



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103833827 B

(45)授权公告日 2016.08.03

(21)申请号 201210490498.5

(22)申请日 2012.11.27

(73)专利权人 上海医药工业研究院

地址 200040 上海市静安区北京西路1320号

专利权人 李敏

(72)发明人 黄雨 单汉滨 朱雪焱 俞雄

袁哲东 李敏

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

代理人 朱水平 王卫彬

(51)Int.Cl.

C07K 5/062(2006.01)

A61K 38/05(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A01N 1/02(2006.01)

(56)对比文件

CN 102464701 A,2012.05.23,

WO 02/064559 A2,2002.08.22,

Adam Biela,et al.,Ligand Binding Stepwise Disrupts Water Network In Thrombin:Enthalpic and Entropic Changes Reveal Classical Hydrophobic Effect.《Journal of Medicinal Chemistry》.2012,第55卷第6094-6110页.

Adam Biela,et al.,Ligand Binding Stepwise Disrupts Water Network In Thrombin:Enthalpic and Entropic Changes Reveal Classical Hydrophobic Effect.《Journal of Medicinal Chemistry》.2012,第55卷第6094-6110页.

审查员 李帅

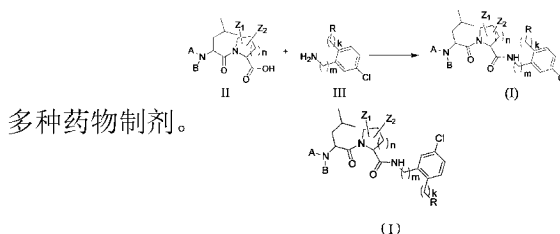
权利要求书7页 说明书80页

(54)发明名称

一种酰胺类化合物、其药物组合物、制备方法及应用

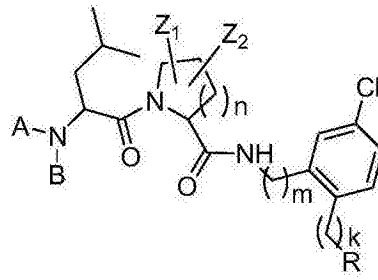
(57)摘要

本发明公开了一种如式(I)所示的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐及其制备方法。该制备方法包括:方法一、惰性气体下,无水溶剂中,在缩合试剂的作用下,将化合物II与化合物III进行偶合反应即可。此外,还公开了一种如式(I)所示的化合物在制备抑制凝血酶的试剂,或者在制备治疗和/或预防凝血酶介导的和/或与凝血酶有关的疾病的药物中的应用。本发明还提供了如(I)所示的化合物在制备调制或抑制类胰蛋白酶的丝氨酸蛋白酶的活性药物中的应用。本发明还公开了一种药物组合物,其包含式(I)所示的化合物和药学可接受的载体。本发明的酰胺类化合物具有优异的抑制凝血酶的活性,适用于制备



多种药物制剂。

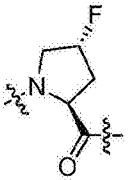
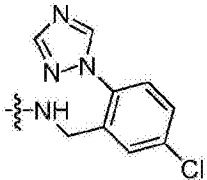
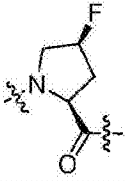
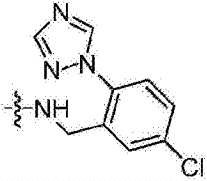
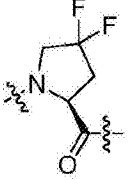
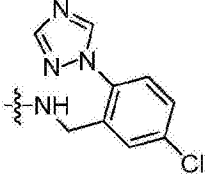
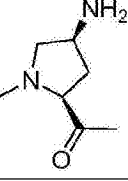
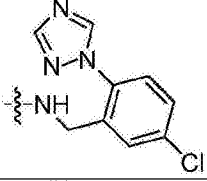
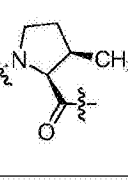
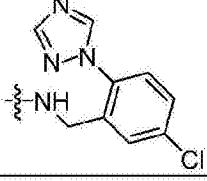
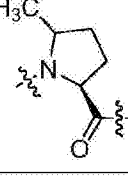
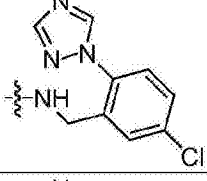
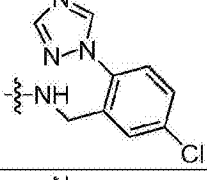
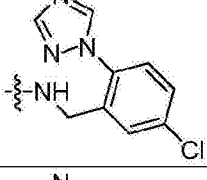
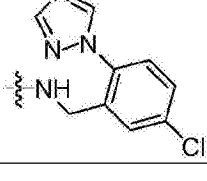
1. 一种如式(I)所示的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐:

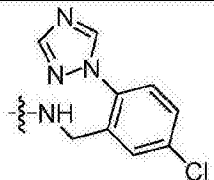
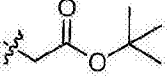
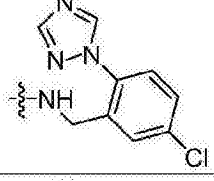
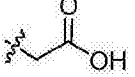
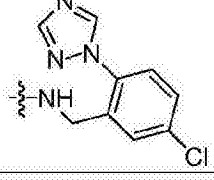
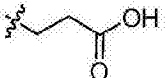
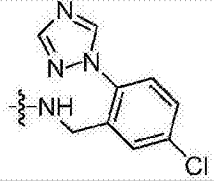
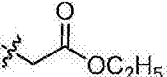
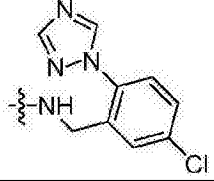
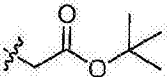
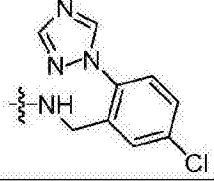
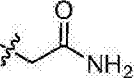
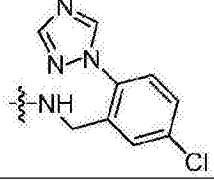
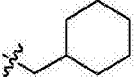
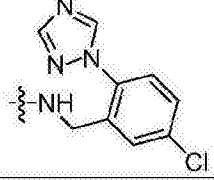
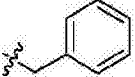
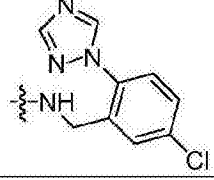


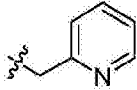
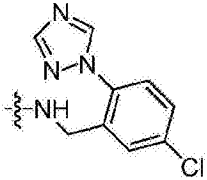
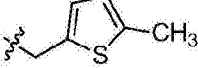
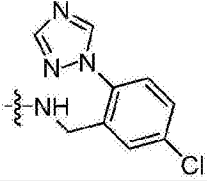
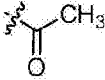
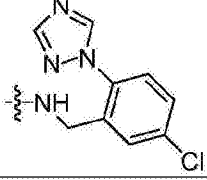
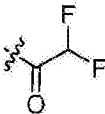
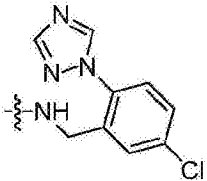
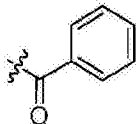
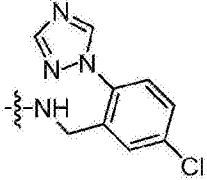
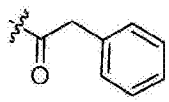
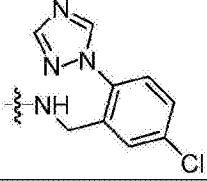
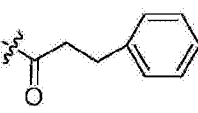
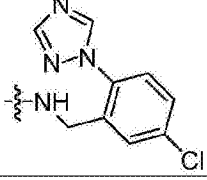
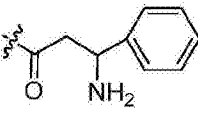
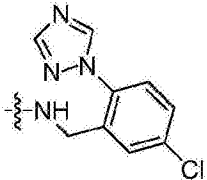
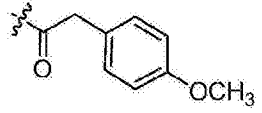
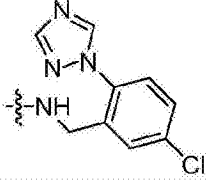
(I)

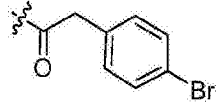
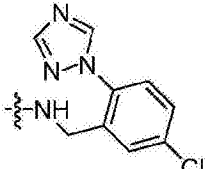
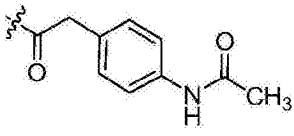
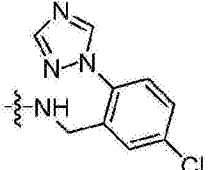
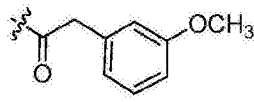
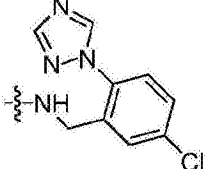
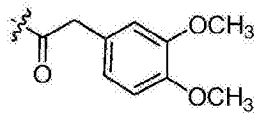
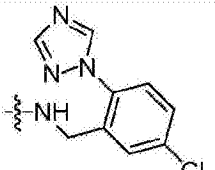
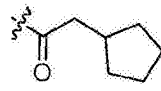
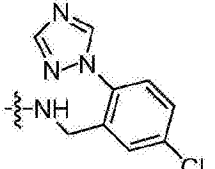
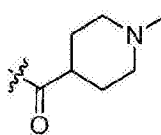
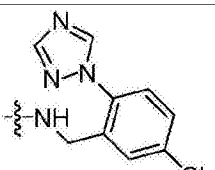
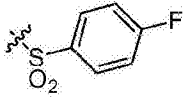
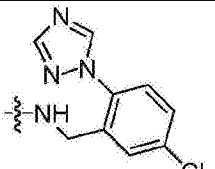
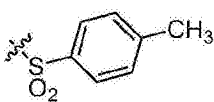
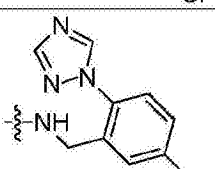
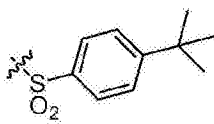
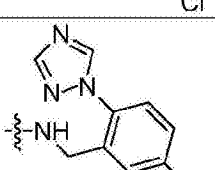
其为如下编号28~80所述的任一具体化合物,

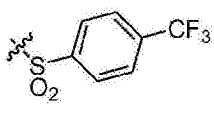
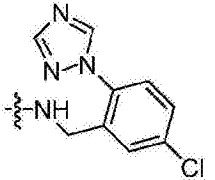
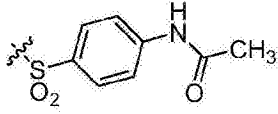
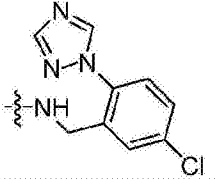
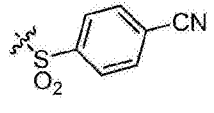
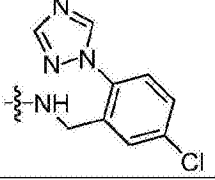
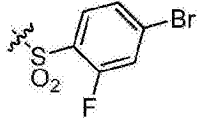
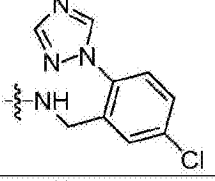
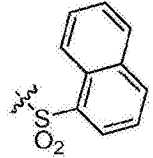
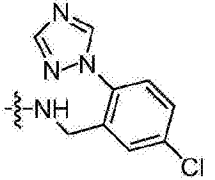
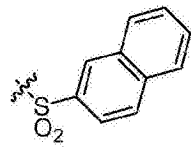
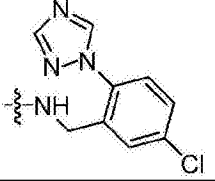
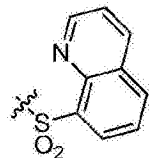
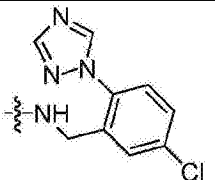
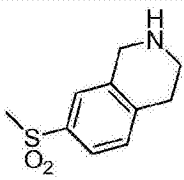
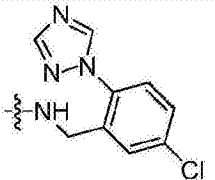
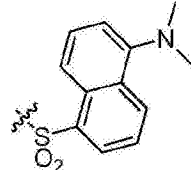
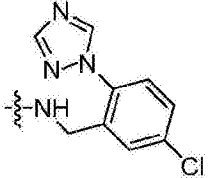
编号	A	B			
28	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
29	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
30	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
31	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
32	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		

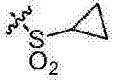
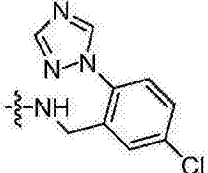
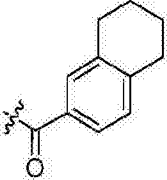
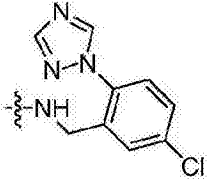
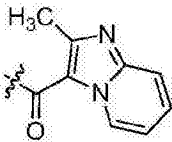
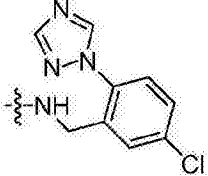
33	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
34	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
35	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
36	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
37	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
38	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
39	苯磺酰基	H	L-脯氨酸	L-脯氨酸	
40	甲烷磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
41	乙烷磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

42	N,N-二甲氨基磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
43		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
44		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
45		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
46		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
47		CH <sub>3</sub>	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
48		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
49		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
50		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

51		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
52		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
53		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
54		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
55		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
56		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
57		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
58		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
59		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

60		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
61		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
62		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
63		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
64		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
65		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
66		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
67		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
68		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

69		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
70		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
71		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
72		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
73		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
74		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
75		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
76		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
77		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

78		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
79		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
80		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

2. 如权利要求1所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于:所述的药学上可接受的盐包括药学上可接受的无机酸盐或有机酸盐;所述的无机酸盐为硫酸盐、亚硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐或高氯酸盐;所述的有机酸盐为醋酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、庚酸盐、草酸盐、苯甲酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、顺丁烯二酸盐、羟基丁酸盐、枸橼酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、乳酸盐或扁桃酸盐。

3. 一种如权利要求1或2所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐在制备抑制凝血酶的试剂、或者在制备治疗和/或预防凝血酶介导的和/或与凝血酶有关的疾病的药物中的应用。

4. 一种如权利要求1或2所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐在制备调制或抑制类胰蛋白酶的丝氨酸蛋白酶的活性药物中的应用。

5. 如权利要求3所述的应用,其特征在于:所述的凝血酶介导的和/或与凝血酶有关的疾病包括:静脉血栓形成和肺栓塞、动脉血栓形成、血栓形成引起的中风和末梢动脉形成;动脉粥样硬化疾病;所述的抑制凝血酶的试剂为抗凝剂。

6. 如权利要求5所述的应用,其特征在于:所述的动脉血栓形成为心肌缺血、心肌梗塞或不稳定心绞痛;所述的动脉粥样硬化疾病为冠状动脉病、脑动脉病和末梢动脉病。

7. 如权利要求3所述的应用,其特征在于:所述的抑制凝血酶的试剂用于血液及血浆的离体保存。

8. 一种药物组合物,其特征在于:包含如权利要求1或2所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的添加剂。



## 一种酰胺类化合物、其药物组合物、制备方法及应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种酰胺类化合物、其药物组合物、制备方法及应用。

### 背景技术

[0002] 世界上心脑血管疾病的死亡率一直居于第二位,其中血栓栓塞是造成高比率心脑血管疾病发病和死亡的主要原因。随着人们生活方式的变化以及人口老龄化程度日益加剧,这类疾病的发病率呈现持续上升的趋势。这使得探索和研究有效防治此类疾病的药物显得尤为紧迫,无论在临床应用还是基础研究方面都具有重大意义。

[0003] 目前临床使用的传统抗凝药物如肝素、华法林和水蛭素等在疗效和安全性方面存在严重缺陷,使其应用受到很大限制。如肝素必须注射使用,且对血凝块中的凝血酶无作用,并可引起血小板减少症状;华法林由于没有明确的药物靶标,个体抗凝反应差异较大,影响因素多,需进行凝血功能监测。因此研究开发人工合成的具有口服活性的新抗凝药物十分重要。

[0004] 血液凝固是复杂的系列酶作用的结果,其中关键的一步是凝血酶原活化生成凝血酶。凝血酶是一种类胰蛋白酶的丝氨酸蛋白酶,主要作用是水解纤维蛋白原生成不溶性的纤维状凝合物。在血液凝固级联反应中起关键作用。在临床上已经证明直接凝血酶抑制剂(DTI)能阻断血栓的形成,并能克服传统抗凝药的应用局限性。很明显,对血栓行程的方便治疗控制、有效的选择性且具有口服生物药效的凝血酶抑制剂代表了一个具吸引力的目标。

[0005] 在过去三十多年里,以人工合成的凝血酶抑制剂作为抗凝血活性研究取得许多重大的进步,大量的高活性和高选择性的小分子凝血酶抑制剂被报导。如在US47030368中报道了D-Phe-Pro-Arg-H和Me-D-Phe-Pro-Arg-H三肽醛类凝血酶抑制剂。近来,在US4346078和W09311152中描述了D-Phe-Pro-胍丁胺及其衍生物作为凝血酶抑制剂。后来,又在W09429336和W09523609中报道了一种三肽型抑制剂,在P1位掺入4-脒基苄胺以代替胍丁胺等等。

[0006] Trigen公司在US2007185060公开了一类硼酸类抑制剂,其中flavagatransodium具有强效抑制凝血酶活性且选择性好,被开发为注射制剂。I期临床试验显示本品静脉滴注给药后吸收迅速,血药浓度快速增加,停止静脉滴注后,其血药浓度会迅速下降(Drugs Fut, 2007, 32, 310)。于2006年开展III期临床研究。

[0007] 在US4101653中,Okamoto等公开了以N-对甲苯磺酰基精氨酸甲酯(TAMA)为凝血酶底物,设计合成了系列精氨酸衍生物,发现阿加曲班(argatroban)具有很好的抑制凝血酶活性。经药理临床研究已于2001年FDA批准作为注射剂上市,阿加曲班是一种可逆竞争性凝血酶抑制剂,与凝血酶的活性部位结合而发挥作用,对凝血酶有高度选择性。临床用于治疗外周血栓病和急性脑卒中,也可用于肝素诱发的血小板减少和血栓综合征。

[0008] 同样,Stürzebecher等按TAMA的结构,设计合成系列苯甲脒类化合物,进一步结构改造发现NAPAP的抑制凝血酶活性比阿加曲班强一倍(J MedChem, 1994, 37, 3889)。将NAPAP

的苯甲脒改为哌啶甲脒的系列化合物也有较高的抑制凝血酶活性,其中Hoffmann-La Roche公司合成的napsagatran活性最强(Bioorg Med Chem Lett,1999,9,1957),对血纤维原蛋白酶也有作用,曾进行II期临床研究,但半衰期短,口服生物利用度差。

[0009] Astra公司在W09429336公开了一类苯甲脒类似物,其中美拉加群(melagatran)有强效抑制凝血酶活性,无明显出血问题可安全地用于深度静脉血栓(DVT),但口服生物利用度低,进一步合成其双前体药希美拉加群(ximelagatran),于2004年上市。是继华法林后的60多年里第一个口服的抗凝血药物,但上市后在临床中发现严重肝损伤,于2006年2月终止。

[0010] 另外,W09311152、W09715190、US5510369中报道了一类在P3位上带有独特的D-二苯基甘氨酸的凝血酶抑制剂。据报道这类化合物与相应的D-苯基甘氨酸类似物相比,抗凝血酶活性更高(J Med Chem,1997,40,830),其中的一些化合物具有较好的口服生物利用率(J Med Chem,1997,40,3687;J Med Chem,1997,40,3726;J Med Chem,1998,41,1011;J Med Chem,2003,46,3612)。

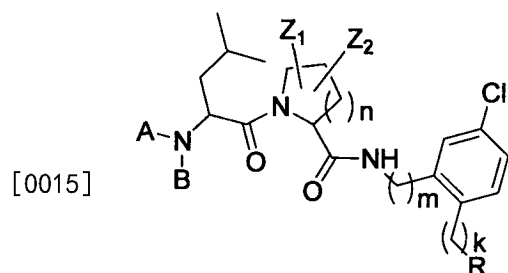
[0011] Boehringer ingelheim公司在W09837075中公开了系列苯甲脒类似肽衍生物,其中达比加群(dabigatran)强效抑制凝血酶,且与蛋白结合率低。合成其前药达比加群酯(dabigatran etexilate),可以口服(J Med Chem,2002,45,1757)。于2008年上市。

[0012] 已报道的化合物中只有少数具有适合的体内药动学和药效学性质。迄今为止,凝血酶抑制剂的研究仍然是目前药物化学领域中的热门研究课题之一。

## 发明内容

[0013] 本发明所要解决的技术问题在于,为了克服现有技术中的凝血酶抑制剂口服生物利用度低,副作用明显,个体差异性较大等缺陷,而提供一种酰胺类化合物、其药物组合物、制备方法及应用。本发明的酰胺类化合物具有优异的抑制凝血酶的活性,适用于制备多种药物制剂。

[0014] 本发明的目的之一在于,提供一种如式(I)所示的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

[0016] 其中,

[0017] A代表C<sub>1-6</sub>烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、5~6元芳杂环、-SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>1</sup>、-COR<sup>1</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-PO(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基-环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-芳基、-C<sub>1-6</sub>烷基-5~6元芳杂环、-C<sub>1-6</sub>烷基-SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-C<sub>1-6</sub>烷基-SO<sub>3</sub>R<sup>1</sup>、-C<sub>1-6</sub>烷基-COR<sup>1</sup>、-C<sub>1-6</sub>烷基-CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>或-C<sub>1-6</sub>烷基-PO(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>;

[0018] R<sup>1</sup>代表氢、C<sub>1-6</sub>烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-芳基、-C<sub>1-6</sub>烷基-5~6元芳杂环或-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>; R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立的代表氢、C<sub>1-6</sub>烷基、环烷基或杂环烷基;

[0019] B代表氢或C<sub>1-6</sub>烷基(优选氢);

[0020] Z<sub>1</sub>和Z<sub>2</sub>独立的代表氢、C<sub>1-6</sub>烷基、卤素、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷氧基、巯基、烷硫基、环烷基、杂环烷基、氰基、酯基、二氟甲基、三氟甲基或带上述基团的C<sub>1-6</sub>的烷基;

[0021] n代表0-2;

[0022] m代表0-2;

[0023] k代表0-3;

[0024] R代表R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>或  $\begin{matrix} R^4 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^5 \end{matrix}$ ; R<sup>4</sup>代表氢或-X-R<sup>6</sup>; R<sup>5</sup>代表氢、卤素、二氟甲基、三氟甲基或5~6

元芳杂环; X代表O、NH或S; R<sup>6</sup>代表氢、C<sub>1-6</sub>烷基或  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \\ | \\ Y_1 \end{matrix}$  R<sup>7</sup> q代表0-3; Y<sub>1</sub>代表O、NH或CH<sub>2</sub>; R<sup>7</sup>

代表氢、C<sub>1-6</sub>烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、5~6元芳杂环、-C<sub>1-6</sub>烷基-环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-芳基或-C<sub>1-6</sub>烷基-5~6元芳杂环。

[0025] 较佳的, 如式(I)所示的酰胺类化合物中,

[0026] A代表C<sub>1-6</sub>烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、5~6元芳杂环、-SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-COR<sup>1</sup>、-C<sub>1-6</sub>烷基-环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-芳基、-C<sub>1-6</sub>烷基-5~6元芳杂环、-C<sub>1-6</sub>烷基-SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-C<sub>1-6</sub>烷基-COR<sup>1</sup>或-C<sub>1-6</sub>烷基-CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>;

[0027] B代表氢;

[0028] Z<sub>1</sub>和Z<sub>2</sub>独立的代表氢、卤素、羟基、氨基或带上述基团的C<sub>1-6</sub>的烷基;

[0029] n代表0-2;

[0030] m代表0-2;

[0031] k代表0-3;

[0032] R代表R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>或  $\begin{matrix} R^4 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^5 \end{matrix}$ ; R<sup>4</sup>代表氢或-X-R<sup>6</sup>; R<sup>5</sup>代表氢、卤素、二氟甲基、三氟甲基或5~6

元芳杂环; X代表O; R<sup>6</sup>代表氢、C<sub>1-6</sub>烷基或  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \\ | \\ Y_1 \end{matrix}$  R<sup>7</sup> q代表0-3; Y<sub>1</sub>代表O或NH; R<sup>7</sup>代表氢、C<sub>1-6</sub>

烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、5~6元芳杂环、-C<sub>1-6</sub>烷基-环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-芳基或-C<sub>1-6</sub>烷基-5~6元芳杂环。

[0033] 在上述较佳的如式(I)所示的酰胺类化合物中优选,

[0034] A代表C<sub>1-6</sub>烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、5~6元芳杂环、-SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-COR<sup>1</sup>、-C<sub>1-6</sub>烷基-环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-芳基、-C<sub>1-6</sub>烷基-5~6元芳杂环、-C<sub>1-6</sub>烷基-SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-C<sub>1-6</sub>烷基-COR<sup>1</sup>或-C<sub>1-6</sub>烷基-CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>;

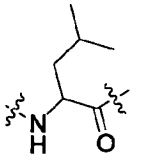
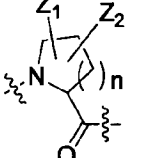
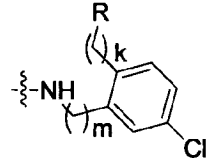
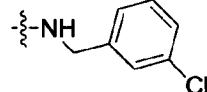
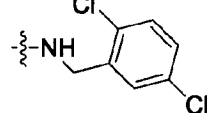
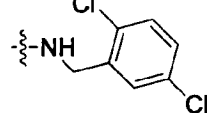
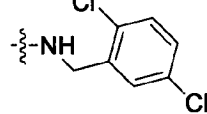
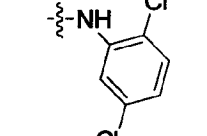
[0035] R<sup>1</sup>代表氢、C<sub>1-6</sub>烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、5~6元芳杂环、-C<sub>1-6</sub>烷基-环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-杂环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-芳基、-C<sub>1-6</sub>烷基-5~6元芳杂环或-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>; R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立的代表氢、C<sub>1-6</sub>烷基、环烷基或杂环烷基;

[0036] B代表氢;

