

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D211/60

C07D401/06 C07D401/12

A61K 31/435

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97194303.6

[43] 公开日 2001 年 3 月 7 日

[11] 公开号 CN 1286684A

[22] 申请日 1997.4.29 [21] 申请号 97194303.6

[30] 优先权

[32] 1996.5.1 [33] US [31] 60/016,675

[86] 国际申请 PCT/US97/07130 1997.4.29

[87] 国际公布 WO97/41102 英 1997.11.6

[85] 进入国家阶段日期 1998.11.2

[71] 申请人 奥索·麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 M·J·科斯坦佐 W·J·赫克斯特拉
B·E·马雅诺夫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

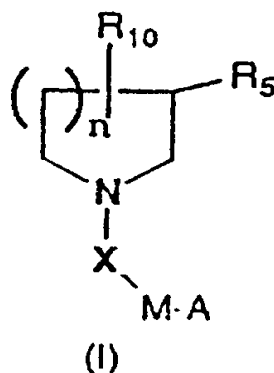
代理人 温宏艳

权利要求书 5 页 说明书 44 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 治疗血栓形成疾病的吡咯烷、哌啶和六氢
吡啶的甲酰胺衍生物

[57] 摘要

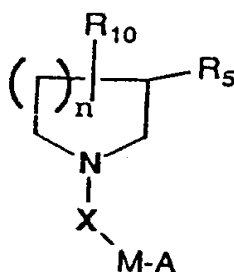
本发明公开了用于治疗血小板介导的血栓形成疾病的
式(I)吡咯烷、哌啶和六氢吡啶的甲酰胺衍生物。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

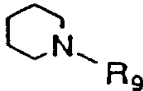
1、通式(I)表示的化合物或其对映体或其药用盐:



(I)

其中M是(CH₂)_m或哌啶-1-基;

A选自哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯

15 烷-3-基、NHR²或  中的任何基团, 其中, R₆选自H、烷基、CH(NH)、
OMe(NH)或酰基中的任何基团;

R₁₀是H或C(O)N(R¹)YZ

R¹选自H或环烷基;

R²选自H、烷基或酰基中的任何基团;

20 R₅是H或C(O)NHQ(CHW)_rCO₂R₆; 其中Q选自CH₂、CH-芳基、CH-杂芳基、CH-
取代的杂芳基或CH-烷基; W选自H或N(R₆)T-R₇, 其中, R₆选自H、烷基或酰基
中的任何基团; T选自C(O)、C(N-CN)或SO₂, 和R₇选自烷基、芳基、芳烷基、
烷氧基或氨基烷基中的任何一种; 和R₈选自H、烷基或芳烷基;

m是整数1、2或3;

25 X选自C(O)、C(O)O、C(O)NH、CH₂或SO₂中的任何一种;

n是整数1、2或3;

r是0或1;

R¹选自H或环烷基;

30 Y选自(CH₂)_p、CH(R³)(CH₂)_q、(CH₂)_qCH(R³)、(CH(COR⁴)CH₂)_q、(CH₂)_qCHOH
或哌啶-3-羧酸中的任何一种; 条件是: 当Y选自(CH₂)_p和p是2时, X不是C(O)

或当 X 是 C(O) 时, 或者 R¹ 不是 H、或者 R² 不是 H, 和条件是: 当 Y 是 (CH(CO₂R⁴))_q 时, X 不是 C(O) 或 CH₂;

p 是 2 或 3;

q 是 1、2 或 3;

5 R³ 是烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、芳基、芳烷基或杂芳基;

R⁴ 是 H 或烷基或环烷基;

Z 是 CO₂H、CO₂ 烷基、SO₃H、PO₃H₂ 或 5-四唑; 条件是 R₅ 和 R₁₀ 中至少有一个是氢。

2、权利要求 1 的化合物, 其中, R₅ 是 H, R₁₀ 是 H 或 C(O)N(R¹)YZ, M 是 (CH₂)_n,
10 和 A 选自哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基或 NHR² 中的任何一种。

3、权利要求 1 的化合物, 其中 R₅ 是 H 和 R² 是氢。

4、权利要求 1 的化合物, 其中 R₅ 是 H 和 m 是 1 或 2。

5、权利要求 1 的化合物, 其中 R₅ 是 H 和 X 是 C(O)。

15 6、权利要求 1 的化合物, 其中 R₅ 是 H 和 R¹ 是氢。

7、权利要求 1 的化合物, 其中 R₅ 是 H 和 Y 是 4-氧代-3-哌啶甲酸。

8、权利要求 1 的化合物, 其中 R₅ 是 H 和 q 是 1。

9、权利要求 1 的化合物, 其中 R₅ 是 H 和 R³ 是芳基。

10、权利要求 1 的化合物, 其中 R₅ 是 H 和 R⁴ 是氢。

20 11、权利要求 1 的化合物, 其中 R₅ 是 H 和 Z 是 CO₂H。

12、权利要求 1 的化合物, 其中 C(O)N(R¹)YZ 结合到中心氮杂环的 3-或 4-位上。

13、权利要求 1 的化合物, 其中 C(O)N(R¹)YZ 结合到中心氮杂环的 3-位上。

14、权利要求 1 的化合物, 选自下列中的任何一个:

25 N-3-(4-哌啶丙酰基)-3-哌啶甲酰基-(3-氨基-3-苯基)丙酸;

N-(4-哌啶甲基氨基羰基)-3-哌啶甲酰基-(3-氨基-2-甲基)丙酸;

N-(4-哌啶甲基氧羰基)-3-哌啶甲酰基-D-天门冬氨酸 α -甲酯;

N-3-(4-哌啶丙酰基)-吡咯烷基-3-羧基-[3-氨基-3-(4-甲苯)]丙酸;

N-3-(4-哌啶丙酰基)-4-哌啶甲酰基-(3-氨基-3-甲基)丙酸;

30 N-3-(4-哌啶丙酰基)-4-哌啶甲酰基-[3-氨基-3-(4-羧基苯基)]丙酸;

N-3-(4-N-甲基-哌啶丙酰基)-3-哌啶甲酰基-3-氨基丙酸;

N-3-(4-哌啶丙酰基)-3-哌啶甲酰基-4-氧代-3-哌啶甲酸;

N-3-(4-哌啶丙酰基)-3-哌啶甲酰基-[3-氨基-3-(2-三甲基硅烷基乙炔基)]丙酸;

5 N-(6-氨基己酰基)-3-哌啶甲酰基-3-氨基-3-(3-吡啶基)丙酸;

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-(3-氨基-2-羟基)丙酸;

N-3-(4-哌啶乙基磺酰基)-3-哌啶甲酰基-3-氨基丙酸;

N-3-(4-哌啶丙酰基)-3-哌啶甲酰基-5H-(2-氨基乙基)四唑;

10 N-3-(4-N-甲基-哌嗪丙酰基)-3-哌啶甲酰基-[3-氨基-3-(3,4-亚甲基二氧基苯基)]丙酸;

N-3-(4-N-甲基-哌嗪丙酰基)-3-哌啶甲酰基-[3-氨基-3-(3-喹啉基)]丙酸;

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(3,4-亚甲基二氧基苯基)]丙酸;

N-3-(4-哌啶丙酰基)-六氢吡庚因-3-羧基-[3-氨基-3-(3-喹啉基)]丙酸;

15 N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(3-喹啉基)]丙酸;

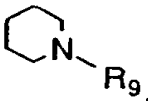
N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(2-叔丁基乙炔基)]丙酸;

N-3-(4-哌啶丙基)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(3,4-亚甲基二氧基苯基)]

20 丙酸; 和

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(3-吡啶基)]丙酸。

15、权利要求1的化合物, 其中 R_{10} 是 H, R_6 是 H 或 $C(O)NHQ(CHW)_rCO_2R_6$, M

25 是哌啶-1-基和 A 是 。

16、权利要求1的化合物, 其中 R_{10} 是 H 和 X 是 $C(O)$ 。

17、权利要求1的化合物, 其中 R_{10} 是 H 和 Q 是 (CH_2) 。

18、权利要求1的化合物, 其中 R_{10} 是 H 和 W 是 $N(R_6)-T-R_7$ 。

19、权利要求1的化合物, 其中 R_{10} 是 H 和 T 是 $C(O)$ 。

30 20、权利要求1的化合物, 其中 R_{10} 是 H 和 R_9 是 H。

21、权利要求1的化合物，其中R₁₀是H和R₆是氢。

22、权利要求1的化合物，其中R₁₀是H和R₇是NH(CH₂)₂Ph。

23、权利要求1的化合物，其中R₁₀是H和R₇是H。

24、权利要求1的化合物，其中n是2。

5 25、权利要求1的化合物，选自下列中的任何一个：

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-(3-甲氧基苯胺基)羰基氨基-3-氨基]丙酸；

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-氨基]丙酸；

10 N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-(3-氯苄基氧基)羰基氨基-3-氨基]丙酸；

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-苄基磺酰基氨基-3-氨基]丙酸；

15 N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-(3,5-二甲氧基苯胺基)羰基氨基-3-氨基]丙酸；

N-[(4,4'-二哌啶-1-基)羰基]-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(3-吡啶基)]丙酸；

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-(2-萘基氨基)羰基氨基-3-氨基]丙酸；

20 N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-氨基甲基-5-(S)-(3-N-苄基)咪唑啉-2,4二酮·HCl；

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-(2-苯乙胺基)羰基氨基-3-氨基]丙酸；

25 N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(6-甲基-3-吡啶基)]丙酸；

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(5-溴-3-吡啶基)]丙酸；和

N-3-(4-甲脒基哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(3-吡啶基)]丙酸。

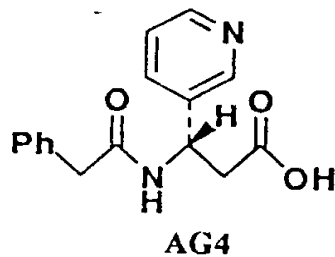
30 26、治疗血小板介导的血栓形成疾病的组合物，该组合物含有治疗所述疾病

有效量的权利要求1化合物和药用载体。

27、治疗血小板介导的血栓形成疾病的方法，包括将治疗所述疾病有效量的权利要求1化合物施用于经受所述疾病痛苦的患者。

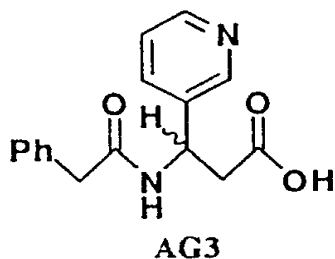
28、权利要求17的方法，其中所述量是0.1-300mg/kg/天。

5 29、制备式AG4化合物的方法：



10

包括用青霉素酰胺酶处理式AG3化合物：

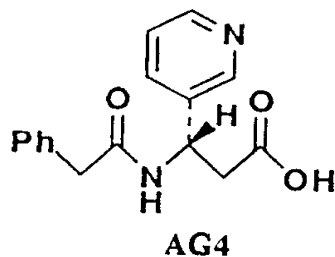


15

30、权利要求19的方法，其中在用青霉素酰胺酶处理前，将AG3化合物放于水溶液中，将pH调节至大约7.5。

31、式AG4化合物：

20



说明书

治疗血栓形成疾病的吡咯烷、哌
啉和六氢吡啶的甲酰胺衍生物

5

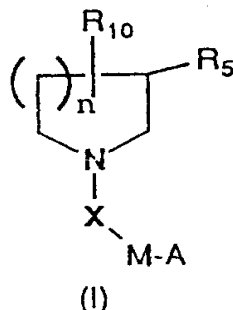
本发明背景

血小板集聚组成由血管损伤诱导的最初止血应答以阻止流血，然而，这个正常止血过程的病理延伸能够导致血栓的形成，最终，血小板集聚的通常途径是纤维蛋白原结合到激活即暴露的血小板糖蛋白 IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) 上，因此，纤维蛋白原结合到 GPIIb/IIIa 上的干扰剂抑制血小板集聚。所以，这些干扰剂用于治疗血小板介导的血栓形成疾病，如动脉和静脉的血栓形成、急性心肌梗塞、不稳定性心绞痛、伴随溶血栓疗法和血管成形术的再闭合、炎症和各种血管闭合疾病。色质(如 ADP、胶原和凝血酶)将激活功能区暴露于纤维蛋白原的两个不同肽区域(α -链 Arg-Gly-Asp (RGD) 和 γ -链 His-His-Leu-Gly-Gly-Ala-Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val (HHLGGAKQAGDV, γ 400-411) 而激活纤维蛋白原受体 (GPIIb/IIIa)。因为这些肽片段本身已显示抑制纤维蛋白原结合到 GPIIb/IIIa 上的作用，所以这些片段的模拟物也将用作拮抗剂。事实上，本发明之前，基于 RGD 拮抗剂的效力已经揭示了其抑制纤维蛋白原结合到 GPIIb/IIIa 上并抑制血小板集聚的作用，例如，R0438857 (L. Alig, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1992, 35, 4393) 对在体外由凝血酶引起的血小板集聚具有 $0.094\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。一些这样的拮抗剂也已显示体内抗血栓形成剂的效力，并且有时用在协同纤维蛋白溶解疗法中，例如，t-PA 或链激酶 (J. A. Zablocki, Current Pharmaceutical Design 1995, 1, 533)。正如下文描述的药物治疗结果所示，本发明化合物显示阻断纤维蛋白原结合到独立的 GPIIb/IIIa (IC_{50} 为 0.0002 - $1.39\mu\text{M}$) 上的能力，在各种血小板色质存在下抑制体外血小板集聚 (0.019 - $65.0\mu\text{M}$ ，与凝血酶比较)，并在动物模型中进一步抑制体内血小板集聚。此外，正如这些抑制剂的前辈已经显示的那样，它们在动物血栓形成模型中显示了效力 (“作为抗血栓形成的化合物 3-哌啉甲酸衍生物” 1994. 3. 16 申请、申请系列号为 08/213772)。本发明化合物通过对血小板集聚预防能力的功效显示了抗血栓形成剂的效力，此外，因为本发明化合物抑制整合蛋白-介导的细胞-细胞或细胞-母体的黏附，所以它们也可以用于对抗炎症、骨再吸

作用、肿瘤细胞转移病变等等(D. Cox. Drug News&Perspectives 1995, 8, 197)。
发明公开

本发明旨在下列通式(I)表示的化合物:

5



10

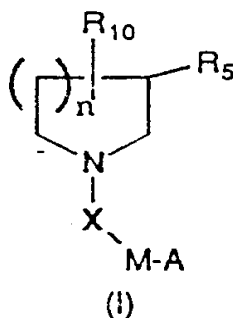
其中: A、X、M、R₅、R₁₀和n如下文所定义, 这些血小板集聚抑制剂用于治疗血小板介导的血栓形成的疾病如动脉和静脉的血栓形成、急性心肌梗塞、伴随溶血栓疗法和血管成形术的再闭合、炎症、不稳定性心绞痛和各种血管闭合疾病, 这些化合物也作为抗血栓形成剂用于协同纤维蛋白溶解疗法中(如 t-PA 或链激酶), 含有所述化合物的药物组合物也是本发明的一部分。

15

发明详述

本发明特别旨在下式(I)化合物或其对映体或其药用盐:

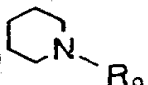
20



其中M是(CH₂)_m或哌啶-1-基;

25

A选自哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯

烷-3-基、NHR²或  中的任何基团, 其中, R₉选自H、烷基、CH(NH)、

CMe(NH)或酰基中的任何基团, 优选R₉是氢;

30

R₁₀是H或C(O)N(R¹)YZ

R¹选自H或环烷基;

R^2 选自 H、烷基或酰基中的任何基团, 优选 R^2 是氢;

