



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101730678 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 02

(21) 申请号 200880023320. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 07. 04

C07C 271/44 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07C 307/02 (2006. 01)

0713189. 9 2007. 07. 06 GB

C07C 309/25 (2006. 01)

A61K 31/165 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/14 (2006. 01)

2010. 01. 04

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

US 5013753 A, 1991. 05. 07, 全文.

PCT/GB2008/002313 2008. 07. 04

JP 54022337 A, 1979. 02. 20, 全文.

(87) PCT国际申请的公布数据

US 3859331 A, 1975. 01. 07, 全文.

W02009/007696 EN 2009. 01. 15

审查员 解佳烨

(73) 专利权人 普罗克西梅根有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 C·霍博斯

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 项丹 张静

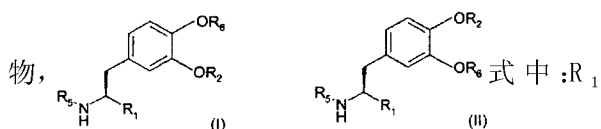
权利要求书2页 说明书26页

(54) 发明名称

氨基酸衍生物

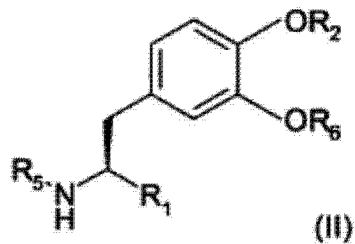
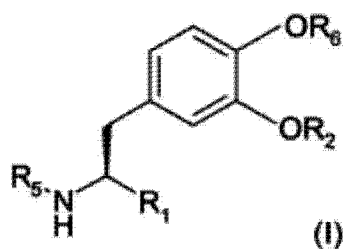
(57) 摘要

具有多巴胺能活性的式 (I) 或式 (II) 的化合



是羧基、羧基酯或羧酰胺基; R_2 是 $-C(=O)-NR_3R_4$ 或 $-S(=O)_2-NR_3R_4$; R_3 和 R_4 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、(C_1-C_5 氟代烷基)- CH_2 -、-Q 和 $-CH_2Q$, 其中 Q 是任选取代的 3-6 个环原子的单环碳环或杂环; 或者 R_3 和 R_4 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的 3-8 个环原子的单环环烷基或非芳香性杂环; R_5 是氢, 或肽键连接的天然或非天然 α 氨基酸残基; R_6 是氢或 $R_7C(=O)-$; R_7 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟代烷基或环丙基。

1. 一种式 (I) 或式 (II) 的取代的苯丙氨酸, 或其盐



式中:

R_1 是羧基、羧基酯或羧酰胺基;

R_2 是 $-C(=O)-NR_3R_4$ 或 $-S(=O)_2-NR_3R_4$;

R_3 和 R_4 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基和 $(C_1-C_5$ 氟代烷基) $-CH_2-$; 或者 R_3 和 R_4 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的 3-8 个环原子的非芳香性杂环, 所述非芳香性杂环选自吡咯烷基环、哌啶基环、哌嗪基环或吗啉基环;

R_5 是氢, 或式 $-C(=O)C(R_8)(R_9)NH_2$ 的 α 氨基酸残基, 其中 R_8 和 R_9 独立地是

(a) 氢; 或

(b) 天然氨基酸的侧链, 或

(c) 任选取代的 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 烯氧基或 C_2-C_4 炔基, 或

(d) $-CH_2XCH_3$ 、 $-CH_2CH_2XCH_3$ 或 $-CH_2XCH_2CH_3$, 其中 X 是 $-O-$ 、 S 或 $-NR_{10}$, 其中 R_{10} 是氢、甲基或乙基; 或

(e) $-CH_2Q$ 或 CH_2OQ , 其中 Q 是任选取代的苯基; 或者

R_8 和 R_9 与它们所连接的碳原子一起形成 3-8 个环原子的任选取代的环烷基环, 所述环烷基环选自环丙基、环丁基、环戊基或环己基环;

R_6 是氢或 $R_7C(=O)-$; 和

R_7 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟代烷基或环丙基,

其中, 任选的取代基选自: 三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、卤素、氰基、羟基、巯基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-NHR^A$ 和 $-NR^A R^B$, 其中 R^A 和 R^B 独立地是甲基或乙基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, R_6 是氢或 $CH_3C(=O)-$ 。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其特征在于, R_2 是 $-C(=O)-NR_3R_4$, R_3 和 R_4 中的一个为氢, 另一个是 C_1-C_3 烷基。

4. 如权利要求 1-2 中任一项所述的化合物, 其特征在于, R_1 是式 $-COOR^C$ 的羧基酯基, 其中 R^C 是 C_1-C_6 烷基。

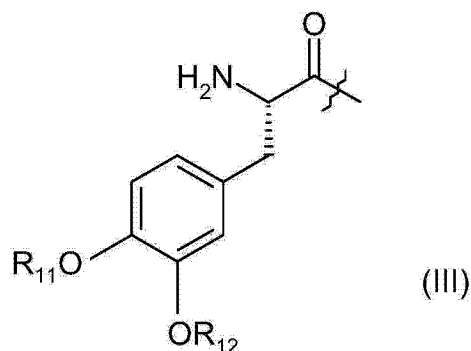
5. 如权利要求 1-2 中任一项所述的化合物, 其特征在于, R_1 是 $-CONH_2$ 。

6. 如权利要求 1-2 中任一项所述的化合物, 其特征在于, R_5 是氢。

7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, R_8 和 R_9 中的一个为甲基。

8. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, R_8 和 R_9 各自为甲基。

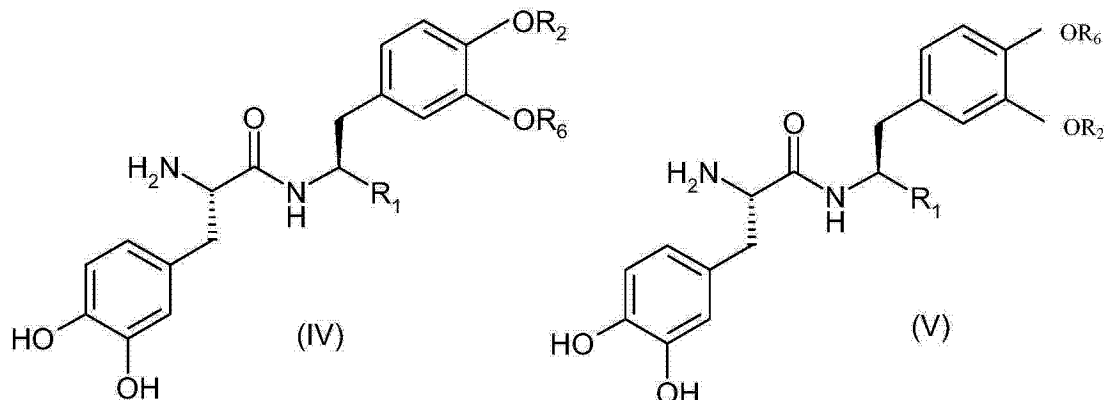
9. 如权利要求 1-2 中任一项所述的化合物, 其特征在于, R_5 是式 (III) 的基团:



式中, (a) R_{11} 和 R_{12} 独立地选自氢、如权利要求 1 所定义的 R_6 、 $-C(=O)OR_{13}$ 或 $-C(=O)OR_{13}$, 其中 R_{13} 是 C_1 - C_3 烷基; 或 (b) R_{11} 和 R_{12} 中的一个为氢, 另一个是如权利要求 1 所定义的 R_2 。

10. 如权利要求 9 的化合物, 其特征在于, R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

11. 一种式 (IV) 或式 (V) 的化合物, 或其盐:



式中, R_1 是 $R_{14}O(C=O)-$; R_2 是 $R_{15}NH(C=O)-$; R_6 是氢或 $R_{16}(C=O)-$, 其中 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基和环丙基。

12. 如权利要求 11 所述的化合物, 其特征在于, R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是甲基。

13. 一种药物组合物, 其包含如前述权利要求中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体。

氨基酸衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及能够减轻多巴胺缺乏的症状的取代的苯丙氨酸衍生物。

背景技术

[0002] 多巴胺是脑基底神经节神经元天然产生的物质, 能够实现随意运动的平滑协调控制。脑中产生多巴胺的神经元损失或受损预示帕金森病及相关帕金森加强型综合征 (Parkinson-plus syndrome)。这些疾病对多巴胺替代疗法有响应。其他疾病, 例如下肢不宁综合征 (RLS) 也对多巴胺替代疗法有响应。

[0003] 帕金森病是进行性神经变性疾病, 影响中脑黑质中的神经元细胞。这是一种中枢神经系统与年龄相关的疾病, 主要影响 60 岁以上的患者。每 500 个人中约有 1 个感染该疾病, 每 100 个 60 岁以上的老人中约有 1 个患有该疾病。如上所述, 据信帕金森病是由于多巴胺缺乏所致。通常的症状包括: 震颤、肌肉僵硬 (或强直), 运动缓慢 (运动徐缓) 和平衡缺失 (直立功能障碍)。帕金森病是最常见的神经变性疾病之一。该疾病的病史是累进的, 大多数患者在发病 10-15 年后变残疾。

[0004] 帕金森病在性质上是大多散发的, 称为特发性疾病。也存在血管偶发事件和接触毒素导致的疾病形式。也存在罕见的家族型疾病。

[0005] 自从詹姆斯帕金森 (James Parkinson) 在 1817 年首次揭示该疾病以来已尝试了许多治疗方法。目前帕金森病的疗法是基于使用多巴胺前体左旋多巴 (或 L-多巴) 或多巴胺能化合物的多巴胺替代疗法。L-多巴在逆转疾病运动症状中高度有效, 但对长期治疗以及疾病进程的疗效下降。药物响应持续时间减少并出现不可预料的波动。治疗与疗法限制性的副作用有关, 包括不随意运动 (运动障碍) 和精神病。

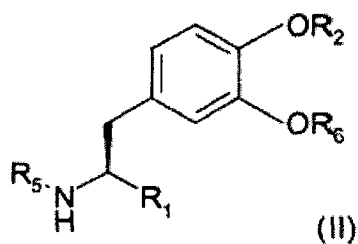
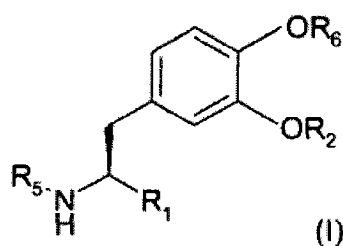
[0006] RLS 是伴有感觉异常、睡眠紊乱以及在大多数情况下伴有睡眠周期性肢体运动 (PLMS) 的神经感觉运动疾病。看上去存在两种形式的 RLS: 特发性和尿毒性。RLS 表现为 (1) 渴望运动腿部, 通常伴有感觉异常 / 感觉迟钝, (2) 坐立不安, (3) 至少部分或暂时减少活动的安静期间 (例如平躺、就坐) 症状恶化或者只在安静时出现, 和 (4) 傍晚或夜间症状恶化。

发明内容

[0007] 本发明提供了减轻多巴胺缺乏的症状的活性多巴胺能化合物或化合物。

[0008] 根据本发明, 提供了式 (I) 或式 (II) 的取代的苯丙氨酸或其盐、水合物或溶剂合物:

[0009]



[0010] 式中：

[0011] R_1 是羧基、羧基酯或羧酰胺基；

[0012] R_2 是 $-C(=O)-NR_3R_4$ 或 $-S(=O)_2-NR_3R_4$ ；

[0013] R_3 和 R_4 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、(C_1-C_5 氟代烷基)- CH_2- 、 $-Q$ 和 $-CH_2Q$ ，其中 Q 是任选取代的 3-6 个环原子的单环碳环或杂环；或 R_3 和 R_4 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的 3-8 个环原子的单环环烷基或非芳香性杂环；

[0014] R_5 是氢，或通过肽键连接的天然或非天然的 α 氨基酸残基；

[0015] R_6 是氢或 $R_7C(=O)-$ ；和

[0016] R_7 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟代烷基或环丙基。

具体实施方式

[0017] 本文所述术语“ (C_a-C_b) 烷基”（其中 a 和 b 是整数）表示具有 $a-b$ 个碳原子的直链或支链烷基。因此，如果 a 是 1, b 是 6, 则该术语包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基。

[0018] 本文所述术语“ (C_a-C_b) 氟代烷基”（其中 a 和 b 是整数）表示其中一个或多个氢原子被氟取代的 (C_a-C_b) 烷基。因此，如果 a 是 1, b 是 3, 则该术语包括三氟甲基、二氟甲基和一氟甲基。