- [0037]  $Z_1$ 和 $Z_2$ 独立的代表氢、卤素、羟基、氨基或带上述基团的 $C_{1-6}$ 的烷基；
- [0038]  $n$ 代表0-2；
- [0039]  $m$ 代表0-2；
- [0040]  $k$ 代表0-3；
- [0041]  $R$ 代表 $R^5$ ； $R^5$ 代表卤素、二氟甲基、三氟甲基或5~6元芳杂环。
- [0042] 在上述优选的如式(I)所示的酰胺类化合物中进一步优选，
- [0043]  $A$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、5~6元芳杂环、 $-SO_2R^1$ 、 $-COR^1$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基-环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-5~6元芳杂环、 $-C_{1-6}$ 烷基- $SO_2R^1$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $COR^1$ 或 $-C_{1-6}$ 烷基- $CO_2R^1$ ；
- [0044]  $R^1$ 代表氢、 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、5~6元芳杂环、 $-C_{1-6}$ 烷基-环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-5~6元芳杂环或 $-NR^2R^3$ ； $R^2$ 和 $R^3$ 独立的代表氢、 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基或杂环烷基；
- [0045]  $B$ 代表氢；
- [0046]  $Z_1$ 和 $Z_2$ 独立的代表氢、卤素、羟基、氨基或带上述基团的 $C_{1-6}$ 的烷基；
- [0047]  $n$ 代表0-2；
- [0048]  $m$ 代表0-2；
- [0049]  $k$ 代表0-3；
- [0050]  $R$ 代表 $R^5$ ； $R^5$ 代表5~6元芳杂环。
- [0051] 本发明中，所述的如式(I)所示的酰胺类化合物中，
- [0052] 当 $A$ 为 $-SO_2R^1$ 时，优选卤代芳基- $SO_2-$ 、 $C_{1-4}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-4}$ 烷基取代的氨基磺酰基、芳基磺酰基、 $C_{1-4}$ 烷基苯基- $SO_2-$ 、卤代 $C_{1-3}$ 烷基苯基- $SO_2-$ 、 $C_{2-4}$ 酰胺基苯基- $SO_2-$ 、氰基苯基- $SO_2-$ 、萘磺酰基、喹啉磺酰基、烷基氨基取代的萘磺酰基、 $-SO_2-C_{3-6}$ 环烷基，更优选甲烷磺酰基、乙烷磺酰基、 $N,N$ -二甲氨基磺酰基、苯磺酰基、 $p-F-Ph-SO_2-$ 、 $p-CH_3-Ph-SO_2-$ 、 $p-C(CH_3)_3-Ph-SO_2-$ 、 $p-CF_3-Ph-SO_2-$ 、 $p-CH_3CONH-Ph-SO_2-$ 、 $p-CN-Ph-SO_2-$ 、4-溴-2-氟-苯磺酰基、1-萘磺酰基、2-萘磺酰基、8-喹啉磺酰基、1,2,3,4-四氢-7-喹啉磺酰基、5- $N,N$ -二甲基-1-萘磺酰基、环丙烷磺酰基；
- [0053] 当 $A$ 为 $-COR^1$ 时，优选 $C_{2-6}$ 烷基酰基、卤代 $C_{2-6}$ 烷基酰基、 $Ph(CH_2)_{0-3}CO-$ 、取代基取代的 $Ph(CH_2)_{0-3}CO-$ 、 $C_{1-3}$ 烷氧基取代的苯基乙酰基、卤素取代的苯基乙酰基、 $C_{2-6}$ 酰胺基取代的苯基乙酰基、 $C_{3-6}$ 环烷基乙酰基、 $N-C_{1-6}$ 烷基取代的哌啶甲酰基、氢化萘基甲酰基、取代基取代的稠环杂芳基甲酰基，更优选 $-COCH_3$ 、 $-COCHF_2$ 、 $-COPh$ 、 $-COCH_2Ph$ 、 $-CO(CH_2)_2Ph$ 、 $-COCH_2CH(NH_2)Ph$ 、 $p-OCH_3-Ph-CH_2CO-$ 、 $p-Br-Ph-CH_2CO-$ 、 $p-CH_3CONH-Ph-CH_2CO-$ 、 $m-OCH_3-Ph-CH_2CO-$ 、3,4-二甲氧基苯基乙酰基、环戊基乙酰基、 $N$ -甲基-哌啶-4-甲酰基、1,2,3,4-四氢-7-萘甲酰基、2-甲基-咪唑[1,2- $\alpha$ ]并吡啶-3-甲酰基；
- [0054] 当 $A$ 为 $-C_{1-6}$ 烷基-环烷基时，优选 $-C_{1-3}$ 烷基- $C_{3-6}$ 环烷基，更优选 $-C_1$ -环己基；
- [0055] 当 $A$ 为 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基时，优选取代基取代的苯基- $C_1$ 烷基-，更优选苯基- $C_1$ 烷基-；
- [0056] 当 $A$ 为 $-C_{1-6}$ 烷基-5~6元芳杂环时，优选取代基取代的5~6元芳杂环- $C_{1-3}$ 烷基-，更优选 $-C_1$ 烷基-2-吡啶基、 $-C_1$ 烷基-5-甲基-2-噻吩基；
- [0057] 当 $A$ 为 $-C_{1-6}$ 烷基- $SO_2R^1$ 时，优选 $-C_{1-3}$ 烷基- $SO_2R^1$ ；
- [0058] 当 $A$ 为 $-C_{1-6}$ 烷基- $COR^1$ 时，优选 $-C_{1-3}$ 烷基- $COR^1$ ，更优选 $-C_1$ 烷基- $CONH_2$ ；

- [0059] 当A为-C<sub>1~6</sub>烷基-CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>时,优选-C<sub>1</sub>烷基-CO<sub>2</sub>H、-C<sub>1</sub>烷基-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>烷基-CO<sub>2</sub>H、-C<sub>2</sub>烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>。
- [0060] 当R<sup>1</sup>为C<sub>1~6</sub>烷基时,优选C<sub>1~4</sub>烷基、卤代C<sub>1~4</sub>烷基;
- [0061] 当R<sup>1</sup>为环烷基时,优选C<sub>3~6</sub>环烷基;
- [0062] 当R<sup>1</sup>为芳基时,优选苯基、卤代苯基、C<sub>1~4</sub>烷基取代的苯基、三氟甲基取代的苯基、氰基取代的苯基、C<sub>2~6</sub>酰胺基取代的苯基、萘基、氢化萘基、喹啉基、氢化喹啉基、取代基取代的哌啶基、取代基取代的稠杂环芳基,更优选苯基、p-F-Ph-、p-CH<sub>3</sub>-Ph-、p-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-Ph-、p-CF<sub>3</sub>-Ph-、p-CN-Ph-、p-CH<sub>3</sub>CONH-Ph-、4-溴-2-氟-苯基、1-萘基、2-萘基、8-喹啉基、1,2,3,4-四氢-7-喹啉基、5-N,N-二甲基-1-萘基、N-甲基-4-哌啶基、1,2,3,4-四氢-7-萘基、2-甲基咪唑[1,2- $\alpha$ ]并吡啶-3-基)、5~6元芳杂环、-C<sub>1~6</sub>烷基-环烷基(优选-C<sub>1~3</sub>烷基-C<sub>3~6</sub>环烷基,最优选-C<sub>1</sub>烷基-环戊基);
- [0063] 当R<sup>1</sup>为-C<sub>1~6</sub>烷基-芳基时,优选-C<sub>1~4</sub>烷基苯基、-氨基取代的C<sub>1~4</sub>烷基苯基、C<sub>1~4</sub>烷氧基取代的苯基-C<sub>1~4</sub>烷基-、卤代苯基-C<sub>1~3</sub>烷基-、C<sub>2~6</sub>酰胺基苯基-C<sub>1~3</sub>烷基-,更优选-C<sub>1</sub>烷基-苯基、-C<sub>2</sub>烷基-苯基、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)Ph-、p-OCH<sub>3</sub>-Ph-CH<sub>2</sub>-、p-Br-Ph-CH<sub>2</sub>-、p-CH<sub>3</sub>CONH-Ph-CH<sub>2</sub>-、m-OCH<sub>3</sub>-Ph-CH<sub>2</sub>-、3,4-二甲氧基苯基甲基。
- [0064] 当Z<sub>1</sub>和Z<sub>2</sub>为C<sub>1~6</sub>烷基,优选C<sub>1~3</sub>烷基;
- [0065] 当Z<sub>1</sub>和Z<sub>2</sub>为卤素,优选氟。
- [0066] 当R<sup>5</sup>为卤素时,优选氯;
- [0067] 当R<sup>5</sup>为5~6元芳杂环时,优选5~6元氮杂芳环或5~6元氮硫杂芳环,更优选4-噻重氨基、1-吡唑基、2-咪唑基、1-三氮唑基、1-四氮唑基、1-甲基-5-四氮唑基、2-吡嗪基。
- [0068] 当R<sup>6</sup>为C<sub>1~6</sub>烷基时,优选C<sub>1~3</sub>烷基、卤代C<sub>1~3</sub>烷基,更优选甲基、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。
- [0069] 当R<sup>7</sup>为C<sub>1~6</sub>烷基时,优选C<sub>1~3</sub>烷基;
- [0070] 当R<sup>7</sup>为环烷基时,优选C<sub>3~6</sub>环烷基;
- [0071] 当R<sup>7</sup>为杂环烷基时,优选氮杂环烷基,更优选哌啶-3-基;
- [0072] 当R<sup>7</sup>为-C<sub>1~6</sub>烷基-环烷基时,优选-C<sub>1~3</sub>烷基-C<sub>3~6</sub>环烷基,更优选-C<sub>1</sub>烷基-环己基;
- [0073] 当R<sup>7</sup>为-C<sub>1~6</sub>烷基-芳基时,优选-C<sub>1</sub>烷基-苯基。
- [0074] 更佳的,所述的如(I)所示的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐为如下编号1~81所述的任一具体化合物,

[0075]

编号	A	B			
1	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
2	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
3	苯磺酰基	H	D, L-亮氨酸	L-脯氨酸	
4	苯磺酰基	H	L-亮氨酸	L-脯氨酸	
5	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

[0076]

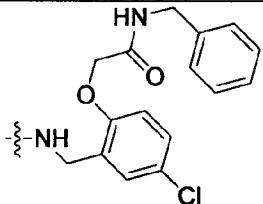
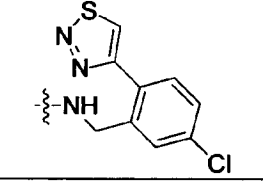
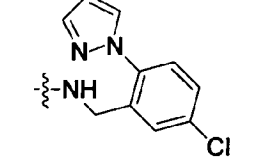
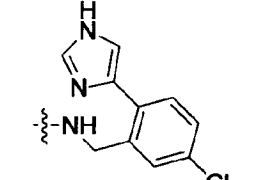
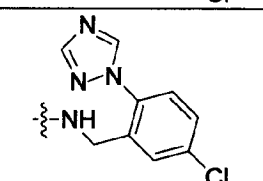
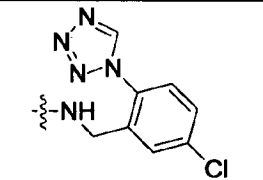
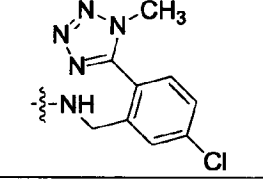
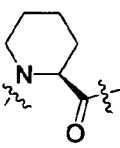
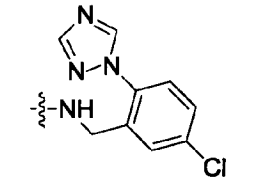
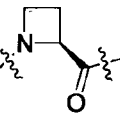
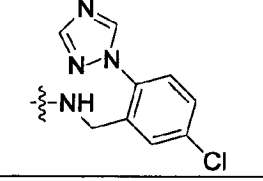
6	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
7	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
8	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
9	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
10	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
11	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
12	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
13	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
14	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
15	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

[0077]

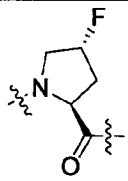
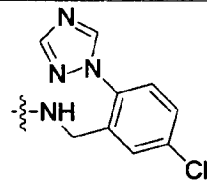
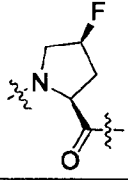
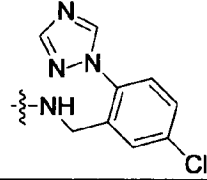
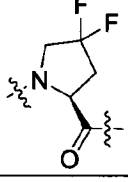
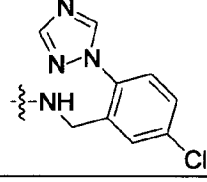
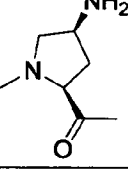
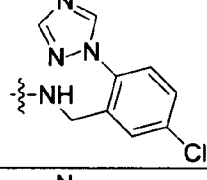
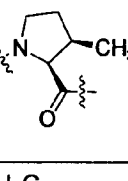
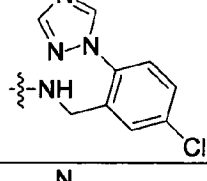
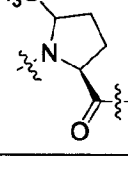
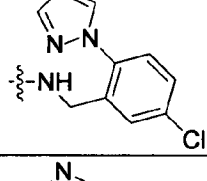
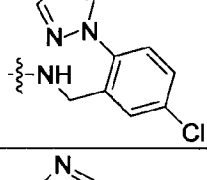
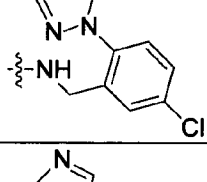
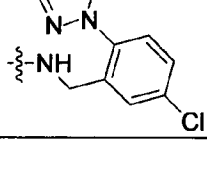
16	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
17	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
18	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
19	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
20	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
21	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
22	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
23	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	



[0078]

24	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
25	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
26	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
27	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
28	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
29	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
30	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
31	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
32	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		

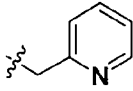
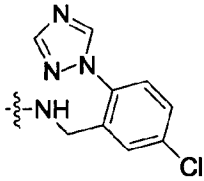
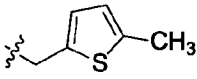
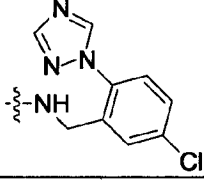
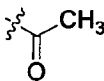
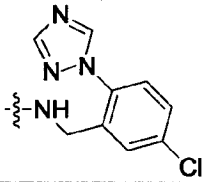
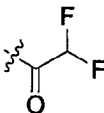
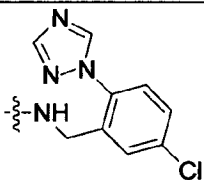
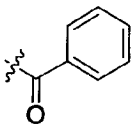
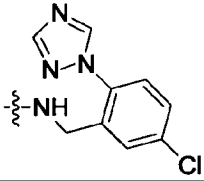
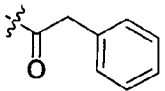
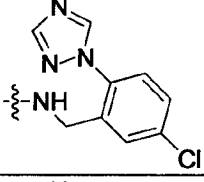
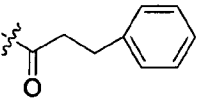
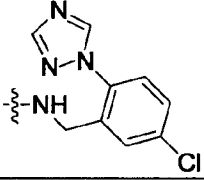
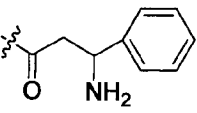
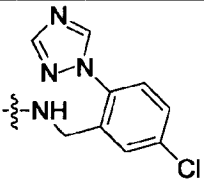
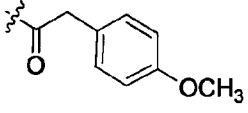
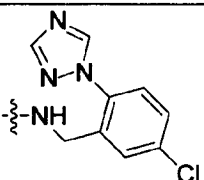
[0079]

33	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
34	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
35	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
36	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
37	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
38	苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
39	苄磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
40	甲烷磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
41	乙烷磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

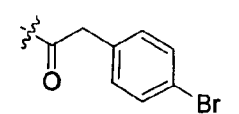
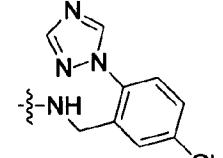
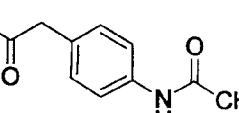
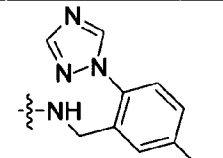
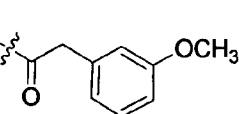
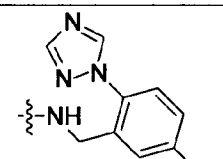
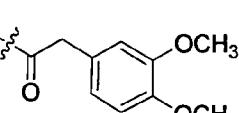
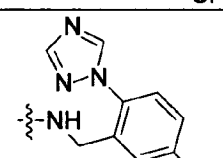
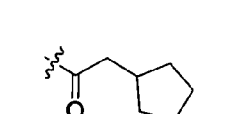
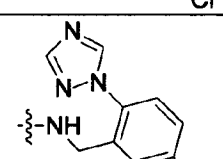
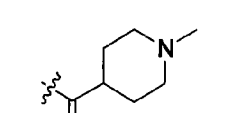
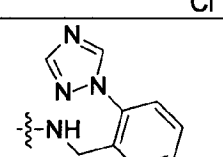
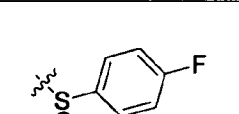
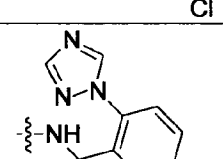
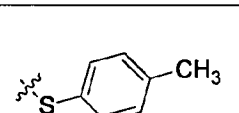
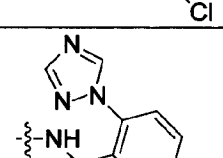
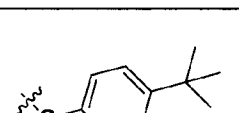
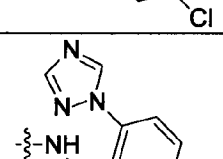
[0080]

42	N,N-二甲氨基磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
43		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
44		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
45		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
46		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
47		CH <sub>3</sub>	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
48		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
49		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
50		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

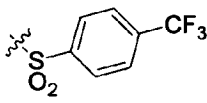
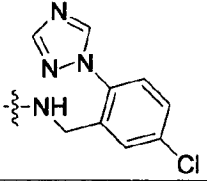
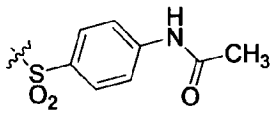
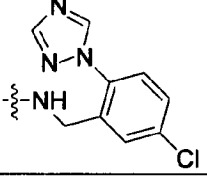
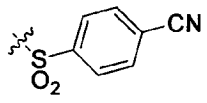
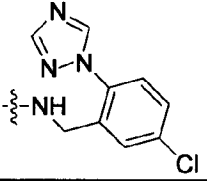
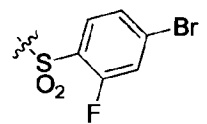
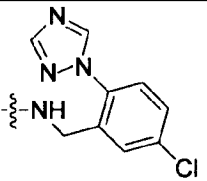
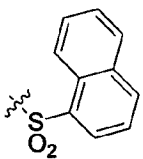
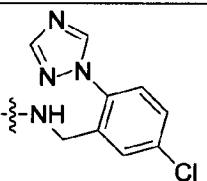
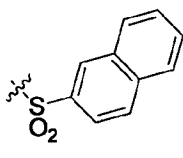
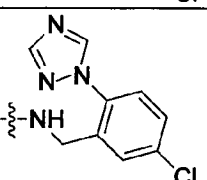
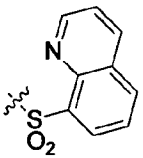
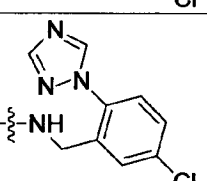
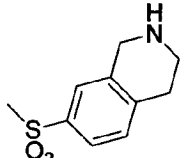
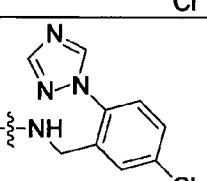
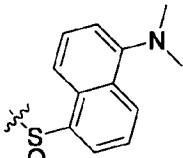
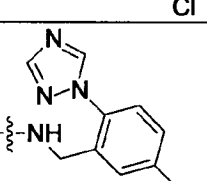
[0081]

51		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
52		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
53		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
54		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
55		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
56		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
57		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
58		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
59		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

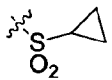
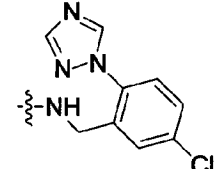
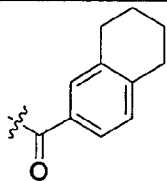
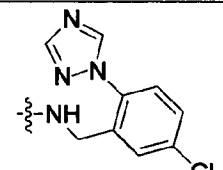
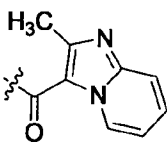
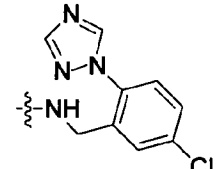
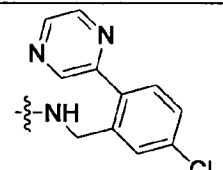
[0082]

60		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
61		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
62		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
63		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
64		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
65		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
66		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
67		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
68		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

[0083]

69		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
70		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
71		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
72		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
73		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
74		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
75		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
76		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
77		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

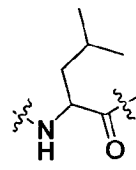
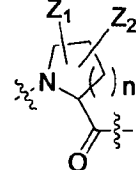
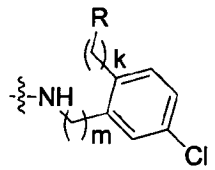
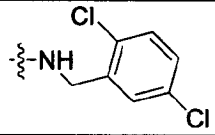
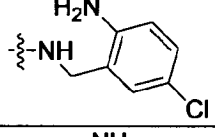
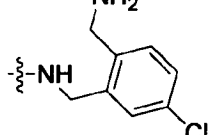
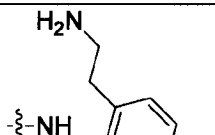
[0084]

78		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
79		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
80		H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
81	苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

[0085] 上述表格中,化合物的编号对应于相应的实施例的编号,例如,化合物编号1对应于实施例1中的制备方法及其参数。

[0086] 在上述更佳的如式(I)所示的酰胺类化合物中优选,

[0087]

A	B			
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

[0088]

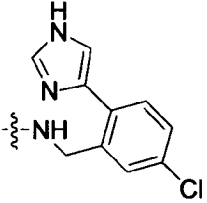
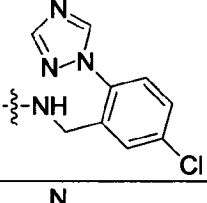
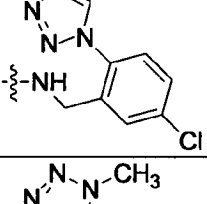
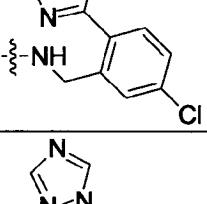
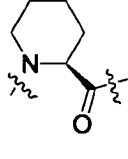
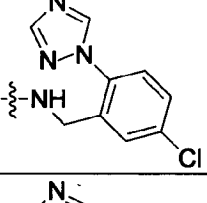
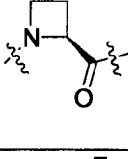
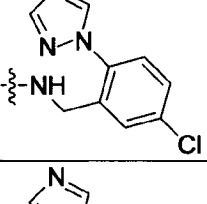
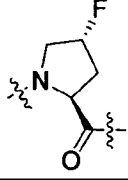
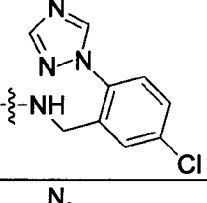
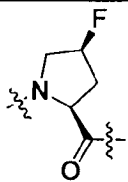
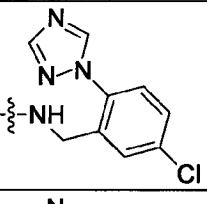
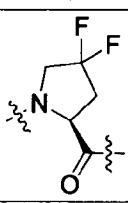
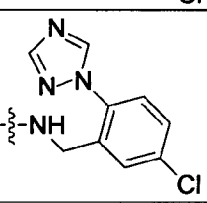
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	



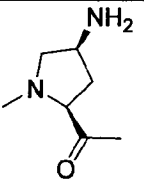
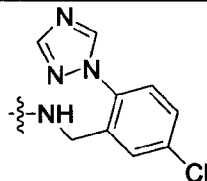
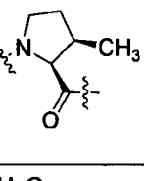
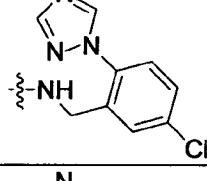
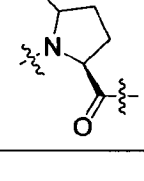
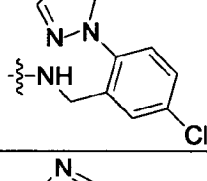
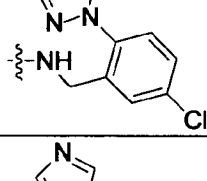
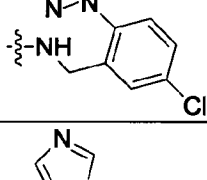
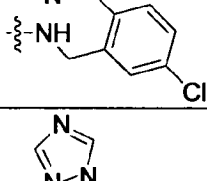
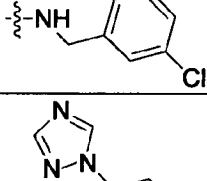
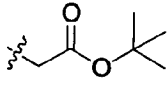
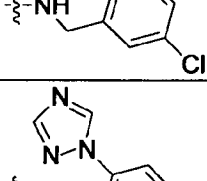
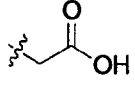
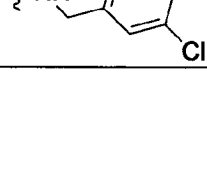
[0089]

苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

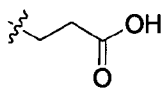
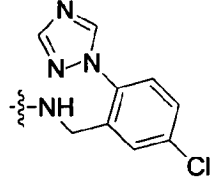
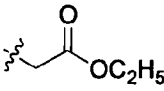
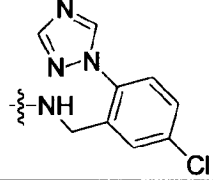
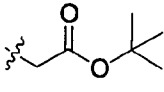
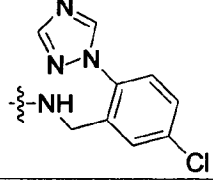
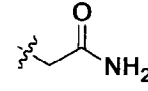
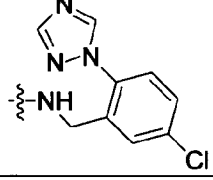
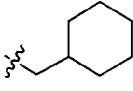
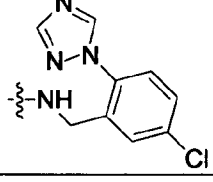
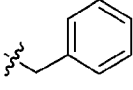
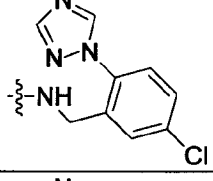
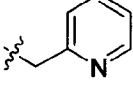
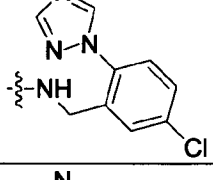
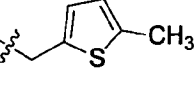
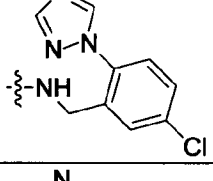
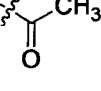
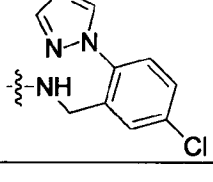
[0090]

苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
苯磺酰基	H	D-亮氨酸		

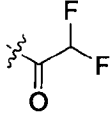
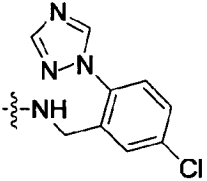
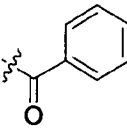
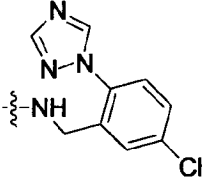
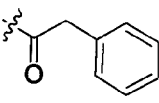
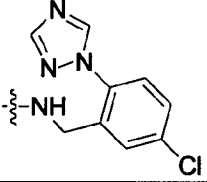
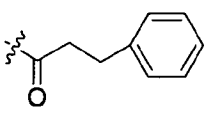
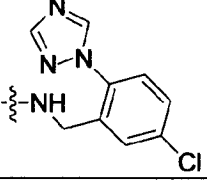
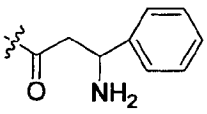
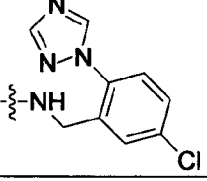
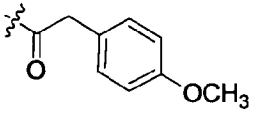
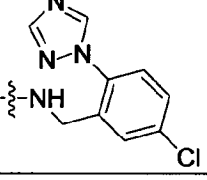
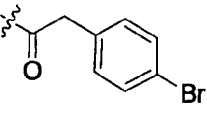
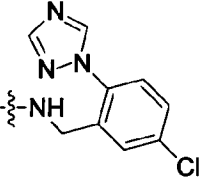
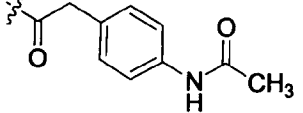
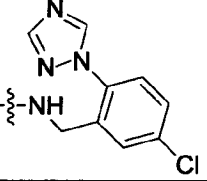
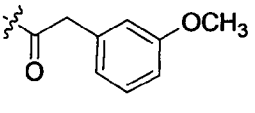
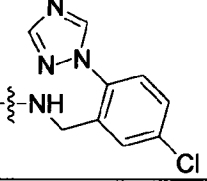
[0091]

苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
苯磺酰基	H	D-亮氨酸		
苄磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
甲烷磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
乙烷磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
N,N-二甲氨基磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

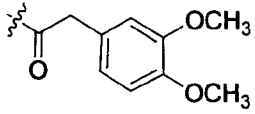
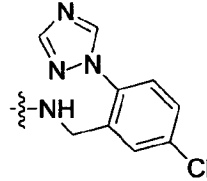
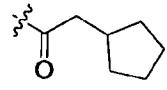
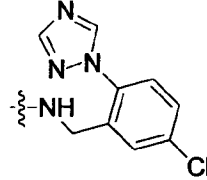
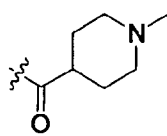
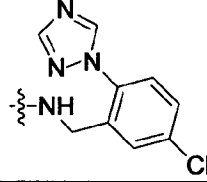
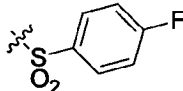
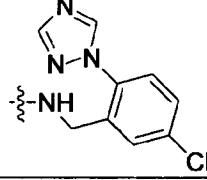
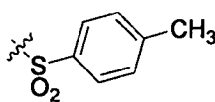
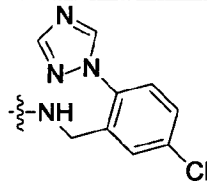
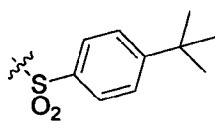
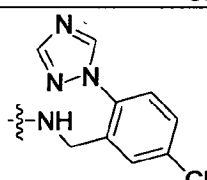
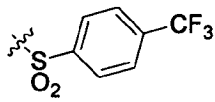
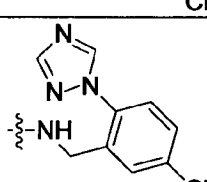
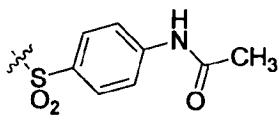
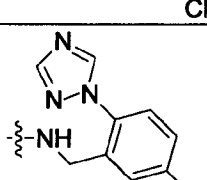
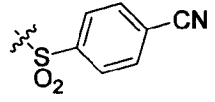
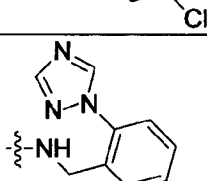
[0092]

	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	CH <sub>3</sub>	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

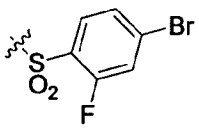
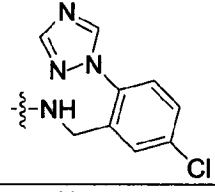
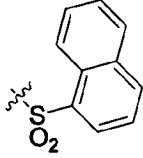
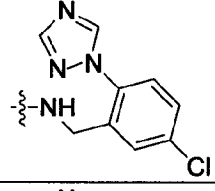
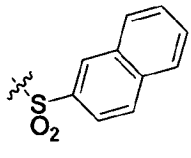
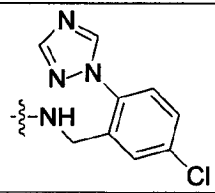
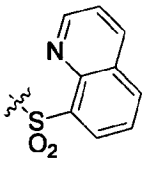
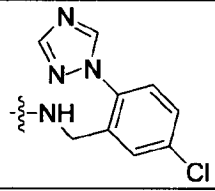
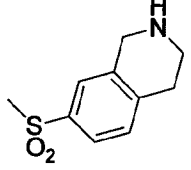
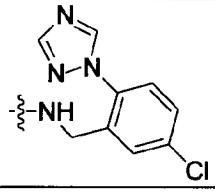
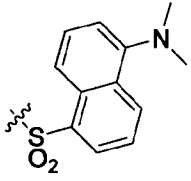
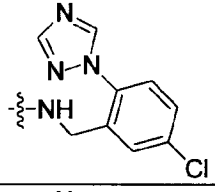
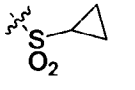
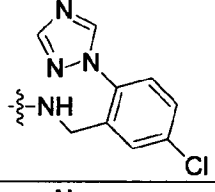
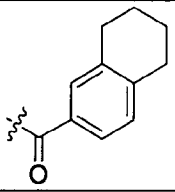
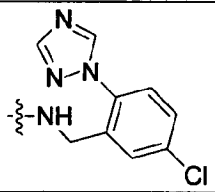
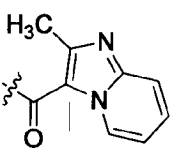
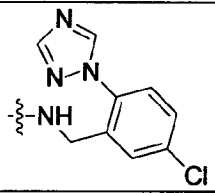
[0093]

	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	


[0094]

	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

[0095]

	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	

[0096]


苯磺酰基	H	D-亮氨酸	L-脯氨酸	
------	---	-------	-------	-------------------------------------------------------------------------------------

[0097] 上述表格中,每行的基团组合后形成本发明具体的式(I)化合物,该些化合物即为上述更佳的范围中优选的式(I)化合物。

[0098] 本发明中,如式(I)所示的酰胺类化合物药学上可接受的盐可包括药学上可接受的无机酸盐或有机酸盐。所述的无机酸盐优选硫酸盐、亚硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐或高氯酸盐。所述的有机酸盐优选醋酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、庚酸盐、草酸盐、苯甲酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、顺丁烯二酸盐、羟基丁酸盐、枸橼酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、乳酸盐或扁桃酸盐。

[0099] 本发明中,如式(I)所示的酰胺类化合物中具有一个或多个手性碳原子,因此其也可以外消旋物、非对映体混合物和纯对映体存在,所有这些异构体均属本发明范围之内。

[0100] 本发明中,使用以下定义:

[0101] 按照本技术领域的惯例,这里在结构式中使用 , 用于描绘基团部分或取代基与核心或主链结构连接点处的键。

[0102] “C<sub>1-6</sub>烷基”是指1~6个饱和和/或不饱和碳原子和氢原子组成的直链或支链一价残基,例如甲基(Me)、乙基(Et)、丙基、异丙基、丁基(Bu)、异丁基、叔丁基(t-Bu)、乙烯基、戊烯基、丙烯基、丁烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等等,其可以是未取代的或被一个或多个相同或不同的选自如下定义的取代基所取代。

[0103] “环烷基”是指非芳族的含有3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13或14个碳原子的一价单环、双环或三环残基,每种都可以是饱和或不饱和的,并且可以是未取代的或被一个或多个相同或不同的选自如下定义的取代基所取代。

[0104] “杂环烷基”是指非芳族的含有3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13或14个碳原子的一价单环、双环或三环残基,其包括1,2,3,4,5或6个选自氮、氧和硫的相同或不不同的杂原子。每种都可以是饱和或不饱和的,并且可以是未取代的或被一个或多个相同或不同的选自如下定义的取代基所取代。

[0105] “芳基”是指苯基和萘基。可以是未取代的或被一个或多个相同或不同的选自如下定义的取代基所取代,并且可以与一个环烷基、杂环烷基或5-6元芳杂环稠合,所说的环烷基、杂环烷基或5-6元芳杂环本身可以是未取代的或被一个或多个相同或不同的选自如下定义的取代基所取代。

[0106] 5-6元芳杂环是指环中除碳原子以外还含有其他原子的五元或六元芳香杂环化合物,其含有1,2,3或4个选自氮、氧和硫的相同或不不同的杂原子。可以是未取代的或被一个或多个相同或不同的选自如下定义的取代基所取代,并且可以与一个环烷基、杂环烷基、芳基或5-6元芳杂环稠合,所说的环烷基、杂环烷基、芳基或5-6元芳杂环本身可以是未取代的或被一个或多个相同或不同的选自如下定义的取代基所取代。



[0107] “取代基”为卤素、羧基、酯基、 $C_{1-6}$ 烷基、烷氧基、酰基、酰氨基、磺酰基、巯基、烷硫基、环烷基、杂环烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、氰基、二氟甲基、三氟甲基或带上述基团的 $C_{1-4}$ 的烷基。

[0108] 本发明的目的之二在于,提供如式(I)所示的酰胺类化合物的制备方法,为下述任一方法:

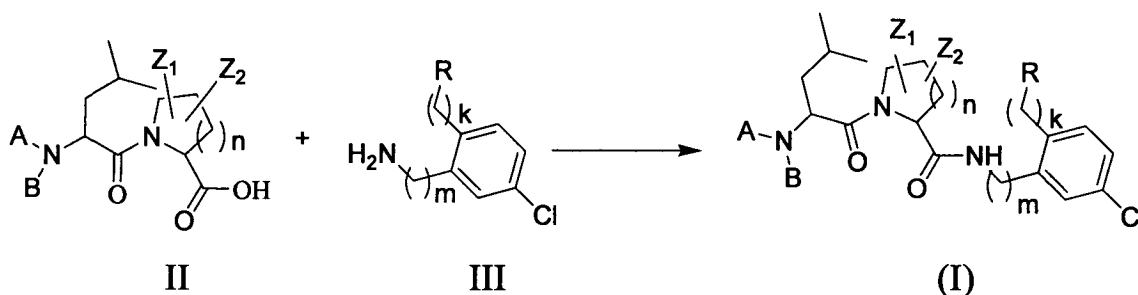
[0109] 方法一、惰性气体下,无水溶剂中,在缩合试剂的作用下,将化合物II与化合物III

进行偶合反应即可;其中,R为 $R^4$ 、 $R^5$ 或 $\begin{matrix} R^4 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^5 \end{matrix}$ ;  $R^4$ 代表氢或 $-X-R^6$ ;  $R^5$ 代表氢、卤素、二氟甲基、三

氟甲基或5~6元芳杂环;X代表O或S;  $R^6$ 代表氢、 $C_{1-6}$ 烷基或 $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \\ | \\ Y_1-R^7 \end{matrix}$ ; q代表0-3;  $Y_1$ 代表O、

NH或 $CH_2$ ;  $R^7$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、5~6元芳杂环、 $-C_{1-6}$ 烷基-环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基或 $-C_{1-6}$ 烷基-5~6元芳杂环;A为 $-SO_2R^1$ 、 $-COR^1$ 或 $-CO_2R^1$ ;B为氢或 $C_{1-6}$ 烷基(优选氢); $Z_1$ 为氢、卤素、氨基、环烷基、杂环烷基、氰基、酯基、二氟甲基、三氟甲基或甲基; $Z_2$ 为氢或氟;k为0-2;m为0-2;n为0-2;

[0110]



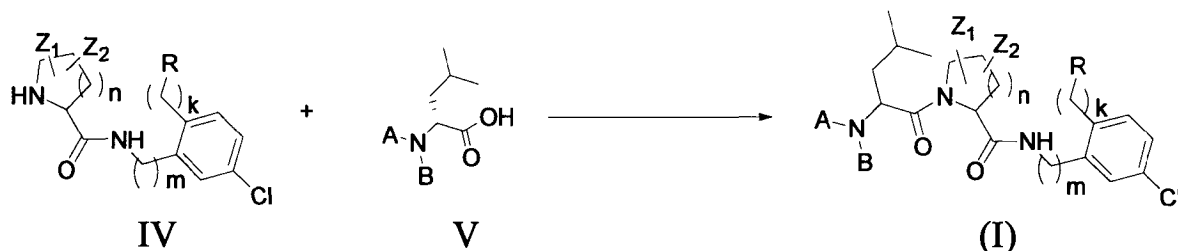
[0111] 方法二、惰性气体下,无水溶剂中,在缩合试剂的作用下,将化合物IV与化合物V进

行偶合反应即可;其中,R为 $R^4$ 、 $R^5$ 或 $\begin{matrix} R^4 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^5 \end{matrix}$ ;  $R^4$ 代表氢或 $-X-R^6$ ;  $R^5$ 代表氢、卤素、二氟甲基、三氟

甲基或5~6元芳杂环;X代表O或S;  $R^6$ 代表氢、 $C_{1-6}$ 烷基或 $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \\ | \\ Y_1-R^7 \end{matrix}$ ; q代表0-3;  $Y_1$ 代表O、NH

或 $CH_2$ ;  $R^7$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、5~6元芳杂环、 $-C_{1-6}$ 烷基-环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基或 $-C_{1-6}$ 烷基-5~6元芳杂环;A为 $-SO_2R^1$ 、 $-COR^1$ 或 $-CO_2R^1$ (优选 $-SO_2R^1$ );B为氢或 $C_{1-6}$ 烷基(优选氢); $Z_1$ 为氢、卤素、氨基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环烷基、氰基、酯基、二氟甲基、三氟甲基或甲基; $Z_2$ 为氢、卤素、烷氧基、烷硫基、酯基、二氟甲基、三氟甲基或甲基;k为0-2;m为0-2;n为0-2;

[0112]



[0113] 方法三、①按方法一的制备方法进行偶合反应；②将步骤①所得的化合物进行脱保护反应；其中，R为 $-X-R^6$ ；X代NH； $R^6$ 代表氢或 $C_{1-6}$ 烷基；A为 $-SO_2R^1$ 或 $-COR^1$ ；B为氢； $Z_1$ 为氢、卤素、氨基、羟基、巯基或甲基； $Z_2$ 为氢、卤素、羟基、巯基、酯基、二氟甲基、三氟甲基或甲基；k为0-2；m为0-2；n为0-2；

[0114] 方法四、①按方法一的制备方法进行偶合反应；②在缚酸剂的作用下，将步骤①得到的化合物与烷基化试剂进行烷基取代反应，即可；所述的步骤①得到的化合物为N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2-羟基-5-氯苯基)甲基酰胺；

[0115] 方法五、溶剂中，将D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺进行亲核取代反应即可；

[0116] 方法六、①按方法一的制备方法进行偶合反应；②将步骤①所得的化合物进行脱羧酸保护基反应；所述的步骤①所得的化合物为N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(0-乙氧羰基甲基)-5-氯苯基]甲基酰胺；

[0117] 方法七、①按方法五进行亲核取代反应；②将步骤①所得的化合物进行脱羧酸保护基反应；所述的步骤①所得的化合物为N-(叔丁氧羰基)甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺或N-(叔丁氧羰基)乙基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺；

[0118] 方法八、①按方法一的制备方法进行偶合反应；②将步骤①得到的化合物进行脱三苯甲基反应，得到N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1H-咪唑-4-基)-5-氯苯基]甲基酰胺三氟醋酸盐即可；

[0119] 方法九、①按方法一的制备方法进行偶合反应；②将步骤①所得的化合物进行叠氮还原反应；所述的步骤①所得的化合物为N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(S-4-叠氮基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺；

[0120] 方法十、溶剂中，将N-(叔丁氧羰基)甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺或D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺进行N烷基化反应即可；

[0121] 方法十一、①按方法一的制备方法进行偶合反应；②将步骤①所得的化合物进行除去氨基保护基反应；所述的步骤①所得的化合物为1,2,3,4-四氢-2-(三氟乙酰基)异喹啉-7-磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺。

[0122] 方法一中，所述的偶合反应采用标准肽偶合方法，其所用的反应条件和步骤均可参照标准肽偶合方法进行。本发明中，所述的标准肽偶合方法优选自叠氮化方法，混合酸酐方法，碳化二亚胺(二环己基碳化二亚胺DCC，二异丙基碳化二亚胺EDC)方法，活性酯方法，羰基二咪唑方法或磷试剂方法(如BOP-Cl)。所述的方法一中还可以加入1-羟基苯并三唑。所述的1-羟基苯并三唑的用量优选1~1.4当量。所述的偶合反应还可加入缚酸剂。所述的缚酸剂优选有机叔胺。所述的有机叔胺优选二异丙基乙胺、三乙胺、三甲胺、吡啶或N-甲基吗啡啉等，特别优选N-甲基吗啡啉(NMM)或二异丙基乙胺(DIEA)。所述的缚酸剂的用量优选为化合物II的1~1.3当量，更优选为化合物II的1当量。

[0123] 方法一中，所述的偶合反应中的无水溶剂可为本领域此类反应的常规溶剂，优选二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、乙腈、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷中的一种或多种。所述无水溶剂的量优选10~40ml/g化合物II，更优选20ml/g化合物II。

[0124] 方法一中,所述的偶合反应中所述的缩合试剂优选卡特试剂、EDCI和HOBt的混合物、CDI、HATU、HBTU、TBTU或PyBOP。所述的缩合试剂的摩尔用量优选为化合物II的1~2当量,更优选为化合物II的1.1当量。其中,所述的EDCI和HOBt的混合物中,EDCI和HOBt的摩尔比值优选1~2,更优选1.5。

[0125] 方法一中,所述的偶合反应中,化合物II与化合物III的摩尔比值优选1~2,更优选1.1。

[0126] 方法一中,所述的偶合反应中的反应温度优选0~30℃。

[0127] 方法一中,所述的偶合反应中的惰性气体优选氮气。

[0128] 方法一中,所述的偶合反应中的反应的进程可通过HPLC进行监测,一般以化合物II消失时作为反应的终点,优选反应2~24小时。

[0129] 方法一中,所述的偶合反应结束后还可包括后处理步骤以进一步纯化产物。所述的后处理步骤可为本领域常规的后处理步骤,如柱色谱和重结晶法纯化。

[0130] 方法二中,所述的偶合反应采用标准肽偶合方法,其所用的反应条件和步骤均可参照标准肽偶合方法进行。本发明中,所述的标准肽偶合方法优选自叠氮化方法,混合酸酐方法,碳化二亚胺(二环己基碳化二亚胺DCC,二异丙基碳化二亚胺EDC)方法,活性酯方法,羰基二咪唑方法或磷试剂方法(如BOP-Cl)。所述的方法二中还可以加入1-羟基苯并三唑。所述的1-羟基苯并三唑的用量优选1~1.4当量。所述的偶合反应还可加入缚酸剂。所述的缚酸剂优选有机叔胺。所述的有机叔胺优选二异丙基乙胺、三乙胺、三甲胺、吡啶或N-甲基吗啡啉等,特别优选N-甲基吗啡啉(NMM)或二异丙基乙胺(DIEA)。所述的缚酸剂的用量优选为化合物IV的1~1.3当量,更优选为化合物IV的1当量。

[0131] 方法二中,所述的偶合反应中的无水溶剂可为本领域此类反应的常规溶剂,优选二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、乙腈、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷中的一种或多种。所述无水溶剂的量优选10~80ml/g化合物IV,更优选20ml/g化合物IV。

[0132] 方法二中,所述的偶合反应中所述的缩合试剂优选卡特试剂、EDCI和HOBt的混合物、CDI、HATU、HBTU、TBTU或PyBOP。所述的缩合试剂的摩尔用量优选为化合物IV的1~2当量,更优选为化合物IV的1.1当量。其中,所述的EDCI和HOBt的混合物中,EDCI和HOBt的摩尔比值优选1~2,更优选1.5。

[0133] 方法二中,所述的偶合反应中的化合物IV与化合物V的摩尔比值优选1~2,更优选1.1。

[0134] 方法二中,所述的偶合反应中的反应温度优选0~30℃。

[0135] 方法二中,所述的偶合反应中的惰性气体优选氮气。

[0136] 方法二中,所述的偶合反应中的反应的进程可通过HPLC进行监测,一般以化合物IV消失时作为反应的终点,优选反应2~24小时。

[0137] 方法二中,所述的偶合反应结束后还可包括后处理步骤以进一步纯化产物。所述的后处理步骤可为本领域常规的后处理步骤,如柱色谱和重结晶法纯化。

[0138] 方法三中,所述的脱保护反应可为本领域常规的脱保护反应,优选包括下列步骤:将步骤①所得的化合物与溶剂混合,再与酸混合,进行反应即可。所述的酸优选无机酸。所述的无机酸优选盐酸。所述的酸中溶剂一般为醇类、醚类或乙酸乙酯。所述的醚类可为本领域常规的醚类,优选甲醚、乙醚或四氢呋喃。所述的盐酸的质量百分浓度优选15%。所述的

酸的用量优选方法三中步骤①所得的化合物的3-10当量。所述的脱保护反应中,所用的溶剂优选为有机溶剂。所述的有机溶剂优选乙酸乙酯或醇类。所述的醇类可为本领域常规的醇类溶剂,如甲醇、乙醇或丙醇等。所述的脱保护反应中,溶剂的用量一般为不影响反应的正常进行即可,优选步骤①所得的化合物的3-10当量。所述的脱保护反应的温度一般为10℃~40℃。所述的脱保护反应的进程可通过HPLC进行监测,一般以反应物消失时作为反应的终点。所述的脱保护反应结束后,还可包括后处理以进一步纯化产物,所述的后处理步骤优选包括:过滤,除去溶剂,依次加入乙醇、15% HCl和乙酸乙酯的混合溶液、乙醚,析出固体,过滤干燥即可。所述的后处理过程中,析出固体后还可降温过夜。所述的降温优选降温至-10℃~0℃。

[0139] 方法四中,所述的烷基取代反应可为本领域常规的烷基取代反应。所述的烷基化试剂可为本领域常规的烷基化试剂,优选烷基溴、烷基碘、烷基氯、烷基磺酸酯、烷基苯磺酸酯、烷基对甲苯磺酸酯、烷基甲磺酸酯或硫酸二甲酯,更优选烷基溴,烷基碘或烷基对甲苯磺酸酯。所述的烷基碘优选碘甲烷。所述的烷基溴优选1-溴-2,2,2-三氟乙烷。所述的烷基化试剂的用量优选为N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2-羟基-5-氯苯基)甲基酰胺的1~3当量,更优选1~1.5当量。方法四中,当使用的烷基化试剂为烷基碘时,所述的烷基取代反应一般需要在避光条件下进行。

[0140] 方法四中,所述的烷基取代反应中,使用的缚酸剂可以为无机碱或有机碱。所述的无机碱优选碱金属或碱土金属的氢氧化物、碱金属或碱土金属的氢化物、碱金属或碱土金属的碳酸盐、碱金属或碱土金属的碳酸氢盐,或碱金属或碱土金属的磷酸氢盐。所述的碱金属的氢氧化物优选氢氧化钠。所述的碱金属的氢化物优选氢化钠。所述的碱金属的碳酸盐优选碳酸铯。所述的碱金属的磷酸氢盐优选磷酸氢二钾。所述的有机碱优选哌啶或有机叔胺。所述的有机叔胺优选二异丙基乙胺、三乙胺、三甲胺、吡啶或N-甲基吗啡啉等,更优选二异丙基乙胺(DIEA)。所述的缚酸剂的用量优选为N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2-羟基-5-氯苯基)甲基酰胺的1~3当量,更优选1~1.5当量。

[0141] 方法四中,所述的烷基取代反应中采用的溶剂优选四氢呋喃、二氧六环、乙腈、丙酮和N,N-二甲基甲酰胺中的一种或多种。其中,所述的溶剂的用量优选为3~20ml/g反应物,更优选3~10ml/g反应物。

[0142] 方法四中,所述的烷基取代反应的温度优选30℃~80℃。

[0143] 方法四中,所述的烷基取代反应的进程可通过HPLC进行监测,一般以N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2-羟基-5-氯苯基)甲基酰胺消失时作为反应的终点。

[0144] 方法四中,所述的烷基取代反应结束后还可以包括后处理步骤,以进一步纯化产物,所述的后处理步骤优选包括:萃取,依次用质量分数为5% 硫代硫酸钠水溶液和饱和食盐水洗涤有机层,干燥有机层,过滤,滤液浓缩,经柱层析纯化。所述的柱层析的条件和步骤可参考本领域常规的柱层析的条件和步骤。

