



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94106799.8

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

C07D241/04

[43]公开日 1995年2月8日

[22]申请日 94.6.17

[30]优先权

[32]93.6.17 [33]JP[31]146136/93

[32]93.10.21[33]JP[31]254142/93

[71]申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

[72]发明人 杉原弘贞 寺下善一 福士英人

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
代理人 唐伟杰

A61K 31/495

说明书页数:

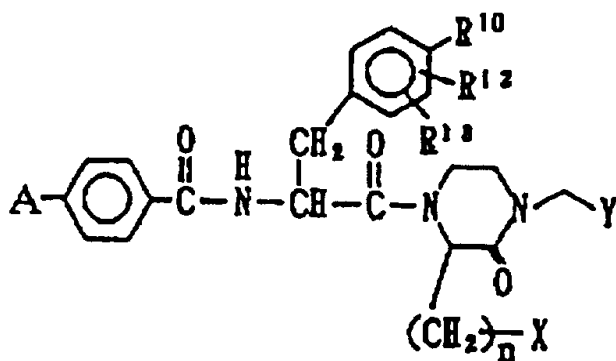
附图页数:

[54]发明名称  $\alpha$ -吡嗪酮及其应用

[57]摘要

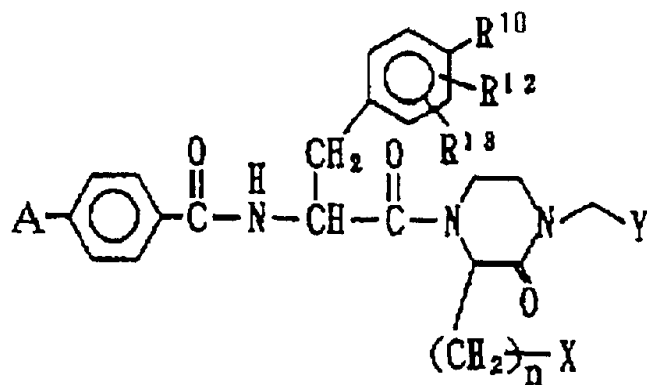
下式化合物及其盐

其中 A 为脒基或任意取代氨基乙基;R<sup>10</sup> 所表示的基团或原子为下列基团:硝基、卤素原子、低级链烯基、低级炔基、低级烷氧羰基和经式 OR<sup>11</sup> 所示的且经氧原子成键的基团; R<sup>11</sup> 优选实例为氢原子和任意取代的低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级链烷酰基、氨基甲酰基和甲磺酰基或细胞粘着抑制剂, 其中包含所述化合物。这些化合物由于具有更有效更持久的抑制细胞粘着功能而被用作口服的抗血栓剂。



# 权 利 要 求 书

1. 如下分子式的化合物或其盐



其中A为脞基或任意取代的氨乙基；R<sup>12</sup>为下列基团组之一：卤素原子、低级链烯基、低级炔基、低级烷氧羰基、羟甲基、甲酰基和式OR<sup>11</sup>所示基团，其中R<sup>11</sup>为氢原子或低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级链烷酰基、氨基甲酰基或甲磺基，其中任一基团均可被取代；R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>分别为氢原子、羟基、低级烷氧基或卤素原子；X为羟基、对-羟基苯基或任意酯化或酰胺化的羧基；Y为任意酯化或酰胺化的羧基；n为1或2。

2. 权利要求1所述化合物中R<sup>10</sup>为下列基团组之一：羟基、被C<sub>1-5</sub>烷氧基任意取代的C<sub>1-5</sub>烷氧基、C<sub>2-5</sub>链烯氧基、C<sub>2-5</sub>炔氧基、硝基、卤素原子、C<sub>1-5</sub>链烷酰氧基、被C<sub>1-5</sub>烷基任意取代的氨基甲酰氧基、甲磺酰氧基、C<sub>2-5</sub>链烯基、C<sub>2-5</sub>炔基、C<sub>1-5</sub>

烷氧羰基、羟甲基和甲酰基。

3. 权利要求1所述化合物中 $R^{10}$ 为羟基或甲氧基。

4. 权利要求1所述化合物中 $R^{10}$ 为乙氧基、甲氧乙氧基、丙氧基、炔丙氧基、烯丙氧基、氟原子或氯原子。

5. 权利要求1所述化合物中 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 均为氢原子。

6. 权利要求1所述化合物中 $n$ 为1

7. 权利要求1所述化合物中A为脒基; $R^{10}$ 为羟基或甲氧基; $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 均为氢原子; $n$ 为1。

8. 权利要求1所述化合物中A为脒基; $R^{10}$ 为乙氧基、炔丙氧基、烯丙氧基或氟原子; $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 均为氢原子; $n$ 为1。

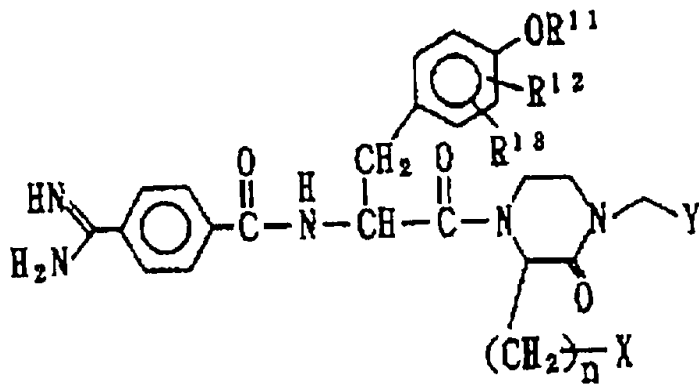
9. 权利要求1所述化合物中A为氨基乙基; $R^{10}$ 为羟基或甲氧基; $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 均为氢原子; $n$ 为1。

10. 权利要求1所述化合物中A为氨基乙基, $R^{10}$ 为乙氧基、炔丙氧基、烯丙氧基或氟原子; $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 均为氢原子; $n$ 为1。

11. 权利要求7所述化合物中X为 $-COOCH_3$ 和Y为 $-COOH$ 或可在活体转为羧基的基团。

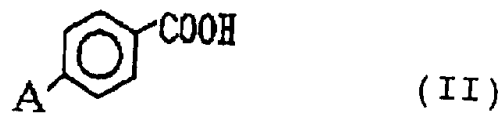
12. 含有权利要求1所述化合物的细胞粘着抑制剂。

13. 下列分子式的化合物及其盐

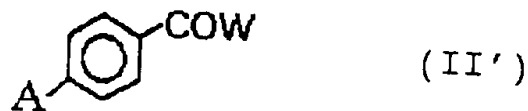


其中 $R^{11}$ 为氢原子、任意取代低级烷基、低级链烷酰基和任意取代的氨基甲酰基戊甲磺酰基； $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 分别为氢原子、羟基、低级烷氧基或卤素原子； $X$ 为羟基、对-羟基苯基或任意酯化或酰胺化羧基； $Y$ 为任意酯化或酰胺化羧基； $n$ 为1或2。

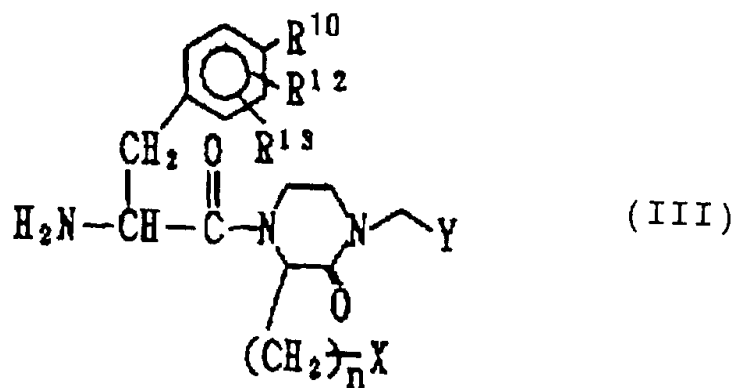
14. 制备权利要求1所要求的化合物的方法包括  
a. 将下式化合物



或

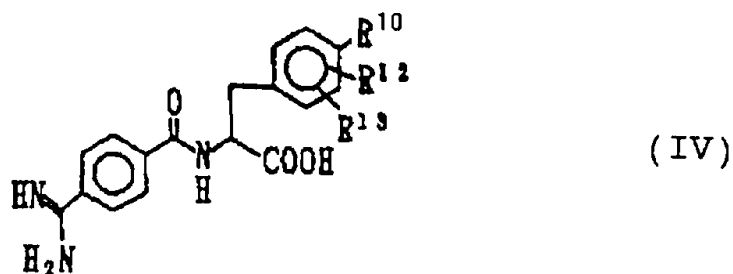


[其中W为氢原子]与下式化合物

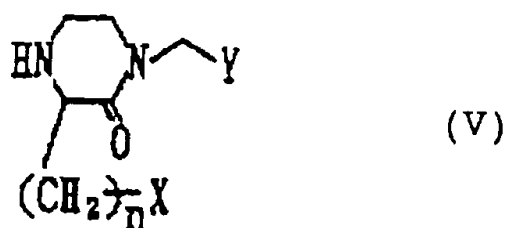


[其中每个符号与前述定义相同] 缩合，

b. 将下式化合物



[其中每个符号与前述定义相同] 与下式化合物。



[其中每个符号与前述定义相同] 缩合。

15. 权利要求 1 所述化合物用作细胞粘着抑制剂

16. 权利要求 1 所述化合物用作抗血栓剂。

17. 预防和治疗由细胞粘着引起的疾病的方法，包括给哺乳动物服用有效剂量的权利要求 1 所述化合物和药物允许的赋形剂。

18. 预防和治疗血栓的方法，包括给哺乳动物服用有效剂量的权利要求 1 所述化合物和药物允许的赋形剂。

# 说 明 书

## $\alpha$ - 哌嗪酮及其应用

本发明涉及具有抑制动物细胞粘着功能的新型  $\alpha$  - 哌嗪酮-1-乙酸化合物及其盐, 还涉及以所述化合物为有效成分的药物。

本发明的目的在于通过控制或抑制细胞粘着而提供对各种疾病的治疗药物。

参与和动物细胞的细胞外基质粘着的因子有(纤)粘连蛋白(fibronectin)、Vitronectin, osteopontin, 胶原, 凝血栓蛋白, 血纤维蛋白原和 Von Willebrand 因子。这些蛋白质包含作为细胞识别部位的 -Arg-Gly-Asp-。该三肽可被属于受体的至少一个蛋白质, 整合素所识别, 而整合素为由与两层膜结合的亚单位组成的杂二聚蛋白质。(E. Ruoslahti; and M. D. Pierschbacher, Science, 238, 491 (1987)).

已知可识别氨基酸顺序列 -Arg-Gly-Asp- 的结构相关的受体和整合素, 在血小板细胞外表面、内皮细胞、白细胞、淋巴细胞, 单核细胞和粒细胞上表达。具有氨基酸顺序列 -Arg-Gly-Asp- 的化合物竞争性结合到可被细胞间粘着分子结合的部位从而抑制细胞间粘着分子的结合。例如, 这种抑制细胞间粘着的物质可为 H-Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-OH。

当血管受损伤时, 血小板被内皮胶原活化而形成血栓, 其中, 内皮胶原可引起血纤维蛋白原与血小板的结合, 即血小板聚集。血小板与血纤维蛋白原的相互作用通过 GP II b / III a 发生, 这是血

小板聚集的重要特征。细胞粘着抑制物质能抑制血小板聚集是由于能引起血小板聚集的物质，如凝血酶、肾上腺素、ADP和胶原。

除此之外，细胞粘着抑制物质可望成为抑制肿瘤细胞转移的药物（在肿瘤细胞转移的部位，对固定粘着的抑制）。

包含氨基酸序列-Arg-Gly-Asp(RGD)的线性或环状肽已知为细胞粘着抑制物质，如Journal of Biological Chemistry (J. Biol. Chem.), 262, 17294 (1987)和JPA H<sub>2</sub>(1992)-174797所述。

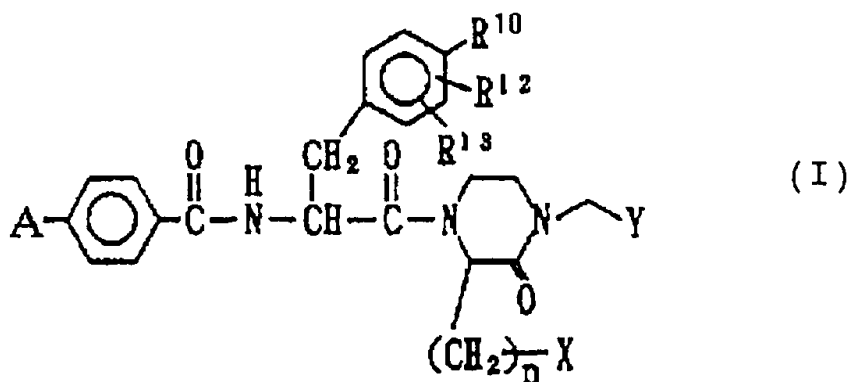
上述这些已知肽衍生物的活性效力并不令人满意，其口服吸收也不理想。除此之外，由于这些肽衍生物可被包括氨基肽酶、羧基肽酶或各种肽链内切酶，（如，丝氨酸蛋白酶）等酶水解，其在含有这些酶的溶液中或在活体中的稳定性不理想。所以，对于这些肽衍生物在临床上应用，还有一些问题需要解决。

在另一方面，具有抗血栓作用的非肽化合物已在European Patent Application (EPA) Publication No. 483667 [JPA H<sub>4</sub>(1992)-264068]和EPA Publication No. 505868上公开发表，并分别描述4-7员环状烯基亚氨基（如吡咯烷环）的化合物和具有哌啶环的化合物等。在EPA Publication No. 529858中披露了带有哌嗪二酮环且具有抑制细胞粘着的功能的化合物。与具有抗血栓作用的上述已知化合物相比，其效力更高且持续时间更长。



本发明的目的在于提供一种比已知细胞粘着抑制剂效力更优、持续更长、剂量更少的具有细胞粘着抑制作用的化合物。换言之，本发明涉及解决了上述问题的新型  $\alpha$ -哌嗪酮-1-乙酸化合物，涉及以这些化合物为有效成分的、具有细胞粘着抑制作用的药物。

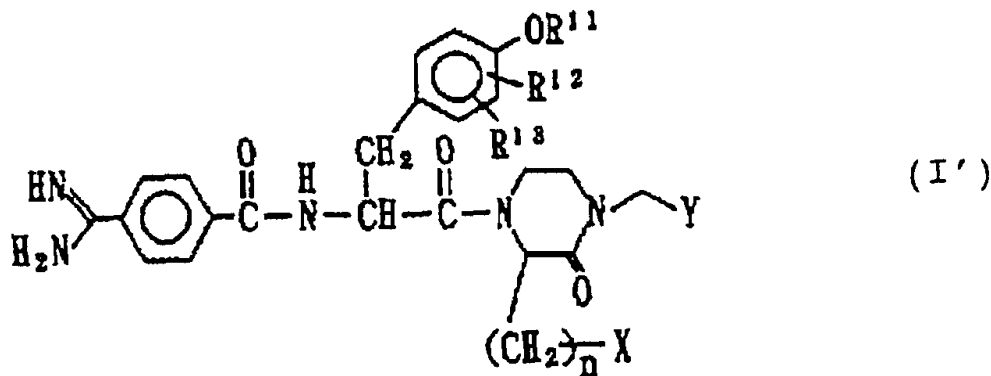
更具体地说，本发明涉及下式化合物及其盐 [下文中，有时将这些化合物及其盐简称为化合物 (I)] 和含这些化合物的细胞粘着抑制剂，



