

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C311/16

C07D233/24 C07D211/26

C07D241/04 C07D213/40

A61K 31/18 C07D233/54

C07D401/12

/(C07D401/12,233 : 00,
213 : 00)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02803519.4



[43] 公开日 2004 年 3 月 24 日

[11] 公开号 CN 1484633A

[22] 申请日 2002.1.7 [21] 申请号 02803519.4

[30] 优先权

[32] 2001. 1. 8 [33] FR [31] 01/00195

[86] 国际申请 PCT/FR02/00033 2002.1.7

[87] 国际公布 WO02/053516 法 2002.7.11

[85] 进入国家阶段日期 2003.7.8

[71] 申请人 实验室富尼耶公司

地址 法国第戎

[72] 发明人 马汀·巴斯 米榭·朋杜

克里斯托夫·马特 皮耶·朵迪易

吉恩·米歇尔·卢卡里尼

吉恩·卢卡·帕凯 迪迪埃·普吕诺

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

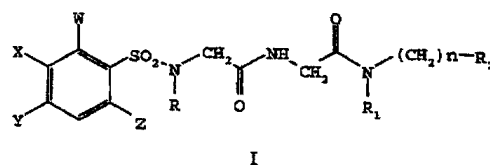
代理人 丁香兰

权利要求书 4 页 说明书 90 页

[54] 发明名称 N - (苯磺酰基) 甘氨酸衍生物及其
医疗用途

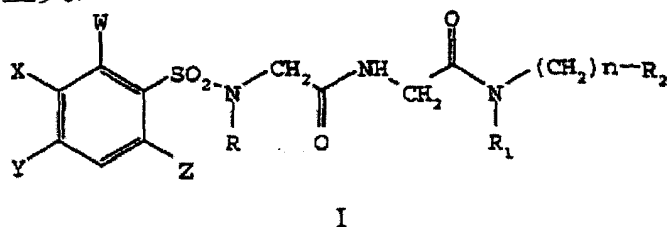
[57] 摘要

本发明涉及新型的 N - (苯磺酰基) 甘氨酸 - 甘氨酸化合物、其制备方法及其在医疗领域的用途，所述的化合物由结构式 I 和本发明的说明书定义。



1. 一种 N-(苯磺酰基)甘氨酸化合物, 其特征在于, 所述的化合物选自:

- 5 i) 如下结构式 I 所代表的化合物; 或 ii) 该结构式 I 的化合物与酸形成的加成盐类,



其中,

W 代表氯原子,

- 10 X 代表氢原子、甲基或氯原子,

Y 和 Z 各自独立地代表氢原子或氯原子,

或者

X 和 W 或 X 和 Y, 与其所结合的碳原子一起构成苯环,

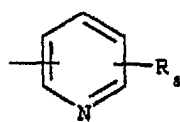
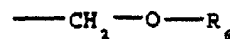
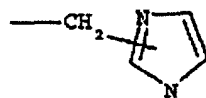
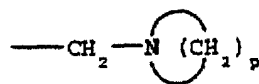
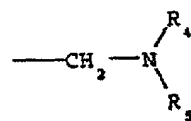
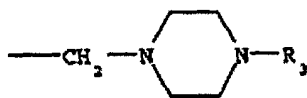
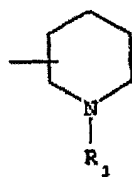
R 代表氢原子、烯丙基或 C₁-C₄ 烷基, 所述的 C₁-C₄ 烷基未被取代或

- 15 具有以下取代基: 苯基、甲氧基、吡啶基、氨甲酰基或 N-甲基氨甲酰基,

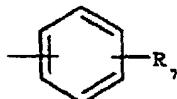
R₁ 代表氢原子、C₁-C₄ 烷基或 (CH₂)_m-R'₂ 基团,

n 和 m 各自独立地代表 1、2、3 或 4,

R₂ 和 R'₂ 各自独立地代表如下基团:



或



,

20

而且

R_3 代表氢原子或 C_1-C_4 烷基,

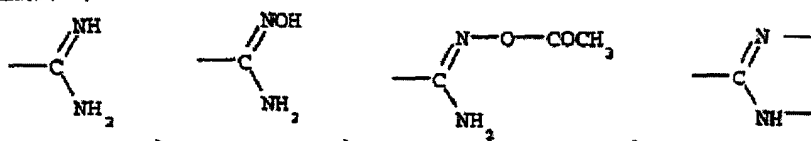
R_4 代表氢原子、 $COCH_3$ 基团、 $COOCH_3$ 基团或 C_1-C_4 烷基,

R_5 代表氢原子或 C_1-C_4 烷基, 所述的 C_1-C_4 烷基未被取代或具有苯基

5 取代基,

R_6 代表氢原子或 $CONHC_2H_5$ 基团,

R_7 代表氢原子、



或 $CONHCH_3$ 基团,

10 R_8 代表氢原子、 NH_2 基团或 C_1-C_4 烷基, 其中 $p=4, 5$ 或 6 。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述的 R 代表苯甲基。

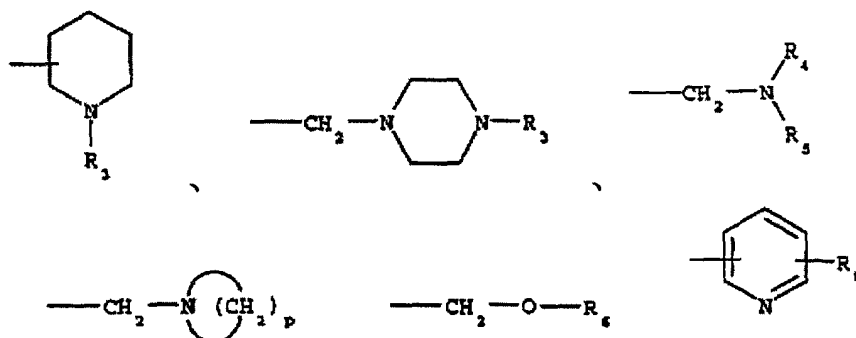
3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述的 R 代表 C_1-C_4 烷基。

15 4. 如权利要求 1 至 3 任一项所述的化合物, 其特征在于:

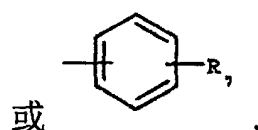
R_1 代表氢原子、 C_1-C_4 烷基或 $(CH_2)_m-R'_2$ 基团,

m 代表 1、2、3 或 4,

R'_2 代表



20



或

而且

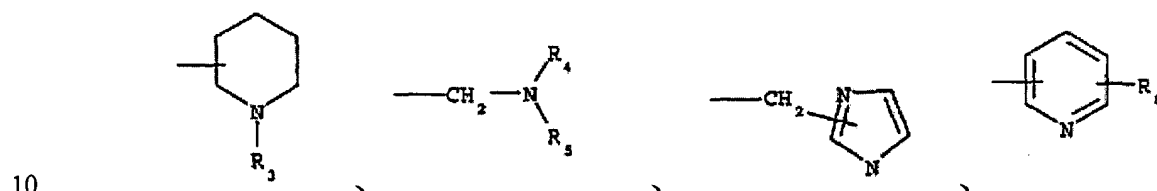
R_3 代表氢原子或 C_1 - C_4 烷基,
 R_4 代表氢原子、 $COCH_3$ 基团、 $COOCH_3$ 基团或 C_1 - C_4 烷基,
 R_5 代表氢原子或 C_1 - C_4 烷基, 所述的 C_1 - C_4 烷基未被取代或具有苯基
 取代基,

5 R_6 代表氢原子或 $CONHC_2H_5$ 基团,

R_8 代表氢原子, 而且

其中 $p=4、5$ 或 6 ;

5. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物, 其特征在于, R_2 代
 表



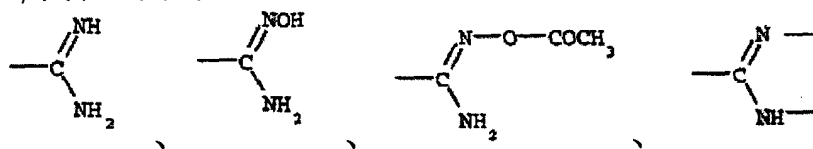
或 , 而且

R_3 代表氢原子,

R_4 代表氢原子或 C_1 - C_4 烷基, 优选为甲基,

R_5 代表氢原子或 C_1 - C_4 烷基, 优选为甲基,

15 R_7 代表氢原子、



或 $CONHCH_3$ 基团, 以及

R_8 代表氢原子或 NH_2 基团。

6. 如权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述
 20 的 R_1 或 R_2 的结构中具有“脒类基”基团。

7. 如权利要求 6 所述的化合物, 其特征在于, 所述的 R_2 代表苯脒
 基。

8. 如权利要求 6 所述的化合物, 其特征在于, 所述的 R_2 具有 2-
 咪唑基。

9. 如权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述的化合物选自由以下化合物组成的组中:

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]

5 乙酰胺二盐酸盐、

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基][3-(二甲氨基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺二盐酸盐、

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基](4-哌啶基乙基)氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐、

N-[2-[(4-氨基丁基)(4-哌啶基甲基)氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐、

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]-N-[2-[[[4-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基][3-(二甲氨基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺二盐酸盐、

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]甲氨基]-N-[2-[[[4-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺盐酸盐和

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]-N-[2-[[3-(1H-咪唑-5-基)丙基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代-乙基]乙酰胺二盐酸盐。

10. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述的组合物包含至少一种如权利要求 1 至 9 中任一项所述的由结构式 I 所代表的化合物及其与酸生成的加成盐, 且在所述的组合物中, 所述的化合物及其加成盐与至少一种生理学上可接受的赋形剂结合。

11. 所述的结构式 I 所表示的化合物或任一种其与酸的加成盐在制备用于治疗疼痛的药剂中的用途。

12. 所述的结构式 I 所表示的化合物或任一种其与酸的加成盐在制备用于治疗炎症的药剂中的用途。

N-(苯磺酰基)甘氨酸衍生物及其医疗用途

5 技术领域

本发明涉及新型 N-(苯磺酰基)甘氨酸化合物、其制备方法及其在制备药物组合物方面的用途。

所述的新型化合物可用于医疗领域，特别是可用来止痛。

10 背景技术

结构中具有一个芳基磺酰胺类基团和甘氨酸的化合物是公知的。以 EP 236 163 和 EP 236 164 中的 N- α -芳基磺酰基氨酰基-对-脒基-苯基-丙氨酰胺作为例子，该类化合物是凝血酶的选择性抑制剂，可用作抗血栓药。从 EP 614 911 可知，与以上化合物结构非常接近，即同时具有一个芳基氨磺酰基团和一个取代的苯脒基的化合物也是公知的，所述的化合物具有与神经肽 Y 受体结合的性质，可用于治疗高血压、心绞痛、动脉粥样硬化、抑郁症、焦虑、炎症、过敏症或脂肪超重等。

EP 558 961 也提出，取代的芳基磺胺氨基酸类化合物由于具有抗凝血功能，因而可用于治疗血栓症。

关于结构中具有芳基磺酰胺基团和苯脒基团的化合物的抗血栓形成功能的研究也已经公布于 Pharmazie, 1984, Vol. 39(5), 315-317 页和 Pharmazie, 1986, Vol. 41(4), 233-235 页。

在药理活性的相同领域中，WO 92/16549 A1 描述了具有一个芳基磺酰胺基团的苯丙氨酸衍生物，所述的化合物是蛋白酶的抑制剂，特别是凝血酶的抑制剂。

由 WO 97/25315 可知，可用于治疗炎症的具有 N-(芳基磺酰基)氨基酸结构的化合物也是公知的。

在另一个治疗学领域里，WO 00/34313 描述了可以具有一个链端芳基磺酰基团的多肽，并声称该多肽具有抑制前胶原-C-蛋白酶的能力。由

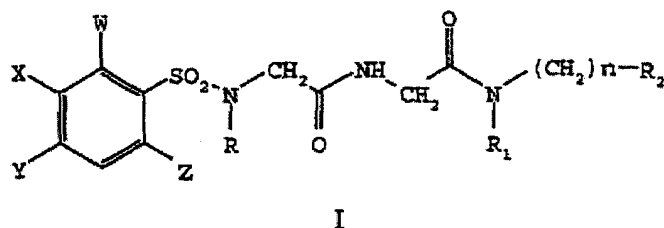
公开出版的 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(1986), (9), 1655-64 页可知, 与之结构相近的化合物也是公知的, 据介绍, 所述的化合物可作为猪的胰腺弹性蛋白酶的抑制剂。

5 发明内容

本发明涉及包含了一个取代的 N-(芳基磺酰基)甘氨酸-甘氨酸链的新型化合物, 所述的化合物特别可用作止痛药剂中的活性成分, 特别是用于治疗痛觉过敏和剧烈疼痛的药剂中。

本发明提供了一种 N-(苯磺酰基)甘氨酸化合物, 作为一种新型的工业产品, 所述的化合物的特征在于, 其选自:

i) 如下结构式 I 所代表的化合物; 或 ii) 该结构式 I 的化合物与酸形成的加成盐类,



其中,

15 W 代表氯原子,

X 代表氢原子、甲基或氯原子,

Y 和 Z 均独立地代表氢原子或氯原子, 或者

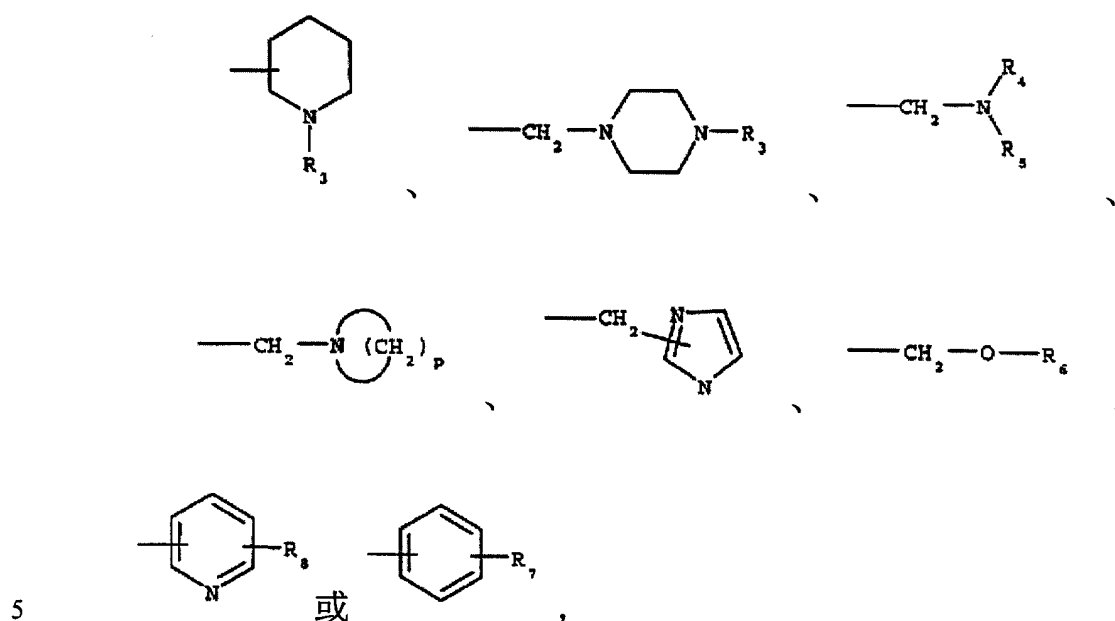
X 和 W 或 X 和 Y, 与其所结合的碳原子一起构成苯环,

20 R 代表氢原子、烯丙基或 C₁-C₄ 烷基, 所述的 C₁-C₄ 烷基未被取代或具有以下取代基: 苯基、甲氧基、吡啶基、氨甲酰基或 N-甲基氨甲酰基;

R₁ 代表氢原子、C₁-C₄ 烷基或 (CH₂)_m-R'₂ 基团,

n 和 m 各自独立地代表 1、2、3 或 4,

R₂ 和 R'₂ 各自独立地代表如下基团:



而且

R_3 代表氢原子或 C_1 - C_4 烷基,

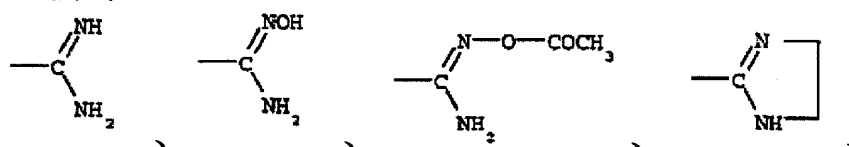
R_4 代表氢原子、 COCH_3 基团、 COOCH_3 基团或 C_1 - C_4 烷基,

R_5 代表氢原子或 C_1 - C_4 烷基, 所述的 C_1 - C_4 烷基未被取代或具有苯

10 基取代基,

R_6 代表氢原子或 CONHC_2H_5 基团,

R_7 代表氢原子、



或 CONHCH_3 基团,

15 R_8 代表氢原子、 NH_2 基团或 C_1 - C_4 烷基, 而且 $p=4$ 、5 或 6。

本发明还提供了结构式 I 所代表的化合物及其加成盐的制备方法。

20 本发明还提供了选自结构式 I 所代表的化合物及其无毒性的加成盐的物质在制备药剂中的用途, 所述的药剂可用于人或动物的治疗, 而且所述的药剂可供预防或治疗与疼痛有关的病症, 尤其是发炎引起的痛觉过敏或与其他病变例如与癌症有关的剧烈疼痛。

在结构式 I 中, 所述的“ C_1 - C_4 烷基”应理解为具有 1 至 4 个碳原子的烃链, 所述的烃链是线性的或支化的, 或甚至是环状的。举例来说,

C₁-C₄烷基可以是甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基或环丙甲基。

所述的“具有一个苯基取代基的 C₁-C₄ 烷基”应理解为 C₁-C₄ 烷基中的一个氢原子被苯基取代的 C₁-C₄ 烷基。举例来说，此类基团有苯甲基、
5 2-(苯基)乙基、1-(苯基)乙基、苯丙基或苯丁基。

当 R₂ 或 R'₂ 代表选择性地具有一个 R₃ 取代基的哌啶环时，所述哌啶环上的成键位置可以是能被取代的任何一个单元。

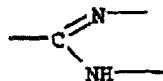
当 R₂ 或 R'₂ 代表选择性地具有一个 R₈ 取代基的吡啶环时，所述吡啶环上的成键位置和取代位置可位于环上的任何一个碳原子上。

10 当 R₂ 或 R'₂ 代表苯环且所述的苯环具有一个不同于氢原子的 R₇ 取代基时，所述苯环上的取代基的相对位置可以是邻位、间位或对位，优选对位位置。

所述的“加成盐”应理解为，结构式 I 所代表的化合物与无机酸或有机酸反应而得到的加成盐，所述的结构式 I 所代表的化合物的非盐化
15 形式具有至少一个碱性官能团。优选其药用加成盐。

在适于盐化结构式 I 所代表的碱性化合物的无机酸中，优选盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸。在适于盐化结构式 I 所代表的碱性化合物的有机酸中，优选甲磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、顺丁烯二酸、延胡索酸、草酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸和三氟乙酸。

20 在根据本发明所述的化合物中，优选其所具有的 R 代表苯乙基或甲基或乙酰胺基的化合物，以及优选其所具有的 R₁ 或 R₂ 取代基中的任一个取代基的结构中具有 5-咪唑基或“脒类基”的化合物，所述的“脒类基”应理解为结构中具有如下连接的原子的基团：

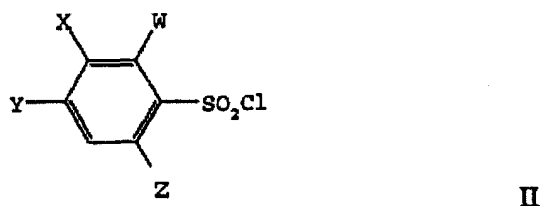


25 因此，所述的“脒类基”基团包括，例如脒、2-咪唑基或 4,5-二氢-2-咪唑基。

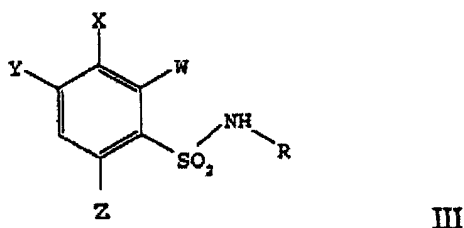
在本发明所述的化合物中，还优选其所具有的 W 代表氯原子，其所具有的 X 代表甲基或氯原子，其所具有的 Y 代表氢原子或氯原子，以及其所具有的 Z 代表氢原子的化合物。

