



[12]发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92109681.X

[51] Int.Cl⁵

C07C233 / 62

[43] 公开日 1993年3月17日

[22]申请日 92.8.22

[30]优先权

[32]91.8.23 [33]US [31]749,014

[71]申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

共同申请人 NPS 药物有限公司

[72]发明人 N·A·萨科曼诺

R·A·福克曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗宏 杨九昌

C07C233 / 40 C07D213 / 56

C07D209 / 18 C07D215 / 48

C07F 15 / 02

说明书页数: 36 附图页数:

[54]发明名称 作为兴奋性氨基酸神经递质拮抗剂的合成芳基多肽

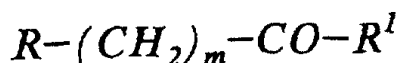
[57]摘要

具有下式的化合物及其药学上适用的酸加成盐是有效的兴奋性氨基酸神经递质拮抗剂,
 $R-(CH_2)_n-CO-R'$

上述化合物可用作为哺乳动物精神病治疗药物,可以作为药用组合物中的有效成分并用于治疗由兴奋性氨基酸神经递质传递的哺乳动物疾病、控制无脊椎动物虫害。

>20<

1、制备下式化合物的方法，



其中 R 为五至七元碳环系统或八至十一元碳环系统，或者为由 1 个或 1 个以上独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 CF_3 、苯基、氨基、 C_1-C_4 烷氨基和二 (C_1-C_4 烷基) 氨基取代基取代的任一上述碳环系统，

m 为零或 1，

R' 为 $-[NH(CH_2)_n]_xNH_2$ ，

各个 n 独立地为 2-5，

x 为 1-6，

该方法包括

(a) 在以碳二亚胺为基础的试剂以及形成酰胺键的催化剂存在下，于对反应呈惰性的溶剂中，使式 R 化合物与式 $Boc-NH(CH_2)_n[N(Boc)(CH_2)_n]_{x-1}N(Boc)H$ 化合物反应，其中 Boc 代表叔丁氧基羰基， R 、 n 和 x 的定义同上，

(b) 用有机或无机酸处理，脱去叔丁氧基羰基。

2、按照权利要求 1 所述的方法，其中以所述碳二亚胺为基础的试剂系选自二甲氨基丙基、乙基碳二亚胺和二环己基碳二亚胺，所述形成酰胺键的催化剂系选自羟基苯并三唑和羟基琥珀酰亚胺。

3、按照权利要求 1 或 2 所述的方法，其中对反应呈惰性的溶剂是二氯甲烷，所述有机或无机酸系选自三氟乙酸和盐酸。

4、按照权利要求 1-3 中任何一项所述的方法，其中 x 为 5，各个 n 独立地为 3 或 4。

5、按照权利要求 1-4 中任何一项所述的方法，其中 R 为苯基或由 F 、 Cl 、 Br 、 OH 或 $MeOH$ 单取代的苯基，并且 m 为 1。

6、按照权利要求 1-5 中任何一项所述的方法，其中 R' 为 $-[NH(CH_2)_3]_3-NH \cdot (CH_2)_4-NH(CH_2)_3-NH_2$ 。

作为兴奋性氨基酸神经递质拮抗剂的
合成芳基多胺

本发明涉及一类芳基多胺及其药学上适用的盐，它们是兴奋性氨基酸神经递质的拮抗剂。所述神经递质影响各种有机体(包括无脊椎动物和脊椎动物)的神经元细胞。本发明的多胺是存在于 *Agelenopsis aperta* 蜘蛛毒物中的某些多胺的合成类似物。本发明也涉及所述多胺及其盐在拮抗兴奋性氨基酸神经递质方面的应用。所述神经递质影响细胞(如有机体神经系统的细胞)。本发明还涉及所述多胺及其盐在治疗哺乳动物兴奋性氨基酸神经递质传递的疾病方面的应用，以及在控制无脊椎动物虫害方面的应用，本发明还涉及含有所述多胺及其盐的组合物。本发明也涉及制备所述多胺的方法。

*Jackson, H.*等人报道，*Agelenopsis aperta* 蜘蛛毒物含有至少二种影响钙流的毒素(*Soc. Neu. Sci. Abstr. 12:1078(1987)*)。*Jackson, H.*等人公开了一种毒素(称为 AG2)其分子量小于 1,000 道尔顿，该毒素在广泛范围的组织中似乎具有抑制钙流的作用。此外，*Jackson, H.*等人还报道了从 *Agelenopsis aperta* 中得到的含有分子量约为 6,000 道尔顿成分的另一毒素(*Soc. Neu. Sci. Abstr. 12:730(1986)*)。据报道，该毒素可以阻

断前突触的传递，并且认为该毒素可阻断与神经递质有关的钙通道。

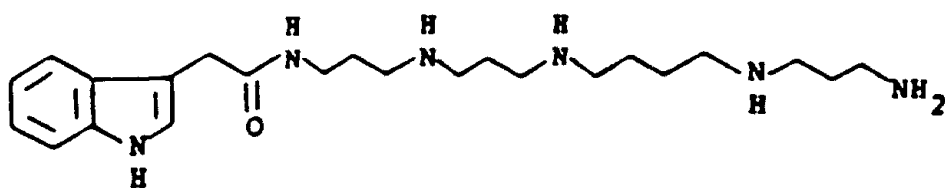
存在于 *Agelenopsis aperta* 蜘蛛毒物中的某些多胺在美国专利 5,037,846(申请日期 1989 年 4 月 28 日，并转让给该文中的受让人) 中已经公开。所述多胺及其药学上适用的盐公开作为细胞中兴奋性氨基酸受体的阻断剂，并且一种所述多胺 (B_1) 也公开作为钙通道的阻断剂。

兴奋性氨基酸神经递质拮抗剂类化合物具有多种用途。兴奋性氨基酸神经递质拮抗剂可用于治疗如中风、大脑出血、神经元退化病患 (如阿尔茨海默氏疾病和癫痫)，并且尤其可作为精神病治疗药。见 *Excitatory Amino Acids In Health and Disease*, D.Lodge, E., John Wiley and Sons Ltd., 纽约, NY 1988, 其中的内容收编在本申请中作为参考。此外，所述化合物可用于细胞 (如神经元细胞) 的生理学研究和控制无脊椎动物虫害。

谷氨酸是哺乳动物脑中主要的兴奋性神经递质。在过去的数十年中由于谷氨酸受体药理学的发展，因此在这方面取得了显著的令人高兴的进展，并认为需将其分成几个分科。属于外原兴奋剂 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 选择性作用的谷氨酸受体分科是热门研究课题，因为所述受体在多种神经病理学 (包括中风、癫痫和神经变性疾病，如阿尔茨海默氏疾病) 中起作用。当前有二类主要的 NMDA 受体拮抗剂，它们正积极推动临床应用药物的研究。第一类包括干扰谷氨酸与其受体位置结合的竞争性拮抗剂。该类化合物的特征在于是强极性化合物，如磷酸酯类化合物 AP7 和 AP5。竞争性拮抗剂的强带电荷

结构使得它们不能透过血/脑屏障，因此限制了它们治疗上的应用。第二类包括在与 *NMDA* 受体复合物有关的离子通道上阻止 *NMDA* 受体作用的非竞争性拮抗剂。所述化合物包括 *MK-801* 和苯环己哌啶 (*PCP*)。通过上述机理，该类化合物有效的拟精神病药作用是已知药物明显的不利条件。

根据由蜘蛛毒物中发现的新的谷氨酸拮抗剂，最近，对第三类拮抗剂进行了详细研究。美国专利申请系列号 554,311 (申请日期 1990 年 7 月 17 日) 和美国专利 5,037,846 (申请日期 1990 年 7 月 31 日) 公开了从 *Agelenopsis aperta* 毒物中分离出的对哺乳动物 *NMDA* 受体具有有效和特定拮抗作用的芳基胺类结构化合物。从 *Agelenopsis aperta* 毒物中分离出的上述芳基胺是由芳族酸与多胺片断通过酰胺键连接在一起的复合结构。在所述结构中，多胺片断中某些胺以 *N*-羟基胺或季铵盐形式官能化。芳基胺的化学结构不同于前述一般的竞争性药物 *AP5* 或 *AP7* 和非竞争性化合物 *MK-801*。例如，在前述美国专利 5,037,846 中公开了多胺 *AGEL416* 具有下述结构：

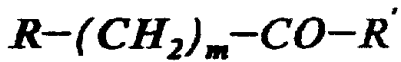


所述芳基胺类对 *NMDA* 拮抗作用的机制也不同于前述竞争性化合物 *MK-801* / *PCP* 类化合物。因此，蜘蛛毒物中的芳基胺提供了一类新的对 *NMDA* 受体具有拮抗作用的化合物。

揭示关于天然存在的化合物的好处是，现在可以应用除分离/纯化 (从 *Agelenopsis aperta* 的全部毒物中) 以外的方法得到上述化合物，因此可以合成非天然存在的、相同类型的类似

化合物。

本申请涉及一类下式合成的芳基多胺：



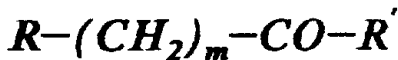
其中 R 为五~七元碳环系统或八~十一元碳环系统，或者为由 1 个或 1 个以上独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧基、 CF_3 、苯基、氨基、 $C_1\sim C_4$ 烷氨基和二 ($C_1\sim C_4$) 烷氨基取代基取代的上述任一碳环系统，

m 为零或 1

R' 为 $-[NH(CH_2)_n]_XNH_2$ ，各个 n 独立地为 2~5； X 为 1~

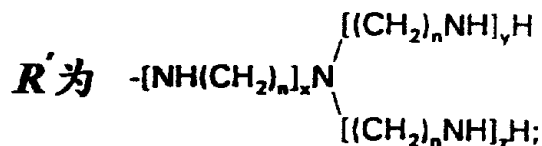
6.