[0145] 方法五中,所述的亲核取代反应可为本领域常规的亲核取代反应。所述的亲核取代反应优选包括下列步骤:溶剂中,在缚酸剂的作用下,将D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺,与C<sub>1-6</sub>烷基溴或C<sub>2-6</sub>溴代烷基酸酯进行反应,即可。

[0146] 方法五中,所述的亲核取代反应中,所述的缚酸剂可以为无机碱或有机碱。所述的

无机碱优选碱金属或碱土金属的氢氧化物、碱金属或碱土金属的氢化物、碱金属或碱土金属的碳酸盐、碱金属或碱土金属的碳酸氢盐,或碱金属或碱土金属的磷酸氢盐。所述的碱金属的氢氧化物优选氢氧化钠。所述的碱金属的氢化物优选氢化钠。所述的碱金属的碳酸盐优选碳酸铯。所述的碱金属的磷酸氢盐优选磷酸氢二钾。所述的有机碱优选哌啶或有机叔胺。所述的有机叔胺优选二异丙基乙胺、三乙胺、三甲胺、吡啶或N-甲基吗啡啉等,更优选二异丙基乙胺(DIEA)。所述的缚酸剂的用量优选为D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的1~3当量,更优选1~1.5当量。

[0147] 方法五中,所述的溶剂优选N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈、四氢呋喃和二氯甲烷中的一种或多种。所述的溶剂的用量一般不影响反应的正常进行即可,优选为3~10ml/g反应物。所述的C<sub>1-6</sub>烷基溴优选溴代乙烷或溴代正丙烷。所述的C<sub>2-6</sub>溴代烷基酸酯优选溴乙酸叔丁酯或溴乙酸乙酯。所述的C<sub>1-6</sub>烷基溴或C<sub>2-6</sub>溴代烷基酸酯的用量优选为D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的1~3当量。所述的亲核取代反应的温度优选20℃~80℃,更优选40℃。所述的亲核取代反应的进程可通过HPLC进行监测,一般以D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺消失时作为反应的终点。所述的亲核取代反应结束后,还可以包括后处理步骤,以进一步纯化产物,所述的后处理步骤优选包括:浓缩反应体系,加入乙酸乙酯萃取,有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液,质量浓度为5%KHSO<sub>4</sub>水溶液、水和饱和食盐水洗涤,干燥,过滤,浓缩滤液,经柱层析纯化即可。所述的柱层析的条件和步骤可参照本领域柱层析的常规条件和步骤进行选择。

[0148] 方法六和方法七中,所述的脱羧酸保护基反应可参照《有机合成中的保护基团》,第三版,T.W.Green和Peter G.M.Wuts(1999),出版商:JohnWiley&Sons,Inc中的记载进行,一般可在碱或酸存在的条件下进行,或在催化剂存在的条件下用氢气进行还原。

[0149] 方法六和方法七中,当步骤①所得的化合物为N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(O-乙氧羰基甲基)-5-氯苯基]甲基酰胺时,所述的脱羧酸保护基反应可在碱存在的条件下进行。所述的碱包括有机碱或无机碱。所述的有机碱优选二异丙基乙胺或三乙胺。所述的无机碱优选碱金属或碱土金属的氢氧化物、碱金属或碱土金属的氢化物、碱金属或碱土金属的碳酸盐或碱金属或碱土金属的碳酸氢盐。所述的碱金属的氢氧化物优选氢氧化钠或氢氧化钾。所述的碱金属的氢化物优选氢化钠。所述的碱金属的碳酸盐优选碳酸钾。所述的碱金属的碳酸氢盐优选碳酸氢钠。所述的碱的用量优选为N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(O-乙氧羰基甲基)-5-氯苯基]甲基酰胺的3~10当量,更优选3~5当量。

[0150] 方法六和方法七中,当步骤①所得的化合物为N-(叔丁氧羰基)甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺或N-(叔丁氧羰基)乙基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺时,所述的脱羧基保护基反应在酸性条件下进行。所述的酸性条件,优选采用盐酸的乙酸乙酯溶液。所述的盐酸的乙酸乙酯溶液的质量百分浓度优选15%。所述的盐酸的用量优选为N-(叔丁氧羰基)甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺或N-(叔丁氧羰基)乙基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的3~10当量,更优选3~10当量。

[0151] 方法六和方法七中,当所述的脱羧酸保护基反应在催化剂存在的条件下用氢气进

行还原时,所述的催化剂可为钨、铂、镍等金属催化剂。所述的催化剂与反应物的质量比优选0.05~0.3,更优选0.1~0.2。

[0152] 方法六和方法七中,一般情况下,所述的脱羧酸保护基反应能在对反应无不利影响的溶剂存在下进行。所述的溶剂优选水、醇(如甲醇、乙醇等)、四氢呋喃、二氧六环和丙酮中的一种或多种。所述的溶剂的用量一般为不影响反应的正常进行即可,优选为3~20ml/g反应物。

[0153] 方法六和方法七中,所述的脱羧基保护基反应的温度优选0~30℃。所述的脱羧酸保护基反应的进程可通过HPLC进行监测,一般以反应物消失时作为反应的终点。所述的脱羧酸保护基反应结束后,还可以经过后处理过程,以进一步纯化反应产物。当在酸性条件下进行所述脱羧酸保护基反应时,所述的后处理步骤优选包括:过滤,浓缩即可。当在碱性条件下,进行脱羧酸保护基反应时,所述的后处理过程优选包括:浓缩反应体系,用异丙醚洗涤水层,冷却后调节pH至3,用乙酸乙酯萃取,依次用质量分数为5%硫酸氢钾水溶液、水和饱和食盐水溶液一次洗涤有机层,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩即可。

[0154] 方法八中,所述的脱三苯甲基反应可为本领域常规的脱三苯甲基反应。所述的脱三苯甲基反应的步骤优选包括:溶剂中,在烷基硅烷的作用下,将步骤①得到的化合物进行脱三苯甲基反应即可。所述的脱三苯甲基反应的溶剂优选三氟乙酸。所述的脱三苯甲基反应的溶剂的用量优选3~20ml/g反应物。所述的烷基硅烷优选三乙基硅烷。所述的三乙基硅烷的用量优选为方法八中步骤①得到的化合物的3~8当量。所述的脱三苯甲基反应的温度优选10℃~30℃。所述的脱三苯甲基反应的进程可通过HPLC进行监测,一般以反应物消失时作为反应的终点。所述的脱三苯甲基反应结束后还可包括后处理过程,以进一步纯化产物,所述的后处理过程优选为进行柱层析。所述的柱层析的条件和步骤可按照常规的柱层析的条件和步骤进行选择。

[0155] 方法九中,所述的叠氮还原反应可为本领域常规的叠氮还原反应。所述的叠氮还原反应优选包括下列步骤:将含有步骤①得到的化合物的无水有机溶剂的溶液,与三苯基膦和水混合,进行反应即可。所述的无水有机溶剂优选无水四氢呋喃。所述的无水有机溶剂的用量优选3~20ml/g反应物。所述的三苯基膦的用量优选为N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(S-4-叠氮基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的1~1.5当量。所述的水的用量优选为N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(S-4-叠氮基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的0.1~0.5当量。所述的叠氮还原反应的温度优选50℃~100℃,更优选60℃。所述的叠氮还原反应的进程可通过HPLC进行监测,一般以反应物消失时作为反应的终点。所述的叠氮还原反应结束后还可包括后处理过程,以进一步纯化产物,所述的后处理过程优选包括下列步骤:过滤,浓缩滤液,经柱层析纯化即可。所述的柱层析的条件和步骤均可参照常规的柱层析的条件和步骤进行选择。

[0156] 方法十中,所述的N烷基化反应可采用还原胺化方法或亲核取代方法。

[0157] 方法十中,所述的亲核取代方法优选包括下列步骤:溶剂中,在缚酸剂的作用下,将N-(叔丁氧羰基)甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺或D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺与烷基化试剂反应即可。所述的烷基化试剂优选烷基溴、烷基碘、烷基氯、烷基磺酸酯、烷基苯磺酸酯、烷基对甲苯磺酸酯、烷基甲磺酸酯或硫酸二甲酯,优选烷基溴、烷基碘或烷基对甲苯

磺酸酯。所述的烷基化试剂的用量优选为N-(叔丁氧羰基)甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺或D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的1~3当量,更优选1~2当量。所述的缚酸剂可以是无机碱或有机碱。所述的无机碱优选碱金属或碱土金属的氢氧化物、碱金属或碱土金属的氢化物、碱金属或碱土金属的碳酸盐、碱金属或碱土金属的碳酸氢盐,或碱金属或碱土金属的磷酸氢盐。所述的碱金属的氢氧化物优选氢氧化钠。所述的碱金属的氢化物优选氢化钠。所述的碱金属的碳酸盐优选碳酸铯。所述的碱金属的磷酸氢盐优选磷酸氢二钾。所述的有机碱优选哌啶或有机叔胺。所述的有机叔胺优选二异丙基乙胺、三乙胺、三甲胺、吡啶或N-甲基吗啡啉,更优选二异丙基乙胺。所述的缚酸剂的用量优选为N-(叔丁氧羰基)甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺或D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的1~3当量,更优选1~1.5当量。所述的亲核取代方法可采用的溶剂为四氢呋喃、二氧六环、乙腈、丙酮和N,N-二甲基甲酰胺中的一种或多种。所述溶剂的用量优选3~20ml/g反应物,更优选3~10ml/g反应物。所述的亲核取代方法的反应温度优选30~80℃。

[0158] 方法十中,当使用还原胺化方法时,优选包括下列步骤:溶剂中,在还原剂的作用下,将反应物与醛进行反应即可。所述的还原剂可为本领域常规的还原剂,优选三叔丁氧基锂、硼氢化钾、硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、雷尼镍或三乙基硼氢化锂,更优选硼氢化钾或三乙酰氧基硼氢化钠。所述的还原剂的用量优选为N-(叔丁氧羰基)甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺或D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的1~2当量,更优选1~1.5当量。所述的溶剂可为本领域中常用的溶剂,优选甲醇、乙醇、四氢呋喃、二氯乙烷和乙腈中的一种或多种。所述的溶剂的用量优选3~20ml/g反应物,更优选3~10ml/g反应物。所述的醛优选环己基甲醛、苯甲醛、2-吡啶甲醛或5-甲基-2-噻吩甲醛。所述的醛的用量优选为N-(叔丁氧羰基)甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺或D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的1~2当量,更优选1~1.3当量。所述的还原胺化方法的反应温度优选0~50℃。

[0159] 方法十中,所述的N烷基化反应的进程可通过HPLC进行监测,一般以反应物消失时作为反应的终点。所述的N烷基化反应结束后还可以包括后处理过程,以进一步纯化产物,所述的后处理过程优选包括:浓缩反应体系,经柱层析纯化即可。所述的柱层析的条件和步骤均可参照本领域常规的柱层析条件和步骤进行选择。

[0160] 方法十一中,所述的除去氨基保护基的反应可通过常规方法进行,可参见《有机合成中的保护基团》,第三版,T.W.Green和Peter G..M.Wuts(1999),出版商:John Wiley & Sons, Inc.所述的除去氨基保护基的方法优选在酸性条件或碱性条件下水解,或在催化剂存在的条件下,用氢气进行的氢解还原。所述的酸性条件,优选采用有机酸或无机酸。所述的有机酸优选三氟乙酸、苯磺酸或甲酸。所述的无机酸优选盐酸、硫酸或氢溴酸。其中,酸的用量优选为1,2,3,4-四氢-2-(三氟乙酰基)异喹啉-7-磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的3~10当量,更优选3~5当量。所述的碱性条件,优选采用有机碱或无机碱。所述的无机碱优选碱金属或碱土金属的氢氧化物、碱金属或碱土金属的氢化物、碱金属或碱土金属的碳酸盐或碱金属或碱土金属的碳酸氢盐。所述

的碱金属的氢氧化物优选氢氧化钠或氢氧化钾。所述的碱金属的氢化物优选氢化钠。所述的碱金属的碳酸盐优选碳酸钾。所述的碱金属的碳酸氢盐优选碳酸氢钠。所述的有机碱优选二异丙基乙胺、三乙胺或吡啶。其中,碱的用量优选为1,2,3,4-四氢-2-(三氟乙酰基)异喹啉-7-磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的1~3当量,更优选1~2当量。

[0161] 方法十一中,所述的催化剂优选钨、铂或镍催化剂。所述的催化剂的用量优选为1,2,3,4-四氢-2-(三氟乙酰基)异喹啉-7-磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的0.05~0.3当量,更优选0.1~0.2当量。所述的氢解反应可为本领域常规的氢解反应,其各反应条件和步骤均可按常规进行选择。

[0162] 方法十一中,一般情况下,该反应能在对反应无不利影响的溶剂存在下进行,优选二氯甲烷、醇(如甲醇、乙醇等)、四氢呋喃、二氧六环、丙酮、醋酸或乙酸乙酯。所述的除去氨基保护基的反应温度优选0~40℃。

[0163] 方法十一中,所述的除去氨基保护基的反应的进程可通过HPLC进行监测,一般以反应物消失时作为反应的终点。所述的除去氨基保护基反应结束后还可包括后处理过程,以进一步纯化产物,所述的后处理过程优选包括:除去溶剂,加入二氯甲烷萃取,依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和食盐水溶液洗涤有机层,干燥后过滤,浓缩后经柱层析纯化。所述的柱层析的条件和步骤可按照本领域常规的柱层析条件和步骤进行选择。

[0164] 本发明中,每个步骤的产物均可以通过本领域已知方法如柱色谱和重结晶法纯化。

[0165] 本发明的目的之三在于,提供一种如式(I)所示的化合物在制备抑制凝血酶的试剂,或者在制备治疗和/或预防凝血酶介导的和/或与凝血酶有关的疾病的药物中的应用。具体地说,本发明的如式(I)所示的化合物可用于制备抗凝剂。

[0166] 本发明的目的之四在于,提供一种如式(I)的所示的化合物在制备调制或抑制类胰蛋白酶的丝氨酸蛋白酶的活性药物中的应用。更具体的说,所述的调制或抑制类胰蛋白酶的丝氨酸蛋白酶的活性药物可用于治疗血栓形成和其他心血管疾病。

[0167] 所述的凝血酶介导的和/或与凝血酶有关的疾病包括但不限于:静脉血栓形成和肺栓塞、动脉血栓形成例如心肌缺血、心肌梗塞、不稳定心绞痛、血栓形成引起的中风和末梢动脉形成;动脉粥样硬化疾病如冠状动脉病、脑动脉病和末梢动脉病。

[0168] 本发明所述的如式(I)所示的化合物也可作为体外血液管路中的抗凝剂。

[0169] 另外,本发明所述的如式(I)所示的化合物可与血栓溶解剂一起用于制备预防和/或治疗心肌梗塞的药物。此外,本发明中,如式(I)所示的化合物还可用于制备防止显微外科手术之后重新形成血栓的药物。本发明中,如式(I)所示的化合物还可用于制备治疗血液透析和散播性血管内凝血的抗凝血药物。

[0170] 所述的抑制凝血酶的试剂可用于血液、血浆及其他血液产品的离体保存。

[0171] 本发明的化合物可经口或非肠道途径如静脉内输注、肌肉注射、或皮下注射给药。按照本发明给药的化合物获得治疗和预防效果的具体计量,取决于该病例的特定情况,包括给药的形式,给药速率和所治疗的病症。产生效用的典型口服日剂量在约0.01mg/kg和约1000mg/kg之间;典型的非肠道给药日剂量在约0.001mg/kg和约100mg/kg之间。给剂量的方式可以不同,如可以每日单一剂量,或者每日3~5次这样的多剂量也可能是合适的。需清楚



的是,可根据患者的年龄和体重以及所治疗疾病的严重程度,对给药剂量和给药方式做必要的常规调整。准确的给药剂量和途径应有主治医师决定。

[0172] 本发明目的之五在于,提供一种药物组合物,其包含式(I)所示的化合物和药学上可接受的添加剂。

[0173] 所述的药物组合物中还可包括药学上各种常用添加剂(如稀释剂和赋形剂等),以制成药物制剂。根据治疗目的,可将药物组合物制成各种类型的给药单位剂型,如片剂、丸剂、粉剂、液体、混悬剂、乳液、颗粒剂、硬胶囊、栓剂和针剂(溶液及悬浮液,一般为注射剂)等。

[0174] 为了使片剂形式的药物组合物成形,可使用本领域任何已知的并广泛使用的赋形剂。例如,载体,如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素和硅酸等;粘合剂,如水、乙醇、丙醇、普通糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液,羧甲基纤维素、紫胶、甲基纤维素和磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等;崩解剂,如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉和海带粉,碳酸氢钠、碳酸钙、聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘酯、淀粉和乳糖等;崩解抑制剂,如白糖、甘油三硬脂酸酯、椰子油和氢化油;吸附促进剂,如季胺碱和十二烷基硫酸钠等;润湿剂,如甘油、淀粉等;吸附剂,如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土和胶体硅酸等;以及润滑剂,如纯净的滑石,硬脂酸盐、硼酸粉和聚乙二醇等。如果需要的话,还可以用通常的涂渍材料使片剂作为糖衣片剂、涂明胶膜片剂、肠衣片剂、涂膜片剂、双层膜片剂及多层片剂。

[0175] 为了使丸剂形式的药物组合物成形,可使用本领域任何已知的并广泛使用的赋性剂,例如,载体,如乳糖,淀粉,椰子油,硬化植物油,高岭土和滑石等;粘合剂,如阿拉伯树胶粉,黄著胶粉,明胶和乙醇等;崩解剂,如琼脂和海带粉等。

[0176] 为了使栓剂形式的药物组合物成形,可使用本领域任何已知并广泛使用的赋性剂,例如,聚乙二醇,椰子油,高级醇,高级醇的酯,明胶和半合成的甘油酯等。

[0177] 为了制备针剂形式的药物组合物,可将溶液和悬浮液消毒,并最好加入适量的氯化钠,葡萄糖或甘油等,制成与血液等渗压的针剂。在制备针剂时,也可使用本领域内任何常用的载体。例如,水,乙醇,丙二醇,乙氧基化的异硬脂醇,聚氧基化的异硬脂醇和聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯等。此外,还可加入通常的溶解剂、缓冲剂和止痛剂等。根据需要,在治疗精神分裂症期间,也可加入着色剂、防腐剂、香料、调味剂、香化剂和其它药物等。

[0178] 本发明的如式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐在药物组合物中的含量无特殊限制,可在很宽的范围内进行选择,通常可为质量百分比0.1%~99.9%,较佳的为质量百分比1%~70%,更佳的为质量百分比1~30%。

[0179] 本发明中,所述的药物组合物的给药方法没有特殊限制。可根据病人年龄、性别和其它条件及症状,选择各种剂型的制剂给药。例如,片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂和胶囊是口服给药;针剂可以单独给药,或者和注射用输送液(如葡萄糖溶液及氨基酸溶液)混合进行静脉注射,如有必要可以单纯用针剂进行肌肉、皮内、皮下或腹内注射;栓剂为给药到直肠。

[0180] 本发明中,可以根据服药方法、病人年龄、性别和其它条件以及症状适当地选择用药剂量。通常的给药剂量可为:约0.1~300mg药物活性成分/kg体重/天。一般来说,每个给药单位剂型可含1~200mg的药物活性成分。

[0181] 所述的注射剂中优选含有1%(W/V)如式(I)所示的化合物及100%(W/V)生理盐水。所述的注射剂还可包括抗氧化剂或金属螯合剂。所述的抗氧化剂与金属螯合剂可为制剂领域中常用的抗氧化剂与金属螯合剂,其含量可按照此领域的常规用量进行选择。

[0182] 所述的注射剂的制备方法可为本领域常规的制备方法,优选包括下列步骤:将如式(I)所示的化合物与生理盐水混合,调节pH至4~8,过滤灭菌,即可。所述的调节pH可采用的试剂为稀酸、稀碱或缓冲盐。所述的注射剂的制备方法还可包括在无菌条件下,填充于无菌安瓶中。所述的灭菌可为注射剂制备中常规的灭菌,其操作步骤和条件均可按照常规方式进行选择。所述的稀酸、稀碱或缓冲盐可为本领域常用的稀酸、稀碱或缓冲盐。

[0183] 所述的片剂中优选含有60mg/片的如式(I)所示的化合物、35mg/片的微晶纤维素、4.5mg/片的羧甲基淀粉钠、45mg/片的玉米淀粉、0.5mg/片的硬脂酸镁及1mg/片的滑石粉。所述的硬胶囊剂优选含有55%(W/W)如式(I)所示的化合物、43%(W/W)干燥淀粉及2%(W/W)硬脂酸镁。

[0184] 所述的片剂的制备方法可为本领域常规的制备方法,优选包括下列步骤:将如式(I)所示的化合物与赋形剂混合,过筛,压片即可。

[0185] 所述的硬胶囊剂的制备方法可为本领域常规的制备方法,优选包括下列步骤:将如式(I)所示的化合物与赋形剂混合,填充于硬明胶胶囊中即可。

[0186] 所述的混悬剂中优选含有50mg/5ml的如式(I)所示的化合物、75mg/5ml的羧甲基纤维素钠、1.2ml/5ml的糖浆、0.05ml/5ml的色素、0.05mg/5ml的苯甲酸及水;所述的水补足余量至5ml。

[0187] 所述的混悬剂的制备方法可为本领域常规的制备方法,优选包括下列步骤:将如式(I)所示的化合物过筛,与羧甲基纤维素钠、糖浆混合,形成均匀膏状物,在搅拌下与色素、苯甲酸的水溶液混合即可。

[0188] 所述的组合物中药学可接受的载体、制剂中的稀释剂、赋形剂与如式(I)所示化合物互相兼容,并对被接受的对象无害。

[0189] 本发明如式(I)所示的化合物可以药物组合物的方式给药,也可以制成制剂后给药。比如为了经口给药,把化合物制成胶囊或片剂形式。为了注射使用,把如式(I)所示的化合物溶于药学上可接受的溶媒(如无菌、无热源水,生理盐水中)。

[0190] 本发明中出现的缩写如下:

[0191] Boc:叔丁氧羰基

[0192] DIEA:二异丙基乙基胺

[0193] EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二酰亚胺盐酸盐

[0194] HOBt:1-羟基苯并三唑

[0195] NMM:N-甲基吗啡啉

[0196] DMF:N,N'-二甲基甲酰胺。

[0197] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0198] 除另有说明,本发明中公开的术语和缩写具有它们标准的含义。

[0199] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0200] 本发明的积极进步效果在于:本发明的酰胺类化合物具有优异的抑制凝血酶的活动

性,适用于制备多种药物制剂。

### 具体实施方式

[0201] 下列实施例将详细具体说明本发明的合成方法,其中合成了本发明优选的化合物,但应理解所述的化学反应可以稍作改动,以制备更多本发明的其他凝血酶抑制剂,而该些改动后的制备方法及制得的化合物仍然落入本发明的保护范围中。例如,通过本领域技术人员显而易见的改进,可以成功地合成本发明中非实例的化合物。这些实施例仅用于说明,而不是以任何方式限制本发明范围。

[0202] 本发明化合物的体外抑制凝血酶活性可通过发色底物法来测定。在实验中,采用S2238(Chromogenix公司提供)作为显色底物,测定其抑制人体 $\alpha$ -凝血酶的活性。并计算其 $IC_{50}$ 值。

[0203] 检测方法:

[0204] 核磁共振仪采用Varian INOVA-400型核磁共振仪,以四甲基硅为内标,化学位移的单位为ppm。薄层层析(TLC,用HSG-F254高效薄层层析硅胶预制板,烟台芝罘黄务硅胶开发试验厂制)和HPLC用于检测反应和产品纯度。显色采用碘蒸气或在254A及310A紫外灯下照射或1%茚三酮的乙醇溶液。所用试剂除特殊说明均为分析纯,无水溶剂及试剂按常规方法处理。熔点用显微熔点测定仪测定,所用温度计未经校正。

[0205] HPLC:Waters 1525;检测器·Waters 2487;色谱柱:PhenomenexC18(4.6×250mm, 5 $\mu$ m);检测波长:220nm及254nm;柱温:40℃;流速:1.0ml/min;

[0206] 流动相1:A:0.1%的三氟乙酸水溶液 B:乙腈

[0207] 流动相2:A:pH6.8的磷酸盐缓冲液 B:乙腈

[0208] 流动相3:A:pH8.0的磷酸盐缓冲液 B:乙腈

[0209] 实施例1:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(3-氯苯基)甲基酰胺

[0210] a)N-苯磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0211] 将D-亮氨酸(13.11g,100mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(80ml)中,加入二氧六环(80ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加苯磺酰氯(19.8g,110mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,大量固体析出;过滤,所得固体用乙酸乙酯/石油醚重结晶得白色固体(22.2g,收率:82%)。

[0212]  $R_f=0.3$  展开剂 石油醚:乙酸乙酯:1:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0213] 熔点:116~118℃

[0214] MS:294(M+Na)。

[0215] b)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸苄酯的制备

[0216] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸(21.7g,80mmol),L-脯氨酸苄酯盐酸盐(21.7g,90mmol)溶解于二氯甲烷(500ml)中,氮气保护,冷却下滴加DIEA(23g,180mmol),滴加完毕后加入HOBt(11g,80mmol)和EDCI(18g,96mmol),自然升至室温反应4h。减压浓缩除去反应液,直接柱层析纯化得白色固体(31.8g,收率:87%)。

[0217]  $R_f=0.3$  展开剂 石油醚:乙酸乙酯=2:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0218] MS:459(M+H)

[0219]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )ppm:0.73(3H,d),0.81(3H,d),1.22(1H,m),1.37~1.57(2H,m),1.86~2.08(3H,m),2.48(1H,m),3.31(1H,m),3.63(1H,m),3.88(1H,m),5.22(2H,s),7.26~7.85(10H,m)。

[0220] c)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸的制备

[0221] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸苄酯(23g,50mmol)溶于甲醇(200ml),加入10%钨碳(2g),通氢,室温反应3小时。过滤,减压浓缩除去溶剂得到白色泡状固体(17.8g,收率:97%)。直接进行下步反应。

[0222] MS:391(M+Na)。

[0223] d)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(3-氯苯基)甲基酰胺的制备

[0224] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg,1mmol)、3-氯苄胺盐酸盐(180mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至 $0^\circ\text{C}$ 后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(260mg,收率:53%)。

[0225]  $R_f=0.3$ 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1显色:紫外及碘

[0226] MS:492(M+H)

[0227]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )ppm:0.74(3H,d),0.85(3H,d),1.23(1H,m),1.46~1.52(2H,m),1.93~2.05(3H,m),2.39(1H,m),3.36(1H,m),3.62(1H,m),3.93(1H,m),4.43(2H,m),4.57(1H,m),7.56~7.87(8H,m)。

