

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

更正本

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2017年2月16日 (16.02.2017)



(10) 国际公布号  
**WO 2017/024953 A9**

(51) 国际专利分类号:

*C07D 211/90* (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)  
*C07F 9/59* (2006.01) *A61P 9/08* (2006.01)  
*A61K 31/675* (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/4422* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/092387

(22) 国际申请日: 2016年7月29日 (29.07.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201510491288.1 2015年8月11日 (11.08.2015) CN

(71) 申请人: 广州市恒诺康医药科技有限公司 (GUANGZHOU HENOVCOM BIOSCIENCE CO. LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州市科学城开源大道11号企业加速器C4栋9层, Guangdong 510530 (CN)。

(72) 发明人: 张健存(ZHANG, Jiancun); 中国广东省广州市科学城开源大道11号企业加速器C4栋9层, Guangdong 510530 (CN)。李德耀(LI, Deyao); 中国广东省广州市科学城开源大道11号企业加速器C4栋9层, Guangdong 510530 (CN)。王坤(WANG, Kun); 中国广东省广州市科学城开源大道11号企业加速器C4栋9层, Guangdong 510530 (CN)。刘燕(LIU, Yan); 中国广东省广州市科学

城开源大道11号企业加速器C4栋9层, Guangdong 510530 (CN)。张袁超(ZHANG, Yuanchao); 中国广东省广州市科学城开源大道11号企业加速器C4栋9层, Guangdong 510530 (CN)。

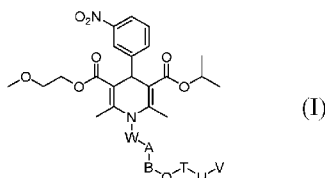
(74) 代理人: 广州华进联合专利商标代理有限公司 (ADVANCE CHINA IP LAW OFFICE); 中国广东省广州市天河区花城大道85号3901房, Guangdong 510623 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,

(54) Title: NIMODIPINE WATER-SOLUBLE DERIVATIVE, AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 尼莫地平水溶性衍生物及其制备方法和应用



(57) Abstract: Provided are a nimodipine water-soluble derivative, and a preparation method and a use thereof, belonging to the field of pharmaceutical chemistry. The nimodipine water-soluble derivative has the structural feature of general formula I and has a relatively high water solubility, and can be converted into nimodipine by an internal enzyme in blood or in the body, so that the nimodipine water-soluble derivative can be used as a nimodipine prodrug and a calcium ion antagonist for treating cardiovascular and cerebrovascular diseases.

(57) 摘要: 提供一种尼莫地平水溶性衍生物及其制备方法和应用, 属于药物化学技术领域。该类尼莫地平水溶性衍生物具有通式I结构特征, 具有较高水溶性, 在血液或体内能通过内在的酶转化成尼莫地平, 故这类尼莫地平水溶性衍生物可作为尼莫地平前药, 作为钙离子拮抗剂, 用于心脑血管疾病治疗。

WO 2017/024953 A9

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

**(48)** 更正本的公布日:

2018年2月22日(22.02.2018)

**(15)** 更正内容:

见2018年2月22日(22.02.2018)公布的公告

## 尼莫地平水溶性衍生物及其制备方法和应用

### 技术领域

本发明属于药物化学技术领域，涉及一种尼莫地平水溶性衍生物及其制备方法和应用。

5

### 背景技术

尼莫地平（Nimoldipine）能够高度选择性作用于脑血管平滑肌，可扩张脑血管并增强脑血流量，改善脑供血水平，对解除脑血管痉挛和脑梗死缺血区组织有保护作用。临床研究表明，尼莫地平可调节钙离子流入神经细胞，影响神经元的电学性质及神经介质的平衡，对脑血管危险因素多的人群，尼莫地平作为脑血管保护剂以渡过危险阶段，常用于急性缺血性卒中的预防和治

10 疗，并改善预后。尼莫地平是作用较强的血管扩张药，现在主要用于治疗缺血性脑血管疾病，合并心脑血管疾病的病人是较理想的药物，且无明显不良反应。

但是，尼莫地平为水难溶性药物，其具有溶解度小和较强的肝首过作用等特点，致使口服生物利用度低。研究表明，健康受试者及蛛网膜下腔出血患者的对尼莫地平的生物利用度分别为 5%~13%和 3%~28%。该药生物半衰期短(约 1.5~2h)，每日需 3~4 次频繁用药，不仅使用不方便，而且可使血药浓度出现“峰谷”现象，引起毒副作用。

15

因此，在实际应用中，尼莫地平注射剂更能满足心脑血管疾病患者特别是危重症病人的临床需求。但是，市售的尼莫地平注射液使用了大量的乙醇做溶剂，对血管刺激性大，病人依从性差，而且制剂稳定性差，容易出现药物析出，造成严重的毒副反应。

为了解决尼莫地平注射液在临床使用中的问题，专利 CN102525917A 和 CN1732936 分别公开一种尼莫地平胶束注射剂和尼莫地平乳注射液及其制备方法，避免使用或减少使用乙醇和乙二醇等毒副作用大的有机溶剂；专利 CN102274176A 将尼莫地平先溶于小容量有机溶媒，然后和乳剂混合后使用的方法；专利 CN101485632 和 CN102552156A 将尼莫地平制成脂质体，分别公开了一种尼莫地平脂质微球注射液和冻干固体脂质纳米粒及其制备方法；专利 CN 1634050 和 CN1424035 分别采用羟丙基-β-环糊精和环糊精与尼莫地平制成包合物，公开了一种尼莫地平冻干药物注射剂组合物的制备方法；

20

25

由于有机溶媒用量的减少，理论上讲，上述方法均可在不同程度上降低尼莫地平注射液在临床使用中的毒副作用；但制剂手段并不能从根本上解决尼莫地平水溶性差的问题，由于制剂的固有缺陷，在长期放置或外界条件变化较大的条件下极易引起主药的析出，给临床使用带来了极大的风险，因此，依然亟需开发一种新型稳定的高水溶性的尼莫地平前药。

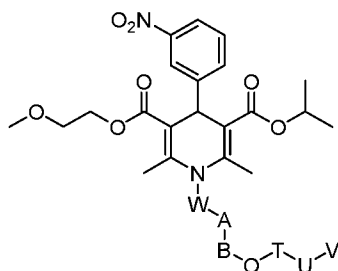
30

### 发明内容

基于此，本发明的目的在于克服现有技术的缺陷，提供一种尼莫地平水溶性衍生物，该类衍生物为高水溶性的尼莫地平前药，可在血液或体内通过内在的酶快速转化成尼莫地平。

为实现上述目的，本发明采取以下技术方案：

35



I

其中:

W 选自: C=O、C=S、SO<sub>2</sub> 或没有;

5 A 选自: O、S、或没有;

B 选自: C(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>), 或没有;

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 分别独立选自: 氢、氘、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、含 R<sub>15</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、芳基、含 R<sub>15</sub> 取代的芳基, 且该 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 可以互相形成 4-6 元环;

R<sub>15</sub> 选自: O、羧基、氨基;

10 T 选自: C=O、SO<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>R<sub>6</sub>、PO<sub>3</sub>R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、PO<sub>2</sub>R<sub>17</sub>(NHR<sub>18</sub>)、或没有;

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 分别独立选自: H、金属离子、铵离子;

R<sub>17</sub> 选自: 芳基以及取代芳基, 萘基以及取代萘基;

NHR<sub>18</sub> 选自: 氨基酸基团;

15 U 选自: C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、含羧基的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、芳基、烯烃基、炔烃基、含氮杂环烷基、含胍基的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、含酰胺的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、2-4 肽烷基, 含 R<sub>16</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、含 R<sub>15</sub> 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、含 R<sub>15</sub> 取代的芳基、含 R<sub>15</sub> 取代的烯烃基、含 R<sub>15</sub> 取代的炔烃基, 或没有;

20 R<sub>16</sub> 选自: 氨基, 羧基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 取代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 取代环烷基, 芳基, 取代芳基, 含有 O, N, S 杂原子的杂环基, 含有 O, N, S 杂原子的取代杂环基, 含有 O, N, S 杂原子的杂芳基, 含有 O, N, S 杂原子的取代杂芳基, 天然氨基酸的侧链基团;

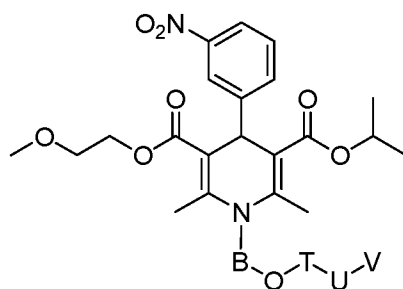
V 选自 NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>、COOR<sub>11</sub>、PO<sub>3</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、SO<sub>3</sub>R<sub>14</sub> 或没有;

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub> 分别独立选自: 氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、含 R<sub>15</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基, 且该 R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub> 可以互相形成 4-8 元环;

R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub> 分别独立选自: H、金属阳离子或铵离子;

25 金属阳离子选自: 钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子。

在其中一个实施例中, 所述尼莫地平水溶性衍生物选自如下式 II 所示结构:

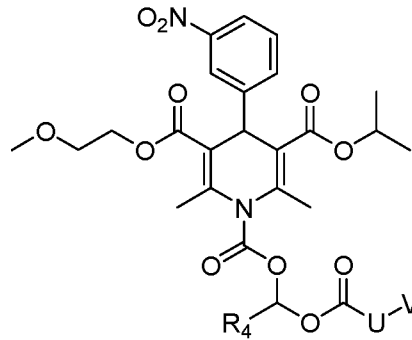


II

B 选自: C(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>);

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 分别独立选自: 氢、氘、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基。

在其中一个实施例中, 所述尼莫地平水溶性衍生物选自如下式 III 所示结构:



III

5

R<sub>4</sub> 选自: 氢、氘、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基。

在其中一个实施例中, U 选自: C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、烯烃基、含 R<sub>16</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基;

R<sub>16</sub> 选自: 氨基, 羧基;

V 选自: NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>、COOR<sub>11</sub>、或没有;

10 R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub> 分别独立选自: 氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基。

在其中一个实施例中, U 选自: C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、烯烃基、含氮杂环烷基、含胍基的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、含酰胺的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、2~4 肽烷基, 含 R<sub>16</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、或没有;

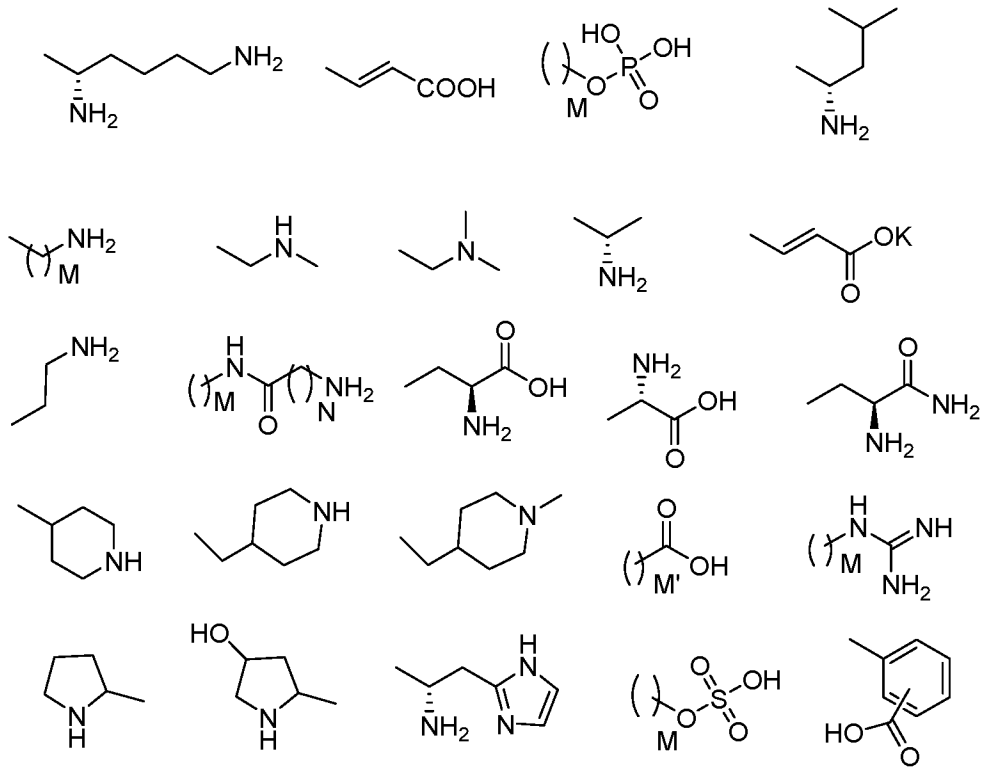
R<sub>16</sub> 选自: 氨基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 取代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 取代环烷基, 芳基, 取代芳基, 含有 O, N, S 杂原子的杂环基, 含有 O, N, S 杂原子的取代杂环基, 含有 O, N, S 杂原子的杂芳基, 含有 O, N, S 杂原子的取代杂芳基, 天然氨基酸的侧链基团;

15

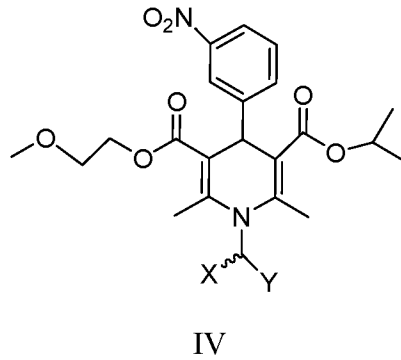
V 选自: NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>、COOR<sub>11</sub>、PO<sub>3</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、或没有;

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub> 分别独立选自: 氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基。

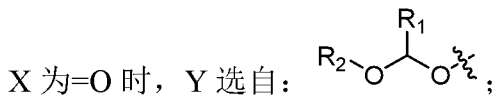
在其中一个实施例中, UV 共同选自如下基团:



在其中一个实施例中，所述尼莫地平水溶性衍生物选自如下式 IV 所示结构：

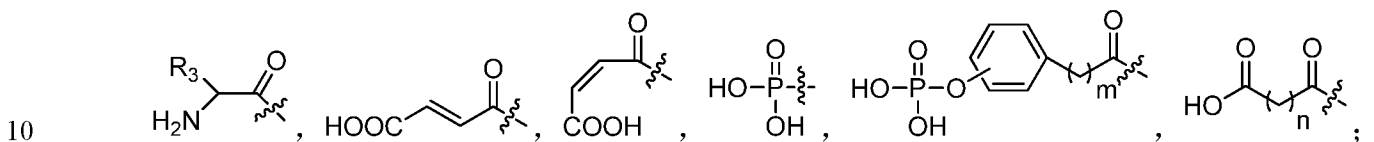


5 其中：



R<sub>1</sub> 选自：氢，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 取代烷基；

R<sub>2</sub> 选自以下基团：



R<sub>3</sub> 选自：氢，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 取代烷基，C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基，C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 取代环烷基，芳基，取代芳基，含有 O, N, S 杂原子的杂环基，含有 O, N, S 杂原子的取代杂环基，含有 O, N, S 杂原

