

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D207/16

C07D295/18

C07C211/25 C07C255/46

A61K 31/40

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94194782.3

[45] 授权公告日 2002 年 2 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1079792C

[22] 申请日 1994. 11. 30 [24] 颁证日 2002. 2. 27

[21] 申请号 94194782.3

[30] 优先权

[32] 1993. 12. 3 [33] GB [31] 9324803.7

[32] 1993. 12. 6 [33] GB [31] 9324981.1

[86] 国际申请 PCT/GB94/02615 1994. 11. 30

[87] 国际公布 WO95/15309 英 1995. 6. 8

[85] 进入国家阶段日期 1996. 7. 5

[73] 专利权人 费林股份公司

地址 荷兰霍夫多普

[72] 发明人 P·D·詹金斯 D·M·琼斯 M·森克

[56] 参考文献

DD, A, 158109 1982. 12. 29

JP, P, 52083749 1977. 7. 12

WO, A, 9116339 1993. 3. 3

WO, A, 9308259 1993. 4. 29

审查员 冯吾战

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 杜京英

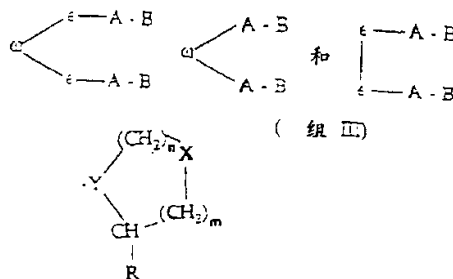
权利要求书 8 页 说明书 46 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 酶抑制剂

[57] 摘要

选自下列通式的化合物为 DP-IV 介导过程抑制剂。

A 选自特定的氨酰基化合物。



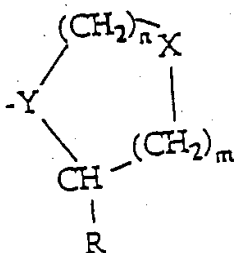
ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 选自下列通式的 DP-IV 介导过程的抑制剂,

A-B(组 I)

其中 B 为



$n = 1$  或  $2$ ;

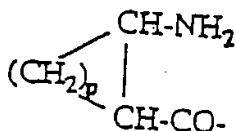
$m = 0, 1$  或  $2$ ;

$X = CH_2, O, S, SO$  或  $SO_2$ ;

$-Y = -N$ ;

$R = H, CN, CHO$  或  $B(OH)_2$ ; 并且

(a) 当  $R$  为  $H$  时,  $A$  为带有 4-10 个碳原子的环状脂肪族侧链的  $\alpha$ -  
 氨酰基或者为下列通式的  $\beta$ -氨酰基



其中  $p$  为 1-6, 在任一情况下, 环上可任意含有不饱和键和/或杂原子  
 取代;

(b) 当  $R = CN$  时,  $A$  如(a)中定义并且可以是衍生自异亮氨酸或叔  
 丁基甘氨酸的氨基酰基;

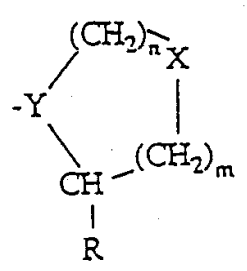
(c) 并且当  $R = CHO$  或  $B(OH)_2$  时,  $A$  为(a)中所定义的  $\beta$ -氨酰基。

2. 权利要求 1 的抑制剂, 其中 B 为 5 元环,  $n$  为 1;  $X$  为  $CH_2$   
 或  $S$ ; 并且  $R$  为  $CN$ 。

3. 选自下列通式的 DP-IV 介导过程的抑制剂,

A-B(组 II)

其中 B 为



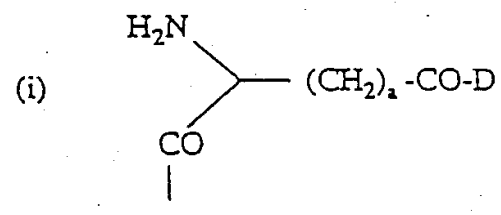
$n = 1$  或  $2$ ;

$m = 0, 1$  或  $2$ ;

$X = CH_2, O, S, SO$  或  $SO_2$ ;

$-Y = -N$ ,

$R = H$  或  $CN$ ; A 与 Y 连接; 并且 A 为



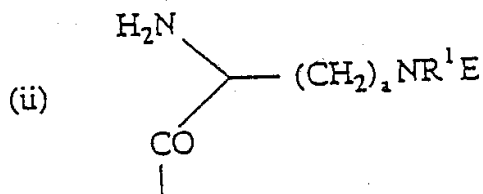
其中  $a = 1-5$ ;

$D = -G-(CH_2)_b-(R_4)_q-R_3$ ;

$G = NH$  或  $NMe$ ;

$b = 1-12$ ;  $q = 0$  或  $1$ ;

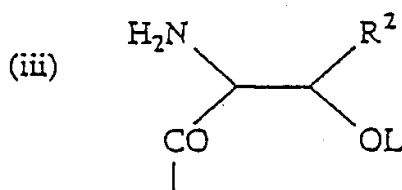
$R_4 = Z-NH-(CH_2)_c-$  或  $NH-Z-(CH_2)_c-$ , 其中  $c = 1-12$ , 并且  $Z = CO$  或  $CH_2$ ;  $R_3 = CO_2H$  或其酯,  $CONH_2, CONR_5R_6, SO_2NH_2, SO_2NR_5R_6, OH, OR_5$ , 最多 11 个原子的芳基,  $NH_2, NR_5R_6, -NHCOR_5, NH-SO_2R_5, NH-CH(:NR_5)NR_5R_6$ , 并且  $R_5$  和  $R_6$  独立地选自 H 和 1-6 个碳原子的低级烷基和氟烷基或者  $R_5$  和  $R_6$  可与它们连结的氮原子一起包含一个链( $C_3-C_8$ ); 或者 A 为(ii)



其中  $R^1 = \text{H}$  或  $\text{Me}$ ,

$E = \text{J}-(\text{CH}_2)_b-(\text{R}_4)_q-\text{R}_3$ ,

$\text{J} = \text{CO}$ , 并且  $a, b, q, \text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  如(i)中定义; 或者 A 为(iii)

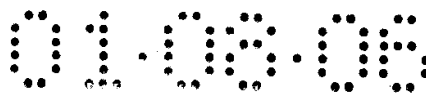


其中  $R^2 = \text{H}$  或  $\text{Me}$ ,

L 为  $(\text{CH}_2)_d-[\text{CO}]_r-(\text{CH}_2)_b-(\text{R}_4)_q-\text{R}_3$ , 其中  $r$  为 1,  $d = 1-4$ , 并且  $b, q, \text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  如(i)中定义。

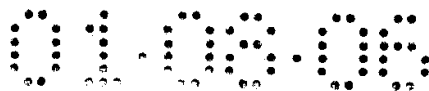
4. 根据权利要求 1 的 DP-IV 介导过程的抑制剂, 其选自:

- N-(环戊基甘氨酸)吡咯烷,
- N-(L-环己基甘氨酸)吡咯烷,
- N-(L-环己-3-烯基甘氨酸)吡咯烷,
- N-(顺-2-氨基环己基羧基)吡咯烷,
- N-(反-2-氨基环己基羧基)吡咯烷,
- N-(反-2-氨基环己-4-烯基羧基)吡咯烷,
- N-(反-2-氨基环戊基羧基)吡咯烷,
- N-(反-2-氨基环辛基羧基)吡咯烷,
- N-异亮氨酸-L-脯氨酸,
- L-(N-苄氧羰基赖氨酸)-L-脯氨酸,
- L-脯氨酸-L-脯氨酸,
- L-4-硫杂脯氨酸-L-脯氨酸,
- 3-硫杂脯氨酸-L-脯氨酸,
- L-环己基甘氨酸-L-脯氨酸,

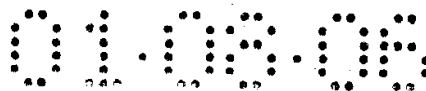


L-环戊基甘氨酸-L-脯氨酸甲酯,  
L-叔丁基甘氨酸-L-脯氨酸甲酯,  
L-异亮氨酸-L-4-硫杂脯氨酸甲酯,  
L-异亮氨酸-3-硫杂脯氨酸甲酯,  
L-环己基甘氨酸-L-4-硫杂脯氨酸甲酯,  
L-(N-苄氧羰基赖氨酸)-L-4-硫杂脯氨酸甲酯,  
L-异亮氨酸-L-4-氧杂脯氨酸甲酯,  
N-(L-异亮氨酸)吡啶甲酯,  
N-(L-异亮氨酸)-5-硫杂吡啶甲酯,  
L-异亮氨酸-L-4-硫杂脯氨酸甲酯-S, S-二氧化,  
L-异亮氨酸-L-4-硫杂脯氨酸甲酯-S-氧化,  
N-(1S, 2S-2-氨基环己基羧基)-L-脯氨酸甲酯,  
N-(1R, 2R-2-氨基环己基羧基)-L-脯氨酸甲酯,  
N-(1S, 2S-2-氨基环戊基羧基)-L-脯氨酸甲酯,  
N-(1R, 2R-2-氨基环戊基羧基)-L-脯氨酸甲酯,  
N-(1S, 2S-2-氨基环己-4-烯基羧基)-L-脯氨酸甲酯,  
N-(1R, 2R-2-氨基环己-4-烯基羧基)-L-脯氨酸甲酯,  
N-(1S, 2R-2-氨基环己基羧基)-L-脯氨酸甲酯,  
N-(1S, 2R-2-氨基环己-4-烯基羧基)-L-脯氨酸甲酯,  
N-(反-2-氨基环己基羧基)-L-脯氨酸甲酯,  
N-(1S, 2S-2-氨基环戊基羧基)-L-脯氨酸甲酯,  
N-(1R, 2R-2-氨基环戊基羧基)-L-脯氨酸甲酯,  
N-(反-2-氨基环戊基羧基)吡咯烷-2-硼酸,  
N-(1S, 2S-2-氨基环己基羧基)吡咯烷-2-硼酸,  
N-(1R, 2R-2-氨基环己基羧基)吡咯烷-2-硼酸,  
N-(1S, 2S-2-氨基环己-4-烯基羧基)吡咯烷-2-硼酸,  
N-(1R, 2R-2-氨基环己-4-烯基羧基)吡咯烷-2-硼酸,  
及其立体异构体。

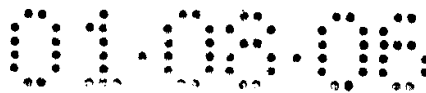
5. 根据权利要求3的DP-IV介导过程的抑制剂, 其选自:



N-(N<sup>0</sup>-(苄氧羰基甲基)天冬酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(羧甲基)天冬酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(3-羧丙基)天冬酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(2-(苄氧羰基)乙基)天冬酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(2-羧乙基)天冬酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(苄氧羰基)戊基)天冬酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-羧戊基)天冬酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(3-(苄氧羰基)丙基)天冬酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(苄氧羰基甲基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(羧甲基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(2-(苄氧羰基)乙基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(3-(苄氧羰基)丙基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(3-羧丙基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(苄氧羰基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-羧戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(2-羧乙基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(7-(苄氧羰基)庚基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(7-羧庚基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(7-(3-(苄氧羰基氨基)丙基氨基羰基)庚基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(6-(5-(苄氧羰基)戊基氨基羰基)己基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(6-(5-羧戊基氨基羰基)己基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(7-(3-氨基丙基氨基羰基)庚基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(11-(苄氧羰基)十一烷基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(11-羧基十一烷基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(6-(苄氧羰基)己基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(6-羧己基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(2,2,2-三氟乙基氨基羰基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁基氨基羰基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(6-羟基己基氨基羰基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,



N-(N<sup>0</sup>-(5-(3-苯基丙基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(4-苯基丁基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(二丁基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(二己基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(二苄基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(4-(苄氧羧基)丁基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(4-羧丁基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(乙基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(6-羟基己基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(哌啶-1-羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-氨基甲酰基戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(癸基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(庚基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(环己基甲基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(3-(苄氧羧基氨基)丙基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(3-氨基丙基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(3-胍基丙基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(4-磺基苯基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(1-苄基哌啶-4-基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(哌啶-4-基氨基羧基)戊基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(4-(N-苄氧羧基-N-(3-苄氧羧基氨基丙基)氨基羧基)丁基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(4-(3-氨基丙基氨基羧基)丁基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(苄氧羧基)戊基)谷氨酰胺酰)脯氨酸,  
N-(N<sup>0</sup>-(6-(5-(苄氧羧基)戊基氨基羧基)己基)高谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(6-(5-羧戊基氨基羧基)己基)高谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(苄氧羧基)戊基)高谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-羧戊基)高谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
(3S)-3-氨基-N-(5-羧戊基)-4-氧代-4-(1-吡咯烷基)丁磺酰胺,



N-(N<sup>0</sup>-(8-(葡萄糖胺基硫代羰基氨基)辛基)谷氨酰胺酰)吡咯烷,  
N-((2S)-2-氨基-3-(7-羧庚酰基氨基)丙酰基)吡咯烷,  
N-((2S)-2-氨基-3-(7-(苄氧羰基)庚酰基氨基)丙酰基)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-羧戊酰基)鸟氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(5-(甲氧羰基)戊酰基)鸟氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(6-氨基己酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(4-氨基丁酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(4-(五氟苯磺酰氨基)丁酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(4-(五氟苯甲酰氨基)丁酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(4-(2, 2, 2-三氟乙磺酰氨基)丁酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(12-(7-(苄氧羰基氨基)庚酰氨基)十二烷酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(12-(7-氨基庚酰氨基)十二烷酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(6-(6-(6-(苄氧羰基氨基)己酰氨基)己酰氨基)己酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(6-(6-(6-氨基己酰氨基)己酰氨基)己酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(4-羧丁酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(4-(苄氧羰基)丁酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(7-氨基庚酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(8-氨基辛酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-十八烷酰基赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(7-胍基庚酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-辛磺酰基赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(12-氨基十二烷酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(2-(苄氧羰基氨基)乙酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(3-(苄氧羰基氨基)丙酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(4-(苄氧羰基氨基)丁酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(3-氨基丙酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(6-(苄氧羰基氨基)己酰基)赖氨酰)吡咯烷,  
N-(N<sup>0</sup>-(2-胍基乙酰基)赖氨酰)吡咯烷,