本发明提供了制备本发明的化合物的常规方法，所述的方法包括如下步骤：

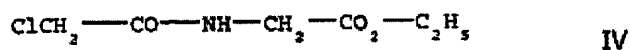
- 1) 在一种质子惰性的碱例如三乙胺参与的条件，在一种溶剂例如二氯甲烷中使结构式 II 所代表的苯磺酰氯与分子式为 RNH_2 的胺反应，
5 以得到结构式 III 所代表的衍生物，其中结构式 II 所代表的苯磺酰氯为：



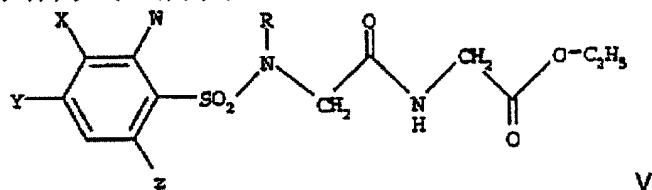
式 II 中的 W、X、Y、Z 如上述定义；所述 RNH_2 中的 R 基团如上述定义；所述结构式 III 的化合物为：



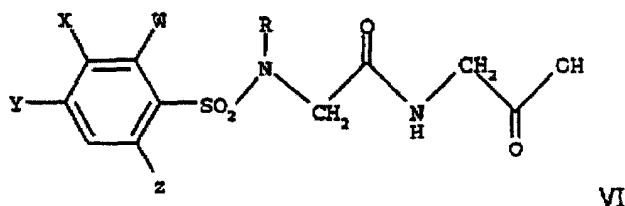
- 10 2) 使由上述得到的结构式 III 的化合物与 N-(2-氯乙酰基)甘氨酸乙酯



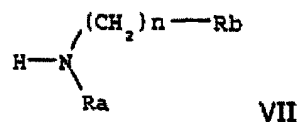
在一种碱例如碳酸钾参与的条件，在一种溶剂例如二甲基甲酰胺中反应，以得到结构式 V 所代表的衍生物：



- 15 3) 在水和选择性的一种互溶性的有机溶剂存在的条件下，通过一种强碱例如氢氧化钾的作用，水解结构式 V 所代表的化合物中的酯键，以得到结构式 VI 所代表的 N-取代的甘氨酸：



4)在至少一种偶联剂例如 1-(3-二甲基氨丙基)-3-乙基-碳二亚胺(EDCI)或 1-羟基-7-氮杂苯并三吡咯(HOAT)参与的条件下, 在溶剂例如二氯甲烷中, 使由上述得到的 N-取代的氨基酸 VI 与结构式 VII 所代表的伯胺或仲胺反应, 以便得到结构式 VIII 所代表的甘氨酸酰胺; 所述结构式 VII 代表的伯胺或仲胺为:

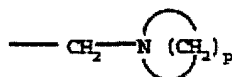


其中:

n 代表 1、2、3 或 4,

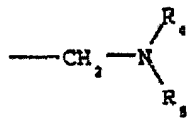
10 Ra 代表氢原子或 $(CH_2)_mR'b$ 基团, 其中 m 代表 1、2、3 或 4,

Rb 和 R'b 各自独立地代表: 氢原子;

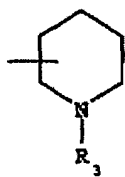


基团, 其中 p 代表 4、5 或 6;

15

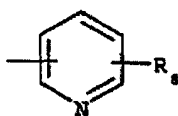


基团, 其中 R₄ 代表氨基保护基团、COCH₃、COOCH₃ 或 C₁-C₄ 烷基, 而 R₅ 代表选择性地具有苯基取代基的 C₁-C₄ 烷基;



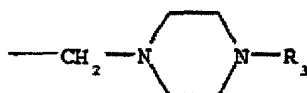
20

基团, 其中 R₃ 代表氨基保护基团或 C₁-C₄ 烷基;

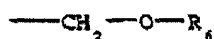


基团，其中 R_8 代表氢原子、 C_1 - C_4 烷基或 NHR_c ，所述的 NHR_c 中的 R_c 代表氨基保护基团；

5

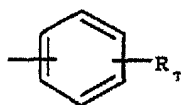


基团，其中 R_3 代表 C_1 - C_4 烷基或氨基保护基团；

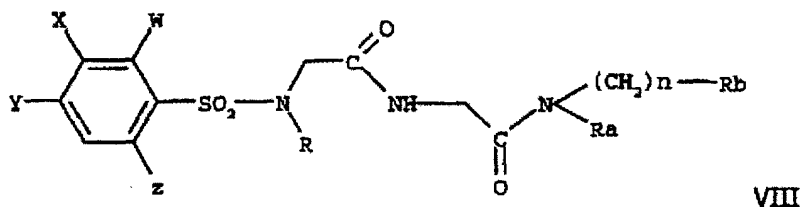
10

基团，其中 R_6 代表氢原子或 $CONHC_2H_5$ ；

或



基团，其中 R_7 代表氢原子、 CN 或 $CONHCH_3$ ；所述结构式 VIII 代表的甘氨酸胺为：



15

其中， R_a 、 R_b 和 n 与上述的定义相同；

5) 如果需要的话，可使以上得到的结构式 VIII 所代表的化合物发生反应，以便用一个氢原子代替所述的氨基保护基团 R_3 或 R_c ，从而得到除 R_3 和 R_c 代表氢原子以外，其他取代基与上述定义相同的结构式 VIII 所代表的化合物，举例来说，如果所述的 R_3 基团是叔丁氧羰基 (Boc)，则可在苯甲醚存在的溶剂中利用三氟乙酸的作用，使所述的结构式 VIII 所代表的化合物中的 Boc 基团由氢原子取代；

6) 以及，或者如果有必要的话，假如存在 R_7 基团，并且其代表氰

基, 则可使结构式 VIII 所代表的化合物进行下述反应:

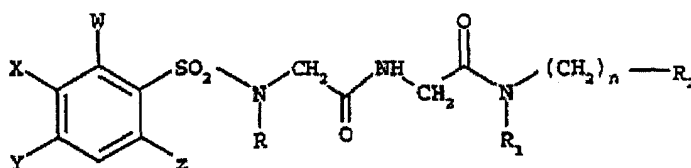
ao) 为了将 R_7 基团转换为 4,5-二氢-2-咪唑基, 可以使结构式 VIII 所代表的化合物在有硫存在的条件下与乙二胺反应; 或依次进行如下步骤:

5 a) 为了将 R_7 基团转换为(氨基)(肟基)甲基, 可以使结构式 VIII 所代表的化合物在例如 DMSO 等溶剂中与羟胺反应,

b) 接着, 为了将 R_7 基团转换为(乙酰氧基亚氨基)(氨基)甲基, 可以使步骤(a)得到的产物在溶剂中与乙酸酐反应,

c) 然后为了将 R_7 基团转换为氨基亚氨甲基, 可以使步骤(b)得到的
10 产物在有氢化催化剂例如碳载钯参与的条件下, 在溶剂例如甲醇中与氢反应,

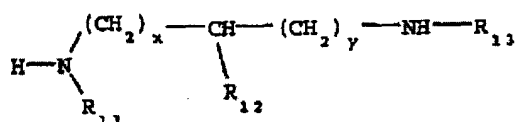
d) 如果有必要的话, 可将由此得到的产物进行反应, 以使用氢原子代替 R_3 或 R_c 等氨基保护基团, 从而得到结构式 I 所代表的化合物



15 7) 当上述得到的结构式 I 所代表的化合物具有碱性官能团时, 如果有必要的话, 可使所述化合物与无机酸或有机酸反应从而得到酸式盐。

本发明还提供了结构式 I 所代表的化合物的制备方法, 在所述化合物的取代基 R_1 和 R_2 中至少有一个取代基具有一个伯胺或仲胺官能团(特别是在结构式 I 代表的化合物所含的基团中, R_3 或 R_4 或 R_5 为氢原子的情况
20 下), 所述的方法即所谓的“固相”法, 其特征在于:

a) 在叔胺存在的条件下, 在二胺的溶剂中, 将结构式 IX 代表的二胺化合物固着于聚苯乙烯树脂上, 从而得到如结构式 XI 代表的接枝树脂, 所述的结构式 IX 代表的二胺化合物为:



IX

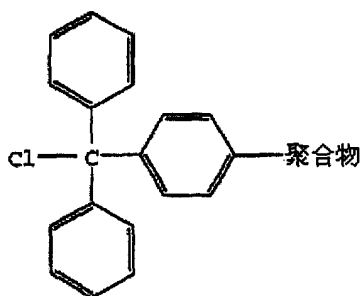
25 其中, R_{11} 和 R_{12} 各自独立地代表氢原子或 C_1 - C_4 烷基, 或一起形成 C_1 - C_3 的亚烷基链,

x 代表 2 或 3,

y 代表 0 或 1,

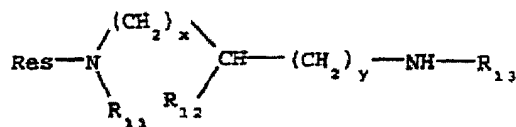
R_{13} 代表氨基保护基团, 例如 Fmoc 基团 (9-芴基甲氧基羰基),

所述的聚苯乙烯树脂已采用三苯甲基氯基团进行了功能化, 所述的功能化树脂可由结构式 X 表示:



X

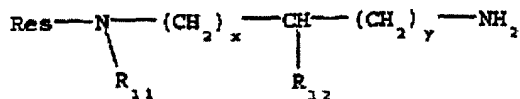
其中的“聚合物”代表苯乙烯聚合物, 所述的树脂在下文中缩写为 Res-Cl, 所述的由结构式 XI 表示的接枝树脂为:



XI

10 其中的 R_{11} 、 R_{12} 、x、y 和 R_{13} 与上述定义相同;

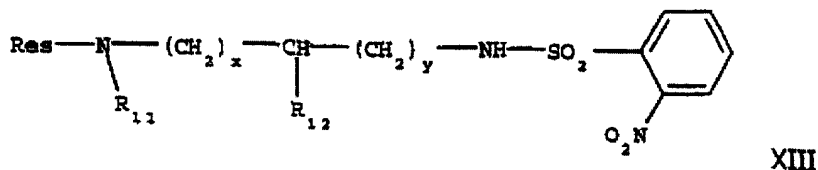
b) 使由氨基保护基团 R_{13} 保护的氨基官能团脱保护, 例如, 如果 R_{13} 基团是 Fmoc 的话, 可使结构式 XI 所代表的树脂在溶剂中与哌啶发生反应, 以便得到由结构式 XII 表示的接枝树脂,



XII

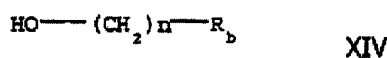
15 其中的 R_{11} 、 R_{12} 、x 和 y 与上述定义相同;

c) 使结构式 XII 所代表的树脂在有溶剂和质子惰性的碱例如二异丙基乙胺 (DIPEA) 存在的条件下, 与 2-硝基苯磺酰氯发生反应, 从而得到由结构式 XIII 代表的树脂,

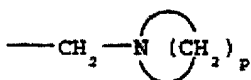


其中的 R_{11} 、 R_{12} 、 x 和 y 与上述定义相同；

d) 在溶剂、三苯基磷以及偶联剂例如二异丙基偶氮二羧酸酯 (DIAD) 存在的条件下使结构式 XIII 所代表的树脂与由结构式 XIV 代表的醇发生反应，由此得到由结构 XV 表示的接枝树脂，其中由结构式 XIV 表示的醇为：

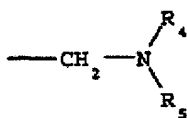


式 XIV 中的 n 代表 1、2、3 或 4，并且 R_b 代表：



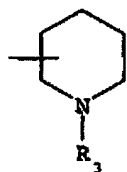
10

基团，其中 p 代表 4、5 或 6；

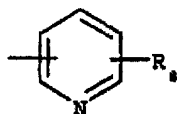


基团，其中的 R_4 代表氨基保护基团、 COCH_3 、 COOCH_3 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，而 R_5 则代表选择性地具有一个苯基取代基的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

15



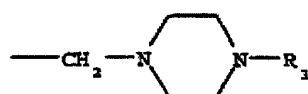
基团，其中的 R_3 代表氨基保护基团或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；



20

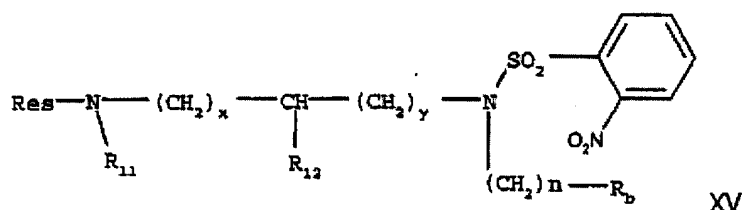
基团，其中的 R_8 代表氢原子、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 NHRc ，所述的 NHRc 中的

Rc 代表氨基保护基团;



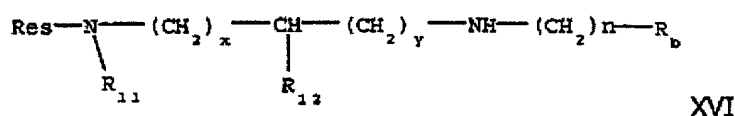
基团, 其中 R₃ 代表 C₁-C₄ 烷基或氨基保护基团,

5 所得到的由结构式 XV 代表的接枝树脂为:



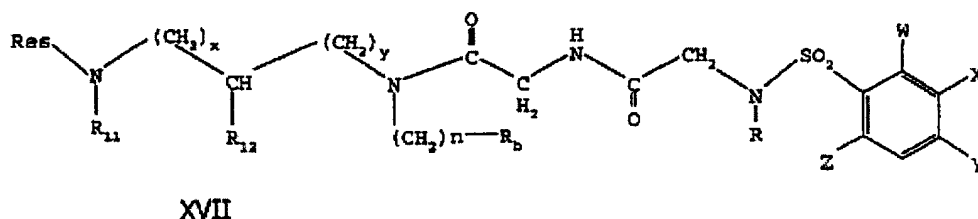
其中的 R₁₁、R₁₂、x、y、n 和 R_b 与上述定义相同;

e) 在有溶剂和三乙胺存在的条件下, 使结构式 XV 所代表的树脂与苯硫酚反应, 以便除去所述的 2-硝基苯磺酰基, 得到由结构式 XVI 代
10 表的接枝树脂,



其中的 R₁₁、R₁₂、x、y、n 和 R_b 与上述定义相同;

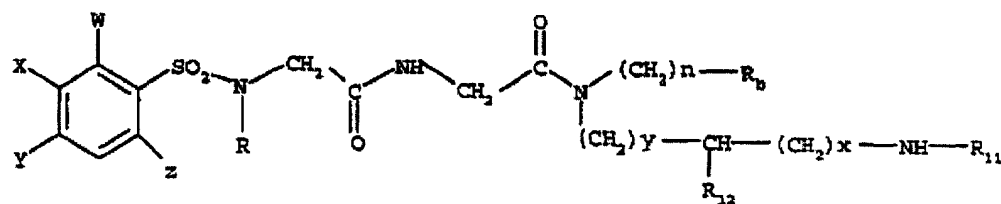
f) 在有溶剂和偶联剂例如二异丙基碳二亚胺(DIC)和羟基苯并三吡咯(HOBT)存在的条件下, 使结构式 XVI 所代表的树脂与由上述常规方
15 法的第 1 至 3 步得到的由结构式 VI 所代表的酸反应, 以便形成酰胺键, 并得到由结构式 XVII 代表的树脂:



其中的 W、X、Y、Z、R₁₁、R₁₂、R_b、x、y 和 n 与上述定义相同;

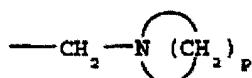
g) 在有溶剂存在的条件下, 使结构式 XVII 所代表的树脂与三氟乙酸反应, 以便破坏树脂上的接枝键, 同时也将除去可能存在的包含于
20 R_b 基团中的氨基保护基团, 并由此得到本发明的结构式 XVIII 所代表的

化合物, 所述的化合物以其三氟乙酸盐的形式存在:

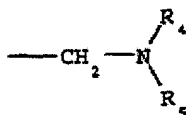


XVIII

其中的 R、R₁₁、R₁₂、x、y 和 n 与上述定义相同, 而 R₆ 代表:

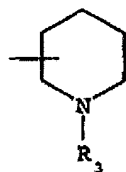


5 基团, 其中 p 代表 4、5 或 6;

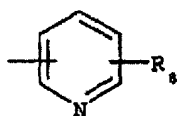


基团, 其中的 R₄ 代表氨基保护基团、COCH₃、COOCH₃ 或 C₁-C₄ 烷基, 而 R₅ 则代表选择性地具有一个苯基取代基的 C₁-C₄ 烷基;

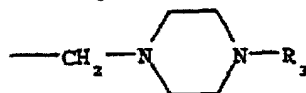
10



基团, 其中的 R₃ 代表氢原子或 C₁-C₄ 烷基;



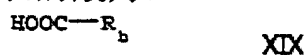
15 基团, 其中的 R₈ 代表氢原子、C₁-C₄ 烷基或 NH₂ 基团; 或



基团, 其中 R₃ 代表氢原子或 C₁-C₄ 烷基。

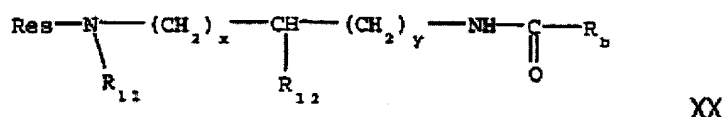
在上述的固相法的一个变化方式中, 可通过实施如下的步骤来制备本发明的某些化合物:

a) 在有偶联剂例如二异丙基碳二亚胺和 1-羟基苯并三吡咯参与
的条件下, 在溶剂中使根据上述方法中的步骤(b)得到的结构式 XII 所代
表的接枝树脂与由结构式 XIX 代表的酸反应, 从而得到由结构式 XX 代
表的树脂; 所述结构式 XIX 代表的酸为:



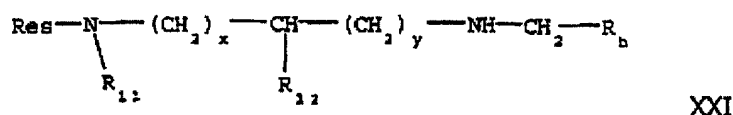
5

式 XIX 中, R_b 代表 N-Boc-哌啶基团, 所述结构式 XX 代表的树脂为:



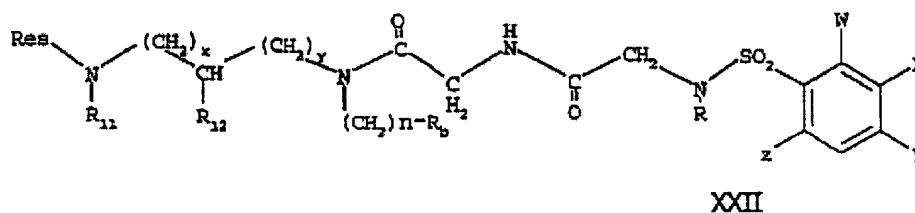
式 XX 中, R_{11} 、 R_{12} 、 R_b 、 x 和 y 与起始化合物中的定义相同;

b) 在有溶剂存在的条件下, 通过硼烷-二甲硫络合物的作用, 还
10 原结构式 XX 所代表的接枝树脂中的酰胺官能团, 以便得到由结构式 XXI
代表的树脂,



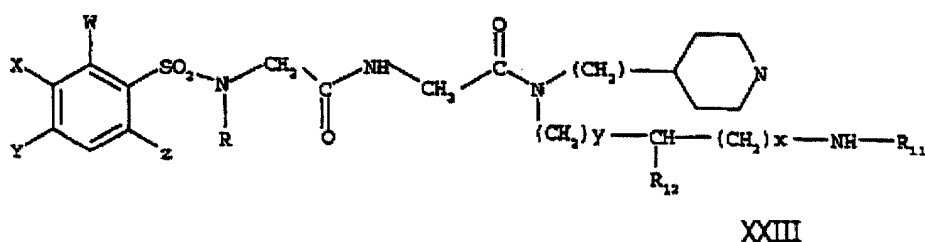
其中, R_{11} 、 R_{12} 、 x 、 y 和 R_b 与上述定义相同;

c) 在类似于实施以上固相法中的步骤 f 的条件下, 使结构式 XXI
15 中的树脂负载的胺与根据上述常规方法的第 1 至 3 步得到的由结构式 VI
代表的酸反应, 由此得到由结构式 XXII 代表的树脂:



其中, R_{11} 、 R_{12} 、 x 、 y 和 R_b 与上述定义相同, 而 R 则代表选择性地具
有苯基取代基的 C_1 - C_4 烷基;

d) 将由此得到的树脂与三氟乙酸反应, 以便破坏所述树脂上的接
20 枝键, 并除去氨基保护基团, 从而得到本发明的由结构式 XXIII 代表的
化合物, 所述的化合物以其三氟乙酸盐的形式存在。



在固相法的有关合成的实验部分，所述的氨基保护基团以及一些溶剂和试剂将由习惯上的缩写来表示：

Fmoc=9-芴基甲氧基羰基

5 Boc=1,1-二甲基乙氧基羰基

DIPEA=N,N-二异丙基乙胺

DIC=二异丙基碳二亚胺

DIAD=二异丙基偶氮二羧酸酯

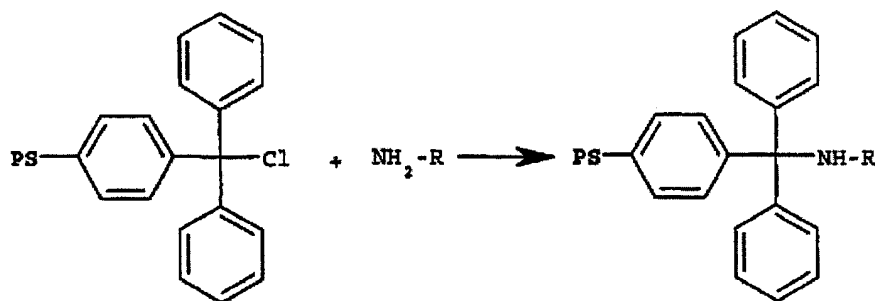
HOBt=1-羟基苯并三吡咯水合物

10 DCM=二氯甲烷

THF=四氢呋喃

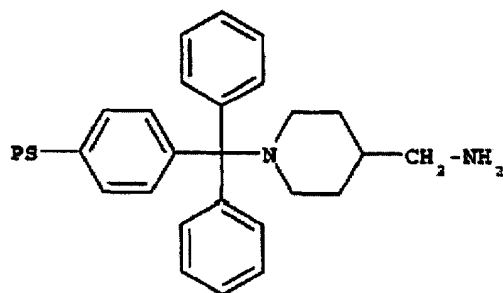
DMF=二甲基甲酰胺

除非另有说明，所述的固相载体(树脂)为苯乙烯聚合物(PS)，所述苯乙烯聚合物(PS)通过1%的二乙烯基苯进行交联，且具有三苯甲基氯官能团。所述的固相载体通过形成如下式所示的取代的树脂来固定取代的胺 RNH₂：



20 为了简化文本，在下文中，所述的固相载体将被记为 Res-，并将其置于 R 的取代位置之前。例如，将采用 4-(氨甲基)-1-Res-哌啶来命名由

如下的结构式代表的化合物：



其中，PS 代表聚苯乙烯载体。

在本说明书涉及固相合成方法的部分，其所用的搅拌装置始终为轨道运动的搅拌器，而不是置于反应容器内的搅拌器。

本发明采用了 LC/MS 联用(液相色谱与质谱联用)的分析方法对所述的固相法制备的新型化合物进行识别并确定其纯度。除非另有说明，采用装有一个串联的 50×4.6mm 的色谱柱的惠普 HP1100 色谱仪来进行色谱分析，所述的色谱柱装填有 3.5 或 5μm 的 C₁₈ 接枝硅胶型的固定相(参考例为来自 WATERS 的 SYMMETRY)。所述的色谱柱保持恒温 30℃。所述的色谱柱的流动相的流速控制为 0.4 或 1 毫升/分钟，该流动相是由以下溶剂 A 与 B 组成的梯度溶液：

A：含有 0.05%三氟乙酸的蒸馏水

B：含有 0.05%三氟乙酸的乙腈

所述的分析中应用的各种梯度条件如下所示(表中标明的数值为溶剂 B 在 A 与 B 的混合物中的百分比)。

时间 (分钟)	0	5	6	7	8	9	10	12	色谱柱	流速 (毫升/分钟)
梯度 A	25	90	90	25			25		I	1
梯度 B	30	90	90	30			30		I	1
梯度 C	30	90	90	30			30		II	1
梯度 D	30			30	90	30		30	III	0.4

色谱柱 I：50×4.6 mm 的色谱柱，C₁₈ 接枝硅胶 3.5μm (SYMMETRY/WATERS)

色谱柱 II：50×4.6 mm 的色谱柱，C₁₈ 接枝硅胶 5μm (SYMMETRY/WATERS)

色谱柱 III：50×3 mm 的色谱柱，C₁₈ ODB 接枝硅胶 3μm (UPTISPHERE)

所用的质谱仪是通过正电离 APCI⁺进行检测的 PERKIN. ELMER SCIEX 的 API 150 MCA 质谱仪。

每一制备例或实施例后面的以“LC/MS”标明的分析结果均给出了分析条件(梯度 X)和以“分钟”以及“分钟”的小数表示的化合物的保留时间。

通过阅读本发明的有关制备的实施例以及采用本发明的化合物而实施的药理测试的结果,将会更好地理解本发明。列出这些非限制性的实施例的目的仅仅是为了阐述本发明,而绝不是为了限制其范围。

在以下说明书里所用的缩写中, mM 指的是毫摩尔(10^{-3} 摩尔)。

10 制备例 I

2, 4-二氯-3-甲基-N-(2-苯乙基)-苯磺酰胺

将 59.6 克(0.23 摩尔) 2, 4-二氯-3-甲基苯磺酰氯溶于 500ml 的二氯甲烷制成溶液, 向所述溶液中加入 25.2 克(0.25 摩尔)的三乙胺, 然后滴加 31.4ml (0.25 摩尔)的 2-苯乙胺。所得的反应混合物在室温下持续搅拌 15 小时, 然后依次用 1 当量的盐酸溶液、饱和碳酸氢钠溶液和水进行洗涤。采用硫酸镁干燥有机相, 然后对其实施减压浓缩。将所得的上述残余物在石油醚中结晶。由此得到 63.9 克白色固体状的目标产物(产率=81%)。

熔点=75°C

20 制备例 II

N-[2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基] 乙酰基] 甘氨酸乙酯

将 47 克(0.139 M)制备例 I 所得的化合物溶于 300ml DMF 制成溶液, 并依次将 24.05 克(0.174 M)的碳酸钾和 31.23 克(0.174 M)的 N-氯乙酰基甘氨酸乙酯加入所述的溶液。所得的反应混合物在室温下搅拌 28 小时, 然后将其倾倒至水上。

通过过滤将由此形成的沉淀分离出来, 然后用乙酸乙酯溶解并制成溶液。将上述分离得到的有机相依次用 1 当量的盐酸溶液、饱和碳酸氢钠溶液和水进行洗涤。将所得的溶液用硫酸钠干燥, 并对其实施减压浓

缩之后,用异丙醇进行重结晶而得到固体产物。由此得到 45.4 克白色固体状的目标产物(产率=67%)。

熔点=100°C

制备例 III

5 N-[2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基] (2-苯乙基)氨基]乙酰基]甘氨酸

将 48.7 克(99.9 mM)由制备例 II 得到的酯溶于 150ml 二氧六环并制成溶液,向所述溶液中加入 150ml 1 当量的氢氧化钠溶液,并将所得的混合物在 50°C 下搅拌 3 小时。对所得的反应介质实施减压浓缩,所得的
10 残余物用水溶解,并采用 1 当量的盐酸溶液进行酸化。用乙酸乙酯萃取所得的混合物,用水洗涤由此得到的有机相,将其干燥后,对其实施减压浓缩。所得的残余物采用石油醚进行重结晶。由此得到 37 克细密白色固体状的目标产物(产率=81%)。

熔点=110°C

15 制备例 IV

[3-[[(4-氰基苯基)甲基]氨基]丙基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯

将 2.61 克(15 mM)的(3-氨基丙基)氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯溶于 10ml 的乙醇制成溶液,并向所述的溶液中加入由 10ml 乙醇和 1 克(5.1 mM)4-(溴甲基)苄腈组成的悬浮液。将所得的反应混合物在溶剂中回流搅
20 拌 18 小时,然后对其实施减压浓缩。所得的残余物采用硅胶色谱法纯化,所述的色谱法采用二氯甲烷/甲醇/氨水混合液(体积比为 98/2/0.2)作为洗脱剂。由此得到 1.3 克白色固体状的目标产物(产率=88%)。

熔点=64°C

制备例 V

25 [4-[[(4-氰基苯基)甲基]氨基]丁基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 IV 的方式实施,以(4-氨基丁基)氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=87%)。

熔点=48-50°C.

制备例 VI

[4-[[[4-(4-氰基苯基)甲基][2-[[2-[[[2,4-二氯-3-甲基苯基]磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]丁基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯

将 0.4 克 (0.871 mM) 根据制备例 III 得到的酸溶于 20ml 二氯甲烷制成溶液，然后依次加入 0.18 克 (0.958 mM) 的 1-(3-二甲基氨丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 和 0.13 克 (0.958 mM) 1-羟基-7-氮杂苯并三吡咯 (HOAT)。所得的反应混合物在室温下搅拌 20 分钟，然后加入 0.1 克 (1 mM) 三乙胺和 0.29 克 (0.958 mM) 根据制备例 V 得到的胺。所得的混合物在室温下搅拌 48 小时，然后将其倾倒在 水上。在分离和除去水相之后，将有机相用硫酸镁干燥，并对其实施减压浓缩。所得的残余物采用硅胶色谱法纯化，所述的色谱法采用二氯甲烷/甲醇混合液 (体积比为 8/2) 作为洗脱剂。由此得到 0.48 克白色无定形固体状的目标产物 (产率=74%)。

熔点=87°C

制备例 VII

15 [4-[[[4-[氨基(肟基)甲基]苯基]甲基][2-[[2-[[[2,4-二氯-3-甲基苯基]磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]丁基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯

将 0.45 克 (0.604 mM) 由制备例 VI 所得的化合物溶于 10ml DMSO 制成溶液，并加入 0.15 克 (2.1 mM) 羟胺盐酸盐和 0.427 克 (4.2 mM) 的三乙胺。所得的反应混合物在室温下搅拌 24 小时。再次往混合物中加入 0.15 克羟胺盐酸盐和 0.427 克的三乙胺，将所得的混合物再搅拌 24 小时。将所述的混合物倾倒在 水上，滤出由此形成的沉淀，用水漂洗，然后对其实施减压干燥。由此得到 0.43 克白色固体状的目标化合物 (产率=91%)。

熔点=102°C

25 制备例 VIII

[4-[[[4-[[[乙酰氧基]亚氨基](氨基)甲基]苯基]甲基][2-[[2-[[[2,4-二氯-3-甲基苯基]磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]丁基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯

将 0.42 克 (0.54 mM) 由制备例 VII 得到的化合物溶于 20ml 二氯甲烷

制成溶液，再将 175mg (1.6 mM) 的乙酸酐加入所述溶液。将所得的混合物在室温 (20 至 25℃) 下搅拌 20 小时之后，再依次用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤所述的混合物。将所得的有机相用硫酸镁干燥，然后对其实施减压浓缩。由此得到 0.43 克白色无定形固体状的目标产物 (产率=97%)。

5 熔点=100℃

制备例 IX

[4-[[[4-[氨基亚氨基甲基]苯基]甲基][2-[[2-[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]丁基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯

10 将 0.39 克 (0.476 mM) 由制备例 VIII 得到的化合物溶于 30ml 甲醇制成溶液，向所述溶液中加入 40mg 碳载铂 (5% Pt)。将所得的混合物在氢气气氛中、常压和室温下搅拌 4 小时。通过过滤除去所述的催化剂，并将所得的滤液减压浓缩。所得的残余物通过色谱法在 NH₂ 接枝的硅胶 (Lichroprep NH₂-40-63 μm) 上进行纯化，所述的色谱法采用二氯甲烷/15 甲醇混合物 (体积比为 96/4) 作为洗脱剂。由此得到 0.37 克白色固体状的目标产物 (产率=100%)。

熔点=122℃

实施例 1

N-[2-[(4-氨基丁基)[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐

20

制备由 0.36 克 (0.473 mM) 由制备例 IX 所得的化合物和 0.051 克 (0.473 mM) 苯甲醚组成的混合物，并向所述的混合物中加入 1.5ml 的三氟乙酸。将所得的溶液在室温下搅拌 4 小时，并对其实施减压浓缩。向25 所得的残余物中加入 5ml 的甲苯，再对其进行减压浓缩，以便除去过量的三氟乙酸。将所得的固体残余物与乙醚一起研磨，然后除去液相。用 10ml 的蒸馏水将所得的残余固体产物溶解并制成溶液，过滤所述的溶液并将滤液冷冻干燥。由此得到 0.28 克白色、细密和轻质固体状的目标产物 (产率=67%)。

熔点=123℃

制备例 X

[3-[[[4-氰基苯基]甲基][2-[[2-[[[2,4-二氯-3-甲基苯基]磺酰基](苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]丙基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯

- 5 以类似于制备例 VI 的方式实施,以制备例 IV 所得的化合物为原料,由此得到白色无定形固体状的目标产物(产率=45%)。

熔点=80℃

制备例 XI

- 10 [3-[[[4-氨基(肟基)甲基]苯基]甲基][2-[[2-[[[2,4-二氯-3-甲基苯基]磺酰基](苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]丙基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 VII 的方式实施,以制备例 X 所得的化合物为原料,由此得到白色固体状的目标产物(产率=96%)。

熔点=112℃

- 15 制备例 XII

[3-[[[4-[[[乙酰氧基]亚氨基]甲基]苯基]甲基][2-[[2-[[[2,4-二氯-3-甲基苯基]磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]丙基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯

- 20 以类似于制备例 VIII 的方式实施,以制备例 XI 所得的化合物为原料,由此得到白色固体状的目标产物(产率=93%)。

熔点=92℃

制备例 XIII

- 25 [3-[[[4-[氨基亚氨基甲基]苯基]甲基][2-[[2-[[[2,4-二氯-3-甲基苯基]磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]丙基]氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 IX 的方式实施,以制备例 XII 所得的化合物为原料,由此得到白色固体状的目标产物(产率=69%)。

熔点=106℃

实施例 2

N-[2-[(3-氨基丙基)[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施,以制备例 XIII 所得的化合物为原料,
5 由此得到白色、细密和轻质固体状的目标产物(产率=93%)。

熔点=128°C

制备例 XIV

4-[[[3-(1-吡咯烷基)丙基]氨基]甲基]苄腈

将 1.96 克(15.3 mM)1-(3-氨基丙基)吡咯烷溶于 25ml 甲苯制成溶液,
10 并向所述的溶液中加入 2 克(15.3 mM)4-氰基苯甲醛。将所得的溶液在搅拌的情况下回流加热,同时利用迪安-斯塔克装置除去反应中形成的水。
所述的反应持续约 6 小时。随后在减压的情况下除去溶剂,并用 25ml 的
甲醇溶解所得的残余物并制成溶液。向所得的溶液中加入 0.58 克(15.3
mM)硼氢化钠,并将所得的反应介质在室温下持续搅拌 20 小时。然后对
15 所得的混合物实施减压浓缩,并将所得的残余物溶于二氯甲烷,再用水
洗涤由此得到的有机相两次,然后采用硫酸镁干燥所得的溶液,并对其
进行减压浓缩。由此得到橙色油状的目标产物(产率=95%)。

NMR (¹H, 300MHz, CDCl₃): 7.78 (d, 2H); 7.52 (d, 2H); 3.74 (s, 2H); 2.49 (m, 2H); 2.35 (m, 6H); 1.62 (m, 6H)。

20 制备例 XV

N-[2-[[[(4-氰基苯基)甲基][3-(1-吡咯烷基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VI 的方式实施,以制备例 XIV 所得的化合物为原料,
由此得到白色无定形粉末形式的目标产物(产率=69%)。

25 熔点=88°C

实施例 3

N-[2-[[[4-[氨基(肟基)甲基]苯基]甲基][3-(1-吡咯烷基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VII 的方式实施,以制备例 XV 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=90%)。

熔点=92℃

实施例 4

- 5 N-[2-[[[4-[[[(乙酰氧基)亚氨基](氨基)甲基]苯基]甲基][3-(1-吡咯烷基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VIII 的方式实施,以实施例 3 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=79%)。

- 10 熔点=90℃

实施例 5

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基][3-(1-吡咯烷基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

- 15 以类似于制备例 IX 的方式实施,以实施例 4 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=39%)。

熔点=105℃

实施例 6

- 20 N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基][3-(1-吡咯烷基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺二盐酸盐

- 25 将 80mg (0.11 mM) 根据实施例 5 得到的化合物溶于 5ml 甲醇制成溶液,并向所述溶液中加入 1ml 的氯化氢的乙酸乙酯饱和溶液。将所得的混合物搅拌 1 小时,然后对其实施减压浓缩。采用 5cm³ 蒸馏水溶解所得的固体残余物并制成溶液,过滤所得的溶液,然后将其冷冻干燥。由此得到 88mg 细密白色固体状的目标产物(产率=100%)。

熔点=145℃

制备例 XVI

4-[[[2-(1-吡咯烷基)乙基]氨基]甲基]苄腈

以类似于制备例 XIV 的方式实施, 以 1-(2-氨基乙基)吡咯烷为原料, 从而得到黄色油状的目标产物(产率=77%)。

NMR (^1H , 300MHz): 7.7(d, 2H); 7.5(d, 2H); 3.77(s, 2H); 2.50(m, 4H); 1.66(m, 4H)。

5 制备例 XVII

N-[2-[[[4-氰基苯基]甲基][2-(1-吡咯烷基)乙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VI 的方式实施, 以制备例 XVI 所得的化合物为原料, 从而得到白色固体状的目标产物(产率=77%)。

10 熔点=65°C

实施例 7

N-[2-[[[4-[氨基(肟基)甲基]苯基]甲基][2-(1-吡咯烷基)乙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

15 以类似于制备例 VII 的方式实施, 以制备例 XVII 所得的化合物为原料, 从而得到白色固体状的目标产物(产率=97%)。

熔点=85°C

实施例 8

N-[2-[[[4-[[[(乙酰氧基)亚氨基](氨基)甲基]苯基]甲基][2-(1-吡咯烷基)乙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

20 以类似于制备例 VIII 的方式实施, 以实施例 7 所得的化合物为原料, 从而得到白色固体状的目标产物(产率=91%)。

熔点=82°C

25 实施例 9

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基][2-(1-吡咯烷基)乙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 IX 的方式实施, 以实施例 8 所得的化合物为原料,

从而得到白色固体状的目标产物(产率=52%)。

熔点=106℃

实施例 10

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基][2-(1-吡咯烷基)乙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺二盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施,以实施例 9 所得的化合物为原料,从而得到细密白色粉末状的目标产物(产率=94%)。

熔点=140℃

10 制备例 XVIII

4-[[[4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]甲基]苄腈

以类似于制备例 XIV 的方式实施,以 1-(4-氨基丁基)吡咯烷为原料,从而得到橙色油状的目标产物(产率=81%)。

NMR(¹H, 300MHz, CDCl₃): 7.77(d, 2H); 7.51(d, 2H); 3.75(s, 2H); 2.38(m, 8H); 1.67(m, 4H); 1.44(m, 4H)。

制备例 XIX

N-[2-[[[(4-氰基苯基)甲基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VI 的方式实施,以制备例 XVIII 所得的化合物为原料,从而得到灰白色无定形固体状的目标产物(产率=62%)。

熔点=70℃

实施例 11

N-[2-[[[4-[氨基(肟基)甲基]苯基]甲基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VII 的方式实施,以制备例 XIX 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=96%)。

熔点=92℃

实施例 12

N-[2-[[[4-[[[(乙酰氧基)亚氨基](氨基)甲基]苯基]甲基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VIII 的方式实施，以实施例 11 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=90%)。

熔点=88℃

实施例 13

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 IX 的方式实施，以实施例 12 所得的化合物为原料，从而得到白色无定形固体状的目标产物(产率=40%)。

熔点=155℃

实施例 14

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺二盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施，以实施例 13 所得的化合物为原料，从而得到白色、细密、轻质固体状的目标产物(产率=100%)。

