

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利说明书

C07K 5/06

C07K 5/08

A61K 38/05 A61K 38/06

[21] ZL 专利号 90106038.0

[45]授权公告日 1997年5月14日

[11] 授权公告号 CN 1034869C

[22]申请日 90.12.21 [24]颁证日 97.2.22

[21]申请号 90106038.0

[30]优先权

[32]89.12.22[33]GB[31]8929070.4

[73]专利权人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72]发明人 松尾昌昭 菽原大二郎 三宅宏

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 于燕生 黄家伟

[56]参考文献

EPA0074787

C07K5/06

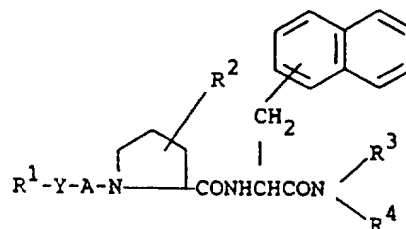
审查员 贾书瑾

权利要求书 2 页 说明书 48 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 肽类化合物及其可药用盐的制备方法

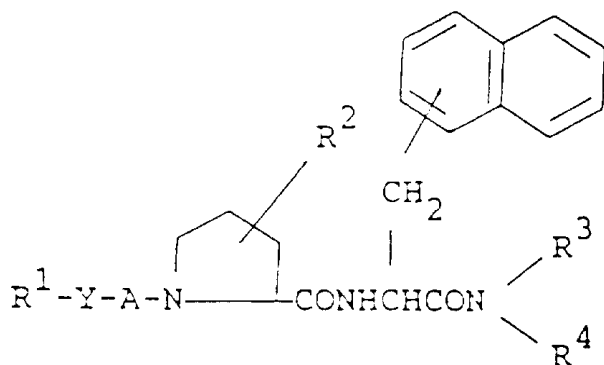
[57]摘要

本发明公开了下式的新的肽类化合物及其可药用盐的制备方法。该化合物具有药理活性，例如速激肽拮抗作用，特别是 P 物质拮抗作用、神经激肽 A 拮抗作用、神经激肽 B 拮抗作用等。式中 R¹、R²、R³、R⁴、A 和 Y 如在说明书中所限定。

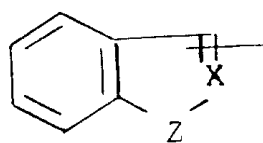


权 利 要 求 书

1. 一种制备下式化合物或其可药用盐的方法:



其中 R¹ 为苯基或下式的基团:



其中 X 为 CH 或 N,

Z 为 O 或 N-R⁵, 其中 R⁵ 为氢或低级烷基;

R² 为羟基或低级烷氧基;

R³ 为氢、低级烷基、羟基(低级)烷基或被保护的羟基(低级)烷基;

R⁴ 为苯基(低级)烷基或卤代苯基(低级)烷基;

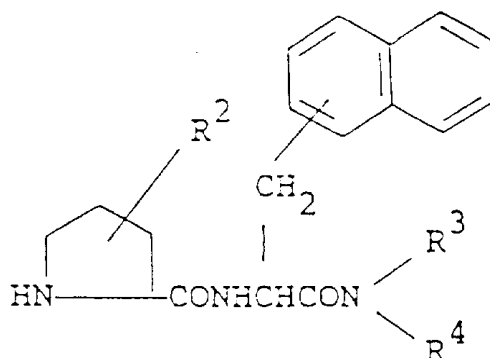
A 为羰基或磺酰基;

Y 为化学键或低级亚烯基;

该方法包括:

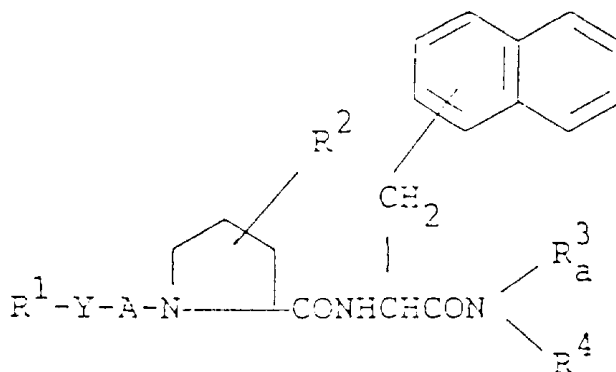
(1)使下式化合物或其亚氨基活性衍生物或其盐与其中 R¹、A 和 Y 分别如上所限定的式 R¹-Y-A-OH 化合物或其羧基或磺基活性衍生物

或其盐反应,



其中 R^2 、 R^3 和 R^4 分别如上所限定; 或者

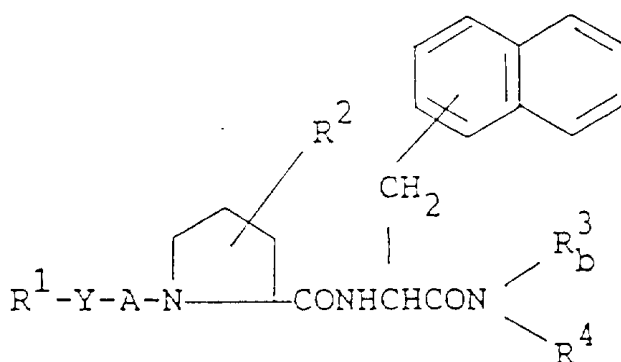
(2)使下式化合物或其盐进行 R^3_a 中羟基保护基的脱除反应,



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、A 和 Y 分别如上所限定;

R^3_a 为被保护的羟基(低级)烷基;

得到下式化合物或其盐,



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、A 和 Y 分别如上所限定;

R^3_b 为羟基(低级)烷基。

说 明 书

肽类化合物及其可药用盐的制备方法

本发明涉及新的肽类化合物及其可药用的盐。

更具体地说，本发明涉及新的肽类化合物及其可药用的盐，它们具有药理活性，例如速激肽拮抗作用，特别是 P 物质拮抗作用、神经激肽 A 拮抗作用、神经激肽 B 拮抗作用等；本发明还涉及这类化合物的制备方法、含有这类化合物的药物组合物、以及它们作为药物的应用。

本发明的一个目的是提供新的有用肽类化合物及其可药用的盐，它们具有药理活性，例如速激肽拮抗作用，特别是 P 物质拮抗作用、神经激肽 A 拮抗作用、神经激肽 B 拮抗作用等。

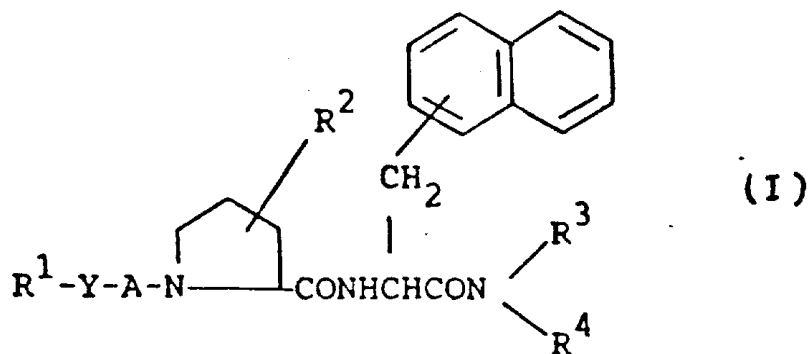
本发明的另一个目的是提供一种制备所述肽类化合物及其盐的方法。

本发明的另一个目的是提供一种含有所述肽类化合物及其可药用盐作为活性成分的药物组合物。

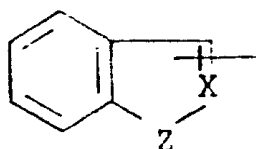
本发明的另一目的是提供所述肽类化合物或其可药用盐作为速激肽拮抗剂的应用，尤其是作为 P 物质拮抗剂、神经激肽 A 拮抗剂或神经激肽 B 拮抗剂的应用，它们可用于治疗或预防人或动物由速激肽介导的疾病，例如：呼吸系统疾病，如哮喘、支气管炎、鼻炎、咳嗽、咳痰等；眼科病，如结膜炎、春季结膜炎等；皮肤病，如接触性皮炎、特应性皮炎、荨麻疹、以及其它湿疹样皮炎等；炎症，如风湿性关节炎、骨关节炎等；疼痛，如偏头痛、头痛、牙痛、肿瘤痛、背痛等；

等等。

本发明的目的化合物可用以下通式 (I) 表示：



其中 R^1 为芳基或下式基团：



其中 X 为 CH 或 N；

Z 为 O 或 $N-R^5$ ，其中 R^5 为氢或低级烷基；

R^2 为羟基或低级烷氧基；

R^3 为氢或可带有合适取代基的低级烷基；

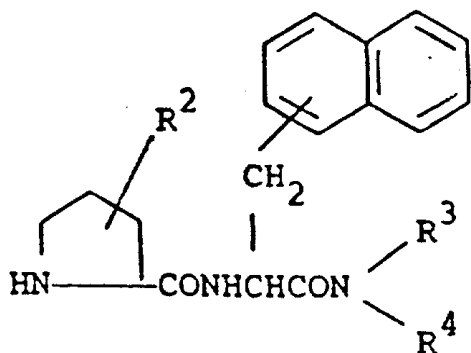
R^4 为可带有合适取代基的芳（低级）烷基；

A 为羰基或磺酰基；

Y 为化学键或低级亚烯基。

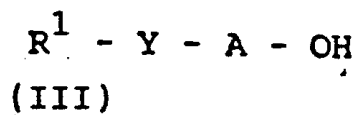
本发明的新的肽类化合物可用以下反应式所示的方法来制备。

方法 1

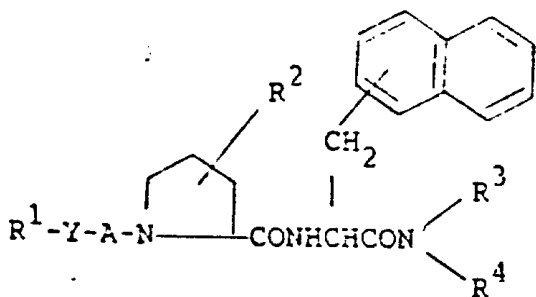


(II)