R_5 是 H 或 $C(O)NHQ(CHW)_rCO_2R_6$; 其中 Q 选自 CH_2 、CH-芳基、CH-杂芳基、CH-取代的杂芳基或 CH-烷基; 优选 Q 是 CH_2 、CH-取代的杂芳基或 CH-杂芳基; W 选自 H 或 $N(R_6)T-R_7$, 优选当 Q 是 CH 时 W 是 H, 当 Q 是 CH_2 时 W 是 $N(R_6)T-R_7$; 其中,
5 R_6 选自 H、烷基或酰基中的任何基团, 优选 R_6 是氢; T 选自 $C(O)$ 、 $C(N-CN)$ 或 SO_2 , 优选 T 是 $C(O)$, 和 R_7 选自烷基、芳基、芳烷基、烷氧基或氨基烷基中的任何一种; 和 R_8 选自 H、烷基或芳烷基, 优选 R_8 是氢;

m 是整数 1、2 或 3, 优选 m 是整数 1 或 2;

X 选自 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NH$ 、 CH_2 或 SO_2 中的任何一种;

10 n 是整数 1、2 或 3;

r 是 0 或 1;

R^1 选自 H 或环烷基;

Y 选自 $(CH_2)_p$ 、 $CH(R^3)(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_qCH(R^3)$ 、 $(CH(COR^4)CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_qCHOH$ 或哌啶-3-羧酸中的任何一种; 条件是: 当 Y 是 $(CH_2)_p$ 和 p 是 2 时, X 不是 $C(O)$ 或当 X 是 $C(O)$ 时, 或者 R^1 不是 H、或者 R^2 不是 H, 和条件是: 当 Y 是 $(CH(CO_2R^4)CH_2)_q$
15 时, X 不是 $C(O)$ 或 CH_2 ;

p 是 2 或 3;

q 是 1、2 或 3, 优选 q 是 1;

R^3 是烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、芳基、芳烷基或杂芳基;

20 R^4 是 H 或烷基或环烷基, 优选 R^4 是 H;

Z 是 CO_2H 、 CO_2 烷基、 SO_3H 、 PO_3H_2 或 5-四唑; 条件是 R_5 和 R_{10} 中至少有一个是氢。

优选基团 $C(O)N(R^1)YZ$ 结合到中心氮杂环 3-或 4-位(大于 5 元环时的 4-位)环碳原子上, 最优选结合到 3-位上。

25 除非另有说明, 在此所用的无论单独或作为取代基部分使用的烷基和烷氧基包括具有 1-8 个碳原子的直链或支链, 例如烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-己基和 2-甲基戊基。烷氧基是前面所述直链或支链烷基所形成的氧醚。环烷基含有 5-8 个环碳原子, 优选含有 6-7 个碳原子。

30 在此单独使用或与其它术语结合使用的术语“芳基”、“杂芳基”或“取代

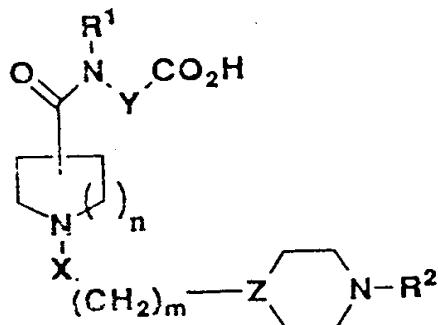
的杂芳基”是指芳香或杂芳香基团，如苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、呋喃基或喹啉基、其中的取代基是烷基，术语“芳烷基”是指被芳基取代的烷基。

在此所用的术语“酰基”是指具有 2-6 个碳原子、衍生于除去羟基的有机酸的有机基团。

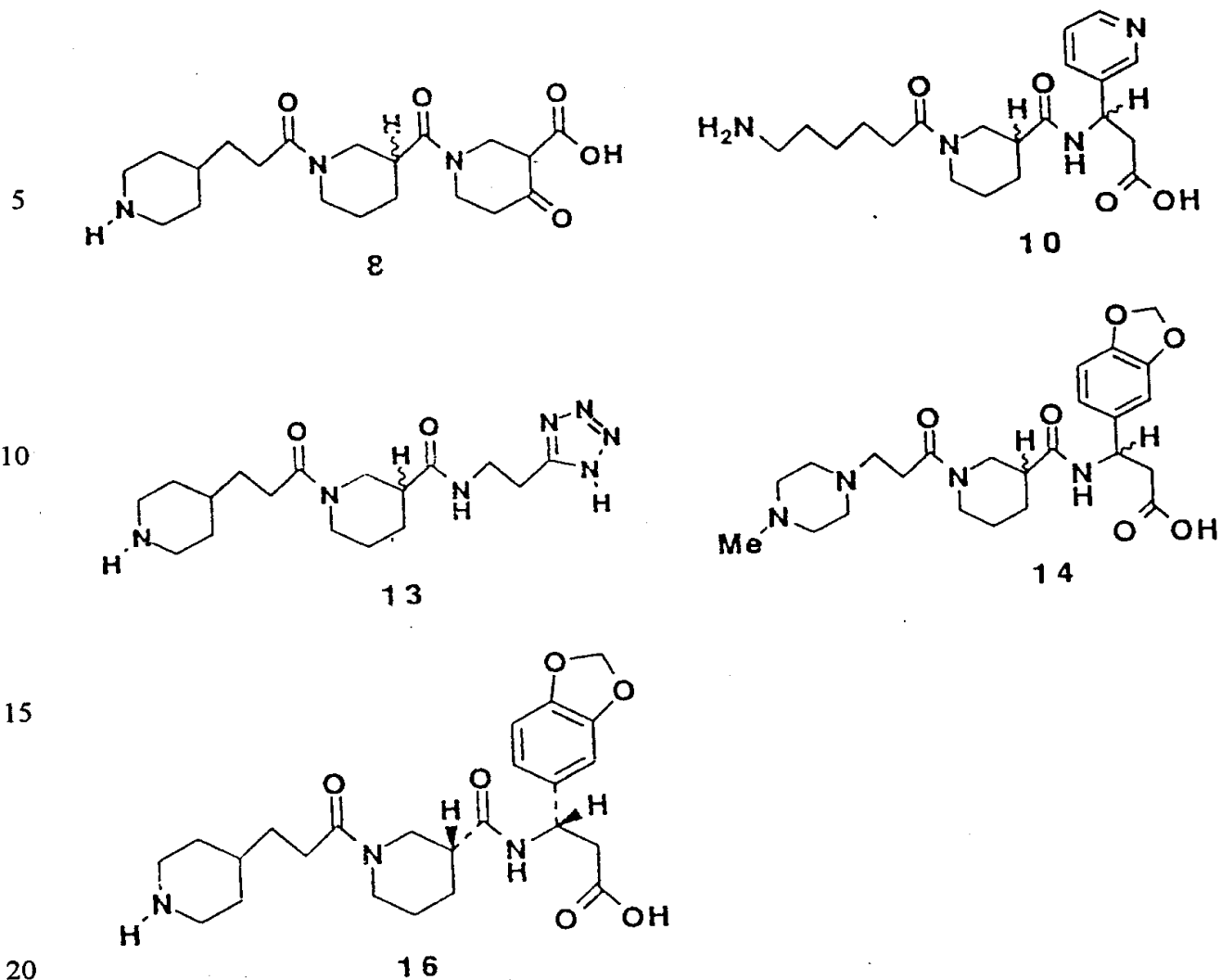
- 5 本发明化合物也可以药用盐的形式存在，药用盐通常是其中在 1-哌啶(吡咯烷、哌嗪)取代基中的氮被无机或有机酸质子化的形式。代表性的有机或无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、杏仁酸、甲磺酸、羟基乙磺酸、苯磺酸、草酸、pamoic 酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环
- 10 己基氨基磺酸、水杨酸、糖精酸或三氟乙酸。

特别优选的本发明化合物包括表 1 中所示的那些化合物，其中“Subst”是指基团 $C(O)N(R')YCO_2H$ 结合到中心氮杂环的位置，其中数字“3”后面的符号“R”是指绝对构型(Cahn-Ingold-Prelog 规则)，这些没有任何特定构型的数字是外消旋混合物。

表 1



#	Subst	m	n	X	R ¹	R ²	Y	Z
1	3	2	2	C(O)	H	H	CH(Ph)CH ₂	CH
2	3	1	2	NHCO	H	H	CH ₂ CHMe	CH
3	3	1	2	OC(O)	H	H	(R)-CH(CO ₂ Me)CH ₂	CH
4	3	2	1	C(O)	H	H	CH(3-Me-Ph)CH ₂	CH
5	4	2	2	C(O)	H	H	CH(Me)CH ₂	CH
6	4	2	2	C(O)	H	H	CH(4-CO ₂ H-Ph)CH ₂	CH
7	3	2	2	C(O)	H	Me	CH ₂ CH ₂	CH
8	见结构							
9	3	2	2	C(O)	H	H	CH(Me ₃ Si-乙炔基)CH ₂	CH
10	见结构							
11	3R	2	2	CO	H	H	CH ₂ CH(OH)	CH
12	3	2	2	SO ₂	H	H	CH ₂ CH ₂	CH
13	见结构							
14	3	2	2	CO	H	Me	CH(3,4-OCH ₂ O-Ph)CH ₂	N
15	3	2	2	CO	H	Me	CH(3-喹啉基)CH ₂	N
16	3R	2	2	CO	H	H	S-CH(3,4-OCH ₂ O-Ph)CH ₂	CH
17	3	2	3	CO	H	H	CH(3-喹啉基)CH ₂	CH
18	3R	2	2	CO	H	H	S-CH(3-喹啉基)CH ₂	CH
19	3R	2	2	CO	H	H	S-CH(1-丁基乙炔基)CH ₂	CH
20	3	2	2	CH ₂	H	H	S-CH(3,4-OCH ₂ O-Ph)CH ₂	CH
21	3R	2	2	CO	H	H	S-CH(3-吡啶基)CH ₂	CH



其中 R_5 是氢、 R_{10} 是 $C(O)N(R^1)YZ$ 、 M 是 $(CH_2)_m$ 和 A 是哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基或 NHR_2 的本发明化合物可以如路线 AA 所示方法制备。在该流程图中，可以在 DIC/HOBT 和叔胺存在下，用树脂-结合的 4-哌啶丙酸处理 3-哌啶甲酸烯丙酯(外消旋混合物或独立的对映体)，然后通过以钨为媒介的催化剂除去烯丙酯，继续重复的偶合过程，用三甲基甲硅烷醇酸(silanolate)钾皂化，得到最终产物(例如化合物 1)。依此类推，通过使固体支持的胺(醇)与氯甲酸对硝基苯酯反应，然后与 3-哌啶甲酸乙酯反应(S. M. Hutchins, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 4055)制备基于尿素和氨基甲酸乙酯对于叔酰胺(化合物 2 和 3)的置换物。

三取代的 3-氨基丙酸酯中间体用改进的克及文纳盖尔方法 (Scheme AG; E. Profft, J. Prakt. Chem. 1965, 30, 18)，随后通过费希尔羧酸产物(在市场上

买不到时)的酯化制备。这些中间体通过外消旋苯基乙酰胺(如中间体 AG3)的青霉素酰胺酶拆分以富含对映体的形式制备(V. A. Soloshonok, *Tetrahedron: Asymmetry* 1995, 6, 1601), 这里, 在所需 S-对映体留存在苯基乙酰基上的同时, 用酰胺酶水解不需要的 R-对映体, 正如 J. A. Zablocki, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1995, 38, 2378 中所述, 拆分也可以在外消旋三取代的 3-N-Boc-氨基丙酸的(-)-麻黄碱盐上进行。3-哌啶甲酸乙酯和 4-哌啶甲酸乙酯是可以购得的中间体。

通过用吡咯烷-3-羧酸甲酯和六氢吡啶-3-羧酸甲酯中间体的固相合成, 将类似物从 AA2 转化为 AA3(路线 AA)制备合成的 3-哌啶甲酰胺的 5-和 7-元环类似物(分别为 4 和 17)。如 H. Rapoport, 有机化学杂志 (J. Org. Chem.), 1974, 39, 893 中所述制备吡咯烷-3-羧酸甲酯和六氢吡啶-3-羧酸甲酯。例如使 N-苄基六氢吡啶-2-酮与异丙基氨基化锂/碳酸二乙酯反应, 用氢化锂铝将该产物还原, 得到 N-苄基-3-羟基甲基六氢吡啶。通过氢解(H_2 , Pd-C, MeOH)、氮保护的(碳酸二叔丁酯/氢氧化钠)和用三氧化铬氧化的醇除去苄基, 得到 N-Boc-六氢吡啶-3-羧酸。用 HCl/MeOH 进行羧酸的酯化除去 Boc 基团, 得到六氢吡啶-3-羧酸甲酯。

如路线 AB 中所示, 根据 S. G. Gilbreath, 美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.), 1988, 110, 6172 中所述制备哌嗪类似物。如 Scheme AC; S. J. Wittenberger, 有机化学杂志 (J. Org. Chem.), 1993, 58, 4139 中所述, 用叠氮三甲基甲硅烷/二丁基氧化锡从相应的腈制备四唑(13)。这里腈前体 AC_2 通过标准酰胺键与 3-氨基丙腈偶合制备, 并在最终合成步骤中用以二氧化铂为媒介的氢化将其还原(W. J. Hoekstra, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1995, 38, 1582)。

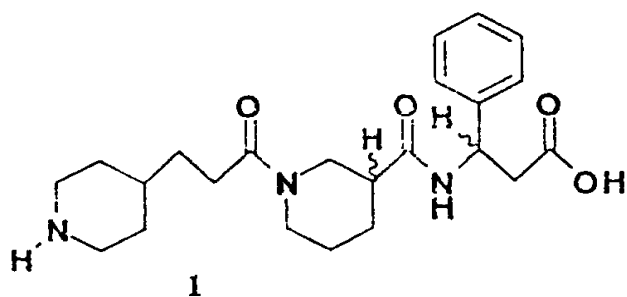
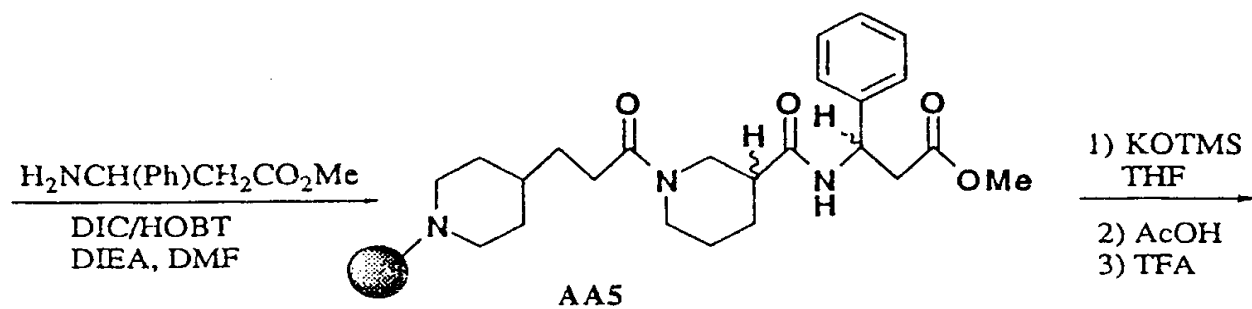
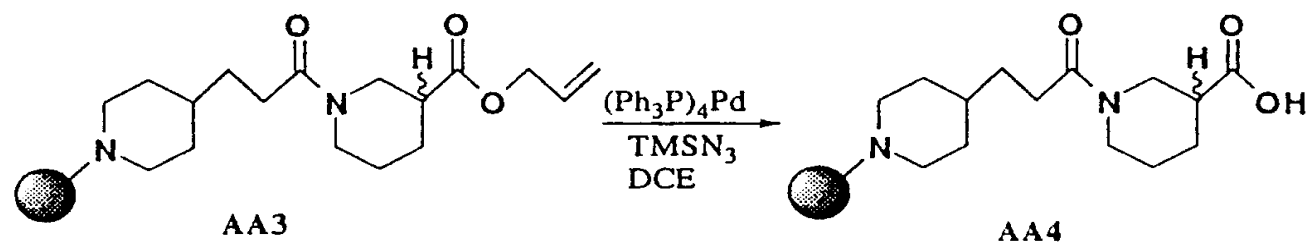
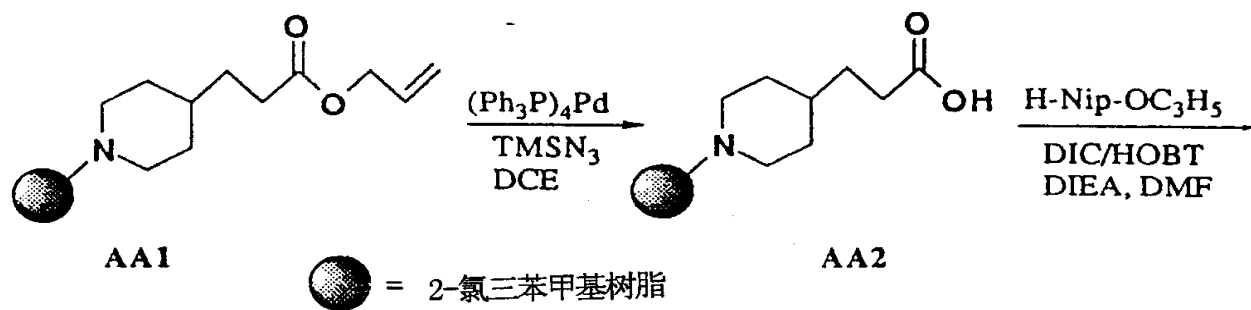
N-甲基哌啶类似物能够通过基于 Fmoc 的固相肽合成技术如路线 AD 所示方法制备(P. Sieber, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6147), 由 20%哌啶/DMF 使 Fmoc 保护基裂解, 用 DIC/HOBT/DMF 偶合, 用 95%TFA 从树脂上除去最终产物。

