

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07K 5/06

A61K 38/05



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95192859.7

[43]公开日 1997年4月9日

[11] 公开号 CN 1147260A

[22]申请日 95.5.4

[30]优先权

[32]94.5.7 [33]DE[31]P4416255.3

[32]94.12.22[33]DE[31]P4445939.4

[86]国际申请 PCT/EP95/01691 95.5.4

[87]国际公布 WO95/30687 德 95.11.16

[85]进入国家阶段日期 96.10.30

[71]申请人 贝林格尔·英格海姆公司

地址 联邦德国英格海姆

[72]发明人 格尔德·施诺雷柏格 弗朗兹·埃塞

霍斯特·多林格 布里吉特·琼格

乔格·斯派克 埃里克·布尔格

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 黄益芬

权利要求书 17 页 说明书 54 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 神经激肽(快速激肽)拮抗剂

[57]摘要

本发明是关于具有以下通式 I 的新颖氨基酸衍生物 $R^1-R^{11}-A^1-B$ (I)

及其药用可接受盐(其中基团 B 是 $-A^2-NR^2R^3$ 或 R^5 , 及其中 $R^1, A^1, A^2, R^2, R^3, R^5$ 及 R^{11} 具有说明中的意义), 以及其制备和用途。此新颖化合物是有价值的神经激肽(快速激肽)拮抗剂。

(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1、通式 I 的新颖氨基酸衍生物



5 及其药用可接受的盐,

其中

R^I 是一个饱和或部分饱和的 6 元环, 其由 6 个碳原子或 5 个碳原子及一个 O - 或 N - 原子组成, 并且其在相对于 R^{II} 的 2 - 或 3 - 位置上有氧官能团, 即 = O、- OH 或 - O - ($C_1 - C_4$ 烷基),

10 同时该环可能具有一个 - CH_2 -、- $C(CH_3)_2$ -、- $C(C_2H_5)_2$ - 或 - $CH_2 - CH_2$ - 桥,

或者, 除了该桥外, 两个非相邻碳原子之间可能具有一个键,

以及非桥或桥环亦可用 1 至 5 个 ($C_1 - C_3$) - 烷基取代;

R^{II} 指 - C(O) -、- $CH_2 - C(O)$ -、- SO_2 - 或 - $CH_2 - SO_2$ -;

15 A^I 是 D - 或 L - 氨基丙酸(Ala)、D - 或 L - 缬氨酸(Val)、D - 或 L - 白氨酸(Leu)、D - 或 L - 异白氨酸(Ile)、D - 或 L - 丝氨酸(Ser)、D - 或 L - 苏氨酸(Thr)、D - 或 L - 别苏氨酸、D - 或 L - 半胱氨酸、D - 或 L - 甲硫氨酸(Met)、D - 或 L - 苯基丙氨酸(Phe)、D - 或 L - 色氨酸(Trp)、N - 甲酰基保护的 Trp、D - 或 L - 酪氨酸(Tyr)、D - 或 L - 脯氨酸(Pro)、

20 D - 或 L - 二去氢脯氨酸(Δ Pro)如 3, 4 - 二去氢脯氨酸(Δ (3,4)Pro)、D - 或 L - 羟基脯氨酸(Pro(OH))、如 3 - 羟基脯氨酸(Pro(3OH))及 4 - 羟基脯氨酸(Pro(4OH))、D - 或 L - 氮杂 - 2 - 环丁烷羧酸(Azt)、D - 或 L - 硫基脯氨酸(Pro(NH₂))如 3 - 氨基脯氨酸(Pro(3NH₂))及 4 - 氨基脯氨酸(Pro(4NH₂))、D -

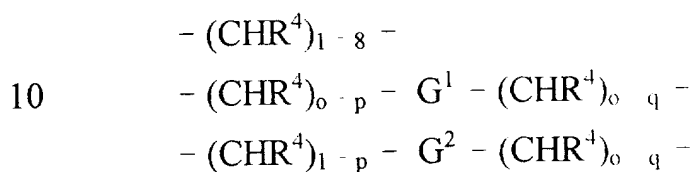
25 - 或 L - 焦谷氨酸(pGlu)、D - 或 L - 2 - 氨基异丁酸(Aib)、D - 或 L - 2, 3 - 二氨基丙酸、D - 或 L - 2, 4 - 二氯丁酸、D - 或 L - 谷氨酸(Glu)、D - 或 L - 天冬氨酸(Asp)、D - 或 L - 谷氨酰胺(Gln)、D - 或 L - 天冬酰胺(Asn)、D - 或 L - 赖氨酸(Lys)、D - 或 L - 精氨酸(Arg)、D - 或 L - 组氨酸(His)、D - 或 L - 鸟氨酸(Orn)、D - 或 L - 羟基吡啶羧酸、如 5 - 羟基吡啶 - 2 - 羧酸、D - 或 L - 硫氢基脯氨酸(Pro(SH))、如 3 - 硫氢基脯氨酸

30 (Pro(3SH))及 4 - 硫氢基脯氨酸(Pro(4SH))、Tpr(O)、Met(O)、Tpr(O₂)或 Met(O₂)、及其几何异构体, 由此含于其内的羟基及氨基可由标准保护基保护

(例如, 酰基、氨基甲酰基或芳烷基(特别是苄基));

B 是 $-A^2 - NR^2R^3$ 或 $-R^5$;

A^2 是一种亲脂性 α -氨基酸, 其含苯基、单-、二-或三-取代的苯基、杂芳基、环己基或环戊基、萘基或单-或二- C_{1-3} 烷基氨基, 此环状基或氨基由 1-至 8-元链将其与氨基酸骨架分开, 苯基的取代基由此可各自为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基、氰基或 1-吡咯烷基, 且此 1-至 8-元链中, 链的成员可为 $-CHR^4$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、及/或 $-NR^4$, 其排列使其成为下列三种链类型之一

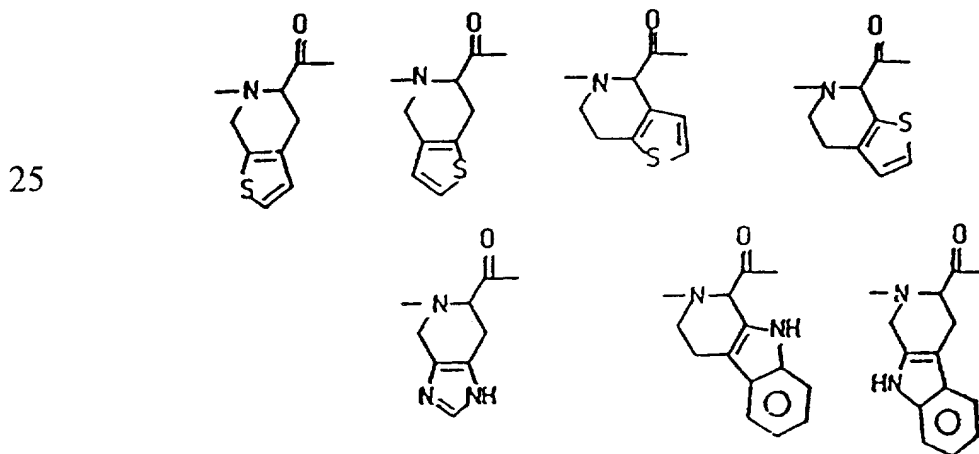


其中 G^1 是 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)-NR^4$, G^2 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4$
 $-C(O)-O-$ 、 $-NR^4-C(O)-$ 、 $-NR^4-C(O)-NR^4-$ 或 $-O-C(O)-NR^4-$, p 与 q 为总数自 1 至 6, 经过选择使链成员的数目为 1 至 8,

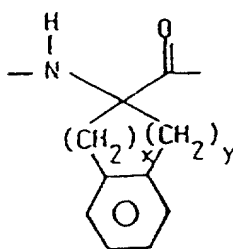
15 R^4 是氢、烷基、芳基或芳烷基, 其中芳基是苯基、单-, 二-或三-取代的苯基或萘基; 苯基的取代基各自分别为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基或氰基, 烷基含 1 至 3 个碳原子; (若一个链含超过一个 $-CHR^4$ 基, 这些 $-CHR^4$ 基之一中的 R^4 只能是烷基、芳基或芳烷基)

或 A^2 是 Leu, Ile, Nle, Val, Met

20 或下列基团之一



和

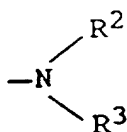


5

(其中 x 及 y 各自为 1 或 2)

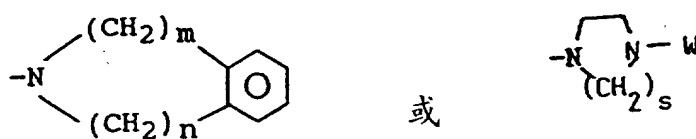
10 R^2 及 R^3 各自为烷基、芳烷基、杂芳基或羟基(其中芳基是苯基、单-、二-或三取代苯基或萘基; 苯基的取代基各自为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基、烷硫基、羟基、硝基、三氟甲氧基、二烷基氨基或氰基, 或苯基的两个相邻位置由 $-O-(CH_2)_1$ 或 $2-O-$ 连接; 杂芳基是吡啶基, 吡啶基, 吡咯基, 咪唑基或噻吩基; 烷基或烷氧基含 1 至 3 个碳原子), 或基团

15



它是下通式的环

20



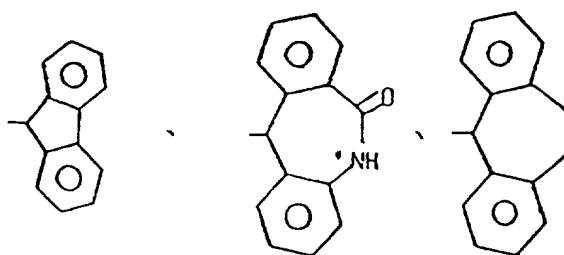
其中 m 及 n 各为 0、1、2 或 3, 其总数是 2、3、4 或 5,

s 是 2 或 3,

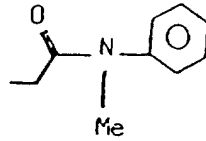
25

W 是基团

30



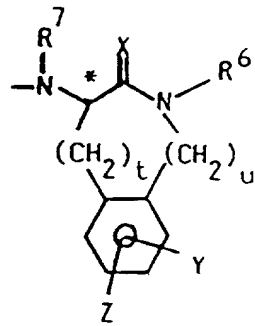
(CH₂)₀₋₂ 芳基、CH(芳基)₂、环戊基、(CH₂)₀₋₂-环己基、吡啶基或



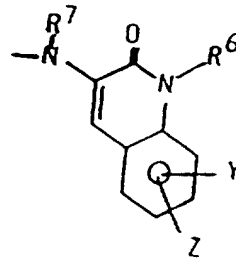
- 5 (其中芳基是苯基、单-、二-或三取代的苯基或萘基, 苯基的取代基各自为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基、氰基、羟基、硝基、-CO₂CH₃、-CO₂C₂H₅、或烷硫基、或苯基的两个相邻位置由-O-(CH₂)₁₋₂-O-连接且烷基含1至3个碳原子);

R⁵ 是下式的胺

10



或



15

II

III

其中

- 20 R⁶ 是芳烷基、二芳烷基(这些基团中芳基是苯基或萘基, 烷基是(C₁₋₅)烷基)、杂芳基(C₁₋₅)烷基(其中杂芳基是2-、3-或4-吡啶基或2-或4-噻吩基), 苯基氨基-(C₁₋₅)烷基、萘基氨基(C₁₋₅)烷基或N-苯基烷基吡啶基[其中所列的苯基未经取代或具有1、2或3个取代基, 其各自为(C₁₋₅)烷基(以甲基较佳)、(C₁₋₅)烷氧基(以甲氧基较佳)、二甲基胺基、卤素、三氟甲基、-CN或OCF₃);

- 25 R⁷ 是氢或(C₁₋₅)烷基;

X 是 O 或 H₂;

- 30 Y 及 Z 各自为氢、(C₁₋₅)烷基、(C₁₋₅)烷氧基、苄氧基(其中苯基未经取代或具有1、2或3个取代基, 其各自为(C₁₋₅)烷基(以甲基较佳)、(C₁₋₅)烷氧基(以甲氧基较佳)、二甲基胺基、卤素、三氟甲基、-CN或OCF₃O)、-OCF₃、卤素、-CF₃、-CN、-CH₂NH₂、-CONH₂、-N-(C₁₋₅烷基)₂、NH-(C₁₋₄)烷基羰基、N-(C₁₋₅)烷基-N-(C₁₋₄)烷基羰基、NH₂或NH(C₁

-5)烷基或若 Y 及 Z 互相位于邻近位置, 一起代表 - OCH₂O -、- OCH₂CH₂O - 或(CH)₄;

t 及 u 上具有下列意义之一

(a) t 及 u 是零

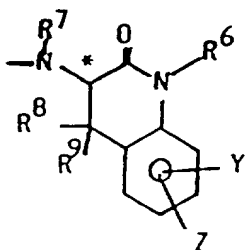
5 (b) t 是一且 u 是零

(c) t 及 u 皆是一

(d) t 是二且 u 是零

若 t 是一且 u 是零, R⁵ 亦是下式 IV 的胺

10



IV

15 其中

R⁶, R⁷, Y 及 Z 具有上述意义及

R⁸ 是氢, R⁹ 是羟基、(C₁₋₅)烷氧基、苯基(C₁₋₅)烷氧基、萘基(C₁₋₅)烷氧基或(C₁₋₄)烷基羰基, 或其中

R⁸ 及 R⁹ 一起为氧或 - OCH₂CH₂O -;

20 C*手性可为 R 或 S。

2、根据权利要求 1 的化合物, 其中

R¹ 及 R¹¹ 如权利要求 1 定义,

A¹ 是 D - 或 L - 氨基丙酸(Ala)、D - 或 L - 缬氨酸(Val)、D - 或 L - 白氨酸(Leu)、D - 或 L - 异白氨酸(Ile)、D - 或 L - 丝氨酸(Ser)、D - 或 L

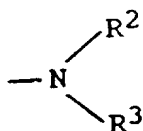
25 - 苏氨酸(Thr)、D - 或 L - 别苏氨酸、D - 或 L - 半胱氨酸、D - 或 L - 甲硫氨酸(Met)、D - 或 L - 苯基丙氨酸(Phe)、D - 或 L - 色氨酸(Trp)、N - 甲酰基保护的 Trp、D - 或 L - 酪氨酸(Tyr)、D - 或 L - 脯氨酸(Pro)、

D - 或 L - 二去氢脯氨酸(Δ Pro)如 3,4 - 二去氢脯氨酸(Δ (3,4)Pro)、D - 或 L - 羟基脯氨酸(Pro(OH))、如 3 - 羟基脯氨酸(Pro(3OH))及 4 - 羟基脯氨酸

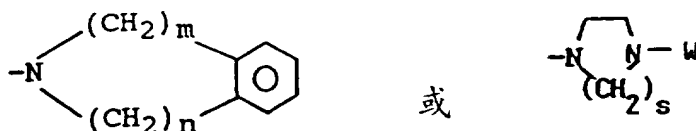
30 (Pro(4OH))、D - 或 L - 氮杂 - 2 - 环丁烷羧酸(Azt)、D - 或 L - 硫基脯氨酸(Pro(NH₂))如 3 - 氨基脯氨酸(Pro(3NH₂))及 4 - 氨基脯氨酸(Pro(4NH₂))、D

(其中 x 及 y 各自为 1 或 2)

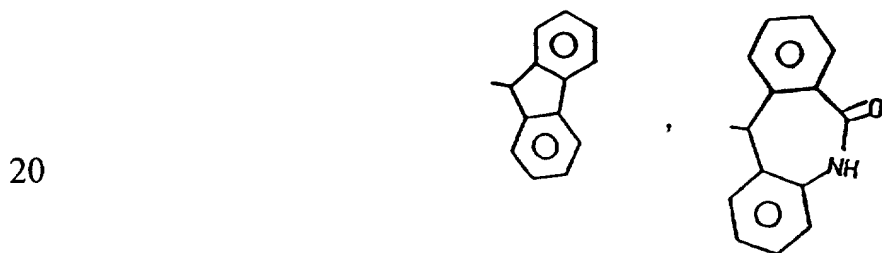
R^2 及 R^3 各自为烷基、芳烷基、杂芳基或羟基(其中芳基是苯基、单-、二-或三取代苯基或萘基; 苯基的取代基各自为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基、或氟基; 杂芳基是吡啶基, 吡啶基, 吡咯基, 咪唑基或噻吩基; 烷基或烷氧基含 1 至 3 个碳原子)或基团



10 是下通式之一的环



15 其中 m, n 及 s 如权利要求 1 的定义, 以及 W 是基团



(CH_2)₀₋₂ 芳基、 $\text{CH}(\text{芳基})_2$ 、环戊基或(CH_2)₀₋₂-环己基,
 (其中芳基是苯基、单-、二-或三取代的苯基或萘基, 苯基上的取代基各自为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基或氟基)。

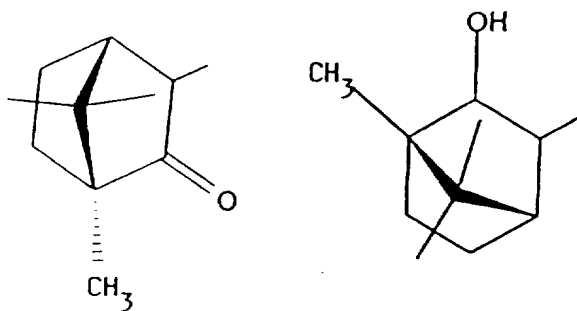
25

3、根据权利要求 1 的化合物, 其中

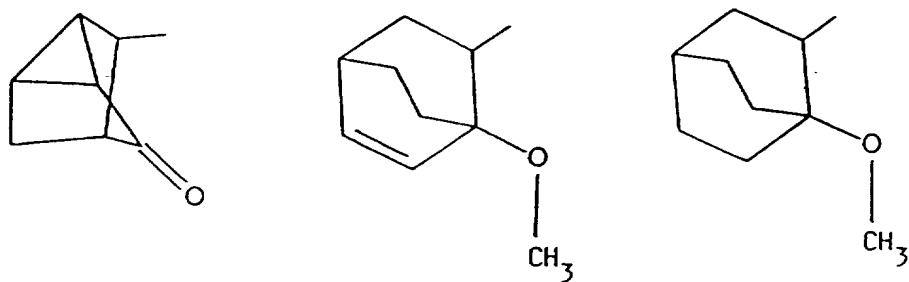
R^1 是

30

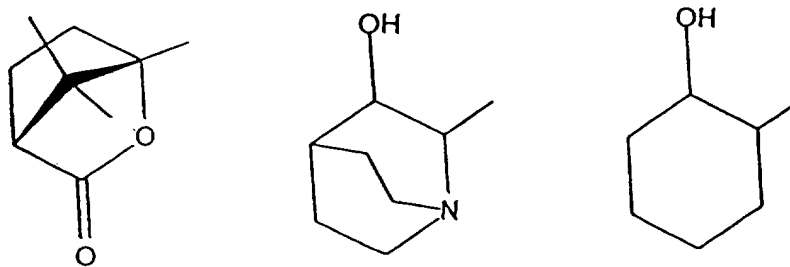
5



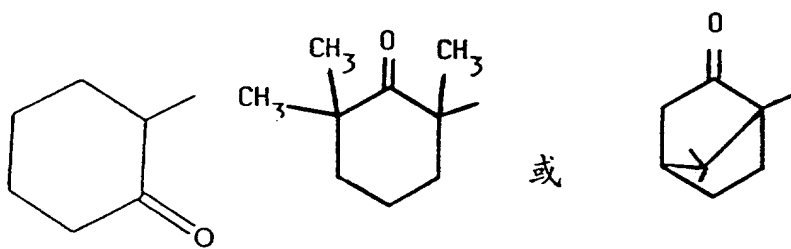
10



15



20

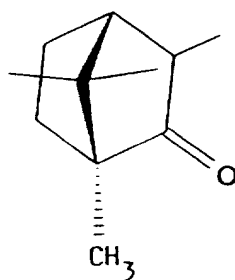


或

25

优选

30





和/或 R^{11} 是 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 或优选 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

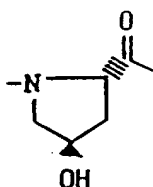
4、根据权利要求 1、2 或 3 的化合物，其中 A^1 是氨基酸，其在侧链上带一或二个极性官能基如 OH 、 COOH 、 NH_2 、胍、 CONH_2 、 SH 。

5、根据权利要求 4 的化合物，其中侧链 A^1 中的官能基是 OH 。

5 6、根据权利要求 1、2 或 3 的化合物，其中 A^1 是 Ser, Thr, Trp(For) 或 Tyr。

7、根据权利要求 1、2 或 3 的化合物，其中 A^1 是 Pro 或 4-羟基脯氨酸。

8、根据权利要求 7 的化合物，其中 A^1 是具有 2-S-构型的 4-羟基脯氨酸，特别是



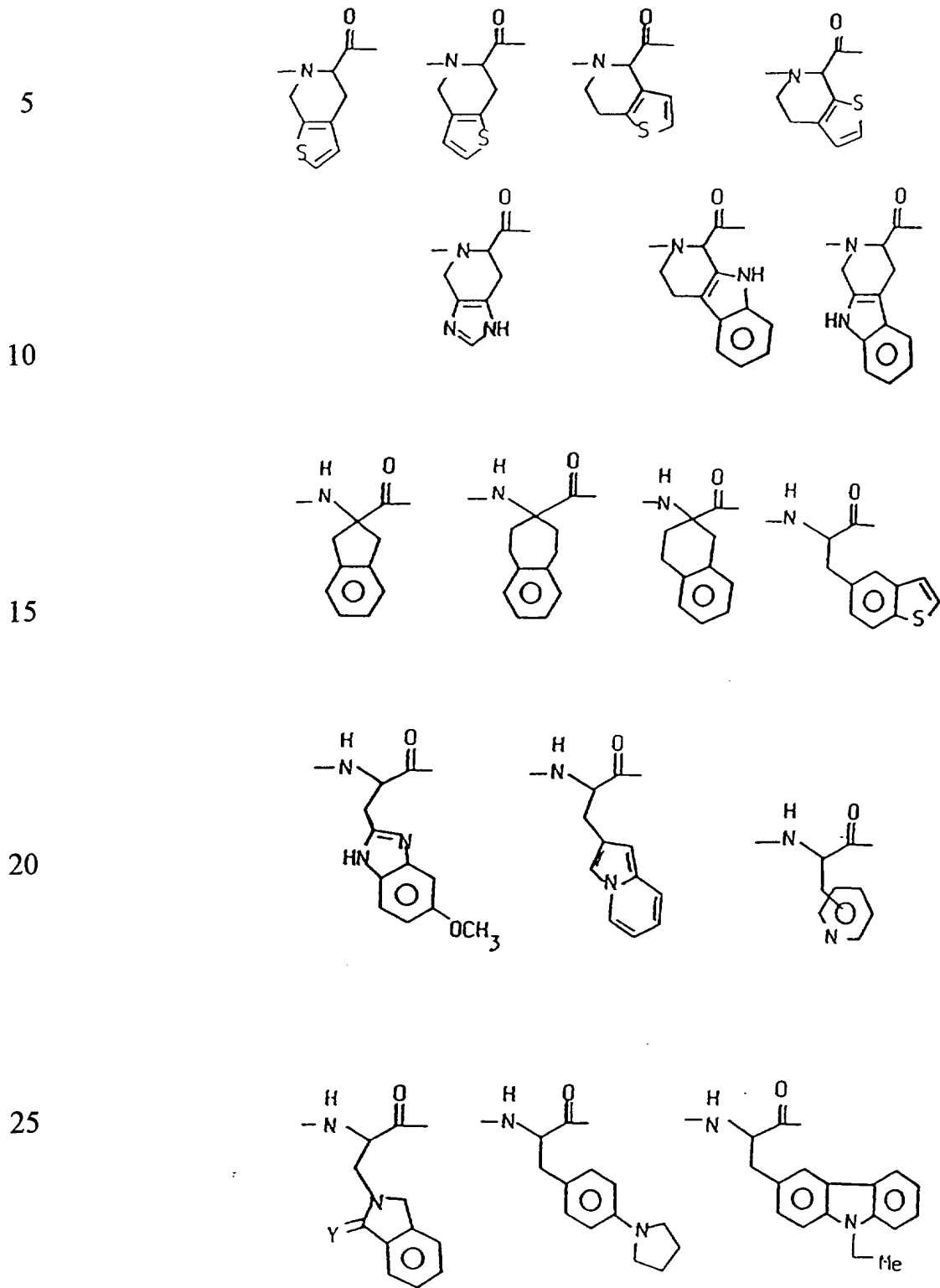
15

9、根据权利要求 1 的化合物，其中 A^2 代表非环状或环状氨基酸如(O-苄基)Ser、(O-取代苄基)Ser、(O-苄基)Thr、环己基丙氨酸、均苄基丙氨酸、3-(1-吡咯基)丙氨酸、3-(2,5-二甲基-1-吡咯基)丙氨酸、3-(1-咪唑基)丙氨酸、2-氨基-4-(1-吡咯基)丁酸、2-氨基-5-(1-吡咯基)戊酸、2-氨基-6-(1-吡咯基)己酸、Leu、Lys(Z)、3-(2-噻吩基)丙氨酸、3-(3-苯并噻吩基)丙氨酸、3-(1-异咪唑啉酰基)丙氨酸、(O-苄基)Asp、(O-苄基)Glu、Trp、(N-Me)Trp、His、3-(2-噻唑基)丙氨酸、3-二甲基氨基丙胺酸、-(O-甲基)Tyr、或 3-萘基丙氨酸。

