

①⑨ 中华人民共和国专利局

⑤① Int. Cl<sup>4</sup>

C 07 K 5/00

A 61 K 37/02



# ⑫ 发明专利申请公开说明书

⑪ CN 85 1 07088 A

CN 85 1 07088 A

⑬③ 公开日 1986年6月10日

⑳① 申请号 85 1 07088

⑳② 申请日 85.9.23

⑳③ 优先权 ⑳②84.10.19 ⑳③美国 (U S) ⑳④662,668

⑳⑦ 申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州纽约

⑳⑧ 发明人 杰弗里·李·艾夫斯

⑳④ 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 陶令儒

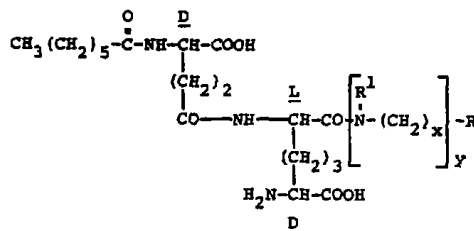
⑤④ 发明名称 肽取代的杂环免疫刺激剂的制备

⑤⑦ 摘要

本发明是关于制备有如下结构式之化合物,其医药上可接受的盐以及其中间体的方法,

——其中 R 是 5 或 6 元含氮杂环,其中可含有选自 N, S 或 O 的杂原子; R<sup>1</sup> 是氢或 (C<sub>1-4</sub>) 烷基; X 是 0 或 1 - 5 的整数; Y 是 0 或 1; 条件是当 Y 是 0 时,所说的含氮杂环是在其 N 原子上连接到  $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{C} \end{matrix}$  基上的。

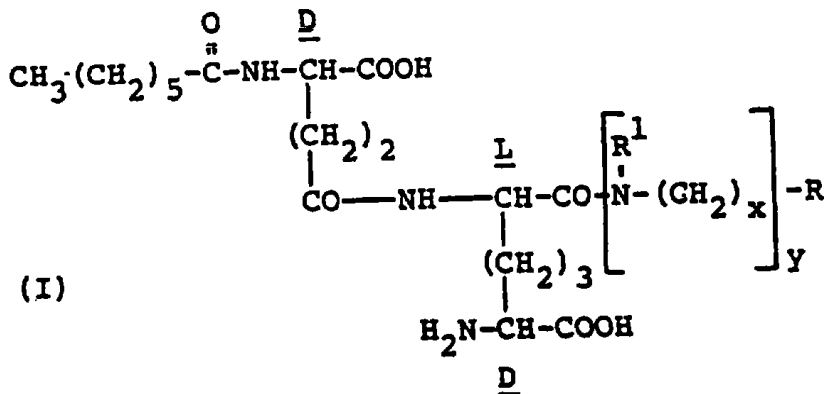
化合物作为免疫刺激剂和抗感染剂使用。



242/8600729/12

# 权 利 要 求 书

1. 一种制备下列结构式之化合物的方法



式中 R 是被取代或未被取代的 5 或 6 元杂环部分，其可以是具有

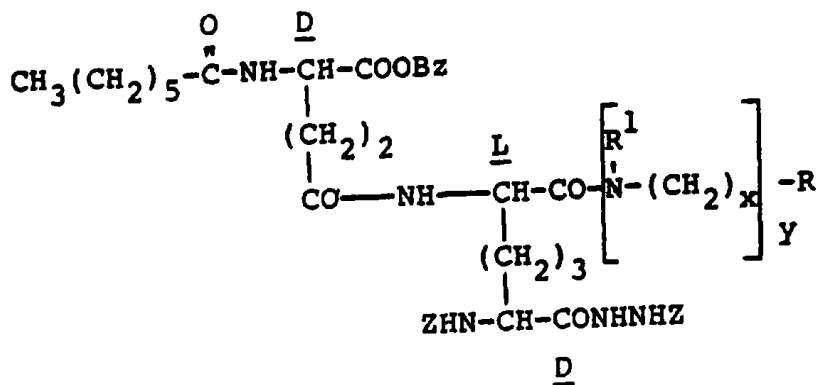
- (a) 一个 N 原子，
- (b) 两个 N 原子，
- (c) 一个 N 和一个 O 原子，或
- (d) 一个 N 和一个 S 原子

的杂环，其中的取代基是选自甲基、氧代，羧基或酯 ( $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$ ,  $\text{R}=\text{C}_1$  烷氧基)；

$\text{R}^1$  是氢或 ( $\text{C}_1$  - ) 烷基；

X 是 0 或 1 - 5 的整数； Y 是 0 或 1；条件是当 Y 是 0 时，所说的杂环部分在其 N 原子上连接  $-\text{CO}-$  基团，该方法的特征是通过

钨-碳催化剂氢化结构式为



的化合物——其中 B z 是苄基；Z 是苄氧基羰基，且 R、R'、X 和 Y 的定义如前；以及在任意选择形成的其医药上可接受的盐。

2 根据权利要求 1 的方法，其中所说的催化氢是以含水乙酸作溶剂完成的。

3 根据权利要求 2 的方法，其中化合物结构式中的 Y 是 0。

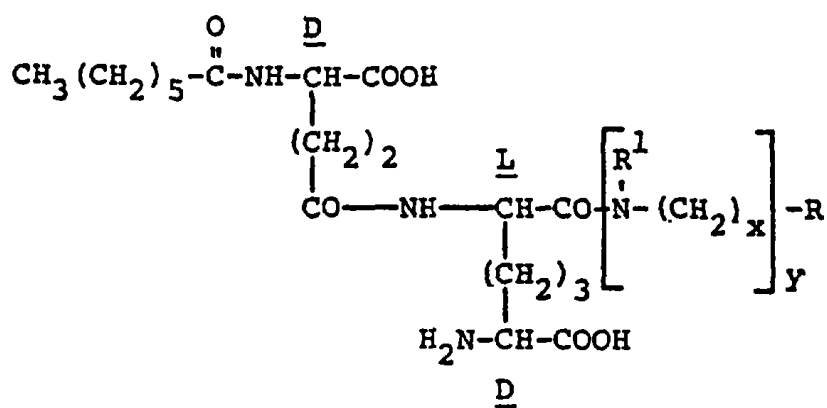
4 根据权利要求 2 的方法，其中化合物结构式中的 Y 是 1。

5 根据权利要求 4 的方法，其中 R' 是氢且 X 是 1-5 的整数。

6 根据权利要求 5 的方法，其中 X 是 4 且 R 是 5-1-乙内酰脲。

7 根据权利要求 1 所限定的结构式 (1) 之化合物或其医药上可接受的盐，是作为免疫刺激剂或抗感染剂使用的。

8 一种制备有如下结构式之化合物的方法，



——其中 R 是被取代或未被取代的 5 或 6 元杂环部分，其可以是具有

(a) 一个 N 原子，

(b) 两个 N 原子，

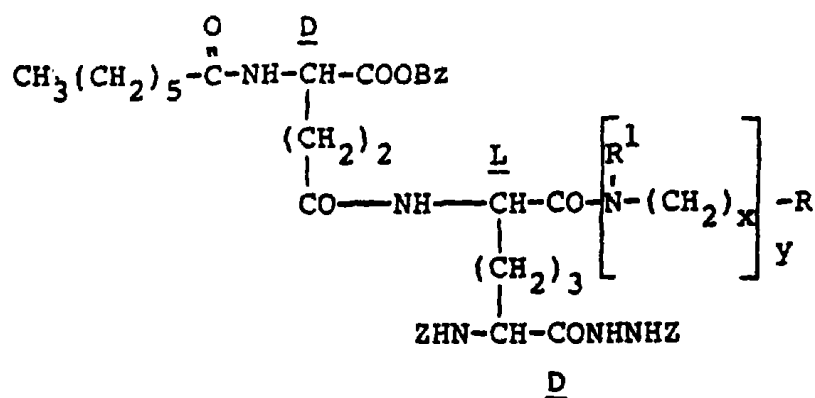
(c) 一个 N 和一个 O 原子，或

(d) 一个 N 和一个 S 原子

的杂环，其中的取代基是选自甲基，氧代、羧基或酯 ( $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}, \text{C}=\text{R}_{1-4}$  烷氧基)；

$R^1$  是氢或 ( $C_1 - 2$ ) 烷基;

$X$  是 0 或 1 - 5 的整数, 且  $Y$  是 0 或 1; 条件是当  $Y$  是 0 时, 所说的杂环部分是在其  $N$  原子上与  $-CO-$  基团联接。本方法的特征在于以结构式为



的化合物——其中  $Bz$  是苄基,  $Z$  是苄氧基羰基; 且  $R$ 、 $R^1$ 、 $X$  和  $Y$  定义如前——在三氟乙酸中, 在苯甲醚存在下与三氟甲磺酸反应; 并可制成其医药上可接受的盐。

肽取代的杂环免疫刺激剂的制备

本发明是关于制备作为免疫刺激和抗感染剂的新的 取代的杂化合物和其医疗上可接受的盐、以及其中间体的方法

相对新的免疫药理学领域，特别是其有关免疫调节的研究，正在迅速进展中。已研究了多种天然存在的化合物，其中包括四 吞噬细胞增强激素，已知其化学上是  $N^2 - [1 - (N^2 - L\text{-苏氨酸} - L\text{-脯氨酸}) - L\text{-精氨酸}] - L\text{-精氨酸}$ 。现已将更大的注意力集中于合成的糖肽衍生物的研究，特别是那些通常所说的胞壁酰基二肽。对已研究过的可作为免疫调节剂，特别是免疫刺激剂的范围很广的化合物的总结，主要见于 Dukar 等人 (Annu. Rep. Med. Chem., 14, 146-167 (1979))、Lederer (J. Med. Chem., 23, 819-825 (1980)) 和 J. Kralovec (Drugs of the Future 8, 615-638 (1983)) 的报告。

