的化合物或其可药用盐，以及可药用载体或稀释剂。

12.根据权利要求11的组合物，该组合物为单位剂量形式，其中包括10－200mg权利要求1－10中任一项的化合物或其可药用盐。

13.根据权利要求11的药物组合物，所述组合物可用于刺激人或动物垂体释放生长激素。

14.根据权利要求13的药物组合物，所述组合物可用于提高动物生长速度和程度、增加它们产乳量或产毛量。

15.根据权利要求11－14中任一项的药物组合物，所述组合物可被制成供口服、经鼻、经皮，经肺、或胃肠外途径施用的药剂形式。

16.权利要求1－10中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于刺激人或动物垂体释放生长激素的药物中的应用。

17.根据权利要求16的用途，其中所述药物可以提高动物生长速度和程度以增加它们的产乳量或产毛量。

18.根据权利要求16的用途，其中所述药物可用于下列用途：刺激老年人生长激素释放；预防糖皮质激素的代谢副作用，预防和治疗骨质疏松，刺激免疫系统，促进创伤愈合，加快骨折的恢复，治疗生长停滞，治疗因生长停滞所致的肾衰竭或肾功能不全，治疗包括生长激素缺乏的儿童和因慢性病造成的身材矮小在内的生理性身材矮小，治疗肥胖症和与肥胖有关的生长停滞，治疗与普－威综合症和特纳氏综合症有关的生长停滞；加速烧伤患者的恢复并缩短住院治疗时间；治疗子宫生长停滞，骨骼发育异常，肾上腺皮质激素亢进和柯兴氏症；诱导脉冲式生长激素释放；恢复紧张患者的生长激素，治疗骨软骨发育不良，努南综合症，精神分裂症，抑郁症，早老性痴呆病，延迟的创伤愈合和精神失常，治疗肺机能障碍和呼吸器依赖症，减轻大手术后的蛋白质代谢反应，减轻由慢性病如癌症或AIDS引起的恶病质和蛋白质减少；治疗胰岛素过多症，包括胰岛细胞增殖症，用于排卵诱导的佐剂治疗；刺激胸腺发育并防止与年龄有关的胸腺机能下降，治疗免疫抑制患者，改善肌肉强度和

肌肉活动性，保持皮肤厚度，代谢的体内平衡，虚弱老人的肾内环境稳定，激活成骨细胞，骨重塑和软骨生长，刺激伴生动物的免疫系统并治疗伴生动物的衰老病症，牲畜的生长促进剂和促进绵羊的羊毛生长。

具有生长激素释放特性的化合物

发明领域

本发明涉及新化合物，含有它们的组合物及其用于治疗因生长激素缺乏所致的医学疾病的用途。

发明背景

生长激素是一种能刺激所有能生长的组织生长的激素。此外，还已知生长激素对代谢过程具有多种作用，如刺激蛋白质合成和游离脂肪酸的迁移，并引起自碳水化合物到脂肪酸代谢的能量代谢转换。生长激素的缺乏会导致多种严重的医学病症，如侏儒症。

生长激素由垂体释放。而释放过程则受到多种激素和神经递质直接或间接地严格控制。生长激素释放激素(GHRH)能够刺激生长激素释放，而促生长素抑制素则能抑制生长激素的释放。在这两情况下，激素都是由下丘脑释放，但它们的作用则主要是通过位于垂体中的特异受体介导。能刺激垂体释放生长激素的其它化合物也业已有记载。例如，精氨酸，L－3，4－二羟基苯丙氨酸(L-Dopa)，胰高血糖素，加压素，PACAP（垂体腺苷酸环化酶活化肽），蕈毒受体激动剂以及一种合成六肽，GHRP（生长激素释放肽）通过直接作用于垂体或通过影响下丘脑释放 GHRT 和/或促生长素抑制素而释放内源性生长激素。

对需要提高生长激素水平的疾病或病症来说，生长激素的蛋白质性质使得除肠胃外施用途径外的任何用法都行不通。另外，其它直接作用的天然促分泌素如 GHRH 和 PACAP 都是长链多肽，因此，口服施用它们也是没有活性的。

先前已有人在例如下列文献中提出了使用某些化合物来提高哺乳动物体内的生长激素水平：EP 18 072, EP 83 864, WO 89/07110, WO

89/01711, WO 89/10933, WO 88/9780, WO 83/02272, WO 91/18016, WO 92/01711, WO 93/04081, WO 95/17422, WO 95/17423 和 WO 95/14666。

生长激素释放化合物的结构对其生长激素释放能力及其生物利用率都十分重要。因此，本发明的目的是提供具有生长激素释放特性的新化合物，相对于同一类型已知化合物，它们具有改善性能。

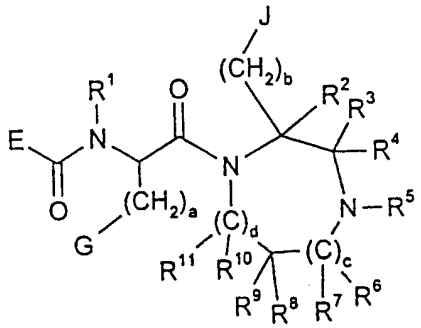
发明概述

本发明提供了在正常体外实验条件下能直接作用于垂体细胞并从中释放生长激素的化合物。

这些生长激素释放化合物可以在体外用作特殊的研究工具，特别是用于了解如何在垂体水平上调节生长激素分泌。

此外，本发明的生长激素释放化合物还可体内施用以增加生长激素释放。

因此，本发明涉及通式 I 化合物或其可药用盐：



式 I

其中

R^1 为氢，或任选被芳基取代的 C_{1-6} - 烷基；

a 和 b 独立地为 1 或 2；

c 和 d 独立地为 0，1，或 2；

c + d 为 0，1，或 2；

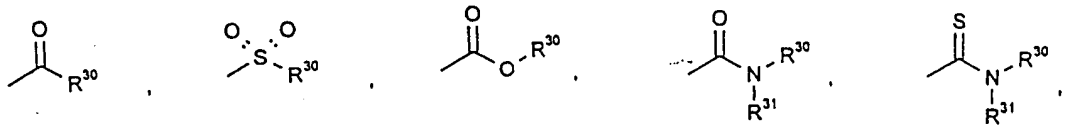
R^2，R^3，R^4，R^6，R^7，R^8，R^9，R^{10}，和 R^{11} 独立地为氢，任选被卤素、氨基、C_{3-6} - 环烷基、羟基、芳基、$-COOR^{22}$、或-

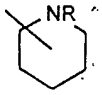
$CONR^{23}R^{24}$取代的芳基，或任选被卤素、氨基、C_{3-6}-环烷基、羟基、芳基、$-COOR^{22}$、或$-CONR^{23}R^{24}$取代的C_{1-6}-烷基；

R^3和R^4可一起形成=O或=S；

R^8和R^9可一起形成=O或=S；

R^5为氢，



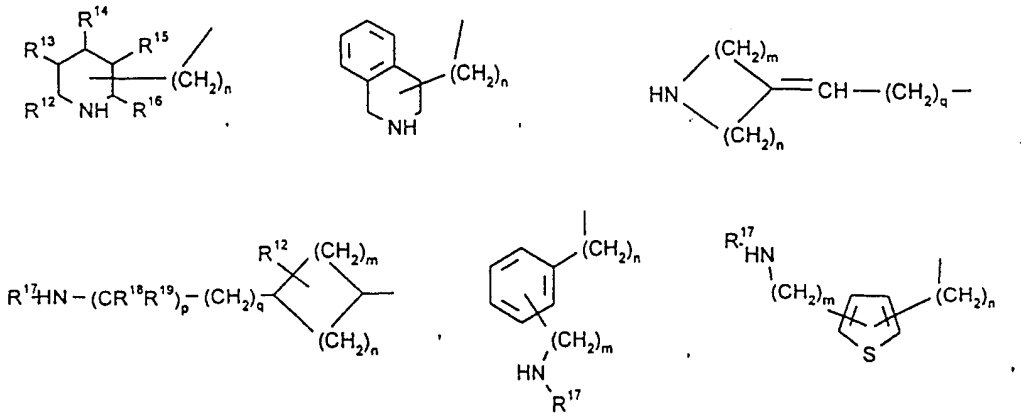
或任选被芳基、羟基、C_{3-6}-环烷基、氨基、$COOR^{25}$、$-CONR^{26}R^{27}$、-NR′R″、 或  取代的C_{1-6}-烷基；

R，R′和R″独立地为氢或C_{1-6}-烷基；

R^{30}和R^{31}独立地为任选被芳基、羟基、C_{3-6}-环烷基、或氨基取代的C_{1-6}-烷基；

R^{22}，R^{23}，R^{24}，R^{25}，R^{26}和R^{27}独立地为氢或C_{1-6}-烷基；

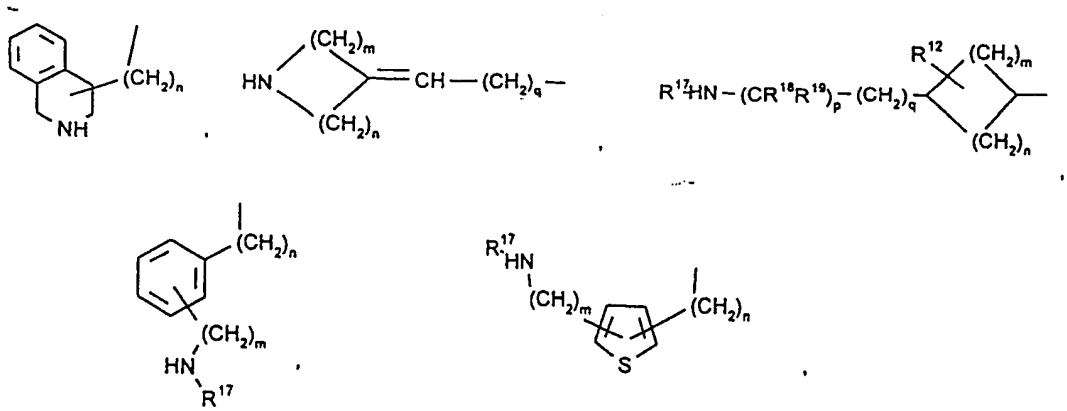
当R^3和R^4一起形成=O或=S时，E为



或$R^{17}\cdot NH-(CR^{18}R^{19})_p-(CH_2)_m-M-(CHR^{20})_o-(CH_2)_n-$；

当R^3或R^4为氢，任选被卤素、氨基、C_{3-6}-环烷基、羟基、芳基、$-COOR^{22}$、或$-CONR^{23}R^{24}$取代的芳基，或任选被卤素、氨基、C_{3-6}-环烷基、羟基、芳基、$-COOR^{22}$、或$-CONR^{23}R^{24}$取代的C_{1-6}-烷基时，

E 为



或 R^{17} · $NH-(CR^{18}R^{19})_p-(CH_2)_m-Q-(CHR^{20})_o-(CH_2)_n-$;

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, 和 R^{20} 独立地为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的 C_{1-6}-烷基;

R^{17}、R^{18}、和 R^{19} 中的任何两个可独立地一同连接成 C_{1-6}-亚烷基桥;

n, m 和 q 独立地为 0, 1, 2, 或 3;

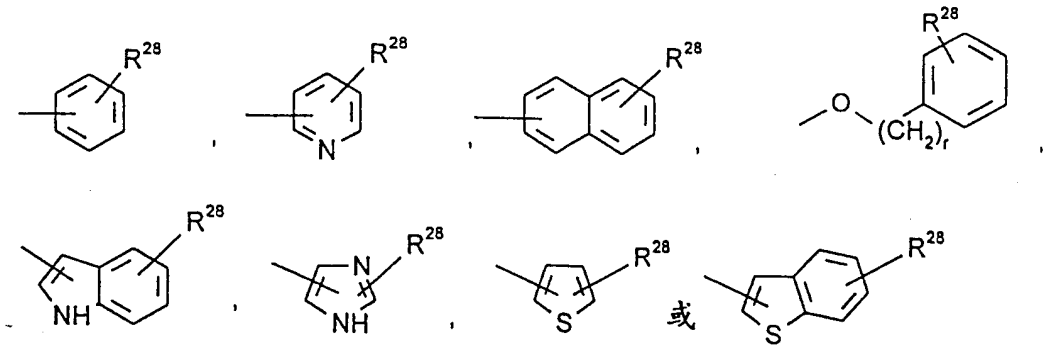
o 和 p 独立地为 0 或 1;

M 为 $-CH=CR^{21}-$, -O-, -S-,或价键;

Q 为 $-CH=CR^{21}-$, -O-, 或-S-;

R^{21} 为氢或任选被卤素、氨基、羟基或芳基取代的 C_{1-6}-烷基;