25

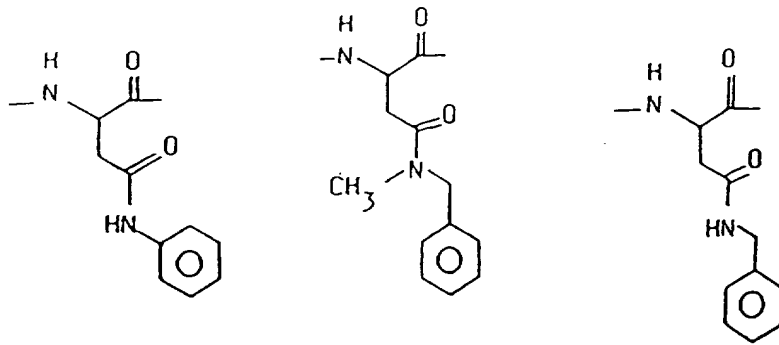
30

Chemical structures



Y = H₂ 或 0

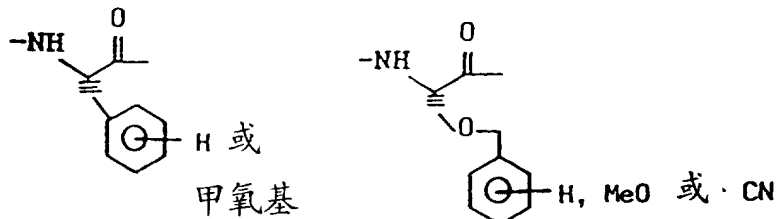
5



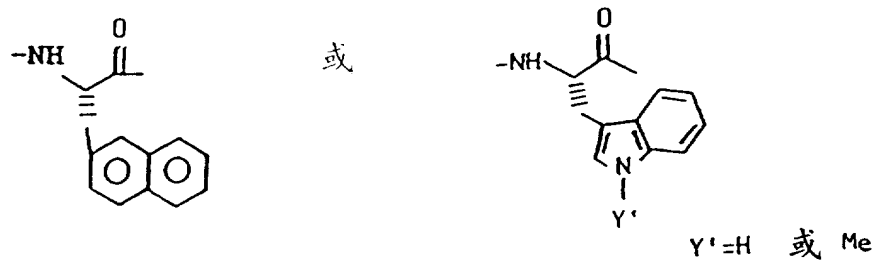
10 其中含于氨基酸中的苯基可为单-、二-或三取代，取代基各自为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基、或氰基；烷基或烷氧基含1至3个碳原子；且其中上述氨基酸优选S-构型。

10、根据权利要求9的化合物，其中A²是

15

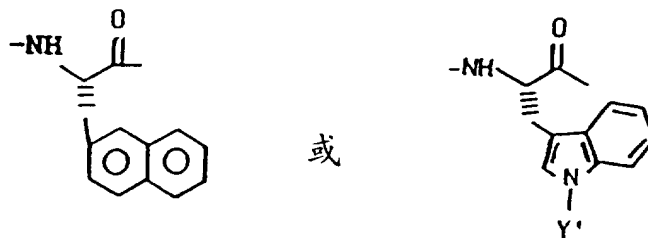


20



11、根据权利要求10的化合物，其中A²是

25



30

且Y¹是H。

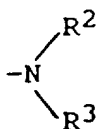
12、根据权利要求1的化合物，其中R²及R³各自代表甲基、苄基、苯

乙基(其中的含苯基由一或二个甲氧基取代)或吡啶基甲基。

13、根据权利要求 12 的化合物, 其中 R^2 是 2-甲基苄基。

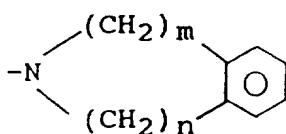
14、根据权利要求 1 的化合物, 其中基团

5



是一个环

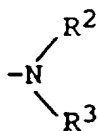
10



其中 m 是 1, n 是 1 或 2。

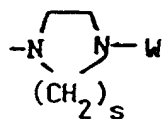
15、根据权利要求 1 的化合物, 其中

15



是一个环

20



其中 s 是 2 或 3(优选 2), W 如权利要求 1 的定义。

25

16、根据权利要求 15 的化合物, 其中 W 是环己基、苯基、 $\text{CH}(\text{苯基})_2$ 、萘基或吡啶基, 其中苯基是被取代的。

17、根据权利要求 16 的化合物, 其中若 W 是苯基, 由卤素、烷氧基、烷基、氰基、羟基、硝基、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 或烷硫基取代。

30

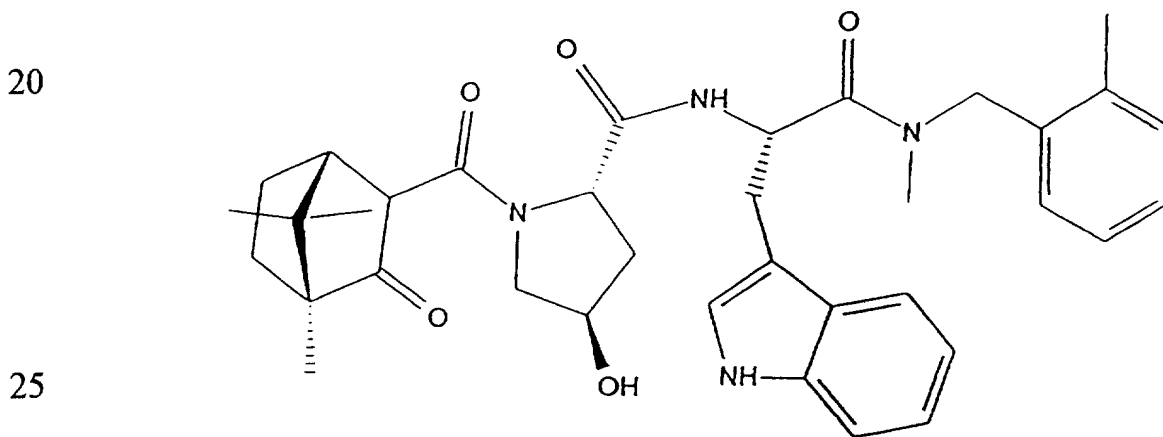
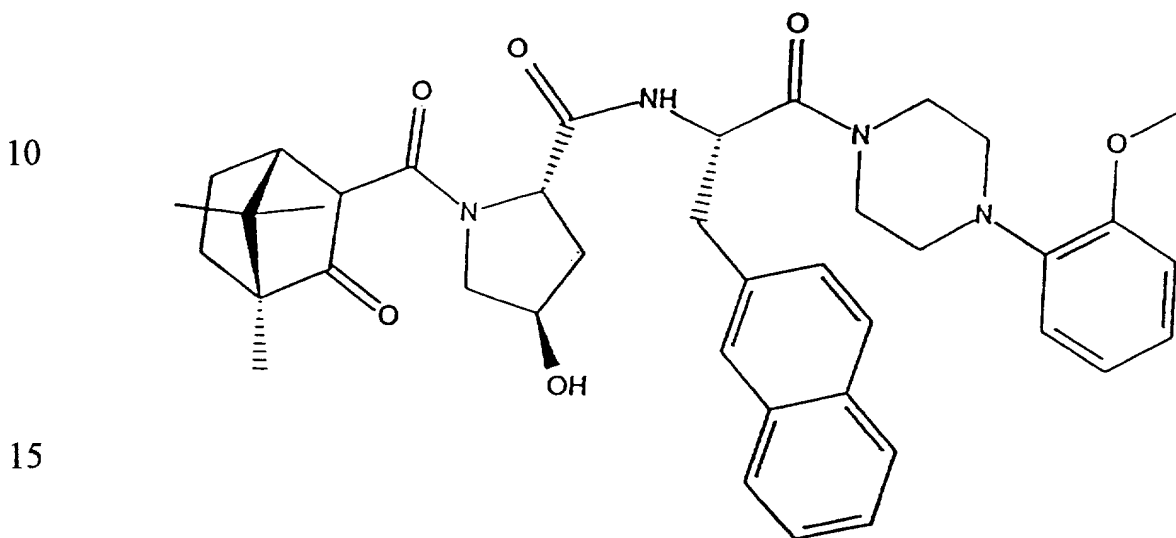
18、根据权利要求 17 的化合物, 其中苯基的取代基是甲氧基、氯、甲基、乙基、氰基、羟基、硝基或甲硫基, 优选甲氧基、氯、甲基、氰基或甲硫基。

19、根据权利要求 17 或 18 的化合物，其中苯基的取代基是在 2 - 位上。

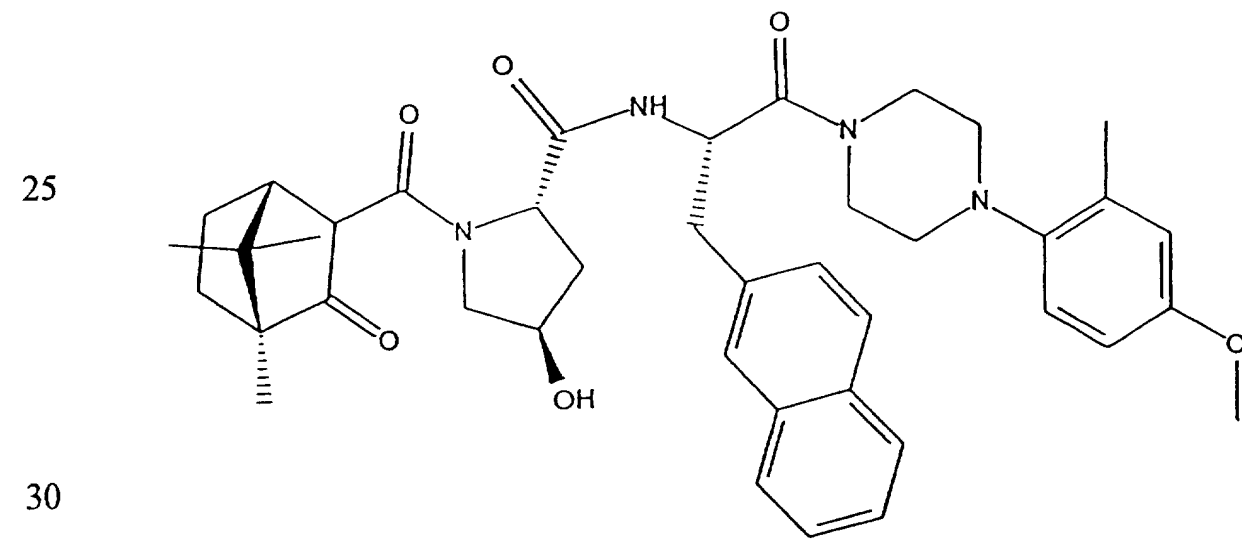
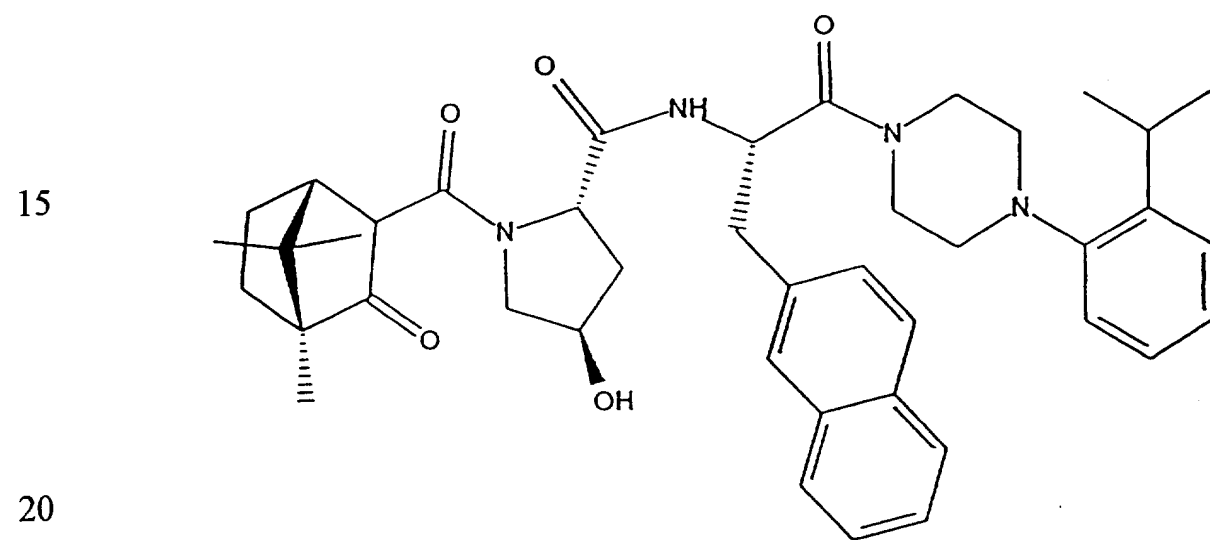
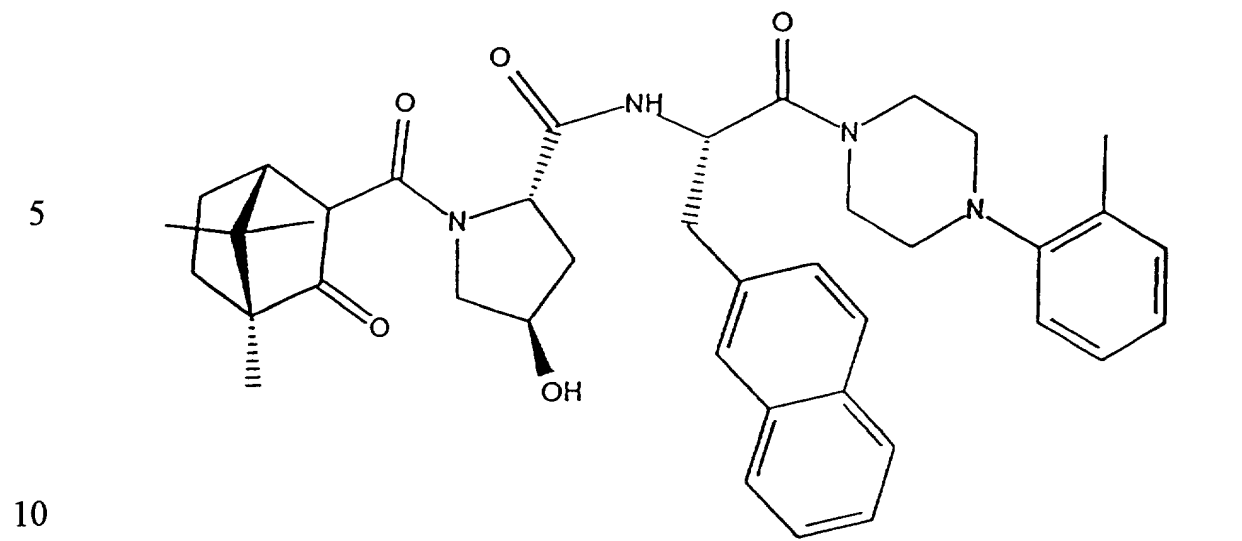
20、根据权利要求 16 的化合物，其中若 W 是基 - CH(苯基)₂，则每一苯基由一个卤素取代，优选氟取代。

21、根据权利要求 16 或 20 的化合物，其中在 - CH(苯基)₂ - 基中的二个苯基同样取代，优选在对 - 位取代。

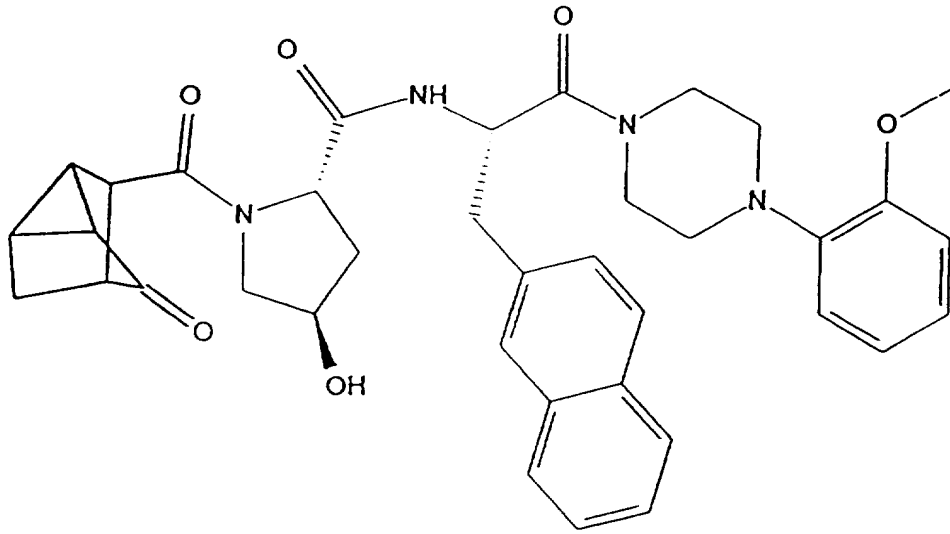
22、根据权利要求 1 的化合物，该化合物是



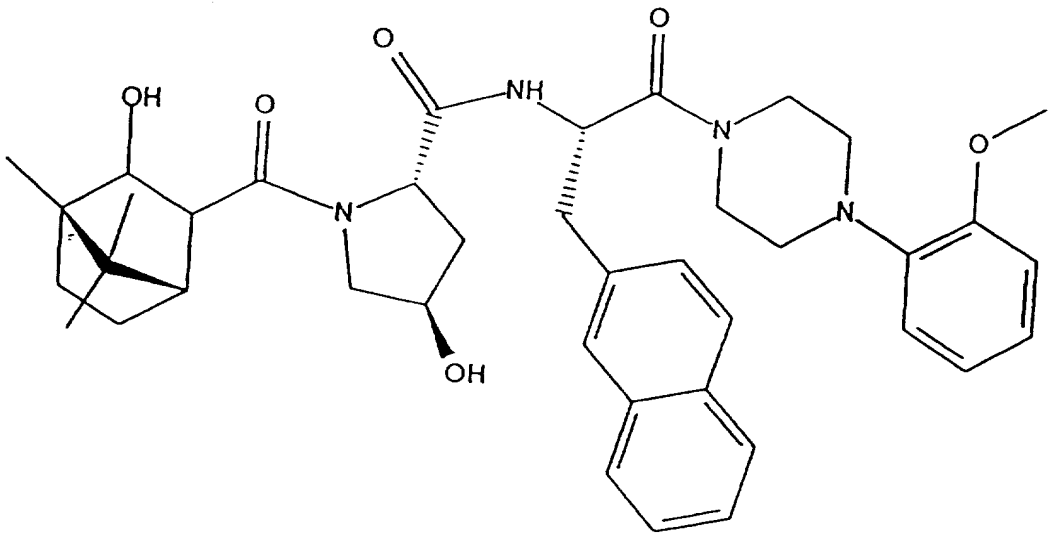
30



5



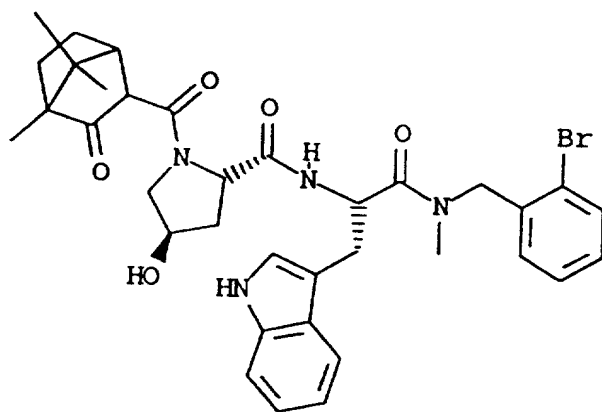
10



15

20

25

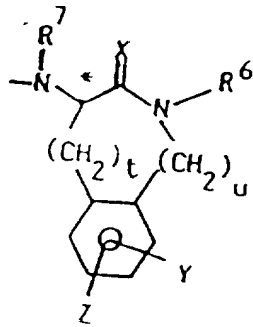


30

或其药用可接受的盐。

23、根据权利要求 1 - 8 中任一项的化合物，其中 R⁵ 是通式 II 的基团

5



II

10

24、根据权利要求 23 的化合物，其中 t 是一，u 是零；或 t 是二，u 是零；或 t 与 u 均为一；R⁶、R⁷、X、Y 及 Z 如权利要求 1 的定义。

25、根据权利要求 1 - 8、23 和 24 中任一项的化合物，其中 R⁶ 是苄基或甲氧基苄基。

15

26、根据权利要求 1 - 8 和 23 - 25 中任一项的化合物，其中 R⁷ 是氢。

27、根据权利要求 1 - 8 和 23 - 26 中任一项的化合物，其中 X 是氧基。

28、根据权利要求 1 - 8 和 23 - 27 中任一项的化合物，其中 Y 与 Z 各自为甲氧基、氢、CF₃ 或叔丁基或它们均为 -(CH)₄ -。

20

29、一种制备权利要求 1 至 28 中任一项的化合物或它们的盐的方法，其特征在于相关氨基酸、或肽衍生物、酸及胺的部份序列均用已知方法逐步缩合，所得的化合物分离呈游离形式或呈所需盐的形式。

30、一种含权利要求 1 至 28 中任一项化合物的药物制剂。

25

31、用权利要求 1 至 28 中任一项化合物治疗及预防神经激肽中介的疾病。

说明书

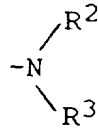
神经激肽（快速激肽）拮抗剂

5 本发明是关于具有以下通式 I 的新颖氨基酸衍生物



及其药用可接受的盐(其中基团 B 是 $-A^2 - NR^2R^3$ 或 R^5)，及它们的制备方法及其含这些化合物的药物组合物。这些化合物是有价值的神经激肽(快速激肽)拮抗剂。

