



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89109205.6

[51] Int.Cl³

C07K 5/08

[43] 公开日 1990年6月20日

[22] 申请日 89.12.7

[30] 优先权

[32] 88.12.7 [33] JP [31] 310867 / 88

[71] 申请人 田边制药株式会社

地址 日本国大阪府

[72] 发明人 松本和男 林公明 沼波宪一

佐藤忠司 高田功

[74] 专利代理机构 上海专利事务所

代理人 全永留

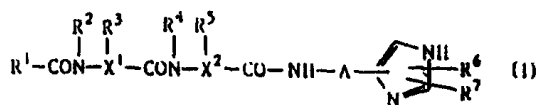
说明书页数: 29

附图页数:

[54] 发明名称 含咪唑肽及其制备方法

[57] 摘要

一种含咪唑肽或其药学上可接受的盐, 图中 R¹ 是支链的烷基、烷氧基等, R² 和 R⁴ 各自是氢或低级烷基, R³ 和 R⁵ 是苯取代的低级烷基, R⁶ 是氢或低级烷氧基羰基, R⁷ 是氢或被含氮杂环基所取代的低级硫代烷基, X¹ 和 X² 各自为 -CH-, -OCH- 或 -N-, A 是可被取代的低级亚烷基, 该化合物或其药学上可接受的盐是有用的免疫调节剂可以用来治疗 / 和 / 或预防自身免疫疾病, 本发明也涉及了该化合物的制备方法及其含有所述化合物作为活性组分的药物组合物。

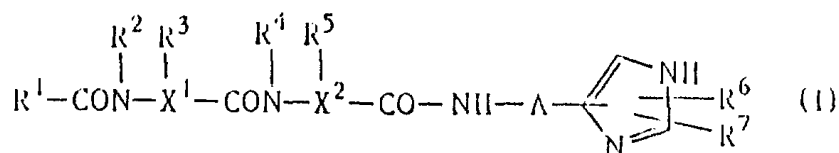


207

上海专利事务所

权 利 要 求 书

1. 一种含咪唑肽的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于该化合物具有下式结构：



其中 R^1 是支链烷基、支链烷氧基或芳基取代的低级烷氧基， R^2 和 R^4 可相同或不同，各自是氢原子或低级烷基， R^3 和 R^5 是苯基取代的低级烷基， R^6 是氢原子或低级烷氧基羰基， R^7 是氢原子或被含氮杂环基取代的低级烷基硫代， X^1 和 X^2 可相同或不同，各自是 $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$ 、 $-\overset{|}{\text{O}}\text{C}\text{H}-$ 或 $-\overset{|}{\text{N}}-$ ， Λ 是一个可被取代基取代的低级亚烷基，该取代基可选自一组包括低级烷氧基羰基、羟甲基和化学式为 $-\overset{\overset{R^8}{|}}{\underset{\underset{R^9}{|}}{\text{C}}}\text{O}\text{N}-$ 基团所组成的组， R^8 和 R^9 可相同或不同，各自是氢原子或低级烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其特征在于其中 R^1 是有3—6个碳原子的支链烷基、有3—6个碳原子的支链烷氧基或被苯基所取代的低级烷氧基， R^7 是氢原子或是一个被吡啶基所取代的低级烷基硫代基。

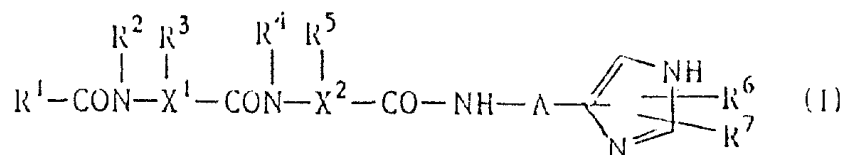
3. 根据权利要求2所述的化合物，其特征在于其中 Λ 是低级亚烷基、被低级烷氧基羰基所取代的低级亚烷基、羟甲基取代的低级亚烷基或氨基甲酰基所取代的低级亚烷基。

4. 根据权利要求3所述的化合物，其特征在于其中 R^1 是叔丁基、叔丁氧基或苄氧基， R^2 和 R^4 是氢原子或甲基， R^3 和 R^5 是苄基或苯乙基， R^6 是氢原子或甲氧基羰基， R^7 是氢原子、2-吡啶基甲基硫代或3-吡啶基甲基硫代， Λ 是亚甲基、亚乙基、甲氧基羰基亚乙基、羟甲基亚乙

基或氨基甲酰基亚乙基。

5. 根据权利要求4所述的化合物, 其特征在于其中 R^1 是叔丁基或叔丁氧基, R^3 和 R^5 是苄基。

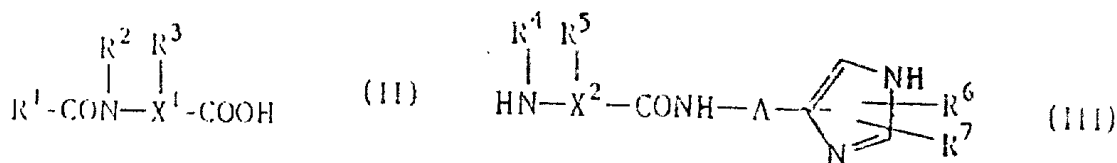
6. 一种化学式为下的含咪唑肽化合物或其盐的制备方法,



其中 R^1 是支链烷基、支链烷氧基或芳基取代的低级烷氧基, R^2 和 R^3 可相同或不同, 各自是氢原子或低级烷基, R^4 和 R^5 是苄基取代的低级烷基, R^6 是氢原子或低级烷氧基羰基, R^7 是氢原子或被一个含氮杂环基所取代的低级烷基硫代, X^1 和 X^2 可相同或不同, 各自是 $-\overset{\overset{|}{\text{C}}}{\text{H}}-$ 、 $-\overset{\overset{|}{\text{O}}}{\text{C}}\text{H}-$ 或 $-\overset{\overset{|}{\text{N}}}{-}$, Λ 是可被取代基所取代的低级亚烷基, 该取代基选自一组包括低级烷氧基羰基基、羟甲基和化学式为 $-\overset{\overset{\text{R}^8}{|}}{\text{C}}\text{ON}-\overset{\overset{\text{R}^9}{|}}{\text{R}^9}$ 基团所

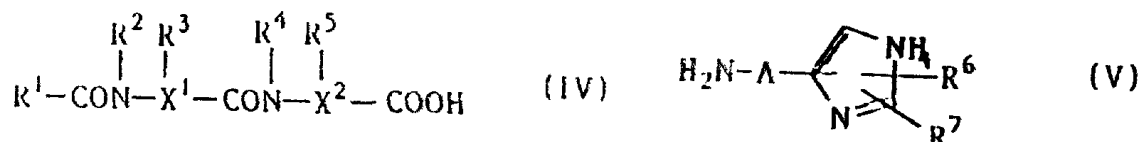
组成的组, R^8 和 R^9 可相同或不同, 各自为氢原子或低级烷基, 其特征在于该方法包括下列一个或多个步骤:

(I)(A) 将下列化学式(II)化合物、它的盐或其活性衍生物与下式(III)的化合物或它的盐进行缩合反应



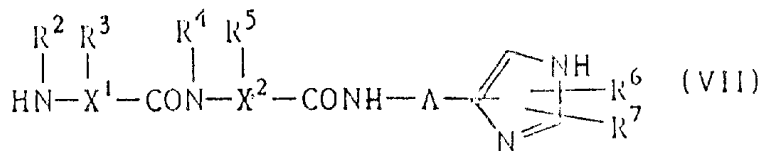
其中的符号定义与上述的定义相同。

(B) 将下式(IV)化合物、它的盐或其活性衍生物与下式(V)的化合物或它的盐进行缩合反应



其中的符号定义与上述的定义相同，

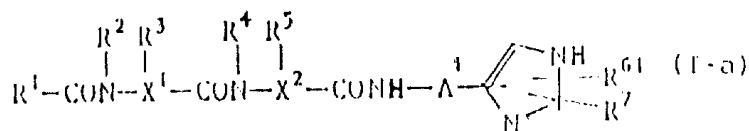
(C) 将式为 R^1COOH (VI) 的化合物，它的盐或其活性衍生物与下式 (VII) 的化合物或它的盐进行缩写反应



