

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99805692.8

C07C 323/44 (2006.01)
C07C 327/22 (2006.01)
C07C 329/06 (2006.01)
C07C 275/16 (2006.01)
C07C 275/24 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007年3月21日

[11] 授权公告号 CN 1305846C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 233/61 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
C07D 295/18 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/59 (2006.01)

[22] 申请日 1999.3.25 [21] 申请号 99805692.8

[30] 优先权

[32] 1998. 3. 26 [33] JP [31] 79154/98

[86] 国际申请 PCT/JP1999/001554 1999. 3. 25

[87] 国际公布 WO1999/050238 日 1999.10.7

[85] 进入国家阶段日期 2000.10.31

[73] 专利权人 参天制药株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 三田四郎 堀内正人 伴正和

须原宽

[56] 参考文献

WO9519957A1 1995.7.27

JP9118658A 1997.5.6

CN1100413A 1995.3.22

审查员 陈俊霞

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 吴亦华

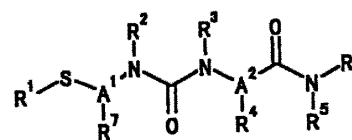
权利要求书 6 页 说明书 183 页

[54] 发明名称

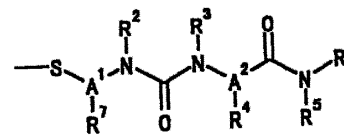
脲衍生物

[57] 摘要

本发明的目的是提供以脲结构作为基本结构、并且在侧链中具有硫原子和酰胺键的化合物，并发现它们的药理学作用，特别是对 TNF- α 产生的抑制作用。本发明提供了由下列通式 [I] 代表的化合物，其中 R¹ 是 H、烷基、芳基、R^A-CO-、R^C-S- 或式 [II] 基团；R²、R³ 和 R⁴ 是 H、烷基、烯基、环烷基、环烯基或芳基；R⁵ 和 R⁶ 是 H、烷基、烯基、环烷基、环烯基或芳基；R⁵ 和 R⁶ 可以一起形成一个非芳族杂环；R⁷ 是 H、烷基、环烷基、羟基、巯基、苯基、R^B-O-、R^C-S-、R^D-COS-、R^E-OCO-、R^F-N(R^C)- 或 -CONHOH；A¹ 和 A² 是亚烷基。

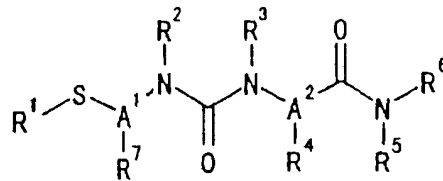


[I]



[II]

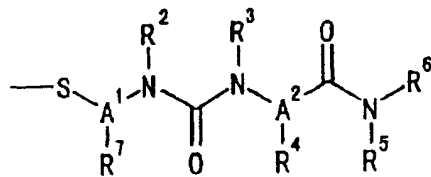
1、由下列通式[I]代表的化合物或其盐



[I]

其中

R^1 选自氢、 C_1-C_8 烷基、苯基、 R^A-CO- 、 R^C-S- 和下式[III]基团，该 C_1-C_8 烷基可以被苯基或 (C_1-C_8 烷氧基) 羰基取代，



[II]

R^A 选自 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基、苯基、吡啶基、苯基- C_1-C_8 烷氧基和 $R^F-N(R^G)-$ ， R^C 是苯基， R^F 是 C_1-C_8 烷基， R^G 是氢；

R^2 选自氢、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基和苯基，该 C_1-C_8 烷基可以被选自 C_1-C_8 烷氧基、环烷基、环烯基、金刚烷基、苯基、萘基、吡啶基和 R^B-O- 的基团取代，该苯基可以被选自 C_1-C_8 烷基、羟基、 C_1-C_8 烷氧基、卤素、硝基和苯基的基团取代，该 C_2-C_8 烯基可以被苯基取代， R^B 是苯基；

R^3 选自氢和 C_1-C_8 烷基，该 C_1-C_8 烷基可以被苯基取代；

R^4 选自氢、 C_1-C_8 烷基和苯基，该 C_1-C_8 烷基可以被选自羟基、环烷基、苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、甲苯磺酰胍基、 R^C-S- 、 R^D-COS- 、 $R^F-N(R^G)-$ 和 $R^K-CONH-$ 的基团取代，每个苯基可以被选自羟基、 C_1-C_8 烷氧基、卤素、硝基、苯磺酰基和苯基的基团取代， R^C 选自氢、 C_1-C_8 烷基和苯基， R^D 选自 C_1-C_8 烷基和苯基， R^F 和 R^G 是氢， R^K 是 C_1-C_8 烷氧基，当 R^4 是 C_1-C_8 烷基时，该 C_1-C_8 烷基的末端碳可以与该烷基所键合的碳结合形成一个环烷基环；

R^5 选自氢和 C_1-C_8 烷基;

R^6 选自 C_1-C_8 烷基和吡啶基, 该 C_1-C_8 烷基可以被选自吡啶基、咪唑基、邻苯二甲酰亚氨基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、 R^E-OCO- 、 $R^F-N(R^G)-$ 、 $R^H-N(R^J)CO-$ 和 $R^K-CONH-$ 的基团取代, R^E 选自氢和 C_1-C_8 烷基, R^F 和 R^G 相同或不同, 选自氢、 C_1-C_8 烷基、环烷基和苯基, R^H 和 R^J 相同或不同, 选自氢和 C_1-C_8 烷基, R^K 是 C_1-C_8 烷氧基, 该哌嗪基可以被 C_1-C_8 烷基取代; 或者

R^5 和 R^6 可以与它们相连的氮一起形成一个非芳族杂环, 选自吗啉环、哌啶环、哌嗪环、吡咯啉环和高哌嗪环, 该哌嗪环或高哌嗪环可以被 C_1-C_8 烷基、环烷基、苯基或 R^A-CO- 取代, 该 C_1-C_8 烷基可以被羟基、苯基或 R^E-OCO- 取代, R^A 是 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基或卤代 C_1-C_8 烷基, R^E 是氢或 C_1-C_8 烷基;

R^7 选自氢、 C_1-C_8 烷基、羟基、巯基、苯基、 R^B-O- 、 R^C-S- 、 R^D-COS- 、 R^E-OCO- 、 $-CONHOH$ 和 $R^F-N(R^G)-$, 该 C_1-C_8 烷基可以被选自羟基、巯基、苯基、 R^B-O- 、 R^C-S- 、 R^D-COS- 、 R^E-OCO- 、 $-CONHOH$ 和 $R^F-N(R^G)-$ 的基团取代, R^B 是苯基, R^C 是苯基, R^D 是 C_1-C_8 烷基或苯基, R^E 是氢或 C_1-C_8 烷基, R^F 和 R^G 是 C_1-C_8 烷基; 或者

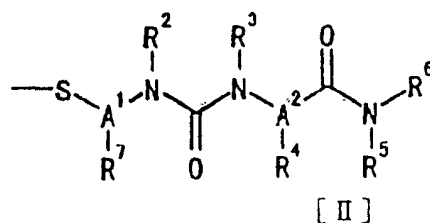
R^7 可以与 R^1 、 A^1 以及毗邻 A^1 的硫一起形成一个非芳族杂环, 选自 2-氧代四氢噻吩和二硫戊环;

A^1 是 C_1-C_8 亚烷基; 和

A^2 是 C_1-C_8 亚烷基。

2、如权利要求 1 所要求保护的化合物或其盐, 其中通式 [I] 中的基团是由选自下列 1) 至 10) 的任意一个或由 1) 至 10) 组成的任意组合所定义的,

1) R^1 选自氢、 R^A-CO- 和下式 [II] 基团



R^A 选自 C_1-C_8 烷基、苯基和吡啶基；

2) R^2 是 C_1-C_8 烷基或苯基，该 C_1-C_8 烷基可以被选自环烷基、环烯基、金刚烷基、苯基和苯氧基的基团取代，该苯基可以被卤素取代；

3) R^3 是氢；

4) R^4 是氢或 C_1-C_8 烷基，该 C_1-C_8 烷基可以被选自苯基、萘基、 C_1-C_8 烷硫基和 R^D-COS- 的基团取代， R^D 是 C_1-C_8 烷基，该苯基可以被选自羟基、 C_1-C_8 烷氧基、卤素、硝基和苯基的基团取代；

5) R^5 是氢；

6) R^6 是 C_1-C_8 烷基，该 C_1-C_8 烷基可以被选自吡啶基、哌啶基、哌嗪基和 $R^F-N(R^G)-$ 的基团取代， R^F 和 R^G 相同或不同，选自氢、 C_1-C_8 烷基和环烷基，该哌嗪基可以被 C_1-C_8 烷基取代；

7) R^5 和 R^6 与它们相连的氮一起形成一个非芳族杂环，选自哌啶环、吗啉环和哌嗪环，该哌嗪环可以被 C_1-C_8 烷基取代；

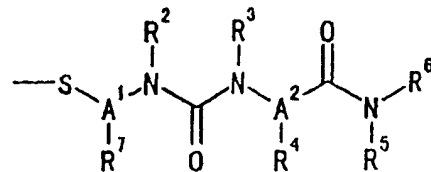
8) R^7 是氢；

9) A^1 是 C_1-C_8 亚烷基；和

10) A^2 是 C_1-C_8 亚烷基。

3、如权利要求 1 所要求保护的化合物或其盐，其中通式[II]中的基团是由选自下列 1)至 10)的任意一个或由 1)至 10)组成的任意组合所定义的，

1) R^1 选自乙酰基、苯甲酰基和下式[II]基团



[II]

2) R^2 选自 2-环己基乙基、2-环戊基乙基、2-(1-金刚烷基)乙基、2-(环己烯-1-基)乙基、苄乙基和 3-(4-氟苄基)丙基；

3) R^3 是氢；

4) R^4 选自甲基、乙酰硫基甲基、苄基、2-萘甲基、4-氟苄基、4-

氯苄基、4-联苯甲基、4-硝基苄基、3-硝基-4-联苯甲基、4-甲氧基苄基和4-异丙氧基苄基；

5) R^5 是氢；

6) R^6 选自 2-(二甲氨基)乙基、2-(二乙氨基)乙基、2-(二异丙氨基)乙基、N-甲基-2-(环己氨基)乙基、2-(2-吡啶基)乙基、2-(1-哌啶基)乙基和 2-(4-甲基哌嗪基)乙基；

7) R^5 和 R^6 与它们相连的氮一起形成一个选自 1-哌啶基、4-吗啉基和 4-甲基-1-哌嗪基的基团；

8) R^7 是氢；

9) A^1 是亚乙基；和

10) A^2 是亚甲基。

4、如权利要求 1 所要求保护的化合物或其盐，其中 R^5 和 R^6 与它们相连的氮一起形成一个非芳族杂环，选自吗啉环、哌啶环、哌嗪环、吡咯啉环和高哌嗪环，该哌嗪环或高哌嗪环可以被 C_1-C_8 烷基、环烷基、苯基或 R^A-CO- 取代，该 C_1-C_8 烷基可以被羟基、苯基或 R^E-OCO- 取代， R^A 是 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基或卤代 C_1-C_8 烷基， R^E 是氢或 C_1-C_8 烷基。

5、如权利要求 1 所要求保护的化合物或其盐，其中 R^6 选自 C_1-C_8 烷基和吡啶基，该 C_1-C_8 烷基可以被选自吡啶基、咪唑基、邻苯二甲酰亚氨基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、 R^E-OCO- 、 $R^F-N(R^G)-$ 、 $R^H-N(R^J)CO-$ 和 $R^K-CONH-$ 的基团取代， R^E 选自氢和 C_1-C_8 烷基， R^F 和 R^G 相同或不同，选自氢、 C_1-C_8 烷基、环烷基和苯基， R^H 和 R^J 相同或不同，选自氢和 C_1-C_8 烷基， R^K 是 C_1-C_8 烷氧基，该哌嗪基可以被 C_1-C_8 烷基取代。

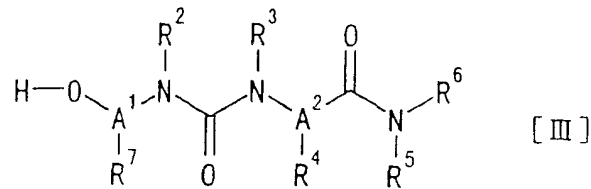
6、药物组合物，含有如权利要求 1 所要求保护的化合物或其盐作为活性成分。

7、TNF- α 产生抑制剂，含有如权利要求 1 所要求保护的化合物或其盐作为活性成分。

8、自体免疫疾病治疗剂，含有如权利要求 1 所要求保护的化合

物或其盐作为活性成分。

9、由下列通式[III]代表的化合物或其盐



R^2 选自氢、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基和苯基，该 C_1-C_8 烷基可以被选自 C_1-C_8 烷氧基、环烷基、环烯基、金刚烷基、苯基、萘基、吡啶基和 R^B-O- 的基团取代，该苯基可以被选自 C_1-C_8 烷基、羟基、 C_1-C_8 烷氧基、卤素、硝基和苯基的基团取代，该 C_2-C_8 烯基可以被苯基取代， R^B 是苯基；

R^3 选自氢和 C_1-C_8 烷基，该 C_1-C_8 烷基可以被苯基取代；

R^4 选自氢、 C_1-C_8 烷基和苯基，该 C_1-C_8 烷基可以被选自羟基、环烷基、苯基、萘基、吡啶基、噁吩基、咪唑基、甲苯磺酰胍基、 R^C-S- 、 R^D-COS- 、 $R^F-N(R^G)-$ 和 $R^K-CONH-$ 的基团取代，每个苯基可以被选自羟基、 C_1-C_8 烷氧基、卤素、硝基、苯磺酰基和苯基的基团取代， R^C 选自氢、 C_1-C_8 烷基和苯基， R^D 选自 C_1-C_8 烷基和苯基， R^F 和 R^G 是氢， R^K 是 C_1-C_8 烷氧基，当 R^4 是 C_1-C_8 烷基时，该 C_1-C_8 烷基的末端碳可以与该烷基所键合的碳结合形成一个环烷基环；

R^5 选自氢和 C_1-C_8 烷基；

R^6 选自 C_1-C_8 烷基和吡啶基，该 C_1-C_8 烷基可以被选自吡啶基、咪唑基、邻苯二甲酰亚氨基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、 R^E-OCO- 、 $R^F-N(R^G)-$ 、 $R^H-N(R^J)CO-$ 和 $R^K-CONH-$ 的基团取代， R^E 选自氢和 C_1-C_8 烷基， R^F 和 R^G 相同或不同，选自氢、 C_1-C_8 烷基、环烷基和苯基， R^H 和 R^J 相同或不同，选自氢和 C_1-C_8 烷基， R^K 是 C_1-C_8 烷氧基，该哌嗪基可以被 C_1-C_8 烷基取代；或者

R^5 和 R^6 可以与它们相连的氮一起形成一个非芳族杂环，选自吗啉环、哌啶环、哌嗪环、吡咯啉环和高哌嗪环，该哌嗪环或高哌嗪环可以被 C_1-C_8 烷基、环烷基、苯基或 R^A-CO- 取代，该 C_1-C_8 烷基

可以被羟基、苯基或 R^E -OCO-取代, R^A 是 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基或卤代 C_1 - C_8 烷基, R^E 是氢或 C_1 - C_8 烷基;

R^7 选自氢、 C_1 - C_8 烷基、羟基、巯基、苯基、 R^B -O-、 R^C -S-、 R^D -COS-、 R^E -OCO-、-CONHOH 和 R^F -N(R^G)-, 该 C_1 - C_8 烷基可以被选自羟基、巯基、苯基、 R^B -O-、 R^C -S-、 R^D -COS-、 R^E -OCO-、-CONHOH 和 R^F -N(R^G)-的基团取代, R^B 是苯基, R^C 是苯基, R^D 是 C_1 - C_8 烷基或苯基, R^E 是氢或 C_1 - C_8 烷基, R^F 和 R^G 是 C_1 - C_8 烷基;

A^1 是 C_1 - C_8 亚烷基; 和

A^2 是 C_1 - C_8 亚烷基。

豚衍生物

技术领域

本发明涉及新颖的豚衍生物，它们对 TNF- α 的产生具有抑制作用，可用作不同疾病的治疗剂，特别是用作自体免疫疾病、例如类风湿性关节炎的治疗剂，本发明还涉及可用作其合成中间体的新化合物。

背景技术

过去人们发现 TNF- α (肿瘤坏死因子- α) 是一种诱发肿瘤部位出血性坏死的因子，现在人们认识到它是一种通过炎症广泛参与生物防御-免疫机制的细胞素。不过，TNF- α 的过长时间和过度产生导致组织病症，是一种引发和加重不同疾病的因素。因此，据报道，在 TNF- α 过度产生的病患中抑制 TNF- α 的过度产生是很重要的 (Yamazaki 《临床免疫学》 27, 1270, 1995)。上述文献引用了很多疾病作为有 TNF- α 参与的疾病实例，例如关节风湿病、全身性红斑狼疮 (SLE)、恶病质、急性传染病、变态反应、发热、贫血和糖尿病。

据报道，TNF- α 在类风湿性关节炎和克罗恩氏病危象中起到重要作用，这些是自体免疫疾病 (Andreas Eigler 等 《今日免疫学》 18, 487, 1997)。

TNF- α 已知参与不同疾病以及自体免疫疾病，例如类风湿性关节炎、克罗恩氏病和全身性红斑狼疮，正如上述文献所报道的。抑制其产生或抑制其作用的化合物预期可用于不同疾病的治疗，并且已经开展了多项研究。上述文献介绍了这些药物研究的概况 (Yamazaki 《临床免疫学》 27, 1270, 1995, Andreas Eigler 等 《今日免疫学》 18, 487, 1997)。最近，人们发现，一种参与 TNF- α 分泌的蛋白酶是金属蛋白酶，金属蛋白酶抑制剂对 TNF- α 产生的抑制作用研究也见诸报道

(PCT 508115/1997 的公开日文译本)。

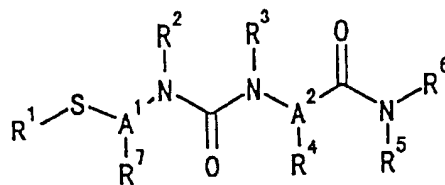
如上所述，人们已经研究了对 TNF- α 产生具有抑制作用的不同药物。不过，把注意力集中在药物的化学结构上就会发现，根本没有具有本发明化合物的化学结构特征的药物是已知的。本发明化合物的化学结构特征是化合物以脲结构作为基本结构，并且在侧链中具有硫原子和酰胺键。这类以脲结构作为基本骨架的药物研究几乎还没有报道。而且，在侧链中具有硫原子的药物实际上迄今还没有报道。

如上所述，由于以脲结构作为基本结构并且在侧链中具有硫原子和酰胺键的化合物实际上还没有报道，这类化合物的合成研究和化合物的药理学作用研究、特别是 TNF- α 产生的抑制作用研究是非常令人感兴趣的课题。

发明的公开

本发明人把注意力集中在几乎没有研究过的药物的脲结构上，对新颖的脲衍生物的合成进行了研究，其中向其一个侧链引入硫，向其另一个侧链引入酰胺键，成功地制备了很多新颖的化合物。本发明人进一步研究了化合物的药理学作用，发现这些新颖的化合物对 TNF- α 产生具有优异的抑制作用。在制备上述新颖的脲衍生物的研究过程中，本发明人还成功地制备了可用作该衍生物合成中间体的新化合物。

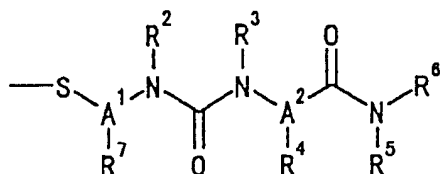
本发明涉及由下列通式 [I] 代表的化合物及其盐（就没有附带条件而言，以下称之为“本发明化合物”）、含有其作为活性成分的药物组合物和由通式 [III] 代表的化合物，该化合物 [III] 可用作本发明化合物及其盐的合成中间体（就没有附带条件而言，以下称之为“本发明的合成中间体”）。



[I]

[其中

R^1 是氢、低级烷基、芳基、 R^A -CO-、 R^C -S-或下式[II]基团



[II]

R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不同，是氢、低级烷基、低级烯基、环烷基、环烯基或芳基。当 R^4 是低级烷基时，该低级烷基的末端碳可以与该烷基所键合的碳结合形成一个环烷基环。

R^5 和 R^6 相同或不同，是氢、低级烷基、低级烯基、环烷基、环烯基或芳基。当 R^5 和 R^6 都是低级烷基时，它们可以彼此结合形成一个环中具有氮和/或氧的非芳族杂环，该杂环可以被低级烷基、低级烯基、环烷基、环烯基、芳基或 R^A -CO-取代。

R^7 是氢、低级烷基、环烷基、羟基、巯基、苯基、 R^B -O-、 R^C -S-、 R^D -COS-、 R^E -OCO-、 R^F -N(R^G)-或-CONHOH。 R^7 可以与毗邻 A^1 的硫结合形成一个环中含有硫的非芳族杂环，该环可以在环中进一步具有羰基。

A^1 是低级亚烷基。

A^2 是低级亚烷基。

每个如上定义的低级烷基可以被下列基团取代：羟基、环中具有氮和/或氧的非芳族杂环、环烷基、环烯基、金刚烷基、芳基、邻苯二甲酰亚氨基、可以被低级烷磺酰基或芳磺酰基取代的胍基、 R^A -CO-、 R^B -O-、 R^C -S-、 R^D -COS-、 R^E -OCO-、 R^F -N(R^G)-、 R^H -N(R^J)CO-、 R^K -CONH-或-CONHOH。

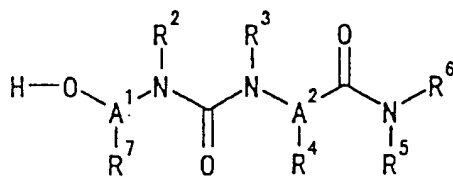
每个如上定义的低级烯基可以被羟基、低级烷基、低级烷氧基、环烷基、环烯基或芳基取代。

每个如上定义的环境基可以被低级烷基、羟基、氧代或 R^E -OCO-取代。

每个如上定义的芳基可以被低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、卤素、硝基、芳基、低级烷磺酰基、芳磺酰基、 R^E -OCO-、 R^F -N(R^G)-或 R^K -CONH-取代。

如上定义的环中具有氮和/或氧的非芳族杂环可以被低级烷基、环烷基、芳基或 R^A -CO-取代，该低级烷基可以被羟基、环烷基、环烯基、芳基、 R^A -CO-、 R^B -O-、 R^E -OCO-或 R^F -N(R^G)-取代。

R^A 是低级烷基、卤代低级烷基、芳基、低级烷氧基、芳基-低级烷氧基或 R^F -N(R^G)-。 R^B 是低级烷基或芳基。 R^C 是氢、低级烷基或芳基。 R^D 是低级烷基或芳基。 R^E 是氢、低级烷基或芳基。 R^F 和 R^G 相同或不同，是氢、低级烷基、环烷基或芳基。 R^H 和 R^J 相同或不同，是氢、低级烷基、环烷基或芳基。 R^K 是低级烷基、低级烷氧基或芳基。以下适用相同的定义]



[III]

[适用相同的定义，例外的情况是 R^7 与毗邻 A^1 的硫形成环中含有硫的非芳族杂环。以下，合成中间体中所用的 R^7 定义与上述相同。]

以下详细描述如上定义的基团。

低级烷基是具有一至八个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、己基、异丙基、异丁基、异戊基、异己基、叔丁基或3,3-二甲基丁基。

低级烯基是具有一至八个碳原子的直链或支链烯基，例如乙烯基、烯丙基、3-丁烯基、5-己烯基或异丙烯基。

环烷基是具有一至八个碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

环烯基是具有一至八个碳原子的环烯基，例如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。

低级烷氧基是具有一至八个碳原子的直链或支链烷氧基，例如甲

氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、己氧基、异丙氧基或叔丁氧基。

卤素是氟、氯、溴或碘。

低级亚烷基是具有一至八个碳原子的直链或支链亚烷基，例如亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、甲基亚甲基、亚丙基、乙基亚乙基、二甲基亚乙基、丙基亚乙基、异丙基亚乙基或甲基三亚甲基。

芳基是单环的或稠合多环的芳族烃基，例如苯基或萘基，或者是杂环芳基，例如吡啶基、噻吩基或咪唑基。

环中具有氮和/或氧的非芳族杂环是环中具有一个或两个氮原子的非芳族杂环，例如哌啶、哌嗪、吡咯啉或高哌嗪(homopiperazine)，或者是环中具有氮和氧的非芳族杂环，例如吗啉。

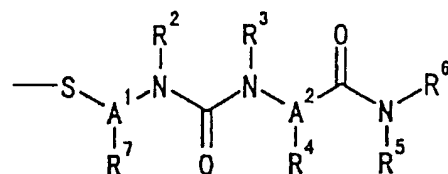
环中含有硫的非芳族杂环是环中含有一个或两个硫原子的非芳族杂环，例如二硫戊环，或者是环中进一步具有酮的非芳族杂环，例如硫内酯(硫代内酯)。

本发明中的盐指任意药学上可接受的盐，其实例有无机酸盐，无机酸例如氢氯酸、硝酸或硫酸；有机酸盐，有机酸例如乙酸、富马酸、马来酸、柠檬酸、酒石酸、二酰基酒石酸、苯甲酸或取代的苯甲酸；碱金属或碱土金属盐，例如钠、钾或钙盐，等等。当几何异构体或旋光异构体存在于本发明化合物或本发明中间体中时，这些异构体也包括在本发明的范围之内。本发明化合物或本发明中间体可以是加成盐的形式，例如水合物和有机溶剂化物。

优选的本发明化合物如下。

化合物及其盐，其中通式[I]中的基团是由选自下列 1)至 8)的任意一个或由 1)至 8)组成的任意组合所定义的。

1) R^1 选自氢、低级烷基、苯基、 R^A -CO-、 R^C -S-和下式[II]基团



[II]

R^A 选自低级烷基、低级烷氧基、苯基、吡啶基、苯基-低级烷氧基和 $R^F-N(R^G)-$, R^C 选自低级烷基和苯基, R^F 和 R^G 相同或不同, 选自氢、低级烷基和苯基, 每个低级烷基可以被苯基或低级烷氧羰基取代, 每个苯基可以被选自低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤素和硝基的基团取代;

2) R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不同, 选自氢、低级烷基、低级烯基、环烷基、环烯基、苯基和萘基, 该低级烷基可以被选自下列的基团取代: 羟基、环烷基、环烯基、金刚烷基、苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、可以被低级烷磺酰基或苯磺酰基取代的胍基、 R^B-O- 、 R^C-S- 、 R^D-COS- 、 R^E-OCO- 、 $R^F-N(R^G)-$ 和 $R^K-CONH-$, 该低级烯基可以被低级烷基、苯基或萘基取代, R^B 选自低级烷基和苯基, R^C 选自氢、低级烷基和苯基, R^D 选自低级烷基和苯基, R^E 选自氢、低级烷基和苯基, R^F 和 R^G 相同或不同, 选自氢、低级烷基、环烷基和苯基, R^K 选自低级烷基、低级烷氧基和苯基, 每个苯基可以被选自低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、卤素、硝基、氨基、低级烷氨基、低级烷酰氨基、低级烷磺酰基、苯磺酰基、苯基和 R^E-OCO- 的基团取代, 每个环烷基可以被低级烷基、羟基、氧代或 R^E-OCO- 取代;

3) R^5 和 R^6 相同或不同, 选自氢、低级烷基、低级烯基、环烷基、环烯基、苯基、萘基和吡啶基, 该低级烷基可以被选自羟基、低级烷氧基、环烷基、环烯基、苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、邻苯二甲酰亚氨基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、 R^E-OCO- 、 $R^F-N(R^G)-$ 、 $R^H-N(R^J)CO-$ 、 $R^K-CONH-$ 和 $-CONHOH$ 的基团取代, 该哌啶基、哌嗪基或吗啉基可以被低级烷基、苯基或萘基取代, R^E 选自氢、低级烷基和苯基, R^F 和 R^G 相同或不同, 选自氢、低级烷基、环烷基和苯基, R^H 和 R^J 相同或不同, 选自氢、低级烷基、环烷基和苯基, R^K 选自低级烷基、低级烷氧基和苯基, 每个苯基可以被选自低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、卤素、硝基、氨基、低级烷氨基、低级烷酰氨基、低级烷磺酰基、苯磺酰基、苯基和 R^E-OCO-

的基团取代，每个环烷基可以被选自低级烷基、羟基、氧代或 R^E -OCO-的基团取代；

4) R^5 和 R^6 彼此结合形成一个非芳族杂环，选自吗啉环、哌啶环、哌嗪环、吡咯啉环和高哌嗪环，该非芳族杂环可以被低级烷基、低级烯基、环烷基、环烯基、苯基、萘基或 R^A -CO-取代，该低级烷基可以被羟基、苯基、萘基、 R^B -O-、 R^E -OCO-、 R^F -N(R^G)-或-CONHOH取代， R^A 是低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或苯基， R^B 是低级烷基或苯基， R^E 是氢、低级烷基或苯基， R^F 和 R^G 相同或不同，是氢、低级烷基、环烷基或苯基，每个苯基可以被选自低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、卤素、硝基、氨基、低级烷氨基、低级烷酰氨基、低级烷磺酰基、苯磺酰基、苯基和 R^E -OCO-的基团取代，每个环烷基可以被选自低级烷基、羟基、氧代或 R^E -OCO-的基团取代；

5) R^7 选自氢、低级烷基、环烷基、羟基、羧基、巯基、苯基、 R^B -O-、 R^C -S-、 R^D -COS-、 R^E -OCO-、 R^F -N(R^G)-和-CONHOH，该低级烷基可以被选自环烷基、羟基、羧基、巯基、苯基、 R^B -O-、 R^C -S-、 R^D -COS-、 R^E -OCO-、 R^F -N(R^G)-和-CONHOH的基团取代， R^B 是低级烷基或苯基， R^C 是低级烷基或苯基， R^D 是低级烷基或苯基， R^E 是低级烷基或苯基， R^F 和 R^G 相同或不同，是氢、低级烷基、环烷基或苯基，每个苯基可以被选自低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、卤素、硝基、氨基、低级烷氨基、低级烷酰氨基、低级烷磺酰基、苯磺酰基、苯基和 R^E -OCO-的基团取代，每个环烷基可以被低级烷基、羟基、氧代或 R^E -OCO-取代；

6) R^7 与毗邻 A^1 的硫结合形成一个非芳族杂环，选自硫内酯环和二硫戊环；

7) A^1 是低级亚烷基；和

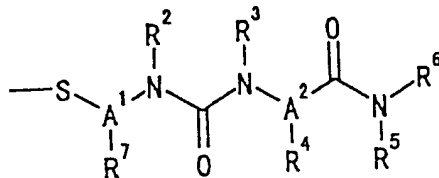
8) A^2 是低级亚烷基。

更优选的本发明化合物实例如下。

化合物及其盐，其中通式[I]中的基团是由选自下列 1)至 11)的任

意一个或由 1) 至 11) 组成的任意组合所定义的。

1) R^1 选自氢、低级烷基、苯基、 R^A -CO-、 R^C -S-和下式[II]基团，该低级烷基可以被苯基或低级烷氧羰基取代，



[II]

R^A 选自低级烷基、低级烷氧基、苯基、吡啶基、苯基-低级烷氧基和 R^F -N(R^G)-, R^C 是苯基, R^F 是低级烷基, R^G 是氢;

2) R^2 选自氢、低级烷基、低级烯基和苯基, 该低级烷基可以被选自低级烷氧基、环烷基、环烯基、金刚烷基、苯基、萘基、吡啶基和 R^B -O-的基团取代, 该苯基可以被选自低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、卤素、硝基和苯基的基团取代, 该低级烯基可以被苯基取代, R^B 是苯基;

3) R^3 选自氢和低级烷基, 该低级烷基可以被苯基取代;

4) R^4 选自氢、低级烷基和苯基, 该低级烷基可以被选自羟基、环烷基、苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、甲苯磺酰胍基、 R^C -S-、 R^D -COS-、 R^F -N(R^G)-和 R^K -CONH-的基团取代, 每个苯基可以被选自羟基、低级烷氧基、卤素、硝基、低级烷酰氨基、苯磺酰基和苯基的基团取代, R^C 选自氢、低级烷基和苯基, R^D 选自低级烷基和苯基, R^F 和 R^G 是氢, R^K 是低级烷氧基。当 R^4 是低级烷基时, 该低级烷基的末端碳可以与该烷基所键合的碳结合形成一个环烷基环;

5) R^5 选自氢和低级烷基;

6) R^6 选自低级烷基和吡啶基, 该低级烷基可以被选自吡啶基、咪唑基、邻苯二甲酰亚氨基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、 R^E -OCO-、 R^F -N(R^G)-、 R^H -N(R^J)CO-和 R^K -CONH-的基团取代, R^E 选自氢和低级烷基, R^F 和 R^G 相同或不同, 选自氢、低级烷基、环烷基和苯基, R^H 和 R^J 相同或不同, 选自氢和低级烷基, R^K 是低级烷氧基, 该哌

嗪基可以被低级烷基取代;

7) R^5 和 R^6 彼此结合形成一个非芳族杂环, 选自吗啉环、哌啶环、哌嗪环、吡咯啉环和高哌嗪环, 该哌嗪环或高哌嗪环可以被低级烷基、环烷基、苯基或 R^A -CO-取代, 该低级烷基可以被羟基、苯基或 R^E -OCO-取代, R^A 是低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷基, R^E 是氢或低级烷基;

8) R^7 选自氢、低级烷基、羟基、巯基、苯基、 R^B -O-、 R^C -S-、 R^D -COS-、 R^E -OCO-、-CONHOH 和 R^F -N(R^G)-, 该低级烷基可以被选自羟基、巯基、苯基、 R^B -O-、 R^C -S-、 R^D -COS-、 R^E -OCO-、-CONHOH 和 R^F -N(R^G)-的基团取代, R^B 是苯基, R^C 是苯基, R^D 是低级烷基或苯基, R^E 是氢或低级烷基, R^F 和 R^G 是低级烷基;

9) R^7 与毗邻 A^1 的硫结合形成一个非芳族杂环, 选自硫内酯环和二硫戊环;

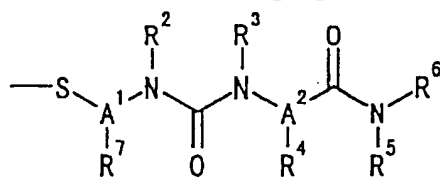
10) A^1 是低级亚烷基; 和

11) A^2 是低级亚烷基。

进一步优选的本发明化合物实例如下。

化合物及其盐, 其中通式 [I] 中的基团是由选自下列 1) 至 10) 的任意一个或由 1) 至 10) 组成的任意组合所定义的。

1) R^1 选自氢、 R^A -CO-和下式 [II] 基团



[II]

R^A 选自低级烷基、苯基和吡啶基;

2) R^2 是低级烷基或苯基, 该低级烷基可以被选自环烷基、环烯基、金刚烷基、苯基和苯氧基的基团取代, 该苯基可以被卤素取代;

3) R^3 是氢;

4) R^4 是氢或低级烷基, 该低级烷基可以被选自苯基、萘基、低级烷硫基和 R^D -COS-的基团取代, R^D 是低级烷基, 该苯基可以被选

自羟基、低级烷氧基、卤素、硝基和苯基的基团取代；

5) R^5 是氢；

6) R^6 是低级烷基，该低级烷基可以被选自吡啶基、哌啶基、哌嗪基和 $R^F-N(R^G)$ -的基团取代， R^F 和 R^G 相同或不同，选自氢、低级烷基和环烷基，该哌嗪基可以被低级烷基取代；

7) R^5 和 R^6 彼此结合形成一个非芳族杂环，选自哌啶环、吗啉环和哌嗪环，该哌嗪环可以被低级烷基取代；

8) R^7 是氢；

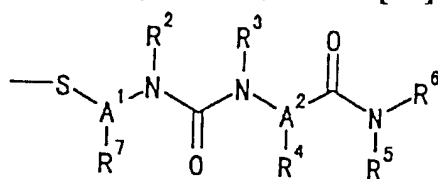
9) A^1 是低级亚烷基；和

10) A^2 是低级亚烷基。

最优选的本发明化合物实例如下。

化合物及其盐，其中通式 [I] 中的基团是由选自下列 1) 至 10) 的任意一个或由 1) 至 10) 组成的任意组合所定义的。

1) R^1 选自乙酰基、苯甲酰基和下式 [II] 基团



[II]

2) R^2 选自 2-环己基乙基、2-环戊基乙基、2-(1-金刚烷基)乙基、2-(环己烯-1-基)乙基、苄乙基和 3-(4-氟苄基)丙基；

3) R^3 是氢；

4) R^4 选自甲基、乙酰硫基甲基、苄基、2-萘甲基、4-氟苄基、4-氯苄基、4-联苯甲基、4-硝基苄基、3-硝基-4-联苯甲基、4-甲氧基苄基和 4-异丙氧基苄基；

5) R^5 是氢；

6) R^6 选自 2-(二甲氨基)乙基、2-(二乙氨基)乙基、2-(二异丙氨基)乙基、N-甲基-2-(环己氨基)乙基、2-(2-吡啶基)乙基、2-(1-哌啶基)乙基和 2-(4-甲基哌嗪基)乙基；

7) R^5 和 R^6 彼此结合形成一个选自 1-哌啶基、4-吗啉基和 4-甲基

-1-哌嗪基的基团；

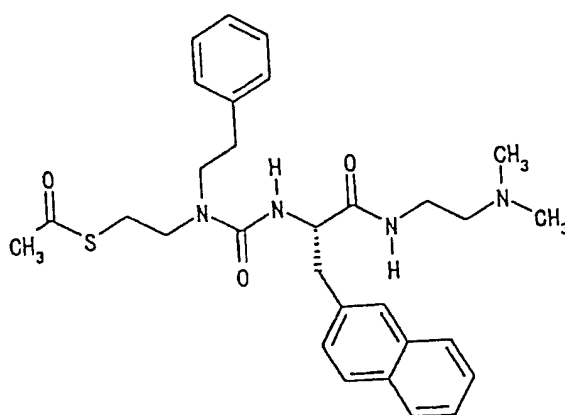
8) R^7 是氢；

9) A^1 是亚乙基；

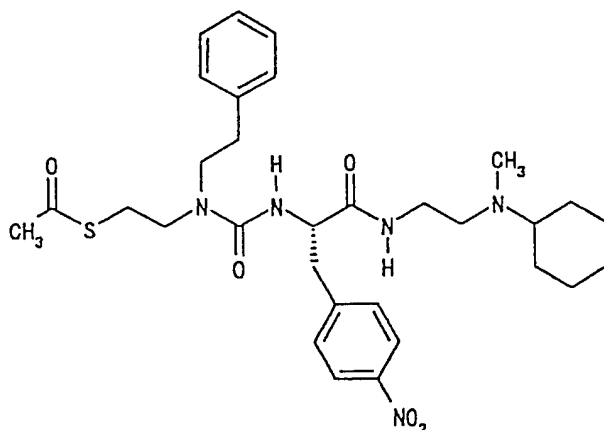
10) A^2 是亚甲基。

最优选的本发明化合物实例是下列化合物及其盐。

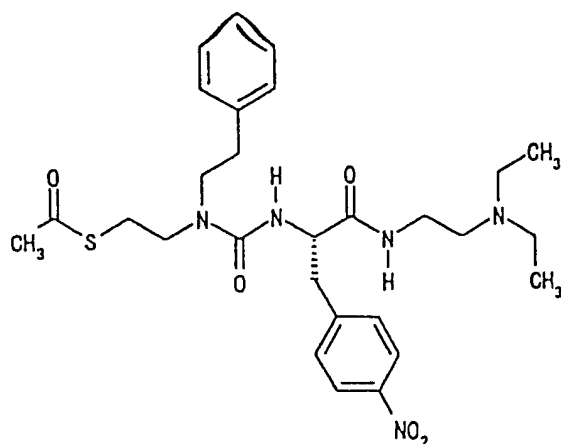
1) (2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(2-萘基)丙酰胺



