[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07K 5/06 C07K 5/02
A61K 38/05

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94105671.6

[45]授权公告日 2002 年 11 月 27 日

[11]授权公告号 CN 1094943C

[22]申请日 1994.5.12 [21]申请号 94105671.6

[30]优先权

[32]1993.5.12 [33]US [31]08/063,174

[73]专利权人 美国氰胺公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 塞米拉米斯·艾若－卡洛斯地安

史蒂文 R·舒 米拉 T·杜

小詹姆斯 J·吉本斯

[56]参考文献

WO9305780 1993. 4. 1 A61K31/415

审查员 朱宝华

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

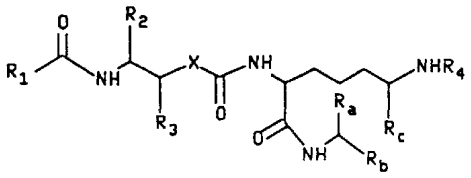
代理人 吴惠中

权利要求书 6 页 说明书 61 页

[54]发明名称 诱导产生细胞素的尿烷类和尿素化合物

[57]摘要

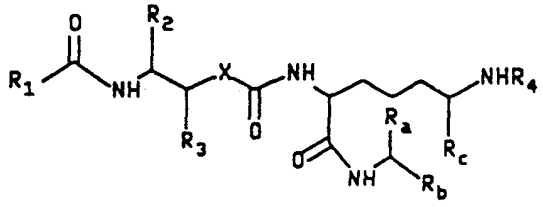
本发明涉及结构式为 I 的新型尿素类和尿烷类化合物:结构式 I 它刺激细胞素产生并可用于加速中性白细胞减少症的恢复,该症是伴随放射或化学治疗,骨髓移植,或传染病而发生的。本发明中的化合物或使用这些化合物制成的药品在治疗癌症,爱滋病,再生障碍性贫血,脊髓发育不良综合症及传染病和提高免疫力方面都可能是有用的。



结构式 I

ISSN1008-4274

1. 一种结构式(I)的化合物:



结构式 I

其中:

R_1 选自(C_4—C_{14})烷基,环烷基,(C_2—C_8)烷基取代的环烷基,苯基,苄基,(C_4—C_8)烷基苯基和(C_1—C_6)烷基或烷氧苯甲基;

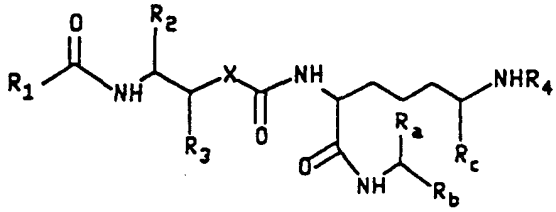
R_a 和 R_3 分别选自氢和(C_1—C_6)烷基;

R_2, R_b 和 R_c 分别选自羧基或被保护羧基,羧基或被保护羧基低级烷基和羧酰胺基;

X 是氧或氮;

R_4 是 H 或氨基保护基。

2. 如权利要求 1 所述的具有结构式 I 的一种化合物:



结构式 I

其中:

R_1 选自正己基,4-正戊基环己基;

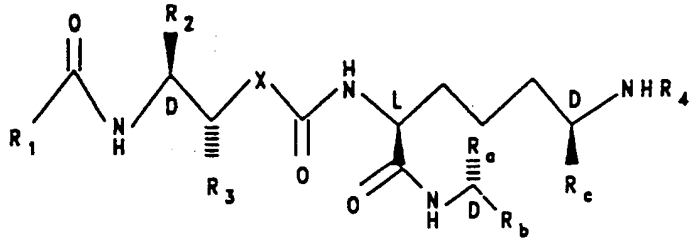
R_a 和 R_3 分别选自氢或甲基;

R_2, R_b 和 R_c 为羧基;

X 为氧或氮;

R_4为 H。

3. 如权利要求 1 所述的具有下列结构式的一种化合物:



其中:

R_1 选自(C_4—C_{14})烷基,环烷基,(C_2—C_8)烷基取代的环烷基,苯基,苄基,(C_4—C_8)烷基苯基和(C_1—C_6)烷基或烷氧苯甲基;

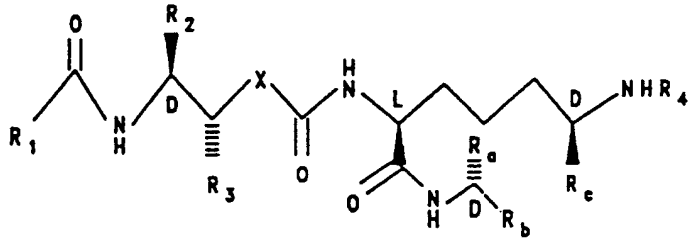
R_a和 R_3分别选自氢和(C_1—C_6)烷基;

R_2, R_6 和 R_c 分别选自羧基或被保护羧基,羧基或被保护羧基低级烷基和羧酰胺基;

X 是氧或氮;

R_4是 H 或氨基保护基。

4. 如权利要求 1 所述的具有下列结构式的一种化合物:



其中:

R_1选自正己基,4-正戊基环己基;

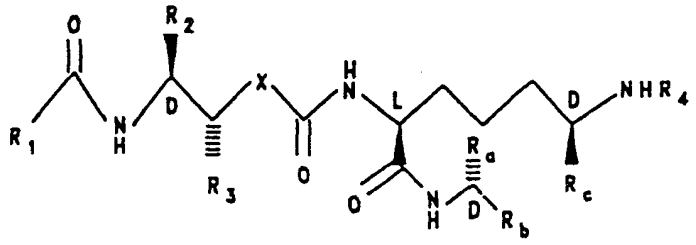
R_a和 R_3分别选自氢或甲基;

R_2, R_b和 R_c为羧基;

X 为氧或氮;

R_4为H。

5.如权利要求1 所述的具有下列结构式的一种化合物:



其中:

R_1选自正己基,4-正戊基环己基;

R_a和R_3分别选自氢或甲基;

R_2,R_b 和R_c为羧基;

X 为氧;

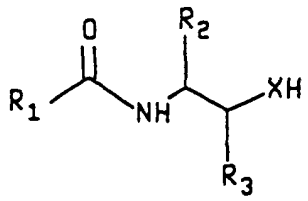
R_4为H。

6.如权利要求1所述的化合物,选自[S-(R*,S*)]-N-[(R)-6-羧基-N^2-[[2-羧基-1-甲基-2-[(1-氧代庚基)氨基]乙氧基]羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸;[S-(R*,R*)]-N-[(R)-6-羧基-N^2-[[2-羧基-1-甲基-2-[(1-氧代庚基)氨基]乙氧基]羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸;[R(R*,S*)]-N-[(R)-6-羧基-N^2-[[2-羧基-1-甲基-2-[(1-氧代庚基)氨基]乙氧基]羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸;(R)-N-[(R)-6-羧基-N^2-[[2-羧基-2-[(1-氧代庚基)氨基]乙氧基]羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸;[(R)-6-羧基-N^2-[[2-羧基-1-甲基-2-[[(4-戊基环己基)羰基]-氨基]乙氧基]羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸;N-[N^2-[[2-[[(4-丁氧苯基)乙酰基]氨基]-2-羧基-1-甲基乙氧基]羰基]-(R)-6-羧基-L-赖氨酰]-D-丙氨酸; N-[6-(甲氧羰基)-N^2-[[[3-氧代-2-[(1-氧代庚基)氨基]-3-(苯甲氧基)丙基]氨基]羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸甲酯;N-[N^2-[[[2-羧基-2-[(1-氧代庚基)氨基]乙基]氨基]羰基]-6-(甲氧羰基)-L-赖氨酰]-D-丙氨酸甲酯;N-[6-羧基-N^2-[[[羧基-2-[(1-氧代庚

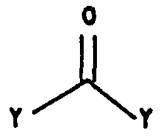
基)氨基]乙基]氨基]羰基]-N^6-[[1,1-二甲基乙氧基)羰基]L-赖氨酰-D-丙氨酸;N-[6-羧基-N^2-[[[羧基-2-[(1-氧代庚基)氨基]乙基]氨基]羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸。

7.一种对诱导产生生长因子 IL-6 和 CSF^{25} 有用的药品,该生长因子调节哺乳动物骨髓中中性白细胞的产生,该药品包括一种合适的药物载体和有效量的权利要求 1 中的化合物。

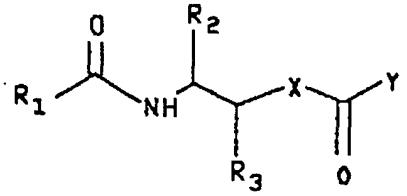
8.一种制备权利要求 1 中的化合物的方法,包括使具有下列结构式的化合物



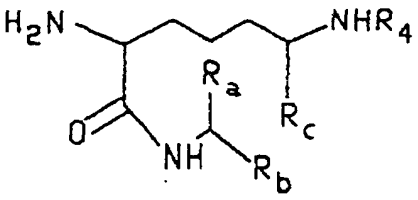
其中 R_1, R_2, R_3 和 X 与权利要求 1 中的定义相同,与具有相当于下列结构式的活化的羰基反应:



其中 Y 是离去基团,得到具有下列结构式的化合物:

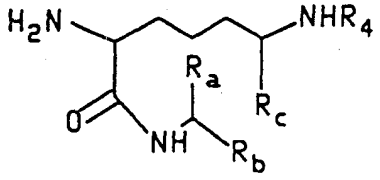


其中 R_1, R_2, R_3 和 X 与权利要求 1 中的定义相同,它进一步与具有下列结构式的化合物反应:

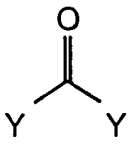


其中 R_a, R_b, R_c 和 R_4 与权利要求 1 中的定义相同，得到权利要求 1 的化合物。

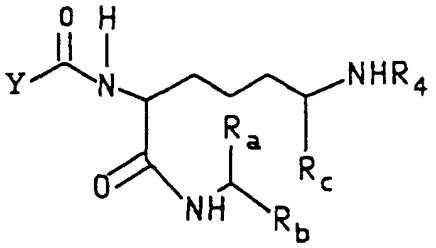
9. 一种制备权利要求 1 的化合物的方法，包括使具有下列结构式的化合物



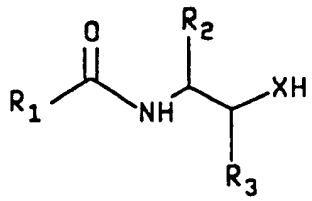
其中 R_a, R_b, R_c 和 R_4 与权利要求 1 中的定义相同，与具有相当于下列结构式的活化的羰基反应，



其中 Y 是离去基团，得到具有下列结构式的化合物：



其中 R_a, R_b, R_c 和 R_4 与权利要求 1 中的定义相同，它进一步与具有下列结构式的化合物反应：



其中 R_1, R_2, R_3 和 X 与权利要求 1 中的定义相同,得到权利要求 1 的化合物。

诱导产生细胞素的尿烷类和尿素类化合物

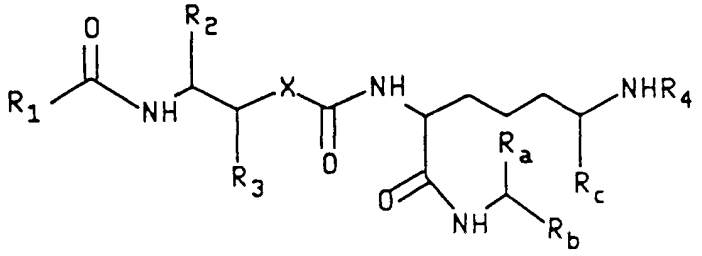
Metcalf, D. (Science, 529, (1991)), H. G. Klingemann 和 H. J. Deeg, (CIPS, 14, 243, (1989)) 以及 G. Mortsyn 和 A. W. Burgess, (Cancer Research 48, 5624, (1988)) 报道过关于细胞素如 G－CSF, M－CSF, GM－CSF (菌落刺激因子) 和 IL－1, IL－3, IL－6 (白细胞介素) 能在与骨髓衰竭有关的疾病中促进血细胞生成从而加速中性白细胞减少症的康复。J. Freund (Adv. Tubercl. Res., 1, 130 (1956)); F. Ellouz, A. Adam, R. Ciorbaru 和 E. Lederer (Biochem. Biophys. Res. Commun., 59, 1317, (1974)); v. st. Georgiev (Medicinal Res. Rev, 11, 81 (1991)) 及 I. Azuma (Jnt. J. Immunopharmac., 14, 487 (1992))分别报告了天然细菌细胞壁的部分和模拟细胞壁的合成脂肽具有免疫刺激剂的特性。某些化合物已被更明确地鉴定出来，原来它们能诱导 CSF 的形成并帮助化疗或辐射造成骨髓抑制后的骨髓修复。这些包括如 pimelautide (RP－40639), 〔由 F. Floch'h, J. Bouchaudon, C. Fizames, A. Zerial, G. Dutruc－Rosset 和 G. H. Werner (CIPS, 763 (1984)) 及专利号 FR－2,482,961, (1981)报告〕muroctasin (Daiichi Seiyaku Co.)〔由 I. Azuma (Int. J. Immunopharmac., 14, 487 (1992)); R. Nakajima, Y. Yshida, K. Akahane, M. Sekiguchi 和 Y. Osada (Arzneim. －Forsch., 41, 60, (1991); Scrip, 22, 1655 (1991);及专利号 EP－135,788, (1985)) 报告〕和 FK－156 及 FK－565 (Fujisawa)〔由 S. Izumi, K. Nakahara, T. Gotoh, S. Hashimoto, T. Kino, M. Okuhara, H. Aoki, 和 H.

Imanaka (J. Antibiotics, 566, (1983)); K. Nakamura, K. Nakahara, H. Aoki (Agric. Biol. Chem., 48, 2579 (1984)); H. Keiji, H. Takeno, S. Okada, O. Nakguchi, Y. Kitaura, 和 M. Hashimoto (Tetrahedron Lett., 23, 693 (1982)及美国专利号 4,349,466 和 4,666,890)报告]。

美国专利 4,666,890 公布了一种据报道有免疫调节剂活性的合成三肽，它可用作抗肿瘤药而不是用作化疗助剂。所报告的细胞壁成份及其合成的类似物均为肽，其中插入以 γ 形式与赖氨酸(Lys)或二氨基庚二酸(A2pm)连接的 D－谷氨酸(D－Glu)，两末端邻接着另外的肽键或脂酰基团。

本发明所揭示的新型尿烷类和尿素类化合物是首例细菌细胞壁成份的非肽类似物并缺少现有技术所共有的 D－Glu 部分。并且，现有技术在肽主链上没有提供分支，而本发明包括有支链的类似物，当以特殊构型合成时它们能保留所期望的活性，以及这些手型分支类似物的合成方法。

本发明涉及的尿烷类和尿素类化合物的结构式为：



结构式 I

其中：

R_1 选自氢，取代或非取代的(C_1－C_{20})烷基，取代或非取代的环烷基，取代或非取代的环烷基烷基，乙烯基，乙炔基，取代或非取代的氨基，取代或非取代的酰氨基，取代或非取代的芳基，取代或非取代的芳烷基，取代或非取代的芳氧基，取代或非取代的烷氧芳

基，取代或非取代的烷氧芳烷基及取代或非取代的含有 1 至 4 个杂原子的单环或二环杂环基，这些杂原子选自含有氮，硫和氧原子的基团；

R_a 和 R_3 分别选自氢，取代或非取代的(C_1—C_6) 烷基，取代或非取代的烷氧烷基，取代或非取代的环烷基，取代或非取代的环烷基烷基，取代或非取代的芳基，取代或非取代的芳烷基，取代或非取代的烷氧芳烷基，乙烯基，乙炔基和取代或非取代的含有 1 至 4 个杂原子的单环或二环杂环基，这些杂原子选自含有氮，硫和氧原子的基团条件是，例如，R_3 中，所述杂环中的杂原子不直接与-CH-X-部分的-CH-基连接；

R_2，R_b和 R_c 分别选自羧基或被保护的羧基，羧基或被保护羧基低级烷基和羧酰胺基；

X 是氧或氮；

R_4 是 H 或氨基保护基；及其药剂学上可接受的盐类。下面给出上述各定义的具体内容及属于这些定义的特例：

(a) (C_1—C_{20})烷基可以是一个有 1 到 20 个碳原子的直链或有分支的低级烷基比如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，新戊基，异戊基，己基，异己基等等。

(b) 环烷基可以是一个含有 3 到 6 个碳原子的环烷基比如环丙基，环丁基，环戊基或环己基。

(c)环烷基烷基可以是一个含有 4 到 12 个碳原子的环烷基烷基比如环丙基甲基，环丁基甲基，环戊基甲基，环己基甲基，1-环丙基乙基，2-环丙基乙基，1-环丁基乙基，2-环丁基乙基，1-环戊基乙基，2-环戊基乙基，1-环己基乙基，3-环己基丙基，3-环戊基丙基，4-环己基丁基，4-环戊基丁基，4-环戊基戊基或 4-戊基环己基。