其中的符号定义与上述的定义相同，以及

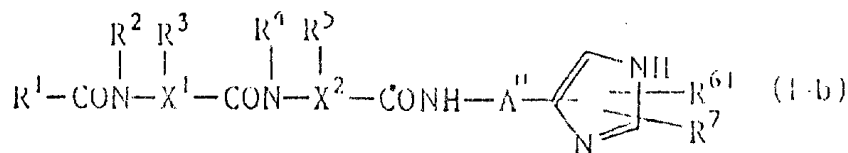
(II) 如果需要，进一步将步骤 (A)、(B) 或 (C) 中所得的产物转化成药学上可接受的盐。

7. 一种制备下列化学式 (I-a) 的含咪唑肽或其药学上可接受的盐的方法，



其中 R^1 是支链烷基、支链烷氧基或芳基取代的低级烷氧基， R^2 和 R^4 可相同或不同，各自是氢原子或低级烷基， R^3 和 R^5 是苯基取代的低级烷基， R^{61} 是氢原子， R^7 是氢原子或被含氮杂环基所取代的低级烷基硫代基， X^1 和 X^2 可相同或不同，各自是 $-CH-$ 、 $-OCH-$ 或 $-N-$ ，A 是羟甲基取代的低级烯基，

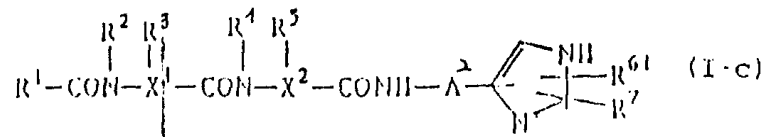
其特征在于它包括将下式 (I-b) 化合物进行还原反应的步骤。



其中 A 是低级烷氧基羰基所取代的低级亚烷基， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{61} 、 R^7 、 X^1 和 X^2 与上述的定义相同，如果需要，可进一步将产物转变

成其药学上可接受的盐。

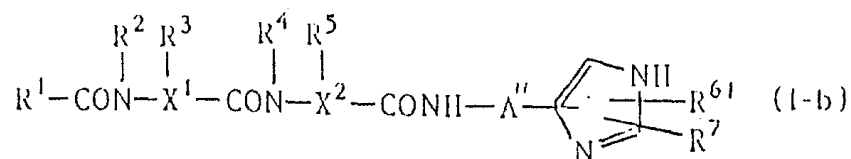
8. 一种制备下式 (I-c) 的含咪唑肽化合物或其药学上可接受的盐的方法，



其中 R^1 是支链烷基、支链烷氧基或被芳基取代的低级的烷氧基， R^2 和 R^4 可相同或不同，各自是氢原子或低级烷基， R^3 和 R^5 是苯基取代的低级烷基， R^{61} 是氢原子， R^7 是氢原子或被含氮杂环基所取代的低级烷基硫代基， X^1 和 X^2 可相同或不同，各自是 $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$ 、 $-\overset{|}{\text{O}}\text{C}\text{H}-$ 或 $-\overset{|}{\text{N}}-$ ， A 是被式 $-\overset{\overset{R^8}{|}}{\text{C}}\text{O}\text{N}-\overset{\diagdown}{R^9}$ 基团所取代的低级亚烷基， R^8 和 R^9 可相同或

不同，各自是氢原子或低级烷基，其特征在于该方法包括下列化学式 (I-b) 化合物或它盐与式 $\text{NH}-\overset{\overset{R^8}{|}}{\text{N}}-\overset{\diagdown}{R^9}$ (VIII) (R^8 、 R^9 的定义同上) 胺化

合物或其盐进行反应，如果需要，进一步将产物转变成药学上可接受的盐，



其中 A'' 是低级烷氧基羰基所取代的低级亚烷基， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{61} 、 R^7 、 X^1 和 X^2 的定义同上。

9. 一种药物组合物，其特征在于它包括将有效量的前面权利要求 1—5 所述化合物中之一的活性组分与药学上可接受的载体或稀释剂相混合。

说 明 书

含咪唑肽及其制备方法

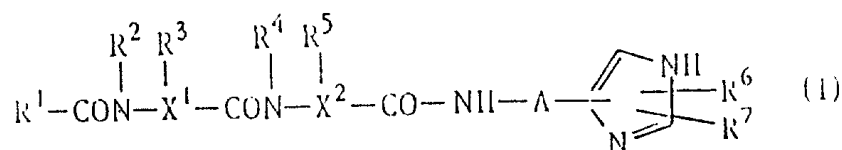
本发明涉及新颖的含咪唑肽及其制备方法。

已经知道N-乙酰基-L-苯丙氨酰基-L-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯显示出抗胃炎及抗溃疡活性(美国专利第4,048,305号)。

作为广泛研究的结果,人们出乎意料地发现,尽管上述已知化合物几乎不显示出免疫调节作用,但是用诸如新戊酰基、叔丁氧基羰基或苄氧基羰基的大基团来代替已知化合物中的乙酰基所得到的肽则表现出强有力的免疫调节作用。

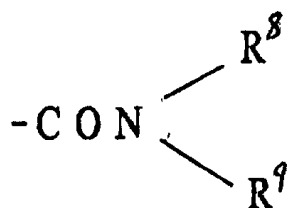
因此,本发明的一个目的是提供一种具有优良的免疫调节作用的含咪唑的肽。本发明的另一个目的是提供制备所述化合物的方法。本发明的进一步目的是提供一种适合于用来治疗和/或预防自身免疫疾病的药物组合物。熟悉该技术领域的人员从下面的阐述中可以了解到本发明的这些目的及其优点。

本发明涉及下列化学式的含咪唑的肽,或者它的药学上可接受的盐。



其中R¹是支链烷基、支链烷氧基或芳基取代的低级烷氧基, R²和R⁴可相同或不同,各自为氢原子或低级烷基, R³和R⁵是苯基取代的低级烷基, R⁶是氢原子或低级烷氧基羰基, R⁷是氢原子或含氮杂环基取代的低级烷基硫代基, X¹和X²可相同或不同,各自是- $\overset{\overset{|}{\text{C}}}{\text{H}}$ -、- $\overset{\overset{|}{\text{O}}}{\text{C}}\text{H}$ -或- $\overset{\overset{|}{\text{N}}}{\text{N}}$ -, A是可被取代的低级亚烷基其取代基是选自一组包括低级

烷氧基羰基、羟甲基和化学式：



基团所组成， R^8 和 R^9 可相同或不同，各自是氢原子或低级烷基。

本发明的化合物(I)或它的盐作为一种免疫调节剂具有种种优良的特性。例如，化合物(I)或其盐在巨噬细胞移行测定中显示出强有力的巨噬细胞移行的增强活性，该巨噬细胞移行测定是用来测量细胞参与的免疫活性。本发明的化合物(I)也显示出强大的免疫调节作用诸如对迟发型过敏的抑制作用。进一步地说，化合物(I)或它的药学上可接受的盐是低毒的并具有大的安全性。

本发明的含咪唑肽的实例是这些化合物即在化学式(I)的化合物，其中 R^1 是有3—6个碳原子的支链烷基、有3—6个碳原子的支链烷氧基或苯基取代的烷氧基(C₁-4)， R^7 是氢原子或一个吡啶基取代的烃基硫代基(C₁-4)。

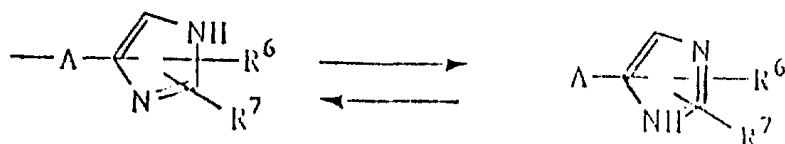
本发明化合物的其它实例是化学式(I)的化合物，即其中 R^2 和 R^4 是氢原子或有1—4个碳原子的烷基， R^3 和 R^5 是苯基取代的烷基(C₁-4)， R^6 是烷氧基(C₁-4)羰基，A是有1—4个碳原子的亚烷基，一个烷氧基(C₁-4)羰基-取代的亚烷基(C₁-4)、羟甲基取代的亚烷基(C₁-4)、氨基甲酰基取代的亚烷基(C₁-4)、N-单烷基(C₁-4)氨基甲酰基取代的亚烷基(C₁-4)或N-二烷基(C₁-4)氨基甲酰基取代的亚烷基(C₁-4)。