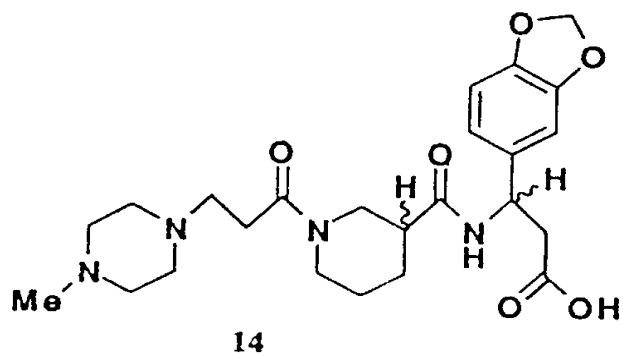
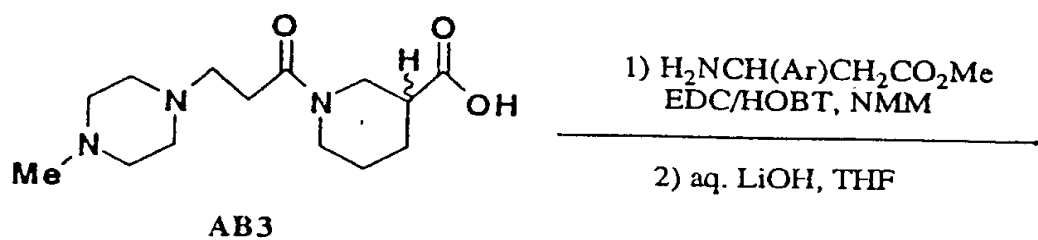
如路线 AE 所示方法制备磺酰胺 12, 如 J. I. DeGaw, 杂环化学杂志 (J. Heterocyclic Chem.), 1966, 3, 90 中所述, 通过氢化/保护这两个步骤从 4-吡啶乙磺酸分两步分离中间体 AE1, 然后在标准亚硫酸氯条件下, 使其氯化(P. J. Hearst, 有机合成 (Org. Syn.), 1950, 30, 58), 得到 AE₂, 然后, 用标准液相合成使中间体 AE₂ 向最终产物方向进行(W. J. Hoekstra, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1995, 38, 1582)。

如路线 AF 所示方法制备哌啶丙基-3-哌啶甲酰胺 20, 用标准 Boc-ON 条件对酯 AF₁ 进行 Boc 保护 (D. S. Tarbell, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1972, 69, 730), 然后, 用 DiBAL-H/THF 将其还原成相应的伯醇 (E. Winterfeldt, Synthesis 1975, 617), 得到中间体 AF₂。用 p-TsCl 将该化合物转化成其相应的甲苯磺酸酯 5 AF₃ (L. F. Awad, 日本化学学会通报 (Bull. Chem. Soc. Jpn.), 1986, 59, 1587), 然后, 在标准条件下 (苯/加热; I. Seki, 日本化学药学通报 (Chem. Pharm. Bull. Jpn.), 1970, 18, 1104), 用中间体 AF₃ 烷基化 3-哌啶甲酸乙酯。

通过外消旋物 (如其相应的 D-酒石酸盐) 的手性拆分 (A. M. Akkerman, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1951, 70, 899) 分离富含对映体的 R-(-)3-哌啶甲酸乙酯。

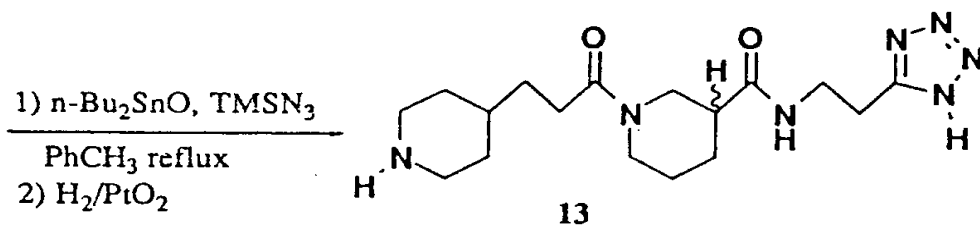
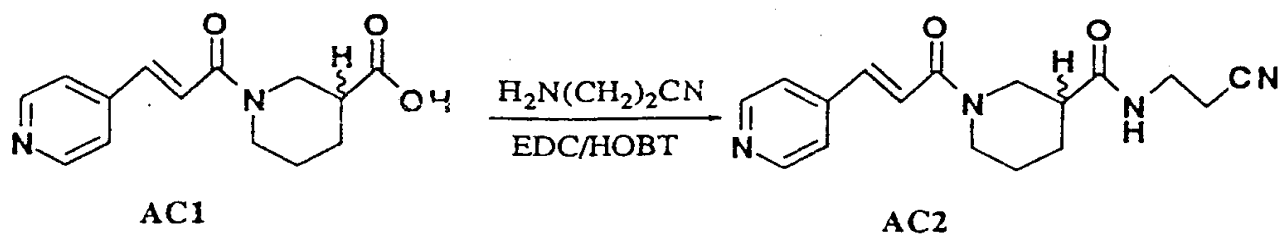
路线AA



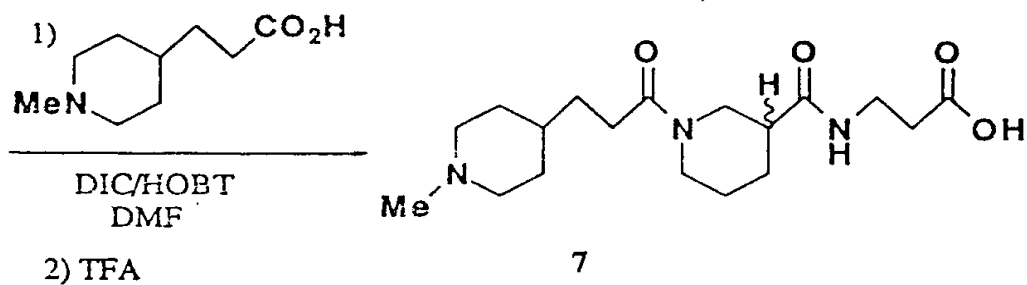
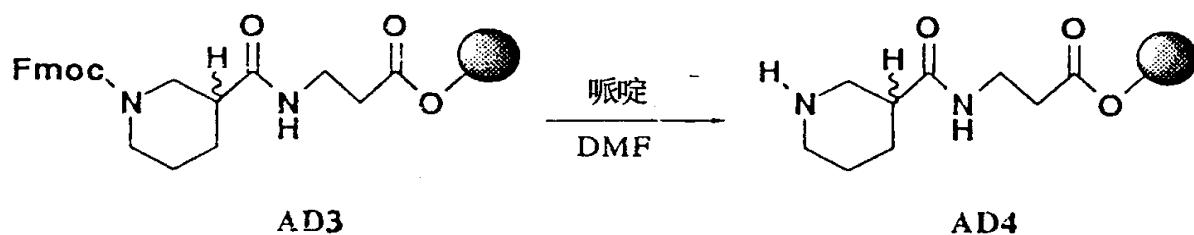
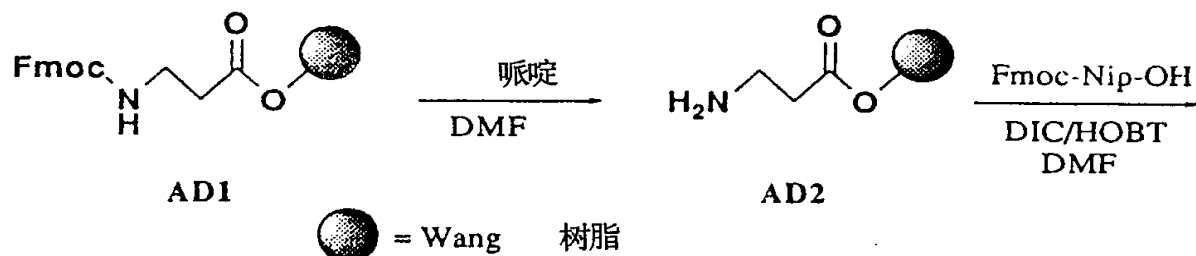