本发明还涉及下式化合物或其药学上适用的酸加成盐，



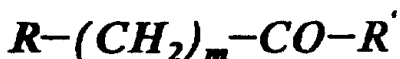
其中 R 为五~七元碳环系统或八~十一元碳环系统，或者为由 1 个或 1 个以上独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧基、 CF_3 、苯基、氨基、 $C_1\sim C_4$ 烷氨基和二 ($C_1\sim C_4$) 烷氨基取代基取代的上述任一碳环系统，

m 为零或 1，



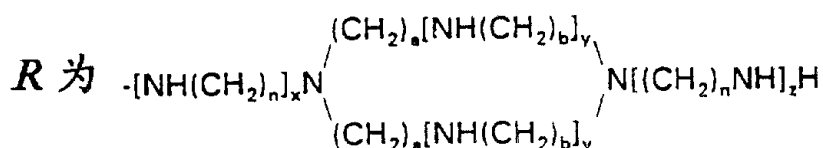
各个 n 独立地为 2~5； X 为零~4； Y 和 Z 各自独立地为 1~5；并且 X 与 Y 和 Z 中的较大的总和为 1~5。

此外，本申请还涉及下式化合物或其药学上适用的酸加成盐，



其中 R 为五~七元碳环系统或八~十一元碳环系统，或者为由 1 个或 1 个以上独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基、 CF_3 、苯基、氨基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氨基和二 ($C_1 \sim C_4$) 烷氨基取代基取代的上述任一碳环系统，

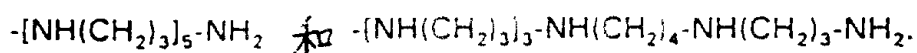
m 为零或 1，



这里各个 a 是相同的，并且为 2~5；各个 b 是相同的，并且为 2~5；各个 n 独立地为 2~5； X 为零~3；各个 Y 是相同的，并且为零或 1； Z 为零~3；并且 $X+Y+Z$ 为零~4。

本发明的碳环系统可以是饱和的、不饱和的或芳香族的，芳香族系统是较好的。关于单环系统，苯基是较好的。双环系统可以是稠合或桥环，九~十元的稠合系统是较好的，例如萘基或茚。在上述双环中，萘基是特别好的。

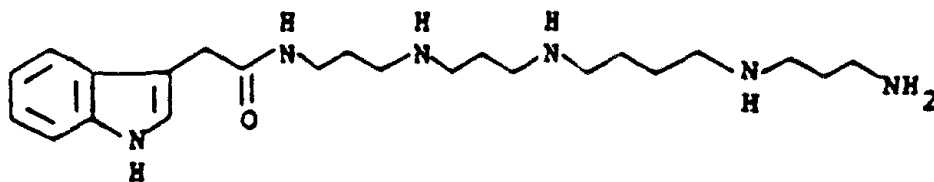
较好的 R' 基团是其中 X 为 4 或 5，并且各个 n 独立地为 3 或 4。特别好的 R' 基团是



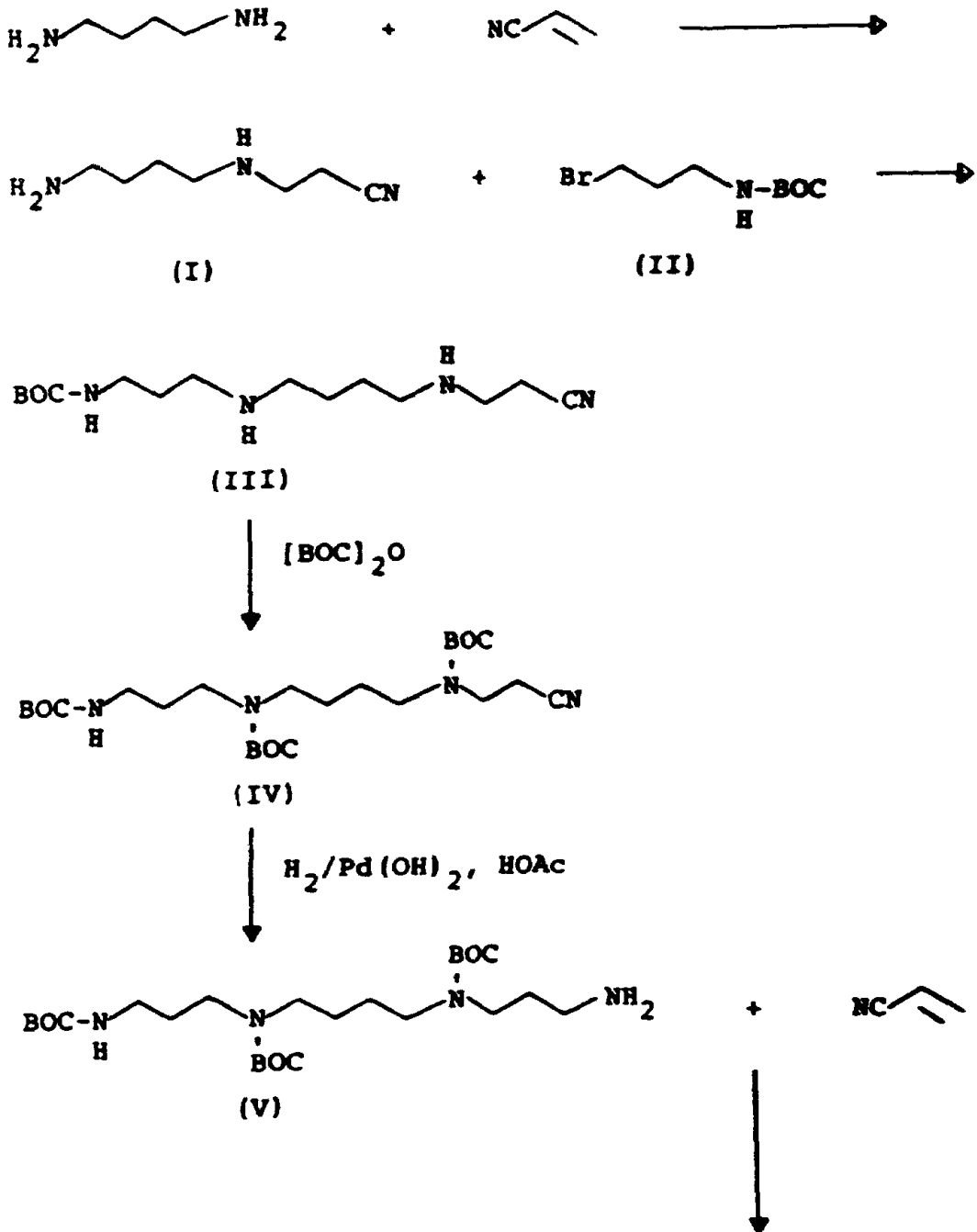
本发明的多胺及其药学上适用的盐是兴奋性氨基酸神经递质的拮抗剂。因此，该类多胺本身可用于拮抗所述兴奋性氨基酸神经递质。本发明的多胺也可用于控制无脊椎动物虫害及治疗由兴奋性氨基酸神经递质所传递的哺乳动物疾病和病症。该类多胺也可用作哺乳动物精神病治疗药物。

本发明还涉及含有上述多胺的药用组合物、服用上述多胺的方法以及制备该类多胺的方法。

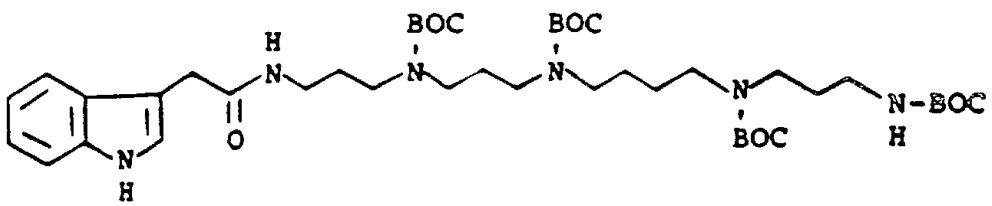
制备下式多胺的合成方法见以下反应式 A~C。



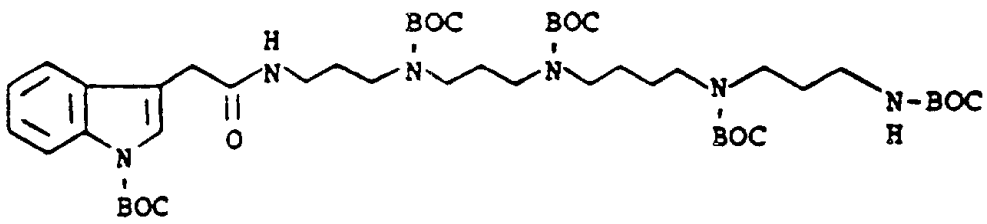
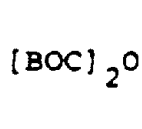
反应式 A



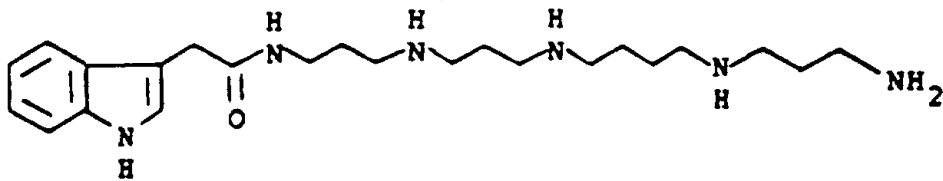
反应式 C



(X)