本发明化合物较好的实例是化学式(I)的化合物，其中 R^1 是叔丁基、叔丁氧基或苄氧基， R^2 和 R^4 是氢原子或甲基， R^3 和 R^5 是苄基或苯乙基， R^6 是氢原子或甲氧基羰基， R^7 是氢原子，2-吡啶基甲基硫代或3-吡啶基甲基硫代，A是亚甲基、亚乙基、甲氧基羰基亚乙基、羟

甲基亚乙基或氨基甲酰基亚乙基。

本发明化合物最好的实例是化学式(I)的化合物, 其中 R^2 和 R^4 是氢原子, R^3 和 R^5 是苄基。

本发明的含咪唑肽(I) 是以下式所示的在咪唑部分有互变异构体的形式存在, 并且本发明也包括这些异构体:

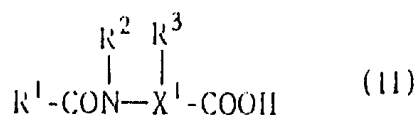


其中的符号与上述的定义相同。

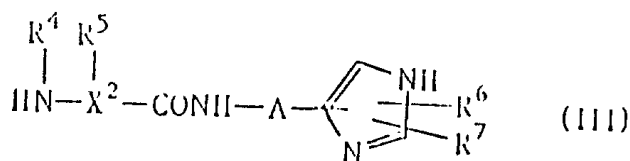
进一步地说, 当其中涉及到不对称碳原子时, 本发明的含咪唑肽(I) 也可呈光学异构体的形式存在, 且所有的光学异构体或其混合物也包括在本发明的范围内。但是, 在这些异构体中, 化合物中所有的不对称碳原子均为(S)-构型, 这些化合物可较好地作为药用。

根据本发明, 含咪唑肽(I) 可通过下列步骤进行制备:

(A) 将下式(II) 化合物、它的盐或其活性衍生物

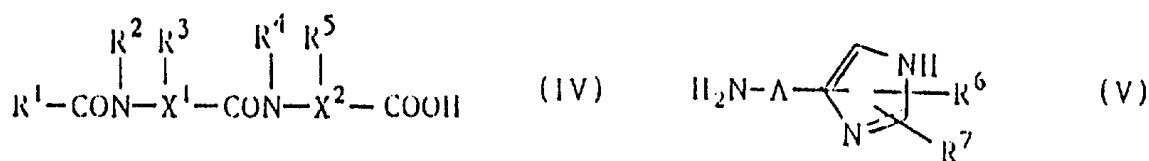


(其中的符号与上述的定义相同) 与下式(III) 的化合物或其盐进行缩合反应:



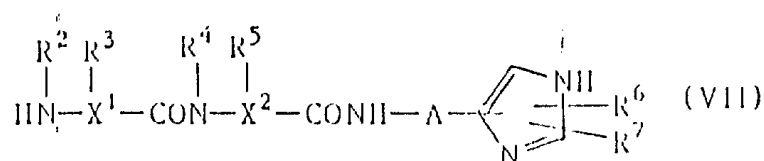
(其中的符号与上述的定义相同)

(B) 使下式(IV) 的化合物、它的盐或其活性衍生物与下式(V) 的化合物或其盐进行缩合反应:



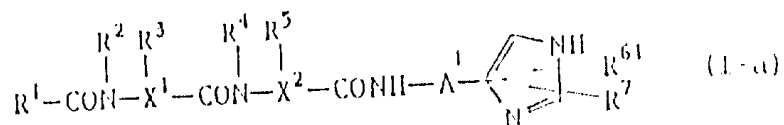
(其中的符号与上述的定义相同)

(C) 使化学式为 $R^1\text{COOH}$ (VI)、它的盐或其活性衍生物与下式(VII)化合物或它的盐进行缩合反应:

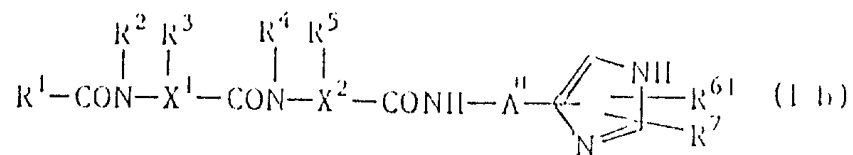


(其中的符号与上述的定义相同)。

(D) 通过使下式(I-b)的化合物或它的盐进行还原反应可以制得化合物(I)之中的有下式(I-a)的化合物或它的盐:

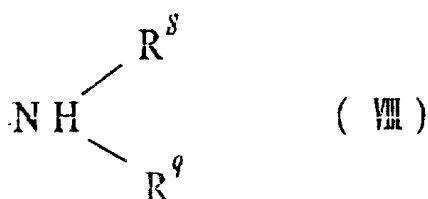


(其中 R^1 是氢原子, Λ^1 是羟甲基取代的低级亚烷基, $R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, X^1$ 和 X^2 的定义与上述的定义相同)

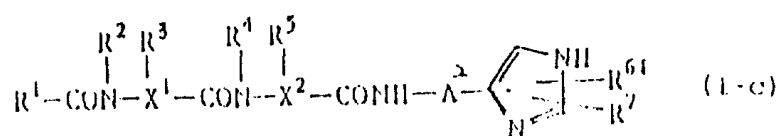


(其中 Λ'' 是低级烷氧基羰基取代的低级亚烷基, $R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, X^1$ 和 X^2 的定义与上述的定义相同)

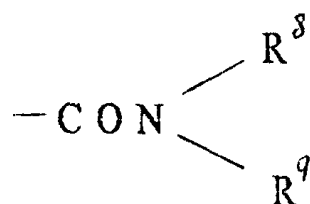
进一步地说, (E) 通过使化合物(I-b)或它的盐与化学式:



(其中符号的定义与上述的定义相同)的胺化合物或它的盐进行反应可制得下式(I-c)化合物或它的盐:



其中A²是被式为



(其中的符号定义与上述的定义相同)的基团所取代的亚烷基。

在上述反应中,化合物(III)、(V)、(VII)、(VIII)和(I-b)可以采用其游离形式或它们盐的形式。较好采用这些化合物的盐是其酸加成盐。这类盐的实例包括诸如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐或硝酸盐的无机酸加成盐、诸如对-甲苯磺酸盐、甲磺酸盐或三氟乙酸盐等的有机酸加成盐等等。进一步地,化合物(II)、(IV)和(VI)也可呈其盐的形式,其盐的实例包括碱金属盐、三烷基胺盐或吡啶盐。

化合物(II)、(IV)和(VI)的活性衍生物的合适的例子包括相应的酰基卤(例如,酰基氯、酰基溴),混合酐(例如,具有碳酸烷基酯的混合酐),活性酯(例如带有五氯苯酚、对-硝基苯酚、2,4-二硝基苯酚、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯邻二甲酰亚胺、1-羟基苯并三唑或1-羟基-2-吡咯烷酮的酯),酰基叠氮以及诸如带有咪唑、4-取代的咪唑或三唑的酰胺的其它活性衍生物。