- N-(N<sup>0</sup>-(3-氨基丙酰基)赖氨酸)吡咯烷,
- N-(N<sup>0</sup>-(3-胍基丙酰基)赖氨酸)吡咯烷,
- N-(N<sup>0</sup>-(4-胍基丁酰基)赖氨酸)吡咯烷,
- N-(N<sup>0</sup>-(6-胍基己酰基)赖氨酸)吡咯烷,
- N-(N<sup>0</sup>-(7-氨基庚酰基)赖氨酸)脯氨酸,
- N-(N<sup>0</sup>-(8-氨基辛酰基)赖氨酸)脯氨酸,
- N-(O-(2-(5-羧戊基氨基)-2-氧代乙基)丝氨酸)吡咯烷,
- N-(O-(2-(5-(苄氧羰基)戊基氨基)-2-氧代乙基)丝氨酸)吡咯烷,
- N-(O-(2-(4-(苄氧羰基)丁基氨基)-2-氧代乙基)丝氨酸)吡咯烷,
- N-(O-(2-(4-羧丁基氨基)-2-氧代乙基)丝氨酸)吡咯烷,
- N-(O-甲基苏氨酸)吡咯烷,
- N-(O-乙基苏氨酸)吡咯烷,
- N-(O-己基苏氨酸)吡咯烷,
- N-(O-(2-(5-羧戊基氨基)-2-氧代乙基)苏氨酸)吡咯烷,
- N-(O-(2-(5-(苄氧羰基)戊基氨基)-2-氧代乙基)苏氨酸)吡咯烷,
- N-(O-(2-(4-(苄氧羰基)丁基氨基)-2-氧代乙基)苏氨酸)吡咯烷, 和
- N-(O-(2-(4-羧丁基氨基)-2-氧代乙基)苏氨酸)吡咯烷。

6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备抑制 DP-IV 介导过程的药物中的应用。

7. 含 DP-IV 抑制量的权利要求 1-5 中任何一项化合物的药物组合物。

# 说 明 书

## 酶抑制剂

### 背景:

DP-IV(EC3.4.14.5)是膜结合性丝氨酸蛋白酶,最初,由于它具有从某种肽的 N-端裂解二肽的能力而从鼠的肾脏中鉴定出来(Hopsu-Havu, V. K. 和 Clenner G. G., *Histochemie*, 1966, 7, 197)。二肽必须是 x-脯氨酸或 x-丙氨酸型的,其中 x 为任何氨基酸。x-脯氨酸比 x-丙氨酸更有效地被断裂。

DP-IV 广泛地分布于哺乳动物组织中,并且发现在肾脏、肠上皮和胎盘中含量丰富(Yaron, A. and Naider, F., *Critical Reviews in Biochem. Mol. Biol.* 1993, 28(1), 31)。在人类免疫系统中,这种酶几乎全部由激活的 CD4<sup>+</sup> 型 T-淋巴细胞来表达,其中已显示该酶与细胞表面抗原 CD26 是同义的。

DP-IV 在人类生理学中的确切作用还没有完全弄清楚,但最近的研究表明在人类生理学和病理生理学中,显然,该酶具有重要的作用,例如:

(a)免疫应答:在促分裂原或抗原刺激的 T 细胞中,DP-IV 表达增加(Mattern, T. 等, *Scand. J. Immunol*, 1991, 33, 737)。曾有报道,DP-IV 抑制剂或抗 DP-IV 抗体以剂量依赖方式抑制促分裂原或抗原刺激的 T 细胞的增殖(Schön, E 等, *Biol. Chem. Hopper - Seyler*, 1991, 372, 305 和其中的参考文献)。

已表明 T 淋巴细胞的各种其它功能如产生细胞因子、IL-2 介导的细胞增殖和 B 细胞辅助活性都依赖于 DP-IV 活性(Schön, E. 等, *Scand. J. Immunol*, 1989, 29, 127)。最近报道了基于硼脯氨酸(boroproline)的 DP-IV 抑制剂(Flentke, G. R. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 1556), 该 DP-IV 抑制剂尽管不稳定,但能有效地抑制抗原诱导的淋巴细胞增殖和在鼠 CD4<sup>+</sup> T 辅助细胞中产生 IL-2。已表明,这种硼酸抑制剂在小鼠体内可有效地抑制由免

疫激发引起的抗体产生(Kubota, T. 等, Clin. Exp. Immunol, 1992, 89, 192)。近期的其它报道也提供证据表明免疫应答中涉及 DP-IV(例如 Tanaka, T 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. NY. 1993, 90, 4586; Hegen, M. 等人 Cell Immun. 1993, 146, 249; Subramanyan, M. 等人 J. Immunol. 1993, 150, 25447)。

某些研究者认为 DP-IV 的重要性在于其细胞表面与跨膜磷酸酯酶 CD45 缔合(Torimoto, Y 等人, J. Immunol, 1991, 147, 2514)。CD45-DP-IV 缔合可能被 DP-IV 抑制剂或非活性位点配体破坏。已知 CD45 是 T 细胞信号化的组成性成分。

(b)最近, 据巴黎 Pasteur Institute 发表的报刊(并且接着由 A. G. Hovanessian 在 8th Cent. Gardes Meeting, Paris, 25-27th October 1993 中发表)报道。DP-IV 是 CD4<sup>+</sup>T 细胞中 HIV-1 和 HIV-2 病毒的穿透和感染所必需的。该法国研究组认为 DP-IV 与病毒 gp120 外壳糖蛋白的 V3 环相互作用并且可能裂解 V3 环。他们也报道了 DP-IV 抑制剂或抗体有效地抑制病毒进入细胞。过去已知 HIV-1 感染个体的 T 细胞中, CD26 表达选择性降低(Voll-Blazque, M 等, J. Immunol. 1992, 149, 3073), 并且已知 HIV-1 Tat 蛋白与 DP-IV 结合(Subramaryam, M 等人, J. Immunol, 1993, 150, 2544)。

(c)最近已表明肺内皮 DP-IV 是肺转移型鼠乳腺和前列腺癌细胞的粘连分子(Johnson, R. C 等人, J. Cell, Biol, 1993, 121, 1423)。已知 DP-IV 与粘连蛋白结合, 并且已知某些转移的癌细胞在其表面上携带大量粘连蛋白。

(d)已表明 DP-IV 与 T 细胞表面的腺苷脱氨酶(ADA)相结合(Kameoka, J 等人, Science, 1993, 261, 466)。ADA 缺乏引起人类严重联合免疫缺陷病(SCID)。ADA-CD26 相互作用可为 SCID 的病理生理提供线索。

(e)在患牛皮癣、类风湿性关节炎(RA)和扁平苔癣的病人的人皮肤成纤维细胞中, 已发现 DP-IV 表达水平高(Raynaud, F 等, J. Cell. Physiol, 1992, 151, 378)。

(f) 在患良性前列腺肥大病人的组织匀浆中和在前列腺体 (prostatosome) 中, 发现 DP-IV 活性高。这些是前列腺衍化的细胞器, 它们对促进精子能动性是重要的 (Vanhoof, G 等人, Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem, 1992, 30, 333)。

(g) 已表明, DP-IV 引起在 N-端具有次末端脯氨酸或丙氨酸的环状肽 (例如 P 物质, 生长激素释放因子和胰高血糖素/血管活性小肠肽族的成员) 的降解和灭活 (Menthein, R 等人, Eur. J. Biochem, 1993, 214, 829)。

(h) 在患牙周炎病人的牙龈中, 可见 DP-IV 水平增加 (Cox, S. W. 等人, Arch. Oral. Biol, 1992, 37, 167)。

(i) 也有许多其它报道表明在各种病理条件下, DP-IV 水平增加 (或有时降低)。

由上述作用可知, 有效的 DP-IV 抑制剂可作为药物来治疗人类的疾病。这种抑制剂可作为:

(a) 免疫抑制剂, 例如在器官移植中; 细胞因子释放抑制剂, 例如在各种自身免疫性疾病如炎症性肠病, 多发性硬化病, RA 中。

(b) 抑制 HIV 进入 T 细胞的药物并且因此可用于预防和治疗 AIDS。

(c) 预防转移癌, 尤其是乳腺癌和前列腺癌向肺癌转移的药物。

(d) 治疗皮肤病如牛皮癣, 扁平苔癣的药物。

(e) 抑制精子能动力的药物并因此作为男性避孕药。

(f) 治疗良性前列腺肥大的药物。

### DP-IV 抑制剂

迄今报道的 DP-IV 酶活性竞争性抑制剂只有上述提到的不稳定的硼酸衍生物 (在 PH7 时  $t_{1/2}$  为 30-90 分钟) (Bachovchin 等, WO 91/16339, October 1991) (其对 DP-IV 的  $K_i$  值在纳摩尔范围内) 和简单的氨基酸吡咯酰胺 (Pyrrolidides) 或噻唑酰胺 (thiazolides) (Neubert 等人, DD296075 A5, November 1991) (它们只具有中等的功效 ( $K_i > 0.1 \mu\text{M}$ ))。在同一德国专利中公开的氨酰基脯氨酸醛由于易产生 N 端氨基与醛官能团的分子内缩合而不能被合成。

现在,我们公开高效竞争型 DP-IV 抑制剂(其  $K_i$  值为  $10^{-6} - 10^{-10}$ ),它们具有化学稳定性( $t_{1/2} > 24$  小时)。它们属于三大组化合物(组 I、II 和 III)。

### 组 I

设计了这些与 DP-IV 活性部位紧密结合并且抑制其蛋白分解活性,但不影响任何可以结合到 DP-IV 表面(即不在其活性部位)的辅助配位体结合的分子。该组 I 化合物可用作免疫抑制剂;抗 HIV 感染剂;抑制激活的 T 细胞释放某些细胞因子(例如 IL-2, IL-6,  $\gamma$ -INF)的试剂。早期提到的硼酸衍生物和吡咯酰胺也属此类。

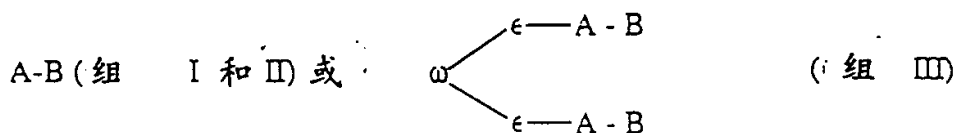
### 组 II

这些是由组 I 化合物发展而来的;然而它们在通式中称作 A 的氨基酸的侧链上包含延伸的长链。所得到的化合物紧紧结合到 DP-IV 的活性部位,但伸长的长链从酶的活性部位伸出并且抑制任何可以结合到 DP-IV 表面上的其它配位体的结合。该化合物可能具有组 I 化合物相同的作用,但另外可阻断 DP-IV 与 (i) CD45 (ii) HIV-1 的 gp120V3 环 (iii) 癌细胞表面粘连蛋白 (iv) 任何对于 T 细胞激活,病毒进入 T 细胞或癌细胞粘连重要的其它配位体的相互作用。

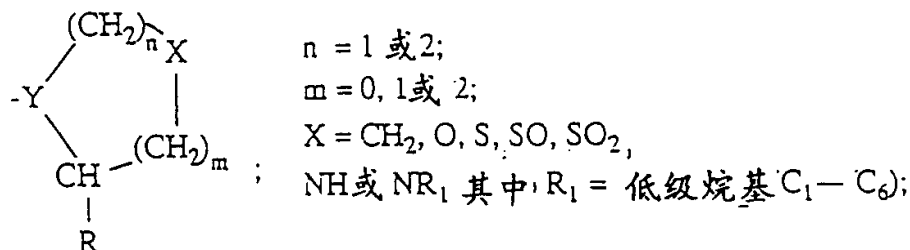
### 组 III

该组包含新的二聚体,其中两个定向活性位点的 DP-IV 抑制剂通过通式中称作 A 的氨基酸残基的侧链结合成长链。该二聚体可同时抑制两种 DP-IV 分子并且也抑制辅助配位体结合到 DP-IV 表面,这些二聚体可能具有组 II 化合物相同的作用但可能是更有效的。

本发明提供 DP-IV 所介导过程的抑制剂,抑制剂通式为:



其中 B 为



A 与 Y 接合;

$-\text{Y} = -\text{N}, -\text{CH}$  或  $=\text{C}$  (当 A 的  $-\text{CO}$  基由  $\text{CH} =$  或  $\text{CF} =$  取代时);

$\text{R} = \text{H}, \text{CH}, \text{CHO}, \text{B}(\text{OH})_2, \text{C}\equiv\text{C} - \text{R}_7$  或  $\text{CH} = \text{N} - \text{R}_8$ ;

$\text{R}_7 = \text{H}, \text{F},$  低级烷基  $(\text{C}_1 - \text{C}_6), \text{CN}, \text{NO}_2, \text{OR}_9, \text{CO}_2\text{R}_9$  或  $\text{COR}_9$ ;

$\text{R}_8 =$  苯基,  $\text{OH}, \text{OR}_9, \text{OCOR}_9$  或  $\text{OBn}$ ;

$\text{R}_9 =$  低级烷基  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ; 并且可以不含  $\omega$  或两个  $\epsilon$ 。