许多专利说明书中也有关于免疫刺激剂 的描述，如：

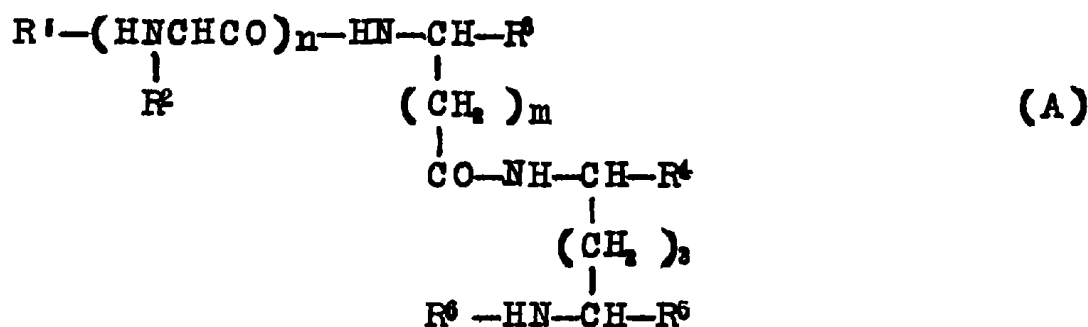
1981年1月15日公布的德国专利3024355号中，公开了 L-丙氨酸- $\alpha$ -戊二酸 N-酰基二肽；

分别于 1981年2月4日和 1981年1月8日公布的英国专利2053231号和德国专利3024281号中，公开了含 D-丙氨酸-L-谷氨酸部分或 L-丙氨酸-D-谷氨酸部分的四肽或五肽；

1981年1月15日公布的德国专利3024369号中，公开了其中C-末端氨基酸是赖氨酸或二氨基庚二酸的N-酰基-L-丙氨酰-r-D-谷氨酰三肽衍生物；

1980年5月28日公布的欧洲专利11283号中，公开了由N-乳酰基丙氨酰、谷氨酰、二氨基庚二酸以及羧甲基氨基部分构成的乳酰基四肽。

美国专利4311640号和4322341号；欧洲专利申请25482号；50856号；51812号；53388号；55846号以及57419号中则公开了另一种有结构式(A)的免疫刺激剂多肽——



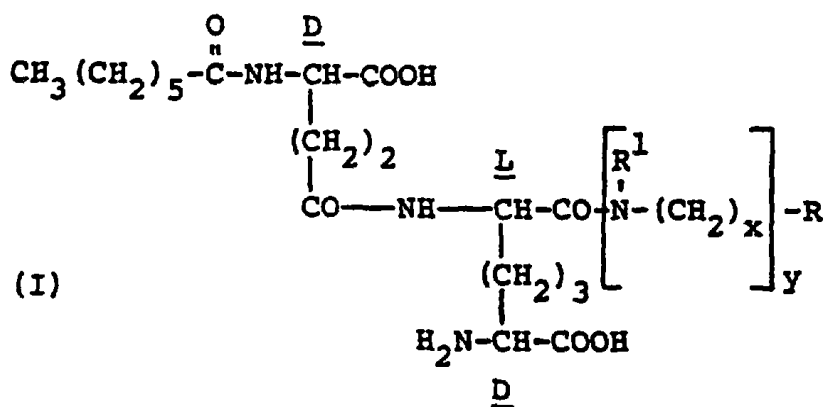
其中R<sup>1</sup>是氢或酰基；R<sup>2</sup>是氢、低碳烷基、羟甲基、苄基；R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各是氢、羧基、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>——其中R<sup>7</sup>是氢、被羟基取代或未取代的低碳烷基，且R<sup>8</sup>是一或二羧基低碳烷基；R<sup>5</sup>是氢或羧基，条件是当R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个为氢时，另一个则是羧基或-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>；R<sup>6</sup>是氢；m是1-3，且n是0-2；

及其衍生物——其中的羧基和氨基是被保护的。

然而，在现有技术中尚没有公开过上述结构式中在各种R<sup>4</sup>占据的位置上有含氨基酸部分之杂环的多肽。1984年3月30日由Ives等人提交的美国595169号专利申请中，描述了其中可变的R<sup>4</sup>是一个碱性氨基酸部分的多肽。

Kitaura 等人 (J. Med. Chem, 25, 335-337 (1982)) 报告了以  $N^2 - (r-D-谷氨酰) - 内消旋 - 2(Z), 2(D) - 二氨基庚二酸$  作为能引出生物学反应的最小结构的结构式 (A) 之化合物, 其中  $n$  是 1;  $R^1$  是  $CH_3, CH(ON)-CO-$ ;  $R^2$  是  $CH_3$ ;  $R^3$  和  $R^5$  各是  $-COOH$ ;  $R^4 = CONHCH_2COOH$ , 且  $R^6$  是  $H$ 。所说的结构式 (A) 之化合物即所谓 **FK-156**。

新化合物的结构式 (I)



和其医药上可接受的盐是有效的免疫刺激剂或免疫调节剂, 同时也是抗感染剂。上述结构式中,

$R$  是未被取代或被取代的 5 元或 6 元杂环部分, 其可以是

- (a) 一个  $N$  原子,
- (b) 二个  $N$  原子,
- (c) 一个  $N$  和一个  $O$  原子, 或
- (d) 一个  $N$  和一个  $S$  原子

的杂环。其中的取代基则可选自甲基、氧代、羧基或酯 ( $C-\overset{\text{O}}{\parallel}-R$ ,  $R=C_1-4$  烷氧基);

$R^1$  是氢或 ( $C_1-2$ ) 烷基;

X 是 0 或 1-5 的整数；Y 是 0 或 1；条件是当 Y 是 0 时，所说的杂环部分在其 N 原子上连接 -CO- 基团。

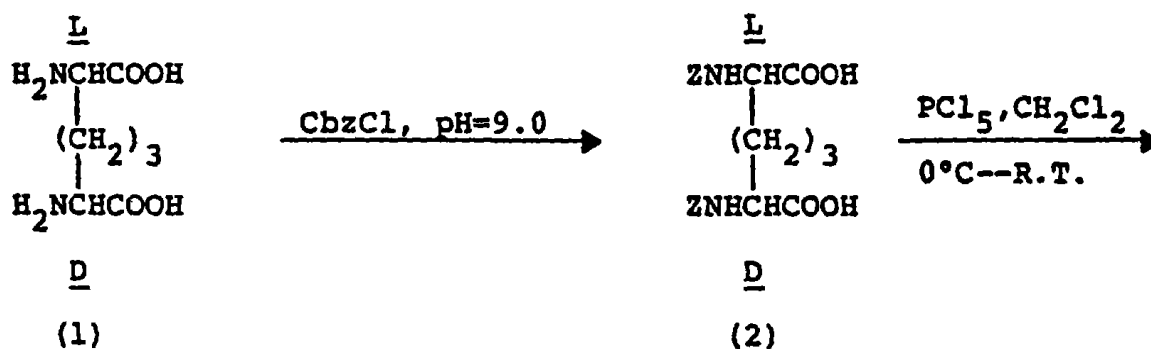
所说的结构式 (I) 之化合物的医药上可接受的盐是指带有无机或有机硷如碱金属，碱土金属、铵、三乙胺、乙醇胺、二环己胺的盐；以及与有机或无机酸如甲磺酸、对位甲苯磺酸、氯化氢、溴化氢、磷酸、硫酸等形成的酸加成盐。

构成结构式 (I) 之化合物的氨基酸部分的构型对于所说的化合物的药理活性是很重要的。发现在所指出的上述结构式中，有立体化学异构体的结构式 (I) 之化合物具有很强的活性。相对于天然氨基酸，立体化学上被定为 D- 或 L- 型。

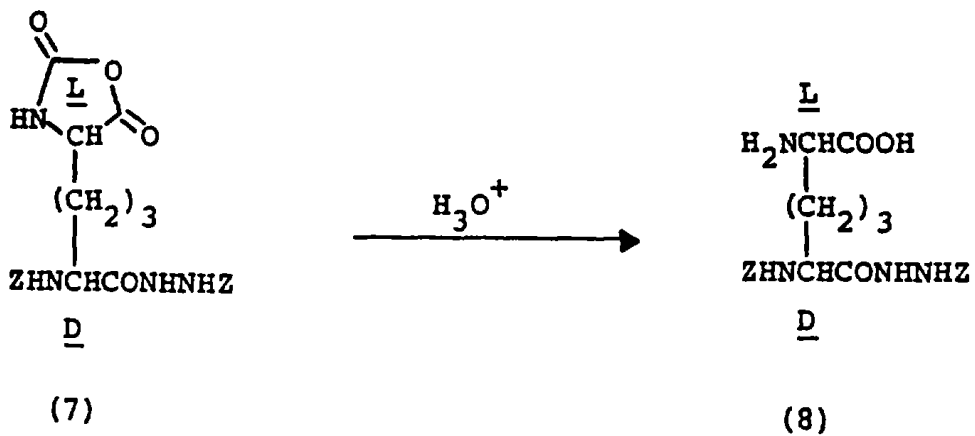
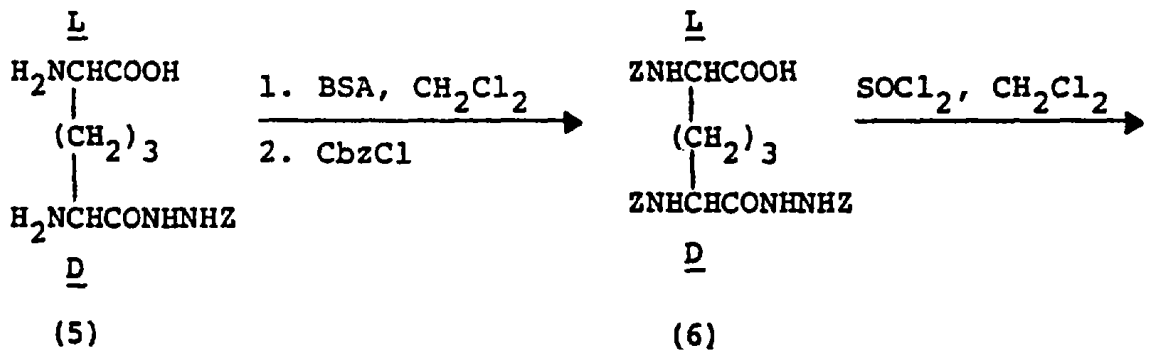
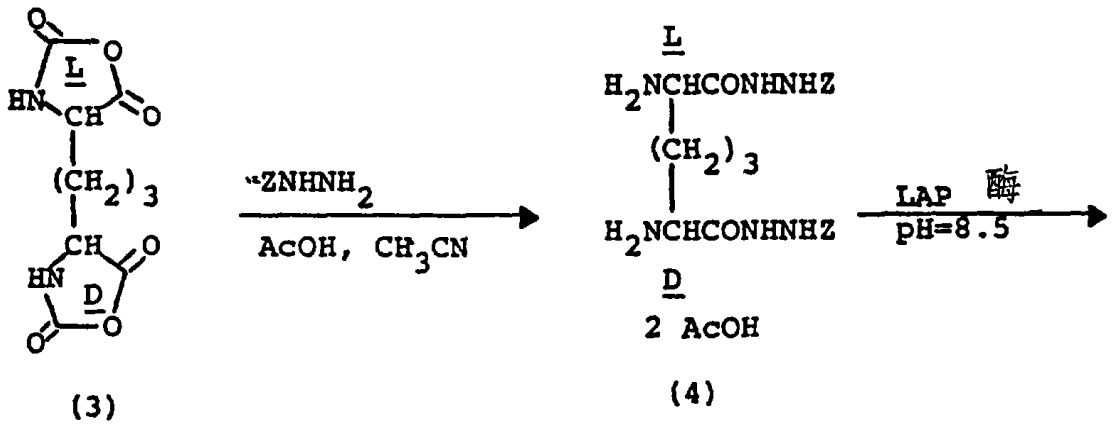
特别有用的结构式 (I) 之化合物是那些其中的 R 为含两个 N 或一个 N 及一个 O 的 5 元或 6 元杂环部分的化合物，以及那些其中的 Y 是 1，X 是 1-5 的整数，R<sup>1</sup> 是氢的化合物。较好的化合物是那些其中的 Y 是 1，X 是 1-4，R<sup>1</sup> 是氢且 R 是被取代的杂环部分的化合物。特别优选的化合物是其中的 Y 是 1，X 是 4，R<sup>1</sup> 是氢且 R 是 5-L-乙内酰胺的结构式 (I) 之化合物。