[0228] 实施例2:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2,5-二氯苯基)甲基酰胺

[0229] a)2,5-二氯苄胺盐酸盐的制备

[0230] 将2,5-二氯苄甲腈(5.1g,30mmol)溶于无水四氢呋喃(150ml)中,氮气保护,冷却至 $0^\circ\text{C}$ 后,缓慢滴加1M  $\text{BH}_3\text{-TI-IF}$ 溶液(150ml),在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌1h,加热至回流反应3h,自然冷却至室温,缓慢加入2N盐酸溶液(30ml),加热至回流反应0.5h。过滤,减压浓缩除去有机溶剂,水相用乙醚(80ml $\times$ 2)洗涤;冷却下滴加10%碳酸钾溶液调节pH至9,水相用二氯甲烷(80ml $\times$ 3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到油状物,加入乙醚(150ml)溶解,缓慢滴加15% $\text{HCl}$ /己酸乙酯溶液(20ml),过滤干燥得到白色固体5.5g,直接进行下步反应。

[0231]  $R_f=0.2$ 展开剂石油醚:乙酸乙酯=5:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0232] MS:176(M+H)。

[0233] b)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2,5-二氯苯基)甲基酰胺的制备

[0234] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg,1mmol)、2,5-二氯苄胺盐酸盐(176mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至 $0^\circ\text{C}$ 后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(300mg,收率:57%)。

[0235]  $R_f=0.3$ 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2显色:紫外及碘

[0236] MS:526(M+H)

[0237]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$ )ppm:0.73(3H,d),0.89(3H,d),1.26(1H,m),1.54(1H,m),1.76(1H,m),1.94~2.08(3H,m),2.38(1H,m),3.38(1H,q),3.65(1H,m),3.99(1H,dd),4.41(2H,

qd), 7.14-7.57(6H, m), 7.82(2H, d)。实施例3: N-苯磺酰基-D, L-亮氨酸-L-脯氨酸-(2, 5-二氯苯基)甲基酰胺

[0238] a) N-苯磺酰基-D, L-亮氨酸的制备

[0239] 将D, L-亮氨酸(2g, 15mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中, 加入二氧六环(15ml), 冷却控温0~5℃; 缓慢滴加苯磺酰氯(3g, 16.5mmol)和1.5N氢氧化钠溶液, 维持pH值9~10; 0℃下反应2h, 自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节PH至3, 减压浓缩除去二氧六环, 大量固体析出; 过滤, 所得固体用乙酸乙酯/石油醚重结晶得白色固体(3.7g, 收率: 91%)。

[0240] Rf=0.4 展开剂石油醚: 乙酸乙酯=1:1 显色: 紫外、碘及1%茚三酮液

[0241] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm: 0.85(3H, d), 0.92(3H, d), 1.51-1.56(2H, m), 1.76(1H, m), 3.97(1H, m), 7.49-7.89(5H, m)。

[0242] b) N-苯磺酰基-D, L-亮氨酸-L-脯氨酸苄酯的制备

[0243] 将N-苯磺酰基-D, L-亮氨酸(2.7g, 10mmol), L-脯氨酸苄酯(2.7g, 11mmol)溶解于二氯甲烷(50ml)中, 氮气保护, 冷却下滴加DIEA(3.1g, 24mmol), 滴加完毕后加入HOBt(1.4g, 10mmol)和EDCI(2.6g, 14mmol), 自然升至室温反应4h。减压浓缩除去反应液, 直接柱层析纯化得白色固体(3.8g, 收率: 82%)。

[0244] Rf=0.3 展开剂石油醚: 乙酸乙酯=2:1 显色: 紫外、碘及1%茚三酮液

[0245] MS: 459(M+H)

[0246] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm: 0.93(6H, m), 1.22-1.53(3H, m), 1.72-2.08(4H, m), 3.1-3.49(2H, m), 3.89(1H, m), 4.418-4.597(1H, m), 5.12(2H, s), 7.28-7.85(10H, m)。

[0247] c) N-苯磺酰基-D, L-亮氨酸-L-脯氨酸的制备

[0248] 将N-苯磺酰基-D, L-亮氨酸-L-脯氨酸苄酯(2g, 4.4mmol)溶于甲醇(40ml), 加入10%钯碳(200mg), 通氢, 室温反应3小时。过滤, 减压浓缩除去溶剂得到白色泡状固体(1.6g, 收率: 99%)。直接进行下步反应。

[0249] MS: 391(M+Na)。

[0250] d) N-苯磺酰基-D, L-亮氨酸-L-脯氨酸-(2, 5-二氯苯基)甲基酰胺的制备

[0251] 将N-苯磺酰基-D, L-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg, 1mmol)、2, 5-二氯苄胺盐酸盐(176mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解, 氮气保护, 冷却至0℃后, 加入HOBt(135mg, 1mmol), EDCI(230mg, 1.2mmol), 在0℃下搅拌20min, 自然升至室温, 反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 柱层析纯化得标题产品(263mg, 收率: 57%)。

[0252] Rf=0.3 展开剂石油醚: 乙酸乙酯=1:2 显色: 紫外及碘

[0253] MS: 526(M+H)

[0254] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm: 0.86-0.92(6H, t), 1.64(1H, m), 1.84(1H, m), 2.04-2.41(4H, m), 3.26(1H, m), 3.39(1H, m), 4.03(1H, m), 4.14(1H, m), 4.32-4.62(3H, m), 7.28-7.86(8H, m)。

[0255] 实施例4: N-苯磺酰基-L-亮氨酸-L-脯氨酸-(2, 5-二氯苯基)甲基酰胺

[0256] a) N-苯磺酰基-L-亮氨酸的制备

[0257] 将L-亮氨酸(2g, 15mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中, 加入二氧六环(15ml),

冷却控温0~5℃;缓慢滴加苯磺酰氯(3g,16.5mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持PH值9~10;0℃下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,大量固体析出;过滤,所得固体用乙酸乙酯/石油醚重结晶得白色固体(3.3g,收率:81%)。

[0258] Rf=0.4 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0259] MS:294(M+Na)。

[0260] b)N-苯磺酰基-L-亮氨酸-L-脯氨酸苄酯的制备

[0261] 将N-苯磺酰基-L-亮氨酸(2.7g,10mmol),L-脯氨酸苄酯(2.7g,11mmol)溶解于二氯甲烷(50ml)中,氮气保护,冷却下滴加DIEA(3.1g,24mmol),滴加完毕后加入HOBt(1.4g,10mmol)和EDCI(2.6g,14mmol),自然升至室温反应4h。减压浓缩除去反应液,直接柱层析纯化得白色固体(3.8g,收率:82%)。

[0262] Rf=0.3 展开剂石油醚:乙酸乙酯=2:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0263] MS:459(M+H)。

[0264] c)N-苯磺酰基-L-亮氨酸-L-脯氨酸的制备

[0265] 将N-苯磺酰基-L-亮氨酸-L-脯氨酸苄酯(1.4g,3mmol)溶于甲醇(40ml),加入10%钯碳(140mg),通氢,室温反应3小时。过滤,减压浓缩除去溶剂得到白色泡状固体(1g,收率:99%)。直接进行下步反应。

[0266] MS:391(M+Na)。

[0267] d)N-苯磺酰基-L-亮氨酸-L-脯氨酸-(2,5-二氯苯基)甲基酰胺的制备

[0268] 将N-苯磺酰基-L-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg,1mmol)、2,5-二氯苄胺盐酸盐(176mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(263mg,收率:57%)。

[0269] Rf=0.3 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2 显色:紫外及碘

[0270] MS:526(M+H)

[0271] <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.93(6H,t),1.57(1H,m),1.78(1H,m),1.98-2.34(4H,m),3.19(1H,m),3.34(1H,m),3.89(1H,m),4.01(1H,dd),4.32(1H,m),4.34-4.61(2H,m),7.35-7.84(8H,m)。

[0272] 实施例5:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2,5-二氯苯基)酰胺

[0273] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg,1mmol)、2,5-二氯苄胺(162mg,1mmol)、NMM(111mg,1.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入卡特缩合剂(531mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应,24小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(163mg,收率:32%)。

[0274] Rf=0.2 展开剂 石油醚:乙酸乙酯=1:2 显色:紫外及碘

[0275] MS:512(M+H)

[0276] <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.97(6H,t),1.59(1H,m),1.75-1.92(2H,m),1.99-2.15(3H,m),2.59(1H,m),3.37(1H,m),3.79(1H,m),4.02(1H,dd),4.45(1H,m),7.55-7.95(8H,

m)。

[0277] 实施例6:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2,5-二氯苯基)乙基酰胺

[0278] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg, 1mmol)、2,5-二氯苯乙胺(190mg, 1mmol)、NMM(111mg, 1.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入加入HOBt(135mg, 1mmol),EDCI(230mg, 1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应,24小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(416mg, 收率:77%)。

[0279] Rf=0.4 展开剂 石油醚:乙酸乙酯=1:2 显色:紫外及碘

[0280] MS:540(M+H)

[0281] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.87(3H,d),0.91(3H,d),1.53(1H,m),1.82-1.91(2H,m),2.01-2.13(3H,m),2.41(1H,m),3.17-3.4(3H,m),3.63-3.96(3 H,m),4(1 H,dd),4.47(1 H,m),7.19-7.84(8 H,m)。

[0282] 实施例7:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2-氨基-5-氯苯基)甲基酰胺盐酸盐

[0283] a)2-氨基甲基-5-氯苯胺盐酸盐的制备

[0284] 将2-氨基-4-氯苯甲腈(520mg, 3.4mmol)溶于甲醇(20ml)中,加入氨水(1ml)和雷尼镍(1g),室温反应3h。过滤,减压浓缩除去溶剂,加入乙醚(10ml)和1N盐酸溶液,水相用乙醚(8ml×2)洗涤;冷却下滴加10%碳酸钾溶液调节pH至9,水相用乙酸乙酯(8ml×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到油状物,加入乙醚(10ml)溶解,缓慢滴加15%HCl/乙酸乙酯溶液(2ml),过滤干燥得到白色固体170mg,直接进行下步反应。

[0285] Rf=0.5展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1显色:紫外、碘及1%茚三酮液。

[0286] b)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2-氨基-5-氯苯基)甲基酰胺盐酸盐的制备

[0287] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(466mg, 1.3mmol)、2-氨基甲基-5-氯苯胺盐酸盐(170mg, 1.1mmol)、NMM(134mg, 1.3mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(159mg, 1.1mmol),EDCI(253mg, 1.3mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得黄色油状物,用乙醚(2ml)溶解,加入15%HCl/乙酸乙酯溶液(1ml),加入乙醚(20ml),析出固体,放置冰箱过夜,过滤干燥得标题产品(100mg, 收率:18%)。

[0288] Rf=0.2展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:3显色:紫外及碘

[0289] MS:507(M+H)。

[0290] 实施例8:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2-氨基甲基-5-氯苯基)甲基酰胺

[0291] a)叔丁基-4-氯-2-(羟甲基)苄基氨基甲酸酯的制备

[0292] 将2-氨基甲基-5-氯苯甲醇(2.3g, 14mmol)溶于二氯甲烷(50ml)中,冷却下缓慢滴加二碳酸二叔丁酯(3g, 14mmol),室温下反应8h。减压浓缩除去大量溶剂,加入正己烷(30ml),过滤干燥得白色固体(3.2g, 收率:84%)。

[0293] Rf=0.5展开剂石油醚:乙酸乙酯1:1显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0294] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm:1.46(9 H,s),4.35(2 H,s),4.81(2 H,d),5.51(1H,宽峰),7.31-7.52(3 H,m)。

[0295] b)叔丁基-4-氯-2-(氨基甲基)苄基氨基甲酸酯的制备

[0296] 将上步所得产物(3.2g, 12mmol)和三乙胺(2.4g, 24mmol)溶解于乙酸已丙酯(100ml)中,冷却至-15℃,缓慢滴加甲烷磺酰氯(1.6g, 14mmol),自然升至室温反应2h,加入DMF(100ml),分批加入叠氮化钠(1.7g, 27mmol),室温反应48h。加入水(100ml),用水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤。所得滤液中加入三乙胺(1.1g, 11mmol)和林德拉催化剂(0.6g),35℃下通氢反应24h,过滤,减压浓缩除去大部分溶剂,静置析晶,过滤干燥得白色固体(2.3g, 收率:72%)。

[0297] R<sub>f</sub>=0.3展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0298] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm:1.44(9 H, s), 4.05(2 H, s), 4.5(2 H, d), 5.97(2 H, 宽峰), 7.22-7.37(3 H, m)。

[0299] c)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2-氨基-5-氯苯基)甲基酰胺盐酸盐的制备

[0300] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg, 1mmol)、叔丁基-4-氯-2-(氨基)苄基氨基甲酸酯(276mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBT(135mg, 1mmol),EDCI(230mg, 1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色泡状固体(475mg, 收率:76%)。

[0301] R<sub>f</sub>=0.2展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2显色:紫外及碘

[0302] MS:643(M+Na)

[0303] 将上步所得固体(450mg, 7mmol)溶于乙酸乙酯(10ml),加入15%盐酸/乙酸乙酯溶液(6ml),室温反应2小时,过滤,减压浓缩除去溶剂,用乙醇(2ml)溶解,加入15%HCl/乙酸乙酯溶液(2ml),加入乙醚(20ml),析出固体,放置冰箱过夜,过滤干燥得标题产品(290mg, 收率:74%)。

[0304] MS:521(M+H)

[0305] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.82-0.93(6 H, t), 1.52(1 H, m), 1.74-1.86(2H, m), 1.99-2.13(3 H, m), 3.27(1 H, m), 3.48(1 H, m), 3.9(1 H, m), 4.07(2 H, 宽峰), 4.35(2 H, m), 4.43(1 H, m), 7.34-7.85(8 H, m)。

[0306] 实施例9:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2-氨基-5-氯苯基)甲基酰胺

[0307] a)叔丁基-4-氯-2-(氨基)苄基氨基甲酸酯的制备

[0308] 将叔丁基-4-氯-2-(羟甲基)苄基氨基甲酸酯(2.8g, 10mmol)溶解于四氢呋喃(40ml)中,冷却至-5℃,缓慢加入二环脒(2g, 13mmol)和叠氮磷酸二苯酯(3.6g, 13mmol),自然升至室温反应4h,加入饱和碳酸氢钠溶液(50ml)和乙酸乙酯(100ml)。用水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤。减压浓缩除去溶剂得到粗品,柱层析纯化得无色油状物(2.5g, 收率:81%)。

[0309] R<sub>f</sub>=0.3展开剂石油醚:乙酸乙酯=4:1显色:紫外及碘

[0310] MS:333(M+Na)

[0311] <sup>1</sup>H NMR(DMSO+D<sub>2</sub>O)ppm:1.4(9 H, s), 2.78(2 H, t), 3.13(2 H, dr), 4.46(2 H, s), 7.27(1 H, d), 7.41(2 H, m)

[0312] 将上步所得叠氮化物(2.5g, 8mmol)溶解于四氢呋喃(40ml)中,加入三乙胺(900mg, 9mmol)和林德拉催化剂(0.6g),35℃下通氢反应24h,过滤,减压浓缩得无色油状物



(1.73g, 收率:75%)。

[0313] Rf=0.3展开剂二氯甲烷:甲醇:三乙胺=15:1:1显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0314] MS:307(M+Na)

[0315] <sup>1</sup>H NMR(DMSO+D<sub>2</sub>O)ppm:1.44(9H,s),2.68(2H,t),3.11(2H,m),3.56(2H,m),7.12(1H,d),7.31(2H,m)。

[0316] b)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2-氨基乙基-5-氯苯基)甲基酰胺盐酸盐的制备

[0317] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg,1mmol)、叔丁基-4-氯-2-(氨基)苯乙基氨基甲酸酯(285mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色固体(521mg,收率:82%)。

[0318] Rf=0.3展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2显色:紫外及碘

[0319] MS:657(M+Na)

[0320] 将上步所得固体(500mg,7.8mmol)溶于乙酸乙酯(10ml),加入15%盐酸/L酸乙酯溶液(6ml),室温反应2小时,过滤,减压浓缩除去溶剂,用乙醇(2ml)溶解,加入15%HCl/乙酸乙酯溶液(2ml),加入乙醚(20ml),析出固体,放置冰箱过夜,过滤干燥得标题产品(310mg,收率:69%)。

[0321] MS:535(M+H)。

[0322] 实施例10:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1-氨基乙基)-5-氯苯基]甲基酰胺

[0323] a)叔丁基-1-[4-氯-2-(氨基)苯基]乙基氨基甲酸酯的制备

[0324] 将叔丁基-1-[4-氯-2-(羟甲基)苯基]乙基氨基甲酸酯(855mg,3mmol)溶解于四氢呋喃(20ml)中,冷却至-5℃,缓慢加入二环脒(608mg,4mmol)和叠氮磷酸二苯酯(1.1g,4mmol),自然升至室温反应12h,加入饱和碳酸氢钠溶液(10ml)和乙酸乙酯(20ml)。用水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤。减压浓缩除去溶剂得到粗品,柱层析纯化得黄色油状物(660mg,收率:71%)。

[0325] Rf=0.3展开剂石油醚:乙酸乙酯=4:1显色:紫外及碘

[0326] MS:333(M+Na)

[0327] 将上步所得叠氮化物(600mg,2mmol)溶解于四氢呋喃(10ml)中,加入三乙胺(200mg,2mmol)和林德拉催化剂(0.2g),35℃下通氢反应24h,过滤,减压浓缩得浅黄色油状物(429mg,收率:75%)。

[0328] Rf=0.3展开剂二氯甲烷:甲醇:三乙胺=15:1:1显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0329] MS:307(M+Na)

[0330] <sup>1</sup>H NMR(DMSO+D<sub>2</sub>O)ppm:1.42(9H,s),1.68(3H,d),3.86(1H,d),4.02(1H,d),5.18(1H,m),7.23-7.35(3H,m)。

[0331] b)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1-氨基乙基)-5-氯苯基]甲基酰胺的制备

[0332] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg,1mmol)、叔丁基-1-[4-氯-2-(氨基)

苯基]乙基氨基甲酸酯(285mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解, 氮气保护, 冷却至0℃后, 加入HOBt(135mg, 1mmol), EDCI(230mg, 1.2mmol), 在0℃下搅拌20min, 自然升至室温, 反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 柱层析纯化得白色固体(502mg, 收率: 79%)。

[0333] Rf=0.2 展开剂 石油醚: 乙酸乙酯=1:2 显色: 紫外及碘

[0334] MS: 657(M+Na)

[0335] 将上步所得固体(500mg, 7.9mmol)溶于乙酸乙酯(10ml), 加入15%盐酸/乙酸乙酯溶液(6ml), 室温反应2小时, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用乙醇(2ml)溶解, 加入15% HCl/乙酸乙酯溶液(2ml), 加入乙醚(20ml), 析出固体, 放置冰箱过夜, 过滤干燥得标题产品(245mg, 收率: 54%)。

[0336] MS: 535(M+H)。

[0337] 实施例11: N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)-5-氯苯基]甲基酰胺

[0338] a) 叔丁基-1-[4-氯-2-(氨基)苯基]-2,2,2-三氟乙基氨基甲酸酯的制备

[0339] 将叔丁基-1-[4-氯-2-(羟甲基)苯基]-2,2,2-三氟乙基氨基甲酸酯(1g, 3mmol)溶解于四氢呋喃(20ml)中, 冷却至-5℃, 缓慢加入二环脒(608mg, 4mmol)和叠氮磷酸二苯酯(1.1g, 4mmol), 自然升至室温反应4h, 加入饱和碳酸氢钠溶液(10ml)和乙酸乙酯(20ml)。用水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤。减压浓缩除去溶剂得到粗品, 柱层析纯化得无色油状物(712mg, 收率: 64%)。

[0340] Rf=0.5 展开剂 石油醚: 乙酸乙酯=4:1 显色: 紫外及碘

[0341] MS: 387(M+Na)

[0342] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.44(9H, s), 3.91(1H, d), 4.32(1H, d), 5.21(1H, s), 7.33-7.46(3H, m)

[0343] 将上步所得叠氮化物(700mg, 1.9mmol)溶解于四氢呋喃(10ml)中, 加入三乙胺(200mg, 2mmol)和林德拉催化剂(0.2g), 35℃下通氢反应12h, 过滤, 减压浓缩得泡状固体(500mg, 收率: 78%)。

[0344] Rf=0.5 展开剂 二氯甲烷: 甲醇: 三乙胺=15:1:1 显色: 紫外、碘及1%茚三酮液

[0345] MS: 361(M+Na)。

[0346] b) N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)-5-氯苯基]甲基酰胺的制备

[0347] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg, 1mmol)、叔丁基-1-[4-氯-2-(氨基)苯基]-2,2,2-三氟乙基氨基甲酸酯(338mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解, 氮气保护, 冷却至0℃后, 加入HOBt(135mg, 1mmol), EDCI(230mg, 1.2mmol), 在0℃下搅拌20min, 自然升至室温, 反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 柱层析纯化得白色固体(434mg, 收率: 63%)。

[0348] Rf=0.4 展开剂 石油醚: 乙酸乙酯=1:2 显色: 紫外及碘

[0349] MS: 711(M+Na)

[0350] 将上步所得固体(410mg, 0.6mmol)溶于乙酸乙酯(10ml), 加入15%盐酸/乙酸乙酯溶液(6ml), 室温反应2小时, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用乙醇(2ml)溶解, 加入15% HCl/乙酸乙酯溶液(2ml), 加入乙醚(20ml), 析出固体, 放置冰箱过夜, 过滤干燥得标题产品(248mg, 收率: 66%)。

[0351] MS: 589(M+H)。

[0352] 实施例12: N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1-氨基-2,2-二氟乙基)-5-氯苯基]甲基酰胺

[0353] a) 叔丁基-1-[4-氯-2-(氨基)苯基]-2,2-二氟乙基氨基甲酸酯的制备

[0354] 将叔丁基-1-[4-氯-2-(羟甲基)苯基]-2,2-二氟乙基氨基甲酸酯(1 g, 3mmol)溶解于四氢呋喃(20ml)中, 冷却至-5℃, 缓慢加入二环脒(608mg, 4mmol)和叠氮磷酸二苯酯(1.1g, 4mmol), 自然升至室温反应4h, 加入饱和碳酸氢钠溶液(10ml)和乙酸乙酯(20ml)。用水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤。减压浓缩除去溶剂得到粗品, 柱层析纯化得无色油状物(728mg, 收率: 70%)。

[0355] R<sub>f</sub>=0.4 展开剂石油醚: 乙酸乙酯=4:1 显色: 紫外及碘

[0356] MS: 369(M+Na)

[0357] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm: 1.46(9H, s), 3.82(1H, d), 4.36(1H, d), 5.12(1H, d), 6.25(1H, d), 7.24-7.54(3H, m)。

[0358] 将上步所得叠氮化物(700mg, 2mmol)溶解于四氢呋喃(10ml)中, 加入三乙胺(200mg, 2mmol)和林德拉催化剂(0.2g), 35℃下通氢反应12h, 过滤, 减压浓缩得泡状固体(487mg, 收率: 76%)。

[0359] R<sub>f</sub>=0.4 展开剂二氯甲烷: 甲醇: 三乙胺=15:1:1 显色: 紫外、碘及1%茚三酮液

[0360] MS: 343(M+Na)。

[0361] b) N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1-氨基-2,2-二氟乙基)-5-氯苯基]甲基酰胺的制备

[0362] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg, 1mmol)、叔丁基-1-[4-氯-2-(氨基)苯基]-2,2-二氟乙基氨基甲酸酯(320mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解, 氮气保护, 冷却至0℃后, 加入HOBt(135mg, 1mmol), EDCI(230mg, 1.2mmol), 在0℃下搅拌20min, 自然升至室温, 反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 柱层析纯化得白色粘稠状固体(389mg, 收率: 58%)。

[0363] R<sub>f</sub>=0.4 展开剂石油醚: 乙酸乙酯=1:2 显色: 紫外及碘

[0364] MS: 693(M+Na)

[0365] 将上步所得固体(350mg, 0.5mmol)溶于乙酸乙酯(10ml), 加入15%盐酸/乙酸乙酯溶液(6ml), 室温反应2小时, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用乙醇(2ml)溶解, 加入15% HCl/乙酸乙酯溶液(2ml), 加入乙醚(20ml), 析出固体, 放置冰箱过夜, 过滤干燥得标题产品(182mg, 收率: 60%)。

[0366] MS: 571(M+H)。

[0367] 实施例13: N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1-氟氨基)-5-氯苯基]甲基酰胺

[0368] a)叔丁基-[4-氯-2-(氨基)苯基]氟甲基氨基甲酸酯的制备

[0369] 将叔丁基-[4-氯-2-(羟甲基)苯基]氟甲基氨基甲酸酯(870mg, 3mmol)溶解于四氢呋喃(20ml)中,冷却至-5℃,缓慢加入二环脒(608mg, 4mmol)和叠氮磷酸二苯酯(1.1g, 4mmol),自然升至室温反应4h,加入饱和碳酸氢钠溶液(10ml)和乙酸乙酯(20ml)。用水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤。减压浓缩除去溶剂得到粗品,柱层析纯化得无色油状物(614mg, 收率:65%)。

[0370]  $R_f=0.4$ 展开剂石油醚:乙酸乙酯=3:1显色:紫外及碘

[0371] MS:337(M+Na)

[0372]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  PPM:1.44 (9H, s), 3.822(1H, d), 4.261(1H, d), 5.582(1H, d), 7.01-7.238(3H, m)

[0373] 将上步所得叠氮化物(600mg, 1.9mmol)溶解于四氢呋喃(10ml)中,加入三乙胺(200mg, 2mmol)和林德拉催化剂(0.2g), 35℃下通氢反应12h,过滤,减压浓缩得泡状固体(378mg, 收率:69%)。

[0374]  $R_f=0.5$ 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0375] MS:311(M+Na)。

[0376] b)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1-氟氨基)-5-氯苯基]甲基酰胺的制备

[0377] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg, 1mmol)、叔丁基-[4-氯-2-(氨基)苯基]氟甲基氨基甲酸酯(290mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg, 1mmol), EDCI(230mg, 1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色粘稠状固体(390mg, 收率:61%)。

[0378]  $R_f=0.6$ 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2显色:紫外及碘

[0379] MS:661(M+Na)

[0380] 将上步所得固体(320mg, 0.5mmol)溶于乙酸乙酯(10ml),加入15%盐酸/乙酸乙酯溶液(6ml),室温反应2小时,过滤,减压浓缩除去溶剂,用乙醇(2ml)溶解,加入15% HCl/乙酸乙酯溶液(2ml),加入乙醚(20ml),析出固体,放置冰箱过夜,过滤干燥得标题产品(247mg, 收率:86%)。