式中 A 为脒基或任意取代的氨乙基； $R^{10}$  为硝基、卤素原子，低级链烯基，低级炔基，低级烷氧羰基，羟甲基、甲酰基和式  $OR^{11}$  所指基团，其中  $R^{11}$  为氢原子或低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级链烷酰基，氨基甲酰基或甲磺酰基，其中每一基团均可取代； $R^{12}$  和  $R^{13}$  分别为氢原子、羧基、低级烷氧基或卤素原子；X 为羟基、对-羟基苯基或任意酯化或酰胺化羧基；Y 为任意酯化或酰胺

化羧基；n为1或2。

作为式(I)的典型化合物，该化合物可是由下式化合物或其盐代表的：



其中 $R^{11}$ 为氢原子、任意取代的低级烷基，低级链烷酰基和任意取代的氨基甲酰基和甲磺酰基； $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 分别为氢原子，羟基，低级烷氧基或卤素原子；X为羟基，对-羟基苯基或任意酯化或酰胺化羧基；Y为任意酯化或酰胺化羧基；n为1或2。

在式I中，A为脒基或任意取代的氮乙基。

作为A所表示的取代氮乙基，优选那些服用、作为前体药物的含取代氮乙基的式I化合物后，在体内能移去其可移去基团并形成生理活性的游离氨基乙基的基团。在取代氮乙基中氨基的取代基的实例包括三甲基乙酰氧甲基、正-辛氧羰基、正-己氧羰基、正-辛氨基羰基、正-己氨基羰基、四氢呋喃-2-基、吡咯烷-1-基甲基、吗啉代甲基和N,N-二甲基氨基羰基氧甲基。

如,  $R^{10}$  所表示的基团或原子为下列基团: 硝基、卤素原子、低级链烯基、低级炔基、低级烷氧羰基和经式  $OR^{11}$  所表示的且经氧原子成键的基团。 $R^{11}$  优选实例为氢原子和任意取代的低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级链烷酰基、氨基甲酰基和甲磺酰基。

$R^{10}$  优选下列基团之一: 硝基、卤素原子、低级链烯基、低级炔基、低级烷氧羰基、羟甲基、甲酰基和式  $OR^{11}$  所表示的基团(其中  $R^{11}$  为氢原子或低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级链烷酰基、氨基甲酰基和甲磺酰基, 每一基团均可被取代)。

更为具体地说,  $R^{10}$  优选的基团或原子为下列基团之一: 羟基、被  $C_{1-3}$  烷氧基任意取代的  $C_{1-5}$  烷氧基、 $C_{2-3}$  烯氧基、 $C_{2-3}$  炔氧基、硝基、卤素原子、 $C_{1-3}$  链烷酰氧基, 被  $C_{1-3}$  烷基任意取的氨基甲酰氧基、甲磺酰氧基、 $C_{2-3}$  链烯基、 $C_{2-3}$  炔基和  $C_{1-3}$  烷氧羰基。

$R^{11}$  所表示的低级烷基的优选实例为直链或支链的  $C_{1-5}$  烷基, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和异戊基, 其中优选  $C_{1-3}$  烷基。

$R^{11}$  所表示的低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级链烷酰基和甲磺酰基, 任一基团均可被取代, 取代基实例为羟基、低级 ( $C_{1-3}$ ) 烷氧基、氨基、一低级 ( $C_{1-3}$ ) 烷氨基、二低级 ( $C_{1-3}$ ) 烷氨基、低级 ( $C_{1-3}$ ) 链烷酰基、低级 ( $C_{1-3}$ ) 链烷酰氧基、低级 ( $C_{1-3}$ ) 链烷酰氨基、低级 ( $C_{1-3}$ ) 烷氧羰基和被低级 ( $C_{1-3}$ ) 烷基

任意取代的氨基甲酰基。其中，优选低级 ( $C_{1-3}$ ) 烷氧基，如，甲氧基、乙氧基和丙氧基。 $R^{11}$  所表示的氨基甲酰基的取代基实例为低级 ( $C_{1-3}$ ) 烷基。

由  $R^{12}$  和  $R^{13}$  所表示的低级烷氧基和由上述  $R^{11}$  所表示的作为分别任意取代的“低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级链烷酰基和甲磺酰基”的取代基的低级烷氧基的优选实例为  $C_{1-3}$  烷氧基，如甲氧基、乙氧基和丙氧基。

由  $R^{11}$  所表示的低级链烷酰基和由  $R^{11}$  表示的作为分别任意取代的“低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级链烷酰基和甲磺酰基”的取代基的低级链烷酰基的优选实例为  $C_{1-3}$  链烷酰基，如，甲酰基、乙酰基和丙酰基。

由  $R^{10}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  所示的卤素原子由氟、氯、溴、碘构成。其中优选氟、氯。由  $R^{11}$  所表示的作为任意取代的氨基甲酰基的取代基的低级烷基、由  $R^{10}$  所表示的低级烷氧基其中的低级烷基、作为取代氨基的取代基的低级烷基和由  $R^{11}$  所表示的作为分别任意取代的低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级链烷酰基和甲磺酰基的取代基的低级烷基优选实例为  $C_{1-3}$  低级烷基，如，甲基、乙基、正丙基和异丙基。

由  $R^{10}$  和  $R^{11}$  所表示的低级链烯基的优选实例为  $C_{2-3}$  链烯基，如，乙烯基、烯丙基、和 1-丙烯基。

由  $R^{10}$  和  $R^{11}$  所表示的低级炔基的优选实例为  $C_{2-3}$  炔基，如，乙炔基和丙炔基。

在上述化合物中，特别优选式 I 化合物，其中  $R^{10}$  为羟基或甲氧基。

同样优选式 I 化合物，其中  $R^{10}$  为乙氧基、甲氧乙氧基、丙氧基、炔丙氧基、烯丙氧基、氟原子和氯原子。其中， $R^{10}$  优选乙氧基、炔丙氧基、烯丙氧基和氟原子。

对于  $R^{12}$  和  $R^{13}$ ，优选式 I 化合物，其中  $R^{12}$  和  $R^{13}$  均为氢原子。

对于  $n$ ，优选式 I 化合物，其中  $n$  为 1。

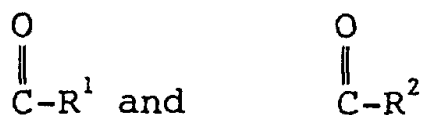
其中，特别优选式 I 化合物：其中 A 为脒基； $R^{10}$  为羟基或甲氧基； $R^{12}$  和  $R^{13}$  均为氢原子  $n$  为 1。

同样优选式 I 化合物，其中 A 为脒基， $R^{10}$  为乙氧基、炔丙氧基、烯丙氧基或氟原子； $R^{12}$  和  $R^{13}$  均为氢原子， $n$  为 1。

其他优选化合物为式 I 化合物，其中 A 为氨基乙基； $R^{10}$  为羟基或甲氧基； $R^{12}$  和  $R^{13}$  均为氢原子， $n$  为 1。

其他优选化合物为式 I 化合物，其中 A 为氨基乙基； $R^{10}$  为乙氧基、炔丙氧基、烯丙氧基或氟原子； $R^{12}$  和  $R^{13}$  均为氢原子， $n$  为 1。

作为由 X 和 Y 表示的任意酯化或酰胺化羧基，优选那些作为前体药物的式 I 化合物服用后可在体内转化，并将式 I 化合物转化为相应的生理活性形式的基团。由 X 和 Y 表示的任意酯化或酰胺化羧基分别用下列分子式来表示



$R^1$  和  $R^2$  通常独立的代表羟基,  $C_{1-8}$  烷氧基 (如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基)、低级链烯氧基, 如,  $C_{3-12}$  链烯氧基, 如, 烯丙氧基、丁烯氧基、芳烷氧基 (其低级烷基部分有 1-4 碳原子的苯基低级烷氧基, 如, 苯甲氧基、苯乙氧基和 3-苯丙氧基), 或分别由  $-NR^3R^4$  和  $-NR^5R^6$  表示的任意取代氨基。在  $NR^3R^4$  和  $NR^5R^6$  中,  $R^3$  和  $R^4$ , 与  $R^5$  和  $R^6$  分别表示氢原子, 低级烷基 ( $C_{1-6}$  低级烷基如, 甲基、乙基、丙基、丁基、己基),  $C_{3-8}$  链烯基 (如, 烯丙基、2-丁烯基和 3-戊烯基) 或  $C_{6-12}$  芳烷基 (如, 苯甲基、苯乙基、苯丙基和吡啶甲基), 且芳烷基中的芳基可未被取代或被 1-2 个取代基取代。取代基的实例为硝基、卤素 (氯、氟、溴), 低级烷基 (甲基、乙基、丙基)、低级烷氧基 (甲氧基、乙氧基、丙氧基)。

本发明的式 I 化合物可用于配制前体药物型口服给药制剂, 在这种情况下, 如上述的  $R^1$  和  $R^2$ , 其优选引入羟基、任意取代氨基 [如, 氨基、N-低级 ( $C_{1-4}$ ) 烷氨基和 N,N-二-低级 ( $C_{1-4}$ ) 烷基氨基] 或任意取代烷氧基 [如, 低级 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧基, 其烷基部分被羟基或任意取代氨基 (如, 氨基、二甲氨基、二乙氨基、哌啶子基或吗啡代)、卤素、低级 ( $C_{1-6}$ ) 烷硫基、低级 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧羰基 (如, 异丁氧羰基)、亚丙基、3-苯并 [C] 咪喃酮亚基、任意取代氨基羰基、或任意取代间二氧杂环戊烯基 (如, 5-甲基-2-氧代-1, 3-间二氧戊烯-4-基)] 任意取代, 或由式  $-OCH(R^7)OCOR^8$  表示的基团 [其中  $R^7$  为氢原子,  $C_{1-6}$  直链或支链低级烷基 (如, 甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊

基和新戊基), 或  $C_{5-7}$  环烷基 (如, 环戊基、环己基或环庚基),  $R^B$  代表  $C_{1-6}$  直链或支链低级烷基 (如, 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、异戊基和新戊基)、 $C_{2-8}$  低级链烯基 (如, 乙烯基、丙烯基、烯丙基和异丙烯基)、 $C_{5-7}$  环烷基 (如, 环戊基、环己基和环庚基), 被  $C_{5-7}$  环烷基 (如, 环戊基、环己基或环庚基) 或芳基, 如, 苯基 (如, 苯甲基、对-氯苯甲基、苯乙基、环戊基甲基和环己基甲基) 取代的  $C_{1-3}$  低级烷基, 被  $C_{5-7}$  环烷基 (如, 环戊基、环己基或环庚基) 或芳基如, 苯基 (如, 那些含链烯基部分, 如乙烯基、丙烯基、烯丙基或异丙烯基的基团, 如, 肉桂基取) 代的  $C_{2-3}$  低级链烯基、芳基, 如, 任意取代苯基 (如, 苯基、对-甲苯基和萘基),  $C_{1-6}$  直链或支链低级烷氧基 (如, 甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异丙氧基、正-丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、 $C_{2-8}$  直链或支链低级链烯氧基 (如, 烯丙氧基和异丁烯氧基),  $C_{5-7}$  环烷氧基 (如, 环戊氧基、环己氧基和环庚氧基), 被  $C_{5-7}$  环烷氧基 (如, 环戊基、环己基和环庚基) 或芳基, 如, 任意取代苯基 (如, 含有烷氧基部分, 如, 甲氧基、乙氧基、正-丙氧基或异丙氧基、包括苯甲氧基、苯乙氧基、环戊甲氧基和环己甲氧基的基团) 取代的  $C_{1-3}$  低级烷氧基, 被  $C_{5-7}$  环烷基 (如, 环戊基、环己基、环庚基) 或芳基, 如, 任意取代苯基 (如, 含有链烯氧基部分, 如, 乙烯氧基、丙烯氧基、烯丙氧基或异丙烯氧基, 如, 肉桂氧基的基团) 取代的  $C_{2-3}$  低级链烯氧基, 或芳氧基, 如, 任意取代

苯氧基(如,苯氧基、对-硝基苯氧基和萘氧基)]。

当式 I 化合物用作前体药物时,用 Y 表示酯化羧基的特别优选实例包括:-COOMe, -COOEt, -COOtBu, -COOPr, 三甲基乙酰氧基甲氧基羰基, 三甲基乙酰氧基甲氧基羰基, 1-(环己氧基羰基氧基)乙氧基羰基, 5-甲基-2-氧代-1,3-间二烯戊烯-4-基甲氧基羰基, 乙酰氧基甲基氧基羰基, 丙酰基氧基甲氧基羰基, 正-丁酰基氧基甲氧基羰基, 异丁酰基氧基甲氧基羰基, 1-(乙氧基羰基氧基)乙氧基羰基, 1-(乙酰基氧基)乙氧基羰基, 1-(异丁酰基氧基)-乙氧基羰基, 环己基羰基氧基甲氧基羰基, 苯甲酰基氧基甲氧基羰基, 肉桂酰基羰基, 环戊基羰基氧基甲氧基羰基, N,N-二甲基羰基甲氧基, 2-(异丁基氧基)-2-亚丙基乙氧基羰基, (3-苯并[C]咪喃酮亚基)乙氧基羰基。

在式 I 中, X 特别优选 -COOH, -COOCH<sub>3</sub> 和 -CONH<sub>2</sub>。Y 优选 -COOH 或在活体中可转化为 -COOH 的基团, n 优选 1。

式中化合物有很好的活性, 其中 X 为 -COOCH<sub>3</sub>, Y 为 -COOH 或在活体中可转化为 -COOH 的基团; A、R<sup>10</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup> 和 n 分别为上述优选基团和原子之一。

本发明的式 I 化合物在分子中有一个或多个不对称碳, 本发明包括 R 构型和 S 构型。

式 I 化合物有时水合, 在下文中将式 I 化合物和其水合物通称为式 I 化合物。

式 I 化合物的盐的实例包括无机酸盐, 如, 盐酸盐、氢溴酸盐、



硫酸盐、硝酸盐和磷酸盐，有机酸盐如，乙酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲苯磺酸盐和甲磺酸盐，金属盐，如，钠盐、钾盐、钙盐和铅盐，和碱盐如，三乙基胺盐、胍盐、铵盐、胍盐、奎宁盐和辛可宁盐，其可用于药物。

优选化合物的具体实例包括 (S)-4-(4-脒基苯甲酰基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸，(S)-4-(4-脒基苯甲酰基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸盐和 (S)-4-(4-脒基苯甲酰基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸甲磺酸盐，(S)-4-(4-脒基苯甲酰基-O-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸，(S)-4-(4-脒基苯甲酰基-O-乙基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸和 (S)-4-(4-(2-脒基乙基)苯甲酰基-O-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸。

本发明式 I 化合物可用如下方法制备。在下列制备方法的描述中，在初始化合物和中间化合物中的  $R^{10}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  可带有在肽领域中常规使用的保护基团，在下列描述中也包括这些被保护的基团。忽容置疑，引入和除去这些功能团仍按常规方法进行。