[0019] 本文所用术语“ (C_a-C_b) 烯基”表示含有至少一个 E 或 Z 立体化学形式（如果适用）的双键的具有 $a-b$ 个碳原子的直链或支链烯基。因此，如果 a 是 2, b 是 6, 则该术语包括例如乙烯基、烯丙基、1- 和 2- 丁烯基和 2- 甲基-2- 丙烯基。

[0020] 本文所用术语“ C_2-C_6 炔基”表示含有另外一个三键的具有 $a-b$ 个碳原子的直链或支链炔基。因此，如果 a 是 2, b 是 6, 则该术语包括例如乙炔基、1- 丙炔基、1- 和 2- 丁炔基、2- 甲基-2- 丙炔基、2- 戊炔基、3- 戊炔基、4- 戊炔基、2- 己炔基、3- 己炔基、4- 己炔基和 5- 己炔基。

[0021] 本文所用无限制术语“碳环”表示最多具有 16 个环原子的单环、双环或三环基团，所有环原子均为碳，包括芳基和环烷基。

[0022] 本文所用无限制术语“环烷基”表示具有 3-8 个碳原子的单环饱和碳环基团，包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0023] 本文所用无限制术语“芳基”表示单环、双环或三环碳环芳族基团，包括两个单环碳环芳环通过共价键直接相连的基团。该基团的例子是苯基、联苯基和萘基。

[0024] 本文所用无限制术语“杂芳基”表示含有一个或多个选自 S、N 或 O 的杂原子的单环、双环或三环芳族基团，包括具有两个这种单环的基团，或者一个这种单环和一个单环芳环，它们通过共价键直接相连。该基团的例子包括：噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、苯并异噻唑基、吡唑基、噁

唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基、异噻唑基、三唑基、苯并三唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、咪唑基和吡唑基。

[0025] 本文所用无限制术语“杂环基”或“杂环”包括上文定义的“杂芳基”，其非芳族涵义涉及含有一个或多个选自 S、N 或 O 的杂原子的单环、双环或三环非芳族基团，涉及相互间共价相连或者共价连接于单环碳环基团的由含有一个或多个这种杂原子的单环非芳族基团构成的基团。这种基团的例子包括：吡咯基、呋喃基、噻吩基、哌啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、嘧啶基、吗啉基、哌嗪基、咪唑基、吗啉基、苯并呋喃基、吡喃基、异噁唑基、苯并咪唑基、亚甲基二氧苯基、亚乙基二氧苯基、马来酰亚氨基和琥珀酰亚氨基。

[0026] 除非本文另有说明，术语“取代的”在本文适用的所有基团中表示最多被四个相容性取代基取代，每个取代基可以独立地是，例如， (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、羟基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基、巯基、巯基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 硫烷基、卤素（包括氟、溴和氯）、完全或部分氟化的 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基或 (C_1-C_3) 硫烷基如三氟甲基、三氟甲氧基和三氟硫甲基、硝基、腈 $(-CN)$ 、氧代 $(=O)$ 、苯基、苯基 (C_1-C_3) 烷基、苯氧基、单环杂芳基、杂芳基 (C_1-C_3) 烷基、或具有 5 或 6 个环原子的杂芳氧基、具有 3-6 个碳原子的环烷基、 $-COOR^A$ 、 $-COR^A$ 、 $-OCOR^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-CONR^AR^B$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-SO_2NR^AR^B$ 、 $-NR^AR^B$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-OCONR^AR^B$ 、 $-NR^BCOR^A$ 、 $-NR^BCOOR^A$ 、 $-NR^BSO_2OR^A$ 或 $-NR^ACONR^AR^B$ ，其中 R^A 和 R^B 独立地是氢或 (C_1-C_6) 烷基、羧基 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基，或者在 R^A 和 R^B 连接相同 N 原子的情况下， R^A 和 R^B 与该氮原子一起形成环状氨基环，例如吗啉基、哌啶基、哌嗪基或 4- (C_1-C_6) 烷基-哌嗪基如 4-甲基-哌嗪基。如果取代基是苯基、苯基 (C_1-C_3) 烷基、苯氧基或单环杂芳基、杂芳基 (C_1-C_3) 烷基、或具有 5-6 个环原子的杂芳氧基，所述苯基或杂芳环本身可被任意上述除苯基、苯基 (C_1-C_3) 烷基、苯氧基、杂芳基、杂芳基 (C_1-C_3) 烷基、或杂芳氧基之外的取代基取代。“任选的取代基”或“取代基”可以是上文指定的基团之一。

[0027] 本文所用术语“盐”包括碱加成盐、酸加成盐和季铵盐。酸性的本发明化合物可与碱形成盐，包括药学上可接受的盐，所述碱包括：碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠和氢氧化钾；碱土金属氢氧化物，例如氢氧化钙、氢氧化钡、氢氧化镁；有机碱，例如 N-甲基-D-葡萄糖胺、胆碱三（羟甲基）氨基-甲烷、L-精氨酸、L-赖氨酸、N-乙基哌啶、二苄胺等。碱性的化合物 (I) 可与酸形成盐，包括药学上可接受的盐，所述酸包括：无机酸，例如氢卤酸如盐酸和氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸等；有机酸，例如醋酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苹果酸、水杨酸、柠檬酸、甲烷磺酸、对甲苯磺酸、苯甲酸、苯磺酸、谷氨酸、乳酸和苦杏仁酸等。对合适的盐的综述可参见 Stahl 和 Wermuth 的《药用盐手册：性质、选择与使用》(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use) (Wiley-VCH, Weinheim, 德国, 2002)。

[0028] 在本发明的化合物中， R_1 连接的碳原子是不对称碳原子，其立体化学如式 (I) 所示。然而，本发明的化合物因为不对称碳原子的存在，可包含一个或多个额外的手性中心，它们可以各种非对映体形式存在，每个手性中心的立体化学为 R 或 S 型。本发明包括所有这种非对映体及其混合物。

[0029] 术语“溶剂合物”在这里用来描述包含本发明化合物和化学计量的一种或多种药

学上可接受的溶剂分子（例如乙醇）的分子复合物。当所述溶剂是水时，则采用术语“水合物”。

[0030] 基团 R_1

[0031] R_1 可以是羧基 ($-\text{COOH}$)，羧基酯基或羧酰胺基。 R_1 是羧基酯基的化合物是目前优选的一种亚类。

[0032] 羧基酯基 R_1 的例子包括式 $-\text{COOR}^C$ 的基团，其中 R^C 是 C_1 - C_6 烷基如甲基、乙基和正丙基或异丙基，或 C_2 - C_6 烯基如烯丙基。目前优选的羧基酯基是甲酯 $-\text{COOCH}_3$ 。

[0033] 羧酰胺基 R_1 的例子包括式 $-\text{CONR}^B(\text{Alk})_n\text{R}^A$ 的基团，其中 Alk 是任选取代的二价 C_1 - C_6 亚烷基或 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基，例如 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 和 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

[0034] n 是 0 或 1，

[0035] R^B 是氢、或 C_1 - C_6 烷基如甲基或乙基、或 C_2 - C_6 烯基如烯丙基，

[0036] R^A 是氢，羟基或任选取代的碳环或杂环基团，

[0037] 或者 R^A 和 R^B 与它们所连接的氮原子一起形成 N-杂环，所述 N-杂环可任选地含有一个或多个选自 O、S 或 N 的额外的杂原子，且一个或多个环 C 或 N 原子上可任选地被取代。

[0038] 因此，在式 $-\text{CONR}^B(\text{Alk})_n\text{R}^A$ 的羧酰胺基 R_1 中，Alk 可以是任选取代的 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ ； R^B 可以是氢、或甲基、三氟甲基、乙基、正丙基或异丙基、或烯丙基； R^A 可以是羟基或任选取代的苯基、3,4-亚甲基二氧苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、N-哌嗪基或 N-吗啉基；或者 R^A 和 R^B 与它们所连接的氮原子一起形成 N-杂环，所述 N-杂环可任选地含有一个或多个选自 O、S 或 N 的额外的杂原子，且一个或多个环 C 或 N 原子上可任选地被取代。

[0039] 目前优选的羧酰胺基 R_1 是 $-\text{CONH}_2$ 。

[0040] 基团 R_2

[0041] R_2 是氨基甲酸酯基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_3\text{R}_4$ ，氨基磺酸酯基 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}_3\text{R}_4$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自：氢；任选取代的 C_1 - C_6 烷基，例如甲基、乙基、或正丙基或异丙基；(C_1 - C_5 氟代烷基)- CH_2- ，例如 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ；-Q 和 $-\text{CH}_2\text{Q}$ ，其中 Q 是 3-6 个环原子的任选取代的单环碳环，例如环丙基、环戊基、环己基或苯基，或 3-6 个环原子的任选取代的杂环，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡嗪基、噁唑基、噻唑基、吡丁啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基，或者 R_3 和 R_4 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的 3-8 个环原子的单环环烷基或非芳香性杂环，例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

[0042] 目前优选 R_2 是氨基甲酸酯基。

[0043] 在本发明化合物的一种亚类中， R_3 和 R_4 中的一个为氢，另一个是任选取代的 C_1 - C_3 烷基，具体是甲基。

[0044] 在本发明化合物的另一亚类中， R_3 和 R_4 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的哌啶基、哌嗪基、吗啉基或吡咯烷基。

[0045] 与上述 R_3 和 R_4 连接的任何任选的取代基可选自三氟甲基、 C_1 - C_4 烷氧基如甲氧基、三氟甲氧基、卤素、氰基、羟基、巯基、氧代、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^A$ 、或 $-\text{NR}^A\text{R}^B$ ，其中 R^A 和 R^B 独立地是甲基或乙基。

[0046] 基团 R_5

[0047] R_5 是氢、或通过肽键连接的天然或非天然 α 氨基酸残基。

[0048] 因此,在本发明化合物的一种独特亚类中, R_5 是氢。

[0049] 如果 R_5 不是氢,则本发明化合物包括 R_5 是式 $-C(=O)C(R_8)(R_9)NH_2$ 的 α 氨基酸残基的化合物,其中 R_8 和 R_9 独立地是

[0050] (a) 氢;或

[0051] (b) 天然氨基酸的侧链,或

[0052] (c) 任选取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 烯氧基或 C_2 - C_4 炔基,或

[0053] (d) $-CH_2XCH_3$ 、 $-CH_2CH_2XCH_3$ 或 $-CH_2XCH_2CH_3$, 其中 X 是 $-O-$ 、 S 或 $-NR_{10}$, 其中 R_{10} 是氢、甲基或乙基;或

[0054] (e) $-CH_2Q$ 或 CH_2OQ , 其中 Q 如上文与式 (I) 或 (II) 相关内容中所定义;或者

[0055] R_8 和 R_9 与它们所连接的碳原子一起形成 3-8 个环原子的任选取代的环烷基或杂环,任选地与第二个任选取代的碳环或杂环稠合。

[0056] 在 R_5 是式 $-C(=O)C(R_8)(R_9)NH_2$ 的 α 氨基酸残基的化合物中, R_8 和 R_9 独立地是任选取代的 C_1 - C_4 烷基、苯基、苄基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、吡啶基、吡啶基甲基、哌啶基、哌啶基或吗啉基。

[0057] 在 R_5 是式 $-C(=O)C(R_8)(R_9)NH_2$ 的 α 氨基酸残基的化合物的一个独特亚类中, R_8 和 R_9 中的一个为氢。例如, R_8 可以是氢, R_9 可以是 $-CH_2Q$, 其中 Q 是任选取代的苯基,其中任选的取代基包括羟基。

[0058] 在 R_5 是式 $-C(=O)C(R_8)(R_9)NH_2$ 的 α 氨基酸残基的化合物的另一独特亚类中, R_8 和 R_9 中的一个为氢,另一个是天然氨基酸的侧链。

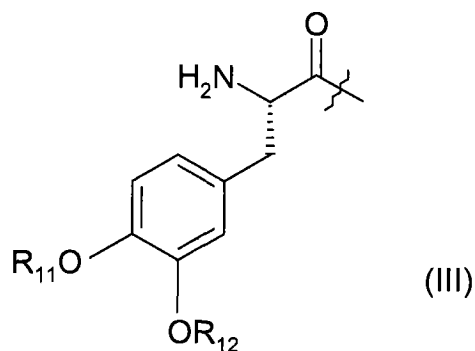
[0059] 具体说,在 R_5 是式 $-C(=O)C(R_8)(R_9)NH_2$ 的 α 氨基酸残基的化合物中, R_8 和 R_9 各自可以是甲基,或 R_6 和 R_7 中的一个可以是氢,另一个是甲基。