5

路线AC

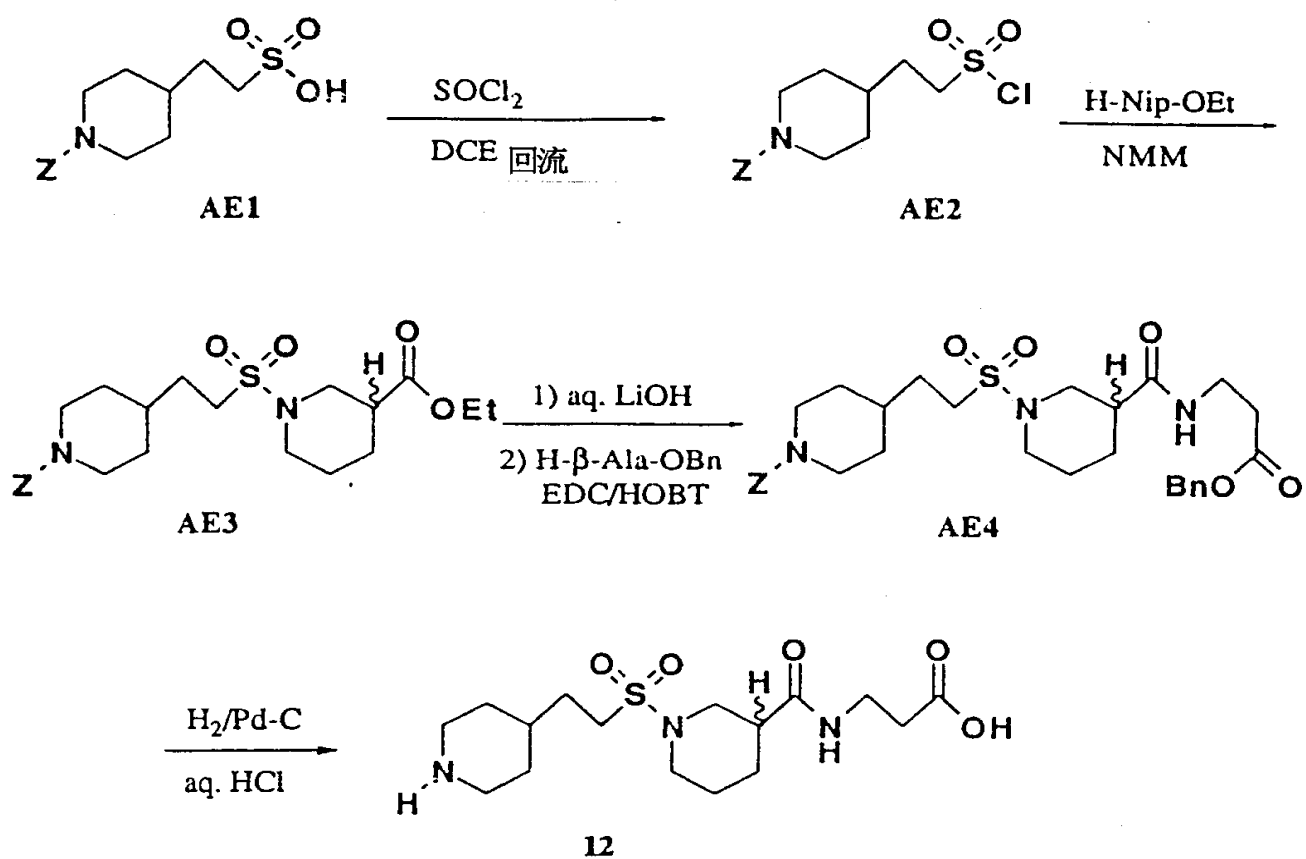


路线AD



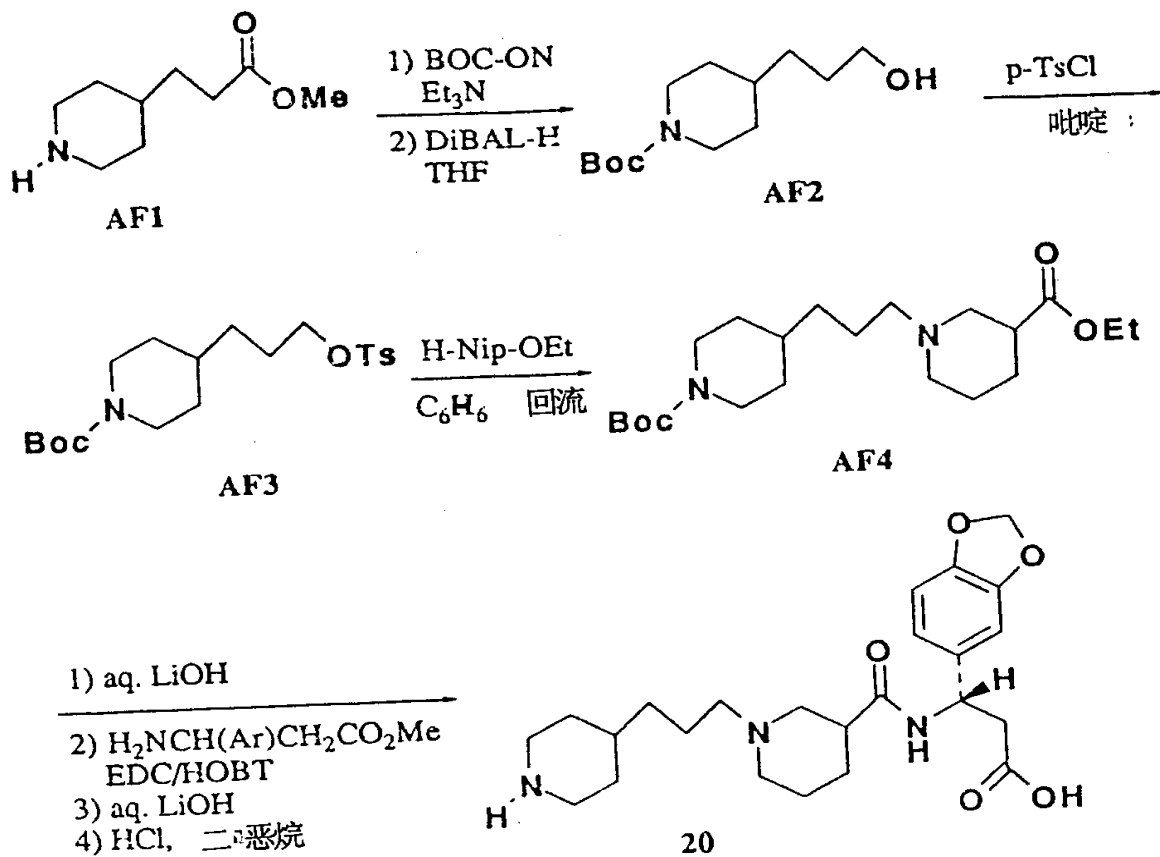
路线AE

5

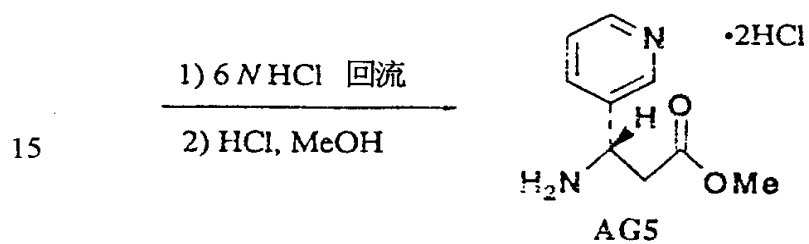
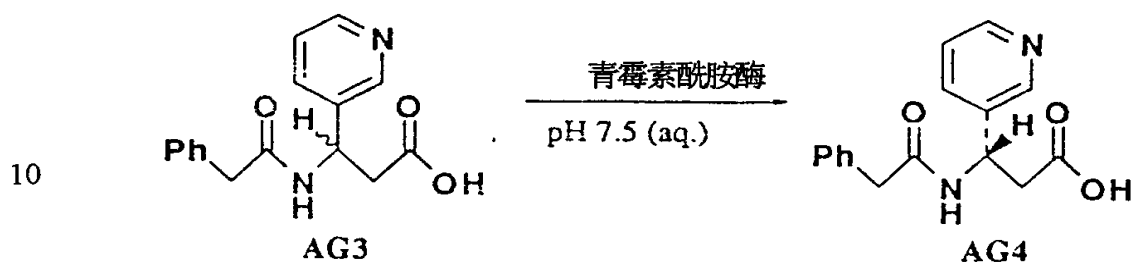
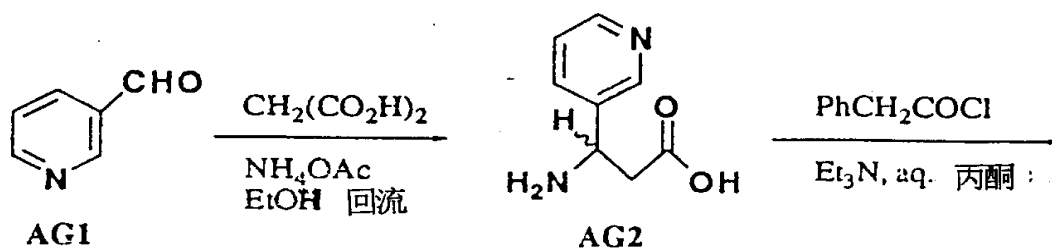


5

路线AF

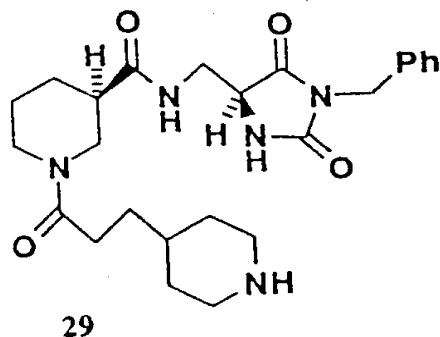


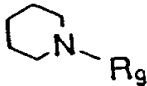
路线 AG



特别优选的本发明化合物包括在表 1 (和表 2) 中所示的那些化合物, 其中, 在数字 “3” 后面的符号 “R” 表示绝对构型 (Cahn-Ingold-Prelog 规则)。

The chemical structure shows a piperidine ring with a carbonyl group at position 2. This carbonyl is part of a chain that includes a chiral center with substituents R_2 and R_3 , and a carboxylic acid group (CO_2H). The piperidine ring is also substituted with a chain ending in a carbonyl group and a piperidine ring with an NR_1 substituent.

$$\begin{array}{c} \text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph} \\ \text{H} \\ \text{H} \\ \text{H} \end{array}$$


其中 R_6 是 $C(O)NHQ(CHW)_rCO_2R_8$, R_{10} 是 H, M 是哌啶-1-基和 A 是 

5 的本发明二氨基丙酸拮抗物可以如在路线 AH 中所示方法制备, 用 HBTU 活化的 AH_1 酰化 N- α -Z-二氨基丙酸甲酯, 通过氢解除去 Z 基团, 得到 AH_2 (Z 基团留在化合物 23 中), 然后, 使所得伯胺与所需的异氰酸酯反应 (或若为得到 24, 则与氯甲酸烷基酯反应, 若为得到 25, 则与烷基磺酰氯反应), 得到 AH_3 。用 HCl 除去中间体 AH_3 的 Boc 基团, 并用 HBTU 活化的 AH_1 酰化得到的仲胺, 得到 AH_4 。用氢氧化锂使该产物皂化, 并用 HCl 除去 Boc 基团, 得到化合物 22。

10

15

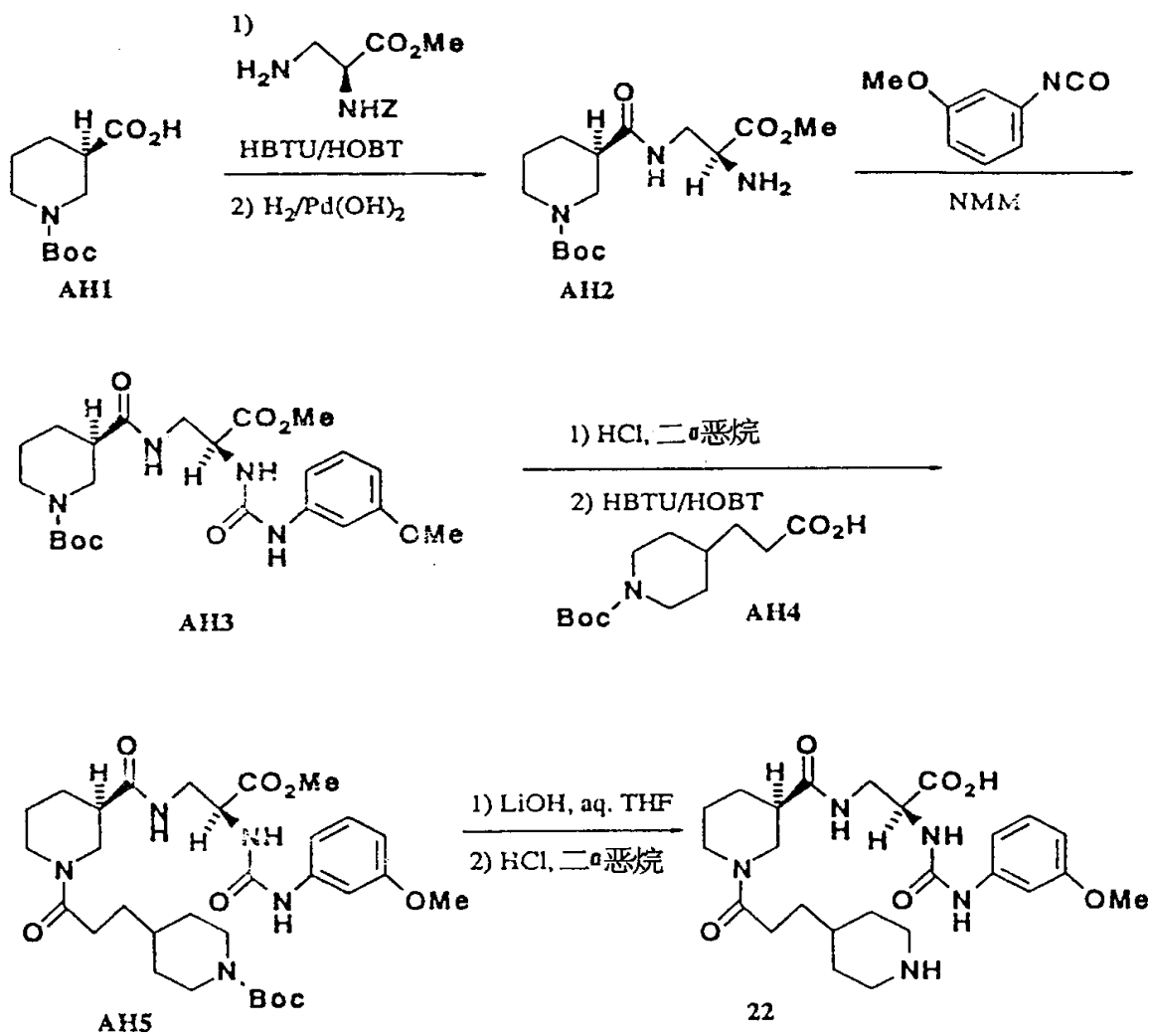
20

25

30

5

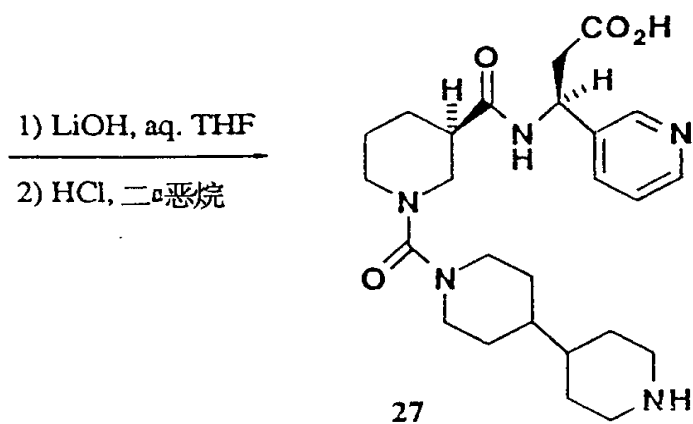
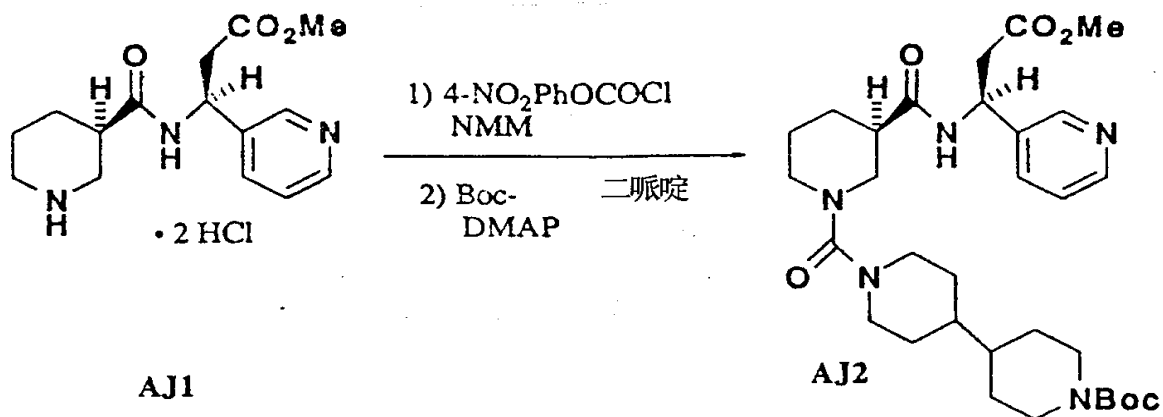
路线AH



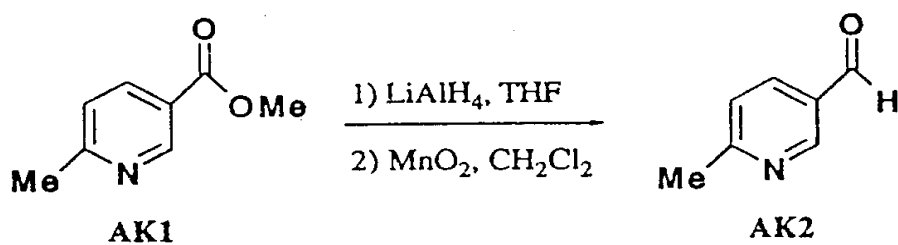
本发明基于二哌啶-脲的拮抗物可以如路线 AJ 所示方法制备，中间体 AJ₁ 如路线 AG 所示方法制备，用氯甲酸对硝基苯酯酰化 AJ₁，然后与 Boc 二哌啶反应(合成，参见 W. Bondinell, Patent application WO 94/14776)。用氢氧化锂使酯 AJ₂ 皂化，并用 HCl 除去 Boc 基团，得到化合物 27。取代的哌啶醛中
5 中间体如 AK₂ 通过氢化锂铝还原其相应的烟酸甲酯(AK₁)，随后用二氧化锰(路线 AK) 氧化来制备。然后，如路线 AG 所示，将醛转化成β-氨基酸。甲脒 AL₃ 如路线 AL 所示方法制备，如 M. K. Scott 所述(医学化学杂志 (J. Med. Chem.)，1983, 26, 534)，用亚氨甲酸乙酯(ethyl formimidate)酰化胺 AL₁，用 4N HCl 皂化酯 AL₂ (RT, 20 小时)，得到化合物 33。三取代β-氨基酸型拮抗剂如路线
10 AM 所示方法制备，用 HBTU 活化的 AM₁ 酰化再溶解的 6-甲基-吡啶-β-氨基酯，并用 HCl 处理偶合产物，得到胺 AM₂。用 HBTU 活化的 AM₁ 使胺酰化，皂化酯并用 HCl 除去 Boc 基团，得到化合物 31。

5

路线AJ

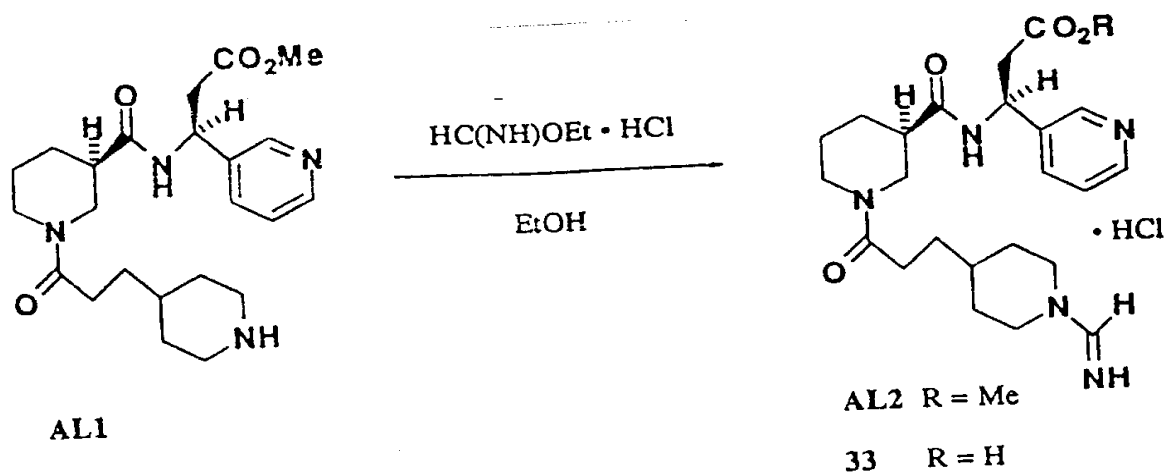


路线AK

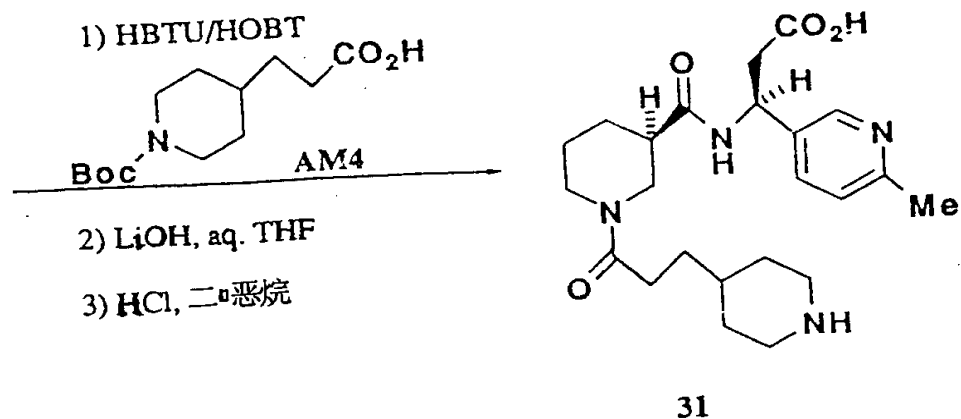
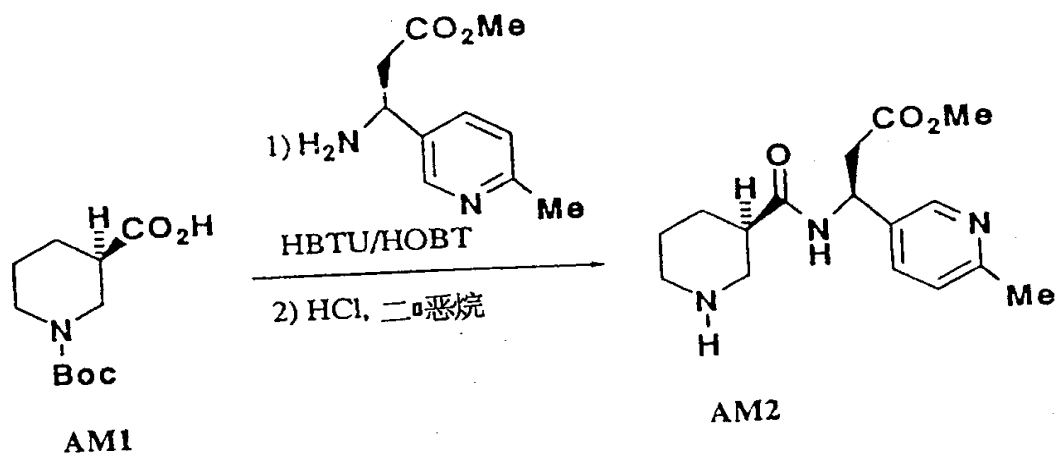