(XI)



(XII)

按照反应式 A, 多胺中间体化合物式 IV 由二氨基丁烷开始通过一系列步骤制得。制备反应路线 A 的中间体化合物式 VIII 合适的反应条件见实例 5, 步骤 1-7。反应路线 B 列示了制备中间体化合物式 IX 的方法。制备该中间体合适的反应条件见实例 5, 步骤 8。制备本发明的多胺化合物式 XII 的方法见反应路线 C。偶合中间体化合物式 VIII 和 IX 合适的反应条件以及下步制备式 XII 化合物合适的反应条件见实例 5, 步骤 1~11。

本发明的多胺可逆地拮抗兴奋性氨基酸神经递质, 该神经递质可影响细胞, 如多种有机体 (包括无脊椎动物和脊椎动物) 的神经系统细胞。本申请应用的术语脊椎动物意指包括哺乳动物。本申请应用的术语无脊椎动物意指包括例如昆虫、外寄生物和内寄生物。

本发明多胺类化合物拮抗兴奋性氨基酸神经递质的能力通过它们阻断新生大鼠小脑中由 *N*-甲基-*D* 天冬氨酸 (NMDA) 引起的 *cGMP* 升高的能力来表示, 其方法叙述如下。快速切除 10 只 8~14 日龄的 *Wistar* 大鼠小脑, 置于 4°C *Krebs* / 碳酸氢钠缓冲液中 (*PH*7.4), 然后用 *Mcllwain* 组织切片机 (*The Nickle Laboratory Engineering CO. Gomshall, Surrey, England*) 将其切成 0.5×0.5 毫米薄片。所得的小脑薄片移至温度为 37°C 的 100ml *Krebs* / 碳酸氢钠缓冲液中, 该缓冲液用 95:5 的 O_2 / CO_2 不断加以平衡。以这种方式将小脑薄片温育 90 分钟, 其间更换 3 次缓冲液。然后倒出缓冲液, 将组织进行离心 (3200 转 / 分, 1 分钟), 组织重悬于 20ml *Krebs* / 碳酸氢钠缓冲液中。从中取出 250 μ l 等分试样 (约相当于 2 毫克组织), 置于容量为 1.5ml 的离心管中。从贮备液吸出受试化合物

10 μ l, 加到这些离心管中。继之加入 10 μ l 2.5mM NMDA 溶液以启动反应。NMDA 终浓度为 100 μ M。对照管不加 NMDA。将离心管置于 37 $^{\circ}$ C 摇动水浴中温育 1 分钟, 然后加入 750 μ l 50mM Tris-HCl, 5mM EDTA 溶液, 以终止反应。立即将离心管移置沸水浴中 5 分钟。然后用功率水平定在 3 档的探针超声波器, 将每个离心管内容物作超声处理 15 秒。取出 10 μ l, 用 Lowry 方法 (*Anal. Biochem* 100: 201~220, 1979) 测定蛋白质浓度。然后将各管离心 (10,000g, 5 分钟), 取出上清液 100 μ l, 采用 New England Nuclear 公司 (*Boston, Massachusetts*) 生产的 cGMP RIA 检测试剂盒, 按厂家的方法测定环状 GMP (cGMP) 水平。结果以每毫克蛋白所产生的 cGMP pmol 数表达。

此外, 本发明多胺类化合物拮抗兴奋性氨基酸神经递质的能力, 通过它们阻断离解的小脑颗粒细胞中由 NMDA / 甘氨酸引起的胞液中游离 $[Ca^{2+}]$ 浓度增加来表示, 其方法叙述如下。用 8 日令大鼠小脑制备小脑颗粒细胞 (Wilkin, G.P. 等人; *Brain Res*: 115: 181-199, 1976)。正方形 (1cm²) Aclar (*Proplastics Inc.*, 5033 Industrial Ave., Wall, N.J., 07719) 用多聚-L-赖氨酸包衣, 并移入含 1 毫升 *Eagles Basal* 介质的 12 孔盘中。细胞被离解出来, 将含 6.25×10^6 个细胞的等分试样加到含有正方形 Aclar 的各孔中。涂布后 24 小时, 加入胞嘧啶- β -D-阿拉伯呋喃糖苷 (终浓度为 10 μ M)。培养后 6、7 和 8 天, 分别分析细胞的 Fura 2 含量。将粘附于正方形 Aclar 上的细胞移入含 1 毫升 2 μ M fura 2 / AM (*Molecular probes Inc.*, Eugene, OR 97402) 的 HEPES 缓冲液 (含 0.1% 牛血清白蛋

白, 0.1%葡萄糖, PH7.4, 无镁离子) 的 12 孔盘中。细胞在 37°C 培养 40 分钟; 移去含 *fura 2/AM* 的缓冲液, 再放入 1 毫升不含 *fura 2/AM* 的相同缓冲液。向石英比色杯中加入 2 毫升预温 37°C 的缓冲液。将在正方形 *Aclar* 上的细胞移入比色杯中, 比色杯插入恒温 (37°C) 的配置有磁力搅拌器的比色杯架内, 用荧光分类光度计 (*Biomedical Instrument Group, University of Pennsylvania*) 测量荧光强度。荧光信号稳定时间约 2 分钟。

在加入 50 μ M *NMDA* 和 1mM 甘氨酸后产生的胞液游离钙浓度增加, 以荧光增加表示。然后向比色杯中加入溶在磷酸盐缓冲生理盐水 (*PBS, PH7.4*) 中的适当浓度的受试化合物贮备溶液 5–20 μ l。采用 *Grynkiewicz, G.* 等人 (*J. Biol. Chem.* 260: 3440, 1985) 建立的方法进行荧光信号的校正和 *fura 2/AM* 溢出校正。每一试验结束时, 加入 35 μ M 伊屋诺霉素后测定最大荧光值 (*Fmax*), 继之加入 *EGTA* (12mM) 螯合钙后, 测定最小荧光值 (*Fmin*)。采用前述操作, 以加入目的化合物后荧光的减少为指标, 可以证明目的化合物拮抗兴奋性氨基酸神经递质的能力。

本发明的多胺本身可用于拮抗兴奋性氨基酸神经递质。因此, 本发明的多胺也可用于控制无脊椎动物虫害、治疗哺乳动物的兴奋性氨基酸神经递质传递的疾病和病症, 如中风、脑缺血、神经元退化病患 (如阿尔茨海默氏疾病和癫痫)。该类多胺还可以用作哺乳动物的精神病治疗药物。此外, 本发明的多胺还可用于研究细胞 (包括但不限于神经系统细胞) 生理学。

本发明多胺的药学上适用的盐也在本发明的范围之内。用

本技术领域专业人员熟知的方法可以得到所述的盐。例如，可以按照一般的方法制备本发明多胺的酸加成盐。本发明多胺的酸加成盐，如盐酸盐和三氟乙酸盐是较好的。本发明多胺的盐酸盐特别好。

当本发明多胺的药学上适用的盐给哺乳动物服用时，它可以单独地服用，或者按照一般的药用制剂配制方法将它与药学上适用的载体或稀释剂混合以药用组合物的形式服用。本发明多胺或其药学上适用的盐可以口服或非经胃肠道服用。非经胃肠道服用包括静脉注射、肌肉注射、腹膜内注射、皮下注射和局部给药。

对于口服本发明多胺或其药学上适用的盐，可以将化合物以例如片剂或胶囊剂的形式给药，或者以水溶液剂或混悬液剂形式给药。对于口服的片剂，通常应用的载体包括乳糖和玉米淀粉，并且通常加入润滑剂如硬脂酸镁。对于口服的胶囊剂，常用的稀释剂有乳糖和经干燥的玉米淀粉。对于口服应用的混悬液剂，是将有效成分与乳化剂和混悬剂混合。如果需要，可以加入某些甜味和/或芳香剂。

对于肌肉注射、腹膜内注射、皮下注射和静脉注射，通常制备有效成分的无菌溶液，并且应将该溶液剂的 *PH* 值适当地调节和缓冲。对于静脉注射，应当控制溶质的总浓度，以便使该制剂为等渗的。

当本发明的多胺或其盐用于人时，每天的剂量通常由有处方权的医生确定。但是本发明多胺的合适剂量为约 1-30 毫克/公斤/天。此外，本发明多胺的剂量可随患者的年龄、体重、各个患者的反应以及患者病症的严重程度以及服用的具体化合

物的效果而改变。因此，剂量超过以上所给出的剂量范围是可能的，并且这也属于本发明的范围。

当本发明多胺或其盐用于控制无脊椎动物虫害时，可以将所述化合物直接用于该无脊椎动物，或者将其提供给该无脊椎动物所在的环境。例如将本发明化合物以溶液剂喷雾在该无脊椎动物上。控制该无脊椎动物虫害所需的剂量可以随无脊椎动物和环境条件而改变，并可由应用该化合物的人员确定。

当本发明多胺或其盐用于细胞生理学研究时，可以按照本技术领域专业人员熟知的方法将该化合物用于细胞。例如，可以将该化合物以合适的生理缓冲液形式用于细胞。用于该研究的本发明化合物的合适浓度为 $100\mu\text{M}$ 。但是在该研究中所述化合物的浓度可以高于 $100\mu\text{M}$ 或低于 $100\mu\text{M}$ 。给予的化合物剂量可以按照熟知的方法由本技术领域的专业人员确定。