[0060] 在 R_5 是式 $C(=O)C(R_8)(R_9)NH_2$ 的 α 氨基酸残基的化合物的另一独特亚类中, R_8 和 R_9 与它们所连接的碳原子一起形成 C_1 - C_6 环烷基环,所述 C_1 - C_6 环烷基环是任选苯并稠合的。例如, R_8 和 R_9 可与它们所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基环。

[0061] 在 R_5 是式 $-C(=O)C(R_8)(R_9)NH_2$ 的 α 氨基酸残基的化合物类型中, R_8 和 R_9 中任何任选的取代基可选自例如,甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、卤素、氰基、羟基、巯基、氧代、 $-NH_2$ 、 $-NHR^A$ 、或 $-NR^A R^B$, 其中 R^A 和 R^B 独立地是甲基或乙基。

[0062] 目前优选的本发明化合物包括上文定义和讨论的式 (I) 或 (II) 的化合物,其中 R_5 是式 (III) 的基团:

[0063]

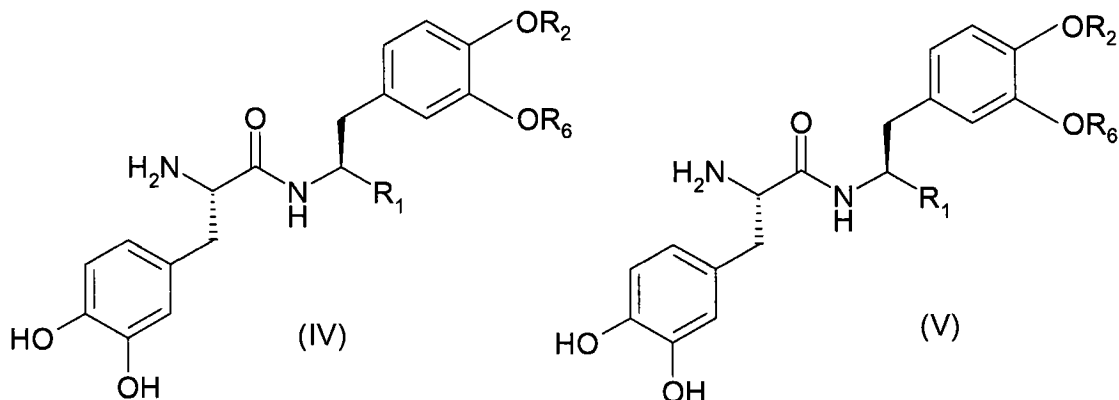


[0064] 式中, (a) R_{11} 和 R_{12} 独立地选自氢,如上所述式 (I) 或 (II) 中定义的基团 R_6 , 基

团 $-C(=O)OR_{13}$ 或基团 $-C(=O)OR_{13}$, 其中 R_{13} 是 C_1 - C_3 烷基; 或 (b) R_{11} 和 R_{12} 中的一个为氢, 另一个是如上所述式 (I) 或 (II) 中定义的基团 R_2 。在式 (III) 中, R_{11} 和 R_{12} 可以各自为氢。

[0065] 本发明化合物目前优选的类型是式 (IV) 或式 (V) 的化合物及其盐、水合物和溶剂合物:

[0066]



[0067] 式中, R_1 是 $R_{14}O(C=O)-$; R_2 是 $R_{15}NH(C=O)-$; 和 R_6 是氢或 $R_{16}(C=O)-$, 其中 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基和环丙基。

[0068] 在化合物 (IV) 和 (V) 中, R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自优选选自甲基或三氟甲基。

[0069] 具体的本发明化合物的例子包括实施例所述的那些。

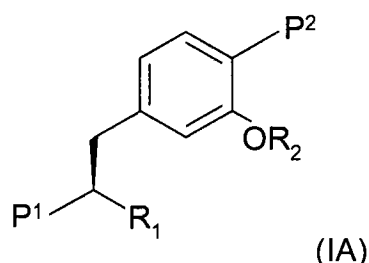
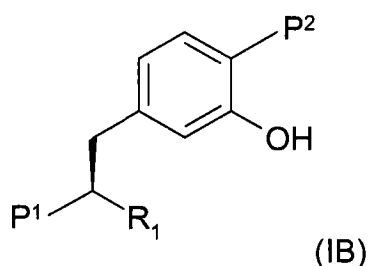
[0070] 合成途径

[0071] 存在多种合成方案来合成本发明所考虑的化合物 (I), 且所有方案均依赖于合成有机化学领域已知的化学方法。式 (I) 的化合物可根据本领域技术人员所熟知的标准文献所述方法进行合成。常用的文献来源包括《高等有机化学》(“Advanced organic chemistry”), 第 4 版 (Wiley), J. March, 《综合有机转化》(“Comprehensive Organic Transformation”), 第 2 版 (Wiley), R. C. Larock, 《杂环化学手册》(“Handbook of Heterocyclic Chemistry”), 第 2 版 (Pergamon), A. R. Katritzky, 综述文章, 例如参见《合成》(“Synthesis”), “Acc. Chem. Res.”, “Chem. Rev”, 或通过标准文献在线搜索获得的一次文献来源, 或者二次来源如 “SciFinder” 或 “Beilstein”。

[0072] 通常, 在本发明化合物的合成过程中, 宜保护选择的活性基团以促进特定反应中心的反应。保护活性基团的方法通常参见 McOmie 的《有机化学中的保护基团》(Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Press, N. Y., 1973 和 Greene 和 Wuts 的《有机合成中的保护基团》(Protecting Groups in Organic Synthesis), 第 2 版, John Wiley & Sons, N. Y., 1991。

[0073] 通常, 通过类似于实施例所述的方法获得本发明的化合物。因此, 通过将所需的 R_2 基团缩合到前体 (IB) 苯环的 3-羟基上, 制备化合物 (IA):

[0074]

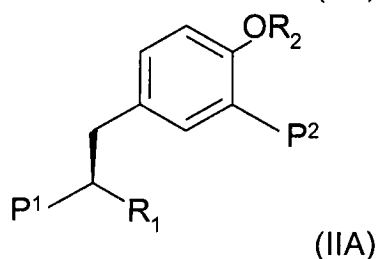
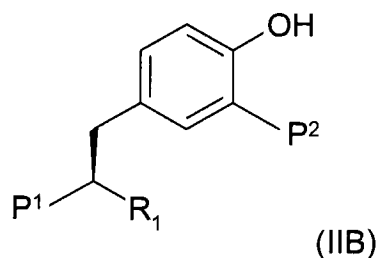


[0075] 式中, P^1 是受保护的氨基如叔丁氧基羰基氨基, P^2 是受保护的羟基如苄氧基, R_1 是酯基。

[0076] 例如, 异氰酸酯、氨甲酰氯和氨磺酰氯是这种缩合反应合适的反应试剂。

[0077] 类似地, 可通过将所需的 R_2 基团缩合到前体 (IIB) 苯环的 3- 羟基上, 制备化合物 (IIA) :

[0078]



[0079] 式中, P^1 是受保护的氨基如叔丁氧基羰基氨基, P^2 是受保护的羟基如苄氧基, R_1 是酯基。

[0080] 例如, 这种缩合反应合适的反应试剂是活化的氨基甲酸酯和氨基磺酸酯。因此, N- 琥珀酰亚胺基 N- 甲基氨基甲酸酯引入 R_2 基团 $-\text{CONHCH}_3$ 。

[0081] 然后, 可通过使基团 P_1 脱保护来修饰化合物 (IA) 和 (IIA), 所得游离氨基经进一步修饰后引入所需的 R_5 取代基, 然后使基团 P_2 脱保护。

[0082] 也可通过水解酯基 R_1 以形成羧基来修饰化合物 (IA) 和 (IIA), 然后可任选地酰胺化以形成羧酰胺基。然后, 基团 P_1 脱保护, 任选地修饰所得游离氨基以引入所需的 R_5 取代基, 然后使基团 P_2 脱保护。

[0083] 可通过标准肽合成方法, 由相应的适当保护的化合物 (IA) 和 (IB) (其中, R_5 是氢)

制备化合物 (I) 和 (II) (其中 R_5 是通过肽键连接的天然或非天然 α 氨基酸残基)。当然,肽合成方法是众所周知的,例如参见《肽合成实践》(“The practice of peptide synthesis”),第 2 版, M. Bodansky 和 A. Bodansky, Springer-Verlag, 纽约, XVIII。

[0084] 药学用途

[0085] 如上所述,本发明化合物是能够减轻多巴胺缺乏症状的活性多巴胺能化合物或化合物。这种活性中的一些或所有这种活性可能是因为化合物在体内转化为 L-多巴,即这种化合物作为 L-多巴的完全前药或部分前药而起作用。本发明化合物的体内转化可导致 L-多巴比给予 L-多巴本身更长的全身接触时间和 / 或更高的峰浓度,尤其是当本发明化合物的 R_5 基团具有上述式 (III) 时。

[0086] 本发明化合物可用于治疗对象的与多巴胺能信号转导受损有关的疾病,包括给予对象一定量能有效减轻这种受损的化合物。所述化合物也可用于制备用于治疗与多巴胺能信号转导受损有关的疾病的组合物。所述疾病的例子包括:帕金森病,或下肢不宁综合征,以及 Tourette 综合征,注意力缺陷机能亢进性障碍,产生垂体瘤,帕金森加强型综合征,左旋多巴响应性张力失常,运动障碍,睡眠期间周期性运动,吞咽困难或神经阻滞剂恶性综合征。

[0087] 可用本发明化合物治疗的常见帕金森病的例子包括:散发性帕金森病,家族形式的帕金森病和脑炎后帕金森综合征。

[0088] 可用本发明化合物治疗的常见帕金森加强型综合征的例子包括进行性进行性核上麻痹和多系统萎缩症。

[0089] 通常,运动障碍是 L-多巴诱导的运动障碍。

[0090] 本发明化合物可以各种剂型给予。因此,它们可以口服给予,例如片剂、胶囊、含片、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散的粉末剂或颗粒剂。化合物可以舌下制剂的形式给予,例如含服制剂。本发明化合物也可以胃肠外给予,不论是皮下、静脉内、肌肉内、胸骨内、透皮、还是利用吸入、鼻内、或利用输注技术。化合物也可以栓剂形式给予。因此,本发明化合物可口服、吸入或鼻内给予,但优选口服给予本发明化合物,更优选以片剂或胶囊形式给予本发明化合物。对于片剂和胶囊形式,常常优选以硬明胶胶囊形式给予化合物,或者以本领域已知的各种缓释制剂形式。

[0091] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含上述本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0092] 通常将本发明化合物配制成用药学上可接受的载体或稀释剂给予。例如,固体口服剂型除活性化合物外可还包含稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉;润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙、和 / 或聚乙二醇;粘合剂,例如淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂,例如淀粉、藻酸、藻酸盐或淀粉乙醇酸钠;发泡混合物;染料;甜味剂;湿润剂,例如卵磷脂、聚山梨酯、月桂基硫酸酯;以及药物制剂中常用的无毒且药学上惰性的物质。这种药物制剂可用已知方式配制,例如通过混合、制粒、压片、糖包衣或薄膜包衣工艺的方式。

[0093] 口服给予的液体分散剂可以是糖浆剂、乳剂和混悬剂。糖浆剂可包含例如蔗糖或蔗糖与甘油和 / 或甘露醇和 / 或山梨糖醇作为载体。混悬剂和乳剂可包含例如天然树胶、琼脂、藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇作为载体。用于肌肉注射的混

悬剂或溶液剂除活性化合物外还可包含药学上可接受的载体,例如无菌水,橄榄油,油酸乙酯,二醇如丙二醇,以及如果需要的话适当量的盐酸利多卡因。

[0094] 由于本发明的化合物优选口服给予,本发明还提供了一种胶囊或片剂形式的药物组合物,其包含上述本发明化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0095] 用于注射或输注的溶液剂可包含例如无菌水作为载体,或者优选它们可以是无菌水性等渗盐水溶液的形式。