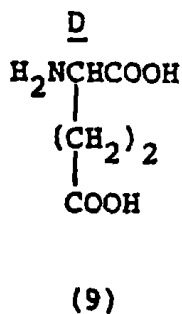
结构式 (I) 之化合物可按本领域内技术人员已知的几种方法中的任何一种来制备。该方法学包括在氨基酸之间形成肽键。由于氨基、羧基以及其他活性基团的存在，这里氨基酸常需要对所说的活性基团和/或这些基团的活性，尤其是羧基加以保护，以实现确定的反应或使反应达到最优化。

整个反应历程如下：

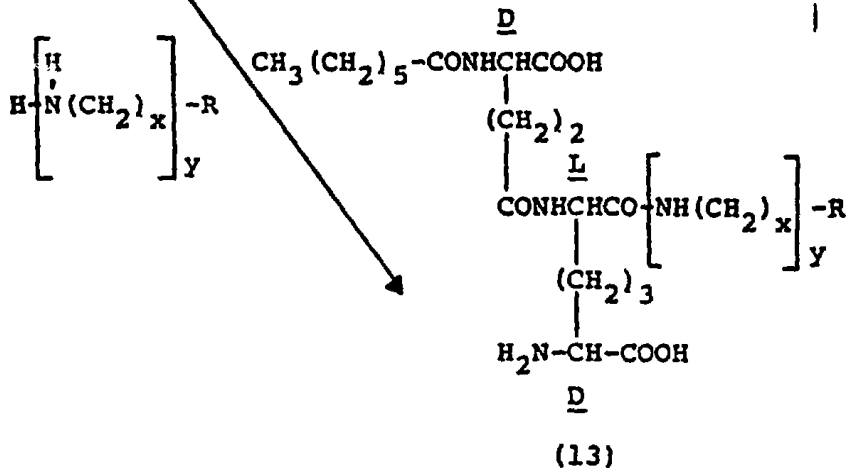
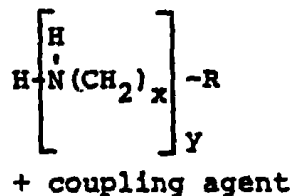
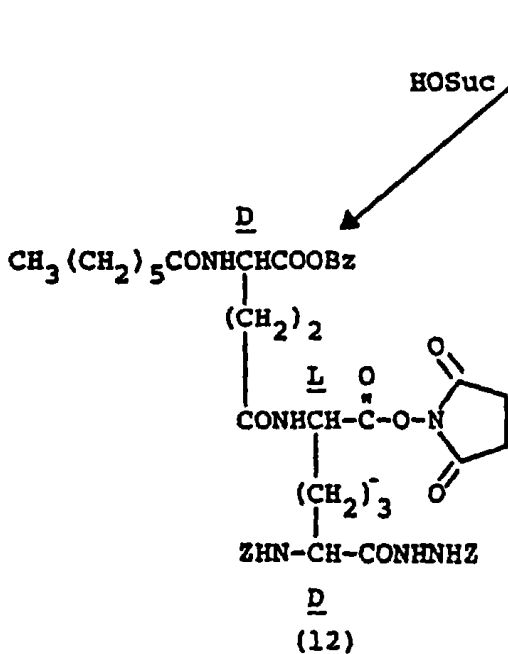
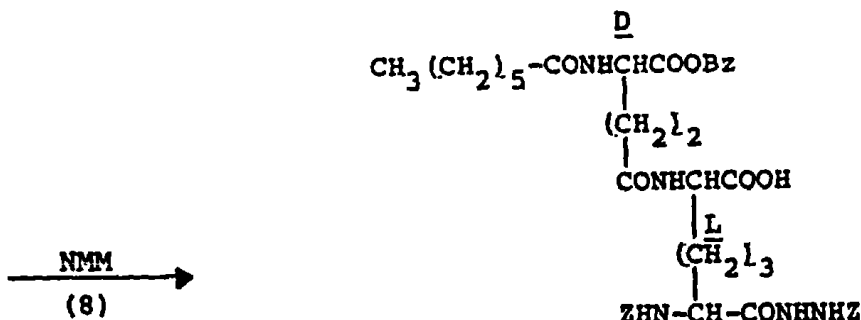
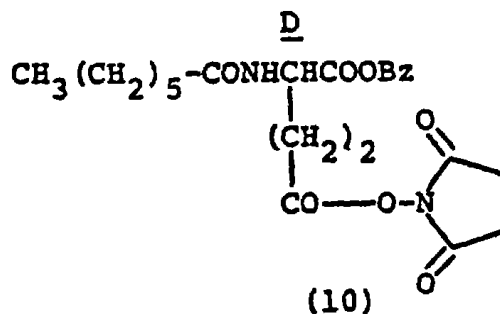








1.  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{-COCl}$
- pH=9.0
2.  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$
3. HOSuc, CMEC



Z = Cbz = 苄氧基羰基

BSA = 双-三甲基甲硅烷基乙酰胺

CMEC = 1-环己基-3-(吗啉代乙基)碳二亚胺 N-甲  
一对位甲苯磺酸盐

HOSuc = N-羟基琥珀酰亚胺

NMM = N-甲基吗啉

n, x, y 和 R 的定义如前

DCC = 二环己基碳二亚胺

由上述反应程序可见，构成结构式(I)之化合物的氨基酸是将酰化的谷氨酸连接于二氨基庚二酸-赖氨酸(或碱性氨基酸)二肽部分上制得的。而二肽部分本身是将二氨基庚二酸连接于赖氨酸而制得的(见上列各反应步骤)。单体氨基酸结合成三肽的反应次序并不重要。

本文所提出的实施例中，特别阐述了某些保护和活化基团。但本领域内技术人员可以理解到，其它一些保护或活化基团也是可以使用的。某一实际保护基团的选择很大程度上依据于所需试剂方便性如何基于“被保护”化合物的溶解度的它的效能、其被除去的难易程度以及因为使用它而可能受到影响的其它基团的存在等；即根据它的选择性，或是否容易去除而定。

例如，在许多反应中保护氨基和/或羧基是必要的，或至少是应该考虑的。被选用于肽合成的合成途径可能要求除去一个或两个所说的保护基，以允许再生的氨基或羧基进一步反应；亦即所用的保护基是可逆的，并且在大多数情况下，能彼此单独能除去。此外，对于一个给定的氨基的保护基的选择，有赖于所说的氨基在整个反应程序中的作用。希望使用有不同程度

易变性的亦即易于除去的氨基保护基。对羧基保护基也是这样。这类基团在本技术领域里是已知的;见Bodansky等(“Peptide Synthesis”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, N.Y. (1976)); Greene(“Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, N.Y. (1981)); Mcomie(“Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, N.Y. (1973)); 以及Sheppard (“Comprehensive Organic Chemistry, The Synthesis and Reactions Of Organic Compounds”, Pergamon Press, N.Y. (1979), edited by E. Haslam Part 23.6, Pages 321-339)的述评。

对本领域内的技术人员来说,通用的氨基和羧基保护基团是已知的。有代表性的氨基保护基(並不意味着仅限于此)有:苄氧基羰基;被取代或未被取代的芳烷基如苄基、三苯甲基、二苯甲基和4-硝基苄基;亚苄基;芳基硫代如苯基硫代、硝基苯基硫代和三氯苯基硫代;磷酰基衍生物如二甲磷酰基和邻,邻-二苄基磷酰基;三烷甲硅基衍生物,如三甲基甲硅基以及列入本文参考文献的美国专利 4 3 2 2 3 4 1 号中所述的其它一些基团。优选的氨基保护基是苄氧基羰基。

用所说的基团取代已知氨基的方法是公知的。一般地说,其包括在惰性反应溶剂如水、二氯甲烷、四氢呋喃中,于一种硷如氢氧化钠或氢氧化钾(以水作溶剂)存在下,並且当使用有机溶剂时,则于一种叔胺如C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>三烷基胺和吡啶存在下用苄氧基羰基氯(苄基氯甲酸酯),酰化适当的氨基化合物。当使用一种含水溶剂系统时,反应的PH值维持在大约PH 8-10,最好

是  $\text{pH } 9$ 。或者当反应物即该化合物的氨基欲被保护时，其所含的碱性基团即可作为酸的接受体。

在一种惰性反应溶剂中，使谷氨酸（上述反应程序中的化合物 9）与适当的酰氯或酰溴进行标准酰化反应，可将酰基  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CO}$  引入所说的谷氨酸反应物。有利的条件是使反应在有水条件下进行，如含水丙酮， $\text{pH} = 9.0$ ，可通过向其中加入适宜的碱如氢氧化钠或氢氧化钾，使  $\text{pH}$  维持在  $8.5 - 9.0$ 。也可用非水溶剂，较好的是叔胺如三乙胺、 $N$ -甲基吗啉或作为碱使用的吡啶。