A 的结构依赖于 B 部分中 R 的性质和化合物所属类别的性质。

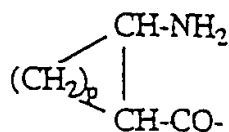
### 组 I 化合物

(a) R = H

A 是由带有环状脂肪族侧链 (例如  $\text{C}_4 - \text{C}_{10}$ , 单环或双环) 的  $\alpha$ -氨基酸衍变的  $\alpha$ -氨酰基, 其中所述环状脂肪族侧链的环可以含有一个或多个杂原子, 例如 L-环己基甘氨酸, L-环戊基甘氨酸, L-十氢化萘基甘氨酸, L-哌啶基甘氨酸;

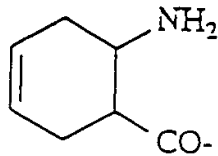
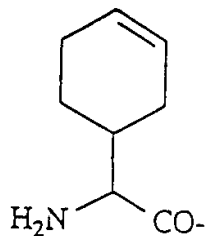
或

A 为下列通式的  $\beta$ -氨酰基



其中  $p = 1 - 6$ , 并且环也可以含一或多个杂原子代替  $\text{CH}_2$  单元。

上述 (a) 中  $\alpha$  和  $\beta$ -氨酰基都可以在环中含不饱和键, 例如



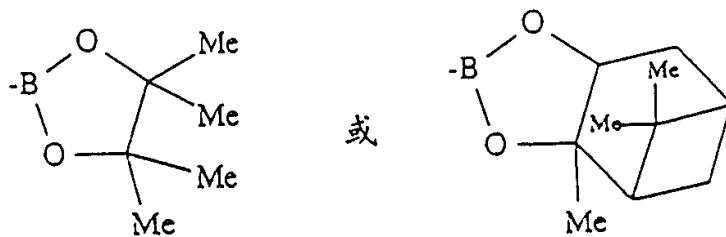
可以含一个或多个杂原子。

(b)  $R = \text{CN}; \text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_7$  或  $\text{CH}=\text{N}-\text{R}_8$

A 如上(a)中所定义,但另外可以从带有亲脂性侧链的 L- $\alpha$ -氨基酸,例如 Ile 衍化得到。

(c)  $R = \text{CHO}$  或  $\text{B}(\text{OH})_2$

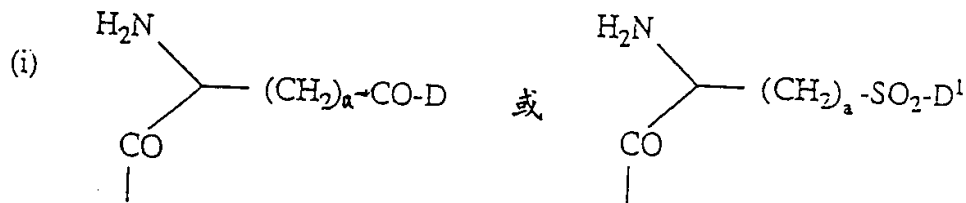
A 是上述(a)中所定义的  $\beta$ -氨酰基。得到的 A-B 化合物是稳定的,不象相同类型的  $\alpha$ -氨酰基衍生物容易进行分子内环化。在化合物(c)中,  $\text{B}(\text{OH})_2$  可以以烷基硼酸酯的形式存在,例如



这些化合物在水中是不稳定的,可得到游离烷基硼酸。

### 组 II 化合物

其中  $R = \text{H}, \text{CN}, \text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_7$  或  $\text{CH}=\text{N}-\text{R}_8$ , A 是侧链带有官能团的  $\alpha$ -氨基酸衍生物,其中可将官能团衍化得到在各种  $\text{R}_3$  基团处终止的长链。A 可以是下列三种类型的结构:



其中  $a = 1 - 5; \text{D} = \text{G} - (\text{CH}_2)_b - (\text{R}_4)_q - \text{R}_3; \text{G} = \text{O}, \text{NH}$  或  $\text{NMe};$

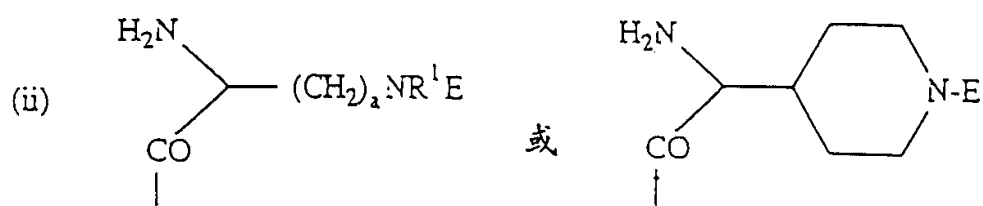
$b = 0 - 12; q = 0 - 5;$

$\text{D}^1 = \text{D} (\text{G} \neq \text{O})$

$R_4 = Z - NH - (CH_2)_c -$  或  $NH - Z - (CH_2)_c -$  其中  $c = 1 - 12$  并且  $Z = CO, CH_2$  或  $SO_2$ ; 并且

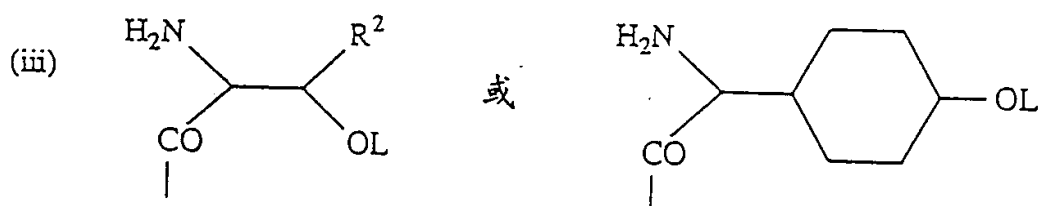
$R_3 = CO_2H$  或其酯[例如, 任何低级烷基, 氟烷基或环烷基( $C_1 - C_8$ )或芳族或杂芳族(5或6元环, 单或双环)的酯];  $CONH_2$ ;  $CONHNH_2$ ;  $CONR_5R_6$ ;  $CONHNR_5R_6$ ;  $PO_3H$ (或其酯, 例如在  $CO_2H$  下所定义的);  $SO_3H$ ;  $SO_2NH_2$ ;  $SO_2NR_5R_6$ ;  $OH$ ;  $OR_5$ ; 芳基或杂芳基(例如5或6元环, 单环或双环)[包括取代的芳基或杂芳基, 其取代基优选选自  $F, Cl, I, Br, OH, OR_5, NO_2, SO_3H, SO_2NH_2, SO_2NR_5R_6, NH_2, NR_5R_6, CO_2R_5, CF_3, CN, CONH_2, CONR_5R_6, NHCO_2R_5, CH(=NR_5)NR_5R_6, NH - CH(=NR_5)NR_5R_6$  和  $R_5$ ];  $NH_2$ ;  $NR_5R_6$ ;  $NHCO_2R_5$ ;  $NHSO_2NR_5R_6$ ;  $NHCOR_5$ ;  $NH - SO_2R_5$ ;  $NH - CH(=NR_5)NR_5R_6$ ;  $NHCONR_5R_6$ ; 糖(可以通过醚键或糖苷键与其连接);  $CO -$  氨基糖(通过  $-NH_2$  连接)例如葡糖胺或半乳糖胺;  $NHCO -$  氨基糖, 或  $NHCS -$  氨基糖。

在上述  $R_3$  的定义中, “糖”指任何糖类或低聚糖, 并且  $R_5$  和  $R_6$  独立地选自  $H$  和烷基, 氟烷基和环烷基(不超过8个原子), 芳基, 杂芳基和烷基杂芳基(不超过11个原子)或者  $R_5$  和  $R_6$  一起包含一个链( $C_3 - C_8$ )。



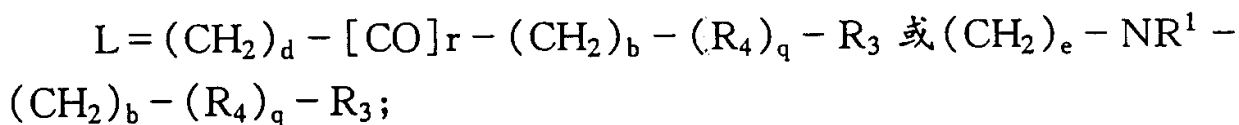
其中  $R^1 = H, M_e$ ; 环也可以含多个杂原子;

$E = J - (CH_2)_b - (R_4)_q - R_3$ ;  $J = CO, CH_2$  或  $SO_2$ ; 并且  $a, b, q, R_3$  和  $R_4$  如(i)中定义。





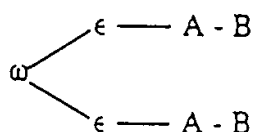
其中  $R^2 = H$  或  $Me$ ; 环也可以含一个或多个杂原子;



$r = 0$  或  $1$ ;  $d = 0 - 4$ ;  $e = 2 - 4$ ; 并且  $b, q, R_3$  和  $R_4$  如(i)下定义。

### 组 III

组 III 化合物由下列通式定义:

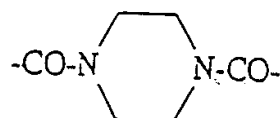


其中  $\omega = CH_2, O, NH, CO, S, SO_2, \text{苯基或 } NMe$  并且, 独立地,  
 $\epsilon = CH_2, O, NH, CO, S, SO_2, \text{苯基或 } NMe$ 。

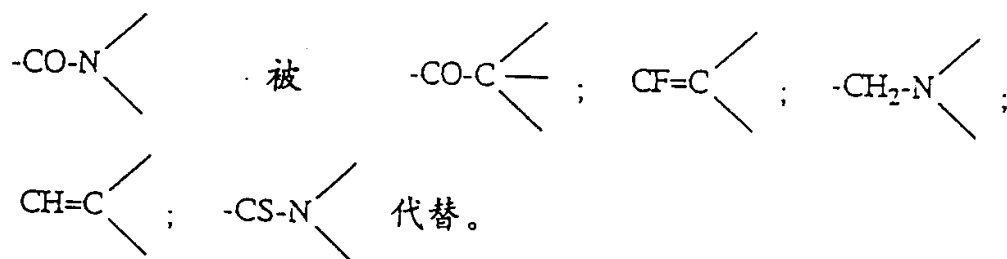
这些化合物是对称的二聚体。它们可能具有上述定义的任何 B 结构。A 可选自任何组 II 结构[(i), (ii) 或 (iii)], 但在这种情况下, 每个 A 基中都缺少末端基  $R_3$  并且由连接二聚体两半部分的共享对称基团  $[\epsilon - \omega - \epsilon]$  代替, 可以不含  $\omega$ , 此时, 两个  $\epsilon$  结合到一起构成连接两个 A-B 部分的链; 或者, 可以不含两个  $\epsilon$ , 此时,  $\omega$  单独连接两个 A-B 部分。

当然  $\epsilon - \omega - \epsilon$  结构必须是在化学上适宜的, 例如  $NH - CO - NH, CO - NH - CO - , SO_2 - NMe - SO_2$ ; 对于本领域技术人员而言, 不适宜的结构是显然的, 例如  $-NH - NH - NH -$ 。可能的特定实例显示于表 7 中。

在组 II 和 III 所述的这些化合物中, 在长链中存在的  $-CH_2 -$  基可以由已知的生物电子等排物, 例如  $-O -$  代替, 并不影响对 DP-IV 的抑制作用或结合活性。如  $-CONHCH_2CH_2NHCO$  类型的基团(如果存在)也可以由例如下式基团代替:



进一步讲,对于组 I, II 和 III 中的化合物而言,任何连接 A 和 B 的酰胺键或任何在 A 侧链中的酰胺(在组 II 和 III 中)都可以由已知的酰胺生物电子等排体代替。例如:



这些替代的实例见表 8。

### 生物化学

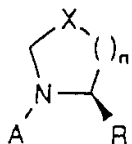
在体内对纯的人 DP-IV(购于 M&E, Copenhagen, Denmark)测定所有的化合物。利用荧光底物 Ala-Pro-AFC( $K_m 0.8 \mu M$ )测定对 DP-IV 的抑制,每种抑制剂在三种浓度下测定。典型的实验混合物(总体积 0.4ml)包含 HEPES Na 83.3mM, EDTA 1.67mM, BSA 1.5mg/ml, PH7.8, DP-IV 25 $\mu$ U/ml, 抑制剂(在 PH4.0 的 10mM 醋酸盐中)。通过加底物开始反应并且每 30 秒记录一次读数计 7.5 分钟,激发波长 395nm,发射波长 450nm。利用 Dixon 作图法来测定  $K_i$  值。

### 化学

表 1-8 中显示了 152 种合成化合物的实例,其后有每种不同结构类型制备方法流程和实验细节。通过 FAB 质谱来确定所有最终产物的特性,并且通过反相 HPLC 来测定纯度;通过  $^1H$ NMR 来确定所有中间体的特性。

表 9 显示对于不同结构类型的抑制剂测定时所得到的对 DP-IV 的选择性  $K_i$  值。

表 1  
组 I(a) 的实施例



| No.             | A | X               | R | n | 分子式  | 计算值<br>Mol. Wt. | FAB 质谱<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------|---|-----------------|---|---|--|-----------------|------------------------------|
| 1               |   | CH <sub>2</sub> | H | 1 | C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O | 196.2           | 197.2                        |
| 2               |   | CH <sub>2</sub> | H | 1 | C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O | 210.2           | 211.2                        |
| 3               |   | CH <sub>2</sub> | H | 1 | C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O | 184.2           | 185.2                        |
| 4               |   | CH <sub>2</sub> | H | 1 | C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O | 208.2           | 209.2                        |
| 5<br><i>cis</i> |   | CH <sub>2</sub> | H | 1 | C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O | 196.1           | 197.2                        |