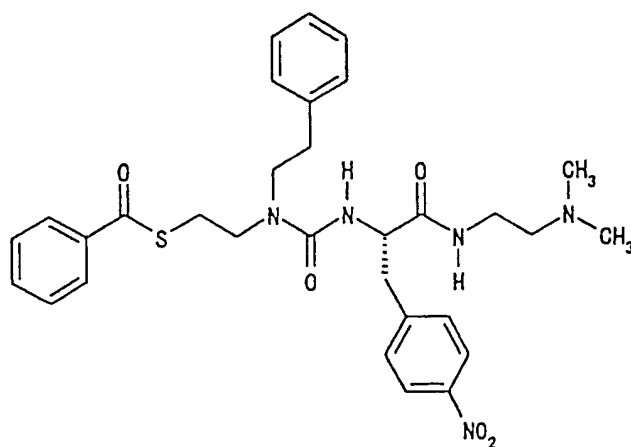
2) (2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(N-甲基环己氨基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺



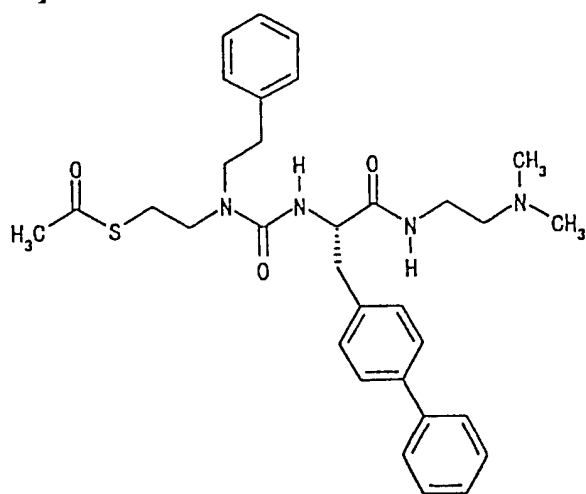
3) (2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二乙氨基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺



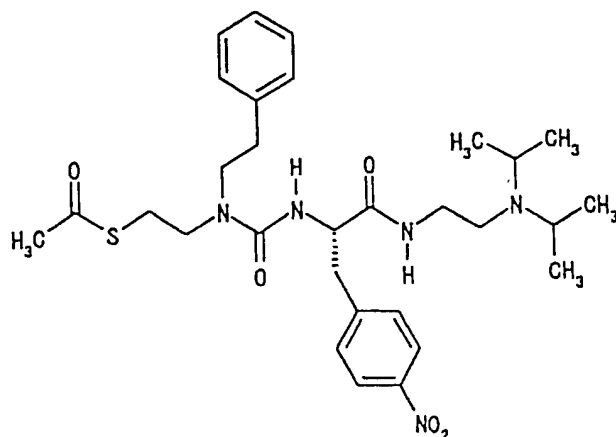
4) (2S)-2-[3-[2-(苯甲酰硫基)乙基]-3-苯乙基脞基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺



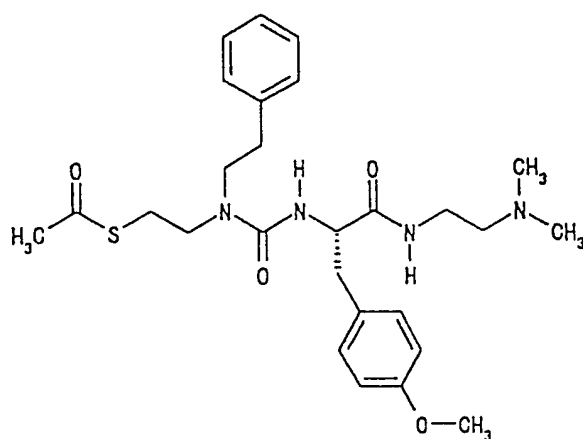
5) (2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脞基]-3-(4-联苯基)-N-[2-(二甲氨基)乙基]丙酰胺



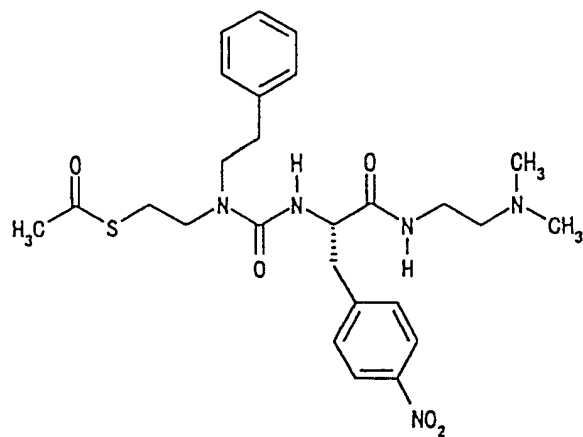
6) (2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脞基]-N-[2-(二异丙氨基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺



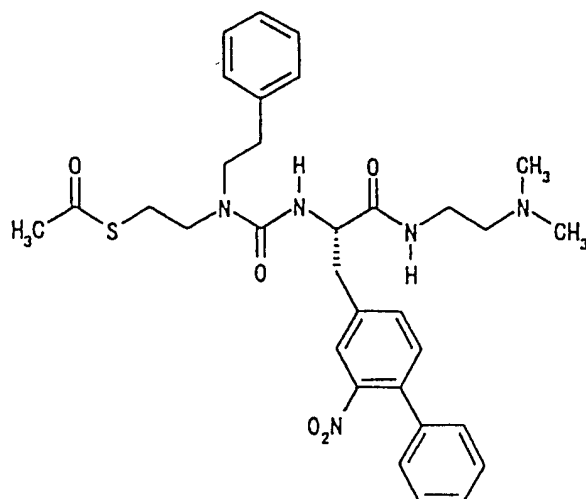
7) (2S)-2-[3-[2-(乙基硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)丙酰胺



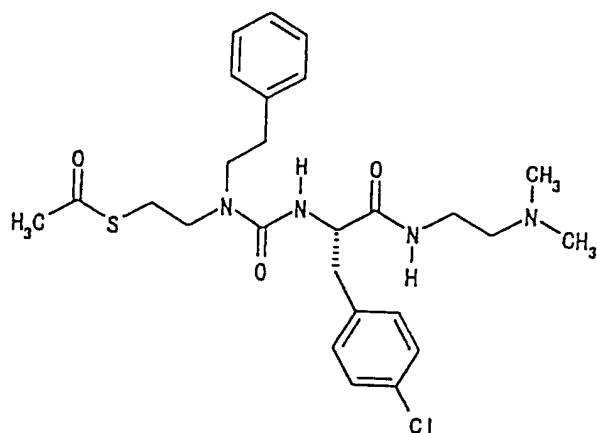
8) (2S)-2-[3-[2-(乙基硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺



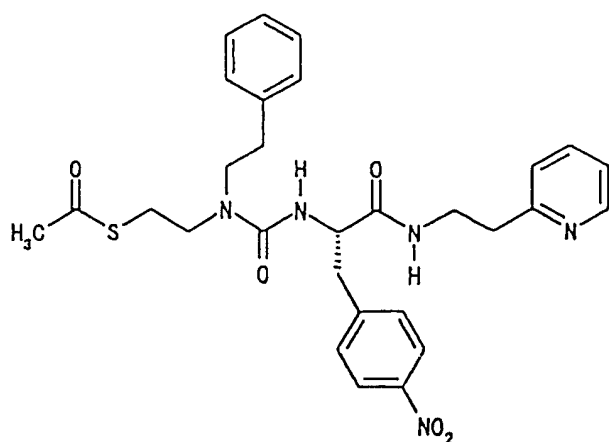
9) (2S)-2-[3-[2-(乙基硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(2-硝基-4-联苯基)丙酰胺



10) (2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基氨基]-3-(4-氯苯基)-N-[2-(二甲氨基)乙基]丙酰胺

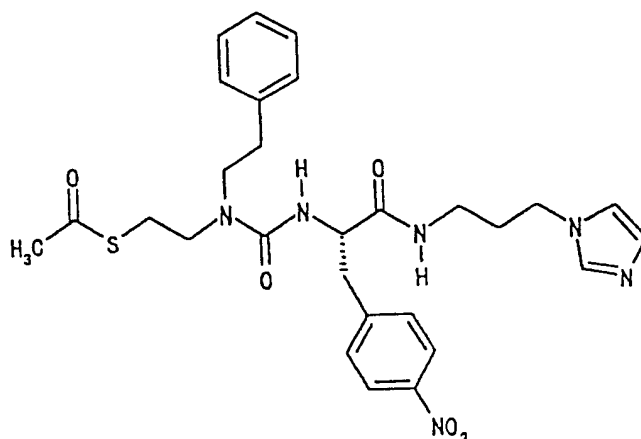


11) (2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基氨基]-3-(4-硝基苯基)-N-[2-(2-吡啶基)乙基]丙酰胺

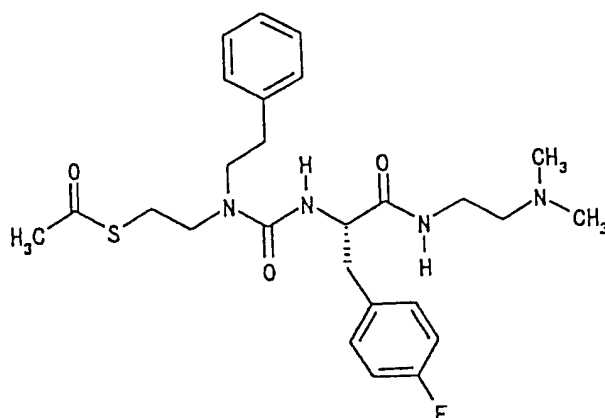


12) (2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基氨基]-N-[3-(1-咪唑基)]

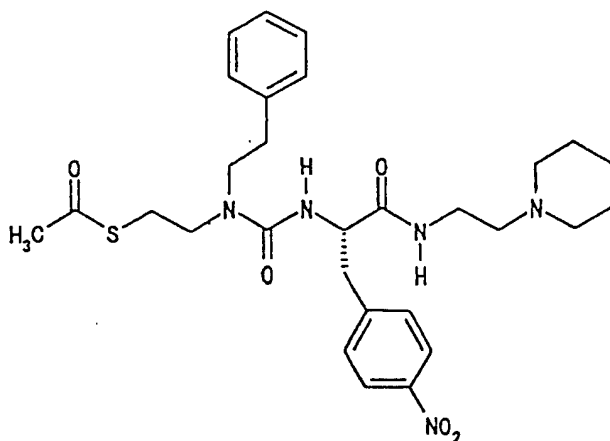
丙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺



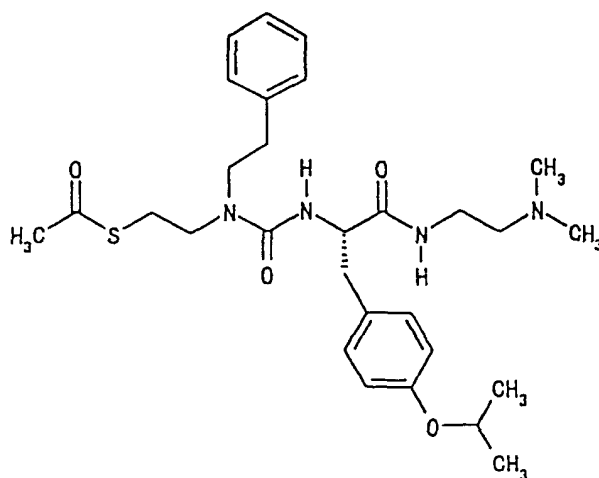
13) (2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脒基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(4-氟苯基)丙酰胺



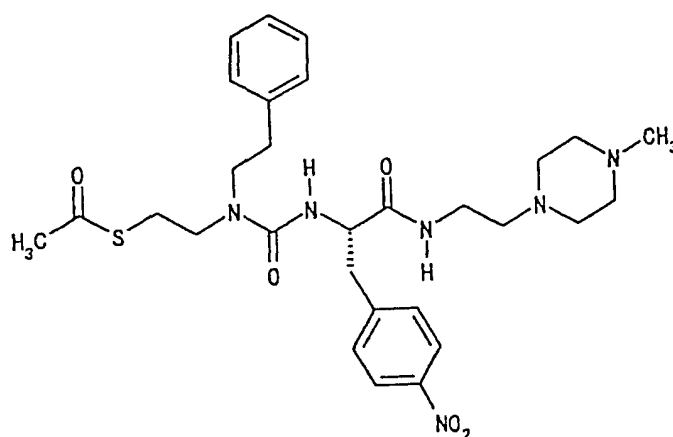
14) (2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脒基]-3-(4-硝基苯基)-N-[2-(哌啶子基)乙基]丙酰胺



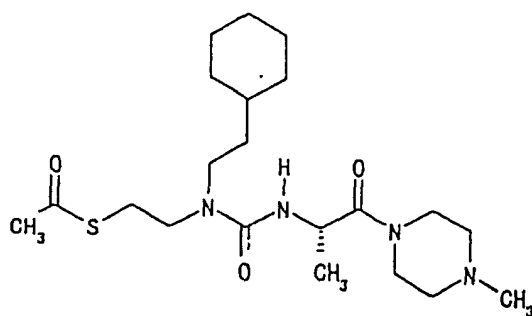
15) (2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(4-异丙氧基苯基)丙酰胺



16) (2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺

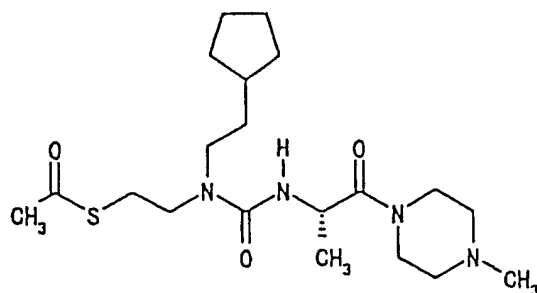


17) 1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰基]-4-甲基哌嗪

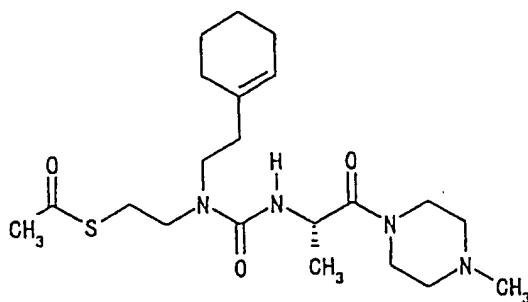


18) 1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环戊基乙基)脲基]丙酰基]-4-甲基哌嗪

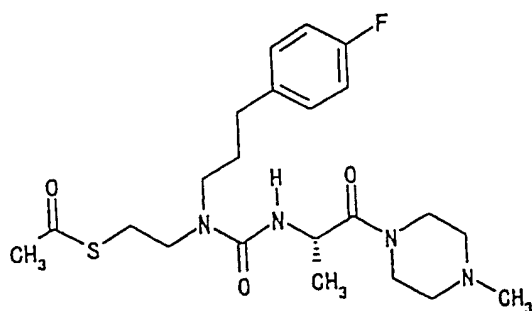
基]-4-甲基哌嗪



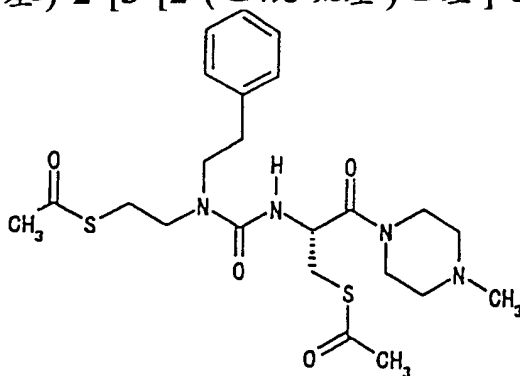
19) 1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(环己烯-1-基)乙基]脲基]丙酰基]-4-甲基哌嗪



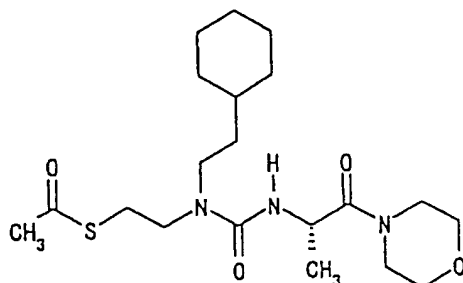
20) 1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[3-(4-氟苯基)丙基]脲基]丙酰基]-4-甲基哌嗪



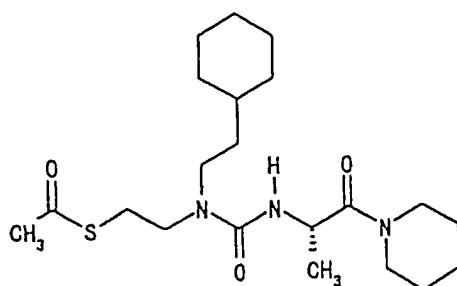
21) 1-[(2R)-3-(乙酰硫基)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酰基]-4-甲基哌嗪



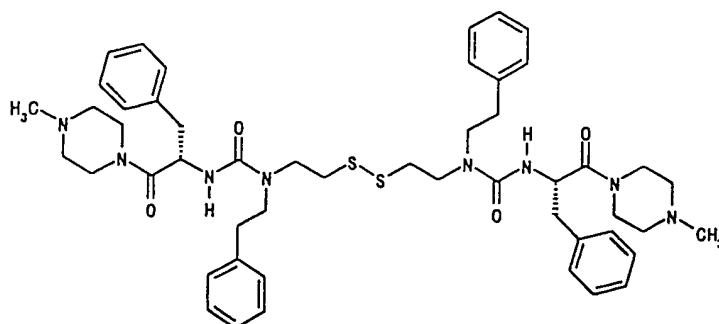
22) 4-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-环己基乙基(hehexyl)脲基]丙酰基]吗啉



23) 1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰基]哌啶

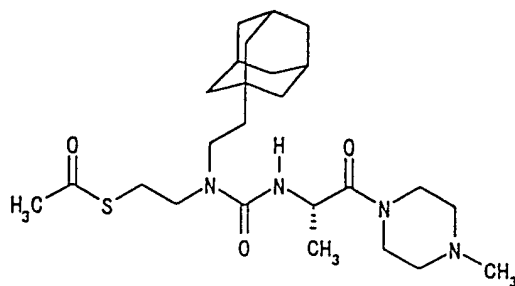
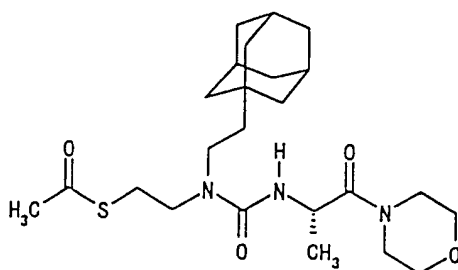
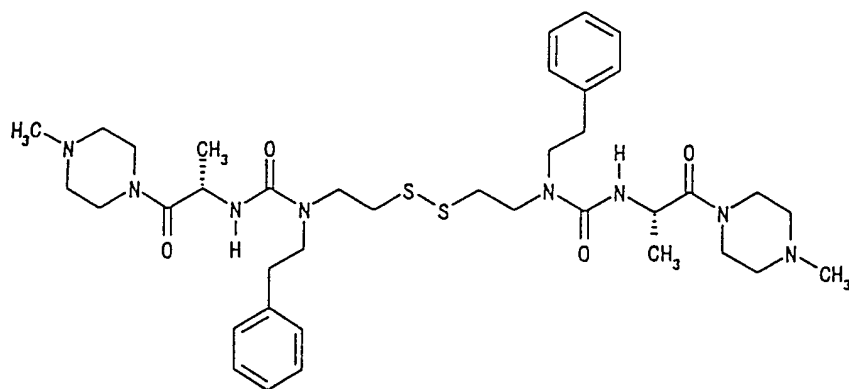


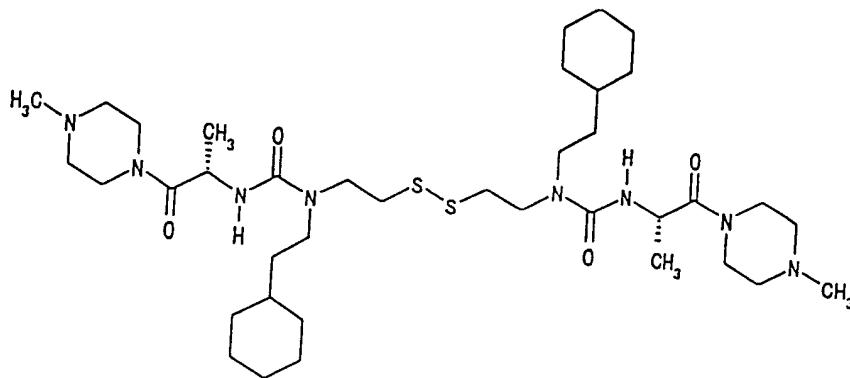
24) 1,1'-二甲基-4,4'-[(2S, 2'S)-2,2'-[3,3'-二苯乙基-3,3'-(2,2'-二硫基二乙基)二脲基]-3,3'-二苯基二丙酰基]二哌嗪



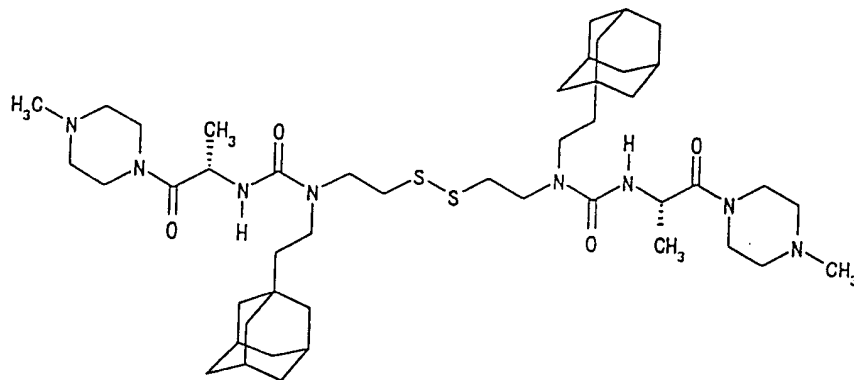
25) 1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]

丙酰基]-4-甲基哌嗪

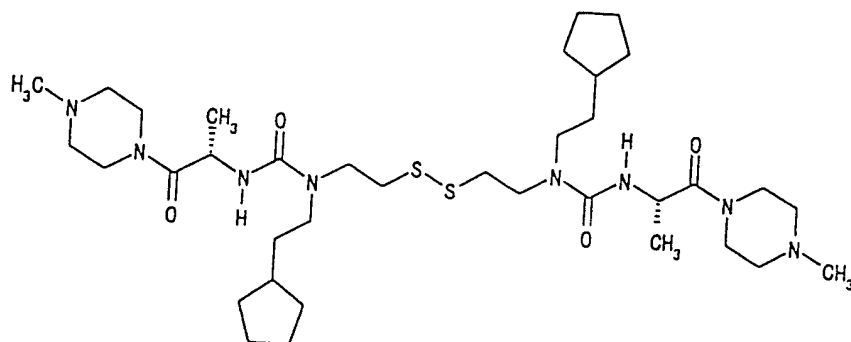
26) 4-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]脲基]哌嗪
丙酰基]吗啉27) 1,1'-二甲基-4,4'-[(2S, 2'S)-2,2'-[3,3'-二苯乙基-3,3'-[2,2'-(二
硫基)二乙基]二脲基]二丙酰基]二哌嗪28) 1,1'-[(2S, 2'S)-2,2'-[3,3'-双(2-环己基乙基)-3,3'-[2,2'-(二硫基)
二乙基]二脲基]二丙酰基]-4,4'-二甲基二哌嗪



29) 1,1'-[(2S, 2'S)-2,2'-[3,3'-双[2-(1-金刚烷基)乙基]-3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]二丙酰基]-4,4'-二甲基二哌嗪

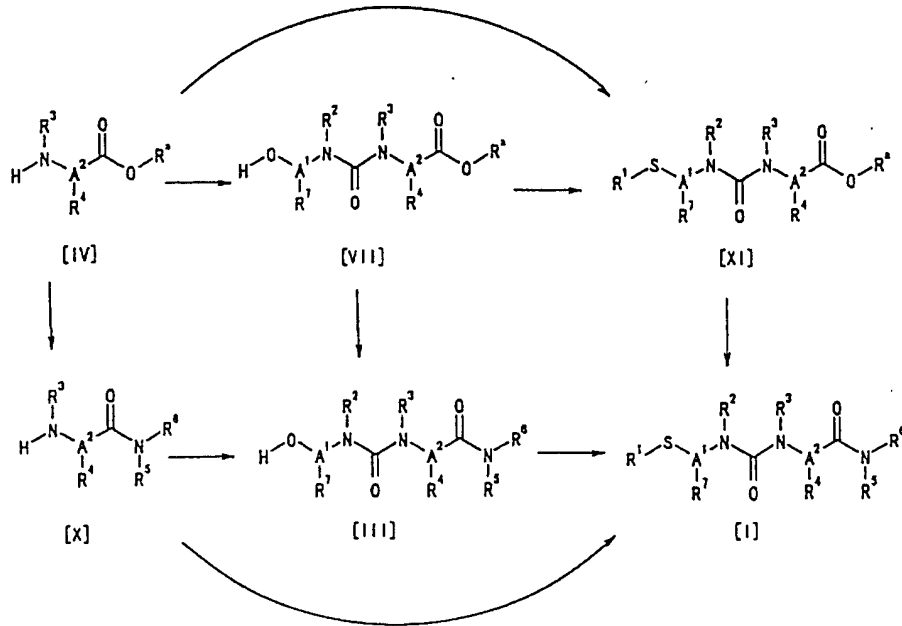


30) 1,1'-[(2S, 2'S)-2,2'-[3,3'-双(2-环戊基乙基)-3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]二丙酰基]-4,4'-二甲基二哌嗪



由于本发明的合成中间体是相应于本发明化合物的结构加以选择的，本发明的合成中间体的优选实例也是相应于本发明化合物的优选实例加以选择的。

本发明化合物的典型合成路线流程显示如下。



本发明化合物[I]可以通过不同合成路线合成, 例如上述反应路线流程所示。这些合成方法表示为下列每个路线。不过, 这些路线举例说明了典型路线, 不表示全部的方法。详细合成方法描述在后面的实施例中。

路线 A) [IV] → [VII] → [III] → [I]

路线 B) [IV] → [X] → [III] → [I]

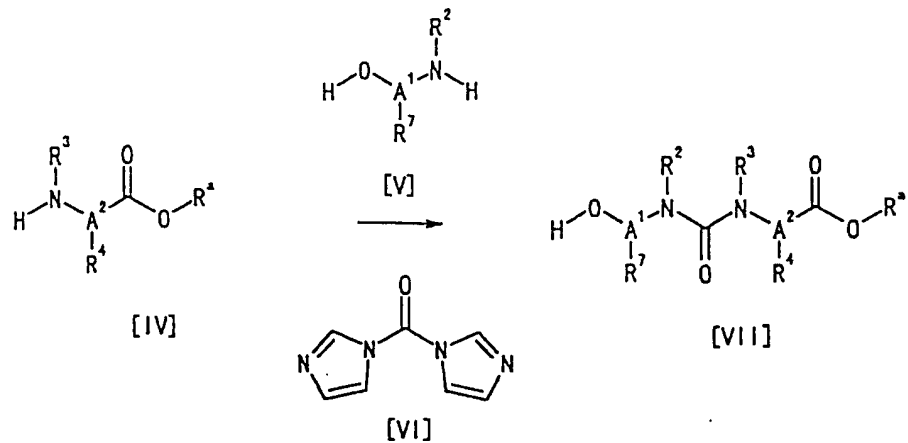
路线 C) [IV] → [VII] → [XI] → [I]

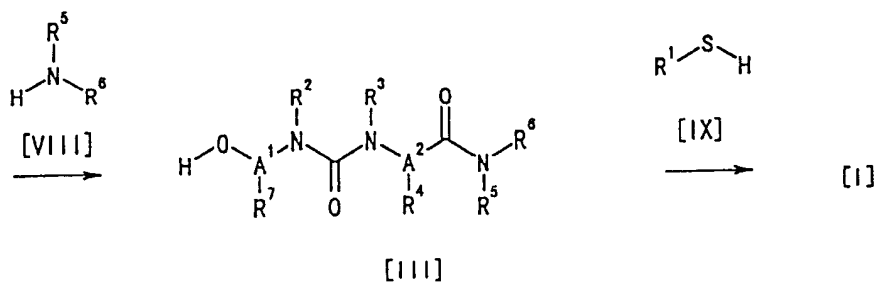
路线 D) [IV] → [XI] → [I]

路线 E) [IV] → [X] → [I]

这些路线的合成方法详细描述如下。

路线 A)

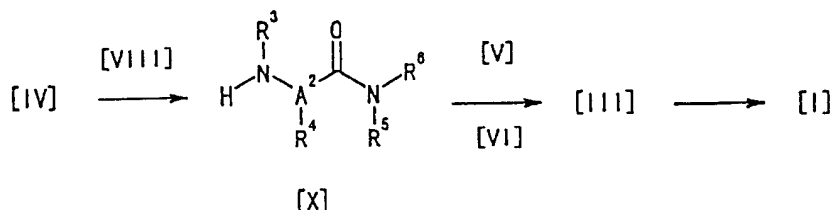




[其中 R^a 是氢、低级烷基、苯基或苄基。以下适用相同的定义。]

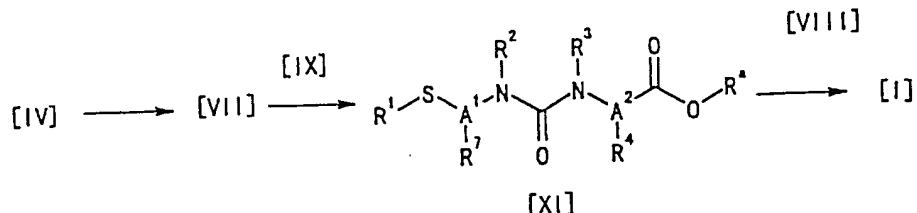
酯衍生物 [IV] 与氨基醇衍生物 [V] 在缩合剂 (例如 1,1'-羰基二咪唑 [VI]) 和碱的存在下反应, 转化为脲衍生物 [VII], 所得脲衍生物与胺衍生物 [VIII] 反应, 得到由式 [III] 代表的化合物 (本发明的合成中间体)。然后, 所得化合物 [III] 与硫醇衍生物 [IX] 按照 Mitsunobu 反应缩合, 得到本发明化合物 [I]。

路线 B)



酯衍生物 [IV] 与胺衍生物 [VIII] 反应, 转化为酰胺衍生物 [X], 所得酰胺衍生物与氨基醇衍生物 [V] 在缩合剂 (例如 1,1'-羰基二咪唑 [VI]) 和碱的存在下反应, 得到由式 [III] 代表的化合物 (本发明的合成中间体)。然后, 与路线 A) 相同方式得到本发明化合物 [I]。

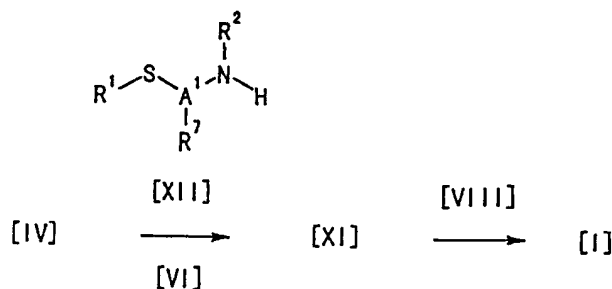
路线 C)



按照路线 A) 方法得到的脲衍生物 [VII] 与硫醇衍生物 [IX] 按照 Mitsunobu 反应缩合, 得到由式 [XI] 代表的化合物。然后, 所得化合

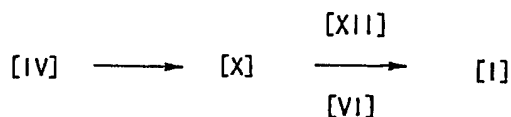
物[XI]与胺衍生物[VIII]按照常规方法缩合,得到本发明化合物[I]。

路线 D)



酯衍生物[IV]与氨基硫醇衍生物[XII]在缩合剂(例如 1,1'-羰基二咪唑[VI])和碱的存在下反应,得到化合物[XI]。然后,所得化合物[XI]与胺衍生物[VIII]按照常规方法缩合,得到本发明化合物[I]。

路线 E)



按照路线 B)方法得到的酰胺衍生物[X]与氨基硫醇衍生物[XII]在缩合剂(例如 1,1'-羰基二咪唑[VI])和碱的存在下反应,得到本发明化合物[I]。

在上述合成方法中,当反应物在其分子中具有羟基、硫醇基或氨基时,这些基团在必要时可以用适当的保护基团加以保护,这些保护基团也可以在反应后按照常规方法除去。当反应物在其分子中具有羧基时,羧基在必要时可以酯化,酯也可以通过水解或酸解转化为羧酸。

在本发明化合物中,当 R⁷ 与毗邻 A¹ 的硫结合形成一个硫内酯环或二硫戊环时,本发明化合物也可以按照下列不同于上述路线的方法合成。

当式[I]中的 R⁷ 是 R^E-OCO-、R¹ 是氢时,硫内酯环也可以通过缩合这些基团加以合成。

当式[I]中的 R⁷ 是巯基、R¹ 是氢时,二硫戊环可以通过结合这些基团加以合成。也就是说,二硫戊环是通过形成分子内二硫化物加

以合成的。

上述方法所得化合物可以按照常规方法转化为上述盐。

本发明化合物的化学结构特征是化合物以脲结构作为基本结构，并且在侧链中具有硫原子和酰胺键。这类以脲结构作为基本骨架的药物研究几乎还没有报道。而且，在侧链中具有硫原子的药物实际上迄今还没有报道。限于对 TNF- α 产生具有抑制作用的药物，已知根本没有化学结构类似于本发明化合物的药物，该药物正是本发明的一个目的。

本发明人恰恰研究了以脲结构作为基本结构的化合物的合成，该化合物迄今几乎没有被研究过，制备了很多新颖的化合物，发现这些新颖的化合物对 TNF- α 产生具有优异的抑制作用，从而完成了本发明。本发明人还发现另一些新颖的化合物，它们在本发明化合物合成研究过程中可用作本发明化合物的合成中间体。本发明化合物在两种状态下都表现出上述作用，一是侧链中的硫原子与不同基团（式 [I] 中由 R^1 所代表，除了氢以外）结合，二是该硫原子采取 SH 的形式（式 [I] 中的 R^1 是氢）。当 R^1 被用作 SH 基团的保护基团时，该保护基团有时通过水解等作用除去，所得 SH 形式表现出上述作用。当本发明化合物在其分子中含有羧酸酯时，本发明化合物即使在酯的状态下也表现出上述作用。酯键有时受到水解等作用，所得羧酸形式表现出上述作用。当本发明化合物含有可转化为游离羟基或氨基的基团时，本发明化合物可以在这些基团用适当的保护基团加以保护的条件下给药。本发明化合物可以在这些保护基团被除去的状态下给药。

为了研究本发明化合物的实用性，检查了本发明化合物对 TNF- α 产生的抑制作用。具体细节将描述在下列药理学试验中。通过研究体外或体内对由脂多糖 (LPS) 的刺激作用导致的 TNF- α 释放的抑制作用，本发明化合物对 TNF- α 产生表现出优异的抑制作用。

已知 TNF- α 产生与自体免疫疾病危象密切相关，例如类风湿性关节炎、克罗恩氏病、全身性红斑狼疮、恶病质、急性传染病、变

态反应、发热、贫血、糖尿病等。象本发明化合物一样抑制其产生的化合物预期可用于这些不同疾病的治疗。

本发明化合物可以口服或肠胃外给药。剂型的实例有片剂、胶囊、颗粒剂、粉末、注射剂等。本发明化合物可以按照常规方法配制成制剂。例如，片剂、胶囊、颗粒剂和粉末等口服制剂可以如下制备：任选地加入稀释剂，例如乳糖、晶性纤维素、淀粉和植物油；润滑剂，例如硬脂酸镁和滑石；粘合剂，例如羟丙基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂，例如羧甲基纤维素钙或低取代的羟丙基甲基纤维素；包衣剂，例如羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇（macrogol）或硅氧烷树脂；或成膜剂，例如明胶膜。

本发明化合物的剂量可以根据症状、年龄、剂型等加以适当选择。在口服制剂的情况下，本发明化合物可以每天分一次至多次给药，每日剂量为 0.1 至 5000mg，优选为 1 至 1000mg。

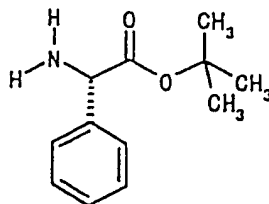
本发明化合物的制备与制剂的实施例和药理学试验结果表示如下。这些实施例不限制发明范围，仅是为使能更清楚地理解发明。

实施发明的最佳方式

化合物的制备

参考例 1

L-2-苯基甘氨酸叔丁酯（参考化合物 1-1）



1)在压力试管内，在氮气下和干冰-甲醇冷却下，向异丁烯(5ml)中依次加入 N-苄氧羰基-L-2-苯基甘氨酸(4.2g)、无水二氯甲烷(10ml)和浓硫酸(0.5ml)，将试管密封，混合物然后在室温下搅拌过夜。冷却后的反应混合物加入到含有 10%碳酸氢钠水溶液和冰的容器内，搅拌混合物。向混合物中加入乙酸乙酯，全部混合物萃取。有机层

依次用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，减压浓缩。所得残余物用硅胶柱色谱法纯化，得到 3.5g (75%) N-苄氧羰基-L-2-苯基甘氨酸叔丁酯。