(d) 酰氨基可以是一个其酰基部分由酸（比如有机羧酸或碳酸）衍

生而来的酰氨基，更特别的是每个分子中都包括一个脂族的，一个芳族的和/或一个杂环基团。这些包括脂肪酰基，该酰基由一脂肪酸衍生而来包括：链烷酰（例如甲酰，乙酰，丙酰，丁酰，异丁酰，戊酰，异戊酰，新戊酰，己酰，α-乙基-己酰，庚酰，月桂酰，硬脂酰，二十二烷基酰，一组分子式为 $CH_3(CH_2)_{31}CO$，$[CH_3(CH_2)_{21}]_2CHCO$，$[CH_3(CH_2)_{15}]_2CHCO$，$CH_3(CH_2)_{41}CO$，等等的基团；低级烷氧羰基（例如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，丁氧羰基，叔丁氧羰基，叔戊氧羰基等等）之类。酰基部分也可以是一个芳族酰基即从含有取代或非取代芳基的酸衍生而来的酰基，其中芳基可以包括苯基，甲苯基，二甲苯基，萘基之类，所以适宜的例子说明如下：芳酰基（例如苯甲酰基，甲苯酰基，二甲苯酰基，萘甲酰基，邻苯二甲酰基等等。）；芳烷氧羰基（例如苄基氧羰基，二苯基甲醇氧羰基，三苯甲氧羰基，α-萘基甲氧基羰基等等。）诸如此类。酰基部分也可以是一个杂环酰基即从含有一个杂环基团的酸衍生而来的酰基包括：杂环羰基，其中杂环部分是含有至少 1 到 4 个杂原子的 5 到 6 员杂环，杂原子选自氮，氧和硫原子（例如噻吩酰基，糠酰基，吡咯羰基，5-氧基-2-吡咯烷羰基，烟酰基等等）及基类似物。

(e)芳基可以是一个含有 6 到 15 个碳原子的芳基比如苯基，联苯基，1-萘基或 2-萘基。

(f)芳烷基可以是一个含有 7 到 15 个碳原子的芳烷基比如苄基，1-萘甲基，2-萘甲基，5,6,7,8-四氢-1-萘基，5,6,7,8-四氢-2-萘基，苯乙基，3-苯丙基或 4-苯丁基。

(g)芳氧基可以是含有 6 到 15 个碳原子的芳氧基比如苯氧基，联苯氧基，1-萘氧基或 2-萘氧基。

(h) 烷氧芳基或烷氧芳烷基可以是含有 6 到 21 个碳原子的烷氧芳

基或烷氧芳烷基比如苯甲酰基或烷氧苯甲基。

(i) 含有1到4个杂原子（选自氮，硫和氧原子）的单环或二环的杂环基可以是含有4到15个碳原子的杂环基比如吡咯基，呋喃基，噻吩基，吡啶基，咪唑基，吡唑基，噻唑基，异噻唑基，噁唑基，吡嗪基，嘧啶基，哒嗪基，吲哚基，喹啉基，异喹啉基，2,3-二氮杂萘基，联萘胺基，喹喔啉基，喹唑啉基，1,4-苯并二噁烷基，1,3-苯并二噁烷基，1,2,3-三唑基，1,3,4-三唑基，1,3,4-噻二唑基，1,2,3-噻二唑基，四唑基，四氢呋喃基，四氢噻吩基，吡咯烷基，咪唑烷基，2-咪唑啉基，吗啉基，吗啉代基，哌啶N-氧化物基，哌嗪N-氧化物基，吗啉N-氧化物基，低级烷基吗啉代基比如N-甲基吗啉代基，N-乙基吗啉代基或N-丙基吗啉代基，哌嗪基，哌啶子基，哌啶基，硫代吗啉代基或硫代吗啉基。

上述(a)-(i)基团的取代基可以是卤原子比如氯原子，氟原子或溴原子，羟基；低级烷基比如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，仲丁基或叔丁基；低级烷氧基比如甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，丁氧基，异丁氧基，仲丁氧基或叔丁氧基，芳氧基比如苯氧基，1-萘氧基或2-萘氧基；芳烷氧基比如苄氧基，苯乙氧基，1-萘甲氧基或2-萘甲氧基；氨基；单或二低级烷基氨基比如甲氨基，乙氨基，丙氨基，异丙氨基，丁氨基，仲丁氨基，异丁氧基，叔丁氨基，二甲基氨基或二乙基氨基；芳氨基比如苯氨基，1-萘氨基或2-萘氨基；芳烷氨基比如苄氨基，苯乙基氨基，1-萘甲基氨基或2-萘甲基氨基；羧基；甲酰基；低级烷氧羰基比如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，异丙氧羰基，丁氧羰基，仲丁氧羰基，异丁氧羰基，叔丁氧羰基；芳氧羰基比如苯氧羰基，1-萘氧羰基或2-萘氧羰基；芳烷氧羰基比如苄氧羰基，苯乙氧羰基，1-萘甲氧羰基或2-萘甲氧羰基；巯基；低级烷基硫代基比如甲基硫代基，乙基硫代基，丙基

硫代基，异丙基硫代基，丁基硫代基，仲丁基硫代基，异丁基硫代基或叔丁基硫代基；芳基硫代基比如苯硫代基，1-萘硫代基或2-萘硫代基；芳烷基硫代基比如苄硫代基，苯乙基硫代基，1-萘甲基硫代基或2-萘甲基硫代基；芳基亚硫酰基比如苯亚硫酰基，1-萘亚硫酰基或2-萘亚硫酰基；芳烷基亚硫酰基比如苄基亚硫酰基，苯乙基亚硫酰基，1-萘甲基亚硫酰基或2-萘甲基亚硫酰基；低级烷基磺酰基比如甲基磺酰基，乙基磺酰基，丙基磺酰基，异丙基磺酰基，丁基磺酰基，异丁基磺酰基，仲丁基磺酰基或叔丁基磺酰基；芳基磺酰基比如苯磺酰基，1-萘磺酰基或2-萘磺酰基；芳烷基磺酰基比如苄磺酰基，苯乙基磺酰基，1-萘甲基磺酰基或2-萘甲基磺酰基；或含有4到15个碳原子及1到4个选自氧，氮和硫原子的杂原子的单环或二环杂环基比如吡咯基，呋喃基，噻吩基，吡啶基，咪唑基，吡唑基，噻唑基，异噻唑基，异噁唑基，噁唑基，吡嗪基，嘧啶基，哒嗪基，吲哚基，喹啉基，异喹啉基，2,3-二氮杂萘基，联萘胺基，喹噁啉基，1,4-苯并二噁烷基，1,3-苯并二噁烷基，1,2,3-三唑基，1,3,4-三唑基，1,3,4-噻二唑基，1,2,3-噻二唑基，四唑基，四氢呋喃基，四氢噻吩基，吡咯烷基，咪唑烷基，2-咪唑啉基，吗啉基，吗啉代基，吗啉N-氧化物基，低级烷基吗啉代基比如N-甲基吗啉代基，N-乙基吗啉代基或N-丙基吗啉代基，哌嗪基，哌啶子基，哌啶基，硫代吗啉代基或硫代吗啉基。

此文中所用“低级烷基”系指C_1-C_6烷基。

被保护羧基或被保护羧基低级烷基的保护基包括任何在肽和氨基酸化学的现有技术中日常使用的常规羧基保护基比如T. Greene在“有机合成中的保护基”，J. Wiley和Sons，1981所叙述的那些。这些包括甲硅烷酯，脂族酯和芳香酯比如三甲基硅基，t-丁基二甲基硅基，乙酰基，苯甲酰基之类。

被保护氨基的保护基包括任何在肽和氨基酸化学的现有技术中

日常使用的常规氨基保护基比如 T. Greene 在 supra，pp. 218-287 中所叙述的那些。选择其离去条件与化合物的其它结构特点相容的作为合适的保护基。合适的保护基包括酰基比如叔丁氧羰基或苄氧羰基之类。

在上面一般性叙述中，结构式 I 的化合物较好的为：

R_1 选自取代或非取代的(C_1－C_{20})烷基，取代或非取代的环烷基，取代或非取代的环烷基烷基，取代或非取代的芳基，取代或非取代的芳烷基，取代或非取代的芳氧基，取代或非取代的烷氧基芳基，取代或非取代的烷氧基芳烷基其中在前面基团上的芳基部分选自取代或非取代的苯基；

R_a 和 R_3 分别选自氢和取代或非取代的(C_1－C_6) 烷基；

R_2，R_b和 R_c 分别选自羧基或被保护羧基，羧基或被保护羧基低级烷基和羧酰胺基；

X 是氧或氮；

R_4 是 H 或氨基保护基。

而且，根据本发明具有结构式 I 的化合物最好为：

R_1 选自(C_4－C_{14})烷基，环烷基，(C_2－C_8) 烷基取代的环烷基，苯基，苄 基(C_4－C_8) 烷苯基和(C_1－C_6) 烷基或烷氧苯甲基；

R_a 和 R_3 分别选自氢和(C_1－C_6) 烷基；

R_2，R_b和 R_c 分别选自羧基或被保护羧基，羧基或被保护羧基低级烷基和羧酰胺基；

X 是氧或氮；

R_4 是 H 或氨基保护基。

结构式 I 的化合物尤其最好的为：

R_1 选自正己基，4-正戊基环己基；

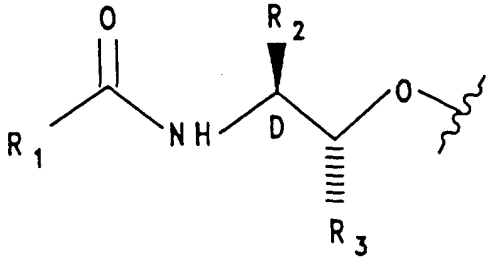
R_a 和 R_3 分别选自氢或甲基；

R_2，R_b和 R_c 为羧基；

X 为氧或氮；

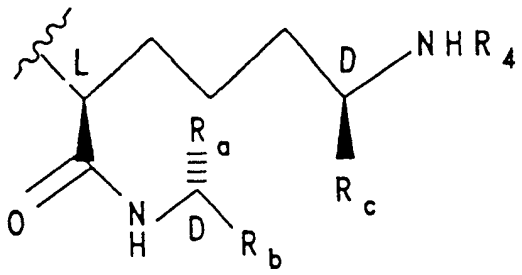
R_4 为 H。

特别好的结构式 I 的化合物具有如下所示的 D-别-苏氨酸构型：



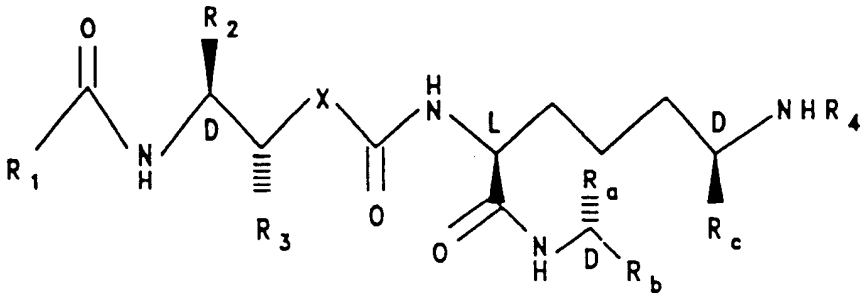
其中 R_3 为甲基，R_1 和 R_2 如上文中所定义。

在分子的二氨基庚二酰—丙氨酸部分具有如下立体化学构型的化合物也是特别好的：



其中 R_a 为甲基，R_b，R_c 和 R_4 如上文中所定义。

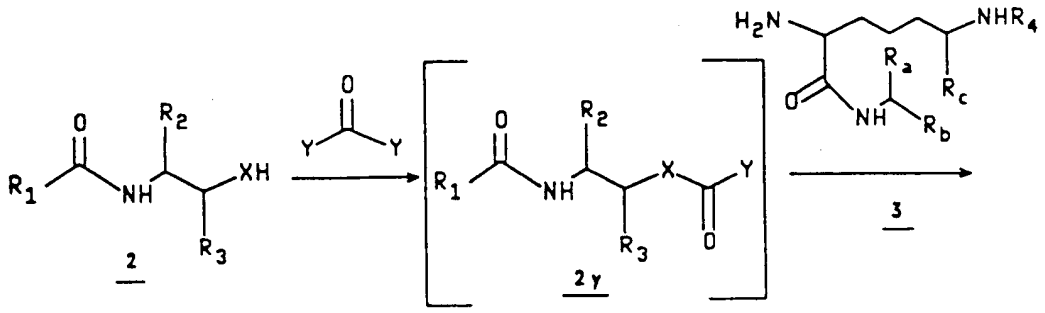
考虑到主体化学，下面结构式 I 的化合物是尤其最好的：



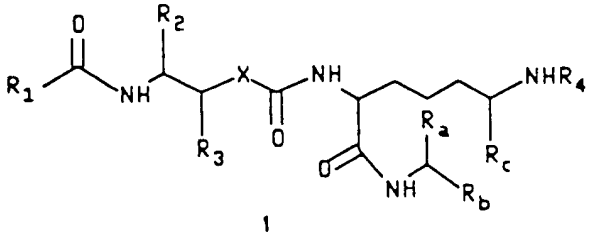
其中 R_3 和 R_a 为甲基，X 是氧，R_b,R_c,R_1,R_2,R_4 如上文中所定义。

第一类型尿烷类和尿素类化合物是本发明的主题，它们是通过会聚合成构成的，概述如下。

示意图 I



[y＝离去基团；
R 基和 X 见分子式 I]

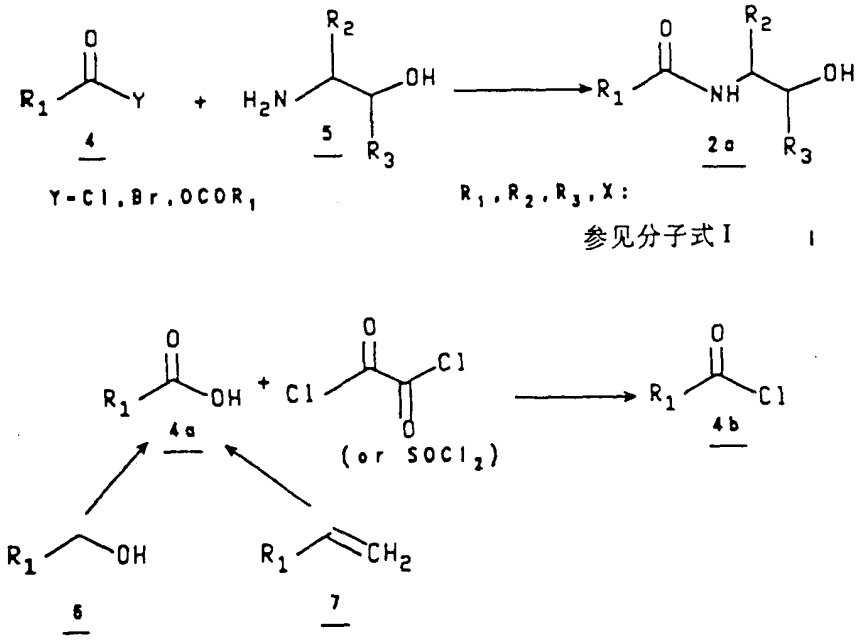


1

左面(X=O，醇2b，或X=NH，胺2c)和右面（胺3）片段在其复官能团上带有合适的保护基（通常所用的胺保护基的实例可见 T. Greene 的“有机合成中的保护基”，J. Wiley and Sons，1981，pp. 218－287）。它们是分别制备的。首先制备了化合物2，通常在 0 ℃与一活化羰基的相当物 YC(=O)Y 反应，比如光气，三光气，光气/吡啶加合物，三氯甲基氯甲酸酯或 1,1′-羰基二咪唑，生成的中间体2y 与3 偶联相应地生成尿烷1a(X=O)或尿素 1b(X=NH)。另一方法是首先制备了胺3，再与 YC(=O)Y 反应，生成的中间体与2 偶联得到1a 或1b。无论在何处应用的保护基都在标准条件下除去，以得到具有显露的官能团的第一类型化合物。

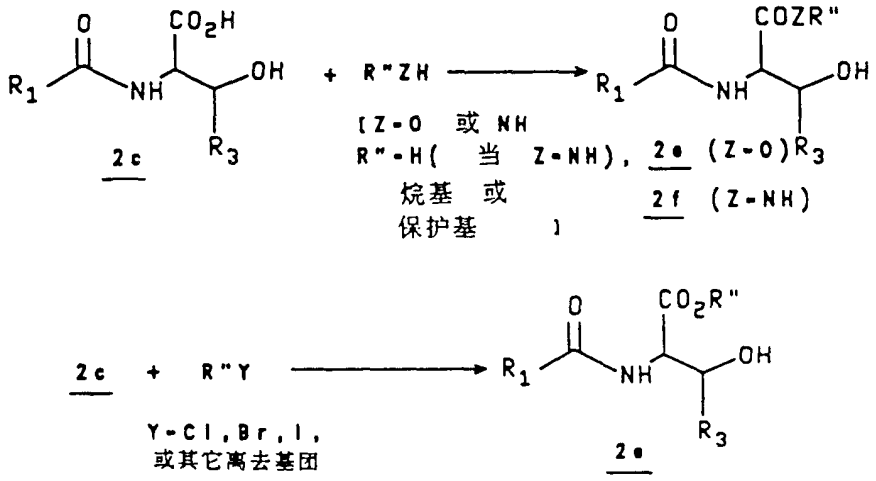
左面片段：为了合成左面片段2a，在碱性条件下，用合适的酰化剂4 将氨基醇5 选择性地 N-酰化。如果没有可供使用的酰化剂可从相应的酸4a 来制备，该酸可根据常规方法通过6 的氧化或2c-1 的氧化降解制得。

示意图 II



化合物2c(2a，这里 $R_2=CO_2H$)在酸性条件下用一合适的醇(R"OH)或胺($R"NH_2$)使其分别转化成酯2e 或酰胺2f。另一办法是在碱性条件下用一烷基化剂 R"Y 使2c 酯化。