实例

实验方法的类型

(A) 用二-叔丁基焦碳酸酯保护仲胺

(B) 伯胺的氰乙基化作用

(C) 腈催化氢化为伯胺

(D) 形成酰胺键反应

(D₁) 二甲氨基丙基、乙基碳二亚胺 / 羟基苯并三唑

(D₂) 二环己基碳二亚胺 / 羟基苯并三唑

(D₃) 二甲氨基丙基、乙基碳二亚胺 / 羟基苯并三唑

/ 三乙胺

(D₄) 二环己基碳二亚胺 / 羟基琥珀酰亚胺

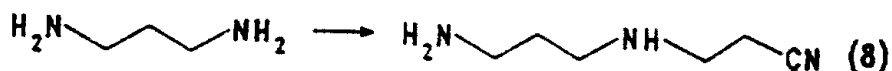
(E) 在二噁烷中用 HCl 脱去 *N*-Boc 作用物的保护基

(F) 用 TFA (三氟乙酸) 脱去 *N*-Boc 作用物的保护基

(G) 用 *N*-Boc-3-溴丙胺进行胺的烷基化

实例 1 制备 $H_2N[(CH_2)_3NH]_x$ 多胺侧链

步骤 1-方法 B

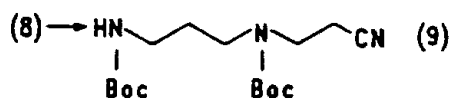


在搅拌下于 4°C 将 103 克 1,3-二氨基丙烷样品与 45 毫升 MeOH 化合。于 90 分钟内将丙烯腈 (100ml, 81 克, 1.1 当量) 经压力平衡加料漏斗滴加到溶液中。3 小时后, 取出 500 毫克并用 ^{13}C NMR 测定; 没有观察到 1,3-二氨基丙烷。含有产物氨基腈 8 的粗品在减压下蒸馏, 收集 3 份 100-125°C 温度范围的馏份; 全部的纯度足以与二叔丁基碳酸酯反应, 随后通过硅胶层析纯化。

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.67 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.54-2.43 (m, 4H), 2.28 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.37 (m, 2H, $J=6.7$ Hz), 1.05 (s, 3H);

^{13}C NMR (63.1 MHz, $CDCl_3$) δ 118.8, 46.9, 44.9, 40.2, 33.4, 18.5.

步骤 2-方法 A

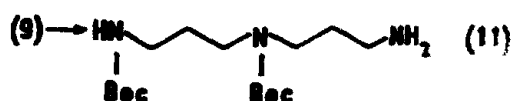


于 0°C 向氨基腈 8 (23 克, 0.18 摩尔) 的 500ml 二氯甲烷溶液中加入二叔丁基焦碳酸酯 (*di-tert-butyl dicarbonate*, 80 克, 0.36 摩尔, 2 当量)。反应混合物于室温下搅拌 16 小时, 并用另外的二叔丁基焦碳酸酯 (8 克, 0.036 摩尔) 处理。再搅拌另外的 4 小时后, 反应液用 1N KOH (2×60ml) 洗涤, 经 K_2CO_3 干燥、过滤并真空浓缩。产物经快速层析 (SiO_2 , 20→100% 乙酸乙酯己烷溶液) 纯化, 得到产物 *N*-Boc-腈 9, 为澄清的油状

物 (14克, 产率为 24%)。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 3.40 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 3.28 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.05 (bs, 2H), 2.63-2.46 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (63.1 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 155.1, 118.5, 80.7, 78.9, 45.7, 44.4, 43.4, 32.4, 28.3, 28.2.

步骤 3-方法 C



将 *N*-Boc 脒 9 (49 克, 0.4 摩尔)、1000ml 乙酸和 20 克 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$, 重量计) 置于 2.6L 帕尔振摇瓶中。振摇瓶充入氢气至 50 磅/英寸² 并振摇 4 小时。反应液用 0.47 μ 滤纸过滤, 并真空浓缩。残余物溶于 1.5L CH_2Cl_2 中, 用 1N KOH (2 \times 200ml) 洗涤。碱层用 CH_2Cl_2 (400ml) 萃取, 合并 CH_2Cl_2 层, 经 K_2CO_3 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 *N*-Boc 脒 11, 为澄清的无色油状物 (43 克, 产率 86%)。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 3.28-3.12 (m, 2H), 3.11-3.00(m, 4H), 2.64 (t, 2H, $J=7$ Hz), 1.65-1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (63.1 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 79.3, 78.5, 44.0, 43.4, 39.2, 32.3, 31.6, 28.5, 28.2.

步骤 4-方法 B

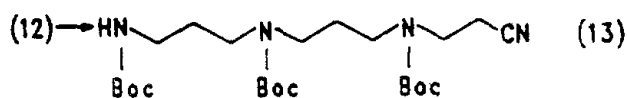


将 38 克 *N*-Boc 脒 11 (0.114 摩尔) 样品与 6.7 克丙烯腈 (0.126 摩尔, 1.1 当量) 的 60ml 甲醇溶液化合, 并搅拌 11 小时。除去溶剂, 得到 43 克 (产率 100%) 脒 12, 为澄清的无色油状物, 无需进一步纯即可应用。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 3.18 (bs, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.85 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.57 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 2.45 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 1.72-

1.53 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.38 (s, 9H); ^{13}C NMR (63.1 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 118.6, 79.6, 78.9, 46.3, 45.0, 43.9, 37.4, 28.8, 28.3, 18.6.

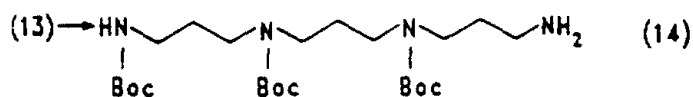
步骤 5-方法 A



于 0°C 将 43 克上面制备的脒 12 (0.114 摩尔) 样品与二叔丁基焦碳酸酯 (25.6 克, 0.120 摩尔, 1.05 当量) 和 350ml CH_2Cl_2 化合, 并搅拌 9 小时。薄层层析 (TLC) (EtOAc , KMnO_4) 显示无起始原料残留, 反应物按 *N*-Boc-脒 9 相同的方法纯化, 得到 *N*-Boc-脒 13, 为澄清的无色油状物 (34 克, 产率 63%)。

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.39-2.97 (m, 8H), 2.68-2.46 (2, 2H), 1.82-1.56 (m, 4H), 1.44 (s, 18H), 1.87 (s, 9H); ^{13}C NMR (75.7 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 80.5, 79.7, 78.9, 46.5, 44.5, 43.9, 37.6, 28.4, 28.3, 16.9.

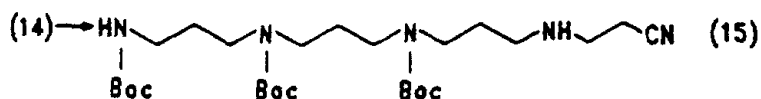
步骤 6-方法 C



按 *N*-Boc-脒 9 制备 *N*-Boc-胺 11 的方法, 由 *N*-Boc-脒 13 制备 *N*-Boc-胺 14, 产率为 99% (30 克)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.32-2.94 (m, 10H), 2.62 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 1.76-1.52 (m, 6H), 1.39 (s, 18H), 1.37 (s, 9H), 1.25 (s, 2H); ^{13}C NMR (63.1 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 79.5, 79.3, 45.5-43.7, 39.1, 37.3, 32.3, 28.3.

步骤 7-方法 B



按 *N*-Boc-胺 11 制备腈 12 的方法, 由 *N*-Boc-胺 14 制备腈 15, 产率为 90%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.29-3.02 (m, 14H), 2.86 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 2.57 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.46 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.72-1.57 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.39 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.7 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 155.0, 118.7, 79.6, 79.5, 46.7-46.0, 45.2-43.3, 38.0-36.9, 28.4, 18.7. 腈 15 与腈 12 的 $^{13}\text{C NMR}$ 谱(300 MHz, CDCl_3)特征一致.

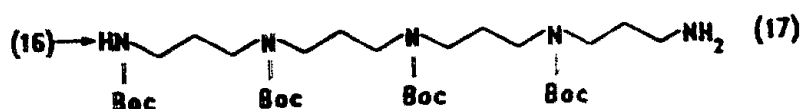
步骤 8-方法 A



按腈 12 制备 *N*-Boc-腈 13 的方法, 由腈 15 制备 *N*-Boc-腈 16, 为澄清的无色油状物 (30 克, 产率 87%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.36 (t, 2H, $J=6$ Hz), 3.18-2.90 (m, 14H), 2.57-2.42 (m, 2H), 1.72-1.48 (m, 6H), 1.40-1.28 (m, 27H).

步骤 9-方法 C



N-Boc-腈 9 制备 *N*-Boc-胺 11 的方法, 由 *N*-Boc-腈 16 制备 *N*-Boc-胺 17, 产率为 74% (2.61 克).

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 3.39-2.97 (m, 14H), 2.63 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.80-1.53 (m, 8H), 1.39 (s, 27H), 1.38 (s, 9H), 1.23 9 (s, 2H).

步骤 10-方法 B



按 *N*-Boc-胺 11 制备腈 12 的方法由 *N*-Boc-胺 17 制备腈

18. 产率为 91% (19 克), 并且无需进一步纯化即可应用。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.24-2.94 (m, 14H), 2.87 (t, 2H, $J=6$ Hz), 2.57 (t, 2H, $J=6$ Hz), 2.47 (t, 2H, $J=6$ Hz), 1.74-1.54 (m, 8H), 1.45-1.36 (m, 36H).