5

路线AL



路线AM



按照常规药物配制技术，将作为活性成分的一种或多种本发明式(I)化合物或其盐与药用载体混合制备本发明药物组合物，其中的载体根据给药(例如，口服或肠胃外给药如肌肉注射)所需剂型可以有各种形式。在制备口服剂型中，可以使用任何常用药物介质，然而，对于液体口服制剂，如，悬浮液、酏剂和溶液来说，合适的载体和添加剂包括水、乙二醇、油、醇、矫臭剂、防腐剂、着色剂等类似物；对于固体口服制剂，如粉剂、胶囊、caplet、gelcaps 和片剂来说，合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒剂、润滑剂、粘合剂、分裂剂等类似物。由于片剂和胶囊易于给药，因此，它们代表最方便的口服剂量单位形式，其中，显然使用固体药用载体。如果需要，片剂可以通过标准技术糖包衣或肠包衣。对于肠胃外给药，载体通常含有消毒水，还可以包括例如为助溶或防腐目的的全部其它成分。也可以制备注射悬浮液，其中，可以使用合适的液体载体、悬浮剂等类似物。本发明药物组合物每剂量单位(如片剂、胶囊、粉剂、注射液、茶匙等等)将含有对于输送如上所述有效剂量所必需的活性成分量。本发明药物组合物含有每单位剂量单位(如片剂、胶囊、粉剂、注射液、茶匙等等)大约 0.03mg-100mg/kg(优选 0.1-30mg/kg)，并可以定为约 0.1-300mg/kg/日(优选 1-50mg/kg/日)的剂量。然而，剂量可以根据患者的需要、所治疗疾病的严重程度和所用的化合物而改变，可以应用日给药剂量或后周期剂量。

生物学

本发明化合物干扰纤维蛋白原结合到糖蛋白 IIb/IIIa 上，从而，抑制血小板集聚。因此，所述化合物用于治疗血小板介导的血栓形成疾病，如动脉和静脉的血栓形成、急性心肌梗塞、伴随溶血栓疗法和血管成形术的再闭合、炎症和各种血管闭合疾病。因为最终正常血小板集聚通道是纤维蛋白原的结合以激活即暴露 GPIIb/IIIa，抑制该结合表示貌似抗血栓形成通道，通过 ADP、胶原和凝血酶激活受体，将结合功能区暴露于纤维蛋白原的两个不同肽区域： α -链 Arg-Gly-Asp(RGD)和 γ -链 400-411。正如下文描述的药物研究结果所示，本发明化合物显示阻断纤维蛋白原结合到独立的 GPIIb/IIIa(IC₅₀'s 为 0.0002-1.39 μ M)上的能力，在各种血小板色质存在下抑制体外血小板集聚(0.019-65.0 μ M，与凝血酶比较)，并在动物模型中进一步抑制体内血小板集聚。

固相纯化糖蛋白 IIB/IIIA 体外结合试验

在 pH 7.4 下，利用于 10mM HEPES、150mM NaCl 中的 1mM RGD-亲和性纯的

GPIIb/IIIa(有效范围 0.5–10 μ g/ml)以 50 μ l/孔铺于 96 孔 Immulon-2 微量滴定板(Dynatech-Immulon)中, 盖上该滴定板并在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。弃去 GPIIb/IIIa 溶液, 加入 150 μ l 5% BSA, 并在室温下孵育 1–3 小时, 用改进的台罗德氏缓冲液全面地洗涤该滴定板, 将 2 $\times$ 最终浓度的生物素化的纤维蛋白原(25 μ l/孔)加到含有
 5 试验化合物(25 μ l/孔)的滴定板孔中, 盖上该滴定板并在室温下孵育 2–4 小时, 在孵育完成的 20 分钟前, 加入一滴试剂 A(Vecta Stain ABC Horse Radish Peroxidase Kit, Vector Laboratories, Inc.)和一滴试剂 B, 使其与 5ml 改进的台罗德氏缓冲液混合, 并使其静止, 弃去配体溶液, 用改进的台罗德氏缓冲液洗涤该滴定板(5 $\times$ 200 μ l/孔), 加入 Vecta Stain HRP Biotin-Avidin 试剂(50 μ l/
 10 孔, 如上制备), 并在室温下孵育 15 分钟, 弃去 Vecta Stain 溶液, 并用改进的台罗德氏缓冲液洗涤(5 $\times$ 200 μ l/孔), 加入显影缓冲液(10ml 50mM 柠檬酸盐/磷酸盐缓冲液@ pH5.3, 6mg 邻亚苯基二胺, 6 μ l 30% H_2O_2 ; 50 μ l/孔), 并在室温下孵育 3–5 分钟, 然后, 加入 2N H_2SO_4 (50 μ l/孔), 在 490nm 处读吸收值, 结果显示于表 III 和 IV 中。

15 体外抑制凝血酶诱导、凝胶过滤的血小板集聚试验

以化合物处理血小板浓度相对于空白处理血小板浓度透光性的增加计算血小板集聚的百分率, 管中含有 0.13M 柠檬酸钠的人血得自于无药的、正常的给予体, 通过在 25 $^{\circ}$ C 下, 以 200 $\times$ g 的转速离心全血 10 分钟收集血小板富集的血浆(PRP), 该 PRP(5ml)通过琼脂糖 2B(床体积 50ml)过滤, 将血小板计数调至每个样品 2 $\times$
 20 10^7 个血小板, 将下列成分加到硅化比色杯中: 其量与 350 μ l、50 μ l 的 20mM 钙和 50 μ l 试验化合物相等的浓血小板滤液和台罗德氏缓冲液(0.14M NaCl, 0.0027M KCl, 0.012M $NaHCO_3$, 0.76mM Na_2HPO_4 , 0.0055M 葡萄糖, 2mg/ml BSA 和 5.0mM HEPES @pH7.4), 随着促效药(1 单位/ml 的凝血酶 50 μ l)的加入用生物数据集合度计检测集聚 3 分钟, 结果显示于表 III 和 IV 中。

表 III

体外结果

化合物 #	纤维蛋白原结合		血小板集聚	
	% Inh. (50 μ M)	IC ₅₀ (μ M)	% Inh. (50 μ M)	IC ₅₀ (μ M)
1	95.0%	0.003	83.0%	3.6
2	93.0%	0.027	95.7%	54.0
3	81.0%	NT	26.2%	>100
4	89.9%	0.121	81.0%	26.0
5	89.0%	0.012	100%	10.0
6	90.7	0.197	71.2%	73.0
7	100%	0.006	75.6%	2.4
8	93.0%	0.332	94.8%	65.0
9	99.0%	0.002	90.9%	0.37
10	91.3%	0.019	85.0%	1.6
11	79.6%	0.004	99.2%	1.55
12	97.0%	0.025	88.0%	15.5
13	95.0%	1.39	67.0%	25.5
14	99.0%	0.004	91.0%	0.91
15	100%	0.0091	92.2%	1.9
16	100%	0.0005	94.0%	0.028
17	96.0%	0.005	89.6%	0.45
18	100%	0.0002	100%	0.019
19	99.0%	0.021	92.1%	0.079
20	99.0%	0.0007	89.7%	37.0
21	100%	0.0005	100%	0.060

* 凝血酶诱导、凝胶过滤的血小板集聚

表 IV

体外结果

化合物#	纤维蛋白原结合		血小板集聚		
	% Inh. (50 μ M)	IC ₅₀ (μ M)	% Inh. (50 μ M)	IC ₅₀ (μ M)	
5	22	100%	0.0007	94.0%	0.046
	23	100%	0.0003	97.0%	0.027
	24	100%	0.0004	100%	0.018
	25	100%	0.0003	97.0%	0.007
	26	100%	0.0003	97.0%	0.016
	27	100%	0.0006	100%	0.45
	28	100%	0.0002	100%	0.17
	10	29	100%	0.068	100%
30		100%	0.0008	100%	0.19
31		100%	0.0003	100%	0.045
32		100%	0.0004	100%	0.020
33		100%	0.0007	100%	0.30

凝血酶诱导、凝胶过滤的血小板集聚

15

狗体内(ex vivo)研究

用戊巴比妥钠(35mg/kg, i. v)麻醉成年 mongrel 狗(8-13kg)并进行人工呼吸, 用插入股骨动脉的 Millar 导管端部的压力传送器测定动脉血压和心率, 将另一个 Millar 传送器放置于颈动脉左侧(LV)以测定 LV 末端舒张压和心肌收缩指数。从 20 肢体电极记录导联 II 心电图。将导管放置于股骨动脉和静脉以分别抽血样和灌注药物。用仪器数据取得调节系统连续检测反应。

抽取动脉血样(5-9ml)于含有 3.8%的柠檬酸钠管中, 以制备血小板富集的血浆(PRP)并测定对于凝固参数的影响: 凝血酶原时间(PT)和激活部分凝血激酶时间(APTT)。抽取血样(1.5ml)于 EDTA 中, 以测定血细胞比容和细胞计数(血小板, 25 RBC's 和白细胞)。用 symplate 刻痕装置和瓦特曼滤纸从颊面得到试物流血时间。

用生物数据集合度计进行 PRP 的集聚, 全血的集聚使用 Chronolog 阻抗集合度计, 用生物数据或 ACL3000+凝固分析仪测定 PT 和 APTT, 用 sysmex K-1000 计数细胞。

将化合物溶解在小体积二甲基甲酰胺中(DMF), 并用盐水稀释至 10%DMF 的最 30 终浓度, 用哈佛灌注泵通过静脉途径给入化合物, 以 0.33ml/分的恒定速率、15 分钟的间歇给入药剂, 每剂后和 30 分钟间歇中收集数据, 之后结束给药。通过注

射器以水溶液的形式给入口服药剂。

5 化合物产生明显的体内血小板集聚反应的抑制作用，然而，在全血中，化合物以0.1-10mg/kg的剂量抑制胶原(或ADP)刺激的集聚伴随着明显的抑制胶原刺激的血小板ATP的释放。PRP中，化合物还以0.1-10mg/kg的剂量在抑制胶原刺激的血小板集聚中具有明显活性。化合物在达到1mg/kg静注剂量时无可测定出的血液动力学作用，药物以0.1-1mg/kg的剂量延长试物流血时间并伴随着治疗后的迅速恢复。治疗期间没有观察到无效的集聚(PT或APTT)，并且血小板、白细胞和RBC计数在任何化合物的剂量下均不变。

10 结果表明化合物以0.1-1mg/kg的剂量静注给药或以1-10mg/kg的剂量口服给药(表V和VI)时是体内血小板集聚广谱有效的抑制剂(既拮抗胶原又拮抗ADP通道)，较高剂量时抗集聚效果伴随着的流血时间的延长，没有观察到其它血液动力学作用或血液学作用。

表 V

狗体内研究结果

化合物	# 剂量	静注剂量	口服剂量	
		持续时间	剂量	持续时间
15	1 mpk	30 min	10 mpk	120 min
16	0.1 mpk	60 min	1 mpk	60 min
	0.3 mpk	NT	3 mpk	>180 min
18	0.1 mpk	30 min	1 mpk	150 min
19	1 mpk	30 min	10 mpk	90 min
21	0.3 mpk	150 min	1 mpk	180 min

* 表明持续时间>50%胶原或ADP诱导的体内血小板集聚的抑制

表 VI

狗体内研究结果

5	化合物#	静注剂量		口服剂量	
		剂量	持续时间	剂量	持续时间*
	22	0.3 mpk	180 min	3 mpk	60 min
	23	0.1 mpk	60 min	1 mpk	180 min
		0.3 mpk	NT	3 mpk	150 min
	24	0.3 mpk	90 min	3 mpk	120 min
	25	0.3 mpk	30 min	3 mpk	60 min
10	26	0.3 mpk	NT	3 mpk	60 min
	27	0.3 mpk	60 min	3 mpk	120 min
	28	0.3 mpk	NT	3 mpk	120 min
	30	0.3 mpk	105 min	3 mpk	180 min
	31	0.3 mpk	120 min	3 mpk	>180 min
	31	0.3 mpk	60 min	3 mpk	180 min

15 * 表明持续时间>50%胶原诱导的体内血小板集聚的抑制。

20 化合物 16 和 18 以依赖于剂量的形式显示了在血栓形成的犬动静脉旁路模型中的效力(在序列申请号为 08/213772, 于 1994 年 3 月 16 日申请的专利, “作为抗血栓形成化合物的 3-哌啶甲酸衍生物” 中的方法), 例如, 化合物 16 通过静注, 以 10、30 和 100 μ l/kg/分的累计剂量抑制血栓形成(与赋形剂空白对比, 分别为 75%、37%、12%血栓重量), 化合物 18 通过静注、以 3、10 和 30 μ l/kg/分的累计剂量抑制血栓形成(与赋形剂空白对比, 分别为 82%、41%、12%血栓重量)。

25 实施例:

保护的氨基酸购自于奥尔德里奇化学品公司或 Bachem 生物科学公司, 2-氯三苯甲基树脂和 Wang 树脂得自于新兴生物化学企业, 富含对映体的环亚烷基-3-羧酸乙酯如所公开的那样 (A. M. Akkerman. Rec. Trav. Chim. pays-Bas 1951, 70, 899), 通过外消旋物的手性拆分分离, 所用其它化学品均购自于奥尔德里奇化学品公司。最终产物酸加成盐能够通过碱性离子交换层析转化为游离碱, 30 用 Bruker AC-360 光谱仪以 360MHz 记录高场 ^1H NMR 谱, 并以赫兹给出偶合常数,

在 Mel-TempII 熔点仪上测定熔点并且是未修正的, 在 Robertson Microlit 实验室(Inc., Madison, New Jersey.) 进行微量分析, 在其中产物以盐的形式得到的情况中, 通过本领域技术人员熟知的方法(如通过碱性阳离子交换纯化的方法) 得到游离碱, 在实施例和全部本申请中, 下列缩写具有下文所述意义:

- 5 Bn 或 Bzl=苄基
- Boc=叔丁氧基羰基
- BOC-ON=2-(叔丁氧基羰基氧基亚氨基)-2-苯基乙腈
- BOP-Cl=双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯
- CP=化合物
- 10 DCE=1, 2-二氯乙烷
- DCM=二氯甲烷
- DIBAL-H=二异丁基氢化铝
- DIC=二异丙基碳化二亚胺
- DIEA=二异丙基乙胺
- 15 DMAP=4-二甲基氨基吡啶
- DMF=N, N-二甲基甲酰胺
- EDC=乙基二甲基氨基丙基碳化二亚胺
- EDTA=亚乙基二胺四乙酸
- Et₂O=乙醚
- 20 HBTU=2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
- HOBT=羟基苯并三唑
- i-Pr=异丙基
- KOTMS=三甲基甲硅烷醇酸(silanolate)钾
- NMM=N-甲基吗啉
- 25 Nip=3-哌啶甲酰基(除非另有规定, 外消旋的位置在 3-位)
- NT=无试验
- PPT=沉淀物
- PTSA=对甲苯磺酸
- RT=室温
- 30 TFA=三氟乙酸

TMSN₃=叠氨基三甲基甲硅烷

Z=苄氧羰基

3-(4-哌啶)丙酸烯丙酯·HCl (AA1 前体)

在氮气保护下, 向 3-(4-哌啶)丙烯酸(10.0g, 0.066mol)和 HCl 水溶液
 5 (2.0N, 50ml)的混合物中加入氧化铂(IV) (0.54g), 在 50psi 和 RT 下氢化该混合物
 21 小时, 将其通过硅藻土过滤并蒸发, 得到白色粉末状 3-(4-哌啶)丙
 酸·HCl (12.9g, 99%), 用烯丙醇(50ml)处理该粉末并在 50°C 温热 2 小时, 将该
 溶液冷却至 RT, 蒸发至大约 10ml 体积, 并用 Et₂O (250ml) 稀释, 收集所得沉淀,
 并用 Et₂O 洗涤, 得到白色粉末(14.5g, 94%)。

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.7-9.1 (m, 2 H), 5.9 (m, 1 H),
 5.25 (dd, J=7, 15, 2 H), 4.53 (d, J=4, 2 H), 3.21 (d, J=8, 2 H), 2.74 (t, J=7, 2
 H), 2.35 (t, J=4, 2 H), 1.72 (d, J=8, 2 H), 1.5 (m, 3 H), 1.3 (m, 2 H); MS m/e
 198 (MH⁺).

(S)-3-氨基-3-(3-吡啶基)丙酸甲酯·2HCl (AG5)

15 如路线 AG 所示, 用标准方法(E. Profft, J. Prakt. Chem. 1965, 30, 18)制备苯
 基乙酰胺中间体 AG3。回流下加热 AG1 (0.47mol)、EtOH (100ML)、NH₄OAc (0.47mol)
 和丙二酸(0.70mol)的混合物 6 小时, 冷却并过滤, 用 EtOH 和 MeOH 洗涤白色固体并
 干燥, 将该固体溶解在 2: 1 丙酮/水(360ml)中, 用三乙胺(0.72mol)和苯基乙酰
 氯(0.36ml)处理, 并搅拌 22 小时。蒸发该混合物, 将残渣溶解在水(500ml)中, 并
 20 调至 pH 12 (1N NaOH), 将水层调至 pH 2 (浓盐酸), 用 Et₂O 萃取并蒸发至白色泡沫
 状, 用硅胶色谱(10% MeOH/DCM)纯化该泡沫, 得到 AG3, 在 RT 下, 用 KOH (3.0N)
 将化合物 AG3 (0.22mol)的水(600ml)溶液调至 pH 7.5, 并用青霉素酰胺酶(91520
 单位, Sigma)对其处理, 搅拌该混合物 47 小时, 将其用 HCl (浓)酸化至 pH 1,
 通过硅藻土过滤所得 ppt, 用 Et₂O (3×300ml)萃取滤液, 真空下将其浓缩, 对其
 25 用 MeOH/浓 NH₄OH (9:1)处理、该含产物的溶液用硅胶层析(洗脱液 DCM/MeOH/NH₄OH
 78:18:4)纯化, 得到(S)-3-苯基乙酰胺基-3-(3-吡啶基)丙酸铵盐(19.5g, 58%),
 将该产物用 HCl (6.0N, 292ml)处理, 回流加热 5 小时, 冷却至 RT 并用 Et₂O (3×
 200ml)萃取, 将水层调至 pH 12, 真空浓缩, 用 MeOH (2×300ml)研制所得固体,
 蒸发该溶液, 得到大约 14g 钠盐。用 MeOH (500ml)、2, 2-二甲氧基丙烷(44ml)
 30 和 HCl (4N 的二噁烷溶液, 84ml)处理该产物, 室温下搅拌 90 小时, 过滤该混合

物，真空浓缩滤液，用 Et_2O ($2 \times 150\text{ml}$) 研制所得米色固体并干燥，得到白色、无定形固体状化合物 AG5 (16.7g, 96% ee)。

实施例 1

N-3-(4-哌啶丙酰基)-3-哌啶甲酰基-(3-氨基-3-苯基)丙酸·TFA(1)

- 5 在氮气下，将 2-氯三苯甲基氯树脂 (0.24g, 0.36mmol, 新兴生物化学企业) 和 DMF (5ml) 装入 25ml 烧结的玻璃容器，在氮气下，搅拌树脂 5 分钟，除去溶胀部分和 DMF，顺序用 DMF (5ml)、DIEA (0.31ml, 5 当量) 和 3-(4-哌啶) 丙酸烯丙酯·HCl (0.20g, 2.4 当量) 处理树脂并搅拌 8 小时，除去所得黑绿色溶液，用 DMF ($3 \times 5\text{ml}$)，含水 DMF (25%, $3 \times 5\text{ml}$)、THF ($3 \times 5\text{ml}$)、DCM ($3 \times 5\text{ml}$) 和 Et_2O (5ml)
- 10 洗涤树脂，用 DCE (5ml) 溶胀树脂，并用四丁基氟化铵水合物 (0.28g, 3 当量)、叠氮基三甲基甲硅烷 (0.38ml, 10 当量)、四(三苯基膦) 钯 (0.084g, 20mol%) 和 DCE (5ml) 的混合物对其处理，搅拌该树脂 15 小时并除去桔黄色溶液，用 DCM ($3 \times 5\text{ml}$)，DMF ($3 \times 5\text{ml}$)、THF ($3 \times 5\text{ml}$) 和 Et_2O (5ml) 洗涤树脂，用 DMF (5ml) 溶胀树脂，并用 DIEA (0.18ml, 3 当量)、3-哌啶甲酸烯丙酯·HCl (0.17g, 3 当量)、
- 15 DIC (0.17ml, 3 当量) 和 HOBT (1mg) 对其处理，搅拌该树脂 15 小时，然后除去反应溶液，用 DMF ($3 \times 5\text{ml}$)、含水 DMF (25%, $3 \times 5\text{ml}$)、THF ($3 \times 5\text{ml}$)、DCE ($3 \times 5\text{ml}$) 和 Et_2O (5ml) 洗涤树脂，用 DCE (5ml) 溶胀树脂，并用四丁基氟化铵水合物 (0.28g, 3 当量)、叠氮基三甲基甲硅烷 (0.38ml, 10 当量)、四(三苯基膦) 钯 (0.084g, 20mol%) 和 DCE (5ml) 的混合物对其处理，搅拌该树脂 15 小时并除去桔
- 20 黄色溶液，用 DCM ($3 \times 5\text{ml}$)、DMF ($3 \times 5\text{ml}$)、THF ($3 \times 5\text{ml}$) 和 Et_2O (5ml) 洗涤树脂，用 DMF (5ml) 溶胀树脂，并用 DIEA (0.18ml, 3 当量)、D, L-3-氨基-3-苯基丙酸甲酯·HCl (0.23g, 3 当量)、DIC (0.17ml, 3 当量) 和 HOBT (1mg) 对其处理，搅拌该树脂 17 小时，然后除去反应溶液，用 DMF ($3 \times 5\text{ml}$)、含水 DMF (25%, $3 \times 5\text{ml}$)、THF ($3 \times 5\text{ml}$)、DCM ($3 \times 5\text{ml}$) 和 Et_2O (5ml) 洗涤树脂，用 THF (5ml) 溶胀树脂，并用
- 25 KOTMS 溶液 (0.23g, 10 当量) 和 THF (2ml) 对其处理，搅拌该树脂 18 小时，然后除去反应溶液，用 DMF ($3 \times 5\text{ml}$)、乙酸/THF (1:1, 两次)、含水 DMF (25%, $3 \times 5\text{ml}$)、THF ($3 \times 5\text{ml}$)、DCM ($3 \times 5\text{ml}$) 和 Et_2O (5ml) 洗涤树脂，用 TFA/DCM (1:1, 10ml) 处理树脂 15 分钟，收集得到的红色溶液，蒸发该溶液，用 Et_2O ($3 \times 5\text{ml}$) 研制得到的油并干燥，得到透明玻璃状化合物 1 (0.11g)：

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.6 (m, 1 H), 8.42 (d, J=7, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 7.3 (m, 3 H), 7.2 (m, 2 H), 5.18 (d, J=6, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 3.2 (m, 3 H), 2.8 (m, 2 H), 2.6 (m, 2 H), 2.3 (m, 5 H), 1.1-1.9 (m, 11 H); MS m/e 416 (MH⁺).

5

用如实施例 1 所述的同样常用固相合成技术, 按照特定实施例中所述的路线 AA, 制备指定实施例的化合物。

实 施 例 2

N-(4-哌啶甲基氨基羰基)-3-哌啶甲酰基-(3-氨基-2-甲基)丙酸·TFA (2)

10 如路线 AA 所示方法制备化合物 2。用 DCE (5ml) 溶胀树脂结合的 4-哌啶甲基胺 (0.36mmol), 用氯甲酸对硝基苯酯 (0.36mmol) 和 DIEA (0.36mmol) 对其处理, 将其搅拌 1 小时并除去溶剂, 洗涤树脂 (参见实施例 1), 用 DCE (5ml) 溶胀树脂, 用 3-哌啶甲酸烯丙酯·HCl (0.36mmol) 和 DIEA (0.72mmol) 对其处理, 搅拌 16 小时, 除去溶剂, 洗涤树脂 (参见实施例 1), 使烯丙酯裂解成相应的酸 (参见实施例 1),
15 用 DMF (5ml) 溶胀树脂, 使酸与 3-氨基-2-甲基丙酸甲酯 (0.36mmol) 结合, 并如实施例 1 所示方法完成合成, 分离得到无色玻璃状化合物 2:

¹H NMR (CD₃OD) δ 3.9 (m, 2 H), 3.2 (m, 4 H), 3.10 (d, J=7, 2 H), 2.9 (m, 3 H), 2.6 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 1.9 (m, 4 H),
20 1.7-1.9 (m, 5 H), 1.3-1.5 (m, 5 H), 1.11 (d, J=7, 3 H); MS m/e 355 (MH⁺).

实 施 例 3

N-(4-哌啶甲基氧羰基)-3-哌啶甲酰基-D-天门冬氨酸α-甲酯·TFA (3)

25 如路线 AA 所示方法制备化合物 3。用 DCE (5ml) 溶胀树脂结合的 4-哌啶甲醇 (0.36mmol), 用氯甲酸对硝基苯酯 (0.36mmol) 和 DIEA (0.36mmol) 对其处理, 将其搅拌 1 小时并除去溶剂, 洗涤树脂 (参见实施例 1), 用 DCE (5ml) 溶胀树脂, 用 3-哌啶甲酸烯丙酯·HCl (0.36mmol) 和 DIEA (0.72mmol) 对其处理, 搅拌 16 小时, 除去溶剂, 洗涤树脂 (参见实施例 1), 使烯丙酯裂解成相应的酸 (参见实施例 1), 用 DMF (5ml) 溶胀树脂, 使酸与 H-D-天门冬氨酸 (OBn)-OMe (0.36mmol) 结合, 并如
30 实施例 1 所示方法完成合成, 分离得到黄色玻璃状化合物 3:

^1H NMR (CD_3OD) δ 4.8 (m, 2 H), 3.9 (m, 3 H), 3.70 (d, $J=9$, 4 H), 3.39 (s, 3 H), 3.3 (m, 2 H), 2.9 (m, 4 H), 2.8 (m, 2 H), 1.9 (m, 4 H), 1.7 (m, 2 H), 1.4 (m, 4 H); MS m/e 400 (MH^+).

5

实施例4

N-3-(4-哌啶丙酰基)-吡咯烷基-3-羧基-[3-氨基-3-(4-甲苯)]丙酸·TFA(4)

如路线AA所示方法制备化合物3。用DCE(5ml)溶胀中间体AA2(0.36mmol)，用吡咯烷-3-羧酸甲酯·HCl(0.36mmol)、DIC(0.72mmol)和DIEA(0.72mmol)对其处理，将其搅拌16小时并除去溶剂，洗涤树脂(参见实施例1)，用KOTMS使甲酯裂解成相应的酸(参见实施例1)，用DMF(5ml)溶胀树脂，使酸与3-氨基-3-(4-甲苯)丙酸甲酯(0.36mmol)结合，然后如实施例1所示方法完成合成，分离得到透明玻璃状化合物4(0.081g)：

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.19 (d, $J=5$, 2 H), 7.10 (d, $J=5$, 2 H), 5.31 (dd, $J=3, 10$; 1 H) 3.6 (m, 4 H), 3.3 (m, 2 H), 2.9 (m, 4 H), 2.7 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 2.1 (m, 3 H), 1.9 (m, 4 H), 1.6 (m, 4 H), 1.3 (m, 4 H); MS m/e 416 (MH^+).

15

实施例5

N-3-(4-哌啶丙酰基)-4-哌啶甲酰基-(3-氨基-3-甲基)丙酸·TFA(5)

如路线AA所示方法制备化合物5。用DCE(5ml)溶胀中间体AA2(0.36mmol)，用4-哌啶甲酸乙酯(0.36mmol)、DIC(0.72mmol)和DIEA(0.72mmol)对其处理，将其搅拌16小时并除去溶剂，洗涤树脂(参见实施例1)，用KOTMS使乙酯裂解成相应的酸(参见实施例1)，用DMF(5ml)溶胀树脂，使酸与3-氨基-3-甲基丙酸甲酯(0.36mmol)结合，然后如实施例1所示方法完成合成，分离得到黄褐色玻璃状化合物5(0.033g)：

25

^1H NMR (CD_3OD) δ 4.5 (m, 1 H), 4.2 (m, 1 H), 3.9 (m, 1 H), 3.3 (m, 2 H), 3.3 (m, 3 H), 3.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 3 H), 2.7 (m, 2 H), 2.4 (m, 2 H), 2.0 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.5 (m, 6 H), 1.3 (m, 2 H), 1.15 (d, $J=9$, 3 H); MS m/e 354 (MH^+).

30

实施例6

N-3-(4-哌啶丙酰基)-4-哌啶甲酰基-[3-氨基-3-(4-羧基苯基)]丙酸·TFA(6)

如路线AA所示方法制备化合物6。用DCE(5ml)溶胀中间体AA2(0.36mmol)，用4-哌啶甲酸乙酯(0.36mmol)、DIC(0.72mmol)和DIEA(0.72mmol)对其处理，将其搅拌16小时并除去溶剂，洗涤树脂(参见实施例1)，用KOTMS使乙酯裂解成相应的酸(参见实施例1)，用DMF(5ml)溶胀树脂，使酸与3-氨基-3-(4-羧基甲基苯基)丙酸甲酯(0.36mmol)结合，然后如实施例1所示方法完成合成，分离得到黄褐色玻璃状化合物6(0.034g)：

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.9 (m, 3 H), 7.43 (d, J=5, 2 H), 5.4 (m, 1 H), 4.5 (m, 1 H), 4.0 (m, 1 H), 3.3 (m, 4 H), 3.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 2 H), 2.7 (m, 2 H), 2.7 (m, 1 H), 2.5 (m, 4 H), 2.0 (m, 2 H), 1.2-1.9 (m, 10 H); MS m/e 460 (MH⁺).