[0381] MS:539(M+H)。

[0382] 实施例14:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2-羟基-5-氯苯基)甲基酰胺

[0383] a)2-羟基-5-氯苯胺盐酸盐的制备

[0384] 将2-羟基-5-氯苯甲醛(31.4g, 200mmol)、盐酸羟胺147g, 200mmol)和醋酸钠(16g, 200mmol)溶于水/乙醇(180ml/360ml),氮气保护,室温反应3小时。加入水(600ml)搅拌0.5小时,过滤干燥得到白色固体(29g, 收率:84.5%)。直接进行下步反应。

[0385]  $R_f=0.3$  展开剂石油醚:乙酸乙酯=8:1 显色:紫外及碘

[0386] 将上步所得产物(17g, 100mmol)溶于甲醇(30ml)中,加入6N盐酸溶液(10ml)和10%钨碳(1.7g),室温反应12h。过滤,减压浓缩除去溶剂得到白色固体。

[0387]  $R_f=0.5$  展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0388]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)ppm:3.81(2H,s),6.66(1H,d),7.02(1H,d),7.18(1H,s)。

[0389] b)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2-羟基-5-氯苄基)甲基酰胺

[0390] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(2.2g,6mmol)、2-羟基-5-氯苄胺盐酸盐(1.1g,6mmol)、NMM(1.3g,13.2mmol)用无水二氯甲烷(40ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(810mg,6mmol),EDCI(1.4g,7.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品,柱层析纯化得标题产品(1.74g,收率:57.3%)

[0391]  $R_f=0.15$  展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1 显色:紫外及碘

[0392] MS:530(M+Na)。

[0393] 实施例15:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-(2-甲氧基-5-氯苄基)甲基酰胺将实施例14所得产物(500mg,1mmol)用DMF(10ml)溶解,加入碳酸铯(325mg,1mmol)和碘甲烷(160mg,1.2mmol),避光反应5小时。加入乙酸乙酯(10ml),用水,5%硫代硫酸钠溶液和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品,柱层析纯化得标题产品(240mg,收率:46%)

[0394]  $R_f=0.3$  展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1 显色:紫外及碘

[0395] MS:522(M+I-I)。

[0396] 实施例16:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-氯苄基]甲基酰胺

[0397] 将实施例14所得产物(500mg,1mmol)用DMF(10ml)溶解,加入碳酸铯(325mg,1mmol)和一溴三氟乙烷(200mg,1.2mmol),40℃下反应24小时。加入乙酸乙酯(10ml),用水,5%硫代硫酸钠溶液和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品,柱层析纯化得标题产品(194mg,收率:33%)

[0398]  $R_f=0.5$  展开剂 石油醚:乙酸乙酯=1:1 显色:紫外及碘

[0399] MS:590(M+H)。

[0400] 实施例17:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(0-乙氧羰基甲基)-5-氯苄基]甲基酰胺

[0401] a)N-叔丁氧羰基-2-羟基-5-氯苄胺的制备

[0402] 将2-羟基-5-氯苄胺盐酸盐(19g,100mmol)溶解于二氯甲烷(500ml)中,滴加DIEA(13g,100mmol)和二碳酸二叔丁酯(26.1g,120mmol),室温反应8h。用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到油状物,柱层析纯化得白色固体(22.6g,收率:88.3%)。

[0403]  $R_f=0.3$  展开剂 石油醚:乙酸乙酯=10:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0404] MS:280(M+Na)。

[0405] b)N-叔丁氧羰基-2-(0-乙氧羰基甲基)-5-氯苄胺的制备

[0406] 将N-叔丁氧羰基-2-羟基-5-氯苄胺(10g,40mmol)溶于二氧六环(200ml)中,加入碳酸铯(14g,44mmol)和溴乙酸乙酯(7.4g,44mmol),室温反应36小时。减压浓缩除去溶剂,加入乙酸乙酯(300ml),用水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得到无色油状物(11.4g,收率:83%)。

[0407]  $R_f=0.2$  展开剂 石油醚:乙酸乙酯=10:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0408] MS:366(M+Na)

[0409]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm:1.28(3 H,t),1.46(9 H,s),3.82(1 H,d),4.24(2H,q),4.44(2 H,s),4.82(2 H,s),6.87(1 H,d),7.17(1 H,d),7.33(1 H,d)。

[0410] c)2-(0-乙氧羰基甲基)-5-氯苄胺盐酸盐的制备

[0411] 将上步所得产物(10g,30mmol)溶于乙醚(100ml)中,加入1 5% $\text{HCl}$ /乙酸乙酯溶液(60ml),室温反应8小时。过滤干燥得白色固体(8.4g,收率:100%)。直接进行下步反应。

[0412] d)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(0-乙氧羰基甲基)-5-氯苄基]甲基酰胺

[0413] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(11g,30mmol)、2-(0-乙氧羰基甲基)-5-氯苄胺盐酸盐(8.4g,30mmol)、 $\text{NMM}$ (6.67g,66mmol)用无水二氯甲烷(150ml)溶解,氮气保护,冷却至 $0^\circ\text{C}$ 后,加入 $\text{HOBt}$ (4g,30mmol), $\text{EDCI}$ (6.9g,36mmol),在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品,柱层析纯化得标题产品(13.1g,收率:74%)

[0414]  $R_f=0.2$ 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1显色:紫外及碘

[0415] MS:594(M+H)。

[0416] 实施例18:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(0-羧基甲基)-5-氯苄基]甲基酰胺

[0417] 将实施例17所得产物(12g,20mmol)用甲醇(80ml)溶解,冷却,加入1 $\text{N}$ 氢氧化钠水溶液(80ml),室温反应5小时。减压浓缩除去甲醇,用异丙醚洗涤水层,冷却下滴加稀盐酸调节 $\text{pH}$ 至3,水相用乙酸乙酯(40ml $\times$ 3)萃取,用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到标题产品(9.6g,收率:85%)。

[0418]  $R_f=0.2$ 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2显色:紫外及碘

[0419] MS:588(M+Na)。

[0420] 实施例19:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(0-甲酰胺基甲基)-5-氯苄基]甲基酰胺

[0421] 将实施例18所得产物(566mg,1mmol)、氯化铵(55mg,1mmol)、 $\text{NMM}$ (111mg,1mmol)用无水二氯甲烷(20ml)溶解,氮气保护,冷却至 $0^\circ\text{C}$ 后,加入 $\text{HOBt}$ (135mg,1mmol), $\text{EDCI}$ (230mg,1.2mmol),在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品,柱层析纯化得标题产品(118mg,收率:21%)

[0422]  $R_f=0.2$ 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:3显色:紫外及碘

[0423] MS:565(M+H)

[0424]  $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})$ ppm:0.93(6 H,t),1.51(1 H,m),1.84-1.96(2 H,m),1.98-2.12(3 H,m),2.28(1 H,m),3.57(1 H,m),3.78(1 H,m),3.99(1 H,dd),4.42(1 H,m),4.43(2 H,d),4.71(2 H,s),6.99-7.74(8 H,m)。

[0425] 实施例20:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-{2-[2-(乙基氨基)-2-氧代乙氧基]-5-氯苄基}甲基酰胺

[0426] 将实施例18所得产物(566mg,1mmol)、乙胺(55mg,1mmol)、 $\text{NMM}$ (111mg,1mmol)用无水二氯甲烷(20ml)溶解,氮气保护,冷却至 $0^\circ\text{C}$ 后,加入 $\text{HOBt}$ (135mg,1mmol), $\text{EDCI}$ (230mg,1.2mmol),在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和

食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品,柱层析纯化得标题产品(397mg,收率:67%)

[0427] Rf=0.3展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2显色:紫外及碘

[0428] MS:593(M+H)

[0429]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})\text{ppm}:0.92(3\text{ H},\text{d}),0.95(3\text{ H},\text{d}),1.22(3\text{ H},\text{t}),1.49(1\text{ H},\text{m}),1.74-1.87(2\text{ H},\text{m}),1.98-2.11(3\text{ H},\text{m}),2.27(1\text{ H},\text{m}),3.247(2\text{ H},\text{q}),3.67(1\text{ H},\text{m}),3.778(1\text{ H},\text{m}),4.04(1\text{ H},\text{dd}),4.43(1\text{ H},\text{m}),4.47(2\text{ H},\text{d}),4.56(2\text{ H},\text{m}),6.99-7.74(8\text{ H},\text{m})$ 。

[0430] 实施例21:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-{2-[2-(环丙基氨基)-2-氧代乙氧基]-5-氯苯基}甲基酰胺

[0431] 将实施例18所得产物(566mg,1mmol)、环丙胺(59mg,1mmol)、NMM(111mg,1mmol)用无水二氯甲烷(20ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品,柱层析纯化得标题产品(326mg,收率:54%)

[0432] Rf=0.5展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2显色:紫外及碘

[0433] MS:605(M+H)

[0434]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})\text{ppm}:0.58(2\text{ H},\text{m}),0.77(2\text{ H},\text{m}),0.93(3\text{ H},\text{d}),0.96(3\text{ H},\text{d}),1.53(1\text{ H},\text{m}),1.75-1.8(2\text{ H},\text{m}),1.99-2.05(3\text{ H},\text{m}),2.25(1\text{ H},\text{m}),2.79(1\text{ H},\text{m}),3.64(1\text{ H},\text{m}),3.76(1\text{ H},\text{m}),4.01(1\text{ H},\text{dd}),4.42(1\text{ H},\text{m}),4.44(2\text{ H},\text{m}),4.58(2\text{ H},\text{s}),7-7.74(8\text{ H},\text{m})$ 。

[0435] 实施例22:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-{2-[2-(反式-4-甲基环己基氨基)-2-氧代乙氧基]-5-氯苯基}甲基酰胺

[0436] 将实施例18所得产物(566mg,1mmol)、反式-4-甲基环己胺(120mg,1mmol)、NMM(111mg,1mmol)用无水二氯甲烷(20ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品,柱层析纯化得标题产品(382mg,收率:58%)

[0437] Rf=0.3展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1显色:紫外及碘

[0438] MS:661(M+H)

[0439]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})\text{ppm}:0.77-0.84(2\text{ H},\text{m}),0.94(3\text{ H},\text{d}),0.97(3\text{ H},\text{d}),1.07-1.28(4\text{ H},\text{m}),1.53-1.65(5\text{ H},\text{m}),1.77-1.85(2\text{ H},\text{m}),2-2.08(3\text{ H},\text{m}),2.25-2.41(2\text{ H},\text{m}),3.54(1\text{ H},\text{m}),3.69(1\text{ H},\text{m}),4.01(1\text{ H},\text{dd}),4.42(1\text{ H},\text{m}),4.44(2\text{ H},\text{m}),4.77(2\text{ H},\text{s}),6.98-7.78(8\text{ H},\text{m})$ 。

[0440] 实施例23:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-{2-[2-(哌啶-3-基氨基)-2-氧代乙氧基]-5-氯苯基}甲基酰胺

[0441] 将实施例18所得产物(566mg,1mmol)、1-叔丁氧羰基-3-氨基哌啶(200mg,1mmol)、NMM(100mg,1mmol)用无水二氯甲烷(20ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品,

柱层析纯化得白色泡状固体(569mg, 收率: 76%)。

[0442] Rf=0.4 展开剂石油醚: 乙酸乙酯=1:1 显色: 紫外及碘

[0443] MS: 770(M+Na)。

[0444] 将上步所得产物(550g, 0.73mmol)溶于乙酸乙酯(10ml)中, 加入15% HCl/乙酸乙酯溶液(6ml), 室温反应4小时。过滤干燥得标题产品(340mg, 收率: 68%)。

[0445] MS: 648(M+H)。

[0446] 实施例24: N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-[2-(苄基氨基)-2-氧代乙氧基]-5-氯苄基]甲基酰胺

[0447] 将实施例18所得产物(566mg, 1mmol)、苄胺(107mg, 1mmol)、NMM(111mg, 1mmol)用无水二氯甲烷(20ml)溶解, 氮气保护, 冷却至0℃后, 加入HOBt(135mg, 1mmol), EDCI(230mg, 1.2mmol), 在0℃下搅拌20min, 自然升至室温, 反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品, 柱层析纯化得标题产品(321mg, 收率: 49%)

[0448] Rf=0.3 展开剂石油醚: 乙酸乙酯=1:2 显色: 紫外及碘

[0449] MS: 655(M+H)

[0450] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) ppm: 0.89(3H, d), 0.95(3H, d), 1.56(1H, m), 1.79(1H, m), 1.83(1H, m), 2.04-2.16(3H, m), 2.34(1H, m), 3.44(1H, m), 3.59(1H, m), 3.89(1H, dd), 4.4(1H, m), 4.44(2H, m), 4.57(2H, m), 4.87(2H, s), 6.76-7.89(13H, m)。

[0451] 实施例25: N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1,2,3-噁二唑-4-基)-5-氯苄基]甲基酰胺

[0452] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg, 1mmol)、2-(1,2,3-噁二唑-4-基)-5-氯苄胺(226mg, 1mmol)、NMM(122mg, 1.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解, 氮气保护, 冷却至0℃后, 加入HOBt(135mg, 1mmol), EDCI(230mg, 1.2mmol), 在0℃下搅拌20min, 自然升至室温, 反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 柱层析纯化得标题产品(260mg, 收率: 45%)。

[0453] Rf=0.3 展开剂石油醚: 乙酸乙酯=1:3 显色: 紫外及碘

[0454] MS: 576(M+H)

[0455] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) ppm: 0.99(6H, t), 1.53(1H, m), 1.69(1H, m), 1.8(1H, m), 2.01-2.19(3H, m), 2.27(1H, m), 3.41(1H, m), 3.56(1H, m), 3.99(1H, dd), 4.49(1H, m), 4.61(2H, m), 7.26-7.89(8H, m), 8.65(1H, s)。

[0456] 实施例26: N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1H-吡唑-1-基)-5-氯苄基]甲基酰胺

[0457] a) 5-氯-2-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸的制备

[0458] 将5-氯-2-吡基苯甲酸(1.9g, 10mmol)和1,1,3,3-四甲氧基丙烷(1.6g, 10mmol)溶解于水(30ml)中, 加入浓盐酸(1.1ml), 加热至回流反应4h, 减压浓缩除去甲醇, 水相溶液加入活性炭室温搅拌2h。过滤, 减压浓缩除去溶剂得到粗品, 柱层析纯化得白色固体(1.1g, 收率: 55%)。

[0459] MS: 245(M+Na)

[0460] <sup>1</sup>H NMR(DMSO) ppm: 6.48(1H, t), 7.51(1H, d), 7.56-7.72(3H, m), 8.1(1H, s), 12.87



(1H,宽峰)。

[0461] b)5-氯-2-(1H-吡唑-1-基)苯甲胺盐酸盐的制备

[0462] 将5-氯-2-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸(1.1g,5mmol)、氯化铵(550mg,10mmol)、NMM(1.1g,10mmol)用DMF(40ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(1.35g,10mmol),EDCI(2.3g,12mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品,柱层析纯化得白色固体(886mg,收率:80%)

[0463] MS:222(M+H)

[0464] 将上步所得固体(886mg,4mmol)溶于无水四氢呋喃(15ml)中,氮气保护,冷却至0℃后,缓慢滴加1M BH<sub>3</sub>-THF溶液(15ml),加热至回流反应3h,自然冷却至室温,缓慢加入2N盐酸溶液(30ml),加热至回流反应0.5h。过滤,减压浓缩除去有机溶剂,水相用乙醚(80ml×2)洗涤;冷却下滴加10%碳酸钾溶液调节pH至9,水相用二氯甲烷(80ml×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到油状物,加入乙醚(150ml)溶解,缓慢滴加15%HCl/乙酸乙酯溶液(20ml),过滤干燥得到白色固体(264mg,收率:27%)。

[0465] 1H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm:3.99(2H,m),6.58(1H,t),7.36-7.56(3H,m),7.95(2H,m),8.77(2H,宽峰)。

[0466] c)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1H-吡唑-1-基)-5-氯苯基]甲基酰胺的制备

[0467] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg,1mmol)、5-氯-2-(1H-吡唑-1-基)苯甲胺盐酸盐(244mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(323mg,收率:58%)。

[0468] R<sub>f</sub>=0.3 展开剂 石油醚:乙酸乙酯=1:4 显色:紫外及碘

[0469] MS:558(M+H)

[0470] 1H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.78(3H,d),0.86(3H,d),1.63(1H,m),1.72(1H,m),1.85(1H,m),1.94-2.06(3H,m),2.35(1H,m),3.46(1H,m),3.63(1H,m),4.09(1H,dd),4.29(1H,m),4.45(2H,m),6.56(1H,dd),7.18-7.89(10H,m)。

[0471] 实施例27:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1H-咪唑-4-基)-5-氯苯基]甲基酰胺

[0472] a)α-溴代-2-溴-4-氯苯乙酮的制备

[0473] 将2-溴-4-氯苯乙酮(2.3g,10mmol)溶解于甲醇(30ml)中,加入硼酸三甲酯(1.35g,13mmol),室温反应1h后,缓慢滴加溴(1.5g,10mmol),滴加完毕后室温反应2h。加入水(30ml),加热至回流反应1h。冷却至室温,加入乙酸乙酯(30ml),用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,直接进行下步反应(2.65g,收率:85%)。

[0474] MS:335(M+Na)。

[0475] b)4-(2'-溴-4'-氯苯基)-1H-咪唑的制备

[0476] 将α-溴代-2-溴-4-氯苯乙酮(1.56g,5mmol)和甲酰胺(4.5g,100mmol)混合,氮气

保护,加热至145℃反应12小时。冷却反应液,加入乙酸乙酯(50ml)溶解,分批加入15%碳酸钾溶液,用水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品(953mg,收率:74%)

[0477] MS:259(M+H)。

[0478] c)5-氯-2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲胺草酸盐的制备

[0479] 将4-(2'-溴-4'-氯苯基)-1H-咪唑(953mg,3.7mmol)和三乙胺(374mg,3.7mmol)溶于DMF(15ml)中,氮气保护,冷却至0℃后,缓慢滴加三苯基氯甲烷(1.1g,3.7mmol),自然升至室温反应2h。缓慢加入冰水(30ml),过滤干燥得到粗品,直接进行下步反应(1.68g,收率:91%)。

[0480] 将上步所得产物用DMF(15ml)溶解,加入氰化铜(370mg,4mmol),加热至85℃反应12h。冷却,加入甲苯(30ml)后,缓慢滴加氢氧化铵溶液(15ml),反应1h,过滤,用水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品(1.3g,收率:86%)

[0481] 将上步所得产物用四氢呋喃(20ml)溶解,缓慢滴加1M氢化铝锂-THF溶液(3mmol),室温反应3h。缓慢加入1N氢氧化钠溶液(10ml),室温反应5h。过滤,减压浓缩得到粗品。

[0482] 将上步所得产物用四氢呋喃(20ml)溶解,加入草酸(200mg,2.2mmol),室温反应0.5h。将反应液缓慢滴入正己烷(50ml),过滤干燥得到标题产品的草酸盐(1.55g,两步收率:71%)。

[0483] <sup>1</sup>H NMR(DMSO)ppm:4.11(2H,m),7.06-7.15(6H,m),7.32-7.51(12H,m),7.64(2H,s),8.57(2H,宽峰)。

[0484] d)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(1H-咪唑-4-基)-5-氯苯基]甲基酰胺三氟醋酸盐的制备

[0485] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg,1mmol)、5-氯-2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲胺(450mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBT(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得缩合产品(544mg,收率:68%)。

[0486] R<sub>f</sub>=0.2展开剂石油醚:乙酸乙酯=2:1 显色:紫外及碘

[0487] 将上步所得产物(480mg,0.6mmol)用三氟醋酸(1.5ml)溶解,加入三乙基硅烷(348mg,3mmol),室温反应3h。直接柱层析纯化得标题产品(134mg,收率:40%)

[0488] MS:558(M+H)

[0489] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.89(3H,d),0.94(3H,d),1.64(1H,m),1.71(1H,m),1.79(1H,m),1.98-2.09(3H,m),2.34(1H,m),3.56(1H,m),3.65(1H,m),4(1H,dd),4.39(2H,m),4.42(1H,m),7.16-7.83(10H,m)。

[0490] 实施例28:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0491] a)5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯甲胺的制备

[0492] 将2,4-二氯苯甲胺(17g,100mmol)溶于无水DMF(250ml)中,氮气保护,加入碳酸铯(39g,120mmol)和1,2,4-三氮唑(8.3g,120mmol),加热至85℃反应24h,自然冷却至室温过夜。过滤,减压浓缩除去DMF,加入二氯甲烷(400ml),用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水

溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,用异丙醚重结晶得到白色固体(11g,收率:53%)。

[0493] Rf=0.3 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0494]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}:7.36(1\text{H},\text{d}),7.49(1\text{H},\text{s}),7.62(1\text{H},\text{d}),8.28(1\text{H},\text{s}),8.7(1\text{H},\text{s})$ 。

[0495] b)5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苄胺的制备

[0496] 将5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苄胺(1g,5mmol)溶于乙醇(30ml)中,加入氨水(20ml)和雷尼镍(1g),通氢室温反应8h。过滤,减压浓缩除去溶剂,加入乙醚(30ml)和1N盐酸溶液,水相用乙醚(15ml $\times$ 2)洗涤,冷却下滴加10%碳酸钾溶液调节pH至9,水相用乙酸乙酯(10ml $\times$ 3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到油状物1.14g,直接进行下步反应。

[0497] Rf=0.1 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2显色:紫外、碘及1%茚三酮液。

[0498] c)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苄基]甲基酰胺的制备

[0499] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg,1mmol)、5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苄胺(210mg,1mmol)、NMM(112mg,1.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0 $^{\circ}\text{C}$ 后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(460mg,收率:82%)。

[0500] Rf=0.2 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:3 显色:紫外及碘

[0501] MS:559(M+H)

[0502]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}:0.71(3\text{H},\text{d}),0.86(3\text{H},\text{d}),1.24(1\text{H},\text{m}),1.54(1\text{H},\text{m}),1.71(1\text{H},\text{m}),1.96-2.03(3\text{H},\text{m}),2.32(1\text{H},\text{m}),3.38(1\text{H},\text{m}),3.65(1\text{H},\text{m}),3.97(1\text{H},\text{dd}),4.15-4.41(2\text{H},\text{m}),4.52(1\text{H},\text{m}),7.24-7.59(6\text{H},\text{m}),7.83(2\text{H},\text{d}),8.16(1\text{H},\text{s}),8.45(1\text{H},\text{s})$ 。

[0503] 实施例29:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苄基]甲基酰胺

[0504] a)5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苄胺的制备

[0505] 将四氮唑(1g,14mmol)溶于无水DMF(150ml)中,加入40%四丁基氢氧化铵溶液(7.8g,12mmol),减压浓缩除去水,在混合液中加入5-氯-2-氟苄胺(1.9g,12mmol),室温反应48h。过滤,减压浓缩除去DMF,加入二氯甲烷(40ml),用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得到白色固体(320mg,收率:13%)。

[0506] Rf=0.2 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0507]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}:7.47(1\text{H},\text{d}),7.56(1\text{H},\text{s}),7.69(1\text{H},\text{d}),9.28(1\text{H},\text{s})$ 。

[0508] b)5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苄胺的制备

[0509] 将5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苄胺(226mg,1.1mmol)溶于乙醇(10ml)中,加入氨水(5ml)和雷尼镍(0.5g),通氢室温反应8h。过滤,减压浓缩除去溶剂,加入乙醚(30ml)和1N盐酸溶液,水相用乙醚(15ml $\times$ 2)洗涤,冷却下滴加10%碳酸钾溶液调节pH至9,水相用乙酸乙酯(10ml $\times$ 3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苄

胺,直接进行下步反应。

[0510] Rf=0.1 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2 显色:紫外、碘及1%茚三酮液。

[0511] c)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0512] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg,1mmol)、5-氯-2-(1H-四氮唑-1-基)苄胺、NMM(112mg,1.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(350mg,收率:62%)。

[0513] Rf=0.15 展开剂 石油醚:乙酸乙酯=1:3 显色:紫外及碘

[0514] MS:560(M+H)

[0515]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$ )ppm:0.88(3H,d),0.92(3H,d),1.59(1H,m),1.71-1.82(2H,m),2.01-2.17(3H,m),2.25(1H,m),3.52(1H,m),3.61(1H,m),4.03(1H,dd),4.44(2H,m),4.46(1H,m),7.19-7.85(8H,m),9.16(1H,s)。

[0516] 实施例30:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[5-氯-2-(1-甲基-1H-四氮唑-5-基)苯基]甲基酰胺

[0517] a)5-氯-2-(1-甲基-1H-四氮唑-5-基)苄胺盐酸盐的制备

[0518] 将N-叔丁氧羰基-5-氯-2-氰基苄胺(4g,15mmol)、叠氮化钠(5g,75mmol)和氯化铵(4g,75mmol)溶于无水DMF(60ml)中,升温至115℃反应12h。冷却,加入乙酸乙酯(100ml),用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色固体(3.5g,收率:76%)。

[0519] Rf=0.4 展开剂 石油醚:乙酸乙酯=1:2 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0520]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )ppm:1.47(9H,s),4.46(2H,s),7.39(1H,s),7.52-7.69(2H,m)。

[0521] 将上步所得产物(2.5g,8mmol)溶于DMF(50ml)中,加入碳酸钾(1.4g,10mmol)和碘甲烷(1.4g,10mmol),室温反应2h。加入水(30ml)和二氯甲烷(40ml);用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到混合产物,柱层析纯化得到1-甲基取代产物(880mg,收率:34%)。

[0522]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )ppm:1.42(9 H,s),4.06(3 H,s),4.21(2 H,d),7.32-7.69(3 H,m)。

[0523] 将上步所得产物(800mg,2.5mmol)溶于乙酸乙酯(10ml)中,加入15% HCl/乙酸乙酯溶液(8ml),室温反应2h。过滤,减压浓缩得到白色粘稠状物体。

[0524] c)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[5-氯-2-(1-甲基-1H-四氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0525] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg,1mmol)、5-氯-2-(1-甲基-1H-四氮唑-5-基)苄胺盐酸盐(260mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(321mg,收率:56%)。

[0526] Rf=0.25 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:3 显色:紫外及碘

[0527] MS:574(M+H)

[0528]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})\text{ppm}$ :0.89(6 H,t),1.53(1 H,m),1.68(1 H,m),1.79(1 H,m),2.01-2.2(3 H,m),2.35(1 H,m),3.51(1 H,m),3.63(1 H,m),4.01(1 H,dd),4.11(3 H,s),4.34(2 H,m),4.46(1 H,m),7.14-7.85(8 H,m)。

[0529] 实施例31:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-高脯氨酸-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0530] a)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-高脯氨酸苄酯的制备