[0096] 本发明化合物还可与过去已知在 L-多巴治疗中有益的其他活性化合物一起给予,并且可与 L-多巴本身一起给予。例如,过去将 L-多巴与外周脱羧酶抑制剂和邻苯二酚-O-甲基转移酶 (COMT) 抑制剂一同给予。因此,本发明提供了一种药物组合物,其包含上述本发明化合物或其药学上可接受的盐,外周脱羧酶抑制剂和 / 或 COMT 抑制剂以及药学上可接受的载体或稀释剂。合适的脱羧酶抑制剂是卡比多巴或苄丝肼。所述外周脱羧酶抑制剂优选是卡比多巴。合适的 COMT 抑制剂是恩他卡朋。

[0097] 还提供了一种产品,其包含 (a) 上述本发明化合物或其药学上可接受的盐和 (b) 外周脱羧酶抑制剂和 / 或 (c) COMT 抑制剂,在人或动物体的治疗中同时分别或相继使用。

[0098] 应理解,任何特定患者的具体剂量水平将取决于许多因素,包括所用具体化合物的活性,患者年龄、体重、健康状况、性别、饮食情况、给药时间、给药途径、排泄率、药物组合以及进行治疗的特定疾病的严重性。本领域中要求,最佳剂量水平和给药频率将通过临床试验确定。然而,预计常用剂量约为 0.001-50 毫克 / 千克体重。

[0099] 以下实施例阐述本发明:

[0100] 缩写:

[0101] DMA N,N-二甲基乙酰胺

[0102] DMAP 4-N,N-二甲基氨基吡啶

[0103] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0104] EDCI 3-二甲基氨基丙基-N-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0105] HBTU 苯并三唑基 N,N,N,N-四甲基脲鎓六氟磷酸酯

[0106] HOBT N-羟基苯并三唑

[0107] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0108] TFA 三氟乙酸

[0109] HPLC/MS 方法

[0110] 方法 A

[0111] 联用 HP1100LC 与 Waters 微量 (Micromass) ZMD 质谱仪,在阳离子模式下运行,获得 HPLC/MS 数据。利用 Genesis 4 微米 C18 柱,用以下两种溶剂构成的梯度洗脱样品:0.1% 甲酸水溶液和 0.1% 甲酸 / 乙腈。梯度在 7 分钟内从 5% 乙腈升至 95%,在 95% 保持 3 分钟,然后在 4 分钟内降至 5%。

[0112] 方法 B

[0113] 在与 Thermo Finnegan LCQ DECA XP 离子阱质谱仪直接接口的 ThermoFinnegan Surveyor LC 系统上获得 HPLC/MS 数据。利用 Alltech Prevail 3 微米 C18 柱,用溶剂 A (10mM 醋酸铵在 0.1% 甲酸 / 水中) 和溶剂 B (50 毫升溶剂 A 在 0.1% 甲酸 / 乙腈中) 构成的梯度洗脱样品。梯度在 6 分钟内从 5% 乙腈 B 升至 95%,在 95% 保持 2 分钟,然后在 0.5

分钟内降至 5%。

[0114] HPLC 方法

[0115] 采用 Waters Alliance HPLC 仪器 (2695 离析模式) 获得 HPLC 数据。利用 Kromasil 5um (250mm×4.6mm) C18 柱, 用以下三种溶剂构成的梯度洗脱样品: 溶剂 A (水), 溶剂 B (乙腈) 和溶剂 C (2% TFA 在水中)。所用梯度总结在下表中。

[0116]

时间	流速 (毫升 / 分钟)	% A	% B	% C
0	1	90	5	5
14	1	39.6	55.4	5
14.2	1	90	5	5
19	1	90	5	5
20	1	90	5	5

[0117] ¹H NMR 方法

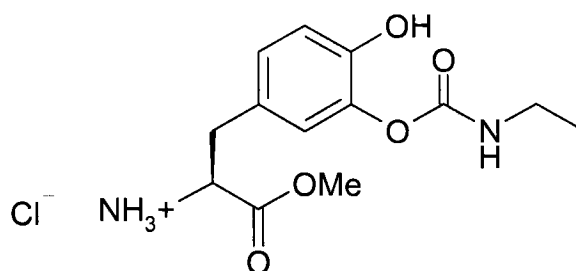
[0118] 在 Bruker AMX400、Bruker Avance 400 或 Jeol ECA 500MHz 仪器上获得 ¹H NMR 数据。

[0119] MS 方法

[0120] 利用与 ThermoFinnigan Surveyor LC 系统直接接口的 ThermoFinnigan LCQ DECA XP 获得质谱数据。

[0121] 实施例 1

[0122]



[0123] (S)-2-(3-乙基氨甲酰氧基-4-羟基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵

[0124] 步骤 1

[0125] (S)-3-(3-苄氧基-4-羟基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯和 (S)-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯

[0126] 将 (S)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3,4-二羟基-苯基)-丙酸甲酯 (14.5 克) 溶解于丙酮 (340 毫升)。加入碳酸钾 (19.3 克) 和碘化钠 (1.05 克), 再加入苄基氯 (5.58 毫升; 1.04 当量)。将该反应混合物在氮气下于室温搅拌 15 分钟, 然后加热至回流保持 10 小时。过滤去除沉淀的固体, 滤液蒸发至干得到褐色油。粗产物在硅胶上进行色谱纯化, 用

乙酸乙酯-己烷(从5%到25%乙酸乙酯)进行梯度洗脱。

[0127] 首先洗脱的异构体是(S)-3-(3-苄氧基-4-羟基-苯基)-2-叔丁氧基-羰基-氨基-丙酸甲酯,1.62g;Rf0.16(25%乙酸乙酯-己烷);NMR(500MHz, d6DMSO) 1.42(9H, s), 2.95-3.05(2H, m), 3.67(3H, s), 4.53-4.54(1H, m), 4.95-4.97(1H, m), 5.07(2H, s), 5.56(1H, s), 6.63(1H, br d J 8), 6.71(1H, brs), 6.85(1H, d J 8), 7.3-7.4(5H, m);HPLC/MS 保留时间 5.99 分钟, m/z 402(MH+).

[0128] 第二个洗脱的异构体是(S)-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-2-叔丁氧基-羰基-氨基-丙酸甲酯,4.15g;Rf 0.14(25%乙酸乙酯-己烷);NMR(500MHz, d6DMSO) 1.42(9H, s), 2.97-2.99(2H, m), 3.72(3H, s), 4.52-4.54(1H, m), 4.96-4.97(1H, m), 5.07(2H, s), 5.61(1H, s), 6.58(1H, dd J 8, 2), 6.71(1H, d J ca 2), 6.84(1H, d J 8), 7.35-7.41(5H, m);HPLC/MS 保留时间 6.05 分钟, m/z 402(MH+).

[0129] 步骤 2

[0130] (S)-3-(4-苄氧基-3-乙基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基-氨基-丙酸甲酯

[0131] 将(S)-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-2-叔丁氧基-羰基-氨基-丙酸甲酯(2.8克)溶解于二氯甲烷(60毫升),加入催化量的 DMAP。加入异氰酸乙酯(0.8毫升),将该溶液在 60℃ 搅拌加热 4 小时。通过 HPLC/MS 监测反应液,进一步加入部分异氰酸乙酯,继续加热直到反应完全。

[0132] 反应混合物蒸发至干,粗产物用乙酸乙酯-己烷重结晶。获得白色固体(S)-3-(4-苄氧基-3-乙基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基-氨基-丙酸甲酯,2.2克;NMR(500MHz, CDCl3) 1.15(3H, t J 7.2), 1.42(9H, s), 2.97-3.02(2H, m), 3.28(2H, dq J 7, 6.6), 3.70(3H, s), 4.5-4.55(2H, br), 4.95-5.0(2H, br), 5.06(2H, s), 6.88-6.92(3H, m), 7.28-7.42(5H, m);HPLC/MS 保留时间 6.19 分钟, m/z 473(MH+).

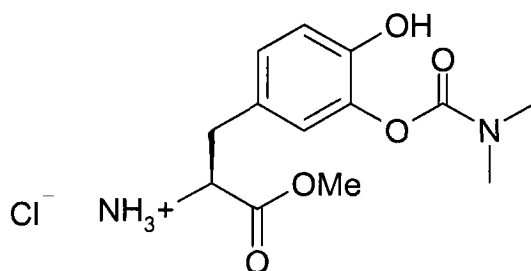
[0133] 步骤 3

[0134] (S)-2-(3-乙基氨甲酰氧基-4-羟基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵

[0135] 将(S)-3-(4-苄氧基-3-乙基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基-氨基-丙酸甲酯(220毫克)溶解于 4M HCl 的二噁烷(3毫升)溶液中,该溶液在室温下静置约 2 小时。蒸发溶剂得到白色固体,将该白色固体再溶解到甲醇(5毫升)中,在 5%钯-碳(44毫克)上 1 个氢气压力下氢化。室温下搅拌过夜之后,过滤去除催化剂并用甲醇洗涤。蒸发滤液得到树胶,用甲醇-醚进行结晶。获得白色固体(S)-2-(3-乙基氨甲酰氧基-4-羟基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵,110毫克;NMR(500MHz, d6DMSO) 1.07(3H, t J 7), 2.94-3.09(4H, m), 3.67(3H, s), 4.18(1H, t J 6), 6.84(3H, br s), 7.56(1H, t J 5.5), 8.43(ca3H, br s), 9.55(1H, s);HPLC/MS 保留时间 3.41 分钟, m/z 283(MH+).

[0136] 实施例 2

[0137]



[0138] (S)-2-(3-二甲基氨甲酰氧基-4-羟基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵

[0139] 步骤 1

[0140] (S)-3-(4-苄氧基-3-二甲基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基-氨基-丙酸甲酯

[0141] 将 (S)-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-2-叔丁氧基-羰基-氨基-丙酸甲酯 (401 毫克) 溶解于二氯甲烷 (8 毫升), 加入 N,N-二甲基氨甲酰氯 (0.092 毫升, 1 当量)。加入三乙胺 (0.14 毫升, 1 当量), 将该混合物在回流下搅拌并加热。通过 HPLC/MS 监测反应液, 进一步加入部分 N,N-二甲基氨甲酰氯和三乙胺以使反应完全。总共 8 小时回流之后, 反应混合物蒸发至干并加载到硅胶上。色谱纯化, 用乙酸乙酯-己烷的混合物洗脱, 得到油状的 (S)-3-(4-苄氧基-3-二甲基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基-氨基-丙酸甲酯, 315 毫克; R_f 0.14 (乙酸乙酯-己烷 1 : 3); HPLC/MS 保留时间 3.89 分钟, m/z 473 (MH⁺)。用乙酸乙酯-己烷重结晶得到白色固体 (S)-3-(4-苄氧基-3-二甲基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基-氨基-丙酸甲酯, 126 毫克; NMR (500MHz, CDCl₃) 1.42 (9H, s), 2.95 (3H, s), 2.98-3.04 (5H, m), 3.70 (3H, s), 4.52-4.54 (ca 1H, m), 4.97-5.00 (ca 1H, br d), 5.05 (2H, s), 6.88-6.92 (3H, m), 7.28-7.40 (5H, m)。

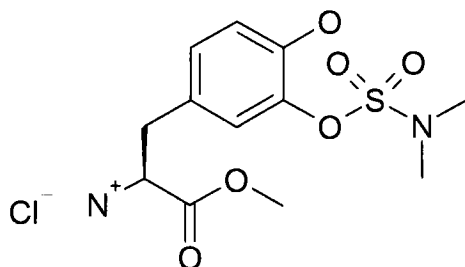
[0142] 步骤 2

[0143] (S)-2-(3-二甲基氨甲酰氧基-4-羟基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵

[0144] 将 (S)-3-(4-苄氧基-3-二甲基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基-氨基-丙酸甲酯 (122 毫克) 溶解于 4M HCl 的二噁烷 (2 毫升) 溶液中, 该溶液在室温下静置。1 小时后, 蒸发溶剂得到白色固体, 将该白色固体再溶解到甲醇 (5 毫升) 中, 在 5% 钯-碳 (20 毫克) 上于 1 个氢气压力下氢化。室温下搅拌 1 小时后, 过滤去除催化剂并用甲醇洗涤。蒸发滤液得到树胶, 用甲醇-醚研磨进行结晶。获得白色固体 (S)-2-(3-二甲基氨甲酰氧基-4-羟基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵, 77 毫克; HPLC/MS 保留时间 3.85 分钟, m/z 283 (MH⁺); NMR (500MHz, d₆DMSO) 2.89 (3H, s), 2.95-3.02 (2H, m) 重叠 3.03 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.19 (1H, t, J 7), 6.83-6.88 (3H, m), 8.40 (ca 3H, br 置换 D₂O), 9.56 (1H, s, 置换 D₂O)。