实施例7

N-3-(4-N-甲基-哌啶丙酰基)-3-哌啶甲酰基-3-氨基丙酸·TFA(7)

如路线AD所示方法制备化合物7。用20%哌啶/DMF(10ml)处理树脂结合的Fmoc-β-Ala(1mmol)，将其搅拌2小时并除去溶剂，用DMF洗涤树脂，用DMF(10ml)使其溶胀并用Fmoc-3-哌啶甲酸(1mmol)、DIC(2mmol)和DIEA(1mmol)对其处理，将其搅拌16小时并除去溶剂，用DMF和DCM洗涤树脂，用20%哌啶/DMF(10ml)处理树脂2小时，除去溶剂，用DMF洗涤树脂，用DMF(10ml)溶胀树脂，用4-N-甲基哌啶丙酸(1mmol)、DIC(2mmol)和DIEA(1mmol)对其处理，将其搅拌16小时，除去溶剂，用DMF和DCM洗涤树脂，用95%TFA(10ml)使树脂裂解，蒸发TFA，得到白色粉末状化合物7(0.26g)：

mp 172-177°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.4 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 2.7 (m, 2 H), 2.3 (m, 6 H), 2.21 (s, 3 H), 1.9 (m, 4 H), 1.3-1.8 (m, 10 H); MS m/e 354 (MH⁺).

实施例8

N-3-(4-哌啶丙酰基)-3-哌啶甲酰基-4-氧代-3-哌啶甲酸·TFA(8)

如路线AA所示方法制备化合物8。用DCE(5ml)溶胀中间体AA2(0.36mmol)，用

-3-哌啶甲酸乙酯(0.36mmol)、DIC(0.72mmol)和 DIEA(0.72mmol)对其处理, 将其搅拌 16 小时并除去溶剂, 洗涤树脂(参见实施例 1), 用 KOTMS 使乙酯裂解成相应的酸(参见实施例 1), 用 DMF(5ml)溶涨树脂, 使酸与 4-氧代-3-哌啶甲酸甲酯(0.36mmol)结合, 然后如实施例 1 所示方法完成合成, 分离得到透明玻璃状化合物 8(0.04g):

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 8.5 (m, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 6.5 (m, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 3.4-3.8 (m, 4 H), 3.2 (m, 2 H), 3.0 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 2.2-2.6 (m, 6 H), 1.8 (m, 2 H), 1.1-1.7 (m, 11 H); MS m/e 394 (MH⁺).

10

实 施 例 9

N-3-(4-哌啶丙酰基)-3-哌啶甲酰基-[3-氨基-3-(2-三甲基硅烷基乙炔基)]丙酸·TFA(9)

如路线 AA 所示方法制备化合物 9。用 DCE(5ml)溶涨中间体 AA2(0.36mmol), 用 -3-哌啶甲酸乙酯(0.36mmol)、DIC(0.72mmol)和 DIEA(0.72mmol)对其处理, 将其搅拌 16 小时并除去溶剂, 洗涤树脂(参见实施例 1), 用 KOTMS 使乙酯裂解成相应的酸(参见实施例 1), 用 DMF(5ml)溶涨树脂, 使酸与 3-氨基-3-(2-三甲基硅烷基乙炔基)-3-哌啶甲酸甲酯(关于制备, 参见 J. Zablocki, J. Med. Chem, 1995, 38, 2378; 0.36mmol)结合, 然后如实施例 1 所示方法完成合成, 分离得到黄色玻璃状化合物 9(0.12g):

¹H NMR (CD₃OD) δ 3.8 (m, 1 H), 3.2-3.4 (m, 4 H), 2.9 (m, 3 H), 2.7 (m, 2 H), 2.3-2.5 (m, 2 H), 1.9 (m, 4 H), 1.1-1.9 (m, 13 H), 0.0 (s, 9 H); MS m/e 436 (MH⁺).

25

实 施 例 10

N-(6-氨基己酰基)-3-哌啶甲酰基-3-氨基-3-(3-吡啶基)丙酸·3TFA(10)

如路线 AA 所示方法制备化合物 10。用 DCE(5ml)溶涨树脂结合的 6-氨基己酸(0.36mmol), 用 -3-哌啶甲酸乙酯(0.36mmol)、DIC(0.72mmol)和 DIEA(0.72mmol)对其处理, 将其搅拌 16 小时, 除去溶剂, 洗涤树脂(参见实施例 1), 用 KOTMS 使乙酯裂解成相应的酸(参见实施例 1), 用 DMF(5ml)溶涨树脂, 使酸与 3-氨基-3-(3-吡啶基)丙酸甲酯(0.36mmol)结合, 然后如实施例 1 所示方法完成合成,

分离得到透明玻璃状化合物 10 (0.008g):

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.6 (m, 2 H), 8.1 (s, 1 H), 7.0-7.7 (m, 5 H), 5.15 (t, $J=3$, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 4.1 (m, 1 H), 3.7 (m, 2 H), 3.1 (m, 1 H), 2.7 (m, 4 H), 2.5 (m, 1 H), 2.3 (m, 2 H), 1.2-1.9 (m, 11 H); MS m/e 391 (MH^+).

5 Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 3\text{TFA} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (768.60): C, 40.63; H, 4.85; N, 7.29; F, 22.25. Found: C, 40.81; H, 4.70; N, 6.12; F, 23.83.

实施例 11

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-(3-氨基-2-羟基)丙酸·TFA (11)

10 如路线 AA 所示方法制备化合物 11。用 DCE (5ml) 溶胀中间体 AA2 (0.36mmol), 用 R-3-哌啶甲酸乙酯 (0.36mmol)、DIC (0.72mmol) 和 DIEA (0.72mmol) 对其处理, 将其搅拌 16 小时并除去溶剂, 洗涤树脂 (参见实施例 1), 用 KOTMS 使乙酯裂解成相应的酸 (参见实施例 1), 用 DMF (5ml) 溶胀树脂, 使酸与 3-氨基-2-羟基丙酸甲酯 (0.36mmol) 结合, 然后如实施例 1 所示方法完成合成, 分离得到粉红色玻璃状化合物 11 (0.05g):

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.5 (m, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 4.0-4.4 (m, 2 H), 3.7 (m, 1 H), 3.2 (m, 3 H), 2.8 (m, 3 H), 2.6 (m, 1 H), 2.1-2.3 (m, 3 H), 1.8 (m, 4 H), 1.0-1.4 (m, 10 H); MS m/e 356 (MH^+).

20

实施例 12

N-3-(4-哌啶乙基磺酰基)-3-哌啶甲酰基-3-氨基丙酸·HCl (12)

25 如路线 AE 所示方法制备化合物 12。通过下述方法合成中间体 AE1, 将 2-(4-吡啶)乙磺酸 (3.0g, 0.016mol) 溶解在含水 HCl (2.0N, 12ml) 中, 用二氧化铂 (0.13g) 处理该溶液, 并在 50psi 和 RT 下氢化 18 小时, 使混合物通过硅藻土过滤并蒸发, 得到 2-(4-哌啶)乙磺酸·HCl (3.5g, 白色粉末), 在 RT 下, 将该粉末溶解在含水 THF (1: 1, 70ml) 中, 用 NMM (3.7ml, 2.2 当量) 和氯甲酸苄基酯 (2.2ml, 1 当量) 处理该粉末, 搅拌该混合物 15 小时, 用含水柠檬酸酸化, 用 CHCl_3 (2×100ml) 萃取, 用 Na_2SO_4 干燥有机层, 并蒸发, 得到 2-(4-N-Z-哌啶)乙磺酸 (2.75g, 金黄色

30

油), 以 5 步合成步骤(路线 AE, W. J. Hoekstra, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1995, 38, 1582)将该油转化成最终产物 12 并纯化为透明玻璃状(0.060g)。

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.9 (m, 1 H), 8.6 (m, 1 H), 3.5 (m, 2 H), 3.1-3.3 (m, 4 H), 3.0 (m, 2 H), 2.6-2.8 (m, 4 H), 2.3 (m, 3 H), 1.65-1.9 (m, 5 H), 1.6 (m, 3 H), 1.2-1.4 (m, 5 H); MS m/e 376 (MH⁺).

实施例 13

10 N-3-(4-哌啶丙酰基)-3-哌啶甲酰基-5H-(2-氨基乙基)四唑·HCl (13)

- 如路线 AC 所示方法制备化合物 13。将中间体 AC1 (如在 W. J. Hoekstra, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1995, 38, 1582 中所制备, 1.9mmol) 溶解在 DCM(50ml) 中, 用 BOP-Cl(1.9mmol)、NMM(1.9mmol) 和 3-氨基丙腈(1.9mmol) 对其处理, 并搅拌 18 小时, 用饱和 NH₄Cl 溶液稀释并使其分层, 蒸发有机层, 通过硅
15 胶层析(10%EtOH/DCM) 纯化产物, 得到油状物, 将其溶解在甲苯(10ml) 中, 将其用叠氮基三甲基甲硅烷(2.4mmol) 和二丁基锡氧化物(1.2mmol) 处理、回流加热 16 小时, 冷却、用 Et₂O 对其研制, 得到棕色产物, 在 50psi 下, 于 MeOH(12ml) 中, 用二氧化铂(0.08g) 氢化该固体 15 小时, 过滤并蒸发, 得到黄色泡沫状混合物 13(0.065g)。

- 20 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.9 (m, 1 H), 8.6 (m, 1 H), 8.13 (d, J=28, 1 H), 4.2 (m, 2 H), 3.2 (m, 3 H), 3.0 (m, 4 H), 2.7 (m, 4 H), 2.31 (q, J=8, 2 H), 1.7-1.9 (m, 3 H), 1.4-1.6 (m, 5 H), 1.1-1.3 (m, 4 H); MS m/e 364 (MH⁺).

实施例 14

25 N-3-(4-N-甲基-哌嗪丙酰基)-3-哌啶甲酰基-[3-氨基-3-(3,4-亚甲基二氧基苯基)丙酸·Na (14)

- 如路线 AB 所示方法制备化合物 14。将 3-哌啶甲酸乙酯(3mmol) 溶解在 DCM(50ml) 中, 用丙烯酰氯(3mmol) 和 NMM(3mmol) 对其处理, 并搅拌 1 小时, 蒸除溶剂, 将残渣溶解在 EtOH(50ml) 中, 并用 N-甲基哌嗪(3mmol) 处理, 将该溶液在
30 60°C 下温热 15 小时, 冷却至室温, 蒸除溶剂, 使残渣在 DCM(100ml) 和水(10ml) 之间分配, 分层, 干燥有机层并蒸发, 得到泡沫状物, 将其溶解在水中, 用 NaOH

(3mmol)处理, 搅拌 1 小时, 蒸发, 得到 AB3. Na, 如(W. J. Hoekstra, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1995, 38, 1582)所述, 用 3-氨基-3-(3, 4-亚甲基二氧基苯基)丙酸甲酯(2.5mmol)完成合成, 得到白色无定形固体状化合物 14(0.14g)。

¹H NMR (D₂O) δ 6.8 (m, 3 H), 5.91 (s, 2 H), 5.0 (m, 1 H), 4.0 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 2.8-3.4 (m, 11 H), 2.69 (s, 3 H), 2.4-2.6 (m, 7 H), 1.9 (m, 1 H), 1.7 (m, 2 H), 1.5 (m, 1 H); MS m/e 475 (MH⁺). Anal. calcd. for C₂₄H₃₃N₄O₆ · Na · H₂O (514.56): C, 56.02; H, 6.86; N, 10.89. Found: C, 55.72; H, 6.78; N, 10.52.

10 实施例 15

N-3-(4-N-甲基-哌嗪丙酰基)-3-哌啶甲酰基-[3-氨基-3-(3-喹啉基)]丙酸·3TFA(15)

如实施例 14 所述制备化合物 15。如(W. J. Hoekstra, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1995, 38, 1582)所述, 用 3-氨基-3-(3-喹啉基)丙酸甲酯(6mmol)与 AB3 完成该合成, 分离得到黄色粉末状化合物 15(1.89g)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.9 (m, 2 H), 7.6 (m, 2 H), 7.07 (d, J=4, 1 H), 5.2 (m, 1 H), 4.1 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 3.1-3.3 (m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.6 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.9-2.4 (m, 12 H), 1.2-1.5 (m, 4 H); MS m/e 482 (MH⁺).

20

实施例 16

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(3, 4-亚甲基二氧基苯基)]丙酸·HCl(16)

25 向冷却的(5℃)Boc-R-3-哌啶甲酸(9mmol)和(S)-3-氨基-3-(3, 4-亚甲基二氧基苯基)]丙酸甲酯(参见 AG5 实施例; 9mmol)的 MeCN(100ml)溶液中加入 HBTU(9mmol)、HOBT(9mmol)和 NMM(18mmol), 搅拌该混合物 15 小时, 将其用水(10ml)稀释并蒸发, 用 EtOAc(100ml)稀释残渣, 干燥有机层并蒸发, 得到白色泡沫状物, 用 HCl(2N, 于二噁烷中, 20ml)处理该泡沫, 将其搅拌 3 小时, 蒸发至泡沫状, 将该泡沫状物溶解在 MeCN(100ml)中, 用 Boc-哌啶丙酸(7mmol)、HBTU(7mmol)、HOBT(7mmol)和 NMM(14mmol)对其处理, 并搅拌 6 小时, 用水(10ml)

30

稀释混合物并蒸发，用 EtOAc (100ml) 稀释，将有机层干燥、蒸发并通过硅胶层析 (7% EtOH/DCM) 纯化，得到泡沫状物，向冰浴冷却的泡沫状物 (4.6mmol) 的 THF 溶液中滴加 LiOH·H₂O (6.9mmol，溶于 30ml 水中)，搅拌混合物 1.5 小时，用 AcOH (1.7ml) 酸化并温热至室温，用 CHCl₃ (75ml) 稀释该溶液并使层分离，干燥有机层 (Na₂SO₄) 并蒸发至白色泡沫，将泡沫溶解在二噁烷 (20ml) 和苯甲醚 (0.3ml) 中，用冰浴冷却、用 HCl (4.0N，于二噁烷中，15ml) 处理并搅拌 3 小时，得到沉淀物，过滤该沉淀物，用 Et₂O (150ml) 和 MeCN (20ml) 洗涤，得到白色粉末状的化合物 16 (1.78g)。

10 mp 190-
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.9 (m, 1 H), 8.6 (m, 1 H), 8.4 (m, 1 H), 6.83 (d, J=5, 1 H), 6.79 (d, J=5, 1 H), 6.7 (m, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 5.08 (dd, J=5, 11, 1 H), 4.1-4.3 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 3.15 (d, J=10, 2 H), 3.0 (m, 1 H), 2.7 (m, 2 H), 2.6 (m, 3 H), 2.31 (d, J=7, 2 H), 1.81 (d, J=10, 2 H), 1.2-1.7 (m, 11 H); MS m/e 460 (MH⁺); [α]_D²⁴ -0.478° (c 1.00, MeOH).

15

实施例 17

N-3-(4-哌啶丙酰基)-六氢吡啶-3-羧酸-[3-氨基-3-(3-喹啉基)]丙酸·2TFA (17)

20 如路线 AA 所示方法制备化合物 17。用 DCE (5ml) 溶胀中间体 AA2 (0.36mmol)，用六氢吡啶-3-羧酸甲酯·HCl (0.36mmol)、DIC (0.72mmol) 和 DIEA (0.72mmol) 对其处理，将其搅拌 16 小时并除去溶剂，洗涤树脂 (参见实施例 1)，用 KOTMS 使甲酯裂解成相应的酸 (参见实施例 1)，用 DMF (5ml) 溶胀树脂，使酸与 3-氨基-3-(3-喹啉基)丙酸甲酯 (0.36mmol) 结合，然后如实施例 1 所示方法完成合成，分离得到玻璃状化合物 17 (0.10g)：

25

¹H
 NMR (D₂O) δ 9.06 (s, 1 H), 8.9 (m, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.0 (t, J=4, 2 H), 7.8 (t, J=4, 2 H), 5.5 (m, 1 H), 3.8 (m, 1 H), 3.3 (m, 4 H), 3.0 (m, 2 H), 2.7 (m, 4 H), 2.0-2.4 (m, 6 H), 1.7-1.9 (m, 4 H), 1.1-1.6 (m, 8 H); MS m/e 481 (MH⁺).