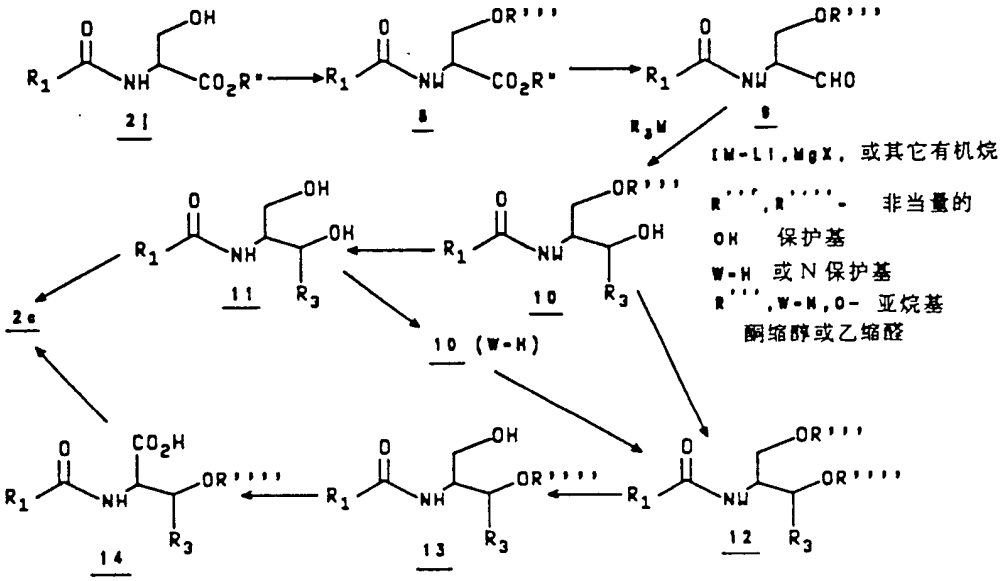
示意图Ⅲ



带有各种 R_3 烷基分支的醇2c 是根据示意图Ⅳ制备的。醇2j 用一合适的保护基掩避起来（当 NH 仍然游离时，它与 OH-起以环状 N,O-乙缩醛形式被保护起来，或被一分开的胺保护基封闭起来)，酯8 一步还原成醛9 (Garner 和 Park，J. Org. Chem.，1987，52，2361) 或使用传统方法分二步先还原成醇然后再次氧化。将合适的有机金属试剂 R_3M 加入醛中得到的10 为一个非对映体或二个非对映体的混合物，倘若起始物2j 不是外消旋的话。去除伯醇（及 NH，如果也被封闭的话）的封闭得到11，然后进行选择性的氧化（根据 Skarzewski，et. al.，Tetrahedron Lett.，1990，31，2177，)接着生成的醛进行标准氧化（根据 Mehltretter，et. al.，J. Amer. Chem. Soc.，1950，73，2424）产生2c。另一办法，10 中的仲醇被保护着形成的12 中的伯醇（及 NH，如果也被保护着的话）选择性地去除保

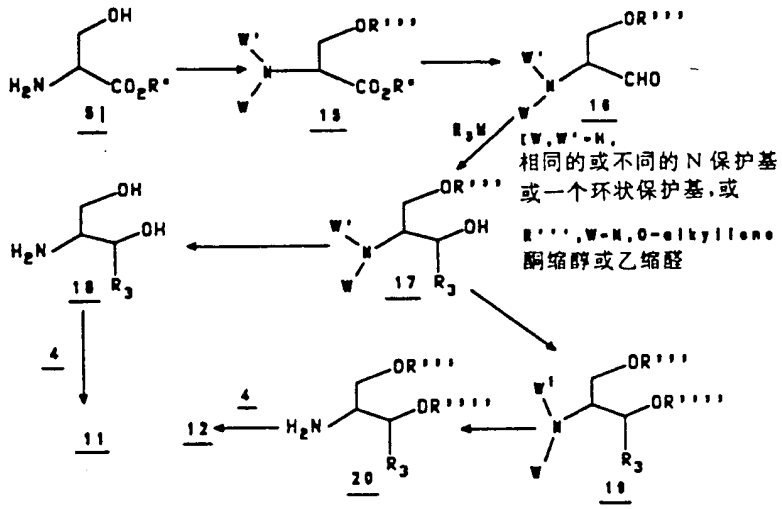
护基得到13。使用传统技术将后者氧化成14 再转化成2c。11 中的伯和仲醇官能团也相继被保护起来得到12 (W＝H)。从2j 到2c 的净转化包含了通过羧基和醇部分的换位α碳构型转化成羰基，及在β位置导入了具有手型的R_3基团。10,12 或13 的非对映体可用色谱法分开。这样α位置的R 构型的2j 能提供S,R(α, β)和S,S(α, β)构型的2c 非对映体而S 构型的2j 能提供R,R(α, β)和R,S(α, β)构型的2c 非对映体。

示意图Ⅳ



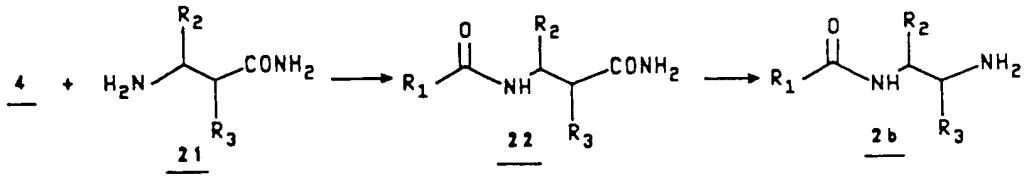
另一方面，根据示意图Ⅴ可从5j 制备11 或12。胺用二个保护基或一个环状保护基充分封闭得到15。从15 到16 到17 到19 转化的反应顺序与上述的从8 到9 到10 到12 的一样。17 或19 中的胺保护基除去后相应地得到18 或20。后者酰化后得到11 或12。

示意图 V



为了合成左面片段2b，使胺21 在碱性条件下酰化得到22。伯胺重排成胺2b(按照 Loudon, et. al., J. Org. Chem., 1984, 49, 4272; Waki, et. al., Synthesis, 1981, 53, 266; 或 Koser, et. al., J. Org. Chem., 1988, 53, 5158).

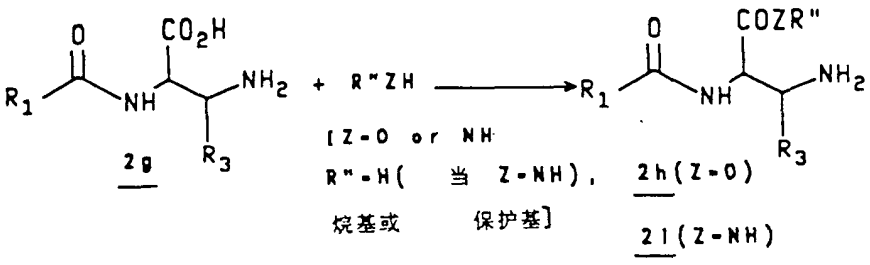
示意图 VI



在酸性条件下使用合适的醇(R″OH)或胺($R''NH_2$) 将化合物2g (2b，这里 R_2=CO_2H)转化成相应的酯2h 或胺2i (见示意图 Ⅶ)。另一方法，将胺2g 以尿烷形式保护起来比如 BOC 或 CB2;在碱性条

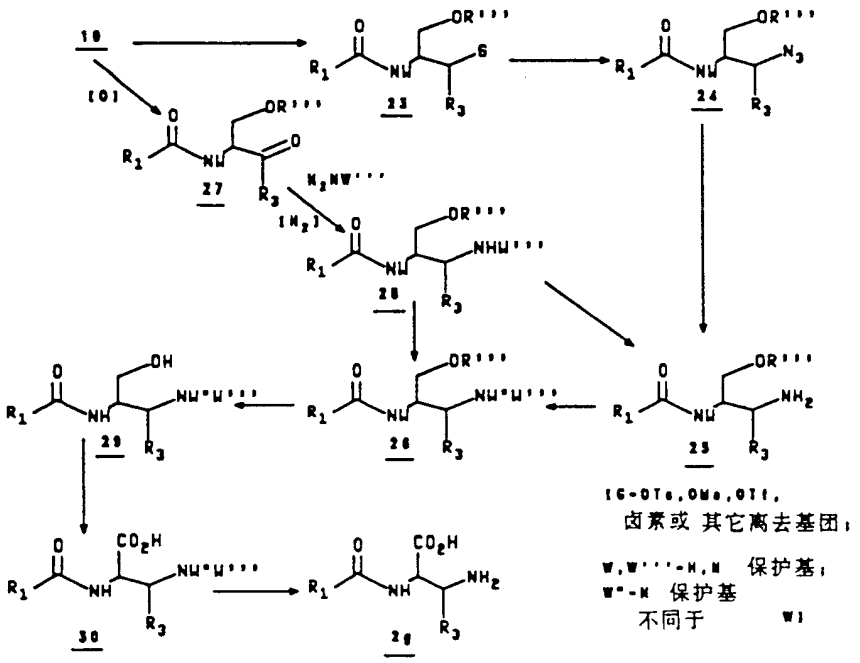
件下酸被转化成酯或酰胺；保护基除去后得到2h 和2i。

示意图Ⅶ



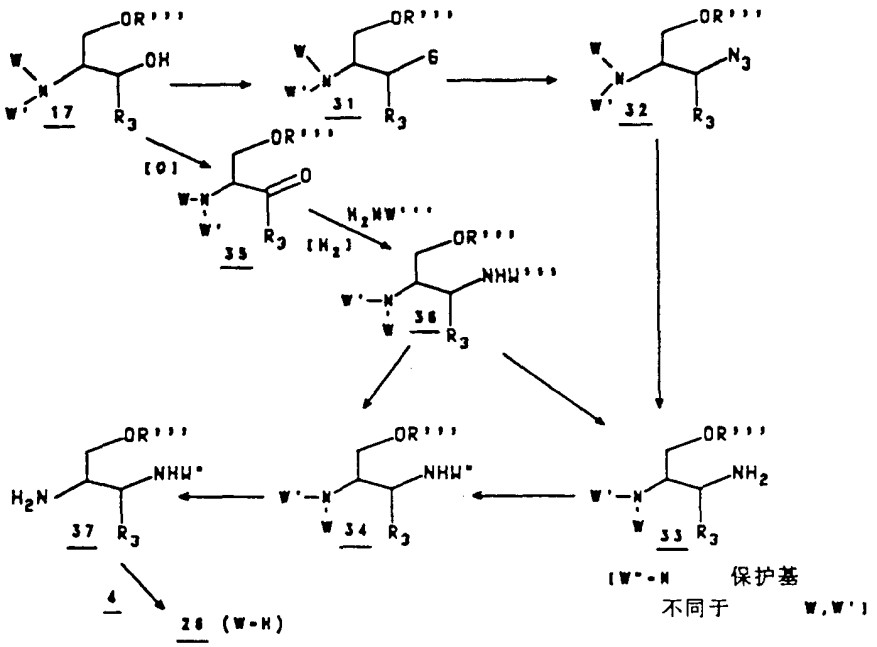
根据示意图Ⅷ制备带有各种不同的R_3烷基分支的胺2g。根据示意图Ⅳ得到醇10 或还原现成的酸2c，然后将生成的伯醇11 保护起来得到醇10。然后用传统的方法将化合物10 经中间体23 转化成叠氮化物24。叠氮化物部分通过催化氢化还原成胺(25)，后者被封闭后得到26。另一办法，10 经标准氧化生成27 。酮与一合适的胺($W'''NH_2$)还原性胺化后得到28，接着以氨基甲酸酯的形式进一步被保护后转化成26 (W‴＝烷基，W″＝烷氧羰基）或通过去保护作用（得到25)和再保护作用转化成26 (W″＝烷氧羰基，W‴＝H)。26 中的伯醇（及酰胺NH，如果也被封闭的话）去除保护基后得到29，然后氧化生成30，参见示意图Ⅳ中从13 到14 的转化。胺保护基去除后生成2g。从10 或28 完成的非对映体可以在任一中间体阶段 (28，26 或29)用色谱法分开。

示意图Ⅷ



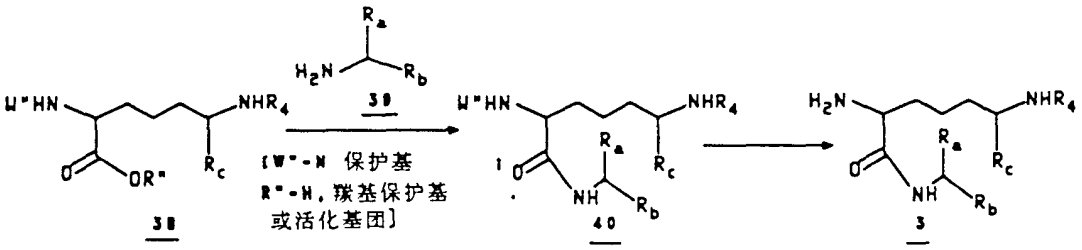
另一办法根据示意图Ⅸ可从17制备26。将17转变到31到32到33到34，或从17到35到36到34的反应顺序与上述相应的从10到23到24到25到26，或从10到27到28到26的一样。胺保护基W和W′除去后生成37。后者酰化后得到26。

示意图Ⅸ



右面片段：片段3是由酸（或被保护的酸）38与一合适的胺39偶合后，中间体化合物40被选择性去除保护而制备的。

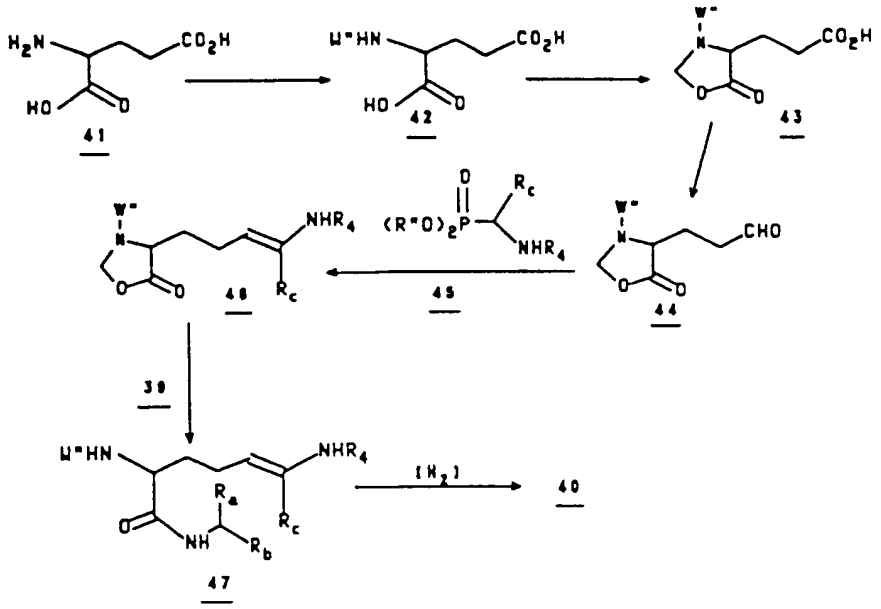
示意图X



酸38或酰胺40是根据Kolodziejczyk, et. al., (Int. J. Pept. Prot. Res., 1992, 39, 382; 及其中的参考文献), Jurgens (Tetrahedron Lett., 1992, 33, 4727; 及其中的参考文献), Williams (J. Org. Chem., 1992, 33, 4727, 及其中的参考文献), Hashimoto

(Tetrahedron Lett.，1982，23，693；及其中的参考文献）制备的，或根据示意图XI制备。在标准条件下，谷氨酸（41，手型的或外消旋的）经保护后得到42，接着和甲醛缩合得到43。后者以一炉法还原成醛44。醛和一45类型试剂（根据 Schmidt，et. al.，Synthesis，1984，53 制备的）进行 Wittig-Horner-Emmons 类型缩合生成46。内酯与一合适的胺39(若没有现成的，根据 R. M. Williams，在"光学活性α-氨基酸的合成"Ed.，Pergamon Press，1989；及其参考文献中概述的方法制备）反应，伴随甲醛的失去，从而得到47。双键的催化氢化生成40。当手型的41用作起始材料时，40的非对映体可用分级结晶或色谱法分离开。所得非对映体的比例依赖于保护基的选择，氢化催化剂和反应条件〔Knowler，et. al.，J. Amer. Chem. Soc.，99，5947 (1977)；Ojima and Suzuki，Tetrahedron Lett.，21，1239 (1980)〕. 例如S构型的41给出在 A_2pm 上具有S，S和S，R构型的40的非对映体及R构型的41能产生在 A_2pm 上具有R，S和R，R构型的40的非对映体。

示意图XI



反应是在一种对试剂及使用的材料都适宜的，并适宜于转化反应的溶剂中完成的。在有机合成的现有技术方面有经验的人都懂得，分子中各个官能度必须与所欲进行的化学变化相一致。经常需要对下列情况作出判断比如合成步骤的顺序，保护基，如果需要的话，以及去除保护的条件。起始材料上的取代基可以与一些反应条件不相容。对与反应条件相容的取代基的那些限制对现有技术熟练的人来说是显而易见的。

药剂学上可接受的盐类包括金属（无机）盐类和有机盐类；在Remington's 药剂学科学 科学，17th Edition，pg. 1418 (1985)上给出了这些盐类的一览表。对现有技术熟练的人都知道选择一种合适的盐的依据是物理和化学的稳定性，流动性，收湿性和溶解性。根据上述理由本发明优选的盐类包括钾，钠，钙，镁和铵盐。