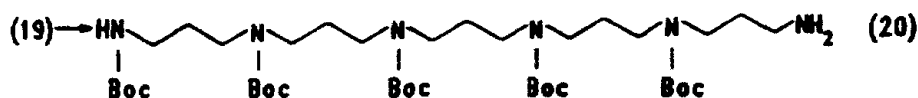
步骤 11-方法 A



按腈 12 制备 *N*-Boc-腈 13 的方法, 由腈 18 制备 *N*-Boc-腈 19 (16 克, 产率 74%)。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 3.43 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.28-3.02 (m, 16H), 2.62-2.50 (m, 2H), 1.80-1.56 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.41 (s, 18H), 1.39 (s, 9H).

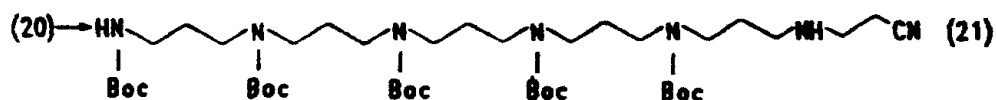
步骤 12-方法 C



按 *N*-Boc-腈 9 制备 *N*-Boc-胺 11 的方法, 由 *N*-Boc-腈 19 制备 *N*-Boc-胺 20 (17 克, 产率 99%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.24-2.95 (m, 18H), 2.6 (t, 2H, $J=6$ Hz), 1.72-1.52 (m, 10H), 1.42-1.32 (m, 45H).

步骤 13-方法 B



按 *N*-Boc-胺 11 制备腈 12 的方法, 由 *N*-Boc-胺 20 制备腈 21, 产率为 99%。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 3.32-3.03 (m, 16H), 2.91 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 2.61 (t, 2H, $J=6$ Hz), 2.51 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.82-1.57 (m, 10H), 1.44 (s, 36H), 1.43 (s, 9H).

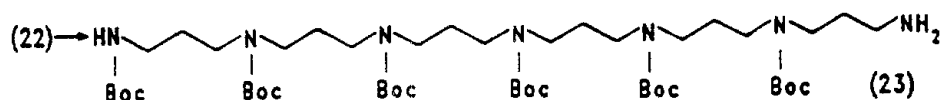
步骤 14-方法 A



按腈 12 制备 *N*-Boc-腈 13 的方法, 由腈 21 制备 *N*-Boc-腈 22, 产率为 99%。

3.45 ppm (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.26-3.02 (m, 18H), 2.65-2.53 (m, 2H), 1.79-1.55 (m, 10H), 1.43 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.41 (s, 18H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C NMR { ^1H } (250 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 79.3, 44.7, 28.3, 28.3, 28.2.

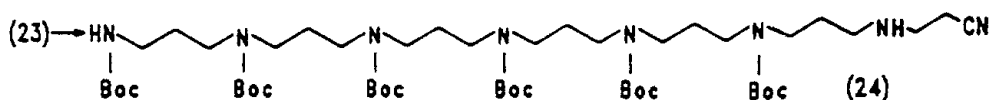
步骤 15-方法 C



按 *N*-Boc-腈 9 制备 *N*-Boc-胺 11 的方法, 由 *N*-Boc-腈 22 制备 *N*-Boc-胺 23 (8 克, 产率 99%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.32-2.98 (m, 22H), 2.65 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.78-1.53 (m, 12H), 1.41 (s, 54H), 1.40 (s, 9H).

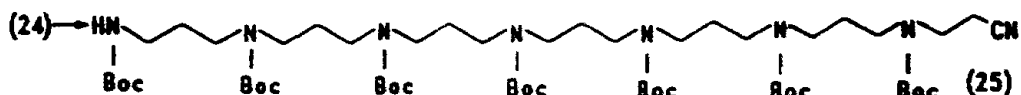
步骤 16-方法 B



按 *N*-Boc-胺 11 制备腈 12 的方法, 由 *N*-Boc-胺 23 制备腈 24, 产率为 99%。

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 3.32-.304 (m, 22H), 2.90 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 2.61 (t, 2H, $J \approx 6$ Hz), 2.53 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 1.82-1.57 (m, 12H), 1.44 (s, 45H), 1.43 (s, 9H).

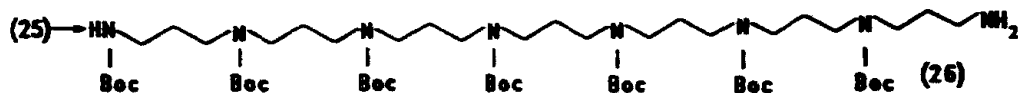
步骤 17-方法 A



按腈 12 制备 *N*-Boc-腈 13 的方法, 由腈 24 制备 *N*-Boc-腈 25 (5.5 克, 产率 74%)。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 3.40-2.97 (m, 24H), 2.66-2.51 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 12H), 1.54-1.30 (s, 63H).

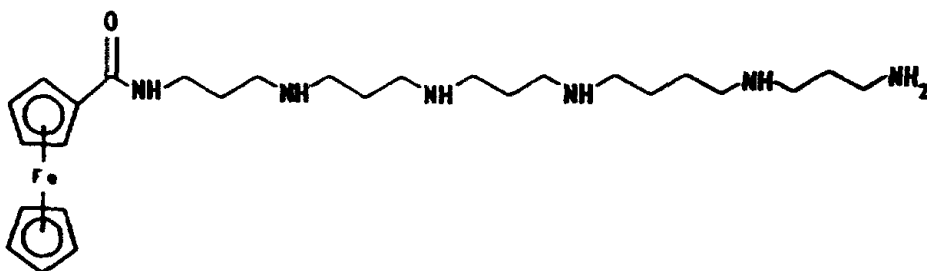
步骤 18-方法 C



按 *N*-Boc-腈 9 制备 *N*-Boc-胺 11 的方法, 由 *N*-Boc-腈 25 制备 *N*-Boc-胺 26 (5.01 克, 产率 91%)。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 3.30-2.97 (m, 26H), 2.60 (t, 2H, $J=6$ Hz), 1.81 1.57 (m, 14H), 1.53-1.28 (m, 63H). $^{13}\text{C NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 79.3, 44.7, 28.7, 28.4, 27.5.

实例 2



步骤 1, 酰胺键的形成-方法 D1

在搅拌和干燥的 N_2 气流下, 将 0.19 克二茂铁羧酸 (0.82 毫摩尔, 1.1 当量)、0.12 克羟基苯并三唑 (0.89 毫摩尔, 1.2 当量)、0.17 克 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (盐酸盐, 0.90 毫摩尔, 1.2 当量) 和 10ml CH_2Cl_2 置于 50ml 单颈 RBF 中进行化合。30 分钟后, 向溶液中加入 0.61 克 *N*-Boc-胺

27 (0.75 毫摩尔, 1.0 当量, 见实例 5a 的制备)。2 小时后 TLC (2× MeOH, I₂) 显示 *N*-Boc-胺已消耗完。反应液用 EtOAc 稀释到 400ml, 并依次用 PH4 的缓冲液 (2× 25ml)、25ml H₂O、1N KOH (2× 25ml)、25ml H₂O 和 50ml 盐水洗涤。EtOAc 层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤、并除去溶剂, 得到 712 毫克 (93%) 产物, 为橙色油状物。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (s, 2H), 4.32 (t, 2H, J=1.8 Hz), 4.19 (s, 5H), 3.45-3.04 (m, 20H), 1.83-1.59 (m, 12H), 1.50 (s, 9H), 1.45 (s, 18H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

步骤 2, 多胺脱去保护-方法 F

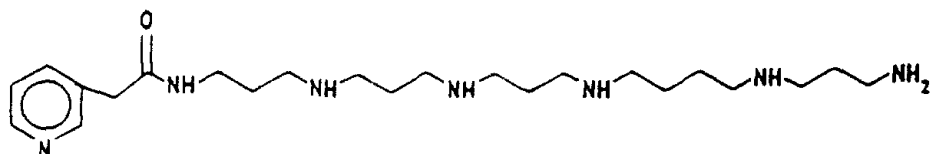
于 0°C 在 100ml 单颈 RBF 中用干燥的 N₂ 鼓泡气流 (通过聚四氟乙烯管) 将三氟乙酸 (30ml) 脱气。将上面步骤 1 的二茂铁氨四酰基多胺 (712 毫克, 0.69 毫摩尔) 溶于 2ml CH₂Cl₂ 中, 并加到搅拌的 TFA 中, 用 3× 2ml CH₂Cl₂ 漂洗。30 分钟后, 移去冰浴; 再经另外的 30 分钟后, 在减压下除去溶剂, 然后通过高真空浓缩。残余的淡红棕色油物与 Et₂O (3× 30ml) 一起研磨, 生成黄色固体, 并且在氨气压力下收集在多孔的“B”烧结板上。固体用乙醚漂洗, 残余的乙醚用氨气压驱除, 得到 690 毫克固体产物 (产率 93%)。

¹H NMR (DMSO) δ 4.71 (t, 2H, J=1.73 Hz), 4.38 (t, 2H, J≈2 Hz), 4.15 (s, 5H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.03-2.81 (m, 18H), 2.04-1.72 (m, 8H), 1.61-1.50 (m, 4H); ¹³C NMR (250 MHz, D₂O) 177.3, 78.5, 76.1, 74.3, 49.7, 48.1, 47.3., 47.2, 47.1, 39.3, 38.8, 28.5, 26.5, 25.5, 25.4. HPLC 纯度 (不小于) 96.08%; Novapak C¹⁸ 柱, 在 60 分钟内用 5-40%CH₃CN / 2% / T·H₂O 洗脱, 于 230nm 处检测, 洗脱时间: 23.2 分钟。HRMS (FAB): (M+H), C₂₇H₄₈N₆O,