[0145] 实施例 3

[0146]



[0147] (S)-2-(3-二甲基氨磺酰氧基-4-羟基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵

[0148] 步骤 1

[0149] (S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(4-苄氧基-3-二甲基氨磺酰氧基-苯基)-丙酸甲酯

[0150] 将 (S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-丙酸甲酯 (575 毫克) (L. Hunter 和 C. Hutton, Aust. J. Chem., 2003, 56, 1095-1098) 溶解于二氯甲烷 (12 毫升) 中, 加入 N,N-二甲基氨磺酰氯 (0.17 毫升)。逐滴加入三乙胺 (0.36 毫升), 然后是催化量的 DMAP。将混合物在 55°C 搅拌加热过夜。通过 HPLC/MS 监测反应液, 进一步加入部分 N,N-二甲基氨磺酰氯 (0.08 毫升) 和三乙胺 (0.18 毫升), 55°C 继续加热 24 小时。

[0151] 用二氯甲烷稀释反应混合物, 用稀 HCl、用碳酸氢钠水溶液和用盐水洗涤。干燥 (MgSO₄) 并蒸发, 得到粗产物。硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯-己烷的混合物洗脱, 得到无色树脂 (S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(4-苄氧基-3-二甲基氨磺酰氧基-苯基)-丙酸甲酯, 615 毫克; R_f 0.37 (乙酸乙酯-己烷 1 : 1); HPLC/MS 保留时间 7.03 分钟, m/z 507 (MH⁺)。

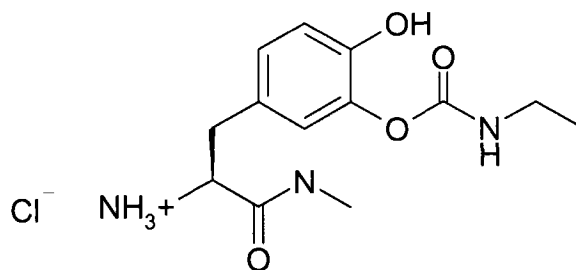
[0152] 步骤 2

[0153] (S)-2-(3-二甲基氨磺酰氧基-4-羟基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵

[0154] 将 (S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(4-苄氧基-3-二甲基氨磺酰氧基-苯基)-丙酸甲酯 (615 毫克) 溶解于含苄基氯 (180 毫克) 和 5% 钨-碳 (60 毫克) 的甲醇 (30 毫升) 中。将混合物在氢气气氛下搅拌过夜。过滤去除催化剂, 用甲醇洗涤。蒸发滤液得到树脂, 用醚研磨结晶。获得灰白色固体 (S)-2-(3-二甲基氨磺酰氧基-4-羟基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵, 320 毫克; NMR (500MHz, d₆DMSO) 2.89 (3H, s), 2.97 (1H, dd J 14, 8), 3.01-3.08 (4H, m), 3.67 (3H, s), 4.19 (1H, t J 7), 6.84-6.88 (3H, m), 8.54 (ca 3H, br 置换 D₂O), 9.58 (1H, s, 置换 D₂O); HPLC/MS 保留时间 2.68 分钟, m/z 283 (MH⁺)。

[0155] 实施例 4

[0156]



[0157] (S)-2-(3-乙基氨甲酰氧基-4-羟基-苯基)-1-甲基氨甲酰基-乙基-氯化铵

[0158] 步骤 1

[0159] (S)-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸

[0160] 将 (S)-3-(4-苄氧基-3-乙基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯 (实施例 1, 步骤 2) (1.42 克) 溶解于甲醇 (40 毫升) 中, 加入 2M 氢氧化锂 (1.5 毫升)。30 分钟后, 加入第二部分的氢氧化锂 (1.6 毫升), 该溶液静置 2 天。加入氢氧化锂 (2M, 0.2 毫升), 该溶液在室温下再静置 7 天。

[0161] 浓缩溶液, 用水稀释, 用稀 HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取。萃取物用水和用盐水洗涤。干燥 (MgSO₄) 并蒸发, 得到粗产物。用醚研磨得到白色固体 (S)-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸, 980 毫克; NMR (500MHz, d₆DMSO) 1.33 (9H, s), 2.67 (1H,

dd J 13.5, 10), 2.84 (1H, dd J 13.34.5), 3.97-4.01 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.56 (1H, dd J 8, 2), 6.69 (1H, d J 2), 6.85 (1H, d J 8), 6.97 (1H, br d J 8), 7.29-7.46 (5H, m), 8.88 (1H, s 置换 D20), 12.5 (1H br 置换 D20); HPLC/MS 保留时间 5.37 分钟, m/z 388 (MH⁺)。

[0162] 步骤 2

[0163] [(S)-2-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-1-甲基氨甲酰基-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

[0164] 将 (S)-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸 (1.23 毫摩尔) 溶解于 DMF (5 毫升) 中。加入 EDCI (2 毫摩尔), 然后是 HOBT (1 毫摩尔) 和盐酸甲胺 (2 毫摩尔)。加入 N,N-二异丙基乙胺 (2 毫摩尔), 该溶液在室温下搅拌 5 小时。溶液用水和乙酸乙酯稀释。乙酸乙酯提取物用稀 HCl, 用水和用盐水洗涤。干燥 (MgSO₄) 并蒸发, 得到粗产物, 用乙酸乙酯-己烷 (1 : 1) 结晶。获得白色固体 [(S)-2-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-1-甲基氨甲酰基-乙基]-氨基甲酸叔丁酯, 348 毫克; HPLC/MS 保留时间 5.22 分钟, m/z 401 (MH⁺)。

[0165] 步骤 3

[0166] [(S)-2-(4-苄氧基-3-乙基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲基氨甲酰基-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

[0167] 将 [(S)-2-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-1-甲基氨甲酰基-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (348 毫克) 溶解在无水二氯甲烷 (2 毫升) 中, 加入异氰酸乙酯 (0.31 毫升), 然后是催化量的 DMAP。该溶液在 50°C 加热 5 小时, 形成白色固体。用乙酸乙酯稀释混合物, 滤出粗产物, 用乙酸乙酯洗涤。用甲醇重结晶得到 [(S)-2-(4-苄氧基-3-乙基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲基氨甲酰基-乙基]-氨基甲酸叔丁酯, 253 毫克; HPLC/MS 保留时间 5.49 分钟, m/z 472 (MH⁺)。

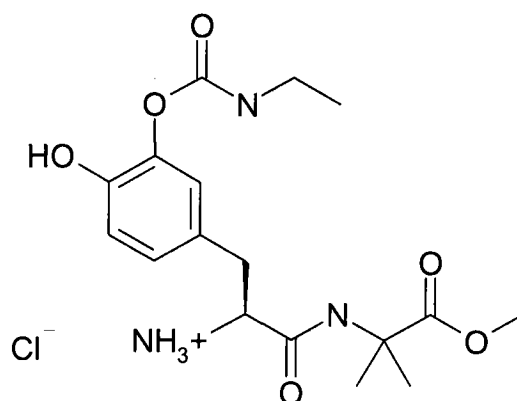
[0168] 步骤 4

[0169] (S)-2-(3-乙基氨甲酰氧基-4-羟基-苯基)-1-甲基氨甲酰基-乙基-氯化铵

[0170] 将 [(S)-2-(4-苄氧基-3-乙基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲基氨甲酰基-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (243 毫克) 悬浮在 4M HCl-二噁烷 (5 毫升) 中, 并在室温下搅拌 1 小时。澄清溶液蒸发至干, 所得油重新溶解在甲醇 (5 毫升) 中。加入 5% Pd-C (50 毫克), 混合物在氢气气氛下于室温搅拌 2 小时。过滤去除催化剂, 并用甲醇洗涤。蒸发滤液, 得到油状粗产物。用醚研磨, 得到灰色固体 (S)-2-(3-乙基氨甲酰氧基-4-羟基-苯基)-1-甲基氨甲酰基-乙基-氯化铵, 150 毫克; NMR (500MHz, d₆DMSO) 1.07 (3H, t J 7), 2.59 (3H, d J 4.5 塌陷至 s, 用 D20), 2.82-2.95 (2H, m), 3.03-3.10 (2H, m), 3.83 (1H, t J 7), 6.81-6.85 (3H, m), 7.55 (1H, t J 5.5), 8.19 (3H, br 置换 D20), 8.37 (1H, br q 置换 D20), 9.5 (1H, s, 置换 D20); HPLC/MS 保留时间 2.9 分钟, m/z 282 (MH⁺)。

[0171] 实施例 5

[0172]



[0173] (S)-2-(3-乙基氨甲酰氧基-4-羟基-苯基)-1-(1-甲氧基羰基-1-甲基-乙基氨甲酰基)-乙基-氯化铵

[0174] 步骤 1

[0175] 2-[(S)-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酰氨基]-2-甲基-丙酸甲酯

[0176] 将 (S)-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸 (465 毫克) 溶解于无水 DMA (5 毫升) 中, 分批加入 HBTU (910 毫克), 然后是 2-氨基异丁酸甲酯盐酸盐 (366 毫克)。加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.4 毫升), 该溶液在室温下搅拌 3 天。用水和乙酸乙酯稀释混合物。水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机萃取物用稀 HCl, 用碳酸氢钠水溶液和用盐水洗涤。干燥 (MgSO₄) 并蒸发溶剂, 得到树胶形式的粗产物 2-[(S)-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酰氨基]-2-甲基-丙酸甲酯, 690 毫克; HPLC/MS 保留时间 5.77 分钟, m/z 487。

[0177] 步骤 2

[0178] 2-[(S)-3-(4-苄氧基-3-乙基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酰氨基]-2-甲基-丙酸甲酯

[0179] 将 2-[(S)-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酰氨基]-2-甲基-丙酸甲酯 (1.2 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷 (5 毫升) 中, 加入异氰酸乙酯 (0.31 毫升)。加入催化量的 DMAP, 该溶液在 50℃ 加热 7 小时。反应混合物蒸发至干, 粗产物在硅胶上进行色谱纯化, 用乙酸乙酯-己烷的混合物洗脱。得到白色结晶固体 2-[(S)-3-(4-苄氧基-3-乙基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酰-氨基]-2-甲基-丙酸甲酯, 410 毫克; R_f 0.29 (乙酸乙酯-己烷 1:1); NMR (500MHz, CDCl₃) 1.39 (ca 3H, s), 1.41 (ca 3H, s), 1.43 (ca 9H, s), 2.86 (1H, dd J 14, 8), 3.08 (1H, dd J 14, 5), 3.25-3.32 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.23 (1H, br), 5.00 (1H, br t J 5), 5.07 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.91 (1H, dJ 8), 6.99-7.02 (2H, m), 7.28-7.42 (ca 5H, m); HPLC/MS 保留时间 5.98 分钟, m/z 558 (MH⁺)。

[0180] 步骤 3

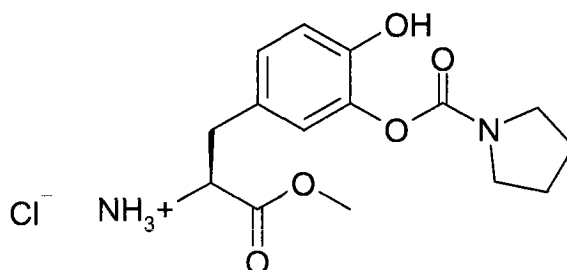
[0181] (S)-2-(3-乙基氨甲酰氧基-4-羟基-苯基)-1-(1-甲氧基羰基-1-甲基-乙基氨甲酰基)-乙基-氯化铵

[0182] 将 2-[(S)-3-(4-苄氧基-3-乙基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酰氨基]-2-甲基-丙酸甲酯 (380 毫克) 溶解于 4M HCl-二噁烷 (10 毫升) 中, 室温下搅拌 1 小时。该溶液蒸发至干, 所得树胶重新溶解到含 5% Pd-C (60 毫克) 的甲醇 (10 毫升) 中。将该混合物在氢气气氛下搅拌 2 小时。过滤去除催化剂, 滤液蒸发至干得到树胶。用醚重复