当然，酰化作用亦可依据标准方法，借助适当的酸酐（单一的或混合的）来完成。将一种酐用于这一酰化步骤时，优选的是混合酸酐，尤其是得自低分子量羧酸的酐，特别是混合的羧酸-碳酸酐。

酰基的种类对于本发明来说并不是很要紧的，具有 2 - 7 个碳原子的酰基均完全适用于本发明。庚酰基  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CO}$ -脲对于其中  $Y$  是  $O$  或其中  $R$  是乙内酰脲部分的结构式 (I) 之化合物是特别有用的基团。

结构式 (I) 之化合物中  $R^1$  的可变程序并不严格，不过也可以是多达 4 个碳原子的烷基。然而，从反应物的可得性的观点来看，较好是还是其中  $R^1$  是氢或  $C_{1-2}$  烷基的化合物。

有代表性的羧基保护基团是各种酯，如甲硅烷基酯，包括三烷基甲硅烷基酯、三卤代甲硅基酯和卤代烷基甲硅烷基酯；某些羟基酯如  $C_{1-4}$  烷基，特别是叔丁基酯；苄基和取代的苄基酯；二苯甲基和三苯甲基酯；苯甲酰甲基和邻苯二甲酰亚氨基甲基酯，某些取代的羟基酯如氯代甲基酯、2, 2, 2-三氯乙基酯、氰甲基酯；四氢吡喃基酯；甲氧基甲基酯；甲基硫代甲基酯；被保护的咪唑基，如  $-\text{CONH}-\text{NHR}^0$ ，其中  $R^0$  是如上所述的氨基保护基；特别

是苄氧基羰基；以及美国专利 4 3 2 2 3 4 1 号（已列入本文参考文献）中所述的其它基团。优选的羧基保护基是其中  $R^0$  为苄氧基羰基的  $-\text{CONH}-\text{NHR}^0$ ，所说的优选基团被认为是苄氧基羰基苄巴肼。苄基是一个特别有用的羧基保护基。

使用本领域内技术人员已知的方法，可将保护的氨基和羧基转化成未保护的氨基和羧基。用于氨基和羧基（作为被保护的咪唑基的一部分）优选的保护基，即苄氧基羰基和苄基，可通过钌，特别是钌-碳催化氢化而除去。另外，所说的保护基可借助于三氟甲磺酸和三氟乙酸，并于苯甲醚存在下，以抑制烷基化而去掉。

由内消旋-二氨基庚二酸二苄氧基羰基卡巴肼（下述实施例 3 的产物）选择地除去一个苄氧基羰基卡巴肼保护基，借助亮氨酸氨肽酶（LAP）完成。该反应是在水成溶剂特别是在水和一种水混溶性溶剂（如  $C_1-4$  烷醇，四氢呋喃、二恶烷）的混合物中，于碱性 PH，更好是 PH 8-10（尤其是 PH 8.5）的条件下进行的。

羧基的活化作为一种加快给定的反应进行的手段，其方法学是本领域内技术人员已知的。在本文所述的反应历程中使用酸酐，特别是环状的酸酐，以及活化的酯，如得自 N-羧基苯邻二甲酰亚胺和 N-羟基琥珀酰亚胺的酯，是特别有利的，两者均用于肽的合成。

在本文所述的反应历程中，结构式（2）和（6）的中间体化合物含有  $\alpha$ -取代的甘氨酸部分，并且很容易分别转变成结构式（3）和（7）的 2,5-咪唑烷二酮衍生物（N-羧基酐）。所说的酐有利于继后结构式（3）和（7）之化合物将经历的反应。它们是通过结构式（2）和（6）的氨基酸前体与试剂  $\text{PCl}_5$  或  $\text{SOCl}_2$  反应而生成的。

活化的 N-羟基琥珀酰亚胺酯（如结构式（10）和（12））可

加速在上述活化的酯基上进行的后继反应。正如普通技术人员能理解到的：其它一些活化基团也是可使用的。特别有用的一个基团是  $N$ -羟基苯邻二甲酰亚氨基，其用法与  $N$ -羟基琥珀酰亚氨基相同。在这两种情况下，可使用脱水偶联剂以形成活化的酯。有代表性的这类偶联剂包括： $1$ -环己基- $3$ -( $2$ -吗啉代乙基)碳二亚胺、 $N$ -甲一对甲苯磺酸盐、二环己基碳二亚胺、 $N, N'$ -羰基二咪唑、 $N$ -( $3$ -二甲氨基丙基)- $N'$ -乙基碳二亚胺盐酸化物、乙氧基乙炔、二苯基乙烯酮以及  $N$ -乙基- $5$ -苯基异恶唑- $3'$ -磺酸盐。使用这类偶联剂的反应条件在文献中有详细描述。一般地说，其包括使用一种惰性溶剂，并于室温至  $100^\circ$  的温度下进行。上述的碳二亚胺是很有利的，因为它们允许反应在室温下进行并能使所要的酯得有满意的产率。

以结构式(11)或结构式(12)的化合物与适宜的胺  $H[N(R^1)(CH_2)_x]_y-R$  (其中  $R, R^1, x$  和  $y$  是如上所限定的)反应，很容易制备出结构式(13)的终产物与结构式(11)之化合物的反应是在一种上面所列举的偶联剂存在下，在惰性溶剂中，于  $0-30^\circ C$  下进行的。可将通常与胺反应物等摩尔量的  $1$ -羟基苯并三唑加入反应中，提高予期的缩合产物的产率。

结构式(12)之活化酯向结构式(13)之终产物的转化，是在一种惰性溶剂中，于  $0-30^\circ C$  下，在有每摩尔所说的胺反应物  $0.1$  至  $0.2$  mole  $1$ -羟基苯并三唑存在下，以所说的活化酯与适宜的胺  $H[N(R^1)(CH_2)_x]_y-R$  (定义同前)反应而完成的。

之后依据已知的方法使如此得到的被保护的 结构式(13)之化合物，在含水乙酸中，通过铝-碳催化加氢，或与三氟甲磺酸反应，而除去羧基或氨基保护基。

结构式(1)之化合物的医药上可接受的盐，是用上面所列举的碱或酸(以化学计算的比例)，处理化合物的溶液最好是用水溶液而制成的。经蒸发或沉淀分离盐。

本发明的产物作为治疗剂可用于治疗动物和人类的由各种病原微生物特别是革兰氏阴性菌所引起的疾病。也可作为免疫刺激剂用以处理那些由于已存在的或临床诱发的免疫抑制进而有可能发生感染的动物和人。

现将使用C, H/HeN雄性小鼠(得自Charles River Breeding 实验室)所作试验的方法介绍如下: 试验前先让小鼠适应5天, 之后经皮下注射(SC)或经口服用各种稀释度(10, 1和0.1 mg/kg)的试验化合物或对照剂(无热原盐水0.2ml)(体积为0.2ml)。处理程序依据所用的感染性微生物而定: 弗里德兰氏杆菌接种前-24和0小时; 大肠杆菌或绿脓假单胞菌感染前-6、-5、-4和-1天。使用弗氏肺炎杆菌时, 臀部肌肉内注射(IM)接种; 用大肠杆菌和绿脓杆菌时则腹腔内注射(IP)接种。所有的体积为0.2ml。对弗氏肺炎杆菌攻击者于7天后记录死亡数; 另外两种微生物攻击者则于3天后记录死亡数。

#### 培养物的制备:

弗里德兰氏杆菌: 将取自冷冻血液材料的培养物在脑心浸液(BHI)琼脂上划线接种, 以纯化之。由18小时平板培养物摘取3个菌落, 放入9ml BHI肉汤, 于37°C在旋转振荡器上使肉汤培养物生长2小时, 之后在几个BHI斜面琼脂的表面上以0.2ml划线, 之后于37°C培养18小时。用BHI洗斜面, 使用Spectronic 20调整培养物密度并适当稀释, 以达到小鼠的LD<sub>100</sub>攻击水平(约250 CFU/动物)。(CFU=菌落形成单位)。



大肠杆菌或绿脓杆菌：将取自冷冻血液材料的培养物在BHI琼脂平板的表面上划线接种，以纯化之。过夜培养后，收集几个菌落放入含有100ml Difco 营养琼脂的250ml 埃伦迈厄氏烧瓶中。在New Brunswick 旋转振荡器上，于37°C温育18小时后，以1:10稀释加入90ml新鲜营养肉汤中。于37°C（旋转振荡器，200rpm）温育3小时，用Rpectronic 20将培养物密度调到78%，加入BHI肉汤中使成适宜稀释度，以达到给小鼠腹腔内注射的LD<sub>50</sub>。

当作为人类的抗感染剂或免疫刺激剂使用时，本发明之化合物适于以配方形式，通过口服、皮下、肌肉内、静脉内或腹腔内途径给药。这类配方包含一种基于给药途径和标准医药制法而选择的医药载体。例如，其可以片剂、丸剂、粉剂或颗粒形式给药，所含赋形剂如有淀粉、乳糖、某些粘土等。可以胶囊形式给药，与同样的或相当的赋形剂相混合。也可以口服悬液、溶液、乳化液、糖浆和酏剂形式给药。其可含有调味剂和着色剂。用于口服给药的本发明之治疗剂，最为适用的是含量为50—500mg的片剂或胶囊。

医生会确定用于个别病人的最适当的剂量，这个最适剂量是随年龄、体重、特殊病人的反应性以及给药途径而异的。但一般情况下，成年人的首次用药剂量是每天每公斤体重约2—100mg，可一次或分次服用。适宜的口服剂量是10—300mg/kg/天。适宜的肠道外给药剂量是1.0—100mg/kg/天，最好是0.1—20mg/kg/天。

本发明也提供了包括单位剂量形式的医药组合物，其对于使用本文所述的化合物是有价值的。如前已提到的，单位剂量形式的组合物可以单次或多次给药，以使每天的剂量获得特定效果。