或其亚氨基活性衍
生物或其盐

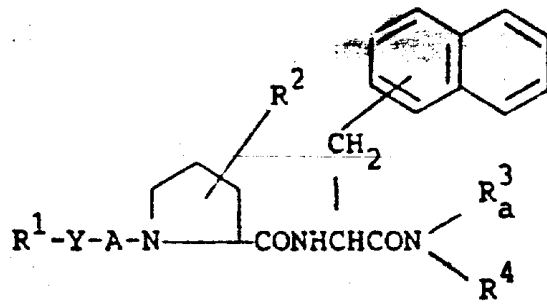


或其羧基或磺基活
性衍生物或其盐



(I)
或其盐

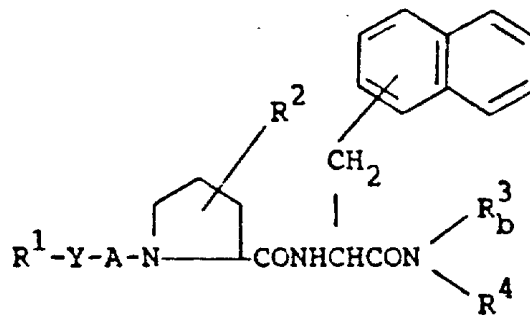
方法2



(I-a)

或其盐

脱除 R^3_a 中的羟基保护基



(I-b)

或其盐

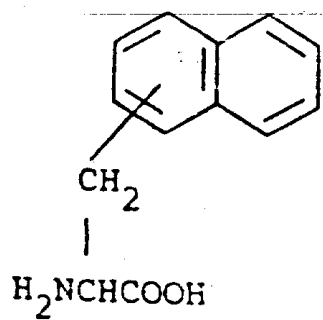
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A和Y分别如上所限定；

R^3_a 是被保护的羟基（低级）烷基；

R^3_b 是羟基（低级）烷基。

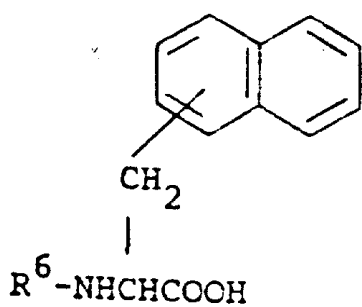
原料化合物（II）是新化合物，可用以下反应式所示的方法制备。

方法 A



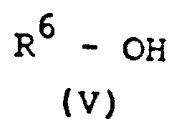
(IV)

或其氨基活性衍生物或其盐

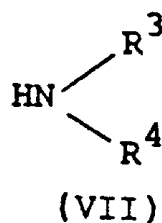
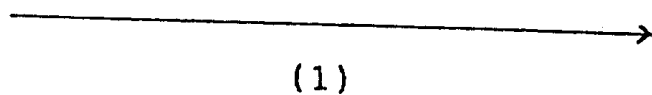


(VI)

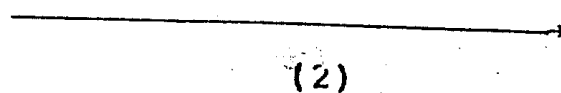
或其盐

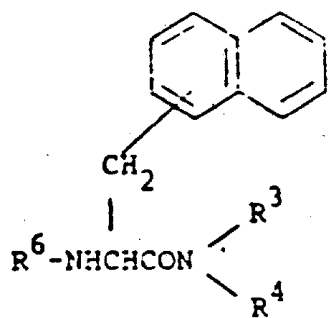


或其羧基活性衍生物或其盐



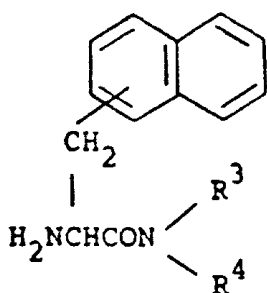
或其氨基活性衍生物或其盐





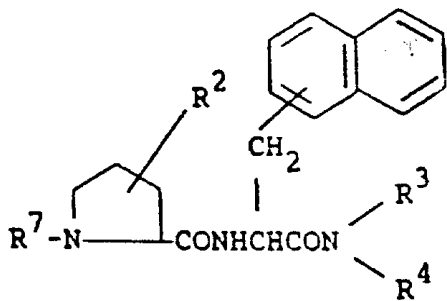
(VIII)

或其盐



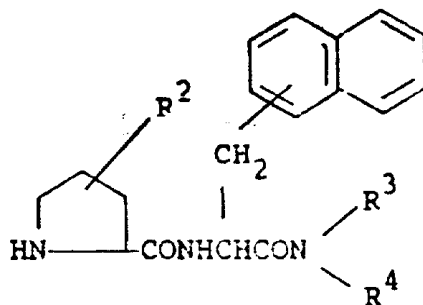
(IX)

或其盐



(XI)

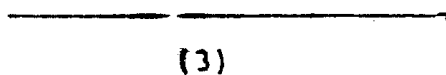
或其盐



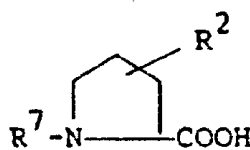
(II)

或其盐

脱除氨基保护基

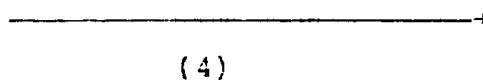


(3)



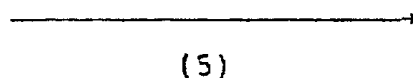
(X)

或其羧基活性衍生物或其盐



(4)

脱除氨基保护基



(5)

其中 R^2 、 R^3 和 R^4 分别如上所限定， R^6 和 R^7 分别为氨基保护基。

本说明书通篇都用本技术领域常用的按照 IUPAC - IUB (生物学命名委员会) 的缩写来表示氨基酸、肽、保护基、缩合剂等。

此外，除非另外指明，氨基酸及其残基在用这类缩写表示时是指 L 构型化合物和残基。

原料化合物和目的化合物的合适可药用盐是常规的无毒盐，包括：酸成盐，例如有机酸盐（如乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲酸盐、甲苯磺酸盐等）、无机酸盐（如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等）、或与氨基酸所成的盐（如精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等）；或金属盐，如碱金属盐（如钠盐、钾盐等）和碱土金属盐（如钙盐、镁盐等）；铵盐；有机碱盐（如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己胺盐、N, N' - 二苄基 - 1, 2 - 乙二胺盐等）；等等。

在本说明书的以上叙述和后续叙述中，要用到本发明在其范围内所包括的各种定义，其合适实例和说明解释详述如下。

术语“低级”意指 1 - 6 个碳原子，优选 1 - 4 个，除非另外指明。

合适的“低级烷基”可包括直链或支链烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等，其中最优选的是甲基。

合适的“芳基”可包括苯基、甲苯基、二甲苯基、茚基、枯烯基、萘基等，其中优选的是 $C_6 - C_{10}$ 芳基，最优选的是苯基。

合适的“低级亚烯基”是含 2 - 6 个碳原子的亚烯基，可以包括

亚乙烯基、亚丙烯基等，其中优选的是亚乙烯基。

合适的“可带有合适取代基的低级烷基”可包括本技术领域中所用的常规基团，例如：以上列举的低级烷基；羧基（低级）烷基（如羧甲基、羧乙基等）；被护的羧基（低级）烷基，例如酯化的羧基（低级）烷基，如低级烷氧羰基（低级）烷基（如甲氧羰基甲基、乙氧羰基甲基、甲氧羰基乙基等）；可带有合适取代基的氮甲酰基（低级）烷基，如氮甲酰基（低级）烷基（如氮甲酰基甲基、氮甲酰基乙基、氮甲酰基丙基等）和带有合适取代基的氮甲酰基（低级）烷基，例如低级烷基氮甲酰基（低级）烷基（如甲基氮甲酰基甲基、乙基氮甲酰基甲基等）、氨基（低级）烷基氮甲酰基（低级）烷基（如氮甲基氮甲酰基甲基、氮乙基氮甲酰基甲基等）、低级烷基氨基（低级）烷基氮甲酰基（低级）烷基（如二甲氨基甲基氮甲酰基甲基、二甲氨基乙基氮甲酰基甲基等）；低级烷基氨基（低级）烷基（如二甲氨基甲基、二甲氨基乙基等）；羟基（低级）烷基（如羟甲基、羟乙基等）；被护的羟基（低级）烷基，如酰氧基（低级）烷基，例如低级链烷酰氧基（低级）烷基（如乙酰氧基乙基、乙酰氧基丙基、乙酰氧基丁基、乙酰氧基戊基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、己酰氧基甲基等）；等等。

合适的“可带有合适取代基的芳（低级）烷基”可包括氨基酸和肽化学领域中所用的常规基团，例如芳（低级）烷基（如三苯甲游基二苯甲基、苄基、苯乙基等）；取代的芳（低级）烷基，例如单或二或三卤代苯基（低级）烷基（如邻氟苄基、间氟苄基、对氟苄基、邻三氟甲基苄基等）；等等。

合适的“氨基保护基”可以是氨基酸和肽化学领域中所用的常规

保护基，即，它可以包括酰基，例如低级链烷酰基（如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基等）；低级烷氧羰基（如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基等）；等等。

合适的“低级烷氧基”可包括直链或支链的低级烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、己氧基等。

合适的“羟基（低级）烷基”和“被护的羟基（低级）烷基”可以与以上列举的相同。

具体地说， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A和Y的优选实例如下：

R^1 为苯基；苯并呋喃基；吡唑基；或吡啶基（如1H-吡啶-3-基等）；1-低级烷基吡啶基（如1-甲基-1H-吡啶-2-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、1-异丙基-1H-吡啶-3-基等）；

R^2 为羟基；或低级烷氧基（如甲氧基等）；

R^3 为氢；低级烷基（如甲基等）；或羟基（低级）烷基（如羟甲基、羟乙基等）；

R^4 为苯基（低级）烷基（如苄基、苯乙基等）；或卤代苯基（低级）烷基（如邻氟苄基、间氟苄基、对氟苄基等）；

A 为羰基；或磺酰基；

Y 为化学键；或低级亚烯基（如亚乙烯基等）。

目的化合物（I）的制备方法详述如下。

方法 I

目的化合物（I）或其盐可用以下方法制备：使化合物（II）或其亚氨基活性衍生物或其盐，与化合物（III）或其羧基或磺基活性衍

生物或其盐反应。

化合物(I)的合适的亚氨基活性衍生物可以包括：由化合物(I)与羰基化合物(如醛、酮等)反应形成的席夫碱型亚胺或其互变异构烯胺型异构体；由化合物(I)与硅基化合物(如双(三甲硅基)乙酰胺、单(三甲硅基)乙酰胺、双(三甲硅基)脲等)反应形成的硅基衍生物；由化合物(I)与三氯化磷或碳酰氯反应形成的衍生物；等等。