IR (薄膜, cm^{-1}) 3352, 2978, 1722, 1498, 1455, 1369, 1331, 1228, 1151, 1050

2)在氮气下，向 1)中所得 N-苄氧羰基-L-2-苯基甘氨酸叔丁酯 (3.4g)的四氢呋喃(18ml)-甲醇(18ml)溶液中加入 20%氢氧化钡-碳 (200mg)。混合物在氮气气氛下搅拌两天。用硅藻土滤出氢氧化钡-碳，滤液减压浓缩，得到 1.3g (63%)标题化合物 (参考化合物 1-1)，为晶体。

(参考化合物 1-1)

熔点 220.9 ~ 223.5 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}) 3411, 2980, 2931, 1732, 1496, 1394, 1372, 1250, 1157, 750

按照类似于参考例 1 的方法得到下列化合物。

L-苯丙氨酸叔丁酯 (参考化合物 1-2)

熔点 160 ~ 190 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 15.6^{\circ}$ (c = 0.98, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 2834, 1734, 1507, 1244, 1160, 703

D-丙氨酸叔丁酯 (参考化合物 1-3)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3376, 2978, 1731, 1368, 1251

L-2-氨基丁酸叔丁酯 (参考化合物 1-4)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3381, 2975, 2935, 2878, 1729, 1479, 1459, 1393, 1368, 1253, 1157, 849

L-戊氨酸叔丁酯 (参考化合物 1-5)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3381, 2961, 2934, 2874, 1728, 1368, 1256, 1156, 847, 756

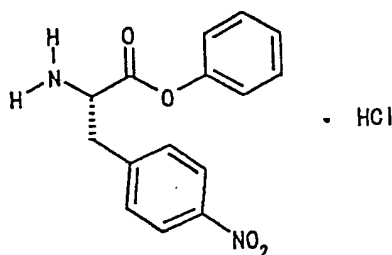
盐酸 DL-3-(叔丁氧基)丙氨酸叔丁酯 (参考化合物 1-6)

熔点 150.7~151.3℃

IR (KBr, cm^{-1}) 2979, 1747, 1497, 1248, 1156

参考例 2

盐酸 L-3-(4-硝基苯基)丙氨酸苯基酯 (参考化合物 2-1)



1)在氮气下, 将 N-(叔丁氧羰基)-L-3-(4-硝基苯基)丙氨酸 (21.6g)、苯酚(7.86g)和二甲氨基吡啶(0.85g)溶于无水二氯甲烷 (174ml)。然后在冰冷却下, 向该溶液中加入 1,3-二环己基碳二亚胺 (17.2g), 混合物在室温下搅拌一小时。滤出所得沉淀, 滤液然后先后用 5%碳酸氢钠水溶液、水、5%柠檬酸水溶液、水和饱和盐水洗涤。滤液经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到 21.25g (79%) N-(叔丁氧羰基)-L-3-(4-硝基苯基)丙氨酸苯基酯, 为晶体。

熔点 115.0~116.0℃

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 21.6^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3385, 1744, 1688, 1523, 1347, 1231, 1191, 949, 745, 695

2)向 1)中所得 N-(叔丁氧羰基)-L-3-(4-硝基苯基)丙氨酸苯基酯 (1.93g)的氯仿(10ml)溶液中加入 4.6N 氯化氢的乙酸乙酯(11ml)溶液, 混合物在室温下搅拌一小时。向反应混合物中加入乙醚, 滤出所得沉淀, 得到 1.50g (93%)标题化合物 (参考化合物 2-1), 为晶体。

(参考化合物 2-1)

熔点 202.5 ~ 204.6℃ (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} + 42.7^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 2866, 1758, 1602, 1525, 1483, 1357, 1228, 1207, 761, 698

按照类似于参考例 2 的方法得到下列化合物。

盐酸 L-苯丙氨酸苯基酯 (参考化合物 2-2)

熔点 187 ~ 190℃

$[\alpha]_{D^{20}} + 37.3^{\circ}$ (c = 0.98, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 2864, 2646, 2610, 1764, 1616, 1591, 1455, 1226, 1208

盐酸 L-3-(4-氟苯基)丙氨酸苯基酯 (参考化合物 2-3)

熔点 208.0 ~ 209.5℃

$[\alpha]_{D^{20}} + 30.2^{\circ}$ (c = 0.51, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 2873, 1763, 1600, 1510, 1222, 1157, 823, 759, 695

盐酸 L-3-(4-甲氧基苯基)丙氨酸苯基酯 (参考化合物 2-4)

熔点 178.5 ~ 185.0℃ (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} + 27.4^{\circ}$ (c = 0.51, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 2865, 1766, 1513, 1225, 1209

盐酸 L-3-(2-萘基)丙氨酸苯基酯 (参考化合物 2-5)

熔点 190.0 ~ 193.2℃

$[\alpha]_{D^{20}} + 37.1^{\circ}$ (c = 0.49, 二甲亚砜)

IR (KBr, cm^{-1}) 3467, 2853, 1776, 1759, 1491, 1222, 1199

盐酸 L-3-(4-联苯基)丙氨酸苯基酯 (参考化合物 2-6)

熔点 215.0 ~ 216.5℃

$[\alpha]_{D^{20}} + 56.8^{\circ}$ (c = 0.53, 二甲亚砜)

IR (KBr, cm^{-1}) 2863, 1771, 1590, 1486, 1409, 1340, 1251, 1196

盐酸 L-3-(2-噻吩基)丙氨酸苄基酯 (参考化合物 2-7)

熔点 167.0 ~ 167.6°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 12.9^\circ$ (c = 0.99, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 2843, 1764, 1731, 1588, 1524, 1495, 1456, 1240, 1201, 1164, 1139, 750, 699, 691

甲苯磺酸 L-酪氨酸苄基酯 (参考化合物 2-8)

熔点 213.0 ~ 217.0°C (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} + 21.4^\circ$ (c = 0.49, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3355, 2835, 1740, 1614, 1595, 1516, 1169, 1123, 1035, 1010, 818, 758, 688

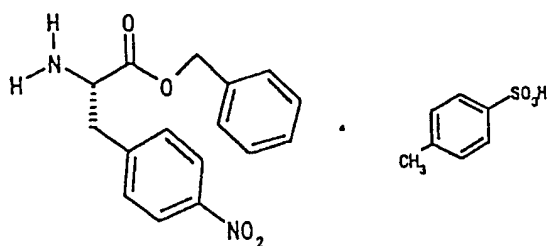
盐酸 N^G-甲苯磺酰基-L-精氨酸苄基酯 (参考化合物 2-9)

$[\alpha]_{D^{20}} + 1.6^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 2927, 1971, 1747, 1677, 1620, 1362, 1215, 1170, 1088, 907, 816, 744

参考例 3

甲苯磺酸 L-3-(4-硝基苯基)丙氨酸苄基酯 (参考化合物 3-1)



向装有迪安斯塔克设备的容器内加入 L-3-(4-硝基苯基)丙氨酸 (2.0g)、苯甲醇(27ml)、苯(29ml)和甲苯磺酸 (tosic acid) 一水合物 (2.0g), 混合物在搅拌下回流过夜。在冰冷却下, 向反应混合物中加入乙醚, 滤出所得沉淀, 得到 4.12g (定量) 标题化合物 (参考化合物 3-1), 为晶体。

(参考化合物 3-1)

熔点 183.5 ~ 186.5℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 10.1^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3085, 2669, 1746, 1601, 1518, 1348, 1208, 1175

按照类似于参考例 3 的方法得到下列化合物。

甲苯磺酸 L-苯丙氨酸苄基酯 (参考化合物 3-2)

熔点 166.6 ~ 167.9℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 6.9^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3032, 1741, 1525, 1498, 1206, 1129, 1037, 1013

甲苯磺酸 L-3-(4-氯苯基)丙氨酸苄基酯 (参考化合物 3-3)

熔点 171.0 ~ 177.5℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 8.9^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 2950, 1916, 1743, 1587

甲苯磺酸 L-3-(4-甲氧基苯基)丙氨酸苄基酯 (参考化合物 3-4)

熔点 152.0 ~ 162.0℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 12.8^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3000, 1742, 1613, 1514, 1177

甲苯磺酸 L-2-苯基甘氨酸苄基酯 (参考化合物 3-5)

熔点 170.0 ~ 176.0℃

$[\alpha]_{D^{20}} + 44.4^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3039, 1748, 1598, 1497, 1222, 1173, 906, 697

甲苯磺酸 L-3-(2-萘基)丙氨酸苄基酯 (参考化合物 3-6)

熔点 174.8 ~ 184.5℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 23.0^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3059, 1742, 1514, 1222, 1156

甲苯磺酸 L-丙氨酸苄基酯 (参考化合物 3-7)

熔点 92.0 ~ 100.1°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 3.4^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3031, 1765, 1737, 1612, 1284, 1211, 1127, 1039, 1013

甲苯磺酸 L-(3-环己基)丙氨酸苄基酯 (参考化合物 3-8)

熔点 157.1 ~ 161.7°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 2.2^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 2931, 1754, 1287, 1124

甲苯磺酸 S-甲基-L-半胱氨酸苄基酯 (参考化合物 3-9)

熔点 105.0 ~ 110.3°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 8.1^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3093, 1748, 1523, 1218, 1178, 1125, 1038, 1013, 816, 736

甲苯磺酸 S-苄基-L-半胱氨酸苄基酯 (参考化合物 3-10)

熔点 141.8 ~ 153.3°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 19.4^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3027, 1756, 1613, 1542, 1453, 1277, 1244, 1221, 1161, 1128, 1107, 1069, 1034, 1009, 976, 817, 740

盐酸 S-苄基-DL-青霉胺苄基酯 (参考化合物 3-11)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3390, 2967, 1744, 1585, 1496, 1455, 1396, 1376, 1308, 1219

盐酸 N-甲基-L-丙氨酸苄基酯 (参考化合物 3-12)

熔点 179.0 ~ 180.8°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 12.0^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 2992, 2734, 2643, 2470, 1732, 1497, 1482, 1239, 1207

二甲苯磺酸 4-氯杂-DL-亮氨酸乙酯 (参考化合物 3-13)

熔点 104~110℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3424, 2986, 1756, 1740, 1469, 1376, 1190, 1124, 1035, 1011, 815, 685

甲苯磺酸 D-苯丙氨酸苄基酯 (参考化合物 3-14), 参考化合物 3-2 的对映体

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6.8^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3033, 1741, 1609, 1206, 1129

甲苯磺酸 DL-高苯丙氨酸苄基酯 (参考化合物 3-15)

盐酸 2-氨基-2-甲基丙酸甲酯 (参考化合物 3-16)

熔点 186.0~186.5℃ (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 2960, 1748, 1596, 1522, 1468, 1438, 1388, 1366, 1318, 1282, 1239, 1195, 1087

甲苯磺酸 1-氨基-1-环丙烷羧酸苄基酯 (参考化合物 3-17)

熔点 90~110℃ (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 2938, 1746, 1215, 684

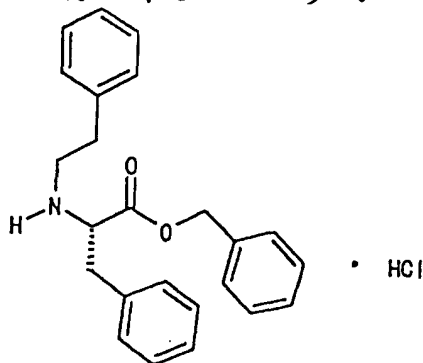
甲苯磺酸 1-氨基-1-环戊烷羧酸苄基酯 (参考化合物 3-18)

熔点 175~189℃ (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 2960, 2718, 1741, 1525, 1213, 1124, 1013

参考例 4

盐酸 N-苄乙基-L-苯丙氨酸苄基酯 (参考化合物 4-1)



向甲苯磺酸 L-苯丙氨酸苄基酯(参考化合物 3-2, 1.0g)的无水二甲基甲酰胺(18ml)溶液中加入苯乙基溴(0.49ml)、无水碳酸钾(1.2g)和碘化钠(2.7g), 混合物在加热至 60 至 70℃ 下搅拌过夜。在冰冷却下, 向反应混合物中加入水, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化, 将所得油状物溶于乙醚。在冰冷却下, 向其中加入 4N 氯化氢的乙酸乙酯(4ml)溶液, 滤出所得沉淀, 得到 646mg (45%)标题化合物(参考化合物 4-1), 为晶体。

(参考化合物 4-1)

熔点 142 ~ 159℃

$[\alpha]_{D^{20}} + 10.7^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 2578, 1748, 1554, 1230, 1183

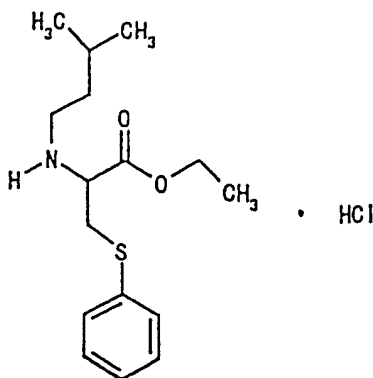
按照类似于参考例 4 的方法得到下列化合物。

N-异戊基-DL-高苯丙氨酸苄基酯(参考化合物 4-2)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2955, 1732, 1497, 1455, 1167, 750, 698

参考例 5

盐酸 N-异戊基-3-(苯硫基)-DL-丙氨酸乙酯(参考化合物 5-1)



在氮气下和冰冷却下, 向 1M 硼烷-四氢吡喃配盐的四氢吡喃

(4.85ml)溶液中滴加 N-异戊酰-3-(苯硫基)-DL-丙氨酸乙酯(1.0g)的无水四氢呋喃(3.2ml)溶液, 混合物在搅拌下回流一小时。在冰冷却下, 向反应混合物中加入 3N 氯化氢的乙醇(2ml)溶液, 混合物进一步回流一小时。反应混合物减压浓缩, 向浓缩物中加入 5%碳酸氢钠, 全部混合物用乙醚萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化, 将所得油状物溶于乙醚。在冰冷却下, 向其中加入 4.6N 氯化氢的乙酸乙酯溶液, 滤出所得沉淀, 得到 163mg (15%)标题化合物 (参考化合物 5-1), 为晶体。

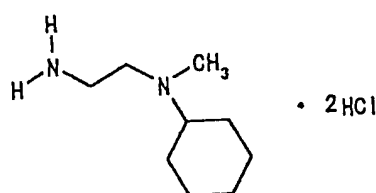
(参考化合物 5-1)

熔点 113.0 ~ 115.5°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3459, 2963, 2660, 1747, 1737, 1560, 1472, 1330, 1254, 1213, 1033

参考例 6

二盐酸 N-环己基-N-甲基乙二胺 (参考化合物 6-1)



1)向 N-(叔丁氧羰基)-2-溴乙胺(1.0g)的无水二甲基甲酰胺(15ml)溶液中加入 N-甲基环己胺(0.64ml)、无水碳酸钾(0.9g)和碘化钠(2.0g), 混合物在室温下搅拌三天。向反应混合物中加入水, 全部混合物用乙醚萃取。有机层先后用 10%碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 0.82g (72%) N-(叔丁氧羰基)-N'-环己基-N'-甲基乙二胺, 为油状物。

IR (薄膜, cm^{-1}) 3360, 2929, 1715, 1494, 1452, 1365, 1250, 1172, 1050

2)将 1)中所得 N-(叔丁氧羰基)-N'-环己基-N'-甲基乙二胺(793mg)溶于 4N 氯化氢的二噁烷(20ml)溶液, 溶液在室温下搅拌过夜。反应

混合物减压浓缩，向残余物中加入乙酸乙酯。滤出所得沉淀，得到463mg (65%)标题化合物（参考化合物 6-1），为晶体。

（参考化合物 6-1）

熔点 197.0 ~ 198.3℃

IR (KBr, cm^{-1}) 2859, 2603, 1601, 1521, 1472, 1454, 1339, 1016

按照类似于参考例 6 的方法得到下列化合物。

一盐酸 N-甲基-N-苯基乙二胺（参考化合物 6-2）

熔点 210.0 ~ 211.0℃（分解）

IR (KBr, cm^{-1}) 3012, 2466, 1601, 1512, 1495, 1414, 1347, 1196, 1170, 1110, 1027

盐酸 N-(2-氨基乙基)邻苯二甲酰亚胺（参考化合物 6-3）

熔点 250℃ 或更高

IR (KBr, cm^{-1}) 2909, 1708, 1507, 1428, 1396, 1361, 1324, 1072, 1045, 879, 718

二盐酸 1-(2-氨基乙基)-4-甲基哌嗪（参考化合物 6-4）

熔点 250℃ 或更高

IR (KBr, cm^{-1}) 2978, 1468, 1440, 1161, 1069, 1024, 975, 958, 793, 772

二盐酸 1-环己基哌嗪（参考化合物 6-5）

熔点 250℃ 或更高

IR (KBr, cm^{-1}) 3487, 2932, 2679, 2578, 1434, 1397, 1315

1-(羧甲基)哌嗪双(氢三氟乙酸盐)（参考化合物 6-6）

熔点 173 ~ 175℃

IR (KBr, cm^{-1}) 2794, 1744, 1664, 1196, 1133

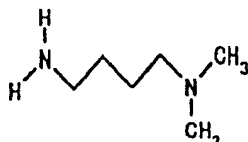
盐酸 1-(三氟乙酰)哌嗪（参考化合物 6-7）

熔点 120℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3524, 2937, 2753, 2480, 1716, 1699, 1457, 1216, 1189, 1182, 1169, 1151, 1130, 1022, 1013, 896, 754

参考例 7

4-(二甲氨基)丁胺 (参考化合物 7-1)



1) 向 N-(苄氧羰基)-4-(甲磺酰氧基)丁胺(2.51g)的无水二甲基甲酰胺(28ml)溶液中加入二甲胺(12.5ml)、无水碳酸钾(1.72g)和碘化钠(3.74g), 混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水, 全部混合物用乙醚萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 1.59g (76%) N-(苄氧羰基)-4-(二甲氨基)丁胺。

IR (薄膜, cm^{-1}) 3331, 2942, 1715, 1536, 1455, 1260, 1037, 739, 698

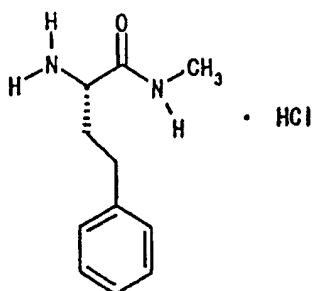
2) 在氮气下, 向 1) 中所得 N-(苄氧羰基)-4-(二甲氨基)丁胺(1.39g)的乙醇(19ml)溶液中加入 20%氢氧化钡-碳(200mg)。混合物在氮气下搅拌三天。用硅藻土滤出氢氧化钡-碳, 滤液减压浓缩, 得到 706mg (定量) 标题化合物 (参考化合物 7-1), 为非晶性粉末。

(参考化合物 7-1)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3408, 2361, 1633, 1480

参考例 8

盐酸(2S)-2-氨基-N¹-甲基-4-苯基丁酰胺 (参考化合物 8-1)



1)在氮气下,将(2S)-2-(叔丁氧基甲酰氨基)-4-苯基丁酸(400mg)、盐酸甲胺(193mg)和1-羟基苯并三唑(193mg)悬浮在无水二氯甲烷(7ml)中。在冰冷却下,向该悬浮液中先后加入N-甲基吗啉(0.52ml)和盐酸1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(356mg),混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物减压浓缩,向所得油状物中加入水,全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,减压浓缩。向所得油状物中加入己烷,滤出所得沉淀,得到370mg(89%)(2S)-2-(叔丁氧基甲酰氨基)-N¹-甲基-4-苯基丁酰胺,为晶体。

熔点 102.8 ~ 104.7℃

[α] _D²⁰ - 2.8° (c = 0.49, 氯仿)

IR (KBr, cm⁻¹) 3338, 2969, 1682, 1656, 1524, 1454, 1368, 1283, 1173

2)向1)中所得(2S)-2-(叔丁氧基甲酰氨基)-N¹-甲基-4-苯基丁酰胺(332mg)的乙酸乙酯(2ml)-氯仿(1ml)溶液中加入4.6N氯化氢的乙酸乙酯(2ml)溶液,混合物在室温下搅拌一小时。反应混合物减压浓缩,向残余物中加入乙酸乙酯。滤出所得沉淀,得到247mg(95%)标题化合物(参考化合物8-1),为晶体。

(参考化合物8-1)

熔点 211.5 ~ 214.0℃

[α] _D²⁰ + 35.5° (c = 0.51, 甲醇)

IR (KBr, cm⁻¹) 3346, 2861, 2005, 1658, 1570, 1523, 1500, 1420, 749, 702

按照类似于实施例8的方法得到下列化合物。

盐酸(2S)-2-氨基-N¹-甲基-3-苯基丙酰胺(参考化合物8-2)

熔点 197.0 ~ 199.6℃

[α] _D²⁰ + 64.5° (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm⁻¹) 3342, 2884, 2602, 1665, 1603, 1569, 1501, 1457, 1336, 1265, 1118

盐酸(2S)-2-氨基- N^1,N^1 -二甲基-3-苯基丙酰胺 (参考化合物 8-3)

熔点 207.5 ~ 219.5°C (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} + 76.3^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3419, 3029, 1960, 1653, 1446, 1398, 1366, 1139, 1096, 1035, 767, 748, 700

二盐酸 1-[(2S)-2-氨基-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (参考化合物 8-4)

$[\alpha]_{D^{20}} + 41.5^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3423, 2938, 1655, 1494, 1456, 1366, 1255, 1167

盐酸(2S)-2-氨基- N^1 -甲基丙酰胺 (参考化合物 8-5)

熔点 200 ~ 205°C (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} + 11.6^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3261, 2862, 2641, 1666, 1611, 1510, 1413, 1278, 1121, 1013, 701

二盐酸 1-[(2S)-2-氨基丙酰]-4-甲基哌嗪 (参考化合物 8-6)

$[\alpha]_{D^{20}} + 3.9^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

盐酸(2S)-2-氨基- N^1 -丁基-3-(4-联苯基)丙酰胺 (参考化合物 8-7)

熔点 167.5 ~ 170.0°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 52.9^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3331, 2955, 2643, 2587, 1659, 1601, 1568, 1486, 1259, 1166, 759, 696

二盐酸(2S)-2-氨基- N^1 -[2-(二甲氨基)乙基]-3-苯基丙酰胺 (参考化合物 8-8)

$[\alpha]_{D^{20}} + 60.1^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3417, 3211, 2958, 1684, 1564, 1495, 1262, 1169, 750, 703

二盐酸 2-(异戊氨基)-N¹-[2-(二甲氨基)乙基]乙酰胺 (参考化合物 8-9)

熔点 154.5 ~ 157.5℃

IR (KBr, cm⁻¹) 3228, 2958, 1676, 1570, 1468, 1443, 1277

盐酸 4-[(2S)-2-氨基丙酰]吗啉 (参考化合物 8-10)

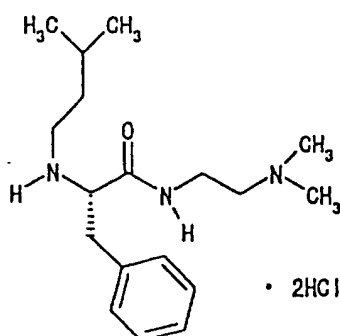
熔点 250℃ 或更高

[α]_D²⁰ + 5.1° (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm⁻¹) 3007, 2787, 2719, 2626, 2580, 1645, 1517, 1480, 1380, 1271, 1246, 1114

参考例 9

二盐酸(2S)-2-(异戊氨基)-N¹-[2-(二甲氨基)乙基]-3-苯基丙酰胺 (参考化合物 9-1)



向二盐酸(2S)-2-氨基-N¹-[2-(二甲氨基)乙基]-3-苯基丙酰胺(参考化合物 8-8, 2.47g) 与异戊醛(0.69g)的乙醇(40ml)溶液中先后加入无水碳酸钾(3.32g)和分子筛 3A (5g), 混合物在室温下搅拌两小时。进一步向其中加入氰基硼氢化钠(0.55g), 混合物在室温下搅拌两小时。向反应混合物中加入水, 混合物用硅藻土过滤。滤液减压浓缩, 向残余物中加入饱和盐水, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用 10%碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化, 将所得油状物溶于乙醚(5ml)。向其中加入 4.6N 氯化氢的乙酸乙酯(4ml)溶液, 滤出所得沉淀, 得到

0.40g (13%)标题化合物 (参考化合物 9-1), 为晶体。

(参考化合物 9-1)

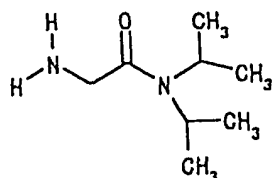
熔点 163.0 ~ 166.5℃

$[\alpha]_{D^{20}} + 58.9^{\circ}$ ($c = 0.50$, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3496, 3394, 3211, 2964, 2805, 2681, 1666, 1565, 1453, 1387, 1278, 750, 703

参考例 10

2-氨基- N^1, N^1 -二异丙基乙酰胺 (参考化合物 10-1)



1)在氮气下, 将 N-(苄氧羰基)甘氨酸(7.0g)、二异丙胺(6.6ml)和 1-羟基苯并三唑(4.52g)悬浮在无水二氯甲烷(84ml)中。向该悬浮液中先后加入 N-甲基吗啉(5.5ml)和 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(9.62g), 混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物减压浓缩, 向所得油状物中加入水, 全部混合物用氯仿萃取。有机层先后用 10%碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 2.74g (28%) 2-(苄氧基甲酰氨基)- N^1, N^1 -二异丙基乙酰胺。

IR (薄膜, cm^{-1}) 3403, 2968, 1719, 1645, 1214, 1044, 698

2)在氮气下, 向 1)中所得 2-(苄氧基甲酰氨基)- N^1, N^1 -二异丙基乙酰胺(2.61g)的乙醇(22ml)溶液中加入 20%氢氧化钡-碳(200mg)。混合物在氮气下搅拌两天。用硅藻土滤出氢氧化钡-碳, 滤液减压浓缩, 得到 0.92g (65%)标题化合物 (参考化合物 10-1), 为晶体。

(参考化合物 10-1)

熔点 225 ~ 230℃ (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 2971, 1652, 1456, 1326, 1213, 1135, 1038, 913, 885

按照类似于参考例 10 的方法得到下列化合物。

2-氨基- N^1, N^1 -二环己基乙酰胺 (参考化合物 10-2)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3422, 2932, 1645, 1480, 1446

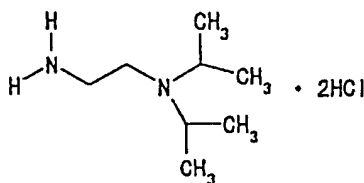
1-甲基-4-[(2S)-2-(苯乙氨基)丙酰]哌嗪 (参考化合物 10-3)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 9.0^\circ$ (c = 0.98, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2935, 2791, 1642, 1435, 1140

参考例 11

二盐酸 N, N -二异丙基乙二胺 (参考化合物 11-1)



在氮气下和冰冷却下, 将氢化锂铝(408mg)悬浮在无水乙醚(13ml)中, 向其中滴加 2-氨基- N^1, N^1 -二异丙基乙酰胺 (参考化合物 10-1, 850mg) 在无水四氢呋喃(13ml)中的悬浮液。混合物在室温下搅拌一小时。在冰冷却下, 向反应混合物中滴加含有水(0.8ml)的四氢呋喃(2ml)溶液。向其中加入 4N 氢氧化钠水溶液, 全部混合物用氯仿萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。将所得油状物溶于氯仿(2ml), 向其中加入 4.6N 氯化氢的乙酸乙酯(3ml)溶液。混合物减压浓缩, 向浓缩物中加入异丙醚, 滤出所得沉淀, 得到 734mg (63%) 标题化合物 (参考化合物 11-1), 为晶体。

(参考化合物 11-1)

熔点 145 ~ 150℃ (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 2990, 1699, 1520, 1397

按照类似于参考例 11 的方法得到下列化合物。

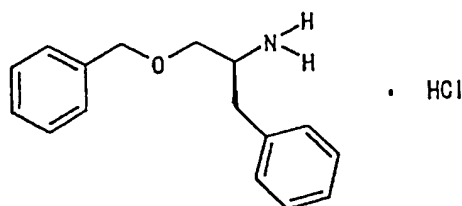
二盐酸 N,N-二环己基乙二胺 (参考化合物 11-2)

熔点 72 ~ 80°C (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 3406, 2938, 1454, 1024, 988

参考例 12

盐酸(1S)-1-苄基-2-(苄氧基)乙胺 (参考化合物 12-1)



将(1S)-1-苄基-2-(苄氧基)-N-(叔丁氧羰基)乙胺(205mg)溶于 2.3N 氯化氢的甲醇(3ml)溶液, 溶液搅拌一小时。反应混合物减压浓缩, 向浓缩物中加入乙醚, 滤出所得沉淀, 得到 143mg (99%)标题化合物 (参考化合物 12-1), 为晶体。

(参考化合物 12-1)

熔点 155.3 ~ 156.4°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 34.7^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 2863, 1598, 1509, 1496, 1453, 1362, 1171, 1117, 1086, 739, 697

按照类似于参考例 12 的方法得到下列化合物。

盐酸(1R)-1-苄基-2-(苄氧基)乙胺 (参考化合物 12-2), 参考化合物 12-1 的对映体

熔点 153.9 ~ 154.6°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 33.1^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 2862, 1598, 1509, 1496, 1453, 1362, 1171, 1116, 1086, 1074, 1060

盐酸 2-(苄氧基)乙胺 (参考化合物 12-3)

熔点 125 ~ 137°C

IR (KBr, cm^{-1}) 2907, 2034, 1606, 1508, 1496, 1457, 1360, 1126, 1049, 1027, 1006, 735, 696

盐酸(2S)-2-氨基-4-丁内酯 (参考化合物 12-4)

盐酸 2-(甲硫基)乙胺 (参考化合物 12-5)

熔点 139 ~ 145°C

IR (KBr, cm^{-1}) 2963, 2597, 1579, 1466, 1139, 1082

盐酸 2-(苯硫基)乙胺 (参考化合物 12-6)

熔点 111.3 ~ 114.0°C

IR (KBr, cm^{-1}) 2892, 2582, 1994, 1588, 1504, 1473, 1096, 897, 753, 697

盐酸 2-(苯二硫基)乙胺 (参考化合物 12-7)

熔点 130.0 ~ 132.0°C

IR (KBr, cm^{-1}) 2977, 1600, 1475, 733, 686

盐酸 2-(苄硫基)乙胺 (参考化合物 12-8)

熔点 118 ~ 120°C

IR (KBr, cm^{-1}) 2670, 2575, 2440, 1960, 1586, 1490, 1452, 1096, 700

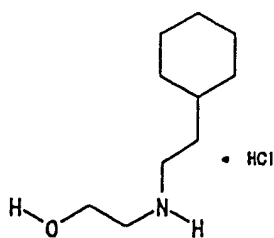
盐酸 2-甲基-2-(苄硫基)丙胺 (参考化合物 12-9)

熔点 113 ~ 116°C

IR (KBr, cm^{-1}) 2934, 2612, 2031, 1601, 1522, 1494, 1461, 1435, 1398, 1376, 1149, 784, 721, 698

参考例 13

盐酸 2-环己基-N-(2-羟乙基)乙胺 (参考化合物 13-1)



向 2-氨基乙醇(1.9ml)与 2-环己基乙基溴(4.0g)的乙醇(42ml)溶液中加入无水碳酸钾(3.5g)和碘化钠(9.4g), 混合物在搅拌下回流 17 小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液, 混合物用乙醚洗涤。向含水层中加入 4N 氢氧化钠水溶液, 全部混合物用氯仿萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。将所得残余物溶于乙酸乙酯。向溶液中加入 4N 氯化氢的乙酸乙酯(4ml)溶液, 然后在冰冷却下加入乙醚(10ml), 滤出所得沉淀, 得到 2.2g (51%)标题化合物(参考化合物 13-1), 为晶体。

(参考化合物 13-1)

熔点 158.5 ~ 160.2℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3316, 2922, 2856, 1560, 1467, 1454, 1407, 1351, 1084, 1058, 1049, 1001, 932

按照类似于参考例 13 的方法得到下列化合物。

盐酸 N-(2-羟乙基)异戊胺(参考化合物 13-2)

熔点 150 ~ 162℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3376, 2961, 2471, 1595, 1472, 1369, 1075, 1004, 961, 775

N-(2-羟乙基)异丁胺(参考化合物 13-3)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3311, 2955, 1465, 1388, 1367, 1243, 1215, 1115, 1057, 755

盐酸 3,3-二甲基-N-(2-羟乙基)丁胺(参考化合物 13-4)

熔点 115 ~ 133℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3386, 2960, 1751, 1593, 1478, 1368, 1248, 1092, 1069, 997

盐酸 N-(2-羟乙基)-4-甲基戊胺(参考化合物 13-5)

熔点 163.5 ~ 166.0℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3378, 2959, 2505, 2418, 1595, 1469, 1074

盐酸 N-(2-羟乙基)-3-丁烯基胺 (参考化合物 13-6)

N-(3-羟丙基)异戊胺 (参考化合物 13-7)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3281, 2955, 1468, 1367, 1116, 1072

N-(4-羟丁基)异戊胺 (参考化合物 13-8)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2955, 1470, 1367, 1115

盐酸 N-[(1RS)-2-羟基-1-苄基乙基]异戊胺 (参考化合物 13-9)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3350, 2958, 1587, 1458, 1076, 761, 703

盐酸 N-[(1R)-1-苄基-2-羟乙基]异戊胺 (参考化合物 13-10)

熔点 171 ~ 183°C

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 8.3^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3321, 2961, 2468, 1604, 1568, 1456, 1055, 987, 747, 708

盐酸 N-(2-羟乙基)苯乙胺 (参考化合物 13-11)

熔点 134.7 ~ 138.5°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3386, 2791, 2464, 1590, 1498, 1453, 1336, 1070, 1014, 743

盐酸 N-(2-羟乙基)-4-甲基苯乙胺 (参考化合物 13-12)

熔点 148°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3283, 2956, 2784, 2461, 1516, 1451, 1082, 1063, 1008, 808

2-(4-联苯基)-N-(2-羟乙基)乙胺 (参考化合物 13-13)

熔点 82 ~ 87°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3029, 2925, 2887, 2825, 1488, 1126, 1098, 1071, 1048, 909, 870

盐酸 4-氟-N-(2-羟乙基)苯乙胺 (参考化合物 13-14)

熔点 120°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3313, 2957, 2793, 1600, 1577, 1515, 1448, 1232, 1063, 826

盐酸 4-氯-N-(2-羟乙基)苯乙胺 (参考化合物 13-15)

熔点 125.0 ~ 126.0℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3312, 2960, 2793, 2462, 1591, 1536, 1495, 1453, 1411, 1080, 1016, 918, 825, 804

N-(2-羟乙基)-4-硝基苯乙胺 (参考化合物 13-16)

熔点 67.2 ~ 68.8℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3271, 2828, 1596, 1510, 1461, 1441, 1347, 1063, 1035, 941, 846, 724

盐酸 N-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯乙胺 (参考化合物 13-17)

熔点 135℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3404, 2966, 2793, 2462, 1612, 1516, 1303, 1246, 1028, 833, 815

盐酸 N-(2-羟乙基)苄胺 (参考化合物 13-18)

熔点 95℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3374, 2940, 2795, 1579, 1458, 1072

盐酸 N-(2-羟乙基)-3-苯基丙胺 (参考化合物 13-19)

熔点 97 ~ 103℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3382, 2957, 2789, 1454, 1069, 1023, 748, 699

盐酸 3-(4-氟苯基)-N-(2-羟乙基)丙胺 (参考化合物 13-20)

熔点 78 ~ 84℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3364, 3277, 2949, 2751, 1599, 1511, 1446, 1222, 1075, 821

盐酸 3-(4-氯苯基)-N-(2-羟乙基)丙胺 (参考化合物 13-21)

熔点 107℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3422, 2966, 2784, 1607, 1494, 1472, 1411, 1316, 1303, 1085, 1055, 930, 812

盐酸 N-(2-羟乙基)-2-苯氧基乙胺 (参考化合物 13-22)

熔点 131.8 ~ 133.9℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3355, 2959, 2744, 2534, 1927, 1599, 1500, 1072, 1036

(E)-N-(2-羟乙基)-3-苯基-2-丙烯基胺 (参考化合物 13-23)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3298, 2838, 1495, 1448, 1357, 1120, 1049, 969, 747, 693

盐酸 N-(3-羟丙基)苯乙胺 (参考化合物 13-24)

IR (KBr, cm^{-1}) 3358, 2950, 2786, 2489, 2427, 1738, 1605, 1498, 1456, 1250, 1100, 1063, 1006, 745, 697

盐酸 N-[(2RS)-2-羟丙基]苯乙胺 (参考化合物 13-25)

熔点 153.5 ~ 155.4℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 2972, 2798, 2523, 2450, 1590, 1497, 1456, 1404, 1282, 1147, 1076, 1052, 1020, 936, 744, 697

盐酸 N-异戊基丝氨酸 (参考化合物 13-26)

熔点 80 ~ 89℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3340, 2969, 1566, 1466, 1098, 1072, 1007, 968, 941, 777

盐酸 N-[2-(环己基)乙基]-2-(甲硫基)乙胺 (参考化合物 13-27)

熔点 210 ~ 225℃ (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 2920, 2783, 1450

N-异戊基-2-(甲硫基)乙胺 (参考化合物 13-28)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3298, 2954, 1464, 1284, 1122, 957, 752

盐酸 2-(甲硫基)-N-(苯乙基)乙胺 (参考化合物 13-29)

熔点 222 ~ 228℃

IR (KBr, cm^{-1}) 2944, 2774, 2447, 1476, 1450, 1430, 1090, 991, 889, 788, 743, 696

N-异戊基-2-(苯硫基)乙胺 (参考化合物 13-30)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3300, 2954, 1584, 1466, 1120, 740, 692

盐酸 N-苯乙基-2-(苯二硫基)乙胺 (参考化合物 13-31)

熔点 149 ~ 160℃ (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 2776, 1591, 1475, 739, 710

盐酸 2-(苄硫基)-N-(苯乙基)乙胺 (参考化合物 13-32)

熔点 150 ~ 155℃

IR (KBr, cm^{-1}) 2935, 2767, 2452, 1584, 1494, 1452, 1241, 1029, 984, 780, 748, 698

盐酸 2-(苄硫基)-2-甲基-N-(苯乙基)丙胺 (参考化合物 13-33)

熔点 157.4 ~ 159.5℃

IR (KBr, cm^{-1}) 2956, 2708, 1590, 1571, 1496, 1470, 1460, 1420, 1372, 1291, 1146, 1064, 1030, 780, 748, 711, 697

盐酸 N-[4-(苄氧基)苯乙基]-2-(苄硫基)乙胺 (参考化合物 13-34)

熔点 177 ~ 181℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3061, 3029, 2948, 2769, 1610, 1582, 1513, 1494, 1455, 1380, 1338, 1300, 1280, 1245, 1177, 1113, 1006

盐酸 2-环戊基-N-(2-羟乙基)乙胺 (参考化合物 13-35)

盐酸 2-环庚基-N-(2-羟乙基)乙胺 (参考化合物 13-36)