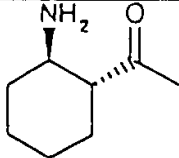
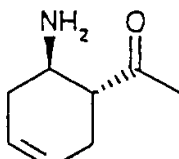
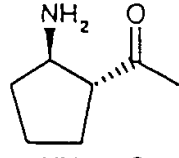
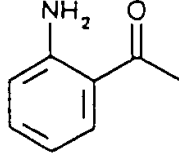
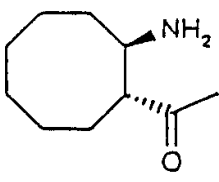
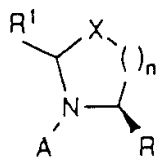
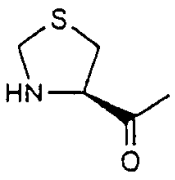
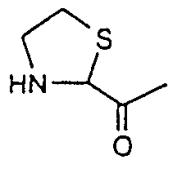
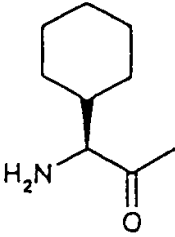
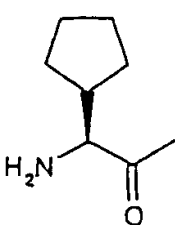
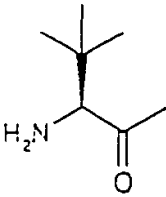
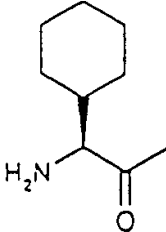
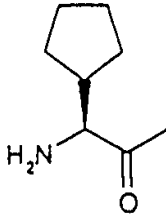
| No.                | A   | X               | R | n | 分子式  | 计算值<br>Mol. Wt. | FAB 质谱<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|--------------------|---|-----------------|---|---|--|-----------------|------------------------------|
| 6<br><i>trans</i>  |    | CH <sub>2</sub> | H | 1 | C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O | 196.1           | 197.2                        |
| 7<br><i>trans</i>  |    | CH <sub>2</sub> | H | 1 | C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O | 194.1           | 195.2                        |
| 8<br><i>trans</i>  |    | CH <sub>2</sub> | H | 1 | C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O | 182.1           | 183.2                        |
| 9                  |   | CH <sub>2</sub> | H | 1 | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O | 190.1           | 191.2                        |
| 10<br><i>trans</i> |  | CH <sub>2</sub> | H | 1 | C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O | 224.2           | 225.2                        |

表 2 组 I(b) 的实施例



| No. | A   | X               | n | R <sup>1</sup> | R  | 分子式   | 计算值<br>Mol. Wt. | FAB 质谱<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|---|-----------------|---|----------------|----|---|-----------------|------------------------------|
| 11  | H-Ile   | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O              | 209.3           | 210.2                        |
| 12  | H-Lys(Z)  | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> | 358.2           | 359.2                        |
| 13  | H-Pro   | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O              | 193.1           | 194.1                        |
| 14  |  | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS              | 211.1           | 212.2                        |
| 15  |  | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS              | 211.1           | 212.2                        |
| 16  |  | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O              | 235.2           | 236.3                        |
| 17  |  | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O              | 221.2           | 222.2                        |

| No. | A   | X                                | n | R <sup>1</sup> | R  | 分子式   | 计算值      | FAB 质谱             |
|-----|---|----------------------------------|---|----------------|----|---|----------|--------------------|
|     |   |                                  |   |                |    |   | Mol. Wt. | (M+H) <sup>+</sup> |
| 18  |    | CH <sub>2</sub>                  | 1 | H              | CN | C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O                | 209.2    | 210.2              |
| 19  | H-Ile   | S                                | 1 | H              | CN | C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS               | 227.1    | 228.1              |
| 20  | H-Ile   | S                                | 1 | CN             | H  | C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS               | 227.1    | 228.1              |
| 21  |   | S                                | 1 | H              | CN | C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS               | 253.1    | 254.1              |
| 22  | H-Lys(Z)  | S                                | 1 | H              | CN | C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S | 376.2    | 377.2              |
| 23  |  | S                                | 1 | H              | CN | C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS               | 239.1    | 240.2              |
| 24  | H-Ile   | O                                | 1 | H              | CN | C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | 211.1    | 212.2              |
| 25  | H-Ile   | CH <sub>2</sub>                  | 2 | H              | CN | C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O                | 223.2    | 224.2              |
| 26  | H-Ile   | S                                | 2 | H              | CN | C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS               | 241.1    | 242.1              |
| 27  | H-Ile   | SO <sub>2</sub>                  | 1 | H              | CN | C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S | 259.1    | 260.1              |
| 28  | H-Ile   | S <sup>+</sup> ...O <sup>-</sup> | 1 | H              | CN | C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | 243.1    | 244.1              |
| 29  | H-Ile   | S <sup>+</sup> ...O <sup>-</sup> | 1 | H              | CN | C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | 243.1    | 244.2              |

| No. | A | X               | n | R <sup>1</sup> | R  | 分子式  | 计算值      | FAB 质谱             |
|-----|---|-----------------|---|----------------|----|--|----------|--------------------|
|     |   |                 |   |                |    |  | Mol. Wt. | [M+H] <sup>+</sup> |
| 30  |   | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O | 221.2    | 222.2              |
| 31  |   | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O | 221.2    | 222.2              |
| 32  |   | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O | 207.2    | 208.2              |
| 33  |   | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O | 207.2    | 208.2              |
| 34  |   | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O | 219.1    | 220.1              |
| 35  |   | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O | 219.1    | 220.1              |

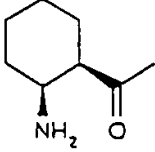
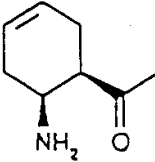
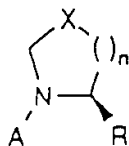
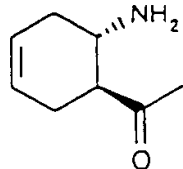
| No. | A   | X               | n | R <sup>1</sup> | R  | 分子式  | 计算值      | FAB 质谱             |
|-----|---|-----------------|---|----------------|----|--|----------|--------------------|
|     |   |                 |   |                |    |  | Mol. Wt. | [M+H] <sup>+</sup> |
| 36  |  | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O | 221.2    | 222.2              |
| 37  |  | CH <sub>2</sub> | 1 | H              | CN | C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O | 219.1    | 220.1              |



表 3 组 I(c) 的实施例



| No. | A | X               | R              | n | 分子式  | 计算值      | FAB 质谱             |
|-----|---|-----------------|----------------|---|--|----------|--------------------|
|     |   |                 |                |   |  | Mol. Wt. | [M+H] <sup>+</sup> |
| 38  |   | CH <sub>2</sub> | CHO            | 1 | C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | 224.2    | 225.2              |
| 39  |   | CH <sub>2</sub> | CHO            | 1 | C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | 210.2    | 211.2              |
| 40  |   | CH <sub>2</sub> | CHO            | 1 | C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | 210.2    | 211.2              |
| 41  |   | CH <sub>2</sub> | B <sup>*</sup> | 1 | C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 360.3    | 361.3              |
| 42  |   | CH <sub>2</sub> | B <sup>*</sup> | 1 | C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 374.3    | 375.1              |
| 43  |   | CH <sub>2</sub> | B <sup>*</sup> | 1 | C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 374.3    | 375.1              |
| 44  |   | CH <sub>2</sub> | B <sup>*</sup> | 1 | C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 372.3    | 373.3              |

| No. | A   | X               | R  | n | 分子式  | 计算值<br>Mol. Wt. | FAB 质谱<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|---|-----------------|----|---|--|-----------------|------------------------------|
| 45  |  | CH <sub>2</sub> | B* | 1 | C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 372.3           | 373.3                        |

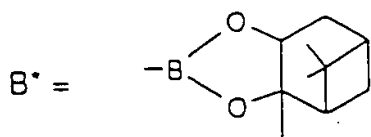
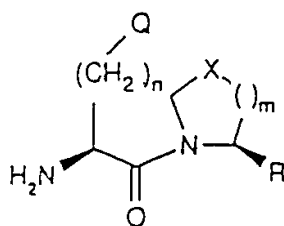


表 4 组II(i)的实施例



| No. | n | Q   | X               | m | R | 分子式   | 计算值      | FAB 质谱             |
|-----|---|---|-----------------|---|---|---|----------|--------------------|
|     |   |   |                 |   |   |   | Mol. Wt. | [M+H] <sup>+</sup> |
| 46  | 1 | -CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bn                 | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 333.2    | 334.2              |
| 47  | 1 | -CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H                  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 243.1    | 244.2              |
| 48  | 1 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 271.2    | 272.2              |
| 49  | 1 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bn | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 347.2    | 348.2              |
| 50  | 1 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 257.1    | 258.2              |
| 51  | 1 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Bn | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 389.3    | 390.3              |
| 52  | 1 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 299.2    | 300.2              |
| 53  | 1 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Bn | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 361.2    | 362.2              |
| 54  | 2 | -CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bn                 | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 347.2    | 348.2              |
| 55  | 2 | -CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H                  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 257.1    | 258.1              |
| 56  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bn | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 361.2    | 362.3              |
| 57  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Bn | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 375.2    | 376.3              |
| 58  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 285.2    | 286.2              |

| No. | n | Q  | X               | m | R | 分子式  | 计算值      | FAB 质谱             |
|-----|---|--|-----------------|---|---|--|----------|--------------------|
|     |   |  |                 |   |   |  | Mol. Wt. | [M+H] <sup>+</sup> |
| 59  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Bn  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                | 403.3    | 404.3              |
| 60  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                | 313.2    | 314.2              |
| 61  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                | 271.2    | 272.2              |
| 62  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO <sub>2</sub> Bn  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>24</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                | 431.3    | 432.4              |
| 63  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO <sub>2</sub> H   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                | 341.3    | 342.5              |
| 64  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHZ                | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>28</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>                | 531.3    | 532.3              |
| 65  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Bn | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>29</sub> H <sub>46</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>                | 530.4    | 531.2              |
| 66  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>22</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>                | 440.3    | 441.3              |
| 67  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>    | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>20</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                | 397.3    | 398.3              |
| 68  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO <sub>2</sub> Bn   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>28</sub> H <sub>45</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                | 487.3    | 488.4              |
| 69  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO <sub>2</sub> H  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>21</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                | 397.3    | 398.3              |
| 70  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO <sub>2</sub> Bn  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                | 417.3    | 418.3              |
| 71  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO <sub>2</sub> H   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                | 327.2    | 328.2              |
| 72  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                    | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> | 394.2    | 395.3              |

| No. | n | Q   | X               | m | R | 分子式  | 计算值      | FAB 质谱             |
|-----|---|---|-----------------|---|---|--|----------|--------------------|
|     |   |   |                 |   |   |  | Mol. Wt. | [M+H] <sup>+</sup> |
| 73  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>CH <sub>2</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> F <sub>7</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> | 494.2    | 495.2              |
| 74  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OH                              | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>21</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 412.3    | 413.2              |
| 75  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph                              | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                | 430.3    | 431.2              |
| 76  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Ph                              | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>25</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                | 444.3    | 445.2              |
| 77  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CON-<br>( <sup>n</sup> Bu) <sub>2</sub>                                  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>23</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                | 424.3    | 425.3              |
| 78  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CON-<br>( <sup>n</sup> Hx) <sub>2</sub>                                  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>27</sub> H <sub>52</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                | 480.4    | 481.4              |
| 79  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>CH <sub>2</sub> Ph  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                | 402.3    | 403.4              |
| 80  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> Bn   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                | 389.2    | 390.3              |
| 81  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                | 299.2    | 300.3              |
| 82  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                 | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                | 340.3    | 341.3              |
| 83  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OH   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>15</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>                | 299.2    | 300.3              |
| 84  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO-1-Pip   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                | 380.3    | 381.4              |
| 85  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                | 312.2    | 313.3              |

| No. | n | Q   | X               | m | R | 分子式   | 计算值<br>Mol. Wt. | FAB 质谱<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|---|---|-----------------|---|---|---|-----------------|------------------------------|
| 86  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>25</sub> H <sub>48</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>   | 452.4           | 453.5                        |
| 87  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>22</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>   | 410.3           | 411.4                        |
| 88  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>CH <sub>2</sub> Ch                              | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>22</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>   | 408.3           | 409.4                        |
| 89  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHZ             | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>26</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 503.3           | 504.4                        |
| 90  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>18</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 369.3           | 370.3                        |
| 91  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Gua            | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>19</sub> H <sub>37</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub>   | 411.3           | 412.4                        |
| 92  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>Ph(4-SO <sub>3</sub> H)                         | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S | 468.2           | 469.2                        |
| 93  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-4-<br>Pip(1-Bn)                                     | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>27</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 485.3           | 486.3                        |
| 94  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-<br>4-Pip   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 395.3           | 396.3                        |
| 95  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> N(Z)-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHZ             | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>32</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>   | 595.3           | 596.3                        |
| 96  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | 327.2           | 328.2                        |

| No  | n | Q  | X               | m | R  | 分子式   | 计算值<br>Mol. Wt. | FAB 质谱<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|---|--|-----------------|---|----|---|-----------------|------------------------------|
| 97  | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Bn  | CH <sub>2</sub> | 1 | CN | C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>   | 428.3           | 429.3                        |
| 98  | 3 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Bn | CH <sub>2</sub> | 1 | H  | C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>   | 544.4           | 545.2                        |
| 99  | 3 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CONH-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H  | CH <sub>2</sub> | 1 | H  | C <sub>23</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>   | 454.3           | 455.3                        |
| 100 | 3 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Bn  | CH <sub>2</sub> | 1 | H  | C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>   | 417.3           | 418.2                        |
| 101 | 3 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H   | CH <sub>2</sub> | 1 | H  | C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>   | 327.2           | 328.2                        |
| 102 | 2 | -SO <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H                             | CH <sub>2</sub> | 1 | H  | C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S | 349.2           | 350.2                        |
| 103 | 2 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> NH-G*   | CH <sub>2</sub> | 1 | H  | C <sub>24</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S | 547.4           | 548.5                        |