化合物(I)及其活性衍生物的合适的盐可以是针对化合物(I)所列举的那些盐。

化合物(III)的合适的羧基或磺基活性衍生物可包括酰卤、酸酐、活化酰胺、活化酯等。合适的活性衍生物的实例可以是酰氯；酰基叠氮；与酸形成的混合酸酐，所述酸的例子有取代的磷酸(如二烷基磷酸、苯基磷酸、二苯基磷酸、二苄基磷酸、卤代磷酸等)、二烷基亚磷酸、亚硫酸、硫代硫酸、硫酸、磺酸(如甲磺酸等)、脂肪族羧酸(如乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、新戊酸、戊酸、异戊酸、2-乙基丁酸、三氯乙酸等)或芳香族羧酸(如苯甲酸等)；对称酸酐；与咪唑、4-取代咪唑、二甲基吡唑、三唑或四唑形成的活化酰胺；或活化酯(如氰甲基酯、甲氧甲基酯、二甲亚氨基甲基 $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}-$)酯、乙烯基酯、炔丙基酯、对硝基苯基酯、2,4-二硝基苯基酯、三氯苯基酯、五氯苯基酯、甲磺酰基苯基酯、苯基偶氮苯基酯、苯基硫酸酯、对硝基苯基硫酸酯、对甲苯基硫酸酯、羧甲基硫酸酯、吡喃基酯、吡啶基酯、哌啶基酯、8-喹啉基硫酸酯等)；或与N-羟基化合物(如N,N-二甲基羧胺、1-羟基-2-(1H)-吡啶酮、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基邻苯二甲酰亚胺、1-羟基-1H-苯并三唑

等)形成的酯;等等。这些活性衍生物可以根据所要用的化合物(Ⅱ)的种类来选择。

化合物(Ⅱ)及其活性衍生物的合适的盐可以是碱盐,如碱金属盐(如钠盐、钾盐等)、碱土金属盐(如钙盐、镁盐等)、铵盐、有机碱盐(如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己胺盐、N, N'-二苄基-1, 2-乙二胺盐等)等;以及酸成盐,如对化合物(Ⅰ)所列举的酸成盐。

该反应通常在常规溶剂中进行,溶剂的例子有水、醇(如甲醇、乙醇等)、丙酮、二噁烷、乙腈、氯仿、二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲酰胺、吡啶或对该反应没有不利影响的任何其它有机溶剂。这些常规溶剂也可与水混合使用。

在该反应中,如果化合物(Ⅱ)以游离酸或其盐的形式使用,则该反应最好在常规缩合剂存在下进行,缩合剂的例子有N, N'-二环己基碳化二亚胺;N-环己基-N'-吗啉代乙基碳化二亚胺;N-环己基-N'-(4-二乙氨基环己基)碳化二亚胺;N, N'-二乙基碳化二亚胺;N, N'-二异丙基碳化二亚胺;N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺;N, N'-羰基双(2-甲基咪唑);五亚甲基烯酮-N-环己基亚胺;二苄基烯酮-N-环己基亚胺;乙氧乙炔;1-烷氧基-1-氯乙烯;亚磷酸三烷基酯;多磷酸乙酯;多磷酸异丙酯;磷酰氯;三氯化磷;二苄基磷酰叠氮化物;亚硫酰氯;草酰氯;卤代甲酸低级烷基酯(如氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯等);三苯膦;2-乙基-7-羟基苯并异噁唑鎓盐;2-乙基-5-(间磺基苯基)异噁唑鎓氢氧化物分子内盐;苯并三唑-1-基-氧-三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐;1-(对氯苯磺酰氧基)

-6-氯-1H-苯并三唑；由N,N-二甲基甲酰胺与亚硫酰氯、
碳酰氯、氯甲酸三氯甲酯、磷酰氯等反应而制得的所谓 Vilsmeier
试剂；等等。

该反应也可以在无机或有机碱存在下进行，所述碱的例子有碱金
属碳酸氢盐、三（低级）烷基胺、吡啶、N-（低级）烷基吗啉、
N,N-二（低级）烷基苄基胺等。

反应温度并不关键，该反应通常在冷却至温热下进行。

方法2

目的化合物（I-b）或其盐可以如下制备：使化合物（I-a）
或其盐进行脱除 R^3_a 中羟基保护基的反应。

在该脱除反应中，用于羟基保护基脱除反应的所有常规方法，例
如水解、还原、用路易斯酸消除等，都是适用的。

制备原料化合物（II）的方法详述如下。

方法A

方法（1）

化合物（VI）或其盐可如下制备：使化合物（IV）或其氨基活性
衍生物或其盐与化合物（V）或其羧基活性衍生物或其盐反应。

化合物（V）的合适的盐可以是对化合物（III）所列举的那些盐。

化合物（VI）的合适的盐可以是对化合物（I）所列举的那些盐。

该反应可以按与方法1基本相同的方式进行，因此该反应的反应
方式和反应条件（如活性衍生物、溶剂、反应温度等）可参考方法1
所述。

方法（2）

化合物（VII）或其盐可如下制备：使化合物（VI）或其盐与化合

物(Ⅶ)或其氨基活性衍生物或其盐反应。

化合物(Ⅶ)的合适的盐可参考对化合物(Ⅰ)所列举的盐。

化合物(Ⅶ)的合适的盐可参考对化合物(Ⅰ)所列举的盐。

该反应可以按与方法1基本相同的方式进行,因此该反应的反应方式和反应条件(如活性衍生物、溶剂、反应温度等)可参考方法1所述。

方法(3)

化合物(Ⅸ)或其盐可如下制备:使化合物(Ⅷ)或其盐进行氨基保护基的脱除反应。

化合物(Ⅷ)和(Ⅸ)的合适的盐可参考对化合物(Ⅰ)所列举的盐。

该反应按常规方法进行,如水解、还原等。

水解最好在碱或酸(包括路易斯酸)存在下进行。

合适的碱可包括无机碱和有机碱,如碱金属(如钠、钾等)、碱土金属(如镁、钙等)、其氢氧化物或碳酸盐或碳酸氢盐、胍、三烷基胺(如三甲基胺、三乙基胺等)、甲基吡啶、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯等。

合适的酸可包括有机酸(如甲酸、乙酸、丙酸、三氯乙酸、三氟乙酸等)、无机酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸、氯化氢、溴化氢、氟化氢等)以及酸成盐化合物(如吡啶盐酸盐等)。

用路易斯酸例如三卤乙酸(如三氯乙酸、三氟乙酸等)等进行的脱除反应,最好在阳离子捕获剂(如苯甲醚、苯酚等)存在下进行。

该反应通常在溶剂中进行,溶剂的例子有水、醇(如甲醇、乙醇

等)、二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、四氢呋喃、它们的混合物, 以及对
该反应没有不利影响的任何其它溶剂。也可用液态的碱或酸作溶剂。
反应温度并不关键, 该反应通常在冷却至加热下进行。

适于脱除反应的还原方法可包括化学还原和催化还原。

适用于化学还原的还原剂为金属(如锡、锌、铁等)或金属化合物(如氯化铬、乙酸铬等)和有机或无机酸(如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸等)的组合。

适用于催化还原的催化剂为常规催化剂, 例如铂催化剂(如铂片、海绵铂、铂黑、胶体铂、氧化铂、铂丝等)、钯催化剂(如海绵钯、钯黑、氧化钯、铂/碳、胶体钯、钯/硫酸钡、钯/碳酸钡等)、镍催化剂(如还原镍、氧化镍、阮内镍等)、钴催化剂(如还原钴、阮内钴等)、铁催化剂(如还原铁、阮内铁等)、铜催化剂(如还原铜、阮内铜、Ullman 铜等)等。

该还原反应通常在对该反应没有不利影响的常规溶剂中进行, 溶剂的例子有水、甲醇、乙醇、丙醇、N, N-二甲基甲酰胺、或它们的混合物。此外, 如果上述用于化学还原的酸为液态, 它们也可以作为溶剂使用。另外, 适用于催化还原的溶剂可以是上述溶剂及其它常规溶剂, 如乙醚、二噁烷、四氢呋喃等或它们的混合物。

该还原反应的反应温度并不关键, 该反应通常在冷却至加热下进行。

方法(4)

化合物(Ⅱ)或其盐可如下制备: 使化合物(Ⅰ)或其盐与化合物(X)或其羧基活性衍生物或其盐反应。

化合物(X)的合适的盐可参考对化合物(Ⅰ)所列举的盐。

化合物(Ⅱ)的合适的盐可参考对化合物(Ⅰ)所列举的盐。

该反应可按与方法1基本相同的方式进行，因此该反应的反应方式和反应条件(如活性衍生物、溶剂、反应温度等)可参考方法1所述。

方法(5)

化合物(Ⅱ)或其盐可如下制备：使化合物(Ⅱ)或其盐进行氨基保护基的脱除反应。

该反应可以按与方法(3)基本相同的方式进行，因此该反应的反应方式和反应条件(如碱、酸、还原剂、催化剂、溶剂、反应温度等)可参考方法(3)所述。

由上述方法制得的化合物可以用常规方法例如粉碎、重结晶、柱层析、再沉淀等来分离纯化。

应该注意，化合物(Ⅰ)和其它化合物由于含有不对称碳原子而可能包括一种或更多种立体异构体，所有这些异构体及其混合物都包括在本发明的范围内。

目的化合物(Ⅰ)及其可药用的盐具有药理活性，例如速激肽拮抗作用，特别是P物质拮抗作用、神经激肽A拮抗作用或神经激肽B拮抗作用，因此可用于治疗或预防速激肽介导的疾病，特别是P物质介导的疾病，例如：呼吸系统疾病，如哮喘、支气管炎、鼻炎、咳嗽、咳痰等；眼科病，如结膜炎、春季结膜炎等；皮肤病，如接触性皮炎、特应性皮炎、荨麻疹及其它湿疹样皮炎等；炎症，如风湿性关节炎、骨关节炎等；疼痛(如偏头痛、头痛、牙痛、肿瘤痛、背痛等)；等等。

另外，预计本发明的目的化合物(Ⅰ)可用于治疗或预防眼科病，

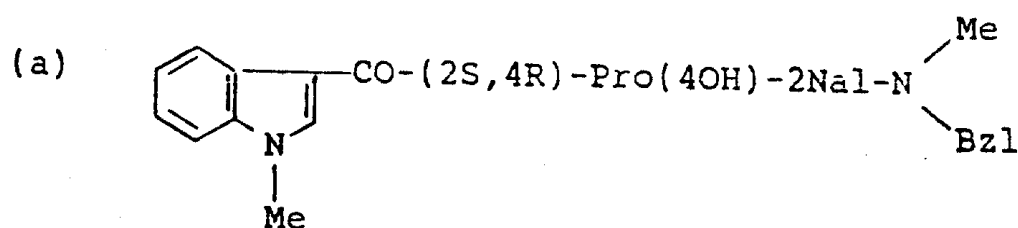
例如青光眼、眼色素层炎等；胃肠道疾病，例如溃疡、溃疡性结肠炎、应激性肠道综合症、食物过敏等；炎症，例如肾炎等；循环系统疾病，例如高血压、心绞痛、心力衰竭、血栓形成等；癫痫；强直性瘫痪；频尿；痴呆；阿尔茨海默氏病；精神分裂症；亨廷顿舞蹈病；类癌瘤综合症等，这些化合物还可用作免疫抑制剂。

