

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D227/06



[12] 发 明 专 利 说 明 书

C07D401/12 A61K 31/401

A61K 31/438 A61K 31/4427

A61P 43/00

[21] ZL 专利号 00119227.2

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1130347C

[22] 申请日 2000.4.30 [21] 申请号 00119227.2

[30] 优先权

[32] 1999. 5. 3 [33] FR [31] 9905601

[71] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 G·德 南特尤尔 P·格罗尼克

T·维比仁 A·鲁平

审查员 旭 昀

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

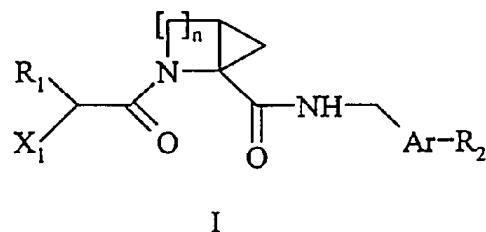
代理人 刘金辉

权利要求书 4 页 说明书 35 页

[54] 发明名称 2,3 - 亚甲基 - 氨基酸化合物, 它们的
制备方法和含有它们的药物组合物

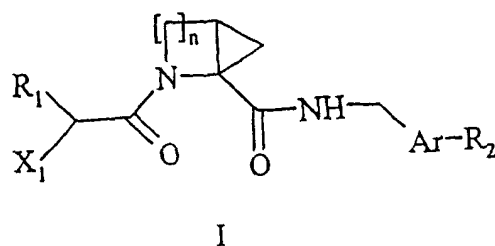
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物, 其异构体及其与
药学可接受酸或碱的盐: 其中 n 代表 2 或 3, R₁代
表任选被取代的烷基, 环烷基或任选被取代的苯
基, R₂代表氨基, 任选被取代的脒基, 任选被取代
的胍基, 或者任选被取代的异硫脲基, Ar 代表芳基
或杂芳基, X₁代表羟基或任选被取代的氨基。 本
发明还涉及药物。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 式(I)的化合物, 它们的异构体, 以及它们与药学可接受酸或碱的加成盐:



其中

n 代表 2 或 3,

R₁ 代表 (C₃-C₈) 环烷基, 苯基或者被一个或两个相同或不同的选自 CF₃, (C₃-C₈) 环烷基和苯基的基团非必要地取代的直链或支链 (C₁-C₆) 烷基,

R₂ 代表:

-氨基,

-胍基,

-胍基, 或者

-异硫脲基,

Ar 苯基或非必要地被直链或支链 (C₁-C₆) 烷基取代的吡啶基,

X₁ 代表羟基, 氨基或-NHR₃基团,

R₃ 代表炔丙基, 吗啉基羰基基团, 直链或支链 (C₁-C₆) 烷基磺酰基, 苄基磺酰基, 或者非必要地被下面的取代基取代的直链或支链 (C₁-C₆) 烷基:

—羧基, 非必要地被直链或支链 (C₁-C₆) 烷氧羰基基团取代的直链或支链 (C₁-C₆) 烷氧羰基,

—CONH₂基团,

-吗啉基或二氢咪唑基,

-氨基磺酰基,

-芳基, 或者

-吡啶基或喹啉基,

其中的“芳基”为苯基, 联苯基或萘基, 这些基团的每一个非必要地被一个或两个相同或不同的选自直链或支链 (C₁-C₆) 烷氧基, 羟基或羧基的基团取代。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 R_1 代表 (C_3-C_8) 环烷基或非必要地被取代的直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, 其中取代基的定义同权利要求 1。

3. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 R_2 代表氨基或脒基。

4. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 X_1 代表氨基或基团 $-NHR_3$, 其中 R_3 代表苄基磺酰基或者非必要地被取代的直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, 其中取代基的定义同权利要求 1。

5. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其是 1-[(2R)-3, 3-二苯基丙氨酰]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酰胺, 以及其与药学可接受酸的加成盐。

6. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其是 1-[N-羧甲基-(2R)-环己基甘氨酰]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酰胺, 以及其与药学可接受酸的加成盐。

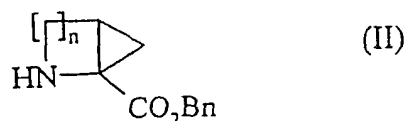
7. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其是 1-[(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酰胺, 以及其与药学可接受酸的加成盐。

8. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其是 1-[N-甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酰胺, 以及其与药学可接受酸的加成盐。

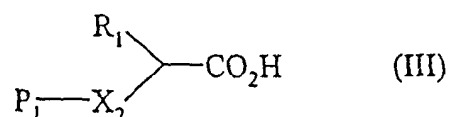
9. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其是 1-[(2R)-3, 3-二苯基丙氨酰]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酰胺, 以及其与药学可接受酸的加成盐。

10. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其是 1-[(2R)-3, 3-二环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酰胺, 以及其与药学可接受酸的加成盐。

11. 制备权利要求 1 的式(I)化合物的方法, 其特征在于使式(II)化合物:

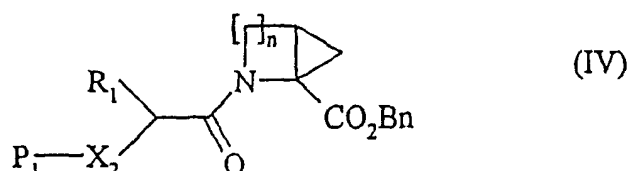


其中 n 如对于权利要求 1 的式(I)所定义和 Bn 代表苄基, 在肽偶联剂存在下与式(III)化合物反应:



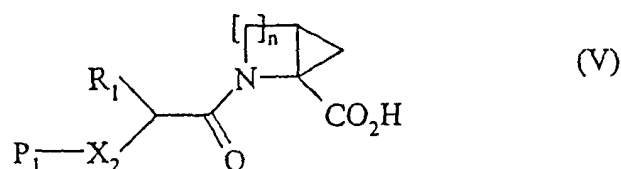
其中 R_1 如对于权利要求 1 的式 (I) 所定义, X_2 代表氧原子或 $-NH-$, 和 P_1 代表氨基官能保护基或羟基官能保护基。

得到式(IV)化合物:



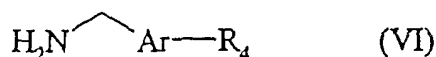
其中 n, R_i 如权利要求 1 的式 (I) 所定义, X_2, B_n 和 P_i 如上定义,

式(IV)化合物然后通过催化氢化或者通过水解转化为式(V)化合物:



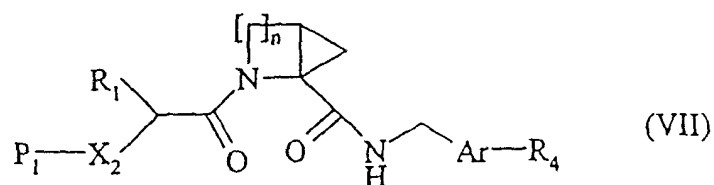
其中 n, R_1 如权利要求 1 的式 (I) 所定义, X_2 和 P_1 如上定义,

式(V)化合物然后在肽偶联剂存在下与式(VI)化合物反应



其中 Ar 如对于权利要求 1 的式(I)所定义和 R₄代表 R₂或者 R₂-P₂, R₂如对于权利要求 1 的式(I)所定义和 P₂代表氨基官能保护基

得到式(VII)化合物:



其中 n , R_1 和 Ar 如权利要求 1 的式 (I) 所定义, R_4 , X_2 和 P_1 如上定义,

式(VII)化合物然后通过一次或多次去保护,烷基化或还原性胺化反应转化为式(I)化合物,

非必要地, 纯化权利要求 1 的式(I)化合物, 非必要地, 将权利要求 1 的式(I)化合物分离为其异构体, 非必要地, 将式(I)化合物转化为药学可接受酸或碱的