计算值: 529.3328845

实测值: 529.33172

实例 3



步骤 1, 酰胺键的形成-方法 D3

将 2-吡啶基乙酸盐酸盐 (0.105 克, 0.60 毫摩尔, 1.0 当量) 与 0.16ml TEA (1.15 毫摩尔, 2 当量) 和 4 毫升 CH_2Cl_2 化合。10 分钟后, 加入 DEC (0.12 克, 0.62 毫摩尔, 1.0 当量) 和 0.09 克 HOBt (0.66 毫摩尔, 1.1 当量), 并将混合物搅拌 2 小时。加入 *N*-Boc-胺 27 (0.44 克, 0.54 毫摩尔, 0.9 当量), 反应液再搅拌 10 小时。TLC ($2 \times MeOH$, I_2) 显示 *N*-Boc-胺已消耗完。反应液用 EtOAc 稀释至 400ml, 依次用 1N KOH (40ml)、盐水 (50ml) 洗涤, 并经 $MgSO_4$ 干燥, 将 EtOAc 溶液过滤, 除去溶剂, 得到 0.4 克澄清的绿色油状物。粗品经 10 克硅胶 (用 EtOAc 调成浆状) 层析, 以 EtOAc 为洗脱剂。合并合适的馏分, 除去溶剂, 得到 0.20 克 (产率 40%) 澄清的淡绿色油状物。

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59-8.52 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.62-7.49 (m, 1H), 7.37 (d, 1H, $J=8$ Hz), 3.78 (s, 2H), 3.31-3.02 (m, 20H), 1.80-1.56 (m, 12H), 1.56-1.34 (m, 45H).

步骤 2, 多胺脱去保护-方法 F

于室温在 100ml 单颈 RBF 中用干燥的 N_2 鼓泡气流 (通过聚四氟乙烯管) 将三氟乙酸 (30ml) 连续脱气。将上面步骤 1 的 2-吡啶基乙酰胺 (180 毫克) 溶于 2ml CH_2Cl_2 中, 并加到搅拌的三氟乙酸 (TFA) 中。1 小时后, 在减压下除去溶剂, 残余物置于高真空下浓缩。残余物与乙醚 ($3 \times 30ml$) 一起研磨, 形成

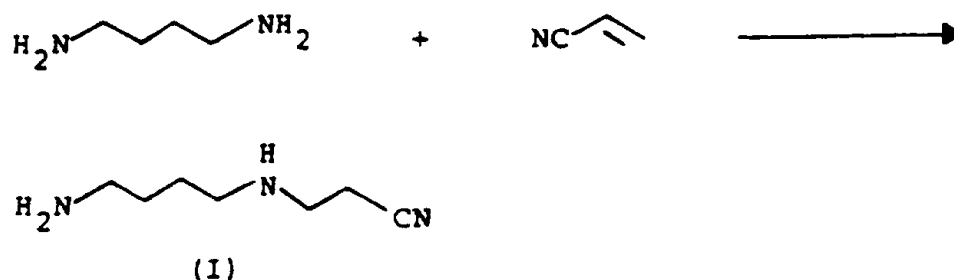
步骤 2, 多胺脱去保护-方法 F

于 0°C 用连续的 N_2 鼓泡气流 (通过聚四氟乙烯管) 将三氟乙酸 (30ml) 脱气。将上面步骤 1 干燥粉末状的联苯基乙酰胺 (150 毫克, 0.15 毫摩尔) 加到搅拌的 TFA 中。40 分钟后移去冰浴; 再经 20 分种后在减压下除去溶剂, 然后经高真空浓缩。2 小时后, 将生成的褐色油状物与 Et_2O ($3 \times 30ml$) 一起研磨; 形成白色固体, 在氮气压下收集于多孔“C”烧结板上。将固体溶于水, 经由烧结板洗涤, 并冷冻干燥, 得到 136 毫克 (产率 99%) 产物, 为白色固体。

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.62-7.56 (m, 5H), 7.4 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.38-7.31 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.13 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 3.02-2.80 (m, 18H), 2.00-1.54 (m, 12H).

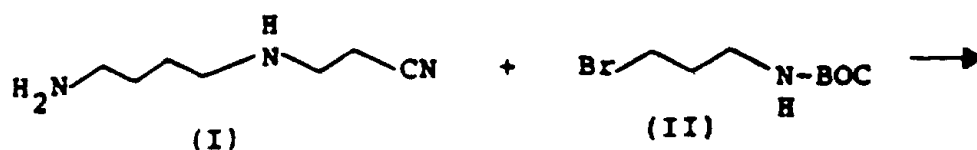
实例 5 1H-吡啶-3-乙酰胺-N- (16-氨基-4, 8, 13-三氮十六烷-1-基

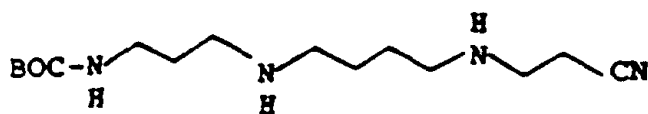
步骤 1



按 Yamamoto, Hisashi (*J. Am. Chem. Soc.* 103:6133-6136 (1981)) 发表的方法, 用二氨基丁烷和丙烯腈制备式 1 化合物

步骤 2



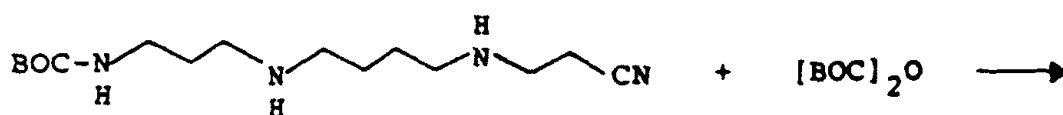


(III)

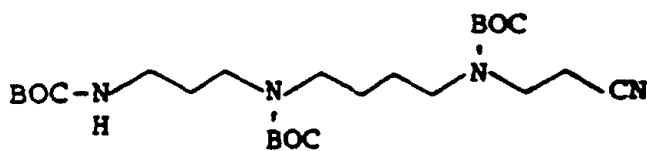
在氨气流下向 *N*-氰乙基-1, 4-二氨基丁烷 (6.44 克, 0.0457 摩尔) 的乙腈 (200ml) 溶液中加入 *KF*/硅藻土 (11 克), 随后于 7 小时内滴加 *N*-(叔丁氧基羰基)-3-溴丙胺 (10.87 克, 0.0457 摩尔)。反应液于室温下搅拌 16 小时, 然后加热至 70°C, 保持 24 小时。将反应液冷却、过滤并真空浓缩。残余物溶于 CH_2Cl_2 (200ml) 中, 用 1*N* *NaOH* (100ml) 洗涤、干燥、并真空浓缩, 得到粗品, 该粗品经硅胶层析 (用 9:1 CH_2Cl_2 /*MeOH*), 得到 3.32 克胺 III。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.19-1.59 (m, 17H), 2.42 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.44-2.58 (m, 6H), 2.82 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.08 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 18.68, 27.70, 27.74, 28.42, 29.94, 39.16, 45.03, 47.68, 48.99, 49.65, 78.78, 118.75, 156.11; HR FABMS 实例值 (M + H) $m/z = 299.2434$, $C_{15}H_{31}N_4O_2$ (计算值 299.2447)。

步骤 3



(III)



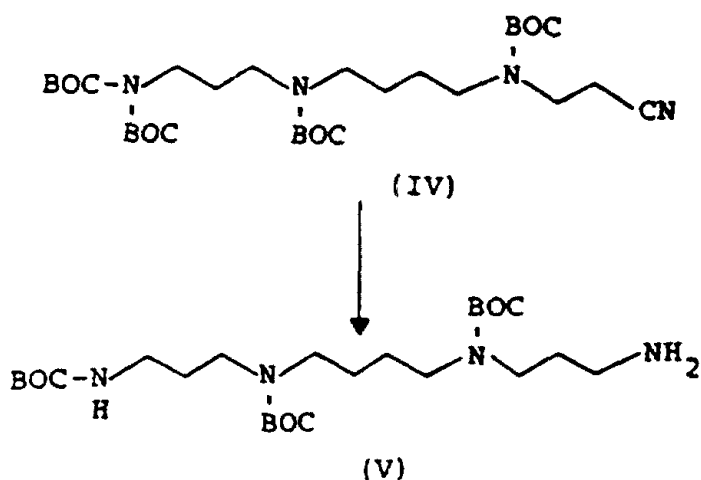
(IV)

在氨气流下, 将按以上步骤 2. 所述制得的 4.7 克 (15.8 毫摩尔) 式 III 化合物溶于 150ml 二氯甲烷中。然后加入 7.56 克

(34.7 毫摩尔) 二叔丁基焦碳酸酯, 反应混合物于室温下搅拌过夜。接着将混合物真空浓缩, 并经 400 克硅胶层析, 用 50: 50 乙酸乙酯/己烷溶剂洗脱。馏分通过 TLC 监测 (50: 50 乙酸乙酯/己烷)。将含式 IV 产物的反应液合并, 并真空浓缩, 得到 7.9 克产物, 为油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.59 (m, 33H), 2.55 (m, 2H), 3.01-3.37 (m, 8H), 3.39 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 5.25 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 17.21, 25.73, 25.94, 28.22, 28.24, 28.27, 37.91, 43.78, 44.24, 46.60, 47.95, 78.96, 79.57, 80.44, 155.01, 155.75, 155.98; HR FABMS 实测值 (M + H) $m/z = 499.3501$, $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_6$ (计算值 499.3496)。