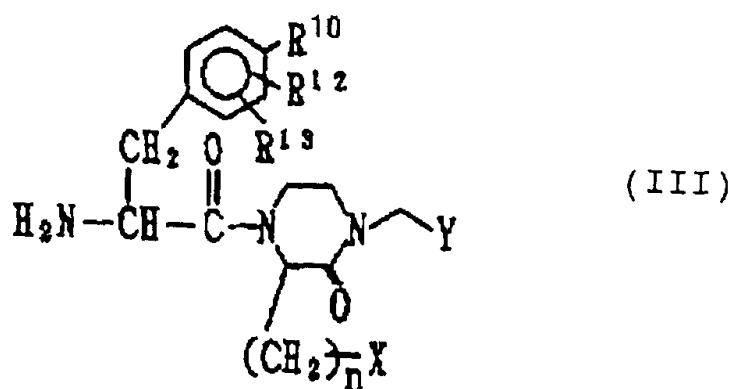
化合物 (I) 可通过下列步骤制备：

(a) 将式 II 或 II' 表示的化合物



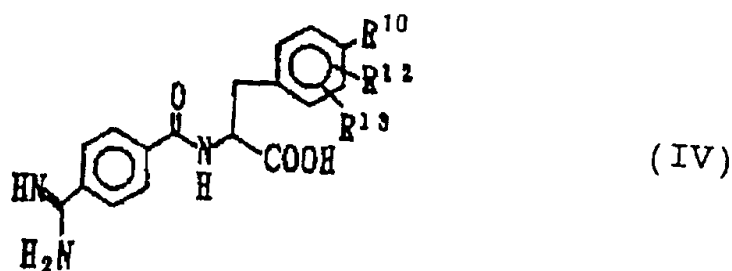


[其中W为卤素原子] 与式 III 表示的化合物缩合，

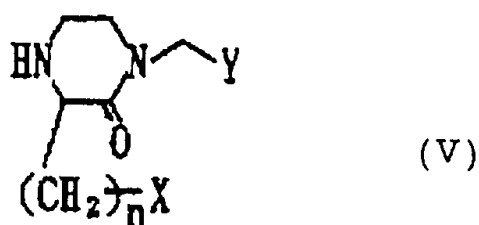


[其中每个符号定义如上述所述] 或

(b) 将式 IV 表示的化合物



[其中每个符号定义如上所述] 与式 V 表示的化合物缩合，



[其中每个符号定义如上所述]

为制备本发明的化合物 (I) 而在上述方法 (a) 和 (b) 中的缩合反应可通过传统肽合成中的酰胺键的形成而进行，例如，用活性酯、混合酸酐或酰基氯的方法。例如，化合物 (II) 和化合物 (III) 之间或化合物 IV 和化合物 V 之间的缩合反应可通过下列途径进行：将化合物 (II) 或化合物 (IV)，在催化剂（如二环己基碳化二酰亚胺）存在下，与苯酚（如 2, 4, 5-三氯苯酚、五氯代苯酚、2-硝基苯酚或 4-硝基苯酚）或 N-羟基化合物 [如 N-琥珀酰亚胺，N-羟基-5-降冰片烯基-内-2, 3-二羧酰亚胺 (HONB)，1-羟基苯并三唑 (HOBT) 或 N-羟基哌啶] 缩合而形成其活性酯，再进行缩合。同样，化合物 (II) 或化合物 (IV) 也可与异丁基甲酰氯而得到混和酸酐，

该酸酐再用于缩合反应。

化合物(II)和化合物(III)之间或化合物(IV)和化合物V之间的缩合也可只用肽合成试剂(如二环己基碳化二酰亚胺, N, N'-羰基二咪唑, 二苯基磷酰基叠氮化物或二苯基氨基磷酸二乙基酯)而进行。

在所述缩合反应中, 在化合物(II、III')或(IV)式中的脒基优选以无机酸(如盐酸、硫酸、硝酸或氢溴酸)盐形式存在或用叔丁氧羰基或苯甲基氧羰基保护起来。

上述任一缩合反应均可通过加入优选的有机碱(如, 三乙胺, N-甲基哌啶, 4-N, N-二甲基氨基吡啶)或无机碱(碳酸氢钠, 碳酸钠, 碳酸钾)来促进。反应温度通常在 $-20^{\circ}$ 到 $50^{\circ}\text{C}$ , 优选 $0^{\circ}$ 到室温。通常使用的溶剂实例包括水、二噁烷、四氢呋喃、乙腈、吡啶、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮、氯仿和二氯甲烷, 这些溶剂可以单独使用, 也可以混和使用。

可用已知方法除去在上述方法得到产物中的羧基的保护基团(苯甲基或叔丁基, 其为通式(I)中X或Y的羧基的保护基团)和/或酚式羟基或醇或羧基的保护基团(苯甲基或叔丁基, 其为通式(I)中 $R^{10}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和X的羟基的保护基团)。例如, 通过在贵金属催化剂(如钯或铂)存在下使化合物氢化, 可将含苯甲酯基或苯甲醚基的化合物转变为羧酸衍生物; 通过用酸(如三氟乙酸或盐酸)可将含有叔丁基酯基或叔丁基醚基的化合物转变为羧酸衍生物。

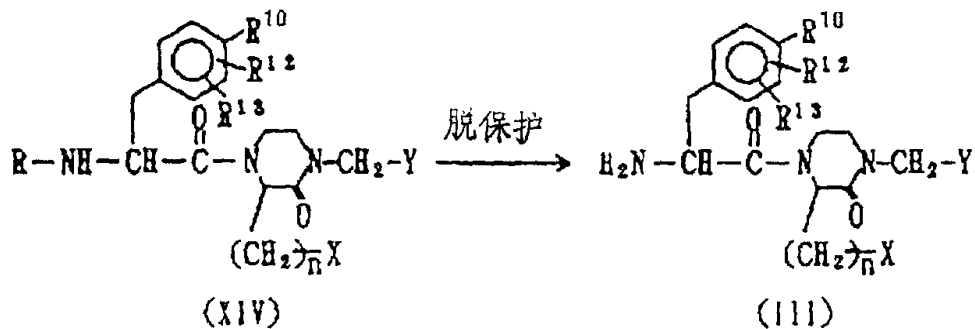
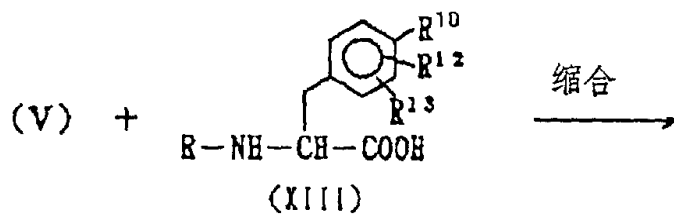
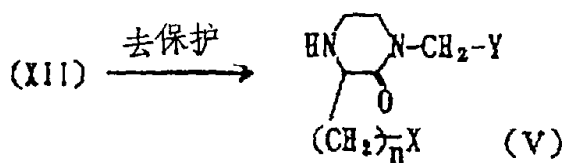
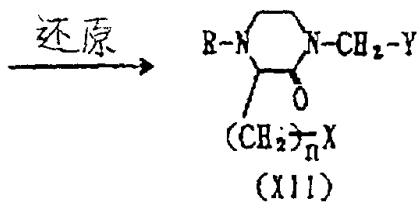
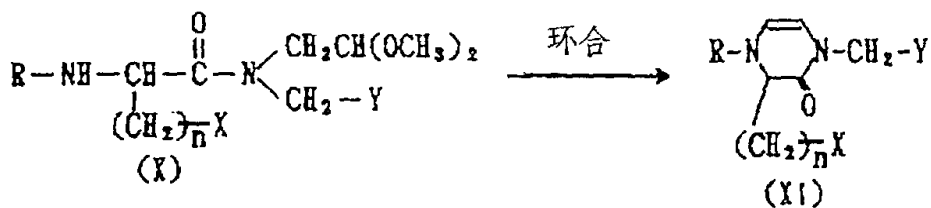
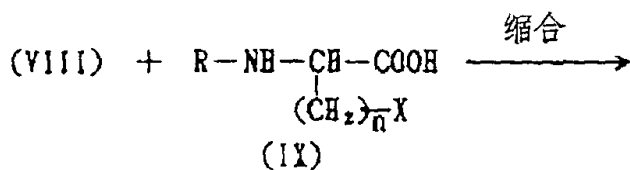
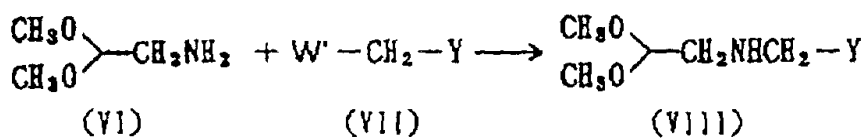
通过制备化合物 (I) 本身的反应便可得到化合物 (I) 的盐, 也可通过必要时加入酸、碱金属或碱而得到它们。

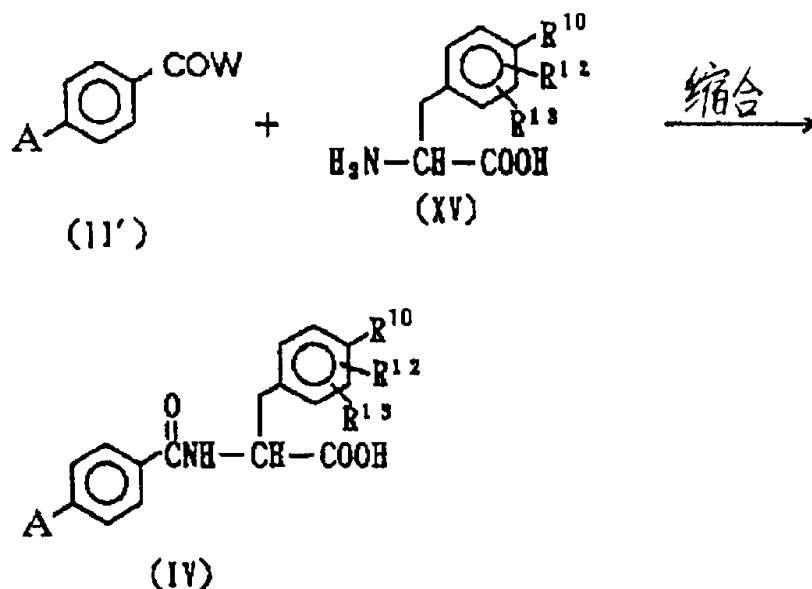
可通过常规分离和纯化方法将获得的本发明化合物 (I) 从反应混合物中分离出来, 这些方法包括萃取、浓缩、中和、重结晶、柱层断和薄层层析。

在化合物 (I) 中, 至少存在两种立体异构体。当然, 这些单一异构体或其混合物包括于本发明的范围之内, 必要时, 这些异构体可单一地制备。

通过分别用上述初始化合物 (III)、(IV) 或 (V) 的单一异构体和下述初始化合物 (IX)、(X)、(XII)、(XIII)、(XIV) 或 (XV) 的单一异构体进行下列反应, 可获得化合物 (I) 的单一旋光异构体。当产物为两个或多个异构体的混合物时, 可用常规分离方法将其分离为独立的异构体, 例如, 用光学活性酸 (如, 樟脑磺酸、酒石酸和二苯甲酰基酒石酸) 和光学活性碱 (如, 辛可宁、辛可尼定、奎宁、奎尼定、 $\alpha$ -甲基苯甲基胺和脱氢枞胺) 成盐方法, 或各种色谱方法或分级重结晶。

本发明中初始化合物 (II) 和 (II') 为已知化合物, 可用与已知方法类似的方法制备式 (III)、(IV)、(V) 所表示的初始化合物, 针对应用条件, 可用下列反应路线所标示的方法制备它们。在下面描述中, 式 III 化合物有时称为 III, 对于其他化合物有时也是如此。





在上述反应式中，R为氨基酸中的氨基保护基，且代表，如，苯甲基氧基羰基或叔丁氧基羰基。R<sup>10</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>和X可有一个酚式羟基或醇式羟基的保护基团。保护基团的实例包括叔丁基和任意取代苯甲基。X或Y的羧基可有一个保护基，如，苯甲基或叔丁基。

进一步解释上述反应式所示的化合物(III)的制备方法。通过将化合物(VI)与(VII)反应而得到化合物(VIII)的反应为经典的氨基烷基化。更为具体地讲，通常在碱(如无机碱，如，碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾或氟化铯，或有机碱，如，三乙胺，吡啶或4-N，

N-二甲基氨基吡啶)存在下,将化合物(VI)与化合物(VII)在 $0^{\circ}$  -  $100^{\circ}\text{C}$ 反应而得到化合物(VIII)。反应溶剂由有机溶剂组成,如,乙腈、N,N-二甲基甲酰胺基、四氢呋喃、甲苯和二氯甲烷。

通过将化合物(VIII)与氨基酸的N-保护衍生物缩合而进一步合成化合物(X)的反应是利用氨基酸肽键合成的经典反应。制备化合物(X)的反应实际上与化合物(II)和(III)缩合的反应条件一样。

将得到的化合物(X)环化为环状化合物(XI)的反应是用酸催化的环化反应。催化剂选用,如有机磺酸,如,对-甲苯磺酸、樟脑磺酸和甲磺酸。通常在溶剂(如,甲苯、苯、乙酸乙酯或1,2-二氯乙烷)中,在 $0^{\circ}$  -  $100^{\circ}\text{C}$ 、优选 $30^{\circ}$  -  $80^{\circ}\text{C}$ 将化合物(X)进行反应而得到化合物(XI)。

将化合物(XI)进一步还原为化合物(XII)的反应是一个双键还原反应,如,可通过催化还原容易地制备化合物(XII),催化剂可选用金属,如,铂、钯、阮内镍或在任意载体上其混合物,或使用金属氢化物,如,硼氢化钠或氰基硼氢化钠。上述反应通常是在有机溶剂(如,甲醇、乙醇、二噁烷、乙酸乙酯)存在下进行。当反应温度随还原方法而变化时,通常优选 $-20^{\circ}\text{C}$ 到 $100^{\circ}\text{C}$ 。虽然此反应在常压可顺利地进行,但根据具体条件,其他可在升压的条件下进行。当R为苯甲基氧基羰基且在催化条件下进行还原,除R的保护基团的反应同时进行并可一步获得化合物(V)。

除去化合物(XII)的保护基而得到化合物(V)和除去化合物(



X IV) 的保护基而得到化合物 (III) 的反应是除去肽中氨基酸的保护基的经典反应, 当 R 为苯甲基氧代羰基, 可用催化还原反应将保护基团除去, 催化剂选用金属, 如铂、钯、铑。当 R 为叔丁氧基羰基, 可在有机溶剂 (如, 甲醇、乙醇、乙酸乙酯或二噁烷) 中, 用酸 (如, 三氟乙酸或盐酸) 将保护基团轻易除去。

化合物 (V) 和氨基酸衍生物 (X III) 的缩合反应与化合物 (II) 与化合物 (X V) 的缩合反应是酰氨键形成反应。这些反应实际上与化合物 (II) 和化合物 (III) 的缩合反应以同样的方法进行。

如, 可用与 J. Am. Chem. Soc., 77 · (1955) 发表的相似方法制备式 (VIII) 表示的初始化合物。具体地讲, 通常将酪氨酸或 3, 4-二羧基苯基丙氨酸 (DOPA) (其中氨基被苯甲基氧羰基或叔丁氧羰基所取代), 和硫酸二烷基酯 (如, 硫酸二甲基酯或硫酸二乙酯)、或烷基卤化物、酸酐、异氰酸烷基酯、烷基磺酰基卤化物及其相似物反应制备化合物 (VIII), 其中  $R^{10}$  分别为取代的低级烷氧基、低级链烯氧基、低级炔氧基、低级链烷酰氧基、氨基甲酰氧基或烷基磺酰氧基。反应在碱 (如, 无机碱, 包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠和氟化铯, 或有机碱, 包括三乙胺、吡啶、4-N, N-二甲基氨基吡啶等) 存在下, 通常在 30° 到 100°C 间进行此反应。反应溶剂选用, 如, 乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷等。

按已知方法制备化合物 (X III), 其中  $R^{10}$  为低级链烯基、低级炔基或低级烷基氧羰基, 该方法发表在 {J. Chem. Soc., Chem.