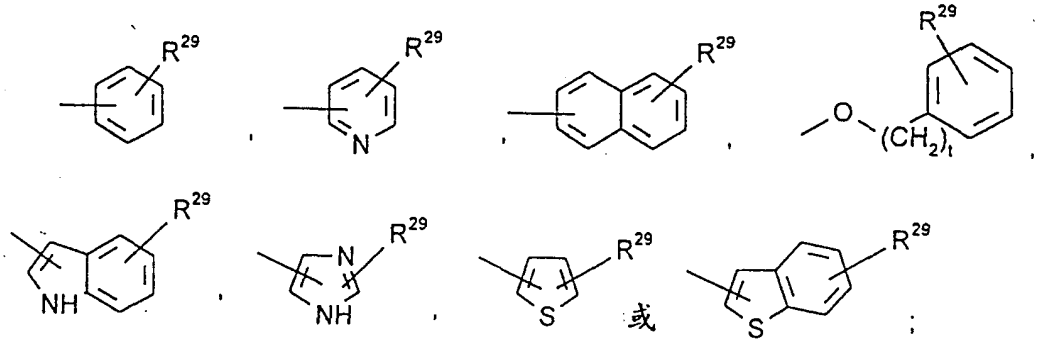
G 为氢,



其中 R^{28} 为氢，卤素，C_{1-6}-烷基，C_{1-6}-烷氧基或芳基；

r 为 0，1，或 2；

J 为氢，



其中 R^{29} 为氢，卤素，C_{1-6}-烷基，C_{1-6}-烷氧基或芳基；

t 为 0，1，或 2。

式 I 化合物包括其分离、纯净或部分纯化形式光学异构体或它们的外消旋混合物。

式 II － V 化合物独立地为式 I 化合物的优选实施方案，因此，本发明说明书中有关式 I 的任何说明也都是对式 II － V 的说明。

在上述式 I 化合物的一个实施方案中，R^1 优选为 C_{1-6}-烷基，更优选 C_{1-4}-烷基，例如甲基。

在上述式 I 化合物的第二个实施方案中，a 优选为 1。

在上述式 I 化合物的进一步实施方案中，b 优选为 1。

在上述式 I 化合物的更进一步的实施方案中，c 优选为 0 或 1。

在上述式 I 化合物的进一步实施方案中，d 优选为 0 或 1。

在上述式 I 化合物的更进一步实施方案中，c+d 优选为 1。

在上述式 I 化合物的进一步实施方案中，R^2 优选为氢或 C_{1-4}-烷基，更优选氢。

在上述式 I 化合物的更进一步的实施方案中，优选 R^3 和 R^4 一起形成=O 或=S，更优选=O。

在上述式 I 化合物的另一实施方案中，R^3 和 R^4 各自独立地为氢。

在上述式I化合物的进一步实施方案中，R^5优选为氢，C_{1-6}-烷基磺酰基，如甲磺酰基，或C_{1-6}-烷基，更优选C_{1-4}-烷基，例如甲基。

在上述式I化合物的更进一步的实施方案中，R^6，R^7，R^8和R^9各自独立优选为氢或C_{1-6}-烷基，更优选C_{1-4}-烷基，例如甲基。

在上述式I化合物的进一步实施方案中，R^{10}和R^{11}各自独立优选为氢或C_{1-4}-烷基，更优选氢。

在上述式I化合物的更进一步的实施方案中，E优选为：

$R^{17}\cdot NH\text{-}(CR^{18}R^{19})_p-(CH_2)_m\text{-}M-(CHR^{20})_o-(CH_2)_n-$；

其中R^{17}为氢或C_{1-4}-烷基，优选甲基，

R^{18}为氢或C_{1-4}-烷基，优选甲基，和

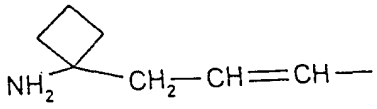
R^{19}为氢或C_{1-4}-烷基，优选甲基，或

R^{18}与R^{19}一同连接成C_{1-6}-亚烷基桥，优选C_{1-4}-亚烷基桥，例如三亚甲基桥，和

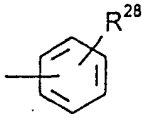
n为0或1，优选0，

p为1，m为1且M为$-CH=CR^{21}$,其中R^{21}为氢或C_{1-4}-烷基，优选甲基，

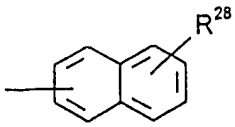
更优选E为$-CH=CH-CH_2-C(CH_3)_2NH_2$，$-CH=C(CH_3)-CH_2-C(CH_3)_2NH_2$，$-CH=CH-CH_2-C(CH_3)_2-NH(CH_3)$或



在上述式I化合物的进一步实施方案中，G优选为：



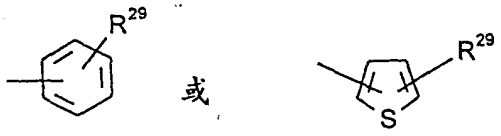
或



其中 R^{28} 为氢或芳基，优选苯基，

更优选 G 为 2 －萘基或联苯－ 4 －基。

在上述式 I 化合物的更进一步的实施方案中， J 优选为:

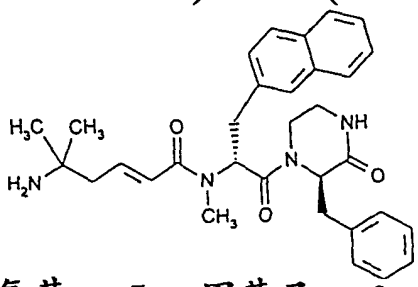


其中 R^{29} 为氢或 C_{1-6}-烷基，优选氢，

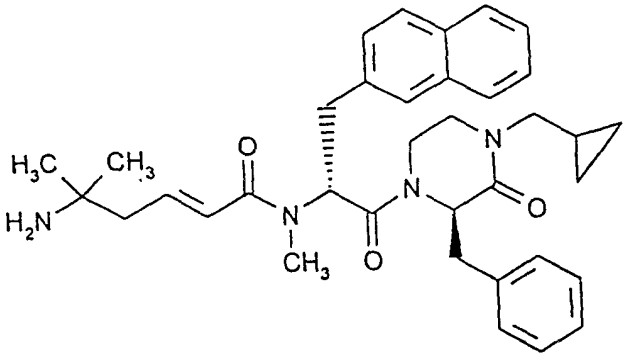
更优选 J 为苯基或 2 －噻吩基。

优选的本发明化合物包括:

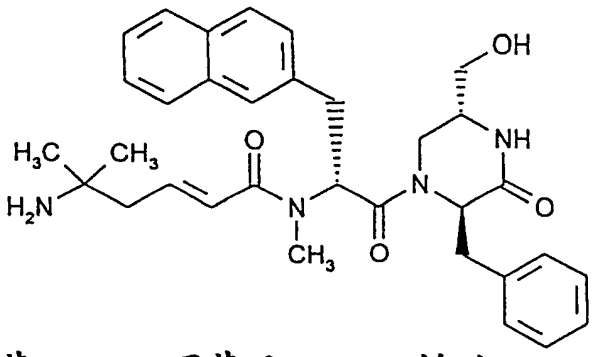
(2E)-5-氨基－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －羰基)－ 2 －(2 －萘基)乙基)-N-甲基酰胺:



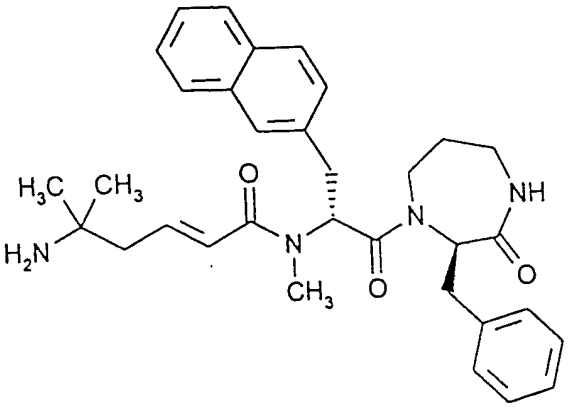
(2E)-5-氨基－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－ 4 －(环丙基甲基)－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －羰基)－ 2 －(2 －萘基)乙基)-N-甲基酰胺:



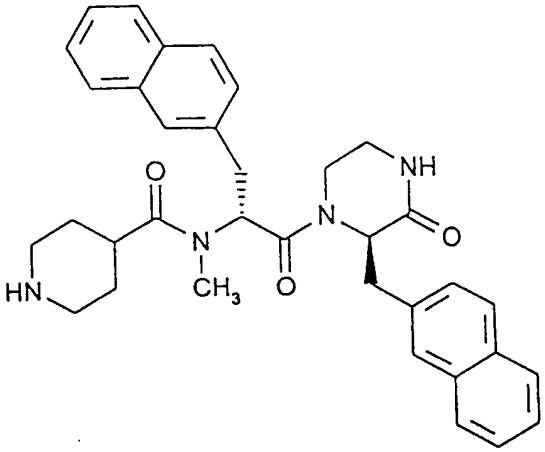
(2E)-5-氨基－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-1-((2R, 5R)-2-苄基－ 5-(羟甲基)－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －羰基)－ 2 －(2 －萘基)乙基)-N-甲基酰胺:



(2E)-5-氨基－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－ 3 －氧代－ 1， 4 －二氮杂庚环－ 1 －羰基)－ 2 －(2 －萘基)乙基)-N-甲基酰胺:

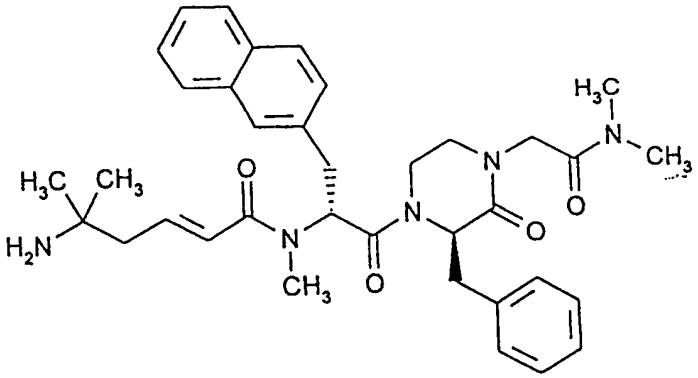


哌啶－ 4 －羧酸 N －甲基－ N-((1R)-2-(2-萘基)-1-((2R)-2-((2 －萘基)甲基)－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －羰基)乙基)酰胺:

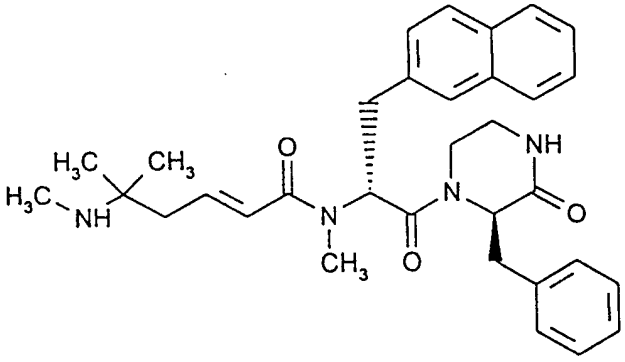


(2E)-5-氨基－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－ 4 －(二甲基氨基甲酰基甲基)-3 －氧代哌嗪－ 1 －羰基)－ 2 －(2 －萘基)

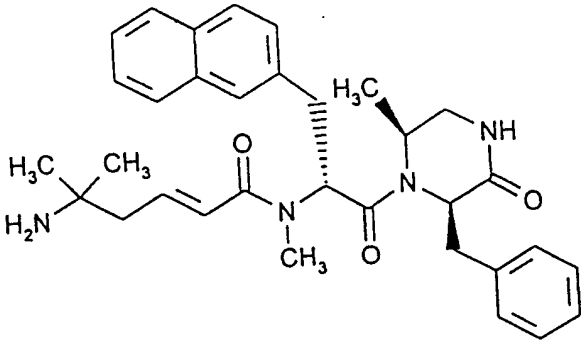
乙基)-N-甲基酰胺:



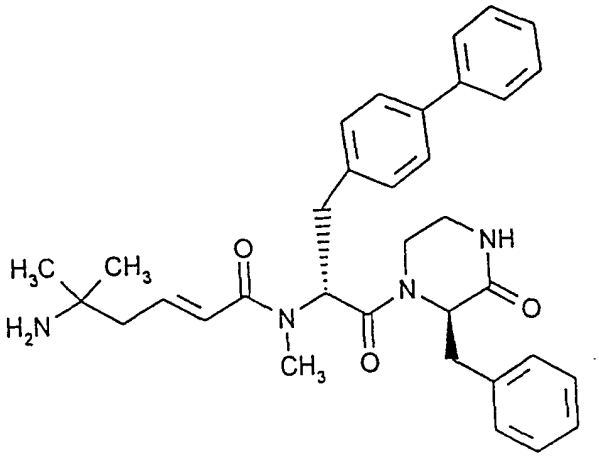
(2E)- 5 - 甲基 - 5-(甲氨基)己 - 2 - 烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基 - 3 - 氧代哌嗪 - 1 - 羰基) - 2 - (2 - 萘基)乙基)-N-甲基酰胺:



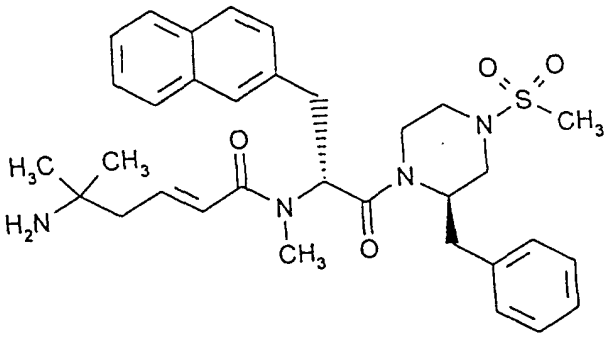
(2E)-5-氨基 - 5 - 甲基己 - 2 - 烯酸 N-((1R)-1-((2R, 6S)-2-苄基 - 6-甲基 - 3 - 氧代哌嗪 - 1 - 羰基) - 2 - (2 - 萘基)乙基)-N-甲基酰胺:



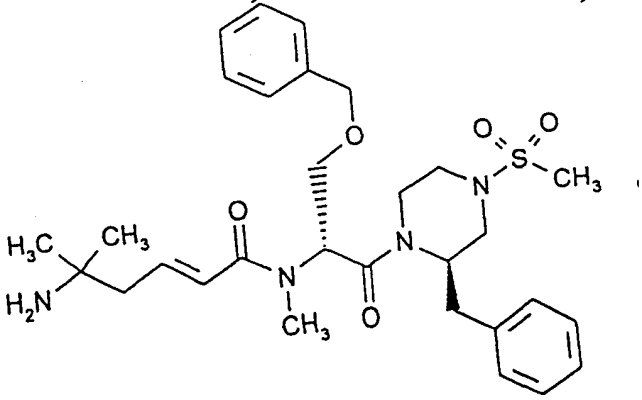
(2E)-5-氨基－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －羰基)－ 2 －(联苯－ 4 －基)乙基)-N-甲基酰胺:



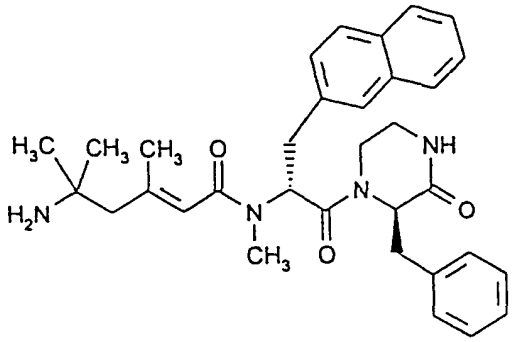
(2E)-5-氨基－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－ 4 －甲磺酰基哌嗪－ 1 －羰基)－ 2 －(2 －萘基)乙基)-N-甲基酰胺:



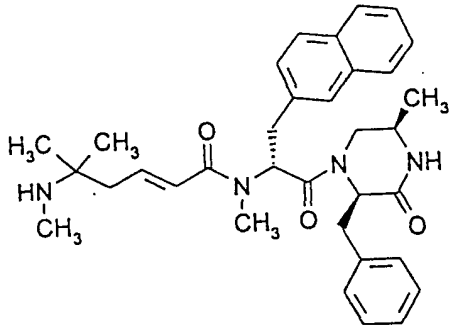
(2E)-5-氨基－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－ 4 －甲磺酰基哌嗪－ 1 －羰基)－ 2 －苄氧基乙基)-N-甲基酰胺:



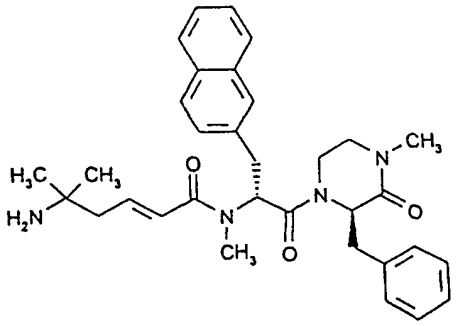
(2E)-5-氨基－ 3, 5 －二甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －羰基)－ 2 －(2 －萘基)乙基)-N-甲基酰胺:



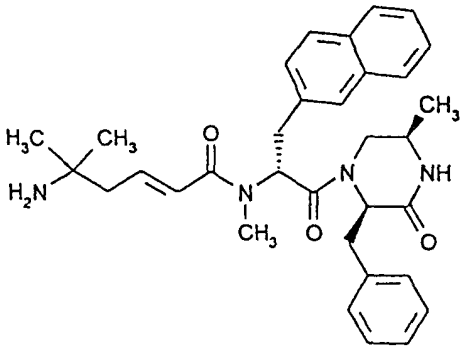
(2E)-5-甲基－ 5 －甲基氨基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-1-((2R, 5R)-2-苄基－ 5-甲基－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －羰基)－ 2 －(2 －萘基)乙基)-N-甲基酰胺:



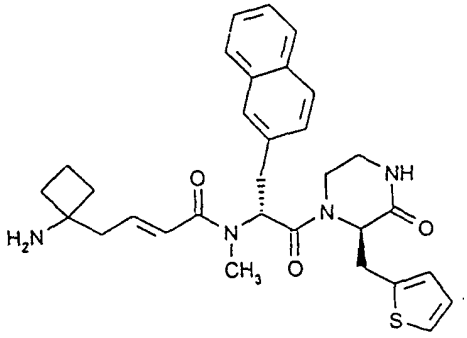
(2E)-5-氨基－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－ 4 －甲基－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －基)－ 1 －((2 －萘基)甲基)-2-氧代乙基)-N-甲基酰胺:



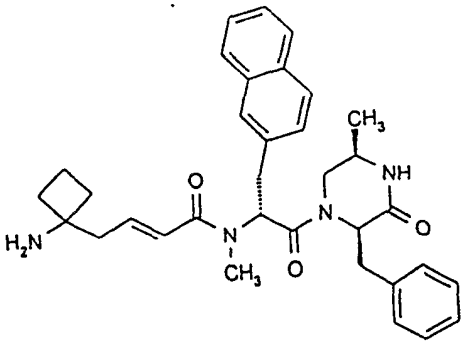
(2E)-5-甲基－5－氨基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R,5R)-2-苄基－5-甲基－3－氧代哌嗪－1－羰基)－2－(2－萘基)乙基)-N-甲基酰胺:



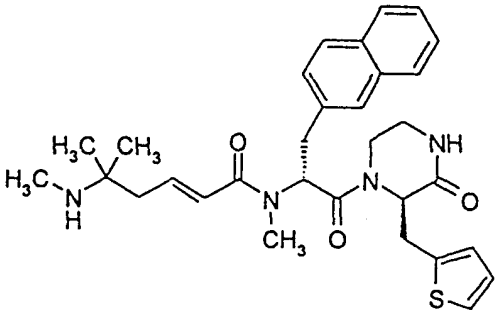
(2E)-4-（1－氨基环丁基）丁－2－烯酸 N－甲基－N-((1R)-2-（2－萘基）－1－((2R)－3－氧代－2－((2－噻吩基)甲基)哌嗪－1－羰基)乙基)酰胺



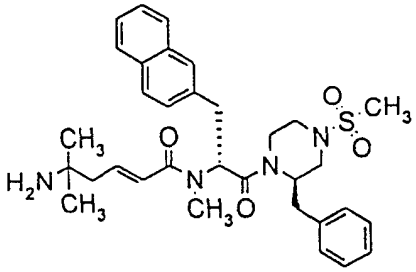
(2E)-4-（1－氨基环丁基）丁－2－烯酸N-((1R)-2－((2R, 5R)－2－苄基－5－甲基－3－氧代哌嗪－1－基)－1－((2－萘基)甲基)-2-氧代乙基)－ N－甲基酰胺



(2E)-5-甲基－5－甲基氨基-己－2－烯酸 N-甲基－N-((1R)-1－(2－萘基)甲基－2－氧代－2-((2R)－3－氧代-2-((2－噻吩基)甲基)哌嗪－1－基)乙基)-酰胺:



(2E)-5-氨基－5－甲基-己－2－烯酸 (2-((2R)-2-苄基－4－甲磺酰基哌嗪－1－基)－(1R)－1－(萘－2－基甲基)-2-氧代乙基)-甲基－酰胺:



据认为，由于无天然肽键，因此与现有文献中提出的肽类化合物相比，式I化合物显示出改进的抗酶引发的蛋白水解降解特性。抗蛋白水解降解作用能力的提高，再加上与已知生长激素释放肽相比本发明化合物的体积降低，可望改善它们的生物利用率（与现有文献中提出的肽相比）。

在上述结构式和本说明书中，下列术语具有所指定的含义:

上文所述的 C_{1-6}-烷基，或 C_{1-4}-烷基基团包括具有指定长度的直链

或支链或环状构型的烷基基团。直链烷基的实例包括甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，和己基。支链烷基的实例包括异丙基，仲丁基，叔丁基，异戊基，和异己基。环状烷基的实例包括 C_{3-6}-环烷基，例如环丙基，环丁基，环戊基和环己基。

上文所述的 C_{1-6}-烷氧基基团包括具有指定长度的直链或支链或环状构型的烷氧基基团。直链烷氧基的实例包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基，戊氧基，和己氧基。支链烷氧基的实例包括异丙氧基，仲丁氧基，叔丁氧基，异戊氧基，和异己氧基。环状烷氧基的实例包括环丙氧基，环丁氧基，环戊氧基和环己氧基。

在本文中，术语“芳基”包括芳环，例如选自下列基团的碳环和杂环芳环：苯基、萘基、吡啶基、1H－四唑－5－基、噻唑基、咪唑基、吲哚基、嘧啶基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻吩基、喹啉基、吡嗪基、或异噻唑基，这些基团任选地被一个或多个 C_{1-6}-烷基、 C_{1-6}-烷氧基、卤素、氨基或芳基取代。芳基优选为任选被卤素、氨基、羟基、 C_{1-6}-烷基或 C_{1-6}-烷氧基取代的苯基、噻吩基、咪唑基、噁二唑基、吡啶基、吲哚基、喹啉基或萘基。

术语“卤素”包括氯(Cl)，氟(F)，溴(Br)和碘(I)。

本发明化合物可能含有一个或多个不对称中心，因此分离的、纯净或部分纯净形式的立体异构体或它们的外消旋混合物也包括在本发明范围之内。

本发明化合物可以为可药用盐形式，如式I化合物的可药用酸加成盐，包括式I化合物与无机酸或有机酸反应所生成的盐，例如，可选用的酸包括氢氯酸，氢溴酸，硫酸，乙酸，磷酸，乳酸，马来酸，邻苯二甲酸，柠檬酸，戊二酸，葡糖酸，甲磺酸，水杨酸，琥珀酸，酒石酸，甲苯磺酸，三氟乙酸，氨基磺酸或富马酸。

式I化合物可以以可药用酸加成盐形式或者如果合适的话以碱金属或碱土金属或低级烷基铵盐形式施用。据认为，这些盐形式显示出与游离碱形式大约相同数量级的活性。

另一方面，本发明还涉及药物组合物，该组合物包括作为活性成分的通式I化合物或其可药用盐以及可药用载体或稀释剂。

包含本发明化合物的药物组合物可按照常规技术制备，如在Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985 或 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 版 (1995)中所述的方法。组合物可以为常规制剂形式，例如胶囊剂，片剂，气雾剂，溶液，悬浮液或局部用药形式。

所用的可药用载体或稀释剂可以是常规固体或液体载体。固体载体的实例包括乳糖，石膏粉，蔗糖，环糊精，滑石，明胶，琼脂，果胶，阿拉伯胶，硬脂酸镁，硬脂酸或纤维素的低级烷基酯。液体载体的实例包括糖浆，花生油，橄榄油，磷脂，脂肪酸，脂肪酸胺，聚氧乙烯或水。

同样，载体或稀释剂可包括本领域中已知的任何缓释材料，如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯，并可单独使用或与蜡混用。

如果所用的固体载体是供口服施用的，则可将制剂压片，以粉状或颗粒状形式填充到硬明胶胶囊内，或者可以为糖锭或锭剂形式。固体载体的用量可以有较大变化，但通常为大约 25mg －大约 1g 。如果使用液体载体，则制剂可以为糖浆、乳液、软明胶胶囊或无菌注射液如含水或非水液体悬浮液或溶液等形式。

用常规压片技术制备的典型片剂可包含:

片芯:

活性化合物（游离化合物或其盐形式） 100mg

胶体二氧化硅(Aerosil)1.5mg

微晶纤维素(Avicel) 70mg

改性纤维素胶(Ac-Di-Sol)7.5mg

硬脂酸镁

涂层

HPMC 大约 9mg

*Mywacett 9-40 T 大约 0.9mg

※使用酰化单酸甘油酯作为膜包衣增塑剂。

对于经鼻施用，该制剂可包含溶于或悬浮在用作气雾剂的液体载体（特别是含水载体）中的式I化合物。载体可包含如：助溶剂如丙二醇，表面活性剂，吸收增强剂如卵磷脂（磷脂酰胆碱）或环糊精，或防腐剂如对羟基苯甲酸酯之类的添加剂。

一般地，本发明化合物被分配成单位剂量形式，每单位剂量包括50－200mg活性成分和可药用载体。

本发明化合物的剂量适宜为0.1－500 mg/天，如大约5－大约50mg，例如，当作为药物用于患者如病人时，每剂大约10mg。

业已证实，通式I化合物具有体内释放内源性生长激素的能力。因此，本发明化合物可用于治疗需要增加血浆生长激素水平的病症，如生长激素缺乏的病人或老年患者或牲畜。

因此，本发明的一个具体方面是涉及用于刺激垂体释放生长激素的药物组合物，该组合物包括作为活性成分的通式I化合物或其可药用盐以及可药用载体或稀释剂。

本发明的另一方面涉及刺激垂体释放生长激素的方法，该方法包括对需要这种刺激的受治疗者施用有效量的通式I化合物或其可药用盐。

本发明的再一方面涉及通式I化合物或其可药用盐在制备用于刺激垂体释放生长激素的药物中的应用。

本领域技术人员都知道，生长激素在人体内的现有和潜在用途是变化的和多种多样的。因此，可施用式I化合物来刺激垂体释放生长激素，然后还具有与生长激素本身类似的作用或用途。生长激素的用途可概述如下：激发老年人释放生长激素；预防糖皮质激素的代谢副作用，预防和治疗骨质疏松，刺激免疫系统，促进创伤愈合，加快骨折的恢复，加快复杂性（complicated）骨折如内脱位骨生成（disctraction osteogenesis）的恢复，治疗消耗性继发性骨折，治疗生长停滞，治疗