研磨,得到白色固体 (S)-2-(3-乙基氨甲酰氧基-4-羟基-苯基)-1-(1-甲氧基羰基-1-甲基-乙基氨甲酰基)-乙基-氯化铵,240 毫克;NMR(500MHz, d6DMSO) 1.07(ca 3H, t J 7), 1.32(3H, s), 1.38(3H, s), 2.85(1H, dd J 14,7), 2.98(1H, dd J 14,5), 3.05-3.09(2H, m), 3.58(3H, s), 3.91(1H, br t), 6.83(1H, d J 8), 6.91(1H, dd J 8,2), 6.94(1H, d J 2), 7.55(1H, br t), 8.15(3H, br s 置换 D20), 8.82(1H, s 置换 D20), 9.51(1H, s, 置换 D20); HPLC/MS 保留时间 4.29 分钟, m/z 368 (MH⁺)。

[0183] 实施例 6

[0184]



[0185] (S)-2-[4-羟基-3-(吡咯烷-1-羰氧基)-苯基]-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵

[0186] 步骤 1

[0187] 吡咯烷-1-羧酸 2-苄氧基-5-((S)-2-苄氧基羰基氨基-2-甲氧基羰基-乙基)-苯基酯

[0188] 将 (S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-丙酸甲酯 (434 毫克) 溶解于二氯甲烷 (7 毫升) 中,加入 1-吡咯烷基羰基氯 (200 毫克) 的二氯甲烷 (2 毫升) 溶液。逐滴加入三乙胺 (0.22 毫升),然后是催化量的 DMAP。将该混合物在 40℃ 搅拌并加热过夜。通过 HPLC/MS 监测反应液,进一步加入 1-吡咯烷基羰基氯 (400 毫克) 和三乙胺 (0.4 毫升),在 55℃ 继续加热 48 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释,用稀 HCl、用碳酸氢钠水溶液和用盐水洗涤。干燥 (MgSO₄) 并蒸发得到粗产物。硅胶色谱纯化,用乙酸乙酯-己烷的混合物洗脱,得到无色树脂吡咯烷-1-羧酸 2-苄氧基-5-((S)-2-苄氧基羰基氨基-2-甲氧基羰基-乙基)-苯基酯,364 毫克;R_f 0.3 (乙酸乙酯-己烷 1 : 1);HPLC/MS 保留时间 7.31 分钟, m/z 533 (MH⁺)。

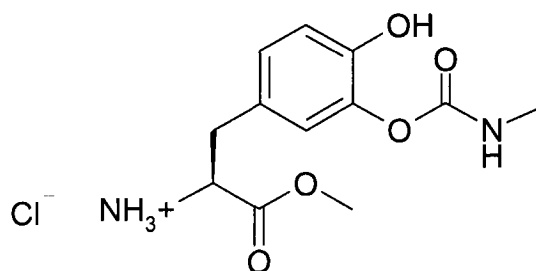
[0189] 步骤 2

[0190] (S)-2-[4-羟基-3-(吡咯烷-1-羰氧基)-苯基]-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵

[0191] 将吡咯烷-1-羧酸 2-苄氧基-5-((S)-2-苄氧基羰基氨基-2-甲氧基羰基-乙基)-苯基酯 (364 毫克) 溶解于含苄基氯 (95 毫克) 和 5% 钨-碳 (50 毫克) 的甲醇 (15 毫升) 中。将该混合物在氢气气氛下搅拌 3 小时。过滤去除催化剂,用甲醇洗涤。蒸发滤液得到树脂,用醚研磨进行结晶。获得白色固体 (S)-2-[4-羟基-3-(吡咯烷-1-羰氧基)-苯基]-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵,212 毫克;NMR(500MHz, d6DMSO) 1.82-1.92(4H, m), 2.97(1H, dd J 14,7), 3.05(1H, dd J 14,6), 3.31(2H, t J 7), 3.49(2H, t J 7), 3.67(3H, s), 4.19(1H, t J ca 6), 6.85-6.88(3H, m), 8.54(3H, br s 置换 D20), 9.54(1H, s, 置换 D20); HPLC/MS 保留时间 3.04 分钟, m/z 309 (MH⁺)。

[0192] 实施例 7

[0193]



[0194] (S)-2-(4-羟基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵

[0195] 步骤 1

[0196] (S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-丙酸甲酯

[0197] 将 (S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-丙酸甲酯 (664 毫克) 和催化剂 DMAP 的二氯甲烷 (4 毫升) 溶液加入含甲基异氰酸酯 (260 毫克) 的烧瓶中。将该溶液搅拌并加热至 40°C 过夜。通过 HPLC/MS 监测反应液, 进一步加入部分甲基异氰酸酯 (240 毫克), 并在 40°C 继续加热 24 小时。蒸发反应混合物, 得到粗产物, 硅胶色谱进行纯化, 用乙酸乙酯-己烷的混合物洗脱。获得白色固体 (S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-丙酸甲酯, 437 毫克; Rf 0.23 (乙酸乙酯-己烷 1:1); HPLC/MS 保留时间 6.55 分钟, m/z 493 (MH⁺)。

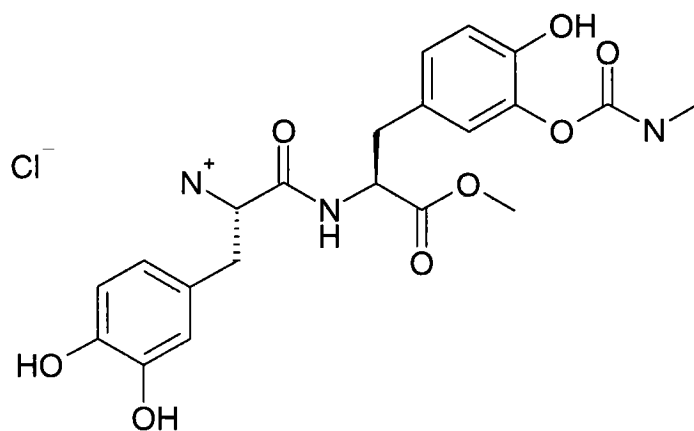
[0198] 步骤 2

[0199] (S)-2-(4-羟基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵

[0200] 将 (S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-丙酸甲酯 (427 毫克) 溶解于含 5% Pd-C (46 毫克) 和苄基氯 (140 毫克) 的甲醇 (40 毫升) 中。将该混合物在氢气气氛下搅拌 4 小时。过滤去除催化剂, 并用甲醇洗涤。滤液蒸发至干, 得到树胶, 用醚研磨树胶。获得白色固体 (S)-2-(4-羟基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵, 239 毫克; NMR (500MHz, d6DMSO) 2.64 (ca 3H, d J 5), 2.97 (1H, dd J 14.5, 7), 3.04 (1H, dd J 14.5, 6), 3.67 (3H, s), 4.19 (1H, t J 6.5), 6.82-6.88 (3H, m), 7.44 (1H, q J 5s 置换 D20), 8.52 (3H, br s 置换 D20), 9.57 (1H, s, 置换 D20); HPLC/MS 保留时间 3.04 分钟, m/z 309 (MH⁺)。

[0201] 实施例 8

[0202]



[0203] (S)-2-(3,4-二羟基-苯基)-1-[(S)-2-(4-羟基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基氨甲酰基]-乙基-氯化铵

[0204] 步骤 1

[0205] (S)-3-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯

[0206] 将 N-琥珀酰亚胺基 N-甲基氨基甲酸酯 (1.89 克, 11 毫摩尔) 加入 (S)-3-(4-苄氧基-3-羟基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯 (1.1 克, 2.74 毫摩尔) 的乙腈 (15 毫升) 溶液中。将该混合物回流 4 天。去除溶剂后, 残留物通过硅胶色谱进行纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (2 : 3) 洗脱。获得白色固体 (S)-3-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯, 0.83 克。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.42 (s, 9H), 2.86 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.53 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.89 (m, 3H), 7.29-7.42 (m, 5H)。

[0207] 步骤 2

[0208] (S)-2-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵

[0209] 0℃, 向 (S)-3-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基-羰基氨基-丙酸甲酯 (0.80 克) 的二氯甲烷 (10 毫升) 溶液中加入 HCl 溶液 (4M 的二噁烷溶液, 4 毫升)。将该混合物在该温度下搅拌 2 小时。加入乙醚, 白色固体发生沉淀。过滤得到白色固体 (S)-2-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵, 0.654 克。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 2.65 (d, 3H), 3.01-3.14 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.01-7.11 (m, 3H), 7.30-7.44 (m, 5H), 7.61 (m, 1H), 8.64 (br, 3H)。

[0210] 步骤 3

[0211] (S)-2-[(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(3,4-双苄氧基-苯基)-丙酰基氨基]-3-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-丙酸甲酯

[0212] 将 (S)-2-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵 (0.2 克, 0.506 毫摩尔) 悬浮在二氯甲烷 (20 毫升) 中, 然后加入三乙胺 (0.068 克, 0.678 毫摩尔), 再加入 (S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(3,4-双苄氧基-苯基)-丙酸 (0.31 克, 0.678 毫摩尔) [参见德国专利 DE 2121187] 和 HOBt (0.092 克, 0.678 毫摩尔)。将该混合物室温搅拌 20 分钟。加入 EDC (0.130 克, 0.678 毫摩尔)。继续搅拌过夜。混合物用碳酸氢钠洗涤, 用硫酸钠干燥。去除溶剂后, 残留物通过硅胶进行色谱纯化, 用乙酸乙酯/二氯甲烷 (1 : 2) 洗脱。得到白色固体 (S)-2-[(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(3,4-双苄氧基-苯基)-丙酰基氨基]-3-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-丙酸甲酯, 0.43 克。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.62 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.88-3.00 (m, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 4.24-4.30 (m, 1H), 4.43-4.49 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 5.06 (m, 6H), 6.80 (m, 1H), 6.92-7.09 (m, 5H), 7.23-7.45 (m, 21H), 7.59 (m, 1H), 8.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H)。

[0213] 步骤 4

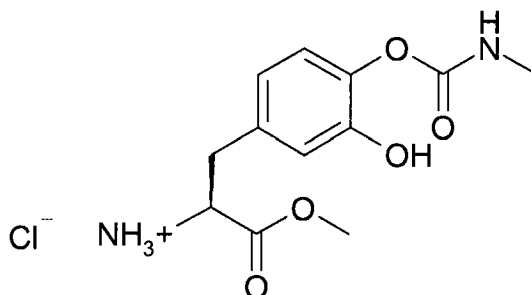
[0214] (S)-1-[(S)-2-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基氨甲酰基]-2-(3,4-双苄氧基-苯基)-乙基-氯化铵

[0215] 将 (S)-2-[(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(3,4-双苄氧基-苯基)-丙酰基氨基]-3-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-丙酸甲酯 (0.95 克, 1.115 毫摩尔) 悬浮在乙酸乙酯 (20 毫升) 和甲醇 (20 毫升) 中。加入 Pd/C (5%, 0.19 克) 和苄基氯 (0.155 克, 1.226 毫摩尔)。在 30 psi 氢气下氢化 3 小时。过滤并去除溶剂后, 将残留物重新溶解在甲醇 (3 毫升) 中, 加入二乙醚, 产生白色固体沉淀。过滤获得白色固体 (S)-1-[(S)-2-(4-苄

氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基氨甲酰基]-2-(3,4-双苄氧基-苯基)-乙基-氯化铵, 0.52 克。¹H NMR(400MHz, d_6 -DMSO) 2.63(d, 3H), 2.73(m, 1H), 2.82-3.01(m, 3H), 3.61(s, 3H), 3.92(m, 1H), 4.46(m, 1H), 6.52(m, 1H), 6.68(m, 2H), 6.83-6.91(m, 3H), 7.50(m, 1H), 8.11(br, 3H), 8.87(s, 1H), 8.97(s, 1H), 9.10(d, J = 7.6Hz, 1H), 9.57(s, 1H)。m/z 448(MH⁺)。HPLC/MS(方法 B) 保留时间 4.58 分钟, m/z 448(MH⁺)。

[0216] 实施例 9

[0217]



[0218] (S)-2-(3-羟基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基氯化铵

[0219] 步骤 1

[0220] (S)-3-(3-苄氧基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯

[0221] 将 (S)-3-(3-苄氧基-4-羟基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯 (1.15 克, 2.87 毫摩尔) 和 N-琥珀酰亚胺基 N-甲基氨基甲酸酯 (1.975 克, 11.47 毫摩尔) 的混合物在乙腈 (15 毫升) 中的混合物回流 4 天。去除溶剂后, 残留物进行色谱纯化, 用 EtOAc/己烷 (1 : 1.5) 洗脱得到白色固体 (S)-3-(3-苄氧基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯, 0.83 克。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 1.43(s, 9H), 2.86(d, 3H), 3.03(m, 2H), 3.66(s, 3H), 4.56(m, 1H), 4.98(m, 2H), 5.05(s, 2H), 6.70-6.90(m, 2H), 7.03(m, 1H), 7.29-7.43(m, 5H)。