### 实施例 1

N, N-二苄氧基羰基-内消旋-二氨基庚二酸

用 2 N 氢氧化钠将溶于 2, 200ml 水的 209.4g (1.1mole) 内消旋-二氨基庚二酸的溶液碱化至 pH9.0 并于冰浴上冷却至 0℃, 经 30 分钟时间向其中加入 450.5g (2.64mol) 苄基氯甲酸酯。整个过程中用氢氧化钠使 PH 维持在 9.0。2.5 小时后, 用 1 升乙酸乙酯将溶液抽提 3 次。用 10% 盐酸将该水溶液酸化至 PH 1.5 并用 1 升乙酸乙酯抽提 2 次。合并提取液, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 于室温下由 920ml 氯仿中结晶上述方法产生的油状物, 得到 170g 题目产物, 产率 34%, m.p. 129—133℃。IR (KBr) 2700, 1720, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR (D6—DMSO)  $\delta$  7.1—7.4 (m, 10H) 5.2 (s, 4H), 4.0—4.2 (m, 6H); 1.2—1.6 (m, 6H);  $[\alpha]_D^{25} = 0.0$  (C=1.2, MeOH)。

### 实施例 2

内消旋-二氨基庚二酸-二-N-羰酐

于氮气环境下, 将 62.0g (140 mmol) N, N-二苄氧基羰基-内消旋-二氨基庚二酸在 1, 240 ml 干二氯甲烷中的混悬液冷却至 10℃, 并以单一部分用 62.0g (300 mmol) 五氯化磷处理。将所得黄色溶液于 10℃ 放置 1 小时并于室温放置 20 小时。过滤所得的悬液, 用于二氯甲烷连续洗该产物并于高真空下干燥, 得到 29.9g 二-N-羰酐, 产率 91%, m.p. 280℃ IR (KBr) 3250, 1840, 1760  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR (D6—DMSO)  $\delta$  4.2—4.4 (m, 2H), 1.2—2.0 (m, 6H)。

### 实施例 3

内消旋—二氨基庚二酸—二苄氧基羰基—卡巴肼二乙酸酯

将搅拌下的溶于 4 ml 冰醋酸的 1.4 g (8.5 mmol) 肼基甲酸酯的溶液冷却至 10 °C, 并用 1.0 g (4.1 mmol) 内消旋—二氨基庚二酸—二—N—羧酐处理所得的脂膏。使反应体系缓慢升温至室温放置 2 小时并用乙醚研制所得的油, 产生出 2.37 g (95%) 题目化合物: m. p. 158—161 °C。IR (液体石蜡) 2850, 1700  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.30 (s, 10H), 5.10 (s, 4H), 3.30 (m, 2H), 1.5—1.8 (m, 6H)。

### 实施例 4

内消旋—二氨基庚二酸—(D)———苄氧基羰基卡巴肼

用 2 N 氢氧化钠处理 26.2 g (43 mmol) 内消旋—二氨基庚二酸—二苄氧基羰基卡巴肼二乙酸酯在 325 ml 甲醇和 750 ml 水中制成的溶液, 使其 PH 达到 8.5。用 2,200 单位亮氨酸氨肽酶 (Sigma Hog Kidney, I 型悬液, Sigma 化学公司, St. Louis, MO, U.S.A.) 处理所得溶液并于室温下搅拌 5 天。真空下除去甲醇, 用乙酸乙酯将所得水溶液洗 2 次。将该本溶液过 HP-21 树脂柱 (HP-21 是有大网络结构的球形交联苯乙稀二乙稀基苯共聚物, 购自 V.G.F. 股份有限公司, 420 Lexington Avenue, New York, NY)。用 2 升水洗柱, 之后用 50% 含水甲醇洗脱产物。浓缩洗脱物, 用乙醚研制所得产物, 过滤并干燥得到 14.1 g (95%) 题目产物: m. p. 204—210 °C (分解)。IR (液

体石蜡) 2200—3600, 1720, 1660, 1580  $\text{cm}^{-1}$ ;  
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.45 (s, 5H), 5.20 (s,  
2H) 3.50 (m, 2H), 1.4—2.1 (m, 6H);  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -16.8 (C=1.0, AcOH)。

#### 实施例5

N, N-二苄氧基羰基-内消旋-二氨基庚二酸-单一苄氧基羰基卡巴肼

用 56.8 ml (280 mmol) 双-三甲基甲硅烷基乙酰胺处理 11.8 g (35 mmol) 内消旋-二氨基庚二酸-(D)-单一苄氧基羰基卡巴肼在 270 ml 干二氧甲烷中的混悬液, 并于氮气环境下于室温搅拌 18 小时。将反应溶液冷却至 -15℃ 并用 15.0 g (88 mmol) 苄基氯甲酸酯处理 5 分钟。于 -15℃ 搅拌 1 小时并加温至室温搅拌 18 小时。用稀盐酸使溶液酸化, 搅拌 1 小时之后过滤, 得到 13.6 g (64%) 题目产物, m.p. 141—145℃。IR (KBr) 3300, 1740, 1715, 1695, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.30 (s, 15H), 5.10 (s, 6H), 4.10 (m, 2H), 1.40—2.00 (m, 6H); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +18.2 (C=0.6, MeOH)。

#### 实施例6

苄氧基羰基-内消旋-二氨基庚二酸-单一苄氧基羰基卡巴肼

向 130 ml 亚硫酸庚氯溶液中加入 13.0 g (21 mmol) 实施例5的题目化合物。于室温下将该溶液搅拌 2 小时, 浓缩并于真空下干燥 1 小时。将所得产物溶解于 130 ml 乙酸, 用 65 ml

1 N 盐酸处理并于室温下搅拌 18 小时。浓缩反应溶液，将所得淤浆于 100 ml 水用饱和碳酸氢钠溶液中和之。将该悬液搅拌 1 小时，过滤、用水洗并干燥，得到 9.7 g (93%) 题目产物：m. p. 201—205 °C (分解)。IR (KBr) 3300, 1715, 1690, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR (D6—DMSO)  $\delta$  7.2—7.4 (bs, 10H), 5.25 (s, 2H), 4.40 (m, 2H), 1.6—2.5 (m, 6H);  $[\alpha]_{\text{D}} = +35.1$  (C=0.4, MeOH)。

#### 实施例 7

#### N-庚酰基-D-谷氨酸

用 2 N 氢氧化钠将溶于 1 升含水丙酮 (50 : 50) 的 75.0 g (510 mmol) D-谷氨酸的溶液调到 PH 9.0。将所得溶液冷却至 10 °C 并用 114.2 g (770 mmol) 庚酰氯处理 45 分钟，用 2 N 氢氧化钠使 PH 维持在 9.0。将反应溶液加热至室温放置 3 小时。于真空下除去丙酮，用稀盐酸酸化所得水溶液并用 700 ml 乙酸乙酯抽提 3 次。合并提取液，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩。用乙烷研制所得油状物，得到 109.8 g (83%) 预期产物：m. p. 92—96 °C。IR (液体石蜡) 3300, 2700—3250, 1720, 1625  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR (D6—DMSO)  $\delta$  4.20 (m, 1H), 2.28 (t, 2H), 2.20 (t, 2H), 1.85—2.05 (m, 1H), 1.65—1.85 (m, 1H), 1.40—1.60 (m, 2H), 1.15—1.30 (m, 6H), 0.75 (t, 3H);  $[\alpha]_{\text{D}} = +9.6$  (C=1.0, MeOH)。

### 实施例8

#### N-庚酰基-D-谷氨酸- $\alpha$ -苄基酯

用85.7g (500 mmol) 苄基溴处理108.8g (420 mmol) N-庚酰基-D-谷氨酸和50.6g (500 mmol) 三乙胺在135ml 二甲基甲酰胺中所成的溶液, 并于氮气环境中搅拌60小时。将反应溶液倾入1升乙酸乙酯中并连续用稀盐酸和水(各500ml)洗。之后用1N氢氧化钠(500ml)洗乙酸乙酯提取液。用稀盐酸酸化硷性之含水层, 并各用500ml 乙酸乙酯抽提4次。用过量二环己胺处理合并的乙酸乙酯提取液并搅拌18小时。过滤悬液, 于400ml 新鲜乙酸乙酯中成淤浆放置2小时, 重新过滤并于真空下干燥得到49.1g 二环己胺盐。在稀盐酸中搅拌所得的盐(14.0g), 过滤并用乙酸乙酯洗。用乙酸乙酯将含水滤液抽提两次并合并有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。用乙烷研制得油状物, 给出7.9g (86%, 盐) 题目酯: m.p. 76—79°C。IR (液体石蜡) 3300, 2700—3100, 1730, 1700, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (s, 5H), 5.20 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 1.85—2.50 (m, 6H), 1.55—1.70 (m, 2H), 1.10—1.40 (m, 6H), 0.75 (t, 3H);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +27.6$  (C=0.6,  $\text{MeOH}$ )。

### 实施例9

#### N-庚酰基-D-谷氨酸- $\alpha$ -苄基- $\gamma$ -(N-羟琥珀酰亚胺)二酯

用22.9g (51 mmol) 1-环己基-3-(2-吗啉代

乙基) 碳二亚胺N-甲一对位-甲苯磺酸盐处理7.68g (22 mmol) N-庚酰基-D-谷氨酸- $\alpha$ -苄基酯和6.1g (51 mmol) N-羟基琥珀酰亚胺在220ml 乙酸乙酯中所成的溶液。于室温下将该溶液搅拌2天后倾入150ml 水中。分离各层并用水和盐水将乙酸乙酯层各提取一次, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。用乙醚研磨得到8.0g (82%) 题目二酯: m. p. 85-89°C。IR (液体石蜡) 3350, 2800-3000, 1810, 1790, 1745, 1650  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30 (s, 5H) 5.20 (s, 2H), 2.8 (bs, 4H), 2.0-2.7 (m, 6H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.10-1.4 (m, 6H), 0.80 (t, 3H)。

#### 实施例10

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰-( $\alpha$ -苄基酯)-苄氧基羰基-(D)-内消旋-二氨基庚二酸-(D)-苄氧基羰基-卡巴胍用4.0g (9 mmol) N-庚酰基-D-谷氨酸- $\alpha$ -苄基- $\gamma$ -(N-羟基琥珀酰亚胺)-二酯(实施例9的产物)处理4.22g (9 mmol) 实施例6的题目化合物和0.9g (9 mmol) N-甲基吗啉在200ml 含水四氢呋喃(20%)中所成的溶液。将反应溶液于室温下搅拌2天, 浓缩并用60ml 1N 盐酸和200ml 乙酸乙酯处理。合并有机层, 用1N HCl 洗一次, 再用盐水洗一次, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。由乙酸乙酯中结晶得到4.94g (69%) 题目产物: m. p. 139-141°C。IR (液体石蜡) 3300-2550, 1680, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR (D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  7.30 (bs,