因生长停滞所致的肾衰竭或肾功能不全，治疗心肌病，治疗慢性肝病，治疗血小板减少，治疗局限性回肠炎病，治疗短肠综合症，治疗慢性阻塞性肺病（COPD），治疗与移植相关的并发症，治疗生理性身材矮小，包括生长激素缺乏的儿童和因慢性病造成的身材矮小，治疗肥胖症和与肥胖有关的生长停滞，治疗与普-威综合症和特纳氏综合症有关的生长停滞；加速烧伤患者的恢复并缩短住院治疗时间；治疗子宫生长停滞，骨骼发育异常，肾上腺皮质激素亢进和柯兴氏症；诱导脉冲式生长激素释放；恢复紧张患者的生长激素，治疗骨软骨发育不良，努南综合症，精神分裂症，抑郁症，早老性疾呆病，延迟的创伤愈合和精神失常，治疗肺机能障碍和呼吸器依赖症，减轻大手术后的蛋白质代谢反应，减轻由慢性病如癌症或 AIDS 引起的恶病质和蛋白质减少；治疗胰岛素过多症，包括胰岛细胞增殖症，用于排卵诱导的佐剂治疗；刺激胸腺发育并防止与年龄有关的胸腺机能下降，治疗免疫抑制患者，改善肌肉强度和肌肉活动性，保持皮肤厚度，代谢的体内平衡，虚弱老人的肾内环境稳定，刺激成骨细胞，骨重塑和软骨生长，刺激伴生动物的免疫系统并治疗伴生动物的衰老病症，牲畜的生长促进剂和促进绵羊的羊毛生长。

对于上述指症，所用剂量取决于所用的式 I 化合物，施用方式和期望的治疗方式。不过，为获得内源性生长激素的有效释放，对病人和动物施用的剂量水平一般为 0.0001－100mg/kg 体重/天。通常，适于口服，经鼻，经肺和经皮施用的剂量包括大约 0.0001mg－大约 100mg，优选大约 0.001 mg－大约 50mg 与可药用载体或稀释剂混合的式 I 化合物。

优选地，在本发明单位剂量形式的组合物中含有大约 10mg－大约 200mg 本发明化合物或其可药用盐。

任选地，本发明药物组合物可包括式 I 化合物以及一种或多种显示不同活性的化合物，如抗生素或其它药理活性物质。

施药途径可以是能将活性化合物有效地输送到合适或期望的作用位点，例如经口，经鼻，经肺，经皮或胃肠外途径，其中优选口服途径。

除药用用途外，式 I 化合物还可用作研究生长激素释放调节的体外工具。

式 I 化合物还可用作评估垂体释放生长激素能力的体内工具。例

如，可以在对人施用这些化合物之前或之后采集血清样品测定生长激素。通过比较每一血清样品中生长激素的含量，能够直接测定患者垂体释放生长激素的能力。

式I化合物可以施用于商业上重要的动物，以提高它们的生长速度和程度，并用于增加产乳量。

式I的生长激素促分泌素化合物的进一步用途是与其它促分泌素如GHRP (2或6)，GHRH及其类似物，生长激素及其类似物或包括IGF-1和IGF-2在内的生长调节素结合使用。

药理方法

可在大鼠垂体原代培养物中体外评估式I化合物释放生长激素的效力和能力。

按照 O. Sartor 等人（内分泌学(Endocrinology), 116, 1985, pp. 952-957)的改良方法分离大鼠垂体细胞。从 Mϕllegaard, Lille Skensved, Denmark 采购雄性白化病 Sprague-Dawley 大鼠(250 +/- 25 克)。将大鼠置于一组笼内（每笼 4 只动物）并放到 12 小时光照循环期的房间内。室内温度为 19 - 24 ℃，湿度: 30 - 60 %。

断头处死大鼠并取出垂体。除去垂体神经中叶，剩余组织立刻置于冰冷分离缓冲液(Gey 培养基 (Gibco 041-04030)，补加有 0.25% D-葡萄糖，2 % 非必需氨基酸(Gibco 043- 01140)和 1 % 牛血清白蛋白(BSA) (Sigma A-4503))。将组织切成小片并转移到补加有 3.8 mg/ml 胰蛋白酶(Worthington #3707 TRL-3)和 330 μg/ml DN 酶(Sigma D-4527)的分离缓冲液内。将这一混合物在 95/5% O_2/CO_2 气氛下于 37 ℃和 70 转/分钟条件下温热 35 分钟。然后用上述缓冲液将该组织洗涤三次。随后利用标准巴氏小吸管，将组织抽吸成单细胞。分散之后，将细胞通过尼龙滤器(160μm)过滤以除去未消化组织。细胞悬浮液用补加有胰蛋白酶抑制剂(0.75 mg/ml， Worthington #2829)的分离缓冲液洗涤 3 次，最后再悬浮在培养基内，即补加有 25mM HEPES (Sigma H-3375), 4 mM 谷氨酰胺(Gibco 043-05030H), 0.075%碳酸氢钠(Sigma S-8875), 0.1%

非必需氨基酸，2.5%牛血清白蛋白(FCS, Gibco 011-06290), 3%马血清(Gibco 034-06050), 10%新鲜大鼠血清，1nM T_3(Sigma T-2752)和40μg/ml 地塞米松 (Sigma D-4902)，pH7.3 的 DMEM (Gibco 041-01965), 得到 $2x10^5$ 细胞/ml 密度。将这些细胞接种到微量滴定板(Nunc, Denmark)内，每孔 200μl，并在 37 ℃和 8 % CO_2 下培养 3 天。

化合物测试

培养之后，用刺激缓冲液（补加有 1% BSA (Sigma A-4503), 0.25% D-葡萄糖(Sigma G-5250)和 25mM HEPES (Sigma H-3375)的 Hanks 平衡盐溶液(Gibco 041-04020), pH7.3 ）洗涤细胞两次，在 37 ℃预培养 1 小时。缓冲液换为 90μl 刺激缓冲液(37 ℃)。加入 10μl 受试化合物溶液，并将滴定板在 37 ℃和 5% CO_2 下温育 15 分钟。滗去培养基，采用 rGH SPA 试验系统分析 GH 含量。

所有受试化合物的剂量范围为 10 pM – 100μM。利用 Hill 方程(Fig P, Biosoft)建立剂量反应关系。效力（最大 GH 释放，E_{max})用 GHRP-6 的 E_{max} 的百分数表示。能力(EC_{50})定义为诱导 50 % GH 释放最大刺激的浓度。

评估式 I 化合物的代谢稳定性

将化合物溶于水中，浓度为 1 μg/μl。取 25μl 这种溶液加到 175μl 相应的酶溶液内（导致酶：底物之比(w/w)大约为 1： 5 ）。将所得溶液在 37 ℃下放置过夜。取 10μl 各种降解溶液，采用具有选定分子离子的离子监测装置的流动注射电喷射质谱(ESMS)进行分析，并与相应的零-样品比较。如果信号与零-样品相比的降低程度大于 20 %，则用 HPLC 和质谱分析溶液的剩余部分，以准确确定降解的程度和位点。

为确定各种溶液降解肽的能力，稳定性试验中包含了数种标准肽(ACTH 4-10, 血管紧张肽 1-14 和胰高血糖素)。

标准肽(ACTH 4-10, 血管紧张肽 1-14 和胰高血糖素)购自 Sigma, MO, USA)。

酶（胰蛋白酶，胰凝乳蛋白酶，弹性蛋白酶，氨肽酶 M 和羧肽酶

Y和B）均购自 Boehringer Mannheim GmbH (Mannheim, 德国).

胰酶混合液：胰蛋白酶，胰凝乳蛋白酶和弹性蛋白酶/100 mM 碳酸氢铵, pH 8.0 （浓度均为 0.025μg/μl ）.

羧肽酶混合液：羧肽酶 Y 和 B/50 mM 乙酸铵， pH 4.5（浓度均为 0.025μg/μl ）。

氨肽酶 M 溶液：氨肽酶 M(0.025 μg/μl)/ 100 mM 碳酸氢铵， pH 8.0 。

质谱分析采用两种不同的质谱仪进行，即配有电喷射离子源的 Sciex API III 三重四极 LC-MS 仪 (Sciex instruments, Thornhill, Ontario)和 Bio-Ion 20 倍飞行时间等离子体解吸质谱仪 (Bio-Ion Nordic AB, Uppsala, Sweden).

采用 API III 仪，流动注射分析物，利用单离子监测法监测所述化合物的分子离子峰来定量降解前后化合物的量。利用 ABI 140B HPLC 装置(Perkin - Elmer Applied Biosystems Divisions Foster City, CA)控制液体流(MeOH:水， 1： 1)为 100 μl/分钟。仪器参数设置为标准操作条件，且 SIM 采用强度最强的分子离子进行（在大多数情形下，该离子相应于双电荷分子离子）。

此外，使用配有标准仪器设置的等离子体解吸质谱(PDMS) 鉴定降解产物 ，其中点样在硝酸纤维素涂层靶上进行。由此测定的质量的准确度一般好于 0.1%。

采用 HY-TAVH C-18 反相 4.6x105mm HPLC 柱(Hewlett - Packard Company, Palo Alto, CA)进行降解产物的分离和离析，使用标准乙腈： TFA 分离梯度洗脱。所用 HPLC 系统为 HP 1090M (Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA).

肽衍生物	MW/SIM 离子(amu)	羧肽酶混合液	胰酶混合液
标准物			
ACTH 4-10	1124.5/562.8	+	-
胰高血糖素	3483/871.8	-	-
胰岛素(B23-29)	859.1/430.6		
血管紧张肽 1-14	1760.1/881.0	-	-
GHRP-2	817.4/409.6	-	-
GHRP-6	872.6/437.4	-	-

+: 稳定(在降解溶液中 24 小时后 SIM 信号强度的减弱小于 20 %)

-: 不稳定(在降解溶液中 24 小时后 SIM 信号强度的减弱大于 20 %)