熔点 138.5 ~ 140.1℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3305, 2924, 2853, 1565, 1465

盐酸 2-(1-金刚烷基)-N-(2-羟乙基)乙胺 (参考化合物 13-37)

熔点 195 ~ 205°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3359, 2901, 2845, 1450, 1085

盐酸 N-(2-羟乙基)-3-甲基-3-丁烯基胺 (参考化合物 13-38)

熔点 141 ~ 146°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3366, 2972, 2802, 1449, 1068, 893

盐酸 2-环己基-N-(3-羟丙基)乙胺 (参考化合物 13-39)

熔点 115°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3746, 3676, 3364, 2923, 2853, 2796, 2500, 2425, 1578, 1451

2-(1-金刚烷基)-N-(2-羟乙基)乙胺 (参考化合物 13-40)

熔点 63.9 ~ 66.5°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3283, 3104, 2903, 2842, 1450, 1437, 1063, 853

2-(1-金刚烷基)-N-[2-(甲硫基)乙基]乙胺 (参考化合物 13-41)

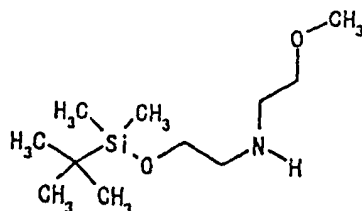
IR (薄膜, cm^{-1}) 2902, 2844, 1450

2-环戊基-N-[2-(甲硫基)乙基]乙胺 (参考化合物 13-42)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3296, 2947, 2865, 1451, 1125

参考例 14

N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-2-甲氧基乙胺 (参考化合物 14-1)



向 2-甲氧基乙胺(14ml)与 2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基溴(7.00g)的乙醇(65ml)溶液中加入碘化钠(14.48g), 混合物在搅拌下回

流过夜。反应混合物减压浓缩，向残余物中加入水，全部混合物用氯仿萃取。有机层用饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。所得残余物用硅胶柱色谱法纯化，得到 4.13g (55%) 标题化合物（参考化合物 14-1）。

（参考化合物 14-1）

IR (薄膜, cm^{-1}) 2930, 2858, 1464, 1254, 1109, 952, 835, 777

按照类似于参考例 14 的方法得到下列化合物。

N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-2-(4-吡啶基)乙胺 (参考化合物 14-2)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3308, 2930, 2856, 1602, 1465, 1414, 1254, 1088, 938, 836, 778

2-羟基-N-苯基乙胺 (参考化合物 14-3)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3395, 3051, 3022, 1603, 1506, 1057

二盐酸 N-(2-羟乙基)-2-(2-吡啶基)乙胺 (参考化合物 14-4)

IR (KBr, cm^{-1}) 3385, 2760, 1619, 1470, 772

盐酸 N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-苯氧基乙基]异戊胺 (参考化合物 14-5)

熔点 91 ~ 110°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3213, 2962, 1601, 1567, 1499, 1471, 1450, 1252, 1078, 1045, 753

N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-2-(1-环己烯基)乙胺 (参考化合物 14-6)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2928, 2856, 1462, 1256, 1087, 836, 811, 777

N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-2-环丙基乙胺 (参考化合物 14-7)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2928, 2857, 1463, 1256, 1098, 835, 776

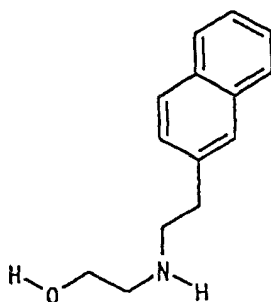
N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-2-环丁基乙胺 (参考化合物 14-8)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3282, 2928, 2857, 1472, 1256, 1099, 835, 777

2-[3,5-二(叔丁基)-4-(甲氧基甲氧基)苯基]-N-(2-羟乙基)乙胺 (参考化合物 14-9)

参考例 15

N-(2-羟乙基)-2-(2-萘基)乙胺 (参考化合物 15-1)



在氮气下和冰冷却下, 将氢化锂铝(0.66g)悬浮在无水的乙醚(10ml)中, 向该悬浮液中滴加 2-羟基-N-(2-萘基)乙胺(2.00g)的无水四氢吡喃(50ml)溶液。混合物在室温下搅拌一小时, 然后回流一小时。在冰冷却下, 向反应混合物中滴加含水四氢吡喃溶液。进一步向其中加入 4N 氢氧化钠水溶液, 全部混合物用氯仿萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 0.45g (21%) 标题化合物 (参考化合物 15-1), 为晶体。

熔点 122 ~ 128°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3132, 2902, 2834, 1442, 1357, 1118, 1058, 930, 899, 857, 823, 754

按照类似于参考例 15 的方法得到下列化合物。

N-[(1R)-1-(二甲氨基甲基)-2-羟乙基]苯乙胺 (参考化合物 15-2)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3300, 2941, 2820, 1635, 1603, 1496, 1455, 1264, 1128, 1043, 840, 750, 700

盐酸 N-[(2RS)-3-羟基-2-甲基丙基]苯乙胺 (参考化合物 15-3)

熔点 $67 \sim 78^\circ\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}) 3381, 2964, 1560, 1457, 1241, 1105, 1041, 751, 700

盐酸 N-[(1RS)-1-(羟甲基)-3-苯丙基]异戊胺 (参考化合物 15-4)

IR (KBr, cm^{-1}) 3312, 3030, 2961, 2844, 1559, 1457, 1336, 998, 750, 699

盐酸 N-[(1RS)-1-(羟甲基)-2-(苄硫基)乙基]异戊胺 (参考化合物 15-5)

熔点 $104 \sim 106^\circ\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}) 3306, 2963, 2824, 1560, 1460, 1106, 1066, 999, 924, 738, 689

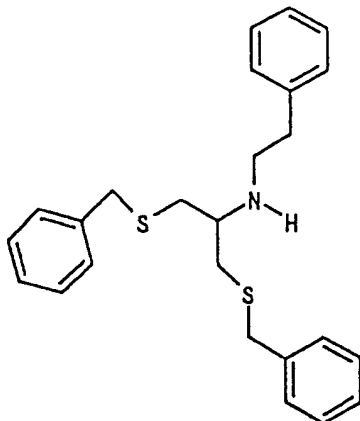
盐酸(2RS)-2-(苄硫基)-3-甲基-N-(苯乙基)丁胺 (参考化合物 15-6)

熔点 $79 \sim 88^\circ\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}) 3062, 3028, 2963, 2693, 1602, 1558, 1494, 1454, 1388, 1368, 1336, 1288

参考例 16

2-(苄硫基)-1-(苄硫基甲基)-N-(苯乙基)乙胺 (参考化合物 16-1)



1)在氮气下和冰-甲醇冷却下,向盐酸 2-羟基-1-(羟甲基)-N-(苯乙基)乙胺(2.42g)与二异丙基乙胺(9.1ml)的无水二氯甲烷(30ml)溶液中滴加甲磺酰氯(2.7ml)的无水二氯甲烷(5ml)溶液,混合物搅拌 20 分钟。向反应混合物中加入水,全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用 1N 氢氯酸、水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,减压浓缩。所得残余物用硅胶柱色谱法纯化,得到 2.19g (61%) N-甲磺酰基-2-(甲磺酰氧基)-1-[(甲磺酰氧基)甲基]-N-(苯乙基)乙胺。

IR (薄膜, cm^{-1}) 1357, 1175, 1146, 962, 830, 757

2)在氮气下,向氢氧化钠的 60%矿物油(636mg)分散体在无水甲基甲酰胺(14ml)中的悬浮液中滴加苄基硫醇(1.80g)的无水二甲基甲酰胺(5ml)溶液。然后,向其中滴加 1)中所得 N-甲磺酰基-2-(甲磺酰氧基)-1-[(甲磺酰氧基)甲基]-N-(苯乙基)乙胺(2.07g)的无水二甲基甲酰胺(5ml)溶液。混合物在室温下搅拌两小时,向反应混合物中加入水,全部混合物用乙醚萃取。有机层先后用 1N 氢氧化钠水溶液、1N 氢氯酸、水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,减压浓缩。所得残余物用硅胶柱色谱法纯化,得到 1.84g (79%) 2-(苄硫基)-1-[(苄硫基)甲基]-N-甲磺酰基-N-(苯乙基)乙胺。

IR (薄膜, cm^{-1}) 3026, 1497, 1453, 1330, 1144, 960, 768, 701

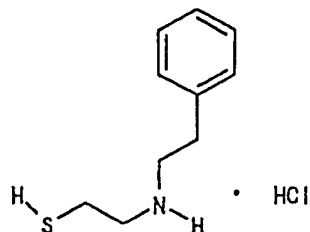
3)在氮气下,向 2)中所得 2-(苄硫基)-1-[(苄硫基)甲基]-N-甲磺酰基-N-(苯乙基)乙胺(1.34g)的无水甲苯(5ml)溶液中加入 65%双(2-甲氧基乙氧基)氢化锂铝的甲苯溶液(3.3ml),混合物回流过夜。在冰冷冷却下,向反应混合物中加入 2N 氢氧化钠水溶液,全部混合物用乙醚萃取。有机层先后用 2N 氢氧化钠水溶液、水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,减压浓缩。所得残余物用硅胶柱色谱法纯化,得到 0.80g (71%)标题化合物(参考化合物 16-1)。

(参考化合物 16-1)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3026, 2913, 1602, 1494, 1452, 1238, 1114, 1071, 1028, 752, 699

参考例 17

盐酸 N-(2-巯基乙基)苯乙胺 (参考化合物 17-1)



1)在氮气下,向 2-甲基噻唑啉(2.0g)的氯苯(20ml)溶液中加入苯乙基溴(5.4ml),混合物在搅拌下回流六小时。在冰冷却下,向反应混合物中加入水,混合物用氯仿洗涤。

在氮气下和冰冷却下,向含水层中加入氢氧化钠(1.6g)的水(5ml)溶液,混合物搅拌 10 分钟。向反应混合物中加入 6N 氢氟酸进行酸化,全部混合物然后用乙醚萃取。有机层用饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到 2.45g (55%) N-乙酰-N-(2-巯基乙基)苯乙胺。

IR (薄膜, cm^{-1}) 3447, 2933, 1637, 1477; 1420, 1364, 1291, 1243, 1204, 1150

2)在氮气下,向 N-乙酰-N-(2-巯基乙基)苯乙胺(500mg)的乙酸(5ml)溶液中加入浓盐酸(5ml),混合物回流 24 小时。反应混合物减压浓缩,然后向浓缩物中加入 10%碳酸钠水溶液。确认液体呈弱碱性,全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。向有机层中加入 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液,混合物减压浓缩。向浓缩物中加入乙醚,滤出所得沉淀,得到 244mg (50%) 标题化合物(参考化合物 17-1),为晶体。

(参考化合物 17-1)

熔点 163~171°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3028, 2944, 2770, 2433, 2361, 1589, 1454, 743, 696

按照类似于参考例 17 的方法得到下列化合物。

盐酸 2-环己基-N-(2-巯基乙基)乙胺 (参考化合物 17-2)

熔点 205 ~ 230℃

IR (KBr, cm^{-1}) 2924, 2787, 2610, 2499, 2433, 1589, 1478, 1452

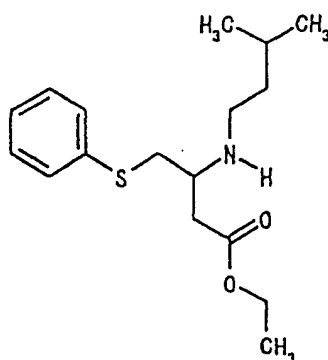
盐酸 2-(1-金刚烷基)-N-(2-巯基乙基)乙胺 (参考化合物 17-3)

熔点 250℃ 或更高

IR (KBr, cm^{-1}) 2906, 2844, 2785, 1453

参考例 18

(3RS)-3-(异戊氨基)-4-(苯硫基)丁酸乙酯 (参考化合物 18-1)



在氮气下, 向(E,Z)-4-(苯硫基)巴豆酸乙酯(908mg)的乙醇(12ml)溶液中加入异戊胺(0.32ml), 混合物在搅拌下回流 24 小时。反应混合物减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 360mg (50%) 标题化合物 (参考化合物 18-1)。

(参考化合物 18-1)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2955, 1731, 1584, 1479, 1437, 1370, 1194

按照类似于参考例 18 的方法得到下列化合物。

(2RS)-2-(异戊氨基)甲基-3-(苯硫基)丙酸叔丁酯 (参考化合物 18-2)

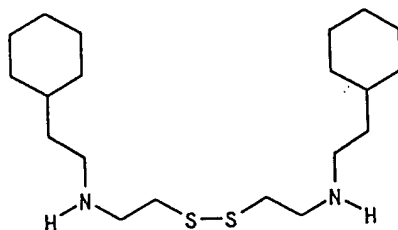
IR (薄膜, cm^{-1}) 3337, 2956, 1726, 1584, 1252, 1150

(2RS)-2-(异丁氨基)甲基-3-(苯硫基)丙酸叔丁酯 (参考化合物 18-3)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3346, 2954, 1726, 1584, 1367, 1252, 1150

参考例 19

双[2-[N-(2-环己基乙基)氨基]乙基]二硫化物 (参考化合物 19-1)



1) 向噻唑烷(605mg)的乙腈(15ml)溶液中加入三乙胺(0.81ml)和 2-环己基乙基甲磺酸酯(1.0g), 混合物在搅拌下回流过夜。反应混合物减压浓缩, 向浓缩物中加入水, 全部混合物用乙醚萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 594mg (61%) N-(2-环己基乙基)噻唑烷。

IR (薄膜, cm^{-1}) 2920, 2849, 1308

2) 在室温和搅拌下, 向 N-(2-环己基乙基)噻唑烷(594mg)的甲醇(10ml)溶液中滴加碘(378mg)的甲醇(5ml)溶液。滴加后, 混合物在室温下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入 4N 氢氧化钠水溶液(10ml), 混合物减压浓缩。向浓缩物中加入氯仿, 全部混合物萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到 571mg (51%) 标题化合物 (参考化合物 19-1)。

按照类似于参考例 19 的方法得到下列化合物。

双[2-[N-[2-(1-金刚烷基)乙基]氨基]乙基]二硫化物 (参考化合物 19-2)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2899, 2844, 1450

双[2-(N-苯乙氨基)乙基]二硫化物 (参考化合物 19-3)

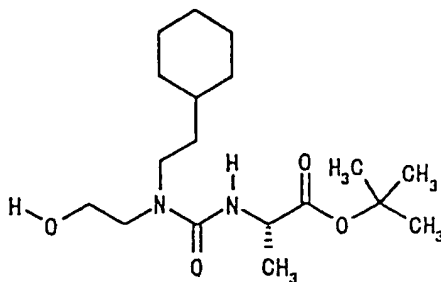
二氢碘酸双[2-[N-(2-环己基乙基)氨基]乙基]二硫化物 (参考化合物 19-4)

熔点 225.5 ~ 229.0℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3442, 2921, 2851, 2800, 1566

实施例 1

(2S)-2-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-1)



在氮气下, 向盐酸 L-丙氨酸叔丁酯(787mg)、1,1'-羰基二咪唑(983mg)与咪唑(295mg)的混合物中加入四氢呋喃(11ml), 混合物在室温下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入盐酸 N-(2-羟乙基)-2-环己基乙胺(参考化合物 13-1, 900mg), 混合物回流一小时。在冰冷却下, 向反应混合物中加入 5% 柠檬酸水溶液, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 1.5g (定量) 标题化合物 (化合物 1-1)。

(化合物 1-1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 5.9^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3359, 2977, 2924, 2851, 1729, 1629, 1531, 1450, 1409, 1368, 1221, 1157, 1054

按照类似于实施例 1 的方法得到下列化合物。

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苄基脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-2)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 9.6^\circ$ (c = 0.97, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3342, 2977, 2934, 1732, 1633, 1454, 1368, 1156

(2R)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-3)

$[\alpha]_{D^{20}} + 8.8^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3336, 2977, 2933, 1733, 1631, 1533, 1221, 1156

(2S)-2-[3-(4-氟苯乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-4)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3335, 2979, 2934, 1730, 1632, 1510, 1456, 1369, 1222, 1157

(2S)-2-[3-(4-氯苯乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-5)

$[\alpha]_{D^{20}} - 10.4^{\circ}$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3338, 2979, 1732, 1632, 1530, 1492, 1454, 1407, 1368, 1306, 1221, 1156, 1091, 1058, 1016, 757

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-(4-硝基苯乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-6)

$[\alpha]_{D^{20}} - 8.0^{\circ}$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3340, 2979, 1732, 1633, 1519, 1368, 1346, 1156, 1058, 856, 750

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-(4-甲氧基苯乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-7)

$[\alpha]_{D^{20}} - 11.4^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3343, 2978, 2935, 1732, 1633, 1513, 1454, 1368, 1247, 1156, 1037

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-(4-甲基苯乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-8)

$[\alpha]_{D^{20}} + 4.1^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3338, 2979, 2932, 1732, 1633, 1515, 1368, 1220, 1156, 1057, 755

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-(4-苯基苯乙基)脲基]丙酸叔丁酯(化合物 1-9)

熔点 91.4 ~ 94.4℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 9.8^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3282, 3074, 2975, 2940, 1741, 1628, 1559, 1366, 1272, 1219, 1151, 762

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-[2-(2-吡啶基)乙基]脲基]丙酸叔丁酯(化合物 1-10)

$[\alpha]_{D^{20}} - 4.9^{\circ}$ (c = 0.23, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3328, 2978, 1734, 1634, 1595, 1533, 1476, 1456, 1368, 1220, 1156

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-[2-(2-萘基)乙基]脲基]丙酸叔丁酯(化合物 1-11)

$[\alpha]_{D^{20}} - 8.8^{\circ}$ (c = 0.94, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3336, 2978, 2933, 1732, 1632, 1530, 1368, 1220, 1156, 750

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-(3-苯丙基)脲基]丙酸叔丁酯(化合物 1-12)

$[\alpha]_{D^{20}} - 6.7^{\circ}$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3346, 2977, 2938, 1733, 1634, 1532, 1157, 1058, 751, 700

(2S)-2-[3-[3-(4-氟苯基)丙基]-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯(化合物 1-13)

$[\alpha]_{D^{20}} - 5.9^{\circ}$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3337, 2979, 2935, 1732, 1632, 1510, 1369, 1221, 1157, 1058, 848, 757

(2S)-2-[3-[3-(4-氟苯基)丙基]-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯(化合物 1-14)

$[\alpha]_{D^{20}} - 6.9^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3338, 2978, 2933, 1732, 1633, 1532, 1221, 1156, 1058, 848, 759

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-(3-苯基-2-丙烯基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-15)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 5.0^{\circ}$ (c = 0.98, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3335, 2978, 1732, 1632, 1532, 1368, 1223, 1156, 1050, 969, 747

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-(2-苯氧基乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-16)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 8.0^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 2978, 2877, 1732, 1633, 1600, 1498, 1242, 1158

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯基脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-17)

熔点 $94.5 \sim 97.4^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 34.0^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3452, 3284, 2978, 2939, 1728, 1642, 1594, 1526, 1452, 1367, 1235

(2S)-2-[3-苄基-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-18)

(2S)-2-[3-(3-丁烯基)-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-19)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6.4^{\circ}$ (c = 0.99, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3305, 2978, 2934, 1728, 1628, 1537, 1479, 1456, 1368, 1224, 1155, 1059

2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]乙酸叔丁酯 (化合物 1-20)

熔点 $71.9 \sim 73.6^{\circ}\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}) 3355, 2977, 2929, 1744, 1616, 1556, 1366, 1225

2-[3-(2-羟乙基)-3-甲基脲基]乙酸叔丁酯 (化合物 1-21)

熔点 85.5 ~ 87.0℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3357, 3254, 2950, 1749, 1630, 1555, 1390, 1365, 1224, 1153, 1056, 983, 857, 775, 756, 572

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丁酸叔丁酯 (化合物 1-22)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 11.1^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3326, 2973, 2934, 1732, 1632, 1530, 1455, 1368, 1157

(2RS)-3-(叔丁氧基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 1-23)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3367, 2974, 1736, 1633, 1519, 1367, 1158, 1054

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-2-苯基乙酸叔丁酯 (化合物 1-24)

熔点 87.5 ~ 88.8℃

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 48.0^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3289, 2981, 1739, 1629, 1538, 1370, 1149

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-甲基脲基]-3-苯基丙酸叔丁酯 (化合物 1-25)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 26.3^\circ$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3358, 2977, 2932, 1730, 1633, 1530, 1455, 1393, 1368, 1220, 1155, 1050, 742, 701

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-苯基丙酸叔丁酯 (化合物 1-26)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3354, 2956, 1732, 1632, 1524, 1455, 1409, 1368, 1221, 1156

(2S)-2-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]-3-苯基丙酸叔丁酯

(化合物 1-27)

$[\alpha]_{D^{20}} + 21.9^\circ$ (c = 0.95, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3340, 2977, 2924, 1730, 1631, 1520, 1368, 1221, 1156, 1051, 755, 701

3-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-28)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3348, 2976, 2932, 1725, 1629, 1535, 1367, 1157, 1061, 751, 701

(2S)-2-[3-[(2RS)-3-羟基-2-甲基丙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸叔丁酯 (化合物 1-29)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3324, 2974, 1734, 1631, 1522, 1497, 1455, 1410, 1368, 1221, 1155, 1031, 987, 752, 701

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸叔丁酯 (化合物 1-30)

$[\alpha]_{D^{20}} - 2.8^\circ$ (c = 0.57, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3365, 2977, 2932, 1728, 1632, 1523, 1368, 1155, 1049, 752, 701

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-4-甲基戊酸乙酯 (化合物 1-31)

$[\alpha]_{D^{20}} - 12.2^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3339, 2957, 1737, 1631, 1531, 1199

(2S)-2-[3-(3-羟丙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸乙酯 (化合物 1-32)

$[\alpha]_{D^{20}} + 16.9^\circ$ (c = 0.96, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3326, 2934, 1736, 1632, 1527, 1497, 1454, 1409, 1371, 1291, 1241, 1199, 1030, 751, 701

(2S)-2-[3-[(2RS)-2-羟丙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸乙酯 (化合

物 1-33)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3338, 2977, 1736, 1633, 1525, 1497, 1454, 1408, 1372, 1199, 1079, 1057, 1030, 752, 701

(2RS)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-4-(甲硫基)丁酸甲酯 (化合物 1-34)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3339, 2919, 1740, 1632, 1528, 1206, 1048, 750, 701

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酸苯基酯 (化合物 1-35)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 3.5^{\circ}$ (c = 0.53, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3308, 1761, 1634, 1520, 1492, 1346, 1192, 1165, 751, 700

(2S)-3-(4-氯苯基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酸苄基酯 (化合物 1-36)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3367, 2935, 1739, 1631, 1528, 1493, 1454, 1176

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酸苄基酯 (化合物 1-37)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 31.2^{\circ}$ (c = 0.54, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3321, 2955, 1740, 1634, 1520, 1456, 1346, 1180

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(2-硝基-4-联苯基)丙酸苄基酯 (化合物 1-38)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 14.5^{\circ}$ (c = 0.61, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3339, 1738, 1633, 1530, 1358, 756, 700

(2S)-3-[4-(苯磺酰)-3-硝基苯基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酸苄基酯 (化合物 1-39)

$[\alpha]_{D^{20}} - 9.2^{\circ}$ (c = 0.53, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3338, 3028, 1740, 1636, 1545, 1161, 752

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(2-萘基)丙酸苄基酯 (化合物 1-40)

$[\alpha]_{D^{20}} - 18.2^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3324, 1740, 1632, 1523, 1190, 1050

(2R)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(甲硫基)丙酸苄基酯 (化合物 1-41)

$[\alpha]_{D^{20}} - 20.7^{\circ}$ (c = 0.52, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3350, 2921, 1742, 1632, 1524, 1454, 1409, 1190, 1049, 752, 700

(2R)-3-(苄硫基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酸苄基酯 (化合物 1-42)

$[\alpha]_{D^{20}} - 38.0^{\circ}$ (c = 0.53, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3354, 3027, 2926, 1741, 1632, 1523, 1454, 1410, 1309, 1186, 1048, 750, 699

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸苄基酯 (化合物 1-43)

$[\alpha]_{D^{20}} - 14.4^{\circ}$ (c = 0.96, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3327, 3028, 2934, 1740, 1632, 1526, 749, 699

(2R)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸苄基酯 (化合物 1-44), 化合物 1-43 的对映体

$[\alpha]_{D^{20}} + 16.1^{\circ}$ (c = 0.51, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3328, 2933, 1740, 1630, 1528, 1178, 1048, 747, 699

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-异丙氧基苯基)丙酸苄基酯 (化合物 1-45)

$[\alpha]_{D^{20}} - 18.7^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3344, 2975, 1739, 1632, 1509, 1242, 1184, 1120, 955, 751, 700

(2S)-2-[3-[(1RS)-1-(二甲氨基甲基)-2-羟乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸苄基酯 (化合物 1-46)

$[\alpha]_{D^{20}} - 14.1^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3378, 2945, 1739, 1634, 1455, 1187

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-苯基丙酸苄基酯 (化合物 1-47)

$[\alpha]_{D^{20}} - 19.2^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3341, 2955, 2870, 1740, 1631, 1527, 1189, 1051, 753, 699

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-(4-甲氧基苯基)丙酸苄基酯 (化合物 1-48)

$[\alpha]_{D^{20}} - 19.5^{\circ}$ (c = 0.55, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3336, 2956, 1741, 1632, 1585, 1249, 1179, 1110, 755, 699

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-2-苯基乙酸苄基酯 (化合物 1-49)

熔点 $77.5 \sim 79.6^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{D^{20}} + 33.7^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3228, 2952, 1745, 1705, 1631, 1560, 1455, 1370, 1239, 1180, 1163

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-4-甲基戊酸苄基酯 (化合物 1-50)

$[\alpha]_{D^{20}} - 22.9^{\circ}$ (c = 0.97, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3325, 2956, 1742, 1634, 1538, 1170, 1051, 752, 697

2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]乙酸苄基酯 (化合物 1-51)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3353, 2955, 1747, 1633, 1537, 1188, 1049, 754, 698

(2S)-3-环己基-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]丙酸苄基酯 (化合物 1-52)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 21.8^{\circ}$ (c = 0.52, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3307, 2924, 1742, 1631, 1531, 1449, 1169, 1051

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-(4-咪唑基)丙酸苄基酯 (化合物 1-53)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 9.5^{\circ}$ (c = 0.53, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3198, 2955, 1742, 1630, 1532, 1174, 1051, 754, 698

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-5-(3-甲苯磺酰脲基)戊酸苄基酯 (化合物 1-54)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 1.6^{\circ}$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3336, 2954, 1738, 1626, 1548, 1261, 1170, 1132, 1082, 815, 753

(2S)-2-[3-[4-(苄氧基)苯乙基]-3-[2-(苄硫基)乙基]脲基]丙酸苄基酯 (化合物 1-55)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 8.4^{\circ}$ (c = 0.98, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3350, 3062, 3030, 2934, 1740, 1641, 1583, 1511, 1453, 1401, 1300, 1239, 1191, 1025

(2S)-2-[3-[2-(苄硫基)-2-甲基丙基]-3-苯乙基脲基]丙酸苄基酯 (化合物 1-56)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 9.8^{\circ}$ ($c = 0.52$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3348, 3028, 2962, 1741, 1639, 1521, 1453, 1385, 1364, 1305, 1264, 1188, 1089, 1070, 1029, 1004, 967, 912, 749, 698

(2S)-2-[3-[(2RS)-2-(苄硫基)-3-甲基丁基]-3-苯乙基脲基]丙酸苄基酯 (化合物 1-57)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3359, 3062, 3027, 2958, 1740, 1646, 1603, 1522, 1453, 1402, 1383, 1364, 1306, 1168

(2RS)-3-(苄硫基)-2-[3-[2-(苄硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-甲基丁酸苄基酯 (化合物 1-58)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3378, 3061, 3028, 2966, 2930, 1736, 1656, 1602, 1495, 1454, 1367, 1320, 1189

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸苄基酯 (化合物 1-59)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 3.8^{\circ}$ ($c = 0.30$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3334, 1760, 1633, 1527, 1493, 1454, 1408, 1367, 1192, 1047, 751, 700

(2S)-3-(4-氟苯基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酸苄基酯 (化合物 1-60)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 4.1^{\circ}$ ($c = 0.31$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3305, 2932, 1762, 1632, 1510, 1223, 1192, 1163, 751, 701

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-羟基苯基)丙酸苄基酯 (化合物 1-61)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 4.6^{\circ}$ ($c = 0.33$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3409, 1757, 1630, 1516, 1493, 1454, 1411, 1368, 1191, 1047, 831, 751, 701

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-甲氧基苯基)丙酸苯基酯 (化合物 1-62)

熔点 91.2 ~ 94.0°C

$[\alpha]_{D^{20}} - 4.9^\circ$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3310, 2935, 1761, 1633, 1513, 1249, 1192, 1164, 701

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(2-噻吩基)丙酸苯基酯 (化合物 1-63)

$[\alpha]_{D^{20}} - 9.4^\circ$ (c = 0.66, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3323, 1761, 1633, 1523, 1492, 1192, 1046, 750, 700

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(2-萘基)丙酸苯基酯 (化合物 1-64)

$[\alpha]_{D^{20}} - 8.6^\circ$ (c = 0.54, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3312, 2931, 1760, 1634, 1524, 1493, 1192, 1164, 750

(2S)-3-(4-联苯基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酸苯基酯 (化合物 1-65)

$[\alpha]_{D^{20}} - 22.3^\circ$ (c = 0.55, 二甲亚砜)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3305, 2930, 1763, 1633, 1520, 1487, 1192, 1164, 759, 699

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酸苯基酯 (化合物 1-66)

$[\alpha]_{D^{20}} - 6.1^\circ$ (c = 0.54, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3306, 2956, 1761, 1633, 1520, 1492, 1346, 1192, 1165, 753

(2S)-3-(4-联苯基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]丙酸苯基酯 (化合物 1-67)

$[\alpha]_{D^{20}} - 2.3^{\circ}$ (c = 0.98, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3306, 2955, 1763, 1633, 1519, 1487, 1192, 1164, 760, 698

(2S)-2-[3-苯乙基-3-[2-(苯二硫基)乙基]脲基]-3-苯基丙酸叔丁酯
(化合物 1-68)

$[\alpha]_{D^{20}} - 7.5^{\circ}$ (c = 0.32, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3369, 2977, 1729, 1649, 1512, 1155, 741, 700

(2S)-2-[3-(2-巯基乙基)-3-苯乙基脲基]-4-丁内酯 (化合物 1-69)

(2S)-2-[3-[2-(甲硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸乙酯 (化合物 1-70)

$[\alpha]_{D^{20}} - 12.3^{\circ}$ (c = 0.32, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 2980, 2919, 1736, 1644, 1514, 1454, 1405, 1369, 1195, 1092, 1029, 752, 701

(2R)-3-(苄硫基)-2-[3-[2-(苄硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酸苄基酯 (化合物 1-71)

$[\alpha]_{D^{20}} - 38.1^{\circ}$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3027, 2920, 1740, 1649, 1495, 1453, 1190, 753, 700

(2S)-2-[3-[2-(苄硫基)-1-[(苄硫基)甲基]乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸苄基酯 (化合物 1-72)

$[\alpha]_{D^{20}} + 2.4^{\circ}$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3027, 1737, 1650, 1495, 1454, 1346, 1257, 1191, 753, 700

(2S)-6-(苄氧基甲酰氨基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]己酸苄基酯 (化合物 1-73)

$[\alpha]_{D^{20}} - 14.9^{\circ}$ (c = 0.47, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3319, 2953, 1712, 1633, 1531, 1455, 1410, 1367, 1256, 1174, 1052

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸苄基酯 (化合物 1-74)

$[\alpha]_{D^{20}} + 3.2^{\circ}$ (c = 0.51, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3324, 1740, 1632, 1511, 1241, 1026

2-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]乙酸叔丁酯 (化合物 1-75)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3354, 2977, 2924, 2851, 1743, 1632, 1536, 1368, 1221, 1157, 754

(2S)-2-[3-(2-环戊基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-76)

(2S)-2-[3-(2-环庚基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-77)

$[\alpha]_{D^{20}} - 5.2^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3350, 2977, 2922, 2854, 1738, 1633, 1531, 1455

(2S)-2-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-78)

$[\alpha]_{D^{20}} - 3.5^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3340, 2978, 2902, 2847, 1732, 1633, 1530, 1451, 1218, 1156

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-(3-甲基-3-丁烯基)脲基]丙酸乙酯 (化合物 1-79)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3344, 2980, 2937, 1734, 1634, 1533, 1204, 1060, 889

(2S)-3-(4-联苯基)-2-[3-[(1RS)-1-(乙氧羰基甲基)-2-(苯硫基)乙基]-3-异戊基脲基]丙酸苯基酯 (化合物 1-80)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3451, 2956, 1760, 1730, 1650, 1591, 1488, 1368,

1300, 1196, 1026

(2S)-2-[3-[2-(甲硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-81)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3354, 3026, 2978, 2919, 1732, 1634, 1520, 1215, 1155

2-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]-2-甲基丙酸甲酯 (化合物 1-82)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3306, 2985, 2923, 2851, 1741, 1632, 1536, 1284, 1152, 1054, 756

1-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]-1-环丙烷羧酸苄基酯 (化合物 1-83)

熔点 $101 \sim 108^\circ\text{C}$

IR (薄膜, cm^{-1}) 3403, 3345, 2919, 2850, 1731, 1614, 1527, 1275, 1166, 1036, 748, 705

1-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]-1-环戊烷羧酸苄基酯 (化合物 1-84)

熔点 $66.7 \sim 68.5^\circ\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}) 3220, 2926, 1785, 1624, 1560, 1475, 1448, 1412, 1274, 1249, 1077, 732

(2S)-2-[3-(2-环己基乙基)-3-(3-羟丙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-85)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 5.7^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3326, 2977, 2923, 2851, 1737, 1632, 1536, 1450, 1368, 1304, 1218, 1157

(2R)-2-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 1-86)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6.3^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3340, 2977, 2923, 1732, 1632, 1531, 1449, 1368, 1157

2-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-(2-羟乙基)脬基]乙酸叔丁酯(化合物 1-87)

熔点 120.0 ~ 120.5°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3289, 2901, 2843, 1751, 1630, 1567, 1223, 1155

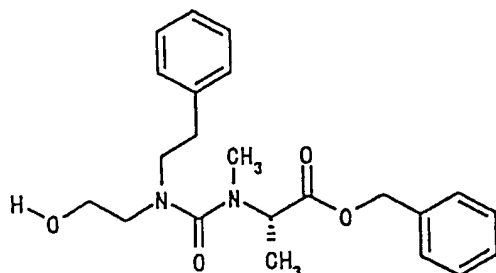
(2S)-2-[3-[2-[3,5-二(叔丁基)-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]-3-(2-羟乙基)脬基]丙酸叔丁酯(化合物 1-88)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 16.2^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3347, 2958, 1731, 1630, 1530, 1452, 1260, 1164

实施例 2

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-1-甲基-3-苯乙基脬基]丙酸苄基酯(化合物 2-1)



在氮气下和冰-甲醇冷却下, 向三光气(5.5g)的四氯化碳(20ml)溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(3.5ml)。向该混合物中滴加从盐酸 N-甲基-L-丙氨酸苄基酯(参考化合物 3-12, 2.10g)得到的游离碱的四氯化碳(5ml)溶液, 同时保持温度在-5°C, 滴加后混合物搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入从盐酸 N-(2-羟乙基)苯乙胺(参考化合物 13-11, 5.5g)得到的游离碱的四氯化碳(5ml)溶液, 混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后回流 1.5 小时。在冰冷却下, 向反应混合物中加入 10% 碳酸氢钠水溶液, 全部混合物用乙醚萃取。有机层先后用 10% 柠檬酸水溶液、水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 2.74g (78%) 标题化合物(化合

物 2-1)。

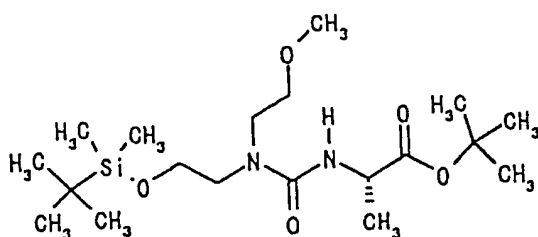
(化合物 2-1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 19.3^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3410, 3062, 3027, 2941, 1740, 1620, 1454, 1164, 1089

实施例 3

(2S)-2-[3-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-3-(2-甲氧基乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 3-1)



在氮气下, 将盐酸 L-丙氨酸叔丁酯(1.70g)、1,1'-羰基二咪唑(1.54g)和咪唑(0.47g)悬浮在无水的四氢呋喃(11ml)中, 悬浮液在室温下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-2-甲氧基乙胺 (参考化合物 14-1, 1.77g) 的无水四氢呋喃(6ml)溶液, 混合物回流一小时。放置后, 反应混合物减压浓缩。向所得油状物中加入水, 全部混合物用乙醚萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 2.91g (95%) 标题化合物 (化合物 3-1)。

(化合物 3-1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6.3^{\circ}$ (c = 1.1, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3348, 2931, 2858, 1737, 1650, 1530, 1462, 1368, 1225, 1159, 1117, 838, 779

按照类似于实施例 3 的方法得到下列化合物。

(2S)-2-[3-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-3-[2-(4-吡啶基)乙基]脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 3-2)

(2S)-2-[3-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-3-[2-(1-环己烯基)乙基]脲基]丙酸乙酯 (化合物 3-3)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3361, 2929, 2857, 1737, 1634, 1532, 1472, 1373, 1253, 1185, 1104, 836, 778

(2S)-2-[3-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-3-(2-环丙基乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 3-4)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3358, 2930, 2857, 1736, 1644, 1525, 1472, 1368, 1256, 1221, 1158, 1104, 837

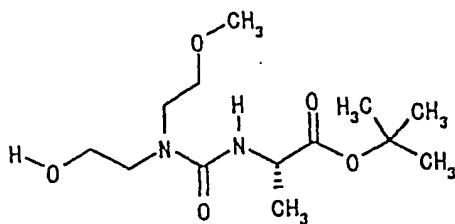
(2S)-2-[3-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-3-(2-环丁基乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 3-5)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 4.3^\circ$ (c = 1.1, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3359, 2930, 2857, 1736, 1644, 1524, 1472, 1392, 1368, 1255, 1220, 1158, 1104, 1063, 928, 837, 778

实施例 4

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-(2-甲氧基乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 4-1)



在氮气下, 将(2S)-2-[3-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-3-(2-甲氧基乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 3-1, 2.79g) 溶于无水四氢呋喃(11ml)。在室温和搅拌下向溶液中加入四正丁基氟化铵(7.3ml), 混合物搅拌一小时。向反应混合物中加入水, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 2.14g (定量) 标题化合物 (化

合物 4-1)。

(化合物 4-1)