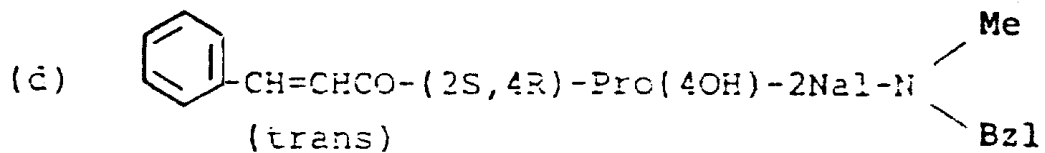
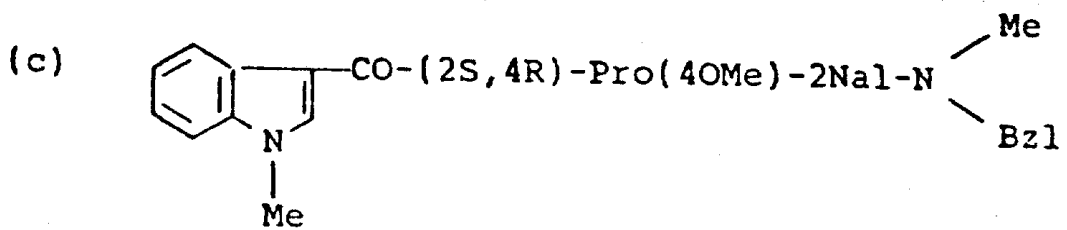
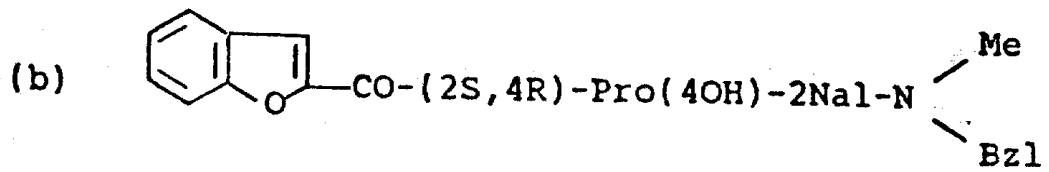
作治疗用时，本发明的化合物(I)及其可药用的盐可以以药物制剂的形式使用，制剂中含有一种作为活性成分的所述化合物，它与一种可药用的载体混合，载体的例子有适于口服、肠胃外服用、外用或吸入服用的有机或无机固体或液体赋形剂。该药物制剂可以是胶囊剂、片剂、糖锭剂、粒剂、溶液、悬浮剂、乳剂等。如果需要，这些制剂中可以含有辅助物质、稳定剂、润湿剂或乳化剂、缓冲剂和其它常用的添加剂。

尽管化合物(I)的剂量将随着患者的年龄和身体状况而变，但对治疗哮喘等疾病来说，可能有效的化合物(I)的平均单次剂量约为0.1 mg、1 mg、10 mg、50 mg、100 mg、250 mg、500 mg和1000 mg。一般来说，每天可服用的剂量在0.1 mg/人至约1,000 mg/人之间。

为说明目的化合物(I)的有效性，以下给出某些有代表性的化合物(I)的药理试验数据。

试验化合物：





(1) ^3H -P 物质受体结合试验

试验方法：

(a) 肺膜的粗制备

取雄性 Hartly 品系豚鼠去头处死。摘除气管和肺置于缓冲液 (0.25 M 蔗糖、50mM Tris-HCl pH7.5、0.1mM EDTA) 中用 Polytron (Kinematica) 匀浆。将匀浆液离心 (1000 × g, 10 分) 除去组织块, 将上清液离心 (14000 × g, 20 分) 得到沉淀。将沉淀再悬浮于缓冲液 (5mM Tris-HCl pH 7.5) 中, 用特氟隆匀浆器匀浆并离心 (14000 × g, 20 分), 得到的沉淀物称为粗膜部分。所得的沉淀物在使用前在 -70℃ 下贮存。

(b) ^3H -P 物质与膜制备物的结合

将冰冻粗膜部分融化并再悬浮于介质 1 (50mM Tris-HCl pH7.5、5mM MnCl₂、0.02% BSA、2 μ g/ml 抑糜蛋白酶、4 μ g/ml leupeptin、40 μ g/ml 杆菌肽)。将 ³H-P 物质 (1 nM) 与 100 μ l 膜制备物一起于 4℃ 下在介质 1 中保温 30 分钟, 终体积为 500 μ l。保温结束时, 将反应混合物用 Whatman GF/B 玻璃滤器 (使用前用 0.1% 聚乙烯亚胺预处理 3 小时) 快速抽气过滤。然后用 5 ml 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.5) 洗涤滤器四次。用 Packard 闪烁计数器 (Packard TRI-CARB 4530) 在 5ml Aquazol-2 中计数放射性。

试验结果:

试验化合物 (0.1 μ l / ml)	抑制 (%)
(a)	96
(b)	94
(c)	100
(d)	96

(2) 口服对 P 物质诱导的豚鼠支气管水肿的影响

试验方法:

给雄性 Hartley 豚鼠 (300-400g) 静脉注射含肝素 (200 IU/kg) 和 P 物质 (10 毫微摩尔/kg) 的伊文斯蓝溶液 (20 mg/kg)。将每个试验化合物 (100 mg/kg) 溶于二甲亚砜, 并在注射前 30 分钟给豚鼠口服。10 分钟后, 放血处死动物, 用 50 ml 盐水对肺进行灌注。剖出气管和支气管干, 于 37℃ 下在 0.5ml 1N KOH 溶液中溶解 6 小时, 用 4.5 ml 丙

酮-磷酸溶液(0.6N H₃PO₄:丙酮=5:13)提取后,在620nm处用比色法定量测定组织的伊文斯蓝含量。

试验结果:

试验化合物(100mg/kg)	抑制(%)
(a)	94
(b)	82
(c)	60
(d)	96

给出以下实施例用于详细说明本发明。

在这些实施例中,除IUPAC-IUB沿用的缩写外还采用了下列缩写。

Ac:乙酰基

Boc:叔丁氧羰基

BSA:双三甲硅基乙酰胺

Bzl:苄基

Bzl(o-F):邻氟苄基

Bzl(m-F):间氟苄基

Bzl(p-F):对氟苄基

HOBT:N-羟基苯并三唑

IPE:异丙醚

Me:甲基

1NaI:3-(1-萘基)丙氨酸

2NaI:3-(2-萘基)丙氨酸

NMM:N-甲基吗啉

4N-HCl / DOX : 4 N 氯化氢在 1, 4 - 二噁烷中的溶液

Ph : 苯基

Prⁱ : 异丙基

Pro(4 OH) : 4 - 羟基脯氨酸

Pro(4 O Me) : 4 - 氧基脯氨酸

TEA : 三乙胺

TFA : 三氟乙酸

THF : 四氢呋喃

WSC : 1 - 乙基 - 3 - (3 ' - 二甲氨基丙基) 碳化二亚胺

下表中给出了以下“制备”和“实施例”中所用的原料化合物和所得的目的化合物，其中原料化合物的结构式在前，目的化合物的结构式在后。

表

制备编号	结 构 式
1	H-2Nal-OH
	Boc-2Nal-OH
2	Boc-2Nal-OH
	Boc-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
3	Boc-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	HCl·H-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
4	HCl·H-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
5	Boc-(2S,4R)-Pro(4CH)-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	HCl·H-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
6	H-1Nal-OH
	Boc-1Nal-OH
7-(1)	Boc-1Nal-OH
	Boc-1Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$

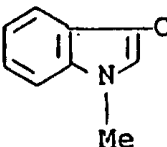
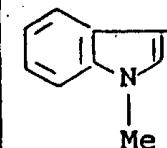
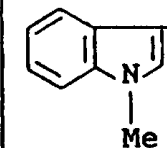
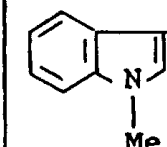
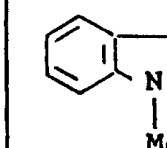
制备编号	结构式
7-(2)	Boc-2Nal-OH
	Boc-2Nal-NHBzl
7-(3)	Boc-2Nal-OH
	Boc-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{cases}$
7-(4)	Boc-2Nal-OH
	Boc-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{cases}$
7-(5)	Boc-2Nal-OH
	Boc-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (o-F)} \end{cases}$
7-(6)	Boc-2Nal-OH
	Boc-2Nal-NH(CH ₂) ₂ Ph
7-(7)	Boc-2Nal-OH
	Boc-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (p-F)} \end{cases}$
8	Boc-2Nal-OH
	Boc-2Nal-N $\begin{cases} (\text{CH}_2)_2\text{OH} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
9	Boc-2Nal-N $\begin{cases} (\text{CH}_2)_2\text{OH} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	Boc-2Nal-N $\begin{cases} (\text{CH}_2)_2\text{OAc} \\ \text{Bzl} \end{cases}$