(A)、(B)和(C)的方法

用常规的肽的合成方法可以使化合物(II)或其活性衍生物与化合物(III)或其盐进行缩合反应,使化合物(IV)或其活性衍生物与

化合物 (V) 或其盐进行缩合反应以及使化合物 (VI) 或其衍生物与化合物 (VII) 或其盐进行缩合反应。例如, 当使用化合物 (II)、(IV) 或 (VI) 的活性衍生物时, 在溶剂中有酸受体存在下或无酸受体存在下来进行缩合反应。酸受体的合适例子包括碱金属氢氧化物 (例如, 氢氧化钠、氢氧化钾), 碱金属碳酸盐 (例如, 碳酸钠、碳酸钾), 碱金属碳酸氢盐 (例如碳酸氢钠、碳酸氢钾), 三烷基胺 (例如, 三甲胺、三乙胺), N, N-二烷基苯胺 (例如, N, N-二甲苯胺、N, N-二乙苯胺), 吡啶, N-烷基吗啉 (例如, N-甲基吗啉) 等等。二噁烷、四氢呋喃、乙腈、氯仿、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、乙酸乙酯、吡啶、丙酮和水是合适的溶剂。

另一方面, 当使用化合物 (II)、(IV) 或 (VI) 是呈游离酸或其盐形式时该缩合反应是在溶剂中有脱氢剂存在下, 进行脱氢剂的合适的例子包括 N, N-二环己基碳化二亚胺、N-环己基-N'-吗啉基碳化二亚胺、N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺、磷酰氯、二氯化磷、亚硫酸(二)氯、草酰氯、三苯基膦等。从二甲基甲酰胺和磷酰氯制得的、从二甲基甲酰胺和草酰氯中制得的、从二甲基甲酰胺和光气中制得的或者从二甲基甲酰胺和亚硫酸(二)氯中制得的 Vilsmeier 试剂也可用作所述的脱氢剂。在此步骤中可使用在活性衍生物缩合反应中所述的相同溶剂。

方法 (D)

在溶剂中用一种还原剂处理化合物 (I-b) 或它的盐来进行还原反应。还原剂的例子包括氢硼化钠、氢硼化钙或氢硼化锂。四氢呋喃、异丙醇、乙醇和甲醇可用作溶剂。

方法 (E)

在溶剂中, 使化合物 (I-b) 或它的盐与化合物 (VIII) 进行反应。甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等是合适的溶剂。

上述(A) — (E) 的反应较好是在 -50°C — 50°C 温度下进行。

所需的化合物(I)、起始化合物(II)到(V)及(VII)包括由于不对称碳原子而产生的光学异构体或者它们的混合物。由于本发明的上述反应在没有外消旋作用下进行, 所以通过采用起始化合物相应的光学活性异构体可以不断地获得呈光学活性形式的化合物(I)。

正如前面所述及的, 本发明的化合物(I)或其盐表现出强大的免疫调节作用。特别是, 化合物(I)激化巨噬细胞(即, 存留在慢性炎症部位处的巨噬细胞的移行让其离开炎症部位, 同时, 化合物(I)抑制了迟延型的过敏。因此, 化合物(I)对于治疗和/或预防诸如类风湿性关节炎、多发性硬化、全身性红斑狼疮、肾小球性肾炎、风湿热或I型糖尿等的自身免疫病以及特应性变态反应是有用的。

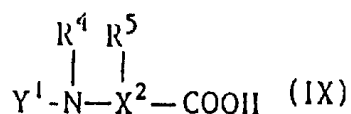
本发明的含咪唑肽(I)作为药用的形式可呈游离碱或一种盐的形式。化合物(I)的药学上可接受的盐包括, 例如诸如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐和硫酸盐的无机酸加成盐以及诸如草酸盐、乙酸盐、乳酸盐、枸橼酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、天冬氨酸盐、甲磺酸盐及苯甲酸盐的有机酸加成盐。

含咪唑肽(I)或其盐可给恒温动物, 包括人, 口服使用或非肠胃道给药, 也可使用含有相同化合物与药学上可接受的、适合于口服或非肠胃道给药的赋型剂相混合而制得的药剂。药剂可呈诸如片剂、颗粒剂、胶囊剂的粉剂的固体形式, 或呈诸如溶液剂、悬浮剂或乳剂的液体形式。此外, 当非肠胃道给药时, 可以采用注射剂。

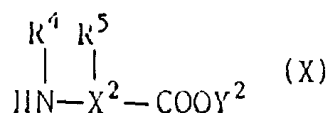
含咪唑的肽(I)或它的盐的剂量是视给药途径、病人的年龄、体重及状况以及疾病种类不同而定, 较好的剂量是一天0.01至100毫克/公斤, 最好一天的剂量是0.1 — 30毫克/公斤。

用常规肽合成的方法可以制得起始化合物(II)、(V)和(VII)。例如, 通过使下式(IX)化合物或其活性衍生物与化合物

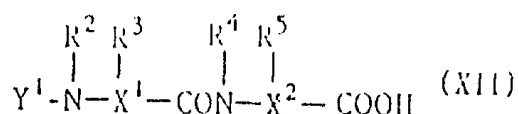
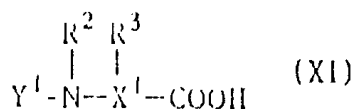
(V) 或其盐进行缩合反应，并再从产物中除去保护基团可制得起始化合物(III)：



(其中 Y^1 是保护氨基的基团， R^4 、 R^5 和 X^2 的定义与上相同)。通过使化合物(II) 或其活性衍生物与下式(X) 化合物或其盐进行缩合反应，并再从产物中除去保护基团可制得化合物(IV)：



(其中 Y^2 是保护羧基的基团， R^4 、 R^5 和 X^2 的定义与上相同)。进一步地，通过使下式(XI) 化合物或其活性衍生物与化合物(III) 或它的盐进行缩合反应，或者使下式(XII) 化合物或其活性衍生物与化合物(V) 或它的盐进行缩合反应，并再从产物中除去保护基团可以制得化合物(VIII)：



(其中的符号具有上述所给的定义)。

在上述反应中，通常使用的在肽合成中用作保护氨基或羧基的种种基团都可用作这些反应中的保护基团(Y^1 和/或 Y^2)。

实验1

对肺泡巨噬细胞移行的影响

(方法)

取重3 至4 公斤间的雌性日本大白兔在麻醉下宰杀。通过用盐水灌洗肺部得到肺泡的巨噬细胞。

在“试验组”中，让巨噬细胞在含5%兔血清和 10^{-7} M 试验化合物的 RPM I -1640 培养基中移行。根据 Journal of Leukocyte Biology 42: 197—203(1987) 中所述的方法，在37℃下让所述的移行试验进行24小时。将所得的移行放大约15倍，并画出其轮廓。然后，用面积仪测出移行面积。

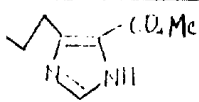
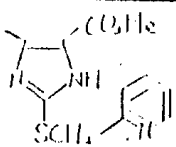
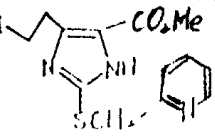
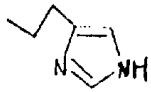
通过使用含有5%兔血清和5mM 岩藻糖的 RPM I -1640 培养基来代替含有试验化合物的培养基来进行“阳性对照组”中巨噬细胞的移行。另一方面，在“对照组”中，用只含5%兔血清的培养基进行该实验。移行指数可通过下式算出：

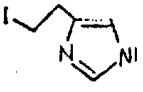
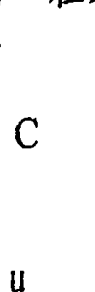


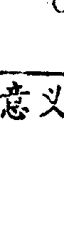
$$\text{移行指数} = \frac{(\text{试验组的移行面积}) - (\text{对照组的移行面积})}{(\text{阳性对照组的移行面积}) - (\text{对照组的移行面积})} \times 100$$

(结果)


如表1 所示的所有化合物的移行指数都大于100

表 1

序号	试验化合物
1	BOC-L-Phe-L-Phe-L-His-OMe
2	BOC-L-Phe-L-Phe-NH- 
3	BOC-L-Phe-L-Phe-NHCH2- 
4	BOC-L-Phe-L-Phe-NH- 
5	BOC-L-Phe-L-Phe-NH- 
6	t-BuCO-L-Phe-L-Phe-L-His-OMe

7	BOC-L-Phe-L-Phe-L-His-NH ₂	
8	BOC-azaPhe-L-Phe-L-His-OMe	
9	BOC-azaPhe-L-Phe-NH	
10	BOC-azaPhe-L-Phe-NH	
11	t-BuCO-azaPhe-L-Phe-NH	
12	t-BuCO-azaPhe-L-Phe-NH	
13	BOC-L-Phe-L-NHCOCHCO-L-His-OMe	