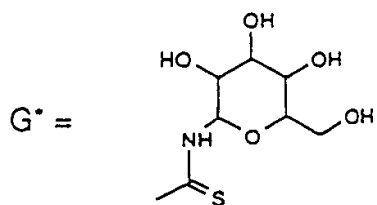
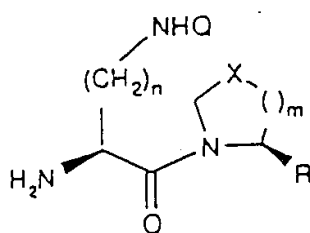


表 5 组II(ii)的实施例



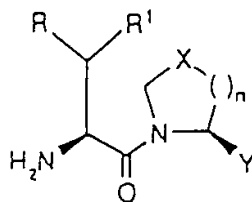
| No. | n | Q  | X               | m | R | 分子式  | 计算值<br>Mol. Wt. | FAB 质谱<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|---|--|-----------------|---|---|--|-----------------|------------------------------|
| 104 | 1 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO <sub>2</sub> H   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                  | 313.2           | 314.3                        |
| 105 | 1 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO <sub>2</sub> Bn  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                  | 403.3           | 404.3                        |
| 106 | 3 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                  | 313.2           | 314.3                        |
| 107 | 3 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> Me  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                  | 327.2           | 328.3                        |
| 108 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>                  | 312.3           | 313.3                        |
| 109 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>                  | 284.2           | 285.2                        |
| 110 | 1 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Pfp                                     | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> F <sub>5</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | 514.2           | 515.2                        |
| 111 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCOPfp   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> F <sub>5</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>   | 478.2           | 479.2                        |
| 112 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>    | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | 430.2           | 431.3                        |
| 113 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NHCO-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NHZ             | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>37</sub> H <sub>63</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>                  | 657.5           | 658.6                        |
| 114 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH-<br>CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>29</sub> H <sub>57</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                  | 523.4           | 524.4                        |



| No. | n | Q  | X               | m | R | 分子式   | 计算值      | FAB 质谱             |
|-----|---|--|-----------------|---|---|---|----------|--------------------|
|     |   |  |                 |   |   |   | Mol. Wt. | [M+H] <sup>+</sup> |
| 115 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHCO-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -<br>NHZ             | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 672.5    | 673.6              |
| 116 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHCO-<br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -<br>NH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>28</sub> H <sub>54</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>   | 538.4    | 539.4              |
| 117 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>   | 313.2    | 314.3              |
| 118 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Bn  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>   | 403.3    | 404.3              |
| 119 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>   | 326.3    | 327.3              |
| 120 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>   | 340.3    | 341.3              |
| 121 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> Me   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>28</sub> H <sub>55</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | 465.4    | 466.4              |
| 122 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Gua  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>   | 368.3    | 369.3              |
| 123 | 4 | -SO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S | 375.3    | 376.3              |
| 124 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>22</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>   | 396.4    | 397.4              |
| 125 | 4 | -COCH <sub>2</sub> NHZ   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>   | 390.2    | 391.3              |
| 126 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHZ   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>   | 404.2    | 405.3              |
| 127 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHZ   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>   | 418.3    | 419.3              |
| 128 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>   | 256.2    | 257.2              |

| No. | n | Q  | X               | m | R  | 分子式   | 计算值      | FAB 质谱             |
|-----|---|--|-----------------|---|----|---|----------|--------------------|
|     |   |  |                 |   |    |   | Mol. Wt. | [M+H] <sup>+</sup> |
| 129 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHZ             | CH <sub>2</sub> | 1 | H  | C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 446.3    | 447.4              |
| 130 | 4 | -COCH <sub>2</sub> -Gua                            | CH <sub>2</sub> | 1 | H  | C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> | 298.2    | 299.3              |
| 131 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 1 | H  | C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> | 270.2    | 271.3              |
| 132 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Gua            | CH <sub>2</sub> | 1 | H  | C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> | 312.2    | 313.3              |
| 133 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Gua            | CH <sub>2</sub> | 1 | H  | C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> | 326.3    | 327.3              |
| 134 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Gua            | CH <sub>2</sub> | 1 | H  | C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> | 354.3    | 355.3              |
| 135 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 1 | CN | C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 351.3    | 352.4              |
| 136 | 4 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | 1 | CN | C <sub>19</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> | 365.3    | 366.3              |

表 6 组 II(iii) 的实施例



| No. | R               | R <sup>1</sup>  | X               | n | Y | 分子式   | 计算值      | FAB 质谱             |
|-----|-----------------|---|-----------------|---|---|---|----------|--------------------|
|     |                 |   |                 |   |   |   | Mol. Wt. | [M+H] <sup>+</sup> |
| 137 | H               | -OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -<br>CO <sub>2</sub> H  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> | 329.2    | 330.3              |
| 138 | H               | -OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -<br>CO <sub>2</sub> Bn | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> | 419.3    | 420.3              |
| 139 | H               | -OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -<br>CO <sub>2</sub> Bn | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> | 405.2    | 406.3              |
| 140 | H               | -OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -<br>CO <sub>2</sub> H  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> | 315.2    | 316.3              |
| 141 | CH <sub>3</sub> | -OCH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | 186.1    | 187.2              |
| 142 | CH <sub>3</sub> | -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 200.1    | 201.2              |
| 143 | CH <sub>3</sub> | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>                             | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 256.2    | 257.3              |
| 144 | CH <sub>3</sub> | -OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -<br>CO <sub>2</sub> Bn | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> | 433.3    | 434.3              |
| 145 | CH <sub>3</sub> | -OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -<br>CO <sub>2</sub> H  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> | 343.2    | 344.3              |

| No. | R               | R <sup>1</sup>  | X               | n | Y | 分子式   | 计算值<br>Mol. Wt. | FAB 质谱<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-----------------|---|-----------------|---|---|---|-----------------|------------------------------|
| 146 | CH <sub>3</sub> | -OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -<br>CO <sub>2</sub> Bn | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> | 419.2           | 420.3                        |
| 147 | CH <sub>3</sub> | -OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -<br>CO <sub>2</sub> H  | CH <sub>2</sub> | 1 | H | C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> | 329.2           | 330.3                        |

表 7 组 III 的实施例

| No. | 结构: | 分子式                  | 计算值      | FAB 质谱                |
|-----|-----|----------------------|----------|-----------------------|
|     |     |                      | Mol. Wt. | .. [M+H] <sup>+</sup> |
| 148 |     | $C_{32}H_{54}N_9O_4$ | 614.4    | 615.4                 |

表 8

含酰胺键生物电子等排体的化合物 A-B 的特定实施例

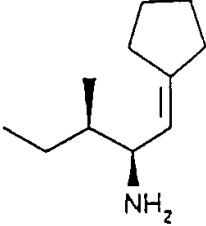
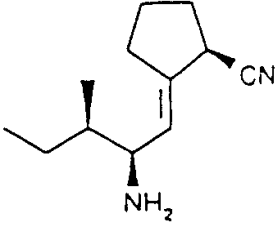
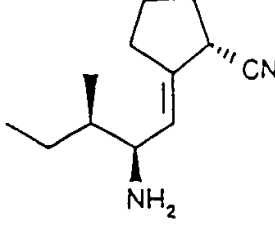
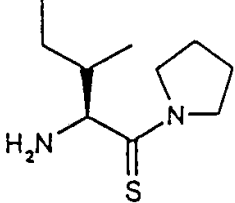
| No. | A-B   | 分子式                | 计算值<br>Mol. Wt. | FAB 质谱<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|---|--------------------|-----------------|------------------------------|
| 149 |    | $C_{11}H_{21}N$    | 167.2           | 168.2                        |
| 150 |   | $C_{12}H_{20}N_2$  | 192.2           | 193.2                        |
| 151 |  | $C_{12}H_{20}N_2$  | 192.2           | 193.2                        |
| 152 |  | $C_{10}H_{20}N_2S$ | 200.1           | 201.2                        |

表 9 对 DP-IV 的选择性  $K_i$  值

| No. | $K_i$ (M)             |
|-----|-----------------------|
| 2   | $6.4 \times 10^{-3}$  |
| 7   | $7.6 \times 10^{-6}$  |
| 11  | $2.2 \times 10^{-9}$  |
| 20  | $1.7 \times 10^{-9}$  |
| 23  | $5.0 \times 10^{-10}$ |
| 35  | $3.7 \times 10^{-8}$  |
| 38  | $9.8 \times 10^{-9}$  |
| 44  | $2.0 \times 10^{-9}$  |
| 59  | $1.5 \times 10^{-7}$  |
| 66  | $1.8 \times 10^{-7}$  |
| 97  | $5.0 \times 10^{-10}$ |
| 110 | $2.5 \times 10^{-7}$  |
| 136 | $1.7 \times 10^{-8}$  |
| 143 | $9.4 \times 10^{-7}$  |
| 150 | $1.7 \times 10^{-6}$  |

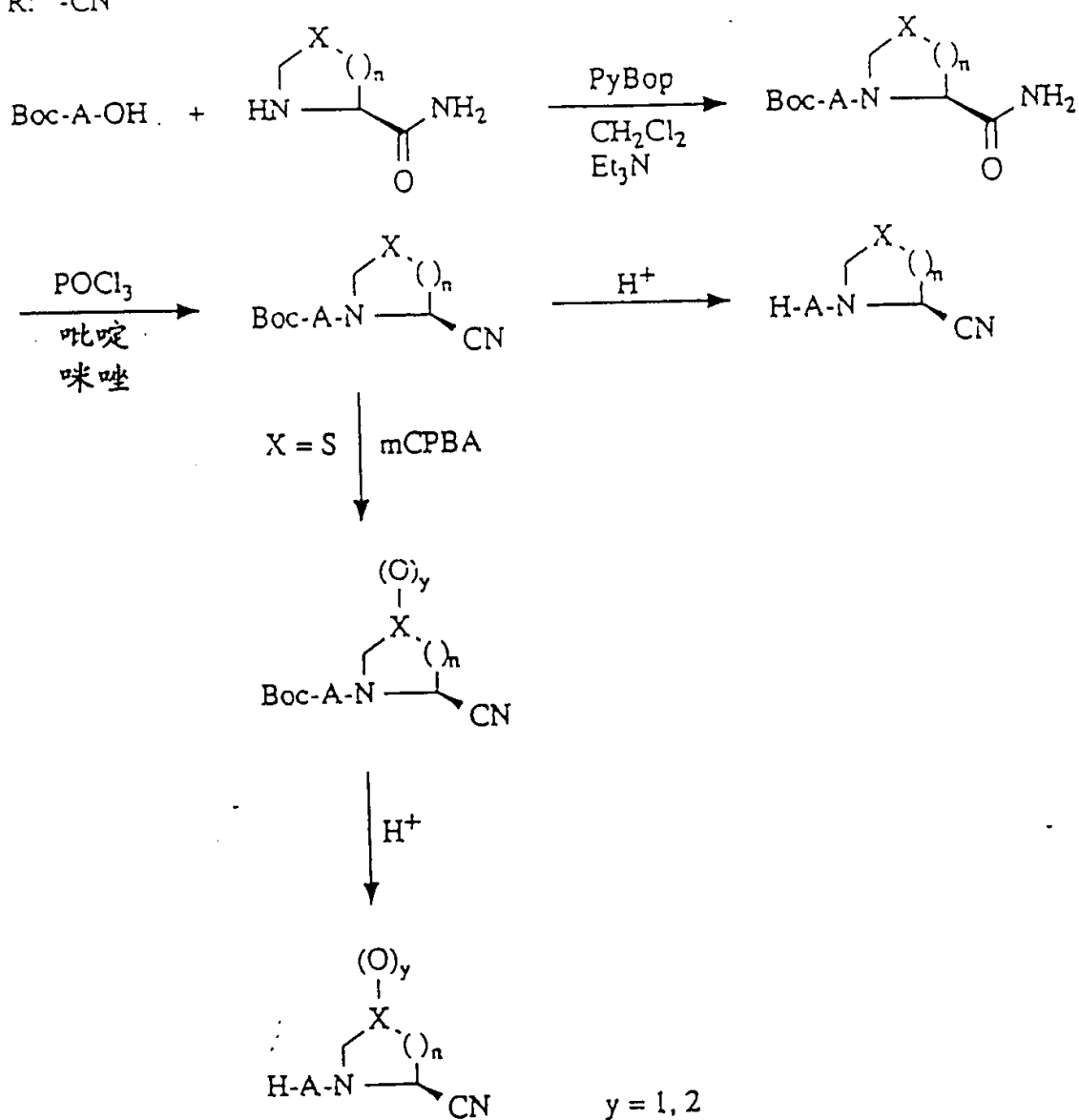
图解表示各类化合物的一般制备方法

表 1

按 E. Schön 等人在 Biol. Chem. Hoppe—Seylar, 1991, 372, 305—311 中所描述的一般途径, 可以制备这些化合物。

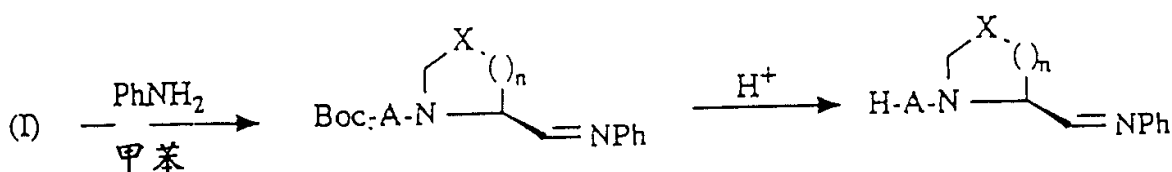
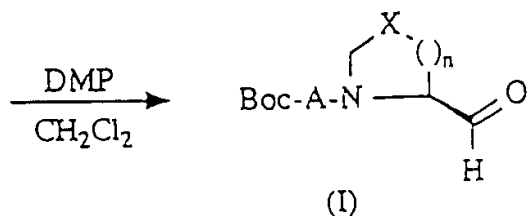
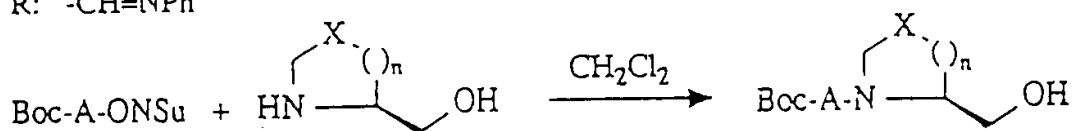
表 2