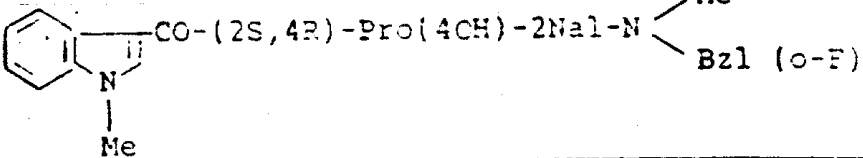
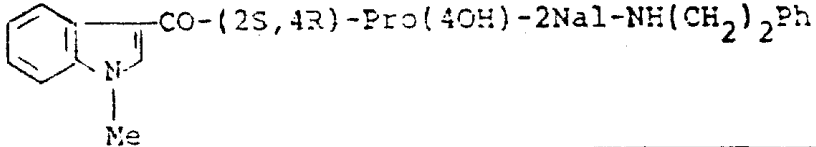
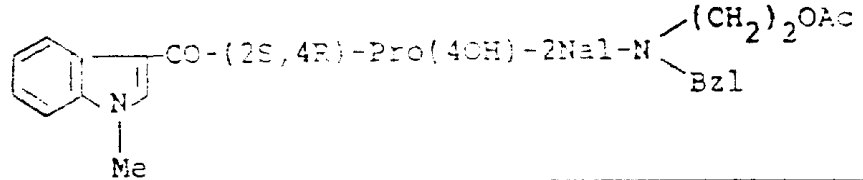
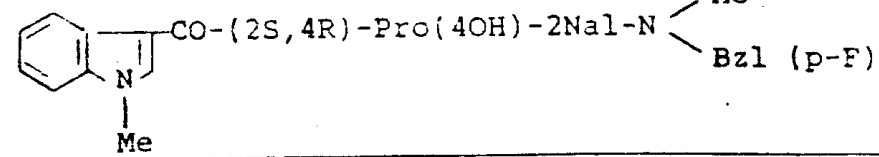
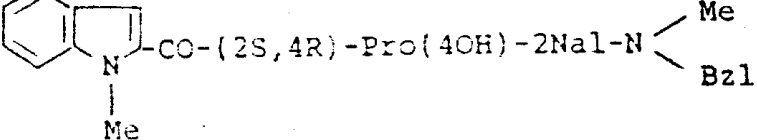
制备编号	结构式
10-(1)	Boc-1Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	HCl·H-1Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
10-(2)	Boc-2Nal-NHBzl
	HCl·H-2Nal-NHBzl
10-(3)	Boc-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{cases}$
	HCl·H-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{cases}$
10-(4)	Boc-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{cases}$
	HCl·H-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{cases}$
10-(5)	Boc-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (o-F)} \end{cases}$
	HCl·H-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (o-F)} \end{cases}$
10-(6)	Boc-2Nal-NH(CH ₂) ₂ Ph
	HCl·H-2Nal-NH(CH ₂) ₂ Ph
10-(7)	Boc-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (p-F)} \end{cases}$
	HCl·H-2Nal-N $\begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (p-F)} \end{cases}$

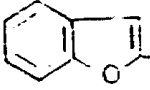
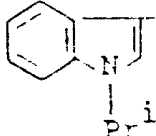
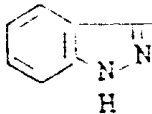
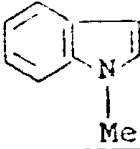
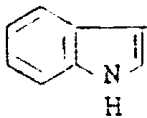
制备编号	结构式
10-(8)	$\text{Boc-2Nal-N} \begin{cases} (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{OAc} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	$\text{HCl}\cdot\text{H-2Nal-N} \begin{cases} (\text{CH}_2)_2\text{OAc} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
11-(1)	$\text{HCl}\cdot\text{H-2Nal-N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	$\text{Boc-(2S,4R)-Pro(4OMe)-2Nal-N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
11-(2)	$\text{HCl}\cdot\text{H-1Nal-N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	$\text{Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-1Nal-N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
11-(3)	$\text{HCl}\cdot\text{H-2Nal-NHBzl}$
	$\text{Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-NHBzl}$
11-(4)	$\text{HCl}\cdot\text{H-2Nal-N} \begin{cases} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{cases}$
	$\text{Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N} \begin{cases} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{cases}$
11-(5)	$\text{HCl}\cdot\text{H-2Nal-N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{cases}$
	$\text{Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{cases}$

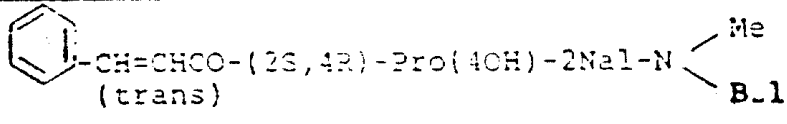
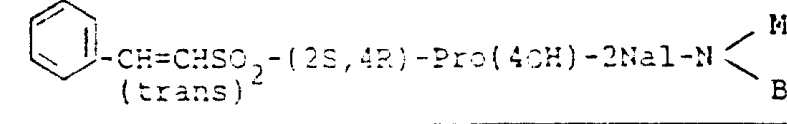
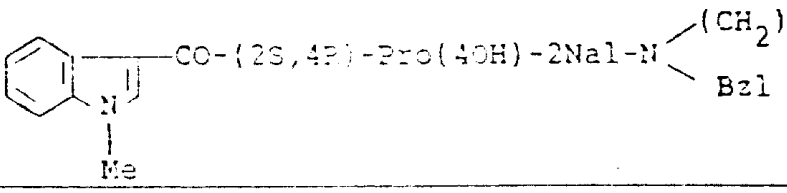
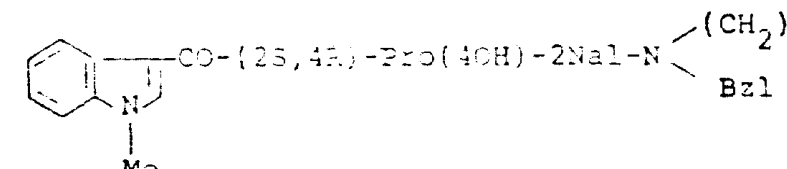
制备编号	结构式
11-(6)	$\text{HCl} \cdot \text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (o-F)} \end{cases}$
	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (o-F)} \end{cases}$
11-(7)	$\text{HCl} \cdot \text{H}-2\text{Nal}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
11-(8)	$\text{HCl} \cdot \text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (p-F)} \end{cases}$
	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (p-F)} \end{cases}$
11-(9)	$\text{HCl} \cdot \text{H}-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} (\text{CH}_2)_2\text{OAc} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} (\text{CH}_2)_2\text{OAc} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
12-(1)	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-1\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	$\text{HCl} \cdot \text{H}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-1\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
12-(2)	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{NHBzl}$
	$\text{HCl} \cdot \text{H}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{NHBzl}$
12-(3)	$\text{Boc}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{cases}$
	$\text{HCl} \cdot \text{H}-(2\text{S}, 4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{cases}$

制备编号	结构式
12-(4)	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl (m-F)} \end{matrix}$
	HCl·H-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl (m-F)} \end{matrix}$
12-(5)	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl (o-F)} \end{matrix}$
	HCl·H-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl (o-F)} \end{matrix}$
12-(6)	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-NH(CH ₂) ₂ Ph
	HCl·H-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-NH(CH ₂) ₂ Ph
12-(7)	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl (p-F)} \end{matrix}$
	HCl·H-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl (p-F)} \end{matrix}$
12-(8)	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N $\begin{matrix} \diagup (\text{CH}_2)_2\text{OAc} \\ \diagdown \text{Bzl} \end{matrix}$
	HCl·H-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N $\begin{matrix} \diagup (\text{CH}_2)_2\text{OAc} \\ \diagdown \text{Bzl} \end{matrix}$
13	Boc-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl} \end{matrix}$
	TFA·H-(2S,4R)-Pro(4OH)-2Nal-N $\begin{matrix} \diagup \text{Me} \\ \diagdown \text{Bzl} \end{matrix}$

实施例 编号	结 构 式
1	$\text{HCl} \cdot \text{H} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	 $\text{CO} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
2-(1)	$\text{HCl} \cdot \text{H} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 1\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	 $\text{CO} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 1\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
2-(2)	$\text{HCl} \cdot \text{H} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{NHBzl}$
	 $\text{CO} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{NHBzl}$
2-(3)	$\text{HCl} \cdot \text{H} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{cases}$
	 $\text{CO} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \end{cases}$
2-(4)	$\text{HCl} \cdot \text{H} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{cases}$
	 $\text{CO} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (m-F)} \end{cases}$

实施例 编号	结构式
2-(5)	$\text{HCl} \cdot \text{H} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (o-F)} \end{cases}$
	
2-(6)	$\text{HCl} \cdot \text{H} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
	
2-(7)	$\text{HCl} \cdot \text{H} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} (\text{CH}_2)_2\text{OAc} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	
2-(8)	$\text{HCl} \cdot \text{H} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl (p-F)} \end{cases}$
	
3	$\text{TFA} \cdot \text{H} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bz} \end{cases}$
	

实施例 编号	结构式
4-(1)	$\text{TFA}\cdot\text{H}-(2\text{S},4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	 $\text{CO}-(2\text{S},4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
4-(2)	$\text{TFA}\cdot\text{H}-(2\text{S},4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	 $\text{CO}-(2\text{S},4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
4-(3)	$\text{TFA}\cdot\text{H}-(2\text{S},4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	 $\text{CO}-(2\text{S},4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
5	$\text{Boc}-(2\text{S},4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OMe})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	 $\text{CO}-(2\text{S},4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OMe})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
6	$\text{TFA}\cdot\text{H}-(2\text{S},4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	 $\text{CO}-(2\text{S},4\text{R})-\text{Pro}(4\text{OH})-2\text{Nal}-\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$

实施例 编号	结构式
7	$\text{TFA} \cdot \text{H} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	
8	$\text{TFA} \cdot \text{H} - (2\text{S}, 4\text{R}) - \text{Pro}(4\text{OH}) - 2\text{Nal} - \text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Bzl} \end{cases}$
	
9	
	

制备 1

将原料化合物 (2.0 g) 悬浮于水 (30 ml) 和丙酮 (30 ml) 的混合溶剂中形成悬浮混合物, 在冰冷却下向其中加入三乙胺 (1.94 ml)。向该溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (2.43 g) 在丙酮 (10 ml) 中的溶液, 并在同样温度下搅拌该溶液 2 小时, 再在室温下搅拌 2 小时, 在此期间加入二碳酸二叔丁酯 (0.4 g)。除去丙酮后, 加入水 (50 ml), 并将该水溶液用乙酸乙酯洗涤一次。然后加入 6 N 盐酸把水层酸化至 pH 2, 并用乙酸乙酯萃取。萃

取液用氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥。蒸发后，残渣用异丙醚和正己烷的混合溶剂进行结晶，过滤收集并干燥，得到目的化合物 (2.46 g)。

mp : 91-93°C

IR (液体石蜡) 3390, 1720, 1690, 1520, 1274, 1250, 1170 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.28 (9H, s), 3.00 (1H, d of ABq, $J=13.7\text{Hz}$ 和 10.1Hz), 3.20 (1H, d, of ABq, $J=13.7\text{Hz}$ 和 4.7Hz), 4.20 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.4-7.6 (3H, m), 7.7-7.9 (1H, m)

制备 2

向原料化合物 (1.34 g)、N-甲基苄胺 (0.49 ml) 和 HOBT (0.51 g) 在二氯甲烷 (30 ml) 中的冰冷溶液中加入 WSC·HCl (0.95 g)。将该溶液在同样温度下搅拌 1 小时，再在室温下搅拌过夜。蒸发后，反应混合物用乙酸乙酯萃取，有机层依次用水、碳酸氢钠水溶液、0.5 N 盐酸、水和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥。蒸发得到油状目的化合物 (1.74 g)。

IR (CHCl_3) : 3300, 1710, 1640, 1490, 1170 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.22 和 1.32 (9H, s), 2.76 和 2.87 (3H, s), 2.9-3.2 (2H, m), 4.6-4.8 (3H, m), 6.9-8.0 (13H, m)