15 H), 5.12 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 2.10 (t, 2H), 1.20-2.00 (m, 16H), 0.80 (t, 3H);  $[\alpha]_D = +22.4$  (C=0.3, MeOH)。

### 实施例 11

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-( $\alpha$ -苄基酯)-苄氧基羰基-(D)-内消旋-二氨基庚二酸-(D)-(苄氧基羰基卡巴胍)-L-(N-羟基琥珀酰亚胺)酯

将溶于 150 ml 50% 含水二噁烷的 3.70 g (4.6 mmol) 实施例 10 之题目化合物和 0.64 g (5.52 mmol) N-羟基琥珀酰亚胺的溶液冷却到 10°C, 并以单一部分的 1.35 g (5.06 mmol) N, N'-二环己基碳二亚胺处理。于 10°C 将该溶液搅拌 2 小时, 于室温下搅拌 18 小时, 再次冷却并过滤。蒸发滤液, 重新溶解于乙酸乙酯中, 过滤并浓缩。将所得固体物用乙醚研制, 得到 3.50 g (85%) 题目酯: m. p. 107-110°C。IR (KBr) 3600, 3100, 3000, 2950, 1810, 1740, 1710, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR (D6-DMSO)  $\delta$  7.35 (bs, 15H), 5.12 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.40 (bs, 4H), 1.20-2.40 (m, 20H), 0.85 (t, 3H)

### 实施例 12

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-( $\alpha$ -苄基酯)-苄氧基羰基-(D)



一内消旋一二氨基庚二酸一(D)一(苄氧基羰基卡巴肼)一L一N  
一(4-氨基丁基)一5-L-乙内酰胺

将2.0 g (2.2 mmol) 实施例10之产物和0.35 g  
(2.2 mmol) 5-(4-氨基丁基)-乙内酰胺在200 ml 二甲  
基甲酰胺中所成的溶液冷却到5℃, 并用0.30 g (2.2 mmol)  
1-羟基苯并三唑和1.68 g (3.96 mmol) 1-环乙基-3-  
-(2-吗啉代乙基) 碳二亚胺N-甲一对位-甲苯磺酸盐处理。将所  
得溶液于5℃搅拌一小时, 之后于室温下搅拌48小时并于高真空下浓  
缩。将残留物溶于200 ml 乙酸乙酯并相继用0.7 M 含水盐酸、水、  
饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗。干燥有机层(用硫酸钠), 过滤并浓缩  
得到1.80 g 题目产物。NMR(D6-DMSO)  $\delta$  7.35 (m,  
1.5H), 5.14 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.00  
(s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.95  
(m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.15  
(t, 2H), 2.10-1.10 (m, 22H), 0.85 (t,  
3H)。

### 实施例13

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-L-内消旋一二氨基庚二酸-N-  
(4-氨基丁基)-5-L-乙内酰胺

使0.90 g (0.95 mmol) 实施例12之产物和0.2 g  
钯-碳(10%) 在ml 含水乙酸(20%) 中制成的溶液, 于压力为  
50磅/平方公寸(3.52 kg/cm<sup>2</sup>) 的氢环境下氢化30分钟。  
之后放除氢气, 过滤并于减压下浓缩。将残留物溶于50 ml 水中, 用  
浓硫酸将所得溶液酸化至PH 1.5, 冷却至5℃, 搅拌并用0.45g  
(2.1 mmol) 偏高碘酸钠处理。将混合物搅拌一小时, 用足够体

积的饱和硫酸氢钠水溶液处理以澄清混合物，之后过HP-21树脂柱。用水洗柱并用50%含水甲醇洗脱所要的产物。蒸发洗脱物得到0.36g (65%) 题目产物：m.p. 180°C (分解)。IR (KBr) 3600-3000, 2950, 2850, 1720, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.40-4.20 (m, 4H), 3.85 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.30-1.2 (m, 22H), 0.90 (t, 3H);  $[\alpha]_{\text{D}} = -17$  (C=0.5,  $\text{H}_2\text{O}$ )。

#### 实施例14

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-(2-苄基酯)-苄氧基羰基-(D)-内消旋-二氨基庚二酸-(D)-(苄氧基羰基卡巴肼)-(L)-N-(3-氨基丙基)吡咯烷

将2.50g (3.11 mmol) 实施例10之被保护的酸产物和0.60g (4.67 mmol) N-(3-氨基丙基)吡咯烷在100 ml 二噁烷中所成的溶液冷却到10°C, 并用0.63g (4.67 mmol) 1-羟基苯并三唑处理。所得溶液经短时间搅拌后以单一部分用1.98g (4.67 mmol) 1-环己基-3-(吗啉代乙基)碳二亚胺N-甲一对位-甲苯磺酸盐处理。反应体系升至室温, 搅拌80小时之后浓缩。将浓缩物溶于乙酸乙酯, 相继用5%碳酸氢钠水溶液, 水和盐水洗所得溶液, 之后通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。用乙醚研制白色残留物, 得到2.3g (81%) 题目化合物: m.p. 155-160°C (分解)。IR (KBr) 3600-3200, 3100, 2850, 1740, 1670, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{D}_6\text{-DM90}$ )  $\delta$  7.35 (m, 15H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.50 (bm, 6H), 3.10 (m, 2H),

2.25 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.9—1.0 (m, 26H), 0.85 (t, 3H)。

### 实施例 15

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-(3-氨基苯基)吡咯烷

在50磅/平方英寸(3.52 kg/cm<sup>2</sup>)氢气压力下,按实施例13的方法使溶于100 ml 含水乙酸(20%)的2.10g(2.30 mmol)实施例之产物氢化。将得自上述氢化作用的、经浓缩后的残留物溶解于50 ml 水中,将该溶液酸化至PH 2.0并用1.08 g(5.0 mmol)偏高碘酸钠处理。得到0.95 g(76%)题目产物:m.p. 160°C(分解)。IR(KBr) 3600—3200, 2850, 1660, 1600 cm<sup>-1</sup>; NMR(D<sub>2</sub>O)  $\delta$  4.25 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.30—1.25 (m, 22H), 0.90 (t, 3H);  $[\alpha]_D = -1.25$  (C=0.4, H<sub>2</sub>O)。

### 实施例 16

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-( $\gamma$ -苯基酯)-苄氧基羰基-D-内消旋-二氨基庚二酸-D-(苄氧基羰基卡巴胂)-L-[N-(4-苄氧基羰基哌啶)]

将1.30 g(1.62 mmol)实施例10之产物和0.97g(2.43 mmol)苄基异哌啶甲酸盐一对位-甲苯磺酸酯在100 ml 干四氢呋喃中所成的溶液冷却到0°C,并依次用0.24 g(2.43 mmol) N-甲基吗啉和0.33 g(2.43 mmol) 1-羟基苯并三唑处理。向所得溶液内加入1.03 g(2.43 mmol) 1-环己基-3-(2-吗啉代乙基)碳二亚胺 N-甲一对位-甲苯磺酸盐。

于室温下将反应混合物搅拌18小时，浓缩，溶于乙酸乙酯并连续用2.5%含水盐酸、水和盐水洗。分离所得有机层，通过硫酸钠干燥，过滤并蒸发后再用己烷研制，得到0.74g(46%)题目化合物。NMR(D<sub>6</sub>-DMSO) δ 7.30(b s, 20H), 5.12(s, 4H), 5.08(s, 2H), 5.00(s, 2H), 4.60(n, 1H), 4.20(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.30(b s, 4H), 2.30-1.10(m, 25H), 0.85(t, 3H)。

### 实施例17

N-庚酰基-γ-D-谷氨酰基-L-内消旋-二氨基庚二酸-1-(4-羰基哌啶)

按实施例13的方法氢化实施例16的产物(0.38g, 0.39 mmol)并完成反应。所用反应物的量和反应条件如下: 10% pd/c 100mg; 25ml水; PH 1.5; 0.18g(0.85mmol)偏高碘酸钠。题目化合物的产率为0.17g(80%): mp 204°C(分解)。IR(KBr) 3600-3000, 2850, 1720, 1640, 1520 cm<sup>-1</sup>; NMR(D<sub>2</sub>O) δ 4.35(m, 2H), 4.10(m, 1H), 3.85(t, 1H), 3.40(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.80(m, 1H), 2.50(t, 2H), 2.35(t, 2H), 2.30-1.20(m, 21H), 9.90(t, 3H)。

### 实施例18

N-庚酰基-γ-D-谷氨酰基-(α-苄基酯)苄氧基羰基-D-内消旋-二氨基庚二酸-D-(苄氧基羰基卡巴肼)-L-1-(4-甲哌嗪)

将溶于100ml干四氢呋喃的2.50g(3.11mmol)实施例10之产物、0.47g(4.67mmol)N-甲基哌嗪和0.63g(4.6mmol)N-羟基苯并三唑的溶液冷却到5°C,并

以单一部分用 1.98 g ( 4.67 mmol ) 1-环己基-3-(2-吗啉代乙基) 碳二亚胺 N-甲一对位-甲苯磺酸盐处理。于室温下将溶液搅拌 18 小时，之后浓缩并将残留物溶于乙酸乙酯。相继用 5% 碳酸氢钠水溶液，水和盐洗该乙酸乙酯溶液，并通过硫酸钠干燥有机层，过滤并浓缩。用己烷研制所得的固体物，过滤并干燥，得到 2.06g (72%) 题目化合物。IR (KBr) 3600—3100, 3050, 2950, 1740, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR (D6-DMSO)  $\delta$  7.30 (m, 15H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.40 (m, 8H), 3.35 (s, 3H), 2.30—1.10 (m, 20H), 0.85 (t, 3H)。

#### 实施例 19

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-L-内消旋-二氨基庚二酸-1-(4-甲基哌嗪)