加成盐。

12. 用作胰蛋白酶相关的丝氨酸蛋白酶抑制剂的药物组合物，含有与一种或多种药学可接受的惰性无毒载体混合的权利要求 1 的化合物作为活性成分。

13. 权利要求 12 的药物组合物用于制备胰蛋白酶相关的丝氨酸蛋白酶抑制剂的用途。

14. 权利要求 12 的药物组合物用于制备凝血酶抑制剂的用途。

2,3-亚甲基-氨基酸化合物, 它们的 制备方法和含有它们的药物组合物

技术领域

本发明涉及新的 2,3-亚甲基-氨基酸化合物, 它们的制备方法和含有它们的药物组合物, 以及它们作为胰蛋白酶相关的丝氨酸蛋白酶抑制剂的用途。

背景技术

丝氨酸蛋白酶之一, 凝血酶, 是凝固的关键酶, 并且尤其就其引起凝固级联的自扩增的显著能力来看, 其在静脉和动脉血栓形成病理中起中心作用 (F. Toti 等, Sang, Thrombose, Vaisseaux 1992, 4, 483-494 和 T.M. Reilly 等, Blood Coagulation and Fibrinolysis 1992, 3, 513-517)。

凝血酶的特异性和直接抑制作用比用肝素治疗更有效并且出血风险更小。现在确实存在凝血酶的直接抑制剂, 但是这样的肽物质的缺点在于当口服途径给药时它们是没有活性的。

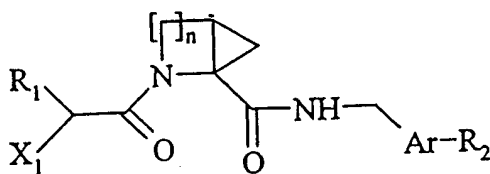
具有口服抗凝活性的模拟肽化合物已经在文献中有过描述。这些特别包括描述于专利说明书 EP293881, EP471651, EP615978 和 EP792883 中的硼酸化合物和描述于专利说明书 W09429336 和 W09523609 中的化合物。

因此, 目的在于提高已经在文献中描述的化合物的药效和选择性的新的丝氨酸蛋白酶抑制剂的合成引起了特别关注。

另外, 新的化合物延长各种凝固时间并且当口服途径给药时是有活性的。

发明内容

更具体地说, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 它们的异构体, 以及它们与药学可接受酸或碱的加成盐:



I

其中

n 代表 2 或 3,

R_1 代表 (C_3-C_8) 环烷基, 任选取代的苯基或者被一个或多个相同或不同的选自卤素, (C_3-C_8) 环烷基和任选取代的苯基的基团任选取代的直链或支链 (C_1-C_6) 烷基,

R_2 代表:

-氨基,

-任选被一个或多个相同或不同的选自直链或支链 (C_1-C_6) 烷基和羟基的基团取代的脒基,

-任选被直链或支链 (C_1-C_6) 烷基取代的胍基, 或者

-任选被直链或支链 (C_1-C_6) 烷基取代的异硫脲基,

Ar 代表芳基或单环含氮杂芳基,

X_1 代表羟基, 氨基或 $-NHR_3$ 基团,

R_3 代表炔丙基, 亚氨基甲基, 直链或支链 (C_1-C_6) 烷基磺酰基, 直链或支链芳基 (C_1-C_6) 烷基磺酰基, $-\text{CONR}'_3\text{R}''_3$ 基团或者任选被下面的取代基取代的直链或支链 (C_1-C_6) 烷基:

$-\text{CO}_2\text{R}'_3$ 基团,

$-\text{CONR}'_3\text{R}''_3$ 基团,

-杂环基团,

-氨基磺酰基,

-芳基, 或者

-杂芳基,

R'_3 和 R''_3 可以是相同或不同的, 各自代表氢原子, 直链或支链 (C_1-C_6) 烷基磺酰基, 芳基, 直链或支链 (C_1-C_6) 烷基 (任选被羧基, 直链或支链 (C_1-C_6) 烷氧羰基或者氨基甲酰基取代), 或者与载有它们的氮原子形成杂环基团。

不意味着任何限制, 药学可接受酸中可以提到盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 磷酸, 乙酸, 三氟乙酸, 乳酸, 丙酮酸, 丙二酸, 琥珀酸, 戊二酸, 富马酸, 酒石酸, 马来酸, 柠檬酸, 抗坏血酸, 草酸, 甲磺酸, 苯磺酸, 樟脑酸等。

不意味着任何限制, 药学可接受碱中可以提到氢氧化钠, 氢氧化钾, 三乙胺, 叔丁基胺等等。

任选被取代的苯基理解为被一个或多个相同或不同的选自卤素, 直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, 直链或支链 (C_1-C_6) 烷氧基, 羟基, 直链或支链三卤代- (C_1-C_6) 烷

基和氨基(任选被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代)的基团取代。

杂环基团理解为指包含一个, 两个或三个选自氧, 氮和硫的杂原子且具有 5-12 个成环原子的饱和或不饱和单环或双环基团, 应理解杂环可以任选被一个或多个相同或不同的选自卤素, 直链或支链(C_1-C_6)烷基, 直链或支链(C_1-C_6)烷氧基, 氧代, 羟基, 直链或支链三卤代-(C_1-C_6)烷基和氨基(任选被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代)的基团取代。优选的杂环基团是吗啉基, 哌嗪基, 哌啶基, 二氢三唑基和咪唑啉基。

芳基理解为指苯基, 联苯基或萘基, 这些基团的每一个任选被一个或多个相同或不同的选自卤素, 直链或支链(C_1-C_6)烷基, 直链或支链(C_1-C_6)烷氧基, 羟基, 直链或支链三卤代-(C_1-C_6)烷基, 氨基(任选被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代)和羧基的基团取代。

杂芳基理解为指包含一个, 两个或三个选自氧, 氮和硫的杂原子且具有 5-12 个成环原子的芳族单环或双环基团, 应理解杂芳基可以任选被一个或多个相同或不同的选自卤素, 直链或支链(C_1-C_6)烷基, 羟基, 直链或支链(C_1-C_6)烷氧基, 三卤代甲基和氨基(任选被一个或多个直链或支链(C_1-C_6)烷基取代)的基团取代。不意味着任何限制, 可以提到下面的杂芳基: 噻吩基, 吡啶基, 呋喃基, 吡咯基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 嘧啶基, 吡嗪基, 哒嗪基, 吡唑基和喹啉基。优选的杂芳基是任选被取代的吡啶基和任选被取代的喹啉基。

式(I)化合物的 2, 3-亚甲基-氨基酸基团的优选相对构型是顺式((2R, 3S)或(2S, 3R))。式(I)化合物的 2, 3-亚甲基-氨基酸基团的优选绝对构型是(2S, 3R)。

式(I)的优选 R_1 基团是环烷基和任选被取代的烷基。

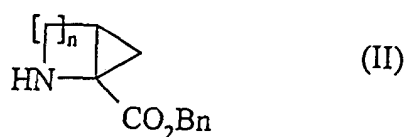
式(I)的优选 R_2 基团是氨基和脒基。

与对于式(I)定义的基团 Ar 相关的术语“芳基”优选是任选被取代的苯基。

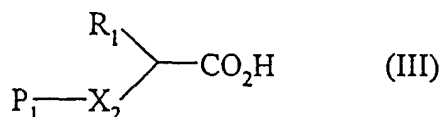
与对于式(I)定义的基团 Ar 相关的术语“单环含氮的杂芳基”优选是任选被取代的吡啶基。

式(I)的优选 X_1 基团是氨基和基团-NHR₃, 其中 R_3 代表直链或支链芳基(C_1-C_6)烷基磺酰基或者任选被取代的直链或支链(C_1-C_6)烷基。