制备 3

向原料化合物 (1.74 g) 在二氯甲烷 (17 ml) 中的冰冷溶液中加入 4N-HCl / DOX (17 ml)。将该溶液在同样温度下搅拌 5 分钟。然后移走冷却浴并将溶液在室温下搅拌半小时，在此期

间向溶液中加入4N-HCl / DOX (8.4 ml)。蒸发后,残渣用异丙醚研制,过滤收集,用氢氧化钠真空干燥,得到目的化合物 (1.54 g)。

mp : 141-145°C

IR(液体石蜡) 3320, 2700, 1660, 1605, 1580, 1495,
1280 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.65 和 2.71 (3H, s), 3.1-3.4 (2H, m), 4.09, 4.59 和 4.35, 4.56 (2H, two sets of ABq, $J=16.2\text{Hz}$ 和 14.9Hz respectively), 4.7-4.8 (1H, m), 7.0-7.25 (5H, m), 7.35-7.6 (3H, m), 7.8-8.0 (4H, m), 8.51 (3H, s)

制备 4

将原料化合物 (1.5 g)、Boc-(2S, 4R)-Pro(4OH)-OH (0.98g) 和 HOBT (0.57g) 于二氯甲烷 (40 ml) 和二甲基甲酰胺 (5 ml) 的混合溶剂中的冰冷的溶液中加入WSC (0.77 ml)。将该溶液在同样温度下搅拌一小时,再在室温下搅拌过夜。蒸发后,反应混合物用乙酸乙酯萃取,有机层依次用碳酸氢钠水溶液、水、0.5 N 盐酸、水和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥。蒸发后,残渣在硅胶柱 (75 g) 上纯化,用氯仿和甲醇 (50 : 1) 混合溶剂洗脱,得到无定形固体状的目的化合物 (1.74 g)。

IR (CHCl₃) : 3320, 3250, 1690 (sh), 1680, 1640,
1500, 1160 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.19 和 1.39 (9H, s), 1.75-2.05 (2H, m), 2.5-2.9 (3H, m), 3.0-3.5 (4H, m), 4.1-5.2 (6H, m), 6.95-7.3 (5H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 7.75-7.95 (4H, m), 8.6-8.7 (1H, m)

制备 5

向原料化合物 (1.07 g) 在二氯甲烷 (11 ml) 中的冰冷溶液中加入 4N-HCl / DOX (8.2 ml)。将该溶液在同样温度下搅拌 5 分钟, 再在室温下搅拌 5 5 分钟。蒸发后, 残渣用异丙醚研制, 过滤收集, 干燥后得到目的化合物 (0.90 g)。

IR (液体石蜡) 3330, 2700, 1670 (sh), 1640, 1550 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.7-1.9 (1H, m), 2.2-2.4 (1H, m),
2.78 和 2.85 (3H, s), 3.0-3.4 (4H, m),
4.2-4.6 (4H, m), 5.0-5.2 (1H, m), 5.55-5.6 (1H,
m), 6.9-8.0 (13H, m), 9.24 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

制备 6

按与制备 1 类似的方式制得目的化合物。

mp : 90-91°C

IR (液体石蜡) 3370, 1730, 1660, 1400, 1250, 1165 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.28 (9H, s), 3.20 (1H, dd,

$J=24.4\text{Hz}$ 和 10.4Hz), 3.59 (1H, dd, $J=17.8\text{Hz}$ 和
 3.9Hz), 4.16-4.27 (1H, m), 7.26 (1H, d,
 $J=8.4\text{Hz}$), 7.38-8.13 (7H, m), 12.75 (1H, br s)

制备 7

按与制备 2 类似的方式制得目的化合物。

(1) IR (CHCl_3) : 3310, 2995, 1705, 1640, 1490, 1365,
1250 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.21 和 1.34 (9H, s), 2.53 和
2.71 (3H, s), 3.3-3.45 (2H, m), 4.2-4.55 (2H,
m), 4.75-4.95 (1H, m), 6.95-8.2 (13H, m)

- (2) mp : 161-163°C
 IR(液体石蜡) 3360, 1650, 1660, 1530, 1305, 1245,
 1185 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.28 (9H, s), 2.99 (1H, dd,
 J=13.1Hz 和 9.2Hz), 3.14 (1H, dd, J=13.1Hz 和
 5.5Hz), 4.2-4.4 (3H, m), 7.05-7.25 (6H, m),
 7.4-7.55 (3H, m), 7.7-7.9 (4H, m), 8.45 (1H, t,
 J=5.8Hz)
 MASS : M^{+1} 404
- (3) IR (CHCl_3) : 3450, 3310, 1705, 1635, 1605, 1365 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.1-1.35 (9H, m), 2.55-3.0 (4H,
 m), 2.77 和 2.84 (3H, s), 3.2-3.7 (2H, m),
 4.5-4.7 (1H, m), 7.05-7.95 (13H, m)
- (4) IR (CHCl_3) : 3320, 1705, 1640, 1595 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.15-1.4 (9H, m), 2.75-3.2 (5H,
 m), 4.3-4.85 (3H, m), 6.8-7.65 (8H, m),
 7.7-7.9 (4H, m)
- (5) IR (CHCl_3) : 3450, 3320, 1710, 1640, 1590, 1365 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.1-1.4 (9H, m), 2.79 和 2.94
 (3H, s), 2.8-3.15 (2H, m), 4.45-4.85 (3H, m),
 6.8-7.6 (8H, m), 7.65-7.95 (4H, m)
- (6) mp : 122-123°C
 IR(液体石蜡) 3350, 1690, 1650, 1525, 1320, 1270 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.26 (9H, s), 2.66 (2H, t,
 J=7.0Hz), 2.8-3.1 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m),
 4.15-4.3 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=8.48Hz),
 7.15-7.35 (5H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 7.7-7.9 (4H,
 m), 7.95-8.1 (1H, m)
- (7) IR (CHCl_3) : 3470, 3330, 1710, 1645, 1610, 1370 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.15-1.4 (9H, m), 2.7-3.2 (5H,
 m), 4.35-4.85 (3H, m), 6.85-8.0 (12H, m)

制备 8

将原料化合物溶于二氯甲烷 (35 ml) 中, 并向该溶液中加入 NMM (0.90 ml)。将该溶液冷却至 $-22^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$, 并在该温度下向其中滴加溶于二氯甲烷 (2 ml) 中的氯甲酸异丁酯 (1.04 ml)。将该溶液搅拌 15 分钟, 在此期间保持温度为 $-25^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$ 。再把该溶液冷却至 -30°C , 一次加入溶于二氯甲烷 (3 ml) 中的 N-苄基乙醇胺 (1.21 g)。将该溶液搅拌 2 小时, 在此期间使温度升至 20°C 。浓缩后, 残渣用乙酸乙酯萃取, 有机层依次用水、碳酸氢钠溶液、水、0.5 N 盐酸和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。浓缩后, 粗产物在硅胶柱 (50 g) 上纯化, 先用氯仿洗脱, 再用氯仿和甲醇 (1.5%) 的混合溶剂洗脱, 得到目的化合物 (2.69 g)。

IR (CHCl_3): 3430, 3300, 1700, 1630 cm^{-1}

质谱: (m/e) 448

制备 9

在冰冷却下, 向原料化合物 (2.65 g) 和吡啶 (4.67 g) 在 THF (50 ml) 中的溶液中加入乙酰氯 (0.928 g)。加完后, 在同样温度下搅拌该混合物 1 小时。浓缩后, 残渣用乙酸乙酯萃取, 有机层依次用水、0.5 N 盐酸、碳酸氢钠溶液和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。浓缩得到油状目的化合物 (2.82 g)。

IR (CHCl_3): 3330, 1742, 1710, 1640 cm^{-1}

制备 10

按与制备 3 类似的方式制得目的化合物

- (1) IR(液体石蜡) 3495, 1645, 1625, 1510, 1495, 1265 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.2-3.45 (1H, m), 3.36 (3H, s),
3.87 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$ 和 4.3Hz), 4.28 (2H, s),
4.64 (1H, dd, $J=7.4\text{Hz}$ 和 4.4Hz), 6.75-8.15
(12H, m), 8.73 (2H, br s)
- (2) mp : 183-185°C
IR(液体石蜡) 3430, 1675, 1600, 1575, 1545, 1250,
1160, cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.26 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 4.1-4.25
(2H, m), 4.36 (1H, dd, $J=15.1\text{Hz}$ 和 6.4Hz),
6.9-7.2 (5H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 7.7-7.95 (4H,
m), 8.48 (3H, br s), 9.05 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$)
- (3) IR (CHCl_3) : 3500-3350, 1650, 1600, 1500 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.3-2.8 (5H, m), 3.05-3.70 (4H,
m), 4.55-4.7 (1H, m), 7.1-7.6 和 7.7-8.0 (12H,
m), 8.42 (3H, br s)
- (4) IR (CHCl_3) : 3420, 1785, 1655, 1640, 1620, 1595 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.67 和 2.71 (3H, s), 3.15-3.4
(2H, m), 4.05-4.85 (3H, m), 6.8-8.0 (11H, m),
8.51 (3H, br s)
- (5) IR (CHCl_3) : 3500-3350, 1785, 1655-1645, 1600, 1585,
1370 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.71 (3H, s), 3.1-3.4 (2H, m),
4.1-4.9 (3H, m), 6.85-8.0 (11H, m), 8.52 (3H, br
s)

(6) IR (CHCl₃) : 3450-3150, 1665, 1600, 1455, 1370
1120 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.45-2.7 (2H, m), 3.1-3.5 (4H
m), 4.07 (1H, t, J=6.7Hz), 7.05-7.6 (8H, m),
7.7-7.95 (4H, m), 8.38 (3H, br s), 8.7-8.8 (1H,
m)

(7) mp : 145°C (分解)

IR(液体石蜡) 3450, 1650, 1605, 1510, 1285, 1225 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.64 和 2.69 (3H, s), 3.1-3.4
(2H, m), 4.05-4.85 (3H, m), 6.85-7.1 和
7.35-8.0 (11H, m), 8.53 (3H, br s)

(8) IR (CHCl₃) : 3450-3370, 1740, 1650, 1600, 1365 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.89 和 1.96 (3H, s), 3.0-3.8
(6H, m), 3.9-4.9 (3H, m), 7.0-7.6 (8H, m),
7.7-8.0 (4H, m), 8.55 (2H, br s)