Commun., 904 (1987), J. Am. Chem. Soc., 109, 547 (1987) 或 J. Org. Chem., 48, 3252 (1983)}.

在式 (VIII) 表示的化合物中, 其中  $R^{10}$  为硝基或卤素原子,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  分别为氢原子; 可选用已上市的已知化合物。

通常实际上可用与合成  $\alpha$ -氨基酸的相同方法制备式 (X III) 所表示的化合物, 如, J. Chem. Soc., 70, 1451 (1948), Proc. Chem. Soc., 117 (1962)† 和 J. Am. Chem. Soc., 65, 2211 (1943). 进一步讲, 实际上可用在已知文献中发表的相同方法如, U. S. P 3841966 (19966), 制备式 (X III) 所表示的化合物的不同光学异构体。

在式 (X IV) 所表示的化合物中, 可通过用四氧化钌将化合物 (X IV) (其中  $R^{10}$  为乙烯基) 氧化后制备  $R^{10}$  为甲酰基的化合物。在式 (X IV) 所表示的化合物中, 可通过用硼氢化钠还原化合物 (X IV) (其中  $R^{10}$  为甲酰基) 而制备  $R^{10}$  为羟甲基的化合物。

在式 (X IV) 所表示的化合物中, 可按文献上已知方法制备用作前体药物的 Y 为酯化羧基的化合物。文献指: Chem. Pharm Bull., 31, 2698 (1983), Chem. Pharm. Bull., 32, 2241 (1984), J. Antibiotics, 40, 81 (1987), J. Antibiotics, 45, 1358 (1992)。具体地讲, 通常将化合物 (X IV) (其中 Y 为羧基) 与已发表的已知卤代有机化合物反应制备所述化合物, 如见 (Chem. Pharm. Bull., 31, 2698 (1983), Chem. Pharm. Bull., 32, 2241 (1984), J. Antibiotics, 40, 81 (1987), J.

Antibiotics, 45, 1358 (1992)), 反应条件为在碱(如,无机碱,如,氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠或氟化铯;或有机碱,如,三乙胺、吡啶、4-N,N-二甲基氨基吡啶)存在下,在-20°到100°C区间内。反应溶剂选用N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃等。

在上述制备化合物(I)和其中间体的方法中,除非引起不必要效果,反应所用化合物一般是其盐形式,如,无机酸盐,如,盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐;有机酸盐,如,乙酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲苯磺酸盐或甲磺酸盐;金属盐,如钠盐、钾盐、钙盐或铅盐和碱性盐,如,三乙胺盐、胍盐、胍盐、奎宁盐或辛可宁盐。

当通过上述制备方法获得游离的化合物(I)时,可用常规方法将其转为盐形式,而当得到化合物(I)的盐时,也可用常规方法将其转化为化合物(I)。

式(I)化合物(包括其水合物)毒性低且可安全使用,其既可抑制血纤维蛋白原、粘连蛋白、Von Willebrand因子与血小板的血纤维蛋白原受体(糖蛋白IIb/IIIa)的结合,也可抑制上述粘着蛋白质及其他粘着蛋白质(如,Vitronectin胶原和Laminin)与细胞表面相应受体的各种结合。

因此,本发明化合物对细胞与细胞之间、和细胞与基质之间的相互作用产生影响。特别是它们抑制血小板凝血酶的生长并可用治疗和预防下列哺乳动物(包括人类)疾病,如,周围动脉阻

塞、急性心肌梗塞(AMI)、深部静脉血栓形成、肺栓塞、壁间动脉瘤一过性缺血发作(TIA)、大脑卒中和其他闭塞疾病;不稳定绞痛、弥漫性血管内凝血(DIC)、脓毒病、外科或传染性休克、术后或产后创伤、心肺分流术、不相容输血、胎盘脱落、血栓形成性血小板减少性紫癜(TTP)、由凝集过度引起的急性或慢性肾病,如,蛇毒和免疫疾病、炎症、动脉硬化、溶血尿毒症综合症、对称肺小叶周围性坏死和褥疮。

不仅如此,本发明化合物(I)还可用于增强血栓溶解剂的作用、抑制再阻塞、抑制PTCA后的再阻塞,抑制血小板减少和抑制由人工血管和器官导致的血栓,另外还能阻止转移和用作抗肿瘤剂。

含有式(I)化合物(包括其水合物和盐)的药物组合物的给药方式可采用,如,口服给药,剂型有片剂、漆片、糖衣片、硬和软明胶胶囊、溶液、乳化剂或混悬剂;或直肠给药,如,栓剂或气雾剂。可用常规方法分别制备上述各种制剂,必要时可使用赋形剂等。然而也可用非口服制剂给药,如,注射剂。

为制备片剂、漆片、糖衣片和硬明胶胶囊,可将活性化合物与药物允许的无机或有机赋形剂混和。这些可用于制备片剂、糖衣片、硬明胶胶囊的赋形剂的典型实例包括乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石和硬酯酸或其盐。制备软明胶胶囊的合适赋形剂的实例为植物油、石蜡、脂肪和半固体或液体多元醇。然而,只要活性化合物能有相应的特性,软明胶胶囊并不一定要加

赋形剂。

制备溶液剂和糖浆剂的适宜赋形剂的实例为水、多元醇、蔗糖、转化糖和葡萄糖。制备注射剂的适宜赋形剂的实例为水、乙醇、多元醇、甘油和植物油。

制备栓剂的适宜实例为天然或硬化油、石蜡、脂肪和半固体或流体多元醇。药物组合物还可含防腐剂、助溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、调味剂、调节渗透压的盐、缓冲液、包衣剂或抗氧化剂。

用于控制或防止上述疾病的活性化合物的剂量可在一较大范围内变化并应调整以适应每一个体的个别情况。一般来说，成人每天适宜的口服剂量应为约0.01-20mg/kg，优选约0.1-4mg/kg。当非口服给药时，每个成人每天剂量应约为0.005-1.0mg/kg，优选约0.01-0.3mg/kg。

本发明提供可通过控制或阻止细胞粘着而有效地预防和治疗多种疾病的化合物和药物。特别是本发明化合物可通过口服给药，可长时间控制由ADP引起的血小板聚集，因此，其可被用作抗血栓剂，而且比具有相似活性的已知物质更有效更持久。

下面的试验实例、参考实例和工作实例将更详细地描述本发明，但它们并不以任何方式限制本发明。

### 实验实例1

#### 体外结合实验

[方法]从豚鼠的加有柠檬酸钠的血中制备洗过的血小板，将其悬

浮于 HEPES Tyrode 溶液 (PH7.5) 中并将血小板数调至  $500,000/\mu\text{L}$ 。向  $70\mu\text{L}$  该悬浮液加入  $10\mu\text{L}$  ADP 溶液 (最终浓度:  $5\times 10^{-5}\text{M}$ )，在室温下将混合物放置 15 分钟。向混合物加入含有实验药物和  $80\mu\text{L}$   $^{125}\text{I}$ -血纤维蛋白原溶液 (最终浓度:  $0.1\mu\text{M}$ )，在室温将其放置 2 小时。向 20% 蔗糖缓冲液加入  $100\mu\text{L}$  反应混合物，将其以  $3000\text{rpm}$  速度离心以将血小板粘着  $^{125}\text{I}$ -血纤维蛋白原从非粘着  $^{125}\text{I}$ -血纤维蛋白原分离出来。测定血小板粘着  $^{125}\text{I}$ -血纤维蛋白原的放射性。通过实验组和对照组 (用缓冲液处理) 的特性结合的数值之比，可得到粘着抑制比率。

工作实例 1 的化合物的作用为阻止  $^{125}\text{I}$ -血纤维蛋白原与豚鼠活化血小板的特性结合。

$\text{IC}_{50}$  值:  $2.7\times 10^{-9}\text{M}$  ( $n=3$ ;  $n$  指实验动物的数量。在以下实验实例中,  $n$  也有同样定义。)

## 实验实例 2

### 测定体外血小板聚集

[方法] 对人而言, 血从至少二星期以上未服任何药物的健康男性志愿者的臂静脉中采集。对豚鼠而言, 用戊巴比妥 ( $20\text{mg}/\text{kg}$ , i.p) 麻醉、用柠檬酸钠作抗凝剂从腹腔主动脉采血 (最终浓度:  $0.38\%$ , 人;  $0.315\%$ , 豚鼠), 在室温下分别以  $950\text{rpm}$  离心 10 分钟和  $2000\text{rpm}$  离心 10 分钟该加有柠檬酸钠的血样, 以得到富含血小板血浆 (PRP) 和乏血小板血浆 (PPP)。用 PPP 稀释 PRP 并将血小板数调至  $500,000/\mu\text{L}$ 。按 Born's 方法 (Nature 194:927, 1962) 使用聚集度

测定仪 (HEMA TRACERVI Toa Iyo Denshi) 分光光度计测定血小板聚集。在 37°C 培养 PRP ((250  $\mu$ l) 2 分钟, 然后加入 25  $\mu$ l 实验药物溶液。2min 后, 加入 25  $\mu$ l 引起聚集的试剂。实验组和对照组的最大聚集速率之抑制比率可显示出该实验药物的功效。ADP 采用能获得最大聚集的最小浓度 (0.6-1  $\mu$ M)。

工作实例化合物用 ADP 对血小板聚集的抑制效果

通过工作实例化合物对 A D P 引起的血小板凝集的抑制作用

工作实例号	对 A D P 引起的血小板凝集的抑制, I D <sub>50</sub> (M) (n=3) (n=3)	
1	2.0 x 10 <sup>-8</sup>	3.7 x 10 <sup>-8</sup>
3	1.0 x 10 <sup>-8</sup>	1.5 x 10 <sup>-8</sup>
4	-	1.2 x 10 <sup>-7</sup>
5	4.0 x 10 <sup>-8</sup>	3.4 x 10 <sup>-8</sup>
14	1.6 x 10 <sup>-8</sup>	3.3 x 10 <sup>-8</sup>
18	2.0 x 10 <sup>-8</sup>	2.6 x 10 <sup>-8</sup>
19	2.1 x 10 <sup>-8</sup>	2.2 x 10 <sup>-8</sup>
21	2.6 x 10 <sup>-8</sup>	3.8 x 10 <sup>-8</sup>
22	1.8 x 10 <sup>-8</sup>	4.7 x 10 <sup>-8</sup>
23	1.7 x 10 <sup>-8</sup>	3.8 x 10 <sup>-8</sup>
24	2.4 x 10 <sup>-8</sup>	4.6 x 10 <sup>-8</sup>
31	1.2 x 10 <sup>-8</sup>	1.8 x 10 <sup>-8</sup>

(—还没测定)



## 实验实例 3

### 体内血小板聚集实验

[方法] 给禁食过夜后的豚鼠口服实验药物溶液(2ml/kg)。分别在1, 4和24小时从用戊巴比妥麻醉的动物上采血。通过上述方法制备PRR并测定由ADP引起的血小板聚集。由实验组与对照组得到的聚集速率之比可得到聚集抑制比率。实验药物制成蒸馏水溶液口服给药。

工作实例 1 化合物在豚鼠内对ADP聚集的抑制作用

3mg/kg P.O. 1小时后抑制比率:100%(n=4)

3mg/kg P.O. 4小时后抑制比率:100%(n=4)

3mg/kg P.O. 24小时后抑制比率:100%(n=4)

工作实例 3 的化合物在豚鼠内对ADP聚集的抑制作用。

1mg/kg P.O. 1小时后抑制比率:95%(n=6)

1mg/kg P.O. 4小时后抑制比率:100%(n=6)

## 参考实例 1

### N-(2,2-二甲氧基乙基)甘氨酸叔丁基酯

向含有150g 2,2-二甲氧基乙基胺、200g无水碳酸钾和1.4升N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入100ml氯代乙酸叔丁基酯。在20-25℃下搅拌。搅拌2小时后,将100ml氯代乙酸叔丁基酯加入混合物中,在20-25℃下搅拌7小时。向反应混合物加入1.4升冰水并用乙酸乙酯萃取。用饱和含盐水溶液冲洗有机相并用无

水硫酸钠干燥，在减压下蒸出溶剂。在减压下蒸馏底液并收集沸点在80-85°C (0.4mmHg) 的馏分，即为所需产物。产量为163g。  
NMR谱 (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49 (s, 9H), 2.75 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.39 (s, 6H), 4.47 (t, J=5.4Hz, 1H)。

## 参考实例2

### (S)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯草酸盐

在冰冷却搅拌下，向含44g N-(2,2-二甲氧基乙基)甘氨酸叔丁基酯和49.5g N-苯甲基氧羰基-L-天冬氨酸β甲基酯的400ml二氯甲烷溶液中加入44g 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺。在冰冷却下，将混合物搅拌10分钟，然后在室温搅拌50分钟。向该反应混合物中加入300ml水和振摇过的100ml 5%的KHSO<sub>4</sub>水溶液。分离出有机相，用200ml二氯甲烷萃取水相。合并有机相，用水洗净并用无水硫酸钠干燥，在减压下蒸出溶剂。将底液(88g)溶于1升甲苯，向内加入4.0g对-甲苯磺酸；在70-75°C搅拌4小时。冷却反应混合物，用碳酸氢钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，在减压下蒸馏去溶剂。将底液进行硅胶(600ml)柱层析。合并用1升洗脱剂(乙酸乙酯-己烷=1:1)洗脱出的馏分并在减压下浓缩。向底液(68g)的1.5升乙酸乙酯溶液中加入16g 10%Pd-C。在氢气流中剧烈搅拌混合物3小时。滤去催化剂。向滤液加入含20.2g草酸二水合物的200ml甲醇溶液，放置混合物。通过过滤收集得到的结晶沉淀，用乙酸乙酯洗涤，并干燥得到46.8g所需化合物，mP. 146-147°C。

比旋度  $[\alpha]_D^{25} -26.0^\circ$  ( $c=0.603$ , 甲醇)

$C_{13}H_{22}N_2O_5 \cdot C_2H_2N_2O_4$  的元素分析:

理论值: C, 47.87; H, 6.43; N, 7.44

实测值: C, 47.79; H, 6.20; N, 7.42

### 参考实例 3

(S)-4-L-酪氨酰基-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯乙酸盐。

在 15ml 二氯甲烷中溶解 1.65g (S)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯和 1.9g N-苯甲基氧羰基-L-酪氨酸。搅拌 1 小时, 向溶液加入 1.44g 1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基) 碳化二酰亚胺盐酸盐, 将混合物搅拌 1 小时。在减压下浓缩反应混合物得到油状物, 将其溶于乙酸乙酯。用碳酸氢钾的 5% 水溶液洗涤有机相, 并用无水硫酸镁干燥, 在减压下蒸去溶剂。将底液在硅胶柱上层析 (洗脱液: 乙酸乙酯: 己烷 = 7: 3) 而得到 2.0g 无色油状产物 (S)-4-(N-苯甲基氧羰基-L-酪氨酰基)-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯。

IR  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 3332, 2952, 1740, 1646, 1613, 1514, 1444, 1367, 1227, 1153.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.46(9H, s), 2.30-2.53(1H, m), 2.72-3.13(5H, m), 3.50-3.72(2H, m), 3.63(3H, s), 3.85(1H, d, J=12Hz), 4.07(1H, d, J=12Hz), 4.70-4.90(1H, m), 4.90-5.05(1H, m), 5.11(2H, s), 5.50-5.67(2H, m), 6.76(2H, d, J=8.2Hz), 7.03(2H, d, J=8.2Hz), 7.36(5H, s).