上文示意图中的一些化合物具有不对称中心。本发明包含化合

物的所有立体异构体无论是不含其它立体异构体还是以任何比例与其它立体异构体搀和着的，因此包括例如对映体的外消旋混合物以及异构体的非对映体混合物。

本发明的新型化合物具有诱导细胞素生成以及化疗后修复骨髓的能力，因而是有用的，下面的试验证明这一点。

生物检测白细胞介素 6(IL-6)

结构功能分析的检测

被测化合物溶解在水中，皮下用药 0.2ml 给予 0.1-10mg/kg 的剂量。溶解度较差的化合物首先溶解在 100%乙醇中然后导致合适的浓度。注射后四小时，给小鼠放血，分离回收血清。使用依赖 IL-6 生长的 7TD1 细胞系检测系列稀释的血清中的 IL-6 含量。7TD1 细胞(1×10^4)放在血清板的穴中和标准重组体小鼠 IL-6 或与被试血清的稀释液一起 37℃下保温 72 小时。最后 6 小时期间，脉冲式地把^{3}H-Tdr (μCi) 加给细胞。然后收集细胞，用液体闪烁光谱仪测量^{3}H-Tdr 的摄入量即可测定增殖程度。血清中 IL-6 的浓度可通过使用 R&D Systems Inc. 的重组体 IL-6 绘制的标准曲线计算得到，并按制造商定义的 IL-6 活力单位做出报告。

粒性白细胞集落刺激因子(GCSF)的检测

GCSF 的生物检测以与 IL-6 检测相同的方式进行，不同处是使依赖 GCSF 生长的 NSF-60 取代依赖 IL-6 生长的 7TD1 细胞系。小鼠 GCSF 的使用能中和单克隆抗体证明检测的专一性。

集落形成检测粒细胞一巨噬细胞(CFU-GM)

用 150mg/kg 的 5-Fu 处理小鼠，24 小时后开始用被试化合物处理。接连几天，用颈脱位法杀死小鼠，在无菌条件下取出股骨。股骨用 1ml 冰冷培养基(添加了 20%FCS,1% 青霉素-链霉素，1%谷氨酰胺和 5×10^{-5}M 2-巯基乙醇的 Iscove 培养基）冲洗。然后将骨髓细胞(5×10^5)铺在 12×75mm 组织培养平板上，细胞是放在含有从

Genzyme (Boston, MA)买来的100单位/ml重组体小鼠GM-CSF的用Iscove的培养基配制的3ml温热的3%琼脂糖中铺平板的。平板在5% CO_2 中37℃下培养7天。7天以后，在一架解剖显微镜下计数50个或更多细胞的集落。

血清集落刺激因子(CSF)检测

测定集落刺激因子活力但不区分不同种类的集落刺激因子的检测方法通常是用于测定注射了被试化合物的小鼠血清中CSF活力的存在。为检测CFU-GM用上述方法制备骨髓细胞。然后细胞在带有从注射了被试化合物4小时后的小鼠身上取出的最后浓度为0.3%的血清的软琼脂中保温。在37℃下培养7天后，在一架解剖显微镜下计数多于50个细胞的集落数以测定每10^5铺在平板上的骨髓细胞的集落形成细胞数。数据用CFU/10^5骨髓细胞形式报告。

循环中性白细胞检测

小鼠用5-FU (150mg/kg)处理，24小时以后，每天用被试化合物处理。每天通过逆轨道穿刺取小鼠血放进经肝素处理过的毛细管中。循环的WBC数用Coulter计数器测定。血液涂片用Wright-Geimsa溶液染色循环的中性白细胞百分数在显微镜下做区分计数来测定。

5-氟尿嘧啶(5-FU)诱导的小鼠中性白细胞减少

用150mg/kg化疗剂5-FU腹腔内处理小鼠，诱导5—6天后周围血液中中性白细胞严重丢失。达到剂量24小时后，开始用被试化合物处理。被试化合物对骨髓中中性白细胞前代细胞的康复的效果用CFU-GM检测来测定。循环的中性白细胞的康复通过对周围血液进行区分染色来追踪。

Deltas检测

用单剂量的5-FU(150mg/kg,腹腔内)处理小鼠。24小时后，取出骨髓细胞分成二部分。一部分立即置于含有15ng/ml IL-1和250U/ml GM-CSF的软琼脂中铺平板。14天后，测定集落数(CFU-1)。第

二部分细胞放入液体培养基，该培养基含有单个生长因子或药物或每种的组合，以评定这些因子扩大集落生成细胞库的能力。在液体培养基中 7 天以后，收集这些细胞，置于含有 IL-1 和 GM-CSF 的软琼脂中象第一部分那样铺平板。14 天以后，测定第二部分的集落数(CFU-2)。计算/CFU-2/CFU-1 比值或 delta 用此比例确定所用生长因子和/ 或药物在液相中诱导集落生成细胞(CFU) 的生长或前-CFU 分化为 CFU 的能力。

结果

被试化合物在一次皮下注射 4 小时以内小鼠血清中能诱导 IL-6 产生 (见表 1)。同样地，血清 CSF 活力也用这些化合物在小鼠中测定(见表 2)。IL-6 的检测是以定量方式进行的并用于相对效力的测定。CSF 检测是在一种血清浓度下进行的，因此实际上是定性的。

一种代表性化合物 (实施例 28) 被证明也能诱导被注射小鼠的血清中的GCSF (见表 3)。代表性化合物 (实施例 28,32 和 84) 被证明能诱导经 5-FU 处理的小鼠中性白细胞的恢复 (见表 4)。一种代表性化合物 (实施例 28) 增强周围血液中性白细胞的恢复，是在骨髓中的中性白细胞前体 CFU-GM 增高之后 (见表 5)，这证明被试化合物在骨髓中产生一种效应。

一种代表性化合物 (实施例 28) 也能诱导 IL-6 及经 5-FU 处理的灵长目动物血清中产生 GCSF (见表 6)。一种代表性化合物 (实施例 32) 能加速经化疗剂环磷酰胺处理的灵长目动物体内中性白细胞的恢复 (见表 7)。用被试化合物处理组第 7 天恢复到对照水平，而仅用环磷酰胺处理的组第 10 天恢复到对照水平。这样，被试化合物诱导相似的细胞素谱，并增强灵长目动物和小鼠中性白细胞的恢复。

一种代表性化合物 (实施例 28) 与造血生长因子 C-Kit 配体(KL)在试管中以增效方式作用，促进骨髓前代细胞的生长 (见表

8)。这更进一步支持下述权利要求即这些化合物的作用是促进骨髓中中性白细胞前代细胞的生长。被试化合物在加速恢复口腔给予5-FU处理的小鼠体内的中性白细胞方面也是有活性的（见表9），正如代表性的化合物（实施例28和32）表明的那样。

临床意义

根据所述的被试化合物汇编的数据表明它们能诱导生长因子(IL-6和GCSF)的内源产生。该生长因子是人们熟知的可调节骨髓中中性白细胞的生成。这些化合物可以用于治疗癌症化疗，放射治疗，骨髓移植或传染病后中性白细胞的恢复。另外，这些化合物可与重组生长因子的结合使用以增强重组分子的活性。这些化合物在治疗癌症，爱滋病，再生障碍性贫血，脊髓发育不良综合症，传染病和提高免疫力方面也可以是有用的。与重组生长因子不同，被试化合物口服时是有效的。

表1

被试化合物在小鼠体内产生IL－6的效应

实施例编号	剂量(mg/kg)	IL－6(U/ml)
28	10.0	1718
	1.0	3844 ± 482
	0.1	4802 ± 804
29	10.0	537
	1.0	203
	0.1	0
30	10.0	-
	1.0	-
	0.1	328 ± 107
31	10.0	-
	1.0	-
	0.1	294 ± 24

表 1 （续）

被试化合物在小鼠体内产生 IL－6 的效应

实施例编号	剂量(mg/kg)	IL－6(U/ml)
32	10.0	
	1.0	1797 ± 284
	0.1	1340 ± 134
33	10.0	
	1.0	3767 ± 457
	0.1	1651 ± 100
34	10.0	
	1.0	5063 ± 302
	0.1	3610 ± 347
80	10.0	3624 ± 611
	1.0	1712 ± 168
	0.1	
81	10.0	199 ± 23
	1.0	56 ± 19
	0.1	
82	10.0	3188 ± 345
	1.0	2181 ± 92
	0.1	
83	10.0	1818 ± 243
	1.0	332 ± 38
	0.1	
84	10.0	2512 ± 209
	1.0	3865 ± 688
	0.1	1963 ± 97

表 2

被试化合物对小鼠体内产生 CSF 的效应

实施例编号	剂量(mg/kg)	CFU/100,000 骨髓细胞
28	10.0	
	1.0	101 ± 8
	0.1	95 ± 16
29	10.0	
	1.0	101 ± 46
	0.1	0 ± 0
32	10.0	
	1.0	137 ± 15
	0.1	154 ± 5
80	10.0	121 ± 9
	1.0	91 ± 3
	0.1	
81	10.0	101 ± 7
	1.0	69 ± 14
	0.1	
82	10.0	115 ± 3
	1.0	108 ± 11
	0.1	
83	10.0	123 ± 22
	1.0	204 ± 9
	0.1	
84	10.0	131 ± 10
	1.0	118 ± 15
	0.1	129 ± 14

表 3

被试化合物对小鼠体内产生 GCSF 的效应

实施例编号	剂量 (μg/kg)	GCSF(pg/ml)
28	50.00	1249 ± 138
	25.00	3352 ± 907
	12.50	1342 ± 289
	6.25	644 ± 267
	3.12	470 ± 59
	1.56	442 ± 52
	0.00	0.00 ± 0

小鼠(10 只/ 组) 一次皮下注射被试化合物，4 小时各取血。血清中 GCSF 水平用依赖 GCSF 生长的细胞系 NFS—60 作生物检测来测定。

表 4

被试化合物对用 5—FU 处理的小鼠体内中性白细胞康复的效应

实施例编号	剂量(μg/kg)中性白细胞 cu. mm	
28	100.00	2613 ± 364
	50.00	1716 ± 284
	25.00	1804 ± 408
	12.50	1314 ± 267
	6.25	758 ± 249
	3.12	424 ± 115
	1.56	722 ± 199
	0.00	**157 ± 52
*** 32	1000	1892 ± 293
	100	982 ± 150
	0	144 ± 36
****84	100	2194 ± 629
	10	570 ± 224
	1	427 ± 211
	0	54 ± 22

* 用 150mg/kg 5—FU 处理后第七天 10 只小鼠/ 组的数据。5FU 处理后 24 小时开始每天用被试化合物以指明的浓度处理小鼠。正常小鼠(n=5) 的中性白细胞数为 3236±301。

＊＊仅用5—FU和载体处理小鼠

＊＊＊ 使用5—FU后第8天

＊＊＊＊n＝6小鼠/组

表5

被试化合物对用5—FU处理的小鼠骨髓效应

实施例编号	组	CFU—GM/股骨
28	正常小鼠	30184 ±3677
	5—FU处理	805 ±512
	5—FU＋实施例28	6055 ±534

用150mg/kg的5—FU处理5只一组的小鼠，24小时后开始每天用0.1mg/kg的被试化合物皮下处理。报告的是用5—FU处理后第3天的数据。

表6

被试化合物对用5—FU处理的猴子的血清IL—6和GCSF的效应

实施例编号	组	IL—6（单位/ml）	GCSF(pg/ml)
28	正常猴子	0	0
	5—FU处理	0	0
	5—FU＋28	2579 ±318	3962 ±2178

用125mg/kg的5—FU处理3只一组的cynomolgous猴，24小时后开始用0.05mg/kg的被试化合物皮下处理。报告的数据取自被试化合物处理后4小时的血清。 表7

被试化合物对用环磷酰胺处理的灵长目

中性白细胞康复的效应

绝对的中性白细胞数/cu.mm. 血液

实施例编号	环磷酰胺处理后的天数	环磷酰胺	环磷酰胺＋实施例 32
32	0	3640 ± 1058	3554 ± 1194
	1	4900 ± 971	7849 ± 1592
	2	2689 ± 156	4679 ± 867
	3	1935 ± 126	1080 ± 264
	4	1442 ± 344	370 ± 171
	5	856 ± 295	455 ± 208
	6	1009 ± 292	518 ± 218
	7	852 ± 301	1304 ± 1046
	8	542 ± 233	1596 ± 1000
	9	441 ± 194	2041 ± 423*
	10	1244 ± 509	3506 ± 1130
	11	2053 ± 1002	4576 ± 673
	12	1885 ± 678	3761 ± 1394
	13	3502 ± 2297	3751 ± 1278
	14	3816 ± 1674	3106 ± 520

第 1 天和第 0 天用 60mg/kg 的环磷酰胺处理 4 只一组的 cynomolgous 猴。第二次环磷酰胺处理 24 小时以后开始每天以 50μg/kg 被试化合物皮下处理一组，另一组仅用载体（水）处理。

* 仅对环磷酰胺的 $P<0.05$，对照按 Student 的 t 试验。

表 8

被试化合物和 C—kit 配体(KL)对扩大骨髓前代细胞体外的增效作用

实施例编号	体外培养	CFU 增加的倍数
28	单独培养基	0
	被试化合物	1.3
	KL	66
	KL＋被试化合物	158

经 5—FU 处理的小鼠的骨髓细胞用于充实早期的前代细胞。如方法部分所述的“delta”检定将细胞分成二部份。通过测量细胞与组织培

细胞(CFU)的效应来测定增加倍数。然后将CFU数与没有进行过体外保温的新鲜骨髓细胞的集落生成数进行比较，以测定增加倍数。体外所用被试化合物为0.5 μg/ml。

表9

用5—FU处理的小鼠口腔服用被试化合物

其中性白细胞的康复效应

实施例编号	剂量（mg/kg）	中性白细胞/cu.mm
28	0	178±64
	10	1391±350
	1	765 ±209
	0.1	81 ±35
*32	10	1844 ±814
	1	547±232
	0	67 ±22

用150 mg/kg 5—FU处理5只一组的小鼠。一天以后，开始每天口服被试化合物，并持续10天。所示数据是5—FU处理后第6天的。

* 5—FU处理后第7天。

当这些化合物作上述用途时，可以将它们与一种或多种药剂学上可接受的载体合用，例如，溶剂，稀释剂及其类似物，可以以片剂，胶囊，可分散的粉剂，颗粒，或混悬剂（例如含有约0.05到5%的悬浮剂），糖浆（例如含有约10到50%的糖）和酏剂（例如含有约20到50%的乙醇及其类似物）的形式口服，或者以无菌的可注射溶液或混悬剂（含有约0.05到5%的悬浮剂在一等渗介质里）的形式不经肠道地使用。这样的药剂可以含有例如约0.05到90%的与载体结合的活性组份，更常见地是按重量计为5%到60%。

所使用的活性组份的有效剂量可以根据所使用的特定的化合物，用药的方式以及患者条件的严重程度而变化。然而，总的来说，

当本发明化合物每天服用的剂量为约15μg/kg到约100μg/kg动物体重时得到满意的结果，最好是以一天二到四次分剂量服用或者以持续释放的形式给药。对于大多数大哺乳动物每天的总剂量为约1到50μg，较好的为约1到20μg。适合于内服的剂量形式包括约5μg到25μg的活性化合物与一药剂学上可接受的固体或液体载体的紧密混合物。该剂量可进行调整以提供最佳的治疗反应。例如，可以每天若干次分剂量服用或可以按比例减小剂量按治疗情况的需要而定。

这些活性化合物可以口服以及静脉，肌内或皮下途径给药。固体载体包括淀粉，乳糖，磷酸二钙，微晶纤维素，蔗糖和高岭土，而液体载体包括无菌水，聚乙二醇，非离子表面活性剂和食用油比如玉米，花生及芝麻油，因为这些是适宜于活性组份的本性也是特定的给药形式所需要的。在制备药品时加入通常使用的助剂可能是有好处的，比如调味剂，着色剂，防腐剂和抗氧化剂，例如，维生素E，抗坏血酸，BHT和BHA。

从容易制备和服用的观点出发最好的药品为固态药品，尤其是片剂和填充固体或填充液体的胶囊。最好是口腔服用化合物。

这些活性化合物也可以从非肠道或腹膜内给药。这些活性化合物作为游离碱或药剂学上可接受的盐可用水适当地与一种表面活性剂比如羟丙基纤维素混合制备成溶液或混悬液。也可用甘油，液体聚乙二醇及其在油中的混合物制备成分散剂。在通常的贮存和使用条件下，这些制剂包含一种防止微生物生长的防腐剂。

适合于注射用的药剂形式包括无菌水溶液或分散剂及用于临时制备无菌可注射溶液或分散剂的无菌粉末。所有情况下，剂型必须是无菌的及必须能流动达到能够容易注射的程度。在制造和贮存条件下它必须是稳定的及必须防止微生物比如细菌和霉菌的污染作用。载体可以是一种溶剂或分散介质包含例如水，乙醇，多醇（例

