

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93106671.9

[51]Int.Cl<sup>5</sup>

C07K 5/06

[43]公开日 1994年2月2日

[22]申请日 93.6.3

[30]优先权

[32]92.6.4 [33]CH[31]1795/92

[71]申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 Q·布兰卡 H·施塔德勒

E·维尔拉 W·沃斯尔

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 姜建成 杨九昌

C07D213/53 C07D233/64

C07C317/44 A61K 37/02

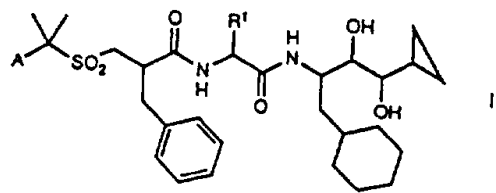
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 氨基酸衍生物

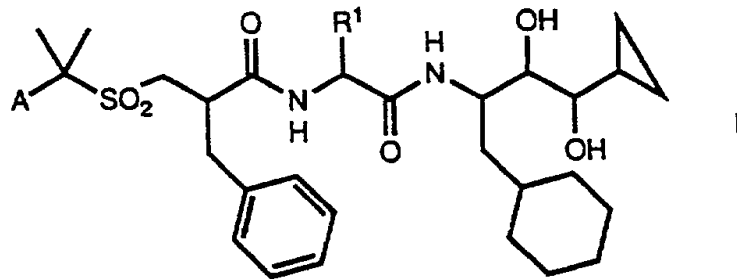
[57]摘要

以光学上纯的非对映体、非对映体混合物、非对映的外消旋物或非对映的外消旋物混合物等形式存在的式 I 化合物及其可用作药物的盐, 其中 R<sup>1</sup> 代表咪唑甲基或吡啶甲基, A 代表羧基、苄氧基羰基、羟甲基或烷基碳酸氧甲基。这些化合物抑制了天然酶血管紧张肽原酶的活性, 因此可以以药物制剂的形式用来控制或预防高血压和心机能不全。它们可以根据本身已知的各种方法进行制备。



# 权利要求书

1、通式 I 的以光学上纯的非对映体、非对映体混合物、非对映的外消旋物或非对映的外消旋物的混合物等形式存在的氨基酸衍生物及其可作为药物使用的盐



其中 R<sup>1</sup> 代表咪唑甲基或吡定甲基，A 代表羧基、苄氧基羰基、羟甲基或烷基碳酰氧甲基。

2、根据权利要求 1 的化合物，其中 A 代表羟甲基或烷基碳酰氧甲基，尤其是烷基碳酰氧甲基，特别是 C<sub>1-4</sub> 烷基碳酰氧甲基。

3、根据权利要求 1 的化合物，其中 A 代表羰基。

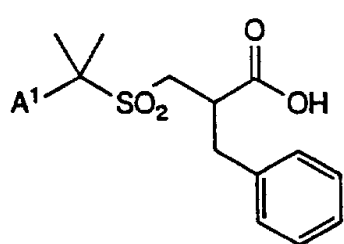
4、2, 2-二甲基丙酸 2-[(S)-或 2-[(R)-2-[(S)-1-[(1S, 2R, 3S)-1-环己基甲基-3-环丙基-2, 3-二羟丙基氨基甲酰基]-2-咪唑-4-基-

乙基氨基甲酰基) - 3 - 苯丙基磺酰基) - 2 - 甲基丙基酯。

5、2, 2 - 二甲基丙酸 2 - { (R) - 或 2 - { (S) - 2 - { (S) - 1 - { (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基} - 2 - 吡啶 - 3 - 基乙基氨基甲酰基} - 3 - 苯丙基磺酰基} - 2 - 甲基丙基酯。

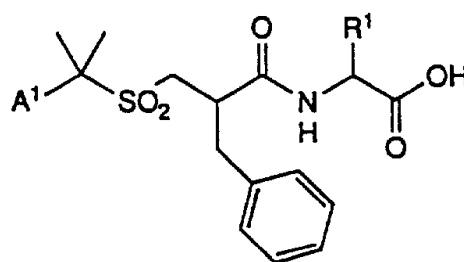
6、2, 2 - 二甲基丙酸 2 - { (S) - 或 2 - { (R) - 2 - { (S) - 1 - { (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基} - 2 - 吡啶 - 3 - 基乙基氨基甲酰基} - 3 - 苯丙基磺酰基} - 2 - 甲基丙基酯。

7、通式如下的化合物



III

和



V

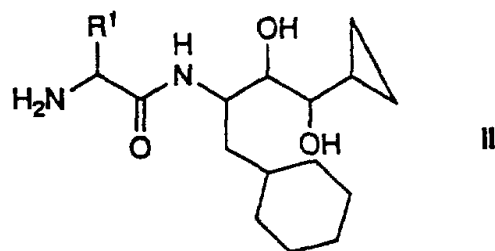
其中 R<sub>1</sub> 代表咪唑甲基或吡啶甲基, A<sup>1</sup> 代表苄氧羰基、羟甲基或烷基碳酸氧甲基。

8、根据权利要求 1 - 6 中任何一项的氨基酸衍生物作为有治疗活性物质的应用。

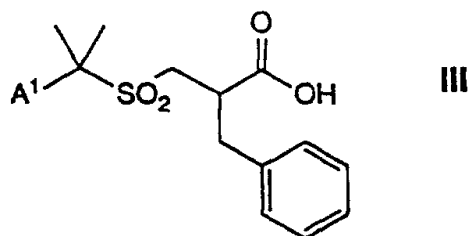
9、根据权利要求 1 - 6 中任何一项的氨基酸衍生物在控制或预防高血压和心机能方面的应用。

10、根据权利要求 1 - 6 中任何一项的化合物的制备方法, 该方法包括

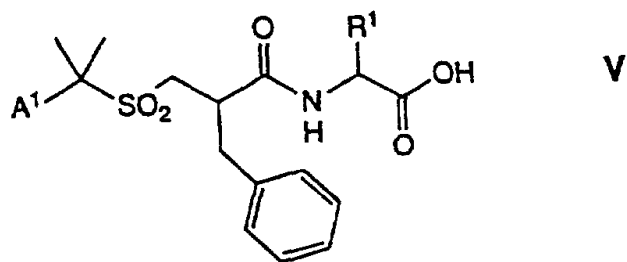
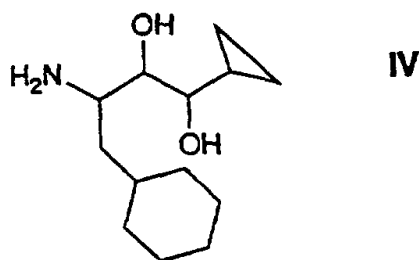
a) 使通式 II 的化合物与通式 III 的一种酸或其活性衍生物反应



其中 R<sup>1</sup> 的意义在权利要求 1 中给出，



其中 A<sup>1</sup> 代表苄氧基羰基、羟甲基或烷基碳酸氧甲基，或者  
b) 使式 IV 化合物与通式 V 的一种酸或其活性衍生物反应



其中 A<sup>1</sup> 意义已由本权利要求在前面给出，R<sup>1</sup> 的意义见权利要求 1，或者

c) 为制备其中的 A 代表羧基的式 I 化合物，将其中 A 代表苄氧基羰基的式 I 化合物中的苄基切下，和

d) 如果需要，将非对映的外消旋物的混合物分离成非对映的外消旋物或光学上纯的非对映体，以及 / 或

e) 如果需要，将非对映体混合物分离成光学上纯的非对映体，和 / 或

f) 如果需要，将所得化合物转化成可用作药物的盐。

1 1、一种药物，其中含有根据权利要求 1 - 6 中任一项的氨基酸衍生物和对治疗呈惰性的赋形剂。

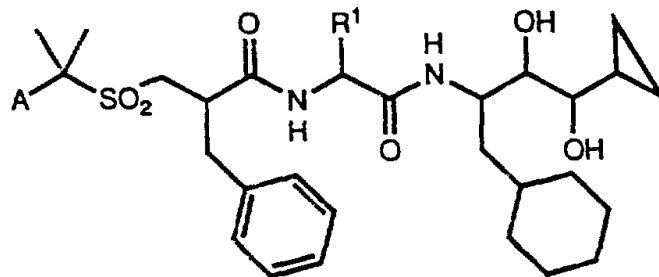
1 2、一种用于控制或预防高血压及心机能不全的药物，其中含有根据权利要求 1 - 6 中任何一项的一种氨基酸衍生物和对治疗呈惰性的赋形剂。