在氢气流中将含 1.3g 得到的 (S)-4-(N-苯甲基氧羰基-L-酪氨酰基)-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯、300mg 10% 的 Pd-C, 180mg 乙酸、20ml 甲醇的混合物搅拌 30 分钟滤去催化剂, 在减压下浓缩滤液而得到 1.0g 无色油状产物 (S)-4-L-酪氨酰基-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代-哌嗪-1-乙酸叔丁基酯乙酸盐。该产品无需纯化便可用于以后的反应。

### 工作实例 1

(S)-4-(4-脒基苯甲酰基-L-酪氨酰基)-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸盐。

在 20ml 水和 10ml 二噁烷的混合溶液中溶解 1.0g (S)-4-L-酪氨酰基-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯和 380mg 碳酸氢钠。在剧烈搅拌下, 在 10 分钟之内, 向此溶液加入 505mg 4-脒基苯甲酰基氯盐酸盐。搅拌混合物 1 小时, 然后在减压下浓缩反应混合物。向浓缩液加入 10ml 三氟乙酸, 搅拌混合物 1 小时。在减压下将反应混合物浓缩至干燥, 将其溶于 5ml 1N 的 HCl。将溶液过 Wakogel LP-C18 柱 (洗脱液: 乙腈的 7.5% 水溶液)。收集所需馏分并冷冻干燥而得到 550mg 无色粉状的所需化合物。

比旋度:  $[\alpha]_D^{25} -91^\circ$  ( $c=0.2, H_2O$ )

$C_{26}H_{29}N_5O_8 \cdot HCl$  (576.0) 的元素分析:

理论值: C, 54.22; H, 5.25; N, 12.16

实测值: C, 53.94; H, 5.31; N, 11.93

#### 参考实例 4

(S)-4-*O*-叔丁基-L-酪氨酰基-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯乙酸盐

按实际上与参考实例 3 的相同方法, 加入 1.87g (3)-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯和 2.43g N-苯甲基氧代羰基-*O*-叔丁基-L-酪氨酸而得到 3.2g 无色油状产物 (S)-4-(N-苯甲基氧代羰基-*O*-叔丁基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯。

IR  $\gamma_{\max} \text{cm}^{-1}$ : 3300, 2980, 1740, 1655, 1505, 1440, 1365, 1237, 1160.

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.31(9H, s), 1.46(9H, s), 2.35-2.51(1H, mu), 2.70-3.18(5H, m), 3.57-3.70(2H, m), 3.63(3H, s), 3.81(1H, d, J=17Hz), 4.02(1H, d, J=17Hz), 4.75-4.88(1H, mu), 5.00(2H, t, J=5.2Hz), 5.10(2H, s), 5.65(1H, d, J=8.8Hz), 6.91(2H, d, J=8.4Hz), 7.10(2H, d, J=8.4Hz), 7.35(5H, s).

在氢气流中, 将包括有 3.2g 获得的 (S)-4-(N-苯甲基氧代羰基-*O*-叔丁基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯、1.0g 10% 的 Pd、300mg 乙酸、50ml 甲醇的混合物

搅拌 30 分钟。滤掉催化剂。减压浓缩滤液而得到 2.80g 无色油状的所需化合物。

该产物就此可用于后面的反应。

## 工作实例 2

(S)-4-(4-脘基苯甲酰基-L-酪氨酰基-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸。

在 40ml 水和 20ml 二噁烷的混合液中，溶入 2.80g 在参考实例 4 中得到的 (S)-4-O-叔丁基-L-酪氨酰基-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸乙酸盐和 840mg 碳酸氢钠。在剧烈搅拌下，在 20 分钟内，向溶液加入 1.1g 4-脘基苯甲酰氯盐酸盐。在减压下浓缩此反应混合物而得到粗产物，将其溶于 30ml 三氟乙酸。放置溶液 1 小时，在减压下浓缩。用 MC16EL CHP 20P 柱 (乙腈 10% 水溶液) 纯化浓缩液。浓缩含有所需化合物的馏分，在水-甲醇中重结晶而得到 1.9g 无色晶体的所需化合物，m. p. 229-235°C。

比旋度  $[\alpha]_D^{25} +82^\circ$  (c=1.0, H<sub>2</sub>O)

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>·3/2H<sub>2</sub>O 的元素分析：

理论值：C, 55.12; H, 5.69; N, 12.36

实测值：C, 55.38; H, 5.66; N, 12.40

## 参考实例 5

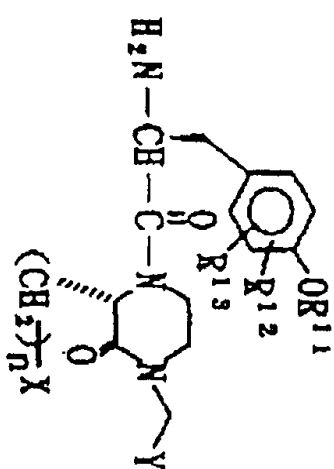
(S)-4-O-甲基-L-酪氨酰基-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙

酸叔丁基酯乙酸盐。

按实际与参考实例3所述的相同方法，将参考实例2得到的(S)-3-甲氧羰基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯和N-苯甲基氧羰基-0-甲基-L-酪氨酸缩合。将此缩合物催化还原而得到无色油状的(S)-4-0-甲基-L-酪氨酰基-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯乙酸盐。产率为85%。

通过实际上与前述相同的方法，得到下列无色油状的参考实例6-9的化合物

表 7



参 考 实 号	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	n	X	Y
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COO <sup>t</sup> Bu
7	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COO <sup>t</sup> Bu
8	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COO <sup>t</sup> Bu
9	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COO <sup>t</sup> Bu



### 参考实例 10

(S)-4-L-3,4-二甲氧基苯丙氨酰-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸三氟乙酸盐。

将(S)-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯和N-叔丁氧羰基-L-3,4-二甲氧基苯基丙氨酸缩合,在二氯甲烷中,将其与三氟乙酸反应。减压蒸去溶剂得到无色油状的所需化合物。此产物无需纯化,可直接用于后面的反应中。

### 参考实例 11

(S)-4-L-3,4-二乙氧基苯基丙氨酰基-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸三氟乙酸盐。

按实际与参考实例 10 的相同方法,可从(S)-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯和N-叔丁氧羰基-L-3,4-二乙氧基苯基丙氨酸制备标题化合物。

### 参考实例 12

(S)-3-叔丁氧基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯草酸盐

按实际与参考实例 2 的相同方法,从N-(2,2-二甲氧乙基)甘氨酸叔丁基酯和N-苯甲基氧代羰基-O-叔丁基-L-丝氨酸合成标题化合物, M. p. 178-180 °C。

比旋度  $[\alpha]_D^{25} -30.4^\circ$  (c=1.0, DMSO)

$C_{15}H_{28}N_2O_4 \cdot 0.5H_2O$  的元素分析:

理论值：C, 51.12; H, 7.82; N, 7.01

实测值：C, 51.40; H, 7.71; N, 6.94

### 参考实例 13

(S)-3-(4-叔丁氧苯甲基)-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯

按实际与参考实例 2 中的相同方法, 从 N-(2,2-二甲氧乙基)甘氨酸和 N-苯甲基氧代羰基-O-叔丁基-L-酪氨酸合成标题化合物, M.p. 124-126°C。

比旋度  $[\alpha]_D^{25} -81.7^\circ$  (c=0.97, CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 的元素分析:

理论值: C, 66.99; H, 8.57; N, 7.44

实测值: C, 66.92; H, 8.54; N, 7.38

按实际与参考实例 3 相同的方法将从参考实例 12 和参考实例 13 得到的化合物分别与 N-苯甲基氧代羰基-O-叔丁基-L-酪氨酸缩合, 催化还原后分别得到参考实例 14 和 15 的化合物。

### 参考实例 14

(S)-4-O-叔丁基-L-酪氨酰基-3-叔丁氧甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯乙酸盐

### 参考实例 15

(S)-4-O-叔丁基-L-酪氨酰基-3-(4-叔丁氧基苯甲基)-2-氧代哌

## 嗉-1-乙酸叔丁基酯乙酸盐

### 工作实例 3

(S)-4-(4-脒基苯甲酰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗉-1-乙酸

按实际与工作实例 2 相同的方法, 将参考实例 5 得到的 (S)-4-0-甲基-L-酪氨酰基-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗉-1-乙酸叔丁基酯与 4-脒基苯甲酰基氯缩合, 用三氟乙酸除去保护基。用 MC1 GEL CHP20P 柱 (Mitsubishi Chemical Industries, Ltd.) (洗脱液:  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow 5\% \text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 10\% \text{CH}_3\text{CN}$ ) 方法纯化所得的化合物, 在水-乙醇中重结晶而得到无色结晶的所需化合物, 产率为 66%, M. p. 208-212°C。

比旋度  $[\alpha]_D^{20} -76.7^\circ$  ( $c=1.335$ , DMSO)

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_8 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  的元素分析:

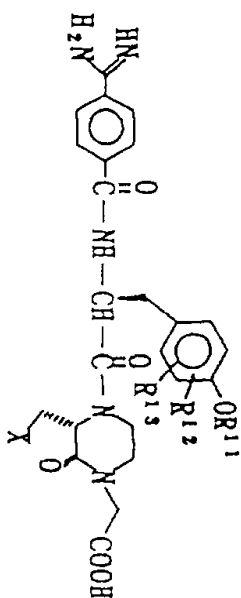
理论值: C, 53.37; H, 6.14; N, 11.53

实测值: C, 53.15; H, 6.14; N, 11.36

按实际与上述同样的方法,


按实际与工作实例 3 相同的方法由分别从参考实例 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15 得到的化合物和 4-脒基苯甲酰氯可得到工作实例 4-11 的化合物。

表 2



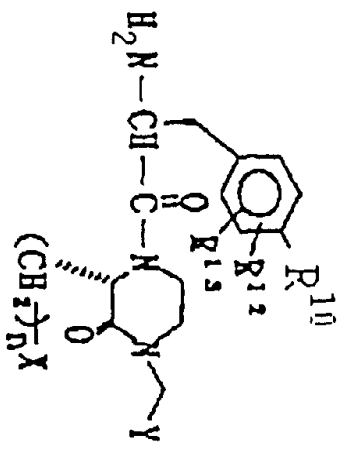
W. E. No.	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	X	mp(°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	分子式	元素分析		
								C	H	N
4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	COOCH <sub>3</sub>	212-215	-78.8° (c=1.0, DMSO)	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> ·3.0H <sub>2</sub> O	54.10 (53.85)	6.32 (6.22)	11.27 (11.09)
5	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	COOCH <sub>3</sub>	204-208	-78.7° (c=1.005, DMSO)	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> 3.0H <sub>2</sub> O	54.80 (55.06)	6.50 (6.66)	11.02 (11.17)
6	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	COOCH <sub>3</sub>	217-220	-80.2° (c=0.995, DMSO)	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> ·2.0H <sub>2</sub> O	56.39 (56.45)	6.36 (6.24)	11.34 (11.43)
7	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	COOCH <sub>3</sub>	205-209	-76.5° (c=0.96, DMSO)	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> ·2.5H <sub>2</sub> O	56.24 (56.33)	6.61 (6.69)	10.93 (10.92)
8	CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	粉状	-51.2° (c=1.005, DMSO)	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub> ·1.5H <sub>2</sub> O	55.08 (54.92)	5.94 (6.10)	11.47 (11.46)
9	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	粉状	-60.9° (c=1.0, DMSO)	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub> ·3.5H <sub>2</sub> O	53.41 (53.49)	6.57 (6.43)	10.38 (10.36)

表 3

W. E. No.	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	X	mp(°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	分子式	元素分析		
								C	H	N
10	H	H	H	OH	235-241	-80.5° (c=0.99, DMSO)	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> •2.0H <sub>2</sub> O	54.03 (53.78)	5.86 (6.19)	13.13 (13.21)
11	H	H	H		243-245	+38.9° (c=1.005, 1MHCℓ)	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> •2.5H <sub>2</sub> O	58.25 (58.52)	5.87 (5.79)	11.32 (11.54)

按与参考实例 5 相同的方法可得到无色油状的参考实例 15  
-20 化合物。

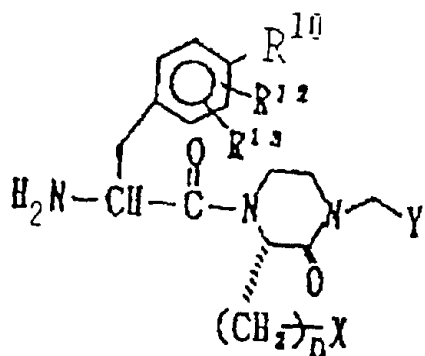
表 4



参考 实例号	R <sup>10</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	n	X	Y
15	O-i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COO <sup>t</sup> BU
16	O-sec-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COO <sup>t</sup> BU
17	OCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COO <sup>t</sup> BU
18	OCOCH <sub>3</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COO <sup>t</sup> BU
19	OCONHCH <sub>3</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COO <sup>t</sup> BU
20	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COO <sup>t</sup> BU

按与参考实例10相同方法可得到无色油状参考实例21-26的化合物。

表 5

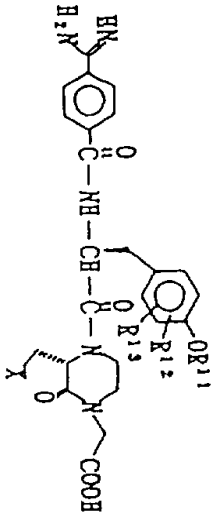


参考实例号	R <sup>10</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	n	X	Y
21	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COOH
22	OCH <sub>2</sub> C≡CH	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COOH
23	NO <sub>2</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COOH
24	F	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COOH
25	OH	<del>H</del>	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COOH
26	OH	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>	COOH



按与实例 2 相同方法, 分别用 4-脒基苯甲酰基氯和参考实例 15-20 的化合物制备实例 12-17 的化合物。

表 6

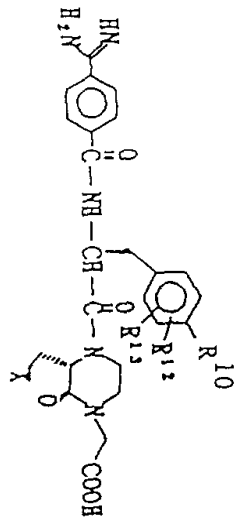


工作实例号	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	X	mp(°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	分子式	元素分析		
								理论	实例	
								C	H	N
1 2	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	COOCH <sub>3</sub>	粉状	+75.9°	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	53.21	6.40	10.34
						(C=0.9, H <sub>2</sub> O)	·HCl·2.5H <sub>2</sub> O	(53.34)	(6.23)	(10.50)
1 3	sec-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	COOCH <sub>3</sub>	粉状	+75.9°	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	53.93	6.34	10.48
						(C=0.9, H <sub>2</sub> O)	·HCl·2H <sub>2</sub> O	(53.91)	(6.41)	(10.74)
1 4	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	COOCH <sub>3</sub>	粉状	+58.5°	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	54.97	6.20	11.05
						(C=0.5, H <sub>2</sub> O)	·2H <sub>2</sub> O	(54.79)	(6.11)	(11.08)
1 5	COCH <sub>3</sub>	H	H	COOCH <sub>3</sub>	粉状	-99.6°	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	53.67	5.79	11.18
						(C=0.5, DMSO)	·2.5H <sub>2</sub> O	(53.54)	(5.53)	(11.10)
1 6	CONHCH <sub>3</sub>	H	H	COOCH <sub>3</sub>	粉状	+56.8°	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	50.98	5.96	12.74
						(C=0.5, H <sub>2</sub> O)	·3.5H <sub>2</sub> O	(51.00)	(5.58)	(12.68)
1 7	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	COOCH <sub>3</sub>	粉状	+49.1°	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> S	49.61	5.40	10.71
						(C=0.6, H <sub>2</sub> O)	·2H <sub>2</sub> O	(49.44)	(5.47)	(10.71)