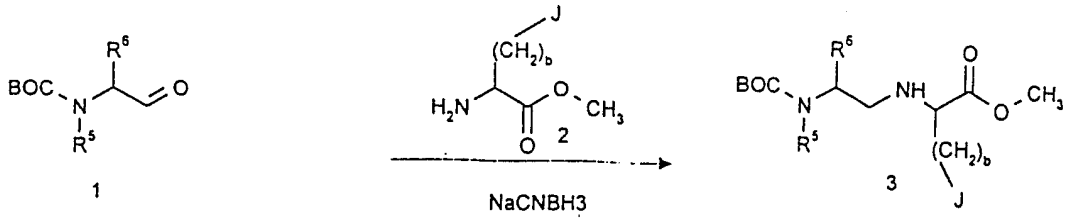
本文所述的任何新特征或特征的组合对本发明来讲都是必不可少的。

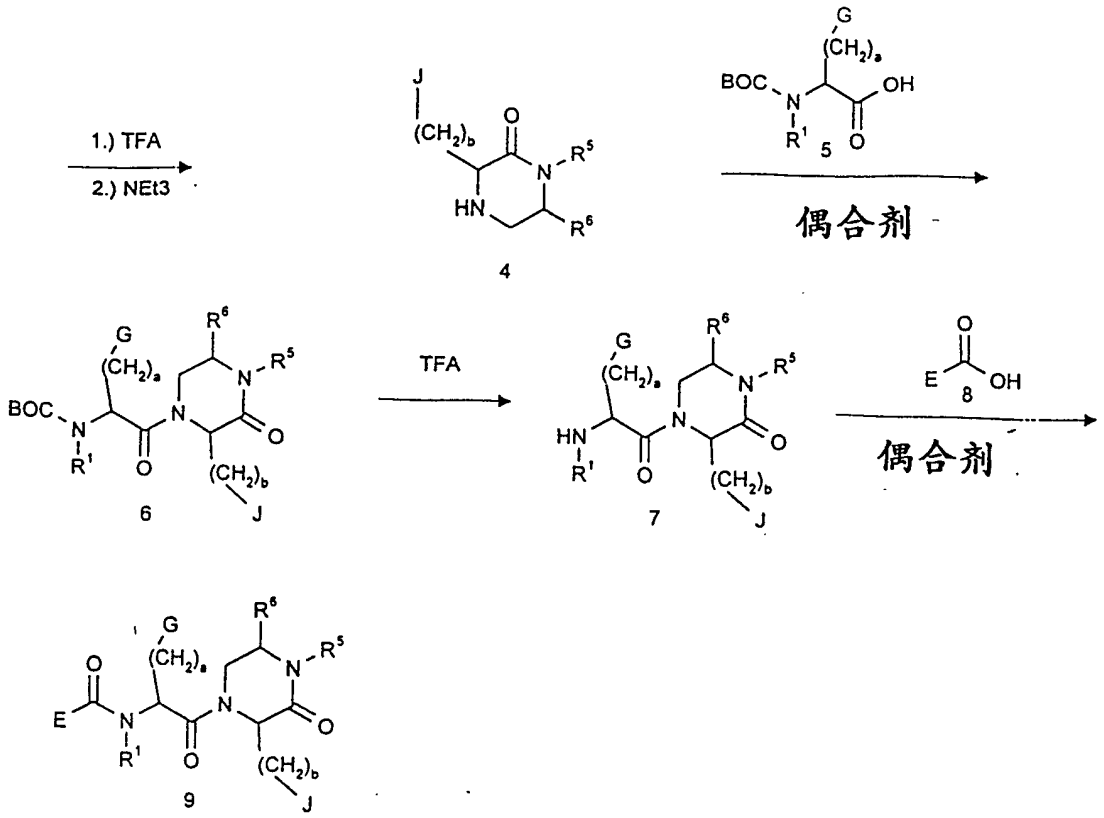
化学方法

一些式 I 化合物或中间体可按照下文所示的反应流程之一合成。其它实施例可能需要不同的合成途径，这取决于化合物的类型。因此，每一实施例的具体合成见各实施例中所述。

方法 A

流程 1



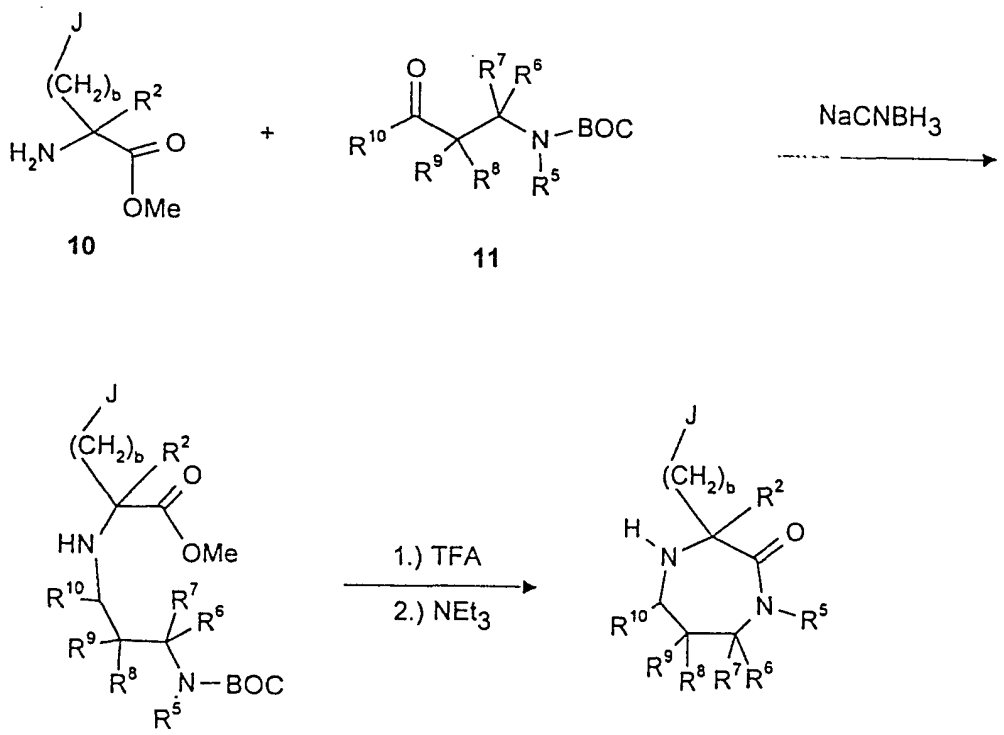


在还原条件如氰基硼氢化钠存在下，醛 1 可与酯 2 反应形成酯 3。氨基基团脱保护后，进行环合得到哌嗪酮 4。在适当溶剂如 N， N－二甲基甲酰胺或二氯甲烷中，借助本领域公知的偶合剂如 1－乙基－3－（3－二甲氨基丙基）碳化二亚胺盐酸盐或者是 1－乙基－3－（3－二甲氨基丙基）碳化二亚胺盐酸盐与 1－羟基苯并三唑或 1－羟基－7－氮杂苯并三唑的混合物，使酮 4 与合适的被护氨基酸 5 反应产生哌嗪酮 6。利用本领域公知的以及如 T.W. Greene (有机合成中的保护基，第 2 版， John Wiley and Sons, New York 1991)所述的方法进行脱保护反应，例如采用三氟乙酸或氯化氢在乙酸乙酯中脱保护，然后在适当溶剂如 N， N－二甲基甲酰胺或二氯甲烷中，利用本领域中公知的偶合剂如 1－乙基－3－（3－二甲氨基丙基）碳化二亚胺盐酸盐或者是 1－乙基－3－（3－二甲氨基丙基）碳化二亚胺盐酸盐与 1－羟基苯并三唑或 1－羟基－7－氮杂苯并三唑的混合物，偶合所产生的胺 7 与合适的被护氨基酸 8，并接着用本领域公知的以及如 T.W. Greene (有机合成中的保护基，第 2 版， John Wiley and Sons, New York 1991)所述

的方法进行脱保护反应，例如采用三氟乙酸或氯化氢在乙酸乙酯中脱保护，得到化合物 9，即式 I 化合物。

方法 B

流程 2



二氮杂庚环酮可如流程 2 所述按照下面的反应合成得到并按照流程 1 中所述的类似方式结合到肽上：在脱水条件下如分子筛和氰基硼氢化钠存在下，在如甲醇之类的溶剂中，还原性烷基化化合物 11 的羰基到氨基酸酯 10 上，接着除去化合物 12 中的保护基。该脱保护反应可引起中间体环合从而形成化合物 13。化合物 13 可作为中间体，按照和流程 1 中关于中间体 4 所述相同的方式反应，产生式 I 化合物。

实施例

制备式I化合物的方法以及含有它们的制剂可以用下列实施例进一步说明，但它们不得解释为是对上述方法及制剂的限制。

化合物的结构通过元素分析（ MA ），核磁共振(MER)或质谱（ MS ）鉴定。 NMR 位移(δ)以百万分之几(ppm)表示，并且仅给出特征峰。 mp 表示熔点并以℃表示。柱色谱采用 W.C. Still 等人在有机化学杂志(J. Org. Chem.), 1978, 43, 2923-2925 中所述的方法利用 Merck 硅胶 60 (Art 9385)进行。用作起始物质的化合物或者为已知化合物，或者为可用本领域公知方法易制备的化合物。

缩写词:

TLC： 薄层色谱

DMSO： 二甲亚砜

min： 分钟

h:小时

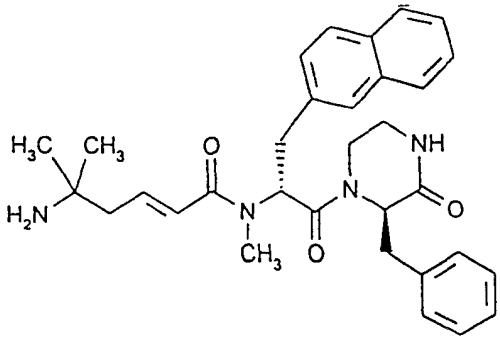
HPLC －分析:

方法 A1.

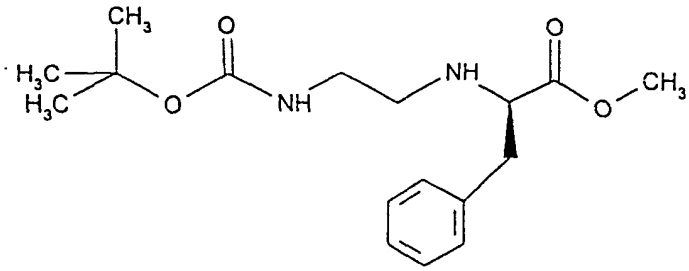
RP-分析采用 218TP54 4.6 mm x 250 mm 5μ C-18 硅胶柱进行，在 214， 254， 276，和 301nm 处 UV 检测（ The Seperations Group, Hesperia)，在 42 ℃下以 1mL/min 流速洗脱。色谱柱用溶在经 4M 硫酸调节至 pH2.5 的 0.1M 硫酸铵缓冲液中的 5 % 乙腈溶液平衡，注射样品后，用溶于相同缓冲液中的 5 % － 60 % 乙腈溶液梯度洗脱，时间 50min 。

实施例 1

(2E)-5-氨基－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －羰基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基酰胺



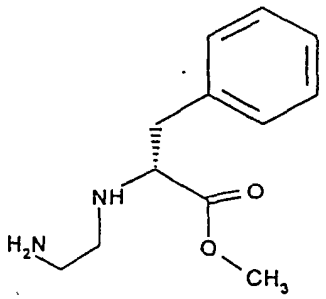
(2R)-2-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基氨基)-3-苯基丙酸甲酯



将(2R)－2－氨基－3－苯基丙酸甲酯(3.2g; 15.0mmol)和（2－氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯(3.2g; 20.0mmol)（按 Dueholm 等在 Org. Prep. Proced. Int. 25(4), 457-61 (1993)中所述方法制备）溶于甲醇(100ml)与乙酸(5ml)混合物中。加入分子筛(3Å; 100g)，将反应混合物冷却至 0 ℃。分批加入氰基硼氢化钠(1.38g; 22.0mmol)，并在不搅拌下静置反应混合物 12h 。过滤反应混合物，往滤液内加入水(100ml)、碳酸氢钠/碳酸钠水溶液(10%; 100ml; pH9)和二氯甲烷(50ml)。水相用二氯甲烷(2x50ml)提取，合并有机相并用硫酸镁干燥。真空蒸发有机相，残留物通过硅胶柱(4x40cm)层析，使用乙酸乙酯/庚烷(3:2)为洗脱剂，得到 2.07g （2R）－2－（2－(叔丁氧基羰基氨基)乙基氨基）－3－苯基丙酸甲酯。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.44 (s, 9H); 2.55 (m, 1H); 2.72 (m, 1H); 2.90 (dd, 1H); 2.97 (dd, 1H); 3.11 (m, 2H); 3.47 (t, 1H); 3.68 (s, 3H); 7.15-7.32 (芳族 5H);

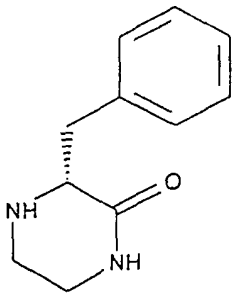
(2R)-2-(2-氨基乙基氨基)－3－苯基丙酸甲酯



将(2R)-2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基氨基)-3-苯基丙酸甲酯(1.32g; 4.094mmol)溶于二氯甲烷(10ml)，加入三氟乙酸(10ml)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时，然后真空蒸发溶剂，并将残留物溶于二氯甲烷(5ml)，再次真空蒸发。加入二氯甲烷(5ml)，真空蒸发后得到 1.14g (2R)-2-(2-氨基乙基氨基)-3-苯基丙酸甲酯，为三氟乙酸盐。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 3.03-3.39 (m, 6H); 3.66 (s, 3H); 4.45 (dd, 1H); 7.21-7.39 (芳族, 5H)

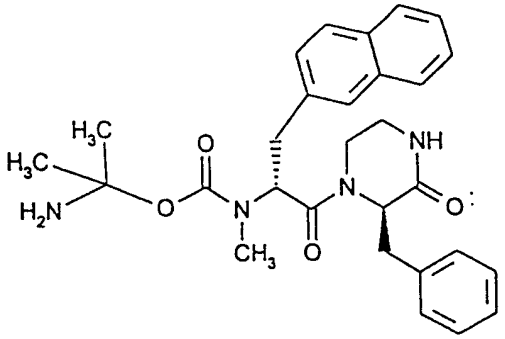
(3R)－3－苄基哌嗪－2－酮



将(2R)-2-(2-氨基乙基氨基)-3-苯基丙酸甲酯(0.67g; 1.49mmol)和三乙胺(1ml)溶于二氯甲烷(10ml)，并在室温下搅拌 48 小时。然后蒸发反应混合物，残留物通过硅胶柱(2.5x30cm)层析，使用溶于乙醇/二氯甲烷(1:9)中的 7 % 氨溶液为洗脱剂，得到 0.18g (3R)-3-苄基哌嗪－2－酮。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.72 (s(br), 1H); 2.81-3.48 (m, 6H); 3.62 (dd, 1H); 6.92 (s(br), 1H); 7.19-7.36 (芳族, 5H).

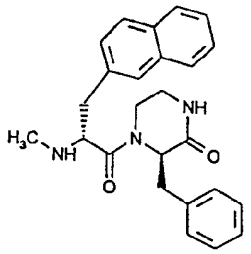
N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －基)-1-((2-萘基)甲基)-2-氧代乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯



将(2R)－ 2 －(叔丁氧羰基甲基氨基)－ 3 －(2 －萘基)丙酸(如 J.R. Coggins, N.L. Benoitory, 加拿大化学会志(Can. J. Chem) 49, 1968 (1971)所述制得)(0.327g; 0.995mmol)溶于二氯甲烷(10ml)。加入 1 －羟基－ 7 －氮杂苯并三唑(0.135g; 0.995mmol)和 N －(3 －二甲氨基丙基)－ N′－乙基碳二亚胺盐酸盐(0.199g; 1.042mmol)，在室温下搅拌反应混合物 10min 。加入(3R)-3-苄基哌嗪－ 2 －酮(0.180g; 0.947mmol)和二异丙基乙胺(0.134g; 1.042mmol)，将反应混合物在室温下搅拌 12 小时。用 10 %硫酸氢钠(20ml)、碳酸氢钠饱和溶液(20ml)洗涤反应混合物，硫酸镁干燥并真空蒸发。残留物通过硅胶柱(2.5 x 25 cm)层析，使用乙酸乙酯为洗脱剂，得到 0.405g N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －基)－ 1 －((2-萘基)甲基)-2-氧代乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁基酯。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.12, 1.25, 1.28 (三个单峰,9H); 2.54, 2.55, 2.78 (三个单峰， 3H); 4.07, 4.42, 4.65, 4.79, 5.01, 5.30 (六个多重峰; 2H); 7.10-7.78 (芳族氢， 12H)(旋转异构体混合物，特征峰)。

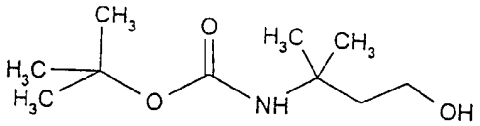
(3R)-3-苄基-4-((2R)-2-甲基氨基－ 3 －(2 －萘基)丙酰基)哌嗪－ 2 －酮