注明：在表1 中缩写的意义如下：

缩写	意思
BOC	叔丁氧基羰基
Me	甲基
t-Bu	叔丁基
His	组氨酸
Phe	苯丙氨酸
azaphe	- NH N C O C H ₂ - 

实验2

对苦基氯诱发的迟延型过敏的抑制效应

通过给雌性BALB/C小白鼠腹部皮肤擦上含7W/V%苦基氯的乙醇溶液使其过敏。在“试验组”中，在小鼠过敏这一天起给其口服试验化合物达7天。

过敏后7天在小鼠左外耳的两侧皮肤上喷涂10微升含1 W/ V% 苦基氯的橄榄油溶液24小时后，宰杀小鼠并立即测量两个耳朵的厚度。

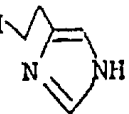
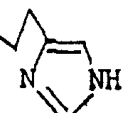
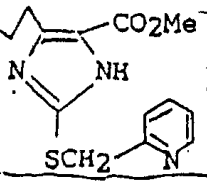
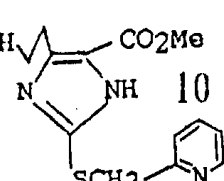
根据下式来计算对外耳肿胀的抑制作用(%):

$$\left[1 - \frac{(\text{试验组在外耳的厚度}) - (\text{试验组右外耳的厚度})}{(\text{对照组左外耳的厚度}) - (\text{对照组右外耳的厚度})} \right] \times 100$$

(结果)

结果如表2 所示

表 2

试验化合物	剂量 (mg/kg)	对外耳肿胀 的抑制(%)
BOC-azaPhe-L-Phe-L-His-OMe	10	72.6
BOC-azaPhe-L-Phe-NH- 	2	70.1
t-BuCO-azaPhe-L-Phe-NH- 	2	68.5
BOC-azaPhe-L-Phe-NH- 	10	65.1
t-BuCO-azaPhe-L-Phe-NH- 	10	55.0
对照	—	0

注解：在表2 中，缩写的定义同表1

实施例1

将L-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯二氢溴化物(1.75克)溶于二甲基甲酰胺(10毫升)和三乙胺(1.4毫升)的混合物中,并向其中加入N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酸琥珀酰亚胺酯(1.34克)。在室温下,将混合物搅拌过夜。向混合物中加入乙酸乙酯并滤去不溶物质。用碳酸氢钠溶液洗涤滤液,再向内加入氯化钠水溶液。用乙酸乙酯和水洗涤析出的结晶,然后对其进行干燥给出N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酰基-L-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯(1.5克)的无色晶体。得率71.8%。

熔点:170—173 °C (分解)

液体石蜡

I R ν (cm⁻¹):3310,3300,1740,1695,1640

最大值

NMR (d₆-DMSO) δ : 1.28(9H,s), 2.4-3.2(6H,m),
3.59(3H,s), 3.9-4.8(3H,m), 6.65-7.6(14H,m),
7.8-8.2(1H,m), 8.37-8.7(1H,m)

实施例2

将N-叔丁氧基羰基-L-2-氨基-4-苯基丁酸二环己胺盐(1.84克)溶于乙酸乙酯和3%碳酸氢钾水溶液的混合物中,分离出乙酸乙酯层,用水洗涤并干燥,然后浓缩除去溶剂。残留物溶于二甲基甲酰胺(20毫升)中,向内加入L-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯二氢溴化物(1.9克),N-羟基琥珀酰亚胺(0.5克)和二环己基碳化二亚胺(0.9克),在冷却下向混合物中加入三乙胺(1.4毫升),并使混合物在室温下搅拌过夜。反应后,向混合物中加入乙酸乙酯,滤去不溶的物质,然后减压浓缩滤液以除去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化(溶剂:氯仿:甲醇=9:1),并用乙酸乙酯结晶给出N-叔丁氧基羰基-L-2-氨基-4-苯基丁酰基-L-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯(1.45克)

得率:61%。熔点:186—187 °C (分解)

液体石蜡

I R ν (cm^{-1}):3300,1730,1686,1660,1645

最大值

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.36(9H,s), 1.5-1.9(2H,m), 2.35-3.5(6H,m), 3.53(3H,s), 3.7-4.0(1H,m), 4.3-4.7(2H,m), 6.7-7.45(14H,m), 7.8-8.1(1H,m), 8.4-8.7(1H,m)

实施例3

(1) 将N-叔丁氧基羰基-L-2-氨基-4-苯丁酸(2.79克)、L-组氨酸甲酯二氯化物(2.42克)、1-羟基苯并三唑(1.35克)和三乙胺(2.8毫升)溶于二甲基甲酰胺(20毫升)中,在冰冷却下向内加入二环己基碳化二亚胺(2.1克)。在室温下让混合物搅拌过夜。将乙酸乙酯加至反应混合物中,并滤去不溶性的物质。滤液用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤,并干燥,然后对它进行浓缩以除去溶剂。残留物用醚结晶给出N-[N-叔丁氧基羰基-L-2-氨基-4-苯丁酰基]-L-组氨酸甲酯(3.3克)的白色晶体。得率:76.6%。

熔点:127—130 °C

液体石蜡

I R ν (cm^{-1}):3320,1740,1685,1650

最大值

NMR (CDCl_3) δ : 1.42(9H,s), 1.7-2.4(2H,m), 2.68(2H,t), 3.12(2H,d), 3.66(3H,s), 3.95-4.3(1H,m), 4.65-5.0(1H,m), 6.3-6.65(1H,m), 6.75(1H,s), 7.0-7.4(5H,m), 7.48(1H,s), 7.4-7.8(1H,m).

(2) 将第(1)段所得的产物(2.15克)溶于20%氢溴酸-乙酸溶液(20毫升)中,并将混合物在室温下搅拌一小时。减压浓缩反应混合物以除去溶剂,残留物用醚研制给出N-(L-2-氨基-4-苯丁酰基)

- L- 组氨酸甲酯二氢溴化物。产物溶于二甲基甲酰胺(20 毫升)中, 向内加入N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酸琥珀酰亚胺酯(1.81 克) 和三乙胺(2.1毫升)。

让混合物搅拌过夜。用实施例2 所述的同样方法来处理反应混合物, 并用醚结晶给出N-(N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酰基)-L-2-氨基-4-苯丁酰基-L-组氨酸甲酯(3.3克) 的白色晶体。

得率:69.2%

熔点:186—189 °C

液体石蜡

I R ν (cm⁻¹):3300,1740,1695,1640

最大值

NMR (CDCl₃ + d₆-DMSO) δ : 1.35(9H, s), 1.7-

2.3(2H, m), 2.5-3.2(6H, m), 3.64(3H, s), 4.2-

4.8(3H, s), 6.2-6.5(1H, m), 6.78(1H, s), 7.0-

7.4(10H, m), 7.46(1H, s), 7.8-8.3(2H, m)

实施例4

(1) 将N-苄氧基羰基-L-苯丙氨酸(2.99 克) 和对-硝基苯酚(1.39 克) 溶解于四氢呋喃(30 毫升) 中, 在冰冷却下, 向内加入二环己基碳化二亚胺(2.1克)。将混合物在室温下搅拌4 小时, 并滤去不溶的物质。向滤液中加入乙酸乙酯, 并用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤混合物, 干燥然后浓缩除去溶剂。向残留物中加入己烷给出N-苄氧基羰基-L-苯丙氨酸-对-硝基苯酯的晶体。将产物溶于四氢呋喃(20 毫升) 中, 在冰冷却下, 向内加入L-组氨酸甲酯二氢氯化物(2.4克) 和三乙胺(2.8毫升) 在水中的溶液(15 毫升), 让混合物在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物以除去溶剂。残留物通过硅胶柱层析进行纯化(溶剂: 氯仿: 甲醇=15:1), 用乙醚洗