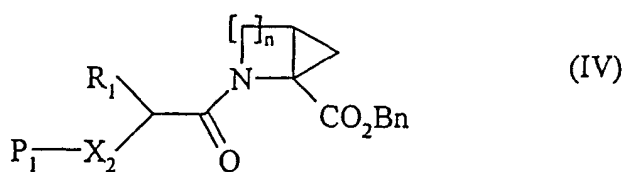
本发明还涉及制备式(I)化合物的方法, 其特征在于使式(II)化合物:



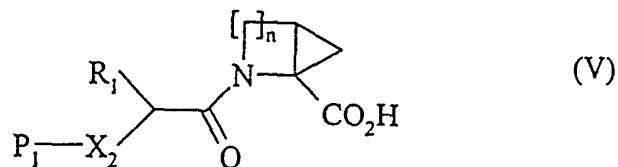
其中 n 如对于式(I)所定义和 Bn 代表苄基,
在肽偶联剂存在下与式(III)化合物反应:



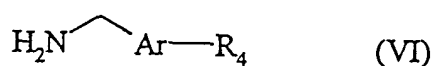
其中 R_1 如对于式(I)所定义, X_2 代表氧原子或 ---NH--- , 和 P_1 代表氨基官能保护基或
羟基官能保护基,
得到式(IV)化合物:



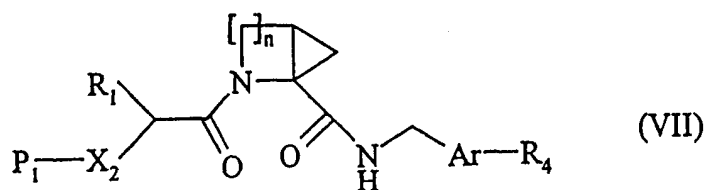
其中 n , R_1 , X_2 , Bn 和 P_1 如上定义,
式(IV)化合物然后通过催化氢化或者通过水解转化为式(V)化合物:



其中 n , R_1 , X_2 和 P_1 如上定义,
式(V)化合物然后在肽偶联剂存在下与式(VI)化合物反应



其中 Ar 如对于式(I)所定义和 R_4 代表 R_2 或者 $R_2\text{---P}_2$, R_2 如对于式(I)所定义和 P_2
代表氨基官能保护基,
得到式(VII)化合物:



其中 n , R_1 , R_4 , Ar , X_2 和 P_1 如上定义,

式 (VII) 化合物然后通过一次或多次去保护, 烷基化或还原性胺化反应转化为式 (I) 化合物,

如果需要, 式 (I) 化合物根据常规纯化技术被纯化, 如果需要的话, 根据常规分离技术被分离为其异构体, 并且如果需要的话, 被转化为与药学可接受酸或碱的加成盐。

根据 A. Hercouet 等描述的方法 (Tetrahedron:Asymmetry1996, Vol. 7, No. 5, pp. 1267-1268 和 Tet. Lett. 1996, Vol. 37, No. 26, pp. 4529-4532) 得到式 (II) 化合物。

除了本发明的化合物是新的这一事实, 它们还特别具有有价值的药理学性质。

它们是有有效的胰蛋白酶相关的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 其与其它凝固和纤维蛋白溶解丝氨酸蛋白酶相比对于凝血酶表现出明显的选择性。

因此这些性质使得它们使用于治疗稳定的或不稳定的咽峡炎, 血栓形成源性疾病和/或引起血栓形成并发症的疾病, 用于治疗或预防心肌梗塞和静脉或动脉血栓形成, 还用于治疗血管和心血管疾病, 例如动脉粥样硬化, 动脉炎, 静脉疾病的并发症和用于治疗涉及凝血酶生成和/或活性的所有疾病。

它们可以同样用于与溶栓剂联合的治疗。

本发明还涉及含有作为活性成分的式 (I) 化合物与一种或多种合适的情性无毒赋形剂的药物组合物。根据本发明的药物组合物中可以更具体地提到适合口服, 肠胃外给药 (静脉内或皮下) 或者经鼻给药的那些, 片剂或糖锭剂, 舌下含片, 明胶胶囊, 锭剂, 栓剂, 乳膏, 软膏剂, 皮肤用凝胶体, 注射制剂, 饮用悬浮液等等。

可以根据疾病的性质和严重性, 给药途径以及患者的年龄和体重采用有效剂量。剂量变化是每天 1-500 毫克, 一次或多次给药。

具体实施方式

下面的实施例详细说明本发明, 但是无论如何不是对本发明的限制。

实施例中使用的缩写如下:

HOBT 1-羟基苯并三唑水合物

TBTU O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(uronium)四氟硼酸盐

(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸理解为指(1S, 5R)-2-氮杂双环[3. 1. 0]己烷-1-羧酸。(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸理解为指(1S, 6R)-2-氮杂双环[4. 1. 0]庚烷-1-羧酸。

具有(3 α)或(3 β)构型的化合物理解为是选自(3R)和(3S)立体异构体的化合物, 应理解当(3 α)化合物代表(3R)或(3S)立体异构体之一时, 则(3 β)化合物代表另一个立体异构体, 3位碳原子的绝对构型不确定。

使用的起始物是已知的或者根据已知的制备方法制备。

制备A至H产生在本发明化合物的制备中使用的合成中间体。

根据常规分光光度技术(红外, NMR, 质谱, ...)测定实施例中描述的化合物的结构。

制备A: (2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸苄酯

根据 A. Hercouet 等描述的方法 (Tetrahedron:Asymmetry1996, Vol. 7, No. 5, pp. 1267-1268)得到期望的产物。

制备B: (2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸苄酯

根据 A. Hercouet 等描述的方法 (Tet. Lett. 1996, Vol. 37, No. 26, pp. 4529-4532)得到期望的产物。

制备C: [4-氨基甲基苯基]-(亚氨基)-甲基氨基甲酸苄酯

根据 G. De Nanteuil 等描述的方法 (Synth. Comm. 1998, Vol. 28, No. 23, pp. 4419-4429)得到期望的产物。

制备D: 6-氨基-3-氨基甲基吡啶

以小部分向四氢呋喃中的 10 毫摩尔 6-氨基-烟酰胺中加入氢化铝锂(21 毫摩尔)。混合物回流下加热 72 小时, 然后降至室温并且用水水解后用 1N 氢氧化钠溶液水解。搅拌 1 小时后, 混合物通过硅藻土过滤并且用 85/15 四氢呋喃/甲醇混合物洗涤。然后蒸发出溶剂, 得到的残余物通过在硅胶上色谱纯化, 得到白色固体形式的期望产物。

制备E: 6-氨基-3-氨基甲基-2-甲基吡啶

步骤A:6-氨基-3-氟基-2-甲基吡啶

向溶解于二甲基甲酰胺中的 10 毫摩尔 6-氨基-3-溴-2-甲基吡啶加入 12 毫摩尔氟化铜(I)。混合物在回流下加热 10 小时后冷却到 80℃ 并且倒入氟化钠(40 毫摩尔)水溶液中。室温下搅拌 1 小时后,混合物用乙酸乙酯萃取。有机相被洗涤后干燥并蒸发,得到赭色固体形式的期望产物。

步骤B:6-氨基-3-氨基甲基-2-甲基吡啶

根据实施例 1 的步骤 B 中描述的方法从上面步骤中描述的化合物并且使用阮内镍作为催化剂获得期望的产物。

制备F:6-氨基-3-氨基甲基-5-甲基吡啶

根据制备 E 中描述的方法从 6-氨基-3-溴-5-甲基吡啶获得期望的产物。

制备G:[4-氨基甲基苯胺基]-(亚氨基)-甲基氨基甲酸苄酯

步骤A:4-[(氨基-(亚氨基)-甲基)氨基]苄基亚氨二碳酸二-(叔丁基)酯

在 80 毫升无水乙醇中将 10 毫摩尔 4-氨基苄基亚氨二碳酸二-(叔丁基)酯和 100 毫摩尔氨氟在回流下加热 2 天。通过蒸发去除乙醇,并通过在二氧化硅上色谱纯化,得到期望的产物。