将 N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －基)-1-((2-萘基)甲基)-2-氧代乙基)-N －甲基氨基甲酸叔丁酯(0.405g; 0.808mmol)溶于二氯甲烷(5ml)和三氟乙酸(5ml)中，并在室温下搅拌 10min 。加入水(10ml)和碳酸氢钠至 pH8 。将反应混合物用二氯甲烷(2 x 30ml)提取，硫酸镁干燥并真空蒸发，得到 0.302g (3R)-3-苄基-4-((2R)-2-甲基氨基-3-(2-萘基)丙酰基)哌嗪－ 2 －酮。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2.19, 2.28 (两个单峰,3H); 3.72, 4.66(两个 dd, 1H); 4.96, 5.32 (两个 dd, 1H)（旋转异构体混合物，特征峰）。

3-羟基－ 1， 1 －二甲基丙基氨基甲酸叔丁酯

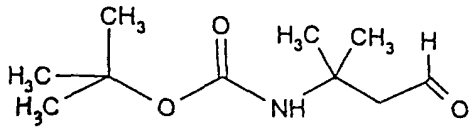


0 ℃下，往 3 －叔丁氧基羰基氨基－ 3 －甲基丁酸(2.50g, 11.5mmol)（参见 Schoen 等人，医学化学杂志(J. Med. Chem.) 1994, vol. 37, p. 897-906，以及其中引用的参考文献）和三乙胺(1.92ml, 13.8mmol)的四氢呋喃(10ml)溶液内逐滴加入氯甲酸乙酯(1.10ml, 11.5mmol)。将溶液在 0 ℃下搅拌 40min 。滤出所形成的沉淀物并用四氢呋喃(20ml)洗涤。立即将液体冷却到 0 ℃，滴加入 2M 硼氢化锂的四氢呋喃溶液(14.4ml, 28.8mmol)。将溶液在 0 ℃搅拌 2h ，然后在 4 小时内温热到室温。随后再冷却到 0 ℃，加入甲醇(5ml)。然后加入 1N 盐酸(100ml)，将溶液用乙酸乙酯(2 x 100ml, 3 x 50ml)提取。用碳酸氢钠饱和溶液(100ml)洗涤合并的有机提取物，并用硫酸镁干燥。真空除去溶剂。硅胶(110g)层析粗产物，用乙酸乙酯/庚烷（ 1： 2 ）洗脱，得到 1.84g 3 －羟基－ 1，

1－二甲基丙基氨基甲酸叔丁酯。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.33 (s, 6 H); 1.44 (s, 9 H); 1.88 (t, 2 H); 1.94 (br, 1 H); 3.75 (q, 2 H); 4.98 (br, 1 H).

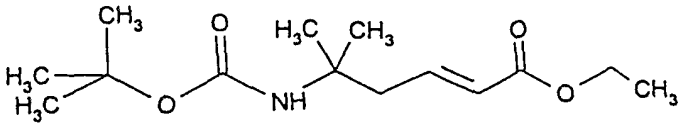
3－（叔丁氧基羰基氨基甲基）－3－甲基丁醛



－78℃下，在草酰氯(1.1ml, 12.9mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液内加入二甲亚砜(1.22ml, 17.2mmol)。将混合物在－78℃下搅拌15min，然后在15min内滴加入3－羟基－1，1－二甲基丙基氨基甲酸叔丁酯(1.75g, 8.6mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液。将所得溶液在－78℃下再搅拌15min。加入三乙胺(6.0ml, 43mmol)，尔后在－78℃搅拌溶液5min，然后温热至室温。溶液用二氯甲烷(100ml)稀释并用1N盐酸(100ml)提取。将水相用二氯甲烷(50ml)提取。合并的有机层用碳酸氢钠饱和溶液(100ml)洗涤，并用硫酸镁干燥。真空除去溶剂。粗产物通过硅胶(140g)柱色谱纯化，使用乙酸乙酯/庚烷（1：3）洗脱，得到1.10g 3－（叔丁氧基羰基氨基甲基）－3－甲基丁醛。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.39 (s, 6 H); 1.45 (s, 9 H); 2.85 (d, 2 H); 4.73 (br. 1 H); 9.80 (t, 1 H).

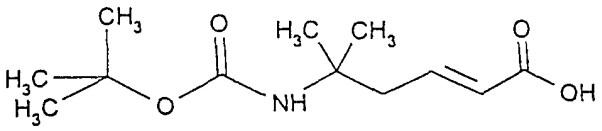
(2E)－5－（叔丁氧基羰基氨基）－5－甲基己－2－烯酸乙酯



将三乙基膦酰基乙酸酯(1.96ml, 9.8mmol)溶于四氢呋喃(30ml)。加入叔丁醇钾(1.10g, 9.8mmol)，并在室温下搅拌溶液 40min 。然后缓慢加入 3 －（叔丁氧基羰基氨基甲基）－ 3 －甲基丁醛(1.10g, 5.5mmol)的四氢呋喃(6ml)溶液，并在室温下搅拌溶液 75min 。随后用乙酸乙酯(100ml)和 1N 盐酸(100ml)稀释。分离各相。将水相用乙酸乙酯(2 x 50ml)提取。合并的有机层则用碳酸氢钠饱和溶液(60ml)洗涤，尔后用硫酸镁干燥。真空除去溶剂。粗产物通过硅胶(90g)柱色谱纯化，使用乙酸乙酯/庚烷（ 1： 4 ）为洗脱剂，得到 1.27g (2E)－ 5 －（叔丁氧基羰基氨基）－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸乙酯。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.30 (s, 6 H); 1.30 (t, 3 H); 1.46 (s, 9 H); 2.62 (d, 2 H); 4.27 (q, 2 H); 4.42 (br, 1 H); 5.88 (d, 1 H); 6.94 (td, 1 H).

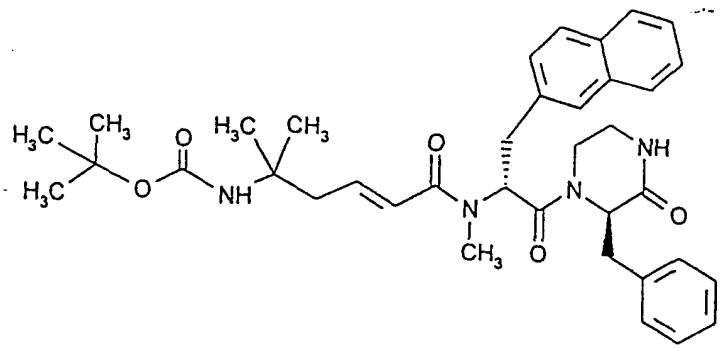
(2E)-5-（叔丁氧羰基氨基）－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸



将(2E)-5-（叔丁氧羰基氨基）－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸乙酯(1.23g, 4.54mmol)溶于二噁烷(20ml)。加入氢氧化锂固体(0.12g, 5.00mmol)。加水(10ml)直至获得清亮溶液。室温下搅拌溶液 16h 。然后加水(70ml)稀释溶液，并用叔丁基甲基醚(2 x 100ml)提取。水相用 1N 硫酸氢钠溶液(pH 1)酸化，再用叔丁基甲基醚(3 x 70 ml)提取。合并这些有机层，用硫酸镁干燥。真空除去溶剂，得到 1.05g (2E)－ 5 －（叔丁氧羰基氨基）－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸。该粗产物直接用于下一步合成。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1.15 (s, 6 H); 1.35 (s, 9 H); 2.53 (d, 2 H); 5.75 (d, 1 H); 6.57 (br, 1 H); 6.75 (td, 1 H); 12.15 (s, 1 H).

((3E)-4-(N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－3－氧代哌嗪－1－基)-1-((2-萘基)甲基)-2-氧代乙基)-N-甲基氨基甲酰基)-1,1-二甲基丁－3－烯基)氨基甲酸叔丁酯



将(2E)-5-（叔丁氧羰基氨基）－5－甲基己－2－烯酸(0.145g; 0.599mmol)溶于二氯甲烷，加入1－羟基－7－氮杂苯并三唑(0.081g; 0.599mmol)和N－（3－二甲氨基丙基）－N′－乙基碳二亚胺盐酸盐(0.126g; 0.658mmol)，并搅拌反应混合物15min。然后加入(3R)-3-苄基－4－((2R)-2-甲基氨基－3－(2-萘基)丙酰基哌嗪－2－酮(0.24g; 0.599mmol)和二异丙基乙胺(0.077g; 0.599mmol)，并在室温下搅拌反应混合物12小时。将反应混合物用硫酸氢钠溶液(100ml)和碳酸氢钠溶液(100ml)洗涤。真空蒸发有机相，残留物通过硅胶柱(2.5 x 20cm)层析，使用乙酸乙酯为洗脱剂，得到0.332g ((3E)-4-(N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－3－氧代哌嗪－1－基)-1-((2-萘基)-甲基)-2-氧代乙基)－N－甲基氨基甲酰基)-1，1－二甲基丁－3－烯基)氨基甲酸叔丁酯。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): (旋转异构体混合物，主要旋转异构体的特征峰) δ 1.24 (s, 3H); 1.27 (s, 3H); 1.42 (s, 9H); 2.72 (s, 3H); 5.30 (dd, 1H); 5.81 (dd, 1H); 6.18 (d, 1H); 6.82 (m, 1H).

将((3E)-4-(N-((2R)-2-苄基－3－氧代哌嗪－1－基)-1-((2－萘基)甲基)－2－氧代乙基)－N－甲基氨基甲酰基)－1，1－二甲基丁－3－烯基)氨基甲酸叔丁酯(0.32g; 0.511 mmol)溶于二氯甲烷(4 ml)，加入三氟乙酸(4ml)。在室温下搅拌反应混合物12min。然后加入二氯甲烷(50ml)和水(50ml)，并加碳酸氢钠至pH 8。将有机相用硫酸镁干燥，

真空蒸发后得到 0.232g 标题化合物。

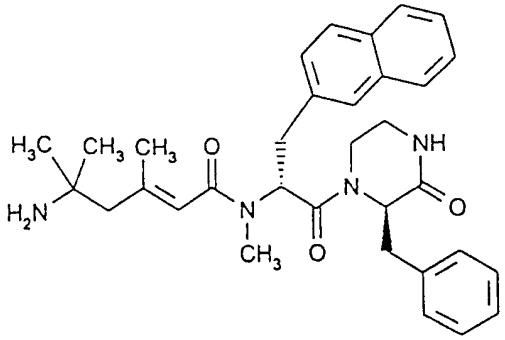
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.14, 1.15, 1.22, 1.23 (四个单峰, 6H); 4.05, 4.60, 4.76, 5.12, 5.38, 5.81(六个双二重峰， 2H); 6.18, 6.22 (d, 1H); 6.70, 6.81 (两个多重峰， 1H) (旋转异构体混合物，特征峰).

ESMS: m/z 527 $(M+H)^+$

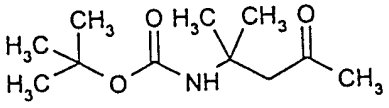
HPLC (A1): r_t: 31.03min.

实施例 2

(2E)-5-氨基－3， 5－二甲基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－3－氧代哌嗪－1－羰基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基酰胺



（1， 1－二甲基－3－氧代丁基）氨基甲酸叔丁酯

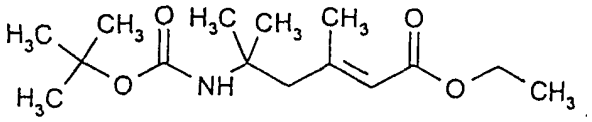


将双丙酮胺草酸氢盐(30.0g; 146mmol)悬浮在四氢呋喃(400ml)中，加入氢氧化钠水溶液(1N;146ml)。将二碳酸二叔丁酯(38.3g; 175mmol)溶于四氢呋喃(100ml)并滴加到反应混合物内。室温下搅拌反应混合物 2 小时。接着加入氢氧化钠(1N; 146ml)，室温搅拌反应混合物 12h，然后加入水（200ml）和乙酸乙酯(200ml)。水相用乙酸乙酯

(4 x 200ml)提取。合并的有机相用硫酸镁干燥并真空除去溶剂。残留物通过硅胶柱(6 x 40 cm)层析，使用乙酸乙酯/庚烷（1： 3）为洗脱剂，得到 28.4g (1,1－二甲基－3－氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.34 (s, 6H); 1.42 (s, 9H); 2.14 (s, 3H); 2.86 (s, 2H); 4.85 (s, 1H).

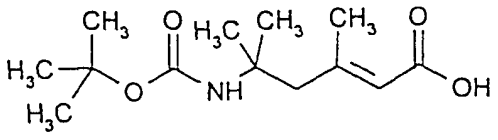
(E)-5－叔丁氧羰基氨基－3， 5－二甲基己－2－烯酸乙酯



将三乙基膦酰基乙酸酯(4.7g, 20.9mmol)溶于四氢呋喃(36ml)。加入叔丁醇钾(2.3g, 20.9mmol)，并在室温下搅拌反应混合物 40min。然后将（1， 1－二甲基－3－氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(2.5g; 11.6mmol)溶于四氢呋喃(15ml)，并滴加到反应混合物中，然后加热回流 12h。随后加入乙酸乙酯(100ml)和盐酸(1N; 100ml)并分离各相。水相用乙酸乙酯(3 x 50ml)提取。合并的有机层则用碳酸氢钠饱和水溶液(100ml)洗涤，尔后用硫酸镁干燥并真空蒸发。粗产物通过硅胶柱(3 x 40cm)层析，使用乙酸乙酯/庚烷（1： 2）为洗脱剂，得到 2.0g (E)－5－叔丁氧基羰基氨基－3,5－二甲基己－2－烯酸乙酯。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.25 (t, 3H); 1.30 (s, 6H); 1.44 (s, 9H); 2.21 (s, 3H); 2.58 (s, 2H); 4.14 (q, 2H); 4.48 (s, 1H); 5.65 (s, 1H).