$[\alpha]_{D^{20}} - 2.0^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3334, 2979, 2933, 1732, 1633, 1537, 1455, 1405, 1368, 1159, 1118, 1057, 756

按照类似于实施例 4 的方法得到下列化合物。

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-[2-(4-吡啶基)乙基]脲基]丙酸叔丁酯(化合物 4-2)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3338, 2978, 1732, 1634, 1606, 1532, 1368, 1222, 1155, 1058, 848, 810, 758

(2S)-2-[3-[2-(1-环己烯基)乙基]-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸乙酯(化合物 4-3)

$[\alpha]_{D^{20}} - 7.5^{\circ}$ (c = 0.53, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3338, 2980, 2928, 1738, 1632, 1531, 1449, 1408, 1183, 1058

(2S)-2-[3-(2-环丙基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯(化合物 4-4)

$[\alpha]_{D^{20}} - 8.2^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3342, 2979, 2933, 1732, 1632, 1530, 1456, 1368, 1223, 1158, 1056, 756

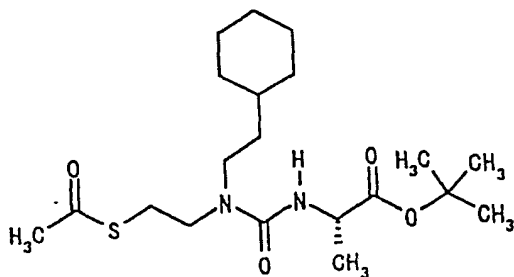
(2S)-2-[3-(2-环丁基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯(化合物 4-5)

$[\alpha]_{D^{20}} - 7.2^{\circ}$ (c = 0.54, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3339, 2974, 1732, 1633, 1532, 1455, 1368, 1222, 1158, 1055, 756

实施例 5

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-1)



在氮气下，向(2S)-2-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]丙酸叔丁酯(化合物 1-1, 1.0g)与三苯膦(1.5g)的混合物中加入无水四氢吡喃(6ml)，混合物在盐-冰冷却下搅拌 30 分钟。向混合物中滴加偶氮二羧酸二异丙酯(1.2ml)，同时保持液体温度在 5℃，然后历经 20 分钟向其中滴加硫代乙酸(0.4ml)。混合物搅拌 20 分钟，向反应混合物中加入 10%碳酸氢钠水溶液(30ml)，全部混合物用乙醚萃取。有机层先后用 10%碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化，得到标题化合物(化合物 5-1)。

按照类似于实施例 5 的方法得到下列化合物。

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酸叔丁酯(化合物 5-2)

$[\alpha]_{D^{20}} - 4.1^\circ$ (c = 0.52, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2928, 1735, 1680, 1650, 1368, 1216, 1154

(2R)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酸叔丁酯(化合物 5-3)，化合物 5-2 的对映体

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-氟苯乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-4)

$[\alpha]_{D^{20}} + 5.2^\circ$ (c = 0.99, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2980, 1732, 1681, 1642, 1510, 1368, 1220, 1155, 1110

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-氯苯乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-5)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-硝基苯乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-6)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-甲氧基苯乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-7)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-甲基苯乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-8)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-苯基苯乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-9)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(2-吡啶基)乙基]脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-10)

$[\alpha]_{D^{20}} - 1.7^{\circ}$ (c = 0.58, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3390, 2978, 1732, 1683, 1651, 1531, 1437, 1367,
1216, 1154, 1119, 722, 542

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(2-萘基)乙基]脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-11)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3383, 2981, 1737, 1682, 1641, 1530, 1368, 1255,
1155

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(3-苯丙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 5-12)

$[\alpha]_{D^{20}} + 10.1^{\circ}$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3385, 2979, 2935, 1735, 1683, 1644, 1529, 1255,
1217, 1155, 752, 700

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[3-(4-氯苯基)丙基]脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-13)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[3-(4-氯苯基)丙基]脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-14)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(3-苯基-2-丙烯基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 5-15)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-苯氧基乙基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 5-16)

$[\alpha]_{D^{20}} + 2.2^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3379, 2979, 2935, 1735, 1682, 1654, 1600, 1529, 1498, 1243, 1155, 1110

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯基脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 5-17)

$[\alpha]_{D^{20}} + 19.9^{\circ}$ (c = 0.98, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3419, 2979, 2934, 1732, 1692, 1666, 1596, 1495, 1453, 1259, 1227, 1157, 1110

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苄基脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 5-18)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(3-丁烯基)脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 5-19)

2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]乙酸叔丁酯 (化合物 5-20)

2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-甲基脲基]乙酸叔丁酯 (化合物 5-21)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丁酸叔丁酯 (化合物 5-22)

$[\alpha]_{D^{20}} - 7.1^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3390, 2974, 2934, 1732, 1682, 1651, 1525, 1455, 1367, 1255, 1153

(2RS)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(叔丁氧基)丙酸叔丁酯 (化合物 5-23)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2975, 1738, 1691, 1653, 1509, 1366, 1251, 1155, 1098

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-2-苯基乙酸叔丁酯
(化合物 5-24)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3391, 2978, 1734, 1685, 1652, 1497, 1368, 1208, 1152, 700

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-甲基脲基]-3-苯基丙酸叔丁酯 (化合物 5-25)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-3-苯基丙酸叔丁酯
(化合物 5-26)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3389, 2956, 1731, 1689, 1653, 1516, 1368, 1258, 1156, 1102

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]-3-苯基丙酸叔丁酯 (化合物 5-27)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 16.2^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3389, 2923, 1730, 1690, 1653, 1514, 1367, 1214, 1155, 701

3-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 5-28)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3392, 2978, 2932, 1726, 1691, 1634, 1531, 1367, 1256, 1157, 951, 751, 701, 628

(2S)-2-[3-[(2RS)-3-(乙酰硫基)-2-甲基丙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸叔丁酯 (化合物 5-29)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3436, 2975, 2930, 1728, 1693, 1650, 1510, 1454, 1368, 1256, 1155, 956, 846, 751, 701, 629

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸叔丁酯
(化合物 5-30)

$[\alpha]_{D^{20}} - 9.5^{\circ}$ ($c = 0.98$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3383, 2977, 1732, 1653, 1521, 1370, 1154, 701

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-甲氧基乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-31)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(4-吡啶基)乙基]脲基]丙酸叔
丁酯 (化合物 5-32)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3382, 1732, 1682, 1644, 1602, 1530, 1367, 1217,
1154

2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]乙酸叔丁酯 (化
合物 5-33)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环戊基乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-34)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环庚基乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-35)

$[\alpha]_{D^{20}} + 1.0^{\circ}$ ($c = 1.0$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3389, 2978, 2923, 2853, 1734, 1684, 1646, 1526,
1456

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]丙酸
叔丁酯 (化合物 5-36)

熔点 $111 \sim 113^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{D^{20}} + 2.2^{\circ}$ ($c = 1.0$, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3376, 2972, 2901, 2847, 1749, 1683, 1651, 1534,
1453, 1211, 1152

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环丙基乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-37)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环丁基乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-38)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3390, 2978, 1738, 1682, 1644, 1530, 1454, 1368,
1258, 1156, 1108

(2S)-2-[3-[3-(乙酰硫基)丙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-39)

$[\alpha]_{D^{20}} - 8.9^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3390, 2980, 2924, 1737, 1682, 1644, 1530, 1450, 1368, 1216, 1156

(2R)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酸叔丁酯
(化合物 5-40)

$[\alpha]_{D^{20}} - 4.3^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3362, 2978, 2924, 2852, 1732, 1694, 1633, 1520, 1450, 1407, 1368, 1258, 1215, 1156

2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]乙酸叔丁酯 (化合物 5-41)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3390, 2978, 2903, 2846, 1743, 1692, 1643, 1536, 1366, 1217, 1156, 755

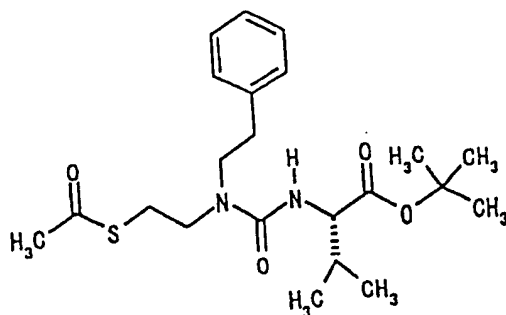
(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-[3,5-二(叔丁基)-4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙基]脲基]丙酸叔丁酯 (化合物 5-42)

$[\alpha]_{D^{20}} + 2.0^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3390, 2963, 1737, 1683, 1645, 1526, 1481, 1453, 1430, 1392, 1367, 1260, 1164

实施例 6

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-甲基丁酸叔丁酯
(化合物 6-1)



在氮气下，将盐酸 L-缬氨酸叔丁酯(1.5g)、1,1'-羰基二咪唑(1.4g)和咪唑(0.49g)悬浮在无水的四氢呋喃(72ml)中，悬浮液在室温下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入盐酸 N-(2-巯基乙基)苯乙胺(参考化合物 17-1, 1.77g)，混合物回流一小时。在冰冷却下向反应混合物中加入水，全部混合物用乙醚萃取。有机层先后用水、10%柠檬酸水溶液、水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，减压浓缩。在氮气下，将所得油状物溶于氯仿(14ml)，在冰冷却下，向该溶液中加入三乙胺(1.5ml)。向其中加入乙酸酐(0.81ml)，混合物搅拌 30 分钟。在冰冷却下，向反应混合物中加入水，全部混合物用乙醚萃取。有机层先后用 10%柠檬酸水溶液、水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化，得到 1.95g (65%)标题化合物(化合物 6-1)。

(化合物 6-1)

$[\alpha]_{D^{20}} - 5.1^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3392, 2967, 2932, 1729, 1684, 1653, 1519, 1256, 1210, 1151

按照类似于实施例 6 的方法得到下列化合物。

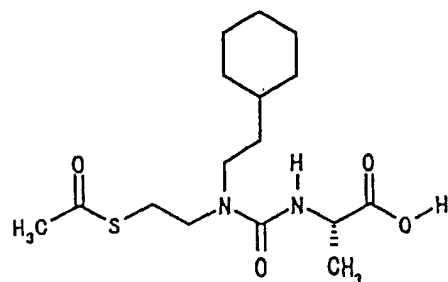
(2S)-2-[3-[2-(乙酰巯基)乙基]-3-苯乙基脲基]戊酸叔丁酯(化合物 6-2)

$[\alpha]_{D^{20}} + 5.9^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3385, 2962, 2873, 1732, 1681, 1644, 1530, 1454, 1367, 1214, 1153, 753, 701

实施例 7

(2S)-2-[3-[2-(乙酰巯基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酸(化合物 7-1)



向(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酸叔丁酯(化合物 5-1, 2.3g)中加入 4.0N 氯化氢/二噁烷溶液(14ml), 混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物减压浓缩, 向所得油状物中加入 5%碳酸氢钠水溶液(30ml)和乙酸乙酯(30ml), 分离含水层与有机层。向含水层中加入 5%柠檬酸水溶液进行酸化, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 826mg (42%)标题化合物(化合物 7-1), 为晶体。

(化合物 7-1)

熔点 89.5~90.5℃

$[\alpha]_{D^{20}} + 7.7^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3382, 2926, 2853, 1715, 1674, 1600, 1549, 1485, 1454, 1421, 1381, 1355, 1328, 1298, 1223, 1168, 1136, 1106

按照类似于实施例 7 的方法得到下列化合物。

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酸(化合物 7-2)

(2R)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酸(化合物 7-3),
化合物 7-2 的对映体

熔点 113.0~114.7℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 2.7^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 2940, 1716, 1675, 1598, 1548, 1298

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-氟苯乙基)脲基]丙酸(化合物 7-4)

$[\alpha]_{D^{20}} - 28.6^\circ$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2938, 1729, 1679, 1605, 1535, 1510, 1220, 1157

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-氯苯乙基)脲基]丙酸 (化合物 7-5)

$[\alpha]_{D^{20}} + 1.8^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3376, 2938, 1732, 1681, 1614, 1537, 1492, 1205, 1143

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-硝基苯乙基)脲基]丙酸 (化合物 7-6)

$[\alpha]_{D^{20}} - 19.4^{\circ}$ (c = 0.54, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3372, 2938, 1735, 1680, 1603, 1519, 1345, 1206, 751

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-甲氧基苯乙基)脲基]丙酸 (化合物 7-7)

$[\alpha]_{D^{20}} - 37.9^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3380, 2937, 1732, 1682, 1613, 1513, 1455, 1247, 1178, 1035, 756

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-甲基苯乙基)脲基]丙酸 (化合物 7-8)

$[\alpha]_{D^{20}} - 44.1^{\circ}$ (c = 0.58, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3377, 2937, 1731, 1682, 1614, 1537, 1215, 1143, 810, 757, 631

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-苯基苯乙基)脲基]丙酸 (化合物 7-9)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3377, 3025, 1732, 1681, 1614, 1537, 1486, 1216, 1142, 761

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(2-吡啶基)乙基]脲基]丙酸 (化合物 7-10)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3392, 1682, 1594, 1531, 1409

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(2-萘基)乙基]脲基]丙酸 (化合物 7-11)

$[\alpha]_{D^{20}} - 38.5^{\circ}$ (c = 0.22, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3375, 2921, 1734, 1679, 1609, 1533, 1205, 1141, 752

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(3-苯丙基)脲基]丙酸 (化合物 7-12)

$[\alpha]_{D^{20}} + 4.9^{\circ}$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3378, 2938, 1732, 1682, 1614, 1536, 1207, 1140, 753, 700, 631

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[3-(4-氟苯基)丙基]脲基]丙酸 (化合物 7-13)

$[\alpha]_{D^{20}} - 31.6^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3377, 2938, 1736, 1680, 1604, 1535, 1510, 1219, 952, 832, 760, 630

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[3-(4-氟苯基)丙基]脲基]丙酸 (化合物 7-14)

$[\alpha]_{D^{20}} - 33.1^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3377, 2938, 1736, 1680, 1612, 1536, 1203, 951, 833, 759, 630

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(3-苯基-2-丙烯基)脲基]丙酸 (化合物 7-15)

$[\alpha]_{D^{20}} - 35.3^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3375, 2985, 1730, 1680, 1611, 1534, 1210, 751, 629

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-苯氧基乙基)脲基]丙酸 (化合物 7-16)

$[\alpha]_{D^{20}} + 5.1^{\circ}$ (c = 0.99, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3374, 2938, 1737, 1680, 1600, 1535, 1496, 1239

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯基脲基]丙酸 (化合物 7-17)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 26.0^{\circ}$ (c = 0.98, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3408, 2985, 1736, 1692, 1625, 1594, 1453

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苜基脲基]丙酸 (化合物 7-18)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 6.5^{\circ}$ (c = 0.5, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3375, 2985, 1730, 1679, 1612, 1534, 1496, 1452, 1410, 1357, 1211, 1140, 755, 630

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(3-丁烯基)脲基]丙酸 (化合物 7-19)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3378, 2980, 2938, 1732, 1682, 1614, 1535, 1456, 1411, 1356, 1297, 1210, 1137

2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]乙酸 (化合物 7-20)

熔点 $132.5 \sim 134.5^{\circ}\text{C}$ (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 2937, 1740, 1680, 1606, 1555, 1204

2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-甲基脲基]乙酸 (化合物 7-21)

熔点 $94.8 \sim 101.0^{\circ}\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}) 3385, 2926, 1756, 1684, 1603, 1560, 1398, 1220, 1142, 1099, 912, 766, 694, 628

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丁酸 (化合物 7-22)

熔点 $101.0 \sim 104.2^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 2.5^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3385, 2942, 1716, 1676, 1609, 1546, 1411, 1301, 1254, 1217, 700

(2RS)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-羟基丙酸 (化合物 7-23)

熔点 113.0 ~ 119.0°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3156, 2942, 1741, 1682, 1630, 1546, 1212, 1018

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-2-苯基乙酸 (化合物 7-24)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 51.2^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3378, 3027, 1732, 1686, 1613, 1519, 1454, 1356, 1216, 1139, 754

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-甲基脲基]-3-苯基丙酸 (化合物 7-25)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 19.6^\circ$ (c = 0.47, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3369, 2928, 1730, 1691, 1612, 1530, 1397, 1355, 1301, 1209, 1136, 1048, 952, 756, 701, 627

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-3-苯基丙酸 (化合物 7-26)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 18.9^\circ$ (c = 0.97, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3376, 2955, 1734, 1690, 1612, 1527, 1420, 1356, 1211, 1135

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]-3-苯基丙酸 (化合物 7-27)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 33.9^\circ$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3376, 2923, 2851, 1732, 1691, 1613, 1527, 1202, 1134, 950, 755, 701, 627

3-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酸 (化合物 7-28)

熔点 110.4~113.6℃

IR (KBr, cm^{-1}) 3364, 2948, 1708, 1679, 1599, 1556, 1228, 952, 744, 702

(2S)-2-[3-[(2RS)-3-(乙酰硫基)-2-甲基丙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸 (化合物 7-29)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3433, 2928, 1732, 1692, 1606, 1523, 1454, 1418, 1356, 1202, 1135, 955, 752, 701, 628

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸 (化合物 7-30)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 17.4^\circ$ ($c = 0.51$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3369, 3027, 2927, 1734, 1678, 1612, 1529, 1201, 751, 701

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-甲氧基乙基)脲基]丙酸 (化合物 7-31)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 60.3^\circ$ ($c = 1.0$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3370, 2936, 1732, 1682, 1633, 1538, 1455, 1409, 1357, 1205, 1115, 1066, 1008, 952, 758

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(4-吡啶基)乙基]脲基]丙酸 (化合物 7-32)

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-甲基丁酸 (化合物 7-33)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 9.1^\circ$ ($c = 1.0$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3854, 3386, 2964, 1730, 1684, 1615, 1526, 1454, 1416, 1203

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]戊酸 (化合物 7-34)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 22.0^\circ$ ($c = 1.0$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3375, 2960, 2873, 1728, 1680, 1616, 1534, 1454, 1203, 1143, 952, 701

(2S)-2-[3-苯乙基-3-[2-(苯二硫基)乙基]脲基]-3-苯基丙酸(化合物 7-35)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 6.0^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3434, 2925, 1728, 1603, 1524, 1199, 740, 700

2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]乙酸(化合物 7-36)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3386, 2923, 2851, 1732, 1692, 1614, 1538, 1417, 757

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环戊基乙基)脲基]丙酸(化合物 7-37)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3378, 2947, 2867, 1732, 1682, 1614, 1532, 1454, 1413, 1374, 1356, 1298, 1216, 1138, 1110, 757

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环庚基乙基)脲基]丙酸(化合物 7-38)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 4.6^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3379, 2922, 2853, 1729, 1685, 1602, 1534, 1457, 1413

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]丙酸(化合物 7-39)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 4.6^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3380, 2902, 2846, 1734, 1684, 1527, 1452, 1418, 1207

(2S)-2-[3-[2-(甲硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酸(化合物 7-40)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 2919, 1727, 1603, 1529, 1203

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环丙基乙基)脲基]丙酸(化合

物 7-41)

$[\alpha]_{D^{20}} + 7.0^{\circ}$ ($c = 0.52$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3379, 2998, 1732, 1682, 1614, 1536, 1454, 1413, 1212, 1135, 757

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环丁基乙基)脲基]丙酸 (化合物 7-42)

$[\alpha]_{D^{20}} + 5.3^{\circ}$ ($c = 0.49$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3379, 2936, 1729, 1690, 1612, 1533, 1454, 1412, 1204, 1134

(2S)-2-[3-[3-(乙酰硫基)丙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酸 (化合物 7-43)

$[\alpha]_{D^{20}} - 35.8^{\circ}$ ($c = 1.0$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3418, 2923, 2852, 1731, 1693, 1614, 1524, 1454, 1415, 1207

(2R)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酸 (化合物 7-44)

$[\alpha]_{D^{20}} - 5.2^{\circ}$ ($c = 1.0$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3380, 2923, 2851, 1732, 1682, 1614, 1531, 1450, 1206

2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]乙酸 (化合物 7-45)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3390, 2902, 2846, 1732, 1689, 1640, 1538, 1211, 756

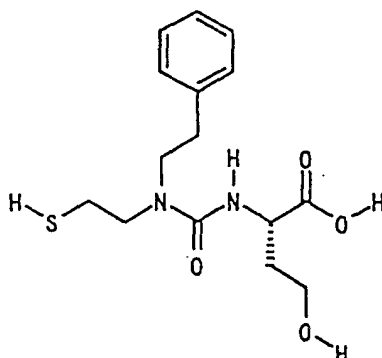
(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]乙基]脲基]丙酸 (化合物 7-46)

$[\alpha]_{D^{20}} - 11.9^{\circ}$ ($c = 0.52$, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3639, 3582, 3391, 2958, 1743, 1684, 1609, 1540, 1435, 1236, 1197

实施例 8

(2S)-4-羟基-2-[3-(2-巯基乙基)-3-苯乙基脲基]丁酸 (化合物 8-1)



在氮气下, 将(2S)-2-[3-(2-巯基乙基)-3-苯乙基脲基]-4-丁内酯(化合物 1-69, 2.9g) 溶于甲醇(19ml)。在冰冷却下, 向其中加入 2N 氢氧化锂水溶液(5.6ml), 混合物在冰冷却下搅拌 50 分钟, 进一步在室温下搅拌 35 分钟。反应混合物减压浓缩, 向浓缩物中加入 10% 柠檬酸水溶液, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到 1.5g (48%) 标题化合物 (化合物 8-1)。

按照类似于实施例 8 的方法得到下列化合物。

(2S)-2-[3-[2-(甲巯基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸 (化合物 8-2)

$[\alpha]_{D^{20}} - 2.8^{\circ}$ (c = 0.49, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3435, 3027, 2918, 1728, 1604, 1522, 1454, 1201, 752, 701

(2R)-3-(苄巯基)-2-[3-[2-(苄巯基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酸 (化合物 8-3)

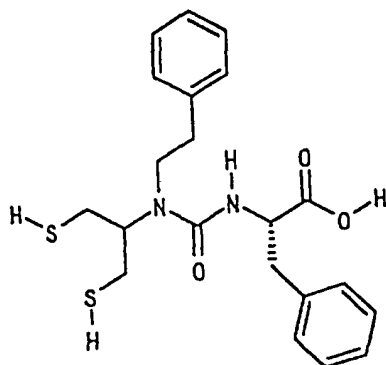
$[\alpha]_{D^{20}} - 32.4^{\circ}$ (c = 0.48, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3426, 3026, 2920, 1729, 1602, 1520, 1453, 1422, 1364, 1303, 1201, 1071, 1028, 753, 701

实施例 9

(2S)-2-[3-[2-巯基-1-(巯基甲基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸

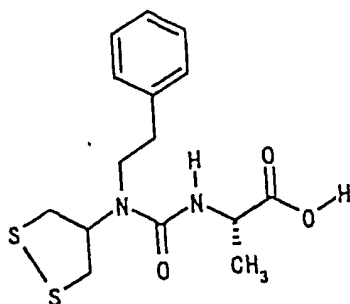
(化合物 9-1)



在氮气下和干冰-甲醇冷却下，向液氨(80ml)中滴加(2S)-2-[3-[2-(苄硫基)-1-[(苄硫基)甲基]乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸苄基酯(化合物 1-72, 996mg)的无水四氢呋喃(20ml)溶液。然后，向其中分批加入金属钠(300mg)，直到颜色不消失为止，混合物搅拌一小时。向反应混合物中分批加入氯化铵进行脱色，然后在室温下向混合物中通入氮气，使氨蒸发。向所得残余物中加入 1N 氢氯酸进行酸化，全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，减压浓缩，得到标题化合物(化合物 9-1)。

实施例 10

(2S)-2-[3-(1,2-二硫戊环-4-基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸(化合物 10-1)



将(2S)-2-[3-[2-巯基-1-(巯基甲基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸(化合物 9-1, 780mg)溶于甲醇(2ml)。向该溶液中加入 1N 氨水(10ml)和 1%氯化铁水溶液(0.5ml)，混合物在室温下搅拌两小时，同时通入空气。反应混合物减压浓缩，在冰冷却下向浓缩物中加入 2N 氢氯酸

进行酸化，全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化，得到 514mg (66%) 标题化合物（化合物 10-1），为油状物。

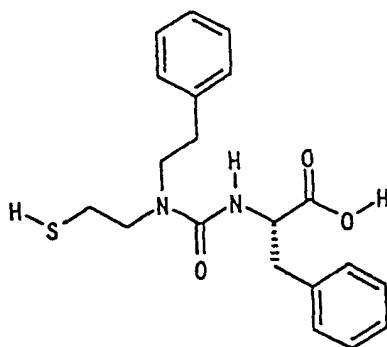
（化合物 10-1）

$[\alpha]_{D^{20}} - 8.4^{\circ}$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3437, 3339, 3026, 2934, 1732, 1603, 1520, 1454, 1417, 1345, 1215, 753, 701

实施例 11

(2S)-2-[3-(2-巯基乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸（化合物 11-1）



在氮气下，将(2S)-2-[3-[2-(乙酰巯基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸（化合物 7-30, 646mg）溶于 28% 氨水(15ml)，溶液在室温下搅拌一小时。向反应混合物中加入水和乙酸乙酯，分离含水层与有机层。在冰冷却下，向含水层中加入 6N 氢氯酸进行酸化，全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化，得到 415mg (81%) 标题化合物（化合物 11-1）。

（化合物 11-1）

$[\alpha]_{D^{20}} - 8.6^{\circ}$ (c = 0.15, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 3027, 2933, 1727, 1604, 1526, 1203, 752, 701

按照类似于实施例 11 的方法得到下列化合物。

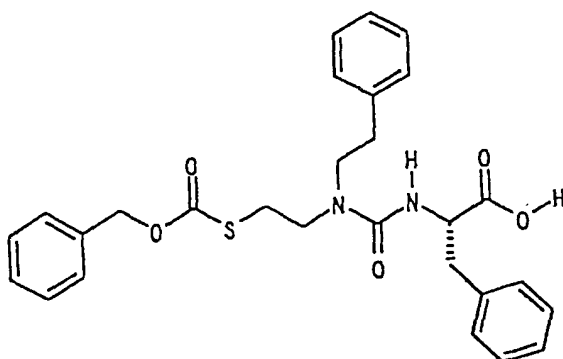
(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-二苯乙基-3,3'-(2,2'-二硫基二乙基)二脲基]-
3,3'-二苯基二(丙酸) (化合物 11-2)

$[\alpha]_{D^{20}} - 10.0^{\circ}$ (c = 0.43, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3372, 3026, 2926, 1726, 1604, 1524, 1202, 752,
701

实施例 12

(2S)-2-[3-[2-(苄氧羰基硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸 (化
合物 12-1)



在氮气下, 将(2S)-2-[3-(2-硫基乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸
(化合物 11-1, 108mg) 溶于无水二氯甲烷(1.5ml), 溶液搅拌。在冰
冷却下, 向该溶液中先后加入 N,N-二异丙基乙胺(0.07ml)和苄氧羰基
氯(0.05ml), 混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物减压浓缩, 向残
余物中加入水, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用 10% 柠
檬酸水溶液、水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。
所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 102mg (69%) 标题化合物 (化
合物 12-1)。

(化合物 12-1)

$[\alpha]_{D^{20}} - 14.9^{\circ}$ (c = 0.34, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3381, 3028, 1698, 1614, 1530, 1144, 751, 699

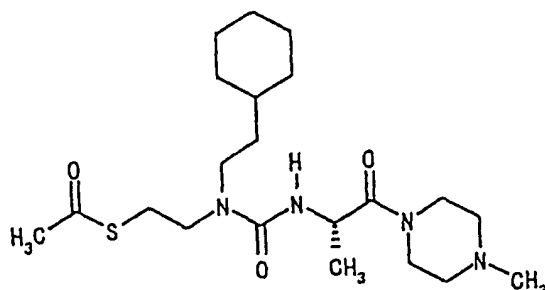
按照类似于实施例 12 的方法得到下列化合物。

(2S)-2-[3-[2-(叔丁氧羰基硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸

(化合物 12-2)

实施例 13

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-1)



在氮气下, 将(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酸 (化合物 7-1, 826mg)、N-甲基哌嗪(0.27ml)和 1-羟基苯并三唑 (357mg)溶于无水二氯甲烷(5ml)。在冰冷却下, 向该溶液中先后加入 N-甲基吗啉(0.29ml)和盐酸 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺 (506mg), 混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物减压浓缩, 向所得油状物中加入 5%碳酸氢钠水溶液(30ml), 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 801mg (78%)标题化合物 (化合物 13-1)。

(化合物 13-1)

$[\alpha]_{D^{20}} + 25.2^{\circ}$ (c = 0.99, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3378, 2923, 2850, 1691, 1633, 1519, 1448, 1292, 1215, 1140, 754

按照类似于实施例 13 的方法得到下列化合物。

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-2)

$[\alpha]_{D^{20}} + 11.9^{\circ}$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3377, 2976, 2938, 2794, 1688, 1636, 1530, 1448, 1356, 1292, 1249, 1216, 1172, 1141, 1032, 1002, 952, 752, 702, 628

1-[(2R)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪
(化合物 13-3), 化合物 13-2 的对映体

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 11.4^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3376, 2938, 1688, 1634, 1529, 1449, 1292, 1215,
1141

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-氟苯乙基)脲基]丙酰]-4-甲
基哌嗪 (化合物 13-4)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 10.4^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2939, 1687, 1632, 1510, 1448, 1292, 1220, 1142,
1002, 754

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-氯苯乙基)脲基]丙酰]-4-甲
基哌嗪 (化合物 13-5)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 10.7^{\circ}$ (c = 0.53, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3369, 2938, 2794, 1688, 1635, 1532, 1492, 1448,
1292, 1216, 1141, 1002, 754

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-硝基苯乙基)脲基]丙酰]-4-
甲基哌嗪 (化合物 13-6)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 13.2^{\circ}$ (c = 0.55, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3370, 2938, 2795, 1688, 1633, 1519, 1345, 1291,
1216, 1141, 750

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-甲氧基苯乙基)脲基]丙酰]-
4-甲基哌嗪 (化合物 13-7)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 8.8^{\circ}$ (c = 0.99, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3378, 2937, 2794, 1688, 1632, 1513, 1463, 1292,
1247, 1215, 1141, 1002

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-甲基苯乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-8)

[α] $D^{20} + 24.3^\circ$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3370, 2937, 1689, 1632, 1514, 1447, 1291, 1214, 1141, 1102, 627

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-苯基苯乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-9)

[α] $D^{20} + 10.0^\circ$ (c = 0.55, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3378, 2937, 2794, 1687, 1633, 1518, 1447, 1141, 1002, 756

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(2-吡啶基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-10)

[α] $D^{20} + 11.0^\circ$ (c = 0.52, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3377, 2936, 2794, 1689, 1637, 1441, 1292, 1141, 1001

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(2-萘基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-11)

[α] $D^{20} + 8.7^\circ$ (c = 0.96, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3376, 1687, 1633, 1508, 1446, 1141, 751

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(3-苯丙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-12)

[α] $D^{20} + 15.5^\circ$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 2937, 2793, 1689, 1632, 1530, 1450, 1291, 1141, 751

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[3-(4-氟苯基)丙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-13)

[α] $D^{20} + 27.3^\circ$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3369, 2938, 1689, 1636, 1510, 1448, 1292, 1219, 1141, 755

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[3-(4-氯苯基)丙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-14)

[α] $D^{20} + 26.2^\circ$ (c = 0.95, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3369, 2937, 1689, 1633, 1530, 1492, 1292, 1214, 1141, 754, 628

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(3-苯基-2-丙烯基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-15)

[α] $D^{20} + 30.0^\circ$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3374, 2937, 2794, 1689, 1632, 1529, 1448, 1292, 1141, 752

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-苯氧基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-16)

[α] $D^{20} + 14.6^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3369, 2794, 1688, 1638, 1497, 1462, 1242

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苄基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-17)

[α] $D^{20} + 35.1^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3400, 2976, 2938, 1693, 1640, 1596, 1494, 1447

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苄基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-18)

[α] $D^{20} + 12.1^\circ$ (c = 0.5, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3376, 2937, 1687, 1530, 1451, 1291, 1217, 1141, 1002, 753

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(3-丁烯基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-19)

[α] $D^{20} + 15.2^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3350, 2976, 2937, 2793, 1690, 1637, 1530, 1447,

1292, 1218, 1140

1-[2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]乙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-20)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2937, 1688, 1640, 1507, 1442, 1291, 1141

1-[2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-甲基脲基]乙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-21)

熔点 74.6~77.0°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3361, 2937, 2794, 1688, 1653, 1633, 1547, 1459, 1348, 1289, 1228, 1145, 1054, 1042, 998, 956, 629, 574

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丁酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-22)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 10.1^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 2967, 2936, 1689, 1633, 1528, 1453, 1293, 1141

1-[(2RS)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-羟基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-23)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3376, 2939, 1689, 1628, 1520, 1454, 1292, 1142, 1001

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-2-苯基乙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-24)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 36.4^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3390, 2939, 1689, 1636, 1497, 1445, 1293, 1142, 1001, 753, 701

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-甲基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-25)

$[\alpha]_{D^{20}} + 29.7^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3329, 2938, 2797, 1691, 1632, 1531, 1454, 1386, 1355, 1292, 1250, 1217, 1141, 1033, 1002, 752, 701, 626

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-26)

$[\alpha]_{D^{20}} + 27.5^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3345, 2951, 1690, 1630, 1528, 1449, 1357, 1292, 1217, 1140

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-27)

$[\alpha]_{D^{20}} + 30.3^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3350, 2922, 1691, 1632, 1526, 1448, 1292, 1249, 1215, 753, 700, 627

1-[3-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-28)

熔点 81.3 ~ 84.8°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3312, 2936, 2789, 1694, 1626, 1532, 1477, 1292, 1140, 1003, 700, 629

1-[(2S)-2-[3-[(2RS)-3-乙酰硫基-2-甲基丙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-29)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3360, 2934, 2794, 1691, 1631, 1497, 1454, 1291, 1141, 1002, 751, 700, 628

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-乙基哌嗪 (化合物 13-30)

$[\alpha]_{D^{20}} + 21.1^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 2970, 2930, 1689, 1632, 1526, 1454, 1353, 1285, 1138

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-

(2-羟乙基)哌嗪 (化合物 13-31)

[α] $D^{20} + 18.4^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3374, 2936, 1688, 1627, 1526, 1454, 1354, 1217, 1138

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-(羧甲基)哌嗪 (化合物 13-32)

熔点 230°C (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 3373, 1636, 1522, 1123

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-33)

[α] $D^{20} + 17.7^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3363, 2940, 1688, 1628, 1527, 1496, 1454, 1357, 1288, 1202, 1134

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-(4-吡啶基)丙酰胺 (化合物 13-34)

[α] $D^{20} - 27.2^\circ$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3266, 3184, 3026, 1686, 1628, 1595, 1530, 1415, 1290, 1194, 1140, 754

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-(3-吡啶基)丙酰胺 (化合物 13-35)

[α] $D^{20} - 34.0^\circ$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3263, 3026, 1682, 1621, 1538, 1483, 1424, 1286, 1200, 1137, 752

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-甲氧基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-36)

[α] $D^{20} + 30.0^\circ$ (c = 0.33, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 2978, 2936, 1690, 1636, 1530, 1463, 1141, 1114, 1002, 628

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(4-吡啶基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-37)

[α] $D^{20} + 8.1^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2981, 1687, 1636, 1603, 1448, 1142, 754

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-甲基丁酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-38)

[α] $D^{20} + 31.4^\circ$ (c = 1.1, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3387, 2937, 2794, 1689, 1633, 1519

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]戊酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-39)

[α] $D^{20} + 22.4^\circ$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3370, 2938, 1688, 1632, 1531, 1454, 1291, 1217, 1141, 753

1-[(2S)-2-[3-[2-(苄氧羰基硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-40)

[α] $D^{20} + 8.7^\circ$ (c = 0.51, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3382, 2937, 1705, 1633, 1454, 1142, 751, 700

1-[(2S)-2-[3-[2-(叔丁氧羰基硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-41)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3367, 2979, 1698, 1632, 1528, 1453, 1204, 1130, 752, 701

1-[(2S)-2-[3-苯乙基-3-[2-(苯二硫基)乙基]脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-42)

[α] $D^{20} + 16.4^\circ$ (c = 0.96, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3340, 2936, 1627, 1530, 1454, 746, 700

1-[(2S)-4-羟基-2-[3-(2-巯基乙基)-3-苯乙基脲基]丁酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-43)

1-甲基-4-[(2S)-2-[3-[2-(甲硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]哌嗪 (化合物 13-44)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 15.1^{\circ}$ (c = 0.52, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3346, 2918, 1628, 1497, 1452, 1291, 1214, 1144, 1002, 750, 700

1-[(2R)-3-(苄硫基)-2-[3-[2-(苄硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-45)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 19.9^{\circ}$ (c = 0.48, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3349, 3026, 2937, 2794, 1632, 1495, 1452, 1365, 1293, 1206, 1143, 1072, 1029, 1001, 753, 701

1-[(2S)-2-[3-(1,2-二硫戊环-4-基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-46)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 16.2^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3344, 2938, 2796, 1628, 1497, 1454, 1291, 1248, 1217, 1143, 1001, 752, 701

1,1'-二甲基-4,4'-[(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-二苯乙基-3,3'-(2,2'-二巯基二乙基)二脲基]-3,3'-二苯基二丙酰]二哌嗪 (化合物 13-47)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 3.0^{\circ}$ (c = 0.86, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3341, 3026, 1628, 1514, 1452, 750, 700

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-(三氟乙酰)哌嗪 (化合物 13-48)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 33.1^{\circ}$ (c = 0.52, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3370, 3026, 2928, 1694, 1644, 1524, 1454, 1366, 1284, 1243, 1200, 1142, 1010, 952, 753, 701

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰]哌啶 (化合物 13-49)

$[\alpha]_{D^{20}} + 29.3^{\circ}$ (c = 0.47, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3379, 2923, 2852, 1691, 1632, 1530, 1447, 1214, 1135, 752

4-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰]吗啉 (化合物 13-50)

$[\alpha]_{D^{20}} + 26.1^{\circ}$ (c = 0.49, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3370, 2922, 2851, 1690, 1635, 1526, 1447, 1270, 1116, 1030, 755

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基丙酰胺 (化合物 13-51)

$[\alpha]_{D^{20}} + 6.2^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3341, 2923, 2851, 1692, 1634, 1490, 1448, 1418, 1355, 1295, 1223, 1184, 1135, 1043

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]丙酰胺 (化合物 13-52)

$[\alpha]_{D^{20}} + 12.7^{\circ}$ (c = 0.99, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3296, 3089, 2923, 2851, 2818, 2768, 1691, 1662, 1626, 1535, 1448, 1409, 1355, 1225, 1135

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]-N,N-二甲基丙酰胺 (化合物 13-53)

$[\alpha]_{D^{20}} + 10.1^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3350, 2924, 2851, 1691, 1642, 1503, 1448, 1419, 1356, 1297, 1227, 1184, 1135