10 欧洲专利申请案 EP 394 989 及 EP 443 132 以及 WO 94/05 693 公开了具有神经激肽拮抗活性的肽。本发明的化合物在成份 R^1, A^2, R^5 及



15

上明显与这些肽不同。

用于说明书和权利要求书中的氨基酸的缩写，相当于如 Europ. J. Biochem., 138, 9 (1984) 中所述的通常为三字母代码，其它的缩写如下定义：

20

Boc = 叔-丁氧基羰基

Bzl = 苄基

CDI = 羰基二咪唑

Cha = 3-环己基丙胺酸

DCCI = 二环己基羰二酰亚胺

25

DCH = 二环己基尿素

HOBt = 1-羟基苯并三唑

Hpa = 均苯基丙氨酸

Hyp = (2S, 4R)-羟基脯氨酸

Pal = 3-(1-吡咯基)丙氨酸

30

THF = 四氢呋喃

TFA = 三氟醋酸

Z = 苄氧基羰基

Me = 甲基

Ac = 乙酰基

5 Et = 乙基

DMF = 二甲基甲酰胺

DPPA = 二苯基磷酰基叠氮

PPA = 聚磷酸

RT = 环境温度

10 Mtr = 4 - 甲氧基 - 2,3,6 - 三甲基苯并磺酰基

Trp(for) = 甲酰基保护的色氨酸

Met(O) = 甲硫氨酸, 其中 S 经氧化成亚砷

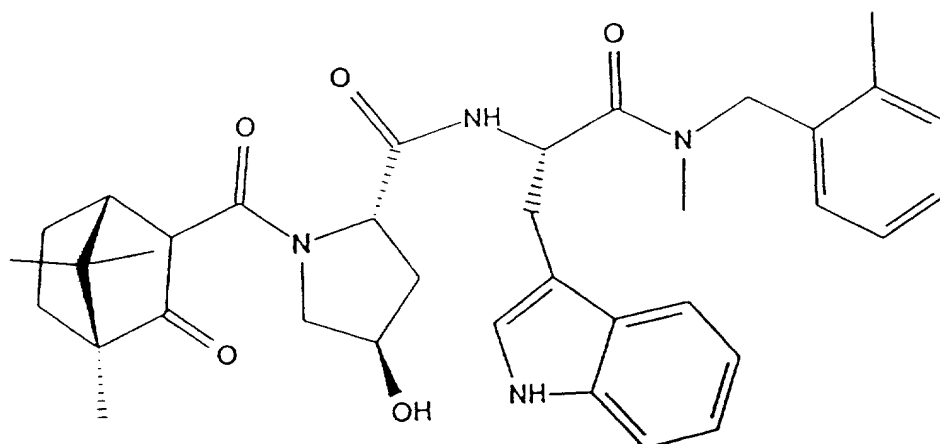
Bum = N(π) - 叔 - 丁氧基甲基。

15 除非下文中明白指出, 否则氨基酸包括天然及非天然氨基酸, D - 及 L - 型, 特别是 α - 氨基酸及其异构体。

若氨基酸无字首(例如, Orn), 这表示此氨基酸是 L - 型。D - 型的则明显指出。

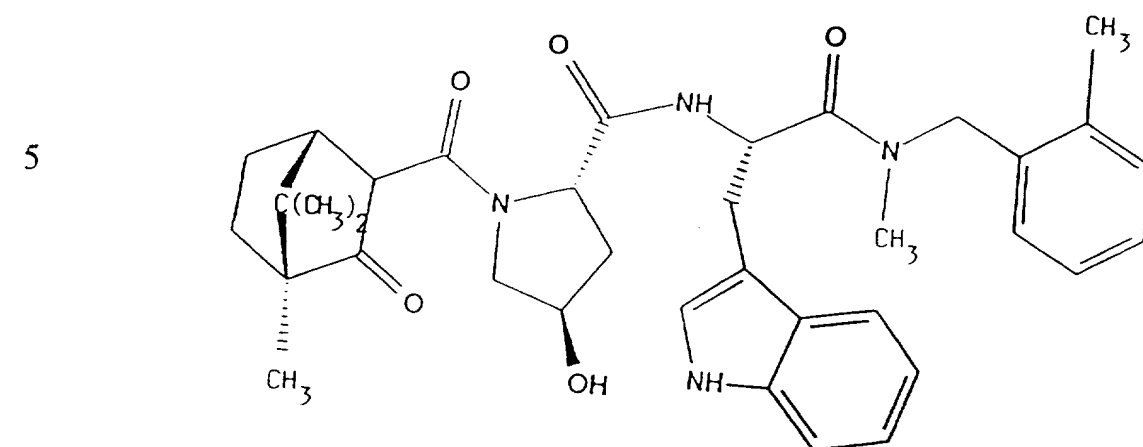
使用一种简化的形式举例说明化学式。化合物的举例说明中, 所有 CH₃ - 取代基由单键代表, 例如,

20



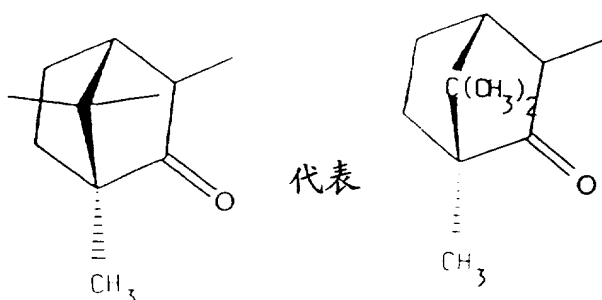
30

代表



基团的举例中(例如, R^1 或 A^2), 该基团中的 CH_3 - 基则全写出来。只有在得自樟脑羧酸及其衍生物的基团中, 结合至桥碳原子的 CH_3 - 基团由单键代表, 例如基团(R^1)

15



20

本发明是关于下列通式 I 的新颖氨基酸衍生物



及其药用可接受的盐,

其中

25

R^1 是一个饱和或部分饱和的 6 元环, 其由 6 个碳原子或 5 个碳原子及一个 O - 或 N - 原子组成, 并且其在相对于 R^{II} 的 2 - 或 3 - 位置上有氧官能团, 即 = O、- OH 或 - O - ($C_1 - C_4$ 烷基),

同时该环可能具有一个 - CH_2 -、- $C(CH_3)_2$ -、- $C(C_2H_5)_2$ - 或 - $CH_2 - CH_2$ - 桥,

30

或者, 除了该桥外, 两个非相邻碳原子之间可能具有一个键, 以及非桥或桥环亦可用 1 至 5 个 ($C_1 - C_3$) - 烷基取代;

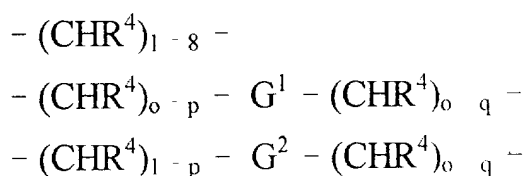


R^{11} 指 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-CH_2-SO_2-$;

A^1 是 D - 或 L - 氨基丙酸(Ala)、D - 或 L - 缬氨酸(Val)、D - 或 L - 白氨酸(Leu)、D - 或 L - 异白氨酸(Ile)、D - 或 L - 丝氨酸(Ser)、D - 或 L - 苏氨酸(Thr)、D - 或 L - 别苏氨酸、D - 或 L - 半胱氨酸、D - 或 L - 甲硫氨酸(Met)、D - 或 L - 苯基丙氨酸(Phe)、D - 或 L - 色氨酸(Trp)、N - 甲酰基保护的 Trp、D - 或 L - 酪氨酸(Tyr)、D - 或 L - 脯氨酸(Pro)、D - 或 L - 二去氢脯氨酸(Δ Pro)如 3,4 - 二去氢脯氨酸($\Delta(3,4)$ Pro)、D - 或 L - 羟基脯氨酸(Pro(OH))、如 3 - 羟基脯氨酸(Pro(3OH))及 4 - 羟基脯氨酸(Pro(4OH))、D - 或 L - 氮杂 - 2 - 环丁烷羧酸(Azt)、D - 或 L - 硫基脯氨酸(Pro(NH₂))如 3 - 氨基脯氨酸(Pro(3NH₂))及 4 - 氨基脯氨酸(Pro(4NH₂))、D - 或 L - 焦谷氨酸(pGlu)、D - 或 L - 2 - 氨基异丁酸(Aib)、D - 或 L - 2,3 - 二氨基丙酸、D - 或 L - 2,4 - 二氮丁酸、D - 或 L - 谷氨酸(Glu)、D - 或 L - 天冬氨酸(Asp)、D - 或 L - 谷氨酰胺(Gln)、D - 或 L - 天冬酰氨(Asn)、D - 或 L - 赖氨酸(Lys)、D - 或 L - 精氨酸(Arg)、D - 或 L - 组氨酸(His)、D - 或 L - 鸟氨酸(Orn)、D - 或 L - 羟基吡啶羧酸、如 5 - 羟基吡啶 - 2 - 羧酸、D - 或 L - 硫氢基脯氨酸(Pro(SH))、如 3 - 硫氢基脯氨酸(Pro(3SH))及 4 - 硫氢基脯氨酸(Pro(4SH))、Tpr(O)、Met(O)、Tpr(O₂)或 Met(O₂)、及其几何异构体, 由此含于其内的羟基及氨基可由标准保护基保护(例如, 酰基、氨基甲酰基或芳烷基(特别是苄基));

20 B 是 $-A^2-NR^2R^3$ 或 $-R^5$;

A^2 是一种亲脂性 α - 氨基酸, 其含苯基、单 -、二 - 或三 - 取代的苯基、杂芳基、环己基或环戊基、萘基或单 - 或二 - C₁₋₃ 烷基氨基, 此环状基或氨基由 1 - 至 8 - 元链将其与氨基酸骨架分开, 苯基的取代基由此可各自为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基、氰基或 1 - 吡咯啉基, 且此 1 - 至 8 - 元链中, 链的成员可为 $-CHR^4$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、及/或 $-NR^4$, 其排列使其成为下列三种链类型之一



30 其中 G^1 是 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)-NR^4$, G^2 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^4$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-NR^4-C(O)-$ 、 $-NR^4-C(O)-NR^4-$ 或 $-O-C(O)-$



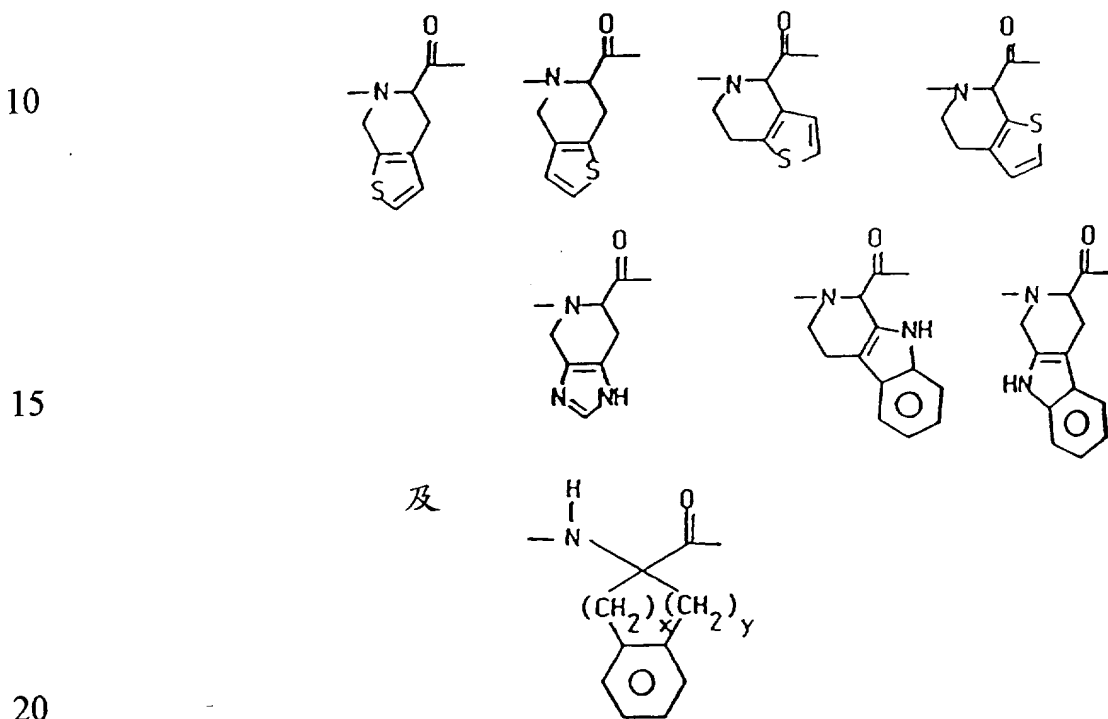
- NR⁴ -, p 与 q 为总数自 1 至 6, 经过选择使链成员的数目为 1 至 8,

R⁴ 是氢、烷基、芳基或芳烷基, 其中芳基是苯基、单-, 二- 或三- 取代的苯基或萘基; 苯基的取代基各自分别为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基或氰基, 烷基含 1 至 3 个碳原子; (若一个链含超过一个 - CHR⁴ 基, 这些

5 - CHR⁴ - 其中之一中的 R⁴ 只能是烷基、芳基或芳烷基)

或 A² 是 Leu, Ile, Nle, Val, Met

或下列基团之一

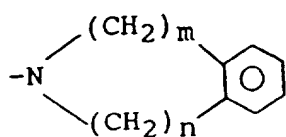


(其中 x 及 y 各自为 1 或 2)

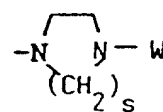
25 R² 及 R³ 各自为烷基、芳烷基、杂芳基或羟基(其中芳基是苯基、单-, 二- 或三取代苯基或萘基; 苯基的取代基各自为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基、烷硫基、羟基、硝基、三氟甲氧基、二烷基氨基或氰基, 或苯基的两个相邻位置由 - O - (CH₂)₁ 或 2 - O - 连接; 杂芳基是咪唑基, 吡啶基, 吡咯基, 咪唑基或噻吩基; 烷基或烷氧基含 1 至 3 个碳原子), 或基团



它是下式的环



或



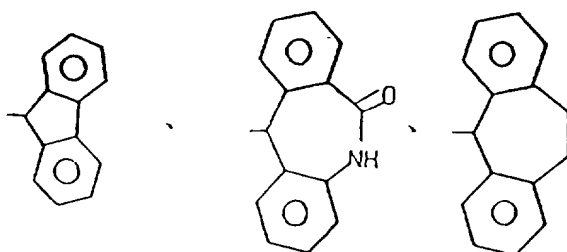
5

其中 m 及 n 各为 0、1、2 或 3，其总数是 2、3、4 或 5，

s 是 2 或 3，

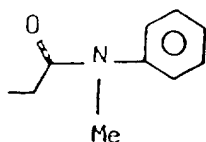
W 是基团

10



15

$(CH_2)_{0-2}$ -芳基、 $CH(\text{芳基})_2$ 、环戊基、 $(CH_2)_{0-2}$ -环己基、吡啶基或



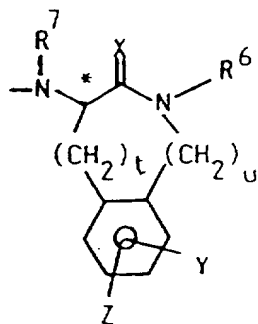
20

(其中芳基是苯基、单-、二-或三取代的苯基或萘基，苯基的取代其各自为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基、氨基、羟基、硝基、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C_2H_5$ 、或烷硫基、或苯基的两个相邻位置由

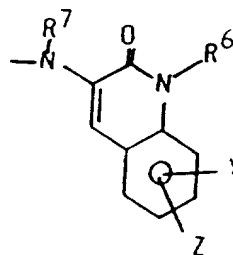
$-O-(CH_2)_{1-2}-O-$ 连接且烷基含 1 至 3 个碳原子)；

R^5 是下式的胺

25



或



30

II

III

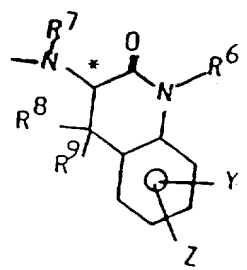


其中 R^6 是芳烷基、二芳烷基(这些基团中芳基是苯基或萘基, 烷基是 (C_1-5) 烷基)、杂芳基 (C_1-5) 烷基(其中杂芳基是 2-、3- 或 4- 吡啶基或 2- 或 4- 噻吩基), 苯基氨基 (C_1-5) 烷基、萘基氨基 (C_1-5) 烷基或 N-苯基烷基吡啶基[其中所列的苯基未经取代或具有 1、2 或 3 个取代基, 其各自为 (C_1-5) 烷基(以甲基较佳)、 (C_1-5) 烷氧基(以甲氧基较佳)、二甲基胺基、卤素、三氟甲基、 $-CN$ 或 OCF_3];

R^7 是氢或 (C_1-5) 烷基;
 X 是 O 或 H_2 ;

Y 及 Z 各自为氢、 (C_1-5) 烷基、 (C_1-5) 烷氧基、苄氧基(其中苯基未经取代或具有 1、2 或 3 个取代基, 其各自为 (C_1-5) 烷基(以甲基较佳)、 (C_1-5) 烷氧基(以甲氧基较佳)、二甲基胺基、卤素、三氟甲基、 $-CN$ 或 OCF_3O)、 $-OCF_3$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-N-(C_1-5)$ 烷基) $_2$ 、 $NH-(C_1-4)$ 烷基羰基、 $N-(C_1-5)$ 烷基 $-N-(C_1-4)$ 烷基羰基、 NH_2 或 $NH(C_1-5)$ 烷基或若 Y 及 Z 互相位于邻近位置, 一起代表 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 或 $(CH)_4$;

- t 及 u 上具有下列意义之一
- (a) t 及 u 是零
 - (b) t 是一且 u 是零
 - (c) t 及 u 皆是一
 - (d) t 是二且 u 是零
- 若 t 是一且 u 是零, R^5 亦是下式 IV 的胺



IV

其中
 R^6, R^7, Y 及 Z 具有上述意义及

R^8 是氢, R^9 是羟基、 (C_1-5) 烷氧基、苯基 (C_1-5) 烷氧基、萘基 (C_1-5) 烷氧基或 (C_1-4) 烷基羰基, 或其中

R^8 及 R^9 一起为氧或 $-OCH_2CH_2O-$;

C^* 手性可为 R 或 S。

5 本发明的化合物是有价值的神经激肽(快速激肽)拮抗剂, 其具有物质 P - 拮抗作用, 但亦有神经激肽 A 与神经激肽 B 拮抗性。它们可用于治疗及预防神经激肽所中介的疾病。

10 通式 I 化合物具有酸基, 主要为羧基及酚羟基, 和/或碱性基, 如胍基或氨基官能基。因此, 通式 I 化合物可作为内盐存在, 作为医药可接受无机酸的盐存在, 如氢氯酸盐、硫酸盐、磷酸盐、磺酸盐或有机酸(例如, 反丁烯二酸、顺丁烯二酸、柠檬酸、酒石酸或醋酸)的盐, 或者作为医药可接受的碱存在, 如碱或碱土金属的氧化合物或碳酸盐、锌或铵氢氧化物或有基胺如二乙胺、三乙胺、三乙醇胺等等。

新氨基酸中的手性中心可能具有 R -、S - 或 R, S - 构型。

用于 R^1 定义中的“部分饱和的 6 元环”代表含两个双键(或含一个双键较佳)的 6 元环。

15 R^1 定义中有桥或无桥的环可含 1 至 5 个($C_1 - C_3$)-烷基(以甲基较佳)。此处必需知道, 这些烷基取代形成环的 CH_2 - 基之一或两个 H - 原子, 且在两个相邻的 CH_2 - 基中, 最多 3 个 H 原子被烷基取代。此意义为基团 R^1 (例如含于化合物 1 中)在环中具有最多 5 个烷基(除了桥的两个甲基以外), 以及化合物 22 中的 R^1 具有最多 4 个烷基。

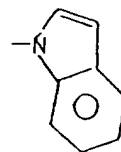
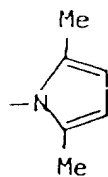
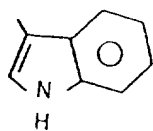
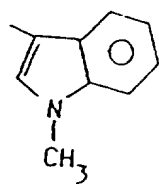
20 上述桥优选连接位置 1 及 4 或 2 及 5, 或者特别优选 3 及 6, 依据结合到 R^{11} 的环的位置而定。

优选的是该桥连接环的 2 个碳原子。若 R^1 是含 N 的杂环, R^1 优选经一个碳原子连接至 R^{11} 。

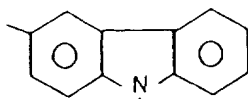
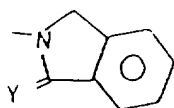
25 含在 A^2 定义中的“杂芳基”代表一个单 -、双 - 或三环芳环体系, 其含 1 或 2 个杂原子, 即一或二个碳原子或一个碳原子与一个硫原子。基团可视需要含 1 或 2 个取代基($C_1 - 3$ 烷基)或一个氧基或一个烷氧基。

适当杂环基的实例是

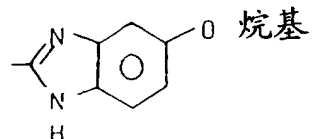




5



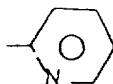
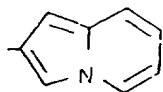
烷基



烷基

Y = H₂ 或 O

10



必需知道, 上述杂环基也可连接到该链的除了所提到那些位置之外的一些位置。

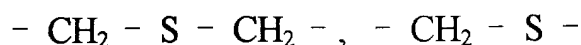
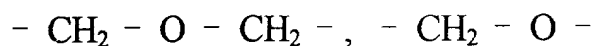
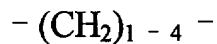
15

如上所述, 含在 A² 中的“1 - 至 8 - 元链”含 1 至 8 个下列基团: - CHR⁴、- C(O)-、- O -、- S -、- NR⁴ -。该链结合到氨基酸(A²)的 α - 碳原子。

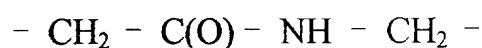
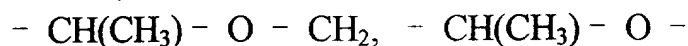
R⁴ 代表(如上述所示)氢, 烷基, 芳基或芳烷基。R⁴ 优选氢, 甲基或苯

20 基。

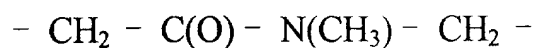
适当链的实例为:



25



30



- CH₂ - NH - C(O) - CH₂ -
- CH₂ - NH - C(O) - O -
- CH₂ - NH - C(O) - O - CH₂ -
- CH₂ - NH - C(O) - NH -
- 5 - (CH₂)₂ - C(O) - NH - (CH₂)₂ -
- (CH₂)₄ - NH - C(O) - CH₂ -
- (CH₂)₃ - NH - C(O) - O - CH₂ -