子的杂芳基，含有 O, N, S 杂原子的取代杂芳基，天然氨基酸的侧链基团；

m 选自：0, 1, 2, 3；

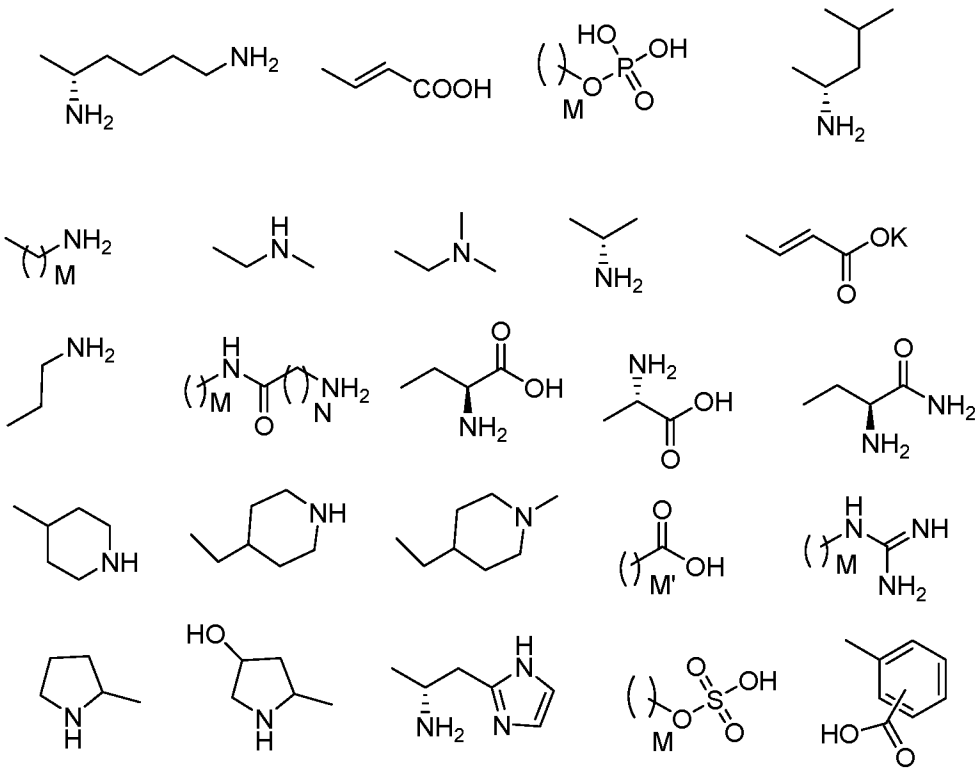
n 选自：0, 1, 2。

在其中一个实施例中，所述天然氨基酸选自：赖氨酸，精氨酸，组氨酸。

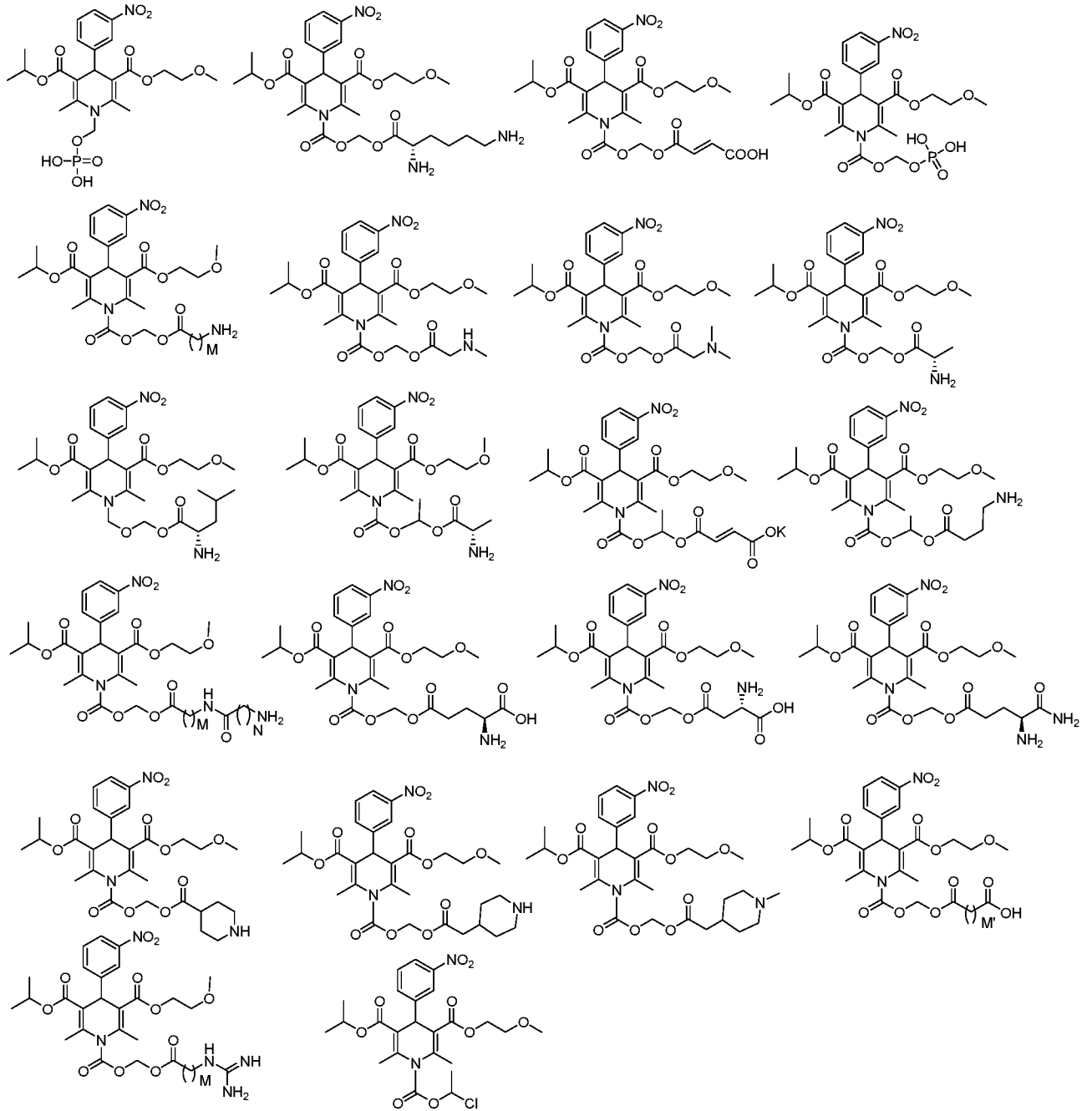
- 5 在其中一个实施例中，所述药学上可接受的盐选自：钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、锂盐、赖氨酸盐，精氨酸盐、天冬氨酸、谷氨酸、氨基丁三醇盐、氨基乙醇盐、氢氯酸盐，硫酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐、马来酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、草酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、硝酸盐。

在其中一个实施例中，R<sub>1</sub> 选自：氢；R<sub>3</sub> 选自：天然氨基酸的侧链基团。

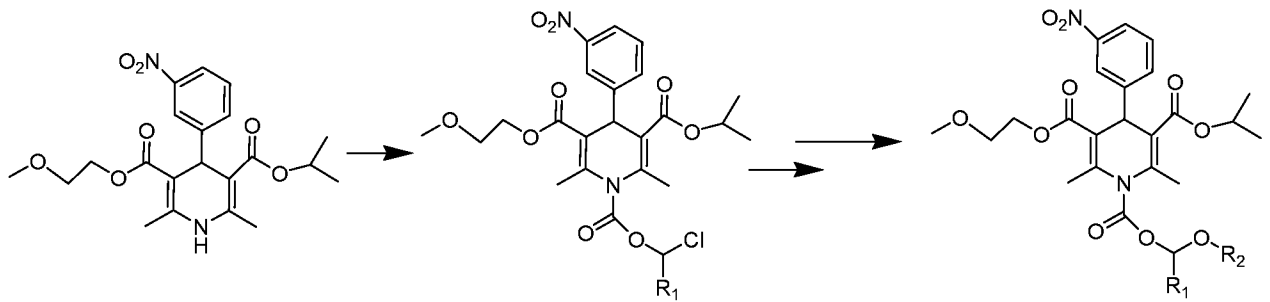
- 10 在其中一个实施例中，R<sub>1</sub> 选自：氢，Me；UV 共同选自如下基团：



在其中一个实施例中，所述尼莫地平水溶性衍生物选自以下化合物：



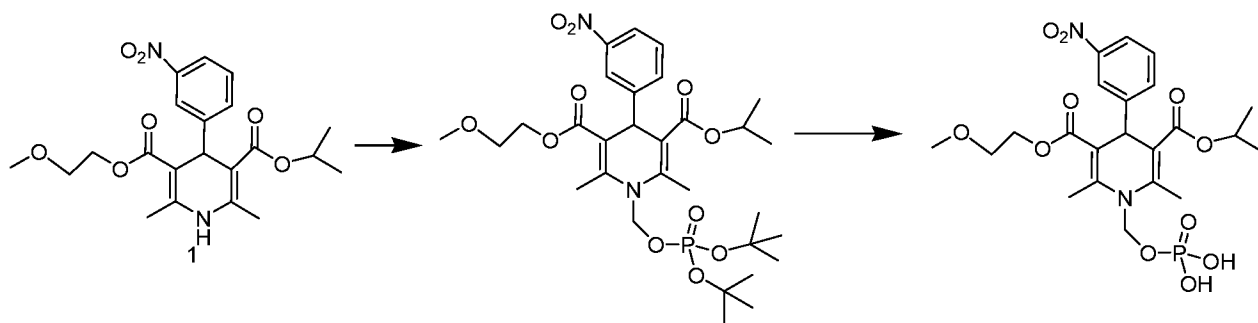
本发明还公开了一种上述的尼莫地平水溶性衍生物的制备方法，包括以下步骤：将尼莫地平与氯甲酸卤代酯反应形成酰胺，再与相应的羧酸、氨基酸或磷酸衍生物反应形成酯，脱保护基，即得；反应路线如下：



5

或包括以下步骤：尼莫地平与二叔丁基氯甲基磷酸酯反应生成亚甲基磷酸酯，脱保护基，即得；反应路线如下：





本发明还公开了一种上述的尼莫地平水溶性衍生物的药学上可接受的盐的制备方法，其特征在于：将上述尼莫地平水溶性衍生物与酸或碱反应成盐，即得。

5 本发明还公开了一种上述的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐在制备心脑血管药物中的应用。

本发明还公开了一种用于治疗心脑血管疾病的药物组合物，包括作为活性成分的上述的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体。

上述药学上可接受的载体是指药学领域常见的药物载体，例如：赋形剂，多元醇类如甘露醇、山梨醇、肌醇、木糖醇；糖类，如：葡萄糖、右旋糖酐、乳糖，麦芽糖、棉子糖、果糖等；抗氧化剂，如：亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、维生素 C、维生素 E 等；络合剂：EDTA-2Na 乙二胺四乙酸钙二钠等；等渗调节剂，如：氯化钠，氯化钾等；增溶剂，如：吐温 80 等；注射用溶媒：水、丙二醇、甘油等；局部止疼剂：苯甲醇等；抑菌剂：尼泊金类等；pH 调节剂，如：盐酸、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、枸橼酸、枸橼酸钠等。

与现有技术相比，本发明具有以下有益效果：

15 本发明的具有式 I 结构特征的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐，是利用尼莫地平中的亚胺基，通过化学反应使尼莫地平成为一系列含有酸或氨基的衍生物，制备出高水溶性尼莫地平前药。还进一步的利用酸或氨基成盐，极大的提高了此类尼莫地平水溶性衍生物的溶解度，均表现出溶解度大于 50mg/mL 的水溶特性，比尼莫地平在水中的溶解度提高 10000 倍以上。

20 并且，这类前药进入体内后，能够在血液或体内能通过内在的酶（如磷酸酯酶 phosphatases 和酯化酶 esterases）快速转化成尼莫地平，产生相应的药理活性。其快速转化成尼莫地平的半衰期  $t_{1/2}$  为 0.5 分钟至 2.5 小时，因此，本发明所述的尼莫地平水溶性衍生物，用作心脑血管治疗药物给药时，既能保证疗效又可降低临床使用中的副作用。

## 25 具体实施方式

本发明所述化合物中，自取代基划入环系统的线表示所指的键可连接到任何能取代的环原子上。

本文所用术语“烷基”意指包括具有特定碳原子数目的支链的和直链的饱和脂肪烃基。例如，“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基”中“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”的定义包括以直链或支链排列的具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的基团。例如，“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基”具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基。

术语“环烷基”指具有特定碳原子数目的单环饱和脂肪烃基。例如“环烷基”包括环丙

基、甲基-环丙基、2,2-二甲基-环丁基、2-乙基-环戊基、环己基等。

术语“芳基”，是指含有一个或两个环的碳环芳族系统，其中所述环可以稠合的方式连接在一起，包括芳族基团例如苯基、萘基、茚基、四氢萘基和茚满基。更优选的芳基是苯基。

术语“烯烃基”是指具有不饱和烯基的烃基，如-CH=CH-。

5 术语“炔烃基”是指具有不饱和炔基的烃基，如-C≡C-。

术语“杂环基”包括饱和的含有杂原子的环烷基和杂芳基，其中杂原子可以选自氮、硫和氧及氮、硫、磷的任何氧化态形式。

10 饱和杂环烷基的实例包括含有 1-4 个氮原子的饱和 3-8 元杂单环基，例如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、哌嗪基；含有 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的饱和 3-8 元杂单环基，例如吗啉基；含有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子的饱和 3-8 元杂单环基，例如噻唑烷基。“含氮杂环烷基”则是指含有 1-4 个氮原子的饱和 3-8 元杂单环基。

术语“含酰胺烷基”指包括酰胺键的具有特定碳原子数目的支链的和直链的烃基。例如：异谷氨酰胺、二肽、三肽烷基等。

15 术语“含有 2-4 肽的烷基”指由 2-4 个氨基酸组成的小分子肽，优选由 2 个氨基酸组成的小分子肽。

术语“含胍基烷基”指被胍基取代的烷基。

20 “杂芳基”的实例包括含有 1-4 个氮原子的不饱和 5-8 元杂单环基，例如吡咯基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基，例如 4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基；含有一个氧原子的不饱和 5-8 元杂单环基，例如吡喃基、2-呋喃基、3-呋喃基等；含有一个硫原子的不饱和 5-8 元杂单环基，例如 2-噻吩基、3-噻吩基等；含有 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的不饱和 5-8 元杂单环基，例如噁唑基、异噁唑基、噁二唑基；含有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子的不饱和 5-8 元杂单基，例如噻唑基、噻二唑基。

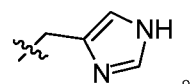
25 不含氮的杂芳基的特别实例包括吡喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基等。

环烷基可以含有 3-20 个成环原子，可以或者是单环的或者存在适当数量的成环原子时是多环的。环烷基的实例是环丙基、环戊基、环己基和金刚烷基。

术语“取代”意指用卤素（即氟、氯、溴或碘原子）或氨基取代碳链上的氢。如“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>取代烷基”意指氯甲基、溴乙基、3-氯丙基、4-氯丁基等。