(a) R: -CN

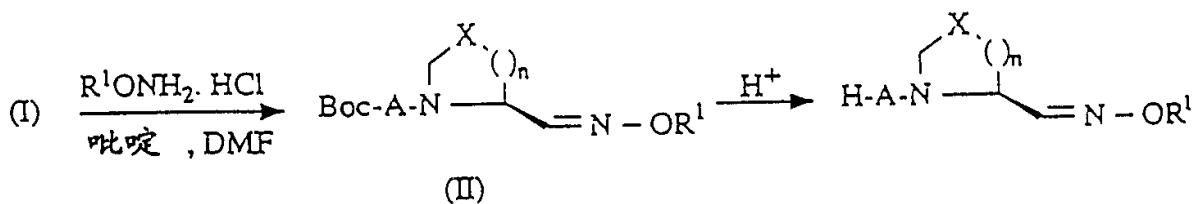




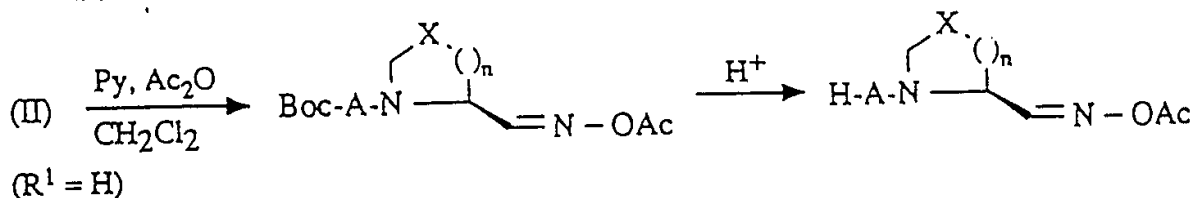
(b) R:  $-\text{CH}=\text{NPh}$



(c) R:  $\text{CH}=\text{N}-\text{OR}^1$



For  $\text{R}^1 = -\text{Ac}$



(d) R =  $-\text{C}\equiv\text{CR}$

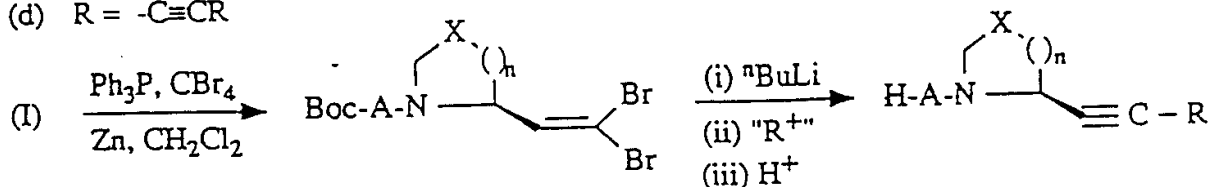
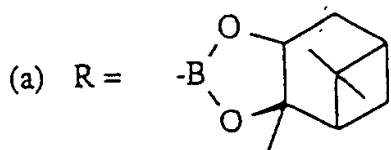


表 3



按 W. W. Bachovchin 等人在 J. Biol. Chem., 1990, 265, 3738—3743 中所描述的方法制备。

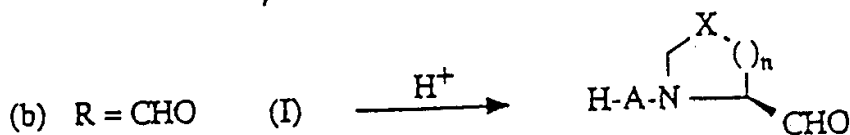
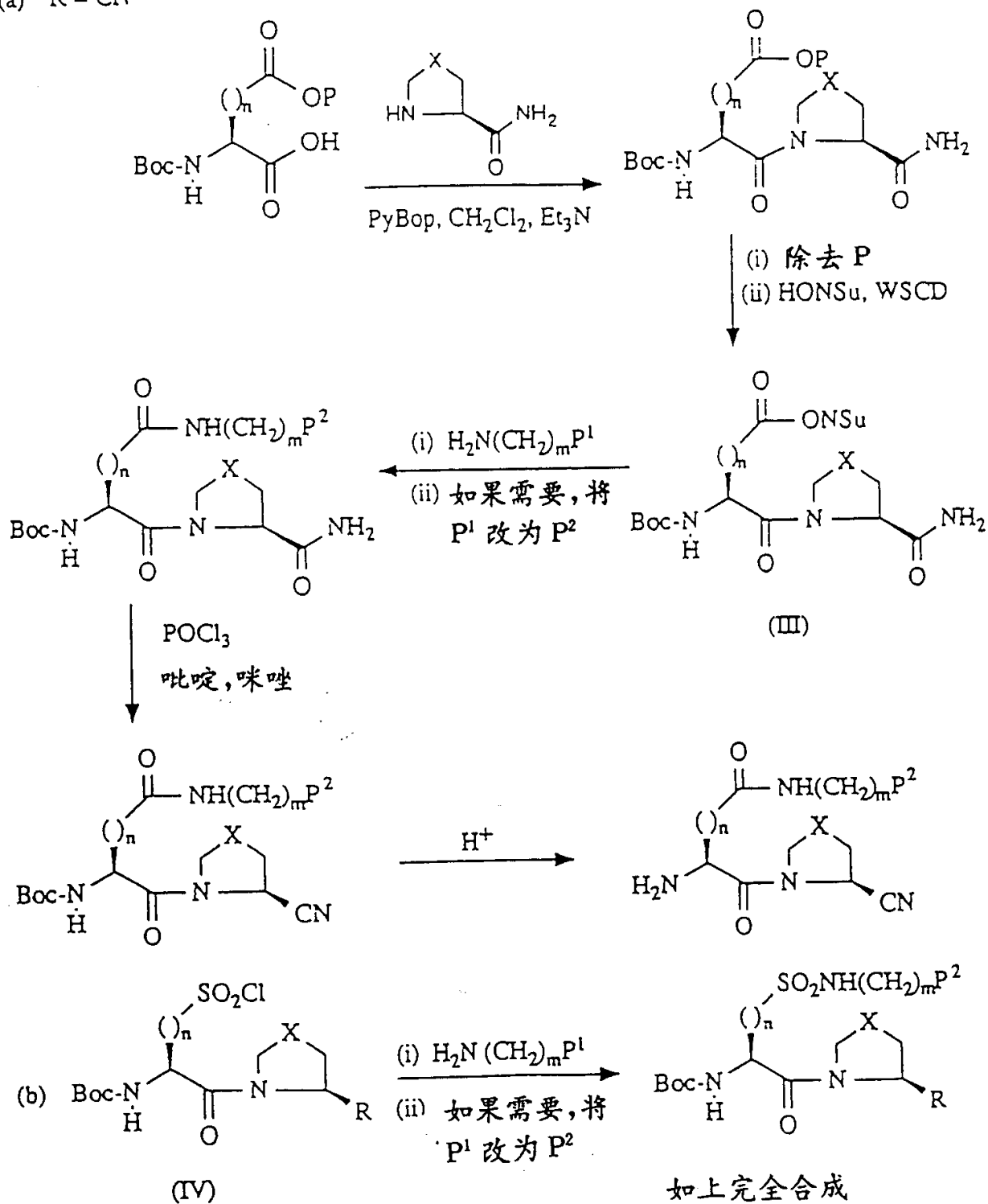


表 4 (W, P=保护基; P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>=在相应的表中所述的基团)