[0531] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸(1.4g,5mmol),L-高脯氨酸苄酯(1.3g,5mmol)溶解于二氯甲烷(30ml)中,氮气保护,冷却下滴加DIEA(1.4g,11mmol),滴加完毕后加入HOBt(675mg,5mmol)和EDCI(1.1g,6mmol),自然升至室温反应4h。减压浓缩除去反应液,直接过柱纯化得白色固体(1.7g,74%)。

[0532]  $R_f=0.3$ 展开剂石油醚:乙酸乙酯=2:1显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0533] MS:473(M+H)。

[0534] b.)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-高脯氨酸的制备

[0535] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-高脯氨酸苄酯(480mg,1mmol)溶于甲醇(10ml),加入10%钯碳(50mg),通氢,室温反应3小时。过滤,减压浓缩除去溶剂得到白色泡状固体(380mg,收率:99%)。直接进行下步反应。

[0536] c)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-高脯氨酸-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0537] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-高脯氨酸(380mg,1mmol)、5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苄胺(210mg,1mmol)、NMM(112mg,1.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0°C后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0°C下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(470mg,收率:82%)。

[0538]  $R_f=0.2$ 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:3显色:紫外及碘

[0539] MS:573(M+H)

[0540]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})\text{ppm}$ :0.95(6 H,t),1.49-1.61(5 H,m),1.72-1.93(4H,m),3.54(2 H,m),3.91(1 H,dd),4.31(1 H,t),4.48(2 H,m),7.14-7.85(8 H,m),8.28(1 H,s),8.73(1 H,s)。

[0541] 实施例32:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-(S)-氮杂环丁烷-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0542] a)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-(S)-氮杂环丁烷-2-羧酸苄酯的制备

[0543] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸(1.4g,5mmol),(S)-氮杂环丁烷-2-羧酸苄酯盐酸盐(1g,5mmol)溶解于二氯甲烷(30ml)中,氮气保护,冷却下滴加DIEA(1.4g,11mmol),滴加完毕后加入HOBt(675mg,5mmol)和EDCI(1.1g,6mmol),自然升至室温反应4h。减压浓缩除去反应液,直接过柱纯化得白色固体(1.5g,69%)。

[0544]  $R_f=0.2$ 展开剂石油醚:乙酸乙酯=2:1显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0545] MS:445(M+H)。

[0546] b)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-(S)-氮杂环丁烷-2-羧酸的制备

[0547] 将N-苯磺酰基-L-亮氨酸-(S)-氮杂环丁烷-2-羧酸苄酯(444mg, 1mmol)溶于甲醇(10ml), 加入10%钯碳(50mg), 通氢, 室温反应3小时。过滤, 减压浓缩除去溶剂得到白色泡状固体(350mg, 收率: 99%)。直接进行下步反应。

[0548] c) N-苯磺酰基-D-亮氨酸-(S)-氮杂环丁烷-2-[5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0549] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-(S)-氮杂环丁烷-2-羧酸(350mg, 1mmol)、5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基)苄胺(210mg, 1mmol)、NMM(112mg, 1.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解, 氮气保护, 冷却至0℃后, 加入HOBt(135mg, 1mmol), EDCI(230mg, 1.2mmol), 在0℃下搅拌20min, 自然升至室温, 反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 柱层析纯化得标题产品(331mg, 61%)。

[0550] R<sub>f</sub>=0.3 展开剂石油醚: 乙酸乙酯=1:3 显色: 紫外、碘及1%茚三酮液

[0551] MS: 545(M+H)

[0552] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) ppm: 0.83(3 H, d), 0.95(3 H, d), 1.54(1 H, m), 1.62(1 H, m), 1.75(1 H, m), 2.26(1 H, m), 2.59(1 H, m), 3.99(1 H, dd), 4.2-4.36(4H, m), 4.43(1 H, m), 7.44-7.85(8 H, m), 8.36(1 H, s), 8.71(1 H, s)。

[0553] 实施例33: N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(R-4-氟)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0554] a) L-(R-4-氟)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐的制备

[0555] 将N-Boc-L-(R-4-氟)脯氨酸(466mg, 2mmol), 5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基)苄胺(420mg, 2mmol)、NMM(242mg, 2.4mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解, 氮气保护, 冷却至0℃后, 加入HOBt(270mg, 2mmol), EDCI(460g, 2.4mmol), 在0℃下搅拌20min, 自然升至室温, 反应5小时。用5%硫酸氢钾溶液, 饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 柱层析纯化得白色泡状固体(685mg, 收率: 81%)。

[0556] R<sub>f</sub>=0.3 展开剂石油醚: 乙酸乙酯=1:1 显色: 紫外及碘

[0557] MS: 446(M+Na)。

[0558] 将上步所得产物(420mg, 1mmol)溶于乙酸乙酯(5ml)中, 加入15% HCl/乙酸乙酯溶液(4ml), 室温反应2h。过滤, 减压浓缩得到白色粘稠状物体。直接进行下步反应。

[0559] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) ppm: 2.17(1H, m), 2.69(1H, m), 3.59-3.72(2H, m), 4.33-4.45(2H, m), 4.56(1H, m), 7.54-7.59(2H, m), 7.67(1H, d), 8.57(1H, s), 9.27(1H, s)。

[0560] b) N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(R-4-氟)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0561] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸(270mg, 1mmol)、L-(R-4-氟)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解, 氮气保护, 冷却至0℃后, 加入HOBt(135mg, 1mmol), EDCI(230mg, 1.2mmol), 在0℃下搅拌20min, 自然升至室温, 反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 柱层析纯化得标题产品(346mg, 收率: 60%)。

[0562] R<sub>f</sub>=0.35 展开剂石油醚: 乙酸乙酯=1:3 显色: 紫外及碘

[0563] MS:577(M+H)

[0564]  $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\text{ppm}:0.92(6\text{H},\text{t}),1.61(1\text{H},\text{m}),1.66-1.81(2\text{H},\text{m}),2.11(1\text{H},\text{m}),2.56(1\text{H},\text{m}),3.83-4.01(2\text{H},\text{m}),4.16-4.31(2\text{H},\text{m}),4.42-4.48(2\text{H},\text{m}),4.64(1\text{H},\text{m}),7.34-7.85(8\text{H},\text{m}),8.23(1\text{H},\text{s}),8.79(1\text{H},\text{s})$ 。

[0565] 实施例34:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(S-4-氟)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0566] a)L-(S-4-氟)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐的制备

[0567] 将N-Boc-L-(S-4-氟)脯氨酸(466mg,2mmol),5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯胺(420mg,2mmol)、NMM(242mg,2.4mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(270mg,2mmol),EDCI(460g,2.4mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用5%硫酸氢钾溶液,饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色泡状固体(651mg,收率:77%)。

[0568]  $R_f=0.3$ 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1 显色:紫外及碘

[0569] MS:446(M+Na)。

[0570] 将上步所得产物(420mg,1mmol)溶于乙酸乙酯(5ml)中,加入15% HCl/乙酸乙酯溶液(4ml),室温反应2h。过滤,减压浓缩得到白色粘稠状物体。直接进行下步反应。

[0571]  $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\text{ppm}:2.45(1\text{H},\text{m}),2.69(1\text{H},\text{m}),3.51(1\text{H},\text{m}),3.7(1\text{H},\text{m}),4.33(2\text{H},\text{s}),4.47(1\text{H},\text{m}),5.4(1\text{H},\text{m}),7.51-7.63(3\text{H},\text{m}),8.54(1\text{H},\text{s}),9.29(1\text{H},\text{s})$ 。

[0572] b)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(S-4-氟)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0573] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸(270mg,1mmol)、L-(S-4-氟)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(274mg,收率:47%)。

[0574]  $R_f=0.35$  展开剂 石油醚:乙酸乙酯=1:3 显色:紫外及碘

[0575] MS:577(M+H)

[0576]  $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\text{ppm}:0.86(3\text{H},\text{d}),0.92(3\text{H},\text{d}),1.64(1\text{H},\text{m}),1.68-1.83(2\text{H},\text{m}),2.04(1\text{H},\text{m}),2.33-2.62(2\text{H},\text{m}),3.86(1\text{H},\text{m}),4.06-4.21(2\text{H},\text{m}),4.3-4.38(2\text{H},\text{m}),4.55(1\text{H},\text{m}),7.48-7.86(8\text{H},\text{m}),8.35(1\text{H},\text{s}),8.93(1\text{H},\text{s})$ 。

[0577] 实施例35:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(4,4-二氟)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0578] a)L-(4,4-二氟)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐的制备

[0579] 将N-Boc-L-(4,4-二氟)脯氨酸(500mg,2mmol),5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯胺(420mg,2mmol)、NMM(242mg,2.4mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(270mg,2mmol),EDCI(460g,2.4mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,

反应5小时。用5%硫酸氢钾溶液,饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色泡状固体(777mg,收率:88%)。

[0580] Rf=0.4 展开剂 石油醚:乙酸乙酯=1:1 显色:紫外及碘

[0581] MS:464(M+Na)。

[0582] 将上步所得产物(450mg,1mmol)溶于乙酸乙酯(5ml)中,加入15%HCl/乙酸乙酯溶液(4ml),室温反应2h。过滤,减压浓缩得到白色粘稠状物体。直接进行下步反应。

[0583] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD)ppm:2.55(1H,m),3.01(1H,m),3.79(2H,m),4.43(2H,m),4.63(1H,m),7.54-7.58(2H,m),7.7(1H,m),8.57(1H,s),9.27(1H,s)。

[0584] b)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(4,4-二氟)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0585] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸(270mg,1mmol)、L-(4,4-二氟)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(298mg,收率:50%)。

[0586] Rf=0.3 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:3 显色:紫外及碘

[0587] MS:595(M+H)

[0588] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.91(6H,t),1.55(1H,m),1.64(1H,m),1.77(1H,m),2.43(1H,m),2.75(1H,m),4.01(1H,dd),4.16-4.3(3H,m),4.42(1H,m),4.66(1H,m),7.44-7.83(8H,m),8.21(1H,s),8.78(1H,s)。

[0589] 实施例36:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(S-4-氨基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0590] a)L-(S-4-叠氮基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐的制备

[0591] 将N-Boc-L-(S-4-叠氮基)脯氨酸(512mg,2mmol),5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯胺(420mg,2mmol)、NMM(242mg,2.4mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(270mg,2mmol),EDCI(460g,2.4mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用5%硫酸氢钾溶液,饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色泡状固体(669mg,收率:75%)。

[0592] MS:447(M+H)、469(M+Na)。

[0593] 将上步所得产物(450mg,1mmol)溶于乙酸乙酯(5ml)中,加入15%HCl/乙酸乙酯溶液(4ml),0℃反应2h。过滤干燥得到白色固体。直接进行下步反应。

[0594] MS:347(M+H)。

[0595] b)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(S-4-叠氮基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0596] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸(270mg,1mmol)、L-(S-4-叠氮基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷



(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色固体(421mg,收率:70%)。

[0597] Rf=0.3展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:4显色:紫外及碘

[0598] MS:600(M+H)。

[0599] c)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(S-4-氨基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0600] 将上步所得产物(360mg,0.6mmol)用无水四氢呋喃(10ml)溶解,加入三苯基膦(210mg,0.77mmol)和水(1ml),升温至60℃反应5小时。过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(204mg,收率:59%)。

[0601] Rf=0.2展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:4显色:紫外及碘

[0602] MS:574(M+H)。

[0603] 实施例37:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(R-3-甲基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0604] a)L-(R-3-甲基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐的制备

[0605] 将N-Boc-L-(R-3-甲基)脯氨酸(460mg,2mmol),5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯胺(420mg,2mmol)、NMM(242mg,2.4mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(270mg,2mmol),EDCI(460mg,2.4mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用5%硫酸氢钾溶液,饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色泡状固体(706mg,收率:84%)。

[0606] MS:420(M+H)

[0607] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm:1.04(3H,d),1.55(9H,s),1.62(1H,m),1.97(1H,m),2.43(1H,m),3.36(1H,m),3.65(1H,m),4.11(1H,d),4.12-4.3(2H,m),7.44-7.78(3H,m),8.3(1H,s),8.79(1H,s)。

[0608] 将上步所得产物(422mg,1mmol)溶于乙酸乙酯(5ml)中,加入15%HCl/乙酸乙酯溶液(4ml),室温反应2h。过滤,减压浓缩得到白色粘稠状物体。直接进行下步反应。

[0609] MS:320(M+H)。

[0610] b)N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(R-3-甲基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0611] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸(270mg,1mmol)、L-(R-3-甲基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(315mg,收率:55%)。

[0612] Rf=0.4展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:3显色:紫外及碘

[0613] MS:573(M+H)

[0614]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm:0.87(3H,d),0.91(3H,d),1.06(3H,d),1.62-1.85(4H,m),2.06(1H,m),2.43(1H,m),3.48(1H,m),3.96(1H,m),4.09(1H,dd),4.2(1H,d),4.34(2H,m),7.48-7.89(8H,m),8.55(1H,s),9.13(1H,s)。

[0615] 实施例38:N-苄磺酰基-D-亮氨酸-L-(5-甲基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0616] a)L-(5-甲基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐的制备

[0617] 将N-Boc-L-(5-甲基)脯氨酸(460mg,2mmol),5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苄胺(420mg,2mmol)、NMM(242mg,2.4mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(270mg,2mmol),EDCI(460g,2.4mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用5%硫酸氢钾溶液,饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色泡状固体(665mg,收率:79%)。

[0618] MS:420(M+H)。

[0619] 将上步所得产物(422mg,1mmol)溶于乙酸乙酯(5ml)中,加入15%HCl/乙酸乙酯溶液(4ml),室温反应2h。过滤,减压浓缩得到浅黄色粘稠状物体。直接进行下步反应。

[0620] MS:320(M+H)

[0621]  $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ ppm:1.41(3H,d),1.65(1H,m),1.96(1H,m),2.23(1H,m),2.39(1H,m),3.72(1H,m),4.3(1H,m),4.45(2H,m),7.54-7.59(2H,m),7.66(1H,d),8.6(1H,s),9.39(1H,s)。

[0622] b)N-苄磺酰基-D-亮氨酸-L-(5-甲基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0623] 将N-苄磺酰基-D-亮氨酸(270mg,1mmol)、L-(5-甲基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(349mg,收率:61%)。

[0624] MS:573(M+H)。

[0625] 实施例39:N-苄磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0626] a)L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐的制备

[0627] 将N-Boc-L-脯氨酸(11.5g,50mmol),5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苄胺(10.5g,50mmol)、NMM(6g,1.2mmol)用无水二氯甲烷(200ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(6.75g,50mmol),EDCI(9.6g,60mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用5%硫酸氢钾溶液,饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色泡状固体(16.6g,收率:82%)。

[0628] MS:428(M+Na)

[0629]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm:1.46(9 H,s),1.62(1H,m),1.66-1.77(2H,m),2.03(1H,m),

3.35(1H,m),3.59(1H,m),4.14(1H,d),4.28-4.39(2H,m),7.41-7.78(3H,m),8.36(1H,s),8.85(1H,s)。

[0630] 将上步所得产物(12g,30mmol)溶于乙酸乙酯(60ml)中,加入15%HCl/乙酸乙酯溶液(40ml),室温反应2h。过滤,减压浓缩得到白色泡状物体。直接进行下步反应。

[0631] MS:306(M+H)。

[0632] b)N-苄磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0633] 将D-亮氨酸(2g,15mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(20ml)中,加入二氧六环(15ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加苄磺酰氯(3.2g,15mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,大量固体析出;过滤,所得固体用乙酸乙酯/石油醚重结晶得白色固体(3.2g,收率:74.8%)。

[0634] Rf=0.8展开剂正丁醇:水:醋酸:乙酸乙酯=1:1:1:1显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0635] MS:308(M+Na)。

[0636] c)N-苄磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0637] 将N-苄磺酰基-D-亮氨酸(285mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(338mg,收率:59%)。

[0638] MS:573(M+H)

[0639] <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.85-0.89(6 H,t),1.26-1.36(2 H,m),1.45(1H,m),1.96-2.07(3 H,m),2.35(1 H,m),3.27(1 H,m),3.56(1 H,m),3.83(1 H,dd),4.1(2 H,m),4.45(2 H,m),4.53(2 H,m),7.27-7.79(8 H,m),8.48(1 H,s),8.81(1 H,s)。

[0640] 实施例40:N-甲烷磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0641] a)N-甲烷磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0642] 将D-亮氨酸(1.4g,11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加甲烷磺酰氯(1.37g,12mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取,用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品2g,柱层析纯化得无色油状物(1.4g,收率:66.9%)。

[0643] Rf=0.2展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0644] MS:232(M+Na)。

[0645] b)N-甲烷磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0646] 将N-甲烷磺酰基-D-亮氨酸(210mg, 1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBT(135mg, 1mmol),EDCI(230mg, 1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(348mg, 收率:70%)。

[0647] MS:497(M+H)

[0648] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.96-0.99(6 H,d),1.35(1 H,m),1.56(1 H,m),1.86(1 H,m),2.01-2.1(3 H,m),2.33(1 H,m),2.87(3 H,s),3.45(1 H,m),3.83(1 H,m),4.14(1 H,dd),4.43(2 H,d),4.56(1 H,m),7.36-7.73(8 H,m),8.58(1 H,s),8.9(1 H,s)。

[0649] 实施例41:N-乙烷磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0650] a)N-乙烷磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0651] 将D-亮氨酸(1.4g, 11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加乙烷磺酰氯(1.3g, 11mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品1.5g,柱层析纯化得无色油状物(1.17g, 收率:47%)。

[0652] R<sub>f</sub>=0.2展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0653] MS:246(M+Na)。

[0654] b)N-乙烷磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0655] 将N-乙烷磺酰基-D-亮氨酸(230mg, 1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBT(135mg, 1mmol),EDCI(230mg, 1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(347mg, 收率:68%)。

[0656] MS:511(M+H)

[0657] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.97(6 H,d),1.24(3 H,t),1.34(1 H,m),1.57(1 H,m),1.85(1 H,m),1.96-2.11(3 H,m),2.23(1 H,m),2.93(2 H,q),3.44(1 H,m),3.81(1 H,m),4.11(1 H,dd),4.39(2 H,m),4.55(1 H,m),7.27-7.8(8H,m),8.57(1 H,s),8.77(1 H,s)。

[0658] 实施例42:N,N-二甲氨基磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0659] a)N,N-二甲氨基磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0660] 将D-亮氨酸(1.44g, 11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加N,N-二甲氨基磺酰氯(1.4g, 10mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0℃下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减

压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取。用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品1.5g,柱层析纯化得无色油状物(1g,收率:43.6%)

[0661] Rf=0.3展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:4显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0662] MS:261(M+Na)。

[0663] b)N,N-二甲氨基磺酰基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0664] 将N,N-二甲氨基磺酰基-D-亮氨酸(240mg,1mmol)、L-脯氨酰-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(290mg,收率:55%)。

[0665] MS:526(M+H)

[0666]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})\text{ppm}:0.94-0.97(6\text{H},\text{d}),1.28(1\text{H},\text{m}),1.56(1\text{H},\text{m}),1.85(1\text{H},\text{m}),2-2.07(3\text{H},\text{m}),2.36(1\text{H},\text{m}),2.73(6\text{H},\text{s}),3.43(1\text{H},\text{m}),3.7(1\text{H},\text{m}),4(1\text{H},\text{dd}),4.43(2\text{H},\text{d}),4.58(1\text{H},\text{d}),7.26-7.8(8\text{H},\text{m}),8.57(1\text{H},\text{s}),8.77(1\text{H},\text{s})$ 。

[0667] 实施例43:N-(叔丁氧羰基)甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0668] a)D-亮氨酰-L-脯氨酰-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐的制备

[0669] 将N-Boc-亮氨酸(4.6g,20mmol),L-脯氨酰-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(6.8g,20mmol)、NMM(4.45g,44mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(2.7g,20mmol),EDCI(4.6g,24mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用5%硫酸氢钾溶液,饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色泡状固体(8.7g,收率:84%)。

[0670] MS:541(M+Na)。

[0671] 将上步所得产物(8.3g,16mmol)溶于乙酸乙酯(60ml)中,加入15%HCl/乙酸乙酯溶液(40ml),室温反应2h。过滤,减压浓缩得到白色泡状物体。直接进行下步反应。

[0672] MS:419(M+H)。

[0673] b)N-(叔丁氧羰基)甲基-D-亮氨酰-L-脯氨酰-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0674] 将D-亮氨酰-L-脯氨酰-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(1.3g,3mmol)溶于DMF(10ml)中,加入DIEA(388mg,3mmol),缓慢滴加溴乙酸叔丁酯(702mg,3.6mmol),40℃下反应24h。减压浓缩除去大量溶剂,加入乙酸乙酯(30ml),有机相用饱和碳酸氢钠溶液、5%KHSO<sub>4</sub>溶液、水和饱和食盐水依次洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩滤液得粗品,柱层析纯化得标题产品(1.17g,收率:73%)。

[0675] MS:533(M+H)

[0676]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})$ ppm: 0.89-0.92(6H, t), 1.46(9H, s), 1.51-1.56(2H, m), 1.74(1H, m), 1.84-2.07(3H, m), 2.39(1H, m), 3.26(2H, m), 3.37(1H, m), 3.6(1H, m), 3.91(1H, m), 4.33(1H, m), 4.58(2H, m), 7.26-7.85(8H, m), 8.56(1H, s), 8.87(1H, s)。

[0677] 实施例44: N-羧基甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0678] 将实施例43所得产品(533mg, 1mmol)溶于乙酸乙酯(8ml)中, 加入15% HCl/乙酸乙酯溶液(6ml), 室温反应2h。过滤, 减压浓缩得到标题产品(390mg, 收率: 76%)。

[0679] MS: 499(M+Na)。

[0680] 实施例45: N-羧基乙基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0681] a) N-(叔丁氧羰基)乙基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0682] 将D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(1.3g, 3mmol)溶于DMF(10ml)中, 加入DIEA(388mg, 3mmol), 缓慢滴加3-溴丙酸叔丁酯(433mg, 3.6mmol), 40°C下反应24h。减压浓缩除去大量溶剂, 加入乙酸乙酯(30ml), 有机相用饱和碳酸氢钠溶液、5% KHSO<sub>4</sub>溶液、水和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩滤液得粗品, 柱层析纯化得白色泡状固体(689mg, 收率: 42%)。

[0683] MS: 569(M+Na)

[0684]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})$ ppm: 0.9-0.94(6H, t), 1.44(9H, s), 1.56(1H, m), 1.64(1H, m), 1.78(1H, m), 1.8-2.1(3H, m), 2.39-2.44(3H, m), 3.13(2H, m), 3.47(1H, m), 3.67(1H, m), 3.96(1H, m), 4.36(1H, m), 4.63(2H, m), 7.25-7.89(8H, m), 8.64(1H, s), 8.97(1H, s)。

[0685] b) N-羧基乙基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐的制备

[0686] 将上步所得产物(547mg, 1mmol)溶于乙酸乙酯(8ml)中, 加入15% HCl/乙酸乙酯溶液(6ml), 室温反应2h。过滤, 减压浓缩得到标题产品(246mg, 收率: 50%)。

[0687] MS: 513(M+Na)。

[0688] 实施例46: N-(乙氧羰基)甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0689] 将D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(1.3g, 3mmol)溶于DMF(10ml)中, 加入DIEA(388mg, 3mmol), 缓慢滴加溴乙酸乙酯(600mg, 3.6mmol), 40°C下反应24h。减压浓缩除去大量溶剂, 加入乙酸乙酯(30ml), 有机相用饱和碳酸氢钠溶液、5% KHSO<sub>4</sub>溶液、水和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩滤液得粗品, 柱层析纯化得标题产品(1g, 收率: 66%)。

[0690] MS: 505(M+H)

[0691]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})$ ppm: 0.86(3H, d), 0.9(3H, d), 1.33(3H, t), 1.55-1.69(2H, m), 1.81(1H, m), 2.01-2.11(3H, m), 2.34(1H, m), 3.51-3.62(3H, m), 3.73(1H, m), 3.98(1H, m), 4.28(2H, q), 4.4(1H, m), 4.64(2H, m), 7.19-7.8(8H, m), 8.39(1H, s), 8.75(1H, s)。

[0692] 实施例47: N-(叔丁氧羰基)甲基-N-甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0693] 将实施例43所得产物(533mg, 1mmol)溶于二氯甲烷(10ml)中, 加入DIEA(130mg, 1mmol), 缓慢滴加碘甲烷(170mg, 1.2mmol), 40℃下反应24h。有机相用饱和碳酸氢钠溶液、5%KHSO<sub>4</sub>溶液、水和饱和食盐水依次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩滤液得粗品, 柱层析纯化得标题产品(229mg, 收率: 42%)。

[0694] MS: 547(M+H)。

[0695] 实施例48: N-(氨基甲酰基)甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0696] 将实施例44所得产物(190mg, 0.4mmol)、氯化铵(22mg, 0.4mmol)、NMM(44mg, 0.4mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解, 氮气保护, 冷却至0℃后, 加入HOBt(55mg, 0.4mmol), EDCI(90mg, 0.48mmol), 在0℃下搅拌20min, 自然升至室温, 反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品, 柱层析纯化得标题产品(50mg, 收率: 26%)

[0697] MS: 476(M+H)。

[0698] 实施例49: N-环己基甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基-)苯基]甲基酰胺

[0699] 将D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg, 1mmol)溶于四氢呋喃(10ml)中, 加入DIEA(129mg, 1mmol)、环己基甲醛(135mg, 1.2mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(297mg, 1.4mmol), 室温反应16h。加入水(10ml), 搅拌1h, 减压浓缩溶剂, 柱层析纯化得标题产品(267mg, 收率: 52%)。

[0700] MS: 515(M+H)

[0701] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm: 0.89-0.92(6H, t), 1.46(9H, s), 1.51-1.56(2H, m), 1.74(1H, m), 1.84-2.07(3H, m), 2.39(1H, m), 3.26(2H, m), 3.37(1H, m), 3.6(1H, m), 3.91(1H, m), 4.33(1H, m), 4.58(2H, m), 7.26-7.85(8H, m), 8.56(1H, s), 8.87(1H, s)。

[0702] 实施例50: N-苄基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0703] 将D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg, 1mmol)溶于四氢呋喃(10ml)中, 加入DIEA(129mg, 1mmol)、苄甲醛(179mg, 1.2mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(297mg, 1.4mmol), 室温反应12h。加入水(10ml), 搅拌1h, 减压浓缩溶剂, 柱层析纯化得标题产品(330mg, 收率: 65%)。

[0704] MS: 509(M+H)

[0705] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm: 0.88-0.91(6H, t), 1.54(1H, m), 1.69(1H, m), 1.74(1H, m), 1.97-2.09(3H, m), 2.35(1H, m), 3.56(1H, m), 3.7-3.85(3H, m), 4.01(1H, m), 4.4(1H, m), 4.6(2H, m), 7.15-7.67(8H, m), 8.49(1H, s), 8.77(1H, s)。