1 3、根据权利要求 1 - 6 中任何一项的一种氨基酸衍生物在制备防治高血压和 / 或心机能不全的药物中的应用。

# 说明书

## 氨基酸衍生物

本发明涉及氨基酸衍生物。更具体地说，涉及以光学上纯的非对映体、非对映体的混合物、非对映的外消旋物或非对映的外消旋物的混合物等形式存在的通式如下的氨基酸衍生物及这些化合物的可用作药物的盐



其中 $R^1$ 代表咪唑甲基或吡啶甲基， $A$ 代表羧基、苄氧基羰基、羟甲基或烷基碳酰氧甲基。

这些化合物以具有重要的药效特性而著称，可以用来控制或预防疾病。特别是，它们具有抑制血管紧张肽原酶的活性，因此适合治疗高血压和心机能不全。

本发明的对象是式 I 化合物及其可作药物的盐本身和作为有治疗活性物质的应用，这些化合物的制备，含有这些化合物的药物和这些药物的制备，以及式 I 化合物及其可作药物的盐在控制或预防疾病或增进健康方面的应用，尤其是在控制或预防高血压和心机能不全方面的应用。

以上的式 I 化合物已经从（例如）欧洲专利 A - 0, 309, 766 和欧洲专利 A - 0, 377, 139 得到一般了解，但是出乎意料地发现它们具有显著的口服活性。在两份欧洲专利公开中具体提到的化合物中只有两个被认为有口服活性，即欧洲专利 A - 0, 309, 766 实施例 16 的最终产物和欧洲专利 A - 0, 377, 139 实施例 1 的最终产物。正如可以从以下讨论的图 1 - 3 容易断定的那样，将根据本发明的化合物的口服活性与先前所述的活性较强的化合物（欧洲专利 - A - 0, 377, 139 的实施例 1）相比较，表明式 I 化合物有高得多的口服活性。

本说明书中术语“烷基碳酰氧甲基”或“烷基羰基”里出现的烷基是有 1 - 8 个、优选 1 - 4 个碳原子的直链和支链的饱和烃基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等。

“可用作药物的盐”一词包括无机或有机酸的盐，例如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、乙酸、丁二酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等酸的盐，或者，当 A 代表羧基时，还包括与无机或有机碱所成之盐，例如氢氧化钠或钾、氨、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等所成之盐。本领域的任何技术人员，只要掌握现有技术并且考虑要转化成盐的化合物的本质，就容易制

备这些盐。

式 I 化合物至少有 4 个不对称的碳原子，因此以光学上纯的非对映体、非对映体混合物、非对映的外消旋物或非对映的外消旋物混合物的形式存在。本发明包括所有这些形式。非对映体的混合物、非对映的外消旋物或非对映的外消旋物混合物可以根据通常的方法分离，例如用柱色谱、薄层色谱、高压液相色谱等。

优选的式 I 化合物是其中的 A 代表羟甲基或烷基碳酰氧甲基，尤其是烷基碳酰氧甲基，特别是 C<sub>1</sub> - 4 烷基碳酰氧甲基的那些化合物。当 A 的意义与上述不同时，优选的是其中 A 代表羧基的那些式 I 化合物。

由上述显然可见，其中的 A 代表 C<sub>1</sub> - 4 烷基碳酰氧甲基的那些式 I 化合物特别优选。特别优选的式 I 化合物是：

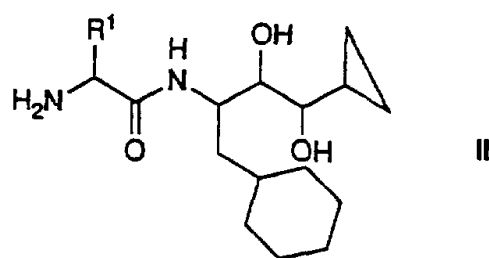
2, 2 - 二甲基丙酸 2 - [ (S) - 或 2 - [ (R) - 2 - [ (S) - 1 - [ (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基 - 乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙基酯，

2, 2 - 二甲基丙酸 2 - [ (R) - 或 2 - [ (S) - 2 - [ (S) - 1 - [ (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 丙基氨基甲酰基] - 2 - 吡啶 - 3 - 基 - 乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙基酯，

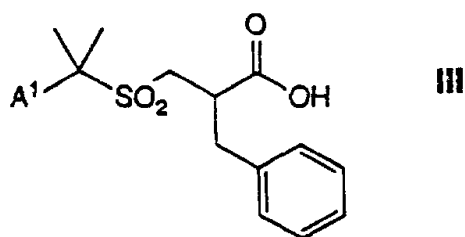
2, 2 - 二甲基丙酸 2 - [ (S) - 或 2 - [ (R) - 2 - [ (S) - 1 - [ (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟基 - 丙基氨基甲酰基] - 2 - 吡啶 - 3 - 基 - 乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙基酯。

以光学上纯的非对映体、非对映体混合物、非对映的外消旋物或非对映的外消旋物混合物等形式存在的式 I 化合物及其可作为药物的盐可以用以下方法制备

a) 使通式 II 的化合物与通式 III 的一种酸或其活性衍生物反应

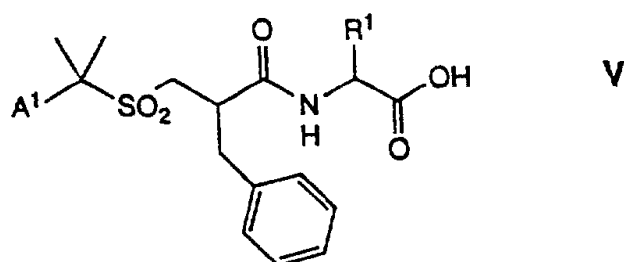
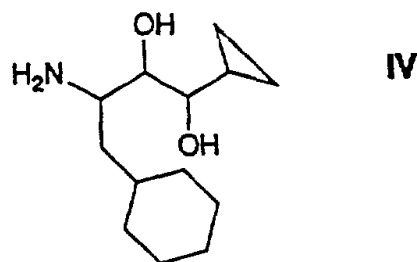


其中R<sup>1</sup>的意义同上



其中A<sup>1</sup>代表苄氧基羰基, 羟甲基或烷基碳酰氧甲基, 或者

b) 使式IV化合物与通式V的一种酸或其活性衍生物反应



其中 $A^{\pm}$ 和 $R^{\pm}$ 的意义同上，或者

c) 为了制备其中A代表羧基的式I化合物，将其中A代表苄氧羰基的式I化合物中的苄基切除，和

c) 如果需要，将非对映的外消旋物混合物分离成非对映的外消旋物或光学上纯的非对映物，以及/或

e) 如果需要，将非对映体混合物分离成光学上纯的非对映体，以及/或

f) 如果需要，将得到的化合物转化成可用作药物的盐。

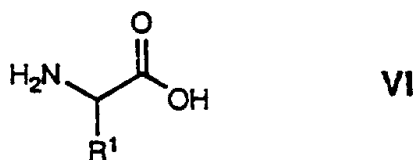
用式III的酸或其活性衍生物将式II化合物酰化是按照肽化学中已知的方法进行的。合适的酰化剂是活性衍生物，例如酯、混合酯、酰基卤、酸酐或混合酸酐。反应在约0℃和室温之间的某一温度下，在反应条件下为惰性的有机溶剂或溶剂混合物中进行。特别考虑作为溶剂的有芳烃，例如苯、甲苯或二甲苯、氯化烃，例如二氯