30 术语“天然氨基酸的侧链基团”意指与氨基酸 α 碳原子相连的烷基、芳基、杂环部分，

如赖氨酸，精氨酸，组氨酸的侧链基团指代如下基团：



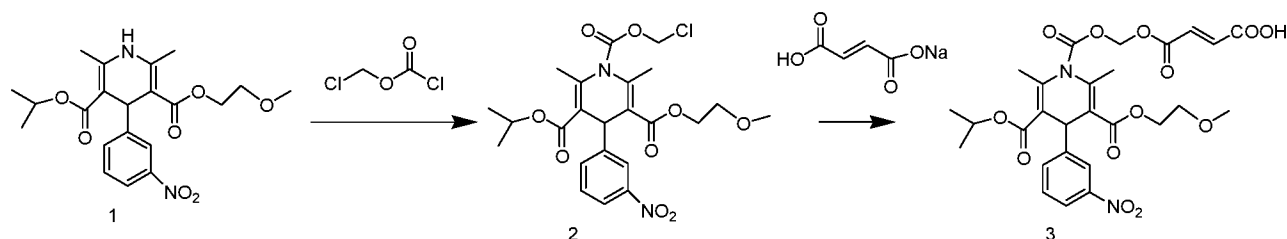
术语“没有”，是指结构式中没有通式所列该取代基，而与该取代基相邻的两个基团直接连接，如通式 II 为通式 I 中 W、A 选“没有”的情况。

除在文献中已知的或在实验室程序中例证的标准方法外，可采用如下列方案中显示的反应制备本发明化合物。因此，下列说明性方案是为说明的目的而不是局限于所列化合物或任何特定的取代基，所述的方法仅仅意在描述，并且并不构成对本发明所具有的范围的限制。

其中：THF 指代四氢呋喃，TLC 指代薄层色谱，PE 指代石油醚，EA 指代乙酸乙酯，DMF 指代二甲基甲酰胺，TBAI 指代四丁基碘化铵，DCM 指代二氯甲烷，Boc 指代叔丁氧羰基，eq 指代当量。

### 10 实施例 1 化合物 3 的制备

按照下述路线进行：



#### (1) 化合物 2 的制备

15 取 NaH(10g, 240mmol)加入干燥 THF 中，氮气保护，冰浴下滴加尼莫地平（化合物 1）的 THF 溶液（50g, 120mmol）300mL，半小时后滴加氯甲酸氯甲酯（15ml, 150mmol），恢复室温反应，TLC 检测反应完全后加入饱和氯化铵溶液，后经 EtOAc（乙酸乙酯）萃取饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析 PE/EA=3:1 得 57.9g 黄色油状物，即化合物 2，收率 95%。

20 产物表征数据：<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H, H-2), 8.03 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-4), 7.60 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-6), 7.37 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H-5), 5.79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.28 (s, 1H, H-4), 5.10 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.37 - 4.11 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.63 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.56 (s, 3H, Me), 2.53 (s, 3H, Me), 1.32 - 1.24 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)。

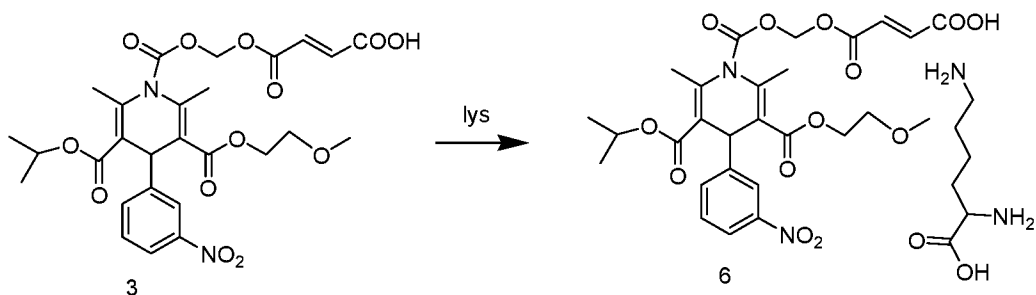
#### (2) 化合物 3 的制备

25 取化合物 2 (2.15g, 4.2mmol)，加入富马酸单钠 1.2eq，加入 DMF 20mL，120℃加热 3 小时，旋蒸除去 DMF，柱层析 PE/EA=2:1 得 1.34g 黄色油状物，即为化合物 3，收率 54%。

30 产物表征数据：<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (m, 2H, H-2, H-4), 7.60 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-6), 7.37 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H-5), 6.89 (m, 2H), 5.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.30 (s, 1H, H-4), 5.10 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.37 - 4.11 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.63 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.56 (s, 3H, Me), 2.53 (s, 3H, Me), 1.32 - 1.24 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)。

### 实施例 2 化合物 6 的制备

按照下述路线进行：

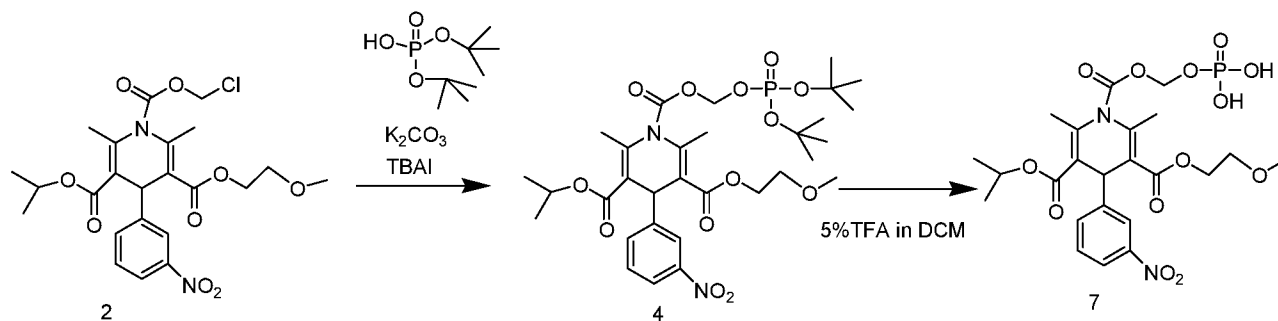


取化合物 3 (590mg, 1mmol) 溶于乙醇 5mL, 40°C 滴加 1.5eq 赖氨酸水溶液 0.5mL, 0.5h 后加入乙醇 10mL, 降温 0°C, 过夜, 过滤得 210mg 白色固体, 即为化合物 6, 收率 35%。

室温下, 该化合物 6 在水中的溶解度为 120mg/mL。取部分化合物 6 样品与大鼠抗凝血浆混匀, 37°C 下孵育, 于不同的时间点以乙腈提取药物进行 HPLC 分析, 测定得到该化合物 6 在血中转化成尼莫地平的半衰期约为 1.5 小时。

### 实施例 3 化合物 7 的制备

按照下述路线进行:



#### (1) 化合物 4 的制备

取化合物 2 (2.15g, 4.2mmol), 碳酸钾 2eq, TBAI 0.2eq, 于 100mL 反应瓶中, 加入 25mL 干燥的 1,4-dioxane (1,4-二氧六环), 氮气保护, 加入二叔丁基磷酸酯 1.6eq, 80°C 反应过夜, TLC 检测基本反应完全, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 PE: EA=3:1 得 2.52g 黄色油状物, 即为化合物 4, 收率 87%。

产物表征数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H, H-2), 8.03 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-4), 7.56 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6), 7.42 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-5), 5.68, 5.65 (2s, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.29 (s, 1H, H-4), 5.10 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.37 - 4.11 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.63 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.56 (s, 3H, Me), 2.53 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 18H, tBu), 1.32 - 1.24 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )。

#### (2) 化合物 7 的制备

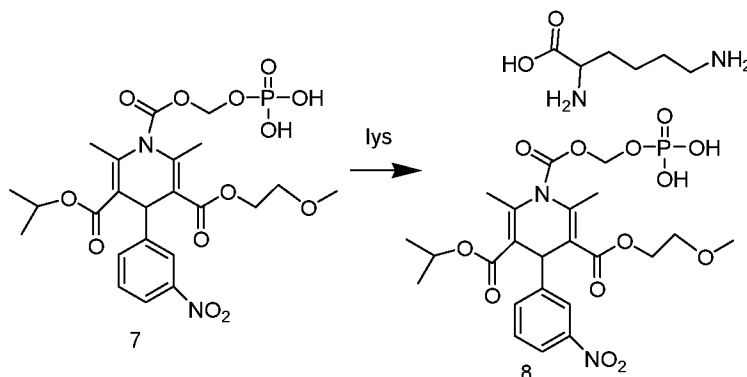
冰浴下将化合物 4 (2g, 2.9mmol) 溶于 5% 的 TFA 的 DCM 溶液 15mL, 反应完全后减压浓缩甲苯带两次, 得 1.88g 黄色油状物, 即为化合物 7, 收率 95%。

产物表征数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (brs, 2H, OH), 8.04 (s, 1H, H-2), 7.98 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-4), 7.53 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6), 7.40 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-5), 5.70, 5.66 (2s, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.29 (s, 1H, H-4), 5.10 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.39 - 4.28 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.63 (s,

2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.56 (s, 3H, Me), 2.53 (s, 3H, Me), 1.32 - 1.24 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 实施例 4 化合物 8 的制备

5 按照下述路线进行:

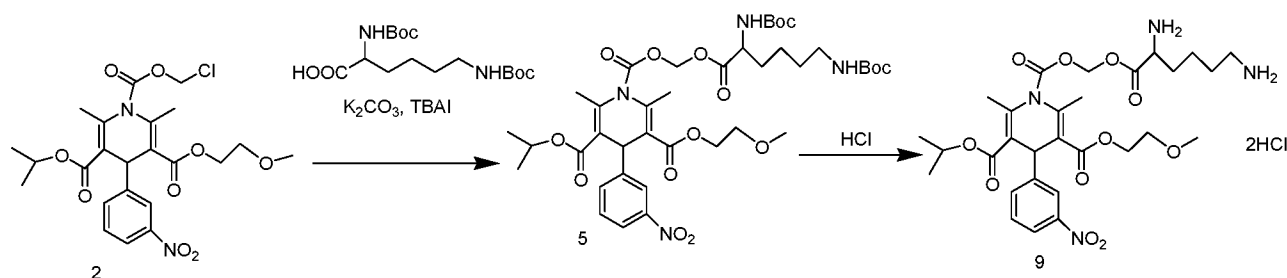


取化合物 7 (1g, 1.4mmol) 溶于乙醇 7mL, 40℃滴加 1.5eq 赖氨酸水溶液 0.7mL, 0.5h 后加入乙醇 14mL, 降温 0℃, 过夜, 过滤得 633mg 白色固体, 即为化合物 8, 收率 63%。

10 室温下, 该化合物 8 在水中的溶解度为 105mg/mL。取部分化合物 8 样品与大鼠抗凝血浆混匀, 37℃下孵育, 于不同的时间点以乙腈提取药物进行 HPLC 分析, 测定得到该化合物 8 在血中转化成尼莫地平的半衰期约为 1.5 小时。

#### 实施例 5 化合物 9 的制备

按照下述路线进行:



15

##### (1) 化合物 5 的制备

取碳酸钾 (276mg, 2mmol), TBAI (73mg, 0.2mol), 化合物 2 (449mg, 1.3eq) 于反应瓶, 加入 1,4-dioxane 6mL, 室温搅拌 0.5h, 加入 Boc 保护的赖氨酸 (510mg, 1mmol), 90℃ 反应 3h, TLC 检测反应完全, 冷却至室温, EA 萃取, 饱和 NaCl 洗一次, 干燥过滤, 浓缩, 柱层析, PE: EA=3:1, 得到 680mg 黄色油状物, 即为化合物 5, 收率 83%。

20

产物表征数据: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03(m, 2H, ArH), 7.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz, ArH), 7.40 (t, 1H, ArH), 5.87 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.29 (s, 1H, H-4), 5.09 (m, 2H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, H-1<sub>lys</sub>), 4.60 (s, 1H, NH), 4.39-4.26 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>, NH), 3.63 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.36 (s, 1H, OMe), 3.08 (2H, H-4<sub>lys</sub>), 2.51 (2s, 6H, Me), 1.64-1.23 (m, 30H, 3CH<sub>2</sub>, 2Boc, 2Me)。

25

##### (2) 化合物 9 的制备

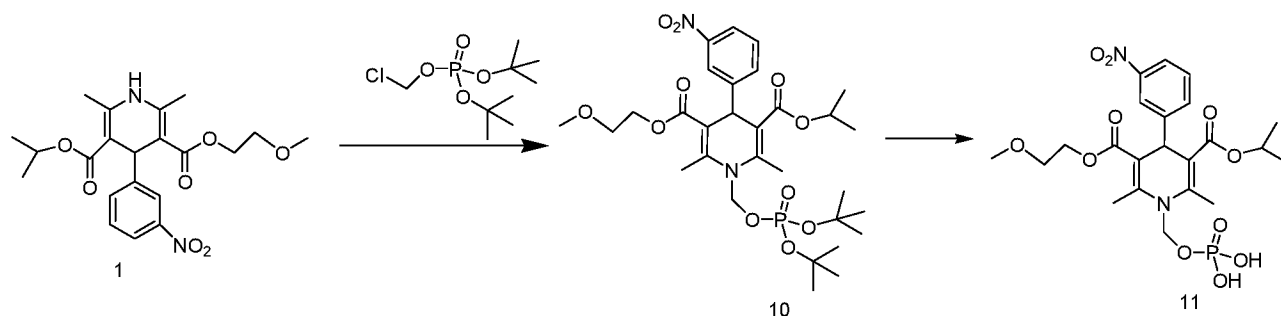
取化合物 5 (820mg, 1.0mmol) 溶于 EA 4mL, 加入 1mL 盐酸, 室温反应两小时, 反应完全, 蒸干溶剂, 加乙醚有白色沉淀, 过滤得到 630mg 白色固体, 即为化合物 9, 收率 82%。

产物表征数据:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.75 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.12 (d, 1H, ArH), 8.02 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.90 (s, 1H, ArH), 7.62 (t, 1H, ArH), 7.53 (d, 1H, ArH), 5.88 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.23 (s, 1H, H-4), 5.00 (s, 1H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.30 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.08 (s, 1H, H-1 $_{\text{lys}}$ ), 3.57 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.25 (s, 1H, OMe), 2.73 (2H, H-4 $_{\text{lys}}$ ), 2.50 (2s, 6H, Me), 1.84-1.64 (m, 6H, 3 $\text{CH}_2$ ), 1.48 (m, 6H, 2Me).