熔点=155℃

制备例 XX

4-[[[4-(二甲氨基)丁基]氨基]甲基]苄腈

以类似于制备例 XIV 的方式实施，以 N,N-二甲基-1,4-丁二胺为原料，从而得到黄色油状的目标产物(产率=77%)。

NMR (¹H, 300MHz, CDCl₃): 7.76(d, 2H); 7.52(d, 2H); 3.74(s, 2H); 2.49(m, 2H); 2.14(m, 2H); 2.08(s, 6H); 1.39(m, 4H)。

制备例 XXI

N-[2-[[[(4-氰基苯基)甲基][4-(二甲氨基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VI 的方式实施，以制备例 XX 所得的化合物为原料，从而得到白色无定形固体状的目标产物(产率=68%)。

熔点=60℃

实施例 15

- 5 N-[2-[[[4-[氨基(肟基)甲基]苯基]甲基][4-(二甲氨基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VII 的方式实施，以制备例 XXI 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=93%)。

熔点=92℃

10

实施例 16

N-[2-[[[4-[[[(乙酰氧基)亚氨基](氨基)甲基]苯基]甲基][4-(二甲氨基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

- 15 以类似于制备例 VIII 的方式实施，以实施例 15 所得的化合物为原料，从而得到白色无定形固体状的目标产物(产率=100%)。

熔点=55℃

实施例 17

- 20 N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基][4-(二甲氨基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 IX 的方式实施，以实施例 16 所得的化合物为原料，从而得到白色无定形固体状的目标产物(产率=83%)。

熔点=78℃

- 25 实施例 18

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基][4-(二甲氨基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺二盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施，以实施例 17 所得的化合物为原料，

从而得到白色、细密、轻质固体状的目标产物(产率=91%)。

熔点=148℃

制备例 XXII

4-[[[3-(二甲氨基)丙基]氨基]甲基]苄腈

- 5 以类似于制备例 XIV 的方式实施,以 N,N-二甲基-1,3-丙二胺为原料,从而得到橙色油状的目标产物(产率=40%)。

NMR(¹H, 300MHz, DMSO): 7.91(d, 2H); 7.53(d, 2H); 3.74(s, 2H); 3.3(m, 1H); 2.48(t, 2H); 2.21(t, 2H); 2.08(s, 6H); 1.53(m, 2H)。

- 10 制备例 XXIII

N-[2-[[[4-氰基苯基]甲基][3-(二甲氨基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VI 的方式实施,以制备例 XXII 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=51%)。

- 15 熔点=70℃

实施例 19

N-[2-[[[4-[氨基(肟基)甲基]苯基]甲基][3-(二甲氨基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

- 20 以类似于制备例 VII 的方式实施,以制备例 XXIII 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=98%)。

熔点=56-58℃

实施例 20

N-[2-[[[4-[氨基(肟基)甲基]苯基]甲基][3-(二甲氨基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

- 25 二盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施,以实施例 19 所得的化合物为原料,从而得到细密白色固体状的目标产物(产率=98%)。

熔点=142℃

实施例 21

N-[2-[[[4-[[[(乙酰氧基)亚氨基](氨基)甲基]苯基]甲基][3-(二甲氨基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VIII 的方式实施，以实施例 19 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=71%)。

熔点=90℃

实施例 22

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基][3-(二甲氨基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 IX 的方式实施，以实施例 21 所得的化合物为原料，从而得到白色无定形粉末状的目标产物(产率=73%)。

熔点=114℃

实施例 23

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基][3-(二甲氨基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺二盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施，以实施例 22 所得的化合物为原料，从而得到细密白色固体状的目标产物(产率=98%)。

熔点=157℃

20 制备例 XXIV

4-[[[(4-氰基苯基)甲基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 XIV 的方式实施，以 4-(氨甲基)-1-哌啶羧酸叔丁酯为原料，从而得到黄色油状的目标产物(产率=88%)。

NMR (¹H, 300MHz, DMSO): 7.76 (d, 2H); 7.52 (d, 2H); 3.90 (d, 2H); 3.74 (s, 2H); 2.66 (m, 1H); 2.30 (d, 2H); 1.68 (d, 2H); 1.54 (m, 2H); 1.37 (s, 9H); 0.95 (m, 2H)。

制备例 XXV

4-[[[(4-氰基苯基)甲基][2-[[2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-

苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 VI 的方式实施,以制备例 XXIV 所得的化合物为原料,从而得到粘性油状的目标产物(产率=84%)。

- 5 NMR(¹H, 300MHz, DMSO): 8.88(m, 1H); 8.54(m, 2H); 8.43(d, 1H); 8.22(d, 1H); 8.08(d, 2H); 7.83(m, 5H); 5.52(s, 1H); 5.37(s, 1H); 4.82(d, 2H); 4.75(d, 1H); 4.58(m, 3H); 4.14(m, 2H); 3.98(m, 2H); 3.86(d, 2H); 3.40(m, 3H); 3.05 和 2.96(2s, 3H); 2.22(m, 2H); 2.045(d, 9H); 1.68(m, 2H)。

10 制备例 XXVI

4-[[[4-[氨基(肟基)甲基]苯基]甲基][2-[[2-[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯

- 15 以类似于制备例 VII 的方式实施,以制备例 XXV 所得的化合物为原料,从而得到米黄色无定形固体状的目标产物(产率=84%)。

熔点=100℃

制备例 XXVII

- 4-[[[4-[(乙酰氧基)亚氨基](氨基)甲基]苯基]甲基][2-[[2-[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 VIII 的方式实施,以制备例 XXVI 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=89%)。

熔点=110℃

制备例 XXVIII

- 25 4-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基][2-[[2-[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 IX 的方式实施,以制备例 XXVII 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=98%)。

熔点=140℃

实施例 24

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基](4-哌啶基乙基)氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三
5 氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施，以制备例 XXVIII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=88%)。

熔点=130℃

制备例 XXIX

10 4-[[[(2,4-二硝基苯基)磺酰基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯

将 5.36 克(25 mM)4-(氨甲基)-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯溶于 60ml 二氯甲烷制成溶液，并向所述溶液中加入由 6.66 克(25 mM) 2,4-二硝基苯磺酰氯和 40ml 二氯甲烷组成的溶液，然后加入 2.52 克(25 mM)吡
15 啶。所得的反应混合物在室温下搅拌 18 小时，然后依次用 0.1N 的盐酸溶液、饱和碳酸氢钠溶液以及纯净水进行洗涤。将所得的有机相用硫酸钠干燥后，再对其实施减压浓缩，将所得的残余物采用硅胶色谱法纯化，所述的色谱法采用环己烷/乙酸乙酯混合物(体积比为 6/4)作为洗脱剂。由此得到 6.9 克黄色固体状的目标产物(产率=62%)。

20 熔点=148℃

制备例 XXX

4-[[[4-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]丁基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯盐酸盐

a) 将 1.33 克(3 mM)由制备例 XXIX 所得的化合物溶于 20ml 四氢呋喃
25 制成溶液。向所得的溶液中加入 1.57 克(6 mM)三苯基膦，再加入由 20ml 甲苯和 1.13 克(6 mM)的(4-羟基丁基)氨基甲酸-1,1-二甲基乙酯组成的溶液，然后加入 1 克(6 mM)偶氮二羧酸二乙酯。所得的混合物在室温下搅拌 4 小时。随后向所述的混合物中加入 10 克用于色谱分离的硅胶，再对其实施减压浓缩。然后对所得的粉状残余物通过硅胶色谱法进行预分离，

所述的色谱法采用乙酸乙酯/己烷混合物(体积比为 4/6)作为洗脱剂。由此得到 1.86 克 4-[[[4-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]丁基][(2,4-二硝基苯基)磺酰基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯,所述的产物无需进一步纯化即可参与反应;

- 5 b) 将上述得到的化合物溶于 20ml 二氯甲烷,然后在所得溶液中加入 0.6 克(6 mM)三乙胺和 0.36 克(3.9 mM)巯基乙酸。将所得的混合物在室温下搅拌 2 小时,然后用稀氢氧化钠溶液洗涤。将所得的有机相用硫酸钠干燥,再对其实施减压浓缩。将所得的残余物与 25ml 乙酸乙酯一起搅拌,并将所得的混合物过滤。除去所得滤渣,并向所得滤液中加入氯化
- 10 氢的乙酸乙酯溶液 1ml。滤出所形成的沉淀,并将其干燥。由此得到 0.85 克白色粉末状的目标产物(产率=67%)。

熔点=156°C

制备例 XXXI

- 4-[[[2-[[2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰基]
- 15 氨基]乙酰基][4-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]丁基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 VI 的方式实施,以制备例 XXX 所得的化合物为原料,从而得到黄色油状的目标产物(产率=63%)。

实施例 25

- 20 N-[2-[(4-氨基丁基)(4-哌啶基甲基)氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施,以制备例 XXXI 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=58%)。

熔点=90°C

- 25 制备例 XXXII

4-[[[4-(乙酰氧基)丁基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯

a) 将 0.444 克(1 mM)由制备例 XXIX 所得的化合物溶于 5ml 二甲基甲酰胺并制成溶液。向所述的溶液中加入 0.48 克(2 mM) 4-碘代丁基乙酸酯和 0.69 克(5 mM)的碳酸钾。将所得的反应混合物在室温下搅拌 24 小

时,然后用 50ml 的乙酸乙酯稀释,并依次用 0.1N 盐酸溶液、饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤。将所得的有机相用硫酸钠干燥后,再对其实施减压浓缩。所得的残余物采用硅胶色谱法进行纯化,所述的色谱法采用环己烷/乙酸乙酯混合物(体积比为 6/4)作为洗脱剂。由此得到 0.23 克橙黄色油状的 4-[[[4-(乙酰氧基)丁基][(2,4-二硝基苯基)磺酰基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯(产率=41%);

b) 然后依照与制备例 XXX(b)相似的方法,将上述得到的化合物采用巯基乙酸进行处理,再采用硅胶色谱法对非盐化的化合物进行纯化,所述的色谱法采用二氯甲烷/甲醇/氨水混合物(体积比为 8/2/0.5)作为洗脱剂。由此得到红色油状的产物(产率=91%)。

NMR(¹H, 300MHz, DMSO): 3.98(t, 2H); 3.91(m, 2H); 2.66(m, 2H); 2.51(m, 2H); 2.39(d, 2H); 1.99(s, 3H); 1.67-1.53(m, 5H); 1.45(m, 2H); 1.38(s, 9H); 0.95(m, 2H)。

制备例 XXXIII

4-[[[4-(乙酰氧基)丁基][2-[[2-[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 VI 的方式实施,以制备例 XXXII 所得的化合物为原料,从而得到以结晶较差的固体形式存在的目标产物(产率=42%)。

NMR(¹H, 300MHz, DMSO): 8.18(m, 1H); 7.86(d, 1H); 7.57(d, 1H); 7.12(m, 3H); 7.04(m, 2H); 4.17(s, 2H); 3.99(m, 2H); 3.93(m, 4H); 3.45(m, 2H); 3.24(m, 2H); 3.13(m, 2H); 2.74(t, 2H); 2.60(m, 2H); 2.35(s, 3H); 1.96(s, 3H); 1.76(m, 1H); 1.55(m, 4H); 1.48(m, 2H); 1.35(s, 9H); 0.98(m, 2H)。

25 实施例 26

N-[2-[(4-羟基丁基)[(4-哌啶基甲基)氨基]-2-氧代乙基]-2-[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施,以制备例 XXXIII 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=41%)。

熔点=80℃

制备例 XXXIV

4-[[[4-(乙酰氨基)丁基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯

a) 将 0.64 克 (3 mM) 的 4-(氨甲基)-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯
5 溶于 10ml 的乙腈制成溶液,并向所述的溶液中加入 0.55 克 (4 mM) 碳酸
钾和 0.7 克 (2.5 mM) 的 N-(4-溴丁基)邻苯二甲酰亚胺。将所得的反应混
合物加热回流 16 小时,然后对其实施减压浓缩。使用乙酸乙酯溶解所得
的残余物并制成溶液,将所得的有机相采用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,然
后用硫酸钠干燥后对其实施减压浓缩。采用硅胶色谱法进行纯化,其中
10 以二氯甲烷/甲醇/二异丙胺混合物(体积比为 90/10/2)为洗脱剂,从而得
到以结晶较差的固体形式存在的 N-[4-[[[1-(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-4-哌啶基]甲基]氨基]丁基]邻苯二甲酰亚胺(产率=49%)。

b) 将 0.49 克 (1.18 mM) 上述得到的化合物溶于 10ml 四氢呋喃制成
溶液,并在所得的溶液中加入 0.15 克 (1.5 mM) 的三乙胺和 0.24 克 (1.4 mM)
15 的氯甲酸苄酯。将所得的反应混合物在室温下连续搅拌 24 小时,然后用
60ml 乙酸乙酯将其稀释。将所得的有机相先用稀盐酸溶液洗涤,然后用
饱和的碳酸氢钠溶液洗涤,再用硫酸钠干燥,之后对其实施减压浓缩。
所得的残余物采用硅胶色谱法进行纯化,所述的色谱法采用环己烷/乙酸
乙酯混合物(体积比为 6/4)作为洗脱剂。由此得到 0.51 克
20 N-[4-[[[1-(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-4-哌啶基]甲基][(苯甲氧基)羰基]
氨基]丁基]邻苯二甲酰亚胺(产率=78%)。

c) 将 0.11 克 (0.2 mM) 以上得到的化合物溶于 1ml 乙醇,并在所
得溶液中加入 0.02 克 (0.4 mM) 水合肼。将所得的混合物加热回流 3 小时,
并为其实施减压浓缩。将所得的残余物采用色谱法进行纯化,所述的色
25 谱法采用二氯甲烷/甲醇/二异丙胺混合物(体积比为 9/1/0)作为洗脱剂。
由此得到 66mg 4-[[[4-(氨丁基)][(苯甲氧基)羰基]氨基]甲基]-1-哌啶羧
酸-1,1-二甲基乙酯(产率 78%)。

d) 将 0.17 克 (0.4 mM) 根据以上步骤得到的化合物溶于 1ml 吡啶
制成溶液,并在所得溶液中加入 51mg (0.5 mM) 乙酸酐。将所得的混合物

在室温下搅拌 48 小时，然后用 10ml 乙酸乙酯将其稀释。将所得的有机相先用酸性介质洗涤，然后用碳酸氢钠溶液洗涤，再用硫酸钠进行干燥。在对所述有机相实施减压浓缩之后，即可得到 0.18 克 4-[[[4-(乙酰氨基)丁基][(苯甲氧基)羰基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯(产率 5 =96%)。

e) 将 1.04 克根据以上步骤得到的化合物溶于 10ml 乙醇并制成溶液，在所述溶液中加入 100mg 碳载钯(10% Pd)。将所得的混合物在常压下、氢气氛围中搅拌 3 小时，然后通过过滤除去催化剂。将所得的滤液减压浓缩，由此得到 0.58 克浅黄色油状的目标化合物(产率 79%)。

10 NMR ¹H (300 MHz, DMSO): 7.80 (m, 1H); 4.36 (m, 1H); 3.88 (m, 2H); 2.99 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.46 (m, 2H); 2.36 (d, 2H); 1.87 (s, 3H); 1.64 (m, 3H); 1.50 (m, 4H); 1.38 (s, 9H); 0.96 (m, 2H)。

制备例 XXXV

4-[[[4-(乙酰氨基)丁基][2-[[2-[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-15 苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 VI 的方式实施，以制备例 XXXIV(e) 所得的化合物为原料，从而得到糊状的目标产物(产率=87%)。

20 NMR ¹H (250 MHz, DMSO): 8.16 (m, 1H); 7.86 (d, 2H); 7.82 (m, 1H); 7.57 (d, 2H); 7.12 (m, 3H); 7.04 (m, 2H); 4.17 (s, 2H); 3.95 (m, 4H); 3.46 (m, 4H); 3.23 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 3.04 (m, 2H); 2.73 (m, 2H); 2.38 (s, 3H); 1.78 (s, 3H); 1.52 (m, 5H); 1.40 (m, 2H); 1.37 (s, 9H); 1.02 (m, 2H)。

实施例 27

25 N-[2-[[4-(乙酰氨基)丁基](4-哌啶基甲基)氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施，以制备例 XXXV 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=93%)。

熔点=100°C

制备例 XXXVI

N-甲基-4-[[[3-(1-吡咯烷基)丙基]氨基]甲基]苯甲酰胺

以类似于制备例 IV 的方式实施，以 N-(3-氨丙基)吡咯烷和 4-甲酰
5 -N-甲基-苯甲酰胺为原料，从而得到黄色油状的目标产物(产率=35%)。

NMR ¹H (300 MHz, DMSO): 8.36 (m, 1H); 7.80 (d, 2H); 7.37 (d, 2H); 3.7 (s, 2H); 2.76 (d, 3H); 2.46 (m, 8H); 2.26 (m, 1H); 1.63 (m, 4H); 1.55 (m, 2H)。

实施例 28

10 4-[[[2-[[2-[[[2,4-二氯-3-甲基苯基]磺酰基](2-苄基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基][3-(1-吡咯烷基)丙基]氨基]甲基]-N-甲基-苯甲酰胺

以类似于制备例 VI 的方式实施，以制备例 XXXVI 所得的化合物为原料，从而得到灰白色固体状的目标产物(产率=31%)。

熔点=80°C

15 实施例 29

4-[[[2-[[2-[[[2,4-二氯-3-甲基苯基]磺酰基](2-苄基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基][3-(1-吡咯烷基)丙基]氨基]甲基]-N-甲基-苯甲酰胺盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施，以实施例 28 所得的化合物为原料，
20 从而得到细密白色粉末状的目标产物(产率=86%)。

熔点=110°C

制备例 XXXVII

6-氨基-N-[3-(1-吡咯烷基)丙基]烟酰胺

将 0.8 克(6.24 mM) 1-(3-氨丙基)吡咯烷溶于 40ml 二氯甲烷制成溶
25 液，并在所得溶液中加入 1.89 克(18.7 mM)三乙胺和 1.2 克(6.24 mM) 6-氨基烟酰氯(以盐酸盐的形式)。将所得的反应混合物在室温下搅拌 48 小时。过滤分离所形成的沉淀，并用二氯甲烷漂洗所述沉淀，然后将其干燥。由此得到 0.75 克米黄色固体状目标产物(产率=50%)。

熔点=90°C

制备例 XXXVIII

6-氨基-N-[3-(1-吡咯烷基)丙基]-3-吡啶甲胺

将 0.73 克 (2.94 mM) 制备例 XXXVII 所得的化合物加入 50ml 二氯甲烷制成悬浮液。向所述的悬浮液中滴加浓度为 2M 的 10.3ml (20.6 mM) 硼烷/二甲硫络合物的四氢呋喃溶液。将所得的反应混合物在室温下搅拌 24 小时。再向该混合物中加入 15ml 5N 盐酸溶液、15ml 水和 100ml 甲醇。然后将所得的混合物在室温下搅拌 20 小时，随后对其实施减压浓缩。将所得的残余物通过色谱法在 NH₂ 接枝的硅胶 (Lichroprep NH₂) 上进行纯化，所述的色谱法采用二氯甲烷/甲醇混合物 (体积比为 98/2) 作为洗脱剂。由此得到 0.15 克白色固体状的目标产物 (产率 22%)。

熔点=45-47°C

实施例 30

N-[2-[[[6-氨基-3-吡啶基)甲基][3-(1-吡咯烷基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VI 的方式实施，以制备例 XXXVIII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物 (产率=42%)。

熔点=80°C

实施例 31

N-[2-[[[6-氨基-3-吡啶基)甲基][3-(1-吡咯烷基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺二盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施，以实施例 30 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物 (产率=98%)。

熔点=142°C

25 实施例 32

N-[2-[双[3-(二甲氨基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VI 的方式实施，以双[3-(二甲氨基)丙基]胺为原料，从而得到黄色油状的目标产物 (产率=47%)。

NMR ^1H (300 MHz, DMSO): 8.15(m, 1H); 7.86(d, 1H); 7.56(d, 1H); 7.12(m, 3H); 7.0(m, 2H); 4.17(s, 2H); 4.0(d, 2H); 3.49(t, 2H); 3.25(m, 4H); 2.71(t, 2H); 2.38(s, 3H); 2.19(m, 4H); 2.11(s, 6H); 2.09(s, 6H); 1.15(m, 4H)。

5 实施例 33

N-[2-[双[3-(二甲氨基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基] (2-苯乙基)氨基]乙酰胺二盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施, 以实施例 32 所得的化合物为原料, 从而得到白色、细密、轻质固体状的目标产物(产率=90%)。