30

实施例 18

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(3-喹啉基)]丙酸·2HCl (18)

根据实施例 16 所述方法, 以 Boc-R-3-哌啶甲酸(7.1mmol)和(S)-3-氨基-3-(3-喹啉基)丙酸甲酯(参见实施例 AG5; 7.1mmol)为起始原料, 制备化合物 18, 分离得到白色片状化合物(1.11g)。

mp 142-144°C; MS m/e 467 (MH⁺); [α]_D²⁴ -173° (c 0.1, MeOH). Anal. calcd. for C₂₆H₃₄N₄O₄ · 2.25 HCl · H₂O (566.64): C, 55.11; H, 6.80; N, 9.89; Cl, 14.08. Found: C, 54.85; H, 6.62; N, 10.04; Cl, 13.68.

实 施 例 19

15 N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(2-叔丁基乙炔基)]丙酸·HCl (19)

根据实施例 16 所述方法, 由 Boc-R-3-哌啶甲酸(3.2mmol)和(S)-3-氨基-3-(2-叔丁基乙炔基)丙酸甲酯(参见 J. A. Zablocki, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1995, 38, 2378; 3.2mmol)为起始原料制备化合物 19, 分离得到白色粉末状化合物(0.33g)。

MS m/e 420 (MH⁺).
Anal. calcd. for C₂₃H₃₇N₃O₄ · 1.07 HCl · 0.43 H₂O (468.97): C, 59.21; H, 8.42; N, 8.96; Cl, 8.09. Found: C, 58.92; H, 8.58; N, 8.76; Cl, 7.82.

实 施 例 20

25 N-3-(4-哌啶丙基)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(3,4-亚甲基二氧基苯基)]丙酸·2TFA (20)

如路线 AF 所示方法制备化合物 20。将中间体 AF3(2.8mmol)溶解在苯(50ml)中, 用 3-哌啶甲酸乙酯(2.8mmol)处理, 并回流加热 7 小时, 冷却反应物, 使其在水(15ml)和 EtOAc(70ml)中分配, 使其分层, 干燥有机层并蒸发, 得到 AF4, 如前所述(W. J. Hoekstra, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1995, 38, 1582), 将 AF4 转化成化合物 20, 分离得到白色粉末状化合物 20(0.33g)。

¹H NMR (CD₃OD)

δ 8.6-8.8 (m, 3 H), 6.7-6.9 (m, 3 H), 5.91 (s, 2 H), 5.1-5.2 (m, 1 H), 3.3-3.5 (m, 4 H), 2.8-3.1 (m, 6 H), 2.6-2.7 (m, 3 H), 1.5-2.0 (m, 11 H), 1.2-1.4 (m, 4 H);
MS m/e 446 (MH⁺).

5

实施例 21

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(3-吡啶基)]丙酸·2TFA (21)

根据实施例 16 所述方法, 以 Boc-R-3-哌啶甲酸(6.4mmol)和(S)-3-氨基-3-(3-吡啶基)丙酸甲酯(参见实施例 AG5; 6.4mmol)为起始原料制备化合物 21, 分离得到白色无定形固体状化合物(1.60g)。

mp 74-81°C; MS m/e 417 (MH⁺). Anal. calcd. for C₂₂H₃₂N₄O₄·2.1 C₂HF₃O₂·0.7 H₂O (668.58): C, 47.07; H, 5.35; N, 8.38; F, 17.90; KF, 1.89. Found: C, 47.08; H, 5.31; N, 8.41; F, 17.68; KF, 2.00.

15

实施例 22

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-(3-甲氧基苯胺基)羧基氨基-3-氨基]丙酸(22)

将 Boc-R-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-Z-氨基-3-氨基]丙酸甲酯(如实施例 16 所示从 N-α-Z-L 二氨基丙酸甲酯和 Boc-R-3-哌啶甲酸制备, 9.5mmol)溶解在 MeOH(40ml)中, 并在 50psi 下, 用氢氧化铂(0.4g)氢化 24 小时, 将混合物过滤并蒸发, 得到白色固体 AH2, 将 AH2(9.1mmol)溶解在 DCM(100ml)中, 冷却(5°C), 用异氰酸(3-甲氧基苯基)酯(9.1mmol)和 NMM(9.1mmol)对其处理, 搅拌 17 小时, 用饱和 NH₄Cl(10ml)稀释溶液, 使其分层, 干燥有机层, 蒸发至油状物, 用硅胶层析(4%EtOH/DCM)纯化, 得到 AH3, 如实施例 16 所述以 4 步将中间体 AH3 转化成化合物 22, 得到白色无定形固体(1.35g)。

30

mp 72-

76°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.7 (m, 3 H), 7.8 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 6.8 (d, 1 H), 6.5 (d, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.4 (m, 2 H), 3.2 (d, 2 H), 2.7 (dd, 4 H), 2.3 (m, 3 H), 1.6 (m, 3 H), 1.1-1.7 (m, 11 H); MS m/e 504 (MH^+). Anal. calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_6 \cdot 1.2 \text{ HCl} \cdot 1.0 \text{ H}_2\text{O}$ (565.37): C, 53.11; H, 7.17; N, 12.39; Cl, 7.53. Found: C, 53.40; H, 7.44; N, 12.14; Cl, 7.66.

用如实施例 22 所述的同样常用合成技术, 按照特定实施例所述的路线 AH, 制备实施例 26、28-30 中的化合物。对于氨基甲酸酯类似物, 所用的酰化试剂是合适的氯甲酸烷基酯(类似于 AH2 向 AH3 的转化; 1 摩尔当量); 对于磺酰胺类, 所用的磺酰化试剂是合适的磺酰氯(1 摩尔当量)。

实 施 例 23

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-氨基]丙酸·HCl (23)

根据实施例 16 所述方法, 以 N- α -Z-L-二氨基丙酸甲酯(8.8mmol)和 Boc-R-3-哌啶甲酸(8.8mmol)为起始原料制备化合物 23, 分离得到白色粉末状化合物(1.65g)。

mp 110-113°C; MS m/e 489 (MH^+).

Anal. calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 1.15 \text{ HCl} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0.5 \text{ Dioxane}$ (583.57): C, 55.56; H, 7.41; N, 9.60; Cl, 6.99. Found: C, 55.23; H, 7.79; N, 9.85; Cl, 7.01.

实 施 例 24

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-(3-氯苄基氧基)羰基氨基-3-氨基]丙酸·HCl (24)

如实施例 22 所述, 通过使 3-氯苄基氧基羰基氯(6.6mmol)与 AH2(6.6mmol)反应制备、分离得到白色无定形固体状化合物 24(1.33g)。

mp 89-96°C; MS m/e 524 (MH^+). Anal.

calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_6 \cdot 1.25 \text{ HCl} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O} \cdot 1.0 \text{ Dioxane}$ (637.20): C, 50.89; H, 7.08; N, 8.78; Cl, 12.52. Found: C, 51.10; H, 6.71; N, 8.38; Cl, 12.20.

实施例 25

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-苄基磺酰基氨基-3-氨基]丙酸·HCl (25)

如实施例 22 所述, 通过使苄基磺酰氯(5.2mmol)与 AH2(5.2mmol)反应制备、
5 分离得到白色粉末状化合物 25(0.87g)。

(0.87 g): mp 145-149°C; MS m/e 509 (MH⁺). Anal. calcd. for C₂₄H₃₆N₄O₆S
• 1.3 HCl • 0.3 Dioxane (568.06): C, 50.75; H, 7.04; N, 9.86; Cl, 8.11. Found:
C, 51.03; H, 6.93; N, 9.46; Cl, 7.85.

10

实施例 26

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-(3,5-二甲氧基苯胺基)羰基氨基-3-氨基]丙酸·HCl (26)

如实施例 22 所述, 通过使异氰酸 3,5-二甲氧基苯基酯(10.2mmol)与
15 AH2(10.2mmol)反应制备、分离得到白色粉末状化合物 26(1.89g)。

mp 190-193°C; MS m/e 534 (MH⁺). Anal. calcd. for
C₂₆H₃₉N₅O₇ • 1.2 HCl • 0.2 Dioxane (585.40): C, 53.35; H, 7.20; N, 11.96;
Cl, 7.27. Found: C, 53.48; H, 7.38; N, 12.05; Cl, 6.97.

20

实施例 27

N-[(4,4'-二哌啶-1-基)羰基]-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(3-吡啶基)丙酸·3HCl (27)

将如实施例 16 所述方法制备的中间体 AJ1(5.5mmol)溶解在 DCM(140ml)中,
25 冷却(5°C), 用氯甲酸对硝基苯酯(5.5mmol)和(16.5mmol)对其处理并搅拌 2 小时,
混合物用水(15ml)稀释, 使其分层, 干燥有机层并蒸发至油状物, 将该油溶于
MeCN(70ml)中, 用 N-Boc-4,4'-二哌啶(7.5mmol)和 DMAP(5.5mmol)对其处理, 并
加热回流 24 小时。将混合物冷却、蒸发至固体, 使其在 EtOAc(150ml)和 NaOH(1N,
20ml)中分配, 分离各层, 干燥有机层, 蒸发至固体, 通过硅胶层析(8%EtOH/DCM)
30 纯化, 得到绿色玻璃状 AJ2(1.5mmol), 如实施例 16 所述将 AJ2 皂化和脱保护,
得到浅黄色粉末状化合物 27(0.73g)。

mp
121-125°C; MS m/e 472 (MH⁺). Anal. calcd. for C₂₅H₃₇N₅O₄ · 3.6 HCl · 1.0
Dioxane (690.98): C, 50.41; H, 7.09; N, 10.14; Cl, 18.47. Found: C, 50.80; H
5 7.31; N, 10.20; Cl, 18.78.

实施例 28

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-(2-萘基氨基)羧基氨基-3-氨基]丙酸·HCl (28)

如实施例 22 所述, 通过使异氰酸 2-萘基酯(8.5mmol)与 AH2(8.5mmol)反应制
10 备、分离得到白色粉末状化合物 28(1.65g)。

mp 187-193°C; MS m/e 524 (MH⁺). Anal. calcd. for C₂₈H₃₇N₅O₅ ·
1.36 HCl · 0.72 Dioxane (602.07): C, 55.86; H, 7.39; N, 11.63; Cl, 8.01.
Found: C, 56.03; H, 7.11; N, 11.23; Cl, 7.97.

15

实施例 29

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-氨基甲基-5-(S)-(3-N-苄基)咪唑啉-2, 4 二酮·HCl (29)

如实施例 22 所述, 从中间体 AH2(4.4mmol)和异氰酸苄基酯(4.4mmol)制备
20 N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-(2-苄基氨基)羧基氨基-3-氨基]丙酸盐盐酸盐(0.15g), 将其溶解在含水 HCl (3N) 中, 并在室温下搅拌 18 小时, 真空中浓缩该溶液, 得到白色固体, 研制该固体, 得到白色泡沫状化合物 29(0.144g)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.0 (m, 1 H), 8.6 (m, 1 H), 8.3 (m, 1 H), 7.2
25 (m, 5 H), 4.48 (s, 2 H), 4.2 (m, 2 H), 3.7 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 3.2 (d, 3 H), 2.7 (d, 3 H), 2.2 (m, 3 H), 1.7 (m, 3 H), 1.0-1.6 (m, 10 H); MS m/e 470 (MH⁺).

实施例 30

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-2-(2-苄乙胺基)羧基氨基-3-氨基]丙酸·HCO₂H (30)
30

如实施例 22 所述, 通过使异氰酸 2-苄乙基酯(4.1mmol)与 AH2(4.1mmol)反应

制备、分离得到黄褐色泡沫状化合物 30 (0.41g)。

mp 65-72°C; MS m/e 502 (MH⁺). Anal. calcd. for

5 C₂₆H₃₉N₅O₅ · 1.2 HCO₂H · 1.0 H₂O (574.87): C, 56.83; H, 7.61; N, 12.18.
Found: C, 57.12; H, 7.80; N, 11.85.

6-甲基-3-吡啶-甲醛(AK2)

10 用标准条件以 2 步制备醛前体 AK2, 将 AK1 (0.066mol) 溶解在 THF (100ml) 中, 冷却(-78°C), 用 LiAlH₄ (0.066mol) 对其处理, 搅拌 4 小时, 用饱和 NH₄Cl 终止反应, 将其温热、用 CHCl₃ 洗涤液 (250ml) 洗涤过滤, 分离各层, 干燥有机层并蒸发, 得到澄清油 (0.054mol), 将该油溶解在 DCM (200ml) 中, 用 MnO₂ (70g) 处理, 回流加热 6 小时, 冷却该混合物, 过滤, 蒸发溶剂, 得到棕色油状 AK2 (0.052mol)。

15

实施例 31

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(6-甲基-3-吡啶基)]
丙酸 · 2HCl (31)

如实施例 16 所述, 通过使 Boc-R-3-哌啶甲酸 (6.9mmol) 与 (S)-3-氨基-3-(6-甲基-3-吡啶) 丙酸甲酯 (参见实施例 AG5; 6.9mmol) 反应制备化合物 31, 分离得
20 到白色泡沫状化合物 31 (1.20g)。

mp 99-105°C; MS m/e 431 (MH⁺). Anal. calcd. for C₂₃H₃₄N₄O₄ · 2.24 HCl · 1.0 H₂O · 0.24 Acetonitrile (534.33): C, 51.70; H, 7.35; N, 11.11; Cl, 14.82. Found: C, 51.32; H, 7.45; N, 11.23; Cl, 14.42.

25

实施例 32

N-3-(4-哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(5-溴-3-吡啶基)]
丙酸 · 2HCl (32)

如实施例 16 所述, 从 Boc-R-3-哌啶甲酸 (4.8mmol) 和 3-S-氨基-3-(5-溴-3-吡啶) 丙酸甲酯 (参见实施例 AK5、AG5; 4.8mmol) 开始制备化合物 32, 分离得
30 到白色泡沫状化合物 (1.24g)。

- mp 98-101°C; MS m/e 496 (MH⁺). Anal. calcd. for
 5 C₂₂H₃₁BrN₄O₄ • 2.2 HCl • 1.0 H₂O (593.67): C, 44.51; H, 5.98; N, 9.44; Cl, 13.14. Found: C, 44.17; H, 6.37; N, 9.81; Cl, 13.10.

实施例 33

- 10 N-3-(4-甲脒基哌啶丙酰基)-R-(-)-3-哌啶甲酰基-[(S)-3-氨基-3-(3-吡啶基)]
丙酸 • 2HCl (33)

- 如路线AL所述,按照M. K. Scott(医学化学杂志(J. Med. Chem.), 1983, 26, 534)的方法制备甲脒 33, 将中间体AL1(参见实施例 21; 2.3mmol)溶解在EtOH(20ml)中, 用甲亚胺酸乙酯(ethyl formimidate) • HCl(3.7mmol)对其处理, 搅拌 22 小时, 过滤, 用Et₂O(40ml)处理滤液, 用冰浴冷却, 过滤, 得到玻璃状AL2, 将
 15 AL2 溶解在含水 HCl(4N, 15g)中, 搅拌 28 小时, 蒸发, 得到白色泡沫状化合物 33(0.75g)。

mp 49-55°C. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1 H), 9.1 (m, 2 H), 8.8 (m, 2 H), 8.70 (d, 1 H), 8.5 (m, 1 H), 7.8 (m, 2 H), 5.2 (dd, 1 H), 4.2 (m, 1 H), 3.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 2.8 (m, 2 H), 2.6 (m, 1 H), 2.3 (m, 2 H), 1.8 (m, 3 H), 1.0-1.7 (m, 12 H); MS m/e 444 (MH⁺).