酯对它结晶给出N-苄氧基羰基-L-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯(2.8克)的无色晶体。得率:64.1%

熔点:113—116 °C

液体石蜡

I R ν (cm⁻¹):3280,1745,1710,1655

最大值

NMR (d₆-DMSO) δ : 2.6-3.2(4H,m), 3.59(3H,s), 4.1-4.7(2H,m), 4.95(2H,s), 6.8-7.6(9H,m), 8.35-8.6(1H,m)

(2) 将第(1)段中所得的产物(2.49克)溶于25%氢溴酸-乙酸溶液(30毫升)中,使溶液在室温下,搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物,残留物用醚研磨给出L-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯二氢溴化物的粗产品。将这样所得的产品(1.75克)、N-苄氧基羰基-L-苯丙氨酸对-硝基苯酯(1.55克)、三乙胺(1.4毫升)和二甲基甲酰胺(10毫升)的混合物在室温下搅拌过夜。使反应混合物在减压下浓缩,向残留物中加入乙酸乙酯和水。通过过滤收集析出的结晶得到N-苄氧基羰基-L-苯丙氨酰基-L-苯丙氨酰基L-组氨酸甲酯(1.02克)。得率:46.2%

熔点:204—206 °C

液体石蜡

I R ν (cm⁻¹):3310,3290,1740,1695,1640

最大值

NMR (d₆-DMSO) δ : 2.4-3.2(6H,m), 3.58(3H,s), 4.0-4.75(3H,m), 4.92(2H,s), 6.7-7.6(19H,m), 7.9-8.25(1H,m), 8.25-8.6(1H,m)

实施例5

将4-[2-(N-苄氧基羰基氨基)乙基]-5-甲氧基羰基咪唑(1.2克)溶于30%氢溴酸-乙酸溶液(20毫升)中,使溶液在室温下搅拌30分钟。使反应混合物在减压下浓缩,用醚研合磨残留物给出4-(2-氨基乙基)-5-甲氧基羰基咪唑二氢溴化物。将二甲基甲酰胺(20毫升)、N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酸-L-苯丙氨酸(1.65克)和1-羟基苯并三唑(0.54克)加至所得的产品中。在冰冷却下,向混合物中加入二环己基碳化二亚胺(0.83克)并使混合物搅拌10分钟。向混合物中加入三乙胺(1.4毫升),并使混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入乙酸乙酯,再滤去不溶的物质,用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液滤液,干燥后浓缩除去溶剂。用硅胶柱色谱层析纯化残留物(溶剂:氯仿:甲醇=12:1)并用醚对它结晶给出无色晶体状的4-[2-[N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酸-L-苯丙氨酸-氨基]乙基]-5-甲氧基羰基咪唑(1.40克)。得率:62.2%。

熔点:155—159 °C

液体石蜡

I R ν (cm^{-1}): 3370, 3280, 1710, 1690, 1650

最大值

NMR ($\text{CDCl}_3 + d_6\text{-DMSO}$) δ : 1.33 (9H, s), 2.9-3.7 (8H, m),
3.82 (3H, s), 4.2-4.8 (2H, m), 5.48 (1H, brs),
6.9-7.5 (11H, m), 7.50 (1H, s)

实施例6—8

用实施例5所述的方法来处理N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酸-L-苯丙氨酸[或N-苄氧基羰基-L-苯丙氨酸-L-苯丙氨酸]和4-氨基甲基-5-甲氧基羰基-2-(2-吡啶基甲基硫代)咪唑[或4-(2-氨基乙基)-5-甲氧基羰基-2-(2-吡啶基甲基硫代)咪唑]给出了下列化合物

(6)4-[N-(N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酰基-L-苯丙氨酰基)氨基甲基]-5-甲氧基羰基-2-(2-吡啶基甲基硫代)咪唑。

熔点:147—150 °C

液体石蜡

I R ν (cm^{-1}):3280,1705,1690,1645

最大值

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.26 (9H, s), 2.5-3.1 (4H, m),
3.70 (3H, s), 3.9-4.7 (6H, m), 6.6-8.5 (17H, m),
12.3-13.0 (1H, br)

(7)4-{2-[N-(N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酰基-L-苯丙氨酰基)氨基]乙基}-5-甲氧基羰基-2-(2-吡啶基甲基硫代)咪唑。

熔点:182—184 °C

液体石蜡

I R ν (cm^{-1}):3275,1705,1690,1645

最大值

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.26 (9H, s), 2.4-3.1 (4H, m), 3.1-
3.3 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.8-4.6 (6H, m), 6.7-
8.4 (17H, m)

(8)4-[N-(N-苄氧基羰基-L-苯丙氨酰基-L-苯丙氨酰基)氨基甲基]-5-甲氧基羰基-2-(2-吡啶基甲基硫代)咪唑熔点:140—142 °C

液体石蜡

I R ν (cm^{-1}):3270,1720,1695,1640

最大值

NMR (d_6 -DMSO) δ : 2.6-3.2 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.0-
4.7 (6H, m), 4.84 (2H, s), 6.8-8.45 (22H, m),
12.5-13.0 (1H, br)

实施例9

在冰冷却下，向组胺二氢氯化物(1.84克)、N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酸琥珀亚胺酯(3.62克)、二甲基甲酰胺(20毫升)和水(5毫升)的混合物中加入三乙胺(3.5毫升)，然后将混合物在室温下搅拌三小时。使反应混合物进行减压浓缩以除去溶剂，向残留物中加入乙酸乙酯，然后滤去不溶的物质。用碳酸氢钠水溶液和水洗涤滤液，干燥，然后浓缩以除去溶剂。残留物用醚结晶给出N-(N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酰基)组胺(2.5克)。将这样得到的产品(1.79克)溶于15%氢溴酸-乙酸溶液中，使溶液在室温下搅拌30分钟。在减压下浓缩反应混合物给出N-(L-苯丙氨酰基)组胺二氢氯化物2.1克)。将这样得到的产品(2.1克)溶于二甲基甲酰胺中，向内加入N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酸琥珀酰亚胺酯(1.81克)和三乙胺(2.1毫升)，然后使混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入乙酸乙酯，并滤去不溶的物质。用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤滤液，干燥，然后浓缩除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱层析(溶剂：氯仿：甲醇=9:1)纯化，用醚对其进行结晶给出N-(N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酰基-L-苯丙氨酰基)组胺(1.88克)的白色结晶。
得率：74.3%

熔点175—177 °C

液体石蜡

I R ν (cm⁻¹): 3300, 1690, 1650

最大值

NMR (CDCl₃+d₆-DMSO) δ : 1.33 (9H, s), 2.5-3.6 (6H, m),
4.2-5.5 (5H, m), 6.71 (1H, s), 6.9-7.4 (12H, m),
7.48 (1H, s)

实施例10

将10% 盐酸- 二噁烷溶液(30 毫升) 加到N- 叔丁氧基羰基- L- 苯丙氨酸基- L- 苯丙氨酸基- L- 组氨酸甲酯(2.25 克) 中, 使混合物在室温下搅拌二小时, 使反应混合物进行减压浓缩以除去溶剂, 向残留物中加入醚给出L- 苯丙氨酸基- L- 苯丙氨酸基- L- 组氨酸甲酯二氯化物(2.15 克) 的白色粉末。将这样得到的产物(2.15 克) 溶于二甲基甲酰胺(15 毫升) 中, 向内加入新戊酰氯(0.48 克)。在冰冷却下, 向混合物内滴加三乙胺(2.24 毫升), 使混合物在室温下搅拌过夜。将乙酸乙酯加至反应混合物中, 滤去不溶的物质。滤液用碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 干燥, 然后浓缩除去溶剂。用硅胶柱色谱层析(溶剂: 氯仿: 甲醇= 12:1) 来纯化残留物, 用醚对它研磨给出(N- 新戊酰基- L- 苯丙氨酸基- L- 苯丙氨酸基- L- 组氨酸甲酯(0.98 克) 。