该链优选含 1 至 5 个(更优选 1 至 4 个)成员。

本发明以这些式 I 化合物为优选, 其中

10 R¹ 及 R¹¹ 具有上述意义;

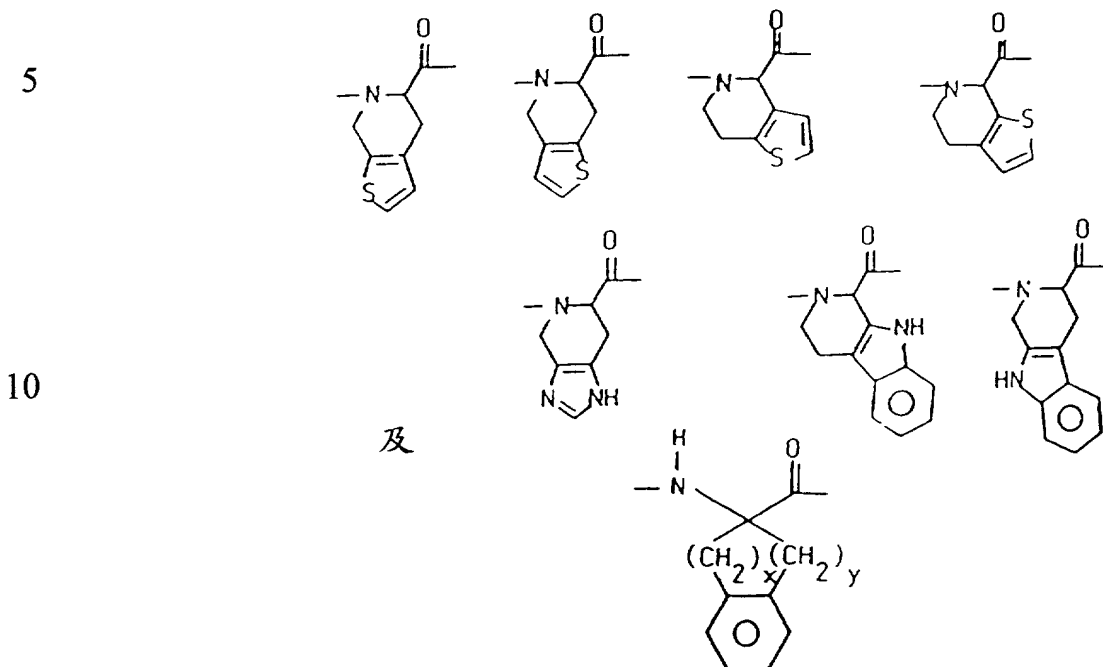
A¹ 是 D - 或 L - 氨基丙酸(Ala)、 D - 或 L - 缬氨酸(Val)、 D - 或 L - 白氨酸(Leu)、 D - 或 L - 异白氨酸(Ile)、 D - 或 L - 丝氨酸(Ser)、 D - 或 L - 苏氨酸(Thr)、 D - 或 L - 别苏氨酸、 D - 或 L - 半胱氨酸、 D - 或 L - 甲硫氨酸(Met)、 D - 或 L - 苯基丙氨酸(Phe)、 D - 或 L - 色氨酸(Trp)、 N
15 - 甲酰基保护的 Trp、 D - 或 L - 酪氨酸(Tyr)、 D - 或 L - 脯氨酸(Pro)、

D - 或 L - 二去氢脯氨酸(Δ Pro)如 3, 4 - 二去氢脯氨酸(Δ (3,4)Pro)、 D - 或 L - 羟基脯氨酸(Pro(OH))、 如 3 - 羟基脯氨酸(Pro(3OH))及 4 - 羟基脯氨酸(Pro(4OH))、 D - 或 L - 氮杂 - 2 - 环丁烷羧酸(Azt)、 D - 或 L - 硫基脯氨酸(Pro(NH₂))如 3 - 氨基脯氨酸(Pro(3NH₂))及 4 - 氨基脯氨酸
20 (Pro(4NH₂))、 D - 或 L - 焦谷氨酸(pGlu)、 D - 或 L - 2 - 氨基异丁酸(Aib)、 D - 或 L - 2, 3 - 二氨基丙酸、 D - 或 L - 2, 4 - 二氨丁酸、 D - 或 L - 谷氨酸(Glu)、 D - 或 L - 天冬氨酸(Asp)、 D - 或 L - 谷氨酰胺(Gln)、 D - 或 L - 天冬酰胺(Asn)、 D - 或 L - 赖氨酸(Lys)、 D - 或 L - 精氨酸(Arg)、 D - 或 L - 组氨酸(His)、 D - 或 L - 鸟氨酸(Orn)、 D - 或 L - 羟基吡啶羧酸、如 5 - 羟基吡啶 - 2 - 羧酸、 D - 或 L - 硫氢基脯氨酸(Pro(SH))、
25 如 3 - 硫氢基脯氨酸(Pro(3SH))及 4 - 硫氢基脯氨酸(Pro(4SH))、 Tpr(O)、 Met(O)、 Tpr(O₂)或 Met(O₂)、 及其几何异构体, 由此含于其内的羟基及氨基可由标准保护基保护(例如, 酰基、 氨基甲酰基或芳烷基(特别是苄基));

且若 B 是基团 - A² - NR²R³

30 A² 是一种亲脂性氨基酸, 其含苯基、 单 -、 二 - 或三 - 取代的苯基、 杂芳基、 环己基或环戊基、 或单 - 或二 - C₁ - ₃ 烷氨基, 此环状基或氨基由 1

- 至 8 - 元链将其与氨基酸骨架分开(苯基的取代基由此可各自为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基、氰基或 1 - 吡咯啉基, 且该链根据权利要求 1 定义), 或 A² 是 Let, Ile, Nle, Val, Met 或下列基团之一

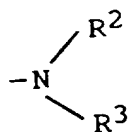


15

(其中 x 及 y 各自为 1 或 2)

R² 及 R³ 各自为烷基、芳烷基、杂芳基或羟基(其中芳基是苯基、单-、二-或三取代苯基或萘基; 苯基的取代基各自为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基、烷硫基、或氰基; 杂芳基基是吡啶基, 吡咯基, 咪唑基或噻吩基; 烷基或烷氧基含 1 至 3 个碳原子)或基团

20



25

它是下式的环

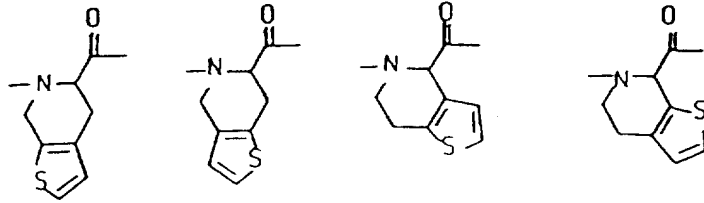


30

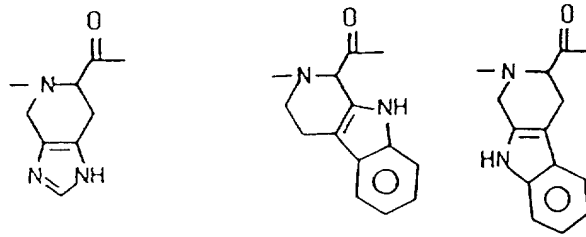
其中 m, n 及 s 如权利要求 1 的定义, 以及 W 是基团

酸、或 3 - 二甲基氨基丙氨酸、-(O - 甲基)Tyr、3 - 萘基丙氨酸、

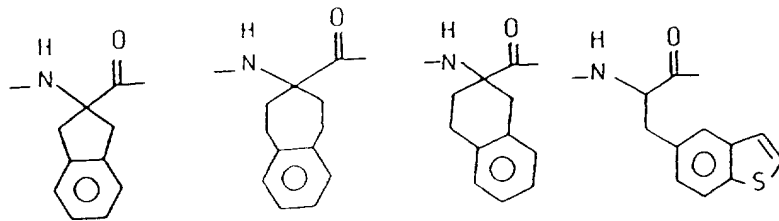
5



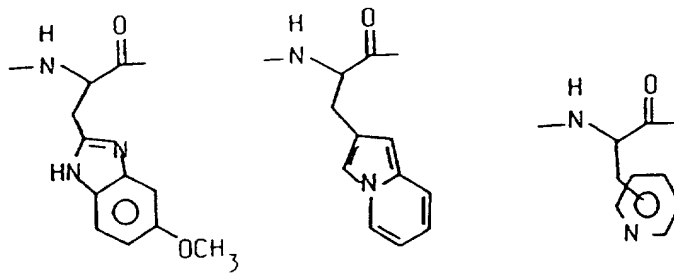
10



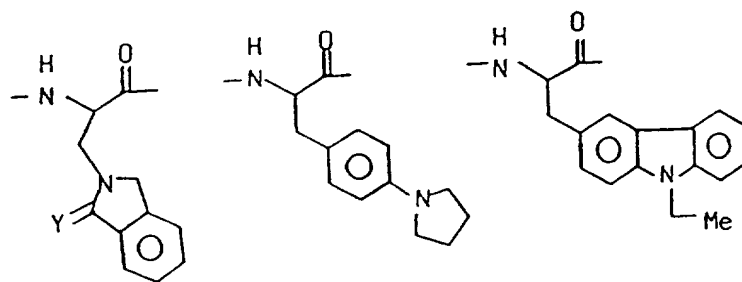
15



20



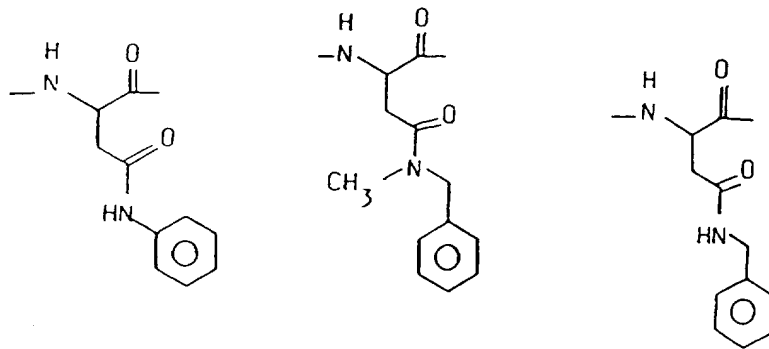
25



Y = H₂ 或 O

30

5



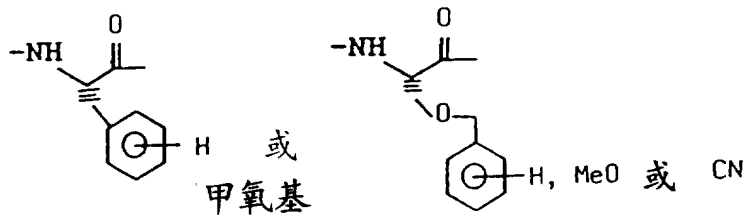
其中含在氨基酸中的苯基可以是单-、二-或三取代的，并且这些取代基各自为卤素、三卤素甲基、烷氧基、烷基、或氰基、烷基或烷氧基含1至3个碳原子；

且其中上述氨基酸优选的是S-构型；

必需特别提出的化合物是其中

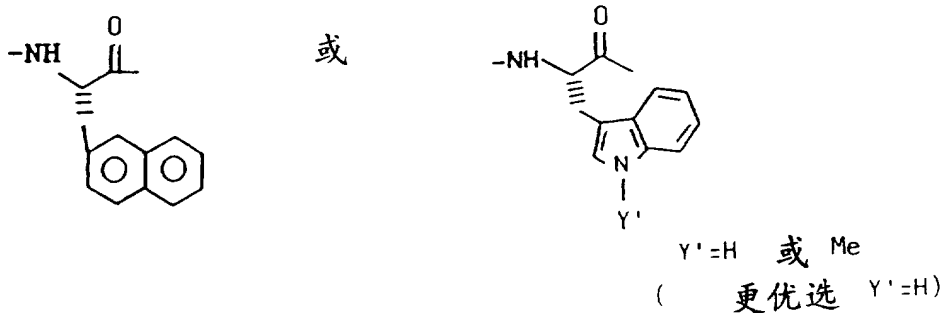
A²是

15



20

或优选

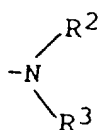


25

和/或其中 R² 与 R³ 各自代表甲基、苄基、苯乙基(其中含在其内的苯基由一或二个甲基或甲氧基取代)或吡啶基甲基；

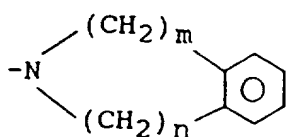
优选的是其中 R² 是甲基，R³ 是苄基或烷氧基苄基的化合物，更优选其

中 R^3 是 2-甲基苄基; 或其中基团



5

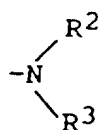
代表环



10

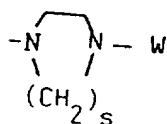
其中 m 是 1, 且 n 是 3;

或其中基团



15

是环



20

其中 s 是 2 或 3(优选 2)且

W 是如上所述定义;

优选是其中 W 是环己基, 苄基, $CH(\text{苄基})_2$, 萘基或吡啶基, 其中苄基

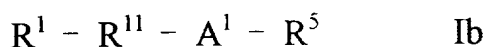
25 是经取代的;

其中若 W 是苄基, 优选的是用 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C_2H_5$ 、卤素、烷氧基、烷基、氰基、羟基、硝基或烷硫基取代, 特别是用甲氧基、氯、甲基、乙基、氰基、羟基、硝基或甲基硫基取代, 最好用甲氧基, 氯, 甲基, 氰基或甲硫基取代, 其中该苄基的取代基优选在位置 2 上, 以及

30 若 W 代表基团 $-CH(\text{苄基})_2$, 该苄基可各用一个卤素取代, 优选用氟, 其中在 $-CH(\text{苄基})_2$ 该基团中, 这两个苄基优选的是相同取代, 以对位取代

为佳。

本发明的式 Ib 化合物



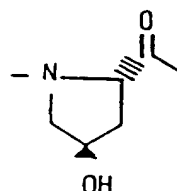
优选的是, 其中

5 R^1 及 R^{11} 具有上述意义

和/或

A^1 是一种氨基酸, 其侧链带 1 个或 2 个极性官能基, 如 OH、COOH、
NH₂、胍、CONH₂、SH; 特别是其中 A^1 的侧链上的官能基是 OH 和/

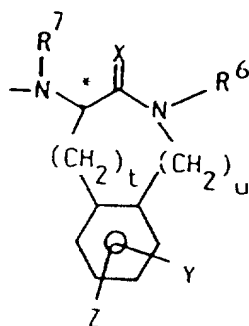
10 或 Tyr; 优选具有 2-S-构型的 4-羟基脯氨酸, 特别是



15

本发明的化合物中, 以其中 R^5 是通式 II 中的一个基团的为优选

20



II

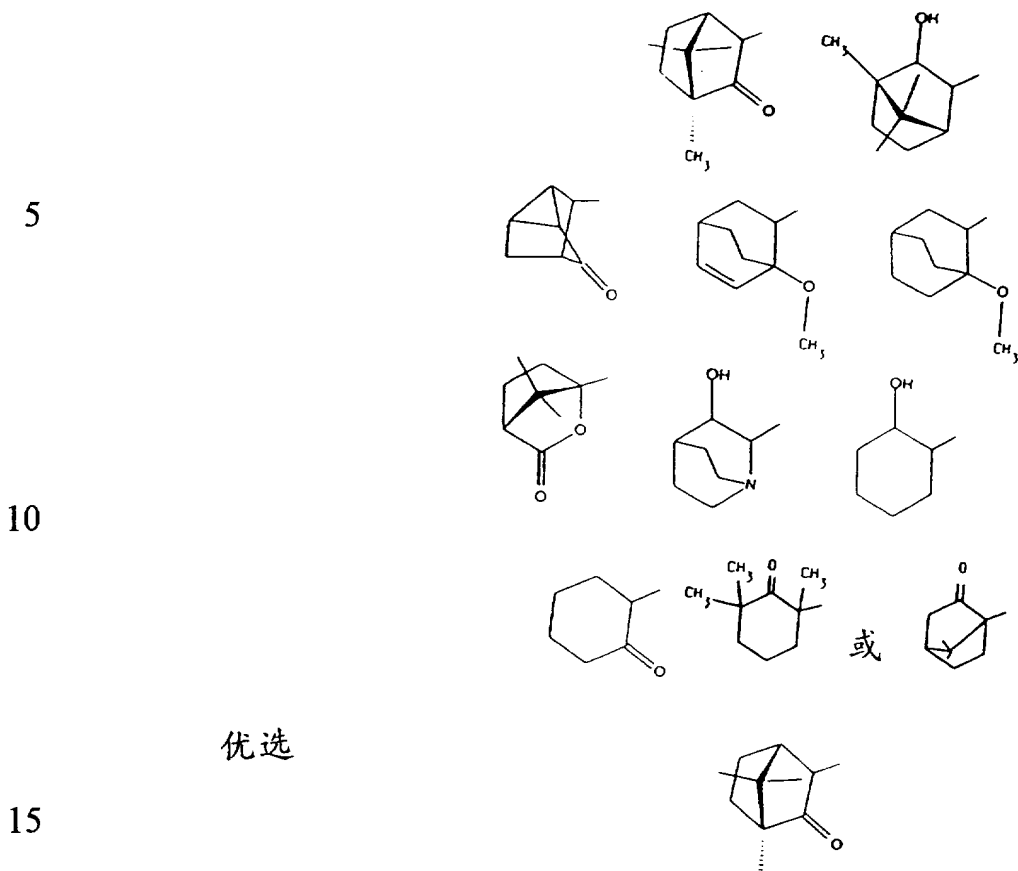
25

特别是其中 t 是一且 u 是零或 t 是二且 u 是零, 或 t 与 u 均为一的那些基团, R^6 、 R^7 、 X 、 Y 及 Z 如前述说明。

必需提出的化合物其中 R^6 是苄基或甲氧基苄基和/或其中 R^7 是氢和/或其中 X 是氧基及/或其中 Y 及 Z 各自独立代表甲氧基, 氢, CF_3 或叔丁基或一起均代表 $-(CH)_4-$ 。

30

上述化合物中优选的是其中 R^1 是



且 R^{11} 是 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ ，或优选 $-\text{C}(\text{O})-$ 。上述氨基酸优选为 S - 构型。

本发明化合物的试验结果：

20 用人的成淋巴细胞瘤细胞上(IM - 9)的克隆化 NK1 - 受体测定在 NK1 - 受体(物质 P - 受体)上的受体亲和性，由此测量经 ^{125}I - 标记的物质 P 的置换。该 NK₂ 结合试验在转移贯穿的 A2O 细胞上进行，该细胞代表人的 NK₂ 受体。测量 ^{125}I - BN - neusoline A 的置换作用。如此所得的 IC₅₀ 值为：

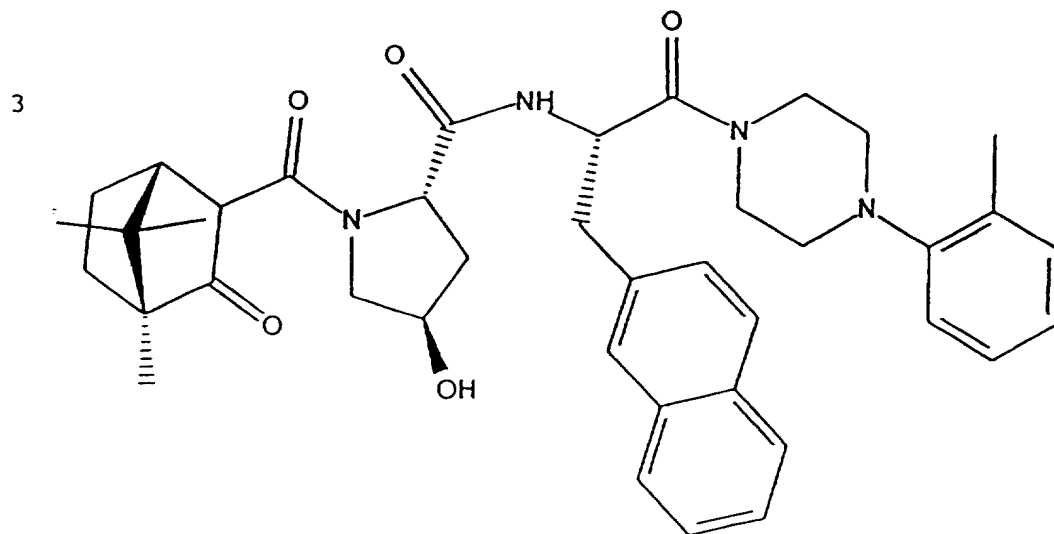
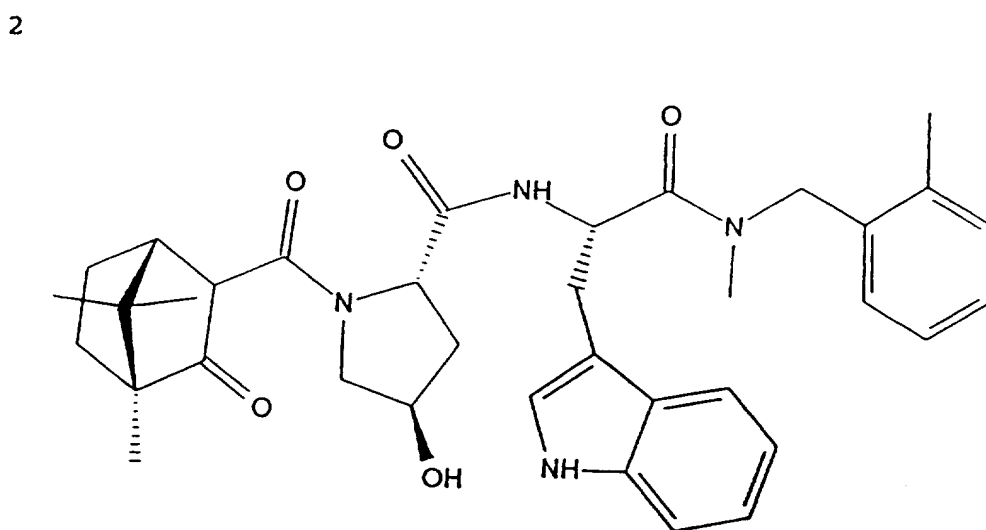
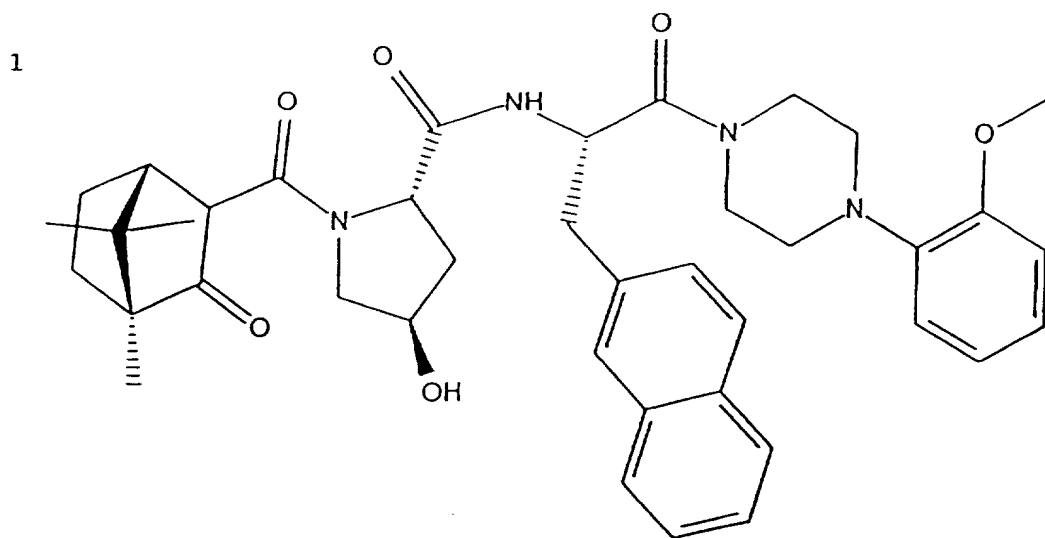
25	化合物	NK ₁	NK ₂
		[nM]	[nM]
	1	3.1	21
	2	3.6	21
	3	3.0	65
	4	5.0	110
	5	11	117
	6	45	
30	7	0.45	44
	8	3.0	18