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基高哌嗪 (化合物 13-54)

$[\alpha]_{D^{20}} + 21.9^{\circ}$ (c = 1.1, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3350, 2922, 2849, 1691, 1633, 1527, 1449, 1203, 1134, 951, 755

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰]-3-吡咯啉 (化合物 13-55)

$[\alpha]_{D^{20}} + 19.7^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3338, 2980, 2922, 2851, 1690, 1644, 1621, 1530, 1460, 1357, 1294, 1221, 1136, 950, 754

1-[2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]乙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-56)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3400, 2922, 2850, 1691, 1641, 1508, 1444, 1292, 1142

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环戊基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-57)

$[\alpha]_{D^{20}} + 13.5^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3377, 2942, 2865, 2794, 1690, 1632, 1510, 1448, 1292, 1216, 1141

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环庚基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-58)

$[\alpha]_{D^{20}} + 12.2^{\circ}$ (c = 0.97, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3378, 2923, 2852, 1692, 1632, 1446, 1292

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-59)

$[\alpha]_{D^{20}} + 14.0^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3380, 2902, 2845, 1690, 1636, 1507, 1448, 1292

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环丙基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-60)

$[\alpha]_{D^{20}} + 9.4^{\circ}$ (c = 1.5, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3369, 2997, 2938, 1691, 1632, 1510, 1447, 1141, 1002, 753

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环丁基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-61)

$[\alpha]_{D^{20}} + 13.9^{\circ}$ (c = 0.53, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 2938, 1691, 1632, 1530, 1447, 1140, 754

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰]-4-环己基哌嗪 (化合物 13-62)

$[\alpha]_{D^{20}} + 13.6^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3382, 2925, 2852, 1693, 1632, 1510, 1448, 1298, 1276, 1238, 1216, 1138

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]-N-(2-吡啶甲基)丙酰胺 (化合物 13-63)

$[\alpha]_{D^{20}} + 16.0^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3293, 2923, 1682, 1632, 1594, 1531, 1449, 754

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]-N-(4-吡啶甲基)丙酰胺 (化合物 13-64)

$[\alpha]_{D^{20}} + 17.1^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3286, 2923, 2851, 1682, 1632, 1531, 1449, 1416

2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]-N-(2-羟乙基)乙酰胺 (化合物 13-65)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3334, 2923, 2851, 1633, 1538, 755

1-[(2S)-2-[3-[3-(乙酰硫基)丙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-66)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 5.9^\circ$ ($c = 1.0$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3354, 2922, 2850, 2793, 1693, 1632, 1507, 1448, 1292, 1214, 1140

1-[(2R)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-67)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 11.9^\circ$ ($c = 1.0$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3380, 2923, 2851, 1692, 1633, 1447, 1292, 1140

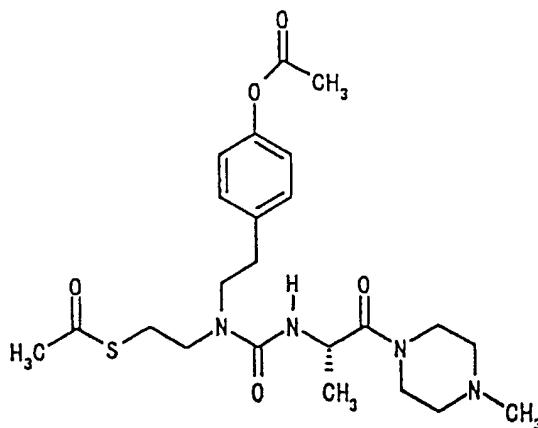
1-[2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]乙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-68)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3400, 2902, 2846, 2795, 1692, 1640, 1510, 1443, 754

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 13-69)

实施例 14

1-[(2S)-2-[3-[4-(乙酰氧基)苯乙基]-3-[2-(乙酰硫基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 14-1)



在氮气下和干冰-甲醇冷却下，向液氮(40ml)中滴加(2S)-2-[3-[4-(苄氧基)苯乙基]-3-[2-(苄硫基)乙基]脲基]丙酸苄基酯(化合物 1-55, 843mg)的无水四氢呋喃(10ml)溶液。然后，向其中分批加入金属钠(300mg)，直到颜色不消失为止，混合物搅拌一小时。向反应混合物中分批加入氯化铵进行脱色，然后在室温下向混合物中通入氮气，使氮蒸发。向所得残余物中加入 1N 氢氯酸(50ml)，全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，减压浓缩。

在氮气下，将所得油状物溶于无水二氯甲烷(7.2ml)，向该溶液中加入 N-甲基哌嗪(0.32ml)和 1-羟基苯并三唑(192mg)。在冰冷却下，向该混合物中加入盐酸 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(360mg)，混合物在室温下避光搅拌过夜。反应混合物减压浓缩，向所得油状物中加入 10%碳酸氢钠水溶液(50ml)，全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，减压浓缩。

在氮气下，将所得油状物溶于丙酮(10ml)-水(10ml)，向该溶液中加入三正丁基膦(0.25ml)，混合物搅拌 15 分钟。在冰冷却下，向该混合物中先后加入三乙胺(0.61ml)和乙酸酐(0.41ml)，混合物在室温下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯。有机层先后用 10%碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化，得到 324mg (47%)标题化合物(化合物 14-1)。

(化合物 14-1)

$[\alpha]_{D^{20}} + 21.8^{\circ}$ (c = 0.98, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3375, 2937, 2794, 1762, 1688, 1636, 1508, 1447, 1368, 1292, 1195, 1141

按照类似于实施例 14 的方法得到下列化合物。

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)-2-甲基丙基]-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪(化合物 14-2)

$[\alpha]_{D^{20}} + 11.5^{\circ}$ (c = 0.53, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3420, 2970, 2937, 2793, 1680, 1636, 1498, 1448, 1364, 1292, 1202, 1142, 1112, 1002, 751, 702

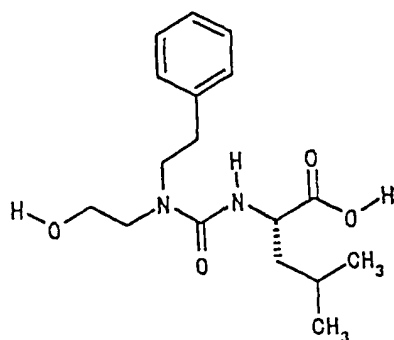
1-[(2S)-2-[3-[(2RS)-2-(乙酰硫基)-3-甲基丁基]-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 14-3)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3382, 2960, 2794, 1687, 1633, 1505, 1462, 1366, 1292, 1230, 1173, 1142

1-[(2RS)-3-(乙酰硫基)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-甲基丁酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 14-4)

实施例 15

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-4-甲基戊酸 (化合物 15-1)



将(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-4-甲基戊酸乙酯 (化合物 1-31, 1.00g) 溶于四氢呋喃(3.5ml)-乙醇(2.8ml)的混合溶剂。在冰冷却下, 向其中加入 2N 氢氧化锂水溶液(1.7ml), 混合物在冰冷却下搅拌 25 分钟, 进一步在室温下搅拌一小时。向反应混合物中加入 5% 柠檬酸水溶液, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到 1.02g (定量) 标题化合物 (化合物 15-1)。

(化合物 15-1)

$[\alpha]_{D^{20}} - 4.7^{\circ}$ (c = 0.95, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3340, 2957, 1724, 1620, 1536, 1217

按照类似于实施例 15 的方法得到下列化合物。

(2S)-2-[3-(3-羟丙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸 (化合物 15-2)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 12.4^\circ$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3340, 3027, 2933, 1728, 1622, 1526, 1496, 1454, 1418, 1357, 1216, 1079, 1054, 1031, 946, 753, 701

(2S)-2-[3-[(2RS)-2-羟丙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸 (化合物 15-3)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3362, 3027, 2970, 1728, 1622, 1526, 1497, 1455, 1416, 1375, 1217, 1079, 1057, 753, 701

(2RS)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-4-(甲硫基)丁酸 (化合物 15-4)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3374, 2918, 1732, 1614, 1532, 1219, 1047, 752, 701

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酸 (化合物 15-5)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 34.4^\circ$ (c = 0.52, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3384, 2934, 1725, 1605, 1519, 1454, 1346, 1047

(2S)-3-(4-氯苯基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酸 (化合物 15-6)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 46.4^\circ$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3353, 2933, 1721, 1622, 1529, 1493, 1362, 1217

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酸 (化合物 15-7)

$[\alpha]_{D^{20}} - 28.6^{\circ}$ ($c = 0.96$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3352, 2955, 1725, 1606, 1520, 1468, 1346, 1219, 1049

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(2-硝基-4-联苯基)丙酸 (化合物 15-8)

$[\alpha]_{D^{20}} - 30.6^{\circ}$ ($c = 0.51$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3371, 2933, 1726, 1620, 1529, 1358, 1218, 756, 701

(2S)-3-[4-(苯磺酰)-3-硝基苯基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酸 (化合物 15-9)

$[\alpha]_{D^{20}} - 24.7^{\circ}$ ($c = 0.48$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3390, 2932, 1728, 1604, 1544, 1159, 752

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(2-萘基)丙酸 (化合物 15-10)

$[\alpha]_{D^{20}} + 3.1^{\circ}$ ($c = 1.1$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3366, 3025, 2932, 1727, 1620, 1530, 1217, 1047

(2R)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(甲硫基)丙酸 (化合物 15-11)

$[\alpha]_{D^{20}} + 6.2^{\circ}$ ($c = 0.5$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3369, 2921, 1729, 1616, 1526, 1454, 1420, 1367, 1213, 1047, 751, 701

(2R)-3-(苄硫基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酸 (化合物 15-12)

$[\alpha]_{D^{20}} - 31.8^{\circ}$ ($c = 0.50$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3382, 2926, 1730, 1615, 1524, 1454, 1418, 1366, 1305, 1210, 1047, 752, 701

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脬基]-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酸 (化合物 15-13)

[α] $D^{20} + 1.2^\circ$ (c = 0.95, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3364, 2932, 1728, 1613, 1511, 1241, 1043

(2S)-2-[3-[2-(1-环己烯基)乙基]-3-(2-羟乙基)脬基]丙酸 (化合物 15-14)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3374, 2929, 1732, 1614, 1537, 1216, 757

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-(3-甲基-3-丁烯基)脬基]丙酸 (化合物 15-15)

[α] $D^{20} - 66.8^\circ$ (c = 0.52, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3370, 2937, 1728, 1614, 1536, 1218, 1046, 893, 758

2-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脬基]-2-甲基丙酸 (化合物 15-16)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3308, 2923, 2851, 1716, 1623, 1530, 1411, 1363, 1276, 1168, 1051, 757

1-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脬基]-1-环丙烷羧酸 (化合物 15-17)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3360, 2923, 2851, 1714, 1632, 1529, 1448, 1416, 1273, 1194, 1050, 756

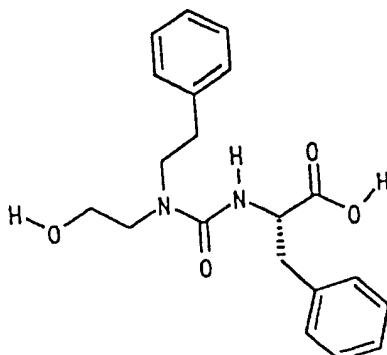
1-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脬基]-1-环戊烷羧酸 (化合物 15-18)

熔点 126.0 ~ 127.5 $^\circ\text{C}$ (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) 3300, 2923, 1670, 1629, 1533, 1302

实施例 16

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸 (化合物 16-1)



在氮气下, 向(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-4-苯基丙酸苄基酯 (化合物 1-43, 1.92g) 的四氢呋喃(14ml)溶液中加入 20%氢氧化钡-碳(200mg)。混合物在氮气下搅拌 2.5 天。用硅藻土滤出氢氧化钡-碳, 滤液减压浓缩, 得到 1.50g (98%)标题化合物 (化合物 16-1)。

(化合物 16-1)

$[\alpha]_{D^{20}} - 4.6^{\circ}$ (c = 0.49, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3357, 2934, 1726, 1623, 1528, 1216, 1047, 752, 701

按照类似于实施例 16 的方法得到下列化合物。

(2R)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酸 (化合物 16-2),
化合物 16-1 的对映体

$[\alpha]_{D^{20}} + 5.1^{\circ}$ (c = 0.52, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3339, 3027, 2931, 1726, 1619, 1530, 1216, 1047, 753, 701

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-异丙氧基苯基)丙酸 (化合物 16-3)

$[\alpha]_{D^{20}} - 53.0^{\circ}$ (c = 0.36, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3369, 2977, 1732, 1614, 1510, 1243, 1184, 1121, 1048, 955, 755, 701

(2S)-2-[3-[(1RS)-1-(二甲氨基甲基)-2-羟乙基]-3-苯乙基脲基]-3-

苯基丙酸 (化合物 16-4)

[α] $D^{20} - 9.8^\circ$ (c = 0.5, 甲醇)IR (薄膜, cm^{-1}) 3344, 2951, 1722, 1632, 1514, 1402, 1217, 753

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-苯基丙酸 (化合物 16-5)

[α] $D^{20} - 43.5^\circ$ (c = 0.98, 甲醇)IR (薄膜, cm^{-1}) 3339, 2955, 1727, 1611, 1529, 1217, 1049, 757, 701

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-(4-甲氧基苯基)丙酸 (化合物 16-6)

[α] $D^{20} - 40.8^\circ$ (c = 0.53, 氯仿)IR (薄膜, cm^{-1}) 3367, 2956, 1732, 1614, 1513, 1249, 1179, 1037, 758

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-2-苯基乙酸 (化合物 16-7)

[α] $D^{20} + 57.3^\circ$ (c = 0.45, 氯仿)IR (薄膜, cm^{-1}) 3307, 2956, 1727, 1615, 1520, 1217, 1187, 1049, 758, 698

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-4-甲基戊酸 (化合物 16-8)

[α] $D^{20} - 60.1^\circ$ (c = 0.98, 氯仿)IR (薄膜, cm^{-1}) 3342, 2955, 1720, 1612, 1529, 1219, 1048, 756

2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]乙酸 (化合物 16-9)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3357, 2957, 1730, 1613, 1538, 1415, 1219, 1048, 759

(2S)-3-环己基-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]丙酸 (化合物 16-10)

熔点 68.5 ~ 71.5 $^\circ\text{C}$ [α] $D^{20} - 62.7^\circ$ (c = 0.96, 氯仿)IR (KBr, cm^{-1}) 2926, 2611, 1750, 1725, 1620, 1538, 1450, 1367, 1223, 1054

盐酸(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-(4-咪唑基)丙酸(化合物 16-11)

$[\alpha]_{D^{20}} - 21.1^{\circ}$ (c = 0.53, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3311, 3133, 2961, 1739, 1621, 1531, 1238, 1046, 832, 760

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-5-(3-甲苯磺酰胍基)戊酸(化合物 16-12)

$[\alpha]_{D^{20}} - 13.9^{\circ}$ (c = 0.52, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3340, 2956, 1723, 1625, 1548, 1412, 1255, 1132, 1082, 815, 756

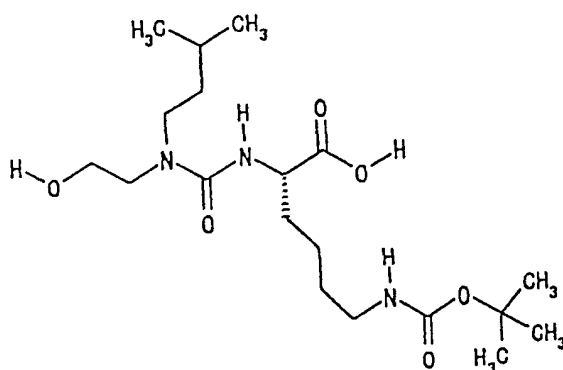
(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-1-甲基-3-苯乙基脲基]丙酸(化合物 16-13)

$[\alpha]_{D^{20}} - 25.8^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 3001, 1738, 1615, 1496

实施例 17

(2S)-6-(叔丁氧基甲酰氨基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]己酸(化合物 17-1)



在氮气下, 向(2S)-6-(苄氧基甲酰氨基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]己酸苄基酯(化合物 1-73, 2.85g)的四氢呋喃(60ml)溶液中加入 1N 氢氟酸(12ml)和 20%氢氧化钡-碳(285mg)。混合物在氢气下搅拌两小时。用硅藻土滤出氢氧化钡-碳。

在冰冷却下，向所得滤液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(3ml)。然后，向该混合物中先后滴加三乙胺(1.09g)和二碳酸二叔丁酯(2.36g)的四氢呋喃(10ml)溶液，混合物进一步在室温下搅拌四小时。反应混合物减压浓缩，向残余物中加入 10%柠檬酸水溶液，全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用 10%柠檬酸水溶液、水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化，得到 1.92g (88%)标题化合物（化合物 17-1）。

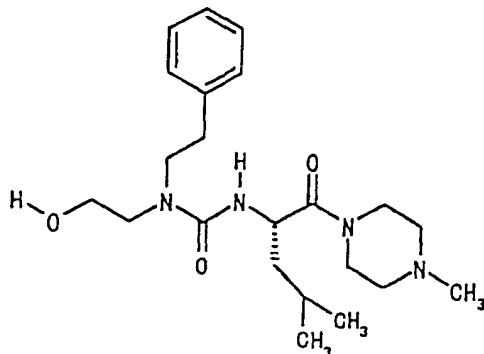
（化合物 17-1）

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 37.1^{\circ}$ (c = 0.53, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3330, 2956, 1712, 1694, 1631, 1530, 1367, 1251, 1172, 1051, 757

实施例 18

1-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-4-甲基戊酰]-4-甲基哌嗪
(化合物 18-1)



在氮气下，将(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-4-甲基戊酸（化合物 15-1, 700mg）、N-甲基哌嗪(0.25ml)和 1-羟基苯并三唑(440mg)溶于无水二氯甲烷(10ml)。然后在冰冷却下，向该溶液中先后加入 N-甲基吗啉(0.29ml)和盐酸 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(504mg)。混合物在冰冷却下搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌两小时。反应混合物减压浓缩，向所得油状物中加入 5%碳酸氢钠水溶液，全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化，

得到 808mg (92%)标题化合物 (化合物 18-1)。

(化合物 18-1)

$[\alpha]_{D^{20}} + 1.6^{\circ}$ (c = 0.99, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3346, 2950, 1631, 1449, 1291, 1223, 1171, 1143

按照类似于实施例 18 的方法得到下列化合物。

1-[(2S)-2-[3-(3-羟丙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪
(化合物 18-2)

$[\alpha]_{D^{20}} + 16.6^{\circ}$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3358, 2937, 1624, 1528, 1496, 1453, 1290, 1249,
1144, 1001, 750, 701

1-[(2S)-2-[3-[(2RS)-2-羟丙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基
哌嗪 (化合物 18-3)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3362, 2937, 1625, 1522, 1454, 1291, 1234, 1144,
1001, 751, 701

1-[(2RS)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-4-(甲硫基)丁酰]-4-甲基
哌嗪 (化合物 18-4)

熔点 115.7 ~ 117.2 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}) 3421, 3289, 2932, 2794, 1621, 1532, 1449, 1255,
1218, 1053, 1002, 754, 704

1-(叔丁氧羰基)-4-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基
苯基)丙酰]哌嗪 (化合物 18-5)

$[\alpha]_{D^{20}} + 11.4^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3400, 2931, 1691, 1630, 1521, 1456, 1420, 1346,
1236, 1167

1-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰]-4-甲
基哌嗪 (化合物 18-6)

$[\alpha]_{D^{20}} + 2.6^{\circ}$ (c = 0.53, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3376, 2941, 1627, 1519, 1451, 1346, 1291, 1224, 1144, 1049, 1000, 751, 700

1-环己基-4-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰]哌嗪 (化合物 18-7)

$[\alpha]_{D^{20}} + 6.1^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3341, 2930, 2855, 1627, 1520, 1451, 1346, 1225

1-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰]-4-苯基哌嗪 (化合物 18-8)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3412, 2928, 1627, 1602, 1519, 1346, 1228, 755, 698

1-苄基-4-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰]哌嗪 (化合物 18-9)

$[\alpha]_{D^{20}} + 7.7^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3371, 2936, 1626, 1519, 1453, 1346, 1221, 750, 700

(2S)-N-[2-(二异丙氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 18-10)

$[\alpha]_{D^{20}} - 12.9^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3389, 2968, 1630, 1520, 1346, 751, 700

(2S)-N-[2-(二环己基氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 18-11)

$[\alpha]_{D^{20}} - 10.3^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3301, 2929, 1634, 1520, 1346, 755

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 18-12)

熔点 89.0 ~ 91.5℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 20.0^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3289, 2939, 2804, 1668, 1617, 1518, 1455, 1347, 1284, 1235, 1165, 1012, 700

(2S)-N-[2-(叔丁氧基甲酰氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 18-13)

$[\alpha]_{D^{20}} - 25.9^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3304, 2976, 2933, 1693, 1625, 1519, 1346, 1168, 753

1-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰]哌啶 (化合物 18-14)

$[\alpha]_{D^{20}} + 11.1^{\circ}$ (c = 0.53, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3348, 2939, 1622, 1519, 1346, 1221, 1050, 1016, 855, 750, 700

4-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰]吗啉 (化合物 18-15)

$[\alpha]_{D^{20}} + 9.4^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3415, 2927, 2860, 1626, 1519, 1346, 751

(2S)-N-(叔丁氧羰基甲基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 18-16)

$[\alpha]_{D^{20}} - 17.7^{\circ}$ (c = 0.54, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3292, 2979, 2933, 1740, 1663, 1624, 1521, 1346, 1225, 1156, 752

(2S)-3-(4-氯苯基)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酰胺 (化合物 18-17)

$[\alpha]_{D^{20}} - 20.7^{\circ}$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3291, 2944, 1714, 1626, 1534, 1493, 1365, 1232, 1092

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-N-甲基-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 18-18)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 18.4^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3304, 2957, 1670, 1616, 1519, 1408, 1348, 1047

(2S)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(2-硝基-4-联苯基)丙酰胺 (化合物 18-19)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 21.9^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3305, 2945, 1626, 1529, 755, 701

(2S)-3-[4-(苯磺酰)-3-硝基苯基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酰胺 (化合物 18-20)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 21.0^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3297, 2943, 1625, 1544, 752

1-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(2-萘基)丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 18-21)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 2.0^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3348, 2937, 1626, 1524, 1447, 1225

1-[(2R)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(甲硫基)丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 18-22)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 4.1^{\circ}$ (c = 0.51, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3352, 2921, 1628, 1521, 1455, 1365, 1293, 1224, 1170, 1143, 1047, 1000, 752, 701

1-[(2R)-3-(苄硫基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 18-23)

熔点 88.2 ~ 90.7℃

$[\alpha]_{D^{20}} + 25.2^\circ$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3423, 3309, 2941, 2788, 1620, 1549, 1451, 1293, 1229, 1141, 1060, 1002, 786, 754, 710

1-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪
(化合物 18-24)

$[\alpha]_{D^{20}} + 14.7^\circ$ (c = 0.46, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3354, 2938, 1626, 1526, 1452, 751, 701

1-[(2R)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪
(化合物 18-25), 化合物 18-24 的对映体

$[\alpha]_{D^{20}} - 14.6^\circ$ (c = 0.53, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3348, 2935, 1626, 1526, 1450, 750, 701

(2S)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-异丙氧基苯基)丙酰胺 (化合物 18-26)

熔点 87.5 ~ 100.0℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 14.9^\circ$ (c = 0.32, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3276, 2975, 1669, 1614, 1550, 1510, 1238, 1183, 1119, 1053, 956, 748, 701

1-[(2S)-2-[3-[(1RS)-1-(二甲氨基甲基)-2-羟乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 18-27)

$[\alpha]_{D^{20}} + 14.3^\circ$ (c = 0.30, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3420, 2941, 1626, 1496, 1291, 1145, 752

(2S)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-苯基丙酰胺 (化合物 18-28)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 21.3^{\circ}$ ($c = 1.0$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3305, 2954, 1630, 1530, 1234, 1051, 754, 701

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-N-[(1S)-1-(甲基氨基甲酰基)乙基]-3-苯基丙酰胺 (化合物 18-29)

熔点 $106.5 \sim 111.0^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 13.2^{\circ}$ ($c = 1.0$, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3276, 2950, 1647, 1554, 1456, 1410, 1050, 701

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-(4-甲氧基苯基)-N-甲基丙酰胺 (化合物 18-30)

熔点 $96.5 \sim 99.0^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 5.2^{\circ}$ ($c = 0.50$, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3270, 2955, 1668, 1620, 1550, 1513, 1410, 1246, 1177, 1042, 824

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-N-甲基-2-苯基乙酰胺 (化合物 18-31)

熔点 $164.5 \sim 165.5^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 1.7^{\circ}$ ($c = 0.50$, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3410, 3274, 2961, 1659, 1618, 1539, 1375, 1361, 1232, 1160, 1087, 727, 700

1-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-4-甲基戊酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 18-32)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 2.2^{\circ}$ ($c = 1.0$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3344, 2954, 2868, 1633, 1463, 1172, 1144

(2S)-N,4-二甲基-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]戊酰胺 (化合物 18-33)

$[\alpha]_{D^{20}} - 23.4^{\circ}$ (c = 0.48, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3294, 2956, 2871, 1626, 1535, 1469, 1410, 1236, 1051, 756

2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-N-甲基乙酰胺 (化合物 18-34)

熔点 $124.5 \sim 126.0^{\circ}\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 3352, 3272, 2955, 1668, 1616, 1533, 1413, 1237, 1078, 751

(2S)-3-环己基-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-N-甲基丙酰胺 (化合物 18-35)

$[\alpha]_{D^{20}} - 21.9^{\circ}$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3297, 2924, 1630, 1535, 1468, 1448, 1411, 1235, 1051

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-(4-咪唑基)-N-甲基丙酰胺 (化合物 18-36)

熔点 $94.0 \sim 97.0^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{D^{20}} + 14.3^{\circ}$ (c = 0.33, 二甲亚砜)

IR (KBr, cm^{-1}) 3270, 2956, 1663, 1412, 1241, 1070, 977, 770

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-N-甲基-5-(3-甲苯磺酰脲基)戊酰胺 (化合物 18-37)

$[\alpha]_{D^{20}} + 11.6^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3335, 2955, 1627, 1550, 1410, 1258, 1132, 1082, 814, 755

1-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-1-甲基-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 18-38)

$[\alpha]_{D^{20}} - 11.4^{\circ}$ (c = 0.97, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3417, 2938, 1634, 1455, 1291, 1252, 1077, 1034

(2S)-6-(叔丁氧基甲酰氨基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-N-甲

基己酰胺 (化合物 18-39)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 6.2^{\circ}$ ($c = 0.51$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3308, 2956, 1693, 1632, 1530, 1366, 1251, 1172, 1052, 756

1-[(2S)-3-[4-(苄氧基)苯基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 18-40)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 2.2^{\circ}$ ($c = 0.50$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3354, 2938, 1623, 1510, 1454, 1240, 1038

(2S)-N-[2-(叔丁氧羰基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 18-41)

熔点 $109.0 \sim 111.5^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 27.2^{\circ}$ ($c = 0.49$, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3271, 3078, 2937, 1729, 1653, 1617, 1521, 1347, 1155, 844, 749, 702

1-[(2S)-2-[3-[2-(1-环己烯基)乙基]-3-(2-羟乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 18-42)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 8.3^{\circ}$ ($c = 0.99$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3361, 2930, 1632, 1520, 1447, 1292, 1225, 754

1-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-(3-甲基-3-丁烯基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 18-43)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 10.3^{\circ}$ ($c = 0.47$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3355, 2937, 1632, 1526, 1448, 1292, 1225, 1144, 1034, 1002, 890, 757

1-[2-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]-2-甲基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 18-44)

熔点 $50 \sim 60^{\circ}\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}) 3294, 2924, 1645, 1627, 1546, 1421, 1356, 1284, 1170, 1140, 1048, 1001, 749

1-[1-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]-1-环丙烷羰基]-4-甲基哌嗪 (化合物 18-45)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3338, 2921, 2850, 2796, 1633, 1520, 1446, 1288, 1213, 1143, 1050, 1002, 753

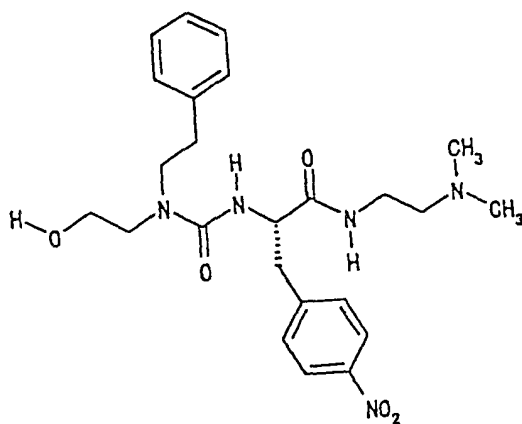
1-[1-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]-1-环戊烷羰基]-4-甲基哌嗪 (化合物 18-46)

熔点 128.5 ~ 131.4 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr, cm^{-1}) 3306, 2927, 1652, 1542, 1444, 1418, 1284, 995, 779

实施例 19

(2S)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 19-1)



在冰冷却下, 向(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酸苯基酯 (化合物 1-35, 392mg) 的四氢呋喃(5ml)溶液中加入 2-(二甲氨基)乙胺(362mg)的四氢呋喃(3ml)溶液, 混合物在室温下搅拌 1.5 小时。反应混合物减压浓缩, 向浓缩物中加入水, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 314mg (81%)

标题化合物 (化合物 19-1)。

(化合物 19-1)

$[\alpha]_{D^{20}} - 39.3^{\circ}$ (c = 0.27, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3293, 2943, 1625, 1519, 1346, 1231, 1044, 856, 751, 701

按照类似于实施例 19 的方法得到下列化合物。

(2S)-N-[3-(二甲氨基)丙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 19-2)

$[\alpha]_{D^{20}} - 35.2^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3270, 3100, 2943, 1664, 1615, 1519, 1350, 749

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 19-3)

$[\alpha]_{D^{20}} - 17.2^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3295, 2941, 1627, 1519, 1346, 1116, 752

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)-N-[2-(邻苯二甲酰亚氨基)乙基]丙酰胺 (化合物 19-4)

$[\alpha]_{D^{20}} - 33.6^{\circ}$ (c = 0.49, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3289, 1712, 1622, 1519, 1395, 1346, 1229, 1037, 752, 720

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-N-[2-[(N-甲基)环己基氨基]乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 19-5)

$[\alpha]_{D^{20}} - 16.5^{\circ}$ (c = 0.53, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3296, 2930, 1624, 1520, 1453, 1409, 1345, 1230, 1048

(2S)-N-[2-(二乙氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 19-6)

熔点 89.0 ~ 92.5°C

$[\alpha]_{D^{20}} - 17.6^{\circ}$ (c = 0.49, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3274, 2971, 1663, 1617, 1517, 1440, 1347

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-N-[2-[(N-甲基)苯基氨基]乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 19-7)

$[\alpha]_{D^{20}} - 26.3^{\circ}$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3290, 2935, 1660, 1624, 1601, 1519, 1346, 1216

(2S)-N-[4-(二甲氨基)丁基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 19-8)

$[\alpha]_{D^{20}} - 81.5^{\circ}$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3291, 2940, 1625, 1519, 1346, 750

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)-N-[2-(2-吡啶基)乙基]丙酰胺 (化合物 19-9)

熔点 112.0 ~ 118.0 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{D^{20}} - 26.0^{\circ}$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3277, 3090, 2937, 1666, 1612, 1516, 1436, 1347, 1279, 1224, 1049, 748, 703

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-N-[3-(1-咪唑基)丙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 19-10)

$[\alpha]_{D^{20}} - 46.3^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3416, 2938, 1628, 1518, 1346, 750

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)-N-[2-(1-哌啶基)乙基]丙酰胺 (化合物 19-11)

$[\alpha]_{D^{20}} - 15.9^{\circ}$ (c = 0.49, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3404, 2937, 1633, 1519, 1345, 749, 700

(2S)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰胺 (化合物 19-12)

熔点 97.5 ~ 101.2°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 13.2^\circ$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3271, 3087, 2942, 1667, 1617, 1546, 1498, 1455, 1280, 1230, 1048, 748, 699

(2S)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(4-氟苯基)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酰胺 (化合物 19-13)

熔点 108.5 ~ 111.0°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 15.7^\circ$ (c = 0.53, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3268, 3088, 2945, 1666, 1614, 1549, 1456, 1417, 1373, 1280, 1227, 1049, 828, 748, 699

(2S)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-羟基苯基)丙酰胺 (化合物 19-14)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 4.7^\circ$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3293, 2947, 1629, 1515, 1454, 1367, 1238, 1047, 752, 701

(2S)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(4-甲氧基苯基)丙酰胺 (化合物 19-15)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 10.8^\circ$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3287, 2939, 1622, 1513, 1247, 1037, 751

(2S)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(2-噻吩基)丙酰胺 (化合物 19-16)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 17.4^\circ$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3295, 2944, 1629, 1531, 1454, 1408, 1231, 1043, 751, 700

(2S)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-3-(2-萘基)丙酰胺 (化合物 19-17)

$[\alpha]_{D^{20}} - 8.1^{\circ}$ (c = 0.97, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3296, 2945, 1629, 1532, 1233, 1045, 751

(2S)-3-(4-联苯基)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酰胺 (化合物 19-18)

$[\alpha]_{D^{20}} - 14.4^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3290, 2943, 1626, 1534, 1230, 1094, 757, 699

(2S)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 19-19)

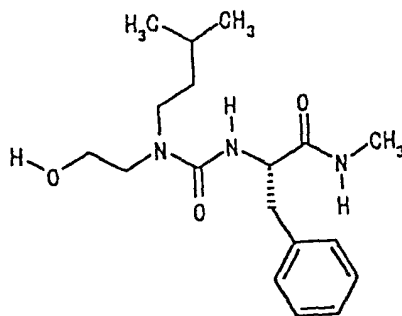
$[\alpha]_{D^{20}} - 31.4^{\circ}$ (c = 0.29, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3290, 2954, 1660, 1624, 1521, 1467, 1346, 1233, 1052, 856, 755

(2S)-3-(4-联苯基)-N-丁基-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]丙酰胺 (化合物 19-20)

实施例 20

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 20-1)



在氮气下, 将盐酸 N-甲基-L-苯基丙氨酸酰胺 (参考化合物 8-2, 429mg)、1,1'-羰基二咪唑(422mg)和咪唑(136mg)悬浮在无水四氢呋

喃(7ml)中, 该悬浮液在室温下搅拌 20 分钟。向反应混合物中加入 N-(2-羟乙基)异戊胺(参考化合物 13-2, 525mg)的无水四氢呋喃(3ml)溶液, 混合物回流 0.5 小时。反应混合物减压浓缩, 向浓缩物中加入 10%柠檬酸水溶液, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用 10%柠檬酸水溶液、水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 626mg (93%)标题化合物(化合物 20-1)。

(化合物 20-1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 9.4^{\circ}$ (c = 0.24, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3295, 2955, 1625, 1537, 1234, 1051

按照类似于实施例 20 的方法得到下列化合物。

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异丁基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 20-2)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 8.3^{\circ}$ (c = 0.54, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3296, 2958, 1626, 1531, 1339, 1269, 1042

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-(4-甲基戊基)脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 20-3)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 3.5^{\circ}$ (c = 0.56, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3340, 2954, 1630, 1531, 1468, 1411, 1367, 1231, 1164, 1051

(2S)-2-[3-(3,3-二甲基丁基)-3-(2-羟乙基)脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 20-4)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3294, 2954, 2360, 1625, 1534, 1411, 1365, 1246, 1051, 754, 699

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 20-5)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 3.0^{\circ}$ (c = 0.49, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3294, 2929, 1626, 1537, 1497, 1410, 1232, 750,
700

(2S)-2-[3-[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]-3-异戊基脲基]-N-甲基-3-苯基
丙酰胺 (化合物 20-6)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 4.6^{\circ}$ (c = 0.36, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3305, 2955, 1626, 1519, 1455, 1411, 1367, 1239,
1048, 754, 700

(2S)-2-[3-[(1RS)-2-羟基-1-(苯硫基甲基)乙基]-3-异戊基脲基]-N-
甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 20-7)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3297, 2955, 1626, 1519, 1237, 1088, 1026, 748,
699

(2S)-N,N-二甲基-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-3-苯基丙酰胺
(化合物 20-8)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 45.1^{\circ}$ (c = 0.99, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3349, 2955, 1632, 1530, 1422, 1235, 1054, 754,
701

(2S)-N,N-二甲基-2-[3-(3-羟丙基)-3-异戊基脲基]-3-苯基丙酰胺
(化合物 20-9)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 43.2^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3418, 2955, 1634, 1538, 1240, 1058, 946, 752,
702

(2S)-N,N-二甲基-2-[3-(4-羟丁基)-3-异戊基脲基]-3-苯基丙酰胺
(化合物 20-10)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3418, 2927, 1628, 1522, 754, 701

(2S)-N,N-二甲基-2-[3-[(1RS)-2-羟基-1-苯基乙基]-3-异戊基脲基]-
3-苯基丙酰胺 (化合物 20-11)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3406, 2955, 1626, 1495, 753, 701

(2S)-N,N-二甲基-2-[3-[(1RS)-1-(羟甲基)-3-苯丙基]-3-异戊基脲基]-3-苯基丙酰胺 (化合物 20-12)

(2S)-N,N-二甲基-2-[3-[(1RS)-2-羟基-1-(苯氧基甲基)乙基]-3-异戊基脲基]-3-苯基丙酰胺 (化合物 20-13)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3413, 2955, 1628, 1497, 1243, 754

(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-异戊基脲基]-N-甲基-4-苯基丁酰胺 (化合物 20-14)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 17.3^\circ$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3292, 2955, 1624, 1537, 1410, 1234, 1052, 754, 700

(2S)-2-[3-[(1R)-1-苄基-2-羟乙基]-3-异戊基脲基]-3-(4-联苯基)-N-丁基丙酰胺 (化合物 20-15)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 22.6^\circ$ (c = 0.70, 二甲亚砜)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3421, 2957, 2060, 1626, 1558, 1520, 1291, 760, 698

4-[(2S)-2-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-(2-羟乙基)脲基]丙酰]吗啉 (化合物 20-16)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 6.1^\circ$ (c = 0.97, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3372, 2902, 2846, 1628, 1520, 1448, 1361, 1346, 1300, 1270, 1224, 1117, 1030, 754

4-[(2S)-2-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-羟乙基)脲基]丙酰]吗啉 (化合物 20-17)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 6.5^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3360, 2922, 2851, 1632, 1520, 1446, 1372, 1301, 1270, 1226, 1116, 1030, 754