10 熔点=100°C

制备例 XXXIX

4-[[[2-[2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基] (2-苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基][3-(二甲氨基)丙基]氨基]甲基]苯甲酰亚氨酸乙酯盐酸盐

15 将 0.8 克(1.215 mM)由制备例 XXIII 所得的化合物溶于 50ml 乙醇并制成溶液。将所述溶液置于冰浴中冷却至 0°C, 然后用氯化氢气流饱和。将所得的反应混合物在室温下搅拌 48 小时, 然后对其实施减压浓缩。再将所形成的沉淀通过过滤分离出来, 用醚洗涤后, 将其干燥。由此得到 0.65 克白色晶体状的目标产物(产率=68%)。

熔点=45-46°C

20 实施例 34

2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基] (2-苯乙基)氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基][3-(二甲氨基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺

25 将 0.057 克(0.95 mM) 1,2-乙二胺溶于 30ml 乙醇并制成溶液。在乙醇的回流温度下, 向所述的溶液滴加由 50ml 乙醇和 0.64 克(0.91 mM)由制备例 XXXIX 所得的化合物组成的溶液。使所得的反应混合物回流 48 小时, 然后对其实施减压浓缩。将所得的残余物用二氯甲烷溶解, 并用水洗涤所得的有机相, 然后使用硫酸钠干燥所述的有机相, 并对其实施减压浓缩。所得的粗产物通过色谱法在 NH_2 接枝的硅胶上进行纯化, 所述的

色谱法采用甲苯/2-丙醇混合物(体积比为 95/5)作为洗脱剂。由此得到 0.18 克以白色膏状无定形固体形式的目标产物(产率=31%)。

熔点=75°C

实施例 35

- 5 2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基][3-(二甲氨基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺二盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施,以实施例 34 所得的化合物为原料,从而得到细密白色固体状的目标产物(产率=93%)。

- 10 熔点=142°C

制备例 XL

N-[2-[[[(4-氰基苯基)甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

- 15 以类似于制备例 VI 的方式实施,以 4-(甲基氨基)苄腈为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=75%)。

熔点=72°C

实施例 36

N-[2-[[[4-[氨基(肟基)甲基]苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

- 20 以类似于制备例 VII 的方式实施,以制备例 XL 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=98%)。

熔点=97°C

实施例 37

- 25 N-[2-[[[4-[[[(乙酰氧基)亚氨基](氨基)甲基]苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VIII 的方式实施,以实施例 36 所得的化合物为原料,从而得到白色无定形固体状的目标产物(产率=82%)。

熔点=50°C

实施例 38

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 IX 的方式实施,以实施例 37 所得的化合物为原料,从而得到白色无定形固体状的目标产物(产率=95%)。

5 熔点=102℃

实施例 39

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺盐酸盐

10 以类似于实施例 6 的方式实施,以实施例 38 所得的化合物为原料,从而得到细密、白色、无定形固体状的目标产物(产率=88%)。

熔点=130℃

制备例 XLI

15 4-[[[2-[[2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]甲氨基]甲基]苯甲酰亚氨酸乙酯盐酸盐

以类似于制备例 XXXIX 的方式实施,以制备例 XL 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=60%)。

熔点=47-48℃

20

实施例 40

2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺

25 以类似于实施例 34 的方式实施,以制备例 XLI 所得的化合物为原料,从而得到淡褐色固体状的目标产物(产率=17%)。

熔点=80℃

实施例 41

2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施，以实施例 40 所得的化合物为原料，从而得到细密白色固体状的目标产物(产率=90%)。

熔点=100℃

制备例 XLII

- 5 N-[2-[[[4-(氰基苯基)甲基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VI 的方式实施，以 4-(氨基)苄腈为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=52%)。

熔点=82℃

- 10 实施例 42

N-[2-[[[4-[氨基(肟基)甲基]苯基]甲基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

以类似于制备例 VII 的方式实施，以制备例 XLII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=98%)。

- 15 熔点=100℃

实施例 43

N-[2-[[[4-[[[(乙酰氧基)亚氨基](氨基)甲基]苯基]甲基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

- 20 以类似于制备例 VIII 的方式实施，以实施例 42 所得的化合物为原料，从而得到白色无定形固体状的目标产物(产率=50%)。

熔点=104℃

实施例 44

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺

- 25 以类似于制备例 IX 的方式实施，以实施例 43 所得的化合物为原料，从而得到灰白色固体状的目标产物(产率=91%)。

熔点=130℃

实施例 45

N-[2-[[[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]甲基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-

二氯-3-甲基苯基]磺酰基](2-苄乙基)氨基]乙酰胺盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施，以实施例 44 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=83%)。

熔点=140℃

5 制备例 XLIII

4-[[[(9H-芴-9-基-甲氧基)羰基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯或[4-(Fmoc-氨基甲基)-1-Boc-哌啶]

将 8.66 克(40.5 mM) 4-(氨基甲基)1-Boc-哌啶溶于 100ml 的 DCM 并制成溶液。向所得的溶液中加入 5.26 克(40.5 mM) DIPEA 和由 10.47 克(40.5 mM)的 9H-芴-9-基-氯甲酸酯(或 Fmoc-Cl)和 50ml DCM 组成的溶液。将所得的反应混合物在室温下搅拌 1 小时，再用饱和碳酸氢钾溶液洗涤，然后用水洗至中性。将所得的有机相干燥，并对其实施减压浓缩。由此得到 16.9 克目标化合物，所述的化合物无需进一步纯化即可在下一步中使用。

15 制备例 XLIV

(4-哌啶基甲基)氨基甲酸-9H-芴-9-基-甲基酯(或：4-(Fmoc-氨基甲基)哌啶)三氟乙酸盐

将 0.5 克(1.15 mM)由制备例 XLIII 所得的化合物溶于 10ml DCM 而制成溶液，并向所得溶液中加入 3ml 的三氟乙酸。将所得的反应混合物在室温下搅拌 2 小时，然后对其实施减压浓缩。将所得的残余物用甲苯溶解，并再次对其实施减压浓缩。将蒸发的残余物置于 10ml 的乙酸乙酯中研磨，并将由此形成的结晶产物过滤分离出来，再用 5ml 的乙酸乙酯洗涤所述产物，然后将其置于真空中干燥。由此得到 0.45 克白色固体状的目标产物(产率=87%)。

25 熔点=167℃

制备例 XLV

[(1-Res-4-哌啶基)甲基]氨基甲酸-9H-芴-9-基-甲基酯(或：4-(Fmoc-氨基甲基)-1-Res-哌啶)

将 5.36 克即 11 mM 功能化树脂(由 Novabiochem 公司提供的含有 1

%二乙烯基苯的苯乙烯共聚物，所述的共聚物已由一个三苯甲基氯基团功能化，负载有 2.05 mM/g 的活性氯)加入 40ml DCM 而制成悬浮液，并向所述悬浮液中依次加入 5.69 克 (44 mM) DIPEA 和含 7.43 克 (16.5 mM) 由制备例 XLIV 所得的化合物的溶液。在常温下用轨道搅拌器 (orbital
5 agitator) 搅拌所述的反应混合物 18 小时。通过过滤将所述的树脂分离出来，并依次用 10ml DMF、10ml 甲醇、10ml DCM、10ml 甲醇、10ml DCM 和 10ml 乙酸乙酯漂洗。将所述的树脂干燥后，即可将其直接用于实施下一步骤。

制备例 XLVI

10 2-[[[(1-Res-4-哌啶基)甲基]氨基]羰基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯或 [N-[(1-Res-4-哌啶基)-甲基]-1-Boc-2-哌啶甲酰胺]

将 0.158 克 (0.2 mM) 由制备例 XLV 所得的树脂 (接枝率: 1.27 mM/g) 加入 5ml 20% 的哌啶的 DMF 溶液并制成悬浮液。将所得的反应混合物在室温下搅拌 5 小时，然后将其过滤。所得的树脂依次用 3ml DMF、3ml DCM
15 和 3ml DMF 洗涤，然后将所得树脂用 5ml DMF 再次制成悬浮液。在所得的悬浮液中加入 0.155 克 (1.2 mM) DIPEA、0.138 克 (0.6 mM) N-Boc-2-哌啶羧酸、0.076 克 (0.6 mM) HOBT 和 0.075 克 (0.6 mM) DIC。将所得的混合物在室温下搅拌 22 小时，然后将其过滤。将所得的树脂依次用 3ml DMF、3ml 甲醇、3ml THF、3ml 甲醇、3ml THF 和 5ml DCM 洗涤，然后将其干燥。
20 所得的干燥过的树脂即可直接用于下一步骤。

制备例 XLVII

2-[[[(1-Res-4-哌啶基)甲基]氨基]甲基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯或 2-[[[(1-Res-4-哌啶基)甲基]氨基]甲基]-1-Boc-哌啶

将 0.2 mM 由制备例 XLVI 所得的树脂加入 2ml THF 而制成悬浮液，
25 并向所得的悬浮液中加入 0.083 克 (0.8 mM) 硼酸三甲酯和浓度为 2M 的 2ml 硼烷/二甲硫络合物的乙醚溶液。将所得的混合物在室温下搅拌 23 小时。通过过滤分离出所述的树脂，并依次用 3ml DCM 和 3ml THF 洗涤，然后使其在室温下，在有 2ml THF、0.083 克 (0.8 mM) 硼酸三甲酯和浓度为 2M 的 2ml 硼烷/二甲硫络合物的醚溶液存在的条件下，反应 72 小时。通过

过滤分离出所述的树脂，并依次用 3ml DCM 和 3ml THF 进行洗涤，然后在有 2ml THF 和 0.47 克 (8 mM) 丙胺存在的条件下，将其搅拌 24 小时。滤出所述的树脂，并依次用 3ml DMF、3ml 甲醇、3ml THF、3ml 甲醇、3ml THF 和 4ml DCM 洗涤。干燥后，所得的树脂可直接用于下一步骤。

5 制备例 XLVIII

2-[[[2-[[2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基] 乙酰基] 氨基] 乙酰基] [(1-Res-4-哌啶基) 甲基] 氨基] 甲基]-1-哌啶羧酸-1, 1-二甲基乙酯

将 0.2 mM 由制备例 XLVII 所得的树脂加入 4ml DMF 并制成悬浮液。

- 10 向所得的悬浮液中依次加入以下反应物：由 1ml DMF 和 0.081 克 (0.6 mM) HOBT 组成的溶液；0.076 克 (0.6 mM) DIC；0.159 克 (1.2 mM) 的 DIPEA；以及由 1ml DMF 和 0.276 克由制备例 III 所得的酸组成的溶液。将所得的反应混合物在 50℃ 下搅拌 12 小时后，再在室温下搅拌 10 小时。通过过滤分离出所述的树脂，并依次用 4ml DMF、4ml DCM 和 4ml DMF 进行洗涤。
- 15 然后对所得的树脂在同样的条件下，再次实施新的与酸结合的循环，最后依次用 4ml DMF、4ml 甲醇、4ml THF、4ml 甲醇、4ml THF 和 4ml DCM 进行洗涤，并使之干燥。

实施例 46

- 2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基]-N-[2-氧代-2-[(2-哌啶基甲基) (4-哌啶基甲基) 氨基] 乙基] 乙酰胺双三氟乙酸盐
- 20

- 将 0.2 mM 由制备例 XLVIII 所得的树脂加入 4ml DCM 而制成悬浮液，并向所述的悬浮液中加入 0.4ml 的三氟乙酸。将所得的反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时，然后将所述的树脂滤出，并依次用 5ml DCM 和 5ml 甲醇漂洗。将合并的滤液置于氮气流中浓缩，并将蒸发的浓缩物用
- 25 HPLC (高效液相色谱) 色谱初步纯化，所述的 HPLC 色谱采用装填有来自 G. L. Sciences Inc. 的 INERTSIL PREP ODS 固定相的 250×20mm 色谱柱，并用水/乙腈混合梯度溶液，在有 0.05% 三氟乙酸存在的条件下洗脱产物。由此得到 117mg 目标产物。

LC/MS (梯度 C)：2.32 分钟

按照制备例 XLVI 至实施例 46 的循环步骤，并通过改变制备例 XLVI 中所用的酸的性质，可得到如下实施例中给出的化合物：

实施例 47

2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基] (2-苯乙基)氨基]-N-[2-氧代-2-[双
5 (4-哌啶基甲基)氨基]乙基]乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 C)：2.17 分钟

实施例 48

2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基] (2-苯乙基)氨基]-N-[2-[[(1-甲基
10 -4-哌啶基)甲基] (4-哌啶基甲基)氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺双三氟乙酸
盐

LC/MS(梯度 C)：2.20 分钟

实施例 49

2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基] (2-苯乙基)氨基]-N-[2-[[(1-乙基
15 -4-哌啶基)甲基] (4-哌啶基甲基)氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺双三氟乙酸
盐

LC/MS(梯度 C)：2.30 分钟

制备例 IL

N-[(1-Res-4-哌啶基)甲基]-2-硝基-苯磺胺

将 0.158 克 (0.2 mM) 由制备例 XLV 所得的树脂(接枝率为 1.27 mM/g)
20 投入 5ml 20% 的哌啶的 DMF 溶液并制成悬浮液。将所得的反应混合物在
室温下搅拌 5 小时，然后将其过滤。依次采用 2ml DMF 和 2ml DCM 在过滤
器中洗涤所得的树脂，然后将其置于 5ml DCM 中形成悬浮液。向所述的
悬浮液中依次加入 0.077 克 (0.6 mM) DIPEA 和由 2ml DCM 和 0.133 克 (0.6
25 mM) 2-硝基-苯磺酰氯组成的溶液。将所得的反应混合物在室温下搅拌 30
小时，然后将其过滤。再将所得的树脂依次用每次均为 2ml 的 DMF、甲醇、
THF、甲醇、THF 和 DCM 洗涤，然后即可将其用于下一步骤。

制备例 L

4-[2-[[(2-硝基苯)磺酰基] [(1-Res-4-哌啶基)甲基]氨基]乙基]-1-哌啶
羧酸-1,1-二甲基乙酯

将 0.2 mM 由制备例 IL 所得的树脂加入 1ml THF 而制成悬浮液，并向所述的悬浮液中加入如下物质：由 2ml THF 和 0.52 克 (2 mM) 三苯基磷组成的溶液；由 1ml THF 和 0.46 克 (2 mM) 4-(2-羟基乙基)-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯组成的溶液；以及 0.20 克 (1 mM) 的 DIAD。将所得的混合物在室温下搅拌 30 分钟，再次加入 0.20 克 (1 mM) 的 DIAD。将所得的混合物在室温下搅拌 20 小时。滤出所述的树脂，并依次采用 2ml DCM 和 2ml THF 洗涤所得的树脂，然后在相同的条件下，对其实施新的烷基化循环反应步骤。然后分离出所得的树脂，依次用每次 2ml 的 DMF、甲醇、THF、甲醇、THF 和 DCM 洗涤。将由此得到的接枝树脂用于下一步骤。

10 制备例 LI

4-[2-[[[(1-Res-4-哌啶基)甲基]氨基]乙基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯

将 0.2 mM 制备例 L 所得的树脂加入 5ml DMF 并制成悬浮液。向所述的悬浮液中依次加入 0.22 克 (2 mM) 苯硫酚以及 0.12 克 (1.2 mM) 三乙胺。将所得的反应混合物在室温下搅拌 22 小时，然后将所得的树脂通过过滤分离出来，并依次用每次 2ml 的 DMF、甲醇、THF 进行漂洗。对所得的树脂实施第二次上述的反应循环，并依次用每次均为 2ml 的 DMF、甲醇、THF、甲醇、THF 和 DCM 洗涤所得的树脂。将由此得到的树脂用于下一步骤。

制备例 LII

20 4-[2-[[2-[[2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰基]氨基]乙酰基][(1-Res-4-哌啶基)甲基]氨基]乙基]-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 XLVIII 的方式实施，以制备例 LI 所得的树脂为原料，从而得到目标树脂。

25 实施例 50

2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]-N-[2-氧代-2-[[2-(4-哌啶基)乙基](4-哌啶基甲基)氨基]乙基]乙酰胺双三氟乙酸盐

以类似于实施例 46 的方式实施，以制备例 LII 所得的化合物为原料，

从而得到目标产物。

LC/MS(梯度 B): 2.22 分钟

按照类似于从制备例 L 至实施例 50 的系列步骤进行制备, 并通过改变制备例 L 中引入的氨基醇的性质, 从而得到以下的本发明的化合物:

5 实施例 51

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基]-N-[2-氧代-2-[[2-(1-哌啶基) 乙基] (4-哌啶基甲基) 氨基] 乙基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 B): 2.45 分钟

10 实施例 52

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基]-N-[2-氧代-2-[[2-(1-吡咯啉基) 乙基] (4-哌啶基甲基) 氨基] 乙基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 B): 2.42 分钟

15 实施例 53

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基]-N-[2-[[2-(六氢-1H-氮杂卓-1-基) 乙基] (4-哌啶基甲基) 氨基]-2-氧代乙基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 B): 2.57 分钟

20 实施例 54

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基]-N-[2-[[(1-甲基-3-哌啶基) 甲基] (4-哌啶基甲基) 氨基]-2-氧代乙基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 B): 2.35 分钟

25 实施例 55

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基]-N-[2-[[(1-甲基-2-哌啶基) 甲基] (4-哌啶基甲基) 氨基]-2-氧代乙基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 B): 2.43 分钟

实施例 56

2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基]-N-[2-[(3-氨丙基) (4-哌啶基甲基) 氨基]-2-氧代乙基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 B): 2.20 分钟

5 实施例 57

2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基]-N-[2-[[3-(二甲氨基) 丙基] (4-哌啶基甲基) 氨基]-2-氧代乙基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 A): 2.78 分钟

实施例 58

- 10 2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基]-N-[2-[[2-[甲基(苯甲基) 氨基] 乙基] (4-哌啶基甲基) 氨基]-2-氧代乙基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 B): 2.78 分钟

实施例 59

- 15 2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基]-N-[2-[[2-(4-甲基-1-哌嗪基) 乙基] (4-哌啶基甲基) 氨基]-2-氧代乙基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 B): 1.93 分钟

实施例 60

- 20 2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基]-N-[2-氧代-2-[(4-哌啶基甲基) (4-吡啶基甲基) 氨基] 乙基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 A): 2.75 分钟

制备例 LIII

N-Res-1,4-丁二胺

- 25 将 7.32 克 (15 mM) 功能化树脂 (类似于制备例 XLV 所用的树脂) 加入 60ml DCM 并制成悬浮液。向所得的悬浮液中加入 3.88 克 (30 mM) DIPEA 和 2.65 克 (30 mM) 的 1,4-丁二胺。将所得的反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后滤出所述的树脂, 并依次用每次 15ml 的 DCM、甲醇、DCM 和乙酸乙酯进行洗涤。将由此得到的树脂用于下一步骤。

制备例 LIV

N-Res-N' -[(2-硝基苯)磺酰基]-1,4-丁二胺

将 0.2 mM 由制备例 LIII 所得的树脂加入 5ml DCM 而制成悬浮液，并向所得的悬浮液中加入 0.077 克 (0.6 mM) DIPEA，然后加入由 2ml DCM 和 0.133 克 (0.6 mM) 2-硝基苯磺酰氯组成的溶液。将所得的反应混合物在室温下搅拌 30 小时，然后过滤。将所得的树脂依次用每次 2ml 的 DMF、甲醇、THF、甲醇、THF 和 DCM 进行洗涤，然后将其用于下一步骤。

然后以制备例 LIV 所得的树脂为原料，进行类似于制备例 L、LI、LII 和实施例 50 所描述的步骤，并通过适当地改变第一个步骤中所用的醇的性质，从而得到以下的本发明的化合物：

实施例 61

N-[2-[(4-氨基) [2-(二甲氨基) 乙基] 氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苄基) 氨基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 A)：2.72 分钟

15 实施例 62

N-[2-[(4-氨基) [3-(二甲氨基) 丙基] 氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苄基) 氨基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 A)：2.70 分钟

实施例 63

20 N-[2-[(4-氨基) [2-(1-吡咯烷基) 乙基] 氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苄基) 氨基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 A)：2.80 分钟

实施例 64

25 N-[2-[(4-氨基) [2-(1-哌啶基) 乙基] 氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苄基) 氨基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 A)：2.88 分钟