147

按与实例 2 相同方法，分别用 4-脒基苯甲酰基氯和参考实例 21-26 的化合物制备实例 18-23 的化合物。

表 7



工作实例号	R <sup>10</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	X	mp(°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	比旋度	分子式	元素分析			
									理论	(实例)		
								C	H	N		
1 8	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	COOCH <sub>3</sub>	200-205	-84.1°	(C=0.8, DMSO)	C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	57.42	5.98	11.54	
1 9	OCH <sub>2</sub> C=CH	H	H	COOCH <sub>3</sub>	粉状	+78.0°	(C=1.0, H <sub>2</sub> O)	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	53.58	5.58	10.77	
2 0	NO <sub>2</sub>	H	H	COOCH <sub>3</sub>	218-222	-146.7°	(C=1.0, DMSO)	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>9</sub>	48.75	5.66	13.12	
2 1	F	H	H	COOCH <sub>3</sub>	粉状	+55.2°	(C=0.4, H <sub>2</sub> O)	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	54.07	5.58	12.13	
2 2	OH	3-F	H	COOCH <sub>3</sub>	粉状	-112.0°	(C=0.4, DMSO)	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	51.06	5.60	11.45	
2 3	OH	H	2-F	COOCH <sub>3</sub>	粉状	-116.0°	(C=0.4, DMSO)	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	53.42	5.35	11.98	
									(53.49)	(5.57)	(12.05)	

## 实例 24

(S)-4-(4-脒基苯甲酰基-(3,4-二羟基)-DL-苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基-2-氧代哌嗪-1-乙酸

按实际与参考实例 5 和实例 3 相同方法, 用由参考实例 2 得到的 (S)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-乙酸叔丁基酯草酸盐、N-苯甲基氧羰基-3,4-二(甲氧甲基氧)-DL-苯基丙氨酸和 4-脒基苯甲酰基氯制备无色非晶型粉状的标题化合物。

比旋度  $[\alpha]^{25}_D$   $64.2^\circ$  (C=0.5, H<sub>2</sub>O)

元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub> · 2H<sub>2</sub>O

理论值: C, 52.79; H, 5.62; N, 11.84

实测值: C, 52.83; H, 5.75; N, 11.66

## 实例 25

(S)-4-(4-脒基苯甲酰基-(4-氯)-DL-苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基-2-氧代哌嗪-1-乙酸

按实际与参考实例 10 和实例 2 相同的方法, 用实例 2 得到的 (S)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁基酯草酸盐、N-苯甲基羰基-4-氯-DL-苯基丙氨酸和 4-脒基苯甲酰基氯制备无色非晶型粉状的标题化合物。

比旋度  $[\alpha]^{25}_D$   $56.8^\circ$  (C=0.45, H<sub>2</sub>O)

元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>7</sub> · H<sub>2</sub>O

理论值: C, 54.22; H, 5.25; N, 12.16

实测值：C, 53.98; H, 5.31 N, 12.33

### 参考实例 27

#### N-叔丁氧基羰基-L-酪氨酸乙酯

在125.0ml水和125.0ml 1,4-二氧六环的混合物中溶入25.0g-L-酪氨酸乙酯盐酸盐和9.41g碳酸氢钠。在室温搅拌下,向此液中加入25.7ml二碳酸二叔丁酯。搅拌此混合物1小时,与二氯甲烷一起振摇以进行萃取。在减压下浓缩有机相。将底物溶于少量乙酸乙酯,加入石油醚结晶。

m.p.: 83-86°

比旋度 $[\alpha]_D^{25}$  41.7° (C=1.0, CHCl<sub>3</sub>)

元素分析: C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub> · 0.1 H<sub>2</sub>O

理论值: C, 61.96; H, 7.21; N, 4.52

实测值: C, 61.81; H, 7.41 N, 4.51

### 参考实例 28

#### N-叔丁氧基羰基-4-三氟甲磺酰氧-L-苯丙氨酸乙酯

在97.3ml 二氯甲烷中溶入6.0g N-叔丁氧基羰基-L-酪氨酸乙酯、3.40ml 2,6-二甲基吡啶和0.48g 4-二甲基氨基吡啶。在-30℃搅拌下,向此溶液逐滴加入4.91ml三氟甲磺酸酐并在室温搅拌1小时。向反应溶液加水并与二氯甲烷一起振摇以进行萃取。在减压下浓缩有机相。用硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=4/1),

初

步纯化浓缩液并在(乙酸乙酯/戊烷)中结晶而得到4.9g(57.2%)浅红色结晶状的标题化合物。

m. p.: 49-50°C

比旋度  $[\alpha]_D^{25} + 32.37^\circ$  (C=1.0, CHCl<sub>3</sub>)

元素分析: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>7</sub>S

理论值: C, 46.36; H, 4.81; N, 3.18

实测值: C, 46.52; H, 5.07; N, 3.13

### 参考实例 29

#### N-叔丁氧羰基-4-乙烯基-L-苯基丙氨酸乙酯

在49.1ml N,N-二甲基甲酰胺中溶入2.89g乙基N-<sup>t</sup>丁氧羰基-4-三氟甲磺酰氧基-L-苯基丙氨酸乙酯、834mg氯化锂, 92.1mg双(三苯基膦)氯化钨(II)、145mg 2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚和1.99ml乙烯基三丁基锡。在通氮90°C下搅拌溶液2小时。向反应溶液加入3.31ml吡啶和6.61ml氟化吡啶鎓(1.4M四氢呋喃溶液)。在室温继续搅拌混合物18小时。向反应溶液中加水并滤去不溶物。将滤液与乙酸乙酯一起振摇以进行萃取。减压下浓缩有机相。用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯=4/1)纯化浓缩液而得1.65g(78.5%)浅黄色油状的标题化合物。

IRvmax  $\text{cm}^{-1}$ : 2978, 2932, 1738, 1713, 1510, 1444, 1390, 1366, 1346, 1249, 1168, 1095, 1056, 989, 906, 850, 828, 777

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.24(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.42(s, 9H), 2.90-3.21(m, 2H), 4.17(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.47-4.63(m, 1H), 4.90-5.08(m, 1H), 5.23(d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1H), 5.72(d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 1H), 6.69(dd,  $J=17.6\text{Hz}$ ,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 7.10(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.34(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H)

### 参考实例 30

#### N-叔丁氧羰基-4-乙烯基-L-苯基丙氨酸

在5.17ml溶剂混合物(甲醇:水=10:1)中溶入1.65g N-叔丁氧羰基-4-乙烯基-L-苯基丙氨酸乙酯和0.24g 氢氧化锂一水合物。在室温搅拌溶液20分钟。用1N HCl将反应液调至PH 2-3, 与乙酸乙酯一起振摇以进行萃取。减压下浓缩有机层而得到7.40g (92.7%) 无色油状的标题化合物。

IRvmax  $\text{cm}^{-1}$ : 3428, 2978, 1714, 1511, 1442, 1393, 1366, 1249, 1164, 1055

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.42(s, 9H), 2.99-3.28(m, 2H), 4.53-4.70(m, 1H), 4.83-5.04(m, 1H), 5.23(d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1H), 5.73(d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 1H), 6.69(dd,  $J=11.0\text{Hz}$ ,  $J=17.6\text{Hz}$ , 1H), 6.40-7.00(br, 1H), 7.14(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.35(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H)



### 参考实例 31

(S)-4-(N-叔丁氧羰基-4-乙烯基-L-苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基  
甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯

在 21.7ml 的二氯甲烷溶入 2.17g (S)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯草酸盐和 1.40g N-叔丁氧基羰基-4-乙烯基-L-苯基丙氨酸。在水冷却下, 在 5 分钟内, 逐渐向溶液加入 1.38g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二酰亚胺盐酸盐。在室温搅拌该混合物 1 小时, 然后在减压下蒸去二氯甲烷。用乙酸乙酯溶解底液, 用 5% 硫酸氢钾的水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。用无水硫酸镁干燥有机相。用 (乙酸乙酯 / 石油醚) 使底液结晶而得到 2.04g (75.8%) 白色结晶的标题化合物。

m. p.: 148-152°C

比旋度  $[\alpha]_D^{25} + 94.3^\circ$  (C=0.5%, CHCl<sub>3</sub>)

元素分析: C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

理论值: C, 62.24 H, 7.38; N, 7.51

实测值: C, 62.01; H, 7.51 N, 7.47

### 实例 26

(S)-4-(4-脒基苯甲酰基-L-4-乙烯基苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基  
甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸

用 3.0ml 二氯甲烷和 3.0ml 四氟乙酸的混合液溶解 0.60g (S)

-4-(N-叔丁氧羰基-4-乙烯基-L-苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯。在室温搅拌此溶液1小时。在减压下浓缩反应液。将甲苯与底液共沸数次。产物溶于11.1ml H<sub>2</sub>O和5.6ml 1,4-二噁烷的混合物。在室温向溶液加入0.45g 碳酸氢钠,室温下,在5分钟内加入0.35g 4-脞基苯甲酰基氯。搅拌混合物1小时并用1NHCl将PH调至2-3。减压浓缩反应混合物。用CHP-20柱(H<sub>2</sub>O→5%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O→10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O→15%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O→20%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)纯化底液,用1NHCl将其变为相应的盐酸盐,冷冻干燥后得到0.39g (58.4%) 无色非晶型粉状的标题化合物。

比旋度  $[\alpha]_D^{25} + 84.9^\circ$  (C=1.0%, H<sub>2</sub>O)

元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Cl · 2.0H<sub>2</sub>O

理论值: C, 54.06 H, 5.83; N, 11.26

实测值: C, 53.82; H, 5.52 N, 11.11

## 实例 27

(S)-4-(4-脞基苯甲酰基-L-4-乙炔基苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸

用50.5ml 二甲基甲酰胺溶解2.97g 乙基N-叔丁氧羰基-4-三氟甲磺酰氧基-L-苯基丙氨酸酯、857mg 氯化钾、94.6mg 双(三苯基磷)氯化钨(II)、149mg 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚和2.03ml 乙炔基三丁基锡。90℃下,通氮搅拌溶液2小时。向反应体系加入4.8ml 吡啶和9.6ml 氟化吡啶鎓(1.4M 四氢呋喃溶液)。在室温继续

搅拌混合物 18 小时。向反应溶液加水并滤掉不溶物。滤液与乙酸乙酯一起振摇以进行萃取，减压浓缩有机相。用硅胶柱层析（己烷/乙酸乙酯=4/1）纯化浓缩液。将此产物和 34.3mg 氢氧化锂-水合物溶于 0.74ml 混合溶剂（甲醇：水=10:1），在室温搅拌 45 分钟。用 1N HCl 将反应体系调至 pH2-3 并与乙酸乙酯一起振摇以进行萃取。减压浓缩有机相而得到无色油状的 N-叔丁氧羰基-4-乙炔基-L-苯基丙氨酸。将此产物与 0.42g (S)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯草酸盐溶于 4.2ml 二氯甲烷。在水冷却下在 5 分钟内，逐步向溶液中加入 0.24g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二酰亚胺盐酸盐。室温下搅拌混合物 1 小时。减压蒸去二氯甲烷。用乙酸乙酯溶解底液，用 5% 硫酸氢钾水溶液和饱和碳酸氢钠洗涤该溶液。用无水硫酸镁干燥有机相然后减压浓缩。用硅胶层析（己烷/乙酸乙酯=2/3）纯化底液而得到 370mg 油状的 (S)-4-(N-叔丁氧羰基-4-乙炔基-L-苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯。将此产物溶于 1.9ml 二氯甲烷和 1.7ml 三氟乙酸混合液。在室温搅拌 1 小时，减压浓缩反应液，与甲苯共沸数次。底液溶于 6.8ml H<sub>2</sub>O 和 3.4ml 1,4-二噁烷的混合液。向溶液中加入 0.28g 碳酸氢钠，然后，室温下在 5 分钟内加入 0.22g 4-脒基苯甲酰基氯。搅拌混合物 1 小时，用 1N HCl 调至 pH2-3。减压浓缩反应混合物。用 CHP20 柱（H<sub>2</sub>O → 5%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O → 10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O → 15%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O → 20%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O）纯化底液，用 1N HCl 将其变为相应的盐酸盐，冷冻干燥后得到 0.13g (3.0%) 无色非晶

型粉状的标题化合物。

比旋度  $[\alpha]_D^{25} + 57.2^\circ$  (C=1.0, H<sub>2</sub>O)

元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Cl · 3.0 H<sub>2</sub>O

理论值: C, 52.71 H, 5.69; N, 10.98

实测值: C, 52.61; H, 5.51 N, 11.06

### 参考实例 32

N-苯甲基氧代羰基-L-酪氨酸叔丁酯

用 25.0ml H<sub>2</sub>O 和 25.0ml 1,4-二噁烷的混合液溶解 5.0g L-酪氨酸叔丁酯和 2.65g 碳酸氢钠。在室温搅拌下, 向此溶液中加入 4.51ml 苯甲基氧代羰基氯。搅拌混合物 15 分钟, 与乙酸乙酯一起振荡以进行萃取。减压浓缩有机相。用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 = 2/1) 纯化浓缩液而得到 7.79g 浅黄色油状标题化合物。

IR<sub>vmax</sub> cm<sup>-1</sup>: 3346, 2978, 1700, 1613, 1594, 1514, 1452, 1366, 1227, 1153, 1103, 1057, 842, 751, 696

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41(s, 9H), 2.83-3.10(m, 2H), 4.48(dd, J=6.2Hz, J=14.4Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 5.31(d, J=8.2Hz, 1H), 6.22(s, 1H), 6.69(d, J=8.4Hz, 2H), 6.97(d, J=8.4Hz, 2H), 7.32(s, 5H)

### 参考实例 33

N-苯甲基氧代羰基-4-三氟甲磺酰氧基-L-苯基丙氨酸叔丁酯

在210ml二氯甲烷中溶解15.6g N-苯甲基氧代羰基-L-酪氨酸叔丁酯、7.36ml 2,6-二甲吡啶和1.03g 4-二甲基氨基吡啶。在-30℃搅拌下,向溶液逐滴加入10.6ml三氟甲磺酸酐,在室温搅拌混合物1小时。向反应混合物加水并与二氯甲烷一起振摇以进行萃取。减压浓缩有机相。用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯=4/1)纯化浓缩物而得到11.39g (53.7%) 标题化合物。

IR<sub>vmax</sub> cm<sup>-1</sup>: 3380, 1741, 1697, 1530, 1501, 1419, 1369, 1348, 1249, 1226, 1143, 1058, 1016, 892, 712, 696, 608, 498

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37(s, 9H), 3.10(d, J=6.2Hz, 2H), 4.52(dd, J=6.4Hz, J=14.0Hz, 1H), 5.09(dd, J=12.2Hz, J=14.0Hz, 2H), 5.31(d, J=7.8Hz, 1H), 7.10-7.28(m, 4H), 7.35(s, 5H)

### 参考实例 34

N-苯甲基氧代羰基-4-甲氧基羰基-L-苯基丙氨酸叔丁酯。

在15.0ml 甲醇和20.0ml 二甲亚砜的混合液中溶入2.0g N-苯甲基氧代羰基-4-三氟甲磺酰氧基-L-苯基丙氨酸叔丁酯、164mg 1,3-双(二苯基膦基)丙烷、89.1mg 乙酸钨(II)和1.1ml 三乙醇。向混合物中通入一氧化碳至冒泡5分钟。在80℃一氧化碳中继续搅拌混合物2小时。向反应混合物中加水并与乙酸乙酯一