[0222] 步骤 2

[0223] (S)-2-(3-苄氧基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵

[0224] 向冰浴冷却的 (S)-3-(3-苄氧基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸甲酯 (0.90 克) 的二氯甲烷 (12 毫升) 溶液中加入 4M HCl 的二噁烷 (6 毫升) 溶液。将该混合物在 0°C 搅拌 2 小时。加入乙醚, 产生白色固体沉淀。过滤得到白色固体 (S)-2-(3-苄氧基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵, 0.83 克。¹H NMR(400MHz, d_6 -DMSO) 2.64(s, 3H), 3.10(m, 2H), 3.68(s, 3H), 4.33(m, 1H), 5.10(s, 2H), 6.79(m, 1H), 7.04-7.12(m, 2H), 7.32-7.45(m, 5H), 7.60(m, 1H), 8.64(s, 3H)。

[0225] 步骤 3

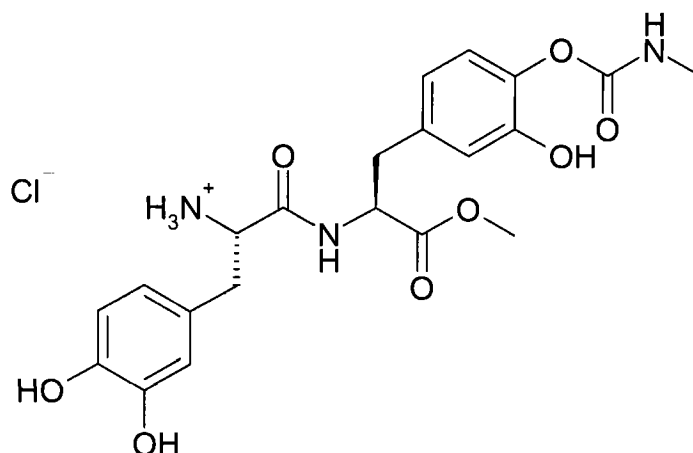
[0226] (S)-2-(3-羟基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基氯化铵

[0227] 将 (S)-2-(3-苄氧基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基氯化铵 (0.5 克) 溶解在甲醇 (30 毫升) 中, 然后加入 0.96 克 Pd/C(5%)。室温, 在 30psi 氢气下氢化 2 小时。过滤后, 真空浓缩滤液, 残留物用二乙醚洗涤。获得白色固体 (S)-2-(3-羟基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基氯化铵, 0.35 克。¹H NMR(400MHz, d_6 -DMSO) 2.63(d, 3H), 2.96-3.09(m, 2H), 3.70(s, 3H), 4.22(m, 1H), 6.61(m, 1H), 6.74(m,

1H), 6.91 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 8.60 (s, 3H), 9.65 (s, 1H)。MS m/z (MH^+) 269。HPLC/MS (方法 B) 保留时间 4.03 分钟, m/z 269 (MH^+)。

[0228] 实施例 10

[0229]



[0230] (S)-2-(3,4-二羟基-苯基)-1-[(S)-2-(3-羟基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基氨甲酰基]-乙基-氯化铵

[0231] 步骤 1

[0232] (S)-2-[(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(3,4-双苄氧基-苯基)-丙酰氨基]-3-(3-苄氧基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-丙酸甲酯

[0233] 将 (S)-2-(3-苄氧基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵悬浮在二氯甲烷 (20 毫升) 中, 然后加入三乙胺 (0.18 克), 再加入 (S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(3,4-双苄氧基-苯基)-丙酸 (0.85 克) [参见德国专利 DE 2121187] 和 HOBt (0.25 克)。将该混合物室温搅拌 20 分钟。加入 EDC (0.35 克), 继续搅拌过夜。混合物用碳酸氢钠洗涤, 并用硫酸钠干燥。去除溶剂后, 残留物用硅胶进行色谱纯化, 用乙酸乙酯/二氯甲烷 (1 : 2) 洗脱。得到白色固体 (S)-2-[(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(3,4-双苄氧基-苯基)-丙酰氨基]-3-(3-苄氧基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-丙酸甲酯, 1.25 克。1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 2.63 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.87-3.06 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 4.28-4.34 (m, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 4.86-5.09 (m, 8H), 6.78 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.20-7.54 (m, 22H), 8.51 (m, 1H)。

[0234] 步骤 2

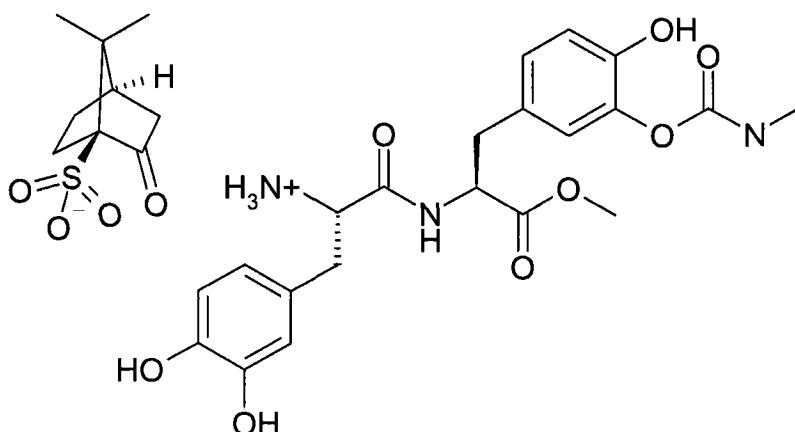
[0235] (S)-2-(3,4-二羟基-苯基)-1-[(S)-2-(3-羟基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基氨甲酰基]-乙基-氯化铵

[0236] 将 (S)-2-[(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(3,4-双苄氧基-苯基)-丙酰氨基]-3-(3-苄氧基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-丙酸甲酯 (0.40 克, 0.470 毫摩尔) 悬浮在乙酸乙酯 (20 毫升) 和甲醇 (20 毫升) 中。加入 Pd/C (5%, 0.10 克) 和苄基氯 (0.065 克, 0.517 毫摩尔)。在 30psi 氢气下氢化 3 小时。过滤并去除溶剂后, 将残留物重新溶解在甲醇 (2 毫升) 中。加入二乙醚, 产生白色固体沉淀。过滤得到白色固体 (S)-2-(3,4-二羟基-苯基)-1-[(S)-2-(3-羟基-4-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基氨甲酰基]-乙基-氯化铵, 0.22 克。1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) 2.63 (d, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.83-3.02 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.65 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 7.46 (m, 1H),

8.11 (s, 3H), 8.87 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.13 (m, 1H), 9.61 (s, 1H)。m/z 448 (MH⁺)。

[0237] 实施例 11

[0238]

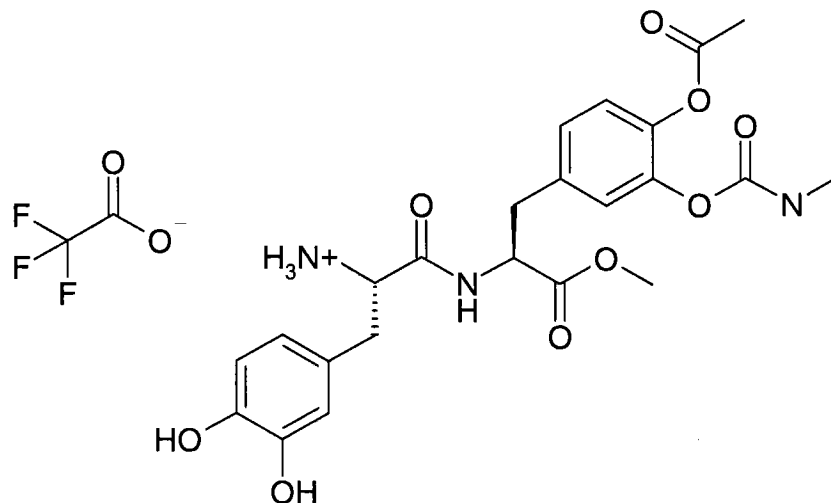


[0239] (S)-2-(3,4-二羟基-苯基)-1-[(S)-2-(4-羟基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基氨甲酰基]-乙基-铵;(1S,4R)-2-氧代-双环[2.2.1]-庚烷-1-磺酸酯

[0240] 将 (S)-2-[(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(3,4-双苄氧基-苯基)-丙酰氨基]-3-(4-苄氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-丙酸甲酯 (10.0 克, 11.7 毫摩尔), 10% 碳载钯 (湿) (500 毫克), (1R)-(-)-10-樟脑磺酸 (2.76 克, 11.9 毫摩尔) 和无水甲醇 (100 毫升) 加入带有磁力搅拌棒的 200 毫升玻璃高压釜中。用氮气吹扫容器, 然后加入 6 巴氢气, 将悬浮液在室温下快速搅拌。1 小时后, 容器内压力降至 2 巴, 再在容器中加入 7 巴氢气, 继续搅拌。总共 18 小时后, 用玻璃微纤维滤纸 (GF/F 级) 过滤混合物, 滤液快速减压蒸发 (采用 1 升的蒸发烧瓶, 45°C 的水浴中全速旋转)。10 分钟后形成固体泡沫, 用旋转蒸发器打碎并在 45°C 干燥 2 小时。得到自由流动的白色固体 (S)-2-(3,4-二羟基-苯基)-1-[(S)-2-(4-羟基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基氨甲酰基]-乙基-铵;(1S,4R)-2-氧代-双环[2.2.1]-庚烷-1-磺酸酯 (8.0 克)。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) 0.75 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.94 (t, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.64 (m, 3H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.81-2.97 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.79-6.83 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.77 (br, 3H), 8.85 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.79 (2, 1H), 9.38 (s, 1H)。HPLC 保留时间 8.70 分钟。

[0241] 实施例 12

[0242]



[0243] (S)-1-[(S)-2-(4-乙酰氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氨甲酰基]-2-(3,4-二羟基-苯基)-乙基-三氟乙酸铵

[0244] 步骤 1

[0245] (S)-2-(4-乙酰氧基-3-甲基氨基甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羧基-乙基-氯化铵

[0246] 将 (S)-2-(4-羟基-3-甲基氨甲酰氧基苯基)-1-甲氧基羰基乙基氯化铵 (1.68 克, 6.26mM) 溶解于乙酸 (25 毫升)。在反应混合物中鼓吹 HCl (气体) 5 分钟, 然后逐滴加入乙酰氯 (4.45 毫升, 62.6mM)。在室温下搅拌该反应混合物 2 小时。将混合物浓缩至其初始反应体积的大约一半。加入二乙醚, 得到固体。蒸发溶剂, 残留物用二乙醚研磨。过滤收集产物, 真空下干燥至恒重, 得到固体 (S)-2-(4-乙酰氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵, 1.55 克。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 2.23 (s, 3H), 2.65 (d, J = 4.6Hz, 3H), 3.08-3.11 (m, J = 14.35Hz, 7.1Hz, 1H), 3.14-3.17 (m, J = 14.15Hz, 5.9Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.28 (t, 1H, CH), 7.10-7.17 (m, 3H), 7.70 (q, J = 4.55Hz, 1H), 8.59 (s, 3H)。HPLC/MS (方法 A) 保留时间 2.85 分钟, m/z 311 (MH⁺)。

[0247] 步骤 2

[0248] (S)-3-(4-乙酰氧基-3-甲基氨基甲酰氧基苯基)-2-[(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(3,4-双苄氧基苯基)-丙酰氨基]-丙酸甲酯