实施例 65

N-[2-[(4-氨基) [2-(4-哌啶基) 乙基] 氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苄基) 氨基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 A): 2.72 分钟

实施例 66

N-[2-[(4-氨基)(3-哌啶基甲基)氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐

5 LC/MS(梯度 A): 2.72 分钟

实施例 67

N-[2-[(4-氨基)[(1-甲基-3-哌啶基)甲基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐

10 LC/MS(梯度 A): 2.75 分钟

实施例 68

N-[2-[(4-氨基)[(1-甲基-2-哌啶基)甲基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐

15 LC/MS(梯度 A): 2.82 分钟

实施例 69

N-[2-[(4-氨基)[2-(六氢-1H-氮杂卓-1-基)乙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐

20 LC/MS(梯度 A): 2.98 分钟

实施例 70

N-[2-[(4-氨基)[2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐

25 LC/MS(梯度 A): 2.48 分钟

实施例 71

N-[2-[(4-氨基)[2-(4-吡啶基)乙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 C): 3.02 分钟

实施例 72

N-[2-[(4-氨基)[3-(4-吡啶基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 A): 2.73 分钟

5 实施例 73

N-[2-[(4-氨基)[3-(3-吡啶基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 A): 2.75 分钟

实施例 74

10 N-[2-[(4-氨基)[3-(2-吡啶基)丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 A): 2.77 分钟

实施例 75

15 N-[2-[(4-氨基)[2-[[[(乙氨基)羰基]氧代]乙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 D): 5.93 分钟

实施例 76

20 N-[2-[(4-氨基)[3-[[[(乙氨基)羰基]氧代]丙基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 D): 5.97 分钟

实施例 77

25 N-[2-[(4-氨基)[4-[[[(乙氨基)羰基]氧代]丁基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-苯乙基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐

LC/MS(梯度 D): 6.12 分钟

实施例 78

N-[2-[(4-氨基)[3-[[[(甲氧基)羰基]氨基]丙基]氨基]-2-氧代乙

基]-2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基] 乙酰胺三氟乙酸盐

LC/MS (梯度 D): 5.82 分钟

实施例 79

- 5 N-[2-[(4-氨丁基)[4-[[(甲氧基) 羰基] 氨基] 丁基] 氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基] 乙酰胺三氟乙酸盐

LC/MS (梯度 D): 5.82 分钟

实施例 80

- 10 N-[2-[(4-氨丁基)(3-氨丙基) 氨基]-2-氧代乙基]-2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基] 乙酰胺双三氟乙酸盐

LC/MS (梯度 A): 2.65 分钟

制备例 LV

5-[3-[[4-(1-吡咯烷基) 丁基] 氨基] 丙基]-1-(三苯甲基)-1-H-咪唑

- 15 以类似于制备例 XIV 的方式实施, 以 1-(4-氨丁基) 吡咯烷和 1-(三苯甲基)-1-H-咪唑-5-丙醛为原料, 从而得到黄色油状的目标产物 (产率 = 35%)。

$n_D^{22} = 1.596$

制备例 LVI

- 20 2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] (2-苯乙基) 氨基]-N-[2-氧代-2-[[4-(1-吡咯烷基) 丁基][3-[1-(三苯甲基)-1-H-咪唑-5-基] 丙基] 氨基] 乙基] 乙酰胺

- 25 将 1.84 克 (4 mM) 由制备例 IIII 所得的酸溶于 20ml 乙腈而制成溶液, 并向所述的溶液中依次加入由 20ml 乙腈和 1.97 克 (4 mM) 由制备例 LV 所得的胺组成的溶液、1.67 克 (4.4 mM) BTUH (间-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲阳离子六氟磷酸盐)、0.59 克 (4.4 mM) HOBT 和 0.57 克 (4.4 mM) 二异丙基乙胺。将所得的反应混合物在室温下搅拌 20 小时, 然后对其实施减压浓缩。将所得的残余物用二氯甲烷溶解, 并依次用稀氢氧化钠溶液和水对所得的有机相进行洗涤, 然后用硫酸钠干燥所

述的有机相，再对其实施减压浓缩。所得的残余物采用硅胶色谱法进行纯化，所述的色谱法采用二氯甲烷/甲醇混合物(体积比为 95/5)作为洗脱剂。由此得到 3.6 克无定形固体状的目标产物(产率=87%)。

熔点=72°C

5 实施例 81

2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基] (2-苯乙基)氨基]-N-[2-[[3-(1*H*-咪唑-5-基)丙基] [4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代-乙基]乙酰胺

将 3.6 克(3.86 mM)由制备例 LV 所得的产物溶于 30ml 二氯甲烷而制成溶液，并向所述的溶液中依次加入 0.42 克(3.86 mM)苯甲醚和 15ml 三氟乙酸。将所得的反应混合物在室温下搅拌 20 小时，然后对其实施减压浓缩。向所得的残余物中加入 100ml 甲苯，并再次对其实施减压浓缩，以除去三氟乙酸。所得的残余物采用硅胶色谱法进行纯化，所述的色谱法采用二氯甲烷/甲醇/氨水混合物(体积比为 90/10/1)作为洗脱剂。由此得到 2.1 克白色无定形固体状的目标产物(产率=78%)。

15 熔点=114°C

实施例 82

2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基] (2-苯乙基)氨基]-N-[2-[[3-(1*H*-咪唑-5-基)丙基] [4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺二盐酸盐

20 以类似于实施例 6 的方式实施，以实施例 81 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=98%)。

熔点=122°C

制备例 LVII

2,4-二氯-N,3-二甲基苯磺酰胺

25 以类似于制备例 I 的方式实施，以甲胺盐酸盐和过量的三乙胺为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=83%)。

熔点=112°C

制备例 LVIII

N-[2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]甲氨基]乙酰基]甘氨酸乙酯

以类似于制备例 II 的方式实施，以制备例 LVII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=51%)。

熔点=120℃

制备例 LIX

5 N-[2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]甲氨基]乙酰基]甘氨酸

将 4.65 克(11 mM)由制备例 LVIII 所得的酯溶于 100ml THF 而制成溶液，并向所述的溶液中加入由 20ml 水和 0.96 克(23 mM)氢氧化锂组成的溶液。将所得的反应混合物在 50℃下搅拌 3 小时，然后对其实施减压浓缩。用水溶解所得的残余物，将所得溶液在 5℃下用 1N 盐酸溶液酸化。

- 10 用 DCM 萃取所得的溶液，将由此得到的有机相用水洗涤，然后将其干燥，再对其实施减压浓缩。由此得到 3.79 克白色固体状的目标产物(产率=93%)。

熔点=154℃

制备例 LX

15 [(4-氰基苯基)甲基]甲基氨基甲酸苯甲酯

制备由 7 克(47.9 mM)的[(4-氰基苯基)甲基]甲胺和 60ml DCM 组成的混合物，并向所述的混合物中加入 5.8 克(57.5 mM)的三乙胺。将所得的混合物冷却至 0℃，再向所述的混合物中滴加由 20ml DCM 和 9.8 克(57.5 mM)氯甲酸苄酯组成的溶液。将所得的混合物在室温下搅拌 20 小时，然后依次用 0.1N 的盐酸溶液和水进行洗涤，再将其用硫酸钠干燥后，

20 对其实施减压浓缩。所得的残余物采用硅胶色谱法进行纯化，所述的色谱法采用甲苯/乙酸乙酯混合物(体积比为 95/5)作为洗脱剂。由此得到 11.4 克油状的目标产物(产率=87%)。

$n_D^{22}=1.564$

25 制备例 LXI

[[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲基氨基甲酸苯甲酯

制备由 11.3 克(40 mM)由制备例 LX 所得的化合物和 40ml 1,2-乙二胺组成的混合物，并向所述的混合物中加入 0.64 克(20 mM)硫华。将所得的反应混合物在 100℃下搅拌 2 小时，然后将其冷却。向所述的混合物

中加入水，并用乙酸乙酯萃取所需产物。将所得的有机相用水洗涤，然后用硫酸钠干燥，再对其实施减压浓缩。所得的残余物采用硅胶色谱法纯化，所述的色谱法采用二氯甲烷/甲醇/氨水混合物(体积比为95/5/0.05)作为洗脱剂。由此得到 11 克白色固体状的目标产物(产率=85%)。

熔点=84℃

制备例 LXII

4,5-二氢-2-[4-[[甲基[(苯甲氧基)羰基]氨基]甲基]苯基]-1*H*-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

- 10 将 3.22 克(10 mM)由制备例 LXI 所得的化合物溶于 45ml DCM 而制成溶液，并向所述溶液中加入 1.34 克(11 mM) N,N-二甲基氨基吡啶，再滴加由 45ml DCM 和 2.4 克(11 mM)二碳酸二叔丁酯组成的溶液。将所得的反应混合物在室温下搅拌 2 小时，然后依次用 0.5N 盐酸溶液和水进行洗涤。将所得的有机相用硫酸钠进行干燥，然后对其实施减压浓缩。将所得的残余物置于异丙醚中结晶，然后将其滤出后干燥。由此得到 4 克细密白色晶体状的目标产物(产率=94%)。

熔点=124℃

制备例 LXIII

4,5-二氢-2-[4-[(甲基氨基)甲基]苯基]-1*H*-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

- 20 将 4.23 克(10 mM)由制备例 LXII 所得的化合物溶于 80ml 甲醇而制成溶液，并向所述溶液中加入 0.4 克碳载钯(10%钯)。将所得的混合物在室温、常压下和氢气氛围中搅拌 2 小时。滤除催化剂，并对所得滤液实施减压浓缩。所得的残余物采用硅胶色谱法纯化，所述的色谱法采用二氯甲烷/甲醇/氨水混合物(体积比为 90/10/0.1)作为洗脱剂。由此得到 2.5 克灰白色固体状的目标产物(产率=90%)。

熔点=65℃

制备例 LXIV

2-[4-[[[2-[[2-[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]甲氨基]乙酰基]氨基]

乙酰基]甲氨基]甲基]苯基]-4,5-二氢-1*H*-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 VI 的方式实施,以制备例 LIX 和 LXIII 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=90%)。

熔点=61°C

5 实施例 83

2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]甲氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺

以类似于实施例 I 的方式实施,以制备例 LXIV 所得的化合物为原料,再采用硅胶色谱法(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇/氨水;体积比为 95/5/0.1)

10 纯化之后,得到白色固体状的目标产物(产率=98%)。

熔点=72°C

实施例 84

2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]甲氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺盐酸盐

15 以类似于实施例 6 的方式实施,以实施例 83 所得的化合物为原料,从而得到白色粉末状的目标产物(产率=88%)。

熔点=162°C

制备例 LXV

2,4-二氯-3-甲基-N-(1,1-二甲基乙基)苯磺酰胺

20 以类似于制备例 I 的方式实施,以叔丁胺为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=84%)。

熔点=150°C

制备例 LXVI

N-[2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基][1,1-二甲基乙基]氨基]乙酰基]

25 甘氨酸乙酯

将 3 克(10 mM)由制备例 LXV 所得的化合物溶于 80ml 无水 DMF 而制成溶液,并向所述溶液中加入 0.264 克(11 mM)氢化钠。将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时,然后滴加含有 2.98 克(11 mM) N-(2-碘代乙酰基)甘氨酸乙酯的溶液。将所得的反应混合物在室温下搅拌 15 小时,然后将

其倾倒在水上，并用乙酸乙酯进行萃取。用水洗涤所得的有机相，再将其干燥后，对其实施减压浓缩。所得的残余物采用硅胶色谱法进行纯化，所述的色谱法采用甲基环己烷/乙酸乙酯混合物(体积比为 6/4)作为洗脱剂。由此得到 1.87 克白色固体状的目标产物(产率=42%)。

5 熔点=180°C

制备例 LXVII

N-[2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基][1, 1-二甲基乙基]氨基]乙酰基]甘氨酸

以类似于制备例 LIX 的方式实施，以制备例 LXVI 所得的化合物为原料，从而得到白色粉末状的目标产物(产率=80%)。

熔点=178°C

制备例 LXVIII

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基][1, 1-二甲基乙基]氨基]-N-[2-氧代-2-[[4-(1-吡咯烷基)丁基][3-[1-(三苯甲基)-1*H*-咪唑-5-基]丙基]氨基]乙基]乙酰胺

以类似于制备例 LVI 的方式实施，以制备例 LXVII 所得的酸为原料，从而得到米黄色固体状的目标产物(产率=95%)。

熔点=85°C

实施例 85

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]氨基]-N-[2-[[3-(1*H*-咪唑-5-基)丙基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺

以类似于实施例 81 的方式实施，以制备例 LXVIII 所得的化合物为原料，从而得到白色无定形固体状的目标产物(产率=67%)。

熔点=88°C

25 实施例 86

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]氨基]-N-[2-[[3-(1*H*-咪唑-5-基)丙基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺二盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施，以实施例 85 所得的化合物为原料，从而得到灰白色粉末状的目标产物(产率=75%)。

熔点=55℃

制备例 LXIX

2, 4-二氯-N-(2-甲氧基甲基)-3-甲基苯磺酰胺

- 以类似于制备例 I 的方式实施，以 2-甲氧基乙胺为原料，从而得到
5 黄色油状的目标产物(产率=78%)。

¹H NMR(300 MHz, DMSO) δ : 8.00(s, 1H, NH); 7.83(d, 1H); 7.63(d, 1H);
3.27(t, 2H); 3.07(s, 3H); 3.02(t, 2H); 2.49(s, 3H)。

制备例 LXX

- N-[2-[[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-甲氧基乙基)氨基]乙酰基]甘
10 氨酸乙酯

以类似于制备例 II 的方式实施，以制备例 LXIX 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=87%)。

熔点=108℃

制备例 LXXI

- N-[2-[[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-甲氧基乙基)氨基]乙酰基]甘
15 氨酸

以类似于制备例 LIX 的方式实施，以制备例 LXX 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=86%)。

熔点=140℃

- 20 制备例 LXXII

2-[[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-甲氧基乙基)氨基]-N-[2-氧代
-2-[[4-(1-吡咯烷基)丁基][3-[1-(三苯甲基)-1*H*咪唑-5-基]丙基]氨基]
乙基]乙酰胺

- 以类似于制备例 LVI 的方式实施，以制备例 LXXI 所得的酸为原料，
25 从而得到细密黄色固体状的目标产物(产率=66%)。

熔点=50℃

实施例 87

2-[[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-甲氧基乙基)氨基]-N-[2-[[3-(1*H*咪唑-5-基)丙基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧

代乙基]乙酰胺

以类似于实施例 81 的方式实施，以制备例 LXXII 所得的酸为原料，从而得到泛白的淡褐色固体状的目标产物(产率=70%)。

熔点=50℃

5 实施例 88

2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-甲氧基乙基)氨基]-N-[2-[[3-(1*H*-咪唑-5-基)丙基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺二盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施，以实施例 87 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=97%)。

熔点=92℃

制备例 LXXIII

2,4-二氯-3-甲基-N-[2-(3-吡啶基)乙基]苯磺酰胺

以类似于制备例 I 的方式实施，以 2-(3-吡啶基)乙胺为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=80%)。

熔点=106℃

制备例 LXXIV

N-2-[2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基][2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙酰基]甘氨酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 II 的方式实施，以制备例 LXXIII 所得的化合物为原料，从而得到泛白的淡褐色固体状的目标产物(产率=36%)。

熔点=130℃

制备例 LXXV

N-2-[2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基][2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙酰基]甘氨酸二盐酸盐

将 0.53 克(1.02 mM)由制备例 LXXIV 所得的酯溶于 10ml 二氯甲烷而制成溶液，并向所述溶液中加入氯化氢的二氧六环饱和溶液 10ml。将所得的反应混合物在室温下搅拌 10 天，然后滤出所形成的沉淀，并用二氯甲烷漂洗过所述的沉淀后，再将其干燥。由此得到 0.43 克白色固体状的

目标产物(产率=84%)

熔点=154°C

制备例 LXXVI

2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] [2-(3-吡啶基) 乙基] 氨基]-N-[2-氧
5 代-2-[[4-(1-吡咯烷基) 丁基] [3-[1-(三苯甲基)-1*H*咪唑-5-基] 丙基] 氨基] 乙基] 乙酰胺

以类似于制备例 LVI 的方式实施, 以制备例 LXXV 所得的化合物为原料, 从而得到白色固体状的目标产物(产率=63%)。

熔点=82°C

10 实施例 89

2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] [2-(3-吡啶基) 乙基] 氨基]-N-[2-[[3-(1*H*咪唑-5-基) 丙基] [4-(1-吡咯烷基) 丁基] 氨基]-2-氧代乙基] 乙酰胺

以类似于实施例 81 的方式实施, 以制备例 LXXVI 所得的化合物为原料, 从而得到米黄色糊状的目标产物(产率=99%)。

¹H NMR(300 MHz, DMSO) δ: 8.28(m, 2H); 8.21(m, 1H); 7.84(d, 1H); 7.56(d, 2H); 7.07(t, 1H); 6.81(d, 1H); 4.21(d, 2H); 3.98(dd, 2H); 3.49(t, 2H); 3.27(d, 4H); 3.15(s, 4H); 3.03(2H); 2.74(t, 2H); 2.49(m, 2H); 2.34(s, 3H); 1.88(m, 6H); 1.53(m, 4H)。

20 实施例 90

2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] [2-(3-吡啶基) 乙基] 氨基]-N-[2-[[3-(1*H*咪唑-5-基) 丙基] [4-(1-吡咯烷基) 丁基] 氨基]-2-氧代乙基] 乙酰胺三(三氟乙酸) 盐

将 0.14 克(0.202 mM)由实施例 89 所得的化合物溶于 2ml 甲醇而制成溶液, 并向所述溶液中加入 50 微升三氟乙酸。将所得的反应混合物在
25 室温下搅拌 15 分钟, 然后对其实施减压浓缩。将所得的残余物用 20ml 水溶解, 并将由此得到的溶液冷冻干燥。由此得到 0.17 克白色固体状的目标产物(产率=81%)。

熔点=60°C

制备例 LXXVII

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 乙酰胺

以类似于制备例 I 的方式实施, 以 2-氨基乙酰胺为原料, 从而得到白色固体状的目标产物(产率=60%)。

5 熔点=180°C

制备例 LXXVIII

N-[2-[(2-氨基-2-氧代乙基) [(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 乙酰基] 甘氨酸乙酯

以类似于制备例 II 的方式实施, 以制备例 LXXVII 所得的化合物为原料, 从而得到白色粉末状的目标产物(产率=76%)。

熔点=190°C

制备例 LXXIX

N-[2-[(2-氨基-2-氧代乙基) [(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 乙酰基] 甘氨酸

15 以类似于制备例 LIX 的方式实施, 以制备例 LXXVIII 所得的化合物为原料, 从而得到白色固体状的目标产物(产率=43%)。

熔点=94°C

制备例 LXXX

20 2-[4-[[[2-[[2-[(2-氨基-2-氧代乙基) [(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 乙酰基] 甲氨基] 甲基] 苯基]-4, 5-二氢-1*H*-咪唑-1-羧酸-1, 1-二甲基乙酯

以类似于制备例 VI 的方式实施, 以制备例 LXXIX 和 LXIII 所得的化合物为原料, 从而得到白色固体状的目标产物(产率=53%)。

熔点=118°C

25 实施例 91

2-[(2-氨基-2-氧代乙基) [(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] 氨基]-N-[2-[[[4-(4, 5-二氢-1*H*-咪唑-2-基) 苯基] 甲基] 甲氨基]-2-氧代乙基] 乙酰胺三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施, 以制备例 LXXX 所得的化合物为原料,

从而得到白色固体状的目标产物(产率=83%)。

熔点=130℃

制备例 LXXXI

N-甲基-2,3,4-三氯苯磺酰胺

- 5 以类似于制备例 LVII 的方式实施,以 2,3,4-三氯苯磺酰氯为原料,从而得到米黄色固体状的目标产物(产率=53%)。

熔点=134℃

制备例 LXXXII

N-[2-[甲基-[(2,3,4-三氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]甘氨酸乙酯

- 10 以类似于制备例 II 的方式实施,以制备例 LXXXI 所得的化合物和 N-(碘代乙酰基)甘氨酸乙酯为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=80%)。

熔点=140℃

制备例 LXXXIII

- 15 N-[2-[甲基-[(2,3,4-三氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]甘氨酸