制备 1 1

按与制备 4 类似的方式制得目的化合物。

(1) IR (净油) : 3300, 1690, 1640 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.18 (s) 和 1.39 (s)(9H),
1.5-1.8 (1H, m), 1.9-2.3 (1H, m), 2.7-2.9 (3H,
m), 2.9-3.3 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.7-3.9
(1H, m), 4.0-5.2 (4H, m), 6.8-7.3 (5H, m),
7.3-7.6 (3H, m), 7.6-7.9 (4H, m), 8.4-8.5 (1H,
m)

(2) IR (CHCl₃) : 3420, 3300, 1680, 1630, 1520, 1490,
1400 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.32 和 1.41 (9H, s), 1.6-1.8
(1H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 2.44 和 2.66 和 2.74
(3H, m), 3.2-3.5 (4H, m), 4.15-4.60 和 4.9-5.3
(6H, m), 6.70-8.60 (13H, m)

- (3) mp : 205°C (分解)
IR(液体石蜡) 3400, 3350, 3280, 3100, 1680, 1645,
1570, 1540, 1290, 1170 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.08 和 1.34 (9H, s), 1.5-1.8
(1H, m), 1.8-2.05 (1H, m), 2.95-3.5 (4H, m),
4.05-4.4 和 4.45-4.8 和 4.9-5.0 (6H, m),
7.0-7.25 (5H, m), 7.35-7.5 (3H, m), 7.7-7.9 (4H,
m), 8.1-8.3 (1H, m), 8.5-8.6 (1H, m)
MASS : M^{+1} 517
- (4) IR (CHCl_3) : 3420, 3300, 1690-1670, 1630, 1370 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.1-1.25 和 1.3-1.5 (9H, m),
1.55-1.75 (1H, m), 1.75-2.0 (1H, m), 2.5-3.1 和
3.2-3.8 (11H, m), 4.0-4.25 (2H, m), 4.9-5.05
(2H, m), 7.05-7.6 和 7.6-7.9 (12H, m), 8.2-8.4
(1H, m)
- (5) IR (CHCl_3) : 3450-3250, 1700-1655, 1645, 1595 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.1-1.4 (9H, m), 1.55-1.75 (1H,
m), 1.8-2.0 (1H, m), 2.7-3.5 (7H, m), 4.1-5.2
(6H, m), 6.7-7.3 和 7.4-7.6 和 7.7-7.9 (11H,
m), 8.4-8.5 (1H, m)
- (6) IR (CHCl_3) : 3450-3300, 1690-1630, 1640, 1370,
1160 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.1-1.45 (9H, m), 1.6-1.8 (1H,
m), 1.85-2.05 (1H, m), 2.7-3.5 (7H, m), 4.1-4.7
和 4.9-5.2 (6H, m), 6.7-7.9 (11H, m), 8.35-8.5
(1H, m)
- (7) mp : 202-203°C
IR(液体石蜡) 3360, 3270, 3070, 1665, 1635, 1535,
1420, 1285, 1170 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.07 和 1.40 (9H, s), 1.5-1.75
(1H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 2.55-2.7 (2H, m),
2.9-3.4 (6H, m), 4.0-4.2 和 4.25-4.65 (3H, m),
4.93 (1H, dd, $J=9.78\text{Hz}$ 和 6.43Hz), 7.1-7.55 和
7.65-8.2 (14H, m)

(8) IR (CHCl_3) : 3450-3300, 1690-1670, 1640, 1370,
1160 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.0-1.5 (9H, m), 1.6-1.8 (1H, m),
1.85-2.05 (1H, m), 2.7-2.9 (3H, m), 3.0-3.5 (4H,
m), 4.1-5.2 (6H, m), 6.8-7.05 和 7.4-7.95 (11H,
m), 8.35-8.5 (1H, m)

(9) IR (CHCl_3) : 3450-3430, 1740, 1695-1680, 1365,
1160 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.1-1.5 (9H, m), 1.5-1.75 (1H,
m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.9-3.9 (8H, m), 3.9-5.2
(6H, m), 6.95-8.0 (12H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

制备 1 2

按与制备 5 类似的方式制得目的化合物。

(1) IR (CHCl_3) : 3350-3200, 3050, 1685, 1645-1630, 1550,
1495, 1450 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.60-1.90 (1H, m), 2.15-2.40 (1H,
m), 2.39 和 2.69 (3H, m), 3.0-3.6 (4H, m),
4.1-4.5 和 5.1-6.75 (6H, m), 6.9-8.35 和
9.3-9.4 (12H, m), 8.71 (1H, br s), 10.18 (1H, br
s)

(2) mp : 250°C (分解)

IR(液体石蜡) 3300, 2700, 1665, 1650, 1560, 1295,
1255 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.75-1.95 (1H, m), 2.25-2.4 (1H,
m), 3.0-3.5 (4H, m), 4.15-4.45 (4H, m), 4.65-4.8
(1H, m), 5.52 (1H, br s), 7.0-7.2 (5H, m),
7.45-7.55 (3H, m), 7.75-7.9 (4H, m), 8.56 (1H,
br s), 8.74 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 9.04 (1H, d,
 $J=8.1\text{Hz}$), 9.83 (1H, br s)

- (3) IR (CHCl₃) : 3400-3200, 1680, 1630 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.7-1.9 (1H, m), 2.2-2.4 (1H, m),
 2.5-2.75 (2H, m), 2.79 和 2.83 (3H, s),
 2.95-3.2 和 3.2-4.7 (6H, m), 4.2-4.45 和
 4.9-5.1 (4H, m), 7.05-7.55 和 7.65-8.0 (12H,
 m), 8.6 (1H, br s), 9.1-9.25 (1H, m), 9.97 (1H,
 br s)
- (4) IR (CHCl₃) : 3400-3200, 1680, 1640, 1590 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.7-1.9 (1H, m), 2.2-2.4 (1H, m),
 2.78 和 2.88 (3H, m), 3.0-3.4 (4H, m), 4.2-4.75
 和 5.0-5.2 和 5.5-5.7 (6H, m), 6.8-7.95 (11H,
 m), 8.6 (1H, br s), 9.26 (1H, d, J=7.6Hz), 9.95
 (1H, br s)
- (5) IR (CHCl₃) : 3350-3200, 1620, 1640, 1550 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.7-1.9 (1H, m), 2.2-2.4 (1H, m),
 2.8 和 2.92 (3H, s), 3.0-3.5 (4H, m), 4.2-4.85
 和 5.0-5.2 (6H, m), 6.7-7.95 (11H, m), 8.6 (1H,
 br s), 9.26 (1H, d, J=7.72Hz), 10.05 (1H, br s)
- (6) mp : 259-261°C
 IR(液体石蜡) 3300, 2700, 1670, 1645, 1555, 1290,
 1250 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.7-1.9 (1H, m), 2.25-2.4 (1H,
 m), 2.65 (2H, t, J=7.12Hz), 2.9-3.45 (6H, m),
 4.2-4.7 (3H, m), 5.54 (1H, d, J=2.91Hz),
 7.1-7.55 和 7.7-7.9 (12H, m), 8.5-8.7 (2H, m),
 8.97 (1H, d, J=8.24Hz), 9.9 (1H, s)
- (7) IR (CHCl₃) : 3400-3220, 1680, 1640, 1610, 1225 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.75-1.9 (1H, m), 2.2-2.4 (1H,
 m), 2.75 和 2.84 (3H, s), 3.0-3.4 (4H, m),
 4.2-4.65 和 5.1-5.7 (6H, m), 6.8-7.1 和
 7.3-7.95 (11H, m), 8.62 (1H, br s), 9.25 (1H, d,
 J=7.47Hz), 9.93 (1H, br s)

(8) IR (CHCl_3) : 3320-3180, 1740, 1685, 1640, 1365 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.7-2.0 (4H, m), 2.1-2.4 (1H, m),
3.0-3.7 和 4.0-4.2 (8H, m), 4.25-5.7 (6H, m),
7.0-8.0 (12H, m), 8.6 (1H, br s), 9.2-9.35 (1H,
m), 9.94 (1H, br s)

制备 13

在冰冷却下, 向原料化合物 (10.0 g) 在二氯甲烷 (20 ml) 中的溶液中加入三氟乙酸 (50 ml)。将该溶液在同样温度下搅拌半小时, 并真空蒸发。加入乙醚 (50 ml) 使残渣结晶, 过滤, 用乙醚洗涤, 干燥后得到目的化合物 (9.26 g)。

mp : 157°-159°C

IR(液体石蜡) 3400, 3330, 3150, 1670, 1625, 1565,
1495, 1200 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.7-1.95 (1H, m), 2.2-2.45 (1H, m),
2.79 和 2.87 (3H, s), 3.0-3.4 (4H, m), 4.2-4.7
和 5.0-5.15 (6H, m), 6.9-8.0 和 9.15-9.3 (12H,
m), 8.65 (1H, br s), 9.71 (1H, br s)

实施例 1

向 1-甲基咪唑-3-羧酸 (0.33 g)、原料化合物 (0.88 g) 和 HOBT (0.25 g) 的冰冷溶液中加入 WSC (0.34 ml)。将该溶液在同一温度下搅拌 1 小时, 再在室温下搅拌过夜。蒸发后, 反应混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层依次用碳酸氢钠水溶液、水、0.5 N 盐酸、水和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。蒸发后, 残渣在硅胶柱 (50 g) 上纯化, 用氯仿和甲醇 (50:1) 的混合溶剂洗脱。收集含所要化合物的级分并蒸发。然后用乙酸乙酯使残渣结晶, 过滤收集, 干燥后得到目的化合物

(0.66g).

mp : >115°C (分解)

IR(液体石蜡) 3430, 3300, 1656, 1640, 1600, 1574,
1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.7-2.2 (2H, m), 2.71 和 2.80
(3H, s), 3.0-3.25 (2H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.85
(3H, s), 3.8-4.0 (1H, m), 4.2-4.55 (3H, m),
4.65-4.8 (1H, m), 5.0-5.2 (2H, m), 6.9-7.3 (7H,
m), 7.4-7.55 (4H, m), 7.7-7.9 (5H, m), 8.08 (1H,
d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.5-8.6 (1H, m)

元素分析计算值 $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C 72.27, H 6.31, N 9.23

实验值 · C 72.17, H 6.42, N 9.04

实施例 2

按与实施例 1 类似的方式制得目的化合物。

(1) IR (CHCl_3) : 3420-3300, 3005, 1645, 1630, 1595,
1530, 1470, 1370 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.6-1.9 (1H, m), 1.9-2.15 (1H,
m), 2.42 和 2.63 (3H, s), 3.35-4.0 (4H, m),
3.87 (3H, s), 4.2-4.4 (3H, m), 4.6-5.3 (3H, m),
6.7-8.15 (17H, m), 8.54 (1H, br s)

