



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89107065.6

[51] Int.Cl⁵

C07K 7/06

[43] 公开日 1990年6月13日

[22]申请日 89.9.11

[30]优先权

[32]88.11.24 [33]DE [31]P3839581.9

[32]89.5.19 [33]DE [31]P3916291.5

[32]89.6.3 [33]DE [31]P3918225.8

[71]申请人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国美因河畔法兰克福

[72]发明人 斯蒂芬·亨克

海里斯托·阿纳诺斯托普勒斯

格哈特·布雷波尔 约克恩·诺尔

詹斯·斯特尔 伯恩沃德·斯科尔肯斯

汉斯-沃尔夫罗姆·费尔哈伯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 唐跃

说明书页数: 56

附图页数:

[54]发明名称 具有缓激肽拮抗剂作用的肽类

[57]摘要

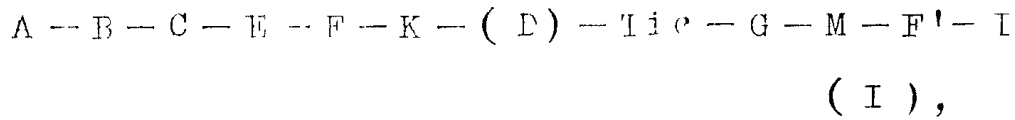
具有通式 I 的肽类具有缓激肽拮抗剂的作用,其中 A-B-C-E-F-K(D)-Tic-G-M-F'-I (I) 式中各符号定义见说明书。

具有通式 I 的肽类是用已知的肽合成方法来制备的。

>
< 20 >

权 利 要 求 书

1. 具有通式 I 的肽以及它们的生理学上可耐受的盐类,



其中,

A a₁) 代表 H

(C₁ - C₈) - 烷基

(C₁ - C₈) - 烷酰基

(C₁ - C₈) - 烷氧酰基或

(C₁ - C₈) - 烷基磺酰基,

其中, 在所有情况下, 1, 2 或 3 个氢原子可任意地被 1, 2 或 3 个相同的或不同的基团取代, 这些基团包括

羧基,

氨基,

(C₁ - C₄) - 烷基,

(C₁ - C₄) - 烷氨基,

羟基,

(C₁ - C₄) - 烷氧基,

卤素,

二 - (C₁ - C₄) - 烷基氨基,

氮甲酰基,

氮磺酰基,

(C₁ - C₄) - 烷氧羰基,

(C₆ - C₁₂) - 芳基和

($C_6 - C_{12}$) - 芳基 - ($C_1 - C_5$) - 烷基, 或者
在所有情况下, 一个氢原子可任意地被下列基团取代, 这些基团
包括

- ($C_3 - C_8$) - 环烷基,
- ($C_1 - C_4$) - 烷基磺酰基,
- ($C_1 - C_4$) - 烷基亚磺酰基,
- ($C_6 - C_{12}$) - 芳基 - ($C_1 - C_4$) - 烷基磺酰基,
- ($C_6 - C_{12}$) - 芳基 - ($C_1 - C_4$) - 烷基亚磺酰基,
- ($C_6 - C_{12}$) - 芳氧基,
- ($C_3 - C_9$) - 杂芳基和
- ($C_3 - C_9$) - 杂芳氧基,

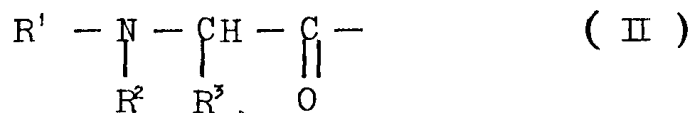
以及

1 或 2 个氢原子任意地被 1 或 2 个相同的或不同的基团取代, 这
些基团包括

- 羧基,
- 氨基,
- ($C_1 - C_4$) - 烷基氨基,
- 羟基,
- ($C_1 - C_4$) - 烷氧基,
- 卤素,
- 二 - ($C_1 - C_4$) - 烷基氨基,
- 氮甲酰基,
- 氮磺酰基,
- ($C_1 - C_4$) - 烷氧羰基,

$(C_6 - C_{12})$ -芳基和
 $(C_6 - C_{12})$ -芳基- $(C_1 - C_5)$ -烷基,
 a_2) 表示 $(C_3 - C_8)$ -环烷基,
 氮甲酰基, 其氮原子上可任意地被
 $(C_1 - C_6)$ -烷基或 $(C_6 - C_{12})$ -芳基取代,
 $(C_6 - C_{12})$ -芳基,
 $(C_7 - C_{13})$ -芳酰基,
 $(C_6 - C_{12})$ -芳基磺酰基,
 $(C_3 - C_9)$ -杂芳基, 或 $(C_3 - C_9)$ -杂芳酰基,
 其中, 在所有情况下, 在 a_1) 和 a_2) 项内下定义的基团中,
 杂芳基, 芳酰基, 芳基磺酰基和杂芳酰基可任意被 1, 2, 3 或
 4 个相同的或不同的基团取代, 这些基团包括
 羧基,
 氨基,
 硝基,
 $(C_1 - C_4)$ -烷氨基,
 羟基,
 $(C_1 - C_4)$ -烷基,
 $(C_1 - C_4)$ -烷氧基,
 卤素,
 氰基,
 二- $(C_1 - C_4)$ -烷基氨基,
 氮甲酰基,
 氮磺酰基和

(C₁ - C₄) - 烷氧羰基, 或
 a₃) 表示具有下列通式 II 的基团



R¹ 的定义与 A 在 a₁) 或 a₂) 项中的定义相同,

R² 表示氢或甲基,

R³ 表示氢或

(C₁ - C₆) - 烷基, 最好是 (C₁ - C₄) - 烷基,
 其可任意地被下列基团进行单取代:

氨基,

取代氨基,

羟基,

羧基,

氮甲酰基,

胍基,

取代胍基,

脲基,

巯基,

甲基巯基,

苯基,

4-氯代苯基,

4-氟代苯基,

4-硝基苯基,

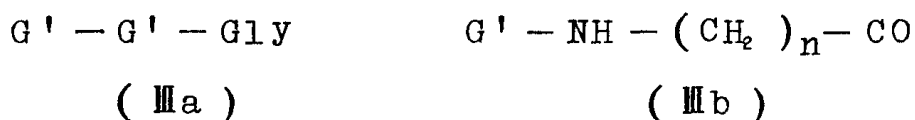
4-甲氧苯基,

- 4-羟基苯基,
- 苯二(甲)酰亚氨基,
- 4-咪唑基,
- 3-吡啶基,
- 2-噻吩基,
- 3-噻吩基,
- 2-吡啶基,
- 3-吡啶基或
- 环己基,

其中取代氨基代表具有通式 $-NH-A-$ 化合物, 取代胍基代表具通式 $-NH-C(NH)-NH-A$ 的化合物, 其中 A 的定义与 a₁) 或 a₂) 项中的定义相同;

B 代表 L 或 D 构型的碱性氨基酸, 其侧链上可被取代;

C 代表具通式 IIIa 或 IIIb 的化合物



其中, G' 本身独立表示具通式 N 的基团

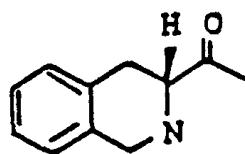


其中 R⁴ 和 R⁵ 连同携带它们的原子一起, 形成单、双或三环杂环体系, 具有 2~15 个碳原子, 且 n 表示 2~8;

E 代表芳香氨基酸基团;

F 本身独立表示中性, 酸性或碱性基团, 侧链上可被取代的脂肪或芳香氨基酸, 或代表直接的键;

(D) - Tico 表示具通式 V 的基团



(V)

G 的定义同上述 G', 或表示直接的键;

F' 的定义同 F, 表示基团 $-NH-(CH_2)_n-$,

其中 $n = 2 \sim 8$, 或者, 如果 G' 不表示直接的键时, 其可表示直接的键, 以及

I 代表 $-OH$, $-NH_2$ 或 $-NHC_2H_5$,

K 代表基团 $-NH-(CH_2)_x-CO$, 其中 $x = 1 \sim 4$, 或代表直接的键, 以及

M 定义同 F。

2. 如权利要求 1 中所述的, 具有通式 I 的肽, 其中

B 表示精氨酸, 赖氨酸, 鸟氨酸, 2, 4-二氨基丁酰基或 L-高精氨酸基团, 在所有情况下, 侧链上的氨基或胍基基团可被 A 取代, A 的定义与权利要求 1 中 a₁) 或 a₂) 项下的定义相同;

E 代表 L-或 D-构型的芳香氨基酸基团, 其中的芳香基片断上含有 6~14 个碳原子作为环的成员, 如在 2-, 3-或 4-位上被卤素任意取代的苯丙氨酸; 酪氨酸, O-甲基酪氨酸, 2-噻吩基丙氨酸, 2-吡啶基丙氨酸或萘基丙氨酸;

F' 表示 L-或 D-构型的碱性氨基酸基团, 如精氨酸或赖氨酸, 其中侧链上的胍基或氨基可被 A 取代, A 的定义与权利要求 1 中 a₁) 或 a₂) 项下的定义相同, 或表示基团 $-NH-(CH_2)_n-$, $n = 2 \sim 8$, 以及

K 代表基团 $-NH-(CH_2)_x-CO$, $x=2\sim 4$, 或表示直接的键。

3. 如权利要求 1 和/或 2 中所述的, 具有通式 I 的肽, 其中

B 表示精氨酸, 鸟氨酸或赖氨酸, 其中侧链上的胍基或氨基未被取代或被 (C_1-C_8) -烷酰基, (C_7-C_{13}) -芳酰基, (C_3-C_9) -杂芳酰基, (C_1-C_8) -烷基磺酰基或 (C_6-C_{12}) -芳基磺酰基所取代, 如 a₂) 中所述, 其中的芳基, 杂芳基, 芳酰基, 芳磺酰基和杂芳酰基可任意地被 1, 2, 3 或 4 个相同的或不同的基团取代。

E 表示苯丙氨酸, 2-氯代苯丙氨酸, 3-氯代苯丙氨酸, 4-氯代苯丙氨酸, 2-氟代苯丙氨酸, 3-氟代苯丙氨酸, 4-氟代苯丙氨酸, 酪氨酸, 0-甲基酪氨酸或 β -(2-噻吩基)丙氨酸;

K 代表直接的键和

M 代表直接的键。

4. 如权利要求 1 至 3 中所述的, 一个或多个具有通式 I 的肽, 其中

A 表示氢, (D)-或(L)-H-精氨酸, (D)-或(L)-H-赖氨酸或(D)-或(L)-H-鸟氨酸,

B 表示精氨酸, 鸟氨酸或赖氨酸, 其中侧链上的胍基或氨基可被氢, (C_1-C_8) -烷酰基, (C_7-C_{13}) -芳酰基, (C_3-C_9) -杂芳酰基, (C_1-C_8) -烷基磺酰基或 (C_6-C_{12}) -芳基磺酰基取代, 其中的芳基, 杂芳基, 芳酰基, 芳基磺酰基和杂芳酰基可任意地被 1, 2, 3 或 4 个相同的或不同的取代基取代, 这些取代基包括甲基, 甲氧基和卤素。