室温下, 该化合物 9 在水中的溶解度为 230mg/mL。取部分化合物 9 样品与大鼠抗凝血浆混匀, 37°C 下孵育, 于不同的时间点以乙腈提取药物进行 HPLC 分析, 测定得到该化合物 9 在血中转化成尼莫地平半衰期约为 2.5 小时。

### 实施例 6 化合物 11 的制备

按照下述路线进行:



#### (1) 化合物 10 的制备

取 NaH(1g, 25mmol)加入干燥 THF 中, 氮气保护, 冰浴下滴加尼莫地平(化合物 1)的 THF 溶液(5g, 12mmol) 30mL, TBAI (0.44g, 1.2mmol) 半小时后滴加二叔丁基氯甲基磷酸酯(3.7g, 14mmol), 恢复室温反应 5h, TLC 检测反应完全后加入饱和氯化铵溶液, 后经 EtOAc 萃取饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析 PE/EA=3:1 得 4.2g 黄色油状物, 即为化合物 10, 收率 55%。

产物表征数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H, H-2), 8.03 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-4), 7.54 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6), 7.41 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-5), 5.29 (s, 1H, H-4), 5.39 (s, 2H), 5.09 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.37 - 4.11 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.63 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.56 (s, 3H, Me), 2.53 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 18H, tBu), 1.32 - 1.24 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

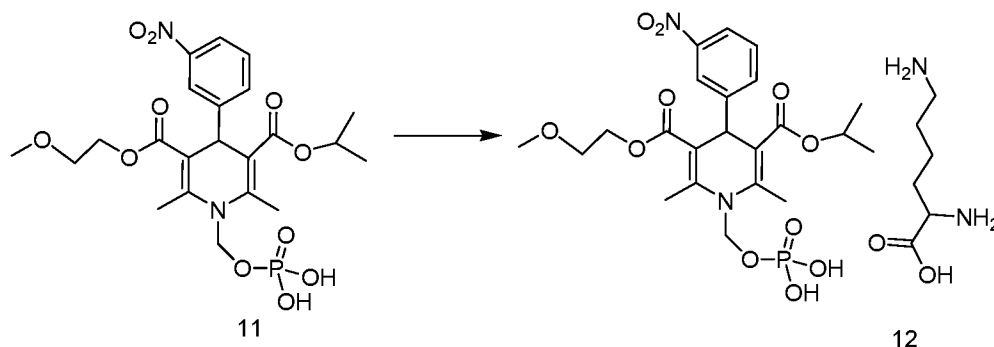
#### (2) 化合物 11 的制备

冰浴下将化合物 10 (2g, 3.1mmol) 溶于 5% 的 TFA 的 DCM 溶液 15mL, 反应完全后减压浓缩甲苯带两次, 得 1.58g 黄色油状物, 即为化合物 11, 收率 96%。

产物表征数据:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (brs, 2H, OH), 8.03 (s, 1H, H-2), 7.97 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-4), 7.54 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6), 7.41 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-5), 5.38 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.29 (s, 1H, H-4), 5.10 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.39 - 4.28 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.63 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.56 (s, 3H, Me), 2.53 (s, 3H, Me), 1.32 - 1.24 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

### 实施例 7 化合物 12 的制备

按照下述路线进行:

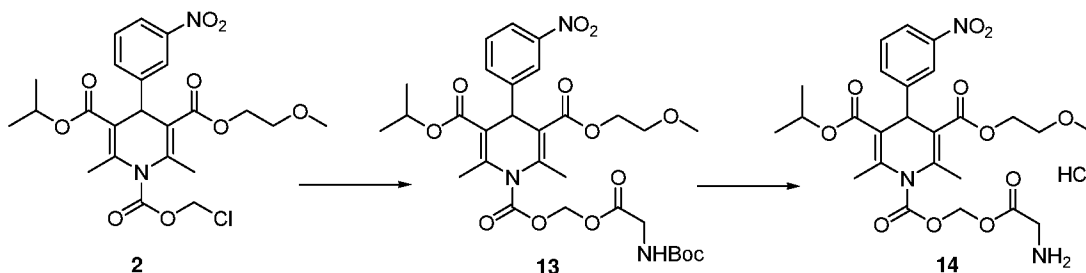


5 取化合物 11 (1g, 1.4mmol) 溶于乙醇 7mL, 40°C 滴加 1.5eq 赖氨酸水溶液 0.7mL, 0.5h 后加入乙醇 14mL, 降温 0°C, 过夜, 过滤得 533mg 白色固体, 即为 12, 收率 56%。

室温下, 该化合物 12 在水中的溶解度为 80mg/mL。取部分化合物 12 样品与大鼠抗凝血浆混匀, 37°C 下孵育, 于不同的时间点以乙腈提取药物进行 HPLC 分析, 测定得到该化合物 12 在血中转化成尼莫地平的半衰期小于 30 min。

10

### 实施例 8 化合物 14 的制备



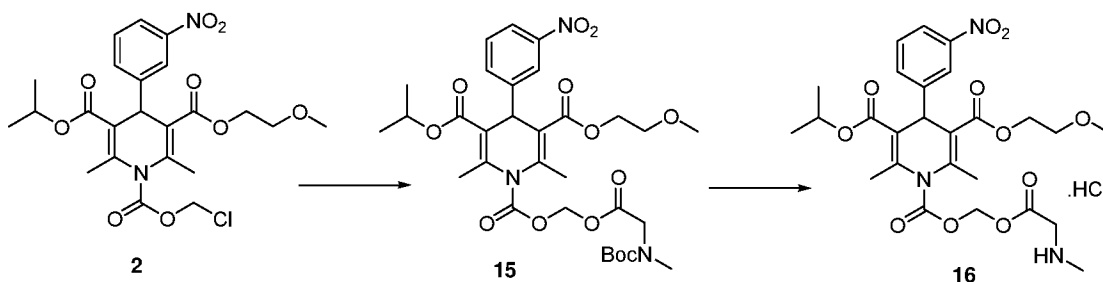
15 将化合物 2 (1.0 g, 1.96 mmol) 加到 N-BOC-甘氨酸钾 (0.52 g, 2.45 mmol)、TBAI (144 mg, 0.39 mmol) 和 8 mL 二氧六环中, 55-60°C 搅拌 5 小时, 反应液旋蒸减压浓缩, 浓缩物加乙酸乙酯 (40 mL 溶解), 水洗 (15 ml × 3), 饱和氯化钠洗涤 (15 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 3:1) 得到中间体 13 (1.24 g), 收率 97.6%, 为淡黄色糖浆状物。

产物表征数据: ESI-MS, C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub> (649.2), found 672.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

20 将化合物 13 (1.12 g) 溶于乙酸乙酯 (4 mL), 加入 HCl 的二氧六环溶液 (5.2 mol/L, 6 mL), 室温搅拌 5 小时, 反应液减压浓缩, 浓缩物加乙腈旋带残留氯化氢, 加 20 ml 异丙醚搅拌过夜, 异丙醚倒掉, 固体加 15 ml 氯仿溶解, 过滤, 滤液旋干得到化合物 14 (0.64 g), 收率 64%, 为淡棕色固体。

25 产物表征数据: ESI-MS: C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (549.2) found 550.2 [M+H]<sup>+</sup>。HNMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67(brs, 2H), 7.99-7.96(m, 2H), 7.59(m, 1H), 7.40-7.36(m, 1H), 5.92(s, 2H), 5.55(brs, 1H), 5.52(s, 1H), 5.10-5.05(m, 1H), 4.35-4.26(m, 2H), 4.08(s, 2H), 3.61(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.51(s, 3H), 1.29(d, J=6.2Hz, 3H)。

### 实施例 9 化合物 16 的制备



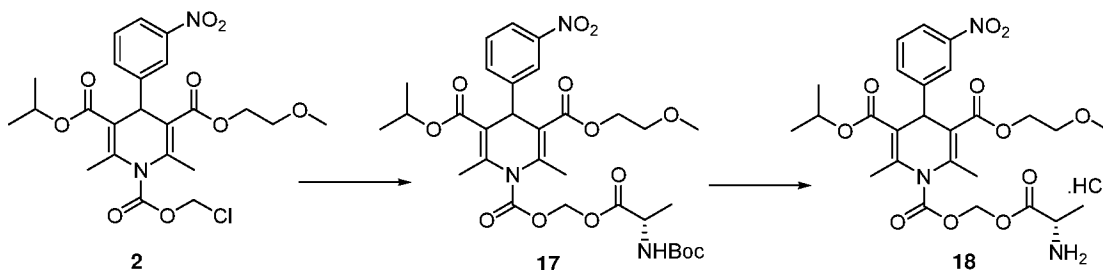
将化合物 2 (1.0 g, 1.96 mmol) 加到 N-BOC-肌氨酸钾 (0.56 g, 2.45 mmol)、TBAI (144 mg, 0.39 mmol) 和 8 mL 二氧六环中, 55-60°C 搅拌反应过夜, 反应液旋蒸减压浓缩, 浓缩物加乙酸乙酯 (30 mL 溶解), 水洗 (15 ml×2), 饱和氯化钠洗涤 (15 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到中间体 15 (1.24 g), 收率 95.3%, 为淡棕色糖浆状物。

产物表征数据: ESI-MS,  $C_{31}H_{41}N_3O_{13}$  (663.2), found 564.1 [M-Boc+H]<sup>+</sup>。

将化合物 15 (1.09 g) 溶于乙酸乙酯 (4 mL), 加入 HCl 的二氧六环溶液 (5.2 mol/L, 6 mL), 室温搅拌 2 小时, 反应液减压浓缩, 浓缩物加乙腈旋带残留氯化氢, 加 20 ml 异丙醚搅拌过夜, 异丙醚倒掉, 固体加 15 ml 氯仿溶解, 过滤, 滤液旋干得到化合物 16 (0.65 g), 收率 66.0%, 为淡棕色固体。

产物表征数据: ESI-MS,  $C_{26}H_{33}N_3O_{11}$  (563.2), found 564.1 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.06 (brs, 1H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.93 (t, J=1.75 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.95, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

### 实施例 10 化合物 18 的制备



将化合物 2 (1.0 g, 1.96 mmol) 加到 BOC-L-丙氨酸钾 (0.56 g, 2.45 mmol)、TBAI (144 mg, 0.39 mmol) 和 8 mL 二氧六环中, 55-60°C 搅拌反应 4 小时, 反应液旋蒸减压浓缩, 浓缩物加乙酸乙酯 (30 mL 溶解), 水洗 (15 ml×2), 饱和氯化钠洗涤 (15 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到中间体 17 (1.25 g), 收率 96.1%, 为淡棕色糖浆状物。

产物表征数据: ESI-MS,  $C_{31}H_{41}N_3O_{13}$  (663.2), found 686.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

将化合物 17 (1.15 g) 溶于乙酸乙酯 (6 mL), 加入 HCl 的二氧六环溶液 (5.2 mol/L, 6 mL), 室温搅拌 2 小时, 反应液减压浓缩, 浓缩物加乙腈旋带残留氯化氢, 加 15 ml 异丙

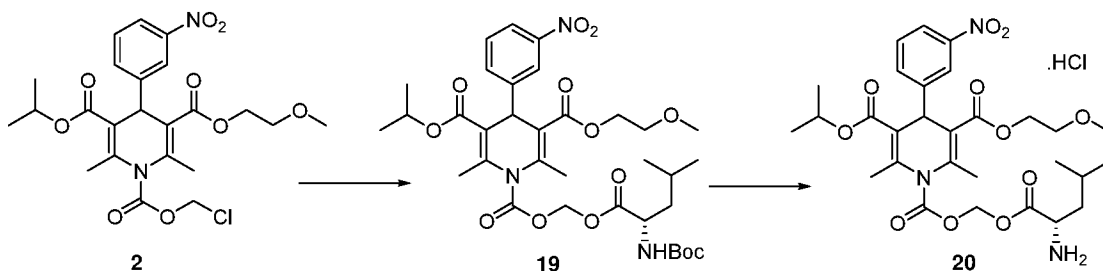


醚 50℃ 搅拌 5 分钟，异丙醚倒掉，再加 15 ml 异丙醚 50℃ 搅拌 5 分钟，异丙醚倒掉，固体加，20 ml 氯仿溶解，过滤，滤液旋干得到化合物 18 (0.61 g)，收率 58.7%，为淡棕色固体。

产物表征数据：ESI-MS,  $C_{26}H_{33}N_3O_{11}$ (563.2), found 564.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500MHz)  $\delta$  8.85 (brs, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.97(s, 1H), 7.59(d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H), 5.97 (dd,  $J=5.8, 1.0$  Hz, 1H), 5.87 (dd,  $J=5.8, 1.0$  Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.351 (s, 1.5H), 3.349 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.53 (s, 1.5H), 2.53 (s, 1.5H), 2.51 (s, 1.5H), 1.71 (d,  $J=7.2$ Hz, 3H), 1.30 (d,  $J=6.3$ Hz, 3H), 1.26 (m, 3H)。

10

### 实施例 11 化合物 20 的制备



将化合物 2 (1.0 g, 1.96 mmol) 加到 BOC-L-亮氨酸钾 (605 mg, 2.45 mmol)、TBAI (144 mg, 0.39 mmol) 和 8 mL 二氧六环中，55-60℃ 搅拌反应过夜，反应液旋蒸减压浓缩，浓缩物加乙酸乙酯 (30 mL 溶解)，水洗 (15 ml $\times$ 2)，饱和氯化钠洗涤 (15 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到中间体 19 (1.5 g)，粗品收率 108.7%，为淡棕色糖浆状物。

15

产物表征数据：ESI-MS,  $C_{34}H_{47}N_3O_{13}$ (705.3), found 728.3  $[M+Na]^+$ 。

将化合物 19 (1.35g) 溶于 THF (10 mL)，加入 HCl 的二氧六环溶液 (5.2 mol/L, 5 mL)，室温搅拌 4 小时，反应液减压浓缩，浓缩物加乙腈旋带残留氯化氢，浓缩物加 15 ml 异丙醚室温搅拌过夜，固体加 10 ml 氯仿溶解，过滤，滤液旋干得到化合物 20 (1.0 g)，收率 81.3%，为淡棕色固体。

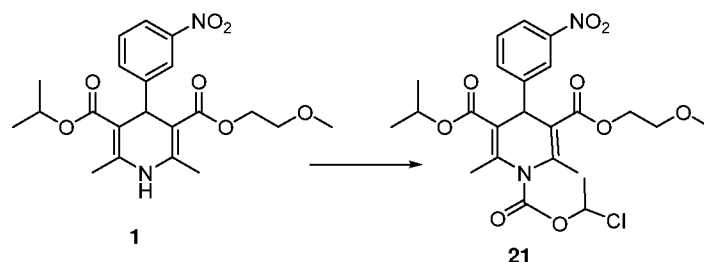
20

产物表征数据：ESI-MS,  $C_{29}H_{39}N_3O_{11}$ (605.2), found 606.2  $[M+Na]^+$ 。 $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.94 (brs, 2H) 8.02-7.98(m, 2H), 7.58 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41 (t,  $J=7.9$ Hz, 1H), 5.97(d,  $J=5.9$  Hz, 1H), 5.85 (d,  $J=5.9$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 2.54 (d,  $J=1.4$  Hz, 3H), 2.52 (d,  $J=2.15$ Hz, 3H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.30 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 1.26 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 0.98-0.94 (m, 6H)。

25

### 实施例 12 化合物 21 的制备

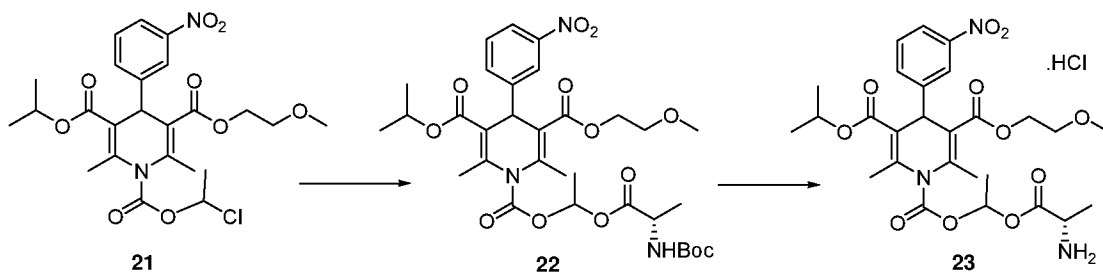
30



0°C, 将 NaH(60%) (0.76 g, 19.0 mmol) 加到尼莫地平(1) (4.5 g, 10.76 mmol) 的四氢呋喃 (17 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟, 降温至 -40°C, 滴加氯甲酸-1-氯乙酯 (2.07g, 14.48 mmol), 滴加完毕后, -40°C 搅拌 20 分钟, 自然升温至常温, 反应过夜。反应液减压浓缩, 浓缩液加 60 mL 乙酸乙酯溶解, 依次用饱和碳酸氢钠 (20 mL×2), 饱和氯化钠洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱层析 (PE/EA 5: 1) 得到化合物 21(2.97 g), 收率 52.7%, 为淡黄色糖浆状物。