(2E)-5-叔丁氧羰基氨基－3， 5－二甲基己－2－烯酸



将(E)-5-叔丁氧羰基氨基－3， 5－二甲基己－2－烯酸乙酯(1.95g, 6.83mmol)溶于 1， 4－二噁烷(25ml)和水(15ml)内。加入氢氧化锂

(0.18g, 7.52mmol)并在室温下搅拌反应混合物 12h．加入水(150ml)和叔丁基甲基醚(150ml)．水相用硫酸氢钠水溶液(10%)稀释至 pH 2.5，并用叔丁基甲基醚(3 x 100 ml)提取．合并这些有机层，用硫酸镁干燥并真空蒸发．残留物用庚烷(20ml)重结晶，得到 0.6g (2E)－5－叔丁氧羰基氨基－3,5－二甲基己－2－烯酸。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.29 (s, 6H); 1.44 (s, 9H); 2.23 (s, 3H); 2.62 (s, 2H); 4.45 (s, 1H); 5.66 (s, 1H).

采用与实施例 1 类似的方法，进行剩余的合成以获得标题化合物。在最后偶合步骤中使用(2E)－5－叔丁氧羰基氨基－3，5－二甲基己－2－烯酸代替(2E)-5－叔丁氧羰基氨基－5－甲基己－2－烯酸。

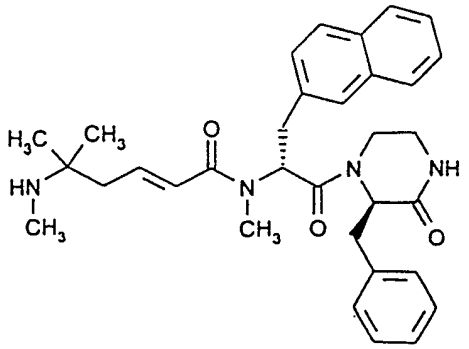
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): (主要旋转异构体的特征峰) δ 1.37 (s, 6H); 2.09 (s, 2H); 2.50 (s, 3H); 2.78 (s, 3H); 4.67 (dd, 1H); 5.05 (dd, 1H); 5.89 (s, 1H).

ESMS: m/z 541.7 $(M+H)^+$

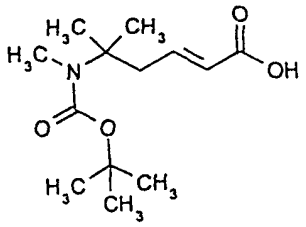
HPLC (A1): r_t: 32.40 min.

实施例 3

(2E)-5-甲基－5－(甲氨基)己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R)-2-苄基－3－氧代哌嗪－1－羰基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基酰胺



(2E)-5-(N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基)-5-甲基己－2－烯酸



将(2E)-5-（叔丁氧羰基氨基）－5－甲基己－2－烯酸(5.00g; 20.6mmol)溶于四氢呋喃(70ml)。加入甲基碘(10.3ml; 164mmol)，并将溶液冷却到 0 ℃，随后分批加入氢化钠(60%油中分散物) (2.07g; 61.6mmol)，并将溶液在室温下搅拌 4 天。然后滴加入乙酸乙酯(70ml)和水(60ml)，真空除去溶剂。将粗产物溶于水(40ml)和乙醚(40ml)。用碳酸氢钠饱和水溶液(30ml)洗涤有机相。混合水相，加入 5 %柠檬酸水溶液至 pH 3 。然后将水相用乙酸乙酯(4 x 50ml)提取。合并有机提取液，用水(2 x 40ml)、硫代硫酸钠水溶液(5%; 40ml)、水(40ml)洗涤，硫酸镁干燥，并真空除去溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯(45ml)，用硫酸氢钠水溶液(10%,3 x 30ml)洗涤，硫酸镁干燥并真空浓缩，得到 4.00g (2E)-5-(N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基)-5-甲基己－2－烯酸。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.38 (s, 6H), 1.45 (s, 9H); 2.80 (d, 2H); 2.85 (s, 3H); 5.88 (d, 1H); 7.01 (q, 1H).

类似实施例 1 所述，继续进行剩余的合成以得到标题化合物，但在最后偶合步骤中用(2E)-5-(N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基)-5-甲基己－2－烯酸替代(2E)-5-（叔丁氧羰基氨基）－5－甲基己－2－烯酸。

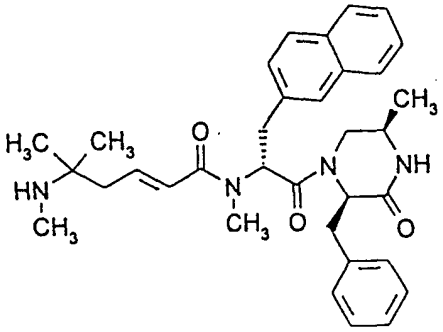
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):(主要旋转异构体的特征峰) δ 1.38 (s, 3H); 1.44 (s, 3H); 2.69 (s, 3H); 2.88 (s, 3H); 4.44 (dd, 1H); 4.52 (dd, 1H); 6.34 (d, 1H).

ESMS: m/z 541.9 $(M+H)^+$

HPLC (A1): r_t: 31.37 min

实施例 4

(2E)-5-甲基－ 5 －甲基氨基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-1-((2R, 5R)-2-苄基－ 5 －甲基－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －羰基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基酰胺



该化合物采用实施例 1 和 3 中的方法制备。其中使用 L － Boc －丙氨醛代替 Boc-甘氨醛。

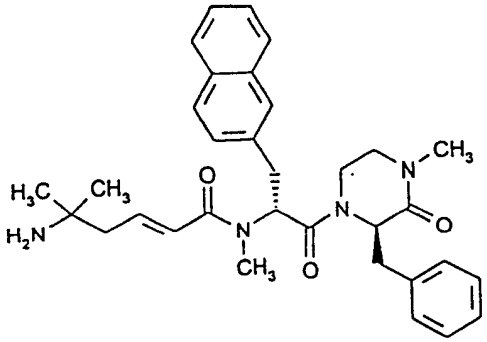
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):(主要旋转异构体的特征峰) δ 1.21 (d, 3H); 1.32 (s, 3H); 1.40 (s, 3H); 2.63 (s, 3H); 2.88 (s, 3H); 4.42 (dd, 1H); 4.60 (dd, 1H); 6.26 (d, 1H).

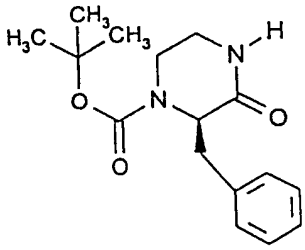
ESMS: m/z 555.9 $(M+H)^+$

HPLC (A1): r_t: 32.30 min

实施例 5

(2E)-5-氨基－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－ 4 －甲基－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －基)-1-((2-萘基)甲基)－ 2 －氧代乙基)-N-甲基酰胺



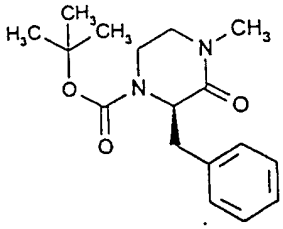


(3R)-4-叔丁氧羰基－3－苄基哌嗪－2－酮

将(3R)-3-苄基哌嗪－2－酮（得自实施例1）(1.3g)溶于THF (20ml)，加入氢氧化钠水溶液(1M, 7ml)。将Boc-酐(1.8g)溶于THF (10ml)并滴加到上述混合物内。搅拌混合物过夜。真空除去THF。加入10ml水，并用乙酸乙酯(2 x 50ml)提取水相。干燥（硫酸镁）合并的有机相，并真空除去溶剂，将残留物通过硅胶层析，使用乙酸乙酯为洗脱剂，得到750mg 3R-4-叔丁氧羰基－3－苄基哌嗪－2－酮。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)(主要旋转异构体) δ 1.31 (s, 9H); 2.85 (t, 1H); 3.10 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 3.42 (t, 2H); 4.80 (m, 1H); 6.40 (s, 1H); 7.12-7.35 (5个芳族H).

(3R)-4-叔丁氧羰基－1－甲基－3－苄基哌嗪－2－酮



将(3R)-4－叔丁氧羰基－3－苄基哌嗪－2－酮（参见实施例1）(400mg; 1.4mmol)加到KOH (300mg; 5.5mmol)和DMSO (3ml)混合物中。加入甲基碘(400mg, 2.7mmol)，搅拌混合物1h。然后加入二氯甲

烷(20ml)，水洗(5 x 10ml)有机相。真空除去溶剂，得到 220mg (3R)-4-叔丁氧羰基－1－甲基－3－苄基哌嗪－2－酮。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.21 (s, 9H); 2.97 (s, 3H); 4.13 (dd,1H).

类似实施例 1 所述，进行剩余步骤以得到标题化合物。

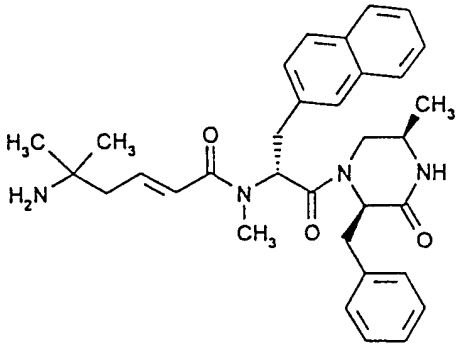
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):(主要旋转异构体的特征峰) δ 1.15 (s, 6H); 2.30 (d, 2H); 2.54 (s, 3H); 2.74 (s, 3H); 4.05 (dd, 1H); 5.72 (dd, 1H); 6.19 (d, 1H).

ESMS: m/z 541.9 $(M+H)^+$

HPLC (A1): r_t: 27.70 min.

实施例 6

(2E)-5-甲基－5－氨基己－2－烯酸 N-((1R)-1-((2R, 5R)-2-苄基－5－甲基－3－氧代哌嗪－1－羰基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基酰胺



标题化合物采用实施例 1 和 4 中的方法制备。

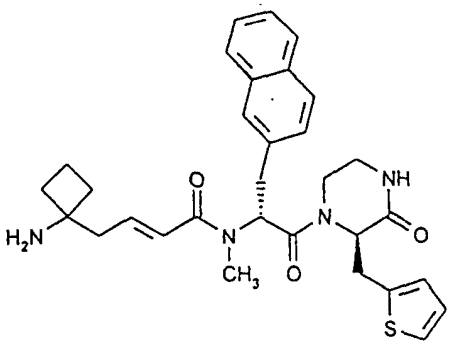
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.09 (d, 3H); 1.31 (s, 6H); 2.74 (s, 3H); 5.12 (dd, 1H); 6.18 (d, 1H).

ESMS: m/z 541.7 $(M+H)^+$

HPLC (A1): r_t: 32.12 min.

实施例 7

(2E)-4-(1-氨基环丁基)丁－ 2 －烯酸 N －甲基－ N-((1R)-2-(2-萘基)-1-((2R)-3-氧代-2- ((2-噻吩基)甲基)哌嗪－ 1 －羰基)乙基）酰胺

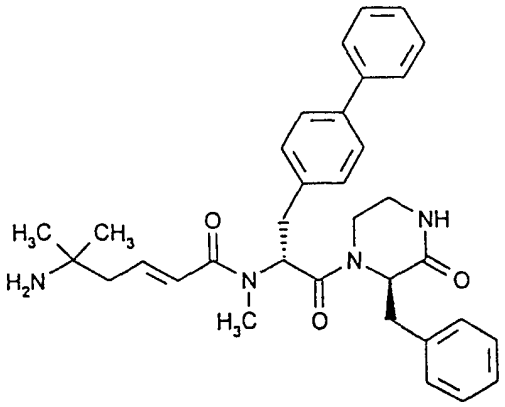


标题化合物采用 Schoen 等在医学化学杂志(J. Med. Chem.), 1994, vol. 37, p. 897-906 中所述的方法制备，其中使用亚甲基环丁烷代替异丁烯以及用 D －噻吩丙氨酸代替 D －苯基丙氨酸。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3.01(s, 3H); 4.76 (dd, 1H); 5.15 (t, 1H); 6.34 (d, 1H)
ESMS: m/z 546.0 $(M+H)^+$
HPLC (A1): r_t: 31.05 min.

实施例 8

(2E)-5-氨基－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－ 3 －氧代哌嗪－ 1 －基)-1-((联苯－ 4 －基)甲基)－ 2 －氧代乙基)-N-甲基酰胺

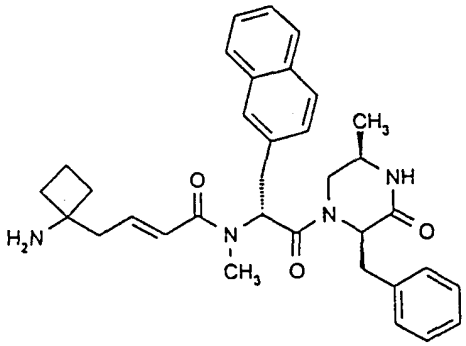


标题化合物采用实施例 1 中的方法制备，但使用 4， 4′－联苯丙氨酸代替 2 －萘基丙氨酸。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.18 (s, 6H); 2.77 (s, 1H); 5.31 (dd, 1H); 5.72 (dd, 1H); 6.21 (dd, 1H).
ESMS: m/z 554.1 $(M+H)^+$
HPLC (A1): r_t: 34.62

实施例 9

(2E)-4-(1-氨基环丁基)丁－2－烯酸 N-((1R)-2-((2R, 5R)-2-苄基－5－甲基-3-氧代哌嗪－1－基)-1-((2-萘基)甲基)-2-氧代乙基)-N－甲基酰胺



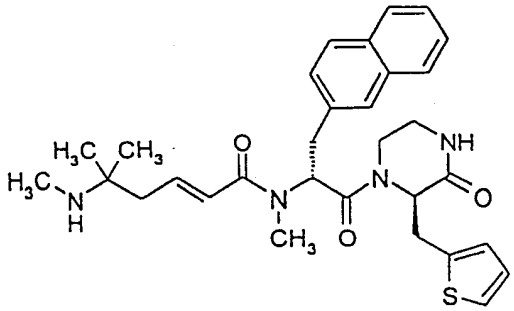
标题化合物采用 Schoen 等在医学化学杂志(J. Med. Chem.), 1994, vol. 37, p. 897-906 中所述的方法制备，其中使用亚甲基环丁烷取代异丁烯以及用 Boc-D-丙氨醛代替 Boc-甘氨醛。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):(特征峰) δ 1.11 (d, 3H); 2.66 (s, 3H); 4.97 (dd, 1H); 5.85 (dd, 1H); 6.24 (d, 1H); 6.86 (m, 1H)
ESMS: m/z 554.0$(M+H)^+$
HPLC (A1): r_t: 32.3 min.