	9	17	
	10	200	
	11	3.2	
	12	5.6	
5	13	105	780
	14	3.1	240
	15	3.2	38
	16	0.7	19
	17	7	93
	18	8	16
10	19	26	600
	20	26	350
	21	20	130
	22	25	1300
	23	14	140
	24	3.3	1240
15	25	18.0	880
	26	28	
	27	0.5	450
	28	23	1500
	42	1.2	54
	43	1.2	21
20	44	5.1	39
	45	4.9	59
	47	3.2	57

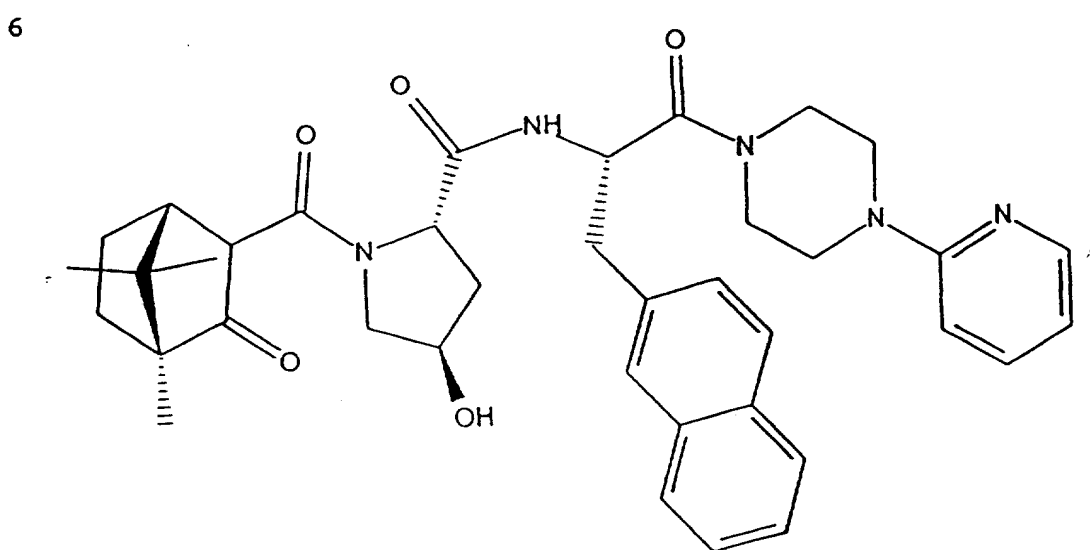
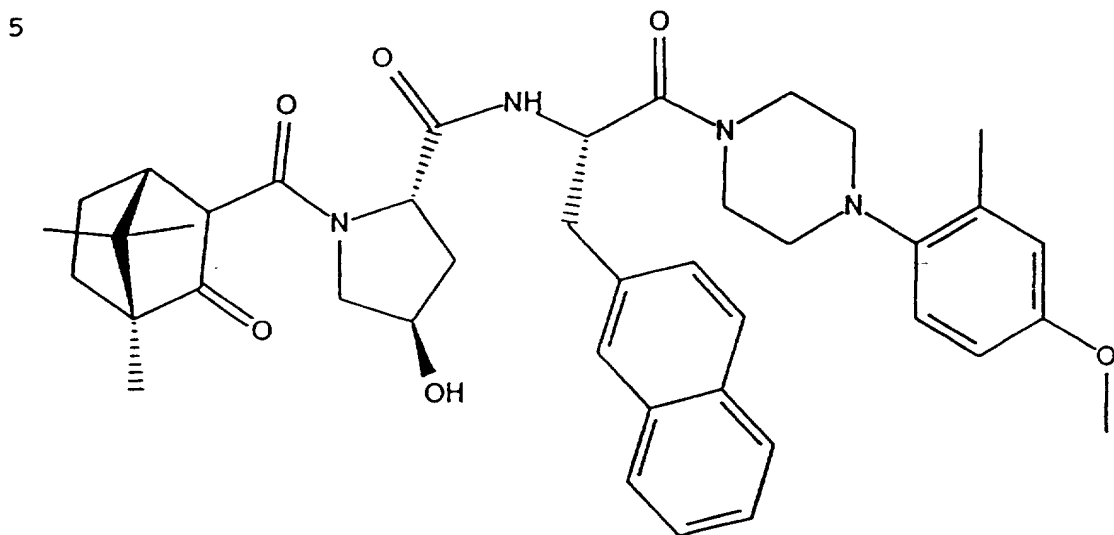
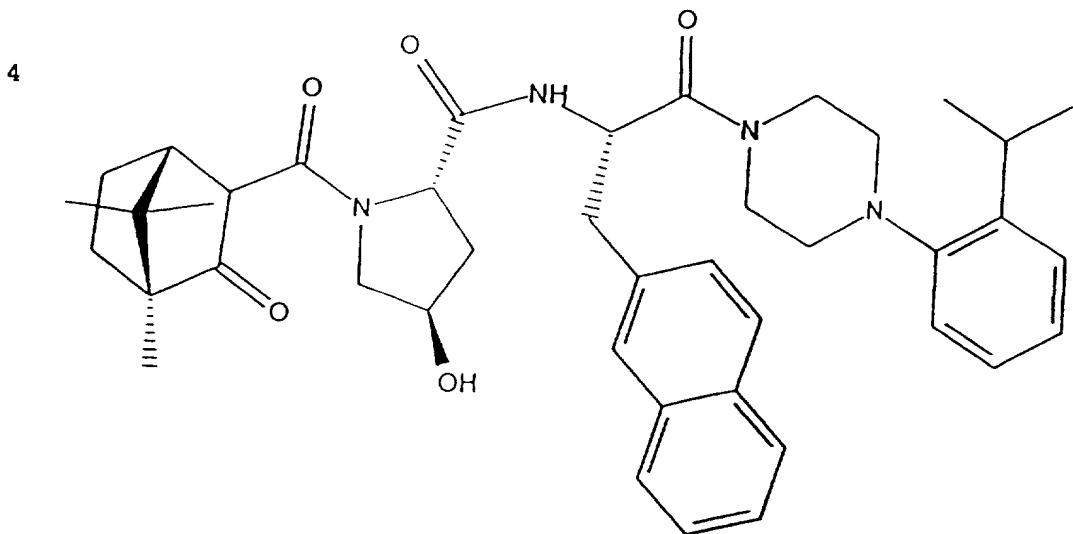
25

30

化合物表:

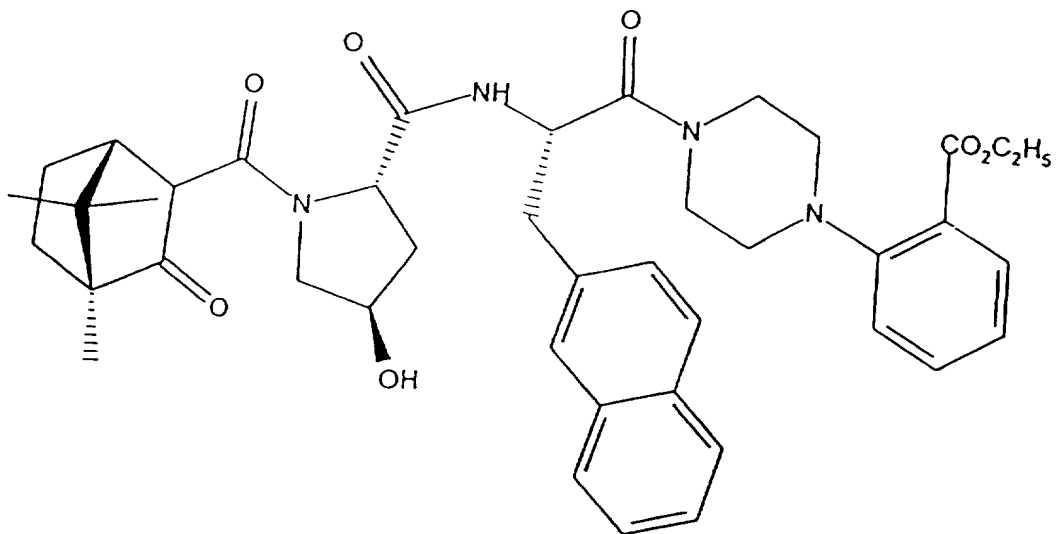


Chemical Structures

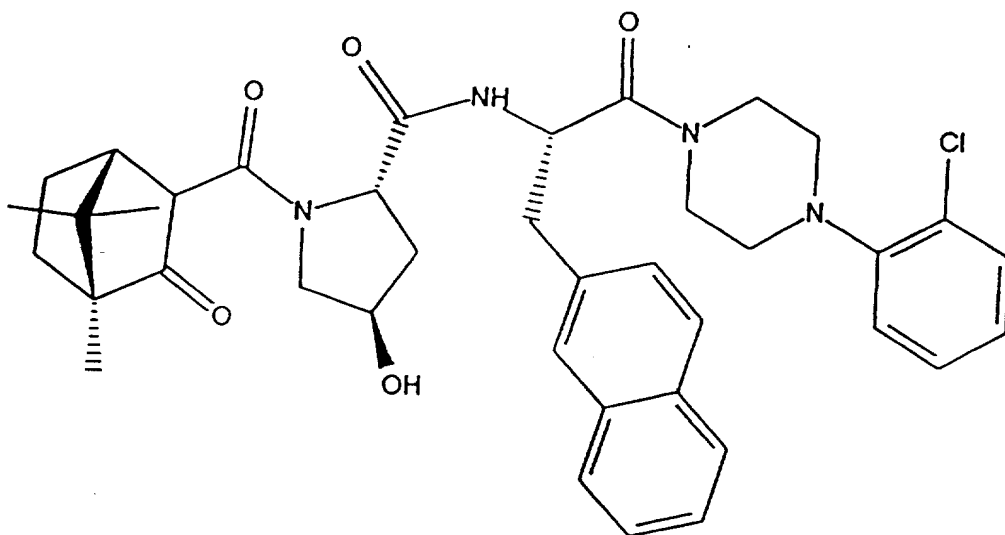


Chemical Structures

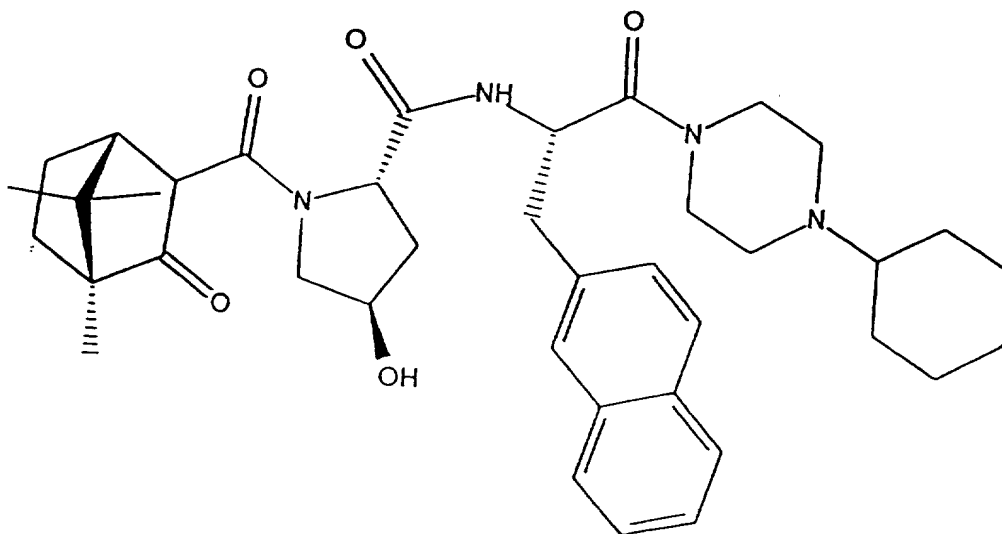
7

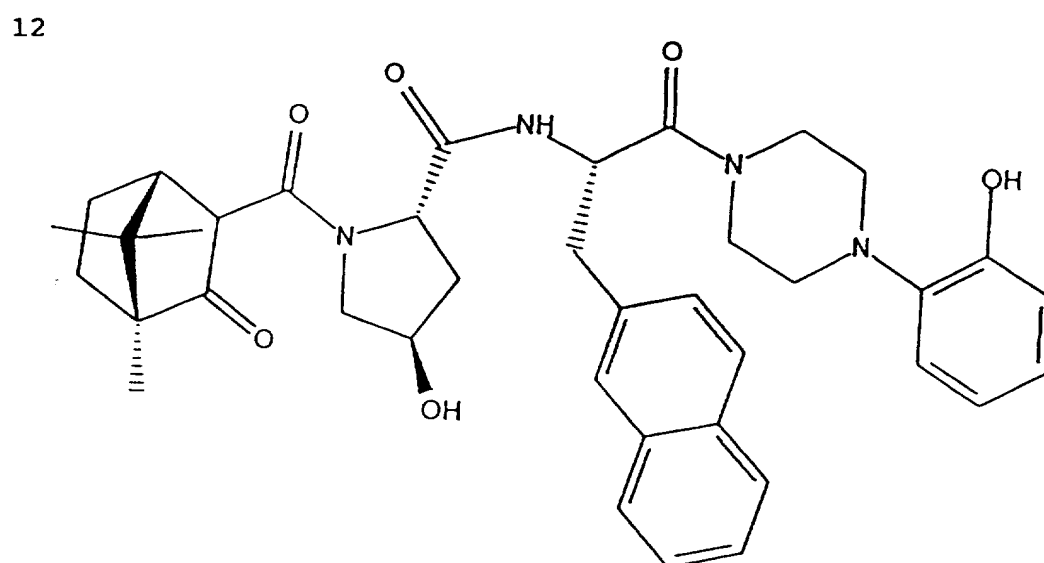
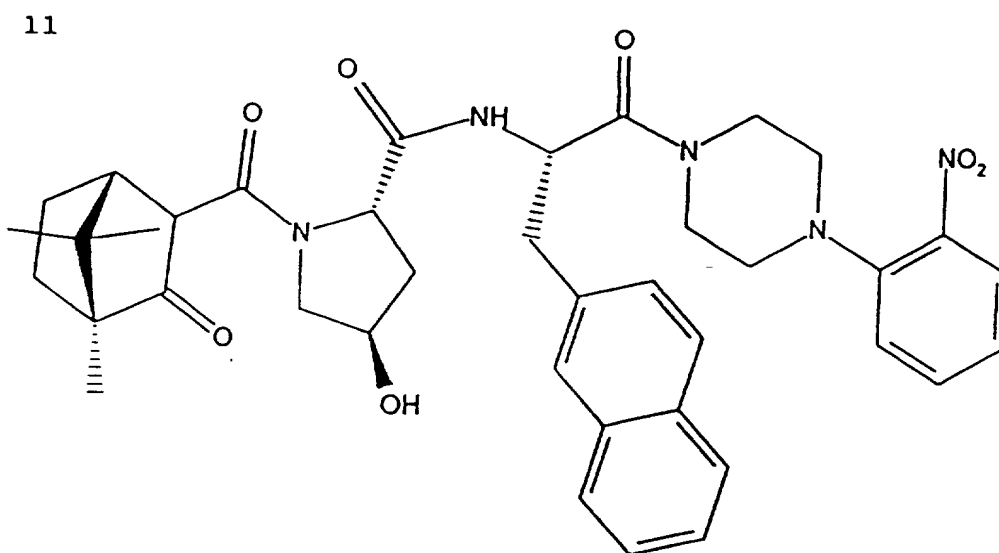
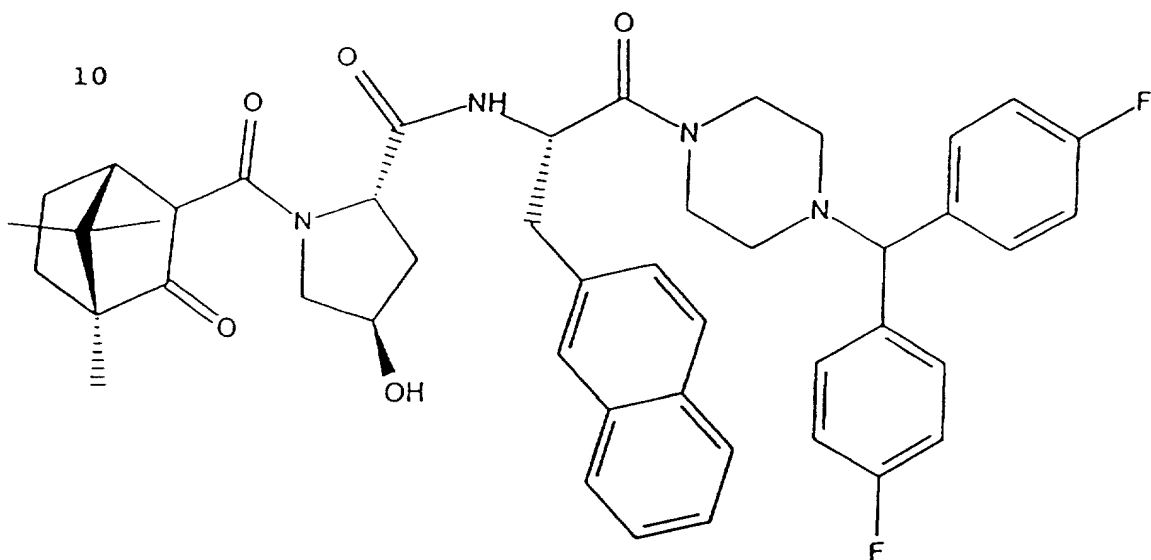


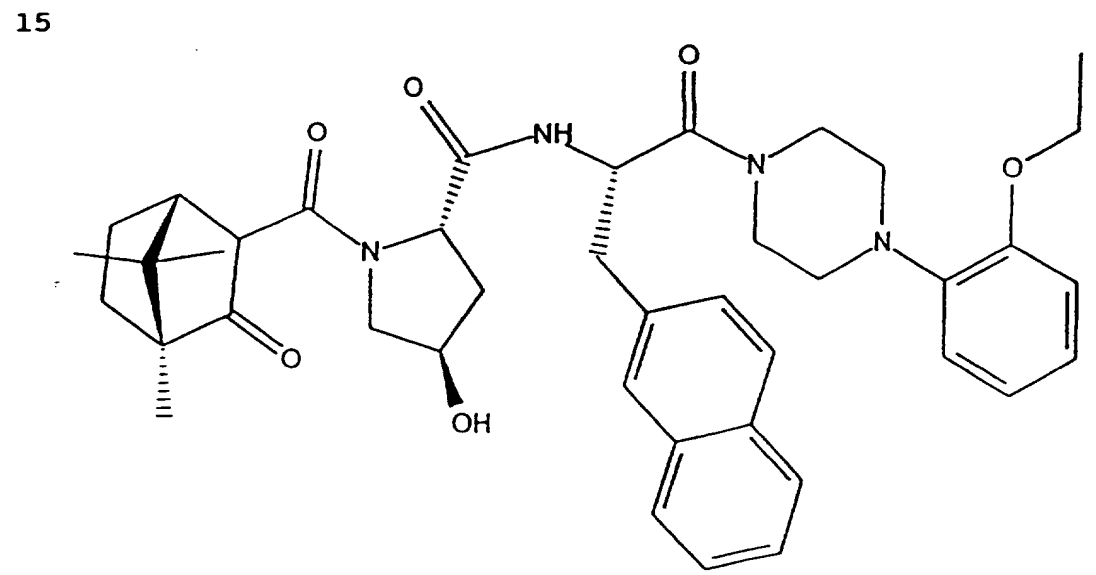
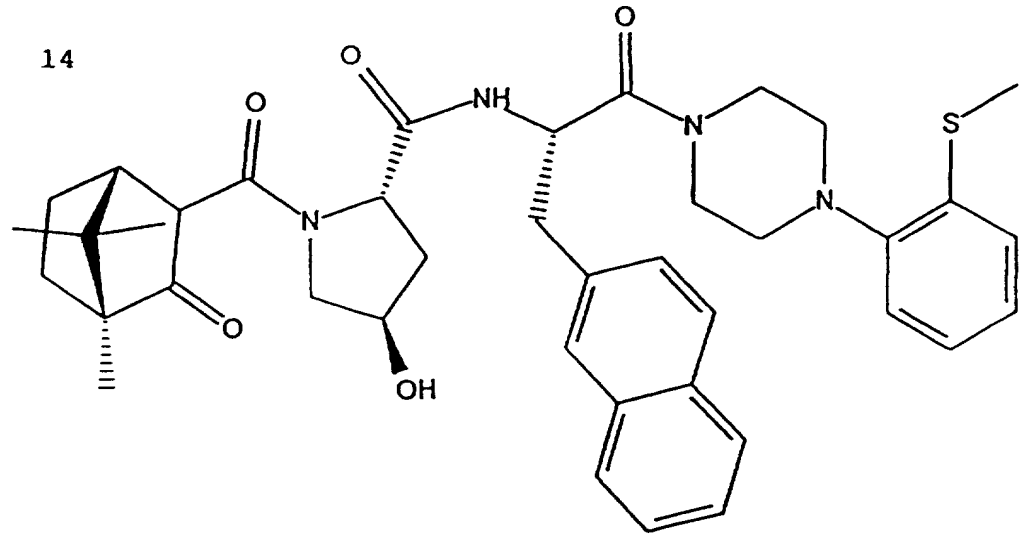
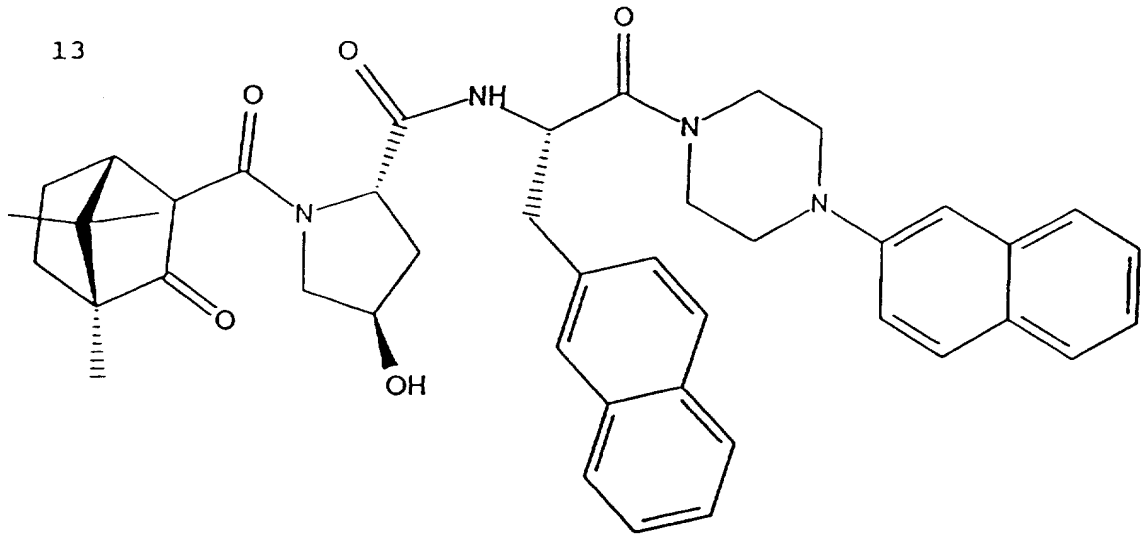
8