C 表示脯氨酸-脯氨酸-甘氨酸，次甘氨酸-脯氨酸-甘氨酸或脯氨酸-次甘氨酸-甘氨酸。

E 表示苯丙氨酸或 2-噻吩基丙氨酰

F 表示丝氨酸，高丝氨酸，赖氨酸，亮氨酸，缬氨酸，正亮氨酸，异亮氨酸或苏氨酸。

K 代表直接的键

M 代表直接的键

G 代表具有通式 N 的杂环系统的基团，其中较可取的杂环基团是吡咯烷 (A)；哌啶 (B)；四氢异喹啉 (C)；顺和反-十氢异喹啉 (D)；顺-内-八氢吲哚 (E)；顺-外-八氢吲哚 (E)；反-八氢吲哚 (E)；顺-内-，顺-外，反-八氢环戊 [b] 吡咯 (E)；或羟脯氨酸 (Y)。

F' 表示精氨酸以及

I 代表 OH。

5. 如权利要求 1~4 中所述的，一个或多个具有通式 I 的肽的制备方法，其中包括

a) 使一个具有 C-末端游离羧基或它的活性衍生物的片断，与一个合适的具有 N-末端游离氨基的片断反应，或

b) 逐步合成肽，任意地断裂掉一个或多个为保护化合物 (按照步骤 (a) 或 (b) 制得) 中的其它功能，而暂时引入的保护基团，然后任意地将由此得到的具通式 I 的化合物转变为它们生理学上可耐受的盐类。

6. 采用如权利要求 1~4 中所述的，一个或多个具通式 I 的肽作为药物。

7. 采用如权利要求 1~4 中所述的, 一个或多个具通式 I 的肽来治疗由缓激肽或与缓激肽有关的肽类作为媒介所引起或支持的各种病理状态。
8. 含有如权利要求 1~4 中所述的, 一个或多个具通式 I 的肽的药物制剂。

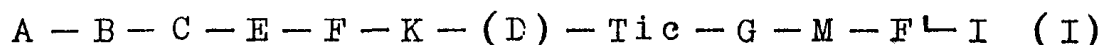
具有缓激肽拮抗剂作用的肽类

本发明涉及具有缓激肽拮抗剂作用的新肽类以及它们的制备方法。

在文献W O 8 6 / 0 7 2 6 3中叙述了缓激肽拮抗剂肽类，其中特别描述了一种肽激素—缓激肽或其它缓激肽类似物7位上的L-脯氨酸被D-氨基酸取代，如D-P h e，D-T h i，D-P a l，C D F，D-N a l，M D Y，D-P h g，D-H i s，D-Trp，D-T y r，D-h p h e，D-V a l，D-A l a，D-I l e，D-L e u和D O M T。

本发明目的是寻找新的具有缓激肽拮抗剂作用的肽类。

通过具有通式(I)的肽类以及它们的生理学上可耐受的盐类，可达到此目的。



其中，

A a₁)表示H，

(C₁ ~ C₈) - 烷基

(C₁ ~ C₈) - 烷酰基

(C₁ ~ C₈) - 烷氧羰基 或

(C₁ ~ C₈) - 烷基磺酰基，

其中，在所有情况下，1，2或3个氢原子可任意地被1，2或3个

相同的或不同的基团取代，这些基团包括

羧基，

氨基，

($C_1 \sim C_4$) - 烷基，

($C_1 \sim C_4$) - 烷氨基，

羟基，

($C_1 \sim C_4$) - 烷氧基，

卤素，

二-($C_1 \sim C_4$) - 烷氨基，

氨甲酰基，

氨磺酰基，

($C_1 \sim C_4$) - 烷氧羰基，

($C_6 \sim C_{12}$) - 芳基 和

($C_6 \sim C_{12}$) - 芳基 - ($C_1 \sim C_4$) - 烷基，或者在所有情

况下，一个氢原子可任意地被下列基团取代，这些基团包括

($C_3 \sim C_8$) - 环烷基，

($C_1 \sim C_4$) - 烷基磺酰基，

($C_1 \sim C_4$) - 烷基亚磺酰基，

($C_6 \sim C_{12}$) - 芳基 - ($C_1 \sim C_4$) - 烷基磺酰基，

($C_6 \sim C_{12}$) - 芳基 - ($C_1 \sim C_4$) - 烷基亚磺酰基，

($C_6 \sim C_{12}$) - 芳氧基，

($C_3 \sim C_9$) - 杂芳基和

($C_3 \sim C_9$) - 杂芳氧基

以及

1 或 2 个氢原子被 1 或 2 个相同的或不同的基团取代, 这些基团包括

羧基,

氨基,

($C_1 \sim C_4$) - 烷基氨基,

羟基,

($C_1 \sim C_4$) - 烷氧基,

卤素,

二-($C_1 \sim C_4$) - 烷基氨基,

氨基甲酰基,

氨基磺酰基,

($C_1 \sim C_4$) - 烷氧羰基,

($C_6 \sim C_{12}$) - 芳基, 和

($C_6 \sim C_{12}$) - 芳基-($C_1 \sim C_4$) - 烷基,

a_2) 表示($C_3 \sim C_8$) - 环烷基,

氨基甲酰基, 其氮原子上可任意地被($C_1 \sim C_6$) - 烷基或

($C_6 \sim C_{12}$) - 芳基取代,

($C_6 \sim C_{12}$) - 芳基,

($C_7 \sim C_{13}$) - 芳酰基,

($C_6 \sim C_{12}$) - 芳基磺酰基,

($C_3 \sim C_8$) - 杂芳基, 或($C_3 \sim C_8$) - 杂芳酰基,

其中, 在所有情况下, 由 a_1) 和 a_2) 定义的基团 芳基, 杂芳基, 芳酰基, 芳基磺酰基和杂芳酰基, 可任意地被 1, 2, 3 或 4 个相同的或不同的取代基取代, 这些取代基包括

羧基,

氨基,

硝基,

(C₁ ~ C₄) - 烷基氨基,

羟基,

(C₁ ~ C₄) - 烷基,

(C₁ ~ C₄) - 烷氧基,

卤素,

氰基,

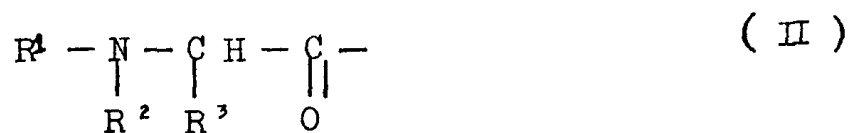
二-(C₁ ~ C₄) - 烷基氨基,

氨甲酰基,

氨磺酰基, 和

(C₁ ~ C₄) - 烷氧羰基, 或

a₃) 代表具有下列通式 II 的基团



R¹ 的定义与 A 在 a₁) 或 a₂) 项中的定义相同,

R² 代表氢或甲基,

R³ 代表氢或

(C₁ ~ C₆) - 烷基, 最好是 (C₁ ~ C₄) - 烷基,

其可任意地被下列基团进行单取代

氨基,

取代氨基,

羟基,

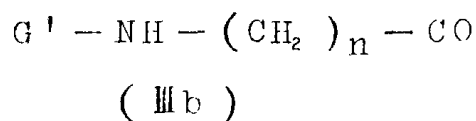
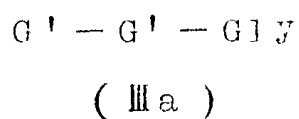
羧基,

氨甲酰基，
 胍基，
 取代胍基，
 脲基，
 巯基，
 甲基巯基，
 苯基，
 4-氯代苯基，
 4-氟代苯基，
 4-硝基苯基，
 4-甲氧苯基，
 4-羟基苯基，
 苯二(甲)酰亚氨基
 4-咪唑基，
 3-吡啶基，
 2-噻吩基，
 3-噻吩基，
 2-吡啶基，
 3-吡啶基或
 环己基，

其中取代氨基代表具通式 $-NH-A-$ 化合物，取代胍基代表具通式 $-NH-C(NH)-NH-A$ 的化合物，其中 A 的定义同 a_1) 或 a_2) 项中的定义；

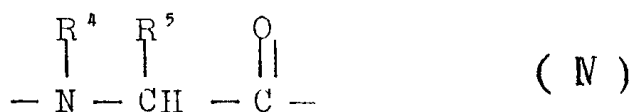
B 代表 L 或 D 构型的碱性氨基酸，其侧链上可被取代；

C 代表具通式 IIIa 或 IIIb 的化合物



其中,

G' 本身独立代表具通式 IV 的基团



其中,

R⁴ 和 R⁵ 与带有它们的原子一起形成具有 2 至 15 个碳原子的单、双或三环杂环体系, 以及

n 表示 2 至 8;

E 代表芳香氨基酸基团;

F 本身独立代表中性、酸性或碱性基团, 侧链上可被取代的脂肪或芳香氨基酸, 或代表直接的键;

(D)-Tic 表示具通式 V 的基团

G 的定义同上述的 G', 或表示直接的键;