(2) mp : 213-215°C

IR(液体石蜡) 3280, 1660, 1635, 1590, 1570, 1535,
1340, 1250, 1225 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.65-1.85 (1H, m), 1.85-2.05 (1H,
m), 3.0-3.4 (2H, m), 3.6-4.4 (5H, m), 3.86 (3H,
s), 4.5-4.7 (2H, m), 5.04 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$),
7.0-7.3 (7H, m), 7.3-7.6 (4H, m), 7.7-8.0 (5H,
m), 8.09 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.2-8.45 (2H, m)

(3) mp : 130-134°C

IR(液体石蜡) 3400, 3270, 3070, 1650, 1630, 1600,
1565, 1535, 1320 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.7-1.9 (1H, m), 1.9-2.1 (1H, m),
2.5-2.7 (2H, m), 2.72 和 2.78 (3H, s), 2.9-3.7
(6H, m), 3.84 (3H, m), 4.15-4.3 (1H, m), 4.6-4.8
(1H, m), 4.95-5.05 (2H, m), 7.0-7.55 (11H, m),
7.75-7.9 (5H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 8.3-8.5 (1H,
m)

(4) mp : 129°C (分解)

IR(液体石蜡) 3420, 3290, 3060, 1655, 1625, 1600,
1560, 1535, 1320 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.7-1.9 (1H, m), 1.9-2.1 (1H, m),
2.71 和 2.82 (3H, s), 3.0-3.4 (2H, m), 3.6-3.7
(1H, m), 3.85 (3H, s), 3.8-4.0 (1H, m), 4.2-5.2
(6H, m), 6.8-8.1 (16H, m), 8.5-8.6 (1H, m)

(5) mp : 134-136°C

IR(液体石蜡) 3380, 3060, 1685, 1655, 1590, 1545,
1335, 1250 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.7-1.9 (1H, m), 1.9-2.1 (1H, m),
2.72 和 2.87 (3H, s), 3.1-3.45 (2H, m),
3.6-3.75 (1H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 3.85 (3H, s),
4.2-5.2 (6H, m), 6.8-8.2 (16H, m), 8.53 (1H, br
s)

(6) mp : 195-197°C

IR(液体石蜡) 3350, 3270, 3100, 1660, 1630, 1590,
1570, 1535, 1310, 1245 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.65-1.85 (1H, m), 1.85-2.0 (1H,
m), 2.45-2.6 (2H, m), 3.0-3.35 (4H, m), 3.65-4.1
(2H, m), 3.88 (3H, s), 4.25-4.6 (3H, m), 5.05
(1H, d, $J=3.13\text{Hz}$), 7.0-7.6 (11H, m), 7.45-8.05
(6H, m), 8.15-8.25 (2H, m)

(7) IR (CHCl_3) : 3450-3320, 1745, 1650-1635, 1375 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.7-1.9 (4H, m), 1.9-2.1 (1H, m),
3.0-4.1 (11H, m), 4.2-5.2 (6H, m), 6.9-7.95
(16H, m), 8.0-8.15 (1H, m), 8.5-8.65 (1H, m)

(8) mp : 105°C (分解)

IR (液体石蜡) 3450, 3270, 1665, 1640, 1605, 1575,
1535, 1510, 1245 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.7-1.9 (1H, m), 1.9-2.1 (1H, m),
2.68 和 2.80 (3H, m), 3.0-3.3 (2H, m), 3.6-4.0

(2H, m), 3.86 (3H, s), 4.2-5.15 (6H, m),

6.65-8.15 (16H, m), 8.4-8.6 (1H, m)

实施例 3

在室温下, 向 1-甲基咪唑-2-羧酸 (225 mg) 和 HOBT
(173 mg) 在二氯甲烷 (10 ml) 中的悬浮混合物中加入
WSC·HCl (246 mg)。将该溶液在同样温度下搅拌 1 小时。

在另一个反应器中, 将原料化合物 (700 mg) 溶于二氯甲烷
(10 ml) 中, 在冰冷却下向该溶液中加入 TEA (0.20 ml)。
将该溶液在室温下搅拌 15 分钟后, 向其中加入前面的溶液。将该溶
液搅拌 6 小时, 向其中加入 TEA (0.05 ml), 并搅拌过夜。浓
缩后, 残余物用乙酸乙酯萃取, 有机层依次用饱和碳酸氢钠溶液、水、
0.5 N 盐酸和氯化钠溶液洗涤, 并用硫酸镁干燥。浓缩后, 加入丙
酮使残余物结晶, 过滤, 用丙酮洗涤, 于 40°C 下真空干燥, 得到目
的化合物 (0.47 g)。

mp : 183.0-184.0°C

IR(液体石蜡) 3350, 3275, 3110, 1670, 1640, 1577,
1530, 1495, 1465, 1355, 1340, 1318, 813, 735,
693 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.65-2.20 (2H, m), 2.730, 2.822
(3H, s), 3.00-3.40 (2H, m), 3.50-3.95 (2H, m),
3.756, 3.827 (3H, s), 4.05-5.20 (6H, m),
6.05-7.90 (17H, m), 8.50-8.65 (1H, m)

元素分析计算值 $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$:

C 73.45, H 6.16, N 9.52

实验值 C 73.44, H 6.17, N 9.50

实施例 4

按与实施例 3 类似的方式制得目的化合物。

(1) IR (CHCl_3) : 3300, 3000, 1630, 1560, 1450, 1420 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.7-1.9 (1H, m), 2.2-2.4 (1H, m),
2.6-2.8 (3H, m), 3.0-3.3 (2H, m), 3.36 (1H, m),
3.67 (1H, m), 3.8-5.2 (6H, m), 6.8-7.9 (17H, m),
8.65-8.85 (1H, m)

(2) mp : 111-114°C

IR(液体石蜡) 3420, 3280, 1655, 1630, 1600, 1530,
1225 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.51 (6H, br s), 1.7-2.1 (2H, m),
2.7-2.9 (3H, m), 3.0-3.3 (2H, m), 3.6-3.75 (1H,
m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.55 (3H, m), 4.7-5.2
(4H, m), 6.9-7.3 (7H, m), 7.4-7.95 (9H, m) 8.07
(1H, m), 8.55 (1H, m)

元素分析计算值 $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$:

C 74.00, H 6.54, N 9.08

实验值 : C 73.53, H 6.48, N 8.95

(3) mp : 219-222°C

IR(液体石蜡) 3460, 3250, 3100, 1678, 1640, 1570 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.8-2.1 (2H, m), 2.6-2.9 (3H, m)
3.1-3.3 (2H, m), 3.7-4.2 (2H, m), 4.2-4.8 (3H, m), 5.0-5.4 (3H, m), 6.7-7.9 (15H, m), 8.2 (1H, m), 8.65 (1H, m), 13.6 (1H, br s)

实施例 5

依次按与制备 5 和实施例 1 类似的方式制得目的化合物。

IR(液体石蜡) 3300, 1635, 1610, 1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.7-2.0 (1H, m), 2.0-2.3 (1H, m),

2.71 (s) 和 2.81 (s) (3H), 2.9-3.3 (2H, m),
3.13 (s) 和 3.15 (s) (3H), 3.7-4.0 (6H, m),
4.3-4.7 (3H, m), 4.9-5.2 (1H, m), 6.8-7.3 (7H, m),
7.3-7.6 (4H, m), 7.6-8.0 (5H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 8.4-8.7 (1H, m)

实施例 6

向原料化合物 (0.5 g) 在二氯甲烷 (15 ml) 中的冰冷溶液中, 依次加入 BSA (0.68 ml) 和吡啶-3-碳酰氯 (0.20 g)。将该溶液在同一温度下搅拌 1 小时, 在此期间向该溶液中分三份 (0.20 g、0.08 g 和 0.20 g) 加入吡啶-3-碳酰氯, 还加入 BSA (0.3 ml)。浓缩后, 将残余物溶于 THF (10 ml) 中, 并在冰冷却下加入 1 N 盐酸 (1 ml)。将该溶液在同一温度下搅拌 15 分钟, 浓缩后, 残余物用乙酸乙酯萃取。有机层依次用碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。残余物在硅胶上进行柱层析纯化, 先用乙酸乙酯洗脱, 再用氯仿、甲醇和乙酸乙酯 (4 : 1 : 1) 的混合溶液洗脱, 得到无

定形固体状的目的化合物(0.28g)。

IR(液体石蜡) 3275, 1630, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.65-2.00 (2H, m), 2.708, 2809
(3H, s), 3.00-3.25 (2H, m), 3.60-4.00 (2H, m),
4.20-5.20 (6H, m), 6.80-8.10 (17H, m), 8.40-8.60
(1H, br s), 11.60 (1H, s)

实施例7

在冰冷却下, 向原料化合物(1.0g)在二氯甲烷(20ml)中的悬浮混合物中加入TEA(0.51ml)和肉桂酰氯(0.31g)。将该溶液在同一温度下搅拌3小时, 再在室温下搅拌过夜。蒸发后, 反应混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层依次用碳酸氢钠水溶液、水、0.5N盐酸、水和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。蒸发后, 残余物在硅胶柱(50g)上纯化, 用氯仿和甲醇(40:1)的混合溶剂洗脱。收集含所要化合物的级分并蒸发。然后用异丙醚使残余物结晶, 过滤收集, 干燥后得到目的化合物(0.66g)。

IR (CHCl_3) : 3400, 3300, 3000, 1640, 1600, 1545,
1495, 1450, 1420 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.6-2.3 (2H, m), 2.6-2.9 (3H, m),
2.9-3.3 (2H, m), 3.5-3.9 (2H, m), 4.2-5.2 (6H,
m), 6.65-7.9 (19H, m), 8.45-8.6 and 8.9-9.05
(1H, m)

实施例8

按与实施例7类似的方式制得目的化合物。

IR (CHCl₃) : 3400, 1635, 1510, 1490, 1450, 1340,
1145 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.6-1.8 (1H, m), 1.8-2.0 (1H, m),
2.77 和 2.86 (3H, s), 3.0-3.35 (3H, m),
3.45-3.65 (1H, m), 4.1-4.7 和 4.95-5.2 (6H, m),
6.95-7.9 (19H, m), 8.4-8.55 (1H, m)

实施例 9

向原料化合物 (0.72 g) 在甲醇 (15 ml) 中的冰冷溶液中加入 1 N 氢氧化钠溶液 (1.1 ml)。将该溶液于室温下搅拌 3 小时。浓缩后, 产物用乙酸乙酯萃取, 有机层依次用水和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后, 固体残余物用乙酸乙酯洗涤, 过滤并干燥, 得到目的化合物 (0.60 g)。

mp : 115°C (分解)

IR(液体石蜡) 3470, 3290, 1665, 1620, 1605, 1575,
1535, 1250 cm⁻¹