产物表征数据: ESI-MS,  $C_{24}H_{29}ClN_2O_9$  (524.1), found 525.1[M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05(dd, *J*=3.8, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.38 (t, *J*= 8.0Hz, 1H), 6.53 (q, *J*=5.8Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.38(m, 1H), 4.31(m, 1H), 3.63(m, 2H), 3.37(s, 1.5H), 3.36(s, 1.5H), 2.59(s, 1.5H), 2.57(s, 1.5H), 2.568(s, 1.5H), 2.55(s, 1.5H), 1.83(d, *J*=5.8Hz, 1.5H), 1.82(d, *J*=5.8Hz, 1.5H), 1.32(d, *J*=6.3Hz, 1.5H), 1.317(d, *J*=6.3Hz, 1.5H), 1.30(d, *J*=6.3Hz, 1.5H), 1.26 (d, *J*=6.3Hz, 1.5H)。

### 实施例 13 化合物 23 的制备



将化合物 21 (1.0 g, 1.9 mmol) 加到 BOC-L-丙氨酸钾 (540 mg, 2.38 mmol)、TBAI (140 mg, 0.38 mmol) 和 8 mL 二氧六环中, 55-60°C 搅拌反应 4 小时, 反应液旋蒸减压浓缩, 浓缩物经硅胶柱层析 (PE/EA 5:1) 得到中间体 22 (0.78 g), 收率 60.5%, 为无色糖浆状物。

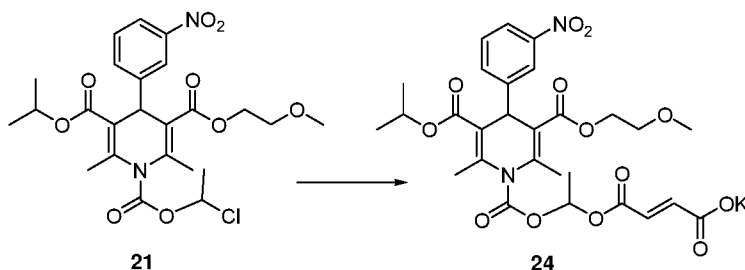
产物表征数据: ESI-MS,  $C_{32}H_{43}N_3O_{13}$  (677.2), found 700.2[M+Na]<sup>+</sup>。

将化合物 22 (0.62 g) 溶于乙酸乙酯 (4 mL), 加入 HCl 的二氧六环溶液 (5.2 mol/L, 4 mL), 室温搅拌 6 小时, 反应液减压浓缩, 浓缩物加乙腈 (10 mL) 旋带残留氯化氢。浓缩物加 1.5 mL THF 溶解, 加异丙醚 20 mL 沉淀, 倾倒除去上清液, 固体再用 THF/异丙醚处理 3 次。所得沉淀物加 10 ml 氯仿溶解, 过滤, 滤液旋干得到化合物 23 (0.416 g), 收率 74.3%, 为类白色泡沫状固体。

产物表征数据: ESI-MS,  $C_{27}H_{35}N_3O_{11}$  (577.2), found 578.2[M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ 8.80(s, 2H), 8.03(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.41(m, 1H), 6.90(m, 1H), 5.30(s, 0.5H),

5.29(s, 0.5H), 5.10 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 2.55-2.47(m, 6H), 1.71 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1.5H), 1.60 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1.5H), 1.53 (m, 3H), 1.29 (m, 6H)。

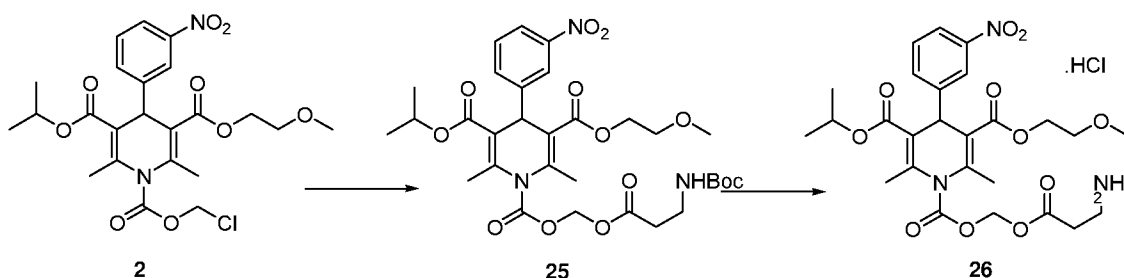
#### 5 实施例 14 化合物 24 的制备



将化合物 21 (0.8 g, 1.52 mmol) 加到富马酸 (212 mg, 1.82 mmol)、DIPEA(234 mg, 1.82 mmol), TBAI (140 mg, 0.38 mmol) 和 8 mL 乙腈中, 55-60°C 搅拌反应过夜, 反应液旋蒸减压浓缩, 浓缩物加乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 0.5 mol/L 盐酸洗涤 (6 ml×2), 饱和氯化钠洗涤 (18 mL×5), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩溶于甲醇 (10 mL), 加入 KOH 的甲醇溶液 (40 mg 溶于 5 mL 甲醇) 调 pH 值至 7.0 左右。溶液旋干, 浓缩物加 1.5 ml THF 溶解, 加异丙醚 20 mL 沉淀, 倾倒除去上清液, 固体再用 THF/异丙醚处理 3 次。所得沉淀物加 10 ml 氯仿溶解, 过滤, 滤液旋干得到化合物 24 (0.310 g), 收率 31.7%, 为淡棕色固体。

15 产物表征数据: ESI-MS,  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{KN}_2\text{O}_{13}$  (642.1), found 603.2[M-K]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz)  $\delta$  8.00 (m, 2H), 7.52 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.37 (td,  $J=7.8, 1.9\text{ Hz}$ , 1H), 6.85 (dd,  $J=15.8, 2.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.79(q,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.40 (dd,  $J=15.8, 1.9\text{ Hz}$ , 1H), 5.27 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.33 (s, 1.5H), 3.31 (s, 1.5H), 2.51 (s, 1.5H), 2.50 (s, 1.5H), 2.44 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 1.40 (m, 3H), 1.27 (m, 6H)。

#### 实施例 15 化合物 26 的制备



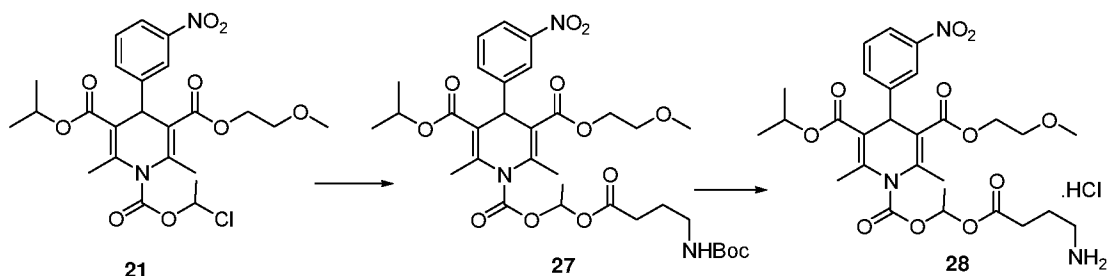
25 将化合物 2 (1.0 g, 1.96 mmol) 加到 BOC- $\beta$ -丙氨酸钾 (0.56 g, 2.45 mmol)、TBAI (144 mg, 0.39 mmol) 和 8 mL 二氧六环中, 55-60°C 搅拌反应过夜, 反应液旋蒸减压浓缩, 浓缩物加乙酸乙酯 (35 mL 溶解), 水洗 (15 ml×2), 饱和氯化钠洗涤 (15 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到中间体 25 (1.36 g), 粗品收率 104.6%, 为淡棕色糖浆状物。

产物表征数据: ESI-MS,  $C_{31}H_{41}N_3O_{13}$ (663.2), found 564.2[M-Boc+H]<sup>+</sup>。

将化合物 25 (1.24 g) 溶于乙酸乙酯 (4 mL), 加入 HCl 的二氧六环溶液 (5.2 mol/L, 6 mL), 室温搅拌 2 小时, 反应液减压浓缩, 浓缩物加 15 mL 乙腈旋带残留氯化氢, 加 20 ml 异丙醚搅拌过夜, 异丙醚倒掉, 固体加 15 ml 氯仿溶解, 过滤, 滤液旋干得到化合物 26 (0.72 g), 收率 64.3%, 为淡棕色固体。

产物表征数据: ESI-MS,  $C_{26}H_{33}N_3O_{11}$ (563.2), found 564.1 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ 8.25(brs, 2H), 8.02(m, 1H), 7.97(s, 1H), 7.59(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.40(t, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.84(s, 2H), 5.28(s, 1H), 5.09(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.28(m, 1H), 3.61(m, 2H), 3.38(m, 2H), 3.35(s, 3H), 3.00(t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.53(s, 3H), 2.51(s, 3H), 1.29(d, *J*=6.3Hz, 3H), 1.25(d, *J*=6.3Hz, 3H)。

### 实施例 16 化合物 28 的制备



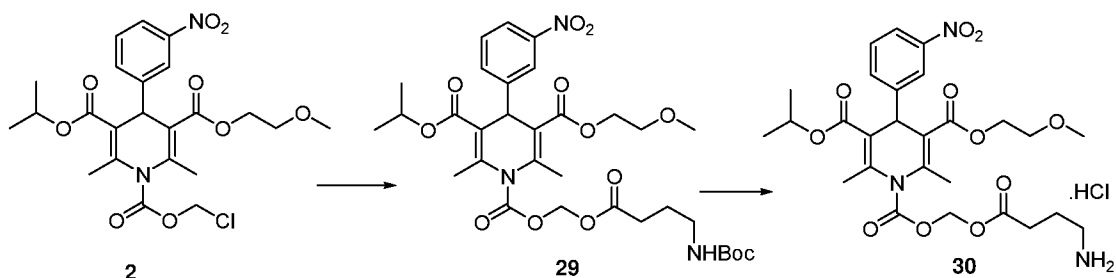
将化合物 21 (0.50 g, 0.95 mmol) 加到 BOC- $\gamma$ -氨基丁酸钾 (0.287 g, 1.19 mmol)、TBAI (70 mg, 0.19 mmol) 和 10 mL 二氧六环中, 60°C 搅拌反应 8 小时。反应液旋蒸减压浓缩, 浓缩物加乙酸乙酯 (35 mL 溶解), 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗 (10 ml×3), 饱和氯化钠洗涤 (10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到中间体 27 (700 mg), 粗品收率 106.2%, 为淡棕色糖浆状物。

产物表征数据: ESI-MS,  $C_{33}H_{45}N_3O_{13}$  (691.3), found 592.1 [M+Cl]<sup>-</sup>。

向化合物 27 (700 mg) 加入 HCl 的二氧六环溶液 (5.2 mol/L, 8 mL), 室温搅拌 5 小时。反应液减压浓缩, 浓缩物加乙腈 (1.5 mL) 溶解, 15 ml 异丙醚沉淀, 上清液倒掉, 沉淀用乙腈溶解, 异丙醚沉淀, 重复操作 5 次, 沉淀减压干燥得到化合物 28 (90 mg), 收率 15.1%, 为淡棕色固体。

产物表征数据: ESI-MS,  $C_{28}H_{37}N_3O_{11}$  (591.1), found 592.1 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 8.25 (brs, 2H), 8.05(m, 2H), 7.55 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.41(t, *J*=7.8Hz, 1H), 6.81(q, *J*=5.2Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.37(m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.363 (s, 1.5H), 3.357 (s, 1.5H), 3.11 (m, 2H), 2.56 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.51 (s, 1.5H), 2.48 (s, 1.5H), 2.47 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.47 (d, *J*=5.3Hz, 3H), 1.31 (d, *J*=6.2Hz, 3H), 1.27 (m, 3H)。

### 实施例 17 化合物 30 的制备



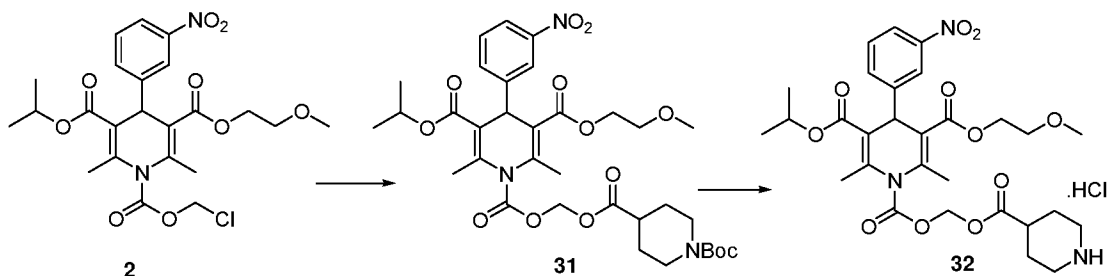
将化合物 2 (0.50 g, 0.98 mmol) 加到 BOC- $\gamma$ -氨基丁酸钾 (0.301 g, 1.25 mmol)、TBAI (74 mg, 0.2 mmol) 和 10 mL 二氧六环中, 60°C 搅拌反应过夜, 反应液旋蒸减压浓缩, 浓缩物加乙酸乙酯 (35 mL 溶解), 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗 (10 mL $\times$ 3), 饱和氯化钠洗涤 (10 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到中间体 29 (730 mg), 粗品收率 112.3%, 为淡棕色糖浆状物。

产物表征数据: ESI-MS, C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub> (677.3), found 712.2 [M+Cl]<sup>-</sup>。

将化合物 29 (720 mg) 溶于四氢呋喃 (6 mL), 加入 HCl 的二氧六环溶液 (5.2 mol/L, 6 mL), 室温搅拌 3 小时。反应液减压浓缩, 浓缩物加 15 mL 乙腈溶解、过滤, 滤液旋干, 浓缩物加四氢呋喃 (1.5 mL) 溶解, 20 ml 异丙醚沉淀, 异丙醚倒掉, 沉淀用四氢呋喃溶解, 异丙醚沉淀, 重复操作 5 次, 沉淀减压干燥得到化合物 30 (0.300 g), 收率 64.3%, 为淡黄色固体。

产物表征数据: ESI-MS, C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (577.2), found 578.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  8.19 (brs, 2H), 8.01 (m, 2H), 7.59 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.57 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.13 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.30 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H), 1.26 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H)。

### 实施例 18 化合物 32 的制备



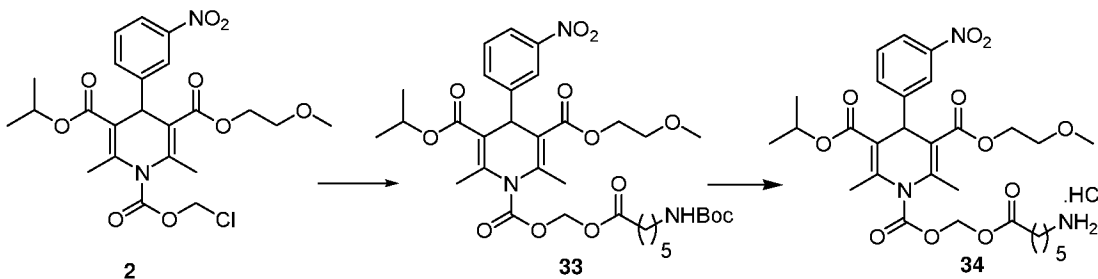
将化合物 2 (0.50 g, 0.98 mmol) 加到 BOC-4-哌啶甲酸钾 (0.334 g, 1.25 mmol)、TBAI (74 mg, 0.2 mmol) 和 10 mL 二氧六环中, 60°C 搅拌反应过夜, 反应液旋蒸减压浓缩, 浓缩物加乙酸乙酯 (40 mL 溶解), 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗 (15 mL $\times$ 3), 饱和氯化钠洗涤 (15 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到中间体 31 (750 mg), 粗品收率 109.0%, 为淡棕色糖浆状物。