起振摇以进行萃取，减压浓缩有机相，用硅胶层析（己烷/乙酸乙酯=3/1）纯化底液可得到1.52g (92.7%) 无色油状标题化合物。

IR $\nu$ max  $\text{cm}^{-1}$ : 3346, 2978, 2950, 1720, 1610, 1515, 1452, 1434, 1367, 1351, 1279, 1220, 1178, 1154, 1107, 1056, 1020, 844, 751, 697

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.39(s, 9H), 3.00-3.25(m, 2H), 3.90(s, 3H), 4.56(dd,  $J=7.0\text{Hz}$ ,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 5.09(dd,  $J=15.2\text{Hz}$ ,  $J=17.0\text{Hz}$ , 2H), 5.32(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.23(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.34(s, 5H), 7.94(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

### 参考实例 35

#### N-苯甲基氧代羰基-4-甲氧羰基-L-苯基丙氨酸

在2.75ml三氟乙酸和2.75ml二氯甲烷的混合液中溶解0.55g N-苯甲基氧代羰基-4-甲氧羰基-L-苯基丙氨酸叔丁酯。在室温搅拌该溶液1.5小时，减压浓缩反应混合物并使其与甲苯共沸数次，用少量乙酸乙酯溶解底液，在石油醚中重结晶而得到469mg (98.7%) 是白色结晶的标题化合物。

比旋度  $[\alpha]_D^{28} + 58.6^\circ$  ( $C=0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

m. p. 102-106 $^\circ\text{C}$

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6$

理论值: C, 63.89 H, 5.36; N, 3.92

实测值: C, 63.70; H, 5.47 N, 3.95

### 参考实例 36

(S)-4-(N-苯甲基氧代羰基-4-甲氧羰基-L-苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯

在 7.6 ml 二氯甲烷中溶解 0.76 g (S)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯草酸盐和 0.47 g N-苯甲基氧代羰基-4-甲氧羰基-L-苯基丙氨酸。在水冷却下,在 5 分钟内逐渐向此溶液加入 0.44 g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二酰亚胺。在室温下搅拌混合物 1 小时,减压蒸去二氯甲烷,将底液溶于乙酸乙酯。用 5% 硫酸氢钾水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤此溶液。用无水硫酸镁干燥有机相,减压浓缩。用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯=1/2)纯化底液而得到 0.46 g (51.1%) 无色油状的标题化合物。

IR<sub>vmax</sub> cm<sup>-1</sup>: 3322, 2980, 2952, 1719, 1649, 1525, 1489, 1435, 1367, 1281, 1152, 1104, 1020, 978, 846, 748, 699  
NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45(s, 9H), 2.61-2.72(m, 1H), 2.72-3.25(m, 5H), 3.63(s, 3H), 3.40-4.05(m, 4H), 3.90(s, 3H), 4.78-5.20(m, 4H), 5.61(d, J=8.0Hz, 1H), 7.16-7.46(m, 7H), 7.95(d, J=8.0Hz, 2H)

### 实例 28

(S)-4-(4-脒基苯甲酰基-L-4-甲氧基羰基苯基丙氨酰基)-3-甲

## 氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸

在4.6ml乙酸乙酯中溶解0.46g(S)-4-(N-苯甲基氧代羰基-4-甲氧基羰基-L-苯基丙氨酰基)-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯,向溶液中加入0.19g10%的Pd-C,在氢气中搅拌3小时。滤掉催化剂,浓缩滤液后得到无色油状产物。将该产物溶于3.0ml二氯甲烷和3.0ml三氟乙酸,在室温搅拌混合物1小时,减压浓缩反应混合物。浓缩液与甲苯共沸数次。将产物溶于8.1ml水和4.0ml1,4-二噁烷的混合液中。在室温,向溶液中加入0.31g碳酸氢钠,室温下,在5分钟内再加入0.24g4-脒基苯甲酰氯。搅拌混合物1小时,用1N HCl将其调至PH2-3。减压浓缩反应混合物。用CHP-20柱(H<sub>2</sub>O→5%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O→10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O→15%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O→20%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)纯化浓缩液。用1N HCl将产物转变为其盐酸盐,冷冻干燥后得到0.26g(53.0%)无色非晶型粉状的标题化合物

比旋度  $[\alpha]_D^{25} + 57.1^\circ$  (C=1.0, H<sub>2</sub>O)

元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub> · 2.5 H<sub>2</sub>O

理论值: C, 50.72 H, 5.62; N, 10.56

实测值: C, 50.68; H, 5.50 N, 10.48

## 参考实例37

(S)-4-(N-叔丁氧羰基-4-甲酰基-L-苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯



在22.1m四氯化碳、22.1ml乙腈和33.2ml水的混合物中溶入2.21g(S)-4-(N-叔丁氧羰基-4-乙烯基-L-苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯和3.46g偏高碘酸钠。在室温,向溶液加入16.4mg氯化钨(III)n水合物。搅拌混合物1小时。将反应混合物和乙酸乙酯一起振摇以进行萃取。减压浓缩有机相。用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯=1/2)纯化底液而得到1.14g(51.4%)无色油状的标题化合物。

IR<sub>vmax</sub> cm<sup>-1</sup>: 2978, 2934, 1740, 1702, 1654, 1605, 1489, 1436, 1366, 1247, 1228, 1157, 1047, 1016, 979, 848  
NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.40(s,9H), 1.45(s,9H), 2.66-3.27(m,6H), 3.42-3.93(m,6H), 4.05-4.36(m,1H), 4.72-4.90(m,1H), 4.98(t,J=5.0Hz,1H), 5.35(d,J=9.0Hz,1H), 7.34-7.60(m,2H), 7.83(d,J=8.0Hz,2H), 9.98(s,1H)

## 实例 29

(S)-4-(4-脒基苯甲酰基-L-4-甲酰基苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸

在1.1ml二氯甲烷和1.1ml三氟乙酸的混合物中溶入0.22g(S)-4-(N-叔丁氧基烷羰基-4-甲酰基-L-苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯。在室温搅拌溶液1小时。减压浓缩反应液并将底液与甲苯一起共沸数次。将产物溶于4.1ml

水和2.0ml 1,4-二噁烷的混合液中。在室温,向溶液加入0.16g 碳酸氢钠。室温下,在5分钟内,向混合物中加入0.13g 4-脒基苯甲酰基氯。搅拌混合物1小时并用1NHCl将其调至PH2-3。减压浓缩反应混合液。用CHP-20柱(H<sub>2</sub>O→5%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O→10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O→15%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)纯化底液而得到0.15g(64.9%)白色冷冻干燥后的标题化合物。

比旋度 $[\alpha]^{25}_D + 28.6^\circ$  (C=1.0, H<sub>2</sub>O)

元素分析: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> · 3.0 H<sub>2</sub>O

理论值: C, 53.55 H, 5.83; N, 11.56

实测值: C, 53.61; H, 5.74 N, 11.68

### 参考实例 38

(S)-4-(N-叔丁氧羰基-4-羟基甲基-L-苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯

在13.0ml 甲醇中溶入0.65g (-4-(N-叔丁氧羰基-4-甲酰基-L-苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯。在0℃搅拌下,向溶液加入21.9mg的硼氢化钠。在室温搅拌混合物1小时,向反应混合物中加水并与二氯甲烷一起振摇以进行萃取。减压浓缩有机相。用硅胶层析(二氯甲烷/乙酸乙酯=2/3)纯化底液以得到0.56g(85.6%)无色油状标题化合物。

IR<sub>vmax</sub> cm<sup>-1</sup>: 3428, 2978, 2932, 1740, 1708, 1647, 1489, 1437, 1366, 1248, 1156, 1048, 1015

NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.44(s, 9H), 1.45(s, 9H), 2.18-2.40(m, 1H), 2.52-3.25(m, 6H), 3.63(s, 3H), 3.40-4.02(m, 3H), 4.30(d, J=16.0Hz, 1H), 4.63(s, 2H), 4.68-4.94(m, 2H), 5.23-5.50(m, 1H), 7.10-7.40(m, 4H)

### 实例 30

(S)-4-(4-脒基苯甲酰基-L-4-羟基甲基苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸。

在 2.0ml 二氯甲烷和 2.0ml 三氟乙酸的混合物中溶入 0.26g (S)-4-(N-叔丁氧羰基-4-羟甲基-L-苯基丙氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯。在室温搅拌溶液 1 小时。减压浓缩反应混合物并使其与甲苯共沸数次。将产物溶于 4.8ml 水和 2.4ml 1,4-二噁烷的混合溶剂中。在室温, 向溶液中加入 0.19g 碳酸氢钠, 室温下在 5 分钟内加入 0.15g 4-脒基苯甲酰基氯。搅拌混合物 1 小时, 用 1N HCl 将其 pH 调至 2-3, 减压浓缩。用 CHP-20 柱 (H<sub>2</sub>O $\rightarrow$ 5%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O $\rightarrow$ 10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) 纯化浓缩液以得到 0.17g (60.7%) 无色冷冻干燥后的标题化合物。

比旋度:  $[\alpha]_D^{25} + 62.5^\circ$  (C=1.0, H<sub>2</sub>O)

元素分析: C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> · 3.0 H<sub>2</sub>O

理论值: C, 53.37 H, 6.14; N, 11.53

实测值: C, 53.50; H, 5.94 N, 11.46

### 实例 31

(S)-4-(4-(2-脒基乙基)苯甲酰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基-2-氧代哌嗪-1-乙酸

在 5ml 二氯甲烷中溶解 400mg 4-(2-叔丁氧羰基氨基乙基)苯甲酸和 203mg 1-羟基苯并三唑-水合物。在室温,向溶液中加入 402mg 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二酰亚胺。搅拌混合 1 小时。向溶液中再加 300mg 三乙胺。在混合物中加入 2ml 含有 785mg 参考实例 5 所得的 (S)-4-0-甲基-L-酪氨酰基-3-甲氧羰基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯乙酸盐的二氯甲烷溶液。在室温搅拌混合物 2 小时,用二氯甲烷稀释反应混合物,用饱和碳酸氢钠水溶液和 5% 硫酸氢钾水溶液洗涤,用硫酸镁干燥;减压浓缩得到粗产物。将粗产物溶于 3ml 二氯甲烷和 3ml 三氟乙酸的混合液中。在室温将溶液放置 1 小时,减压浓缩。用 MCI GEL CHP20P (Mitsubishi Chemical Industries, Ltd.) (洗脱液  $H_2O \rightarrow 15\%CH_3CN$ ) 纯化底液,冷冻干燥后得到 490mg 无色粉状的标题化合物。

比旋度:  $[\alpha]^{28} + 68.4^\circ$  ( $C=0.45, H_2O$ )

元素分析:  $C_{28}H_{34}N_4O_8 \cdot 2 H_2O$

理论值: C, 56.95 H, 6.48; N, 9.49

实测值: C, 56.80; H, 6.61; N, 9.20

### 参考实例 39

(S)-4-(N-苯甲氧基羰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸

向含 28.8g (S)-3-甲氧羰基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯、29.0g N-苯甲氧基羰基-0-甲基-L-酪氨酸和 232ml 二氯甲烷的混合物中加入 15.3g 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二酰亚胺。搅拌混合物 2 小时并减压浓缩。将底液溶于乙酸乙酯。用 5% 硫酸氢钾水溶液和饱和碳酸氢钠洗涤该溶液，减压浓缩有机相而得到 37.5g 粗品 (S)-4-(N-苯甲氧基羰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸叔丁酯。将该产物溶于 74.0ml 二氯甲烷并加入 74.0ml 三氟乙酸。在室温搅拌混合物 1 小时。减压浓缩反应液。将底液与甲苯共沸数次而得到 39.12g 无色油状的标题化合物。

IR<sub>vmax</sub> cm<sup>-1</sup>: 3422, 1720, 1643, 1512, 1438, 1299, 1246, 1177, 1027, 980, 823, 740, 696

NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.30-2.90(m, 6H), 2.90-3.83(m, 7H),

3.71(s, 3H), 3.90-4.15(m, 1H), 4.50-4.75(m, 1H), 4.80-

4.95(m, 1H), 4.96(s, 2H), 6.81(d, J=8.6Hz, 2H), 7.10-7.40(m, 7H)

#### 参考实例 40

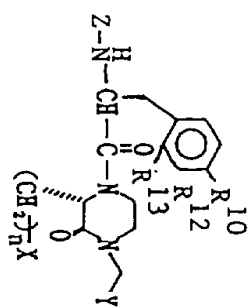
(S)-4-(N-苯甲氧基羰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸二甲基氨基羰基甲基酯。

在7.39mL N,N-二甲基甲酰胺中溶入2.0g (S)-4-(N-苯甲基氧代羰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸、83.0mg 碘化钠和563  $\mu$ L N,N-二甲基氨基羰基甲基氯。在室温搅拌下,向溶液加入772  $\mu$ L 三乙胺。搅拌混合物6小时,然后加水。将混合物与乙酸乙酯一起振摇以进行萃取。减压浓缩有机相。用硅胶层析(二氯甲烷/甲醇=13/1)纯化底液以得到1.57g (68.0%无色油状标题化合物。

IR $\nu$ max  $\text{cm}^{-1}$ : 2944, 1738, 1651, 1511, 1437, 1343, 1246, 1202, 1028, 821, 748, 697

NMR( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.47-2.68(m,1H), 2.76-3.23(m,5H), 2.95(s,3H), 2.96(s,3H), 3.58-3.84(m,2H), 3.63(s,3H), 3.77(s,3H), 4.04(d,J=17.0Hz,1H), 4.34(d,J=17.0Hz,1H), 4.72-4.89(m,3H), 4.92-5.06(m,1H), 5.09(s,2H), 5.54(d,J=10Hz,1H), 6.80(d,J=8.4Hz,2H), 7.08(d,J=8.4Hz,2H), 7.36(s,5H)

按实际与参考实例40相同的方法,可得到无色油状的参考实例41-43的化合物。



参考 实例 号	R <sup>10</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	n	X	Y	H <sup>1</sup> -NMR (CDCl <sub>3</sub> ; δ)
4 1	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>		1. 25-2. 00(10H, m), 1. 65(3H, s), 2. 80-3. 05(4H, m), 3. 55-5. 05(11H, m), 3. 60(3H, s), 3. 75(3H, s), 5. 10(2H, s), 6. 73-7. 55(4H, m), 7. 35(5H, m)
4 2	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>		1. 22(9H, s), 2. 30-4. 20(10H, m), 3. 63(3H, s), 3. 78(3H, s), 4. 81(1H, m), 4. 97(1H, m), 5. 10(2H, s), 5. 55(1H, d, J=9Hz) 5. 77(2H, s), 6. 82(2H, d, J=9Hz), 7. 10(2H, d, J=9Hz), 7. 35(5H, brs)
4 3	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>		1. 20-1. 95(10H, m), 2. 80-3. 05(4H, m) 3. 50-4-10(7H, m), 3. 63(3H, s), 3. 78(3H, s), 4. 70-4. 88(1H, m), 4. 91-5. 05(1H, m), 5. 13(2H, s), 5. 57(1H, d, J=9Hz) 6. 82(2H, d J=8Hz), 7. 15(2H, d J=8Hz), 7. 35(5H, brs)

19

## 实例 32

(S)-4-(4-脞基苯甲酰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸二甲基氨基羰基甲基酯盐酸盐