得率:44.8%

熔点:128—131 °C

液体石蜡

I R ν (cm⁻¹):3380,3280,1740,1645

最大值

NMR (d₆-DMSO) δ : 0.96(9H,s), 2.6-3.3(6H,m),
3.59(3H,s), 4.3-4.8(3H,m), 6.83(1H,s), 7.0-
7.5(12H,m), 7.53(1H,s), 7.49(1H,d),
7.94(1H,d)

实施例11

将N- 叔丁氧基羰基- L- 苯丙氨酸基- L- 苯丙氨酸基- L- 组氨酸甲酯(2克) 溶于用氨饱和的甲醇溶液中, 使溶液在耐压瓶中于室温下搅拌三天。在减压下浓缩反应混合物, 用醚结晶残留物给出N- 叔丁氧基羰基- L- 苯丙氨酸基- L- 苯丙氨酸基- L- 组氨酸酰

胺(1.7克)的白色晶体。

得率:87.2%

熔点: 169.9 —171 °C (分解)

液体石蜡

I R ν (cm⁻¹):3380,3300,1670

最大值

NMR (d₆-DMSO) δ : 1.26(9H,s), 2.4-3.2(6H,m), 3.9
4.8(3H,m), 6.65-7.6(13H,m), 7.9-8.3(2H,m)

实施例12

将N-新戊酰基-L-苯丙氨酰基-L-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯(1.90克)溶于四氢呋喃(12毫升)中,向内滴加入硼氢化钠(0.20克)在甲醇(2.5毫升)中的溶液。使混合物在室温下搅拌四小时,将5%盐酸(4毫升)加至混合物中,然后蒸去溶剂。用碳酸氢钠水溶液使残留物呈碱性,然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用氯化钠水溶液洗涤、干燥。再浓缩除去溶剂。残留物用乙酸乙酯研制以给出白色粉末状的4-[2-羟甲基-2-[N-(N-新戊酰基-L-苯丙氨酰基-L-苯丙氨酰基)氨基]乙基]咪唑(1.24克)。得率:68.8%

熔点:124—130 °C

液体石蜡

I R ν (cm⁻¹):3300,1640

最大值

NMR (d₆-DMSO) δ : 0.97(9H,s), 2.3-3.5(6H,m), 3.7-
4.1(2H,m), 4.3-4.7(3H,m), 6.6-8.3(16H,m)

MS (m/z): 519 (M⁺)

实施例13

(1) 在低于 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下, 将磷(2.6克) 在二氯甲烷(25 毫升) 中的溶液滴加到L- 苯丙氨酸甲酯氢氯化物(4.3克)、 三乙胺(6.4毫升) 和二氯甲烷(25 毫升) 的混合物中。将混合物在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌30分钟, 并对其减压浓缩以除去溶剂。将二甲基甲酰胺(30 毫升)、 N- 叔丁氧基羰基- N'-苄基(4.44 克) 和三乙胺(3.64 毫升) 加至残留物中, 将混合物在 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌四小时, 并进一步在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物除去溶剂, 向残留物中加入乙酸乙酯和水。收集有机层, 有机层用水洗涤并干燥, 然后浓缩以除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱层析(溶剂: 甲苯: 乙酸乙酯=8:1) 进行纯化, 并用己烷研磨给出3-叔丁氧基羰基-2- 苄基羰基- L- 苯丙氨酸甲酯(4克) 的白色粉末。得率:93.5%

熔点: $71-73\text{ }^{\circ}\text{C}$

K B r

I R ν (cm^{-1}):3400,3240,1730,1650.

最大值

NMR (CDCl_3) δ : 1.42(9H, s), 3.13(2H, d),
3.69(3H, s), 4.4-5.1(3H, m), 5.89(1H, brd),
6.01(1H, s), 7.0-7.5(10H, m)

(2) 将第(1) 段中得到的产品(1.71 克) 溶于甲醇(5毫升) 中。向溶剂中加入2 N氢氧化钠溶液(2.2毫升), 使混合物在室温下搅拌三小时。在反应后, 在减压下蒸去甲醇, 残留物用10% 枸橼酸进行酸化, 然后用乙酸乙酯萃取混合物。萃取液用氯化钠水溶液洗涤, 干燥后浓缩除去, 从而得到3-叔丁氧基羰基-2- 苄基羰基- L- 苯丙氨酸(1.65 克) 的粗晶体。将这种得到的产品(1.65 克) 溶于二甲基甲酰胺(20 毫升) 中, 在冰冷却下, 向内加入L- 组氨酸甲酯二氢氯化物

(1.07 克)、三乙胺(1.26 毫升)、1-羟基苯并三唑(0.54 克)和二环己基碳化二亚胺(0.91 克)。使混合物在室温下搅拌过夜。将乙酸乙酯加至反应混合物中,滤去不溶的物质。滤液用碳酸氢钠水溶液和水洗涤,干燥后浓缩除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱层析纯化(溶剂:氯仿:甲醇=12:1)用醚研磨给出3-叔丁氧基羰基-2-苄基咪唑基-L-苯丙氨酸酯(1.76 克)的无色粉末。得率:77.9%

液体石蜡

I R ν (cm^{-1}):3400,3270,1730,1655

最大值

NMR (CDCl_3) δ : 1.40(9H,s), 2.9-3.3(4H,m), 3.65(3H,s), 4.4-5.0(4H,m), 6.07(1H,d), 6.65-6.9(1H,m), 6.70(1H,s), 7.0-7.5(1H,m), 7.39(1H,m)

实施例14—15

用实施例13—(2)所述的方法来处理3-叔丁氧基羰基-2-苄基咪唑基-L-苯丙氨酸和组胺二氢氯化物或4-(2-氨基乙基)-5-甲氧基羰基-2-(2-吡啶基甲基硫代)咪唑三氢溴化物,给出了下列化合物:

(14)N-(3-叔丁氧基羰基-2-苄基咪唑基-L-苯丙氨酸酯)组胺

KBr

I R ν (cm^{-1}):3400,3250,1715,1645

最大值

NMR (CDCl_3) δ : 1.35(9H,s), 2.5-2.8(2H,m), 2.9-3.5(4H,m), 4.3-4.8(3H,m), 6.03(1H,brd), 6.63(1H,s), 6.9-7.4(12H,m)

(15)4-[2-[3-叔丁氧基羰基-2-苄基咪唑基-L-苯丙氨酸酯]氨基]乙基]-5-甲氧基羰基-2-(2-吡啶基甲基硫代)咪唑

熔点:132—137 °C

液体石蜡

I R ν (cm^{-1}):3250,1710,1660

最大值

NMR (CDCl_3) δ : 1.38(9H, s), 2.9-3.8(8H, m),
3.82(2H, s), 4.0-4.9(3H, m), 5.9-6.2(1H, m),
6.9-8.0(15H, m)

实施例16—18

用实施例13—(1)中所述的同样方法来处理L-苯丙氨酸甲酯和
N-叔丁氧羰基-N'-苯乙基胍或N-新戊酰基-N-苄基胍合氢溴
化物,给出下列化合物。

3-叔丁氧羰基羰基-2-苯乙基咪唑- L-苯丙氨酸甲酯

熔点:97—99°C

液体石蜡

I R ν (cm^{-1}):3400,3190,1735,1640

最大值

NMR (CDCl_3) δ : 1.41(9H, s), 2.73-3.2(4H, m),
3.65(3H, s), 3.4-4.0(2H, m), 4.6-4.9(1H, m),
5.71(1H, d), 5.96(1H, s), 6.96-7.42(10H, m)

3-新戊酰基-2-苄基咪唑- L-苯丙氨酸甲酯

熔点:141—143 °C

液体石蜡

I R ν (cm^{-1}):3290,1725,1665,1645

最大值

NMR (CDCl_3) δ : 1.03(9H, s), 3.13(2H, d),
3.70(3H, s), 4.40-5.10(4H, m), 5.50-
5.70(1H, m), 6.9-7.50(10H, m)

用实施例13—(2)中所述的同样方法来处理上述得到的化合物和组胺合二氢氯化物或4-(2-氨基乙基)-5-甲氧基羰基-2-(2-吡啶基甲基硫代)咪唑三氢溴化物,可给出下列化合物。