步骤B:4-[二-(叔丁氧羰基)氨基甲基]苯胺基-(亚氨基)-甲基氨基甲酸苄酯

5℃下,向溶解于四氢呋喃的上面步骤中得到的 10 毫摩尔化合物中加入 99 毫摩尔 4N 氢氧化钠溶液,然后在 5℃下滴加 24 毫摩尔氯甲酸苄酯。室温下搅拌一夜后,倾析反应混合物,蒸发有机相,得到的残余物用乙酸乙酯洗涤,过滤后干燥,得到期望的产物。

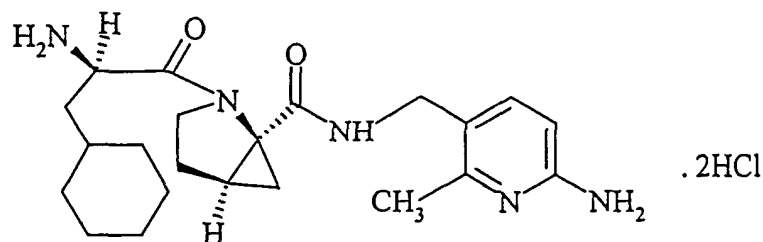
步骤C:[4-氨基甲基苯胺基]-(亚氨基)-甲基氨基甲酸苄酯

0℃,搅拌下,向上面步骤中描述的化合物(10 毫摩尔)的乙酸乙酯溶液中通入氯化氢气流 30 分钟。室温下搅拌一夜后,过滤出生成的沉淀,用乙酸乙酯洗涤后使用干燥器真空干燥。

制备H:[4-氨基甲基苯胺基]-硫代羧基(carbothioyl)-氨基甲酸苄酯

根据制备 G 中描述的方法从 4-氨基苄基亚氨二碳酸二-(叔丁基)酯和硫氟酸获得期望产物。

实施例 1:1-[(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)-甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐



步骤 A: 1-[N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸苄酯

向制备 A 中描述的化合物(10 毫摩尔)和 N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酸(10 毫摩尔)的二甲基甲酰胺溶液加入 TBTU(11 毫摩尔), HOBT(11 毫摩尔)和二异丙基乙基胺(22 毫摩尔)。室温下搅拌一夜后蒸发溶剂。得到的残余物溶解于乙酸乙酯, 有机相被洗涤后干燥并蒸发得到油状物形式的期望产物。

步骤 B: 1-[N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸

在 10%Pd/C(0.5 克)存在下将上面步骤描述的化合物(10 毫摩尔)的乙醇溶液置于氢气下一夜。过滤去除催化剂后蒸发溶剂, 得到白色透明固体。

步骤 C: 1-[N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸酰胺

向上面步骤中描述的化合物(10 毫摩尔)和制备 E 中描述的化合物(10 毫摩尔)的二甲基甲酰胺溶液加入 TBTU(11 毫摩尔)和二异丙基乙基胺(11 毫摩尔)。室温下搅拌一夜后蒸发溶剂。得到的残余物溶解于乙酸乙酯, 有机相被洗涤后干燥并蒸发。通过在硅胶上使用 1/1 二氯甲烷/乙酸乙酯混合物作为洗脱液色谱纯化残余物, 得到期望的产物。

步骤 D: 1-[(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)-甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸酰胺二盐酸盐

0℃, 搅拌下, 向上面步骤中描述的化合物(10 毫摩尔)的乙酸乙酯溶液中通入氯化氢气流 30 分钟。室温下搅拌一夜后, 过滤出生成的沉淀, 用乙酸乙酯洗涤后使用干燥器真空干燥。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	55.93	7.47	14.82	15.01

实测值: 55.93 7.68 14.10 14.47

熔点: >200℃

实施例 2: 1-[(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酰胺二盐酸盐

步骤 A: 1-[(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[4-(苄基氧基羰基氨基-(亚氨基)-甲基)苄基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酰胺二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法, 从制备 A 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酸和制备 C 描述的化合物获得期望的产物。

步骤 B: 1-[(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酰胺二盐酸盐

根据实施例 1 的步骤 B 描述的方法, 从上面步骤描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	57.02	7.30	14.46	14.63
实测值:	57.56	7.23	14.46	15.17

实施例 3: 1-[N-羧基甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酰胺盐酸盐

步骤 A: 1-[N-苄基羧基甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[4-(脒基苄基)]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酰胺

向实施例 2 描述的化合物(10 毫摩尔)的乙腈溶液加入碳酸钾(30 毫摩尔)后加入 2-溴乙酸苄酯(11 毫摩尔), 搅拌一夜后过滤溶液并蒸发, 残余物溶解于乙酸乙酯, 并且将有机相洗涤, 干燥后蒸发。

步骤 B: 1-[N-羧基甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[4-(脒基苄基)]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酰胺

根据实施例 1 的步骤 B 描述的方法, 从上面步骤获得的化合物获得期望的产物。

步骤 C: 1-[N-羧基甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[4-(脒基苄基)]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酰胺盐酸盐

根据实施例 1 的步骤 D 描述的方法, 从上面步骤获得的化合物获得期望的产

物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	59.34	7.17	13.84	7.01
实测值:	59.43	7.16	13.73	7.60

实施例 4: 1-[N-甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-异硫脲基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

步骤 A: 1-[(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[4-异硫脲基苄基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法, 从制备 A 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酸和制备 H 描述的化合物, 获得期望的产物。

步骤 B: 1-[N-甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[4-异硫脲基苄基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸

根据 J. Org. Chem. 1996, 61, 3849-3862 中描述的方法, 从上面步骤获得的化合物和甲醛在三乙酰氧基硼氢化钠存在下, 获得期望的产物。

步骤 C: 1-[N-甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[4-异硫脲基苄基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 1 的步骤 D 描述的方法, 从上面步骤描述的化合物获得期望的产物。

实施例 5: 1-[N-苄基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-异硫脲基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

步骤 A: 1-[N-苄基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-异硫脲基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸

向 0℃ 下实施例 4 的步骤 A 中获得的化合物 (10 毫摩尔) 的二氯甲烷溶液加入二异丙基乙基胺 (30 毫摩尔) 后滴加苄基氯 (11 毫摩尔), 0℃ 下搅拌 4 小时后, 水解溶液, 有机相用 1N 盐酸溶液洗涤后用水洗涤并接着蒸发, 通过在硅胶上使用二氯甲烷/乙酸乙酯混合物作为洗脱液色谱纯化残余物, 获得期望的产物。

步骤 B: 1-[N-苄基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-异硫脲基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 1 的步骤 D 描述的方法, 从上面步骤描述的化合物获得期望的产

物。

实施例 6: 1-[N-甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-胍基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

步骤 A: 1-[(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[4-胍基苄基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法, 从制备 A 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酸和制备 G 描述的化合物获得期望的产物。

步骤 B: 1-[N-甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-胍基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 4 的步骤 B 和 C 描述的方法, 从上面步骤获得的化合物获得期望的产物。

实施例 7: 1-[N-苄基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-胍基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 5 描述的方法, 从实施例 6 的步骤 A 获得的化合物获得期望的产物。

实施例 8: 1-[(2R)-3-苄基丙氨酰]-N-(4-胍基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法, 从制备 A 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3-苄基丙氨酸和制备 C 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	57.74	6.11	14.64	14.82
实测值:	57.64	5.91	14.45	14.65

实施例 9: 1-[N-苄基磺酰基-(2R)-3-苄基丙氨酰]-N-(4-胍基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸盐酸盐

步骤 A: 1-[N-苄基磺酰基-(2R)-3-苄基丙氨酰]-N-(4-胍基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸

向 0℃ 下实施例 8 描述的化合物(10 毫摩尔)的二氯甲烷溶液中加入二异丙基乙基胺(30 毫摩尔)后滴加苄基甲磺酰氯(11 毫摩尔), 0℃ 下搅拌 4 小时后, 水解溶液, 有机相用 1N 盐酸溶液洗涤后用水洗涤并接着蒸发, 通过在硅胶上使用二

氯甲烷/乙酸乙酯混合物作为洗脱液色谱纯化残余物, 获得期望的产物。

步骤 B: 1-[N-苄基磺酰基-(2R)-3-苯基丙氨酰]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 1 的步骤 D 描述的方法, 从上面步骤描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%	S%
计算值:	60.44	5.75	11.75	5.95	5.38
实测值:	60.90	5.67	11.50	6.11	5.11

实施例 10: 1-[N-羧甲基-(2R)-3-苯基丙氨酰]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 3 描述的方法, 从实施例 8 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	57.13	5.90	13.33	11.47
实测值:	57.65	5.51	13.40	11.51

实施例 11: 1-[(2R)-3, 3-二苯基丙氨酰]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法, 从制备 A 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3, 3-二苯基丙氨酸和制备 C 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	62.81	6.00	12.63	12.79
实测值:	63.12	6.02	12.71	13.22

实施例 12: 1-[(2R)-3, 3-二苯基丙氨酰]-N-[(6-氨基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法, 从制备 A 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3, 3-二苯基丙氨酸和制备 D 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	61.36	5.91	13.25	13.42
实测值:	61.98	6.04	13.46	13.67

实施例 13: 1-[(2R)-3,3-二环己基丙氨酰]-N-(4-脛基苄基)-(2S,3R)-2,3-亚甲基-脯氨酰胺二盐酸盐

步骤 A: N-叔丁氧羰基-(2R)-3,3-二环己基丙氨酸

在 Rh/C(0.5 克)存在下,将 N-叔丁氧羰基-(2R)-3,3-二苯基丙氨酸(10 毫摩尔)的乙醇溶液置于氢气下一夜。过滤去除催化剂后蒸发溶剂,得到期望的产物。

步骤 B: 1-[(2R)-3,3-二环己基丙氨酰]-N-(4-脛基苄基)-(2S,3R)-2,3-亚甲基-脯氨酰胺二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法,从制备 A 描述的化合物,上面步骤描述的化合物和制备 C 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	61.47	8.00	12.36	12.51
实测值:	61.88	7.89	12.32	12.46

实施例 14: 1-[N-羧甲基-(2R)-3,3-二环己基丙氨酰]-N-(4-脛基苄基)-(2S,3R)-2,3-亚甲基-脯氨酰胺盐酸盐

根据实施例 3 描述的方法,从实施例 13 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	63.30	7.88	11.91	6.03
实测值:	63.78	7.50	11.81	6.21

实施例 15: 1-[(2R)-环己基甘氨酰]-N-(4-脛基苄基)-(2S,3R)-2,3-亚甲基-脯氨酰胺二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法,从制备 A 描述的化合物,N-叔丁氧羰基-(2R)-环己基甘氨酸和制备 C 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 16: 1-[N-苄基磺酰基-(2R)-环己基甘氨酰]-N-(4-脛基苄基)-(2S,3R)-2,3-亚甲基-脯氨酰胺盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法,从实施例 15 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%	S%
计算值:	59.22	6.51	11.91	6.03	5.45
实测值:	59.31	6.37	11.93	6.49	5.26

实施例 17: 1-[N-羧甲基-(2R)-环己基甘氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 3 描述的方法,从实施例 15 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	58.59	6.96	14.23	7.51
实测值:	59.15	6.53	14.14	8.48

实施例 18: 1-[N-乙氧羰基甲基-(2R)-环己基甘氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法,从溴乙酸乙酯和实施例 15 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	56.11	7.06	12.58	12.74
实测值:	56.92	7.18	12.81	12.78

实施例 19: 1-[N-羧甲基-(2R)-亮氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

步骤 A: 1-[(2R)-亮氨酸]-N-[4-脒基苄基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法,从制备 A 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-亮氨酸和制备 C 描述的化合物获得期望的产物。

步骤 B: 1-[N-羧甲基-(2R)-亮氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 3 描述的方法,从上面步骤描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	56.71	6.92	15.03	7.61
实测值:	56.63	7.02	14.81	8.20
<u>实施例 20:</u> 1-[N-甲基-(2R)-苯基甘氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐				
<u>步骤 A:</u> 1-[(2R)-2-苯基甘氨酸]-N-[4-脒基苄基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐				

根据实施例 2 描述的方法, 从制备 A 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-苯基甘氨酸和制备 C 描述的化合物获得期望的产物。

步骤 B: 1-[N-甲基-(2R)-苯基甘氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 4 的步骤 B 和 C 描述的方法, 从上面步骤描述的化合物获得期望的产物。

实施例 21: 1-[N-苄基-(2R)-苯基甘氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 5 描述的方法, 从实施例 20 步骤 A 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 22: 1-[(2R)-3-环己基-2-羟基丙酰基]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸二盐酸盐

步骤 A: (2R)-3-环己基-2-羟基丙酸

根据实施例 13 步骤 A 描述的方法, 从 (2R)-2-羟基-3-苯基丙酸获得期望的产物。

步骤 B: (2R)-2-乙酰氧基-3-环己基丙酸

向溶解于吡啶中的上面步骤中获得的 10 毫摩尔化合物加入乙酸酐(11 毫摩尔)。室温搅拌 1 小时后, 将反应混合物倒入水中并加入甲基叔丁基醚。有机相被洗涤, 干燥后蒸发, 得到期望的产物。

步骤 C: 1-[(2R)-2-乙酰氧基-3-环己基丙酰基]-N-[4-(苄氧羰基氨基-(亚氨基)-甲基)苄基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸

根据实施例 1 的步骤 A 至 C 描述的方法, 从制备 A 描述的化合物, 上面步骤描述的化合物和制备 C 描述的化合物得到期望的产物。

步骤D: 1-[(2R)-3-环己基-2-羟基-丙酰基]-N-[4-(苄氧羰基氨基-(亚氨基)-甲基)苄基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸酰胺

向溶解于四氢呋喃的上面步骤描述的 10 毫摩尔化合物加入 1N 氢氧化钠溶液。室温下搅拌 1 小时后加入乙酸乙酯, 有机相被洗涤, 干燥后蒸发, 得到期望的产物。

步骤 E: 1-[(2R)-3-环己基-2-羟基丙酰基]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-脯氨酸酰胺盐酸盐

在 10%Pd/C(0.5 克)存在下, 将 1N 盐酸中的上面步骤描述的化合物(10 毫摩尔)的乙醇溶液置于氢气下一夜。过滤去除催化剂后蒸发溶剂, 得到期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	61.53	7.41	12.48	7.90
实测值:	61.36	7.40	12.45	8.47

实施例 23: 1-[(2R)-3-环己基丙氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酸和制备 C 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 24: 1-[N-羧甲基-(2R)-3-环己基丙氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺盐酸盐

根据实施例 3 描述的方法, 从实施例 23 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	60.05	7.36	13.47	6.82
实测值:	59.52	7.18	12.70	7.67

实施例 25: 1-[N-乙氧羰基甲基-(2R)-3-环己基丙氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺二盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法, 从溴乙酸乙酯和实施例 23 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	57.53	7.41	11.98	12.13
实测值:	58.29	7.43	11.89	11.75

实施例 26: 1-[N-氨基甲酰基甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法, 从 2-溴乙酰胺和实施例 23 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 27: 1-[(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酸和制备 D 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	55.93	7.47	14.82	15.01
实测值:	55.91	7.38	14.67	15.33

实施例 28: 1-[(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酸和制备 E 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	56.79	7.67	14.40	14.57
实测值:	57.37	7.87	14.21	14.82