按实施例 13 的方法，使溶于 100 ml 含水乙酸 (10%) 的 1.70 g (1.84 mmol) 实施例 18 之产物于 50 磅/平方英寸 (3.52  $\text{kg}/\text{cm}^2$ ) 氢气压下通过 400 ml Pd/C (10%) 而氢化并制成混合物 [50 ml 水, PH 2.0, 0.87 g (4.09 mmol) 偏高碘酸钠]，得到 0.71 g (74%) 题目化合物：  
 $m.p$  210 $^{\circ}\text{C}$ 。IR (KBr) 3600—3100, 1640, 1560  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  4.30 (m, 2H), 3.85 (t, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.30—1.10 (m, 16H), 0.90 (t, 3H);  
 $[\alpha]_{\text{D}} = -15.5$  (C=1.0, H<sub>2</sub>O)。

## 实施例 20

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-( $\alpha$ -苄基醇)-苄氧基羰基-D-内消旋-二氨基庚二酸-D-(苄氧基羰基卡巴肼)-N-[1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮]

用 0.62 g (4.60 mmol) 1-羟基苯并三唑处理溶于 70 ml 四氢呋喃中的 2.50 g (3.11 mmol) 实施例 10 之产物和 0.61 g (4.6 mmol) N-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮的溶液, 冷却至 5°C 并用 1.95 g (4.6 mmol) 1-环己基-3-(2-吗啉代乙基)碳二亚胺 N-甲-对位-甲苯磺酸盐处理之。于室温下将所得溶液搅拌 16 小时, 浓缩并重新溶解于 200 ml 乙酸乙酯。相继用 0.7 N 盐酸、水、5% 碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗该溶液。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并浓缩。用乙醚研制固体物, 得到 2.46 g (86%) 题目化合物: mp 201—203°C。IR (KBr) 3600—3200, 2950, 1740, 1680, 1640, 1540  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ -DMSO)  $\delta$  7.30 (bs, 15H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.00 (m, 2H), 2.30—2.00 (m, 6H), 2.05—1.10 (m, 20H), 0.85 (t, 3H)。

## 实施例 21

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-L-内消旋-二氨基庚二酸-L-N-[ (3-氨基丙基)-2- $\delta$ 吡咯烷酮]

依据实施例 13 的方法, 使实施例 20 的产物 (2.25 g, 243

mmol) 和 0.40 g Pd/C (10% 在 200 ml 含水乙酸 (20%) 中, 于 50 磅/平方英寸 (3.52 kg/cm<sup>2</sup>) 氢气压下氢化一小时。按实施例 13 的方法使其成 pH 1.5 的混合物, 用 1.14 g (5.35 mmol) 偏高碘酸钠处理, 得到 0.81 g (60%) 题目化合物: mp 190°C (分解)。IR (KBr) 3600—3100, 2950, 1640, 1540 cm<sup>-1</sup>; NMR (D<sub>2</sub>O) δ 4.30 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.40—2.20 (m, 6H), 2.30—1.10 (m, 20H), 0.85 (t, 3H); [α]<sub>D</sub> = -19.0 (C=0.5, H<sub>2</sub>O)。

### 实施例 22

N-庚酰基-γ-D-谷氨酰基-(α-苄基酯)-D-苄氧基羰基-D-(苄氧基羰基卡巴肼)-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-[2-(2-氨基乙基)-吡啶]

将 3.0 g (3.73 mmol) 实施例 10 的产物、0.68 g (5.60 mmol) 2-(2-氨基乙基)-吡啶、0.76 g (5.60 mmol) 1-羟基苯并噻唑在 100 ml 干四氢呋喃中制成的溶液冷却到 5°C, 并以一个部分用 2.37 g (5.60 mmol) 1-环己基-3-(2-吗啉代乙基) 碳二亚胺 N-甲-对位-甲苯磺酸盐处理。将该溶液于室温下搅拌 18 小时, 浓缩并将残留物溶解于 100 ml 乙酸乙酯中。相继用 5% 含水碳酸氢钠、水和盐水洗该有机溶液, 之后通过硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并与乙醚研制, 得到 3.14 g (94%)

题目化合物。

### 实施例 2 3

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-[2-(2-氨基乙基)吡啶]

实施例 2 2 的产物 (3.00 g, 3.25 mmol) 在 200 ml 含水乙酸 (10%) 中, 于 50 磅/平方英寸 (3.52 kg/cm<sup>2</sup>) 氢气压下, 通过 750 mg Pd/C (10%) 氢化 7 小时, 并按实施例 1 3 的方法 [pH 15, 1.58 g (7.37 mmol) 偏高碘酸钠] 完成反应和操作, 得到 0.76 g (42%) 题目化合物: mp 180°C (分解)。IR (KBr) 3600—3100, 2950, 1640, 1540 cm<sup>-1</sup>; MNR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8.70 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 7.90 (t, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (m, 3H), 3.35 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.20—1.20 (m, 16H), 0.90 (t, 3H);  $[\alpha]_D = -13.6$  (C=0.5, H<sub>2</sub>O)。

### 实施例 2 4

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-(2-苄基酯)-D-苄氧基羧基-D-苄氧基羧基卡巴胍-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-(2-氨基噻唑)

将 2.00 g (2.22 mmol) 实施例 1 1 之产物、0.27 g (2.66 mmol) 2-氨基噻唑和 50 mg 1-羟基苯并三唑在 100 ml 二噁烷中所成的溶液于室温下搅拌 48 小时。过滤所得悬



液，用乙醚洗並干燥得到1.23g(62%)题目化合物。NMR (D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  7.50 (d, 1H), 7.30 (m, 15H), 7.25 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.10—1.10 (m, 16H), 0.90 (t, 3H)。

### 实施例25

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-(2-氨基噻唑)

将加有1.83g(16.9mmol)苯甲醚, 6ml二甲硫的1.00g(1.13mmol)实施例24之产物和25ml三氟甲磺酸在三氟乙酸中所成的溶液于室温下搅拌2小时。用250ml水稀释所得混合物, 浓缩並將残留物溶于50ml水中。用硫酸将该溶液酸化至pH=1.5, 冷却至5℃並用0.54g(2.50mmol)偏高碘酸钠处理。于5℃将所得反应混合物搅拌一小时, 用饱和硫酸氢钠溶液澄清並加于40mlHP-21树脂柱上。用1升水洗柱並用60%含水甲醇洗脱产物。合并含所要产物的部分, 浓缩並冷干所要固体物, 得到0.34g(58%)题目产物: mp 175℃(分解)。IR (KBr) 3600—3000, 2950, 1640, 1540  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR (D<sub>22</sub>)  $\delta$  7.55 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.40 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.20—1.20 (m, 16H), 0.90 (t, 3H)。

### 实施例26

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-( $\alpha$ -苄基酯)-D-苄氧基羧

基—D—苜氨基羧基卡巴胍—L—内消旋—二氨基庚二酸—N—  
〔2—(2—乙氨基乙基)吡啶〕

将1.50g(1.87mmol)实施例10之产物、0.28g(2.06mmol)1—羟基苯并三唑和0.42g(2.80mmol)2—(2—乙氨基乙基)吡啶在100ml无水四氢呋喃中所成的溶液冷却到10℃,并用0.425g(0.206mmol)二环己基碳二亚胺处理。将所得溶液于10℃放置一小时并升至室温放置30分钟。过滤所得悬液,浓缩滤液并重新溶解于200ml乙酸乙酯。连续用各为200ml的2.5%含水盐酸,5%含水碳酸氢钠、水和盐水洗乙酸乙酯溶液。之后通过硫酸钠干燥、过滤并浓缩。用乙烷研制所得固体物,过滤得到0.86g(49%)题目化合物:mp180—183℃  
IR(KBr)3050, 2920, 2850, 1740, 1640,  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR(D6—DMSO)  $\delta$  8.40(d, 1H), 8.10(m, 1H) 7.70(t, 2H), 7.35(m, 15H) 5.15(s, 2H), 5.10(s, 2H), 5.05(s, 2H), 4.25(m, 1H), 4.15(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.30(m, 4H), 2.5—0.9(m, 24H), 0.85(t, 3H)。

#### 实施例27

N—庚酰基— $\gamma$ —D—谷氨酰基—L—内消旋—二氨基庚二酸—N—  
〔2—(2—乙氨基乙基)吡啶〕

将0.75g(0.80mmol)实施例26的产物和275mg载于碳上的铂(10%)催化剂在50ml含水乙酸(20%)中所成的溶液于50磅/平方英寸(3.52kg/cm<sup>2</sup>)氢气压下,于室温氢化5小时。将该溶液过滤并蒸发至干。将残留物溶解于50ml水中,用硫酸酸化至pH=2.0,冷却到10℃并用0.38g(1.76mmol)

偏高碘酸钠处理。将反应混合物搅拌一小时，用饱和硫酸氢钠澄清並加于20 ml HP-21树脂柱。用200 ml水洗柱並用400 ml含水甲醇洗脱产物。浓缩甲醇-水洗脱部分，将残留物溶解于50 ml水並冻干，得到0.22 g (51%) 预期的产物：mp 70°C (分解)。IR (KBr) 3600-3000, 2950, 2850, 1640, 1520  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.65 (d, 1H), 8.40 (t, 1H), 7.85 (t, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (t, 3H), 2.30 (m, 6H), 2.20-1.10 (m, 19H), 0.90 (t, 3H);  $[\alpha] = -18.2$  (C=0.5,  $\text{H}_2\text{O}$ )。

### 实施例 28

N-酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-( $\alpha$ -苄基酯)-D-苄氧基羰基-D-苄氧基羰基卡巴胍-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-(2-甲氧乙基)吡啶]

将2.00 g (2.22 mmol) 实施例11之产物、0.05g 1-羟基苯并三唑和0.36 g (2.6 mmol) 2-(2-甲氧乙基)吡啶在200 ml 氯仿中所成的溶液回流2小时，冷却並浓缩。将残留物溶于200 ml 乙酸乙酯並连续用200 ml 含水盐酸(2.5%)、水、5%含水碳酸氢钠和盐水洗，之后通过硫酸钠干燥，过滤並浓缩。用乙醚研制所得固体物，得到1.22 g (81%) 题目化合物：mp 105-109°C IR (KBr) 3600-3000, 3050, 2950, 1740, 1640  $\text{d m}^{-1}$ ; NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ -DMSO)  $\delta$  8.25 (d, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.65 (t, 2H), 7.35 (m, 15H), 5.10 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),