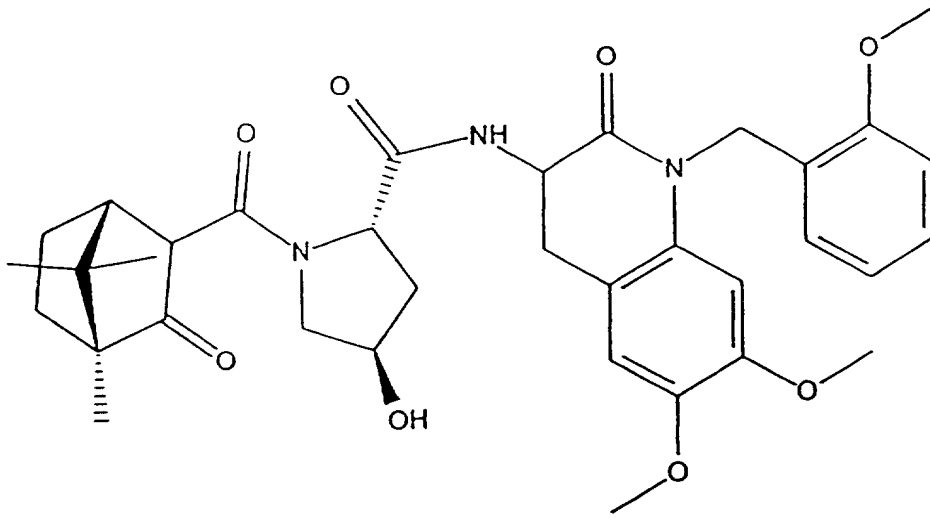
9



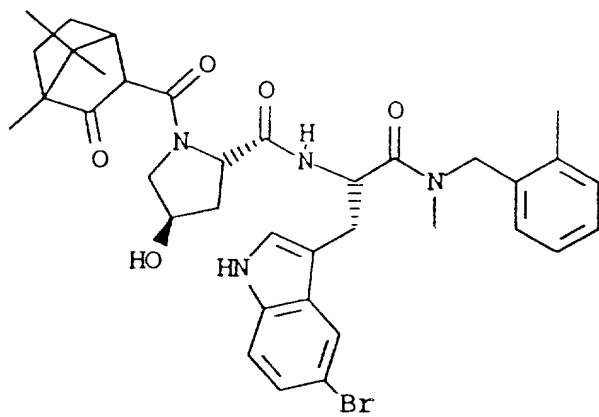




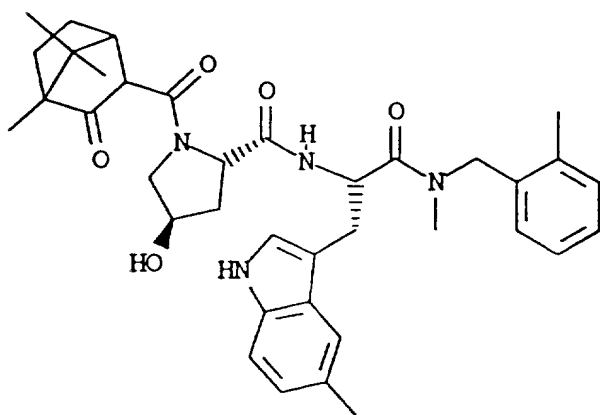
28



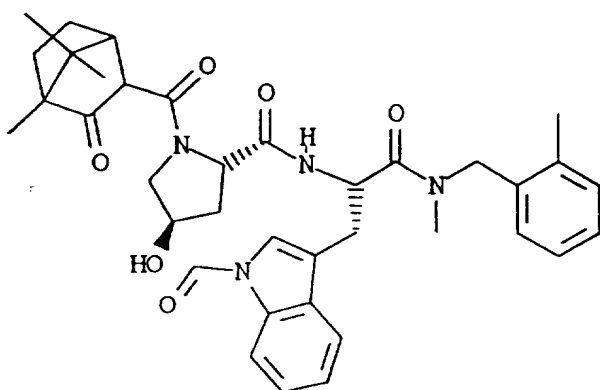
29



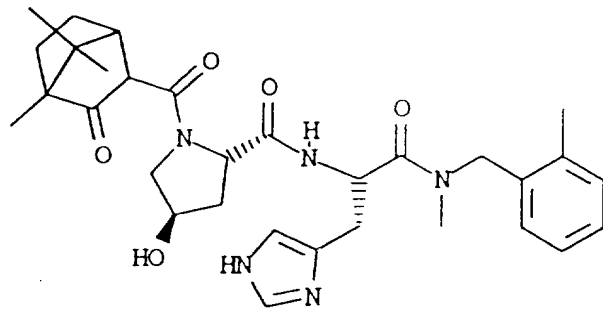
30



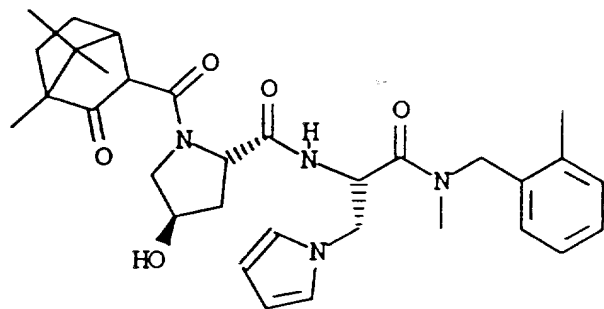
31



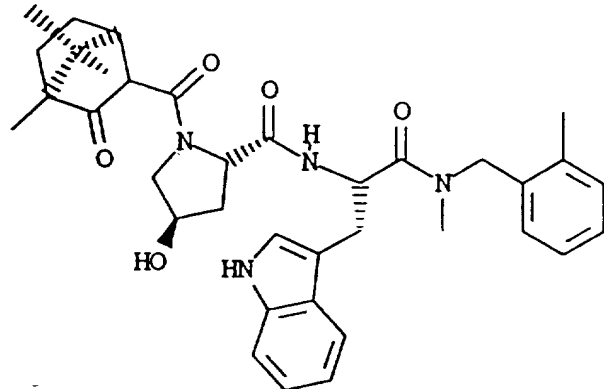
32



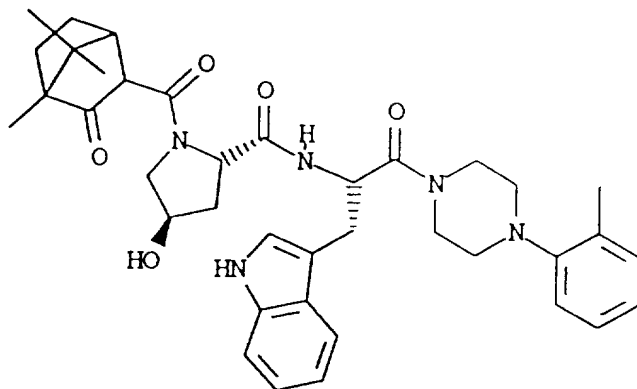
33



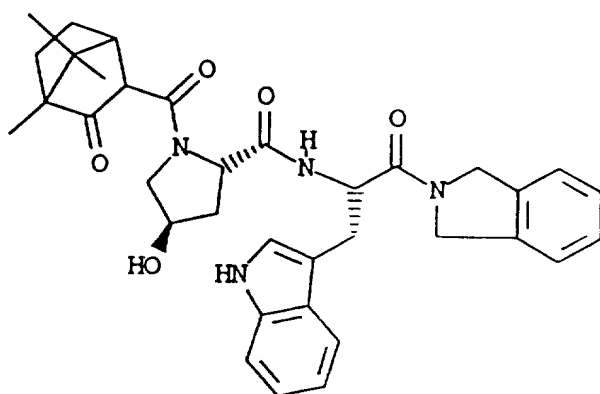
34



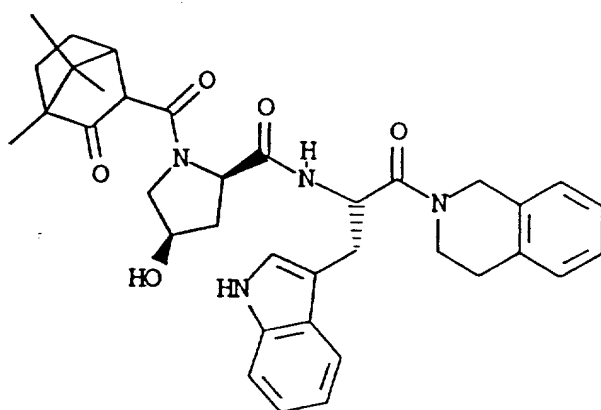
35



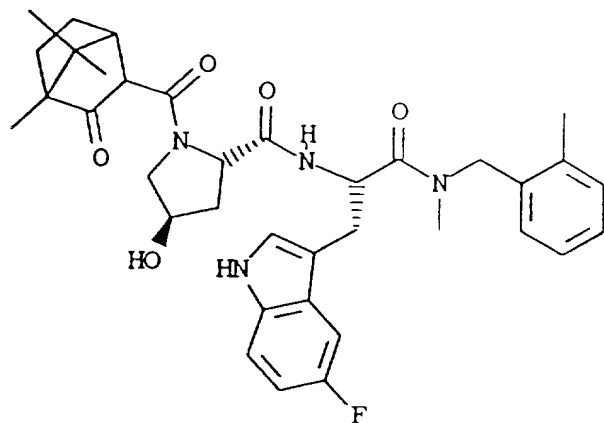
36



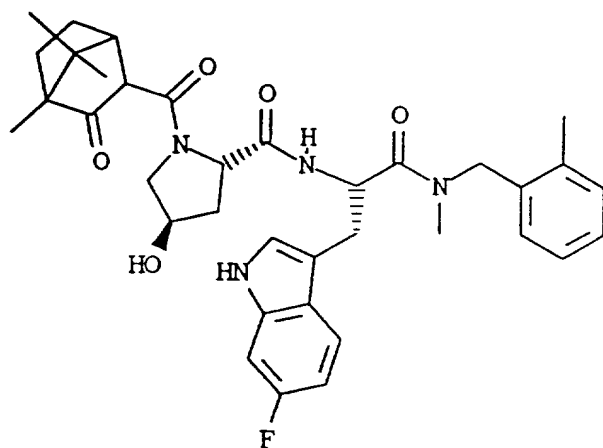
37



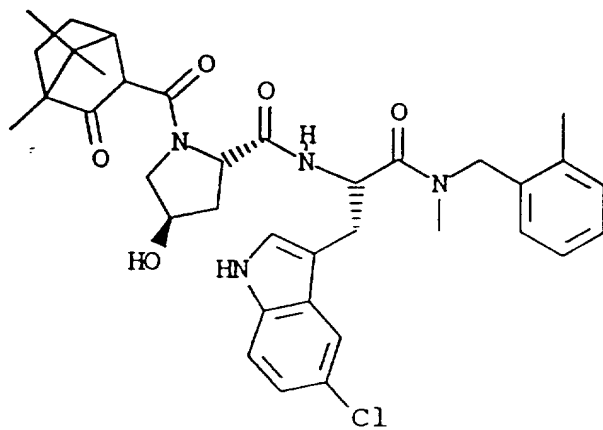
38



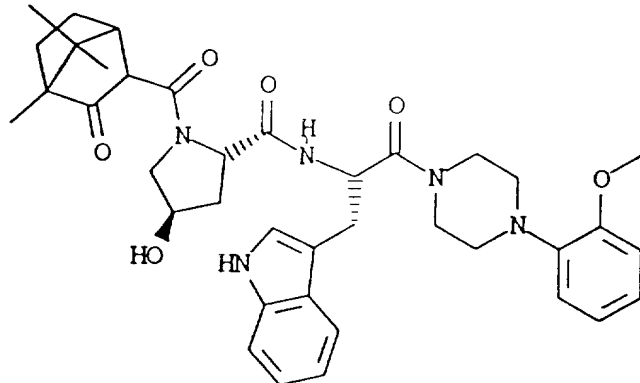
39



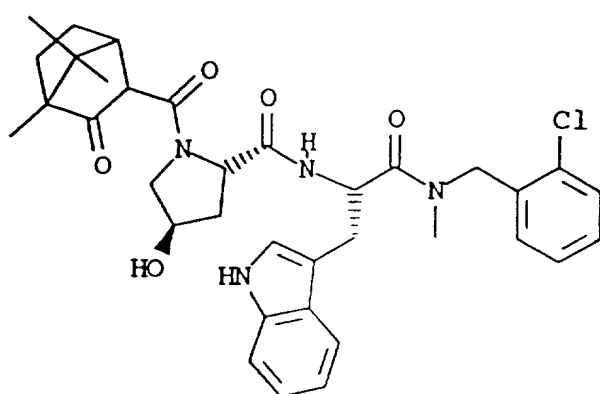
40



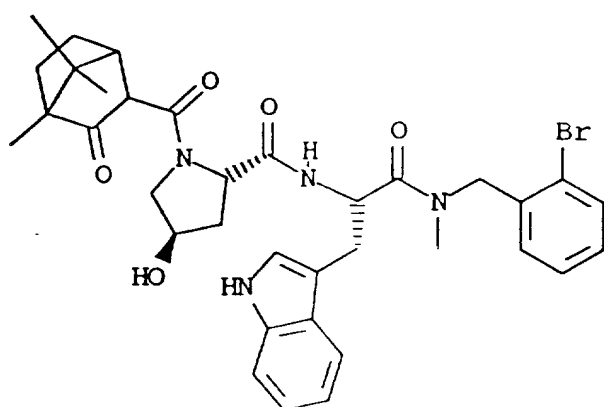
41



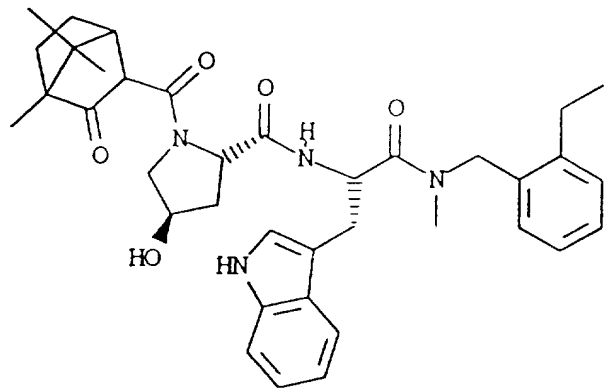
42



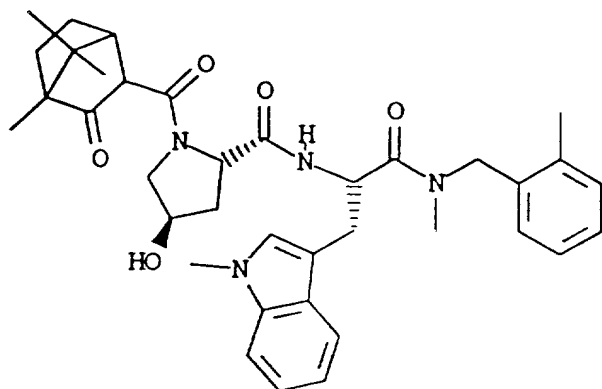
43



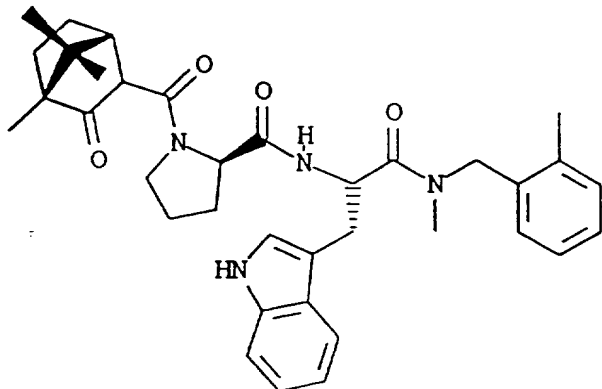
44



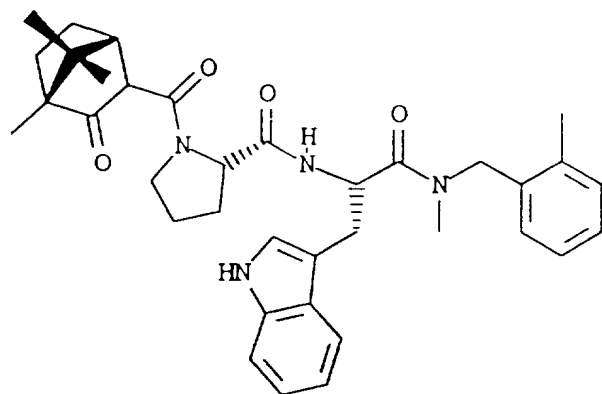
45



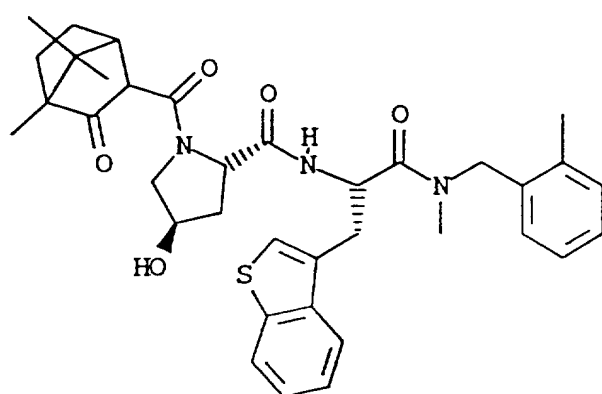
46



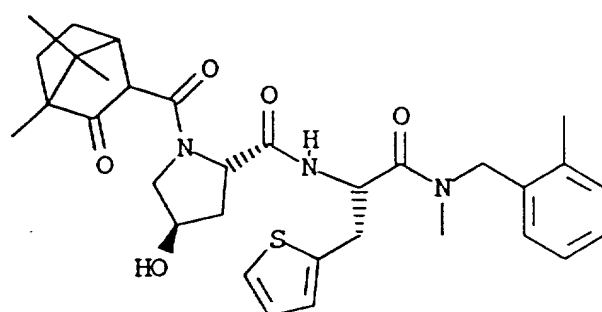
47



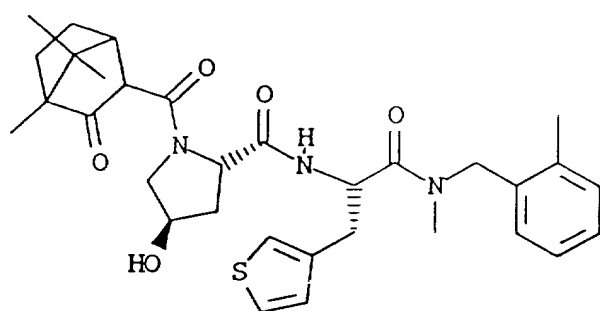
48



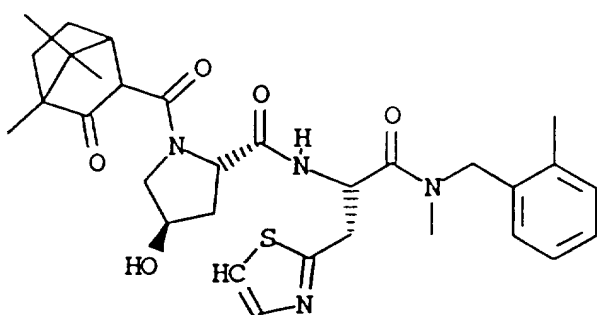
49



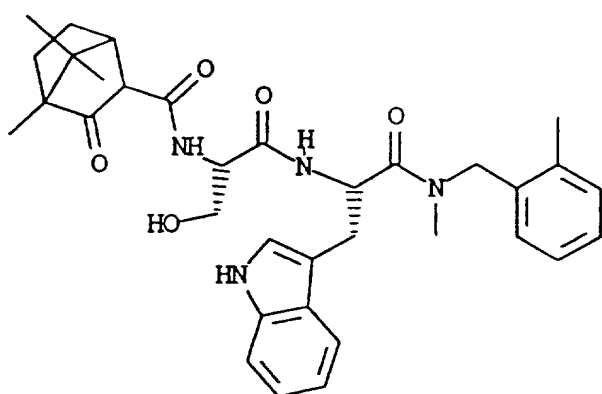
50



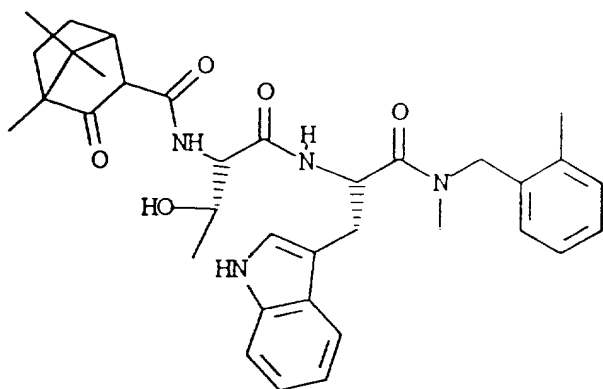
51



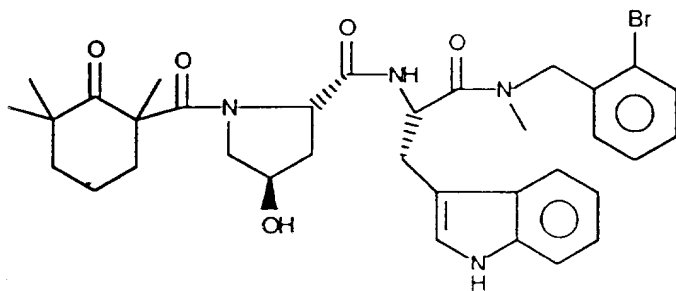
52



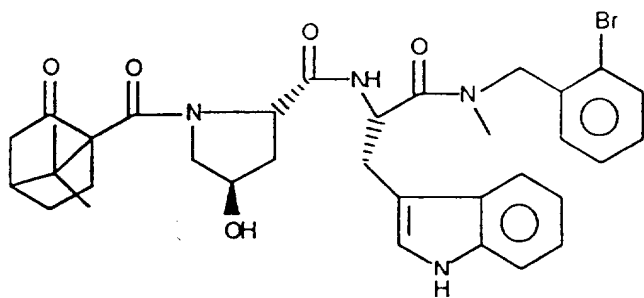
53



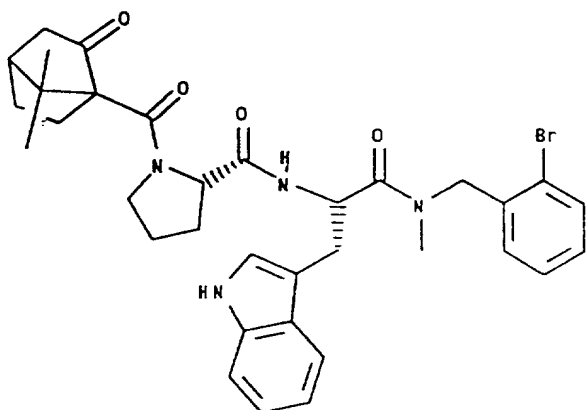
54



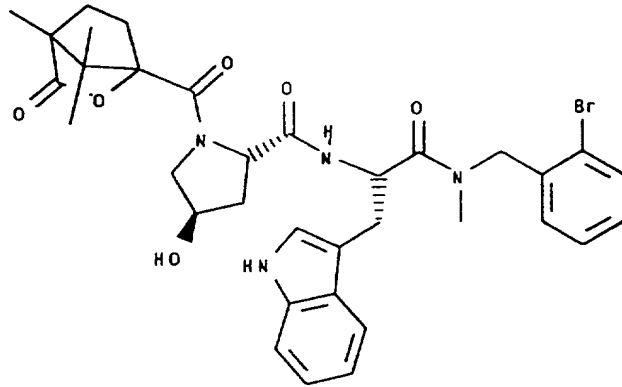
55



56



57



5

10

化合物 56 及 57 含的基团 R^I (再以简化形式表示), 同样例如 55 及 24。在这些化合物中, 化合物 1 至 5, 8, 15 至 18 及 43 是优选的。