如，甘油，丙二醇和液体聚乙二醇)，它们的合适的混合物及植物油。

缩写词

IL：白细胞介素

CSF：集落刺激因子

G(粒性白细胞)-，M（巨噬细胞)-，

及 GM(粒性白细胞-巨噬细胞)—CSF's。

Ala：丙氨酸

A_2pm：2,6-二氨基庚二酸

Lys：赖氨酸

Ser：丝氨酸

Thr：苏氨酸

BOC：叔丁氧基羰基

BOP：苯并三唑基氧三(二甲氨基) 六氟磷酸鏻

CBZ：碳苄氧基

TFA：三氟乙酸

MS：分子筛

TEA：三乙胺

DMAP：二甲氨吡啶

G(粒性白细胞)-，M(巨噬细胞)-，及

GM（粒性白细胞-巨噬细胞)-CSF's

本发明的化合物及其制剂可通过下列实施例作进一步理解，但并不由此构成一种限制。

在下列实施例中，除非另有说明，产物是在硅胶 60—(230—400 筛目）中用闪烁色谱法分离的。产品的纯度用在硅胶 GF (250mm）中 TLC 测定。用熔温仪测得熔点，该熔点未经校正（所有的温度用℃表示)。除非另有说明，用氘氯仿溶液(1%内标，Me_4Si；

偶合常数的单位为HZ）测得1H NMR(300MHZ)谱线。需要无水条件的反应是在氩气中，使用装在隔板密封的瓶中的溶剂进行的。有机溶液是在硫酸镁或硫酸钠上面干燥的，溶剂用一台旋转式汽化器在真空下除去的。

实施例1

N-(1-氧代庚基)-D-别-苏氨酸(2C-1)

30分钟期间滴加溶于THF(250ml)中的n-氯庚酰溶液(440ml，2.83mmol)到冷却的(－5到0℃)，剧烈搅拌的D-别-Thr(300mg，2.51mmol)和溶于THF(4.0ml)中的2N aq. NaOH(3.5ml，7.0meq)的混合物中。得到的混合物在同样温度下搅拌2小时并在室温下搅拌过夜。去除挥发物，残余物用水稀释并用浓HCl酸化。混合物用EtoAc萃取，合并的有机溶液用盐水洗涤，干燥，过滤及浓缩得到粗产物2C-1(420mg，含有10%过量的庚酰试剂)，该粗产物在放置时固化。NMR δ 1.28 (d，J＝6.5，3H)，4.20 (m，1 H)，4.61 (dd，J ＝ 3.4，6.6，1 H)，6.56 (br d，J ＝ 6.9，1 H)；$[\alpha]_D^{26}$－38±2 ($CHCl_3$)。

实施例2

N-(1- 氧代庚基)-D-苏氨酸(2C-2)

按照实施例1中所叙述的程序将D-Thr (2.50g，20.99 mmol)转化成2C-2：NMR δ 1.22 (d，J＝6.4，3H)，4.45 (m，1 H)，4.55 (dd，J＝1.9，8.3，1 H)，6.30-6.80 (br s，可变的，＞ 2 H)，6.88 (br d，J＝8.3，1 H)；MS (HR-EI) m/z 321.1939 (M calcd. for $C_{18}H_{27}NO_4$，321.1940)。

实施例3

N-(1-氧代庚基)-L-别-苏氨酸(2C-3)

按照实施例1中所叙述的程序将L-别-Thr(150mg，1.26mmol)转化成2C-3：NMR与2C-1的相同。

实施例 4

N(1-氧代庚基)-L-苏氨酸(2c-4)

按照实施例 1 中所叙述的程序将 L-Thr(300mg，2.51mmol)转化成 2c-4：NMR 与 2C-2 的相同。

实施例 5

N-(1-氧代庚基)-D-丝氨酸(2C-5)

按照实施例 1 中所叙述的程序将 D-Ser (6.00g，57.09mmol)转化成 2C-5。粗产物用色谱法纯化(2×21cm 柱，梯度 1%CH_3OH 和 0.5%HOAc 到 3%CH_3OH 和 2%HOAc 在 CH_2Cl_2 中)：NMR (CD_3OD) δ 0.90 (t，J＝6.8，3 H)，1.32 (m，6H)，1.63 (m，2 H)，2.27 (表观 t，J≃7.5，2 H)，3.81 和 3.89 (AB of ABX，J_{AB}＝11.2，J_{AX}＝4.1，J BX＝5.0，2 H)，4.49 (X of ABX，J 4.2，4.8，1 H)；MS (CI，NH_4) m/z 218 (M＋H)，235 (M＋NH_4)]；$[\alpha]_D^{26}$-8±1 (MeOH)。

实施例 6

N-[反式(4-戊基环己基) 羰基]-D-别-苏氨酸(2C-6)

在 0 ℃用草酰氯(760mg，5.9mmol)处理在干的甲苯(1ml) 中的反式-4-戊基环己基羧酸(198mg，1.0mmol)溶液，混合物在同样温度下搅拌 2 小时，在室温下搅拌 1 小时。过量试剂在真空下除去。按照实施例 1 中所叙述的程序，将溶在干的乙腈(2ml) 中的粗酸氯溶液加入在 THF (1.5ml) 中的 D-别-Thr (100mg，0.85mmol)，2N NaOH 水溶液(600μl，1.2 meq)和 TEA(85mg，0.85mmol) 的混合物中。粗产物 2C-6 用色谱法纯化(1.5×18 cm 柱，5%CH_3OH 和 0.4%HOAc 在 CH_2Cl_2 中)：NMRδ 0.88 (t，J≃7，3 H)，4.15 (m，1H)，4.54 (m，1H)，6.49 (d，1H)；MS (CI，CH_4) m/z 300 (M ＋ H)。

实施例 7

N-[(4-丁氧苯基)乙酰基]-D-别-苏氨酸(2C-7)

按照实施例6叙述的程序将4-丁氧苯乙酸(288mg, 1.38mmol)转化成其酸氯，加到D-别-Thr (150mg, 1.26mmol)中得到2C-9。粗产物用色谱法纯化(2.5×18cm柱，梯度4%CH_3OH和0.3%HOAc在CH_2Cl_2中)：NMR δ 0.96 (t, J=7.4, 3 H), 1.14 (d, J=5.8, 3 H), 1.47 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 3.53 (br s, 2H), 3.91 (t, J≃6.5, 2 H), 4.10 (br s, 1 H), 4.53 (br s, 1 H), 4.90 (br s, > 2 H), 6.76 (br d, J=6.0, 1H), 6.84 (d, J=8.4, 2H), 7.13 (d, J=8.4, 2H)；MS (HR-EI) m/z 309.1567 (Mcalcd. for $C_{16}H_{23}NO_5$, 309.1576)；$[\alpha]_D^{26}$-26 ±2 ($CHCl_3$)；m.p. 90—94℃。

实施例8

N-(1-氧代庚基)-D-别-苏氨酸苯甲酯(2e-1)

粗2C-1 (420mg, 1.82mmol)溶解在DMF(18ml)中并用固态$NaHCO_3$(321mg, 3.82mmol)处理，得到的混合物在70-75℃下搅拌1小时。将混合物冷却至40-50℃并用苄基溴(1.13ml, 9.31mmol)处理。在40℃下继续搅拌2小时及环境温度下搅拌18小时。挥发物被除去，残余物溶解于H_2O/EtOAc。将有机层分离出来，用盐水洗涤，干燥，过滤及蒸发。用色谱法纯化粗产物(2×24cm柱，3：1己烷/EtOAc)得到被鉴定为2e-1的白色固体(506 mg, 1.57 mmol)：NMRδ 0.88(表观t, J=6.8, 3H), 1.09 (d, J=6.4, 3H), 1.20—1.40 (m, 6H), 1.55—1.74 (m, 2H), 2.27 (表观t, J≃7.5, 2H), 3.20—3.80 (br s, 可变的, 1H), 4.21(dq, J=3.3, 6.4, 1H), 4.74 (dd, J=3.3, 6.8, 1H), 5.20和5.23 (AB, J=12.2, 2 H), 6.43 (br d, J=6.5, 1H), 7.36 (m, 5H)；MS (HR-EI) m/z 321.1939 (M calcd. for $C_{18}H_{27}NO_4$, 321.1940)；$[\alpha]_D^{26}$—29 ±2($CHCl_3$)；m.p. 70—73 ℃。

实施例 9

N-(1-氧代庚基)-D-苏氨酸苯甲酯(2e-2)

按照实施例 8 的方法使粗产 2C-2 苄化得到 2e-2。粗产固体用色谱法纯化(3.0×39 cm 柱，3∶1 己烷/EtOAc)：NMR δ 0.88 (表观 t，J≃6.8，3H)，1.20 (d，J＝6.4，3H)，1.23－1.38 (m，6H)，1.60－1.71 (m，2H)，及 1.55—1.95(重叠 br s，可变的，＞1H)，2.28 (表观 t，J≃7.6，2H)，4.37 (dq，J＝2.4，6.4，1H)，4.67 (dd，J＝2.4，8.9，1H)，5.19 及 5.22 (AB，J＝12.3，2 H)，6.21 (br d，J≃9，1H)，7.35 (m，5H)．MS (HR-EI) m/z 322.2011 (M＋H calcd. for $C_{18}H_{28}NO_4$，322.2019)；$[\alpha]_D^{26}$＋9±1($CHCl_3$)；m.p. 77－80℃。

实施例 10

N-(1-氧代庚基)-L-别-苏氨酸苯甲酯(2e-3)

按照实施例 8 的方法使粗产 2C-3 苄化得到 2e-3。粗产固体用色谱法纯化(2.5×28cm 柱，4∶1 己烷/EtOAc)：NMR 与 2e-1 的相同；MS (HR-EI) m/z 321.1935 (M calcd. for $C_{18}H_{27}NO_4$，321.1940)；$[\alpha]_D^{26}$＋ 25±2 ($CHCl_3$)；m.p. 70－73 ℃。

实施例 11

N-(1-氧代庚基)-L-苏氨酸苯甲酯(2e-4)

按照实施例 8 的方法使粗产 2C-4 苄化得到 2e-4。此固体用色谱法纯化(2.0×20 cm 柱，梯度 4∶1 to 3∶1 己烷/EtOAc)：NMR 与 2e-2 的相同；MS(HR-EI) 的 m/z 321.1947 (M calcd. for $C_{18}H_{27}NO_4$ 321.1940)；$[\alpha]_D^{26}$－9±2 ($CHCl_3$)；m.p. 78－80℃。

实施例 12

N-(1-氧代庚基)-D 丝氨酸苯甲酯(2e-5)

按照实施例 8 的方法使 2C-5 苄化得到 2e-5。NMR δ 0.88(表观 t，J≃6.8，3 H)，1.20－1.40 (m，6 H)，1.55－1.70 (m，2 H)，

2.25(表现 t，J≃7.7，2 H)，2.45 及 2.80 (br s，1H)，3.92 及 3.99 (AB of ABX，J_{AB}=11.2，J_{AX}=3.4，J_{BX}=4.0，1 H)，4.72 (ddd，表观五重峰，$J_{X\text{-}NH}$=7.3，$J_{AX}\simeq J_{BX}$3.7，1H)，5.21 (表观 s，小的 AB 边信号，2H)，6.46 (br d，J=7.1，1H)，7.36 (m，5 H)；MS (HR-EI) m/z 307.1792 (M calcd. for $C_{17}H_{25}NO_4$，307.1801)；$[\alpha]_D^{26}$-11 ±1 ($CHCl_3$)；m.p. 62－66 ℃。

实施例 13

N-[反式(4-戊基环己基) 羰基]-D-别苏氨酸苯甲酯(2e-6)

按照实施例 8 的方法使 2C-6 苄化，然后进行色谱纯化(2×18) cm 柱，0.5% CH_3OH in CH_2Cl_2)，得到2e-6. NMR δ 0.88(m,5H)，1.07(d,J=6.4，3H)，1.10－1.35 (m，8H)，1.35－1.55(m,2H)，1.64 (br s，1H)，1.64－1.97 (m，4H)，2.14 (m，1H)，3.67 (br s，1H)，4.20 (m，1H)，4.73 (dd，J=3.2 and 6.7，1H)，5.18 and 5.25 (AB，J AB=12.2，2H)，6.44 (d，J=6.6，1H)；MS (HR-EI) m/z 389.2566 (M calcd. for $C_{23}H_{35}NO_4$，389.2566)；$[\alpha]_D^{26}$－24 ±2(CH_3Cl_3)；m.p. 130－34℃.

实施例 14

N-[(4-丁氧苯基) 乙酰基]-D-别苏氨酸苯甲酯(2e-7)。

按照实施例 8 中的方法使 2C-7 苄化，然后进行色谱处理，(2×20) cm 柱，3∶1 己烷/EtOAc)，得到2e-7. NMR δ 1.00 (m，6H)，1.50(m，2H)，1.76 (m，2H)，3.38 (br s，1H)，3.56 (表观 s，水的 AB 边信号，2H)，3.95 (表观 t，J=6.5，2H)，4.15 (m，1H)，4.72 (dd J=7.0 and 3.4，1H)，5.13 and 5.19 (AB，J=12.2，2H)，6.38 (br d，J=6.8，1H)，6.87 (d，J=8.7，2H)，7.15 (d，J=8.6，2H)；MS (CI,CH_4)m/z 400 (M+H)；$[\alpha]_D^{26}$－18±2 ($CHCl_3$)；m.p. 80－83℃.

实施例 15

(R)-3-(羟基-N-(1-氧代庚基)-D-正缬氨酸苯甲酯(2e-8)

按照实施例 8 的方法使从实施例 51 得到的 2C-8 苄化，得到 2e-8。

实施例 16

(S)-3-(羟基-N-(1-氧代庚基)-D-正缬氨酸苯甲酯(2e-9)

按照实施例 8 的方法使从实施例 52 得到的 2C-9 苄化，得到 2e-9。

实施例 17

N-[N^2-[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基]-N^6-[(苯基甲氧基) 羰基]-(R)-6-[(苯基甲氧基) 羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸苯甲酯(40b)

N-[N^2-[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基]-N^6[(苯基甲氧基)-羰基]-(R)-6-[(甲氧基)-羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸 4-硝基苯甲酯(40a Kolodziejczyk, et. al., Int. J. Pept. Prot. Res., 1992, 39, 382; 683 mg, 1.06 mmol), 4 分子筛(2.15 g, 碾碎的), THF(10.5 ml), 及苄醇(11.0ml, 105.6mmol) 的混合物搅拌 30 分钟，然后用异丙氧化钛(IV)(82 μl,0.27meq)处理。得到的混合物在 85—90 ℃下加热 24 小时。固体物经硅藻土过滤并去除溶剂。过量的苄醇通过在一台 kugelrohr 仪 (大约 1000μ 压力，50-75 ℃) 上蒸馏除去。对粗产橙油进行色谱分离(2.5×31 cm 柱，梯度 gradient of 4∶1—2∶1 己烷/EtOAc) 得到 40b (633 mg, 88% 产率):NMR δ 1.39 (d, J=7.2, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40—1.67 (m, 4H), 1.84 (br s,2H), 4.07 (br s,1H), 4.40 (m, 1H), 4.58 (表观五重峰, 1H), 5.0 (br d,1H), 5.07—5.25 (m, 6H), 5.43 (br d,J=7.9, 1H), 6.68 (br d, 1H), 7.33 (m); MS (HR—FAB) m/z 676.3232 (M+H, calcd. for $C_{37}H_{46}N_3O_9$, 676.3234).

实施例 18

N-[N^6-[（苯基甲氧基）羰基]-(R)-6-[（苯基甲氧基)-羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸苯甲酯(3b)

溶在TFA(870 μl)中的40b溶液(251mg，0.37mmol)在0℃搅拌30分钟。去除TFA并将该油溶解于EtOAc，用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。干燥并去除溶剂后得到3b(225mg，略微过量)，它不需进一步处理即能用于后续反应：NMR δ 1.39 (d，3H) and 1.20—1.70 (重叠 m，4H)，1.82 (br s，2H)，3.23 (br s，可变的，2H)，3.33 (br s，1H)，4.39 (m，1H)，4.47 (表观五重峰，1H)，5.03—5.13 (m. 6H)，5.27 (br d，1H)，7.35 (m，15H)，7.95 (br d，1H)；MS (FAB) m/z 576 (M+H)，598 (M+Na).