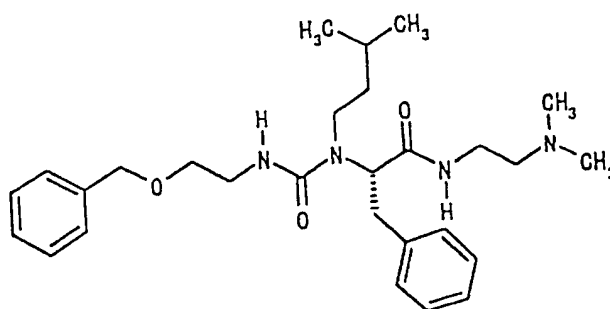
1-[(2S)-2-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-(2-羟乙基)脲基]丙酰]-4-甲

基哌嗪 (化合物 20-18)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3356, 2902, 2846, 2796, 1628, 1522, 1448, 1374, 1292, 1221, 1144, 1051, 1002, 754

实施例 21

(2S)-2-[3-[2-(苄氧基)乙基]-1-异戊基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-苯基丙酰胺 (化合物 21-1)



在氮气下, 将盐酸 2-(苄氧基)乙胺 (参考化合物 12-3, 203mg)、1,1'-羰基二咪唑 (233mg) 和咪唑 (74mg) 悬浮在无水的四氢呋喃 (9ml) 中, 该悬浮液在室温下搅拌 15 分钟。向反应混合物中加入二盐酸 N^1 -[2-(二甲氨基)乙基]- N^2 -异戊基-L-苯基丙氨酸酰胺 (参考化合物 9-1, 341mg), 混合物回流过夜。反应混合物减压浓缩, 向浓缩物中加入 10% 碳酸氢钠水溶液, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用 10% 碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 386mg (89%) 标题化合物 (化合物 21-1)。

(化合物 21-1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 43.5^\circ$ ($c = 0.51$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3294, 2952, 1634, 1524, 1455, 1366, 1289, 1099, 748, 699

按照类似于实施例 21 的方法得到下列化合物。

2-[3-[(1R)-1-苄基-2-(苄氧基)乙基]-1-异戊基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]乙酰胺 (化合物 21-2)

$[\alpha]_{D^{20}} + 21.1^{\circ}$ (c = 0.49, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3384, 2956, 1634, 1527, 751

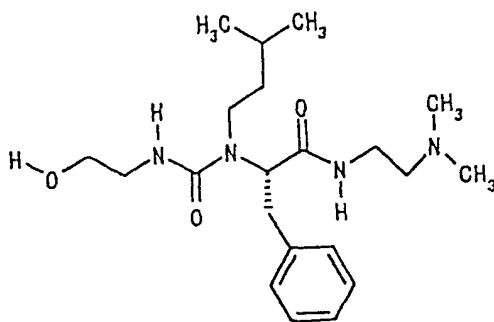
2-[3-[(1S)-1-苄基-2-(苄氧基)乙基]-1-异戊基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]乙酰胺 (化合物 21-3), 化合物 21-2 的对映体

$[\alpha]_{D^{20}} - 21.8^{\circ}$ (c = 0.48, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3295, 2953, 1633, 1533, 746, 699

实施例 22

(2S)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-1-异戊基脲基]-3-苯基丙酰胺 (化合物 22-1)



在氮气下, 向(2S)-2-[3-[2-(苄氧基)乙基]-1-异戊基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-苯基丙酰胺 (化合物 21-1, 300mg) 的甲醇(10ml)溶液中加入 20%氢氧化钡-碳(30mg)。混合物在氢气下搅拌 4.5 小时。用硅藻土滤出氢氧化钡-碳, 滤液减压浓缩。将浓缩物溶于乙酸乙酯。溶液先后用 10%碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 167mg (68%)标题化合物 (化合物 22-1)。

(化合物 22-1)

$[\alpha]_{D^{20}} - 44.8^{\circ}$ (c = 0.47, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3320, 2953, 1657, 1629, 1531, 1457, 1291, 1076, 751, 700

按照类似于实施例 22 的方法得到下列化合物。

2-[3-[(1R)-1-苄基-2-羟乙基]-1-异戊基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]乙酰胺 (化合物 22-2)

$[\alpha]_{D^{20}} + 17.8^\circ$ (c = 0.31, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3386, 2958, 1656, 1546, 1466, 1273, 1032, 750, 701

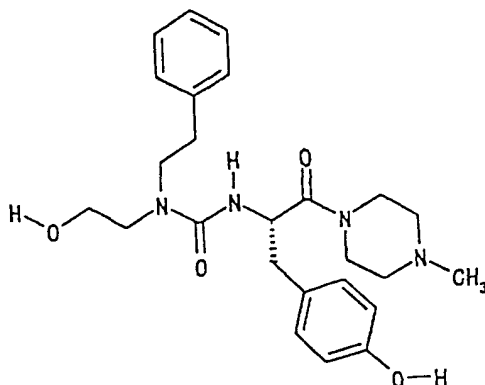
2-[3-[(1S)-1-苄基-2-羟乙基]-1-异戊基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]乙酰胺 (化合物 22-3), 化合物 22-2 的对映体

$[\alpha]_{D^{20}} - 40.6^\circ$ (c = 0.22, 二甲亚砜)

IR (KBr, cm^{-1}) 3413, 2957, 1636, 1542, 1248, 1088, 701

实施例 23

1-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苄乙基脲基]-3-(4-羟基苯基)丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 23-1)



在氮气下, 向 1-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苄乙基脲基]-3-[4-(苄氧基)苯基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 18-40, 1.09g) 的四氢呋喃(2ml)-甲醇(2ml)溶液中加入 20% 氢氧化钡-碳(200mg)。混合物在氮气下搅拌三天。用硅藻土滤出氢氧化钡-碳, 滤液减压浓缩, 得到 685mg (75%) 标题化合物 (化合物 23-1), 为非晶性粉末。

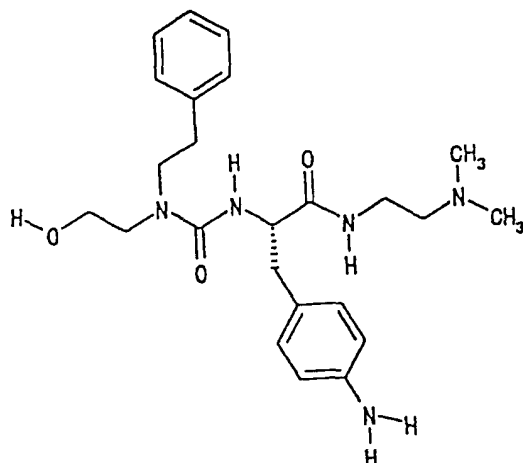
(化合物 23-1)

$[\alpha]_{D^{20}} + 20.0^\circ$ (c = 0.54, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3364, 1626, 1515, 1452, 1229, 1029

实施例 24

(2S)-3-(4-氨基苯基)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脬基]丙酰胺 (化合物 24-1)



在氮气下，向(2S)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脬基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 19-1, 921mg) 的乙醇(30ml)溶液中加入 5%钡-碳(92mg)。混合物在氢气下搅拌三小时。用硅藻土滤出钡-碳，滤液减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化，得到 418mg (49%)标题化合物 (化合物 24-1)，为非晶性粉末。

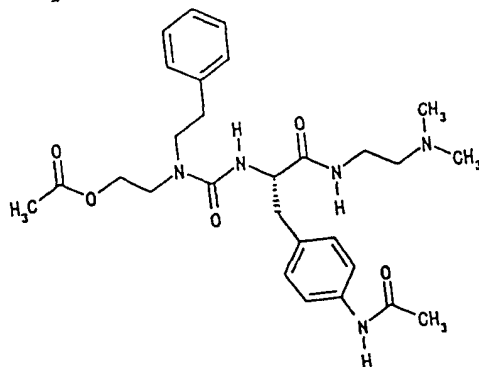
(化合物 24-1)

$[\alpha]_{D^{20}} - 23.8^\circ$ (c = 0.48, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3346, 2945, 1627, 1517, 1408, 1367, 1274, 1181, 1043, 753, 702

实施例 25

(2S)-2-[3-(2-乙酰氧基乙基)-3-苯乙基脬基]-3-[4-(乙酰氨基)苯基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]丙酰胺 (化合物 25-1)



在氮气下，将(2S)-3-(4-氨基苯基)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酰胺（化合物 24-1, 265mg）溶于无水二氯甲烷(5ml)，搅拌溶液。向溶液中加入三乙胺(152mg)，然后在冰冷却下滴加乙酸酐(123mg)的无水二氯甲烷(1ml)溶液，混合物搅拌 30 分钟，进一步在室温下搅拌 1.5 小时。反应混合物减压浓缩，向残余物中加入 10%碳酸氢钠水溶液，全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化，得到 200mg (63%)标题化合物（化合物 25-1），为晶体。

（化合物 25-1）

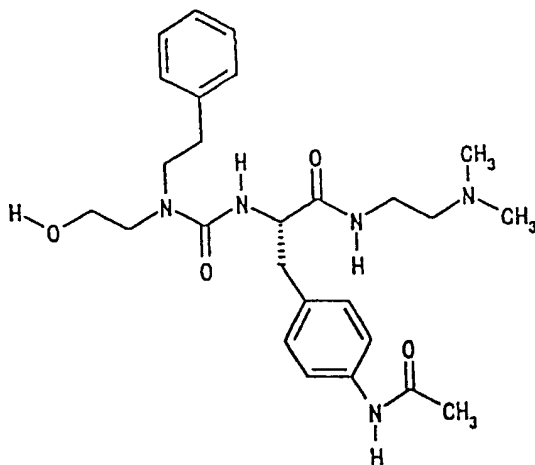
熔点 87.0~100℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 2.7^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3292, 2943, 1742, 1665, 1625, 1539, 1455, 1412, 1370, 1319, 1232, 1040, 748, 702

实施例 26

(2S)-3-[4-(乙酰氨基)苯基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]丙酰胺（化合物 26-1）



将(2S)-2-[3-(2-乙酰氧基乙基)-3-苯乙基脲基]-3-[4-(乙酰氨基)苯基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]丙酰胺(化合物 25-1, 158mg)溶于四氢呋喃(3ml)。在冰冷却下, 向其中加入 1N 氢氧化锂水溶液(1.7ml), 混合物搅拌 40 分钟。反应混合物用氯仿萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 140mg (97%)标题化合物(化合物 26-1), 为晶体。

(化合物 26-1)

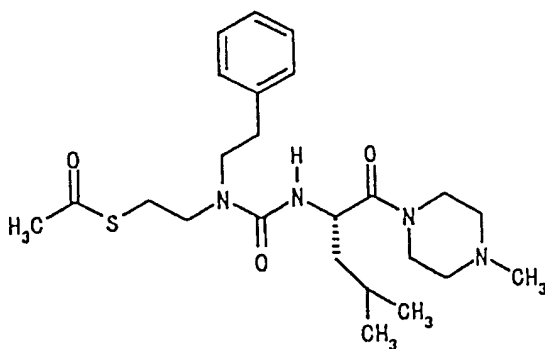
熔点 132.0~137.0°C

$[\alpha]_{D^{20}} - 4.2^{\circ}$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3288, 3095, 2939, 1667, 1613, 1541, 1411, 1372, 1320, 1242, 1052, 754, 700

实施例 27

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-4-甲基戊酰]-4-甲基哌嗪(化合物 27-1)



在氮气下, 将 1-[(2S)-2-[3-(2-羟乙基)-3-苯乙基脲基]-4-甲基戊酰]-4-甲基哌嗪(化合物 18-1, 500mg)和三苯膦(654mg)溶于无水四氢呋喃(3ml), 该溶液在盐-冰冷却下搅拌 30 分钟。向该溶液中先后滴加偶氮二羧酸二乙酯(435mg)的无水四氢呋喃(1ml)溶液和硫代乙酸(0.2ml)的无水四氢呋喃(2ml)溶液, 同时保持液体温度在 5°C。混合物搅拌一小时, 向反应混合物中加入 10%碳酸氢钠水溶液, 全部

混合物用乙醚萃取。有机层用 10%碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化，得到 472mg (82%)标题化合物（化合物 27-1）。

（化合物 27-1）

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 1.2^{\circ}$ （ $c = 1.0$, 甲醇）

IR（薄膜， cm^{-1} ）2953, 1689, 1633, 1447, 1290, 1217, 1172, 1141

按照类似于实施例 27 的方法得到下列化合物。

1-[(2S)-2-[3-[3-(乙酰硫基)丙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪（化合物 27-2）

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 10.4^{\circ}$ （ $c = 1.0$, 甲醇）

IR（薄膜， cm^{-1} ）3351, 2939, 1690, 1628, 1496, 1454, 1291, 1249, 1217, 1142, 1002, 753, 701

1-[(2S)-2-[3-[(2RS)-2-(乙酰硫基)丙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪（化合物 27-3）

IR（薄膜， cm^{-1} ）3370, 2937, 1684, 1633, 1497, 1454, 1355, 1291, 1248, 1218, 1143, 1116, 1002, 751, 701

1-[(2RS)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-4-(甲硫基)丁酰]-4-甲基哌嗪（化合物 27-4）

IR（薄膜， cm^{-1} ）3367, 2936, 2792, 1688, 1634, 1522, 1445, 1294, 1213, 1002, 750, 701

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰]-4-(叔丁氧羰基)哌嗪（化合物 27-5）

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6.9^{\circ}$ （ $c = 0.50$, 氯仿）

IR（薄膜， cm^{-1} ）3368, 2977, 2929, 1694, 1640, 1520, 1417, 1365, 1346, 1286, 1235, 1167

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-6)

$[\alpha]_{D^{20}} - 2.0^{\circ}$ (c = 0.49, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 2939, 1687, 1633, 1519, 1447, 1346, 1291, 1217, 1142, 752, 700

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰]-4-环己基哌嗪 (化合物 27-7)

$[\alpha]_{D^{20}} - 28.8^{\circ}$ (c = 0.53, 二甲亚砜)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3366, 2929, 1690, 1633, 1519, 1452, 1345, 1281, 1217, 1138

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰]-4-苯基哌嗪 (化合物 27-8)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3429, 1536, 1519, 1345, 1228, 757, 698

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰]-4-苄基哌嗪 (化合物 27-9)

$[\alpha]_{D^{20}} - 6.7^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3426, 1634, 1519, 1345, 747

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二异丙氨基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-10)

$[\alpha]_{D^{20}} - 38.1^{\circ}$ (c = 0.99, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3442, 2968, 1628, 1521, 1345

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二环己基氨基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-11)

$[\alpha]_{D^{20}} - 27.0^{\circ}$ (c = 0.52, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3428, 2929, 1628, 1520, 1345

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-12)

熔点 103.0 ~ 105.5°C (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} - 19.4^\circ$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3289, 2936, 2794, 1694, 1664, 1619, 1519, 1347, 1284, 1166, 747, 699

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(叔丁氧基甲酰氨基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-13)

熔点 66.4 ~ 73.7°C

$[\alpha]_{D^{20}} - 11.3^\circ$ (c = 0.52, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3305, 2977, 2932, 1711, 1697, 1658, 1622, 1520, 1346, 750

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰]哌啶 (化合物 27-14)

$[\alpha]_{D^{20}} + 3.5^\circ$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3369, 2939, 1688, 1633, 1519, 1445, 1345, 1215, 1136, 749, 700

4-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)丙酰]吗啉 (化合物 27-15)

$[\alpha]_{D^{20}} - 2.6^\circ$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3422, 1634, 1519, 1346, 1114, 749, 700

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-(叔丁氧羰基)甲基-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-16)

熔点 125.5 ~ 130.0°C

$[\alpha]_{D^{20}} - 39.2^\circ$ (c = 0.53, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3299, 2981, 1741, 1674, 1620, 1522, 1348, 1222, 1155

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(4-氯苯基)-N-[2-

(二甲氨基)乙基]丙酰胺 (化合物 27-17)

熔点 111.0~115.0℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 12.0^{\circ}$ (c = 0.31, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3290, 2939, 1663, 1618, 1545, 1493, 1454, 1355, 1229

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-N-甲基-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-18)

熔点 109.0~116.0℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 35.0^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3303, 2957, 1694, 1668, 1617, 1516, 1469, 1346, 1237, 1134, 1109

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(2-硝基-4-联苯基)丙酰胺 (化合物 27-19)

熔点 90℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 24.1^{\circ}$ (c = 0.52, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3286, 2940, 1692, 1664, 1621, 1530, 1355, 700

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-[4-(苯磺酰)-3-硝基苯基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]丙酰胺 (化合物 27-20)

$[\alpha]_{D^{20}} - 22.3^{\circ}$ (c = 0.55, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3305, 2943, 1668, 1628, 1544, 1160, 753

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(2-萘基)丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-21)

$[\alpha]_{D^{20}} + 14.5^{\circ}$ (c = 1.1, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2937, 1688, 1632, 1527, 1447, 1216, 1142

1-[(2R)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(甲硫基)丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-22)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 6.0^{\circ}$ (c = 0.5, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 2937, 2794, 1689, 1636, 1525, 1446, 1356, 1292, 1253, 1212, 1142, 1001, 751, 701

1-[(2R)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(苄硫基)丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-23)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 23.4^{\circ}$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3367, 2938, 2794, 1689, 1633, 1494, 1453, 1356, 1293, 1213, 1141, 1002, 753, 701

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-24)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 19.6^{\circ}$ (c = 0.52, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3359, 2937, 1689, 1631, 1526, 1453, 1215, 1142, 751, 700

1-甲基-4-[(2S)-2-[3-苯乙基-3-[2-(新戊酰硫基)乙基]脲基]-3-苯基丙酰]哌嗪 (化合物 27-25)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 19.3^{\circ}$ (c = 0.98, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3349, 2968, 2936, 1675, 1632, 1525, 1455, 950, 750, 700

1-甲基-4-[(2S)-2-[3-[2-(烟酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]哌嗪 (化合物 27-26)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 17.3^{\circ}$ (c = 0.57, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3370, 2938, 1632, 1528, 1453, 1218, 916, 751, 701

1-[(2R)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-27), 化合物 27-24 的对映体

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 18.1^{\circ}$ (c = 0.52, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3364, 2937, 2794, 1687, 1636, 1522, 1496, 1453, 1291, 1142, 750, 700

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(4-异丙氧基苯基)丙酰胺 (化合物 27-28)

熔点 110.0 ~ 112.5°C

$[\alpha]_{D^{20}} - 4.3^{\circ}$ (c = 0.30, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3283, 2974, 1695, 1664, 1618, 1550, 1510, 1240, 1132, 954, 750, 702

1-[(2S)-2-[3-[(1RS)-2-(乙酰硫基)-1-(二甲氨基甲基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-29)

$[\alpha]_{D^{20}} + 11.8^{\circ}$ (c = 0.56, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2939, 2793, 1690, 1633, 1455, 1292, 1142, 752

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-30)

$[\alpha]_{D^{20}} + 5.5^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3285, 2954, 1694, 1659, 1620, 1544, 1228, 1135

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-N-[(1S)-1-(甲基氨基甲酰基)乙基]-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-31)

$[\alpha]_{D^{20}} - 7.6^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3293, 3064, 1629, 1534, 1227, 1135, 754, 700

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-3-(4-甲氧基苯基)-N-甲基丙酰胺 (化合物 27-32)

熔点 113.0 ~ 118.0°C

$[\alpha]_{D^{20}} - 9.1^{\circ}$ (c = 0.52, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3309, 2959, 1695, 1667, 1616, 1545, 1514, 1247, 1136, 1036, 948, 832

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-N-甲基-2-苯基乙酰

胺 (化合物 27-33)

$[\alpha]_{D^{20}} + 1.3^{\circ}$ (c = 0.79, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3304, 2956, 2360, 1688, 1629, 1513, 1411, 1355, 1214, 1135, 950, 755, 698

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-4-甲基戊酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-34)

$[\alpha]_{D^{20}} + 8.0^{\circ}$ (c = 0.51, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2954, 2868, 1691, 1632, 1462, 1291, 1140

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-N,4-二甲基戊酰胺 (化合物 27-35)

$[\alpha]_{D^{20}} - 24.4^{\circ}$ (c = 0.97, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3295, 2956, 1661, 1623, 1537, 1235, 1136, 757

2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-N-甲基乙酰胺 (化合物 27-36)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3399, 2956, 1633, 1535, 1412, 1299, 1236, 1136, 951, 756

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-3-环己基-N-甲基丙酰胺 (化合物 27-37)

$[\alpha]_{D^{20}} - 23.1^{\circ}$ (c = 0.54, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3295, 2923, 1693, 1660, 1623, 1537, 1489, 1448, 1355, 1235, 1136

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-3-(4-咪唑基)-N-甲基丙酰胺 (化合物 27-38)

$[\alpha]_{D^{20}} - 16.1^{\circ}$ (c = 0.12, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3292, 2956, 2361, 1633, 1532, 1411, 1236, 1135, 950, 756

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-N-甲基-5-(3-甲苯磺酰胍基)戊酰胺 (化合物 27-39)

$[\alpha]_{D^{20}} - 7.2^{\circ}$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3338, 2955, 1630, 1549, 1410, 1259, 1132, 1083, 755

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-1-甲基-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-40)

$[\alpha]_{D^{20}} - 14.6^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2937, 2792, 1692, 1644, 1548, 1141, 1076

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-41)

熔点 71 ~ 86°C

$[\alpha]_{D^{20}} - 30.7^{\circ}$ (c = 0.49, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3292, 3085, 1693, 1664, 1621, 1519, 1347, 1287, 1227, 1135, 951, 860, 748, 700

(2S)-2-[3-[2-(苯甲酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-42)

$[\alpha]_{D^{20}} - 56.5^{\circ}$ (c = 0.47, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3408, 1632, 1519, 1345, 1208, 913, 750, 690

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[3-(二甲氨基)丙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-43)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3282, 2942, 1691, 1663, 1618, 1520, 1346, 750

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-44)

$[\alpha]_{D^{20}} - 31.4^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 2941, 1667, 1631, 1519, 1454, 1346, 1116, 701

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)-N-[2-(邻苯二甲酰亚氨基)乙基]丙酰胺 (化合物 27-45)

熔点 110°C

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 41.6^{\circ}$ (c = 0.53, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3284, 1716, 1668, 1618, 1519, 1395, 1345, 1280, 1227, 1137, 1108, 720, 703

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-[(N-甲基)环己基氨基]乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-46)

熔点 90°C

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 29.7^{\circ}$ (c = 0.47, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3295, 2930, 1693, 1661, 1622, 1520, 1452, 1346, 1281, 1136

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二乙氨基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-47)

熔点 65°C

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 34.7^{\circ}$ (c = 0.49, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3293, 2970, 1692, 1620, 1612, 1520, 1452, 1346, 1228, 1135

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-[(N-甲基)苯氨基]乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-48)

熔点 $129.0 \sim 131.0^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} - 44.1^{\circ}$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3284, 2928, 1693, 1665, 1618, 1518, 1450, 1347, 1280, 1135

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[4-(二甲氨基)丁基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-49)

$[\alpha]_{D^{20}} - 26.2^{\circ}$ (c = 0.53, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3283, 2940, 1694, 1661, 1619, 1519, 1347, 748

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)-N-[2-(2-吡啶基)乙基]丙酰胺 (化合物 27-50)

熔点 106.0 ~ 112.5 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{D^{20}} - 39.5^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3282, 3084, 2929, 1692, 1667, 1618, 1519, 1436, 1346, 1228, 1135, 1108, 749, 701

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[3-(1-咪唑基)丙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-51)

$[\alpha]_{D^{20}} - 33.9^{\circ}$ (c = 0.49, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3294, 2938, 1672, 1630, 1519, 1346, 1227, 753

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(4-硝基苯基)-N-[2-(1-哌啶基)乙基]丙酰胺 (化合物 27-52)

熔点 104.0 ~ 106.0 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{D^{20}} - 20.5^{\circ}$ (c = 0.53, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3291, 2934, 1694, 1664, 1620, 1520, 1347, 1132, 747, 700

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-53)

熔点 111.5 ~ 114.5 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{D^{20}} - 3.7^{\circ}$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3290, 2939, 1693, 1662, 1620, 1542, 1497, 1454, 1229, 1135, 749, 700

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(4-氟苯基)丙酰胺 (化合物 27-54)

熔点 90℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 6.1^{\circ}$ (c = 0.48, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3286, 2943, 1695, 1662, 1621, 1542, 1511, 1454, 1354, 1224, 1135, 949, 749, 700

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(4-羟基苯基)丙酰胺 (化合物 27-55)

$[\alpha]_{D^{20}} - 20.8^{\circ}$ (c = 0.37, 二甲亚砜)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3290, 2946, 1629, 1516, 1454, 1357, 1229, 1137, 1029, 952, 831, 753, 701

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)丙酰胺 (化合物 27-56)

熔点 95.5 ~ 106.0℃ (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} - 5.3^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3288, 2941, 1695, 1664, 1619, 1547, 1250

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(2-噻吩基)丙酰胺 (化合物 27-57)

熔点 89.0 ~ 92.0℃ (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} - 8.4^{\circ}$ (c = 0.99, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3280, 2941, 1691, 1664, 1620, 1549, 1498, 1292, 1229, 1136, 700

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(2-萘基)丙酰胺 (化合物 27-58)

$[\alpha]_{D^{20}} - 7.2^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3291, 2942, 1690, 1660, 1622, 1538, 751

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-(4-联苯基)-N-[2-

(二甲氨基)乙基]丙酰胺 (化合物 27-59)

$[\alpha]_{D^{20}} - 10.5^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3294, 2942, 1663, 1626, 1535, 1488, 759, 700

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-60)

熔点 112.5 ~ 114.5 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} - 20.1^{\circ}$ (c = 0.51, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3290, 2954, 1696, 1663, 1618, 1520, 1349, 1237, 1137, 954, 860

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-3-(4-联苯基)-N-丁基丙酰胺 (化合物 27-61)

熔点 101.5 ~ 103.7 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{D^{20}} - 22.9^{\circ}$ (c = 0.51, 二甲亚砜)

IR (KBr, cm^{-1}) 3279, 3096, 2958, 1696, 1664, 1617, 1546, 1227, 1135, 759, 698

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-62)

熔点 116.5 ~ 120.5 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{D^{20}} - 16.5^{\circ}$ (c = 0.97, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3299, 3087, 2955, 1695, 1671, 1620, 1544, 1412, 1230, 1135, 700

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异丁基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-63)

$[\alpha]_{D^{20}} - 6.7^{\circ}$ (c = 0.02, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3299, 2960, 1693, 1664, 1621, 1543, 1135, 950

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(4-甲基戊基)脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-64)

$[\alpha]_{D^{20}} - 20.9^{\circ}$ (c = 0.09, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3298, 2954, 1691, 1661, 1622, 1537, 1494, 1410, 1367, 1136

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(3,3-二甲基丁基)脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-65)

$[\alpha]_{D^{20}} - 13.1^{\circ}$ (c = 0.33, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3294, 2956, 1693, 1666, 1620, 1537, 1411, 1228, 1136, 756

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-66)

$[\alpha]_{D^{20}} - 21.7^{\circ}$ (c = 0.68, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3295, 2934, 1689, 1661, 1622, 1536, 1410, 1228, 1136, 753, 700

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)-1-(乙酰硫基甲基)乙基]-3-异戊基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-67)

$[\alpha]_{D^{20}} - 8.8^{\circ}$ (c = 0.93, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3307, 2956, 1694, 1630, 1516, 1355, 1134, 957, 756

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)-1-(苯硫基甲基)乙基]-3-异戊基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-68)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2955, 1690, 1624, 1513, 1439, 1354, 1231, 1132, 956, 743, 696

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-N,N-二甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-69)

$[\alpha]_{D^{20}} + 47.6^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3340, 2955, 1692, 1633, 1531, 1421, 1136, 952, 754, 701

(2S)-2-[3-[3-(乙酰硫基)丙基]-3-异戊基脲基]-N,N-二甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-70)

$[\alpha]_{D^{20}} + 34.3^{\circ}$ (c = 1.0, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3343, 2955, 1694, 1634, 1531, 1494, 1267, 1134, 954, 753, 701

(2S)-2-[3-[4-(乙酰硫基)丁基]-3-异戊基脲基]-N,N-二甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-71)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2962, 1732, 1694, 1634, 1505, 1255, 755

(2S)-2-[3-[(1RS)-2-(乙酰硫基)-1-苯基乙基]-3-异戊基脲基]-N,N-二甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-72)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2927, 1694, 1634, 1495, 756, 701

(2S)-2-[3-[(1RS)-1-(乙酰硫基甲基)-3-苯丙基]-3-异戊基脲基]-N,N-二甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-73)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3423, 2927, 1691, 1634, 1496, 1260, 1133, 754, 700

(2S)-2-[3-[(1RS)-2-(乙酰硫基)-1-(苯氧基甲基)乙基]-3-异戊基脲基]-N,N-二甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-74)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2955, 1693, 1634, 1495, 1242, 755

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-N-甲基-4-苯基丁酰胺 (化合物 27-75)

$[\alpha]_{D^{20}} - 9.9^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3291, 2955, 1694, 1660, 1621, 1538, 1410, 1225, 1134, 749, 699

(2S)-2-[3-[(1R)-2-(乙酰硫基)-1-苄基乙基]-3-异戊基脲基]-3-(4-联苯基)-N-丁基丙酰胺 (化合物 27-76)

$[\alpha]_{D^{20}} - 16.7^{\circ}$ (c = 1.1, 二甲亚砜)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3422, 3306, 2957, 1689, 1661, 1624, 1512, 1225, 1133, 759, 699

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-1-异戊基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-3-苯基丙酰胺 (化合物 27-77)

$[\alpha]_{D^{20}} - 43.7^\circ$ (c = 0.30, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3350, 2954, 1690, 1661, 1632, 1528, 1466, 1365, 1243, 1133, 753, 700

2-[3-[(1R)-2-(乙酰硫基)-1-苄基乙基]-1-异戊基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]乙酰胺 (化合物 27-78)

2-[3-[(1S)-2-(乙酰硫基)-1-苄基乙基]-1-异戊基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]乙酰胺 (化合物 27-79), 化合物 27-78 的对映体

$[\alpha]_{D^{20}} - 3.2^\circ$ (c = 0.47, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3312, 2954, 1634, 1532, 1244, 752

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-异戊基脲基]-6-(叔丁氧基甲酰氨基)-N-甲基己酰胺 (化合物 27-80)

$[\alpha]_{D^{20}} - 14.6^\circ$ (c = 0.37, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3305, 2955, 1693, 1624, 1534, 1365, 1248, 1172, 1136, 756

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苄乙基脲基]-3-(4-羟基苯基)丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-81)

$[\alpha]_{D^{20}} + 20.4^\circ$ (c = 0.50, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3232, 3009, 2940, 2800, 1684, 1626, 1515, 1450, 1248

(2S)-3-[4-乙酰氨基)苯基]-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苄乙基脲基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]丙酰胺 (化合物 27-82)

熔点 95°C (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} - 5.3^\circ$ (c = 0.48, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3279, 2941, 1668, 1614, 1540, 1411, 1369, 1318, 1138, 750, 702

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苄乙基脲基]-N-[2-(叔丁氧羰基)

乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-83)

熔点 142.0 ~ 143.5°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 35.0^{\circ}$ (c = 0.52, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3298, 1729, 1695, 1676, 1661, 1617, 1550, 1517, 1348, 1158, 747, 735, 697

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-环己烯基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-84)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 10.3^{\circ}$ (c = 1.1, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3370, 2929, 2793, 1690, 1632, 1529, 1447, 1292, 1214, 1140, 1002

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(3-甲基-3-丁烯基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-85)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 32.2^{\circ}$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3368, 2937, 1689, 1634, 1531, 1447, 1291, 1214, 1141, 1002

1-[2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]-2-甲基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-86)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3369, 2923, 1644, 1524, 1426, 1291, 1224, 1169, 1139, 1004, 753

1-[1-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]-1-环丙烷羰基]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-87)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3338, 2981, 2923, 2851, 1650, 1524, 1446, 1288, 1214, 1142, 1109, 754

1-[1-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]-1-环戊烷羰基]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-88)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3377, 2922, 2850, 2794, 1648, 1522, 1448, 1291, 1143, 1110, 753

4-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]丙酰]吗啉 (化合物 27-89)

$[\alpha]_{D^{20}} + 12.9^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

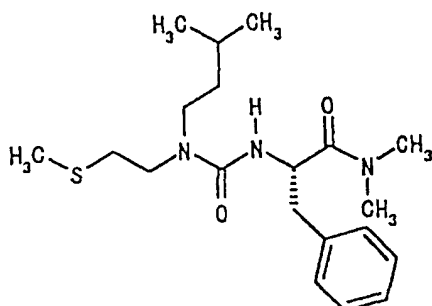
IR (薄膜, cm^{-1}) 3380, 2902, 2847, 2677, 1692, 1633, 1514, 1446, 1357, 1296, 1271, 1238, 1214, 1116, 1030, 754

4-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰]吗啉 (化合物 27-90)

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-91)

实施例 28

(2S)-N,N-二甲基-2-[3-异戊基-3-[2-(甲硫基)乙基]脲基]-3-苯基丙酰胺 (化合物 28-1)



在氮气下, 将盐酸 $N^1, N^{1'}$ -二甲基-L-苯基丙氨酸酰胺 (参考化合物 8-3, 206mg)、1,1'-羰基二咪唑(190mg)和咪唑(61mg)悬浮在无水四氢呋喃(3.5ml)中, 悬浮液在室温下搅拌 20 分钟。向反应混合物中加入 N-[2-(甲硫基)乙基]异戊胺 (参考化合物 13-28, 161mg) 的无水四氢呋喃(1.5ml)溶液, 混合物回流一小时。反应混合物减压浓缩, 向浓缩物中加入 10%柠檬酸水溶液, 全部混合物用乙醚萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 306mg (89%)标题化合物 (化合物 28-1)。

(化合物 28-1)

$[\alpha]_{D^{20}} + 39.1^{\circ}$ ($c = 0.96$, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3338, 2955, 1632, 1496, 1420, 1295, 1236, 753, 701

按照类似于实施例 28 的方法得到下列化合物。

(2S)-3-(4-联苯基)-N-丁基-2-[3-异戊基-3-[2-(甲硫基)乙基]脲基]丙酰胺 (化合物 28-2)

熔点 $134.0 \sim 136.2^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{D^{20}} - 17.5^{\circ}$ ($c = 0.52$, 二甲亚砜)

IR (KBr, cm^{-1}) 3284, 3090, 2957, 1667, 1617, 1546, 1236, 759, 697

1-[(2S)-2-[3-(2-环己基)乙基-3-[2-(甲硫基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 28-3)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3352, 2921, 2850, 2794, 1633, 1506, 1447, 1292, 1213, 1142, 1002, 754

1-[(2S)-2-[3-(2-甲硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 28-4)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3418, 2976, 2937, 2794, 1632, 1510, 1292, 1215

(2S)-3-(4-联苯基)-N-丁基-2-[3-异戊基-3-[2-(苯硫基)乙基]脲基]丙酰胺 (化合物 28-5)

熔点 $111.0 \sim 111.7^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{D^{20}} - 15.2^{\circ}$ ($c = 0.48$, 二甲亚砜)

IR (KBr, cm^{-1}) 3284, 3078, 2956, 1666, 1617, 1550, 1234, 737, 690

(2S)-3-(4-联苯基)-N-丁基-2-[3-[(1RS)-1-(乙氧羰基)-2-(苯硫基)乙基]-3-异戊基脲基]丙酰胺 (化合物 28-6)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3310, 2957, 1736, 1626, 1520, 1411, 1368, 1301, 1231, 1093

(2S)-2-[3-[(2RS)-2-(叔丁氧羰基)-3-(苯硫基)丙基]-3-异戊基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 28-7)

$[\alpha]_{D^{20}} - 28.2^{\circ}$ (c = 0.40, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3299, 2956, 1712, 1664, 1624, 1536, 1150

(2S)-2-[3-[(2RS)-2-(叔丁氧羰基)-3-(苯硫基)丙基]-3-异丁基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 28-8)

$[\alpha]_{D^{20}} - 29.6^{\circ}$ (c = 0.48, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3301, 2959, 1712, 1622, 1536, 1258, 1150

1-[(2S)-2-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-(甲硫基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 28-9)

$[\alpha]_{D^{20}} + 10.0^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3419, 2903, 2846, 1632, 1508, 1448

1-[(2S)-2-[3-(2-环戊基乙基)-3-[2-(甲硫基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 28-10)

$[\alpha]_{D^{20}} + 8.3^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3349, 2942, 1632, 1504, 1446

1,1'-[(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-双(2-环己基乙基)-3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]二丙酰]-4,4'-二甲基二哌嗪 (化合物 28-11)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3350, 2922, 1632, 1510, 1447

1,1'-[(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-双[2-(1-金刚烷基)乙基]-3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]二丙酰]-4,4'-二甲基二哌嗪 (化合物 28-12)

1,1'-(二甲基)-4,4'-[(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-二苯乙基-3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]二丙酰]二哌嗪 (化合物 28-13)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3352, 1632, 1454, 1292

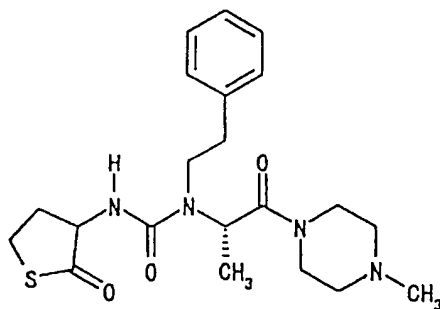
1,1'-(二甲基)-4,4'-[(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]二丙酰]二哌嗪 (化合物 28-14)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 8.1^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3341, 2976, 2938, 2796, 1632, 1555, 1446, 1367, 1293, 1237, 1173, 1144, 1074, 1034, 1002

实施例 29

1-甲基-4-[(2S)-2-[3-(3RS)-2-氧代四氢噻吩-3-基]-1-苯乙基脲基]丙酰]哌嗪 (化合物 29-1)



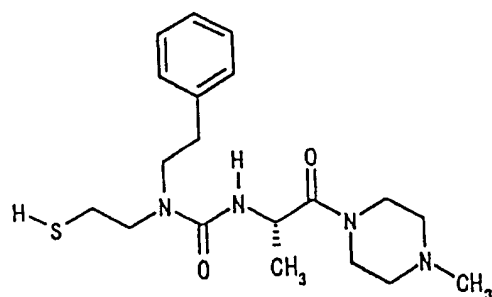
在氮气下, 将盐酸 DL-高半胱氨酸硫内酯(280mg)、1,1'-羰基二咪唑(324mg)和咪唑(124mg)悬浮在无水的四氢呋喃(5ml)中, 悬浮液在室温下搅拌 15 分钟。向反应混合物中加入 1-甲基-4-[(2S)-2-(苯乙基)丙酰]哌嗪 (参考化合物 10-3, 500mg) 的无水四氢呋喃(5ml)溶液, 混合物回流 20 分钟。向反应混合物中加入 10%碳酸氢钠水溶液, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 592mg (78%)标题化合物 (化合物 29-1)。

(化合物 29-1)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2940, 1704, 1632, 1524, 1454, 1291, 1253

实施例 30

1-[(2S)-2-[3-(2-巯基乙基)-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 30-1)