F' 的定义同 F, 表示基团 $-NH-(CH_2)_n-$, 其中 $n=2\sim 8$,

或者, 如果 G 不表示直接的键时, F' 可表示直接的键, 以及

I 表示 $-OH$, $-NH_2$ 或 $-NHC_2H_5$,

K 表示基团 $-NH-(CH_2)_x-CO$, 其中 $x=1\sim 4$ 或代表直接的键,

以及

M 的定义同 F,

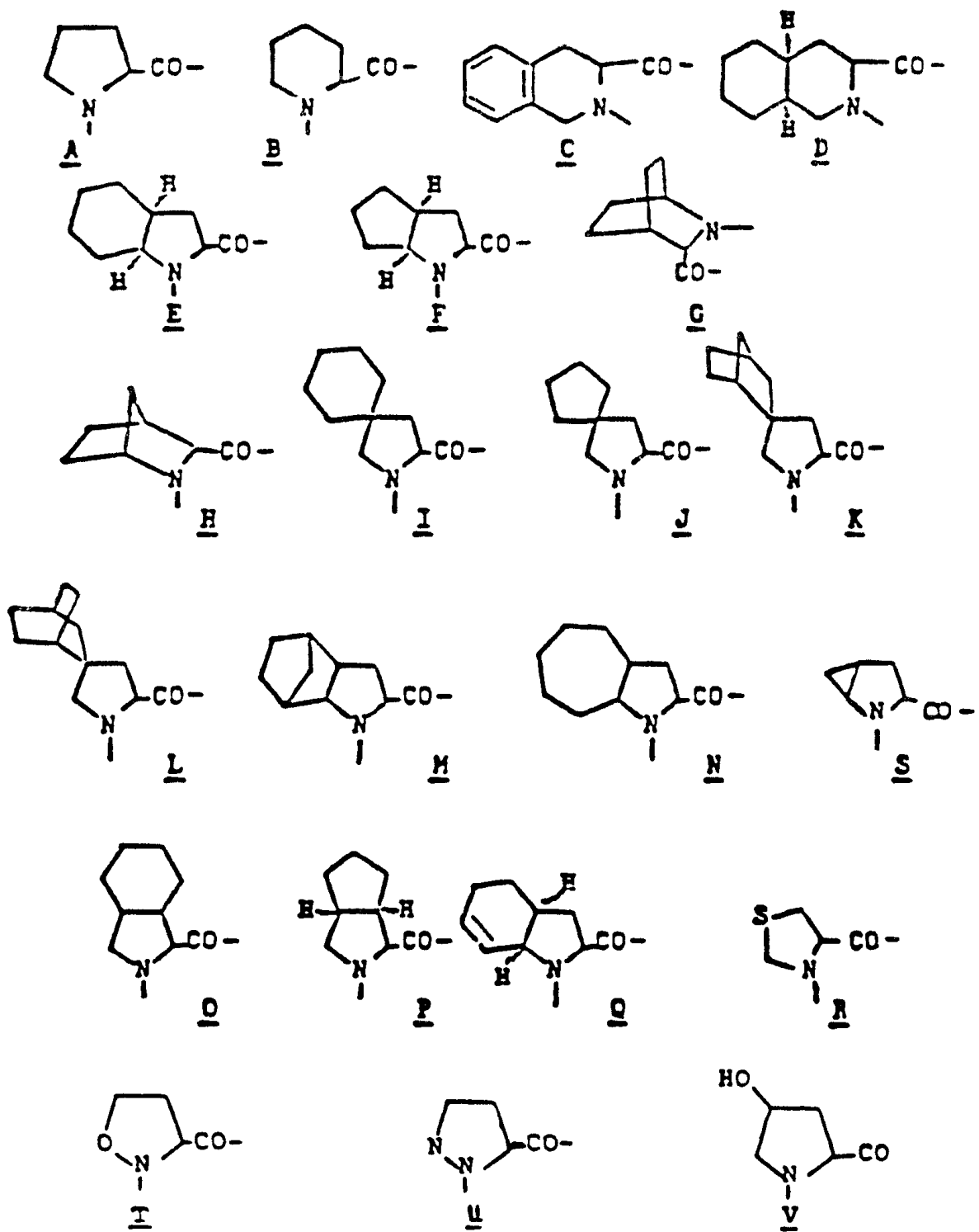
如果没有其它说明, 不带有立体描述符的氨基酸的缩写, 均代表 L-构型的基团 (参见 Schrodler, Lubke, The Peptides, Volume I, New York 1965, Pages XXII—XXIII; Hou ben—Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Volume XV/1 and 2, Stuttgart 1974), 例如,

Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Al δ , All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dte, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Len, Leu, Lsg, Lys, β Lys, Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val.

具有通式 N 杂环系统的合适基团特指下列杂环基团:

吡咯烷 (A); 吡啶 (B); 四氢异喹啉 (C); 十氢异喹啉 (D); 八氢吲哚 (E); 八氢环戊 [b] 吡咯 (F); 2-氮杂-二环 [2.2.2]-

辛烷 (G) ; 2-氮杂二环 [2. 2. 1] 庚烷 (H) ; 2-氮杂螺
 - [4. 5] 癸烷 (I) ; 2-氮杂螺 [4. 4] 壬烷 (J) ; 螺
 [(二环 [2. 2. 1] 庚烷) - 2, 3-吡咯烷] (K) ; 螺
 [(二环 [2. 2. 2] 辛烷) - 2, 3-吡咯烷] (L) ; 2-氮
 杂三环 [4. 3. 0. 1⁶⁹] 癸烷 (M) ; 十氢环庚 [b] 吡咯
 (N) ; 八氢异吲哚 (O) ; 八氢环戊 [c] 吡咯 (P) ; 2, 3,
 3a, 4, 5, 7a-六氢吲哚 (Q) ; 四氢噻唑 (R) ; 2-氮杂
 二环 [3. 1. 0] 己烷 (S) ; 异噁唑烷 (T) ; 吡咯烷 (U) ;
 羟脯氨酸 (V) ; 所有这些基团均可任意被取代。



基于上述基团的杂环可从下列文献得知

U S - A - 4, 3 4 4, 9 4 9, U S - A - 4, 3 7 4, 8 4 7,
U S - A - 4, 3 5 0, 7 0 4, E P - A - 5 0, 8 0 0,
E P - A - 3 1, 7 4 1, E P - A - 5 1, 0 2 0, E P - A
- 4 9, 6 5 8, E P - A - 4 9, 6 0 5, E P - A - 2 9,
4 8 8, E P - A - 4 6, 9 5 3, E P - A - 5 2, 8 7 0,
E P - A - 2 7 1, 8 6 5, D E - A - 3, 2 2 6, 7 6 8,
D E - A - 3, 1 5 1, 6 9 0, D E - A - 3, 2 1 0, 4 9 6,
D E - A - 3, 2 1 1, 3 9 7, D E - A - 3, 2 1 1, 6 7 6,
D E - A - 3, 2 2 7, 0 5 5, D E - A - 3, 2 4 2, 1 5 1,
D E - A - 3, 2 4 6, 5 0 3 and D E - A - 3, 2 4 6, 7 5 7.

其中的部分杂环在 D E - A - 3, 8 1 8, 8 5 0. 3. 中进一步被推荐。

在个别情况中, 如果没有特别说明, 烷基可以是直链也可是支链的。由其衍生而来的烷氧基, 芳烷基或烷酰基也是如此。

较为可取地, ($C_6 \sim C_{12}$) 芳基表示苯基, 萘基或联苯基。由其衍生而来的基团, 如芳氧基, 芳烷基或芳酰基可相应地作阐述。

卤素代表氟, 氯, 溴或碘, 较好的是氯。

可能的盐类特指碱金属或碱土金属盐类, 与生理学上可耐受的胺形成的盐类及与无机或有机酸, 如 HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 , 马来酸, 富马酸, 柠檬酸, 酒石酸及乙酸形成的盐类。

较好的具通式 I 的肽类如下所述, 其中

B 代表精氨酸, 赖氨酸, 鸟氨酸, 2, 4-二氨基丁酰基或 L-高精氨酸基团, 在所有情况下, 侧链上的氨基或胍基基团可被 A 取

代, A 的定义与 a_1) 或 a_2) 项中的相同;

- E 代表 L-或 D-构型的芳香氨基酸基团, 其中的芳基片断上含有 6~14 个碳原子作为环成员, 如在 2-, 3-或 4-位上被卤素任意取代的苯丙氨酸, 酪氨酸, O-甲基酪氨酸, 2-噻吩基丙氨酸, 2-吡啶基丙氨酸或萘基丙氨酸;
- F' 代表 L-或 D-构型的碱性氨基酸基团, 如精氨酸或赖氨酸, 其中侧链上的胍基或氨基可被 A 取代, A 的定义与 a_1) 或 a_2) 项中的相同, 或表示基团 $-NH-(CH_2)_n-$, $n=2\sim 8$, 以及
- K 代表基团 $-NH-(CH_2)_x-CO$, $x=2\sim 4$, 或代表直接的键。

更可取的具通式 I 的肽类如下所述, 其中

- B 表示精氨酸, 鸟氨酸或赖氨酸, 其中侧链上的胍基或氨基未被取代, 或可被 $(C_1\sim C_8)$ -烷酰基, $(C_7\sim C_{13})$ -芳酰基, $(C_3\sim C_9)$ -杂芳酰基, $(C_1\sim C_8)$ -烷基磺酰基或 $(C_6\sim C_{12})$ -芳基磺酰基所取代, 其中的芳基, 杂芳基, 芳酰基, 芳基磺酰基和杂芳酰基如 a_2) 中所述, 可任意地被 1, 2, 3 或 4 个相同的或不同的基团取代。
- E 表示苯丙氨酸, 2-氯代苯丙氨酸, 3-氯代苯丙氨酸, 4-氯代苯丙氨酸, 2-氟代苯丙氨酸, 3-氟代苯丙氨酸, 4-氟代苯丙氨酸, 酪氨酸, O-甲基酪氨酸或 β -(2-噻吩基)丙氨酸;
- K 代表直接的键和
- M 代表直接的键。

特别可取的具有通式 I 的肽类如下所述, 其中,

- A 表示氢, (D) - 或 (L) - H - 精氨酸, (D) - 或 (L) - H - 赖氨酸或 (D) - 或 (L) - H - 鸟氨酸, (H - 表示 N - 末端以下同)。
- B 表示精氨酸, 鸟氨酸或赖氨酸, 其中侧链上的胍基或氨基可被氢, (C₁ ~ C₈) - 烷酰基, (C₇ ~ C₁₃) - 芳酰基, (C₃ ~ C₉) - 杂芳酰基, (C₁ ~ C₈) - 烷基磺酰基或 (C₆ - C₁₂) - 芳基磺酰基取代, 其中的芳基, 杂芳基, 芳酰基, 芳基磺酰基和杂芳酰基, 可任意地被 1, 2, 3 或 4 个相同的或不同的取代基取代, 这些取代基包括, 甲基, 甲氧基和卤素。
- C 表示脯氨酸 - 脯氨酸 - 甘氨酸, 次甘氨酸 - 脯氨酸 - 甘氨酸或脯氨酸 - 次甘氨酸 - 甘氨酸
- E 表示苯丙氨酸或 2 - 噻吩基丙氨酰
- F 表示丝氨酸, 高丝氨酸, 赖氨酸, 亮氨酸, 缬氨酸, 正亮氨酸, 异亮氨酸或苏氨酸
- K 代表直接的键
- M 代表直接的键
- G 代表具有通式 N 的杂环系统的基团, 其中较可取的杂环基团是吡咯烷 (A); 哌啶 (B); 四氢异喹啉 (C); 顺 - 和反 - 十氢异喹啉 (D); 顺 - 内 - 八氢吲哚 (E); 顺 - 外 - 八氢吲哚 (E); 反 - 八氢吲哚 (E); 顺 - 内 -, 顺 - 外, 反 - 八氢环戊 [b] 吡咯, (E); 或羟脯氨酸 (V)。
- F^r 代表精氨酸 和
- I 代表 OH

特别可取的具有通式 I 肽类的实例有：

H-(D)-精-精-脯-次甘-甘-Thia-丝-(D)-Tic-Oic-精-OH

H-(D)-精-精-脯-脯-甘-Thia-丝-(D)-Tic-Oic-精-OH

H-(D)-精-精-脯-次甘-甘-苯丙-丝-(D)-Tic-Oic-精-CH

H-(D)-精-精-次甘-脯-甘-苯丙-丝-(D)-Tic-Oic-精-OH

H-(D)-精-精-脯-脯-甘-苯丙-丝-(D)-Tic-Oic-精-OH

(-OH 表示 C-末端。)(Oic 为顺-内-八氢引哞-2-基羰基)

此外，本发明还涉及具有通式 I 肽类的制备方法，其包括：

- a) 使一个具有 C-末端游离羧基或它的活性衍生物的片断，与一个合适的具有 N-末端游离氨基的片断反应，或
- b) 逐步合成肽，任意地断裂掉一个或多个为保护化合物（按照步骤 (a) 或 (b) 制得) 中的其它功能团而暂时引入的保护基团，然后任意地将由此得到的具通式 I 的化合物，转变为它们生理学上可耐受的盐类。