实施例19

R-(R*，R*)]-N-[N^2-[[3-氧代-2-[(1-氧代庚基）氨基]-1-甲基-3-(苯基甲氧基)-丙氧基]羰基]-N^6-[（苯基甲氧基）羰基]-(R)-6-[（苯基甲氧基）羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸苯甲酯(1a-1)。

在THF(可靠/封闭的溶剂在3—MS，1.45ml上面重新干燥)中的2e-1溶液(173.6mg，0.54mmol)在0℃15分钟期间加到过量冷光气(1.92M溶液在甲苯里；1.40ml，2.63mmol)中，另一方法和TEA(80μl，0.58mmol)混和。得到的乳状混合物在同样温度下再搅拌15分钟，在室温下搅拌5小时。混合物加氩气赶掉空气30分钟并在抽气泵的压力下搅拌30分钟。残余物用在CH_3CN(同THF一样再干燥过的，2.9ml)中的3b熔液，随后用TEA(81μl，0.58mol)处理，两者均为一下子加入。白色浆液在环境温度下搅拌过夜。混合物溶解于EtOAc/H_2O并分层。水相用EtOAC萃取二次，合并的有机相用盐水洗涤，干燥，过滤及蒸发。产物用色谱法纯化(3×30cm柱，梯度2：1—1：2己烷/EtOAc)得到白色蜡状物被鉴定为1a-1：NMR δ 0.86 (m，3H)，1.11 (d，J=6.4，3H)，1.20-1.40 (m，8H)，1.42 (d，J=7.3，3H)，1.50-1.75 (m，4H，与重叠

的 H_2O 信号，1.75-2.05 (br d，2H)，2.20 (m，2H)，4.15 (br s，1H)，4.47 (br s，1H)，4.62 (表观五重峰，1H)，4.87 (表观 br d，J ～6，1H)，5.00-5.20 (m，9H)，5.23 (m，1H)，5.37 (br d，1H)，6.40 (br d，1H)，7.33 (m，20H)，7.77 (br d，1H)；MS (HR-FAB) m/z 923.4420 (M ＋H，calcd. for $C_{51}H_{63}N_4O_{12}$，923.4442)。

实施例 20

[S-(R*，S*)]-N-[N^2-[[3-氧代-2-[(1-氧代庚基) 氨基]-1-甲基-3-(苯甲氧基)-丙氧基]羰基]-N^6-[(苯甲氧基) 羰基]-(R)-6-[(苯甲氧基) 羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸苯甲酯(1a-2)

按照实施例 19 的程序，将化合物2e-2(20mg，0.062mmol)与3b(0.043mmol)偶合。纯化粗产物(1.5×21 cm 柱，2 ：1 己烷/EtOAc) 得到白色蜡状物被鉴定为1a-2：NMR δ 0.87 (m，3H)，1.25 及 1.23-1.38 (重叠 d，J＝6.2，3H and m，8H)，1.40 (d，J＝7.2 3H)，1.55-1.75 (m，4H，和重叠的水信号一起)，1.75-1.90 (m，2H)，2.29 (m，2H)，4.08 (br s，1H)，4.83 (br s，1H)，4.58 (表观五重峰，1H)，4.83 (br d，1H)，5.05-5.30 (m，9H)，5.35 (br s，1H)，5.68 (br s，1H)，6.30 (br s，1H)，6.62 (br s，1H) 7.33 (m，20H)；MS (HR-FAB) m/z 923.4455 (M ＋H，calcd. for $C_{51}H_{63}N_4O_{12}$，923.4442)。

实施例 21

[S-(R*，R*)]-N-[N^2-[[3-氧代-2-[(1-氧代庚基) 氨基]-1-甲基-3-(苯甲氧基)-丙氧基]羰基]-N^6-[苯-甲氧基) 羰基]-(R)-6-[(苯甲氧基) 羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸苯甲酯(1a-3)。

按照实施例 19 的程序，将化合物2e-3(27.4mg，0.085 mmol)与 3b(0.06mmol)偶合。纯化粗产物(1.5×16cm 柱，2：1 己烷/EtOAC) 得到白色蜡状物被鉴定为1a-3：NMR δ 0.86(m，3H)，

1.20—1.35 (m, 1H), 1.39 and 1.35—1.57 (重叠 d, J=7.1, 3H, and m, 4H), 1.75—1.95 (br s, 2H), 2.10—2.30 (m, 2H), 4.08 (br m, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.57(表观五重峰, J=7.3, 1H), 4.70—5.30 多重谱线, 10H), 5.93 (br d, 1H), 6.50 (br d, 1H), 6.63 (br d, J=7.1H), 7.05 (m, 1H),7.34 (m, 20H); MS (HR-FAB) m/z 945.4281 (M + Na, calcd. for $C_{51}H_{62}N_4O_{12}Na$, 945.4262)。

实施例 22

[R-(R*, S*)]-N-[N^2-[[3-氧代-2-[(1-氧代庚基) 氨基]-1-甲基-3-(苯甲氧基)-丙氧基]羰基]-N^6-[(苯甲氧基) 羰基]-(R)-6-[(苯甲氧基) 羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸苯甲酯(1a-4)

按照实施例 19 的程序将化合物2e-4(27.6mg, 0.085mmol) 与3b(0.06mmol)偶合。纯化粗产物(1.5×16cm 柱, gradient 2∶1—1∶1 己烷/EtOAc) 产生一白色蜡状物经鉴定为1a—4: NMR δ 0.86 (m, 3 H), 1.25 and 1.25—1.40 (overlapping d, J = 6.5, 3 and m, 11H), 1.42 (d, J = 7.0, 3 H), 1.53—1.73 (m, 4 H, with overlapping H_2O signal), 1.73—1.95 (br s, 2 H), 2.27 (appaent t, J ~ 7.5, 2 H), 4.12 (br s, 1 H), 4.38 (br s, fine structure, 1 H), 4.58 (br s, 1 H), 4.81 (br d, 1 H), 5.03—5.23 (m, 8 H), 5.23—5.48 (m, 3 H), 6.41 (br d, 1 H), 6.71 (br d, 1 H), 7.33 (m, 20 H); MS (HR—FAB) m/z 945.4271 (M + Na, calcd. for $C_{51}H_{62}N_4O_{12}Na$, 945.4262)。

实施例 23

(R)-N-N^2[[3-氧代-2-[(1-氧代庚基)氨基]-3-(苯甲氧基)丙氧基]羰基]-N^6-[(苯甲氧基)羰基]-(R)-6-[(苯甲氧基)羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸苯甲酯(1a—5)

按照实施例 19 的程序, 将化合物 2e-5(99mg,0.32mmol) 与

3b，(0.21mmol)偶合。纯化粗产物(2×21cm 柱，梯度 2∶1-1∶1 甲苯/ 乙醚) 得到白色蜡状物经鉴定为1a-5。NMR δ 0.88(m, 3H), 1.20－1.38 (m, 8H), 1.39 (d, J＝7.2, 3H), 1.50－1.66 (m, 4H), 1.85 (br s, 2H), 2.21(表现 t, J≃7.6, 2H), 4.09 (br s, 1H), 4.23－4.51 (m, 3H), 4.58 (表现五重峰, J＝7.3, 1H), 4.90 (br s, 1H), 5.05－5.25 (m, 9H), 5.55 (br t, 1H), 6.55 (br d, 1H), 6.90 (br d, 1H), 7.33 (m, 20H); MS (HR-FAB) m/z 909.4270 (m +H, calcd. for $C_{50}H_{61}N_4O_{12}$, 909.4285)。

实施例 24

[R-(R*,R*)]-N-[N²-[[1-甲基-3-氧代-2-[[(4-苯基环己烷)羰基]氨基]-3-(苯甲氧基) 丙氧基]羰基]-N⁶-[(苯甲氧基) 羰基]-(R)-6-[(苯甲氧基) 羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸苯甲酯(1a-5)

按照实施例 19 的程序，将化合物2e-6(33mg, 0.085mmol) 与 3b 偶合。纯化粗产物(1.5×17cm 柱,2∶1 己烷/EtOAc) 得到白色蜡状物经鉴定为1a-6:NMR δ 0.87 (m, 5H), 1.10 (d, J＝6.6, 3H), 1.10－1.43 (m, 15H), 1.43 (d, J＝7.3, 3H), 1.70－2.20 (m, 7H), 4.15 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.89 (br d, J＝8.3, 1H), 5.03－5.30 (m, 9H), 5.37 (br d, 1H), 6.43 (br d, 1H), 7.33 (m, 20H), 7.34 (br d, 1H); MS (HR-FAB) m/z 1013.4903 (M + Na, calcd. for $C_{56}H_{70}N_4O_{12}Na$,1013.4888)。

实施例 25

[R-(R*,R*)]-N-[N²-[[2-[[(4-丁苯基) 乙酰基]-氨基]-1-甲基-3-氧代-3-(苯甲氧基) 丙氧基]羰基]-N⁶-[(苯甲氧基) 羰基]-(R)-6-[(苯甲氧基) 羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸苯甲酯(1a-7)

按照实施例 19 的程序，将化合物 2e-7(34mg, 0.085mmol) 与 3b(0.06mmol)偶合。纯化粗产物(1.5×14cm 柱，2∶1 己烷/EtOAc)得到白色蜡状物经鉴定为1a-7:NMR δ 0.97 (m, 6H),

1.10－1.60（m，重叠 d，J＝7.3，9H），1.65－2.03（m，4H），3.45（m，2H），3.92(表现 t，J＝6.5，2H），4.15（m，1H），4.38（m，1 h），4.62（表观五重峰 J＝7.3，1H），4.86（br d，J＝8.0，1H），5.05－5.25（m，9H），5.42（br d，J＝7.5，1H），6.33（br d，1H），6.84（d，J＝8.5，2H），7.13（d，J＝8.5，2H），7.33（m，20H），7.89（br d，1H）；MS（HR-FAB）m/z 1023.4368（M＋Na，calcd. for $C_{56}H_{64}N$ -$4O_{12}Na$，1023.4368）。

实施例 26

[R-(R*,R*)]-N-[N^2-[[1-2 基-3-氧代-2-[(1-氧代庚基）氨基]-3-(苯甲氧基）丙氧基]羰基]-N^6-[（苯甲氧基）羰基]-(R)-6-[（苯甲氧基）羰基-L-赖氨酰]-D-丙氨酸苯甲酯(1a-8)

按照实施例 19 的程序，将化合物 2e-8(99mg，0.32mmol)与 3b (0.21mmol）偶合。

实施例 27

[S-(R*,S*）]-N-[N^2-[[1-乙基-3-氧代-2-[(1-氧代庚基）氨基]-3-(苯甲氧基）丙氧基]羰基]-N^6-[（苯甲氧基）羰基]-(R)-6-[（苯甲氧基）羰基]-L-赖氨酰]丙氨酸苯甲酯(1a-9)。

按照实施例 19 的程序，将化合物 2e-9(99mg，0.32mmol)与 3b (0.21mmol)偶合。

实施例 28

[R-(R*,R*）]-N-[(R)-6-羧基-N^2-[[2-羧基-1-甲基-2-[(1-氧代庚基）氨基]乙氧基]羧基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸(1a-11)

用 Parr 仪初始压力为 70psi 时对 EtOAc/EtOH(5ml:15ml)中的 1a-1 溶液(140mg，0.15mmol）在 $Pd(OH)_2$(Pearlman's 催化剂，20%on c，100mg)上氢化。5.5 小时后，过滤并蒸发得到无色玻璃。后者用乙醚研制，敲碎烧瓶壁得到白色结晶粉末。用注射器除去乙

醚溶液并再用二份乙醚洗涤固体，干燥并经鉴定为1a-11：NMR (CD_3OD) δ0.89 (m, 3H), 1.22 (d, J=6.5, 3H), 1.24－1.39 (m, 6H), 1.42 (d, J=7.3, 3H), 1.45-1.99 (m, 8H), 2.26 (t, J≃7.5, 2H), 3.62 (m,1H), 4.06 (m,1H), 4.41 (m, 1H), 4.89 (br s for OH, NH; 一个隐含的 CH 信号), 5.14 (m, 1H); MS (HR-FAB) m/z 519.2671 (M + calcd. for $C_{22}H_{39}N_4O_{10}$, 519.2666)。

实施例 29

[S-(R*,S*)]-N-[(R)-6-羧基-N^2-[[2-羧基-1-甲基-2-[(1-氧代庚基)氨基]乙氧基]羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸(1a-12)

按照实施例 28 的方法氢解化合物 1a-2(37.0mg, 0.04mmol)产生 1a-12:

NMR(CD_3OD) δ0.90 (m, 3H), 1.26 (d, J=6.3, 3H), 1.2－1.38 (m, 6H), 1.40 (d, J=7.2, 3H), 1.44－1.73 (m, 5 h), 1.73－2.05 (m, 3H), 2.33 (表现 t, J≃7.3, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.16 (br s 1H), 4.38 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 5.31 (m, 1H); MS (HR-FAB) m/z 519.2671 (M +H calcd. for $C_{22}H_{39}N_4O_{10}$, 519.2666)。

实施例 30

[S-(R*,R*)]-N-[(R)-6-羧基-N^2-[[2-羧基-1-甲基-2-[(1-氧代庚基)氨基]乙氧基] 羧基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸(1a-13)

按照实施例 28 的方法氢解化合物 1a-3(22.0mg, 0.024mmol)产生 1a-13:

NMR(CD_3OD) δ 0.91 (m, 3H), 1.19－1.45 [重叠 d (J=6.5, qt 1.25 d), m, and d (J=7.3, at 1.39 d), 12H), 1.47－

1.72 (m, 5H), 1.72－2.10 (m, 3H), 2.29(表现 t, J＝7.5, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.17 (m, 1H); MS (HR-FAB) m/z 519.2651 (M ＋H calcd. for $C_{22}H_{39}N_4O_{10}$, 519.2666)。

实施例 31

[R-(R*,S*)]-N-[(R)-6-羧基-N^2-[[2-羧基-1-甲基-2-[(1-氧代庚基) 氨基]乙氧基]羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸(1a-14)

按照实施例 28 的方法氢解化合物 1a-4 (36.6mg, 0.04mmol) 产生 1a-14:

NMR (CD_3OD) δ 0.90 (m, 3H), 1.22－1.36 [重叠的 d (J＝6.2, at 1.24 d) and m, 12H)], 1.36－2.02 (m, 8H), 2.32 (m, 2 h), 3.60-3.80 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 5.30 (br s, 1H); MS (HR-FAB) m/z 519.2667 (M ＋H calcd. for $C_{22}H_{39}N_4O_{10}$,519.2666)。

实施例 32

(R)-N-[(R)-6-羧基-N^2-[[2-羧基-2-[(1-氧代庚基) 氨基]乙氧基]羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸(1a-15)

按照实施例 28 的方法氢解化合物 1a-5(247mg, 0.27mmol) 产生 1a-15:

NMR (CD_3OD) δ 0.90 (m, 3H), 1.16－1.46 [重叠的 d (J＝7.0, at 1.40 d) and m, 9H), 1.46－2.05 (m, 8H), 2.25 (m, 2H), 3.69 (br s, 1H), 4.11 (br s, 1H), 4.36 (m, 3 H), 4.63 (br s, 1H); MS (HR-FAB) m/z 505.2505 (M ＋H calcd. for $C_{21}H_{37}N_4O_{10}$, 505.2509。

实施例 33

[(R)-6-羧基-N^2-[[2-羧基-1-甲基-2-[[(4-戊基环己烷)羰基]氨基]乙氧基]羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸(1a-16)。

按照实施例28的方法氢解化合物1a-6 (17mg,0.017mmol)产生1a-16:

NMR (CD_3OD) δ 0.90 (m,5H),1.10-1.75 (m,19H),重叠 1.23 (d,J=6.6)and 1.45 (d,J=7.4)],1.75-2.05 (m,8H),2.24 (m,1H),3.60 (m,1H),4.07 (m,1H),4.44 (m,1H),在OH信号下)5.14 (m,1H);MS (HR-FAB)m/z 609.3099 (M +Na,calcd.for $C_{27H46}N_4O_{10}Na$,609.3112)。

实施例34

N-[N^2-[[2-[[(4-丁氧苯基)乙酰基]氨基]-2-羧基-1-甲基乙氧基]羰基]-(R)-6-羧基-L-赖氨酰]-D-丙氨酸(1a-17)。

按照实施例28的方法氢解化合物1a-7(33mg,0.034mmol)产生1a-17:

NMR (CD_3OD) δ 0.99 (m,3H),1.10-2.05 (m,16H),3.55 (m,2H),3.65 (m,1H),3.96 (m,2H),4.07 (m,1H),4.38 (m,1H),4.90 (m,1H,d OH信号下),5.18 (m,1H),6.85 (m,J=8.6,2H),67.22 (m,J=8.6,2H);MS (HR-FAB)m/z 597.2757 (M +H,calcd.for $C_{27H41}N_4O_{11}$,597.2772)。

实施例35

[R-(R*,R*)]-N-[(R)-6-羧基-N^2-[[1-[羧基[(1-氧代庚基)氨基]甲基]丙氧基]羰基]-L-赖氨酰]-D-丙氨酸(1a-18)

按照实施例28的方法氢解化合物1a-8(247mg,0.27mmol)产生1a-18。

实施例36

[S-(R*,S*)]-N-[(R)-6-羧基-N^2-[[1-[羧基[(1-氧代庚基)氨基]

甲基］丙氧基］羰基］-L-赖氨酰］-D-丙氨酸(1a-19)

按照实施例 28 的方法氢解化合物 1a-9(247mg,0.27mmol),产生 1a-19。

实施例 37

N-(1-氧代庚基)-L-丝氨酸甲酯(2j)

按照实施例 1 中所叙述的程序将 L-丝氨酸甲酯盐酸盐转化成 2j:

NMR δ 0.89 (t,J=6.9,3H),1.30 (m,6H),1.65 (m,2H),2.28(表现 t,J 7.5,2H),3.80 (s,3H),3.96 (m,2H),4.69 (m,1H),6.80 (br,s 1H);MS (HR-E1)m/z 231.1465 (M .calcd. for $C_{11H21}NO_4$,231.1459); [α] $^{26}_{D}$+22 ± 1 ($CHCl_3$)。

实施例 38

(S)-2,2-二甲基-3-(1-氧代庚基)-4-噁唑烷羧酸甲酯(8a)

化合物 2j(320mg,1.38mmol)和 p-TSA(40mg)溶解在于丙酮(2ml)和 2,2-二甲氧基丙烷(2ml)中。得到的溶液进行回流加热过夜。加入固体 K_2CO_3 并在真空下去除挥发物得到残余物。残余物的闪烁色谱分离得到 8a 为油状物(2×21cm column,6×1 己烷/EtOAc):

NMR δ 0.88 (m,3H),1.29 (m,6H),1.57 (s,3H),1.62 (m,2H),1.70 (s,3H),2.15 (m,2H),3.81 (s,3H),4.20 (m,2H),4.46 (m,1H); [α] $^{26}_{D}$=-47 ±1 ($CHCl_3$)。