以类似于制备例 LIX 的方式实施,以制备例 LXXXII 所得的化合物为原料,从而得到白色粉末状的目标产物(产率=93%)。

熔点=132℃

制备例 LXXXIV

- 20 2-[甲基[(2,3,4-三氯苯基)磺酰基]氨基]-N-[2-氧代-2-[[4-(1-吡咯烷基)丁基][3-[1-(三苯甲基)-1*H*-咪唑-5-基]丙基]氨基]乙基]乙酰胺

以类似于制备例 LVI 的方式实施,以制备例 LXXXIII 所得的化合物为原料,从而得到米黄色固体状的目标产物(产率=68%)。

熔点=120℃

- 25 实施例 92

N-[2-[[3-(1*H*-咪唑-5-基)丙基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]-2-[甲基[(2,3,4-三氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐

以类似于实施例 81 的方式实施,但在纯化粗产物的过程中采用二氯甲烷/甲醇混合物(体积比为 90/10)作为洗脱剂,从而得到米黄色固体状

的目标产物(产率=71%)。

熔点=76℃

制备例 LXXXV

N-(2-丙烯基)-2,4-二氯-3-甲基苯磺酰胺

- 5 以类似于制备例 I 的方式实施,以丙烯胺为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=77%)。

熔点=91℃

制备例 LXXXVI

N-[2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]2-丙烯基氨基]乙酰基]甘氨酸乙

10 酯

以类似于制备例 II 的方式实施,以制备例 LXXXV 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=87%)。

熔点=81℃

制备例 LXXXVII

- 15 N-[2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]2-丙烯基氨基]乙酰基]甘氨酸

以类似于制备例 LIX 的方式实施,以制备例 LXXXVI 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=99%)。

熔点=138℃

制备例 LXXXVIII

- 20 2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]2-丙烯基氨基]-N-[2-氧代-2-[[4-(1-吡咯烷基)丁基][3-[1-(三苯甲基)-1H-咪唑-5-基]丙基]氨基]乙基]乙酰胺

以类似于制备例 LVI 的方式实施,以制备例 LXXXVII 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=40%)。

- 25 熔点=60℃

实施例 93

2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]2-丙烯基氨基]-N-[2-[[3-(1H-咪唑-5-基)丙基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺

以类似于实施例 81 的方式实施,以制备例 LXXXVIII 所得的化合物

为原料，从而得到无定形固体状的目标产物(产率=75%)。

熔点=50℃

实施例 94

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] 2-丙烯基氨基]-N-[2-[[3-(1*H*咪唑
5 -5-基) 丙基][4-(1-吡咯烷基) 丁基]氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺二盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施，以实施例 93 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=80%)。

熔点=90℃

制备例 LXXXIX

10 N-甲基-2, 6-二氯苯磺酰胺

以类似于制备例 LVII 的方式实施，以 2, 6-苯磺酰氯为原料，从而得到泛白的淡褐色固体状的目标产物(产率=99%)。

熔点=115℃

制备例 XC

15 N-[2-[[(2, 6-二氯苯基) 磺酰基] 甲氨基] 乙酰基]甘氨酸乙酯

以类似于制备例 II 的方式实施，以制备例 LXXXIX 为原料，从而得到无需进一步纯化即可用于下一步骤的目标产物。

制备例 XCI

N-[2-[[(2, 6-二氯苯基) 磺酰基] 甲氨基] 乙酰基]甘氨酸

20 以类似于制备例 LIX 的方式实施，以制备例 XC 所得的酯为原料，从而得到泛白的淡褐色固体状的目标产物(产率=76%)。

熔点=157℃

制备例 XCII

2-[4-[[[2-[[(2, 6-二氯苯基) 磺酰基] 甲氨基] 乙酰基] 氨基] 乙酰基]
25 甲氨基] 甲基] 苯基]-4, 5-二氢-1*H*咪唑-1-羧酸-1, 1-二甲基乙酯

以类似于制备例 LXIV 的方式实施，以制备例 XCI 所得的酯为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=57%)。

熔点=88℃

实施例 95

2-[[(2,6-二氯苯基)磺酰基]甲氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施,以制备例 XCII 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=81%)。

5 熔点=96°C

制备例 XCIII

γ -氧代-N-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-吡咯烷基丁酰胺

以类似于制备例 VI 的方式实施,以 γ -氧代-1-吡咯烷基丁酸和 4-吡啶基丙胺为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=56%)。

10 熔点=110°C

制备例 XCIV

N-[4-(1-吡咯烷基)丁基]-4-吡啶基丙胺

将 640mg (2 mM) 由制备例 XCIII 所得的化合物溶于 30ml 无水四氢呋喃而制成溶液,并向所得的溶液中加入 505mg (13 mM) 氢化铝锂。将所得的混合物在回流的条件下搅拌 20 小时。然后依次加入 20ml 四氢呋喃和 1 克水合硫酸钠。将所得的混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后将其过滤。对所得的滤液实施减压浓缩,并将其所得的油状残余物通过色谱法在 C₁₈ 接枝的硅胶上进行纯化,所述的色谱法以水/乙腈/三氟乙酸混合物(体积比为 90/10/5)为洗脱剂。由此得到 320mg 黄色糊状的目标产物(产率: 20 %)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 9.94(s, 1H); 8.80(d, 2H); 8.73(s, 2H); 7.79(d, 2H); 3.52(m, 2H); 3.11(m, 2H); 2.90(m, 8H); 1.92(m, 6H); 1.64(m, 4H)。

实施例 96

25 2-[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]甲氨基]-N-[2-氧代-2-[[3-(4-吡啶基)丙基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]乙基]乙酰胺

以类似于制备例 LVI 的方式实施,以制备例 LIX 所得的酸和制备例 XCIV 所得的胺为原料,从而得到无色糊状的目标产物(产率=35%)。

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 8.45(m, 2H); 8.02(t, 1H); 7.88(d, 1H);

7.63(d, 1H); 7.25(m, 2H); 3.99(s, 2H); 3.94(t, 2H); 3.25(m, 4H);
2.88(s, 3H); 2.56(m, 2H); 2.50(s, 3H); 2.40(m, 6H); 1.85(m, 2H);
1.65(s, 4H); 1.41(m, 4H)。

实施例 97

- 5 2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]甲氨基]-N-[2-氧代-2-[[3-(4-吡啶基)丙基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]乙基]乙酰胺二盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施，以实施例 96 所得的酸为原料，从而得到黄色糊状的目标产物(产率=68%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 10.95(m, 2H); 8.81(t, 1H); 8.12(t, 1H);
10 7.98(dd, 2H); 7.89(d, 1H); 7.65(d, 1H); 4.00(s, 4H); 3.96(t, 2H);
3.49(m, 2H); 3.33(m, 4H); 3.07(m, 2H); 2.91(m, 2H); 2.87(s, 3H);
2.49(s, 3H); 1.92(m, 6H); 1.62(m, 4H)。

制备例 XCV

4-[[[4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]甲基]苯酚

- 15 以类似于制备例 XIV 的方式实施，以 1-(4-氨基丁基)吡咯烷和 4-(三甲基甲硅氧基)苯甲醛为原料，从而得到橙色油状的目标产物(产率=99%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 7.03(d, 2H); 6.62(d, 2H); 3.51(s, 2H);
2.2-2.6(m, 8H); 1.55-1.8(m, 4H); 1.3-1.5(m, 4H)。

- 20 实施例 98

2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基]甲氨基]-N-[2-[[4-(4-羟苯基)甲基][4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺

以类似于实施例 96 的方式实施，以制备例 XCV 所得的胺为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=33%)。

- 25 熔点=104℃

制备例 XCVI

N-[2-[[[(2-氯苯基)磺酰基]甲氨基]乙酰基]甘氨酸乙酯

以类似于制备例 LXXXIX 的方式实施，以 N-甲基-2-氯苯磺酰胺为原料，从而得到无需进一步纯化即可用于下一合成步骤的目标产物。

制备例 XCVII

N-[2-[[[(2-氯苯基)磺酰基]甲氨基]乙酰基]甘氨酸

以类似于制备例 LIX 的方式实施，以制备例 XCVI 所得的化合物为原料，从而得到米黄色固体状的目标产物(产率=74%)。

5 熔点=132℃

制备例 XCVIII

2-[4-[[[2-[[2-[[[(2-氯苯基)磺酰基]甲氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]甲氨基]甲基]苯基]-4,5-二氢-1*H*-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 XCII 的方式实施，以制备例 XCVII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=45%)。

10 熔点=82℃

实施例 99

2-[[[(2-氯苯基)磺酰基]甲氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺三氟乙酸盐

15 以类似于实施例 1 的方式实施，以制备例 XCVIII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=80%)。

熔点=100℃

制备例 IC

2-[4-[[[2-[[2-[[[(2,4,5-三氯苯基)磺酰基]甲氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]甲氨基]甲基]苯基]-4,5-二氢-1*H*-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

20 以类似于制备例 XCII 的方式实施，以制备例 LXXXIII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=67%)。

熔点=94℃

实施例 100

25 2-[[[(2,3,4-三氯苯基)磺酰基]甲氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施，以制备例 IC 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=60%)。

熔点=95℃

制备例 C

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] 氨基]-N-甲基-乙酰胺

以类似于制备例 I 的方式实施, 以 2-氨基-N-甲基-乙酰胺为原料, 从而得到白色固体状的目标产物(产率=76%)。

5 熔点=148°C

制备例 CI

N-[2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] [2-(甲氨基)-2-氧代乙基] 氨基] 乙酰基] 甘氨酸乙酯

以类似于制备例 II 的方式实施, 以制备例 C 所得的化合物为原料, 从而得到白色固体状的目标产物(产率=63%)。

熔点=140°C

制备例 CII

N-[2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] [2-(甲氨基)-2-氧代乙基] 氨基] 乙酰基] 甘氨酸

以类似于制备例 LIX 的方式实施, 以制备例 CI 所得的化合物为原料, 从而得到泛白的淡褐色固体状的目标产物(产率=81%)。

熔点=205°C

制备例 CIII

2-[4-[8-[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基]-2-甲基-3, 6, 10-三氧代-2, 5, 8, 11-四氮杂十二烷-1-基] 苯基]-4, 5-二氢-1*H*-咪唑-1-羧酸-1, 1-二甲基乙酯

以类似于制备例 XCII 的方式实施, 以制备例 CII 所得的化合物为原料, 从而得到白色固体状的目标产物(产率=53%)。

熔点=105°C

25 实施例 101

2-[[(2, 4-二氯-3-甲基苯基) 磺酰基] [2-[[2-[[[4-(4, 5-二氢-1*H*-咪唑-2-基) 苯基] 甲基] 甲氨基]-2-氧代乙基] 氨基]-2-氧代乙基] 氨基]-N-甲基-乙酰胺三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施, 以制备例 CIII 所得的化合物为原料,

从而得到白色固体状的目标产物(产率=99%)。

熔点=106℃

制备例 CIV

2-[4-[[[2-[[2-[(2,4-二氯-3-甲苯基)磺酰基]-2-丙烯基氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]甲氨基]甲基]苯基]-4,5-二氢-1H-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 XCII 的方式实施,以制备例 LXXXVII 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=35%)。

熔点=70℃

10 实施例 102

2-[[[(2,4-二氯-3-甲苯基)磺酰基]2-丙烯基氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺

以类似于实施例 1 的方式实施,并向反应物中加入氨水,以制备例 CIV 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=84%)。

15 熔点=90℃

实施例 103

2-[[[(2,4-二氯-3-甲苯基)磺酰基]2-丙烯基氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺盐酸盐

以类似于实施例 6 的方式实施,以实施例 102 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=54%)。

熔点=125℃

制备例 CV

2-[4-[8-[(2,4-二氯-3-甲苯基)磺酰基]-2-甲基-3,6-二氧代-11-氧杂-2,5,8-三氮杂十二烷-1-基]苯基]-4,5-二氢-1H-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 XCII 的方式实施,以制备例 LXXI 所得的酸为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=76%)。

熔点=80℃

实施例 104

2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-甲氧基乙基)氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺

- 以类似于实施例 102 的方式实施，以制备例 CV 所得的化合物为原料，
5 从而得到泛白的淡褐色固体状的目标产物(产率=99%)。

熔点=76°C

实施例 105

- 2-[[[(2,4-二氯-3-甲基苯基)磺酰基](2-甲氧基乙基)氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺盐酸盐
10

以类似于实施例 6 的方式实施，以实施例 104 所得的化合物为原料，
从而得到白色固体状的目标产物(产率=85%)。

熔点=130°C

制备例 CVI

- 15 N-甲基-2,3-二氯苯磺酰胺

以类似于制备例 LVII 的方式实施，以 2,3-二氯苯磺酰氯为原料，从而得到无需进一步纯化即可用于下一合成步骤的目标产物。

制备例 CVII

N-2-[[[(2,3-二氯苯基)磺酰基]甲氨基]乙酰基]甘氨酸乙酯

- 20 以类似于制备例 LXXXII 的方式实施，以制备例 CVI 为原料，从而得到无需进一步纯化即可用于下一合成步骤的目标产物。

制备例 CVIII

N-2-[[[(2,3-二氯苯基)磺酰基]甲氨基]乙酰基]甘氨酸

- 25 以类似于制备例 LIX 的方式实施，以制备例 CVII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=55%)。

熔点=147°C

制备例 CIX

2-[4-[[[2-[[[2-[[[(2,3-二氯苯基)磺酰基]甲氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]甲氨基]甲基]苯基]-4,5-二氢-1H-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 XCII 的方式实施，以制备例 CVIII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=59%)。

熔点=88°C

制备例 106

- 5 2-[[[(2,3-二氯苯基)磺酰基]甲氨基]-N-[2-[[[(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施，以制备例 CIX 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=80%)。

熔点=100°C

- 10 制备例 CX

N-[2-[[[(2,4-二氯苯基)磺酰基]甲氨基]乙酰基]甘氨酸

按照类似于制备例 LXXXIX 至 XCI 所给出的方式实施，以 2,4-二氯苯磺酰氯为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=30%)。

熔点=179°C

- 15 制备例 CXI

2-[4-[[[2-[[2-[[[(2,4-二氯苯基)磺酰基]甲氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]甲氨基]甲基]苯基]-4,5-二氢-1*H*-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 LXIV 的方式实施，以制备例 CX 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=68%)。

- 20 熔点=72°C

实施例 107

2-[[[(2,4-二氯苯基)磺酰基]甲氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施，以制备例 CXI 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=99%)。

熔点=90°C

实施例 108

2-[[[(2,4-二氯苯基)磺酰基]甲氨基]-N-[2-[甲基[4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺

以类似于制备例 LVI 的方式实施，以制备例 LIX 所得的酸和 N-甲基-1-吡咯烷基丁酰胺为原料，从而得到黄色油状的目标产物(产率=91%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.01(m, 1H); 7.89(d, 1H); 7.64(d, 1H); 3.99(s, 2H); 3.94(m, 2H); 3.26(m, 6H), 2.91(s)和 2.80(s) (共 3H);
5 2.88(s, 3H); 2.50(s, 3H); 2.38(m, 2H); 1.65(s, 4H); 1.44(m, 4H)。

实施例 109

2-[[(2,4-二氯苯基)磺酰基]甲氨基]-N-[2-[甲基[4-(1-吡咯烷基)丁基]氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺延胡索酸盐

将 127mg (0.25 mM) 由实施例 108 所得的化合物溶于 6ml 甲醇制成溶液，并向所述的溶液中加入 29mg (0.25 mM) 延胡索酸。将所得的反应混合物搅拌 15 分钟，然后将其减压浓缩。将所得的残余物溶于 10ml 水，再将其冷冻干燥。由此得到 145mg 的无定形固体状的目标产物(产率=93%)。

¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 8.04(m, 1H); 8.01(d, 1H); 7.64(d, 1H);
15 5.51(s, 2H); 4.00(s, 2H); 3.95(t, 2H); 3.28(m, 2H); 2.87(m, 12H); 2.49(s, 3H); 1.81(s, 4H); 1.49(m, 4H)。

制备例 CXII

N-[2-[甲基(1-萘基磺酰基)氨基]乙酰基]甘氨酸

以类似于制备例 CX 的方式实施，以 1-萘基磺酰氯为原料，从而得到
20 黄色固体状的目标产物(产率=40%)。

熔点=120°C

制备例 CXIII

4,5-二氢-2-[4-[[甲基[2-[2-[甲基(1-萘基磺酰基)氨基]乙酰基]氨基]甲基]苯基]-1H-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

25 以类似于制备例 XCII 的方式实施，以制备例 CXII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=53%)。

熔点=90°C

实施例 110

N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙

基]-2-[甲基(1-萘基磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施,以制备例 CXIII 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=88%)。

熔点=115℃

5 制备例 CXIV

N-[2-[甲基(2-萘基磺酰基)氨基]乙酰基]甘氨酸

以类似于制备例 CX 的方式实施,以 2-萘基磺酰氯为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=54%)。

熔点=185℃

10 制备例 CXV

4,5-二氢-2-[4-[[甲基[2-[[2-[甲基(2-萘基磺酰基)氨基]乙酰基]氨基]甲基]苯基]-1*H*-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 XCII 的方式实施,以制备例 CXIV 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=62%)。

15 熔点=89℃

实施例 111

N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]-2-[甲基(2-萘基磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐

20 以类似于实施例 1 的方式实施,以制备例 CXV 所得的化合物为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=85%)。

熔点=101℃

制备例 CXVI

N-环丙基-2,6-二氯苯磺酰胺

25 以类似于制备例 LXXXIX 的方式实施,以环丙胺为原料,从而得到白色固体状的目标产物(产率=99%)。

熔点=76℃

制备例 CXVII

N-[2-[环丙基[(2,6-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]甘氨酸乙酯

以类似于制备例 XC 的方式实施,以制备例 CXVI 所得的化合物为原

料，从而得到黄色固体状的目标产物(产率=76%)。

熔点=125℃

制备例 CXVIII

N-[2-[环丙基[(2,6-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]甘氨酸

- 5 以类似于制备例 XCI 的方式实施，以制备例 CXVII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=62%)。

熔点=164℃

制备例 CXIX

- 2-[4-[[[2-[[2-[[环丙基[(2,6-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]氨基]乙
10 酰基]甲氨基]甲基]苯基]-4,5-二氢-1*H*-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 XCII 的方式实施，以制备例 CXVIII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=55%)。

熔点=66℃

实施例 112

- 15 2-[环丙基[(2,6-二氯苯基)磺酰基]氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1*H*-咪
唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施，以制备例 CXIX 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=71%)。

熔点=118℃

- 20 制备例 CXX

N-环丙基-2,3-二氯苯磺酰胺

以类似于制备例 CVI 的方式实施，以环丙胺为原料，从而得到泛白的淡褐色固体状的目标产物(产率=50%)。

熔点=140℃

- 25 制备例 CXXI

N-[2-[环丙基[(2,3-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]甘氨酸乙酯

以类似于制备例 XC 的方式实施，以制备例 CXX 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=89%)。

熔点=155℃

制备例 CXXII

N-[2-[环丙基[(2,3-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]甘氨酸

以类似于制备例 XCI 的方式实施，以制备例 CXXI 所得的化合物为原料，从而得到泛白的淡褐色固体状的目标产物(产率=72%)。

5 熔点=174℃

制备例 CXXIII

2-[4-[[[2-[[2-[[环丙基[(2,3-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]甲氨基]甲基]苯基]-4,5-二氢-1H-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 XCII 的方式实施，以制备例 CXXII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=67%)。

10 熔点=98℃

实施例 113

2-[环丙基[(2,3-二氯苯基)磺酰基]氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺三氟乙酸盐

15 以类似于实施例 1 的方式实施，以制备例 CXXIII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=84%)。

熔点=88℃

制备例 CXXIV

2-氯-N-环丙基-苯磺酰胺

20 以类似于制备例 CXVI 的方式实施，以 2-氯苯磺酰氯为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=82%)。

熔点=117℃

制备例 CXXV

N-[2-[[2-(2-氯苯基)磺酰基]环丙氨基]乙酰基]甘氨酸乙酯

25 以类似于制备例 CXXIV 的方式实施，以制备例 CXXIV 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=93%)。

熔点=98℃

制备例 CXXVI

N-[2-[[2-(2-氯苯基)磺酰基]环丙氨基]乙酰基]甘氨酸

以类似于制备例 XCI 的方式实施，以制备例 CXXV 所得的化合物为原料，从而得到黄色固体状的目标产物(产率=72%)。

熔点=125°C

制备例 CXXVII

- 5 2-[4-[[[2-[[2-[(2-氯苯基)磺酰基]环丙氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]甲氨基]甲基]苯基]-4,5-二氢-1*H*-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 CXII 的方式实施，以制备例 CXXVI 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=75%)。