[0249] 将 (S)-2-(4-乙酰氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-1-甲氧基羰基-乙基-氯化铵 (3.13 克, 9.03mM), (S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(3,4-双苄氧基-苯基)-丙酸 (4.62 克, 9.03mM) 和 EDCI (2.07 克, 10.83mM) 溶解于 DMF (25 毫升) 中。加入二-异丙基乙胺 (2.43 克, 3.28 毫升, 18.83mM), 将该反应混合物在室温下搅拌 4 小时。加入乙酸乙酯 (200 毫升), 混合物用水洗涤 (3×250 毫升)。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发至干, 得到褐色固体 (6.93 克)。粗产物在硅胶上进行柱色谱纯化, 用 CH₂Cl₂/EtOAc (梯度从 100% CH₂Cl₂ 到 CH₂Cl₂/乙酸乙酯 (从 0% 乙酸乙酯到 7:3)) 洗脱, 得到白色固体 (S)-3-(4-乙酰氧基-3-甲基氨甲酰氧基-苯基)-2-[(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(3,4-双苄氧基-苯基)-丙酰氨基]-丙酸甲酯, 4.57 克。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ = 2.23 (s, 3H), 2.69 (s_{br}, 3H), 2.87 (s_{br}, 1H), 2.95 (dd, J = 13.95Hz, 6.50Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 14.1Hz, 5.70Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 13.9Hz, 5.50Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 4.43-4.44 (m, 1H), 4.84-4.85 (m, 1H), 5.00-5.08 (m, 6H), 5.79 (d, J = 7.25Hz, 1H), 6.49 (d, J = 6.85Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.25Hz, 1.75Hz,

1H), 6.80-6.82 (m, J = 8.2, 4H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 12H), 7.41-7.42 (m, 4H)。HPLC/MS(方法A) 保留时间 7.14 分钟, m/z 805 (MH⁺)。

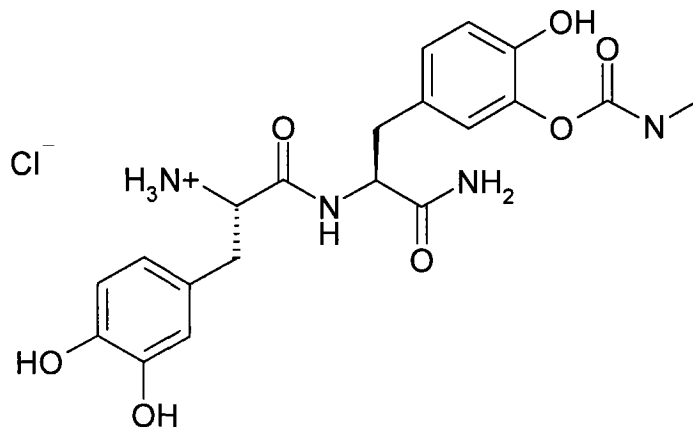
[0250] 步骤 3

[0251] (S)-1-[(S)-2-(4-乙酰氧基-3-甲基氨甲酰氧基苯基)-1-甲氧基羰基乙基-氨甲酰基]-2-(3,4-二羟基苯基)乙基三氟乙酸铵

[0252] 在圆底烧瓶中加入 (S)-3-(4-乙酰氧基-3-甲基氨甲酰氧基苯基)-2-[(S)-2-苄氧基羰基氨基-3-(3,4-双苄氧基苯基)-丙酰氨基]-丙酸甲酯 (1.00 克, 1.24mM) 和二噁烷/甲醇 [3 : 1] (40 毫升), 得到混浊溶液。用氮气吹扫该混合物, 逐滴加入 10% Pd/C (250 毫克), 然后是 TFA (213 毫克, 0.147 毫升, 1.86mM)。用氢气吹扫烧瓶, 用氢气气囊密封。将反应液在室温下进行搅拌并通过 LCMS 监测。3 小时后, 过滤去除催化剂, 用甲醇 (2×10 毫升) 洗涤。合并的滤液真空浓缩 (水浴温度 30℃), 得到无色油。用二乙醚研磨该油, 得到白色固体。倾析上清液, 用二乙醚重复研磨。所得白色固体在 30℃ 真空干燥至恒重, 得到可自由流动的白色粉末 (S)-1-[(S)-2-(4-乙酰氧基-3-甲基氨甲酰氧基苯基)-1-甲氧基羰基乙基氨甲酰基]-2-(3,4-二羟基苯基)乙基三氟乙酸铵, 719 毫克。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ = 2.22 (s, 3H), 2.65 (d, J = 4.6Hz, 3H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.94-2.98 (m, 2H), 3.08 (dd, J = 14.15Hz, 5.55Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.90 (s_{br}, 1H), 4.55-4.58 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 8.05Hz, 1.95Hz, 1H), 6.66-6.68 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.25Hz, 1.95Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.71 (q, J = 4.55Hz, 1H), 7.99 (br, 3H), 8.81 (s_{br}, 1H), 8.90 (s_{br}, 1H), 8.97 (d, J = 7.65, 1H)。HPLC/MS(方法A) 保留时间 3.20 分钟, m/z 490 (MH⁺)。

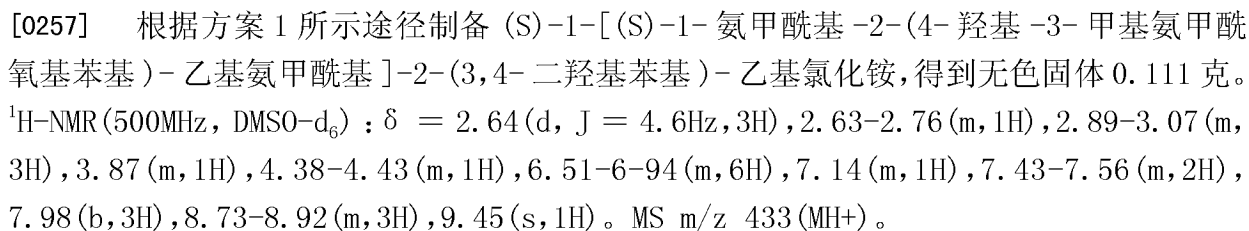
[0253] 实施例 13

[0254]



[0255] (S)-1-[(S)-1-氨甲酰基-2-(4-羟基-3-甲基氨甲酰氧基苯基)-乙基氨甲酰基]-2-(3,4-二羟基苯基)-乙基氯化铵

[0256]



[0263] 在 20% TFA, 10mM 焦亚硫酸钠和 DMSO 中分别制备 10mM L-多巴和华法林的储液。

[0264] 标准曲线和质量控制 (QC) 样品的制备如下:在对照大鼠血浆中掺入 L-多巴直至 $50\ \mu\text{M}$ 的最初浓度。在大鼠血浆中制备该溶液的系列稀释品,得到含 25, 6.25, 3.125, 1.56, 0.78 和 $0.39\ \mu\text{M}$ L-多巴的溶液。

[0265] 将一个体积的样品血浆、标准和 QC 样品血浆从每个样品小瓶转移到 96 孔板中。通过以下方法从血浆提取化合物:加入一个体积含 $0.5\ \mu\text{M}$ 内标华法林的 20% TFA 在 10mM 焦亚硫酸钠中的溶液。涡旋混合样品,在 4500rpm 离心 4 分钟以沉淀血浆蛋白。每孔中加入一个体积的水,使蛋白颗粒重新悬浮。再次涡旋混合样品,并在 4500rpm 离心 9 分钟以沉淀血浆蛋白。

[0266] 如下所示分析上清液。

[0267] LC-MS/MS 分析

[0268] LC-MS/MS 体系包括:Agilent 1100 系列的梯度 HPLC 泵(加利福尼亚州帕洛阿尔托的安捷伦科技公司(Agilent Technologies, Palo Alto, CA)), CTC/HTS PAL 自动进样器(瑞士茨威格的 CTC 分析公司(CTC Analytics, Zwingen, Switzerland)) 和配有涡轮离子喷射接口的应用生物系统/MDS SciexAPI 3000 三联四极质谱仪(加利福尼亚州福斯特城的应用生物系统公司(Applied Biosystems, Foster City, CA)),并在阳性电喷射模式下运行。利用 Phenomenex Spherclone ODS 2 柱($150\times 4.6\text{mm}$, $3\ \mu\text{m}$, 加利福尼亚州托兰斯的芬诺美公司(Phenomenex, Torrance, CA)),通过反相 HPLC 分离孵育混合物中的分析物。采用以下梯度洗脱程序:流速 1 毫升/分钟,流动相包括乙腈/0.1%甲酸(5 体积%)在水/0.1%甲酸中,洗脱 1.5 分钟,然后在 0.5 分钟内将乙腈浓度提高至 95%,在 95%保持 4 分钟,然后恢复至 5%保持剩余的 2 分钟。注射体积为 20 微升。将大约 10%的洗脱液引入质谱源。质谱仪的源温度维持在 450°C ,并在分析当天优化其他源参数(例如,碰撞能量,解离电位,幕状气压等)以实现最大灵敏度。通过分别监测 $m/z = 198.075/152.1$ 和 $m/z = 369.069/163$ 的转变来定量测定 L-多巴和华法林。

[0269] 采用 WinNonlin 软件(v 5.2 专业版,加利福尼亚州芒廷维尤的法赛基团公司(Pharsight corporation, Mountain View, California)) 对各个动物概况进行非房室分析,以确定曲线下面积(AUC)。数值记录为均值 $\pm$ 标准差。

[0270] 在上述试验中,所有实施例的本发明化合物在体内以各种程度和在各个时间段内转化为 L-多巴。

[0271] B. 在 6-OHDA- 受损大鼠中评价活性

[0272] 动物:雄性 Wistar 大鼠,到达时 200-225 克,哈林有限公司(HarlanLtd)。

[0273] 饲养:根据动物(科学实践)法案 1996 内政部规章(Home Officeregulations),将动物每 4 只一组以 12 小时白天/晚上循环,在环境湿度 50%,温度 $21\pm 2^\circ\text{C}$ 下进行饲养。大鼠自由进食和饮水。

[0274] 许可:本试验中采用的所有动物均根据 UK 1986 动物(科学实践法案)进行处理。

[0275] 方法

[0276] 外科手术在诱导室中用异氟烷(1-2%在 95% O_2 , 5% CO_2 载气中)麻醉雄性 Wistar 大鼠,置于 Kopf 立体定位架上,用 0.5-1.0%异氟烷维持麻醉。在透皮处制备切口,并在坐标 AP: -2.6mm, L: +2.0mm(所有坐标从前囟点测量)处在颅骨中制备直径 0.8-毫米的洞。利用 10- μL 汉密尔顿(Hamilton)注射器将神经毒素 6-羟基多巴胺(6-OHDA) ($8\ \mu\text{g}$ 游离

碱在 4 μ L 含 0.05% 抗坏血酸的 0.9% 盐水中) 在 4 分钟内以恒定速率 (1 微升 / 分钟) 注入左侧前脑内侧束, 深入硬膜下 -8 毫米处。针头再在原位保持 4 分钟, 然后取出, 清洁伤口并缝合。给予卡洛芬 (5 毫克 / 千克, 皮下) 以缓解疼痛, 并且从麻醉状态复苏之前给予 5% 葡萄糖的 0.9% 盐水溶液 (最高达 5 毫升, ip) 进行再水合处理。

[0277] 行为学评价

[0278] 证实损伤

[0279] 手术后至少 2 周, 检查动物响应阿扑吗啡盐酸盐 (0.5 毫克 / 千克, s. c., 在含有 0.05% 抗坏血酸的 0.9% 盐水中) 给药的旋转行为 (参见以下内容), 以评价损伤程度。只对峰值活性 > 6 圈 / 分钟的那些大鼠进行后续研究。

[0280] 评价测试化合物对旋转行为的诱导作用

[0281] 给予阿扑吗啡后至少 1 周, 用测试药物或 L- 多巴测定大鼠 (每种处理 n = 4-8) 的旋转活性。给药通过腹膜内 (ip) 途径或通过强饲口服 (po) 进行。将动物置于旋转测定仪 (联合医学公司 (Med Associates)) 上最长达 30 分钟以测定基础活性。然后平行给予苄丝肼 (10 毫克 / 千克) 和测试化合物或 L- 多巴 (63.4 微摩尔 / 千克, ip 或 po) 进行处理。评价给予测试药物 / L- 多巴最长达 6 小时的旋转行为。出于比较目的, 常常用一系列化合物处理动物。每次处理至少相隔 1 天。

[0282] 数据分析

[0283] 测定 6 小时内每 10 分钟测得的旋转次数。如果每 10 分钟的次数 > 10 圈则认为动物活跃。由这些数据测得以下参数:

[0284] A 总的活性 (AUC 活性, 其中 AUC = 运动活性 / 时间曲线下面积)

[0285] B 峰值活性

[0286] C 活性持续时间

[0287] 数值表示为 L- 多巴产生效果的百分比。

[0288] 例如, 口服给予上述实施例 8 的化合物后, 与基线相比运动活性提高, AUC (运动活性) 为每 220 分钟 928 ($\pm$ 161) 圈, 峰值运动活性为每 10 分钟 92 ($\pm$ 20) 圈, 运动活性持续时间为 142 ($\pm$ 7) 分钟。