在 15.0ml 甲醇中溶解 1.80g (S)-4-(N-苯甲基氧代羰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸二甲基氨基羰基甲基酯。向溶液中加入 6.0g 10% 的 Pd-C。通氢气在室温下, 搅拌混合物 1.5 小时。滤掉催化剂, 减压浓缩滤液。将产物溶于 11.4ml 水和 5.7ml 1,4-二氧六环的混合溶剂。室温下, 在 5 分钟内向溶液中加入 0.29g 碳酸氢钠和 0.38g 4-脞基苯甲酰基氯盐酸盐。搅拌混合物 1 小时, 将 pH 调至 2-3, 减压浓缩。用 CHP-20 柱 (H<sub>2</sub>O → 5%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O → 10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O → 15%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) 和 LH-20 柱 (H<sub>2</sub>O) 纯化底液而得到冷冻干燥后的 0.43g (50.8%) 白色标题化合物。

比旋度:  $[\alpha]^{25}_D + 73.10^\circ$  (C=0.71, H<sub>2</sub>O)

元素分析: C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>Cl · 3.0 H<sub>2</sub>O (729, 183)

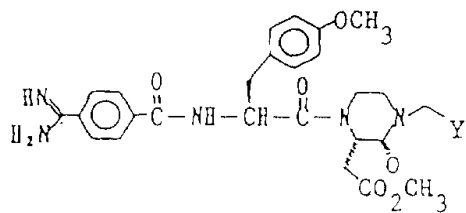
理论值: C, 51.06 H, 6.22; N, 11.53

实测值: C, 51.15; H, 5.94 N, 11.54

由参考实例 41, 42 和 43 的化合物可通过实际与实例 32 相同的方法得到实例 33-35 化合物。



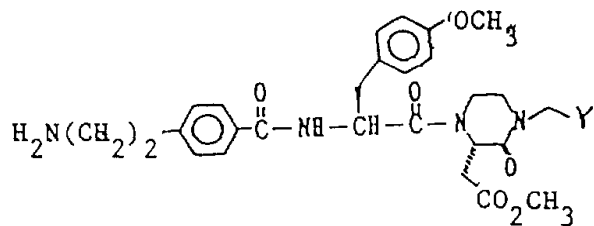
表 9



工作实例号	Y	mp(°C)	比旋度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	分子式	元素分析 理论 (实例)		
					C	H	N
33		粉状	+57.9° (C=0.4, H <sub>2</sub> O)	C <sub>36</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>11</sub> HCl·2H <sub>2</sub> O	54.30 (54.35)	6.33 (6.12)	8.80 (8.88)
34		粉状	+51.6° (C=0.65, MeOH)	C <sub>33</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>10</sub> ·HCl·H <sub>2</sub> O	54.88 (55.06)	6.14 (6.07)	9.70 (9.76)
35		粉状	+72.9° (C=0.25, H <sub>2</sub> O)	C <sub>33</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> ·HCl·2.5H <sub>2</sub> O	55.26 (55.26)	6.61 (6.21)	9.76 (9.51)

通过实际与实例 36 相同的方法,可从参考实例 41, 42 和 43 的化合物得到实例 37-39 化合物。

表 10



工作实例号	Y	mp(°C)	比旋度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	分子式	元素分析 理论 (实例)		
					C	H	N
37		粉状	+55.4° (C=0.35, MeOH)	C <sub>37</sub> H <sub>48</sub> N <sub>4</sub> O <sub>11</sub> ·HCl·2H <sub>2</sub> O	55.74 (55.50)	6.70 (6.60)	7.03 (7.17)
38		粉状	+55.0° (C=0.67, MeOH)	C <sub>34</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> ·HCl·H <sub>2</sub> O	56.47 (56.36)	6.55 (6.48)	7.75 (7.71)
39		粉状	+59.3° (C=0.45, MeOH)	C <sub>34</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> ·HCl·H <sub>2</sub> O	59.08 (58.83)	6.85 (7.19)	8.11 (8.13)

#### 参考实例 44

(S)-4-(N-叔丁氧羰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸

在300ml甲醇中溶解19g(S)-4-(N-苯甲基氧基羰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸。向溶液中加入2.5g 10% Pd-C, 在通氢下搅拌混合物1.5小时。滤去催化剂并减压浓缩滤液。将底液溶于200ml水和50ml 1,4-二噁烷混合物中并加入7.36ml三乙胺。在冰冷却下, 向混合物加入.8.4g二叔丁基二碳酸盐用5%硫酸氢钾将反应混合物调至PH2, 用乙酸乙酯萃取并用无水硫酸钠干燥。减压浓缩萃取液而得到16.5g无色粉状的粗品标题化合物。

IR<sub>vmax</sub> cm<sup>-1</sup>: 3400, 2975, 1735, 1710, 1665, 1510, 1440, 1365, 1300, 1245, 1210, 1170, 1030

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42(s, 9H), 2.30-4.20(m, 10H), 3.64(s, 3H), 3.76(s, 3H), 4.76(m, 1H), 4.99(t, J=5.2Hz, 1H), 5.12(d, J=8.4Hz, 1H), 6.82(d, J=8.4Hz, 2H), 7.09(d, J=8.4Hz, 2H)

#### 参考实例 45

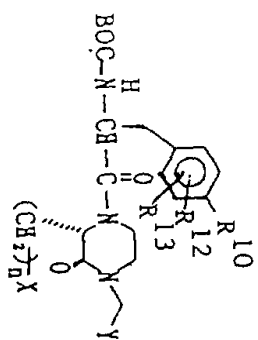
(S)-4-(N-叔丁氧羰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸 (3-苯并[c]咪喃酮亚基) 乙酯

在8.66ml N-二甲基甲酰胺中溶解2.2g (S)-4-(N-叔丁氧羰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸和1.52g 碳酸氢钾。在0°C 搅拌下,向溶液中加入1.55g (2)-3-(2-溴代亚乙基)-2-苯并[c]呋喃酮。室温下搅拌混合物2小时,加水并与乙酸乙酯一起振摇以进行萃取,减压浓缩有机相。用硅胶层析(二氯甲烷/乙酸乙酯=6/3.5)纯化底液而得到1.82g 无色油状的标题化合物(63.2%)。

IRvmax  $\text{cm}^{-1}$ : 2976, 2948, 1786, 1740, 1705, 1650, 1512, 1438, 1363, 1246, 1177, 978, 819, 764, 690, 635  
NMR( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.43(s, 9H), 2.37-2.58(m, 1H), 2.76-3.30(m, 5H), 3.50-3.90(m, 2H), 3.65(s, 3H), 3.78(s, 3H), 4.09(dd,  $J=17.0\text{Hz}$ ,  $J=24.6\text{Hz}$ , 2H), 4.64-4.82(m, 1H), 4.92-5.11(m, 3H), 5.36(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.75(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.83(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.03-7.26(m, 2H), 7.53-7.83(m, 3H), 7.92(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H)

通过实际与参考实例45相同的方法,可得到无色油状的参考实例46和47的化合物。

表 11



参考 实例 号	R <sup>10</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	n	X	Y	H <sup>1</sup> -NMR (CDCl <sub>3</sub> ; δ)
46	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>		1.42(9H, s), 2.17(3H, s), 2.88-3.06 (4H, m), 3.60-3.90(6H, m), 3.65(3H, s) 3.77(3H, s), 4.65-4.81(1H, m), 4.88 (2H, s), 4.95(1H, m), 5.25-5.33(1H, m) 6.80(2H, d J=8Hz), 7.10(2H, d J=8Hz)
47	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	COOCH <sub>3</sub>		0.95(6H, d J=6.6Hz), 1.08(3H, t J=7.6 Hz), 1.34(9H, s), 1.98(1H, m), 2.32(2H, m), 2.30-4.10(10H, m), 3.65(3H, s), 3.77(3H, s), 3.95(2H, d J=6.6Hz), 4.60 -5.10(4H, m), 5.27(1H, m), 6.75-7.20 (5H, m)

#### 实例 40

(S)-4-(4-脒基苯甲酰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸(3-苯并[c]咪喃酮亚基)乙酯盐酸盐

在 5.1ml 二氯甲烷和 5.1ml 三氟乙酸的混合液中溶解 1.71g (S)-4-(N-叔丁氧羰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基-2-氧代哌嗪-1-乙酸(3-苯并[c]咪喃酮亚基)乙酯。在室温搅拌该溶液 1.0 小时。减压浓缩反应溶液。将底液与甲苯共沸数次。在 17.0ml 水和 8.5ml 1,4-二氧六环的混合溶剂中溶解 850mg 产物。在室温,向溶液中加入 0.53g 硫酸氢钠,室温下,在分钟内加入 0.41g 4-脒基苯甲酰基氯盐酸盐。搅拌混合物 1 小时,用 1N HCl 将其 pH 调至 2-3,减压浓缩反应混合物。用 CHP-20 柱 (H<sub>2</sub>O→5%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O→10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O→15%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O→20%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O→25%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O→30%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)、LE-20 柱 (MeOH) 和硅胶层析 (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=5/1) 纯化浓缩液而得到冷冻干燥后的 0.27g (26.0%) 标题化合物。

比旋度:  $[\alpha]^{28}_D + 51.5^\circ$  (C=0.77, H<sub>2</sub>O)

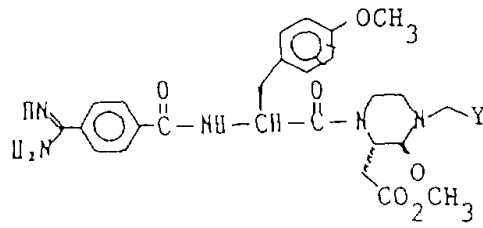
元素分析: C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> · 0.7HCl · 0.3CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H · 3.5H<sub>2</sub>O  
(834, 510)

理论值: C, 84.12; H, 5.43; N, 8.39

实测值: C, 54.11; H, 5.21; N, 8.64

通过实际与实例 40 相同的方法,可由参考实例 46 和 47 化合物得到实例 41 和 42 的化合物。

表 12



工作实例号	Y	mp(°C)	比旋度 [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub>	分子式	元素分析理论 (实例)		
					C	H	N
41		粉状	+27.5° (C=0.3, H <sub>2</sub> O)	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>11</sub> ·HCl·2H <sub>2</sub> O	52.07 (52.11)	5.46 (5.26)	9.49 (9.23)
42		粉状	+46.9° (C=0.6, MeOH)	C <sub>37</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>10</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·H <sub>2</sub> O	54.86 (54.87)	5.90 (5.78)	8.20 (8.20)



### 实例 43

(S)-4-(4-(2-氨基乙基)苯甲酰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸(3-苯并[c]咪喃亚基)乙酯盐酸盐

在 5.1ml 二氯甲烷和 5.1ml 三氟乙酸的混合物中溶解 1.71g (S)-4-(N-叔丁氧羰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸(3-苯并[c]咪喃酮亚基)乙酯。在室温, 搅拌溶液 1 小时。减压浓缩反应混合并与甲苯共沸数次。将产物(860mg)溶解于 4.3ml 二氯甲烷和 531  $\mu$ l 三乙胺的混合物加入 0.2g 1-羟基苯并三唑、0.37g 4-(2-叔丁氧羰基氨基乙基)苯甲酸和 0.28g 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二酰亚胺。搅拌混合物 1 小时, 减压浓缩反应溶液。将底液溶于乙酸乙酯, 用 5% 硫酸氢钾和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。减压浓缩有机相。用硅胶层析(二氯甲烷/乙酸乙酯=1/4)粗纯化浓缩液。将产物溶于 2.46ml 二氯甲烷和 2.64ml 三氟乙酸的混合物。减压浓缩反应溶液并与甲苯共沸数次, 用 1N HCl 将其转变为盐酸盐。用 CHP-20 柱 ( $H_2O \rightarrow 5\%CH_3CN/H_2O \rightarrow 10\%CH_3CN/H_2O \rightarrow 15\%CH_3CN/H_2O \rightarrow 20\%CH_3CN/H_2O \rightarrow 25\%CH_3CN/H_2O \rightarrow 30\%CH_3CN/H_2O$ )、LH-20 柱 (MeOH) 纯化底液而得到冷冻干燥后的 0.22g (24.7%) 白色白标题化合物。

比旋度:  $[\alpha]^{25}_D + 49.3^\circ$  (C=0.31,  $H_2O$ )

元素分析:  $C_{38}H_{40}N_4O_{10} \cdot 0.7HCl \cdot 0.3CF_3CO_2H \cdot 2.0H_2O$

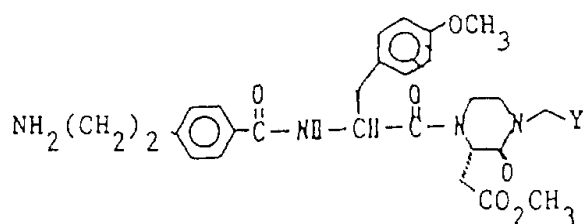
(808, 515)

理论值: C, 57.34 H, 5.61; N, 6.93

实测值: C, 57.02; H, 5.35 N, 6.81

通过实际与实例 43 相同的方法, 由参考实例 46 和 47 的化合物得到实例 44 和 45 化合物。

表 13



工作实例号	Y	mp(°C)	比旋度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	分子式	元素分析 理论 (实例)		
					C	H	N
44		粉状	+59.3° (C=0.74, MeOH)	C <sub>33</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>11</sub> ·HCl·2H <sub>2</sub> O	53.62 (53.35)	5.86 (5.48)	7.58 (7.58)
45		粉状	+50.6° (C=0.6, MeOH)	C <sub>38</sub> H <sub>50</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> ·1/2HCl·1/2 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/2H <sub>2</sub> O	58.04 (58.17)	6.49 (6.38)	6.94 (7.27)

## [配方实例]

当本发明的化合物 (1) 用作治疗, 如, 血栓症的药剂时, 可用, 如, 下列处方。

### 1. 片剂

(1) (S)-4-(4-脒基苯甲酰基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基 -2-氧代哌嗪-1-乙酸	10g
(2) 乳糖	40g
(3) 玉米淀粉	79g
(4) 硬脂酸镁	1g
	130g

将全量的 (1) 和 (2) 与 17g 的 (3) 混和, 用由 7g (3) 制成的糊膏将混和物制粒。将颗粒与 5g (3) 和全量的 (4) 混合。在压片机上将混合物挤压成型得到 1000 片, 直径为 7mm, 每片含 10mg (1) 的药片。

### 2. 注射剂

(1) (S)-4-(4-脒基苯甲酰基-L-酪氨酰基)-3-甲氧羰基甲基 -2-氧代哌嗪-1-乙酸	10g
(2) 氯化钠	9g

将全量的 (1) 和 (2) 溶于 1000ml 蒸馏水。在 1000 个棕色安瓿瓶中, 每个加入 1ml 此溶液。用氮气置换安瓿瓶中的空气并将安瓿瓶封口。全部过程在无菌条件下进行。

### 3. 片剂

- |  |     |
|--|-----|
| (1) (S)-4-(4-脒基苯甲酰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸 | 10g |
| (2) 乳糖   | 90g |
| (3) 玉米淀粉   | 29g |
| (4) 硬脂酸镁   | 1g  |

将全量(1)和(2)与17g(3)混合并用由7g(3)制备的糊膏将混合物制粒。将颗粒与5g(3)和全量(4)混合。在压片机上将全部混和物挤压成型而得到1000片,直径为7mm,每片含10mg(1)的药片。

### 4. 注射剂

- |  |     |
|--|-----|
| (1) (S)-4-(4-脒基苯甲酰基-0-甲基-L-酪氨酰基)-3-甲氧基羰基甲基-2-氧代哌嗪-1-乙酸 | 10g |
| (2) 氯化钠  | 9g  |

将全量(1)和(2)溶于1000ml蒸馏水中,在1000个棕色安瓿瓶中,每个放入1ml此溶液。用氮气置换安瓿瓶装中的空气并将安瓿瓶封口。全部过程在无菌条件下进行。