实施例 29: 1-[N-甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 4 的步骤 B 和 C 描述的方法, 从实施例 28 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	57.59	7.85	13.99	14.17

实测值: 57.63 7.53 13.95 14.66

实施例30: 1-[N-乙基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

步骤 A: 1-[N-乙基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸

根据 J. Org. Chem. 1996, 61, 3849-3862 中描述的方法, 从实施例 28 描述的化合物和乙醛在三乙酰氧基硼氢化钠存在下, 获得期望的产物。

步骤 B: 1-[N-乙基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 1 的步骤 D 描述的方法, 从上面步骤描述的化合物获得期望的产物。

实施例31: 1-[N-丁基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 30 描述的方法, 从实施例 28 描述的化合物和丁醛获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	59.77	8.36	12.91	13.07
实测值:	60.14	8.25	12.83	13.29

实施例 32: 1-[N-羧甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 3 描述的方法, 从实施例 28 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	55.14	7.23	12.86	13.02
实测值:	55.73	7.24	12.68	13.00

实施例 33: 1-[N-乙氧羰基甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法, 从溴乙酸乙酯和实施例 28 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	56.64	7.57	12.07	12.35
实测值:	56.55	7.58	12.23	12.38

实施例 34:1-[N-乙氧羰基甲氧羰基甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法, 从溴乙酸乙酯和实施例 32 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	55.24	7.19	11.11	11.24
实测值:	55.60	7.23	11.29	11.34

实施例 35:1-[N-(氨基甲酰基甲基)-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法, 从 2-溴乙酰胺和实施例 28 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	55.24	7.42	15.46	13.05
实测值:	55.66	7.25	15.41	12.98

实施例 36:1-[N-苄基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 5 描述的方法, 从实施例 28 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	62.49	7.52	12.15	12.30
实测值:	62.38	7.64	11.47	11.52

实施例 37:1-[N-(4-羟基苄基)-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 30 描述的方法, 从实施例 28 描述的化合物和 4-乙酰氧基苯甲

醛获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	60.80	7.31	11.82	11.96
实测值:	60.20	7.59	11.35	11.61

实施例 38:1-[N-(4-羧基苄基)-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 30 描述的方法,从实施例 28 描述的化合物和 4-(甲氧羰基)-苯甲醛获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	60.00	6.98	11.28	11.43
实测值:	60.55	7.14	11.37	11.12

实施例 39:1-[N-(3,4-二甲氧基苄基)-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 30 描述的方法,从实施例 28 描述的化合物和 (3,4-二甲氧基)苯甲醛获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	60.37	7.44	10.67	10.73
实测值:	60.49	7.47	11.00	11.14

实施例 40:1-[N-[(联苯基)甲基]-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 30 描述的方法,从实施例 28 描述的化合物和 4-联苯基甲醛获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	66.25	7.26	10.73	10.86
实测值:	66.65	7.17	10.75	11.10

实施例 41:1-[N-[(2-萘基)甲基]-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲

基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 30 描述的方法,从实施例 28 描述的化合物和 2-萘甲醛获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	65.17	7.24	11.18	11.31
实测值:	65.49	7.42	10.84	10.64

实施例 42:1-[N-苄乙基-(2R)-3-环己基丙氨酸]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 30 描述的方法,从实施例 28 描述的化合物和苯基乙醛获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	63.04	7.68	11.86	12.00
实测值:	63.28	7.62	11.73	12.01

实施例 43:1-[N-[(4-吡啶基)甲基]-(2R)-3-环己基丙氨酸]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸三盐酸盐

根据实施例 30 描述的方法,从实施例 28 描述的化合物和 γ -吡啶甲醛获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	56.72	7.06	13.69	17.32
实测值:	56.30	7.14	13.37	18.10

实施例 44:1-[N-[(2-吡啶基)甲基]-(2R)-3-环己基丙氨酸]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 30 描述的方法,从实施例 28 描述的化合物和 2-吡啶甲醛获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	60.31	7.33	14.55	12.28

实测值: 60.70 7.33 14.52 12.85

实施例 45: 1-[N-[(4-喹啉基)甲基]-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 30 描述的方法, 从实施例 28 描述的化合物和 4-喹啉甲醛获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	63.14	7.08	13.39	11.30
实测值:	63.38	6.93	13.40	11.79

实施例 46: 1-[N-[(2-喹啉基)甲基]-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 30 描述的方法, 从实施例 28 描述的化合物和 2-喹啉甲醛获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	63.14	7.08	13.39	11.30
实测值:	62.70	7.14	13.53	11.67

实施例 47: 1-[N-[(4, 5-二氢-1H-2-咪唑基)甲基]-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法, 从实施例 28 描述的化合物和 2-(氯甲基)-4, 5-二氢-1H-咪唑获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	57.04	7.62	17.24	12.47
实测值:	57.88	7.56	17.19	12.64

实施例 48: 1-[N-炔丙基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法, 从炔丙基溴和实施例 28 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 49: 1-[N-((4-吗啉基)乙基)-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酰胺二盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法, 从 4-(2-氯乙基)-吗啉和实施例 28 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 50: 1-[N-((2-吗啉基)甲基)-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酰胺二盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法, 从 2-对-甲苯磺酰基氧基甲基-吗啉和实施例 28 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 51: 1-[N-((4-吗啉基)羧基)-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酰胺盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法, 从 4-吗啉-羧基氯和实施例 28 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 52: 1-[N-甲基磺酰基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酰胺盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法, 从实施例 28 描述的化合物和甲磺酰氯获得期望的产物。

实施例 53: 1-[N-苄基磺酰基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酰胺盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法, 从实施例 28 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 54: 1-[N-氨基磺酰基甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酰胺二盐酸盐

根据实施例 9 描述的方法, 从实施例 28 描述的化合物和氨基磺酰基甲基溴获得期望的产物。

实施例 55: 1-[(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-5-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酰胺二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酸和制备 F 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	56.79	7.67	14.40	14.58

实测值: 57.26 7.71 14.28 15.08

实施例 56: 1-[N-甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-异硫脲基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 4 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酸和制备 H 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 57: 1-[N-苄基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-异硫脲基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 5 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酸和制备 H 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 58: 1-[N-甲基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-胍基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 4 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酸和制备 G 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 59: 1-[N-苄基-(2R)-3-环己基丙氨酰]-N-(4-胍基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 5 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3-环己基丙氨酸和制备 G 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 60: 1-[(2R)-3-苄基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3-苄基丙氨酸和制备 E 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	57.50	6.50	14.58	14.76
实测值:	57.52	6.44	14.21	14.98

实施例 61: 1-[(2R)-3, 3-二苄基丙氨酰]-N-(4-咪基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-3, 3-二苄基丙氨酸和制备 C 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	63.38	6.20	12.32	12.47

实测值:	63.55	6.17	12.39	12.56
------	-------	------	-------	-------

实施例 62:1-[(2R)-3,3-二苯基丙氨酰]-N-[(6-氨基-3-吡啶基)甲基]-(2S,3R)-2,3-亚甲基-高脯氨酰胺二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法,从制备 B 描述的化合物,N-叔丁氧羰基-(2R)-3,3-二苯基丙氨酸和制备 D 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	61.99	6.13	12.91	13.07

实测值:	62.37	6.18	12.99	12.82
------	-------	------	-------	-------

实施例 63:1-[(2R)-3,3-二环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S,3R)-2,3-亚甲基-高脯氨酰胺二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法,从制备 B 描述的化合物,N-叔丁氧羰基-(2R)-3,3-二环己基丙氨酸和制备 E 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	61.26	8.33	12.32	12.47

实测值:	61.03	8.21	12.48	12.77
------	-------	------	-------	-------

实施例 64:1-[(2R)-3,3-二环己基丙氨酰]-N-[(6-氨基-3-吡啶基)甲基]-(2S,3R)-2,3-亚甲基-高脯氨酰胺二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法,从制备 B 描述的化合物,N-叔丁氧羰基-(2R)-3,3-二环己基丙氨酸和制备 D 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	60.64	8.18	12.63	12.78