(a) R = CN

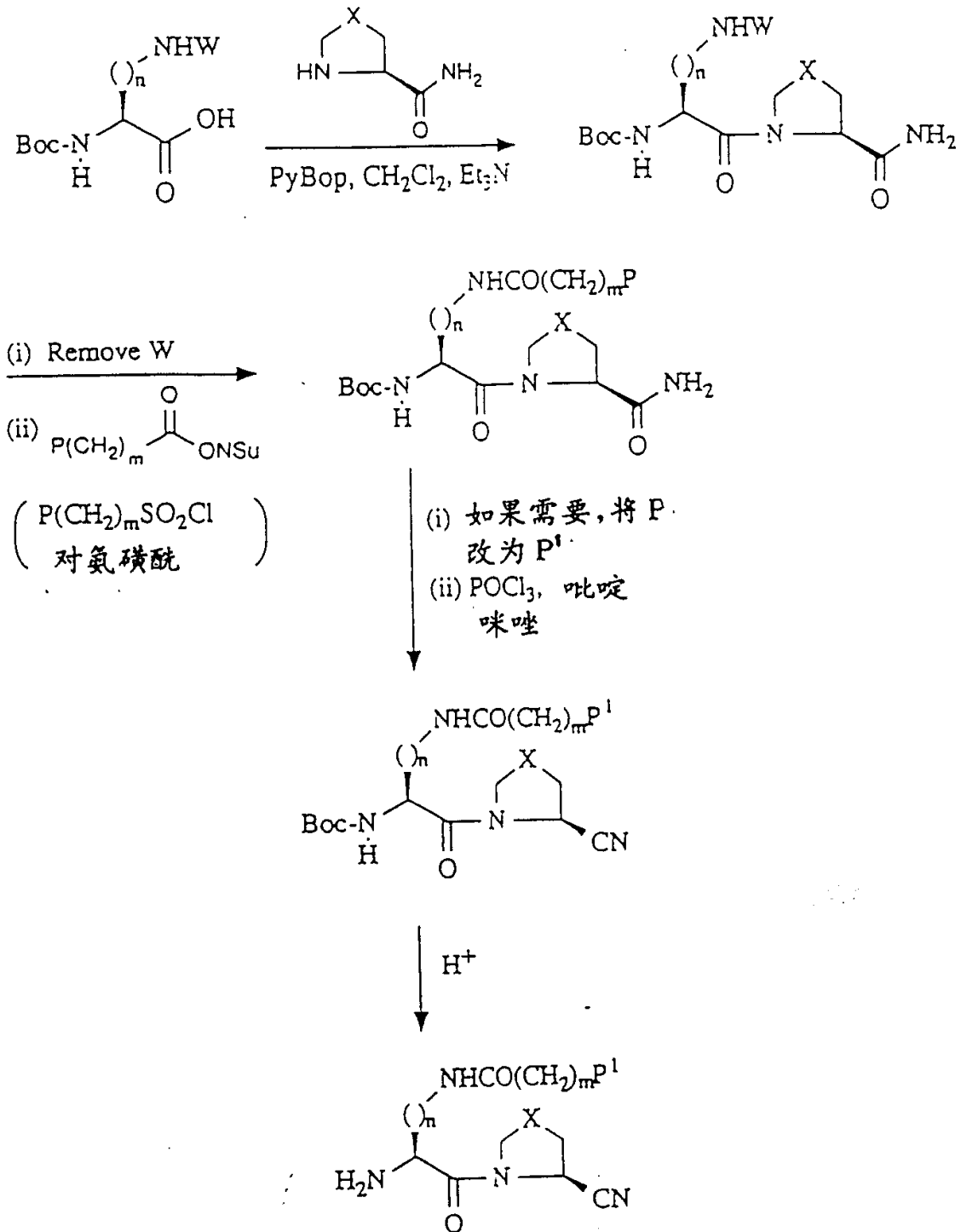


按照 G. Luisi 等人在 Tet. Lett., 1993, 34, 2391—2392 中的方法制备(IV)。

(c) R=H, 按表 1 实施例所述对上述方法修改。

表 5

(a) R = CN



(b) R=H, 按表 1 实施例所述对上述方法修改。



表 7 类似于上述图解的标准偶合,脱水和脱保护系列操作

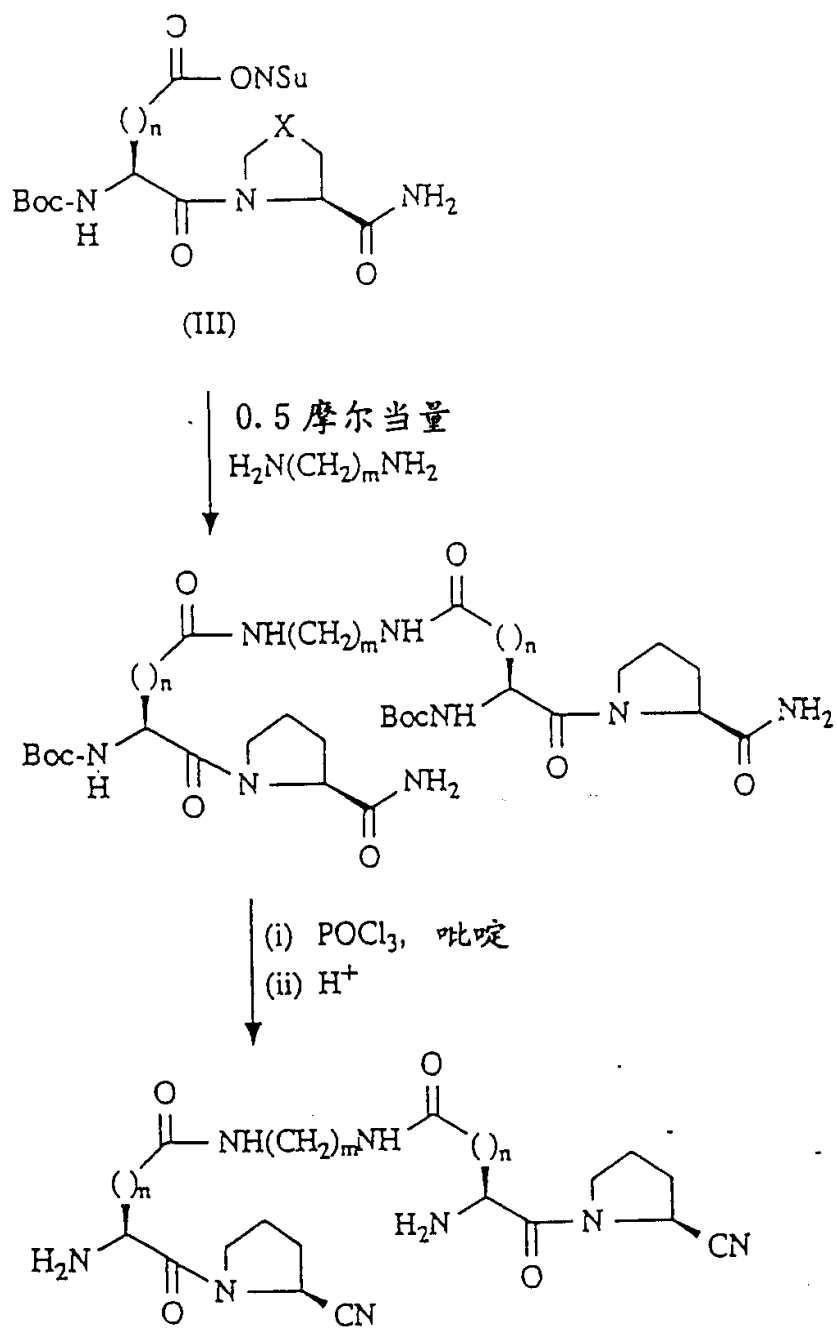
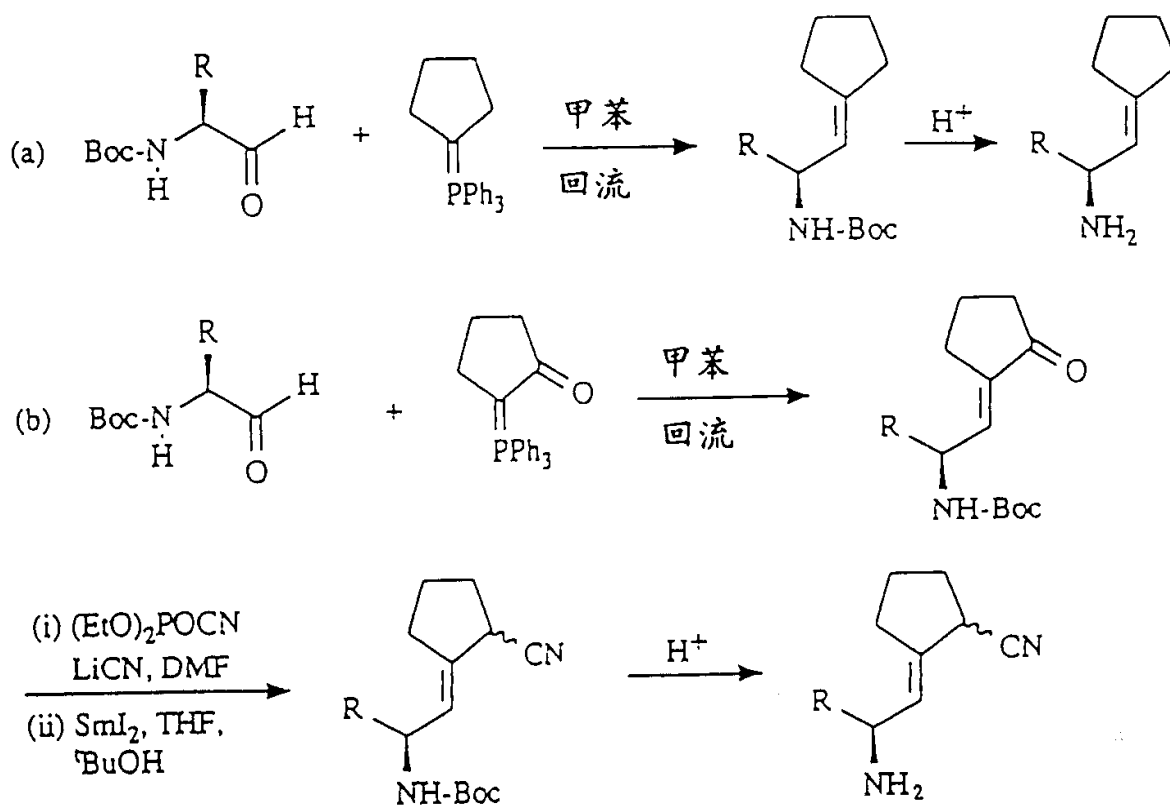


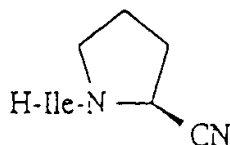
表 8



按照 K. Clausen 等人在 *Tetrahedron* 1981, 37, 3635—3639 中所描述的方法制备硫代酰胺。按照文献先例, 可以制备其它酰胺生物电子等排体 (A. F. Spatola in “*Chemistry and biochemistry of Amino Acids, Peptides and proteins*”, Vol. III, B. Weinstein Ed., Marcel Dekker, New York, 1983, P. 267)

## 特定实施例实验详述

### 实施例 1 2-(s)-氰基-1-异亮氨酰基吡咯烷(11)



将二异丙基乙胺加到 H-ProNH<sub>2</sub>·HCl(225mg, 1.5mmol) 在无 水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15cm<sup>3</sup>) 的溶液中直到将 PH 调至 9。在氮气氛下, 一次加入 BocIleONSu 并将混合物搅拌 16 小时。将溶剂蒸发并按标准方法来处理残余物, 即将残余物在乙酸乙酯(60cm<sup>3</sup>) 和 0.3N KHSO<sub>4</sub> 溶液(10cm<sup>3</sup>) 之间分配。用饱和 NaCHO<sub>3</sub> 溶液(10cm<sup>3</sup>), 水(10cm<sup>3</sup>) 和 盐水(5cm<sup>3</sup>) 进一步洗涤有机层。将溶液干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并在减压下 蒸发。将粗品经过短的硅胶柱, 用己烷: 乙酸乙酯(10:90-0:100) 洗 脱, 得到 301mg(92%) BocIleProNH<sub>2</sub> 的无色泡沫。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm); 6.90 (1H, br.s); 5.51 (1H, br.s); 5.18 (1H, d, J = 9.6 Hz); 4.62 (1H, dd, J = 2.6, 7.0 Hz); 4.29 (1H, dd, J = 8.4, 9.2 Hz); 3.79 - 3.58 (2H, m); 2.36 (1H, m); 2.09 - 1.57 (5H, m); 1.43 (9H, s); 1.17 (1H, m); 0.95 (3H, d, J = 6.6 Hz); 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

在氮气氛下, 将咪唑(84mg, 1.24mmol) 加入 BocIleProNH<sub>2</sub> 在无 水吡啶(10cm<sup>3</sup>) 的溶液中。在滴加 POCl<sub>3</sub>(0.25cm<sup>3</sup>, 2.48mmol) 之 前, 将溶液冷却至 -35℃。在 -30℃--20℃ 之间, 将反应搅拌 60 分 钟。然后将溶液蒸发并将粗品残渣进行柱层析(硅胶), 得到 180mg (94%) 2-(s)-氰基-1-[N-(叔丁氧基羰基)异亮氨酰基]吡咯 烷的无色油状物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm); 5.14 (1H, d, J = 9.2 Hz); 4.80 (1H, dd, J = 2.6, 7.1 Hz); 4.22 (1H, dd, J = 7.9, 9.1 Hz); 3.81 (1H, m), 3.71 (1H, m), 2.30 - 2.12 (4H, m); 1.75 (1H, m); 1.60 (1H, m); 1.42 (9H, s); 1.19 (1H, m); 0.97 (3H, d, J = 6.9 Hz); 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm); 171.7, 155.6, 118.0, 79.6, 56.0, 46.5, 46.0, 37.8, 29.6, 28.1, 25.0, 24.2, 15.2, 10.9.

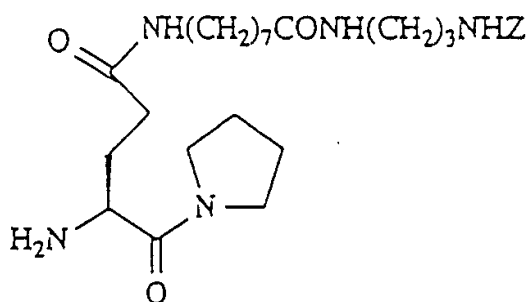
通过与三氟乙酸一起搅拌 60 分钟进行脱保护。从水中蒸发并冷冻干燥, 得到 60mg 2-(s)-氨基-1-异亮氨酸基吡咯烷(11)的白色蓬松固体。

FAB 质谱: 计算值 209.3, 实测值  $(M + H)^+ = 210.2$ 。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm); 4.3 (1H, m); 3.64 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz); 3.16 (2H, m); 1.86 - 1.48 (5H, m); 0.98 (1H, m); 0.68 (1H, m); 0.51 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz); 0.38 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm); 169.7, 119.7, 57.3, 48.6, 48.1, 36.9, 30.2, 25.8, 24.5, 15.4, 11.5.

## 实施例 2 H-Glu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHZ]吡咯烷酰胺(64)



将二异丙基乙胺加入 BocGlu(OH)吡咯烷酰胺 (Pyrrolidide) (193mg, 0.64mmol) 和 PyBop (500mg, 0.96mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $6\text{cm}^3$ ) 的溶液中, 将混合物的 PH 调至 9。搅拌 5 分钟后, 加入 8-氨基-辛酸苄酯 (220mg, 0.77mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $5\text{cm}^3$ ) 中的溶液。在室温下, 将混合物搅拌 16 小时。按实施例 1 所述的标准方法处理反应混合物。将粗品残渣进行柱层析 (1% - 3% 甲醇/乙酸乙酯), 得到 344mg (99%) BocGlu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>B<sub>n</sub>]吡咯烷酰胺的无色固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm); 7.35 (5H, s); 6.63 (1H, br.t,  $J = 6.7$  Hz); 5.65 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz); 5.11 (2H, s); 4.36 (1H, dt,  $J = 2.6, 8.9$  Hz); 3.55 - 3.20 (6H, m); 2.34 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz); 2.26 (2H, dd,  $J = 5.6, 7.3$  Hz); 2.11 - 1.48 (10H, m); 1.43 (9H, s); 1.32 -



1.27 (6H, m).

将氨气泡通入 BocGlu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>Bn]吡咯烷酰胺(230mg, 0.43mmol)在含 10%钨/碳(50mg)的乙酸乙酯(10cm<sup>3</sup>)中的溶液中。90 分钟后,用氨气冲洗反应容器,将溶液通过硅藻土层过滤并将溶剂蒸发,得到 187mg(98%)的 BocGlu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>H]吡咯烷酰胺的无色油状物。

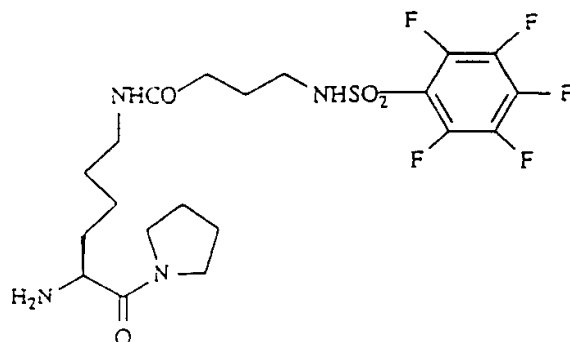
将二异丙基乙胺加入 BocGlu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>H]吡咯烷酰胺(125mg, 0.28mmol)和 PyBop(221mg, 0.43mmol)在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10cm<sup>3</sup>)的溶液中,将溶液 PH 调至 9。搅拌 5 分钟后,一次加入 ZNH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>·HCl(90mg, 0.37mmol)和二异丙基乙胺(38mg, 0.37mmol)的溶液。将溶液搅拌 18 小时,然后按照实施例 1 所述的标准方法处理。将粗品残渣进行柱层析(2% - 15% 甲醇/乙酸乙酯),得到 151mg(85%)BocGlu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHZ]吡咯烷酰胺的无色油状物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm); 7.35 (5H, s); 6.60 (1H, br.t, J = 7.2 Hz); 6.14 (1H, br.t, J = 7.2 Hz); 5.63 (1H, d, J = 8.3 Hz); 5.39 (1H, br.t, J = 5.6 Hz); 5.10 (2H, s); 4.38 (1H, dt, J = 2.3, 9.2 Hz); 3.52 - 3.13 (10H, m); 2.26 (2H, t, J = 6.9 Hz); 2.17 (2H, t, J = 7.6 Hz); 1.98 - 1.48 (12H, m); 1.44 (9H, s); 1.38 - 1.23 (6H, m).