在氮气下，将 1-[(2S)-2-[3-[2-(乙基硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪（化合物 13-2, 36.6g）溶于甲醇(87ml)，溶液用冰冷却。向其中滴加 1N 氢氧化钠水溶液(87ml)，混合物在冰冷却下搅拌 10 分钟。在冰冷却下，向反应混合物中加入 10%柠檬酸水溶液，调 pH 至 7。混合物减压浓缩，向浓缩物中加入 10%碳酸氢钠水溶液(300ml)，全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化，得到标题化合物（化合物 30-1）。

（化合物 30-1）

按照类似于实施例 30 的方法得到下列化合物。

1-[(2S)-2-[3-(2-巯基乙基)-3-苯乙基脲基]丁酰]-4-甲基哌嗪（化合物 30-2）

$[\alpha]_{D^{20}} + 9.8^{\circ}$ (c = 0.44, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3345, 2936, 2793, 1630, 1529, 1451, 1293

1-[(2S)-2-[3-(2-巯基乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪（化合物 30-3）

$[\alpha]_{D^{20}} + 12.5^{\circ}$ (c = 0.52, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3343, 2937, 2795, 1628, 1528, 1452, 1291, 1215, 1144, 1002, 751, 700

(2S)-6-(叔丁氧基甲酰氨基)-2-[3-异戊基-3-(2-巯基乙基)脲基]-N-甲基己酰胺（化合物 30-4）

熔点 119.0 ~ 124.0℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 14.5^\circ$ (c = 0.50, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3322, 2934, 2545, 1711, 1653, 1619, 1530, 1410, 1366, 1246, 1166

1-[(2S)-2-[3-(2-巯基乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]哌嗪 (化合物 30-5)

1-[(2S)-2-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-巯基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 30-6)

熔点 85.5 ~ 88.0℃

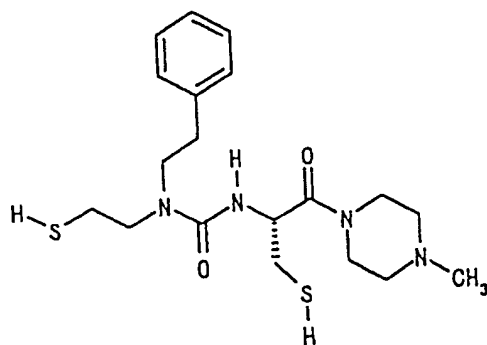
IR (KBr, cm^{-1}) 2925, 2848, 2791, 2544, 1647, 1621, 1534, 1451, 1290, 1219, 1142

1-[(2S)-2-[3-(2-环戊基乙基)-3-(2-巯基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 30-7)

1-[(2S)-2-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-(2-巯基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 30-8)

实施例 31

1-[(2R)-3-巯基-2-[3-(2-巯基乙基)-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 31-1)

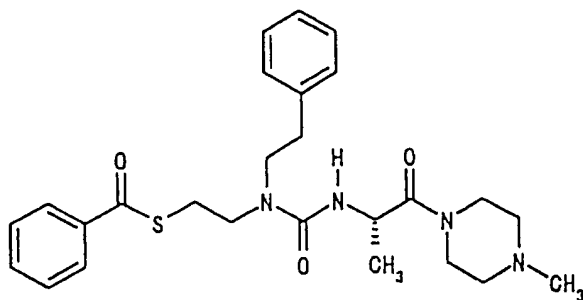


在氮气下和干冰-甲醇冷却下, 向液氨(60ml)中滴加 1-[(2R)-3-(苯巯基)-2-[3-[2-(苯巯基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪(化合物 13-45, 1.05g) 的无水四氢吡喃(10ml)溶液, 向其中分批加入金属钠(271mg), 直到颜色不消失为止, 混合物搅拌一小时。向反应混合物中加入晶体氯化铵进行脱色, 然后在室温下向混合物中通入氮气, 使氨蒸发。向所得残余物中加入 10%碳酸氢钠水溶液, 全部混合物

用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到标题化合物（化合物 31-1）。

实施例 32

1-[(2S)-2-[3-[2-(苯甲酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪（化合物 32-1）



在氮气下，将 1-[(2S)-2-[3-(2-巯基乙基)-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪（化合物 30-1, 32.9g）溶于氯仿(87ml)，搅拌溶液。向该溶液中加入三乙胺(13.3ml)，然后在冰冷却下滴加苯甲酰氯(10.1ml)，混合物搅拌 25 分钟。反应混合物减压浓缩，向残余物中加入 10%碳酸氢钠水溶液，全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用 10%碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化，得到标题化合物（化合物 32-1）。

（化合物 32-1）

IR（薄膜， cm^{-1} ）3374, 2937, 2794, 1637, 1529, 1448, 1366, 1292, 1209, 1175, 1144, 1030, 1001

按照类似于实施例 32 的方法得到下列化合物。

1-[(2S)-2-[3-[2-(异丙基氨基甲酰基硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪（化合物 32-2）

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 18.7^\circ$ （ $c = 1.0$ ，氯仿）

IR（薄膜， cm^{-1} ）3264, 2974, 2938, 2797, 1632, 1536, 1454, 1362, 1291, 1218, 1172, 1144

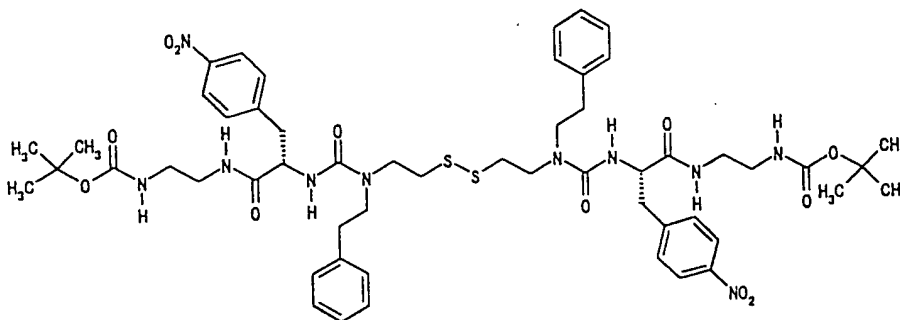
1-[(2R)-3-(乙酰硫基)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 32-3)

$[\alpha]_{D^{20}} - 24.3^{\circ}$ (c = 0.53, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3363, 2937, 2794, 1689, 1638, 1528, 1450, 1355, 1293, 1255, 1212, 1138, 1001, 954, 752, 702

实施例 33

(2S,2'S)-N,N'-双[2-(叔丁氧基甲酰氨基)乙基]-3,3'-双(4-硝基苯基)-2,2'-[3,3'-二苯乙基-3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]双(丙酰胺) (化合物 33-1)



将(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(叔丁氧基甲酰氨基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-13, 800mg) 溶于四氢呋喃(5ml), 向该溶液中加入 1N 氨水(7ml), 混合物在室温下搅拌 3.5 天。向反应混合物中加入水, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 738mg (99%) 标题化合物 (化合物 33-1)。

(化合物 33-1)

$[\alpha]_{D^{20}} - 15.3^{\circ}$ (c = 0.57, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3293, 2977, 2933, 1708, 1660, 1619, 1520, 1346, 1168, 755

按照类似于实施例 33 的方法得到下列化合物。

(2S,2'S)-N,N'-双[2-(二甲氨基)乙基]-3,3'-双(4-硝基苯基)-2,2'-[3,3'-二苯乙基-3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]双(丙酰胺) (化合物

33-2)

$[\alpha]_{D^{20}} - 21.0^{\circ}$ (c = 0.48, 氯仿)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3291, 2940, 1658, 1620, 1520, 1346, 751

(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-二异丁基-3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]-N,N'-二甲基-3,3'-二苯基双(丙酰胺) (化合物 33-3)

IR (KBr, cm^{-1}) 3298, 3090, 2960, 1664, 1621, 1538, 1386, 1366

(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-二异戊基-3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]-N,N'-二甲基-3,3'-二苯基双(丙酰胺) (化合物 33-4)

IR (KBr, cm^{-1}) 3300, 3091, 2955, 1667, 1621, 1538, 1367, 1300

(2S,2'S)-N,N'-双[(1S)-1-(甲基氨基甲酰基)乙基]-2,2'-[3,3'-二异戊基-3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]-3,3'-二苯基双(丙酰胺) (化合物 33-5)

$[\alpha]_{D^{20}} - 20.2^{\circ}$ (c = 0.19, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3305, 2956, 1668, 1626, 1541, 1228, 732, 699

1,1'-二甲基-4,4'-[(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-二苯乙基-3,3'-[(2RS,2'RS)-2,2'-(二硫基)二丙基]二脲基]-3,3'-二苯基二丙酰]二哌嗪 (化合物 33-6)

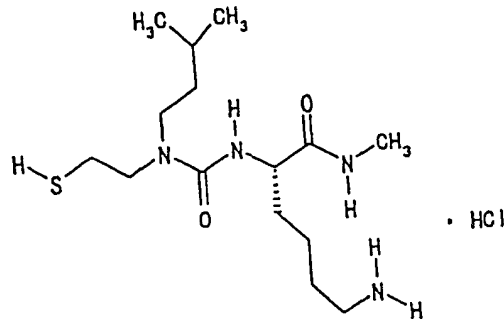
IR (薄膜, cm^{-1}) 3357, 2938, 1628, 1514, 1454, 1364, 1291, 1218, 1172, 1143, 1002, 752, 700

1,1'-[(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-双(2-环戊基乙基)-3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]二丙酰]-4,4'-二甲基二哌嗪 (化合物 33-7)

1,1'-[(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-双[2-(1-金刚烷基)乙基]-3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]二丙酰]-4,4'-二甲基二哌嗪 (化合物 33-8)

实施例 34

盐酸(2S)-6-氨基-2-[3-异戊基-3-(2-巯基乙基)脲基]-N-甲基己酰胺
(化合物 34-1)



在氮气下，向(2S)-6-(叔丁氧基甲酰氨基)-2-[3-异戊基-3-(2-巯基乙基)脲基]-N-甲基己酰胺(化合物 30-4, 346mg)的氯仿(4ml)溶液中加入 4.6N 氯化氢的乙酸乙酯(2ml)溶液。混合物搅拌一小时，然后减压浓缩，得到 292mg (99%)标题化合物(化合物 34-1)。

(化合物 34-1)

$[\alpha]_{D^{20}} + 10.4^\circ$ ($c = 0.48$, 二甲亚砜)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3303, 2955, 1694, 1622, 1532, 1366, 1247, 1171, 757

按照类似于实施例 34 的方法得到下列化合物。

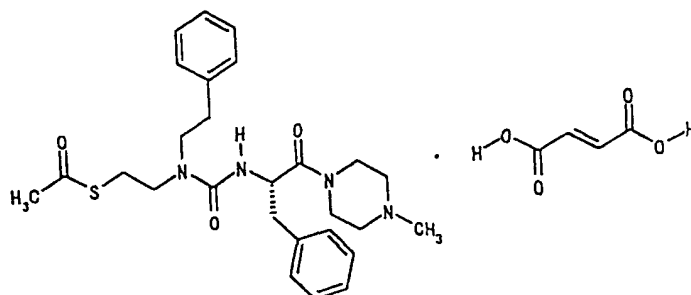
二盐酸(2S,2'S)-N,N'-双(2-氨基乙基)-3,3'-双(4-硝基苯基)-2,2'-[3,3'-二苯乙基-3,3'-[2,2'-(二巯基)二乙基]二脲基]双(丙酰胺)(化合物 34-2)

$[\alpha]_{D^{20}} - 15.3^\circ$ ($c = 0.99$, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 2929, 1624, 1518, 1345, 748, 700

实施例 35

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪富马酸氢盐(化合物 35-1)



将 1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-24, 16.39g) 溶于乙醚(150ml), 在冰冷却下, 向其中加入富马酸(3.83g)的甲醇(100ml)溶液。反应混合物减压浓缩, 将所得油状物溶于二乙基酮(40ml), 溶液在冰箱中放置过夜, 得到 9.04g (45%)标题化合物 (化合物 35-1), 为晶体。

(化合物 35-1)

熔点 117.5 ~ 120.3°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 25.3^{\circ}$ (c = 0.99, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 3025, 2936, 2464, 1718, 1693, 1636, 1530, 1498, 1452, 1360, 1284, 1172, 979, 790, 754, 703

按照类似于实施例 35 的方法得到下列化合物。

1-[(2RS)-3-(乙酰硫基)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-3-甲基丁酰]-4-甲基哌嗪乙酸氢盐 (化合物 35-2)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3391, 2936, 2794, 1686, 1636, 1509, 1453, 1364, 1294, 1249, 1202, 1143, 1110

1-[(2S)-2-[3-(2-巯基乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪富马酸氢盐 (化合物 35-3)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 14.9^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3343, 3006, 2527, 1710, 1632, 1529, 1452, 1366, 1246, 979, 752, 702

1-[(2S)-2-[3-[2-(苯甲酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 L-酒石酸氢盐 (化合物 35-4)

熔点 126.5 ~ 131.5°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 29.9^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3270, 3026, 1736, 1662, 1614, 1518, 1458, 1301, 1250, 1210, 1130, 1080, 1020, 976, 916, 688

1-[(2S)-2-[3-(2-巯基乙基)-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]哌嗪富马酸氢盐 (化合物 35-5)

$[\alpha]_{D^{20}} + 16.1^{\circ}$ (c = 0.53, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3348, 3027, 1717, 1636, 1522, 1455, 1369, 1247, 1083, 1029, 979, 750, 701

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 L-酒石酸氢盐 (化合物 35-6)

熔点 106 ~ 111°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 27.4^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3308, 2924, 2851, 1693, 1632, 1514, 1452, 1300, 1250, 1215, 1130, 1083, 1018

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪柠檬酸氢盐 (化合物 35-7)

熔点 75°C (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} + 18.3^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3392, 2925, 2852, 1733, 1691, 1628, 1531, 1456, 1219, 1135

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环己基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪富马酸氢盐 (化合物 35-8)

熔点 69 ~ 80°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 20.6^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3385, 2925, 2852, 2471, 1710, 1690, 1652, 1526, 1448, 1247, 1137, 1057

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环戊基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 L-酒石酸氢盐 (化合物 35-9)

熔点 100°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 27.8^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3325, 2948, 1633, 1526, 1454, 1217, 1133

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环戊基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪二乙酰-L-酒石酸氢盐 (化合物 35-10)

熔点 56 ~ 58°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 11.4^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3392, 1740, 1636, 1540, 1457, 1374, 1222

双[1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环戊基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪]二苯甲酰-L-酒石酸氢盐 (化合物 35-11)

熔点 112.0 ~ 115.3°C

$[\alpha]_{D^{20}} - 17.5^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3412, 2949, 1717, 1694, 1636, 1522, 1452, 1374, 1268, 1116

双[1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环戊基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪]二对甲苯磺酰-L-酒石酸氢盐 (化合物 35-12)

熔点 131 ~ 136°C (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} - 29.1^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3419, 2949, 2868, 1710, 1643, 1503, 1275, 1128

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环戊基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪柠檬酸氢盐 (化合物 35-13)

熔点 75 ~ 83°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 18.4^{\circ}$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3391, 2952, 1693

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环戊基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 4-硝基苯甲酸氢盐 (化合物 35-14)

熔点 76.5 ~ 78.5°C

IR (KBr, cm^{-1}) 3390, 2947, 2360, 1691, 1631, 1516, 1350, 718

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-(2-环庚基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 L-酒石酸氢盐 (化合物 35-15)

熔点 85 ~ 100°C

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 24.5^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3322, 2922, 2853, 2699, 1693, 1632, 1528, 1460, 1303, 1264, 1216, 1135, 1068, 976

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 L-酒石酸氢盐 (化合物 35-16)

熔点 85°C (分解)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 5.3^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3391, 2968, 1736, 1690, 1632, 1530, 1435, 1365, 1234, 1122

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 L-酒石酸氢盐 (化合物 35-17)

熔点 125.5 ~ 130.0°C

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} + 24.2^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3325, 2903, 2846, 1691, 1635, 1518, 1452, 1299, 1248, 1216, 1132, 1086, 976

双[1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪]二苯甲酰-L-酒石酸氢盐 (化合物 35-18)

熔点 137.5 ~ 138.3℃ (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} - 16.8^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 2902, 2846, 2324, 1717, 1690, 1644, 1507, 1452, 1360, 1315, 1267, 1211, 1128

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪二对甲苯磺酰-L-酒石酸氢盐 (化合物 35-19)

熔点 136.0 ~ 140.0℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 46.9^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2903, 2846, 1717, 1688, 1636, 1532, 1451, 1408, 1381, 1347, 1265, 1211, 1177, 1127, 1113, 1022

双[1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪]二对甲苯磺酰-L-酒石酸氢盐 (化合物 35-20)

熔点 135.0 ~ 138.5℃

$[\alpha]_{D^{20}} - 23.9^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3412, 2902, 2846, 2416, 2298, 1717, 1636, 1508, 1451, 1346, 1276, 1212, 1178, 1112, 1035, 980

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪柠檬酸氢盐 (化合物 35-21)

熔点 80℃ (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} + 15.1^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3392, 2903, 2846, 1728, 1636, 1534, 1451, 1218, 1136, 1055

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪富马酸氢盐 (化合物 35-22)

熔点 90℃ (分解)

$[\alpha]_{D^{20}} + 17.5^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3401, 2902, 2846, 2658, 1690, 1636, 1526, 1452, 1357, 1297, 1245, 1146, 1055, 979

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-[2-(1-金刚烷基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 4-硝基苯甲酸氢盐 (化合物 35-23)

熔点 111.0 ~ 114.0°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 16.0^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3391, 2900, 2845, 1691, 1633, 1516, 1477, 1403, 1352, 1319, 1288, 1245, 1217, 1137, 1104, 1039, 1010

1-[(2S)-2-[3-(2-环己基乙基)-3-(2-巯基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 L-酒石酸氢盐 (化合物 35-24)

熔点 70 ~ 90°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 22.8^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3326, 2923, 2851, 1732, 1627, 1531, 1449, 1247, 1217, 1133, 1077

1-[(2S)-2-[3-(2-环戊基乙基)-3-(2-巯基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 L-酒石酸氢盐 (化合物 35-25)

熔点 60 ~ 80°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 23.1^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3322, 1627, 1529, 1453, 1304, 1216, 1135

1-[(2S)-2-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-(2-巯基乙基)脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 L-酒石酸氢盐 (化合物 35-26)

熔点 84 ~ 130°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 20.4^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3325, 2902, 2846, 2547, 1728, 1631, 1519, 1451, 1299, 1248, 1216, 1130, 1079

1,1'-[(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-双(2-环戊基乙基)-3,3'-[2,2'-(二巯基)二

乙基]二脲基]二丙酰]-4,4'-二甲基二哌嗪双(L-酒石酸)氢盐(化合物 35-27)

熔点 55 ~ 70°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 11.2^\circ$ (c = 0.55, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3416, 2949, 1738, 1633, 1532, 1455, 1247, 1130

1,1'-[(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-双[2-(1-金刚烷基)乙基]-3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]二丙酰]-4,4'-二甲基二哌嗪双(L-酒石酸)氢盐(化合物 35-28)

熔点 73 ~ 90°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 11.4^\circ$ (c = 0.54, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3406, 2902, 2846, 1738, 1632, 1524, 1451, 1246, 1134, 1078, 978

1-[(2S)-2-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-(甲硫基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 L-酒石酸氢盐(化合物 35-29)

熔点 95 ~ 105°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 18.7^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3306, 2903, 2846, 1736, 1624, 1522, 1452, 1247, 1129, 1083

1-[(2S)-2-[3-(2-环己基乙基)-3-[2-[2-(甲氧羰基)乙基]硫基乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 L-酒石酸氢盐(化合物 35-30)

$[\alpha]_{D^{20}} + 16.3^\circ$ (c = 0.51, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3418, 2923, 2851, 1738, 1632, 1526, 1450, 1361, 1247, 1130, 1078, 977

1-[(2S)-2-[3-(2-环戊基乙基)-3-[2-[2-(甲氧羰基)乙基]硫基乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 L-酒石酸氢盐(化合物 35-31)

熔点 47 ~ 60°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 17.6^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3321, 2950, 1738, 1634, 1520, 1436, 1304, 1249, 1134, 1068

1-[(2S)-2-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-[2-(甲氧羰基)乙基]硫基乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 L-酒石酸氢盐 (化合物 35-32)

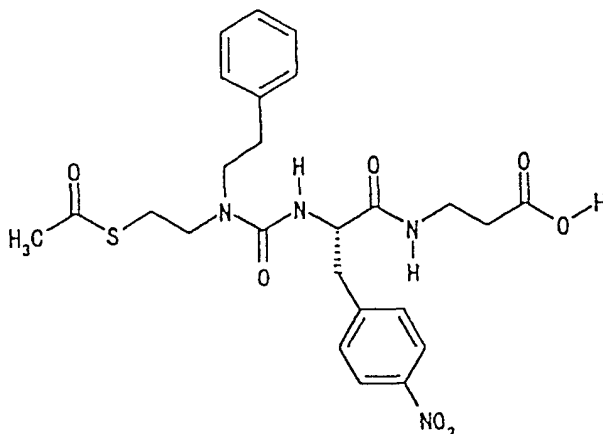
熔点 73 ~ 100°C

$[\alpha]_{D^{20}} + 16.5^\circ$ (c = 0.51, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3415, 2903, 2846, 1736, 1631, 1527, 1452, 1364, 1216, 1134, 1078, 1021, 977

实施例 36

(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-(2-羧乙基)-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 36-1)



将(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-N-[2-(叔丁氧羰基)乙基]-3-(4-硝基苯基)丙酰胺 (化合物 27-83, 235mg) 溶于 4N 氯化氢的二噁烷(2ml)溶液, 溶液搅拌过夜。反应混合物减压浓缩, 得到 146mg (69%)标题化合物 (化合物 36-1), 为晶体。

(化合物 36-1)

熔点 113.5 ~ 117.5°C

$[\alpha]_{D^{20}} - 20.1^\circ$ (c = 0.51, 甲醇)

IR (KBr, cm^{-1}) 3346, 2929, 1699, 1664, 1603, 1510, 1345, 1201, 950, 891, 839, 750, 726, 698

按照类似于实施例 36 的方法得到下列化合物。

(2S)-2-[3-[(2RS)-2-羧基-3-(苯硫基)丙基]-3-异戊基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 36-2)

$[\alpha]_{D^{20}} - 11.7^{\circ}$ (c = 0.35, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3305, 2957, 1707, 1621, 1534, 1228, 1165

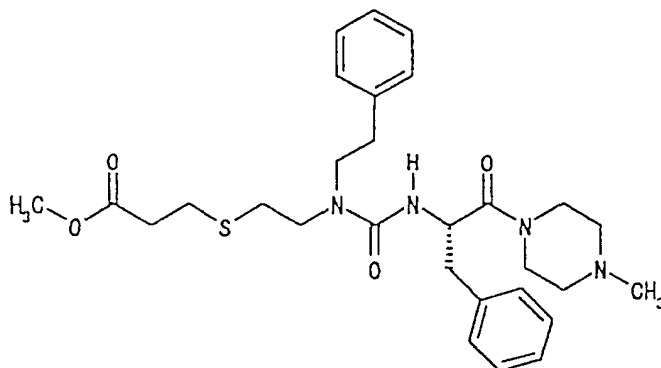
(2S)-2-[3-[(2RS)-2-羧基-3-(苯硫基)丙基]-3-异丁基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 36-3)

$[\alpha]_{D^{20}} - 15.0^{\circ}$ (c = 0.34, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3306, 2958, 1707, 1624, 1531, 1265, 1165

实施例 37

1-[(2S)-2-[3-[2-[2-(甲氧羰基)乙基]硫基乙基]-3-苯乙基脲基]-3-苯基丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 37-1)



在氮气下, 将 1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]-3-苯乙基脲基]-丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 27-24, 353mg) 和丙烯酸甲酯(0.26ml)溶于四氢呋喃(3ml), 溶液用冰冷却。向该溶液中滴加浓氨水(1ml), 混合物在冰冷却下搅拌 30 分钟, 进一步在室温下搅拌 3.5 小时。反应混合物减压浓缩, 向浓缩物中加入水, 全部混合物用乙醚萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 368mg (96%)标题化合物 (化合物 37-1)。

(化合物 37-1)

$[\alpha]_{D^{20}} + 9.2^{\circ}$ (c = 0.98, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3347, 2937, 1737, 1630, 1497, 1448, 1360, 1291, 1214, 1144, 1001, 750, 701

按照类似于实施例 37 的方法得到下列化合物。

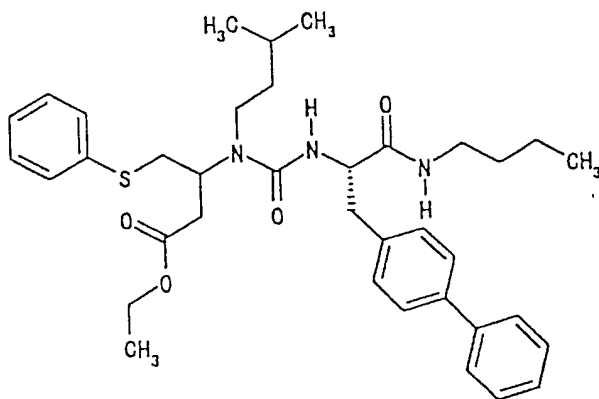
1-[(2S)-2-[3-(2-环己基乙基)-3-[2-[2-(甲氧羰基)乙基]硫基乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 37-2)

1-[(2S)-2-[3-(2-环戊基乙基)-3-[2-[2-(甲氧羰基)乙基]硫基乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 37-3)

1-[(2S)-2-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-[2-(甲氧羰基)乙基]硫基乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 37-4)

实施例 38

(2S)-3-(4-联苯基)-N-丁基-2-[3-[(1RS)-1-(乙氧羰基甲基)-2-(苯硫基)乙基]-3-异戊基脲基]丙酰胺 (化合物 38-1)



向(2S)-3-(4-联苯基)-2-[3-[(1RS)-1-(乙氧羰基甲基)-2-(苯硫基)乙基]-3-异戊基脲基]丙酸苯基酯(化合物 1-80, 464mg)的四氢呋喃(7ml)溶液中加入正丁胺(0.35ml), 混合物在室温下搅拌 1.5 小时。反应混合物减压浓缩, 向浓缩物中加入水, 全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 402mg (90%)标题化合物(化

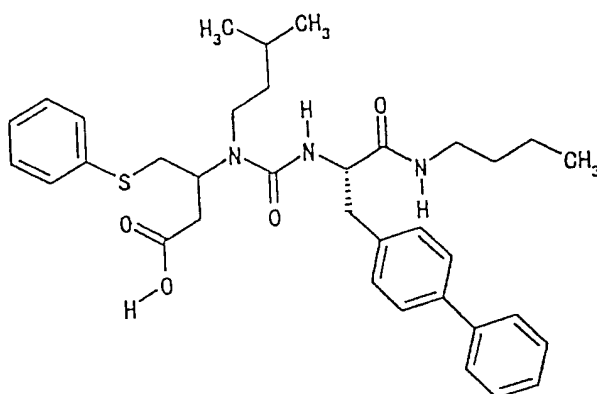
合物 38-1)。

(化合物 38-1)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3306, 2957, 1733, 1664, 1622, 1520, 1369, 1299, 1207, 1027

实施例 39

(2S)-3-(4-联苯基)-N-丁基-2-[3-[(1RS)-1-(羧甲基)-2-(苯硫基)乙基]-3-异戊基脲基]丙酰胺 (化合物 39-1)



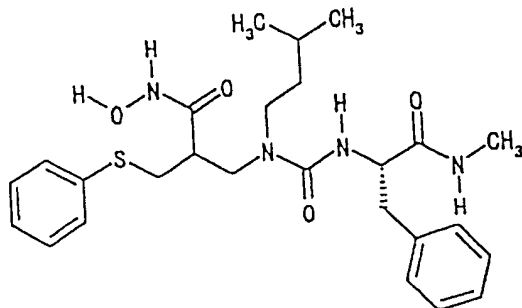
将(2S)-3-(4-联苯基)-N-丁基-2-[3-[(1RS)-1-(乙氧羰基甲基)-2-(苯硫基)乙基]-3-异戊基脲基]丙酰胺 (化合物 38-1, 402mg) 溶于乙醇 (2ml), 向其中加入 1N 氢氧化锂水溶液 (0.96ml), 混合物在室温下搅拌 45 分钟。向反应混合物中加入 10% 柠檬酸水溶液, 全部混合物用乙醚萃取。有机层先后用水和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 386mg (定量) 标题化合物 (化合物 39-1), 为非晶性粉末。

(化合物 39-1)

IR (KBr, cm^{-1}) 3306, 2957, 2871, 1705, 1623, 1520, 1439, 1366, 1295, 1225

实施例 40

(2S)-2-[3-[(2RS)-2-(羟基氨基甲酰基)-3-(苯硫基)丙基]-3-异戊基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺 (化合物 40-1)



在氮气下，将(2S)-2-[3-[(2RS)-2-羧基-3-(苯硫基)丙基]-3-异戊基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺（化合物 36-2，100mg）、1-羟基苯并三唑(68mg)和盐酸 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(96mg)溶于无水二氯甲烷(4ml)。然后在冰冷却下，向该溶液中加入 N-甲基吗啉(0.05ml)，混合物搅拌 30 分钟。下一步向该混合物中加入含有羟基氯化铵(52mg)和 N-甲基吗啉(0.08ml)的二甲基甲酰胺(1ml)溶液，混合物在冰冷却下搅拌 10 分钟，然后在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入 5%柠檬酸水溶液，全部混合物用乙酸乙酯萃取。有机层先后用 5%碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化，得到 57mg (54%)标题化合物（化合物 40-1），为非晶性粉末。

（化合物 40-1）

$[\alpha]_{D^{20}} + 5.0^{\circ}$ (c = 0.34, 氯仿)

IR (KBr, cm^{-1}) 3291, 2955, 1625, 1529, 1234, 1165

按照类似于实施例 40 的方法得到下列化合物。

(2S)-2-[3-[(2RS)-2-(羟基氨基甲酰基)-3-(苯硫基)丙基]-3-异丁基脲基]-N-甲基-3-苯基丙酰胺（化合物 40-2）

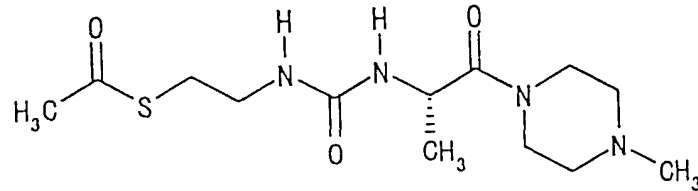
IR (KBr, cm^{-1}) 3285, 2978, 1629, 1530, 1253, 1164

(2S)-3-(4-联苯基)-N-丁基-2-[3-[(1RS)-1-[(羟基氨基甲酰基)甲基]-2-(苯硫基)乙基]-3-异戊基脲基]丙酰胺（化合物 40-3）

IR (薄膜, cm^{-1}) 3272, 2957, 2870, 1625, 1518, 1220, 1157, 1075

实施例 41

1-[(2S)-2-[3-[2-(乙酰硫基)乙基]脲基]丙酰]-4-甲基哌嗪 (化合物 41-1)



将 1,1'-二甲基-4,4'-[(2S,2'S)-2,2'-[3,3'-[2,2'-(二硫基)二乙基]二脲基]二丙酰]二哌嗪 (化合物 28-14, 487mg) 溶于丙酮(10ml)-水(2.5ml), 向该溶液中加入三正丁基膦(0.27ml), 混合物在室温下搅拌 40 分钟。向该混合物中先后加入三乙胺(0.31ml)和乙酸酐(0.21ml), 混合物在室温下搅拌 20 分钟。反应混合物减压浓缩, 向残余物中加入氯仿。有机层先后用 10%碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 448mg (79%)标题化合物 (化合物 41-1)。

(化合物 41-1)

$[\alpha]_{D^{20}} + 3.6^{\circ}$ (c = 0.97, 甲醇)

IR (薄膜, cm^{-1}) 3358, 2976, 2938, 2794, 1692, 1632, 1556, 1446, 1355, 1293, 1248, 1172, 1141, 1034, 1002

制剂

利用本发明化合物的口服制剂和注射剂的一般制剂实施例表示如下。

1)片剂

制剂 1, 以 100mg 计

本发明化合物	1mg
乳糖	66.4mg
玉米淀粉	20mg

羧甲基纤维素钙	6mg
羟丙基纤维素	4mg
硬脂酸镁	0.6mg

将按照上述配方的片剂用 2mg/片的包衣剂（这是一种常规的包衣剂，例如羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇或硅氧烷树脂）包衣，得到所需包衣片。（相同操作也适用于下述片剂。）

制剂 2, 以 100mg 计

本发明化合物	5mg
乳糖	62.4mg
玉米淀粉	20mg
羧甲基纤维素钙	6mg
羟丙基纤维素	4mg
硬脂酸镁	0.6mg
包衣剂	2mg

制剂 3, 以 100mg 计

本发明化合物	20mg
乳糖	51mg
玉米淀粉	15mg
羧甲基纤维素钙	5mg
羟丙基纤维素	5mg
硬脂酸镁	1mg
滑石	1mg
包衣剂	2mg

制剂 4, 以 100mg 计

本发明化合物	40mg
乳糖	34mg

玉米淀粉	10mg
羧甲基纤维素钙	5mg
羟丙基纤维素	5mg
硬脂酸镁	2mg
滑石	2mg
包衣剂	2mg

制剂 5, 以 220mg 计

本发明化合物	100mg
乳糖	67mg
玉米淀粉	20mg
羧甲基纤维素钙	10mg
羟丙基纤维素	10mg
硬脂酸镁	4mg
滑石	4mg
包衣剂	5mg

2) 胶囊剂

制剂 1, 以 150mg 计

本发明化合物	5mg
乳糖	145mg

改变本发明化合物与乳糖的混合比例, 也制备了本发明化合物含量为 10mg/粒、30mg/粒、50mg/粒和 100mg/粒的胶囊剂。

3) 颗粒剂

制剂 1, 以 100mg 计

本发明化合物	30mg
甘露糖醇	46.5mg
聚乙烯吡咯烷酮 K-30	7mg

Eudragit RL	15mg
甘油三乙酸酯	1.5mg
制剂 2, 以 130mg 计	
本发明化合物	50mg
乳糖	55mg
白马铃薯淀粉	20mg
羟丙基纤维素	4mg
滑石	痕量

4)注射剂

制剂 1, 以 10ml 计	
本发明化合物	10-100mg
氯化钠	90mg
氢氧化钠	适量
无菌纯净水	适量

药理学试验

按照 McGeehan 等人的方法 (《自然》370, 558-561 (1994)), 通过体外或体内试验研究了对由脂多糖(LPS)刺激作用诱发的 TNF- α 产生的抑制作用。

1)体外试验

通过测量 LPS 刺激 TNF- α 从人单核细胞系 THP-1 的产生, 进行分析。

培养基使用 RPMI1640 培养基, 其中含有胎牛血清(10%)、L-谷氨酰胺(2mM)、2-巯基乙醇(50 μ M)、青霉素(50 单位/ml)和链霉素(50 μ g/ml)。

关于细胞, 将在上述培养基中培养过的人单核细胞系 THP-1 细胞在 100 x g 下离心五分钟, 除去上清液, 然后再次悬浮在培养基中。

关于 LPS, 将来自 *S. Typhimurium* 的 LPS 溶于纯净水, 然后用培养基稀释。将供试化合物溶于二甲基亚砷(DMSO), 然后用培养基稀释。

将如上准备好的细胞(10^6 /ml)、LPS ($2\mu\text{g}/\text{ml}$)和供试化合物(10^{-5}M)混合, 该混合物在 37°C 下培养两小时, 然后在 $1000 \times g$ 下离心五分钟。用人 TNF- α 特异性 ELISA 试剂盒测量培养后的上清液中的 TNF- α 水平。在没有 LPS 存在的培养后的上清液(对照)中, 没有观察到 TNF- α 的产生。

按照下列等式测定供试化合物对 TNF- α 产生的抑制率。

$$\text{抑制率}(\%) = [(A-B)/A] \times 100$$

A: 在没有供试化合物存在的培养基上清液中的 TNF- α 水平

B: 在有供试化合物存在的培养基上清液中的 TNF- α 水平

(结果)

表 1 表示在 10^{-5}M 浓度下的 TNF- α 抑制率(%), 作为试验结果的实例。

表 1

供试化合物	抑制率(%)
化合物 27-10	100
化合物 27-17	93.5
化合物 27-19	93.5
化合物 27-41	93.8
化合物 27-42	100
化合物 27-46	100
化合物 27-47	100
化合物 27-56	96.9
化合物 27-58	100
化合物 27-59	100

如表 1 所示, 本发明化合物在低浓度下对 TNF- α 产生具有抑制作用。

2)体内试验

使用体重约 200g、约八周龄的雌性大鼠（每组五只）作为试验动物。关于所用的 LPS，将来自沙门氏菌属的 LPS 溶于生理盐水 (1mg/ml)。将供试化合物溶解或均匀地悬浮在 1% 甲基纤维素水溶液中。

将上述 LPS 溶液(0.5ml/kg)皮下对大鼠给药。LPS 给药后，立即将供试化合物预备液(5ml/kg, 含 50mg/kg 供试化合物)口服给药。LPS 给药后两小时，从腹主动脉采血，在 4℃ 和 3000rpm 下离心十分钟。用大鼠 TNF- α 特异性 ELISA 试剂盒测量所得血浆中的 TNF- α 水平。非 LPS 给药组（对照）血浆中没有观察到 TNF- α 。

按照下列等式测定供试化合物对 TNF- α 产生的抑制率。

$$\text{抑制率(\%)} = [(A-B)/A] \times 100$$

A: 在非供试化合物给药组血浆中的 TNF- α 水平

B: 在供试化合物给药组血浆中的 TNF- α 水平

（结果）

表 2 表示口服给药 50mg/kg 后的 TNF- α 产生抑制率(%)。

表 2

供试化合物	抑制率(%)
化合物 13-1	84.6
化合物 13-3	66.8
化合物 13-12	62.3
化合物 13-16	54.1
化合物 13-17	50.3
化合物 13-20	66.6
化合物 13-49	90.0
化合物 13-50	93.5
化合物 13-57	90.1
化合物 27-4	60.9
化合物 27-84	56.7

从上述结果明显看出，本发明化合物对 TNF- α 产生表现出优异

的抑制作用，作为用于有 TNF- α 参与的疾病的治疗剂具有不同的医学用途，例如自体免疫疾病，如类风湿性关节炎、克罗恩氏病和全身性红斑狼疮，恶病质、急性传染病、变态反应、发热、贫血、糖尿病等。

工业实用性

本发明提供了新颖的脲衍生物，它们对 TNF- α 的产生具有抑制作用，可用作不同疾病的治疗剂，特别是用作自体免疫疾病、例如类风湿性关节炎的治疗剂，本发明还提供了可用作其合成中间体的新化合物。