熔点=70°C

- 10 实施例 114

2-[[(2-氯苯基)磺酰基]环丙氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施，以制备例 CXXVII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=76%)。

- 15 熔点=106°C

制备例 CXXVIII

2-[[(2,6-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰胺

以类似于制备例 CXVI 的方式实施，以 2-氨基乙酰胺为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=54%)。

- 20 熔点=164°C

制备例 CXXIX

N-[2-[(2-氨基-2-氧代乙基)[(2,6-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]甘氨酸乙酯

- 25 以类似于制备例 II 的方式实施，以制备例 CXXVIII 所得的化合物为原料，从而得到米黄色固体状的目标产物(产率=31%)。

熔点=178°C

制备例 CXXX

N-[2-[(2-氨基-2-氧代乙基)[(2,6-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]甘氨酸

以类似于制备例 LXXV 的方式实施，以制备例 CXXIX 所得的化合物为原料，从而得到米黄色糊状的目标产物(产率=99%)。

^1H NMR (250 MHz, DMSO) δ : 8.61(t, 1H); 7.68(s, 1H); 7.61(m, 2H); 7.52(dd, 1H); 7.10(s, 1H); 4.21(s, 2H); 4.08(s, 2H); 3.74(d, 2H)。

5 制备例 CXXXI

2-[4-[[[2-[[2-[(2-氨基-2-氧代乙基)[(2,6-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]甲氨基]甲基]苯基]-4,5-二氢-1*H*-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 VI 的方式实施，以制备例 CXXX 和 LXIII 所得的化合物为原料，从而得到无色糊状的目标产物(产率=15%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.47(m, 5H); 7.32(m, 2H); 7.21(m, 2H); 5.75(s, 1H); 4.61(s, 2H); 4.26(s, 2H); 4.1(m, 4H); 3.96(m, 4H); 2.87(s, 3H); 1.27(s, 9H)。

实施例 115

15 2-[(2-氨基-2-氧代乙基)[(2,6-二氯苯基)磺酰基]氨基]-*N*-[2-[[[4-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺三氟乙酸盐

以类似于实施例 1 的方式实施，以制备例 CXXXI 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=90%)。

20 熔点=124°C

制备例 CXXXII

2-[[(2,3-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰胺

以类似于制备例 CVI 的方式实施，以 2-氨基乙酰胺为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=54%)。

25 熔点=152°C

制备例 CXXXIII

N-[2-[(2-氨基-2-氧代乙基)[(2,3-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]甘氨酸乙酯

以类似于制备例 II 的方式实施，以制备例 CXXXII 所得的化合物为

原料，从而得到米黄色固体状的目标产物(产率=46%)。

熔点=208℃

制备例 CXXXIV

5 N-[2-[(2-氨基-2-氧代乙基)[(2,3-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]甘氨酸

以类似于制备例 LXXV 的方式实施，以制备例 CXXXIII 所得的化合物为原料，从而得到米黄色固体状的目标产物(产率=99%)。

熔点=110℃

制备例 CXXXV

10 2-[4-[[[2-[[2-[(2-氨基-2-氧代乙基)[(2,3-二氯苯基)磺酰基]氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]甲氨基]甲基]苯基]-4,5-二氢-1*H*-咪唑-1-羧酸-1,1-二甲基乙酯

以类似于制备例 VI 的方式实施，以制备例 CXXXIV 和 LXIII 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=64%)。

15 熔点=118℃

实施例 116

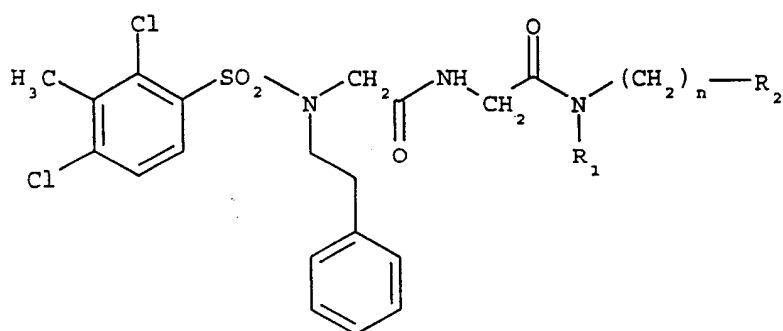
2-[(2-氨基-2-氧代乙基)[(2,3-二氯苯基)磺酰基]氨基]-N-[2-[[[4-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)苯基]甲基]甲氨基]-2-氧代乙基]乙酰胺三氟乙酸盐

20 以类似于实施例 1 的方式实施，以制备例 CXXXV 所得的化合物为原料，从而得到白色固体状的目标产物(产率=71%)。

熔点=122℃

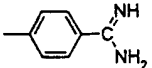
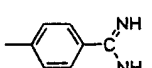
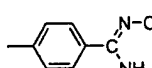
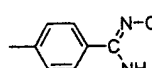
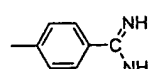
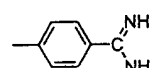
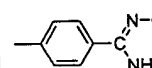
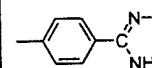
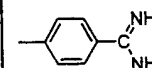
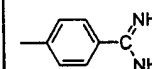
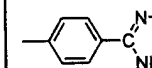
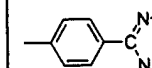
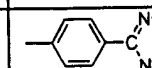
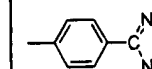
上述本发明的化合物的化学结构列于以下各附表，其中表 1 中的 R 代表苯乙基，表 2 中的 R 代表氢原子或甲基，表 3 中的 X 取代基代表不
25 同于甲基的取代基。

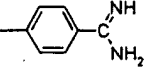
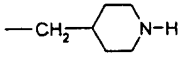
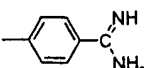
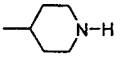
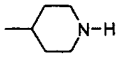
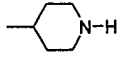
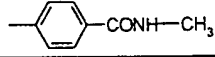
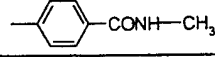
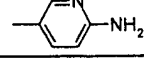
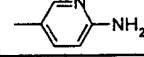
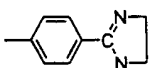
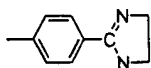
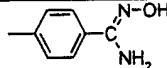
表 1

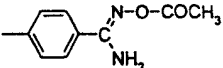
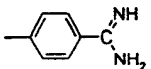
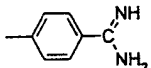
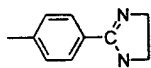
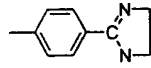
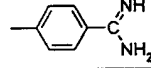
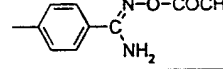
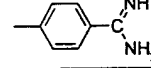
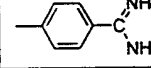
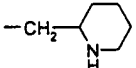
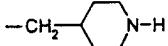
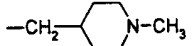
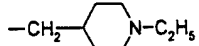


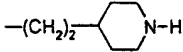
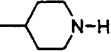
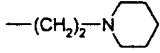
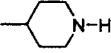
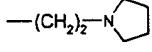
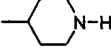
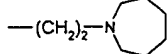
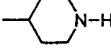
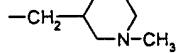
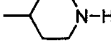
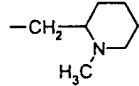
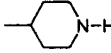
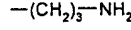
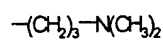
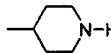
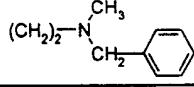
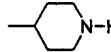
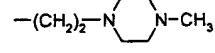
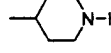
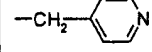
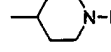
5

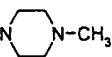
实施例	R_1	R_2	n	盐
1	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$		1	TFA (三氟乙酸)
2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$		1	TFA
3	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ (cyclopentyl)		1	-
4	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ (cyclopentyl)		1	-
5	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ (cyclopentyl)		1	-
6	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ (cyclopentyl)		1	2HCl
7	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ (cyclopentyl)		1	-
8	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ (cyclopentyl)		1	-

9	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 		1	-
10	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 		1	2HCl
11	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 		1	-
12	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 		1	-
13	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 		1	-
14	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 		1	2HCl
15	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	-
16	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	-
17	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	-
18	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	2HCl
19	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	
20	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	2HCl
21	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	
22	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	

23	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	2HCl
24			1	2TFA
25	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$		1	2TFA
26	$-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$		1	1TFA
27	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-\text{COCH}_3$		1	1 TFA
28	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ (cyclopentyl)		1	-
29	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ (cyclopentyl)		1	1HCl
30	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ (cyclopentyl)		1	
31	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ (cyclopentyl)		1	2HCl
32	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	
33	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	2HCl
34	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	
35	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		1	2HCl
36	$-\text{CH}_3$		1	

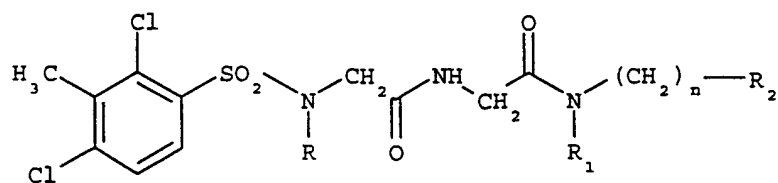
37	-CH ₃		1	
38	-CH ₃		1	
39	-CH ₃		1	1HCl
40	-CH ₃		1	
41	-CH ₃		1	1HCl
42	H		1	
43	H		1	
44	H		1	
45	H		1	1HCl
46			1	2TFA
47			1	2TFA
48			1	2TFA
49			1	2TFA

50			1	2TFA
51			1	2TFA
52			1	2TFA
53			1	2TFA
54			1	2TFA
55			1	2TFA
56			1	2TFA
57			1	2TFA
58			1	2TFA
59			1	2TFA
60			1	2TFA

61	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
62	$-(\text{CH}_2)_5-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
63	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
64	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
65	$-(\text{CH}_2)_2-$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
66	$-\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
67	$-\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
68	$-\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
69	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
70	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
71	$-(\text{CH}_2)_2-$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
72	$-(\text{CH}_2)_3-$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
73	$-(\text{CH}_2)_3-$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA

74	$-(\text{CH}_2)_3-$ 	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
75	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	1TFA
76	$-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	1TFA
77	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	1TFA
78	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	1TFA
79	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	1TFA
80	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	3	2TFA
81	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-$ 	2	
82	$-(\text{CH}_2)_4-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-$ 	2	2HCl

表 2



实施例	R	R ₁	R ₂	n	盐
83	CH ₃	CH ₃		1	
84	CH ₃	CH ₃		1	HCl
85	H			2	-
86	H			2	2HCl
87	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃			2	-
88	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃			2	2 HCl
89				2	-
90				2	3TFA
91	-CH ₂ -CO-NH ₂	CH ₃		1	TFA

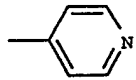
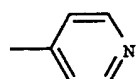
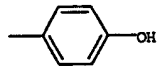
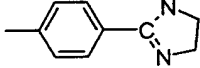
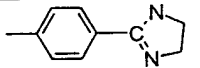
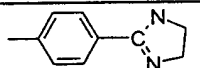
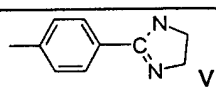
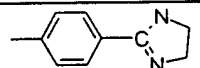
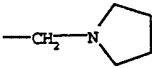
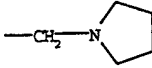
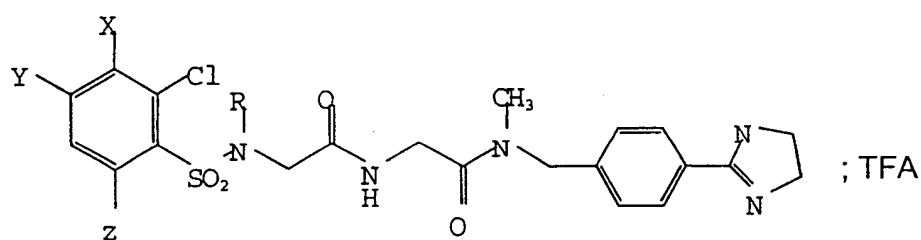
实施例	R	R ₁	R ₂	n	盐
93	-CH ₂ -CH=CH ₂	-(CH ₂) ₄ -N 	-CH ₂ - 	2	-
94	-CH ₂ -CH=CH ₂	-(CH ₂) ₄ -N 	-CH ₂ - 	2	2HCl
96	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -N 		3	-
97	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -N 		3	2HCl
98	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -N 		1	-
101	-CH ₂ -CO-NH-CH ₃	CH ₃		1	TFA
102	-CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃		1	-
103	-CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃		1	HCl
104	CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	CH ₃		1	-
105	CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	CH ₃		1	HCl
108	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -N 	3	-
109	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -N 	3	延胡索酸

表 3



实施例	X	Y	Z	R
95	H	H	Cl	CH ₃
99	H	H	H	CH ₃
100	Cl	Cl	Cl	CH ₃
106	Cl	H	H	CH ₃
107	H	Cl	H	CH ₃
112	H	H	Cl	
113	Cl	H	H	
114	H	H	H	
115	H	H	Cl	CH ₂ CONH ₂
116	Cl	H	H	CH ₂ CONH ₂

5 注：表 3 中列举的所有化合物均以三氟乙酸的盐的形式存在。

生物活性

通过小鼠的甲醛诱导的疼痛实验 [Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, H. 和 R. Inoki, 改良的福尔马林测试：典型的两阶段疼痛反应 (Modified formalin test: characteristic biphasic pain response),
 10 *Pain*, 38. 347-352] 来评估本发明的化合物的止痛性能。简而言之，先采用甲醛 (含 0.92% 甲醛的生理血清) 对小鼠的前爪部位施药，然后记下从注射后的 0 至 5 分钟 (第一阶段) 和第 15 至 30 分钟 (第二阶段) 的反应疼痛强度的舔爪次数。下表中给出了第二阶段中由甲醛诱导的舔爪次数受抑制的百分率：

实施例	剂量(mg/kg)	给药途径	第二舔爪阶段的抑制百分比
14	10	i. p.	93
82	10	i. p.	63
84	30	i. p.	57
25	30	s. c.	87
23	30	s. c.	98
24	10	s. c.	76
35	10	s. c.	92

i. p. : 腹膜内的

s. c. : 皮下的

这些结果显示, 在施用本发明的化合物之后, 疼痛显著减轻。

为了对前述实验的结果作一补充, 再用本发明的化合物做一个实验,

- 5 此实验旨在说明它们的作用模式并利用了缓激肽 B₁ 受体。

本实验利用了人体脐静脉, 并按照以下方式进行:

- 回收得到刚分娩后的长为 15-25cm 的人体脐带, 并将其立即放入装有 Krebs 溶液的一个烧瓶, 所述的 Krebs 溶液的组分为(以 mM 为单位): NaCl 119, KCl 4.7, KH₂PO₄ 1.18, MgSO₄ 1.17, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2.5, 葡萄糖 5.5 和 EDTA 0.026, 然后以 4°C 的温度保存所述的脐带。
- 10

为了展开所述的脐带, 将其在 Krebs 溶液中切开。清除其静脉的任何粘附的组织, 并将所述的静脉切成 3-4mm 宽的小环。通过向血管腔中引入抹有少量摩擦剂的 1 号细导管, 小心地除去内皮。

- 为了诱导缓激肽 B₁ 受体的表达, 将所述的静脉段置于 37°C 的温度下, 在 25ml 的容器和 EMEM 培养介质中培育 16 小时, 所述的 EMEM 培养介质已用 95%O₂ 和 5%CO₂ 的混合物氧化, 并向所述的介质中加入抗生素: 青霉素 10000 IU/ml 和链霉素 10000 IU/ml。
- 15

- 第二天, 将所述的静脉环装在一个连接有等容传感器的不锈钢支座上, 并将其置于一个 8ml 的恒温 37°C 的隔离器官容器中, 所述的容器中装有已由 95%O₂ 和 5%CO₂ 的混合物氧化的 Krebs 溶液。
- 20

将所述的装置放置一小时, 在此期间用 Krebs 溶液(整个操作过程中保持于 37°C, 并由 95%O₂ 和 5%CO₂ 混合物氧化)漂洗所述的静脉环 5 至 6 次, 在此放置期之后再逐渐对所述的静脉施加 1 克的张力。当张力稳定

时,即约 45 分钟后,采用与高钾溶液(KPSS: 37℃)相比,其含有 125 mM KCl 而不含 NaCl 且其余组分相同的溶液取代所述的 Krebs 溶液。

在一系列的漂洗、放置期和张力的再调整之后,可通过采用 KPSS 溶液的新的去极化作用确定每一静脉段的最大收缩量。

- 5 将所述的装置再放置一段时间,在此期间需经常对其 1 克的张力进行再调整,此放置期之后再向所述的隔离器官浴器中加入以下化合物:新安替根(1 μ M)、阿托品(1 μ M)、消炎痛(indometacine) (3 μ M)、LNA(30 μ M)、卡托普利(10 μ M)、DL-苯硫脲(thiorphan) (1 μ M)和硝苯地平(0.1 μ M)。

- 10 20 分钟以后,将需测试的分子或分子的溶剂加入该隔离器官浴器中。待测试的分子的浓度为 10 μ M; 如果一种分子显示出足够的活度,则可在较低的浓度下对其进行研究(例如 0.1 至 0.01 μ M)。

在培育 15 分钟后,静脉环因容器中浓度逐渐增大的 des-Arg¹⁰-胰激肽 (0.1 nM 至 30,000 nM) 的加入而收缩。

- 15 通过最小平方法计算 EC₅₀ 值(产生由 KPSS 得到的最大反应的 50% 所需的激动剂的有效浓度)。

从下述方程中得到 $pK_B = [-\log K_B]$:

$$K_B = [A] / (\text{浓度比} - 1)$$

- 其中, [A] 为拮抗物的浓度,而浓度比表示的是有拮抗剂存在的条件下
20 下的 EC₅₀ 值与无拮抗剂下的 EC₅₀ 值之比。

依照所述的实验,本说明书中列举的本发明的化合物所具有的 pK_B 均介于 7 和 9 之间。

- 本发明的化合物可用于多种疼痛的治疗,例如炎症痛觉过敏、异常性疼痛、各类神经性疼痛,例如与糖尿病有关的、与神经病变(坐骨神经
25 收缩、腰神经疼痛)有关的、与任何形式的外伤有关的、与外科手术(拔牙、扁桃体摘除)有关的、与间质性膀胱炎有关的、与结肠炎症结合的或与癌症结合的神经性疼痛。

此外,根据以前描述的方法(A. L. F. Sampaio, G. A. Rae, 和 M. G. M. O. Henriques, 内生内皮缩血管肽参与小鼠胸膜炎中嗜曙红细胞和中

性白细胞的延时补充 (Participation of endogenous endothelins in delayed eosinophil and neutrophil recruitment in mouse pleurisy), *Inflamm. Res.*, 49. 170-176, 2000), 已证实本发明的一些化合物能显著地减少由胸膜内注射角叉菜而诱导的小鼠的中性白细胞的迁移。

- 5 因此, 本发明的化合物还可用于治疗与补充中性白细胞有关的任何病状, 例如急性呼吸窘迫综合症、牛皮癣、慢性肺阻塞、结肠炎症、类风湿性多关节炎。

正如生物实验所证明的, 本发明的化合物的活性表明其具有止痛性能, 并使其具有治疗学上的用途。

- 10 本发明推荐使用由结构式 I 限定的化合物及其与无毒性酸加成的盐作为药剂的有效成分, 所述的药剂可用于缓解哺乳动物尤其是人的疼痛, 或者用于治疗以中性白细胞的大量迁移为基本特征的某些病症。

- 通过服用治疗有效量的由结构式 I 代表的化合物中的至少一种化合物可治疗多种病症, 其可治疗的病症非限制性地列举如下: 炎性痛觉过
15 敏、神经性疼痛、与外伤或癌症有关的疼痛、结肠炎症、类风湿性多关节炎、牛皮癣、慢性肺阻塞或急性呼吸窘迫综合症。

- 活性成分剂量取决于给药的方式和病症的类型, 该剂量一般在 0.05 至 10 mg/kg 之间。为了达到特定的治疗效果, 将结构式 I 所代表的化合物及其盐类与其他活性成分合用是可能的, 而且可配合采用通常使用的
20 赋形剂。为了使其快速发挥作用, 尤其是当其用于治疗疼痛时, 药剂的施用方式优选采用注射法, 例如通过肌肉内注射或皮下注射。