本发明中的肽类是用肽化学中已知的方法来制备的，例如，可参见 Houben - Weyl 所著的 Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Volume 15/2 一书，比较可取的是借助于固相合成的方法，如 B. Merrifield, 在 J. Am. Chem. Soc. 85, 2149(1963) 或 R. C. Sheppard 在 Int. J. Peptide Protein Res. 21, 118(1983) 中所述，或者采用等同的已知方法。采用尿烷保护基团作为 α -氨基的保护基团，例如叔-丁氧基羰基 (Boc) 或 9-苄基甲氧羰基 (Fmoc) 等。假如需要防止副反应的发生，或者为了合成特定的肽类时，可采用合适的保护基团对氨基酸侧链上的功能基进行

另外的保护(参见T. W. Greene所著的“Protective Groups in Organic Synthesis”), 各种氨基酸所用的保护基主要有精(Tos), 精(Mts), 精(Mtr), 精(PMC), 门冬(苄氧基), 门冬(叔丁氧基), 半胱(4-MeBzl), 半胱(Acm), 半胱(叔丁硫基), 甘(苄氧基), 甘(叔丁氧基), 组(Tos), 组(Fmos), 组(Dnp), 组(Trt), 赖(Cl-Z), 赖(Boc), 蛋(氧), 丝(Bzl), 丝(But), 苏(Bzl), 苏(But), 色(Mts), 色(醛基), 酪(4-溴苄氧羰基), 酪(Bzl)或酪(But)。

随着一个保护的氨基酸结合到合适的树脂上, 从肽的C-末端开始固相合成。将一个保护的氨基酸通过酯键或酰胺键与聚苯乙烯或聚丙烯酰胺树脂相结合(该树脂是被氯甲基, 羟甲基, 二苯甲基氨基(BHA)或甲基二苯甲基氨基(MBHA)基团修饰了的), 可得到这类型合成的起始物。用作支持物作用的树脂在市场上可购得。如果欲使合成的肽在C-末端具有游离的酰胺基团, 常使用BHA和MBHA树脂。如果欲使合成的肽在C-末端具有二级酰胺基团, 常使用氯甲基或羟甲基树脂, 并且使用相应的胺进行断裂。例如, 如果想得到乙酰胺, 即可用乙胺将肽从树脂上断裂下来, 随后的侧链保护基团的断裂, 可借助于其它合适的试剂进行。如果欲保留肽侧链上氨基酸的叔丁基保护基团, 可采用下列保护方法进行合成反应, 用Fmoc保护基临时阻断氨基酸上的 α -氨基基团(该阻断方法可参见R. C. Sheppard 在J. Chem. Soc., Chem. Comm 1982, 587中的论述), 精氨酸上的胍功能基通过高氯酸吡啶鎓盐的质子化作用来进行保护, 其它侧链上功能化的氨基酸采用苄基保护, 后者可借助

于催化转移氢化(参见 A. Felix 等人在 *J. Org. Chem.* **13**, 4194 (1978) 中的论述)或借助于 Na / 液 NH₃ 体系(参见 W. Roberts 在 *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 6203 (1954) 中的论述)断裂掉。

使用合适的试剂,将与树脂相结合的氨基酸上的保护基断裂下来,例如,在 Boc 保护基情况下,使用三氟乙酸 / CH₂Cl₂ 溶液,在 Fmoc 保护基情况下,使用 20% 浓度哌啶的二甲基甲酰胺溶液,然后,使保护的氨基酸按照所需的顺序逐一接上。在与随后的氨基酸衍生物相键合之前,采用前述的试剂,将中间生成的产物 N-末端保护肽的树脂去除封闭。

所有可能的用于肽合成的活性试剂均可作为连接剂,例如,参见 Houben-Weyl 在 *Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Volume 15/2 中所述,特指碳化二亚胺类,例如, N, N'-二环己基碳化二亚胺, N, N'-二异丙基碳化二亚胺或 N-乙基-N-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺。在这种情况下,连接反应可直接通过向树脂中加入氨基酸衍生物和活化试剂来进行,如果需要的话,还可加入外消旋化抑制添加剂,如 1-羟基-苯并三唑 (HOBt) (参见 W. König, R. Geiger, 在 *Chem. Ber.* **103**, 708 (1970) 中的论述) 或 3-羟基-4-氧-3,4-二羟苯并-三嗪 (HOObt) (参见 W. König, R. Geiger 在 *Chem. Ber.* **103**, 2054 (1970) 中的论述),然而,氨基酸衍生物作为对称酸酐或者 HOBt 或 HOObt 酯的预活化可分开进行,并将溶于适当溶剂的活化成份的溶液,加到具有结合能力的肽树脂上。

可使用上述任何一种活化试剂，在二甲基甲酰胺，N-甲基吡咯烷酮或二氯甲烷或所提及的溶剂的混合物中，对氨基酸衍生物进行连接或活化。所用活性氨基酸衍生物通常过量1.5~4倍。如果出现连接不完全的情况，可重复进行连接反应，而无须预先进行肽树脂上的 α -氨基基团（前者为连接下一个氨基酸所用）的去封闭。

连接反应的成功过程，可用茚三酮反应来监测，例如，像E. Kaiser等人在Anal. Biochem. 34 595 (1970)中所述。该合成也可自动化进行，如选用Applied Biosystems出品的型号为430A的肽合成仪，既可采用仪器制造商提供的合成程序，也可用使用者自己编制的。在采用以Fmoc为保护基的氨基酸衍生物时，后者尤为适用。

在用上述方法合成肽之后，可用试剂将肽从树脂上解脱下来，如用液态氟化氢（用Boc法制备肽时尤为可取），或用三氟乙酸（用Fmoc法制备肽时尤为可取）。该类溶剂不仅将肽从树脂上脱掉，而且可切除氨基酸衍生物上其它的侧链保护基。以此方式，可得到以游离酸形式存在的肽，用BHA及MBHA树脂时除外。在BHA或MBHA树脂上，用氟化氢或三氟甲磺酸解脱时，所得肽为酰胺形式。其它有关肽酰胺的制备方法步骤见德国专利申请（German Patent Applications）P 37 11 866.8及P 37 43 620.1中所述。可用肽合成中常用的中等强度的酸（如，三氟乙酸）将肽酰胺从树脂上解脱下来，阳离子夹带剂如苯酚甲酚，甲苯磺酚，苯甲醚，苯硫基甲烷，乙二硫醇，二甲硫醚，乙基甲基硫醚或固相合成中常用的相似的阳离子夹带剂，可被单独加入，或者以这些助剂的二种以上混合物的形式加入。在加入夹带剂的情况下，所用三氟乙酸

也可用适宜的溶剂，例如用二氯甲烷稀释。

假如需要保留肽类的叔丁基或苄基侧链保护基，那么这种在特别修饰过的载体树脂上所合成的肽，可在1%三氟乙酸二氯甲烷溶液中进行解脱。如P. C. Sheppard在J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1982 587中所述。假如个别的叔丁基或苄基侧链保护基需要保留，则可采用适宜的合成与解脱相结合的方法。

在合成有C-末端酰胺基或 ω -氨基或 ω -胍烷基的肽时，同样可采用Sheppard所述的修饰过的载体树脂。在合成之后，将侧链全部被保护的肽从树脂上解脱，并即与适宜的胺或 ω -氨基烷，或者 ω -胍基烷胺在常规合成溶液中反应。对用已知方法暂时加以保护的且任意存在的其它功能团来说，是有可能性的。

另一种具有 ω -氨基烷基肽的制备方法，见德国专利申请(German Patent Application) P 36 35 670.0中所述。

合成本发明中的肽类，最好采用固相技术，通过两类通用保护基的手法：

应用自动化肽合成仪(型号430A, Applied Biosystem出品)，在 α -氨基被Boc或Fmoc保护基团暂时封闭的情况下进行合成。

当采用Boc保护基时，可选用仪器制造商预先编制好的合成程序进行合成。

C-末端具有游离羧基的肽类合成，在Applied Biosystems出品的4-(羟甲基)苄基乙酰氨基甲基聚苯乙烯树脂上进行。该树脂经用相应的Boc氨基酸功能化处理过(参见R. B. Merrifield:

J. Org. Chem. 43, 2845(1978)中所述。同一公司出品的 M B H A 树脂可用于肽酰胺的制备。

N, N'-二环己基碳化二亚胺或 N, N'-二异丙基碳化二亚胺被用作活化剂。活化反应以对称酸酐进行,如同 HOBt 酯或 HOObt 酯 (溶于二氯甲烷, 二氯甲烷/二甲基甲酰胺混合溶液或 N-甲基吡咯烷 (NMP)) 那样。进行连接反应时须用 2-4 当量的活化氨基酸衍生物, 当连接反应进行不完全时, 需重复反应。

当用 Fmoc 保护基对 α -氨基进行暂时保护时, 采用我们自编的合成程序在 Applied Biosystems 出品的 430A 型肽自动合成仪上进行。合成是在 Bachem 出品的对苄氧苄基醇树脂上进行的 (见 S. Wang 在 J. Am. Chem. Soc. 95, 1328(1973)中所述), 该树脂经用适宜的氨基酸按已知方法酯化过 (见 E. Atherton 等人在 J. C. S. Chem. Comm 1981, 336 中所述)。氨基酸衍生物作为 HOBt 或 HOObt 酯的活化作用, 直接在厂商提供的氨基酸筒中进行, 即在预先称重加入的氨基酸衍生物与 HOBt 或 HOObt 混合物中, 加入二异丙基碳化二亚胺的 DMF 溶液。实际上同样可用制成的 Fmoc-氨基酸-OObt 酯, 如在欧洲专利申请 (European Patent Application) 87, 107, 634.5 中所述。在反应器中用 20% 浓度的哌啶 DMF 溶液将 Fmoc 保护基解脱。所用活化氨基酸衍生物过量 1.5-2.5 当量。如连接反应进行不完全, 像在 Boc 方法中一样, 需重复反应。

单独或合用时, 本发明涉及的肽具有缓激肽拮抗剂作用, 它可在各种不同模型中测试出来 (见 Springer Verlag 著 Handbook of Exp. Pharmacol. Vol. 25, 1970 P 53-55 中所述),

如离体鼠子宫，豚鼠回肠，离体豚鼠肺动脉。

为在离体肺动脉上测试本发明涉及的肽，将重400—450g的豚鼠(Dunkin Hartley)，用击颈后部的方法处死。

将胸腔打开，并小心地将肺动脉分割取出，小心地将周围组织除去，并将肺动脉切成呈45°角螺旋状。

将2.5cm长，3—4mm宽的脉管条固定在10ml容积的器官浴中，该浴充满Ringer溶液。

溶液组成 (mmol/l)

NaCl	154
KCl	5.6
CaCl ₂	1.9
NaHCO ₃	2.4
葡萄糖	5.0

将95% O₂和5% CO₂气通入溶液，溶液加温至37℃，PH值为7.4，脉管条的预载量为1.0g。

用杠杆装置及HF modem (位置传感器，Hugo Sachs出品)测定等渗收缩变化，并用补偿记录仪(BEC, Goerz Metrawatt SE 460)记录。