向化合物 31 (750 mg) 加入 HCl 的二氧六环溶液 (5.2 mol/L, 8 mL), 室温搅拌 4 小时。反应液减压浓缩, 浓缩物加乙腈 (1.5 mL) 溶解, 20 ml 异丙醚沉淀, 上清液倒掉, 沉淀用乙腈溶解, 异丙醚沉淀, 重复操作 5 次, 沉淀减压干燥得到化合物 32 (0.320 g), 收率

54.3%，为淡棕色固体。

产物表征数据：ESI-MS,  $C_{29}H_{37}N_3O_{11}$  (603.2), found 604.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz)  $\delta$  9.66 (brs, 1H), 9.44 (brs, 1H), 8.04(m, 1H), 7.97 (t,  $J=1.92$ Hz, 1H), 7.63 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.41(t,  $J=7.9$ Hz, 1H), 5.82(s, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.38(m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.31 (d,  $J=6.2$ Hz, 3H), 1.27 (d,  $J=6.3$ Hz, 3H)

### 实施例 19 化合物 34 的制备



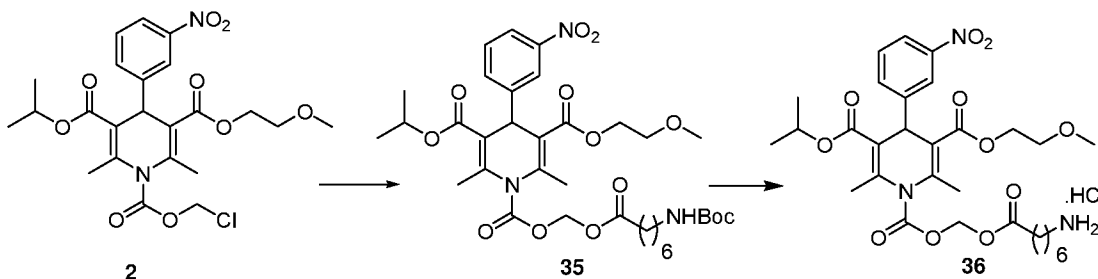
10 将化合物 2 (0.50 g, 0.98 mmol) 加到 BOC-6-氨基己酸钾 (0.337 g, 1.25 mmol)、TBAI (74 mg, 0.2 mmol) 和 10 mL 二氧六环中, 60°C 搅拌反应 8 小时。旋蒸除去溶剂, 浓缩物加乙酸乙酯 (40 mL 溶解), 饱和  $NaHCO_3$  洗 (10 mL $\times$ 3), 饱和氯化钠洗涤 (10 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到中间体 33 (670 mg), 粗品收率 97.0%, 为淡棕色糖浆状物。

15 产物表征数据: ESI-MS,  $C_{34}H_{47}N_3O_{13}$  (705.3), found 740.3  $[M+Cl]^-$ 。

向化合物 33 (665 mg) 加入 HCl 的二氧六环溶液 (5.2 mol/L, 8 mL), 室温搅拌 4 小时。反应液减压浓缩, 然后加乙腈 (10 mL) 旋带两次残留的 HCl, 浓缩物加乙腈 (1.5 mL) 溶解, 异丙醚 (20 ml) 沉淀, 上清液倒掉, 沉淀用乙腈溶解, 异丙醚沉淀, 重复操作 5 次, 沉淀加乙腈 (2 mL) 溶解, 过滤, 浓缩得到化合物 34 (0.16 g), 收率 27.0%, 为淡棕色固体。

20 产物表征数据: ESI-MS,  $C_{29}H_{39}N_3O_{11}$  (605.3), found 606.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz)  $\delta$  8.23 (brs, 2H), 8.04(m, 2H), 7.58 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.40 (t,  $J=7.7$ Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.63 (t,  $J=4.6$ Hz 2H), 3.36 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (t,  $J=7.2$ Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.31 (d,  $J=6.2$ Hz, 3H), 1.27 (d,  $J=6.3$ Hz, 3H)。

### 实施例 20 化合物 36 的制备



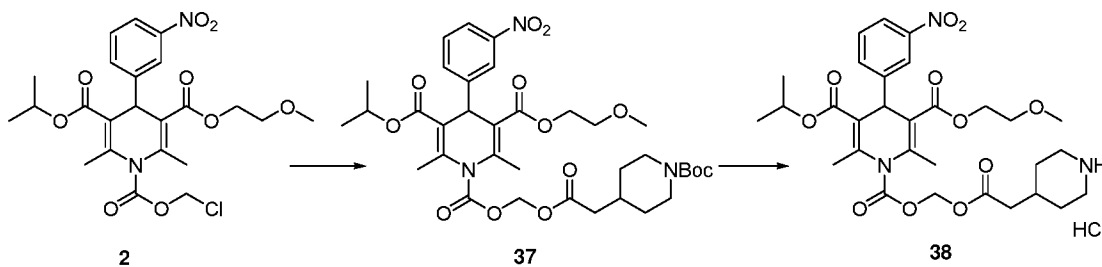
将化合物 2 (0.50 g, 0.98 mmol) 加到 BOC-7-氨基庚酸钾 (0.354 g, 1.25 mmol)、TBAI (74 mg, 0.2 mmol) 和 10 mL 二氧六环中, 60°C 搅拌反应 8 小时。旋蒸除去溶剂, 浓缩物加乙酸乙酯 (40 mL 溶解), 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗 (10 mL×3), 饱和氯化钠洗涤 (10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到中间体 35 (710 mg), 粗品收率 100.0%, 为淡棕色糖浆状物。

产物表征数据: ESI-MS, C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub> (719.3), found 736.4 [M + OH]<sup>-</sup>。

向化合物 35 (705mg) 加入 HCl 的二氧六环溶液 (5.2 mol/L, 8 mL), 室温搅拌 5 小时。反应液减压浓缩, 然后加乙腈(10 mL)旋带两次残留的 HCl, 浓缩物加乙腈 (1.5 mL) 溶解, 异丙醚 (20 mL) 沉淀, 上清液倒掉, 沉淀用乙腈溶解, 异丙醚沉淀, 重复操作 5 次, 沉淀加乙腈 (2 mL) 溶解, 过滤, 浓缩得到化合物 36 (0.329 g), 收率 54.3%, 为淡棕色固体。

产物表征数据: ESI-MS, C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (619.3), found 620.1 [M + H]<sup>+</sup>。HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 8.22 (brs, 2H), 8.04(m, 2H), 7.58 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.7Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.63 (t, J=4.8Hz 2H), 3.36 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.31 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.27 (d, J=6.3Hz, 3H)。

### 实施例 21 化合物 38 的制备



将化合物 2 (0.50 g, 0.98 mmol) 加到 BOC-4-哌啶乙酸钾 (0.352 g, 1.25 mmol)、TBAI (74 mg, 0.2 mmol) 和 10 mL 二氧六环中, 60°C 搅拌反应 7 小时。旋蒸除去溶剂, 浓缩物加乙酸乙酯 (40 mL 溶解), 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗 (10 mL×3), 饱和氯化钠洗涤 (10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到中间体 37 (785 mg), 粗品收率 111.8%, 为淡棕色糖浆状物。

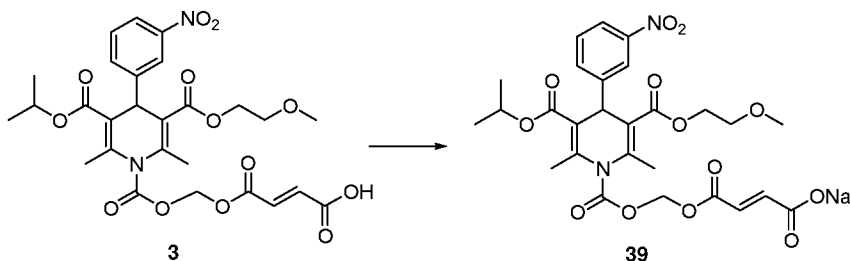
产物表征数据: ESI-MS, C<sub>35</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub> (717.3), found 618.1 [M-Boc + H]<sup>+</sup>。

向化合物 37 (780 mg) 加入 HCl 的二氧六环溶液 (5.2 mol/L, 8 mL), 室温搅拌 5 小时。反应液减压浓缩, 然后加乙腈(10 mL)旋带两次残留的 HCl, 浓缩物加乙腈 (1.5 mL) 溶解, 异丙醚 (20 mL) 沉淀, 上清液倒掉, 沉淀用乙腈溶解, 异丙醚沉淀, 重复操作 5 次, 沉淀加乙腈 (2 mL) 溶解, 过滤, 浓缩得到化合物 38 (0.500 g), 收率 78.1%, 为淡棕色固体。

产物表征数据: ESI-MS, C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (617.3), found 618.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 9.61 (brs, 2H), 8.04(m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.60 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.7Hz,

1H), 5.80 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.27 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.31 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H), 1.27 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 3H)。

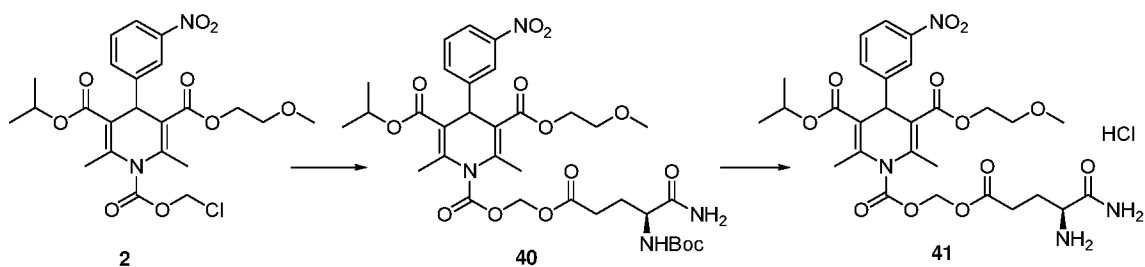
### 5 实施例 22 化合物 39 的制备



取化合物 3 (350 mg) 溶于 5 mL 甲醇, 用 0.5 mol/L 的氢氧化钠甲醇溶液小心调节 pH 值至 7.0 左右, 溶剂旋干。浓缩物加 1.5 mL THF 溶解, 加异丙醚 15 mL 沉淀, 倾倒除去上清液, 固体再用 THF/异丙醚处理 3 次。所得沉淀物加 10 mL 氯仿溶解, 过滤, 滤液旋干得到化合物 39 (0.250 g), 收率 68.9%, 为淡棕色固体。

产物表征数据:  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (m, 2H), 7.54 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (t,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.90 (d,  $J=15.8\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (q,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H), 5.77 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H), 5.26 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.59 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.32 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.27 (d,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 3H), 1.23 (d,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 3H)。

### 实施例 23 化合物 41 的制备



将化合物 2 (0.50 g, 0.98 mmol) 加到 BOC-L-异谷氨酰胺酸钾 (0.355 g, 1.25 mmol)、TBAI (74 mg, 0.2 mmol) 和 10 mL 二氧六环中, 60°C 搅拌反应过夜。旋蒸除去溶剂, 浓缩物加乙酸乙酯 (40 mL 溶解), 饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗 (15 mL $\times$ 3), 饱和氯化钠洗涤 (15 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到中间体 40 (650 mg), 粗品收率 92.2%, 为淡棕色糖浆状物。

产物表征数据: ESI-MS,  $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{14}$  (720.3), found 621.3  $[\text{M-Boc} + \text{H}]^+$ 。

向化合物 40 (630 mg) 加入 HCl 的二氧六环溶液 (5.2 mol/L, 8 mL), 室温搅拌过夜。反应液减压浓缩, 然后加乙腈 (15 mL) 旋带两次残留的 HCl, 浓缩物加乙腈 (1.5 mL) 溶解, 异丙醚 (20 mL) 沉淀, 上清液倒掉, 沉淀用乙腈溶解, 异丙醚沉淀, 重复操作 5 次, 沉淀加乙腈 (2 mL) 溶解, 过滤, 浓缩得到化合物 41 (100mg), 收率 15.6%, 为淡棕色固



体。

产物表征数据: ESI-MS,  $C_{28}H_{37}ClN_4O_{12}$  (656.2), found 621.2  $[M-Cl]^+$

## 实验例

### 5 尼莫地平衍生物在水中溶解度和血浆中释放速度

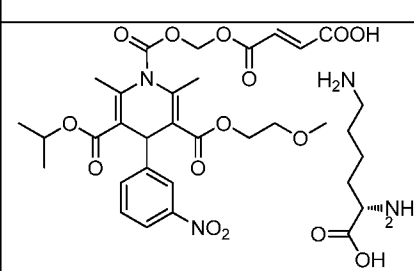
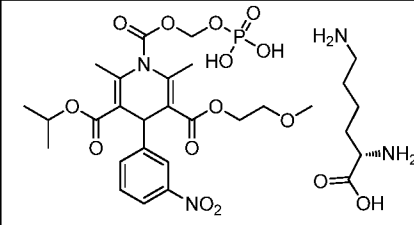
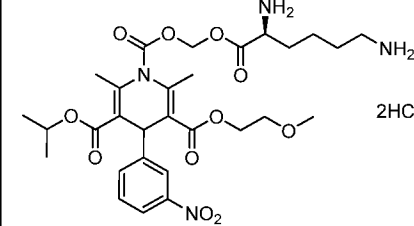
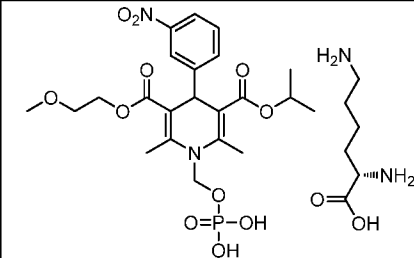
#### 1、水中溶解度