实施例 10

(2E)-5-甲基－5－甲基氨基己－2－烯酸 N-甲基-N-((1R)- 1-(2-萘基)甲基－2－氧代－2-((2R)-3－氧代-2-((2-噻吩基)甲基)哌嗪－1

－基)-乙基)-酰胺

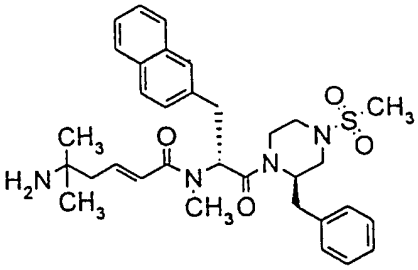


标题化合物类似实施例1所述制备，其中用D－噻吩基丙氨酸取代D－苯基丙氨酸。

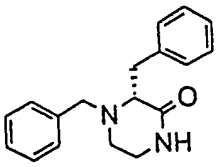
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.38 (s, 3H); 1.41 (s, 3H); 2.65 (s, 3H); 2.91 (s, 3H); 4.47 (dd, 1H);
ESMS: m/z 547.0 $(M+H)^+$
HPLC (A1): r_t: 31.15 min.

实施例11

(2E)-5-氨基－5－甲基己－2－烯酸N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－4－甲磺酰基－哌嗪－1－基)-1-(萘－2－基甲基)－2－氧代乙基)-N-甲基酰胺



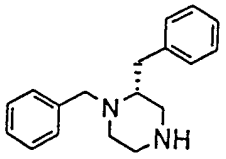
(3R)-3,4-二苄基哌嗪－2－酮



将(3R)-3－苄基哌嗪－2－酮(4.1g; 21.6mmol, 如实施例1所述制备)溶于甲醇(40ml)。加入苯甲醛(2.3g; 21.6mmol), 接着加入4Å分子筛(2g), 在氮气氛下搅拌混合物1/2h。加入乙酸(1.2ml), 然后在20分钟内分批加入氰基硼氢化钠(2.0g; 32.4mmol)。搅拌反应混合物过夜并过滤。蒸发除去滤液中的溶剂, 然后将残留物溶于乙酸乙酯(15ml), 通过硅胶纯化, 使用乙酸乙酯为洗脱剂。从而得到2.6g (3R)-3,4-二苄基哌嗪－2－酮。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2.50 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 3.08 (m, 1H); 3.15-3.45 (m, 4H); 3.48 (d, 1H); 3.96 (d, 1H); 6.18 (s, 1H); 7.1-7.3 (m, 10H).

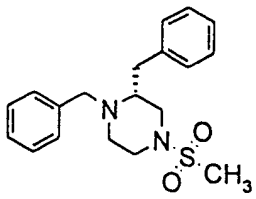
(2R)-1,2－二苄基哌嗪



将(3R)-3,4-二苄基哌嗪－2－酮(2.5g; 9.0mmol)的无水四氢呋喃(30ml)溶液置于氮气氛中, 并在冰浴冷却下搅拌。在15分钟内滴加入氢化铝锂(5.0ml; 1.0M四氢呋喃溶液)。然后在回流温度下加热混合物2h, 接着进行上部冷却。再加入另一份氢化铝锂(4.0ml; 1.0M四氢呋喃溶液),并回流混合物1h。冷却混合物, 然后加水和4N氢氧化钠溶液淬火。加入乙酸乙酯(50ml), 过滤混合物。然后真空蒸发除去溶剂, 得到2.0g (2R)-1, 2－二苄基哌嗪。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2.20 (m, 1H); 2.55-2.82 (m, 7H); 3.15 (dd, 1H); 3.42 (d, 1H); 4.10 (d, 1H); 7.1-7.4 (m, 10H).

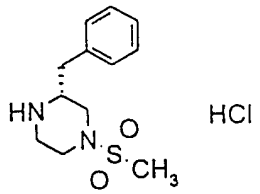
(2R)－1,2-二苄基－4－甲磺酰基哌嗪



搅拌下，在(2R)-1，2－二苄基哌嗪(2.0g; 7.5 mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液中加入甲磺酰氯(0.86g; 7.5 mmol)，并在室温下搅拌混合物1h。然后加入碳酸钾(1.1g)，继续搅拌1小时。加入二氯甲烷(20ml)和水(10ml)，分离各相。水(10ml)洗有机相，并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂，得到2.2g (2R)－1，2－二苄基－4－甲磺酰基哌嗪。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2.58 (m, 1H); 2.72 (s, 3H); 2.85-3.10 (m, 6H); 3.27 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.72 (d, 1H); 3.95 (m, 1H); 7.1-7.4 (m, 10H).

(3R)-3－苄基－1－甲磺酰基哌嗪盐酸盐

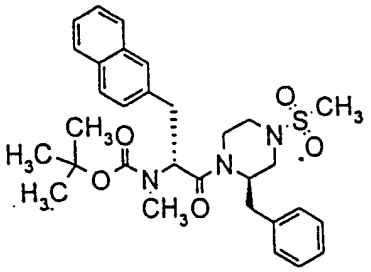


氮气氛下，将(2R)－1，2－二苄基－4－甲磺酰基哌嗪(2.2g; 6.4mmol)溶于无水1，2－二氯乙烷(20ml)。将混合物置于冰浴中，加入氯甲酸α－氯乙酯(1.0g; 7.04 mmol)的无水1，2－二氯乙烷(10ml)溶液，保持温度在0－5℃之间。加完之后，继续在冰浴中搅拌15min。然后在油浴中缓慢加热反应混合物到90℃，并在回流温度下加热1h。蒸除大部分溶剂，残留物用冰浴冷却。加入甲醇(20ml)，并加热回流混合物1h。冷却混合物至室温，缓慢加入乙醚(30ml)，再搅拌混合物30分钟。过滤分离固体，用乙醚洗涤，干燥后得到0.78g (3R)－3－苄基－1－甲磺酰基哌嗪盐酸盐。

M.p. 204-208 ℃

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2.87-3.25 (m, 8H); 3.35-3.65 (m, 4H); 7.25-7.40 (m, 5H).

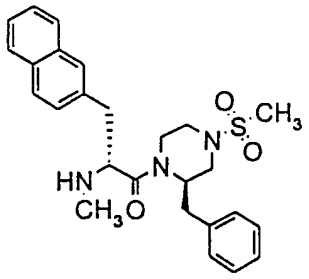
N-[(1R)-2-((2R)-2-苄基－4－甲磺酰基哌嗪－1－基)-1-(萘－2－基甲基)－2－氧代乙基]－N－甲基氨基甲酸叔丁酯



将(2R)－（叔丁氧羰基甲基氨基）－3－（2－萘基）丙酸(0.86g; 2.6mmol)溶于二氯甲烷(25ml)，并将该溶液置于氮气氛中。加入(3R)－3－苄基－1－甲磺酰基哌嗪盐酸盐(0.75g; 2.6mmol), N-甲基吗啉(0.26g; 2.6mmol), 1－羟基－7－氮杂苯并三唑(0.39g; 2.9mmol)和N－（3－二甲氨基丙基）－N′－乙基碳二亚胺盐酸盐(0.55g; 2.9mmol)，并在室温下搅拌混合物过夜。然后加入二氯甲烷(25ml)，水(3 x 15ml)洗混合物并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂，得到1.3g油状残留物。硅胶层析此残留物，使用庚烷和乙酸乙酯（1：1）混合物为洗脱剂，从而得到0.65g N-[(1R)-2-((2R)-2-苄基－4－甲磺酰基哌嗪－1－基)-1-(萘－2－基甲基)－2－氧代乙基]－N－甲基氨基甲酸叔丁酯固体。

M.p. 76-80 ℃.

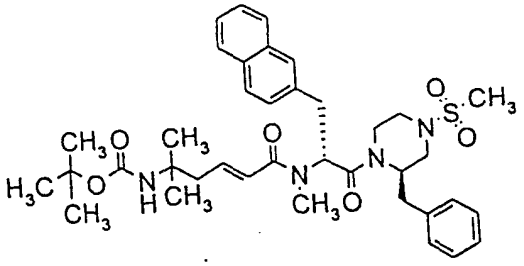
(2R)-1-((2R)-2-苄基－4－甲磺酰基哌嗪－1－基)－2－甲氨基－3－（萘－2－基）丙－1－酮



搅拌下，将 N-[(1R)-2-((2R)-2-苄基－ 4 －甲磺酰基哌嗪－ 1 －基)-(1R)-1-(萘－ 2 －基甲基)－ 2 －氧代乙基]－ N －甲基氨基甲酸叔丁酯（ 0.63g; 1.1mmol ）溶于二氯甲烷(10ml)，并置于氮气氛中。加入三氟乙酸(10ml)，搅拌混合物 15 分钟。加二氯甲烷(75ml)稀释反应混合物，并置于冰浴中。加入碳酸氢钠饱和水溶液，随后加碳酸钾水溶液至 pH 10 。分离各相并用二氯甲烷(50ml)提取水相。用硫酸镁干燥合并的有机提取液，真空蒸发溶剂，从而得到 0.51g (2R)-1-((2R)-2-苄基－ 4 －甲磺酰基哌嗪－ 1 －基)－ 2 －甲氨基－ 3 －(萘-2-基)丙－ 1 －酮固体。

M.p. 165-168 ℃.

((3E)-4-(N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－ 4 －甲磺酰基哌嗪－ 1 －基)-1-(萘－ 2 －基甲基)－ 2 －氧代乙基)-N-甲基氨基甲酰基)－ 1， 1 －二甲基－丁－ 3 －烯基)氨基甲酸叔丁酯



将(2E)-5-（叔丁氧羰基氨基）－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸(0.49g; 2.0mmol)溶于二氯甲烷(10ml)，并置于氮气氛中。加入 1 －羟基－ 7 －氮杂苯并三唑(2.0mmol)和 N －（ 3 －二甲氨基丙基）－ N′－乙基碳二亚胺盐酸盐(2.0mmol)，并搅拌混合物 15 分钟。然后加入 1- ((2R) -2-苄基－ 4 －甲磺酰基哌嗪－ 1 －基)－(2R)-2 －甲氨基－ 3 －萘-2-基-丙－ 1 －酮(0.51g; 1.1 mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液，随后搅拌混合物过夜。加入二氯甲烷(50ml)，然后水(2 x 50ml)洗混合物。合并的水相用二氯甲烷(50ml)提取。用硫酸镁干燥合并的有机提取液，然后真空蒸发溶剂，得到 1.0g 残留物。随后使用庚烷和乙酸乙酯(3:7)混合物为洗

脱剂硅胶层析此残留物，从而得到 0.55g ((3E)-4-(N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－ 4 －甲磺酰基哌嗪－ 1 －基)-1-(萘－ 2 －基甲基)－ 2 －氧代乙基)-N-甲基氨基甲酰基)－ 1， 1 －二甲基－丁－ 3 －烯基)氨基甲酸叔丁酯。

TLC: Rf = 0.33 （庚烷/乙酸乙酯 = 3： 7 ）

搅拌下，将((3E)-4-(N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－ 4 －甲磺酰基哌嗪－ 1 －基)-1-(萘－ 2 －基甲基)－ 2 －氧代乙基)-N-甲基氨基甲酰基)－ 1， 1 －二甲基－丁－ 3 －烯基)氨基甲酸叔丁酯(0.54g; 0.78mmol)溶于无水二氯甲烷(10ml)，并加入三氟乙酸(10ml)。在室温下搅拌混合物 8min 后，加二氯甲烷(50ml)稀释。将混合物置于冰浴中，先加碳酸氢钠饱和水溶液，然后加碳酸钾水溶液至 pH 为 10 。分离各相，并用二氯甲烷(20ml)提取水相。然后用硫酸镁干燥合并的有机提取液，并真空蒸发溶剂。得到 0.33g (2E)-5 －氨基－ 5 －甲基己－ 2 －烯酸 N-((1R)-2-((2R)-2-苄基－ 4 －甲磺酰基哌嗪－ 1 －基)-1-(萘－ 2 －基甲基)-2-氧代乙基)-N-甲基酰胺。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 1.17 (s, 3H); 1.20 (s, 3H); 1.8-3.65 (复杂多重峰); 4.10 (d, 1H); 4.55 + 4.88 (d + m, 1H); 5.82 + 6.03 (t + dd, 1H); 6.28 (dd, 1H); 6.81 + 6.95 (dt + dt, 1H); 7.15 - 7.80 (m, 12H).