上述举例说明的这些通式中, 未充分给出 CH_3 - 基。例如化合物 1 含 (+) - 樟脑羧酸基作为基团 $R^I - R^{II}$ -。

15

本发明化合物是有价值的神经激肽(快速激肽)拮抗剂, 具有物质 P - 拮抗作用, 但亦具有神经激肽 A - 及神经激肽 - B 的拮抗性。它们用于治疗 and 预防神经激肽间介的疾病: 用于治疗或预防炎症与呼吸道过敏性疾病, 例如, 气喘, 慢性支气管炎, 肺气肿, 鼻炎, 或咳嗽; 眼的过敏性疾病, 如结膜炎及虹膜炎; 皮肤病, 如皮炎, 寻麻疹及牛皮癣; 胃肠道病, 如溃疡性结肠炎, 节断性回肠炎, 刺激性空肠及希施普龙氏(Hirschsprung's)病; 关节病, 如风湿性关节炎, 反应性关节炎及莱特尔氏综合症(Relster's syndrome); 治疗中枢神经系统病, 如痴呆, 阿耳茨海默氏症, 精神分裂, 精神病, 抑郁, 头痛(例如, 偏头痛)及癫痫; 以及治疗肿瘤, 胶原症, 尿道功能不良, 痔疮, 呕吐及所有各种的疼痛病。

20

25

对医药特别重要的是那些 NK_1 - 及 NK_2 - 值有类似数量级的化合物。

因此, 本发明也是关于本发明化合物作为含这些化合物的药物及医药制剂的用途。这些化合物优选用于人。其可经静脉, 皮下, 肌内, 腹内, 鼻内, 吸入, 穿皮(视需要可用离子电渗疗法或已知增进剂辅助), 及口服给药。

30

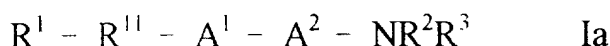
对于肠道外投药, 式 I 化合物或其生理相容的盐置于溶液, 悬浮液或乳化液中, 可视需要并用通常为此目的使用的物质如增溶剂, 乳化剂或其它赋形剂。所用的增溶剂例如: 水, 生理氯化钠溶液或醇类如乙醇, 丙二醇或甘

油，糖溶液如葡萄糖或甘露醇溶液或其它各种不同增溶剂的混合物。

此外，该化合物可经植入物投药，例如，聚交酯、聚乙交酯或聚羟基丁酸的植入物，或经鼻内制剂投药。

5 该化合物利用一般已知的氨基及肽化学的方法制备，该方法是通过将相关的氨基酸或肽衍生物部分序列、羧酸或磺酸及胺类的逐步缩合，以及将由此产生的化合物分离为游离形式或所需盐的形式。

式 Ia 这二肽衍生物



10 可从 $R^1 - R^{11}OH$ 、 $H - A^1 - OH$ 、 $H - A^2 - OH$ 及 $HN(R^3)R^2$ 这些部分来合成，该偶联次序可由右至左、由左至右，或者通过这两个单元 $R^1 - R^{11} - A^1 - OH$ 及 $H - A^2 - N(R^3)R^2$ 偶联(片段偶联)。

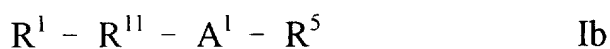
15 本发明的化合物可用一般已知的肽化学方法制备，如“Houben - Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. 15/2”中所述的方法，或使用固相肽合成法(例如，R.C. Sheppard, Int. J. Pept. Prot. Res., 21, 118[1983])或类似的已知方法。此处，相关的氨基酸或部分氨基酸序列是逐步缩合的，将所得的肽分离成游离形式或所需的盐形式。所用的氨基保护基是那些在“Houben - Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. 15/1”中所述的保护基。

20 在传统的合成方法中，优选苄氧基羰基(Z)，在固相合成中则优选苄基甲氧基羰基(Fmoc)。在常规的合成的情况下，精氨酸的侧链由质子化保护；在固相合成情况下使用 Mtr - 基。在固相肽合成中，使用具有保护侧链的下列氨基酸，例如：Lys(Boc), His(Bom), Ser(tBu)及 Asp(tBu)。特定的合成条件在下列实施例中指出。

使用固相合成法合成通式 I 化合物，先合成二肽羧酸，在溶液中反应形成二肽酰胺。适用以下的锚定基团：

- 25
1. 苄基酯 (G. Barang, R.B. Merrifield, Peptides 2, 1 (1980) Eds. E. Gross, J. Meienhofer, Academic Press, New York)
 2. PAM - 锚定(R.B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85, 2149(1966))
 3. Wang - 锚定(S. - S. Wang, J. Am. Chem. Soc. 95, 1328 (1973))
 4. SASRIN - 锚定(M. Mergler, R. Tanner, J. Gostuli, P. Grogg, Tetrah. Lett. 29, 4005 (1988)).
- 30

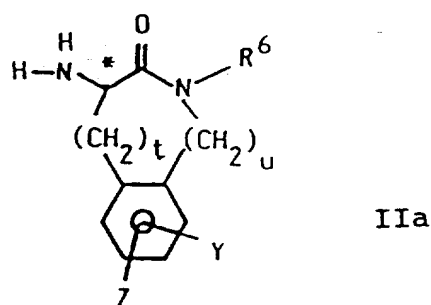
为制备式 Ib 化合物



将组份 $R^1 - R^{11}OH$ 、氨基酸 $H - A^1 - OH$ 和胺 $H - R^5$ 互相结合。视需要可将 $R^1 - R^{11}OH$ 的羧酸首先与适当保护形式的 $H - A^1 - OH$ 偶联，接着断开保护基，与胺 $H - R^5$ 缩合，或者将该适当保护的氨基酸 $H - A^1 - OH$ 可先与 $H - R^5$ 反应，该产物在脱保护后与 $R^1 - R^{11}OH$ 偶联。

胺的 $H - R^5$ 碱性形式可使用已知方法获得：

如果 $H - R^5$ 是

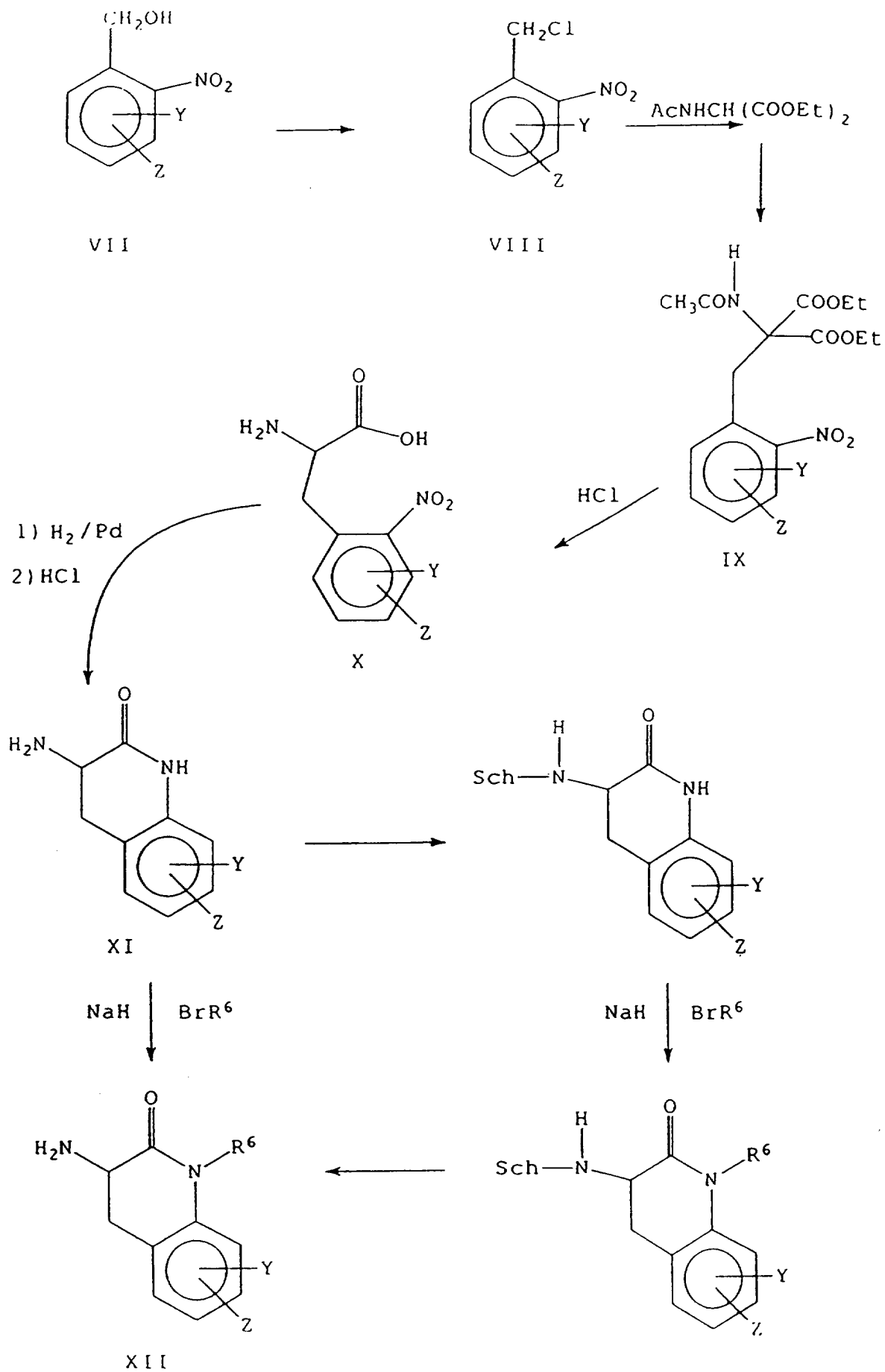


15 其中 $t = 1$ 及 $u = 0$ ， R^6 、 Y 及 Z 如前述，利用如 A.L.戴维斯(Davis) 等人，J. Med. Chem. 18, 752 (1975) 或 H.默兹(Merz)，DE 38 23 576 (C.A. 114(21), 207 052 m) 所述的已知方法制备。在通式 XI 化合物中引入 R^6 基团是通过与 NaH 及 BrR^6 反应而进行的。该反应可在外环 N 上保护基(Sch)的存在或不存在下发生。

20 此制备方法可由下列示意图表示：

25

30



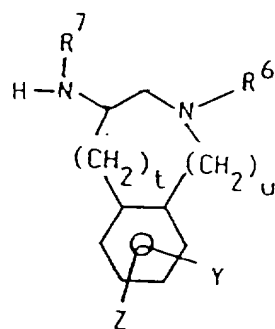
适当的保护基(Sch)是碱稳定的保护基如 Boc - 基。

为了制备通式 XI 化合物, 通式 X 化合物在还原条件下环化(例如, 类似于 A.L.戴维斯(Davis)等人所描述的用铂 - 黑的方法 (J. Med. Chem. 2, 826 (1966))。

- 5 按照 J. Med. Chem. 2, 828 (1966)中所述, X 化合物可从相应取代的 1 - 硝基苄基醇(VII)经由中间阶段 VIII 及 IX(通过卤化作用, 如用 SOCl₂)来制备, 接着与乙酰氨基丙二酸二乙基酯反应。

通式 IIb 的胺 H - R⁵

10



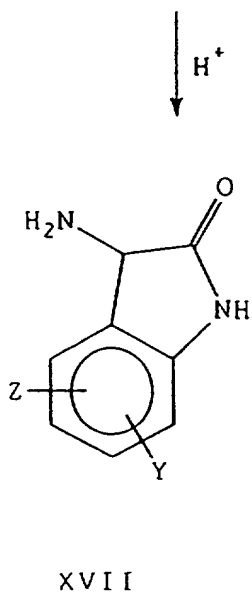
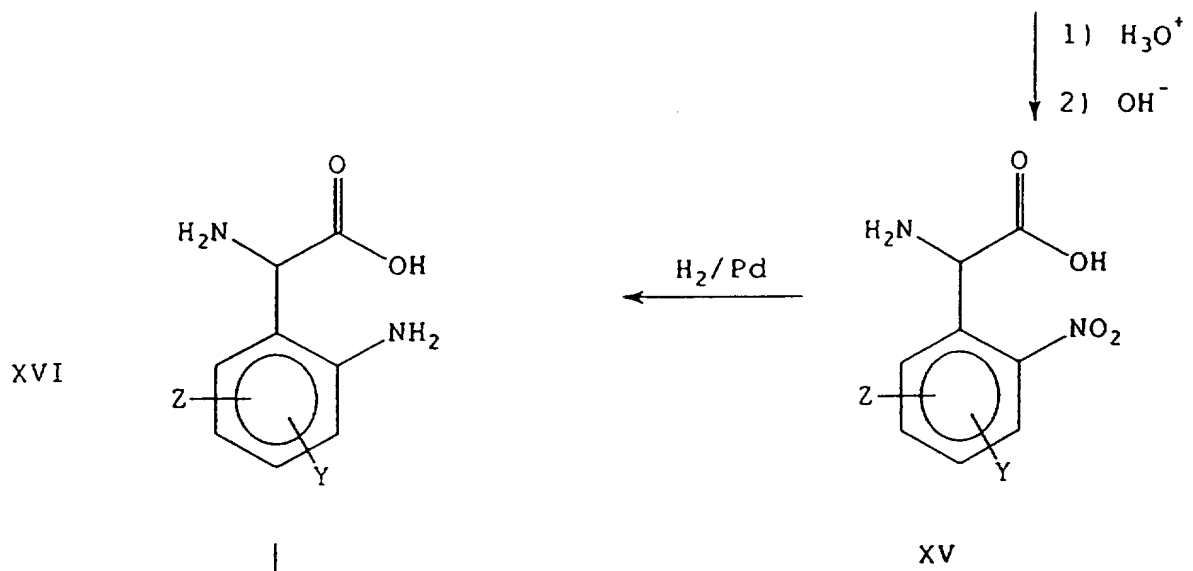
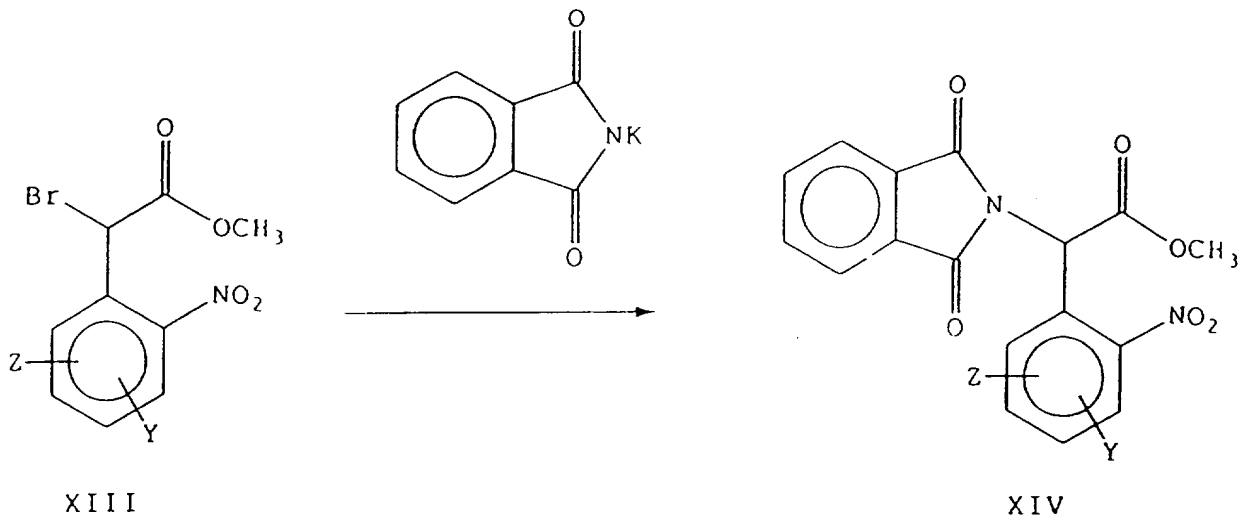
15

(其中 $t = 1$ 及 $u = 0$, R^6 、Y 及 Z 如前述对式 IIa 所述说明), 可利用例如 $LiAlH_4$ 还原相应的化合物 IIa 来制备。

- 20 制备式 IIa 化合物(其中 $t = u = 0$, R^6 、Y 及 Z 如前述定义), 用 A.L.戴维斯(Davis)等人, J. Med. Chem. 16, 1043 (1973)的方法是合适的。此处, 从 α - 溴 - O - 硝基苄基醋酸甲基酯开始, 引入苯二甲酰亚氨基, 断开保护基及还原硝基后, 发生环化作用形成(取代或未经取代的)3 - 氨基 - 2 - 吡啶酮;

25

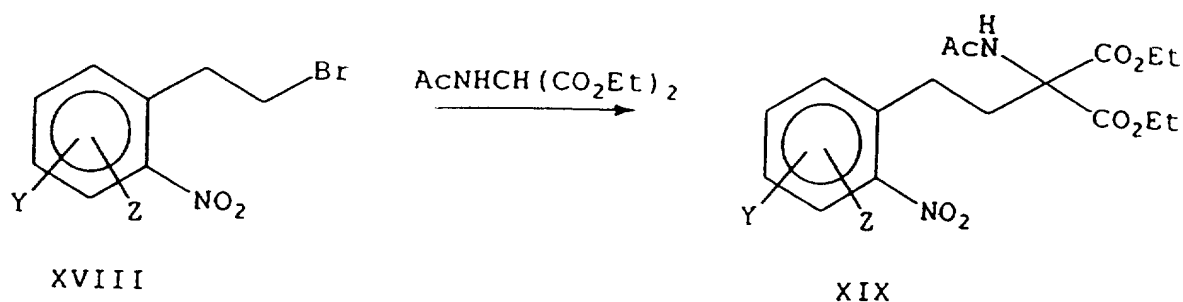
30



引入 R^6 并还原形成通式 IIb 的类似化合物, 此过程如上述。

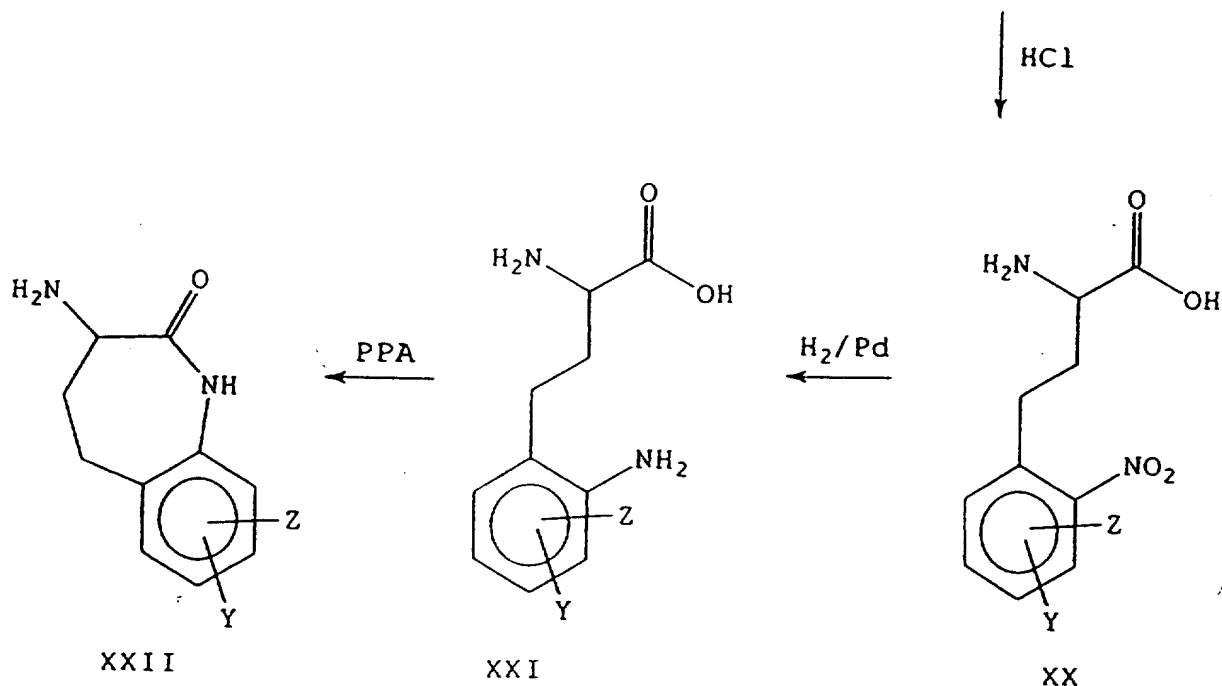
式 IIa 化合物(其中 $t = 2$, $u = 0$, R^6 、 Y 及 Z 如前述定义)的制备, 可总结如下列反应示意图:

5



10

15



20

25

引入 R^6 并还原形成类似化合物 IIb 的过程如上所述。

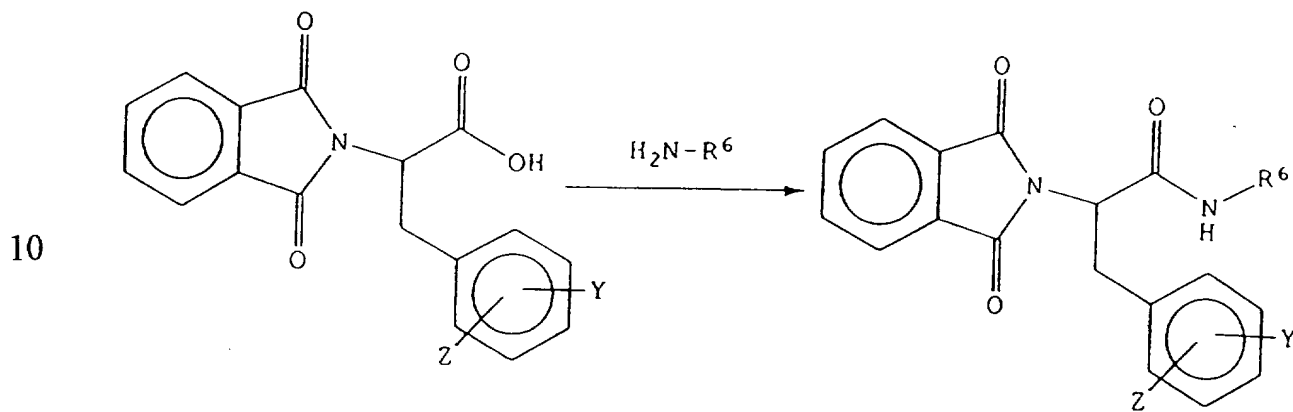
当使用这种制备方法时, 相应取代的 2-(2-硝基苯基)-乙基溴(XVIII) 可与乙酰氨基丙二酸二乙基酯反应形成化合物 XIX, 然后形成 XX, 类似于前述方法。

30

化合物 XX 还原形成化合物 XXI 的作用可在压力下于 MeOH 及水的溶液中进行, 例如, 在铂-黑存在下用氢还原。制备化合物 XXII 的环化作用是用多磷酸同时在搅拌及加热下进行。

化合物 IIa ($t = u = 1$, R^6 , Y 及 Z 如上述定义) 的制备可如下进行: 将未取代或取代的邻苯二甲酰苯基丙氨酸与胺 $H_2N - R^6$ 偶合, 然后用甲醛在 Pictet - Spengler 类反应中环化。最后, 该邻苯二甲酰基例如通过用羟基胺处理而断开:

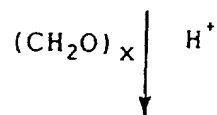
5



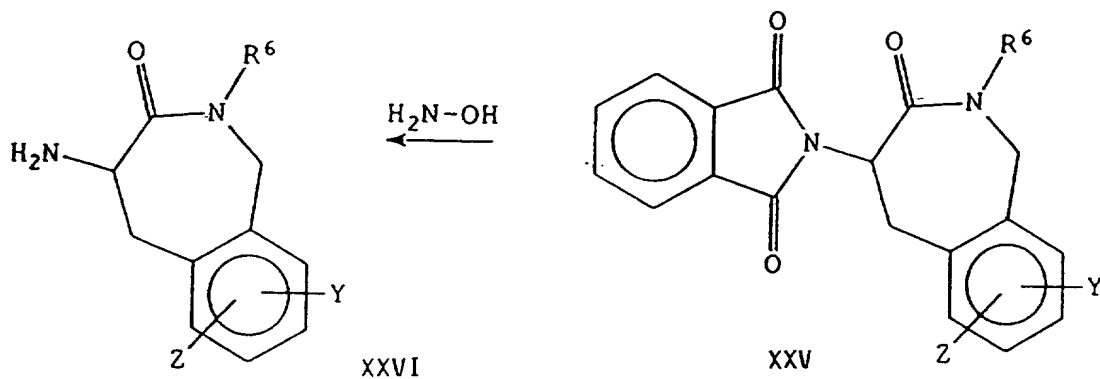
XXIII

XXIV

15



20



XXV

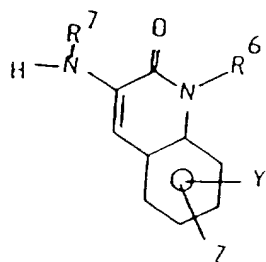
25

形成式 IIb 的类似化合物的还原反应可按上述所示方法进行。

通式 IIIa 的胺 HR^5

30

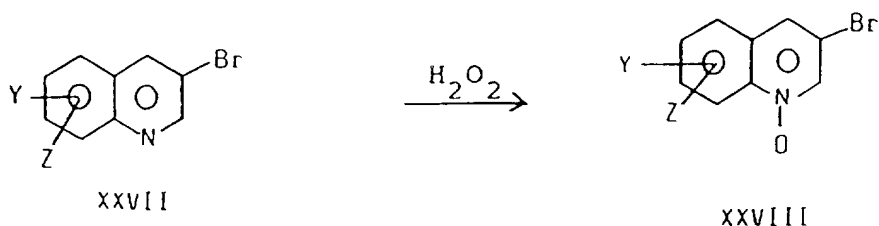
5



IIIa

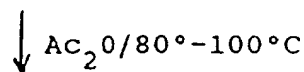
(其中 R^6 、 Y 及 Z 如上述定义)的制备是按 G - 来勒克(G - Leclerc)等人, J. Med. Chem. 29, 2427 (1986)中所述方法进行。为此目的, 将取代或未
10 取代的 3 - 溴喹啉首先转化成相应的 N - 氧化物, 然后转化成喹啉 - 2 - 酮, 最后将胺基在压力下(在载体管中)与氨一起引入:

15

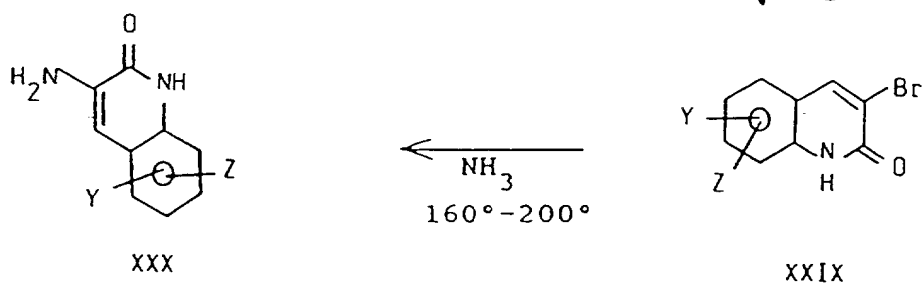


XXVII

XXVIII



20



XXX

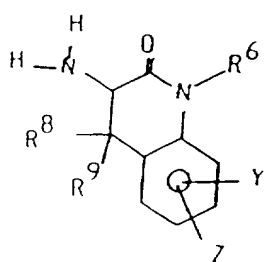
XXIX

25

取代基 R^6 的引入可按如前所述有关化合物 IIa 的方式进行。

通式 IVa 的化合物 HR^6 的制备

30

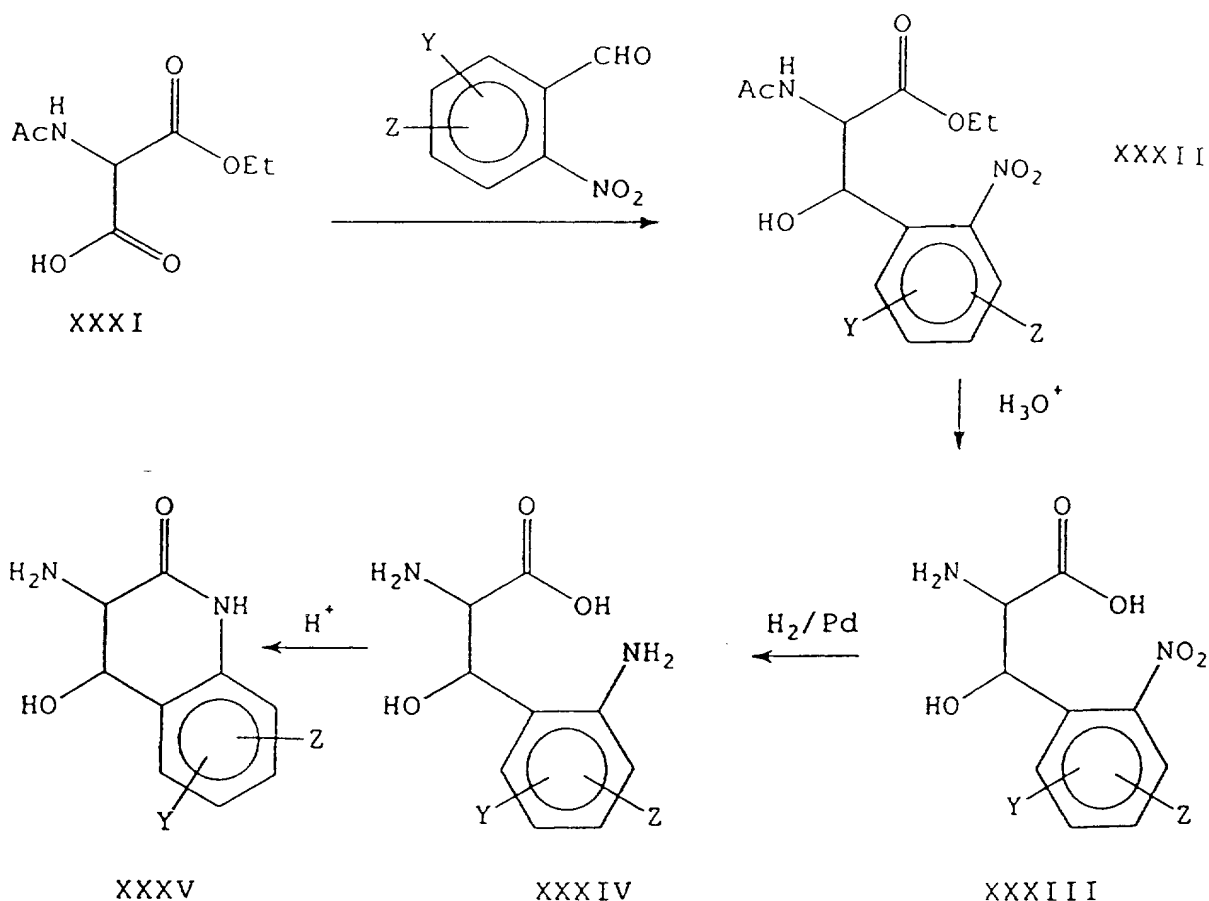


IVa

5

(其中 R^6 如上述定义, R^8 代表羟基, R^9 是氢)可按 R.卫屈特(Weichert), Arkiv Kemi 25, 231 (1966)中的方法进行。此处, 乙酞氨基丙二酸单乙基酯与取代或未取代的 2-硝基苯甲醛反应, 然后水解, 还原硝基, 最后进行环化作用:

10



R^6 的引入如上述进行。

30

为制备化合物 IVa(其中 R^9 代表 $(C_1 - 5)$ 烷氧基, 苯基 - $(C_1 - 5)$ 烷氧基, 萘基 - $(C_1 - 5)$ 烷氧基或 $(C_1 - 4)$ 烷基羰基或其中 R^8 及 R^9 一起代表氧基或 -

OCH₂CH₂O -), 上述化合物 IVa(其中 R⁶ 代表氢及 R⁶ 代表羟基)可进行如下反应:

(a)制备 R⁹ 是烷氧基、苯基或萘基烷氧基的化合物 IVa: 按威廉森法(Williamson)进行醚化反应;

5 (b)制备 R⁹ 是烷氧基羰基的化合物 IVa: 与相应的酸酐反应;

(c)制备 R⁸ 及 R⁹ 一起代表氧的化合物 IVa: 按例如欧本勒(Oppenauer)氧化;

(d)制备 R⁸ 及 R⁹ 皆代表 - OCH₂CH₂O - 的化合物 IVa: 将(c)所得的酮基化合物与乙二醇反应。

10 为制备通式 H - R⁵ 的胺(其中 R⁷ 是烷基), 将通式 IIa、IIb、IIIa 及 IVa 化合物烷基化。此烷基化反应可通过先保护外环 N(例如用三氟乙酰基)再进行烷基化(例如用烷基溴), 然后断开保护基(例如通过水解)。

医药制剂:

注射溶液

15 200 毫克 活性物质 *
1.2 毫克 二氢磷酸钾 = KH₂PO₄
0.2 毫克 二氢磷酸钠 = NaH₂PO₄·2H₂O(缓冲液)
94 毫克 氯化钠

或 (等渗)

20 520 毫克 葡萄糖
4 毫克 白蛋白 (蛋白酶保护作用)
适量 氢氧化钠溶液
适量 氢氯酸 调整 pH 至 pH 6
足量的水配成 10 毫升溶液供注射用。

25 注射溶液

200 毫克 活性物质 *
94 毫克 氯化钠

或

30 520 毫克 葡萄糖
4 毫克 白蛋白 (蛋白酶保护作用)
适量 氢氧化钠溶液

适量 氯氨酸 调整 pH 至 pH 9

足量的水配成 10 毫升溶液供注射用。

冻干物

200 毫克 活性物质 *

5 500 毫克 甘露糖醇 (等渗/结构组份)

4 毫克 白蛋白

冻干物的溶剂 1

10 毫升 注射用水

冻干物的溶剂 2

10 20 毫克 Polysorbat^R80 = Tween 80(表面活性剂)

10 毫升 注射用水

* 活性物质: 本发明的化合物, 例如实例 1 或 2 的化合物

对于 67 公斤人体重: 1 至 500 毫克

实施例 1

15 叔 - 丁氧基羰基 - (2S) - 2 - 萘基丙氨酰 - (2 - 甲氧基苯基), 哌嗪(I)

3.15 克叔 - 丁氧基羰基 - L - 2 - 萘基丙氨酸与 1.8 克 N, N' - 羰基二咪唑在 100 毫升 THF 中搅拌 2.5 小时。加 1.93 克 1 - (2 - 甲氧基苯基)哌嗪, 于室温下搅拌 12 小时, 然后在真空蒸馏除 THF。混合物然后溶于 100 毫升乙酸乙酯, 用 10 % KHCO₃ - 溶液和水萃取, 乙酸乙酯相经过 Na₂OS₄ 干燥, 真空浓缩。

4.9 克无色油状物。

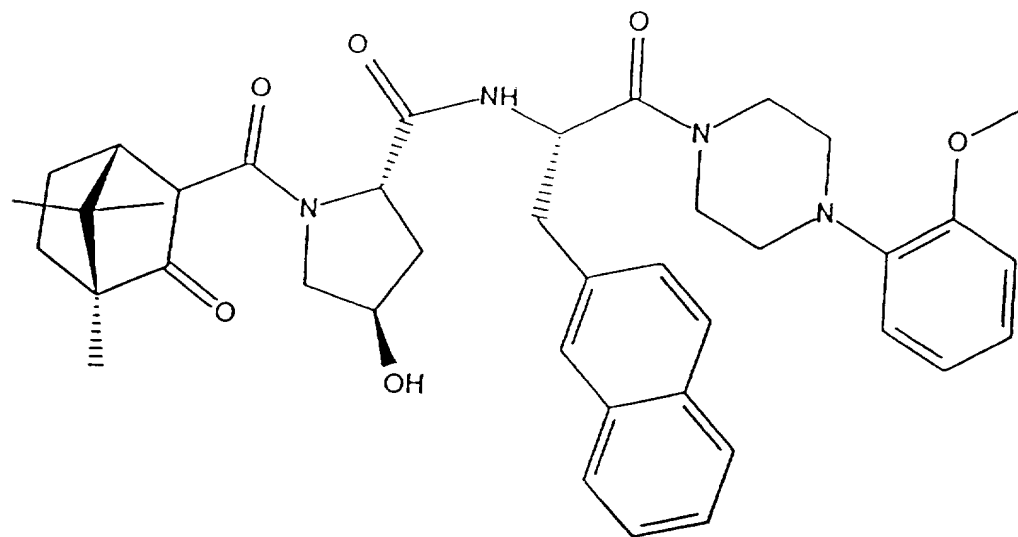
叔 - 丁氧基羰基 - (2S, 4R) - 4 - 羟基脯氨酰基 - (2S) - 2 - 萘基丙氨酰基 - (2 - 甲氧基苯基)哌嗪(II)

4.9 克 I 在 50 毫升三氟醋酸/二氯甲烷(1:1)中于室温下搅拌 45 分钟, 该溶液用真空蒸发浓缩, 残余物溶于乙酸乙酯中, 用 10 % KHCO₃ 溶液萃取二次, 水萃取二次, 乙酸乙酯相经干燥, 蒸发浓缩。油状残余物溶于 50 毫升 DMF/二氯甲烷(1:1)中, 与 2.3 克叔 - 丁氧基羰基 - (2S, 4R) - 4 - 羟基脯氨酸、1.6 克 1 - 羟基苯并三唑混合, 用 3 毫升二异丙基乙胺调整 pH 至 9.5, 然后加 3.8 克四氟硼酸四甲基脒, 混合物再搅拌 24 小时。溶液在高度真空中蒸发浓缩, 残余物溶于乙酸乙酯中, 用 10 % KHCO₃ 溶液萃取二次, 饱和 NaCl 溶液萃取二次, 蒸发干燥浓缩。

5.4 克黄色油状物(理论值 90 %)

(+)-樟脑基-3-羧基(2S, 4R)-4-羟基脯氨酸-(2S)-2-萘基
丙氨基-(2-甲氧基苯基)哌嗪(1)

5



10

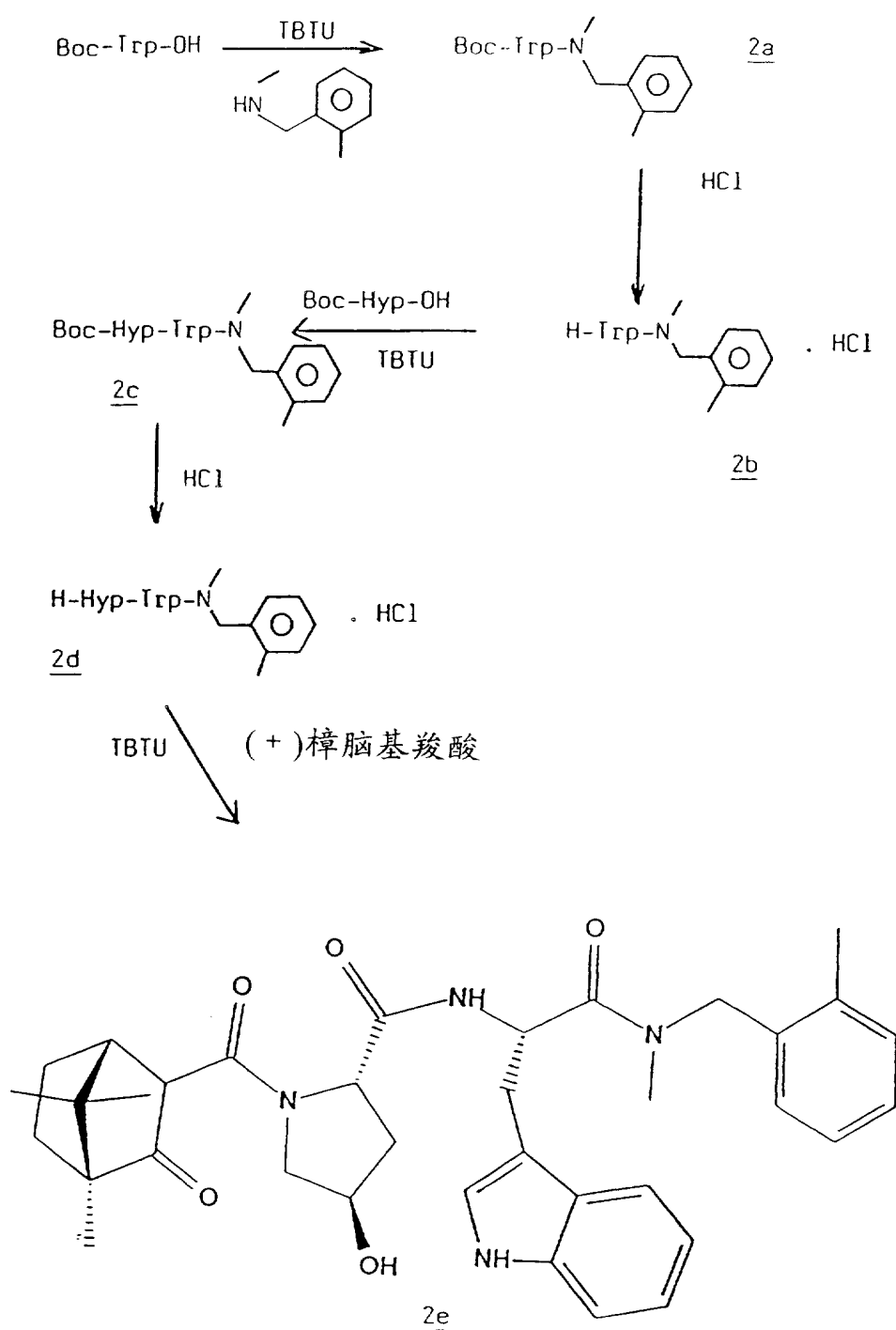
0.6 克 II 与 20 毫升三氟醋酸/二氯甲烷(1:1)中在室温下搅拌 45 分钟，蒸
15 发浓缩，溶于乙酸乙酯中，用 10 % KHCO_3 溶液及水萃取，干燥，蒸发浓缩。
残余物溶于 40 毫升 DMF/二氯甲烷(1:1)中，与 0.2 克(+)-樟脑基-3-羧
酸、0.16 克 1-羟基苯并三唑、1 毫升二异丙基乙胺及 0.38 克四氟硼酸四甲
基脲混合，于室温下搅拌 12 小时。浓缩后，用 10 % KHCO_3 溶液萃取二次，
水萃取二次，干燥，蒸发浓缩。添加醚性 HCl 后析出氢氯酸盐。

20 310 毫克(理论值 45 %)

25

30

实施例 2



实施例 2

2a 的制备:

7.0 克 Boc - L - 色氨酸(23 mM)与 3.1 克 N - 甲基 - (邻 - 甲基苄基) - 胺(23 mM)溶于 200 毫升 DMF 中, 与 7.75 克 TBTU(24 mM)混合, 添加几滴三乙胺调整 pH 至约 8。于室温下 24 小时后, 混合物于真空中浓缩至干, 残余物溶于 300 毫升乙酸乙酯中, 每次用 150 毫升 0.5 N HCl 萃取三次, 每次用 150 毫升 NaHCO₃ 萃取三次。乙酸乙酯相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干, 产生 7.4 克 2a, 呈象牙色固体物质。M.p.: 70 - 84 °C。[α]_D²⁰ = 34.3° (MeOH)

10 2b 的制备:

6.8 公克 2a(16 mM)与 200 毫升 4 n HCl 的二噁烷溶液混合, 于室温下搅拌 1 小时。反应溶液浓缩至干, 残余物与乙醚搅拌, 抽吸, 用乙醚清洗, 于干燥器中干燥。得到 6.47 克盐酸盐 2b, 呈粉红色粉末。

2c 的制备:

15 4.5 克 2b(12.6 mM)与 2.91 公克 Boc - (2S, 4R) - 羟基脯氨酸溶于 120 毫升 DMF 中, 与 4.3 克 TBTU(13.4 mM)混合, 添加 TEA 调整 pH 至约 8。于室温下搅拌 24 小时后, 混合物浓缩至干, 溶于 400 毫升乙酸乙酯中, 用每次 200 毫升 0.5 N HCl 萃取三次, 用每次 200 毫升 1 n NaHCO₃ 萃取三次。有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干, 产生 6.33 克 2c, 呈乳酪色固体物质。

20 2d 的制备:

Boc - 保护基用 2b 的制备所述方法断开。此处, 得到 4.7 克盐酸盐 2d, 呈乳酪色粉末。

2e 的制备:

25 1.2 克 2d(2.55 mM)与 0.5 克 (+) - 樟脑基羧酸(2.55 mM)合并于 30 升 CH₂Cl₂ 及 0.9 克 TBTU(2.8 mM)中, 添加 TEA 调整 pH 至约 8。于室温下搅拌 24 小时。反应混合物浓缩至干, 残余物用硅胶层析, 用 CH₂Cl₂/MeOH = 9:1 作洗脱液。浓缩合并的馏份, 产生 0.49 克 2e, 呈乳酪色固体物质:

M.P.: 55 - 64 °C。

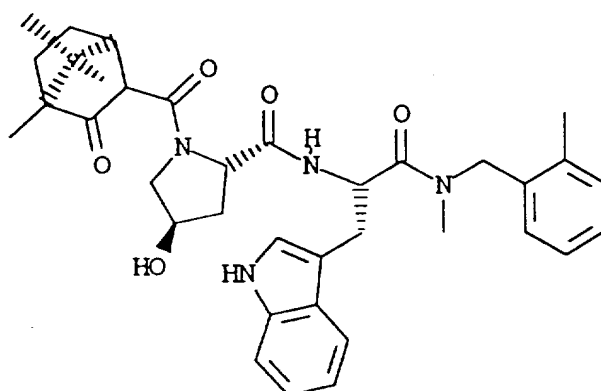
[α]_D²⁰ = - 21.4° (MeOH)

30 实施例 3(化合物 34)

化合物 2d

TBTU (-)-樟脑基-3-羧酸

5



34

10 2d的合成如实例2所述进行。

0.63克 2d(1.34 mM)与 0.26克(-)-樟脑基羧酸溶于25毫升DMF中, 添加0.38毫升TEA调整pH至约8, 加0.48克TBTU。析出的混合物于室温下搅拌过夜, 然后于旋转蒸发器上浓缩至干。残余物溶于乙酸乙酯中, 经硅胶层析, 用乙酸乙酯作洗脱液。此处, 得到上述化合物, 呈白色固体物质。

15 产率: 0.46克。M.P.: 125 - 144 °C。[α]_D²⁰ - - 81.9° (MeOH)

本发明的其它化合物可通过类似方法制备, 例如上述提及的化合物1至53。

化合物1至56的物理数据表。

20

化合物 Mp[°C]

25

30

1	159-164	
2	55-64	
3	138-148	
4	148-152	
5	160-170	分解
6	178-184	
7	140-145	
8	145-155	
9	245-250	
10	182-186	
11	120-128	
12	165-176	分解
13	175-180	

14	200-215	
15	140-144	分解
16	141-145	
17	155-160	
18	160-165	
19	130-135	分解
20	143-147	分解
21	163-167	
22	194-197	
23	125-129	分解
24	140-148	
25	固体油状物	
26	138-146	
27	72-76	
28	132-138	
34	125-144	
42	139-143	
43	124	
44	134-136	
45	111-118	
46	120-142	
47	120-140	
48	108-110	
55	132-136	
56	118-123	