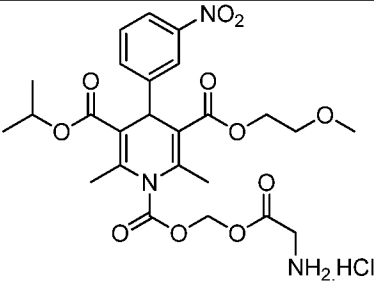
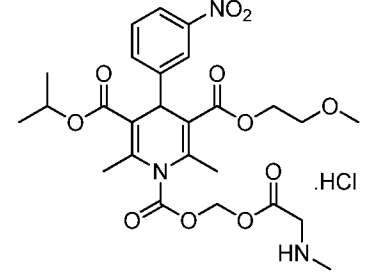
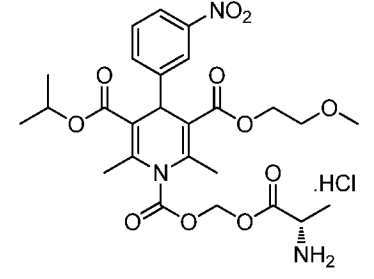
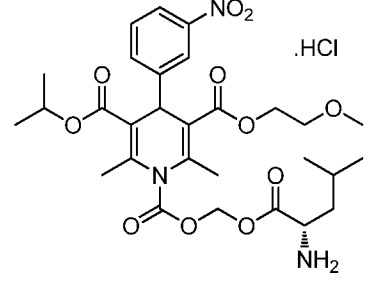
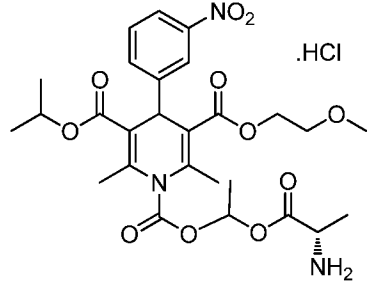
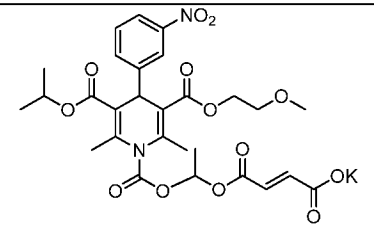
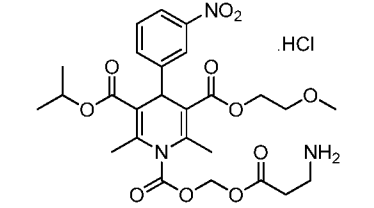
精密称取上述实施例制备得到的化合物样品适量, 用微量注射器滴加纯水, 同时振摇, 直至溶清, 记录样品量和纯水量, 换算成 mg/mL, 作为该样品的溶解度, 结果如下表所示, 并以尼莫地平原药作为参比。

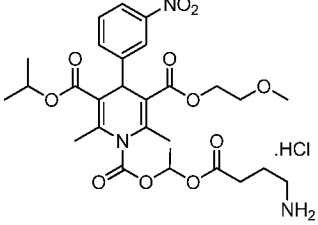
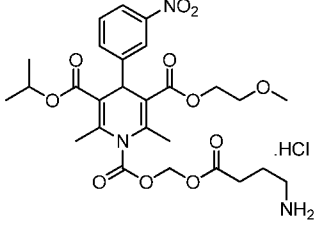
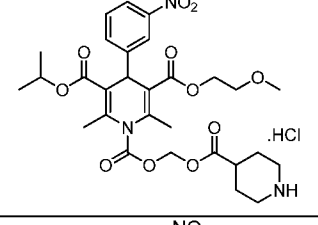
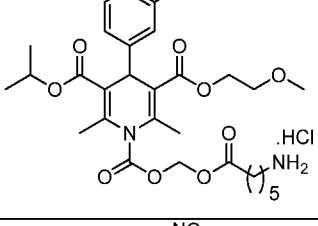
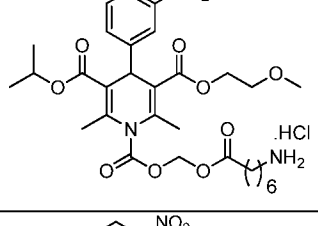
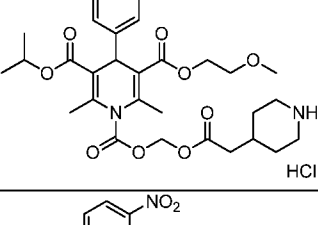
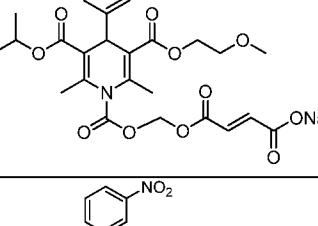
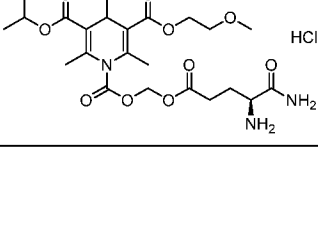
#### 10 2、血浆释放速度

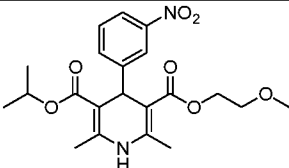
取上述实施例制备得到的化合物样品适量, 加生理盐水溶解, 配成 0.3-0.4 mg/mL 的储备液, 取储备液 20  $\mu$ L 加到提前在 37 $^{\circ}$ C 孵育 2 分钟的大鼠抗凝血浆中, 混匀, 37 $^{\circ}$ C 下孵育, 于不同的时间点取样 100 $\mu$ L, 加等量乙腈沉淀蛋白, 离心, 取上清液进行 HPLC 分析, 计算半衰期  $t_{1/2}(\text{min})$ , 结果如下表所示。

15 表 1. 尼莫地平衍生物在水中溶解度和血浆中释放速度

实施例编号	化合物编号	结构	溶解度 (mg/mL)	血浆中释放速度 $t_{1/2}(\text{min})$
2	6		> 50	约 90
4	8		> 50	< 90
5	9		> 50	约 150
7	12		> 50	< 30

8	14		> 50	< 30
9	16		> 50	< 30
10	18		> 50	< 30
11	20		> 50	< 30
13	23		> 50	< 30
14	24		> 50	< 60
15	26		> 50	< 30

16	28		> 50	< 30
17	30		> 50	< 30
18	32		> 50	< 30
19	34		> 50	< 30
20	36		> 50	< 30
21	38		> 50	< 30
22	39		> 50	< 60
23	41		> 50	< 30

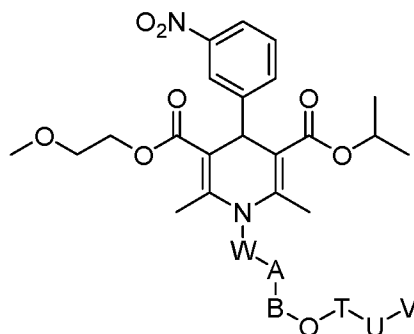
参比	尼莫地平		0.003	/
----	------	---	-------	---

从上表中可以看出，上述尼莫地平衍生物具有很好的水溶性，且其在血浆中能够迅速转化成尼莫地平。

- 5 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式，其描述较为具体和详细，但并不能因此而理解为对本发明专利范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本发明的保护范围。因此，本发明的保护范围应以所附权利要求为准。

## 权利要求书

1、具有式 I 结构特征的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐：



I

5 其中：

W 选自：C=O、C=S、SO<sub>2</sub> 或没有；

A 选自：O、S，或没有；

B 选自：C(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>)，或没有；

10 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 分别独立选自：氢、氘、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、含 R<sub>15</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、芳基、含 R<sub>15</sub> 取代的芳基，且该 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 可以互相形成 4-6 元环；

R<sub>15</sub> 选自：O、羧基、氨基；

T 选自：C=O、SO<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>R<sub>6</sub>、PO<sub>3</sub>R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、PO<sub>2</sub>R<sub>17</sub>(NHR<sub>18</sub>)、或没有；

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 分别独立选自：H、金属离子、铵离子；

R<sub>17</sub> 选自：芳基以及取代芳基，萘基以及取代萘基；

15 NHR<sub>18</sub> 选自：氨基酸基团；

U 选自：C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、含羧基的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基，C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、芳基、烯烷基、炔烷基、含氮杂环烷基、含胍基的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、含酰胺的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、2-4 肽烷基，含 R<sub>16</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、含 R<sub>15</sub> 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、含 R<sub>15</sub> 取代的芳基、含 R<sub>15</sub> 取代的烯烷基、含 R<sub>15</sub> 取代的炔烷基，或没有；

20 R<sub>16</sub> 选自：氨基，羧基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 取代烷基，C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基，C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 取代环烷基，芳基，取代芳基，含有 O, N, S 杂原子的杂环基，含有 O, N, S 杂原子的取代杂环基，含有 O, N, S 杂原子的杂芳基，含有 O, N, S 杂原子的取代杂芳基，天然氨基酸的侧链基团；

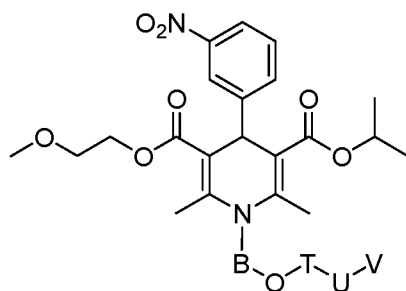
V 选自 NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>、COOR<sub>11</sub>、PO<sub>3</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、SO<sub>3</sub>R<sub>14</sub> 或没有；

25 R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub> 分别独立选自：氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、含 R<sub>15</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基，且该 R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub> 可以互相形成 4-8 元环；

R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub> 分别独立选自：H、金属阳离子或铵离子；

金属阳离子选自：钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子。

30 2、根据权利要求 1 所述的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述尼莫地平水溶性衍生物选自如下式 II 所示结构：



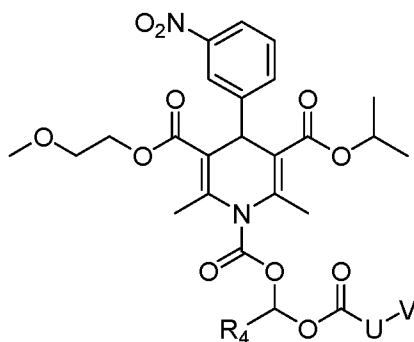
II

B 选自: C(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>);

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 分别独立选自: 氢、氘、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基。

5

3、根据权利要求 1 所述的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述尼莫地平水溶性衍生物选自如下式 III 所示结构:



III

10 R<sub>4</sub> 选自: 氢、氘、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基。

4、根据权利要求 3 所述的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,

U 选自: C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、烯烃基、含 R<sub>16</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基;

R<sub>16</sub> 选自: 氨基, 羧基;

15 V 选自: NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>、COOR<sub>11</sub>、或没有;

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub> 分别独立选自: 氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基。

5、根据权利要求 1 所述的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,

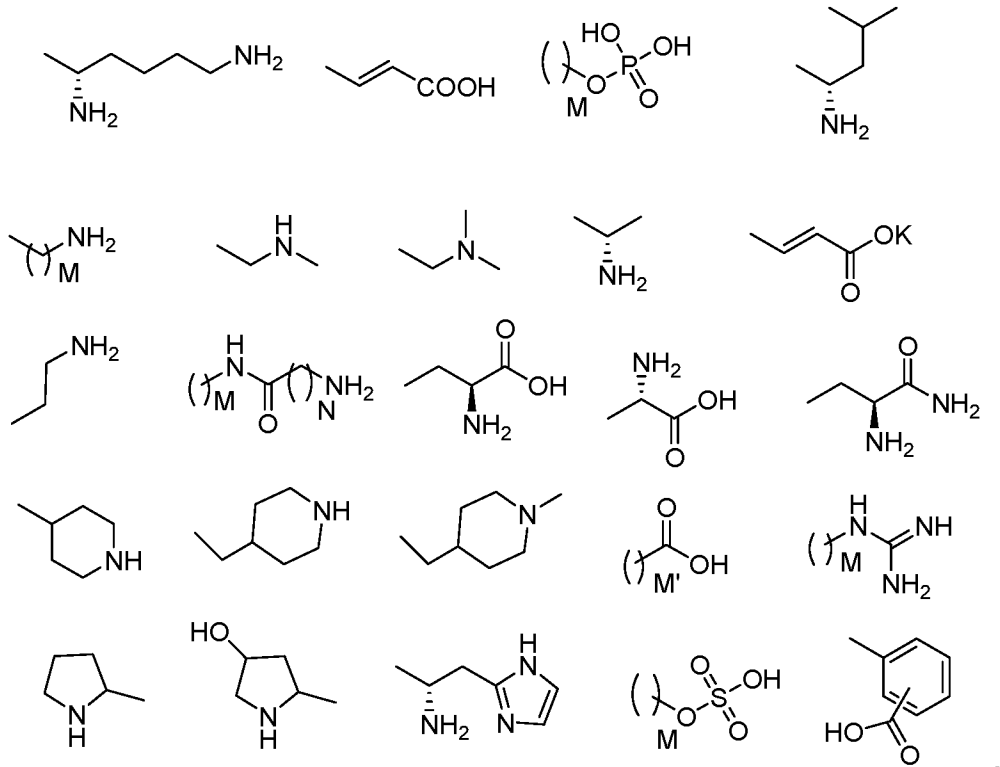
20 U 选自: C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、烯烃基、含氮杂环烷基、含胍基的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、含酰胺的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、2~4 肽烷基, 含 R<sub>16</sub> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、或没有;

R<sub>16</sub> 选自: 氨基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 取代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 取代环烷基, 芳基, 取代芳基, 含有 O, N, S 杂原子的杂环基, 含有 O, N, S 杂原子的取代杂环基, 含有 O, N, S 杂原子的杂芳基, 含有 O, N, S 杂原子的取代杂芳基, 天然氨基酸的侧链基团;

V 选自: NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>、COOR<sub>11</sub>、PO<sub>3</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、或没有;

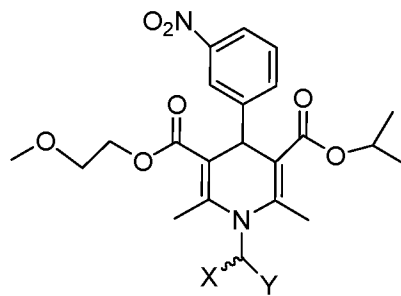
25 R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub> 分别独立选自: 氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基。

6、根据权利要求 4 所述的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于，UV 共同选自如下基团：



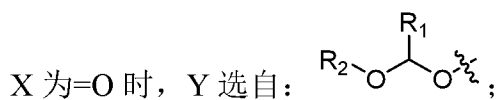
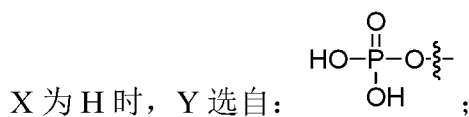
5

7、根据权利要求 1 所述的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述尼莫地平水溶性衍生物选自如下式 IV 所示结构：



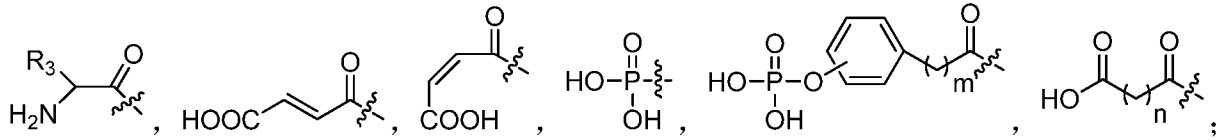
IV

10 其中：



R<sub>1</sub> 选自：氢，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 取代烷基；

R<sub>2</sub> 选自以下基团：



R<sub>3</sub> 选自：氢，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 取代烷基，C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基，C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 取代环烷基，芳基，取代芳基，含有 O, N, S 杂原子的杂环基，含有 O, N, S 杂原子的取代杂环基，含有 O, N, S 杂原子的杂芳基，含有 O, N, S 杂原子的取代杂芳基，天然氨基酸的侧链基团；