4.60(m, 1H), 4.30(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.10—2.90(m, 5H), 2.25(m, 2H), 2.10 (t, 2H), 2.10—1.10(m, 16H), 0.85(t, 2H)。

### 实施例 29

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-〔2-(2-甲氨基乙基)吡啶〕

将 1.00g (0.9 mmol) 实施例 28 的产物在 20% 含水乙酸 (50 ml) 中所成的溶液于 50 磅/平方英寸 (3.52 kg/cm<sup>2</sup>) 下用 10% 钨-碳 (0.25 g) 处理并氢化一小时。排除气体, 将溶液过滤并浓缩。将残留物溶解于 50 ml 水, 用硫酸酸化至 pH = 1.5, 冷却到 10°C 并用 0.51g (2.4 mmol) 偏高碘酸钠处理。将所得混合物搅拌一小时, 用含水饱和硫酸氢钠澄清并加于 100 ml HP-21 树脂柱上。用 200 ml 水洗柱并用 500 ml 含水甲醇 (50%) 洗脱产物。浓缩甲醇-水洗脱部分并将所得固体物重新溶于水中, 冻干得到 0.29g (58%) 预期的产物: mp 185°C (分解)。IR (KBr) 3600—3000, 2940, 1640, 1540 cm<sup>-1</sup>; NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8.60(d, 1H), 8.35(t, 1H), 7.85(d, 1H), 7.75(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70(m, 2H), 3.30(t, 2H), 3.18(s, 3H), 2.25(t, 4H), 2.10—1.10 (m, 16H), 0.85(t, 3H),  $[\alpha]_D = +26.00$  (C=0.5, H<sub>2</sub>O)。

### 实施例 30

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-( $\alpha$ -苄基酯)-D-苄氧基羰基-D-苄氧基羰基卡巴胍-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-〔4-(3-氨基丙基)吗啉〕

将2.00g (2.49 mmol) 实施例11之产物、0.41g (3.00 mmol) N-3-氨基丙基-吗啉在75 ml 四氢呋喃中所成的溶液冷却到0℃, 并用1.27g (3.00 mmol) 1-环己基-3-(2-吗啉代乙基) 碳二亚胺N-甲-对位-甲苯磺酸盐处理。将溶液搅拌30小时并蒸发至干。将残留物溶于250 ml 乙酸乙酯并连续用5%含水碳酸氢钠、水和盐水洗。用硫酸钠干燥洗过的溶液、过滤、浓缩并用乙醚研制所得固体物, 由乙酸乙酯中重结晶得到1.33g (57%) 产物: mp 165℃ (分解)。IR (KBr) 3600—3000, 2950, 2850, 1720, 1680, 1640, 1540  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $D_6$ -DMSO)  $\delta$  7.35 (m, 15H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.50 (t, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.30—1.10 (m, 26H), 0.85 (t, 3H)。

### 实施例31

N-庚酰基- $\gamma$ -D-谷氨酰基-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-(4- $\gamma$ -氨基丙基)吗啉

按实施例29的方法, 将1.20g (1.30 mmol) 实施例30之产物加于100 ml 含水乙酸(20%)中, 于50磅/平方英寸(3.52  $\text{kg}/\text{cm}^2$ ) 氢气压下通过0.40g pd/c (10%) 催化氢化24小时并制成反应混合物, 但本例使用0.60g (2.84 mmol) 偏高碘酸钠处理并用60%含水甲醇洗脱(1升), 得到0.27g (37%) 题目产物: mp 185℃ (分解)。IR (KBr) 3600—3000, 2950, 1640, 1540  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  4.20—4.00 (m, 3H), 3.90—3.10 (m, 12H), 2.35 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.22—1.10 (m, 18H), 0.90 (t, 3H),  $[\alpha]_D^{25} = -16.6$  (C=0.5,  $H_2O$ )

### 实施例 3 2

N-庚酰基-r-D-谷氨酰基-( $\alpha$ -苄基酯)-D-苄氧基  
羰基-D-羧氧基羰基卡巴胍-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-吗啉

将 1.50 g (1.87 mmol) 实施例 10 的产物、0.37 g (4.24 mmol) 吗啉和 0.38 g (2.81 mmol)

1-羟基苯并三唑在 100 ml 四氢呋喃中所成的溶液冷却至 0°C, 并用 1.60 g (3.74 mmol) 1-环己基-3-(2-吗啉代己基)碳二亚胺 N-甲——对位-甲苯磺酸盐处理。于室温下将所得反应混合物搅拌 30 小时, 浓缩并将残留物重新溶解于 100 ml 乙酸乙酯。连续用各为 100 ml 的 25% 含水碳酸氢钠、水和盐水洗该溶液, 之后通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。用己烷研制所得固体物, 过滤并干燥得到 1.15 g (70%) 题目化合物。IR(KBr) 3600-3000, 3050, 2950, 1740, 1640, 1540  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR( $\text{D}_2\text{O}$ -DMSO)  $\delta$  7.25(m, 15H), 5.10(s, 2H), 5.05(s, 2H), 5.00(s, 2H), 4.80(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.70-3.50(m, 3H), 2.30-2.10(m, 4H), 2.10-1.10(m, 16H), 0.85(t, 3H)。

### 实施例 3 3

N-庚酰基-r-D-谷氨酰-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-吗啉

重复实施例 3 0 的方法, 但使用 1.00 g (1.15 mmol) 实施例 3 1 的产物, 50 ml 含水乙酸钠 (20%), 0.25 g Pd/C (10%), 0.54 g (2.53 mmol) 偏高碘酸钠, 并用 400 ml 含水甲醇 (50%) 洗脱产物, 得到 0.29 g (50%) 题目产物: mp 170°C (分解)。IR(KBr) 3600-3000, 2920,

1640, 1550  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.40-4.10 (m, 3H), 3.70-3.20 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.10 (t, 2H), 2.10-1.10 (m, 16H) 0.85 (t, 3H);  $[\alpha]_{\text{D}} = -15.0$  ( $c = 0.5, \text{H}_2\text{O}$ )。

#### 实施例 3.4

N-庚酰基-r-D-谷氨酰基-( $\alpha$ -苄基酯)-D-苄氧基羰基-D-苄氧基羰基卡巴肼-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-哌啶酸用 2.00 g (2.22 mmol) 实施例 1.1 之产物处理 0.32 g (2.44 mmol) L-哌啶酸和 0.25 g (2.44 mmol) N-甲基吗啉在 100 ml 含水二恶烷 (20%) 中所成的溶液, 并于室温下搅拌 24 小时。蒸发该溶液, 重新溶解于 200 ml 乙酸乙酯并连续用 2.5% 含水盐酸、水和盐水洗。通过硫酸钠干燥乙酸乙酯溶液, 过滤、浓缩并用乙醚研制所得固体物, 得到 1.37 g (61%) 题目产物。IR ( $\text{D}_2\text{O}$ -DMSO)  $\delta$  7.35 (m, 15H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.10-1.10 (m, 22H), 0.85 (t, 3H)。

#### 实施例 3.5

N-庚酰基-r-D-谷氨酰基-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-哌啶酸

按实施例 2.5 的方法, 使实施例 3.4 的产物 (0.97 g, 0.06 mmol) 去封闭, 所用反应条件是: 2.4 g (15.9 mmol) 三氟甲磺酸, 1.3 ml 三氟乙酸, 1.72 g (15.9 mmol) 苯甲醚和 31.8 mmol 二甲硫, 24 小时, 0.46 g (2.12 mmol) 偏高碘酸钠, 通过 200 ml HP-21 树脂之前将反应混合物的 PH

调到3.0题目化合物产率=0.18g(31%)。IR(MBr) 3600-3000, 2850, 1640, 1550  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.30(m, 4H), 2.75(t, 2H), 2.40(t, 2H), 2.30(t, 2H), 2.20-1.20(m, 22H) 0.85(t, 3H)。

### 实施例36

N-庚酰基-L-D-谷氨酰基-( $\alpha$ -苄基酯)-D-苄氧基羰基卡巴胍-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-(异哌啶甲酸乙酯)

将2.00g(2.49mmol)实施例10之产物、0.59g(3.74mmol)异哌啶甲酸乙酯和0.77g(4.98mmol)1-羟基苯并三唑在二噁烷基与四氢呋喃(30/70)之混合物中所成的溶液冷却到5°C, 並以单一部分用2.11g(4.98mmol)1-环己基-3-(L-吗啉代乙基)碳二亚胺N-甲-对位-甲苯磺酸盐处理。于室温将该溶液搅拌24小时, 浓缩並重新溶解于200ml乙酸乙酯。连续用2.5%含水盐酸, 水和盐水洗, 之后通过硫酸钠干燥, 过滤並浓缩。于硅凝胶柱上层析(洗脱: 己烷/乙酸乙酯), 得到0.76g(32%)题目产物: mp 89-94°C IR(KBr) 3600-3000, 3050, 1740, 1640, 1525  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR( $\text{D}_6$ -DMSO)  $\delta$  7.35(m, 15H), 5.15(s, 2H), 5.10(s, 2H), 5.05(s, 2H), 4.70(m, 1H), 4.30(m, 1H), 4.10(m, 5H), 3.80(m, 1H), 3.10-2.50(m, 4H), 2.20-2.10(m, 5H), 2.10-1.10(m, 23H), 0.90(t, 3H)。



### 实施例 37

N-庚酰基-r-D-谷氨酰基-L-内消旋-二氨基庚二酸-N-(异哌啶甲酸甲酯)

按实施例31的方法,用100 ml含水乙酸(20%),0.1 g Pd/c(10%),于50磅/平方英寸(3.2 kg/cm<sup>2</sup>)压力下将0.42 g(0.45 mmol)实施例36之产物催化氢化30分钟;用0.19 g(0.9 mmol)偏高碘酸钠处理并用50%含水甲醇洗脱产物。题目化合物的产率=0.20 g(77%)。IR(KBr)3600-3000, 2950, 1740, 1640, 1550 cm<sup>-1</sup>; NMR(D<sub>2</sub>O) δ 4.35(m, 1H), 4.20(q, 2H), 4.0(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.30(m, 2H), 2.90(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.40(t, 2H), 2.30(t, 2H), 2.20-1.20(m, 23H), 0.85(t, 3H); [α]<sub>D</sub> = -17.5(c=1.0, H<sub>2</sub>O)。