甲烷或氯仿、醚，例如乙醚、四氢呋喃或二噁烷等。另外，酰化反应可以在一种缩合剂存在下进行，例如HBTU〔O-苯并三唑基-N, N, N', N'-四甲基脒翁六氟磷酸盐〕，BOP〔苯并三唑-1-基氧基二(二甲基氨基)磷翁六氟磷酸盐〕，BOPC〔二(2-氧代-2-噁唑烷基)氯化磷〕，HOBT〔N-羟基苯并三唑〕，DCC〔二环己基碳化二亚胺盐酸盐〕，EDC〔N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐〕等。反应通常在反应条件下呈惰性的有机溶剂或溶剂混合物中进行，反应温度在约0℃至50℃之间，优选室温左右。特别考虑作为溶剂的有二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃等。

式IV化合物与式V的酸或其活性衍生物的反应也按照肽化学中的已知方法进行，即，在以上对式II化合物的酰化给出的同样条件下进行。合适的式V活性化合物的实例同样是酰基卤、酸酐、混合酸酐、酯、混合酯等。

根据方法c)将苄基切除也按照已知的方法进行，方便地是用氢化裂解法。

式II的起始物部分是新的，部分是已知的。这些化合物可以用式IV化合物与通式VI的化合物反应来制备



其中R<sup>1</sup>的意义同上。这一反应根据肽化学中已知的方法进行

，即，在上述式Ⅱ化合物酰化的反应条件下进行。

式Ⅳ的起始物，即3-氨基-4-环己基-1-环丙基-1,2-丁二醇，是已知的。

式Ⅶ化合物是已知的，或是可以按照与已知化合物的制备相类似的方法得到。

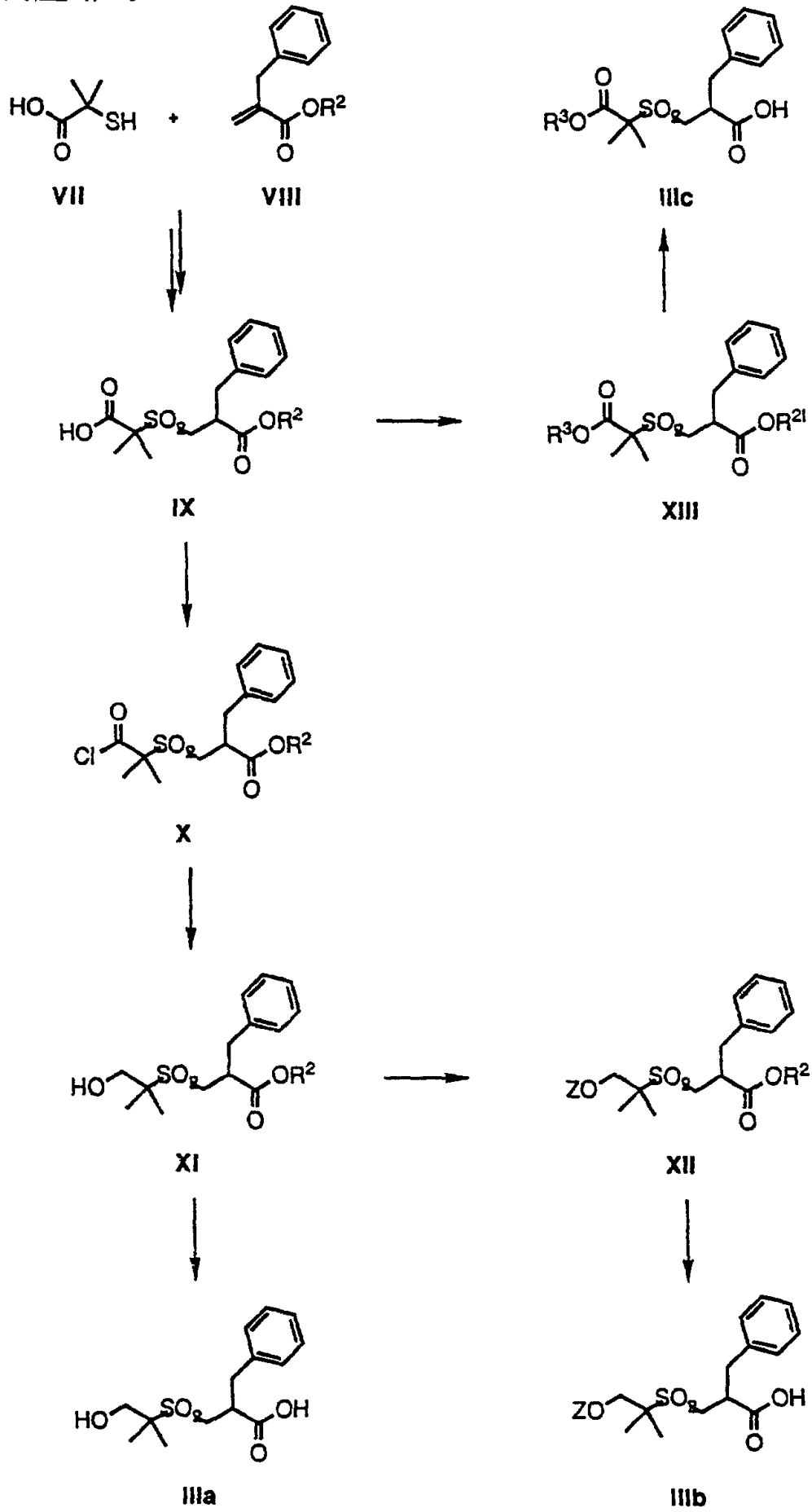
式Ⅲ的酸及其活性衍生物是新的，也是本发明的对象。式Ⅲ的酸的制备以下列反应路线中的化学式的形式列出。其活性衍生物容易被掌握现代技术并且考虑到活性衍生物的本质的本领域任何技术人员制备。

式Ⅴ的酸及其活性衍生物也是新的，是本发明的对象。它们可以容易地由式Ⅲ的酸与式Ⅶ化合物反应制备。此反应根据肽化学中已知的方法进行，即，在上述式Ⅱ化合物酰化反应的反应条件下进行。式Ⅴ的酸的活性衍生物容易由本领域的任何技术人员按照制备式Ⅲ酸的方式制备。

在反应路线中列出的步骤无例外地全是在合成化学中常用的反应，它们都根据本身已知的方法进行。关于在反应路线中各步骤的确切的反应条件，请参看实验部分。在反应路线中，符号 $R^2$ 代表芳烷基，尤其是苄基，或代表烷基，尤其是叔丁基， $R^{2-1}$ 代表烷基，尤其是叔丁基， $R^3$ 代表苄基，Z代表烷基羰基。

在反应路线中使用的式Ⅷ和式Ⅸ的起始物是已知的。

反应路线



式 I 化合物及其可用作药物的盐具有抑制天然酶血管紧张肽原酶的活性。这种酶从肾进入血液中，造成血液中血管紧张肽原的裂解，同时形成十肽血管紧张肽 I，它随后在肺、肾及其它器官中裂解成八肽血管紧张肽 II。血管紧张肽 II 使血压增高，这不仅是直接由于动脉收缩，而且也间接地由于从肾上腺中释放出阻留钠离子的激素醛甾酮，从而造成胞外液体积增加。这一增加归因于血管紧张肽 II 本身的作用，或是由于七肽血管紧张肽 III，它是作为裂解产物从中产生的。对于血管紧张肽原酶的酶活性的抑制造成了血管紧张肽 I 的形成减少，结果使形成的血管紧张肽 II 的数量较少。这种活性肽激素的浓度减小是血管紧张肽原酶抑制剂具有降低血压活性的实际原因。

血管紧张肽原酶抑制剂的活性可以通过下述的体内试验进行实验证实：

在试验动物猴中的降血压活性

在血压正常的两种性别的鼠猴（重 400 - 700 克）中测定这些化合物的降血压效果。每种情形都在实验开始前 66、42 和 18 小时皮下注射 5 毫克 / 千克的利尿磺胺以排除钠。

化合物以甲磺酸盐的水溶液形式口服，剂量为 3 毫克 / 千克。根据在 *Hypertension* 1991, 18, 22-31 中公布的方法测量动脉血压。

此实验的结果汇集在下面的图 1 - 3 中。

图 1 显示本发明化合物在鼠猴体内的降血压活性, 其中:

**n:** 试验次数

**A:** 对照

**B:** (2S, 3R, 4S) - 4 - [L-N- [(2S) - 3 - [(2S或R) - 2, 3 - 二乙酰氧丙基] 磺酰基 - 2 - (1 - 萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基 - 5 - 环己基 - 1 - 吗啉代 - 2, 3 - 戊二醇

**C:** (2S, 3R, 4S) - 4 - [L-N- [(2S) - 3 - [(2R或S) - 2, 3 - 二乙酰氧丙基] 磺酰基 - 2 - (1 - 萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基 - 5 - 环己基 - 1 - 吗啉代 - 2, 3 - 戊二醇

**D:** (S或R) - 2 - 苄基 - N - [(S) - 1 - [(1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟基丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基] - 3 - (2 - 羟基 - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基) 丙酰胺

**E:** 乙酸 2 - [(S) - 或 2 - [(R) - 2 - [(S) - 1 - [(1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟基丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苄基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙基酯

图2显示本发明化合物在鼠猴体内的降血压活性,其中:

- A: 对照
- B: (2S, 3R, 4S) - 4 - [L-N- [(2S) - 3 - [(2S或R) - 2, 3 - 二乙酰氧丙基] 磺酰基 - 2 - (1 - 萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基 - 5 - 环己基 - 1 - 吗啉代 - 2, 3 - 戊二醇
- C: (2S, 3R, 4S) - 4 - [L-N- [(2S) - 3 - [(2R或S) - 2, 3 - 二乙酰氧丙基] 磺酰基 - 2 - (1 - 萘甲基) 丙酰基] 正亮氨酸基] 氨基 - 5 - 环己基 - 1 - 吗啉代 - 2, 3 - 戊二醇
- F: 2 - [(S) - 或 2 - [(R) - 2 - [(S) - 1 - [(1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙酸苄酯
- G: 2 - [(S) - 或 2 - [(R) - 2 - [(S) - 1 - [(1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙酸
- H: 2 - (R) - 或 2 - [(S) - 2 - [(S) - 1 - [(1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙酸

图3显示本发明化合物在鼠猴体内的降血压活性,其中:

- A:** 对照
- B:** (2S, 3R, 4S) - 4 - [L-N- [(2S) - 3 - [(2S或R) - 2, 3 - 二乙酰氧丙基]磺酰基 - 2 - (1 - 萘甲基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基 - 5 - 环己基 - 1 - 吗啉代 - 2, 3 - 戊二醇
- C:** (2S, 3R, 4S) - 4 - [L-N- [(2S) - 3 - [(2R或S) - 2, 3 - 二乙酰氧丙基]磺酰基 - 2 - (1 - 萘甲基)丙酰基]正亮氨酸基]氨基 - 5 - 环己基 - 1 - 吗啉代 - 2, 3 - 戊二醇
- I:** 2, 2 - 二甲基丙酸 2 - [(S) - 或 2 - [(R) - 2 - [(S) - 1 - [(1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙基酯
- J:** 2, 2 - 二甲基丙酸 2 - [(R) - 或 2 - [(S) - 2 - [(S) - 1 - [(1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 吡啶 - 3 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙基酯
- K:** 2, 2 - 二甲基丙酸 2 - [(S) - 或 2 - [(R) - 2 - [(S) - 1 - [(1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 吡啶 - 3 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙基酯

式 I 化合物及其可用作药物的盐可以作为药物使用，例如，以药物制剂的形式使用。药物制剂可以用诸如口服的方式经肠给药，例如以片剂、糖衣片剂、糖衣药丸、硬和软的明胶胶囊、溶液、乳液或悬浮液的形式服用，或者经鼻给药，例如以经鼻喷雾的方式，或者经直肠给药，例如以栓剂的形式。但是，也可以非肠道给药，例如以注射溶液的形式肌内或静脉内给药。

式 I 化合物及其可用作药物的盐可以和药学上惰性的无机或有机赋形剂一起压制，制成片剂、糖衣片剂、糖衣药丸和硬明胶胶囊。可以作为（例如）片剂、糖衣药丸和硬明胶胶囊的赋形剂使用的有例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等。

对于软明胶胶囊，合适的赋形剂是植物油、蜡、脂肪、半固态和液态的多元醇等。

为制备溶液和糖浆，合适的赋形剂是（例如）水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

对于注射溶液，合适的赋形剂是（例如）水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

适合栓剂用的赋形剂有（例如）天然油或硬化油、蜡、脂肪、半液态或液态的多元醇等。

另外，药物制剂中可以含有防腐剂、增溶剂、增粘物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香味剂、改变渗透压用的盐、缓冲剂、涂布剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它有治疗价值的物质。

根据本发明，通式 I 的化合物及其可作药物用的盐可以用来控制或防止高血压及心机能不全。所用的剂量可以在很广的范围内变

化，而且当然要符合各具体情况个别要求。一般来说，在口服给药的情形，每人的日剂量约为3毫克至约3克，优选约10毫克至约1克，例如300毫克左右，优选分成1-3个单位剂量服用，它们的数量可以（例如）相同，但是，在有必要时，也可以超过刚刚给出的上限。通常，儿童的剂量为成人的一半。

以下实施例说明了本发明，但并不是要以任何方式构成限制。所有的温度均以摄氏度列出。采用以下缩写：

**H i s - O H = L - 组氨酸**

**F m o c = 9 - 芴基甲氧羰基**

**D B U = 1, 8 - 二氮杂二环〔5, 4, 0〕十一碳 - 7 - 烯〔1, 5 - 5〕**

### 实施例1

将2.33克(6.06毫摩尔)(RS)-2-苄基-3-〔2-(2,2-二甲基丙酰氧基)-1,1-二甲基乙基磺酰基〕丙酸、2.0克(5.49毫摩尔)(S)-2-氨基-N-〔(1S,2R,3S)-1-环己基甲基-3-环丙基-2,3-二羟丙基〕-3-咪唑-4-基丙酰胺、0.61克(6.06毫摩尔)三乙胺、0.95克(6.06毫摩尔)HOBT和2.3克(6.06毫摩尔)HBTU在50毫升二甲基甲酰胺中的混合物，在室温下搅拌过夜。然后，将反应混合物在高真空下蒸发。残余物溶在500毫升乙酸乙酯中，用饱和的碳酸氢钠溶液洗两次，每次用200毫升。乙酸乙酯相在硫酸钠上干燥，随后减压蒸发。为了纯化和分离两个差向立体异构产物，将残余物(4.98克)在400克硅胶上层析两次，用97:3:0.1的二氯甲烷、甲醇

和吡啶的混合物作为洗脱液。从乙酸乙酯/己烷中沉淀出极性较小的**2, 2-二甲基丙酸 2-〔(S)-或2-〔(R)-2-〔(S)-1-〔(1S, 2R, 3S)-1-环己基甲基-3-环丙基-2, 3-二羟丙基氨基甲酰基〕-2-咪唑-4-基乙基氨基甲酰基〕-3-苯基丙基磺酰基〕-2-甲基丙基酯**, 得到**1.3**克无色固体, **MS: 731 (M+H)<sup>+</sup>**。极性较大的**2, 2-二甲基丙酸 2-〔(R)-或2-〔(S)-2-〔(S)-1-〔(1S, 2R, 3S)-1-环己基甲基-3-环丙基-2, 3-二羟丙基氨基甲酰基〕-2-咪唑-4-基乙基氨基甲酰基〕-3-苯基丙基磺酰基〕-2-甲基丙基酯**在从二噁烷/水中冷冻干燥之后, 得到**1.08**克无色粉末, **MS: 731 (M+H)<sup>+</sup>**。

用作起始物的**2-氨基-N-〔(1S, 2R, 3S)-1-环己基甲基-3-环丙基-2, 3-二羟丙基〕-3-咪唑-4-基丙酰胺**的制备如下:

(a) **(4S, 5R)-4-环己基甲基-5-〔(S)-环丙基羟甲基〕-2, 2-二甲基-3-噁唑烷甲酸叔丁酯**和**(4S, 5R)-4-环己基甲基-5-〔(R)-环丙基羟甲基〕-2, 2-二甲基-3-噁唑烷甲酸叔丁酯**:

将**3.21**克**(4S, 5R)-4-环己基甲基)-5-甲酰-2, 2-二甲基-3-噁唑烷甲酸叔丁酯〔WO87/05302〕**在**25**毫升四氢呋喃中的溶液在约**15**℃下逐滴加到由**3.94**毫升**(4.9毫摩尔)**溴代环丙烷和**1.2**克**(0.049克原子)**在**22**毫升四氢呋喃中的薄镁片制得的格利雅化合物中, 随后在氩气中将反应混合物在室温下搅动**16**小时。接着, 将反应混合物倒入**40**毫

升冰冷的饱和氯化铵溶液中，用乙酸乙酯萃取二次，每次用50毫升。乙酸乙酯萃取物用40毫升冰冷的饱和氯化铵溶液洗，然后合并，在硫酸钠上干燥，减压蒸发。为了纯化，将残余物(4.33克)在用甲苯和1%三乙胺制备的110克硅胶柱上层析，用95:5的甲苯和乙酸乙酯的混合物作为洗脱液。得到1.9克(4S, 5R) - 4 - 环己基甲基 - 5 - [(R) - 环丙基羟甲基] - 2, 2 - 二甲基 - 3 - 恶唑烷甲酸叔丁酯，MS: 368 (M+H)<sup>+</sup>，和0.5克(4S, 5R) - 4 - 环己基甲基 - 5 - [(S) - 环丙基羟甲基] - 2, 2 - 二甲基 - 3 - 恶唑烷甲酸叔丁酯，MS: 368 (M+H)<sup>+</sup>，均为无色油。

(b) (1S, 2R, 3S) - 3 - 氨基 - 4 - 环己基 - 1 - 环丙基丁 - 1, 2 - 二醇:

将溶解在15毫升甲醇和10毫升水中的1.42克(3.86毫摩尔)(4S, 5R) - 4 - 环己基甲基 - 5 - [(R) - 环丙基羟甲基] - 2, 2 - 二甲基 - 3 - 恶唑烷甲酸叔丁酯用4毫升7.5N的盐酸处理，在50℃下搅拌3小时。将反应溶液在冰浴中冷到3℃，用4毫升7.5N氢氧化钠溶液逐滴处理，搅拌1小时。将得到的悬浮液减压蒸发，用10毫升甲苯共沸蒸馏两次以除去水，残余物与10毫升95:5的二氯甲烷和甲醇的混合物一起搅拌三次。滤掉不溶的残渣，将滤液减压蒸发。所得粗产物(1.14克)悬浮在15毫升乙醚中，然后抽气过滤。得到0.58克(1S, 2R, 3S) - 3 - 氨基 - 4 - 环己基 - 1 - 环丙基丁 - 1, 2 - 二醇，为无色晶体，熔点141 - 142°。

(S) - 2 - 氨基 - N - [(1S, 2R, 3S) - 1 - 环己

基甲基-3-环丙基-2,3-二羟丙基)-3-咪唑-4-基丙酰胺:

将343毫克(1.51毫摩尔)(1S,2R,3S)-3-氨基-4-环己基-1-环丙基丁-1,2-二醇、995毫克(1.66毫摩尔)(Fmoc)<sub>2</sub>His-OH、0.21毫升(1.61毫摩尔)4-乙基吗啉、449毫克(3.22毫摩尔)HOBT和347毫克(1.81毫摩尔)EDC在20毫升二甲基甲酰胺中的混合物在室温下放置过夜。然后,将反应混合物在高真空下蒸发,残余物倒入冰和90毫升碳酸氢钠水溶液的混合物中,用乙酸乙酯萃取三次,每次用150毫升。将三份乙酸乙酯萃取物依次用70毫升饱和的氯化铵溶液、70毫升2N碳酸氢钠溶液和70毫升饱和的氯化钠溶液洗,合并,在硫酸镁上干燥,过滤,蒸发。将得到的粗产品在60毫升二氯甲烷和2毫升哌啶中于室温下搅拌3小时。随后将反应混合物蒸发,残余物与50毫升己烷一起研制,过滤。将滤液在70克硅胶上层析,用65:10:1的二氯甲烷,甲醇和氨的混合物作洗脱液,从而得到390毫克(S)-2-氨基-N-[(1S,2R,3S)-1-环己基甲基-3-环丙基-2,3-二羟丙基]-3-咪唑-4-基丙酰胺,为无色泡沫状物;MS:365(M+H)<sup>+</sup>。

用作起始物的(RS)-2-苄基-3-[2-(2,2-二甲基丙酰氧基)-1,1-二甲基乙基磺酰基]丙酸制备如下:

(d)(RS)-2-(2-苄氧基羰基-3-苯基丙基磺酰基)-2-甲基丙酸:

将8.4克(55.4毫摩尔)DBU逐滴加到3.3克(27.7毫

摩尔) 2-巯基异丁酸〔*Can. J. Chem.*, 61 (8), 1872〕和6.9克(27.7毫摩尔) 2-苄基丙烯酸苄酯〔*EP-AO*, 117, 429〕中, 同时保持反应混合物的温度在5°和10°之间。在加完之后, 将混合物在10°下再搅拌5小时。接着, 用22.5克(36.6毫摩尔) 单过硫酸钾三聚盐在450毫升水中的悬浮液逐滴处理上述反应混合物, 同时用冰冷却, 保持温度低于10°。然后, 将混合物在同一温度下搅拌1小时, 冷却到0°, 再逐勺加入22.5克(36.6毫摩尔) 单过硫酸钾三聚盐。将混合物放置, 缓慢地温热到室温, 再搅拌15小时。为进行后处理, 用200毫升水稀释混合物, 用乙酸乙酯萃取4次, 每次用60毫升。将合并的有机萃取液在硫酸钠上干燥, 减压蒸发, 直到产物开始结晶。然后, 加入30毫升己烷和20毫升乙醚, 同时搅拌, 随后抽气过滤出沉淀产物并干燥之。得到9.7克无色固体状(RS) - 2 - (2 - 苄氧羰基 - 3 - 苯基丙基磺酰基) - 2 - 甲基丙酸; MS: 422 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

(e) (RS) - 2 - (2 - 苄氧基羰基 - 3 - 苯基丙基磺酰基) - 2 - 甲基丙酰氯:

将9.0克(22.2毫摩尔) (RS) - 2 - (2 - 苄氧基羰基 - 3 - 苯基丙基磺酰基) - 2 - 甲基丙酸和9.6毫升(112.3毫摩尔) 乙二酰氯在18毫升四氢呋喃中的溶液加热到50° 18小时。然后, 将反应溶液减压蒸发。残余物用甲苯萃取两次, 每次用250毫升, 减压蒸发。得到定量产率的黄色油状(RS) - 2 - (2 - 苄氧基羰基 - 3 - 苯基丙基磺酰基) - 2 - 甲基丙酰氯, 不经纯化和鉴定, 用于下一步骤。

(f) (RS) - 2 - 苄基 - 3 - (2 - 羟基 - 1,1 - 二甲基乙基磺酰基) 丙酸苄酯:

将 9.4 克 (22.2 毫摩尔) (RS) - 2 - (2 - 苄氧基羰基 - 3 - 苯基丙基磺酰基) - 2 - 甲基丙酰氯在 45 毫升四氢呋喃中的溶液在 0℃ 于 15 分钟内逐滴加入 2.3 毫升 (23.3 毫摩尔) 1.0M 甲硼烷 - 二甲基硫醚络合物, 随后在室温下搅拌 3 小时。然后, 将混合物冷到 0℃, 顺序加入约 2 毫升甲醇、30 毫升水和 30 毫升饱和碳酸氢钠溶液。用乙醚萃取混合物三次, 每次用 35 毫升, 随即将合并的有机相在硫酸钠上干燥, 减压蒸发。粗产品溶在 50 毫升乙醚中, 在抽气过滤和干燥之后, 得到 6.7 克 (RS) - 2 - 苄基 - 3 - (2 - 羟基 - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基) 丙酸苄酯, 为无色固体; MS: 408 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

(g) (RS) - 2 - 苄基 - 3 - [2 - (2, 2 - 二甲基丙酰氧基) - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基] 丙酸苄酯:

将 0.74 克 (6.14 毫摩尔, 1.2 摩尔当量) 新戊酰氯在室温下加到 20 克 (5.12 毫摩尔) (RS) - 2 - 苄基 - 3 - (2 - 羟基 - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基) 丙酸苄酯和 60 毫克 (0.5 毫摩尔) N, N' - 二甲基氨基吡啶在 20 毫升干燥吡啶中的溶液里。将反应混合物温热到 40°, 在此温度下再搅拌 6 小时。为进行后处理, 将冷却的反应溶液用水泵蒸发。为了纯化, 将残余物在硅胶柱上层析, 用 99:1 的二氯甲烷 / 甲醇混合物作洗脱液。得到 2.18 克 (理论值的 90%) (RS) - 2 - 苄基 - 3 - [2 - (2, 2 - 二甲基丙酰氧基) - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基] 丙酸苄酯, 为无色固体; MS: 475 (M + H)<sup>+</sup>。

(h) (RS) - 2 - 苄基 - 3 - [ 2 - ( 2, 2 - 二甲基丙酰氧基) - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基 ] 丙酸:

将 2.17 克 (4.57 毫摩尔) (RS) - 2 - 苄基 - 3 - [ 2 - ( 2, 2 - 二甲基丙酰氧基) - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基 ] - 丙酸苄酯在 100 毫升甲醇中的溶液在室温和常压下用 0.5 克钨 / 碳 (5%) 处理 90 分钟。为进行后处理, 将晶体滤出, 用甲醇冲洗三次, 每次用 30 毫升。用水泵蒸发之后, 得到 1.55 克 (理论值的 88%) (RS) - 2 - 苄基 - 3 - [ 2 - ( 2, 2 - 二甲基丙酰氧基) - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基 ] - 丙酸, 为无色结晶; MS: 385 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 2

按照与实施例 1 中所述的相似方式制得以下化合物:

由 (RS) - 2 - 苄基 - 3 - [ 2 - ( 2, 2 - 二甲基丙酰氧基) - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基 ] 丙酸和 (S) - 2 - 氨基 - N - [ ( 1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基 ] - 3 - 吡啶 - 3 - 基丙酰胺制得极性较小的差向立体异构体 2, 2 - 二甲基丙酸 2 - [ (R) - 或 2 - [ (S) - 2 - [ (S) - 1 - [ ( 1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基 ] - 2 - 吡啶 - 3 - 基乙基氨基甲酰基 ] - 3 - 苯基丙基磺酰基 ] - 2 - 甲基丙基酯, MS: 742 (M+H)<sup>+</sup>, 和极性较大的差向立体异构体 2, 2 - 二甲基丙酸 2 - [ (S) - 或 2 - [ (R) - 2 - [ (S) - 1 - [ ( 1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基 ] - 2 - 吡啶 - 3 - 基乙基氨基甲酰基 ] - 3 -

苯基丙基磺酰基) - 2 - 甲基丙基酯, MS: 742 (M+H)<sup>+</sup>, 均为无色泡沫体;

由 (RS) - 3 - (2 - 乙酰氧基 - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基) - 2 - 苄基丙酸和 (S) - 2 - 氨基 - N - [ (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基] - 3 - 咪唑 - 4 - 基丙酰胺, 制得极性较小的差向立体异构体乙酸 2 - [ (R) - 或 2 - [ (S) - 2 - [ (S) - 1 - [ (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙基酯, MS: 689 (M+H)<sup>+</sup>, 和极性较大的差向立体异构体乙酸 2 - [ (S) - 或 2 - [ (R) - 2 - [ (S) - 1 - [ (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙基酯, MS: 689 (M+H)<sup>+</sup>, 均为无色的无定形固体;

由 (RS) - 2 - 苄基 - 3 - (2 - 羟基 - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基) 丙酸和 (S) - 2 - 氨基 - N - [ (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基] - 3 - 咪唑 - 4 - 基丙酰胺, 制得极性较小的差向立体异构体 (R或S) - 2 - 苄基 - N - [ (S) - 1 - [ (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基] - 3 - (2 - 羟基 - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基) 丙酰胺, MS: 647 (M+H)<sup>+</sup>, 和极性较大的差向立体异构体 (S或R) - 2 - 苄基 - N - [ (S) - 1 - [ (1S, 2R,

**3S)** - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基) - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基) - 3 - (2 - 羟基 - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基) 丙酰胺, MS: 647 (M+H)<sup>+</sup>, 均为无定形的无色固体。

作为起始物使用的 (**S**) - 2 - 氨基 - N - [(**1S**, **2R**, **3S**) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基] - 3 - 吡啶 - 3 - 基 - 丙酰胺的制备如下:

将 1.27 克 (3.3 毫摩尔) HBTU 和 0.45 毫升 (3.3 毫摩尔) 三乙胺加到 878 毫克 (3.3 毫摩尔) N - 叔丁氧基羰基) - 3 - (吡啶 - 3 - 基) - 2 - 丙氨酸 (德国专利 3,640,535) 和 750 毫克 (3.3 毫摩尔) (**1S**, **2R**, **3S**) - 3 - 氨基 - 4 - 环己基 - 1 - 环丙基丁 - 1, 2 - 二醇在 33 毫升乙腈中的溶液里, 将混合物在室温下搅拌过夜。将过滤后得到的无色晶体溶解在 30 毫升乙醇中, 向其中加入 23.3 毫升 1N 盐酸。在 50℃ 放置 24 小时后, 用 2N 的氢氧化钠溶液使溶液呈碱性, 减压蒸发, 将残余物分配在水和乙酸乙酯中。水相用乙酸乙酯萃取三次, 将合并的有机相在硫酸镁上干燥, 过滤, 减压蒸发。将残余物层析纯化 (硅胶, 二氯甲烷 / 甲醇 / 氨 140: 10: 1), 得到 436 毫克 (**S**) - 2 - 氨基 - N - [(**1S**, **2R**, **3S**) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基] - 3 - 吡啶 - 3 - 基丙酰胺, MS: 267 (M+H)<sup>+</sup>, 为无色的泡沫状物。

作为起始物使用的二氢肉桂酸衍生物的制备如下:

(a) (**RS**) - 3 - (2 - 乙酰氧基 - 1, 1 - 二甲基乙基

磺酰基) - 2 - 苄基丙酸:

按照与实施例1 (g-h) 中所述的类似方式, 将 (RS) - 2 - 苄基 - 3 - (2 - 羟基 - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基) 丙酸苄酯用乙酰氯在吡啶中酰化, 得到 (RS) - 3 - (2 - 乙酰氧基 - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基) - 2 - 苄基丙酸苄酯, MS: 341 (M - 苄基)<sup>+</sup>, 为无色油状物。接着催化氢化, 得到 (RS) - 3 - (2 - 乙酰氧基 - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基) - 2 - 苄基丙酸, MS: 296 (M - HCOOH)<sup>+</sup>, 为无色油状物。

(b) (RS) - 2 - 苄基 - 3 - (2 - 羟基 - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基) 丙酸:

按照与实施例1 (h) 中所述的类似方式, 将实施例1 (f) 中所述的 (RS) - 2 - 苄基 - 3 - (2 - 羟基 - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基) 丙酸苄酯在钨/碳 (5%) 上催化氢化, 得到 (RS) - 2 - 苄基 - 3 - (2 - 羟基 - 1, 1 - 二甲基乙基磺酰基) - 丙酸, 为无色固体; MS: 300 (M)<sup>+</sup>。

### 实施例3

按照与实施例1 中所述的类似方式, 将 (RS) - 2 - 苄基 - 3 - (1 - 苄氧羰基 - 1 - 甲基乙基磺酰基) 丙酸与 (S) - 2 - 氨基 - N - [(1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基] - 3 - 咪唑 - 4 - 基丙酰胺缩合, 得到极性较小的差向立体异构体 2 - [(S) - 或 2 - [(R) - 2 - [(S) - 1 - [(1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苄基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙酸苄酯, MS:

751 (M+H)<sup>+</sup>, 和极性较大的差向立体异构体 2 - [ (R) - 或 2 - [ (S) - 2 - [ (S) - 1 - [ (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙酸苄酯, MS: 751 (M+H)<sup>+</sup>, 均为无色泡沫体。

作为起始物使用的 (RS) - 2 - 苄基 - 3 - (1 - 苄氧基羰基 - 1 - 甲基乙基磺酰基) 丙酸的制备如下:

(a) (RS) - 2 - (2 - 叔丁氧基羰基 - 2 - 苄乙基磺酰基) - 2 - 甲基甲酸:

按照与实施例 1 (d) 中所述的类似方式, 将 2 - 巯基异丁酸加到根据已知方法由 2 - 苄基丙烯酸和 N, N - 二甲基甲酰胺二叔丁基乙缩醛制备的 2 - 苄基丙烯酸叔丁酯中 [Tetrahedron 1979, 35, 1675], 得到黄色油状的 (RS) - 2 - (2 - 叔丁氧基羰基 - 2 - 苄乙基磺酰基) - 2 - 甲基丙酸; MS: 282 [M - H<sub>2</sub>C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>。

(b) (RS) - 2 - (2 - 叔丁氧基羰基 - 2 - 苄乙基磺酰基) - 2 - 甲基丙酸苄酯:

将 500 毫克 (1.3 毫摩尔) 的 (RS) - 2 - (2 - 叔丁氧基羰基 - 2 - 苄乙基磺酰基) - 2 - 甲基丙酸在 5 毫升乙腈中的溶液在室温下, 用 197 毫克 (1.3 毫摩尔) DBU 处理, 向其中逐滴加入 222 毫克 (1.3 毫摩尔) 苄基溴。将黄色的反应溶液再搅拌 3 小时, 然后用 10 毫升水处理, 用乙酸乙酯萃取两次, 每次用 10 毫升。合并的乙酸乙酯相用水洗两次, 每次用 5 毫升, 随后在硫酸钠上干燥, 减压蒸发。这样得到的黄色油状的苄基酯 (

580克) 不经进一步的纯化和鉴定, 直接用于以下的氧化步骤。

按类似于实施例1 (d) 的方法用单过硫酸钾三聚盐进行氧化, 得到无色油状的 (RS) - 2 (2 - 叔丁氧基羰基 - 2 - 苄基乙基磺酰基) - 2 - 甲基丙酸苄酯; MS: 461 (M+H)<sup>+</sup>。

(c) (RS) - 2 - 苄基 - 3 - (1 - 苄氧羰基 - 1 - 甲基乙基磺酰基) 丙酸:

在室温下搅拌401毫克 (0.87毫摩尔) (RS) - 2 - (2 - 叔丁氧基羰基 - 2 - 苄基乙基磺酰基) - 2 - 甲基丙酸苄酯和5毫升无水甲酸的混合物。6小时后原来混浊的溶液变清。将此溶液在40℃下减压蒸发, 残余物溶在10毫升乙酸乙酯中, 用3毫升水洗。在硫酸钠上干燥后, 用水泵蒸发, 得到340毫克 (RS) - 2 - 苄基 - 3 - (1 - 苄氧羰基 - 1 - 甲基乙基磺酰基) 丙酸, MS: 313 (M - 苄基)<sup>+</sup>, 为无色油状物, 不经进一步纯化即用于以下步骤中。

#### 实施例4

按照与实施例1 (h) 中所述的类似方式, 通过催化氢化制得以下化合物:

由2 - [(S) - 或2 - [(R) - 2 - [(S) - 1 - [(1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苄基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙酸苄酯制得2 - [(S) - 或2 - [(R) - 2 - [(S) - 1 - [(1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苄基丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙

酸，为无色的无定形固体；MS：661 (M+H)<sup>+</sup>，和

由2-〔(R)-或2-〔(S)-2-〔(S)-1-〔(1S, 2R, 3S)-1-环己基甲基-3-环丙基-2, 3-二羟丙基氨基甲酰基〕-2-咪唑-4-基乙基氨基甲酰基〕-3-苯丙基磺酰基〕-2-甲基丙酸苄酯制得2-〔(R)-或2-〔(S)-2-〔(S)-1-〔(1S, 2R, 3S)-1-环己基甲基-3-环丙基-2, 3-二羟丙基氨基甲酰基〕-2-咪唑-4-基乙基氨基甲酰基〕-3-苯丙基磺酰基〕-2-甲基丙酸，为无色的无定形固体；MS：661 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例A

口服水悬浮液

成分：

2, 2-二甲基丙酸2-〔(S)-或2-〔(R)-2-〔(S)-1-〔(1S, 2R, 3S)-1-环己基甲基-3-环丙基-2, 3-二羟丙基氨基甲酰基〕-2-咪唑-4-基乙基氨基甲酰基〕-3-苯丙基磺酰基〕-2-甲基丙基酯	微粉化	5.0克
多乙氧基醚	80	0.3克
羟丙基甲基纤维素		1.0克
香味剂		适量
对羟苯甲酸甲酯		0.2克
对羟苯甲酸丙酯		0.04克
水		加至100.0毫升

## 实施例B

口服水溶液

成分：

2, 2 - 二甲基丙酸 2 - [ (S) - 或 2 - [ (R) - 2 - [ (S) - 1 - [ (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙 基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯丙 基磺酰基] - 2 - 甲基丙基酯	1.0克
对羟苯甲酸甲酯	0.2克
对羟苯甲酸丙酯	0.04克
香味剂	适量
水	加至100.0毫升

## 实施例C

片剂

成分：

1) 2, 2 - 二甲基丙酸 2 - [ (S) - 或 2 - [ (R) - 2 - [ (S) - 1 - [ (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙 基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯丙 基磺酰基] - 2 - 甲基丙基酯	200毫克
2) 无水乳糖	160毫克
3) 羟丙基甲基纤维素	18毫克

4) 羧甲基纤维素钠	20毫克
5) 硬脂酸镁	2毫克
	片重400毫克

制备步骤:

将1)和2)充分混合。然后用3)的水溶液将混合物润湿并捏合之,使所形成的坯体成粒,干燥并过筛。将颗粒与4)和5)混合,压制成大小合适的片剂。

实施例D

胶囊剂

成分:

1) 2, 2 - 二甲基丙酸 2 - [ (S) - 或 2 - [ (R) - 2 - [ (S) - 1 - [ (1S, 2R, 3S) - 1 - 环己基甲基 - 3 - 环丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基] - 2 - 咪唑 - 4 - 基乙基氨基甲酰基] - 3 - 苯丙基磺酰基] - 2 - 甲基丙基酯	200毫克
2) 无水乳糖	160毫克
3) 羟丙基甲基纤维素	18毫克
4) 羧甲基纤维素钠	20毫克
5) 硬脂酸镁	2毫克
胶囊填充重量	400毫克

制备步骤:

将1)和2)充分混合。然后用3)的水溶液将混合物润湿并捏合之,使所形成的坯体成粒,干燥,过筛。将颗粒与4)和5)

混合，混合物装入适当大小的胶囊中。

### 实施例 E

#### 注射溶液

成分：

- 1) 2, 2-二甲基丙酸 2-[(S)-或 2-[(R)-2-[(S)-1-[(1S, 2R, 3S)-1-环己基甲基-3-环丙基-2, 3-二羟丙基氨基甲酰基]-2-咪唑-4-基乙基氨基甲酰基]-3-苯丙基磺酰基]-2-甲基丙基酯 20 毫克
- 2) 无热源的 D-甘露糖醇 10 毫克
- 3) 注射用水 加至 1.0 毫克

制备步骤：

将活性物质和甘露糖醇溶解在充氮气的水中，随后根据常规方法冷冻干燥。

### 实施例 F

遵照在实施例 A-E 中所述的步骤，由以下同样优选的化合物及其可用作药物的盐可以制得相应的盖伦制剂：

2, 2-二甲基丙酸 2-[(R)-或 2-[(S)-2-[(S)-1-[(1S, 2R, 3S)-1-环己基甲基-3-环丙基-2, 3-二羟丙基氨基甲酰基]-2-吡啶-3-基乙基氨基甲酰基]-3-苯丙基磺酰基]-2-甲基丙基酯，和