(16)N-(3-叔丁氧基羰基-2-苄基咪唑基-L-苯丙氨酰基)组胺

熔点: 87—95°C

液体石蜡

I R ν (cm^{-1}): 3200, 1715, 1645

最大值

NMR (CDCl_3) δ : 1.39 (9H, s), 2.56-4.0 (2H, d), 4.3-4.6 (4H, m), 5.88 (1H, d), 6.66 (1H, s), 7.0-7.4 (1H, m), 7.42 (1H, s), 8.1-8.4 (1H, m)

(17)N-(3-新戊酰基-2-苄基咪唑基-L-苯丙氨酰基)组胺

熔点: 78—86°C

液体石蜡

I R ν (cm^{-1}): 3400, 3300, 1650

最大值

NMR (CDCl_3) δ : 0.98 (9H, s), 2.6-3.6 (2H, d), 4.4-5.0 (3H, m), 5.55 (1H, d), 6.61 (1H, s), 6.95-7.5 (10H, m), 8.2-8.9 (2H, m)

(18)5-甲氧基羰基-4-[2-[(3-新戊酰基-2-苄基咪唑基-L-苯丙氨酰基)氨基]乙基]-2-[2-(2-吡啶基甲基硫代)-咪唑

熔点: 171—172°C

KBr

I R ν (cm^{-1}): 3400, 1705, 1660

最大值

NMR (CDCl₃) δ : 1.01 (9H, s), 2.8-3.8 (6H, m),
3.83 (3H, s), 4.2-4.8 (5H, m), 5.56-5.75 (1H, m),
6.95-8.00 (14H, m), 8.33-8.5 (1H, m)

实施例19

(1) 在冰冷却下向N-(苄氧基羰基)-L-2-氨基氧基-3-苯基丙酸(3.09克)、L-组氨酸甲酯二氢氯化物(2.42克)、N-羟基苯并三唑(1.35克)、三乙胺(2.8毫升)和二甲基甲酰胺(20毫升)的混合物中加入二环己基碳化二亚胺(2.1克),使混合物在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物以除去溶剂。滤去不溶的物质。滤液用碳酸氢钠水溶液和水洗涤,干燥,然后浓缩以除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱层析(溶剂:氯仿:乙酸乙酯=12:1)纯化,并用己烷结晶给出白色粉末状的N-[N-(苄氧基羰基)-L-2-氨基氧基-3-苯丙酰基]-L-组氨酸甲酯(2.1克)。

KBr

I R ν (cm⁻¹): 3300, 1735, 1665

最大值

NMR (CDCl₃) δ : 2.8-3.2 (4H, m), 3.62 (3H, s), 4.3-
4.9 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.0-
7.5 (10H, m), 7.36 (1H, s), 7.95 (1H, d)

(2) 将第(1)段中所得的产品(2.1克)溶于33%氢溴酸-乙酸溶液(30毫升)中,使溶液在室温下搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物以除去溶剂,用醚研磨反应混合物给出N-(L-2-氨基氧基-3-苯丙酰基)-L-组氨酸甲酯二氢溴化物(2.32克)。将这样得到的产品(2.32克)悬浮于二甲基甲酰胺(20毫升)中,向内加入N-叔丁氧基羰基-L-苯丙氨酸(1.25克)、1-羟基苯并三唑(0.68克)和

三乙胺(1.3毫升)。在冰冷却下,将二环己基碳化二亚胺(1.1克)加至混合物中,使混合物在室温下搅拌过液。在减压下浓缩反应溶液,向残留物中加入乙酸乙酯。滤去不溶的物质。滤液用碳酸氢钠水溶液和水洗涤,干燥后浓缩以除去溶剂。残留物用胶柱色层析(溶剂:氯仿:甲醇=15:1)纯化,用异丙醚研磨给出白色粉末状的N-[N-(叔丁氧羰基-L-苯丙氨酰基)-L-2-氨基氧基-3-苯丙酰基]-L-组氨酸甲酯(1.95克)。得率:71.7%

K B r

I R ν (cm^{-1}):3400,3290,1745,1680

最大值

NMR (CDCl_3) δ : 1.35(9H,s), 2.7-3.4(6H,m),
3.70(3H,s), 4.0-5.0(3H,m), 5.0-5.5(1H,m)
6.74(1H,s), 7.0-8.3(11H,d)

实施例20

在冰冷却下,向N-(苄氧基羰基)-L-2-氨基氧基-3-苯丙酸(1.6克)、L-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯二氢溴化物(2.39克)、N-羟基琥珀酰亚胺(0.6克)、三乙胺(1.4毫升)和二甲基甲酰胺(20毫升)的混合物中加入二环己基碳化二亚胺(1.1克)。在减压下浓缩反应混合物以除去溶剂,向残留物中加入乙酸乙酯。滤去不溶的物质。滤液用碳酸氢钠水溶液和水洗涤,干燥后浓缩以除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱层析(溶剂:氯仿:甲醇=9:1)纯化,用醚结晶给出N-[N-(苄氧基羰基)-L-2-氨基氧基-3-苯丙酰基]-L-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯(1.3克)。

K B r

I R ν (cm^{-1}):3300,1735,1650

最大值

NMR (CDCl₃) δ : 2.6-3.3 (6H, m), 3.62 (2H, s), 4.3-4.9 (3H, m), 5.05 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.8-7.9 (17H, m)

实施例21

用实施例1中所述的同样方法来处理N-新戊酰基-L-苯丙氨酸和N-甲基-L-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯可给出N-新戊酰基-L-苯丙氨酰基-N-甲基-L-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯。

实施例22

用实施例1所述的同样方法来处理N-新戊酰基-N-甲基-L-苯丙氨酸和L-N-甲基-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯给出N-新戊酰基-N-甲基-L-苯丙氨酸-L-苯丙氨酰基-L-组氨酸甲酯。

实施例23

用实施例13所述的同样方法来处理N-(N-新戊酰基-L-苯丙氨酰基)-N-苄基胍和L-组氨酸甲酯可给出N-新戊酰基-L-苯丙氨酰基-2-苄基咪唑基-L-组氨酸甲酯。

实施例24

用实施例13所述的方法来'处理N-(3-新戊酰基-2-苄基咪唑基-N'-苄基胍和L-组氨酸甲酯可给出3-(3-新戊酰基-2-苄基咪唑基)-2-苄基咪唑基-L-组氨酸甲酯。

实施例25

用实施例19所述的同样方法来处理N-新戊酰基-L-苯丙氨酸和L-2-氨基氧基-3-苯丙酰基-L-组氨酸甲酯可给出N-(N-新戊酰基-L-苯丙氨酰基)-L-2-氨基氧基-3-苯丙酰基-L-组氨酸甲酯。

实施例26

用实施例19所述的方法来处理N-新戊酰基L-2-氨基氧基-3-苯基丙酸和L-2-氨基氧基-3-苯丙酰基-L-组氨酸甲酯可给出N-(N-新戊酰基-L-2-氨基氧基-3-苯丙酰基)-L-2-氨基氧基-3-苯丙酰基-L-组氨酸甲酯。

实施例27—32

用实施例11所述的相同方法将实施例21—26所得到的化合物转变成它们的酰胺，从而就给出了下列表3所示的化合物。

表 3

序号	化合物
27	t-BuCO-L-Phe-L-MePhe-L-His-NH ₂
28	t-BuCO-L-MePhe-L-MePhe-L-His-NH ₂
29	t-BuCO-L-Phe-NH(CH ₂ Ph)-CO-L-His-NH ₂
30	t-BuCO-NH(CH ₂ Ph)-CONH(CH ₂ Ph)-CO-L-His-NH ₂
31	t-BuCO-L-Phe-L-NH-O-CH(CH ₂ Ph)-CO-L-His-NH ₂
32	t-BuCO-L-NH-O-CH(CH ₂ Ph)-CO-L-NH-O-CH(CH ₂ Ph)-CO-L-His-NH ₂

注解：在表3中，各缩写的意义如下所示

缩写	意思
t-Bu	叔丁基
Ph	苯基
Phe	苯丙氨酸
Me Phe	N-甲基苯丙氨酸