- 5 m 选自：0, 1, 2, 3;  
n 选自：0, 1, 2。

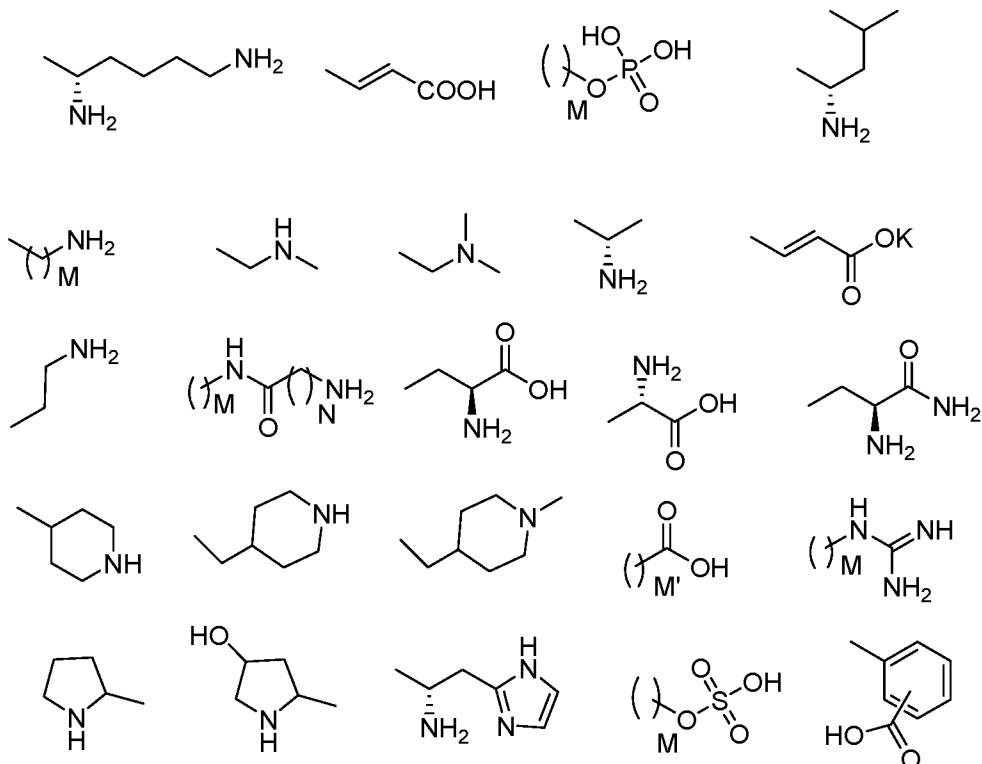
8、根据权利要求 7 所述的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述天然氨基酸选自：赖氨酸，精氨酸，组氨酸。

10

9、根据权利要求 7 所述的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述药学上可接受的盐选自：钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、锂盐、赖氨酸盐，精氨酸盐、天冬氨酸、谷氨酸、氨基丁三醇盐、氨基乙醇盐、氢氯酸盐，硫酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐、马来酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、草酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、硝酸盐。

15

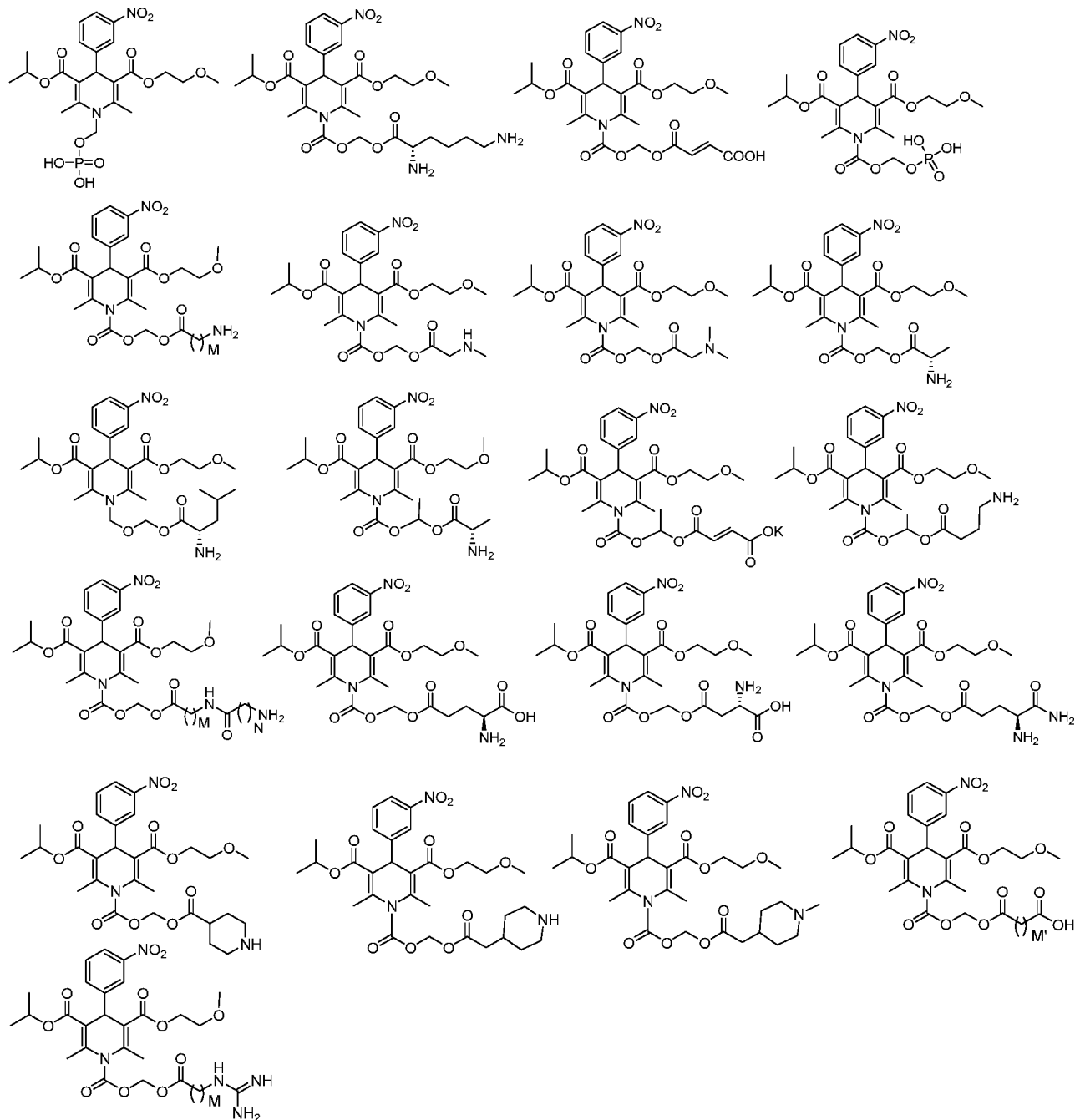
10、根据权利要求 7 所述的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于，R<sub>1</sub> 选自：氢，Me；  
UV 共同选自如下基团：



20



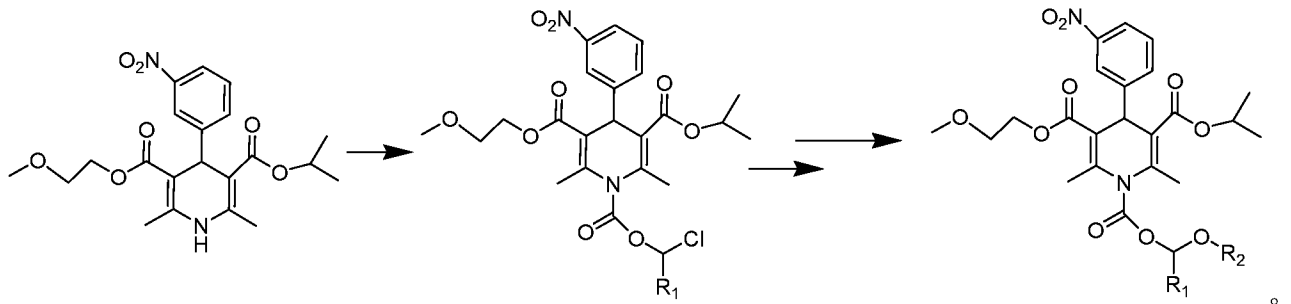
11、根据权利要求 1 所述的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述尼莫地平水溶性衍生物选自以下化合物：



5 其中：M，N 分别独立选自：1、2、3、4、5、6；  
M'选自：0、1、2、3、4、5、6。

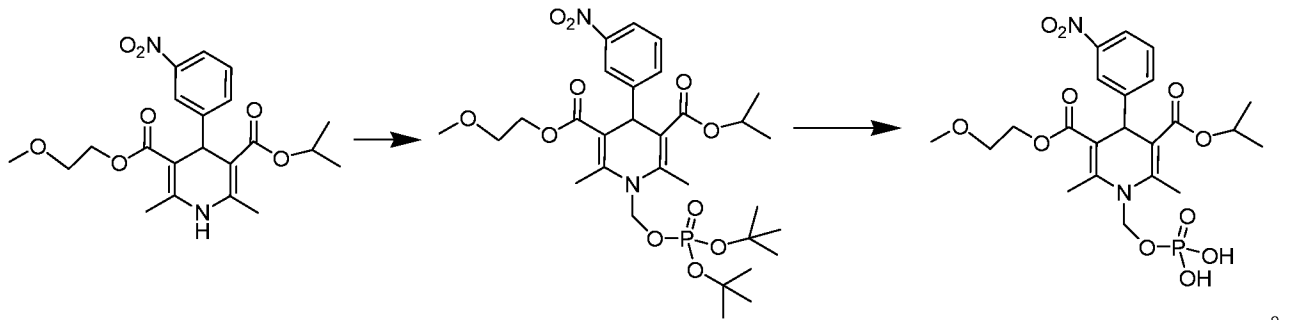
12、权利要求 7~11 任一项所述的尼莫地平水溶性衍生物的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：将尼莫地平与氯甲酸卤代酯反应形成酰胺，再与相应的羧酸、氨基酸或磷酸衍生物反应形成酯，脱保护基，即得；反应路线如下：

10



或

包括以下步骤：尼莫地平与二叔丁基氯甲基磷酸酯反应生成亚甲基磷酸酯，脱保护基，即得；反应路线如下：



5

13、权利要求 1-11 任一项所述的尼莫地平水溶性衍生物或其药学上可接受的盐在制备钙拮抗剂药物中的应用。

10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2016/092387

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 211/90 (2006.01) i; C07F 9/59 (2006.01) i; A61K 31/675 (2006.01) i; A61K 31/4422 (2006.01) i; A61P 9/10 (2006.01) i; A61P 9/08 (2006.01) i; A61P 9/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 211/-; C07F 9/-; A61K 31/-; A61P 9/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, CA, Marpat (STN), Registry (STN), Caplus (STN): ZHANG Decun, LI Deyao, WANG Kun, LIU Yan, ZHANG Yuanchao, nimodipine, water, soluble, derivative, prodrug, pyridine, phenyl, benzyl, nitro, amide, antagonist, GUANGZHOU, henovcom

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 105669532 A (GUANGZHOU HENOVCOM BIOSCIENCE CO., LTD.) 15 June 2016 (15.06.2016) claims 1-3	1-13
A	CN 1305995 A (PFIZER INC.) 01 August 2001 (01.08.2001) the whole document	1-13
A	US 2014243544 A1 (XENOPORT INC.) 28 August 2014 (28.08.2014) the whole document	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 14 October 2016	Date of mailing of the international search report 31 October 2016
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer  YANG, Jie  Telephone No. (86-10) 82246721

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2016/092387

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105669532 A	15 June 2016	None	
CN 1305995 A	01 August 2001	KR 100423188 B1	18 March 2004
		IL 14007 4 D0	10 February 2002
		ZA 200007253 B	07 June 2002
		AU 7212700 A	14 June 2001
		ZA 200007253 A	07 June 2002
		US 2003078430 A1	24 April 2003
		HU 0004884 A3	28 March 2003
		HU 0004884 A2	28 October 2001
		YU 77400 A	30 April 2003
		JP 2001163884 A	19 June 2001
		US 6649767 B2	18 November 2003
		CZ 20004595 A3	12 June 2002
		BR 0005842 A	24 July 2001
		KR 20010062286 A	07 July 2001
		CA 2327944 A1	10 June 2001
		HU 0004884 D0	28 February 2001
		RU 2223267 C2	10 February 2004
		EP 1110962 A1	27 June 2001
		PL 344390 A1	18 June 2001
		ID 28601 A	14 June 2001
US 2014243544 A1	28 August 2014	EP 2961730 A2	06 January 2016
		US 2015158809 A9	11 June 2015
		WO 2014134005 A2	04 September 2014
		WO 2014134005 A3	16 October 2014

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 211/90(2006.01)i; C07F 9/59(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61K 31/4422(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 9/08(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 211/-; C07F 9/-; A61K 31/-; A61P 9/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, CA, Marpat(STN), Registry(STN), Caplus(STN): 尼莫地平, 水溶性, 衍生物, 前药, 吡啶, 苯, 硝基, 酰胺, 酯, 拮抗剂, 广州市恒诺康医药科技有限公司, 张健存, 李德耀, 王坤, 刘燕, 张袁超, nimodipine, water, soluble, derivative, prodrug, pyridine, phenyl, benzyl, nitro, amide, antagonist, guangzhou, henovcom</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 105669532 A (广州市恒诺康医药科技有限公司) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15) 权利要求1-13</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1305995 A (辉瑞大药厂) 2001年 8月 1日 (2001 - 08 - 01) 全文</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2014243544 A1 (XENOPORT INC.) 2014年 8月 28日 (2014 - 08 - 28) 全文</td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 105669532 A (广州市恒诺康医药科技有限公司) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15) 权利要求1-13	1-13	A	CN 1305995 A (辉瑞大药厂) 2001年 8月 1日 (2001 - 08 - 01) 全文	1-13	A	US 2014243544 A1 (XENOPORT INC.) 2014年 8月 28日 (2014 - 08 - 28) 全文	1-13
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
PX	CN 105669532 A (广州市恒诺康医药科技有限公司) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15) 权利要求1-13	1-13												
A	CN 1305995 A (辉瑞大药厂) 2001年 8月 1日 (2001 - 08 - 01) 全文	1-13												
A	US 2014243544 A1 (XENOPORT INC.) 2014年 8月 28日 (2014 - 08 - 28) 全文	1-13												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2016年 10月 14日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2016年 10月 31日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>杨杰</p> <p>电话号码 (86-10)82246721</p>												

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/092387

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105669532	A	2016年 6月 15日	无			
CN	1305995	A	2001年 8月 1日	KR	100423188	B1	2004年 3月 18日
				IL	140074	D0	2002年 2月 10日
				ZA	200007253	B	2002年 6月 7日
				AU	7212700	A	2001年 6月 14日
				ZA	200007253	A	2002年 6月 7日
				US	2003078430	A1	2003年 4月 24日
				HU	0004884	A3	2003年 3月 28日
				HU	0004884	A2	2001年 10月 28日
				YU	77400	A	2003年 4月 30日
				JP	2001163884	A	2001年 6月 19日
				US	6649767	B2	2003年 11月 18日
				CZ	20004595	A3	2002年 6月 12日
				BR	0005842	A	2001年 7月 24日
				KR	20010062286	A	2001年 7月 7日
				CA	2327944	A1	2001年 6月 10日
				HU	0004884	D0	2001年 2月 28日
				RU	2223267	C2	2004年 2月 10日
				EP	1110962	A1	2001年 6月 27日
				PL	344390	A1	2001年 6月 18日
				ID	28601	A	2001年 6月 14日
US	2014243544	A1	2014年 8月 28日	EP	2961730	A2	2016年 1月 6日
				US	2015158809	A9	2015年 6月 11日
				WO	2014134005	A2	2014年 9月 4日
				WO	2014134005	A3	2014年 10月 16日