平衡1小时后开始实验。在脉管条对 2×10^{-7} mol/l缓激肽达到最大灵敏度后(缓激肽导致脉管条收缩)，让剂量为 5×10^{-8} ~ 1×10^{-5} mol/l的肽都起10分钟作用，之后，再加入缓激肽，缓激肽效应的下降程度与对照组相比较。

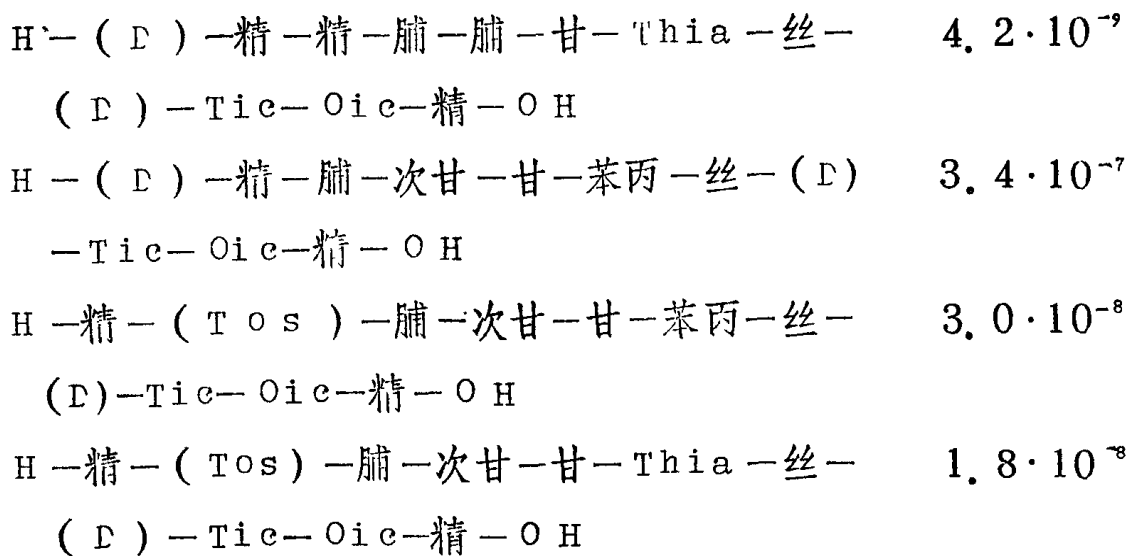
在测定部分拮抗作用时，所用肽的剂量为 1×10^{-7} ~ 1×10^{-5} mol/l。

由量-效曲线计算出的本发明涉及的肽类的 IC_{50} 值, 见表 1 所示。

表 1:

化合物	IC_{50} (M)
H-(D)-精-精-次甘-脯-甘-苯丙-丝- (D)-Tic-苯丙-精-OH	$4.6 \cdot 10^{-6}$
H-(D)-精-精-次甘-脯-甘-Thia- 丝-(D)-Tic-Thia-精-OH	$2.1 \cdot 10^{-6}$
H-(D)-精-精-脯-次甘-甘-苯丙-丝- (D)-Tic-苯丙-精-OH	$1.2 \cdot 10^{-5}$
H-(D)-精-精-次甘-脯-甘-苯丙-Glo -(D)-Tic-苯丙-精-OH	$2.4 \cdot 10^{-5}$
H-(D)-精-精-脯-次甘-甘-苯丙-丝- (D)-Tic-苯丙-精(Mtr)-OH	$2.5 \cdot 10^{-5}$
H-(D)-精-精-次甘-脯-甘-苯丙-丝- (D)-Tic-脯-精-OH	$2.5 \cdot 10^{-7}$
H-(D)-精-精-次甘-脯-甘-Thia-丝 -(D)-Tic-脯-精-OH	$1.9 \cdot 10^{-7}$
H-(D)-精-精-次甘-脯-甘-Thia-丝 -(D)-Tic-Aoc-精-OH	$5.6 \cdot 10^{-8}$
H-(D)-精-精-次甘-脯-甘-Thia-丝 -β-丙-(D)-Tic-Aoc-精-OH	$1.7 \cdot 10^{-6}$
H-(D)-精-精-次甘-脯-甘-Thia-丝 -甘-(D)-Tic-Aoc-精-OH	$3.9 \cdot 10^{-7}$

化合物	$IC_{50} [M]$
H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - Thia - 甘 - (D) - Tic - (D, L) - Oie - 精 - OH	$3.2 \cdot 10^{-7}$
H - (D) - 精 - (D) - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - Thia - 丝 - (D) - Tic - Aoc - 精 - OH	$4.8 \cdot 10^{-7}$
H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - Thia - 丝 - (D) - Tic - Tic - 精 - OH	$1.7 \cdot 10^{-7}$
H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - Thia - 丝 - (D) - Tic - Aoc - 精 - OH	$1.1 \cdot 10^{-8}$
H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) - Tic Aoc - 精 - OH	$4.6 \cdot 10^{-8}$
H - (D) - 酪 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - Thia - 丝 - (D) - Tic - Aoc - 精 - OH	$6.2 \cdot 10^{-8}$
H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - Thia - 丝 - (D) - Tic - (D) - Oie - 精 - OH	$2.6 \cdot 10^{-5}$
H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - Thia - 丝 - (D) - Tic - Oie - 精 - OH	$5.4 \cdot 10^{-9}$
H - (D) - 精 - 赖 - 脯 - 次甘 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) - Tic - Aoc - 精 - OH	$3.2 \cdot 10^{-7}$
H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) - Tic - Oie - 精 - OH	$6.8 \cdot 10^{-9}$
H - (D) - 精 - 精 - (NO ₂) - 脯 - 次甘 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) - Tic - Aoc - 精 - OH	$6.4 \cdot 10^{-8}$



根据本发明，所涉及的肽类治疗应用范围，包括所有由缓激肽或与缓激肽有关的肽类作为媒介所引起或支持的病理状态。特别包括损伤，如创伤，烧伤，疹，红斑，水肿，咽峡炎，关节炎，呼吸困难，变态性，鼻炎，休克，炎症，低血压，疼痛，瘙痒以及精液动力异常等。

所以，本发明还涉及具有通式 I 的肽作为药物使用，以及涉及含有这些化合物的药物制剂。

药物制剂包括有效剂量的具通式 I 的活性成份（单独或混合），连同各种无机的或有机的药学上可利用的赋形剂。

给药途径既可通过肠道，也可通过非肠道，例如皮下给药，肌肉或静脉注射给药，舌下给药，上表皮给药，鼻给药，直肠给药，阴道给药，颊内给药或通过吸入给药。活性物质的剂量取决于哺乳动物的种类、体重、年龄及给药的方式。

本发明中药物制剂的制备是采用本来就已知的溶解，混合，成粒或药片包衣等过程。

如果口服或粘膜给药，则将活性化合物与常用的添加剂，如赋形

剂，稳定剂或惰性润滑剂一起混合，并用常规的方法制成适合给药的形式（剂型），如片剂，包衣片，硬明胶胶束，水合、醇性或油性的悬浮液，或水合、醇性或油性的溶液。可用的惰性赋形剂有：阿拉伯胶，氧化镁，碳酸镁，磷酸钾，乳糖，葡萄糖，硬脂酰富马酸镁或淀粉，最好是玉米淀粉。在这种情况下，药物制剂既可以干粒状也可以湿粒状存在。合适的油性赋形剂或溶剂有：植物或动物油，如葵花油和鱼肝油。

用于局部给药的制剂可以水合或油性的溶液，洗液，乳剂或凝胶，软膏或脂性软膏等形式存在，如果可能的话，还可以喷雾剂的形式存在，在需要时可加进聚合物来改善它的附着力。

如果用于鼻腔给药，将化合物与常用的辅助剂，如稳定剂或惰性润滑剂混合，并用常规的方法制成适合给药的形式，如水合、醇性或油性悬浮液，或水合、醇性或油性溶液等。在水合的鼻腔给药制剂中可加进螯合剂，如乙二胺—N, N, N', N'-四乙酸，柠檬酸，酒石酸或它们的盐类，对于鼻腔给药的溶液，可将其通过计量式雾化器或制成滴鼻剂（含有增加粘度的成份），或鼻用凝胶或鼻用药膏来给药。对于吸入给药，可用惰性载气进行雾化或加压气化的包装。

在经静脉，皮下，上表皮或真皮内给药时，将活性化合物或其生理学上可耐受盐类制成溶液，悬浮液或乳浊液，如需要可加进药理学上常用辅助剂和采取辅助手段，例如，调节渗透压或PH值，加增溶剂，乳化剂或其它辅助剂。

由于上述一些药物在体液中的半衰期较短，故采用可供注射的缓释制剂是有效的。可用的药物剂型为油状结晶型悬浮液，微胶囊，杆或植入管。后者有可能用组织兼容性的聚合物合成，尤其是生物降解

性聚合物，例如，以聚乳酸/聚乙醇酸共聚物或人体白蛋白为基础的聚合物。

局部应用及吸入给药时的合适剂量范围是含有 0.01—5mg/ml 的溶液，而系统给药时以 0.01—10 mg/kg 为宜。

缩写词目录：

相应于肽化学中惯用的三字母代码，用于氨基酸的缩写词见 *Europ. J. Biochem.* 138 9 (1984) 中所述。另外，用到的缩写词如下所列：

AcM	乙酰氨基甲基
ϵ -Ahx	ϵ -氨基乙酰基
Aoc	顺-内-2-氮杂二环[3.3.0] 辛烷-3-S-羰基
Boc	叔-丁氧羰基
But	叔-丁基
Bzl	苄基
Cl-Z	4-氯苄氧羰基
DMF	二甲基甲酰胺
Dnp	2,4-二硝基苯基
Fmoc	9-芴基甲氧羰基
Me	甲基
4-Mebzl	4-甲基苄基
Mtr	4-甲氧-2,3,6-三甲基苯基磺酰基
Mts	1,3,5-三甲基苯基-2-磺酰基
NMP	N-甲基吡咯烷

Oic	顺-内-八氢引哌-2-基羰基
Opr	异噁唑烷-3-基羰基
Pmc	2, 2, 5, 7, 8-五甲基苯并二氢吡喃-6-磺酰基
TFA	三氟乙酸
Tos	4-甲基苯基磺酰基
Thia	2-噻吩基丙氨酰
Tic	1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-3-基羰基
Trt	三苯甲基

用下列实例进一步说明(但不局限于此)本发明涉及的肽类的固相合成法中可取的方法。

用到下列氨基酸衍生物:

Fmoc-精(Mtr)-OH,	Boe-(D)-精-OH,
Fmoc-精(Pmc)-OH,	Fmoc-次甘(Hyp)-OH,
Fmoc-脯-OObt,	Fmoc-甘-OObt,
Fmoc-苯丙-OObt,	Fmoc-丝(叔丁基)-OObt,
Fmoc-(D)-Tic-OH,	Fmoc-谷氨酰胺-OH,
Fmoc-Aoc-OH,	Fmoc-Thia-OH,
Fmoc-Opr-OH,	Fmoc-(D)-门冬酰胺-OH,
Fmoc-β-丙-OH,	Fmoc-Oic-OH。

实例 1:

H-(D)-精-精-次甘-脯-甘-苯丙-丝-(D)-Tic-苯丙-精-OH是采用肽合成仪(型号430A, Applied Biosystems出品)按Fmoc法分步合成的,是在用

Fmoc-精-(Mtr)-OH 酯化的对苄氧基苄醇树脂 (Novabiochem 出品, 载量: 约 0.5mmol/克树脂) 上进行的。取用 1 g 树脂而且合成是在为 Fmoc 方法作改良的合成程序辅助下实现的。

在所有情况下, 将 1mmol 带有一个游离羧基的氨基酸衍生物和 0.95mmol HOObt 一起称重加到合成仪的药筒中。在该药筒中可直接进行这些氨基酸的预活化, 即将其溶于 4ml DMF 中, 并加入 2ml, 0.55mmol 二异丙基碳化二亚胺的 DMF 溶液。

将其它氨基酸的 HOObt 酯溶于 6ml N-甲基吡咯烷中, 然后同样地与树脂结合 (该树脂需预先用 20% 哌啶 DMF 溶液去除封闭), 像氨基酸一样就地被预活化。合成完毕, 用苯硫基甲烷和乙二硫醇作阳离子夹带剂, 将肽从树脂上洗脱, 同时用三氟乙酸除去侧链保护基团。除去三氟乙酸后, 得到的残余物用乙酸乙酯反复加热浸提并离心。剩下的残余物用交联葡聚糖 (Sephadex) LH 20 进行层析, 以 10% 浓度的乙酸做洗脱剂。合并含有纯肽的组份并进行冷冻干燥。

质谱 (MS) 快原子轰击离子源 (FAB): 1294 (M+H)

下列实例 2 至 24 中肽的制备和纯制类似实例 1。

实例 2:

H-(D)-精-精-次甘-脯-甘-苯丙-(D)-丝-(D)-
Tic-苯丙-精-OH

MS (FAB): 1294 (M+H)

实例 3:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - T h i a - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 0 6 (M + H)

实例 4 :

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) - T i c -
苯丙 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 9 4 (M + H)

实例 5 :

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 谷氨酰胺 - (D) -
T i c - 苯丙 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 3 5 (M + H)

实例 6 :

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) - T i c -
脯 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 4 4 (M + H)

实例 7 :

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 色 - (D) - T i c -
苯丙 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 9 3 (M + H)

实例 8 :

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - 脯 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 5 0 (M + H)

实例 9:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - (D) - 门冬酰胺
- (D) - T i c - T h i a - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 3 3 (M + H)

实例 10:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - O p r - (D) -
T i c - T h i a - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 0 1 (M + H)

实例 11:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - (D) - 谷氨酰胺
- (D) - T i c - T h i a - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 4 7 (M + H)

实例 12:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - 甘 - (D) -
T i c - 脯 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 0 7 (M + H)

例 13:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - 脯 - 苯丙 - O H

M S (F A B) : 1 2 4 1 (M + H)

实例 14:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - 脯 - 苯丙 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 9 7 (M + H)

实例 15:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - β - 丙 -
(D) - T i c - 脯 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 2 1 (M + H)

实例 16:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 甘 - (D) -
T i c - 脯 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 2 0 (M + H)

实例 17:

H - (D) - 精 - 精 - A o c - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - T h i a - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 3 0 (M + H)

实例 18:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - A o c - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - T h i a - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 3 0 (M + H)

实例 19:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 9 0 (M + H)

实例 20:

H - (D) - 精 - 精 - O p r - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - 脯 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 3 6 (M + H)

实例 2 1:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - O p r - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - 脯 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 3 6 (M + H)

实例 2 2:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - O p r - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 5 2 (M + H)

实例 2 3:

H - (D) - 精 - (D) - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 -
(D) - T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 9 0 (M + H)

实例 2 4:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 9 0 (M + H)

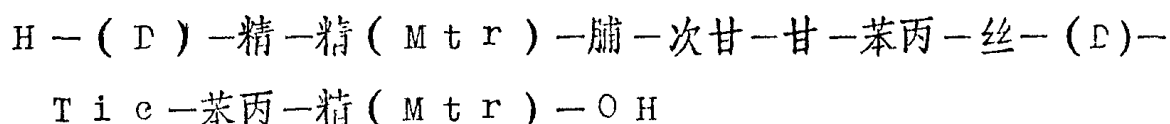
实例 2 5 ~ 2 7 中的化合物:

H - (D) - 精 - 精 (M t r) - 脯 - 次甘 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) -
T i c - 苯丙 - 精 - O H

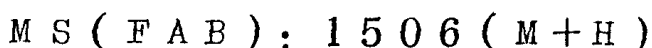
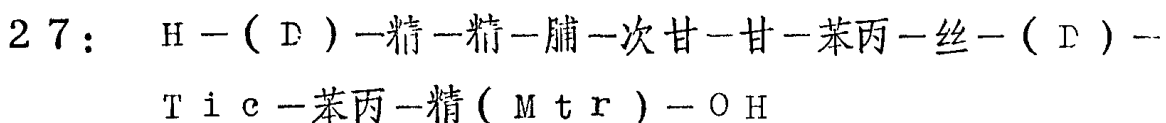
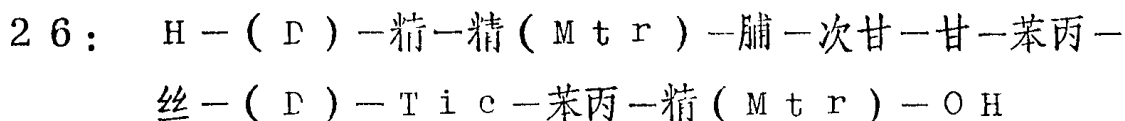
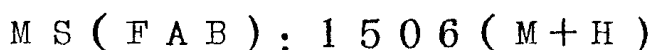
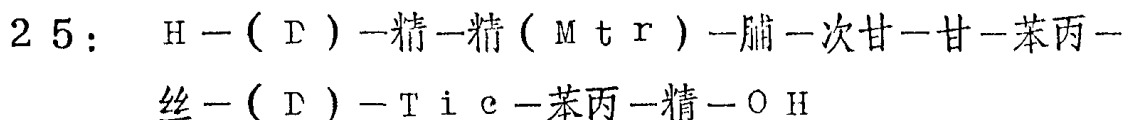
和

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) - T i c -
苯丙 - 精 (M t r) - O H

和

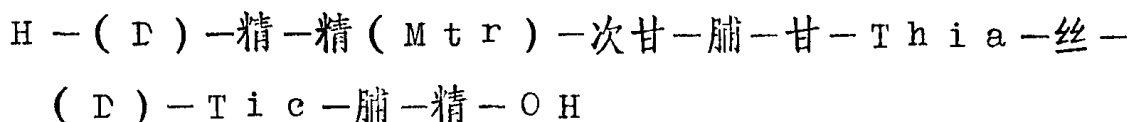


是按照与实例 1 相同的方法来制备的。在室温下于 30 分钟内，借助三氟乙酸使侧链上的保护基团和肽从树脂上断裂掉。在所选择的条件下，只有精氨酸上的 M t r 保护基团发生微不足道的断裂。部分去除封闭的肽可用反相层析进行分离并纯化。

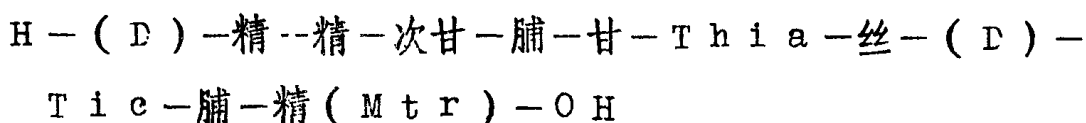


下列实例 28~31 中的肽类化合物的制备和纯化方法类似实例 25~27。

实例 28:



实例 29:



实例 30:

H - (D) - 精 - 精 (M t r) - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 -
 (D) - T i c - 脯 - 苯丙 - O H
 M S (F A B) : 1 4, 5 3 (M + H)

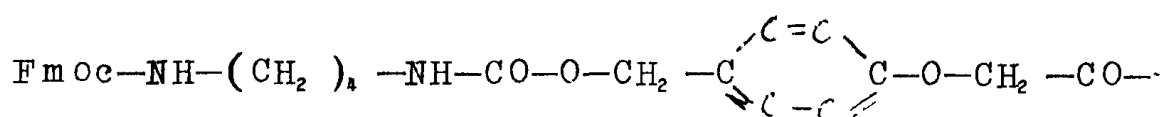
实例 31:

H - (D) - 精 - 精 (M t r) - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 -
 (D) - T i c - A o c - 精 - O H
 M S (F A B) : 1 5 0 2 (M + H)

实例 32:

H - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) - T i c - 苯丙 - N H -
 (C H₂)₄ - N H₂

如 E P - A 2 6 4, 8 0 2 所述, 使用 F m o c - 氨基酸 - O O b t 酯, 采用自动化肽合成仪 (型号 4 3 0 A, Applied Biosystems) 及合成程序 (已被改良) 在 1 g 被附加基团修饰的氨甲基树脂上进行肽合成, 该附加基团的类型如下:

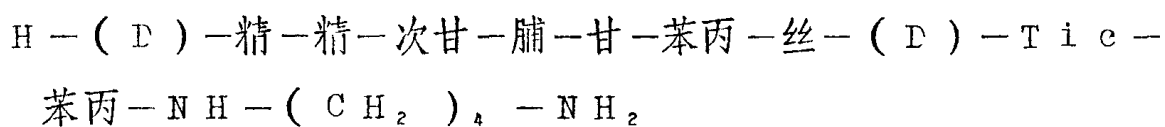


为此目的, 在所有的情况下, 将 1 mmol 合适的氨基酸衍生物称重加入由制造商提供的药筒中, 再称重加入 F m o c - 精 (M t r) - O H, F m o c - 次甘 - O H 和 F m o c - (D) - T i c - O H 以及 0.95 mmol 的 H O O b t 。向药筒中加入 4 ml DMF 和 2 ml 0.55 M 二异丙基碳化二亚胺的 DMF 溶液, 使这些氨基酸可就地直接进行预活化。将其它氨基酸的 H O O b t 酯溶于 6 ml -N- 甲基吡咯烷中, 然

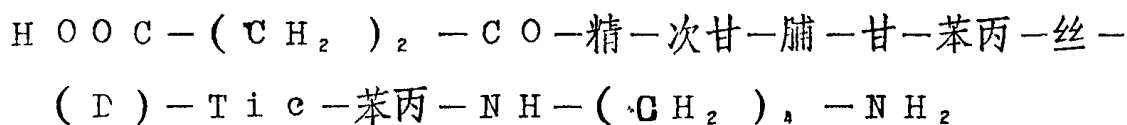
后与树脂结合（该树脂需预先用 20% 吡啶 D M F 溶液去除封闭），象氨基酸一样就地被预活化，被就地活化的氨基酸可在两端进行连接。合成完毕，采用含有苯硫基甲烷和 m-甲（苯）酚（作为阳离子夹带剂）的三氟乙酸，使 4-氨基丁基酰胺（肽）从树脂上断裂下来，同时也去除了侧链上的保护基团。除去三氟乙酸后得到的残余物用乙酸乙酯反复加热浸提并离心。得到的肽粗品用 Sephadex G25 进行层析，以 1 N 的乙酸作洗脱剂。合并含有纯肽的组份并进行冷冻干燥。