实测值:	60.88	8.10	12.42	12.86
------	-------	------	-------	-------

实施例 65:1-[(2R)-环己基甘氨酰]-N-(4-脒基苄基)-(2S,3R)-2,3-亚甲基-高脯氨酰胺二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法,从制备 B 描述的化合物,N-叔丁氧羰基-(2R)-环

己基甘氨酸和制备 C 描述的化合物获得期望的产物。

实施例 66:1-[N-羧甲基-(2R)-环己基甘氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 3 描述的方法, 从实施例 65 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	59.34	7.17	13.84	7.01
实测值:	59.92	7.26	13.88	7.63

实施例 67:1-[(2R)-环己基甘氨酸]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-环己基甘氨酸和制备 E 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	55.93	7.47	14.82	15.01
实测值:	56.51	7.52	14.83	15.20

实施例 68:1-[(2R)-环己基甘氨酸]-N-[(6-氨基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-环己基甘氨酸和制备 D 描述的化合物获得期望的产物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	55.02	7.26	15.28	15.47
实测值:	55.50	7.36	15.41	15.91

实施例 69:1-[(2R, 3 α)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

步骤 A:3-环己基-4, 4, 4-三氟-2-丁烯酸苄酯

0℃下, 向悬浮于 10 毫升二甲氧基乙烷中的 10 毫摩尔氢化钠滴加 10 毫摩尔三甲氧基膦酰基乙酸苄酯。室温下将反应混合物搅拌 1 小时后, 加入 10 毫摩尔环己基三氟甲基酮。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时后倒入 20 毫升水中。

水相用乙醚萃取。有机相被洗涤、干燥后蒸发。得到一种油状物,其在 100-110 °C 下真空蒸馏。

步骤 B: (±)-3-环己基-3-三氟甲基-1-丙酸

根据实施例 1 的步骤 B 描述的方法,从上面步骤获得的化合物获得期望的产物。

步骤 C: (±)-3-环己基-3-三氟甲基-1-丙酰氯

0 °C 下,向溶解于二氯甲烷中的上面步骤中得到的 10 毫摩尔酸中加入 10 毫摩尔亚硫酸氯。回到室温并且搅拌一夜后蒸发溶液,得到期望的产物。

步骤 D: (4R)-3-[3-环己基-4,4,4-三氟-1-氧代丁基]-4-苄基-2-噁唑烷酮

向 (4R)-(4-苄基)-2-噁唑烷酮 (10 毫摩尔) 的四氢呋喃溶液加入 2.5M 正丁基锂己烷 (4.2 毫升) 溶液。将混合物在 -78 °C 搅拌 1 小时后,加入上面步骤获得的化合物 (10 毫摩尔) 的四氢呋喃溶液。反应混合物升至 0 °C 后倒入氯化铵水溶液。水相用乙酸乙酯萃取后合并的有机相被洗涤,干燥并接着蒸发,得到两种非对映异构体的混合物形式的期望产物。

步骤 E: (4R)-3-[(3α)-3-环己基-4,4,4-三氟-1-氧代丁基]-4-苄基-2-噁唑烷酮

通过使用 40/60 正庚烷/甲苯混合物为洗脱液在硅胶上从上面步骤获得的混合物色谱分离非对映异构体后通过蒸发洗脱出的两个级分中的第一个级分,获得期望的产物。

步骤 F: (4R)-3-[(2R,3α)-2-叠氮基-4,4,4-三氟-1-氧代丁基]-4-苄基-2-噁唑烷酮

向 -78 °C 下上面步骤描述的化合物 (10 毫摩尔) 的四氢呋喃溶液滴加 0.5M 六甲基二硅氮烷基化钾的甲苯溶液 (10.5 毫摩尔), 搅拌 1 小时后,加入三苯甲基叠氮化物 (11 毫摩尔) 的四氢呋喃溶液。搅拌 5 分钟后,加入冰醋酸 (3.5 毫升), 然后反应混合物在室温下搅拌 6 小时。加入氯化铵溶液, 萃取后, 有机相被洗涤, 干燥并蒸发, 得到期望的产物。

步骤 G: (2R,3α)-2-叠氮基-3-环己基-3-三氟甲基-1-丙酸

向 0 °C 下上面步骤获得的化合物 (10 毫摩尔) 的二噁烷溶液加入氢氧化锂 (12 毫摩尔) 水溶液和 30% 的过氧化氢溶液 (5.7 毫升)。将混合物在 0 °C 下搅拌 0.5 小时后加入乙酸乙酯, 有机相被洗涤, 干燥后蒸发, 得到期望的产物。

步骤 H: (2R, 3 α)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酸

根据实施例 1 的步骤 B 描述的方法, 从上面步骤获得的化合物获得期望的产物。

步骤 I: N-叔丁氧羰基-(2R, 3 α)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酸

向溶解于叔丁醇的上面步骤描述的 10 毫摩尔化合物加入 1N 氢氧化钠(11 毫摩尔)和二碳酸二叔丁酯(11 毫摩尔)的溶液。搅拌 1 小时后, 蒸发溶剂, 残余物溶解于乙酸乙酯, 有机相被洗涤, 干燥后蒸发, 得到期望的产物。

步骤 J: 1-[N-叔丁氧羰基-(2R, 3 α)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酰]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸

根据实施例 1 的步骤 A 和 B 描述的方法, 从上面步骤描述的化合物和制备 B 描述的化合物获得期望的化合物。

步骤 K: 1-[(2R, 3 α)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酰]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法, 从上面步骤描述的化合物和制备 C 描述的化合物获得期望的化合物。

实施例 70: 1-[(2R, 3 β)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酰]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

步骤 A: (4R)-3-[(3 β)-3-环己基-4, 4, 4-三氟-1-氧代丁基]-4-苄基-2-噁唑烷酮

通过使用 40/60 正庚烷/甲苯混合物为洗脱液在硅胶上从实施例 69 的步骤 D 描述的混合物色谱分离非对映异构体后, 通过蒸发洗脱出的两个级分中的第二个级分, 获得期望的产物。

步骤 B: 1-[N-叔丁氧羰基-(2R, 3 β)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酰]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸

根据实施例 69 的步骤 F 至 J 描述的方法, 从上面步骤描述的化合物获得期望的化合物。

步骤 C: 1-[(2R, 3 β)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酰]-N-(4-脒基-苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法, 从上面步骤描述的化合物和制备 C 描述的化合物获得期望的化合物。

实施例 71: 1-[N-羧甲基-(2R, 3 α)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酰]-N-(4-咪基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺盐酸盐

根据实施例 3 描述的方法, 从实施例 69 描述的化合物获得期望的化合物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	55.15	6.34	11.91	6.03
实测值:	55.67	6.40	11.45	6.72

实施例 72: 1-[N-羧甲基-(2R, 3 β)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酰]-N-(4-咪基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺盐酸盐

根据实施例 3 描述的方法, 从实施例 70 描述的化合物获得期望的化合物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	55.15	6.34	11.91	6.03
实测值:	55.07	6.20	11.80	6.31

实施例 73: 1-[(2R, 3 α)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法, 从实施例 69 的步骤 J 描述的化合物和制备 E 描述的化合物获得期望的化合物。

实施例 74: 1-[(2R, 3 β)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法, 从实施例 70 的步骤 B 描述的化合物和制备 E 描述的化合物获得期望的化合物。

实施例 75: 1-[N-羧甲基-(2R, 3 α)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺二盐酸盐

根据实施例 3 描述的方法, 从实施例 73 描述的化合物获得期望的化合物。

实施例 76: 1-[N-羧甲基-(2R, 3 β)-3-环己基-3-三氟甲基丙氨酰]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺二盐酸盐