实施例 39

(R)-2,2-二甲基-3-(1-氧代庚基)-4-噁唑烷甲醇

在 干 乙 醚 (1ml) 中 的 8a 溶 液 (296mg, 1.09mmol) 在氩气中用

硼氢化锂（在THF中的/2M溶液，0.55ml，1.09meq）处理。混合物回流搅拌3小时及室温下搅拌18小时。得到的混合物用乙醚稀释及用甲醇使其骤冷。去除挥发物并斜残余物溶于EtOAc/H_2O。综合处理得到粗醇，用色谱法纯化（2：1 己烷/EtOAc）：

NMR δ 0.88 (m, 3H), 1.30 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.30－4.40 (complex m, 6H); MS (HR-E1) m/z 243.1837 (M calcd. for $C_{13}H_{25}NO_3$ 243.1840); $[\alpha]_D^{26}$ =-5±1 ($CHCl_3$)。

实施例40

(S)-2,2-二甲基-3-(1-氧代庚基)-4-噁唑烷碳草醛（9a）

将在CH_2Cl_2(2.75ml)中的草酰氯溶液(105μl，1.23mmol)冷却至－60 ℃。在5分钟期间加入溶在CH_2Cl_2(0.55ml)中的DMSO(192 μL)溶液，得到的乳状混合物在－60℃下搅拌15分钟。取自实施例39的溶在CH_2Cl_2(0.55ml)中的醇(133mg，0.55mmol)在5分钟期间加入混合物中。使保温浴升温至－20℃(20分钟)在－20℃下搅拌该澄清溶液20分钟。加入三乙胺(0.77ml)和水(3.4ml)并在环境温度下搅拌混合物5分钟。用CH_2Cl_2处理得到粗油，用色谱法纯化(1.5×20cm，3：1 在一起）得到9a：

NMR δ 0.85 (m, 3H), 1.30 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.60－1.70 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 2.00－2.40 (m, 2H), 4.00－4.30 (m, 3H), 9.65 (d, J≃1, 1H)。

实施例41

(4S)-α-乙基-2,2-二甲基-3-(1-氧代庚基)-4-噁唑烷甲醇(10a)。

将在乙醚(1ml)中的9a溶液(108mg，0.44mmol)滴加入EtMgBr(3M在乙醚中，0.36ml)冷(5℃)溶液中。将冷浴除去，将碘晶粒加入混合物中并在室温下持续搅拌1.5小时。得到的混合物

用 EtOAc 稀释及用 NH_4Cl 饱和水溶液洗涤。对水相进行再萃取，合并的有机溶液干燥和蒸发生成粗10a：

NMR δ 0.88 (m, 3H), 1.05 (m, 3H), 1.30 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.50—1.75 (m, 5H), 2.10—2.60 (m, 2H), 3.50—4.50 (m, 4H); MS (EI) m/z 271 (M)。

实施例 42

R-(R*, S*) 和 S-(R*,R*)-N-[2-羧基-1-(羟基-甲基) 丁基庚酰胺

粗10a (107mg, 0.39mmol) 溶解在含水≃1%) 冷 TFA 中并在 0 ℃下搅拌溶液 45 分钟。除去挥发物并将残余物溶于 EtOAc，用饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤。干燥和去除溶剂后，有和色谱法(1.5×18 cm, 2%MeOH in Ch_2Cl_2) 分离11a (2：1 非对映体的混合物)：

NMR 0.85-1.05 (m, 6H), 1.30 (m, 6H), 2.23 (m, 6H), 2.23 (m, 2H), 3.65—4.05 (m, 4H), 6.20 and 6.40 (two broad d, 2 ：1 ratio, respectively, 1H); MS (HR-EI) m/z 231.1887 (M calcd. for $C_{12}H_{25}NO_3$, 231.1940)

实施例 43

[S-(R*,R*)]-N-[1-[[[(1,1-二甲乙基) 二苯基甲硅烷基]-氧代]甲基]-2-羟丁基]庚酰胺(10c)

溶在 CH_2Cl_2(1.5ml) 中的11a (1.0mmol)，叔丁基二苯基甲硅烷基氯(1.2mmol)，TEA(1.2mmol) 和 DMAP(0.04mmol)的混合物在室温下搅拌 20 小时，按照 S.K. Chaudhary and O. Hernandez (Tetrahedron Lett.，1979，99)方法。得到的混合物在 CH_2Cl_2 和 H_2O 分熔。将各层分开，有机相用饱和 NH_4Cl 溶液洗涤并干燥。去除溶剂得到混合物，用色谱法纯化。极性较小的产物经鉴定为10c。

实施例 44

[R-(R*,S*)]-N-[1-[[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲硅烷基]甲基]-2-羟丁基]庚酰胺(10d)

从实施例 43 中离析出的极性较大的异构体经鉴定为10d。

实施例 45

〔S-(R*,R*)〕-N-〔1-〔〔〔(1,1-二甲基乙基)二苯基甲硅烷基〕-氧代〕甲基〕-2-(苯基甲氧基)丁基〕庚酰胺(12c)

用n －$Bu_4N^+I^-$(37mg,0.1mmol)处理在 DMF(0.60mL)和 BnBr(0.96mL,8mmol)中的10c (1mmol)溶液。在 1 小时期间分批将分散剂 NaH(60% 在油中,1.3meq)加到溶液中。在室温下将混合物通宵搅拌。经醚处理后得到粗油,用色谱法纯化。主要产物经鉴定为12c 。

实施例 46

〔R-(R*,S*)〕-N-〔1-〔〔〔(1,1-二甲基乙基)二苯基甲硅烷基〕-氧代〕甲基〕-2-(苯基甲氧基)丁基〕庚酰胺(12d)

用实施例 45 的程序,从10d 制备化合物12d 。

实施例 47

〔S-(R*,R*)〕-N-〔1-(羟甲基)-2-(苯基甲氧基)-丁基〕庚酰胺(13c)

将化合物12c (1mmol)溶解在 THF(1.1mL)中并用n -$Bu_4N^+F^-$溶液(1N 在 THF 中,3.0mL);(参照 E.J.Corey and A.Venkateswarlu,J.Amer.Chem.Soc.,1972,94,6190)。在室温下四十分钟以后,用冰骤止反应,混合物分配在乙醚和水中。用乙醚对水层再萃取,用盐水洗涤合并的有机层,干燥并去除溶剂得到13c 用色谱法纯化。

实施例 48

〔R-(R*,S*)〕-N-〔1-(羟甲基)-2-(苯基甲氧基)-丁基〕庚酰胺(13d)

按照实施例 47 的程序从12d 制备化合物13d 。

实施例 49

N-(1-氧代庚基)-3-(苯基甲氧基)-对 D-正缬氨酸(14c)

按照(Corey and Schmidt, Terahedron Lett., 1979, 399)的方法，用重铬酸吡啶鎓处理在 DMF(4mL)中的13c 醇(1mmol)。18 小时后，将混合物倒在冰上。用乙醚处理得到14c ，用色谱法纯化。

实施例 50

N-(1-氧代庚基)-3-(苯甲氧基)-叠-D-正缬氨酸(14d)

按照实施例 49 的程序从13d 制备化合物14d 。

实施例 51

3-羟基-N-(1-氧代庚基)-对-D-正缬氨酸(2c-8)

按照实施例 28 的程序使在 EtOAc/EtoH 中的14c 溶液氢化。粗产物经鉴定为2c-8 并用于实施例 15。

实施例 52

3-羟基-N-(1-氧代庚基)-叠-D-正缬氨酸(2c-9)

按照实施例 51 的程序从14d 制备化合物2c-9。粗产物用于实施例 16。

实施例 53

N^2(1-氧代庚基)-D-天冬酰胺(22a)

按照实施例 1 的程序将 D-天冬酰胺21a (4.5g, 29.9mmol)转化成22a 。水和 THF 的混和物用作溶剂并用三乙胺和 0.5N$NaHCO_3$ 的混合物取代 2NNaOH 水溶液。粗固体从甲醇-乙醚中重结晶纯化。NMR(CD_3OD)δ 0.90(t, 3H), 1.61(m, 2H), 2.23(t, 2H), 2.75(m, 2H), 4.71(dd, 1H); MS(LR-CI)m/z 245 (M+H)calcd for $C_{11}H_{21}N_2O_4$ 245。

实施例 54

3-氨基-N-(1-氧代庚基)-D-丙氨酸(2g-1)

将化合物22a (2.21g, 9.0mmol)加到溶在 51mLN, N-二甲基甲

酰胺和 41mL 水中的双三氟乙酸基碘苯(5.83g,13.57mmol)溶液中。混合物搅拌 15 分钟并用吡啶处理(1.46mL,18.09mmol)。得到的溶液在室温下搅拌 18 小时。去除挥发物并用 90mL 水稀释残余物。用 3 ×50mL 乙醚洗涤混合物。分离水层并蒸发。用乙醚研制获得的液体得到白色固体经鉴定为2g－1：NMR(CD_3OH)δ0.61(t,3H),1.35(m,2H),2.05(t,2H),3.0—3.2(m,2H),4.40(m,1H)；MS(HR—FAB)m/z 217.1555(M＋H,calcd for $C_{10}H_{21}N_2O_3$,217.1552)

实施例 55

3-氨基-N-(1-氧代庚基)-D-丙氨酸苯甲酯单盐酸盐(2h-1)

将乙酰氯(3.05mL,42.87mL)在 10 分钟期间滴加入冰冷的苯乙醇(10mL,96.63mmol)溶液中。得到的溶液再搅拌 30 分钟。然后移去冰浴并加入化合物2g-1(1.32g,6.12mmol)。在室温下将溶液通宵搅拌并通过 Kugelrohr 蒸馏除去挥发物。用乙醚研制残余物，然后以从乙醇中重结晶得到白色固体经鉴定为2 h－1：NMR($CDCl)_3$ δ0.75(t,3H),1.45(m,2H),2.20(t,2H),3.40(m,2H),4.80(br s,1H),5.10(s,2H),7.62(br s, 1H)；MS(HR-FAB) m/z 307.2017(M＋H,calcd for $C_{17}H_{27}N_2O_3$ 307.2022)。

实施例 56

〔S-(R*,R*)〕-N-〔2-羟基-1-(羟甲基)丙基〕庚酰胺(11c)

在室温下向溶在乙醚中的2e-2 (1.0g,3.11mmol)溶液在加热情况下滴加溶在四氢呋喃中的硼氢化锂溶液(1.60ml,3.2mmol)。反应混合物回流 3 小时，用乙醚稀释并用甲醇慢慢稀释直到不发出嘶嘶声。去除挥发物，得到的残余物分溶在水和乙酸乙酯中。分离有机层，用盐水洗涤，干燥并过滤。蒸发滤液得到残余油，用 3∶1 乙酸乙酯-己烷洗脱色谱法纯化得到 560mg 期望的油状产物。NMR δ 1.20(d,3H),1.65(m,2H),2.26(t,2H),4.19(q,1H),6.23(br d,

1H),MS(CI)m/z 218(M+H calc'd for $C_{11}H_{24}NO_3$ 218)。

实施例 57

〔S-(R*,R*)〕-N-〔1-〔〔〔(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基〕-氧代〕甲基〕-2-羟丙基〕庚酰胺(10c)

在室温下氩氛围中,搅拌溶在 13mL 二氯甲烷中的11c (1.945g),叔丁基二甲基甲硅烷基氯(1.4165),三乙胺(951mg,1.31mL)和 4-二甲基氨基吡啶(42.76mg)的混合物 18 小时。反应混合物用二氯甲烷和加入的水稀释。分离有机层,用水洗涤,干燥并蒸发得到 3.25g 残余油,用色谱法纯化用 1 :5 的乙酸乙酯/ 己烷洗脱,得到 2.30g 期望的油状产物。NMR δ 0.08(d,6H),0.89(t,3H),0.90(s,9H),1.16(d,3H),1.65(m,2H),2.24(t,2H),3.47(s,1H),3.84(m,1H),3.85(s,2H),4.28(q,1H),6.13(brd ,1H);MS(FAB)m/z=332(M+H calc'd for $C_{17}H_{38}NO_3Si$ 332)。

实施例 58

(S)-N-〔1-〔〔〔(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷〕-氧代〕甲基〕-2-氧代丙基〕庚酰胺(27c)

在 20mLN,N-二甲基甲酰胺中的10c (2.30g,6.94mmol)和重铬酸吡啶镒(10.62g,28.2mmol)的混合物在氩气中搅拌 18 小时。用 100mL 水稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。分离有机层,用水和盐水洗涤,干燥及蒸发得到 1.87g 残余棕色液体。用 1 :6 的乙酸乙酯/ 己烷的色谱法纯化得到 997mg 期望的油状产物。NMR δ 0.83(s,9H),1.61(m,2H),2.22(t,2H),2.23(s,3H),3.82(dd,1H),4.09(dd,1H),4.57(m,1H),6.42(brd,1H); MS(FAB)m/z 330(M+H calc'd for $C_{17}H_{36}NO_3Si$ 330)。

实施例 59

〔R-(R*,S*)〕-N-〔1-〔〔〔(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基〕-氧代〕甲基〕-2-〔(苯甲基)氨基〕丙基〕庚酰胺(28c)

在5mL含有分子筛的醇中的27c(960mg,2.91mmol)混合物在室温下搅拌30分钟。当搅拌时加入氰氢硼氢化钠(365mg)并在氩气下搅拌反应混合物18小时。将反应混合物过滤及蒸发至残余物，将它分溶在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液中。分离有机层，用盐水洗涤，干燥及蒸发得到1.224g残余黄色液体。残余物用2：5的乙酸乙酯/己烷色谱法纯化得到561.2mg期望的油状产物28c。NMR δ 0.84(s,9H),1.09(d,3H),1.61(m,2H),2.20(t,2H),3.08(m,1H),6.22(brd,1H),7.32(m,5H):MS (HR—FAB)m/z 421.3245(M+H calc'd for $C_{24}H_{44}N_2O_2Si$ 421.3250)。

实施例60

〔R-(R*,R*)〕-N-〔1-〔〔〔(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基〕-氧代〕甲基〕-2-〔(苯甲基)氨基〕丙基〕-庚酰胺(28d)

进一步淋洗实施例59中的色谱柱得到239.4g期望油状产物28d。NMR δ 0.84(s,9H),1.18(d,3H),1.61(m,2H),2.18(t,2H),2.80(m,1H),6.47(brd,1H),7.31(m,5H);MS(HR-FAB)m/z 421.3253(M+H calc'd for $C_{24}H_{44}N_2O_2Si$ 421.3250)。

实施例61

〔R-(R*,S*)〕-N-〔2-氨基-1-〔〔〔(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基〕氧代〕甲基〕丙基〕-庚酰胺(25c)

在15mL甲基乙醇中的28c(208.6,0.50mmol)和104mg$Pd(OH)_2$的混合物在氢压下在Parr仪上摇动18小时。反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩滤液得到169mg期望油状产物25c。NMR δ 0.84(s,9H),1.05(d,3H),1.60(m,2H),2.10(t,2H),3.31(m,1H),6.47(br d,1H)。

实施例62

〔R-(R*,R*)〕-N-〔2-氨基-1-〔〔〔(1,1-二甲基乙基)二苯基甲硅烷基〕氧代〕甲基〕丙基〕-庚酰胺(25c)

按照用于制备25c 的程序，从28d 制备化合物25d 。

实施例 63

〔S-(R*,R*)〕-〔3 -〔〔(1,1-二甲基乙基)二苯基甲硅烷基〕氧代〕-1-甲基〕-2-〔(1-氧代庚基)氨基丙基〕苯甲酯氨基甲酸(26c)

向溶在 1mL 二氯甲烷中的25c 溶液(164mg,0.496mmol)在 0℃氩气下加入三乙胺(201mg,276.5μl,1.98mmol)然后再滴加氯甲酸苄酯(169mg,142μl,0.992mmol)。使反应混合物升温至室温然后搅拌 18 小时。用二氯甲烷和加入的水稀释反应混合物。分离有机层，用盐水洗涤，干燥及浓缩得到 230mg 残余的浅黄色油。残余物用乙酸乙酯/ 己烷色谱法纯化得到 92mg 期望物产26c 。

NMR δ 0.90(s,9H),1.21(d,3H),1.56(m,2H),2.09(t,2H),3.69(2dd,2H),3.84(m,1H),3.93(m,1H),5.07(q,2H),5.17(d,1H),6.15(br d,1H),7.34(m,5H),MS(FAB):m/z 465(M+H calc'd for $C_{25}H_{45}H_2O_4Si$ 465)。

实施例 64

〔R-(R*,R*)〕-3-〔〔(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基〕-氧代〕-1-甲基〕-2-〔(1-氧基庚基)氨基丙基〕苯甲酯氨基甲酸(26d)

按照用于制备26c 的程序保护化合物25d，得到26d 。

实施例 65

〔S-(R*,S*)〕-〔3-羟基-1-甲基-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕丙基〕-氨基甲酸苯甲酯(29c)

按照实施例 47 的方法使化合物26c 脱甲硅基得到29c。

实施例 66

〔R-(R*,R*)〕-〔3-羟基-1-甲基-2-〔(1-氧代庚基)-氨基〕丙基〕-氨基甲酸苯甲酯(29d)

与实施例 65 一样使化合物26d 脱甲硅基得到29d 。

实施例 67

〔S-(R*,S*)〕-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕-3-〔〔(苯甲氧基)羰基〕氨基〕-丁酸(30c)

按照实施例 49 的方法氧化化合物29c 得到 30c。

实施例 68

〔R-(R*,R*)〕-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕-3-〔〔(苯甲氧基)羰基〕氨基〕-丁酸(30d)