实例 3 3~3 5 中的化合物的制备方法类似实例 3 2：

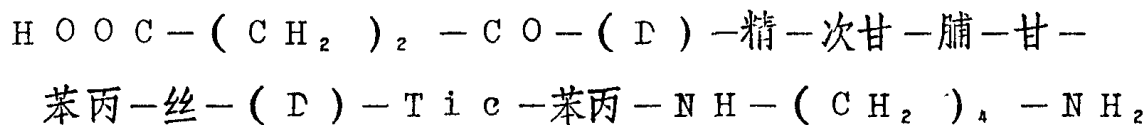
实例 3 3：



实例 3 4：

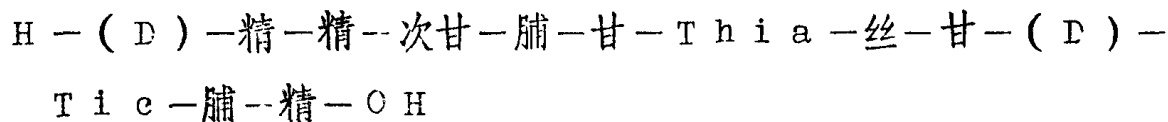


实例 3 5：



实例 3 6~1 6 1 中的化合物按照实例 1 中所述的方法合成。

实例 3 6：



实例 37:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 - 甘 - (D) -
T i c - 脯 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 0 7 (M + H)

实例 38:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - 脯 - 苯丙 - O H

M S (F A B) : 1 2 4 1 (M + H)

实例 39:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - β - 丙 -
(D) - T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 6 1 (M + H)

实例 40:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 - β - 丙 -
(D) - T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 6 1 (M + H)

实例 41:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - 脯 - 苯丙 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 9 7 (M + H)

实例 42:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - 脯 - 苯丙 - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 9 7 (M + H)

实例 4 3:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 甘 - (D) -
T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 6 0 (M + H)

实例 4 4:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 甘 - (D) -
T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 6 0 (M + H)

实例 4 5:

H - (D) - 精 - (D) - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 -
(D) - T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 9 0 (M + H)

实例 4 6:

H - (D) - 精 - (D) - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 -
(D) - T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 9 0 (M + H)

实例 4 7:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - T i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 1 2 (M + H)

实例 4 8:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - T i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 1 2 (M + H)

实例 49:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 7 4 (M + H)

实例 50:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - (D) - T i c -
A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 0 3 (M + H)

实例 51:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - A o c - 丝 - (D) -
T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 7 4 (M + H)

实例 52:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - β - 丙 - (D) -
T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 7 4 (M + H)

实例 53:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - β - 丙 - (D) -
T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 7 4 (M + H)

实例 54:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - 门冬 - 丝 - (D) -
T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 5 2 (M + H)

实例 55:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - 门冬 - 丝 - (D) - T i e -
A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 5 2 (M + H)

实例 56:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - 色 - 丝 - (D) - T i e -
A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 2 3 , 7 (M + H)

实例 57:

H - (D) - 酪 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i e - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 9 7 , 7 (M + H)

实例 58:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i e - (D) - O i c - 精 - O . H

M S (F A B) : 1 3 0 4 , 6 (M + H)

实例 59:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i e - O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 0 4 , 6 (M + H)

实例 60:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) - T i e -
O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 8 9 (M + H)

实例 6 1:

H - (D) - 精 - 赖 - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 6 2 (M + H)

实例 6 2:

H - (D) - 精 - 赖 - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) -
T i c - O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 7 6 (M + H)

实例 6 3:

H - (D) - 精 - 赖 - 脯 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - (D) - T i c -
O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 6 0 (M + H)

实例 6 4:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 次甘 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) - T i c -
O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 9 8 (M + H)

实例 6 5:

H - (D) - 精 - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) - T i c -
O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 9 8 (M + H)

实例 6 6:

H - (D) - 精 - 精 - 脯 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) - T i c -
O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 8 2 (M + H)

实例 67:

H - (D) - 精 - 精 - (N O₂) - 脯 - 次甘 - 甘 - 苯丙 - 丝 -
(D) - T i c - A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 2 9 , 7 (M + H)

实例 68:

H - (D) - 精 - 精 (N O₂) - 脯 - 次甘 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) -
T i c - O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 4 3 (M + H)

实例 69:

H - (D) - 精 - 精 (N O₂) - 脯 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 - (D) -
T i c - O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 2 7 (M + H)

实例 70:

H - (D) - 精 - 精 (N O₂) - 脯 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 -
(D) - T i c - O i c - 精 - O . H

M S (F A B) : 1 3 3 3 (M + H)

实例 71:

H - (D) - 精 - 精 (N O₂) - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 -
(D) - T i c - O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 4 9 (M + H)

实例 72:

H - 精 (T O S) - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 - D - T i c -
O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 0 2 (M + H)

实例 7 3:

H-精-脯-次甘-甘-苯丙-丝-D-Tie-Oie-精-OH

MS (FAB): 1142 (M+H)

实例 7 4:

H-赖(-CO-NH-C₆H₅,)-脯-次甘-甘-苯丙-丝-

D-Tie-Oie-精-OH

MS (FAB): 1233 (M+H)

实例 7 5:

H-精(Tos)-脯-次甘-甘-苯丙-丝-D-Tie-Oie-

精-OH

MS (FAB): 1296 (M+H)

实例 7 6:

H-赖(烟酰基)-脯-次甘-甘-苯丙-丝-D-Tie-Oie-

精-OH

MS (FAB): 1219 (M+H)

实例 7 7:

H-精(Tos)-脯-次甘-甘-苯丙-丝-D-Tie-Aoc-

精-OH

MS (FAB): 1282 (M+H)

实例 7 8:

Ace-精(Tos)-脯-次甘-甘-苯丙-丝-(D)-Tie-

Aoc-精-OH

MS (FAB): 1324 (M+H)

实例 79:

H - D - 精 - 精 (T o s) - 脯 - 次甘 - 甘 - 苯丙 - 丝 - D - T i c -
A o c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 4 3 8 (M + H)

实例 80:

H - 精 (T o s) - 次甘 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - D - T i c -
O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 0 2 (M + H)

实例 81:

H - 精 - 次甘 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 - D - T i c - O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 1 4 2 (M + H)

实例 82:

H - 赖 (- C O - N H - C ₆ H ₅) - 次甘 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 -
D - T i c - O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 2 3 3 (M + H)

实例 83:

H - 精 (T o s) - 次甘 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 - D - T i c - O i c -
精 - O H

M S (F A B) : 1 2 9 6 (M + H)

实例 84:

H - 赖 (烟酰胺基) - 次甘 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 - D - T i c - O i c -
精 - O H

M S (F A B) : 1 2 1 9 (M + H)

实例 85:

H-精 (Tos) - 次甘 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 - D - Tic - Aoc -
精 - OH

MS (FAB): 1282 (M+H)

实例 86:

AC-精 (Toc) - 次甘 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 - D - Tic -
Aoc - 精 - OH

MS (FAB): 1324 (M+H)

实例 87:

H-D-精-精 (Tos) - 次甘 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 - D - Tic -
Aoc - 精 - OH

MS (FAB): 1438 (M+H)

实例 88:

H-精 (Tos) - 脯 - 脯 - 甘 - Thia - 丝 - D - Tic -
Oic - 精 - OH

MS (FAB): 1286 (M+H)

实例 89:

H-精-脯-脯-甘-苯丙-丝-D-Tic-Oic-精-OH

MS (FAB): 1126 (M+H)

实例 90:

H-赖 (-CO-NH-C₆H₅) - 脯 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 - D -
Tic - Oic - 精 - OH

MS (FAB): 1217 (M+H)

实例 9 1:

H-精 (T O S) -脯-脯-甘-苯丙-丝-D-T i c - O i c -
精-O H

M S (F A B) : 1 2 8 0 (M + H)

实例 9 2:

H-赖 (烟酰基) -脯-脯-甘-苯丙-丝-D-T i c - O i c -
精-O H

M S (F A B) : 1 2 0 3 (M + H)

实例 9 3:

H-精 (T O S) -脯-脯-甘-苯丙-丝-D-T i c - A o c -
精-O H

M S (F A B) : 1 2 6 6 (M + H)

实例 9 4:

A C-精 (T O S) -脯-脯-甘-苯丙-丝-D-T i c -
A o c -精-O H

M S (F A B) : 1 3 0 8 (M + H)

实例 9 5:

H-D-精-精 (T O S) -脯-脯-甘-苯丙-丝-D-T i c -
A o c -精-O H

M S (F A B) : 1 4 2 2 (M + H)

实例 9 6:

H-精-脯-次甘-甘-Th i a -丝-D-T i c - O i c -
精-O H

M S (F A B) : 1 1 4 8 (M + H)

实例 97:

H-赖(-CO-NH-C₆H₅)-脯-次甘-甘-Thia-丝-D-Tic-Oic-精-OH

MS (FAB): 1239 (M+H)

实例 98:

H-赖(烟酰基)-脯-次甘-甘-Thia-丝-D-Tic-Oic-精-OH

MS (FAB): 1225 (M+H)

实例 99:

H-精(Tos)-脯-次甘-甘-Thia-丝-D-Tic-Aoc-精-OH

MS (FAB): 1288 (M+H)

实例 100:

AC-精(Tos)-脯-次甘-甘-Thia-丝-D-Tic-Aoc-精-OH

MS (FAB): 1330 (M+H)

实例 101:

H-D-精-精(Tos)-脯-次甘-甘-Thia-丝-D-Tic-Aoc-精-OH

MS (FAB): 1444 (M+H)

实例 102:

H-精-次甘-脯-甘-Thia-丝-D-Tic-Oic-精-OH

MS (FAB): 1148 (M+H)

实例103:

H-赖(-CO-NH-C₆H₅)-次甘-脯-甘-Thia-丝-D-Tic-Oic-精-OH

MS(FAB): 1239(M+H)

实例104:

H-赖(烟酰基)-次甘-脯-甘-Thia-丝-D-Tic-Oic-精-OH

MS(FAB): 1225(M+H)

实例105:

H-精(Tos)-次甘-脯-甘-Thia-丝-D-Tic-Aoc-精-OH

MS(FAB): 1288(M+H)

实例106:

Ae-精(Tos)-次甘-脯-甘-Thia-丝-D-Tic-Aoc-精-OH

MS(FAB): 1330(M+H)

实例107:

H-D-精-精(Tos)-次甘-脯-甘-Thia-丝-D-Tic-Aoc-精-OH

MS(FAB): 1440(M+H)

实例108:

H-赖(-CO-NH-C₆H₅)-脯-脯-甘-Thia-丝-D-Tic-Oic-精-OH

MS(FAB): 1225(M+H)

实例 109:

H-赖(烟酰基)-脯-脯-甘-Thia-丝-D-Tic-
Oic-精-OH

MS(FAB): 1209(M+H)

实例 110:

H-精(Tos)-脯-脯-甘-Thia-丝-D-Tic-
Aoc-精-OH

MS(FAB): 1272(M+H)

实例 111:

Ae-精(Tos)-脯-脯-甘-Thia-丝-D-Tic-
Aoc-精-OH

MS(FAB): 1314(M+H)

实例 112:

H-D-精-精(Tos)-脯-脯-甘-Thia-丝-Tic-
Aoc-精-OH

MS(FAB): 1428(M+H)

实例 113:

H-D-精-赖(烟酰基)-脯-脯-甘-Thia-丝-D-
Tic-Oic-精-OH

MS(FAB): 1365(M+H)

实例 114:

H-D-精-赖(-CO-NH-C₆H₅)-脯-脯-甘-Thia-
丝-D-Tic-Oic-精-OH

MS(FAB): 1379(M+H)

实例 1 1 5:

H - D - 精 - 精 (T o s) - 脯 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - D -
T i c - O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 4 4 2 (M + H)

实例 1 1 6:

H - 赖 - 赖 (烟酰基) - 脯 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - D - T i c -
O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 3 7 (M + H)

实例 1 1 7:

H - 赖 - 赖 (- C O - N H - C₆ H₅) - 脯 - 脯 - 甘 - T h i a -
丝 - D - T i c - O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 5 1 (M + H)

实例 1 1 8:

H - 赖 - 精 (T o s) - 脯 - 脯 - 甘 - T h i a - 丝 - D - T i c -
O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 4 1 4 (M + H)

实例 1 1 9:

H - D - 精 - 赖 (烟酰基) - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a - 丝 - D -
T i c - O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 8 1 (M + H)

实例 1 2 0:

H - D - 精 - 赖 (C O - N H - C₆ H₅) - 脯 - 次甘 - 甘 - T h i a -
丝 - D - T i c - O i c - 精 - O H

M S (F A B) : 1 3 9 5 (M + H)

实例 1 2 1:

H-D-精-精 (T o s) -脯-次甘-甘-Th i a-丝-D-T i c-O i c-精-O H

M S (F A B): 1 4 5 8 (M+H)

实例 1 2 2:

H-赖-赖 (-C O-N H-C₆ H₅) -脯-次甘-甘-Th i a-丝-D-T i c-O i c-精-O H

M S (F A B): 1 3 6 7 (M+H)

实例 1 2 3:

H-赖-赖 (烟酰基) -脯-次甘-甘-Th i a-丝-D-T i c-O i c-精-O H

M S (F A B): 1 3 5 3 (M+H)

实例 1 2 4:

H-赖-精 (T o s) -脯-次甘-甘-Th i a-丝-D-T i c-O i c-精-O H

M S (F A B): 1 4 3 0 (M+H)

实例 1 2 5:

H-D-精-赖 (烟酰基) -脯-脯-甘-苯丙-丝-D-T i c-O i c-精-O H

M S (F A B): 1 3 5 9 (M+H)

实例 1 2 6:

H-D-精-赖 (-C O-N H-C₆ H₅) -脯-脯-甘-苯丙-丝-D-T i c-O i c-精-O H

M S (F A B): 1 3 7 3 (M+H)

实例 1 2 7:

H-D-精-精 (T o s) -脯-脯-甘-苯丙-丝-D-T i c -
O i e -精-O H

M S (F A B) : 1 4 3 6 (M + H)

实例 1 2 8:

H-赖-赖 (烟酰基) -脯-脯-甘-苯丙-丝-D-T i c -
O i e -精-O H

M S (F A B) : 1 3 3 1 (M + H)

实例 1 2 9:

H-赖-赖 (- C O - N H - C₆ H₅) -脯-脯-甘-苯丙-丝-
D-T i c -O i e -精-O H

M S (F A B) : 1 3 4 5 (M + H)

实例 1 3 0:

H-赖-精 (T o s) -脯-脯-甘-苯丙-丝-D-T i c -
O i e -精-O H

M S (F A B) : 1 4 0 8 (M + H)

实例 1 3 1:

H-D-精-赖 (烟酰基) -脯-次甘-甘-苯丙-丝-D-T i c -
O i e -精-O H

M S (F A B) : 1 3 7 5 (M + H)

实例 1 3 2:

H-D-精-赖 (- C O - N H - C₆ H₅) -脯-次甘-甘-苯丙-
丝-D-T i c -O i e -精-O H

M S (F A B) : 1 3 8 9 (M + H)

实例 133:

H-D-精-精 (Tos) -脯-次甘-甘-苯丙-丝-D-Tic-
Oic-精-OH

MS (FAB): 1452 (M+H)

实例 134:

H-赖-赖 (烟酰基) -脯-次甘-甘-苯丙-丝-D-Tic-
Oic-精-OH

MS (FAB): 1347 (M+H)

实例 135:

H-赖-赖 (-CO-NH-C₆H₅) -脯-次甘-甘-苯丙-丝-
D-Tic-Oic-精-OH

MS (FAB): 1361 (M+H)

实例 136:

H-赖-精 (Tos) -脯-次甘-甘-苯丙-丝-D-Tic-
Oic-精-OH

MS (FAB): 1424 (M+H)

实例 137:

H-D-精-鸟 (烟酰基) -脯-脯-甘-Thia-丝-D-
Tic-Oic-精-OH

MS (FAB): 1351 (M+H)

实例 138:

H-D-精-鸟 (-CO-NH-C₆H₅) -脯-脯-甘-
Thia-丝-D-Tic-Oic-精-OH

MS (FAB): 1428 (M+H)

实例139:

H-赖-鸟(烟酰基)-脯-脯-甘-Thia-丝-D-Tic-
Oic-精-OH

MS(FAB): 1323(M+H)

实例140:

H-赖-鸟(-CO-NH-C₆H₅)-脯-脯-甘-Thia-
丝-D-Tic-Oic-精-OH

MS(FAB): 1337(M+H)

实例141:

H-D-精-鸟(烟酰基)-脯-次甘-甘-Thia-丝-D-
Tic-Oic-精-OH

MS(FAB): 1367(M+H)

实例142:

H-D-精-鸟(-CO-NH-C₆H₅)-脯-次甘-甘-
Thia-丝-D-Tic-Oic-精-OH

MS(FAB): 1381(M+H)

实例143:

H-赖-鸟(烟酰基)-脯-次甘-甘-Thia-丝-D-Tic-
Oic-精-OH

MS(FAB): 1339(M+H)

实例144:

H-赖-鸟(-CO-NH-C₆H₅)-脯-次甘-甘-Thia-
丝-D-Tic-Oic-精-OH

MS(FAB): 1353(M+H)

实例 145:

H-D-精-鸟(烟酰基)-脯-脯-甘-苯丙-丝-D-T i c -
O i c -精-O H

M S (F A B) : 1 3 4 5 (M + H)

实例 146:

H-D-精-鸟(-C O - N H - C₆ H₅) -脯-脯-甘-苯丙-
丝-D-T i c -O i c -精-O H

M S (F A B) : 1 3 5 9 (M + H)

实例 147:

H-赖-鸟(烟酰基)-脯-脯-甘-苯丙-丝-D-T i c -
O i c -精-O H

M S (F A B) : 1 3 1 7 (M + H)

实例 148:

H-赖-鸟(-C O - N H - C₆ H₅) -脯-脯-甘-苯丙-丝-
D-T i c -O i c -精-O H

M S (F A B) : 1 3 3 1 (M + H)

实例 149:

H-D-精-鸟(烟酰基)-脯-次甘-甘-苯丙-丝-D-
T i c -O i c -精-O H

M S (F A B) : 1 3 6 1 (M + H)

实例 150:

H-D-精-鸟(-C O - N H - C₆ H₅) -脯-次甘-甘-苯丙-
丝-D-T i c -O i c -精-O H

M S (F A B) : 1 3 7 5 (M + H)

实例 151:

H-赖-鸟(吡咯烷) 脯-次甘-甘-苯丙-丝-(D)-Tic-Oc-
精-OH

MS(FAB): 1333(M+H)

实例 152:

H-赖-鸟(-CO-NH-C₆H₅) 脯-次甘-甘-苯丙-丝-
D-Tic-Oic-精-OH

MS(FAB): 1347(M+H)

实例 153:

H-赖-赖-脯-脯-甘-Thia-丝-(D)-Tic-Aoc-
精-OH

MS(FAB): 1218(M+H)

实例 154:

H-赖-赖-脯-次甘-甘-Thia-丝-(D)-Tic-
Aoc-精-OH

MS(FAB): 1234(M+H)

实例 155:

H-赖-赖-次甘-脯-甘-Thia-丝-(D)-Tic-
Aoc-精-OH

MS(FAB): 1234(M+H)

实例 156:

H-赖-赖-脯-脯-甘-苯丙-丝-(D)-Tic-Aoc-
精-OH

MS(FAB): 1212(M+H)

实例 157:

H-赖-赖-脯-次甘-甘-苯丙-丝-(D)-T i e-Aoc-
精-OH

M S (F A B): 1 2 2 8 (M + H)

实例 158:

H-赖-赖-脯-脯-甘-Th i a-丝-(D)-T i e-Aoc-
精-OH

M S (F A B): 1 2 3 2 (M + H)

实例 159:

H-赖-赖-脯-次甘-甘-Th i a-丝-(D)-T i e-
O i e-精-OH

M S (F A B): 1 2 4 8 (M + H)

实例 160:

H-赖-赖-次甘-脯-甘-Th i a-丝-(D)-T i e-
O i e-精-OH

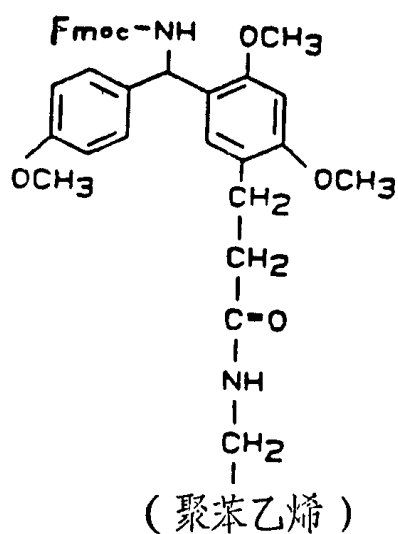
M S (F A B): 1 2 2 6 (M + H)

实例 161:

H-赖-赖-脯-次甘-甘-苯丙-丝-(D)-T i e-Oic-
精-OH

M S (F A B): 1 2 4 2 (M + H)

实例 162~164 中的化合物是使用具有下列结构式的树脂，
按照与实例 32 相同的方法来合成的（详见 EP-A 322, 348
中的叙述）。



实例 162:

H-D-精-精-脯-次甘-甘-苯丙-丝-D-Tic-Aoc-精-NH₂

MS (FAB): 1283 (M+H)

实例 163:

H-D-精-精-次甘-脯-甘-苯丙-丝-D-Tic-Aoc-精-NH₂

MS (FAB): 1283 (M+H)

实例 164:

H - D - 精 - 精 - 脯 - 脯 - 甘 - 苯丙 - 丝 - D - T i c - A o c -
精 - N H₂

M S (F A B) : 1 2 6 7 (M + H)