根据实施例 3 描述的方法, 从实施例 74 描述的化合物获得期望的化合物。

实施例 77: 1-[N-羧甲基-(2R)-亮氨酰]-N-(4-咪基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺盐酸盐

步骤 A: 1-[(2R)-亮氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺二盐酸盐

根据实施例 2 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-亮氨酸和制备 C 描述的化合物获得期望的化合物。

步骤 B: 1-[N-羧甲基-(2R)-亮氨酸]-N-(4-脒基苄基)-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺盐酸盐

根据实施例 3 描述的方法, 从上面步骤获得的化合物获得期望的化合物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	57.55	7.14	14.59	7.39
实测值:	57.54	7.10	14.33	8.04

实施例 78: 1-[N-甲基-(2R)-苄基甘氨酸]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺二盐酸盐

步骤 A: 1-[(2R)-苄基甘氨酸]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法, 从制备 B 描述的化合物, N-叔丁氧羰基-(2R)-苄基甘氨酸和制备 E 描述的化合物获得期望的化合物。

步骤 B: 1-[N-甲基-(2R)-苄基甘氨酸]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺二盐酸盐

根据实施例 4 的步骤 B 和 C 描述的方法, 从上面步骤获得的化合物获得期望的化合物。

实施例 79: 1-[N-苄基-(2R)-苄基甘氨酸]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺二盐酸盐

根据实施例 5 描述的方法, 从实施例 78 的步骤 A 描述的化合物获得期望的化合物。

实施例 80: 1-[(2R)-3-环己基-2-羟基丙酰基]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺盐酸盐

步骤 A: 1-[(2R)-2-乙酰氧基-3-环己基丙酰基]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸酰胺二盐酸盐

根据实施例 1 描述的方法, 从实施例 2 的步骤 B 描述的化合物, 制备 B 描述

的化合物和制备 E 描述的化合物获得期望的化合物。

步骤 B: 1-[(2R)-3-环己基-2-羟基丙酰基]-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-(2S, 3R)-2, 3-亚甲基-高脯氨酸胺盐酸盐

根据实施例 22 的步骤 D 和 E 描述的方法, 从上面步骤获得的化合物获得期望的化合物。

元素微量分析:

	C%	H%	N%	Cl%
计算值:	61.25	7.82	12.42	7.86
实测值:	61.66	7.76	12.29	8.43

本发明化合物的药理学研究

实施例 81: 抗凝血活性, 人体内凝血酶时间和激活的脑磷脂时间测定

为了评价本发明的化合物的抗凝血活性, 测定人血浆样品中凝血酶时间(TT)和激活的脑磷脂时间(ACT)。使用 ST₄ 凝度计(Diagnostica Stago, 法国)。将缺少血小板的冻干血浆(Stago)溶解于蒸馏水。使用 Prest Thrombin 试剂获得 TT 和使用 PTT Automate Cephalin 试剂获得 ACT。

向血浆(90 微升)中加入抑制剂或溶剂(10 微升), 其然后在 37℃ 下孵育 2 分钟。加入 100 微升 Prest Thrombin(TT) 或 100 微升 PTT Automate Cephalin(ACT) 并且在相同时间打开秒表。

在那些条件下, TT 约为 18 秒, ACT 约为 12 秒。通过其相对于对照延长 TT 和 ACT 的能力来评价拮抗剂的活性。抑制剂的作用以使凝固时间翻倍的浓度(μM) (Ctt_2) 来表示。

作为举例, 下面的表 1 中详细说明了引起凝固时间和 Ctt_2 非常显著延长的本发明的化合物:

表 1

实施例	TT C _{IT} (μM)	ACT C _{IT} (μM)
2	0.07	0.52
3	0.06	0.56
9	0.20	0.86
11	0.06	0.59
13	0.18	2.30
14	0.19	2.20
16	0.09	0.42
17	0.11	0.86
24	0.03	0.58
25	0.08	0.45
28	0.31	2.30
29	0.46	2.80
31	0.17	1.30
32	0.12	1.09
33	0.11	1.10
61	0.05	0.47

实施例 82: 凝血酶的抑制和纤维蛋白溶解丝氨酸蛋白酶的抑制

为了体外评价本发明的产物对人凝血酶 (Sigma, 特异活性 3230NIH 单位/毫克) 的抑制活性, 向事先与或不与要测试的抑制剂一起孵育 (20℃, 10 分钟) 的给定量的凝血酶 (0.7nM) 加入纯化的人血纤蛋白原 (4mM, Stago) (Fg)。

为了体外评价产物对纤溶酶的选择性, 对纯化的人纤溶酶 (2nM, Stago) 应用相同的方案, 使用包含对硝基酰苯胺的肽: <GLu-Phe-Lys-pNA 作为底物 (0.50mM, S2403, Kabi)。

在相同的缓冲液 (0.01mM 磷酸盐缓冲液, pH7.4, 含有 0.12M 氯化钠和 0.05% 牛血清白蛋白) 中稀释抑制剂, 酶和底物, 并且以 50 微升分布在聚苯乙烯微量滴定板上。

在 20℃ 下反应 15 至 30 分钟后在 405nm 处分光光度测定丝氨酸蛋白酶作用

释放的凝血酶或对硝基酰苯胺形成的血纤蛋白。

下面的表2给出了以 nM 表示的与没有产物的对照相比较的抑制凝血酶活性 50% 的化合物浓度 (IC_{50})。得到的结果证明本发明的化合物对于人血纤蛋白原是有效的人凝血酶抑制剂。

下面的表3给出了以 nM 表示的抑制纤维蛋白溶解丝氨酸蛋白酶的 50% 酶活性的化合物浓度 (IC_{50})。得到的结果表明本发明的化合物对于纤维蛋白溶解丝氨酸蛋白酶表现出非常显著的选择性。

表 2

实施例	IC_{50} (μM)
2	7.9
3	5.3
9	6.0
11	4.0
13	1.2
14	1.0
16	1.0
17	28.0
24	2.3
25	2.0
28	26.0
29	44.0
31	5.1
32	7.1
33	5.1
61	1.0
63	8.8

表 3

实施例	IC ₅₀ (μM)		
	纤溶酶	t.PA	v.PA
2	> 33000	33000	> 33000
11	7200	> 33000	2800
24	4700	2800	> 33000
28	> 33000	> 33000	> 33000
29	> 33000	> 33000	> 33000
31	> 33000	> 33000	> 33000
33	> 33000	> 33000	> 33000
61	> 33000	33000	> 33000
63	> 33000	> 33000	> 33000

实施例 83:对狗口服给药后的抗凝血活性

通过口服途径用本发明的产物(5 或 10 毫克/千克)处理重 11-28 千克的雄性或雌性狗。在将产物给药之前 10 分钟,之后 30 分钟,1 小时,2 小时,4 小时和 6 小时测定狗血浆样品中的凝固时间(TT, ACT)。根据实施例 81 所述进行凝固时间的测定。

在我们实验的条件下,TT 约为 19 秒,ACT 约为 18 秒。

本发明的物质显著提高动物中 TTs 和 ACTs。表 4 总结了得到的结果。结果表明对狗口服处理后获得最大 TT 和 ACT 增加。数值证明初始时间增大的倍数。

表 4
TT 和 ACT 增加(初始时间增大的倍数)

实施例	剂量 (mg/kg)	TT	ACT
2	5	3.8	1.4
3	5	8.4	2.1
11	5	5.6	2.3
17	5	16.0	3.7
24	5	6.7	1.2
28	10	6.2	1.8
29	10	6.2	1.7
33	5	7.1	1.5
61	5	14.2	2.0

实施例 84: 药物组合物

用于制备每片含有 10 毫克活性成分的 1000 片片剂的配方:

实施例 1 的化合物	10 克
羟丙基纤维素	2 克
小麦淀粉	10 克
乳糖	100 克
硬脂酸镁	3 克
滑石	3 克