按照实施例 67 使化合物29d 转化成30d 。

实施例 69

〔R-(R*,S*)〕-3-氨基-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕-丁酸(2g-2)

按照实施例 28 氢解30c 得到化合物2g-2。

实施例 70

〔R-(R*,R*)〕-3-氨基-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕-丁酸(2g-3)

按照实施例 69 使化合物30d 转化成2g-3。

实施例 71

〔R-(R*,S*)〕-3-氨基-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕-丁酸甲酯(2h-2)

按照实施例 55 使 2g-2 酯化，用 MeOH 作为醇，以其盐酸盐形式得到2h-2。

实施例 72

〔R-(R*,R*)〕-3-氨基-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕-丁酸甲酯(2h-3)

与实施例 71 一样使化合物 2g-3 酯化以其盐酸盐形式得到2h-3

实施例 73

(S)-5-氧代-3-〔(苯基甲氧基)羰基〕-4-噁唑烷基丙酸(43c)

100g(355mmol)N-苄氧羰基-L-Glu (42c) 和 213g 仲甲醛的混合物在甲苯(1l)中加热回流。4 小时以后使得到的溶液冷却至室温并用饱和碳酸氢钠溶液萃取(5×150ml)。水层合并，然后用 400ml 乙酸乙酯分离并用固体硫酸氢钠酸化。分层后有机层在硫酸镁上干燥然后浓缩得到 89.72g 的粗酸呈黄色粘油状：

NMR δ 7.38(m,5H),5.6(brs ,1H),5.21(d,J=4.7Hz,1H),5.19(s,2H),4.41(t,J=6Hz,1H),2.6-2.1(m,4H)。

实施例 74

(S)-5-氧代-3-〔(苯基甲氧基)羰基〕-4-噁唑烷基丙醛(44c)

将溶在 200ml THF 中的 27g(92.7 mmol)粗酸(43c)溶液冷却至 0 ℃并经加液漏斗滴加 13ml(10.7,141mmol)甲硼烷-二甲硫络合物。使反应逐渐升温至室温并搅拌 12 小时。得到的混合物在真空中浓缩得到白色玻璃状物质，将其溶入 500ml 二氯甲烷中并在 0 ℃及 3-分子筛存在的情况下用氯铬酸吡啶嗡酯(61g,281mmol)处理。使混合物升温至室温并搅拌 3 小时。混合物和乙醚(200ml)一起通过硅藻土过滤然后浓缩。将残余物溶解于乙醚并再次和乙醚一起通过硅藻土过滤然后浓缩得到 13.22g 粗醛呈浅绿色油状：

NMR δ 9.80(br s,1H),7.40(m,5H),5.55(br s ,1H),5.20(m,3H),4.38(t,J=6.0 Hz,1H),2.6 —2.1(m,4H)。

实施例 75

4-〔4-〔〔1,1-二甲基乙氧基)羰基〕氨基〕-5-甲氧基-5-氧代-3-戊烯基〕-5-氧代-3-噁唑烷基羧酸苯甲酯(46c)

在-78 ℃下向在 300ml 二氯甲烷中的 15.1g 膦酸酯 45 溶液滴加 102ml 0.5M 六甲基二甲硅烷酰胺钾(hexamethyldisilyamid) THF 溶液搅拌反应混合 10 分钟并在该烯醇酸(enolaye)溶液中加入在 30mL 二氯甲烷中的 18g 粗醛。搅拌混合物 3 小时同时升温至室温。用 100mL 水使反应混合物骤冷并用 2 ×300mL 乙醚萃取。合并有机层并用 200mL 水和 500mL 盐水洗涤。在硫酸镁上干燥后，体积减小。对残余物用可变梯度的己烷/ 乙酸乙酯进行色谱分离。E 异构体(2.4g)首先流出随后是期望的 Z 异构体 46c(15.4g)

NMR δ 1.45(s,9H);2.00—2.40(M,4H);3.74(s,3H);4.36(b t,1H);5.20(M,4H);5.54(b s,1H);6.43(b t,1H);7.37(m,

5H)。

IR(neat)cm^{-1}:3350(s),1800(s),1740(s);MS(CI):m/z 466(M+NH_4);410(M-C_4H_8)$^+$;349(M-$C_4H_8CO_2$+H)$^+$;$[\alpha]_D^{26}$+68±1。

实施例 76

(Z)-N-〔5,6-双脱氧-N^6-〔(1,1-二甲基乙氧基)-羰基〕-6-(甲氧羰基)-N^2-〔(苯基甲氧基)-羰基〕-L-赖氨酰-D-丙氨酸甲酯(47c)。

在 140 ℃下对 3.3g D-丙氨酸甲酯和 7.1g 46c 混合物加热 10 分钟,然后另外再加入 1.6g D-丙氨酸甲酸。在 140 ℃继续再加热 10 分钟。冷却至环境温度后用己烷/ 乙酸乙酯可变梯度在硅胶上对粗产物进行色谱分离。得到纯化了的产物(6.7g)。该产物在己烷-乙醚中进行重结晶得到 5.8g 期望产物47c 为一固体。

NMR δ 1.43(s,d,12H);1.80—2.10(m,2H);2.23 —2.36(m,2H);3.72(s,3H);3.87(s,3H);4.15—4.27(m,1H);4.50—4.60(m,1H);5.11(b s,2H);5.76(b s,1H);6.38(b s,1H);6.47(b t,1H);6.81(b s,1H);7.34(m,5H);^{13}C-NMR:17.82(-CHC H$_3$;24.33(-CH_2-CH_2);28.02(C(CH_3)$_3$);30.99(-CH_2CH=C);47.94(-$CHCH_3$);52.17(-OCH_3);52.29(-OCH_3);54.28(OCCHNH);66.93(-CH_2Ar);80.43—(-OC(CH_3)$_3$);126.57(-HNC=C);127.86(苯环碳);127.94(苯环碳);128.12(苯环碳);128.28(苯环碳);135.98 *苯环碳);128.28(苯环碳);135.98(苯环碳);153.45(OCONH);156.21(OCONH-);165.13(-CONH-);171.04(-CO_2-);172.99(-CO_2-)。IR(KBr,cm^{-1}3300(s);1720(s);1690(s);1650(s);1510(s);MS(CI)m/z 522(MH)$^+$;466(MH-C_4H_8)$^+$;422(MH-$C_4H_8CO_2$)$^+$。MS(FAB)m/z544(M+Na)$^+$;522(MH)$^+$;466(MH-C_4H_8)$^+$;Anal Calcd:C,57.57;H,6.67;N,8.06;Found:C,56.98;H,6.66;N,7.88。$[\alpha]_D^{26}$-7±1 ;m.p.120—121 ℃。

实施例77

N-〔N^6-〔(1,1-二甲基乙氧基)羰基〕-(R)-6-甲氧羰基)-N^2-〔(苯基甲氧基)羰基〕-L-赖氨酰〕-D-丙氨酸甲酯(40c)

在48psi 氢气中在0.5g(二环(2.2.1)七一2,5-二烯〔2S,3S〕双(二苯膦基)丁烷)高氯酸铑(I)上使在25mL 乙酸和250mL THF 中的8.5g 47c 氢化18小时。反应物过滤及蒸发后得到残余物。用可变梯度的己烷-乙酸乙酯对残余物进行色谱分离得到7.9g 还原产物作为残余物。多次结晶得到2.6g 非对映纯40c 。

NMR($CDCl_3$) δ 1.40(d,J=6Hz,3H);1.43(s,9H);1.60—1.97(m,6H);3.73(s,3H);3.74(s,3H);4.12—4.37(m,2H);4.52—4.61(m,1H);5.12(bs,3H);5.44—5.55(b s,1H);6.73(b s,1H);7.36(b s,5H);^{13}C-NMR: δ 18.02(CH-CH_3);21.12(CH_2-CH_2-CH_2);28.23(-OC(CH_3)$_3$);31.87(-CH_2-CH_2)-;32.29(-CH_2CH_2-);47.99(-$CHCH_3$);52.23(-OCH_3);52.38(-OCH\-3);52.75(OCCHN);54.41(OCCHN);67.01(-OCH_2Ar);79.97(-OC(CH_3)$_3$);127.99(苯环碳);128.09(苯环碳);128.44(ArCH);136.13(ArCC);155.48(OCONH);156.23(OCONH);171.10(-CONH-);173.03(-CO_2-2X); IR(KBr)(cm^{-1}:3340(s);1760(s);1740(s);1680(s);1660(s);1660(s);1520(s);MS(FAB)m/z 546(m+Na)$^+$;524(MH)$^+$;424(MH-$C_4H_8CO_2$)$^+$;

分析计算:C,57.35;H,7.12;N,8.03; 发现:C,57.23;H,7.27;N,8.03; 旋光〔α〕$_D^{25}$-9±1 ;m.p.120—121 ℃

实施例78

N-〔N^6-〔(1,1-二甲基乙氧基)羰基〕-R-6-(甲氧基羰基)-L-赖氨酰〕-D-丙氨酸甲酯(3c)

按照实施例28在 Pd(OH)$_2$上将溶在甲醇(8mL)中的40c 溶液(248mg,0.47mmol)氢化。3 小时后,过滤并蒸发得到一无色玻璃状物。

NMR($CDCl_3$) δ 3.50(m,1H),3.80(s,6H),4.30(m,1H),4.55(m,1H),5.15(d,1H),7.85(br ,1H)。

实施例79

N-〔N^6-〔(1,1-二甲基乙氧基)羰基〕-6-(甲氧基羰基)-N^2-〔〔〔3-氧代-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕-3-(苯基甲氧基)丙基〕羰基〕-L-赖氨酰〕-D-丙氨酸(1b-1)

在氩气下将溶在干燥的 THF(3A 筛 0.8mL)中的30溶液(94.5mg,0.24mmol)滴加到溶在1.8mL 干燥 THF 中的1'1-羰基双咪唑(39.34mg,0.24mmol,在 P_2O_5上干燥)混合物中。搅拌混合物2小时并加入2h-1(83.3mg,0.24mmol)和 TEA(34μl,0.24mmol)。得到的混合物在环境温度下搅拌18小时。用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用盐水洗涤,干燥,过滤及蒸发得到残余物。该残余物进行色谱法纯化用在氯仿中的1 —2%甲醇洗脱得到109.3mg 1b-1为一灰白色固体。

NMR δ 0.88(t,3H),2.22(t,2H),3.59(m,2H),3.70(s,3H),3.73(s,3H),4.26(m,1H),4.52(t,1H),4.63(m,1H),5.32(d,2H),5.63(d,1H),7.07(d,1H),7.20(d,1H);MS(HR—FAB)m/z 722.3980(M+H, calcd for $C_{35}H_{56}N_5O_{11}$722.3976)。

实施例80

N-〔6-(甲氧羰基)-N^2-〔〔〔3-氧代-2-〔(1-氧代庚基)-氨基〕-3-(苯基甲氧基)丙基〕氨基〕羰基〕-L-赖氨酰〕-D-丙氨酸甲酯(1b-2)

在氢气下0 ℃时在16mg 1b-1 中加入100 μl TEA 然后搅拌1 小时。挥发物蒸发后得到11.1mg1b-2。

NMR(CD_3OD) δ 0.80(t,3H),1.30(d,3H),2.15(t,2H),3,32(m,1H),3.56(m,1H),3.60(s,3H),3.73(s,3H),3.95(m,1H),4.15(m,1H),4.30(q,1H),4.38(m,1H),5.07(d,2H),7.28(m,5H); MS (HR-FAB) m/z 622.3435 (M + H, calcd for $C_{30}H_{48}$

$N_5O_9$622.3452)。

实施例81

N-〔N^2-〔〔〔2-羧基-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕乙基〕氨基〕-羰基〕-N^6-〔(1,1-二甲基乙氧基)羰基〕-6-(甲氧羰基)-L-赖氨酰-D-丙氨酸甲酸(1b-3)

按照实施例28向溶在7mL 甲醇中的70mg 1b-1 加入在碳上的31mg $Pd(OH)_2$并使反应混合物氢化4 小时。反应物通过一硅藻土垫进行过滤。浓缩滤液得到1b-3呈玻璃状。

NMR(CD_3OD) δ 0.80(t,3H),2.15(t,2H),3.32(m,1H),3.56(m,1H),3.60(s,6H),3.95(m,1H),4.15(m,1H),4.30(q,1H),4.38(m,1H);MS(HR —FAB)m/z632.3493(M+H,calcd for $C_{28}H_{50}N_5O_{11}$632.3506)。

实施例82

N-〔N^2-〔〔〔2-羧基-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕乙基〕氨基〕羰基〕-6-(甲氧羰基)-L-赖氨酰〕-D-丙氨酸甲酯(1b-4)

按照实施例80的程序在氩气下0 ℃时将300 μl 加到40.0 mg 1b-3 中。蒸发去除挥发物并使浓缩物通宵干燥得到47mg 1b-4 。

NMR(CD_3OD) δ 0.80(t,3H),1.30(d,3H),2.15(t,2H),3.28(m,1H),3.56(m,1H),3.62(s,3H),3.75(s,3H),3.95(m,1H),4.13(m,1H),4.31(q,1H),4.43(m1,1H);MS(HR—FAB)m/z532.2972(M+H,calcd for $C_{23}H_{42}N_5O_9$532.2983)。

实施例83

N-〔6-羧基-N^2-〔〔〔羧基-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕乙基〕氨基〕羰基〕-N^6-〔(1,1-二甲基乙氧基)羰基〕-L-赖氨酰-D-丙氨酸(1b-5)

在2.7mL 甲醇中的135.9mg 1b-1 溶液中加入104mg 碳酸钾和0.9mL 水然后在室温下搅拌20小时。蒸发反应混合物，得到的残余物溶解于1mL 水中并用1N HCl 酸化至 pH2。反应混合物搅拌5 分

钟并用乙酸乙酯萃取2 次。合并的有机萃取物用盐水洗涤，干燥并蒸发得到106mg 残余物。该残余物用3 ×5ml 的乙醚研制并将乙醚滗去。该固体残余物干燥后得到91.7mg 1b-5 产物为白色固体。

NMR(CD_3OD) δ 0.80(t,3H),2.15(t,2H),3.32(m,1H),3.56(m,1H),3.95(s,3H),4.15(m,1H),4.30(q,1H),4.38(m,1H);MS (HR—FAB) m/z 604.3200 (M + H, calcd for $C_{26}H_{46}N_5O_{11}$ 604.3194)。

实施例84

N-〔6-羧基-N^2-〔〔〔羧基-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕乙基〕氨基〕羰基〕-L-赖氨酰〕-D-丙氧酸(1b-11)

按照实施例80在氩气下用500 μl TFA 处理85.9mg 1b-5 。蒸发掉挥发物得到的残余物用乙醚研制三次并滗去乙醚。残余物干燥后得到77.9mg 1b-11 为白色固体。

NMR(CD_3OD) δ 0.80(t,3H),2.16(t,2H),3.22(br s,5H),3.58(m,2H),3.85(m,1H),4.15(m,1H),4.30(d,1H),4.40(m,1H);MS(HR —FAB)m/z526.2482(M+H, calcd for $C_{21}H_{38}N_5O_9$ 625.2489)。

实施例85

〔S-(R*,S*)〕-N -〔N^6-〔(1,1-二甲基乙氧基)羰基-N^2-〔〔〔3-甲氧基-1-甲基-3-氧代-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕-丙基〕氨基〕羰基〕-(R)-6-(甲氧羰基)-L-赖氨酰〕-D-丙氨酸(1b-6)

按照实施例79中叙述的程序使胺2h-2与胺3c 偶合。该尿素用色谱法纯化经鉴定为1b-6。

实施例86

〔R-(R*,R*)〕-N-〔N^6-〔(1,1-二甲基乙氧基)羰基〕-N^2-〔〔3-甲氧基-1-甲基-3-氧代-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕-丙基〕氨基羰基〕(R)-6-(甲氧羰基)-L-赖氨酰-D-丙氨酸甲酯(1b-7)

按照实施例 85 将胺 2h-3 转化成尿素 1b-7。

实施例 87

〔S-(R*,S*)〕-N-〔(R)-6-羧基-N^2-〔〔〔2-羧基-1-甲基-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕乙基〕氨基〕羰基〕-N^6-〔(1,1-二甲基乙氧基)羰基〕-L-赖氨酰-D-丙氨酸(1b-8)

按照实施例 83 的程序水解 1b-6,得到 1b-8。

实施例 88

〔R-(R*,R*)〕-N-〔(R)-6-羧基-N^2-〔〔〔2-羧基-1-甲基-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕乙基〕氨基〕羰基〕-N^6-〔(1,1-二甲基乙氧基)羰基〕-L-赖氨酯〕-D-丙氨酸(1b-9)

按照实施例 87 水解 1b-7 得到 1b-9。

实施例 89

〔S-(R*,S*)〕-N-〔(R)-6-羧基-N^2-〔〔〔2-羧基-1-甲基-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕乙基〕氨基〕羰基〕-L-赖氨酰〕-D-丙氨酸(1b-12)

按照实施例 84 的程序,用 TFA 解封 1b-8 上的胺基,得到 1b-12。

实施例 90

〔R-(R*,R*)〕-N-〔(R)-6-羧基-N^2-〔〔〔2-羧基-1-甲基-2-〔(1-氧代庚基)氨基〕乙基〕氨基〕羰基〕-L-赖氨酰]-D-丙氨酸(1b-13)

按照实施例 89 的程序使化合物 1b-9 去保护,得到 1b-13。