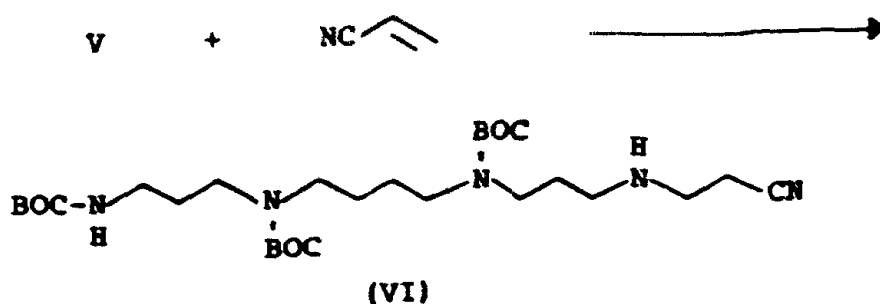
步骤 4



在氮气流下, 向 125ml 乙酸中加入按以上步骤 3 所述制得的 7.85 克 (15.8 毫摩尔) 式 IV 化合物和 6.5 克 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{碳}$ 。混合物于 50 磅/英寸² 压力下氢化 2 小时。滤除催化剂, 滤饼用乙酸洗涤。浓缩滤液, 并溶于 250ml 二氯甲烷中, 用 100 毫升 1N NaOH 洗涤 2 次, 并经 K_2CO_3 干燥。将溶液过滤, 并真空浓缩滤液, 得到 7.8 克式 V 化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24-1.59 (m, 35H), 2.14 (s, 2H), 2.61 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.98-3.14 (m, 10H), 5.22 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 25.89, 28.42, 31.38, 32.36, 37.55, 38.95, 43.95, 46.65, 79.34, 79.48, 155.65, 156.03; HR FABMS 实例值 (M + H) $m/z=503.3804$, $\text{C}_{25}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_6$ (计算值 $m/z=503.3809$).

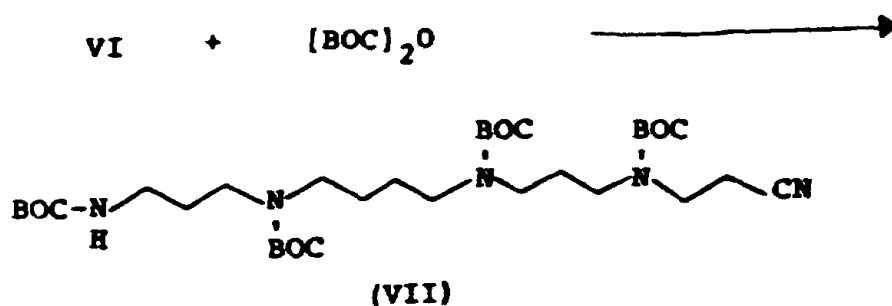
步骤 5



在氨气流下，将按以上步骤 4 所述制得的 7.15 克 (14.2 毫摩尔) 式 V 化合物溶于 150ml 甲醇中。然后加入 1.03ml (15.6 毫摩尔) 丙烯腈，反应液于室温下搅拌 72 小时。将反应混合物浓缩，重新从二氯甲烷中浓缩 3 次并在真空下除去溶剂，得到 7.65 克式 V 产物，为油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 -1.73 (m, 36H), 2.44 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.00-3.16 (m, 10H), 5. (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 18.64, 25.84, 28.09, 28.43, 28.74, 37.84, 44.18, 44.68, 45.14, 46.29, 46.73, 46.85, 49.70, 78.90, 79.29, 79.46, 118.52, 155.84, 155.98; HR FABMS 实例值 (M + H) $m/z=556.4064$, $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{N}_5\text{O}_6$ (计算值 $m/z=556.4074$).

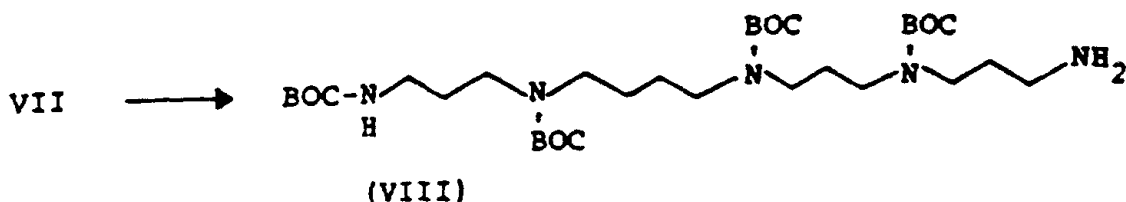
步骤 6



在氮气流下，将按以上步骤 5 所述制得的 6.45 克 (11.6 毫摩尔) 式 VI 化合物溶于 125ml 二氯甲烷中。向该溶液中加入 2.6 克 (12 毫摩尔) 二叔丁基焦碳酸酯，反应混合物于室温下搅拌过夜。随后将混合物真空浓缩，并经 400 克硅胶层析，用 50: 50 乙酸乙酯 / 己烷洗脱。合并含产物的馏分并浓缩，得到 6.6 克式 VIII 产物，为油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26-1.73 (m, 44H), 3.03-3.24 (m, 14H), 3.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.25 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 17.20, 25.88, 27.83, 28.12, 28.35, 28.45, 28.77, 37.87, 43.91, 44.20, 44.77, 46.27, 46.88, 78.94, 79.42, 79.50, 80.54, 117.91, 154.96, 155.44, 155.74, 155.99; HR FABMS 实例值 ($M + H$) $m/z = 656.4579$, $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{N}_5\text{O}_8$ (计算值 $m/z = 656.4598$).

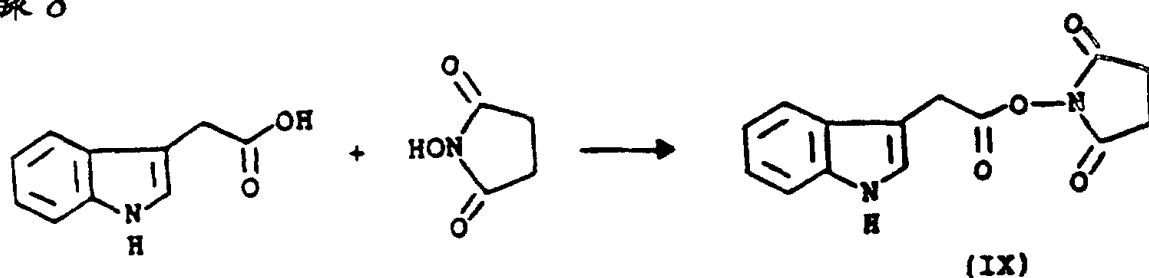
步骤 7



在氮气流中，向 150ml 乙酸中加入按以上步骤 6 所述制得的 6.6 克 (10.1 毫摩尔) 式 VII 化合物和 6 克 $\text{Pd}(\text{OH})_2 / \text{碳}$ 。混合物于 50 磅 / 英寸² 压力下氢化 2 小时。滤除催化剂，滤饼用乙酸充分洗涤。浓缩滤液，并溶于 200ml 二氯甲烷中，用 100ml 1N NaOH 洗涤 2 次，并经 K_2CO_3 干燥。将溶液过滤，并真空浓缩滤液，得到 6.5 克式 VIII 化合物。

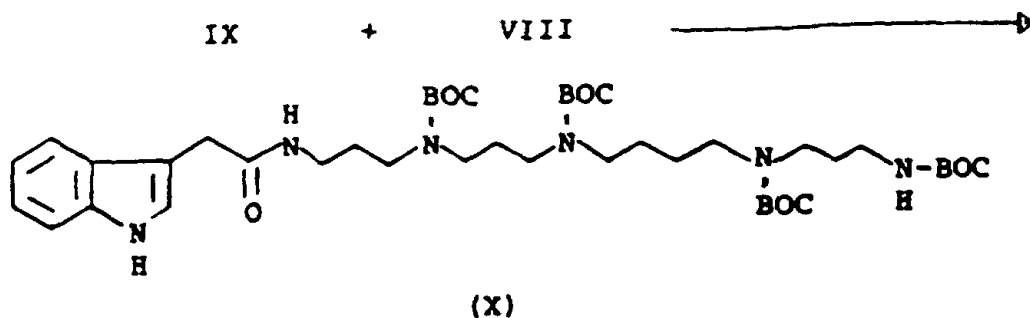
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.28-1.71 (m, 46H), 2.16 (br s, 2H), 2.65 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.01-3.18 (m, 14H), 5.24 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 25.85, 27.66, 28.45, 28.76, 39.10, 44.21, 44.91, 46.80, 79.27, 79.46, 155.41, 155.67, 155.99; HR FABMS 实例值 ($M + H$) $m/z = 660.4914$, $\text{C}_{33}\text{H}_{66}\text{N}_5\text{O}_8$ (计算值 660.4911).