将 BocGlu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHZ]吡咯烷酰胺(14mg, 0.022mmol)在 4N HCl/二噁烷中的溶液搅拌 45 分钟。将溶剂蒸发并将残渣溶解在水中,过滤并冷冻干燥,得到 13mg H—Glu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHZ]吡咯烷酰胺(64)的无色油状物。

FAB 质谱:计算值 531.3,实测值(M+H)<sup>+</sup> = 532.3。

实施例 3 H-Lys[CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHSO<sub>2</sub>Pfp]吡咯烷酰胺(110)



将  $\text{ZNH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{NSu}$  (570mg, 1.7mmol) 一次加入 1 - [N - (叔丁氧基羰基)赖氨酸酰基]吡咯烷 (745mg, 2.2mmol) 在无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  的溶液中。用二异丙基乙胺将 PH 调至 9 并将混合物搅拌 60 分钟。将溶剂蒸发并按实施例 1 所述的标准方法将残渣处理。柱层析 (100% 乙酸乙酯 - 15% 甲醇/乙酸乙酯), 得到 620mg (68%) BocLys [CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHZ]吡咯烷酰胺。

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm); 7.42 (5H, s); 6.31 (1H, br.t, J = 6.5 Hz); 5.58 (1H, d, J = 8.9 Hz); 5.39 (1H, br.t, J = 6.9 Hz); 5.17 (2H, s); 4.44 (1H, m); 3.72 - 3.20 (8H, m); 2.29 (2H, t, J = 7.3 Hz); 2.14 - 1.83 (8H, m); 1.78 - 1.41 (4H, m); 1.43 (9H, s).

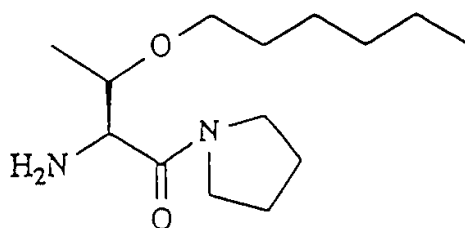
将氨气泡通入 BocLys[CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHZ]吡咯烷酰胺 (620mg, 1.16mmol) 和含 1 分子当量 2 NHC1 的 10% 钨/碳的甲醇液 (10cm<sup>3</sup>) 的混合物中。60 分钟后, 用氨气冲洗反应混合物并通过硅藻土过滤。将溶剂蒸发得到 282mg (49%) BocLys[CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, HCl]吡咯烷酰胺。在氨气氛下, 将该产物溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10cm<sup>3</sup>) 中并搅拌。在引入全氟苯磺酰氟 (45mg, 0.17mmol) 之前, 加入二异丙基乙胺, 将 PH 调至 9。将该混合物搅拌 16 小时。蒸发溶剂并按实施例 1 所述的标准方法将粗品处理。柱层析 (100% 乙酸乙酯 - 10% 甲醇/乙酸乙酯), 得到 33mg (31%) BocLys[CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHSO<sub>2</sub>Pfp]吡咯烷酰胺的无色油状物。

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm); 7.19 (1H, br.t, J = 6.3 Hz); 6.18 (1H, br.t, J = 6.6 Hz); 5.50 (1H, d, J = 8.4 Hz); 4.38 (1H, m); 3.65 - 3.16 (8H, m); 2.36 (2H, t, J = 6.8 Hz); 2.01 - 1.82 (8H, m); 1.69 - 1.41 (4H, m); 1.43 (9H, s).

用三氟乙酸 (10cm<sup>3</sup>) 将该产品搅拌 30 分钟。将溶剂蒸发并将粗品溶解在水中, 过滤并冷冻干燥, 得到 30mg H - Lys [CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHSO<sub>2</sub>Pfp]PrI(110) 的无色油状物。

FAB 质谱: 计算值 514.2; 实测值  $(\text{M} + \text{H})^+ = 515.2$ 。

#### 实施例4 H-Thr[(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>]吡咯烷酰胺(143)



在氮气氛下,将吡咯烷(0.88g, 12.4mmol)加入 BocThrONSu(3.0g, 9.5mmol)在无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30cm<sup>3</sup>)的溶液中。在室温下,将反应物搅拌 60 分钟。将溶剂蒸发并按实施例 1 所述的标准方法将残渣处理。将残渣进行柱层析(己烷:乙酸乙酯, 30:70),得到 2.50g(96%) 1-[N-(叔丁氧基羰基)苏氨酸酰基]吡咯烷的无色油状物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm); 5.52 (1H, d, J = 6.5 Hz); 4.30 (1H, d, J = 7.4 Hz); 4.16 (2H, m); 3.72 (1H, m); 3.46 (3H, m); 1.98 - 1.82 (4H, m); 1.43 (9H, s); 1.19 (3H, d, J = 7.1 Hz).

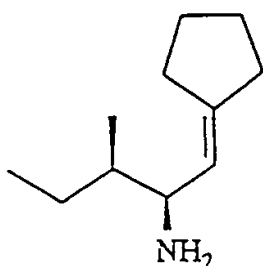
在 0℃、氮气氛下,将氢化钠(17mg, 0.70mmol)加入 1-[N-(叔丁氧基羰基)苏氨酸酰基]吡咯烷在无水 THF 的溶液中。在引入正己基碘(200mg, 0.94mmol)之前,在 0℃ 下将混合物搅拌 15 分钟。然后在室温下,将反应物搅拌 16 小时。将溶剂蒸发并按实施例 1 所述的标准方法将残渣处理。将粗品进行柱层析(己烷:乙酸乙酯, 40:60),得到 25mg(10%) BocThr[(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>]吡咯烷酰胺(143)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm); 5.50 (1H, d, J = 6.9 Hz); 4.48 (1H, m); 3.70 - 3.32 (7H, m); 1.92 - 1.80 (6H, m); 1.52 (2H, m); 1.42 (9H, s); 1.30 (6H, m); 1.22 (8H, d, J = 6.9 Hz); 0.83 (3H, t, J = 7.9 Hz).

将 BocThr[(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>]吡咯烷酰胺(20mg, 0.06mmol)在 4N HCl/二噁烷(5cm<sup>3</sup>)中搅拌 60 分钟。将溶剂蒸发,将残渣溶解在水中,过滤并冷冻干燥,得到 H-Thr[(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>]吡咯烷酰胺(20mg)的橙色油状物。通过反相 HPLC 将产物纯化,得到 15mg(143)的无色油状物。

FAB 质谱:计算值:256.2,实测值(M+H)<sup>+</sup> = 257.3。

#### 实施例5 H-Ile-φ[CH=CH]吡咯烷酰胺(149)



在氮气氛围下,保持温度在 $-30^{\circ}\text{C}$ 下,将1.6N正丁基锂( $0.50\text{cm}^3$ ,  $0.76\text{mmol}$ )加到搅拌的环戊基三苯基氯化磷( $287\text{mg}$ ,  $0.69\text{mmol}$ )在无水THF( $6\text{cm}^3$ )的溶液中。搅拌60分钟后,将溶液进一步冷却至 $-50^{\circ}\text{C}$ ,然后滴加N-(叔丁氧基羰基)-L-异亮氨酸(isoleucinal)( $125\text{mg}$ ,  $0.58\text{mmol}$ ,按Fehrentz and Castro, Synthesis, 1983, 676中的方法制备)在无水THF( $4\text{cm}^3$ )中的溶液。滴加结束后,反应物经过3.5小时慢慢升至室温。

用饱和氯化铵溶液( $2\text{cm}^3$ )终止反应。用水( $10\text{cm}^3$ )将反应物稀释并用乙醚( $3 \times 20\text{cm}^3$ )萃取。将合并的乙醚层用水( $10\text{cm}^3$ )洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并蒸发,得到 $187\text{mg}$ ( $>100\%$ )粗品,柱层析(90:10, 己烷: $\text{Et}_2\text{O}$ )得到 $53\text{mg}$ (34%)Boc-Ile- $\varphi$ [CH=CH]吡咯烷酰胺的无色油状物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.84 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz); 0.91 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz); 1.08 (1H, m); 1.44 (9H, s); 1.48 (1H, m); 1.64 (5H, m); 2.24 - 2.45 (4H, m); 4.08 (1H, br.s); 4.41 (1H, br.s); 5.12 (1H, dt,  $J = 2.3, 8.9$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 155.8, 147.4, 119.1, 79.2, 54.8, 40.1, 34.2, 29.6, 28.9, 26.8, 26.6, 26.1, 15.0, 12.1.

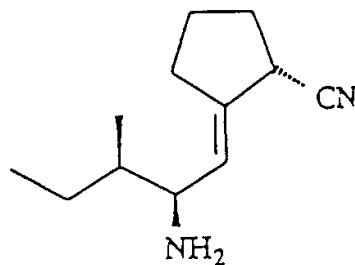
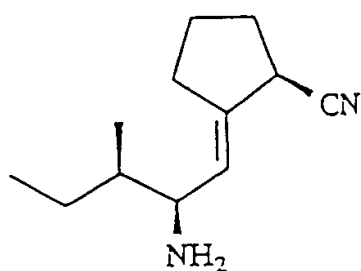
用4N HCl/二噁烷将该产物处理35分钟,除去Boc-保护基。将反应物蒸发,将残渣溶解在水中,过滤并冷冻干燥,得到 $24\text{mg}$ (63%)H-Ile- $\varphi$ [CH=CH]吡咯烷酰胺(149)的泡沫状固体。

FAB质谱:计算值:167.2,实测值( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+ = 168.2$ 。

实施例6和7:

H-Ile[(2R)-氟基- $\varphi$ (CH=CH)吡咯烷酰胺(150)

H-Ile[(2S)-氟基- $\varphi$ (CH=CH)吡咯烷酰胺(151)



在氮气气氛下,在甲苯中将 N-(叔-丁氧基羰基)-L-异亮氨酸(2.40g, 11.2mmol)和 2-氧-1-三苯基正磷环戊烷(4.61g, 13.4mmol, 按 H. O. House and H. Babed, J. Org. Chem., 1963, 28, 90 中所述的方法制备)加热回流。15 小时后,将混合物冷却,并将溶剂蒸发。将粗品残渣进行柱层析(80:20, 己烷:乙酸乙酯),得到 2.33g (74%) BocIle-φ[CH=CH]吡咯烷-2-酮的无色油状物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 6.29 (1H, dt,  $J = 2.6, 9.2$  Hz); 4.59 (1H, br.d); 4.17 (1H, m), 2.82 (1H, m); 2.66 - 2.50 (2H, m); 2.34 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz); 1.96 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz); 1.44 (1H, m); 1.43 (9H, s); 1.12 (1H, m), 0.89 (3H, d,  $J = 5.3$  Hz); 0.88 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz).

在氮气气氛下,将二乙基氰基膦酰基乙酸酯( $0.30\text{cm}^3$ , 1.92mmol)加入 BocIle-φ[CH=CH]吡咯烷-2-酮(180mg, 0.64mmol)和 LiCN(0.5M DMF 液,  $3.84\text{cm}^3$ , 1.92mmol)在无水 DMF( $2\text{cm}^3$ )的溶液中。在室温下将反应物搅拌 30 分钟。用水( $20\text{cm}^3$ )将混合物稀释,然后用乙酸乙酯( $2 \times 30\text{cm}^3$ )萃取。用水( $5 \times 10\text{cm}^3$ )洗涤合并的有机层,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并蒸发,得到 360mg(>100%)粗品。将部分该粗品氰基膦酸酯(284mg, 0.64mmol)溶解在无水 THF 中,并在氮气下搅拌。加入叔丁醇(47mg, 0.64mmol)再滴加碘化钐(II)(0.1M 的 THF 液,  $19.2\text{cm}^3$ , 1.92mmol)。滴加结束后,在加入 2N HCl( $20\text{cm}^3$ )之前,再进一步将反应物搅拌 30 分钟。用乙醚( $3 \times 30\text{cm}^3$ )萃取混合物。用 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  溶液( $10\text{cm}^3$ )、水( $2 \times 10\text{cm}^3$ )和盐水( $2 \times 10\text{cm}^3$ )洗涤合并的乙醚层。将溶液干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),蒸发并将粗品残渣进行柱层析(90:10, 己烷:乙酸己脂),得到 122mg(66%) BocIle [2-(RS)-氰基-φ(CH=CH)吡咯烷]非对映体混合物的无色油状物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm); 5.52 (1H, d, J = 9.6 Hz); 4.5 (1H, br.s); 4.12 (1H, m); 3.35 (1H, m); 2.57 (1H, m); 2.38 (1H, m); 2.17 (1H, m); 1.91 (2H, m); 1.69 (2H, m); 1.53 (1H, m); 1.43 (9H, s); 1.12 (1H, m); 0.92 (1.5 H, d, J = 7.3 Hz); 0.91 (1.5 H, d, J = 7.3 Hz); 0.89 (1.5 H, d, J = 6.6 Hz); 0.86 (1.5 H, t, J = 6.9 Hz).

用 4N HCl/二噁烷处理该非对映体混合物, 除掉保护基。蒸发溶剂并接着将粗品进行反相 HPLC 得到两种纯的非对映体。

(150), (47mg, 60%) FAB 质谱: 计算值 192.2, 实测值 (M + H)<sup>+</sup> = 193.2

(151), (28mg, 36%) FAB 质谱: 计算值 192.2, 实测值 (M + H)<sup>+</sup> = 193.2

本文参照表 1-8 和实施例 1-7 所描述的制备方法构成本发明的一部分。

#### 缩写

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Boc             | 叔丁氧基羰基                  |
| Bn              | 苄基                      |
| BSA             | 牛血清白蛋白                  |
| <sup>n</sup> Bu | 正丁基                     |
| Ch              | 环己基                     |
| DMF             | 二甲基甲酰胺                  |
| DMP             | Dess - Martin Periodane |
| EDTA            | 乙二胺四乙酸                  |
| FAB             | 快速原子轰击                  |
| Gua             | 胍基                      |
| HPLC            | 高效液相色谱                  |
| <sup>n</sup> Hx | 正己基                     |
| Mass Spec       | 质谱                      |
| mCPBA           | 间氯过苯甲酸                  |
| Mol Wt          | 分子量                     |
| ONSu            | N-O-琥珀酰亚胺               |
| Pfp             | 五氟苯基                    |
| Ph              | 苯基                      |
| Pip             | 哌啶基                     |

|       |                            |
|-------|----------------------------|
| Prl   | 吡咯烷酰胺                      |
| Py    | 吡啶                         |
| PyBop | 苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷基-磷的六氟磷酸盐 |
| WSCD  | 水溶性碳化二亚胺                   |
| Z     | 苄氧基羰基                      |