[0706] 实施例51: N-(吡啶-2-基)甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0707] 将D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1, 2, 4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg, 1mmol)溶于四氢呋喃(10ml)中, 加入DIEA(129mg, 1mmol)、2-吡啶甲醛(128mg, 1.2mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(297mg, 1.4mmol), 室温反应16h。加入水(10ml), 搅拌1h, 减压浓缩溶剂, 柱层析纯化得标题产品(311mg, 收率: 61%)。

[0708] MS:510(M+H)。

[0709] 实施例52:N-(5-甲基噻吩-2-基)甲基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0710] 将D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg,1mmol)溶于四氢呋喃(10ml)中,加入DIEA(129mg,1mmol)、5-甲基-2-噻吩甲醛(150mg,1.2mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(297mg,1.4mmol),室温反应16h。加入水(10ml),搅拌1h,减压浓缩溶剂,柱层析纯化得标题产品(327mg,收率:62%)。

[0711] MS:529(M+H)。

[0712] 实施例53:N-乙酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0713] 将N-乙酰基-D-亮氨酸(173mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(382mg,收率:83%)。

[0714] MS:461(M+H)

[0715] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.93-0.97(6H,t),1.49(1H,m),1.59(1H,m),1.66(3H,s),1.68(1H,m),1.94-2.09(3H,m),2.29(1H,m),3.49(1H,m),4.05(1H,m),4.29(1H,m),4.46(1H,dd),4.59(2H,q),7.36-7.71(3H,m),8.26(1H,s),8.64(1H,s)。

[0716] 实施例54:N-二氟乙酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0717] a)N-二氟乙酰基-D-亮氨酸的制备

[0718] 将D-亮氨酸(1.4g,11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加二氟乙酰氯(1.4g,12mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取,用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品2g,柱层析纯化得无色油状物(1.2g,收率:54%)。

[0719] R<sub>f</sub>=0.3 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0720] MS:232(M+Na)。

[0721] b)N-二氟乙酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0722] 将N-二氟乙酰基-D-亮氨酸(210mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(233mg,收率:47%)。



[0723] MS:497(M+H)

[0724]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})\text{ppm}$ :0.94-0.99(6H,d),1.45(1H,m),1.56(1H,m),1.72(1H,m),2-2.13(3H,m),2.31(1H,m),3.51(1H,m),3.91(1H,m),4.24(1H,dd),4.38(1H,d),4.59(2H,m),6.02(1H,s),7.22-7.69(3H,m),8.3(1H,s),8.73(1H,s)。

[0725] 实施例55:N-苯甲酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0726] a)N-苯甲酰基-D-亮氨酸的制备

[0727] 将D-亮氨酸(2g,15mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(15ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加苯甲酰氯(2.3g,16.5mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到无色油状物(2.5g,收率:71%)。

[0728]  $R_f=0.9$  展开剂 正丁醇:水:醋酸:乙酸乙酯=1:1:1:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0729] MS:258(M+Na)。

[0730] b)N-苯甲酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0731] 将N-苯甲酰基-D-亮氨酸(235mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(387mg,收率:74%)。

[0732] MS:523(M+H)

[0733]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})\text{ppm}$ :0.99(3H,d),1.01(3H,d),1.59(1H,m),1.77(2H,m),2.04-2.11(3H,m),2.33(1H,m),3.56(1H,m),4.12(1H,m),4.31(1H,dd),4.6(2H,m),4.71(1H,m),7.13-7.83(8H,m),8.25(1H,s),8.76(1H,s)。

[0734] 实施例56:N-苯乙酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0735] a)N-苯乙酰基-D-亮氨酸的制备

[0736] 将D-亮氨酸(2g,15mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(15ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加苯乙酰氯(2.4g,16mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得无色油状物(2.7g,收率:72%)。

[0737]  $R_f=0.9$  展开剂正丁醇:水:醋酸:乙酸乙酯=1:1:1:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0738] MS:272(M+Na)。

[0739] b)N-苯乙酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]

## 甲基酰胺的制备

[0740] 将N-苯乙酰基-D-亮氨酸(250mg, 1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解, 氮气保护, 冷却至0℃后, 加入HOBt(135mg, 1mmol), EDCI(230mg, 1.2mmol), 在0℃下搅拌20min, 自然升至室温, 反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 柱层析纯化得标题产品(403mg, 收率:75%)。

[0741] MS:537(M+H)

[0742] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.88-0.9(6 H,t), 1.46(3 H,m), 1.98-2.01(3H,m), 2.34(1 H,m), 3.2-3.33(2 H,m), 3.44(1 H,m), 3.98(1 H,m), 4.31(1 H,m), 4.43(2 H,m), 4.61(1H,m), 7.1-7.82(8 H,m), 8.29(1 H,s), 8.77(1 H,s)。

[0743] 实施例57:N-苯丙酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0744] 将苯丙酸(150mg, 1mmol)、D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解, 氮气保护, 冷却至0℃后, 加入HOBt(135mg, 1mmol), EDCI(230mg, 1.2mmol), 在0℃下搅拌20min, 自然升至室温, 反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 柱层析纯化得标题产品(440mg, 收率:80%)。

[0745] MS:551(M+H)

[0746] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.86-0.91(6 H,t), 1.49-1.63(3 H,m), 2-2.11(3 H,m), 2.36(1 H,m), 2.83(2 H,m), 3.25(2 H,t), 3.45(1 H,m), 3.99(1H,m), 4.36(1 H,dd), 4.46(2 H,m), 4.59(1H,m), 7.2-7.82(8 H,m), 8.26(1H,s), 8.84(1H,s)。

[0747] 实施例58:N-(3-氨基-3-苯基)丙酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0748] 将3-Boc-氨基-3-苯基丙酸(265mg, 1mmol)、D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解, 氮气保护, 冷却至0℃后, 加入HOBt(135mg, 1mmol), EDCI(230mg, 1.2mmol), 在0℃下搅拌20min, 自然升至室温, 反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 柱层析纯化得标题产品(573mg, 收率:86%)。

[0749] MS:666(M+H)

[0750] 将上步所得产物(400mg, 0.6mmol)溶于乙酸乙酯(8ml)中, 加入15% HCl/乙酸乙酯溶液(6ml), 室温反应2h。过滤, 减压浓缩得到标题产品(285mg, 收率:79%)。

[0751] MS:566(M+H)。

[0752] 实施例59:N-对甲氧基苯乙酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0753] 将对甲氧基苯乙酸(166mg, 1mmol)、D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷

(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(374mg,收率:66%)。

[0754] MS:567(M+H)

[0755] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm:0.9-0.93(6 H,q),1.5(2 H,m),1.56(1 H,m),1.97-2.07(3 H,m),2.33(1 H,m),3.18-3.32(2 H,q),3.77(3 H,s),4.02(1 H,m),4.28(1 H,m),4.44(2 H,m),4.63(1 H,m),5.87(1 H,d),6.8-7.62(8 H,m),8.11(1H,s),8.67(1 H,s)。

[0756] 实施例60:N-对溴苯乙酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0757] 将对溴苯乙酸(218mg,1mmol)、D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(376mg,收率:61%)。

[0758] MS:617(M+H)

[0759] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.89(3 H,d),0.91(3 H,d),1.5(1 H,m),1.57-1.63(2 H,m),1.96-2.1(3 H,m),2.26(1 H,m),2.92-3.14(2 H,q),3.36(1 H,t),3.46(1 H,t),4.14(1 H,dd),4.48(2 H,m),4.55-4.61(1 H,dd),6.82-7.64(8H,m),8.19(1 H,s),8.71(1 H,s)。

[0760] 实施例61:N-对乙酰氨基苯乙酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0761] 将对乙酰氨基苯乙酸(200mg,1mmol)、D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(255mg,收率:43%)。

[0762] MS:594(M+H)

[0763] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.88(3H,d),0.92(3H,d),1.55(1H,m),1.52-1.64(2H,m),1.94-2.04(3H,m),2.23(1H,m),2.42(3H,s),3.33(1H,t),3.4(1H,t),4.05(1H,dd),4.46(2H,m),4.58(1H,dd),6.9-7.59(8H,m),8.18(1H,s),8.7(1H,s)。

[0764] 实施例62:N-间甲氧基苯乙酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0765] 将间甲氧基苯乙酸(166mg,1mmol)、D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依

次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(306mg,收率:54%)。

[0766] MS:567(M+H)

[0767]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})\text{ppm}:0.9(3\text{H},\text{d}),0.92(3\text{H},\text{d}),1.46-1.56(3\text{H},\text{m}),1.98-2.06(3\text{H},\text{m}),2.35(1\text{H},\text{m}),2.84(3\text{H},\text{s}),3.25(1\text{H},\text{m}),3.42(1\text{H},\text{m}),3.74(2\text{H},\text{s}),4.01(1\text{H},\text{m}),4.4(2\text{H},\text{m}),4.61(1\text{H},\text{dd}),6.67-7.83(8\text{H},\text{m}),8.2(1\text{H},\text{s}),8.75(1\text{H},\text{s})$ 。

[0768] 实施例63:N-3,4-二甲氧基苯乙酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0769] 将3,4-二甲氧基苯乙酸(200mg,1mmol)、D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(388mg,收率:65%)。

[0770] MS:597(M+H)。

[0771] 实施例64:N-环戊基乙酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0772] 将环戊基乙酸(130mg,1mmol)、D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(386mg,收率:73%)。

[0773] MS:529(M+H)。

[0774] 实施例65:N-(1-甲基哌啶-4-基)甲酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0775] 将1-甲基哌啶-4-甲酸(143mg,1mmol)、D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(386mg,收率:71%)。

[0776] MS:544(M+H)。

[0777] 实施例66:N-对氟苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0778] a)N-对氟苯磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0779] 将D-亮氨酸(1.44g,11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(8ml)中,加入二氧六环(15ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加对氟苯磺酰氯(2g,10mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除

去二氧六环,水相用二氯甲烷(30ml)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品3.2g,柱层析纯化得浅黄色油状物(2.7g,收率:94%)。

[0780] Rf=0.3 展开剂 石油醚:乙酸乙酯=1:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0781] MS:312(M+Na)。

[0782] b)N-对氟苯磺酰基-D-亮氨酸-L-(5-甲基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0783] 将N-对氟苯磺酰基-D-亮氨酸(289mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(386mg,收率:67%)。

[0784] MS:577(M+H)

[0785] <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.7(3H,d),0.86(3H,d),1.36(1H,m),1.52(1H,m),1.65(1H,m),1.98-2.08(3H,m),2.3(1H,m),3.38(1H,m),3.67(1H,m),3.96(1H,dd),4.4(2H,m),4.55(2H,m),7.1-7.82(8H,m),8.39(1H,s),8.88(1H,s)。

[0786] 实施例67:N-对甲基苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0787] a)N-对甲基苯磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0788] 将D-亮氨酸(721mg,5.5mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(4ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加对甲苯磺酰氯(1g,5mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,大量固体析出;过滤,所得固体用乙酸乙酯/石油醚重结晶得白色固体(1.26g,收率:80.6%)。

[0789] Rf=0.4 展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0790] MS:308(M+Na)。

[0791] b)N-对甲基苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0792] 将N-对甲基苯磺酰基-D-亮氨酸(286mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(424mg,收率:74%)。

[0793] MS:573(M+H)

[0794] <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.64(3H,d),0.82(3H,d),1.24(1H,m),1.46~1.52(2H,m),1.93-2.06(3H,m),2.39(1H,m),3.35(1H,m),3.63(1H,m),3.93(1H,dd),4.43(2H,m),4.56(1H,m),7.25-7.84(8H,m),8.36(1H,s),8.85(1H,s)。

[0795] 实施例68:N-对叔丁基苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0796] a)N-对叔丁基苯磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0797] 将D-亮氨酸(1.4g,11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加对叔丁基磺酰氯(2.33g,10mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色固体(3g,收率:83.3%)。

[0798] Rf=0.6展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0799] MS:350(M+Na)。

[0800] b)N-对叔丁基苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0801] 将N-对叔丁基苯磺酰基-D-亮氨酸(330mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(436mg,收率:71%)。

[0802] MS:615(M+H)

[0803] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.74-0.83(6H,t),1.29(9H,s),1.32(1.,m),1.45(1H,m),1.5(1H,m),1.97-2.05(3H,m),2.36(1H,m),3.4(1H,m),3.6(1H,m),3.98(1H,dd),4.41(2H,m),4.51(1H,m),7.55-7.84(8H,m),8.39(1H,s),8.93(1H,s)。

[0804] 实施例69:N-对三氟甲基苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0805] a)N-对三氟甲基苯磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0806] 将D-亮氨酸(1.4g,11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加对三氟甲基磺酰氯(2.4g,10mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色固体(2.8g,收率:83%)。

[0807] Rf=0.4展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0808] MS:362(M+Na)。

[0809] b)N-对三氟甲基苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0810] 将N-对三氟甲基苯磺酰基-D-亮氨酸(340mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,

1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(389mg,收率:62%)。

[0811] MS:627(M+H)

[0812] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.72(3H,d),0.88(3H,d),1.29(1H,m),1.51(1H,m),1.61(1H,m),1.96-2.13(3H,m),2.37(1H,m),3.39(1H,m),3.67(1H,m),4.03(1H,dd),4.44(2H,d),4.55(1H,m),7.2-7.94(8H,m),8.4(1H,s),9.01(1H,s)。

[0813] 实施例70:N-对乙酰氨基苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0814] a)N-对乙酰氨基苯磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0815] 将D-亮氨酸(1.4g,11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加对乙酰氨基苯磺酰氯(2.33g,10mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0℃下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到白色固体(3g,收率:83%)。

[0816] R<sub>f</sub>=0.4 展开剂 正丁醇:水:醋酸:乙酸乙酯=1:1:1:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0817] MS:351(M+Na)。

[0818] b)N-对乙酰氨基苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0819] 将N-对乙酰氨基苯磺酰基-D-亮氨酸(330mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(462mg,收率:75%)。

[0820] MS:616(M+H)。

[0821] 实施例71:N-对氰基苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0822] a)N-对氰基苯磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0823] 将D-亮氨酸(1.4g,11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加对氰基苯磺酰氯(2g,10mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0℃下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品(2g,收率:68%)。

[0824] R<sub>f</sub>=0.4 展开剂 正丁醇:水:醋酸:乙酸乙酯=1:1:1:1 显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0825] MS:319(M+Na)。

[0826] b)N-对氰基苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0827] 将N-对氰基苯磺酰基-D-亮氨酸(300mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(321mg,收率:55%)。

[0828] MS:584(M+H)

[0829] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.79(3H,d),0.84(3H,d),1.32(1H,m),1.49-1.57(2H,m),1.95-2.09(3H,m),2.33(1H,m),3.41(1H,m),3.65(1H,m),3.95(1H,dd),4.43(2H,m),4.58(1H,m),7.25-7.88(8H,m),8.29(1H,s),8.76(1H,s)。

[0830] 实施例72:N-4-溴-2-氟苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0831] a)N-4-溴-2-氟苯磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0832] 将D-亮氨酸(1.4g,11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加4-溴-2-氟苯磺酰氯(2.7g,10mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0℃下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品(2.1g,收率:53%)。

[0833] R<sub>f</sub>=0.3展开剂正丁醇:水:醋酸:乙酸乙酯=1:1:1:1显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0834] MS:390(M+Na)。

[0835] b)N-4-溴-2-氟苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0836] 将N-4-溴-2-氟苯磺酰基-D-亮氨酸(370mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(393mg,收率:60%)。

[0837] MS:657(M+H)。

[0838] 实施例73:N-1-萘磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0839] a)N-1-萘磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0840] 将D-亮氨酸(1.4g,11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加1-萘磺酰氯(2.27g,10mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依



次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色固体(3.46g,收率:98%)。

[0841] Rf=0.4展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0842] MS:344(M+Na)。

[0843] b)N-1-萘磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0844] 将N-1-萘磺酰基-D-亮氨酸(320mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(444mg,收率:73%)。

[0845] MS:609(M+H)。

[0846] 实施例74:N-2-萘磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0847] a)N-2-萘磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0848] 将D-亮氨酸(1.4g,11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加2-萘磺酰氯(2.27g,10mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色固体(3g,收率:85%)。

[0849] Rf=0.4展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0850] MS:344(M+Na)。

[0851] b)N-2-萘磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0852] 将N-2-萘磺酰基-D-亮氨酸(322mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(370mg,收率:61%)。

[0853] MS:609(M+H)。

[0854] 实施例75:喹啉-8-磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0855] a)喹啉-8-磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0856] 将D-亮氨酸(1.4g,11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加喹啉-8-磺酰氯(2.27g,10mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓

缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得白色固体(2.2g,收率:68%)。

[0857] R<sub>f</sub>=0.2展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:1显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0858] MS:345(M+Na)。

[0859] b) 喹啉-8-磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0860] 将喹啉-8-磺酰基-D-亮氨酸(322mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(505mg,收率:83%)。

[0861] MS:610(M+H)

[0862] <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm:0.64(3H,d),0.74(3H,d),1.33-1.42(2H,m),1.45-1.52(2H,m),1.84-2.08(3H,m),2.35(1H,m),3.44(1H,m),3.89(1H,m),4.27-4.3(2H,m),4.44-4.96(2H,m),5.18(2H,d),6.77(1H,d),7.34-7.9(6H,m),8.16(1H,dd),8.28(1H,d),8.36(1H,s),8.77(1H,s),8.91(1H,dd)。

[0863] 实施例76:1,2,3,4-四氢异喹啉-7-磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0864] a) 1,2,3,4-四氢-2-(三氟乙酰基)异喹啉-7-磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0865] 将D-亮氨酸(1.4g,11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加1,2,3,4-四氢-2-(三氟乙酰基)异喹啉-7-磺酰氯(3.27g,10mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品(3g,收率:65%)。

[0866] R<sub>f</sub>=0.3展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:2显色:紫外、碘及1%茚三酮液

[0867] MS:445(M+Na)。

[0868] b) 1,2,3,4-四氢-2-(三氟乙酰基)异喹啉-7-磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0869] 将1,2,3,4-四氢-2-(三氟乙酰基)异喹啉-7-磺酰基-D-亮氨酸(422mg,1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得泡状固体(419mg,收率:59%)。

[0870] MS:710(M+H)。

[0871] c) 1,2,3,4-四氢异喹啉-7-磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-

三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0872] 将上步所得产物(280mg, 0.4mmol)用甲醇(5ml)溶解,加入2N碳酸钾溶液(5ml),室温反应4小时。减压浓缩除去甲醇,加入二氯甲烷(10ml),用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(157mg, 收率:64%)。

[0873] MS:614(M+H)。

[0874] 实施例77:N-(5-二甲氨基)萘-1-磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0875] a)N-(5-二甲氨基)萘-1-磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0876] 将D-亮氨酸(1.4g, 11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加丹磺酰氯(2.7g, 10mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品(2.2g, 收率:57%)。

[0877] MS:387(M+Na)。

[0878] b)N-(5-二甲氨基)萘-1-磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0879] 将N-(5-二甲氨基)萘-1-磺酰基-D-亮氨酸(365mg, 1mmol)、L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg, 1mmol),EDCI(230mg, 1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(313mg, 收率:48%)。

[0880] MS:652(M+H)。

[0881] 实施例78:N-环丙磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0882] a)N-环丙磺酰基-D-亮氨酸的制备

[0883] 将D-亮氨酸(1.4g, 11mmol)溶于1.5N氢氧化钠溶液(10ml)中,加入二氧六环(10ml),冷却控温0~5℃;缓慢滴加环丙磺酰氯(1.4g, 10mmol)和1.5N氢氧化钠溶液,维持pH值9~10;0度下反应2h,自然升至室温反应2h。冷却下滴加稀盐酸调节pH至3,减压浓缩除去二氧六环,水相用乙酸乙酯(20ml×3)萃取;用5%硫酸氢钾溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品(1.3g, 收率:52%)。

[0884] MS:258(M+Na)。

[0885] b)N-环丙磺酰基-D-亮氨酸-L-(5-甲基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺的制备

[0886] 将N-环丙磺酰基-D-亮氨酸(236mg, 1mmol)、L-(5-甲基)脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(342mg, 1mmol)、NMM(222mg, 2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg, 1mmol),EDCI(230mg, 1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和

食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(334mg,收率:64%)。

[0887] MS:523(M+H)。

[0888] 实施例79:N-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0889] 将5,6,7,8-四氢-2-萘甲酸(178mg,1mmol)、D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(265mg,收率:46%)。

[0890] MS:577(M+H)。

[0891] 实施例80:N-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺

[0892] 将2-甲基咪唑并吡啶-3-羧酸(176mg,1mmol)、D-亮氨酸-L-脯氨酸-2-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)苯基]甲基酰胺盐酸盐(455mg,1mmol)、NMM(222mg,2.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(213mg,收率:37%)。

[0893] MS:577(M+H)。

[0894] 实施例81:N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸-[2-(吡嗪-2-基)-5-氯苯基]甲基酰胺

[0895] 将N-苯磺酰基-D-亮氨酸-L-脯氨酸(370mg,1mmol)、2-(吡嗪-2-基)-5-氯苯胺(220mg,1mmol)、NMM(122mg,1.2mmol)用无水二氯甲烷(10ml)溶解,氮气保护,冷却至0℃后,加入HOBt(135mg,1mmol),EDCI(230mg,1.2mmol),在0℃下搅拌20min,自然升至室温,反应5小时。用饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和食盐水溶液依次洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到粗品,柱层析纯化得标题产品(319mg,收率:56%)。

[0896] Rf=0.2展开剂石油醚:乙酸乙酯=1:3显色:紫外及碘

[0897] MS:570(M+H)

[0898] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)ppm:0.96(6H,t),1.66(1H,m),1.87(1H,m),1.94(1H,m),2.05-2.18(3H,m),2.49(1H,m),3.38(1H,m),3.61(1H,m),4.07(1H,dd),4.36(1H,m),4.56(2H,m),7.43-7.85(8H,m),8.61(1H,d),8.78(1H,d),8.83(1H,d)。

[0899] 实施例82:抗凝血酶活性测试

[0900] 在实验中,将待测的样品加入到内含有0.15U/ml的从牛血中提纯得到的冻干牛凝血酶标准品的酶反应体系中进行孵育15分钟后加入特异性的底物S2238(0.075μM),使用紫外检测器,在室温下,动态检测4分钟内405nm下吸收值的变化。

[0901] 依据公式1计算样品对酶活性的抑制率(%Inhibition),

[0902] %Inhibition=[1-ΔAs/ΔAc]×100% 公式1

[0903] 其中 $\Delta A_s$ 表示抑制吸光值变化率, $\Delta A_c$ 表示未抑制吸光值变化率。 $IC_{50}$ 值(酶活性被抑制50%时药物的浓度)是抑制率(% Inhibition)对样品浓度的对数值X通过公式2进行非线性拟和计算得到的。

$$[0904] \quad \%Inhibition = \frac{100}{1 + 10^{(LogIC_{50} - X) \cdot h}} \text{公式2}$$

[0905] 其中h代表Hill系数

[0906] 本发明化合物对凝血酶抑制 $IC_{50}$ 值均小于 $30\mu M$ ,在下表中,列出了本发明部分化合物的 $IC_{50}$ 值( $\mu M$ )。

实施例	$IC_{50}$
1	4.47
2	0.31
3	0.57
4	0.66
5	7.89
[0907] 6	11.62
7	0.38
8	0.14
9	0.95
10	0.3
11	1.6
13	0.83

[0908]

14	1.48
15	0.55
16	0.76
17	0.46
18	2.9
19	0.91
21	0.05
23	0.11
25	0.94
26	7.87
27	5.2
28	0.03
29	0.005
30	0.04
31	0.14
32	0.04
35	0.01
39	0.009
40	0.03
41	0.008
42	0.02
44	0.015
45	0.085
49	0.09
53	0.15
55	0.016
56	0.04
57	0.027
59	0.017
60	0.028
61	0.056
62	0.045
63	0.034
64	0.28
66	0.041
67	0.019
68	0.022

[0909]	69	0.11
	70	0.004
	73	0.015
	74	0.02
	75	0.07
	76	0.19
	81	3.65

[0910] 以下配方实例只是举例说明,无意以任何方式限制本发明的范围。活性组分是指通式(I)的化合物或其药物上可接受的盐或溶剂化物。

[0911] 实施例83:大鼠体内药代动力学测试

[0912] 以20mg/kg的剂量口服给予SD大鼠实施例44的化合物,以2mg/kg的剂量静注给予SD大鼠实施例44的化合物,于不同时间点收集血浆,测定其浓度,计算相关药动学参数。试验结果显示实施例44的化合物在大鼠体内最大血药浓度为1.75 $\mu$ M,半衰期有2.6小时,口服生物利用度达23%。

[0913] 实施例84:注射剂的制备

[0914] 处方:

	%W/V
[0915] 活性组分	1
生理盐水	100

[0916] 可加入适当的稀酸或碱或缓冲盐,将pH调节至最稳定状态,还可包括抗氧化剂或金属螯合剂。将溶液通过过滤灭菌,在无菌条件下,填充于无菌安瓶中。

[0917] 实施例85:片剂的制备

[0918] 处方:

	mg/片
[0919] 活性组分	60
微晶纤维素	35
羧甲基淀粉钠	4.5
[0920] 玉米淀粉	45
硬脂酸镁	0.5
滑石粉	1

[0921] 将活性组分与赋形剂充分混合,过筛,在压片机上压片。

[0922] 实施例86:硬胶囊剂的制备

[0923] 处方：

	%W/W
[0924] 活性组分	55
干燥淀粉	43
硬脂酸镁	2

[0925] 将活性组分过筛，与赋形剂混合，用适当的设备，将混合物填充于硬明胶胶囊中。

[0926] 实施例87：混悬剂的制备

[0927] 处方：

	mg/5ml
活性组分	50
羧甲基纤维素钠	75
[0928] 糖浆	1.2ml
色素	0.05ml
苯甲酸	0.05mg
纯化水添加至总量	5ml

[0929] 使活性组分过筛，与羧甲基纤维素钠和糖浆混合，形成一种均匀膏状物，色素、苯甲酸用一部分纯化水稀释，在搅拌下添加到膏状物中，然后添加足够的水以产生所需要的体积。

[0930] 尽管本发明已经用具体实例加以说明，但仍应该理解它可以通过常规实验被进一步改进，技术人员在不背离本发明实质的前提下可以将本发明进行一些显而易见的改进和改变，而这些改变和改进后的技术方案仍然落入本发明的保护范围内。因此，本发明的范围不是通过上面实施例的描述来定义的，而是通过所附的权利要求书及其等同物来定义的。