步骤 8



在氮气流下，将 1.75 克 (10 毫摩尔) 吲哚乙酸、1.15 克 (10 毫摩尔) *N*-羟基琥珀酰亚胺和 2.06 克 (10 毫摩尔) 二环己基碳二亚胺加到 75ml 四氢呋喃中。反应混合物于室温下搅拌，约 5 分钟后形成沉淀。约 1.5 小时后过滤沉淀，滤饼用 75ml 四氢呋喃洗涤，滤饼经空气干燥，得到 1.84 克。将合并的滤液浓缩，并溶于乙酸乙酯中，过滤，并用乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液，得到泡沫状物。该泡沫状物与 75ml 乙醚一起研磨，得到硬胶状物。然后相继加入约 30ml 乙酸乙酯和乙醚。过滤分离出固体，用乙醚洗涤，在氮气下干燥，得到 1.74 克式 IX 产物。同时发现，母液用石油醚处理可以获得另外的 0.47 克产物。

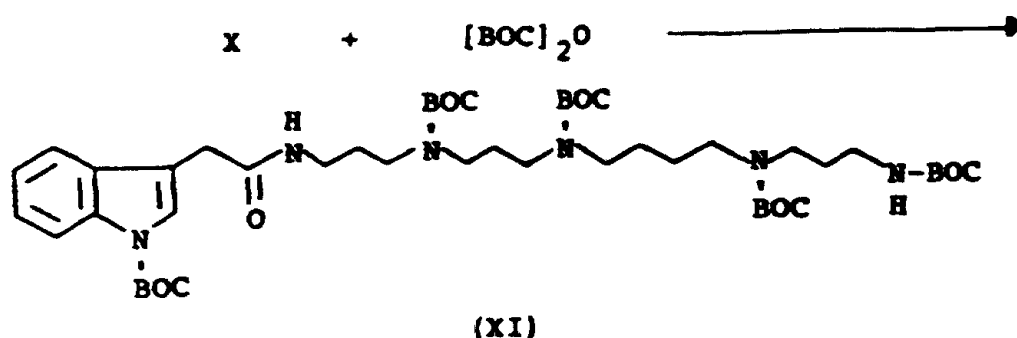
步骤 9



在氮气流和搅拌下，将按以上步骤 7 所述制得的 0.33 克 (5 毫摩尔) 式 VIII 化合物溶于 10ml 二氯甲烷中，然后加入按以上步骤 8 所述制得的 0.136 克 (5 毫摩尔) 式 IX 化合物。反应液于室温下搅拌过夜。然后用二氯甲烷将反应混合物稀释到

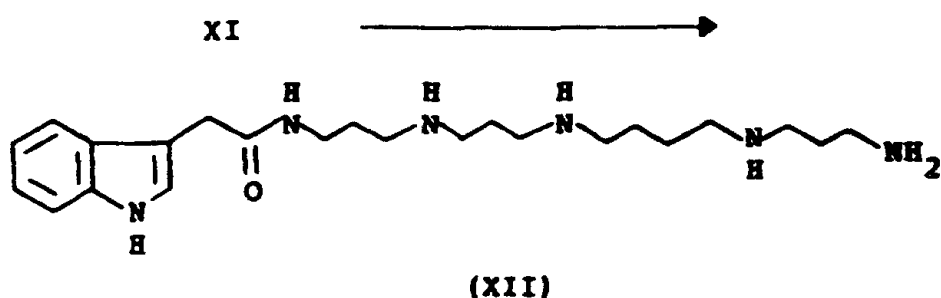
35ml, 用 10ml 0.5N NaOH 洗涤, 经 K_2CO_3 干燥并浓缩。浓缩液经硅胶层析, 用 4: 1 乙酸乙酯 / 己烷洗脱。将含产物的馏分浓缩, 得到 0.37 克含式 X 产物并带有一些乙酸乙酯的白色泡沫状物。

步骤 10



在氨气流下, 将按以上步骤 9 所述制得的 0.37 克 (0.45 毫摩尔) 式 X 化合物溶于 10ml 二氯甲烷中。然后相继加入 0.218 克 (1 毫摩尔) 二叔丁基焦碳酸酯和 12ml (0.1 毫摩尔) 4-(N,N-二甲氨基) 吡啶。反应液于室温搅拌 1 小时, 然后静置过夜。反应混合物经硅胶层析, 用 4: 1 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 浓缩含产物的馏分, 得到 0.32 克式 XI 产物, 为白色泡沫状物。

步骤 11



在氨气流下, 将按以上步骤 10 所述制得的 0.32 克 (0.35 毫摩尔) 式 XI 化合物加到 15ml 三氟乙酸中, 并搅拌 15 分钟。然后将反应混合物真空浓缩, 并与乙醚一起研磨, 得到 0.30 克产

原料，按方法 *D1* 和方法 *F* 制备具有 $R(CH_2)_mCO[NH(CH_2)_3]_3NH_2 \cdot 5TFA$ 结构的化合物。

实例	<i>m</i>	<i>R</i>
6	0	二茂铁
7	1	3-吲哚

实例 8-29

用多胺 27 和合适的 *R*-乙酸或羧酸为起始原料，按以下方法制备具有以下结构的化合物。

$R(CH_2)_mCO[NH(CH_2)_3]_3NH(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2 \cdot 5HCl$ (方法 *E*) 或

$R(CH_2)_mCO[NH(CH_2)_3]_3NH(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2 \cdot 5TFA$ (方法 *F*)

实例	<i>m</i>	<i>R</i>	方法
8	0	二茂铁	<i>D1</i> 后用 <i>F</i> ,
9	0	2-吡啶	<i>D3</i> 后用 <i>F</i> ,
10	0	3-吡啶	<i>D3</i> 后用 <i>F</i> ,
11	0	4-吡啶	<i>D3</i> 后用 <i>F</i> ,
12	1	2-吡啶	<i>D3</i> 后用 <i>F</i> ,
13	1	3-吡啶	<i>D3</i> 后用 <i>F</i> ,
14	1	4-吡啶	<i>D3</i> 后用 <i>F</i> ,
15	0	2-喹啉	<i>D1</i> 后用 <i>F</i> ,
16	0	3-喹啉	<i>D2</i> 后用 <i>F</i> ,
17	1	3-吲哚	<i>D1</i> 后用 <i>E</i> ,
18	1	3-(5-羟基吲哚)	<i>D2</i> 后用 <i>F</i> ,
19	1	3-(4-羟基吲哚)	<i>D2</i> 后用 <i>E</i> ,

20	1	3-(5-溴吡啶)	D2 后用 F,
21	1	3-(4-氟吡啶)	D2 后用 F,
22	0	2-(5-氟吡啶)	D2 后用 F,
23	1	2-(5-氟吡啶)	D2 后用 F,
24	1	3-(5-甲氧基吡啶)	D2 后用 F,
25	0	2-喹恶啉	D2 后用 F,
26	0	氢醌	D2 后用 F,
27	0	4-间苯二酚	D2 后用 F,
28	1	对联苯	D4 后用 F,
29	1	2-萘	D2 后用 F,

实例 30 和 31

用多胺 17 和合适的 R-乙酸或羧酸为起始原料, 按方法 D1 和 F 制备具有 $R(CH_2)_mCO[NH(CH_2)_3]_4NH_2 \cdot 4TFA$ 结构的化合物。

实例	<i>m</i>	R
30	0	二茂铁
31	1	3-吡啶

实例 32 和 33

用多胺 14 和合适的 R-乙酸或羧酸为起始原料, 按方法 D1 然后用方法 F 制备具有 $R(CH_2)_mCO[NH(CH_2)_3]_3NH_2 \cdot 3TFA$ 结构的化合物。

实例	<i>m</i>	R
32	0	二茂铁
33	1	3-吡啶

实例 34 和 35

用多胺 11 和合适的 *R*-乙酸或羧酸为起始原料, 按方法 *D1* 然后用方法 *F* 制备具有 $R(CH_2)_mCO[NH(CH_2)_3]_2NH_2 \cdot 2TFA$ 结构的化合物。

实例	<i>m</i>	<i>R</i>
34	0	二茂铁
35	1	3-吡啶

实例 36 和 37

用多胺 7 和合适的 *R*-乙酸或羧酸为起始原料, 按方法 *D1* 和 *F* 制备具有 $R(CH_2)_mCONH(CH_2)_3NH_2 \cdot TFA$ 结构的化合物。

实例	<i>m</i>	<i>R</i>
36	0	二茂铁
37	1	3-吡啶

实例 38 和 39

用多胺 23 和合适的 *R*-乙酸或羧酸为起始原料, 按方法 *D1* 和 *F* 制备具有 $R(CH_2)_mCO[NH(CH_2)_3]_6NH_2 \cdot 6TFA$ 结构的化合物。

实例	<i>m</i>	<i>R</i>
38	0	二茂铁
39	1	3-吡啶

实例 40 和 41

用多胺 26 和合适的 *R*-乙酸或羧酸为起始原料, 按方法 *D1* 和 *F* 制备具有 $R(CH_2)_mCO[NH(CH_2)_3]_7NH_2 \cdot 7TFA$ 结构的化合物。

实例	<i>m</i>	<i>R</i>
----	----------	----------

40	0	二茂铁
41	1	3-吲哚

制备方法 A

在氮气流下，将 34.5 克 (157.6 毫摩尔) 3-溴丙胺·HBr 的 600ml *N,N*-二甲基甲酰胺溶液搅拌。向该溶液中相继加入 34.4 克 (157.6 毫摩尔) 二叔丁基焦碳酸酯和 32.3ml (236 毫摩尔) 三乙胺。立即形成沉淀。将反应物搅拌过夜。然后反应混合物用乙酸乙酯稀释至 1.5L，用 500 IN HCl 洗涤 1 次，用 500ml 水洗涤 3 次，用盐水洗涤 1 次，并经 Na_2SO_4 干燥。浓缩后，产物经 800 克硅胶层析，用 4:1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱，馏分通过 TLC (己烷 / 乙酸乙酯， $\text{KMnO}_4 / \text{I}_2$) 监测。将含产物的馏分合并，在真空下浓缩，用 50ml 二氯甲烷洗涤 2 次，并通过高真空浓缩纯化，得到 25.8 克该步制备方法的产物。