2, 2-二甲基丙酸 2-[(S)-或 2-[(R)-2-[(S)-1-[(1S, 2R, 3S)-1-环己基甲基-3-环

丙基 - 2, 3 - 二羟丙基氨基甲酰基) - 2 - 吡啶 - 3 - 基乙基氨基甲酰基) - 3 - 苯丙基磺酰基) - 2 - 甲基丙基酯。

图 1

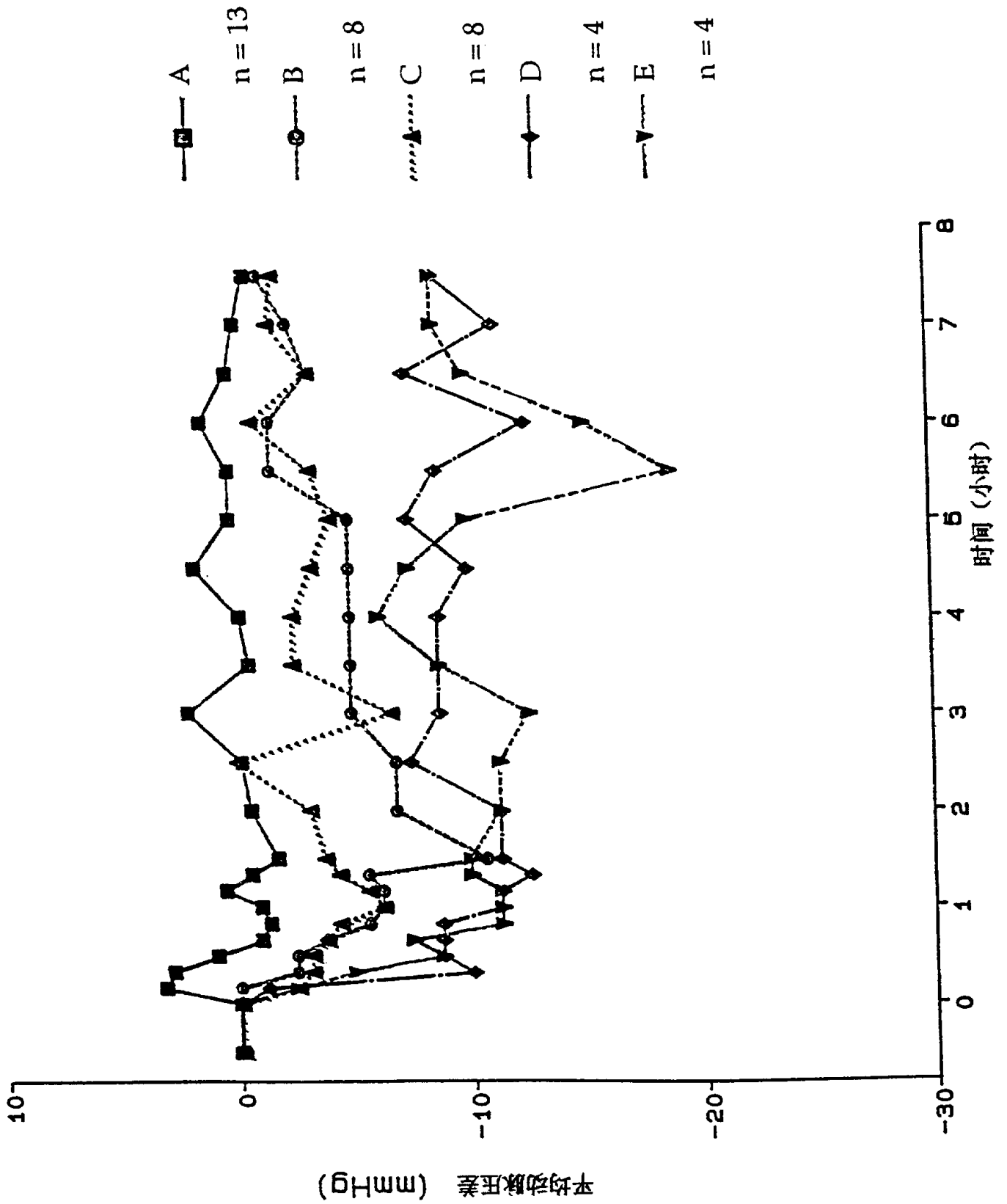


图 2

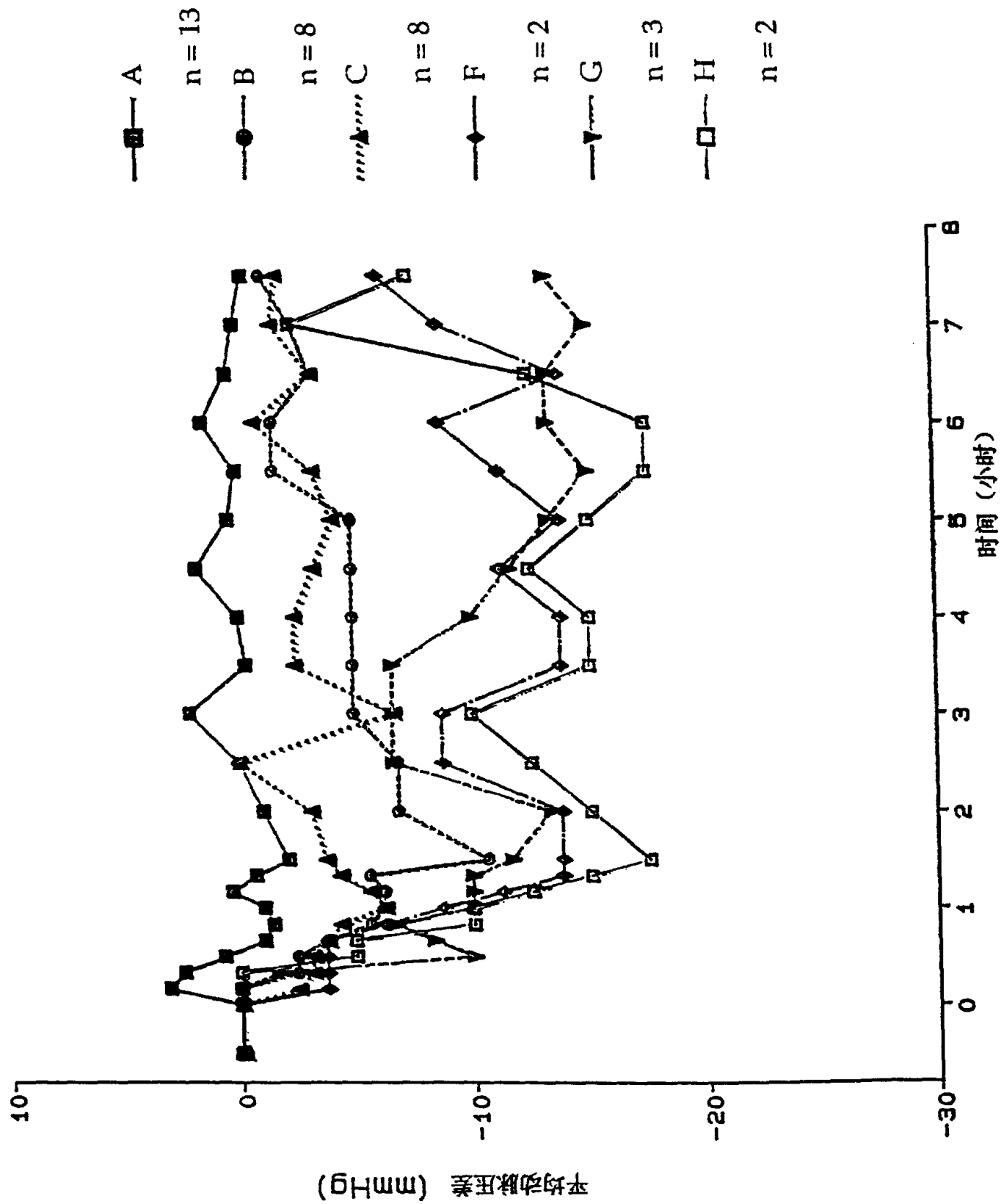


图 3

