

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C12P 17/14

C07D273/00

//C07D273/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96199838.5

[45] 授权公告日 2003 年 7 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1113101C

[22] 申请日 1996.11.25 [21] 申请号 96199838.5

[30] 优先权

[32] 1995.12.7 [33] DE [31] 19545639.4

[86] 国际申请 PCT/EP96/05190 1996.11.25

[87] 国际公布 WO97/20945 德 1997.6.12

[85] 进入国家阶段日期 1998.7.31

[71] 专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72] 发明人 P·杰施克 G·邦瑟 G·蒂尔金

W·埃特泽尔 A·哈德尔

N·门克 H·克莱恩考夫

R·佐赫尔 饭沼胜春 宫本功一

[56] 参考文献

EP288087A 1988.10.26 C12P21/02

EP382173A 1990.08.16 C07D273/00

审查员 赵学武

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

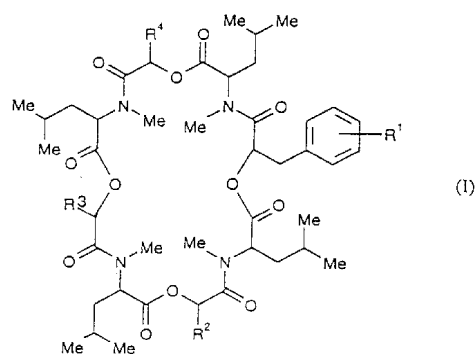
代理人 关立新 温宏艳

权利要求书 2 页 说明书 28 页

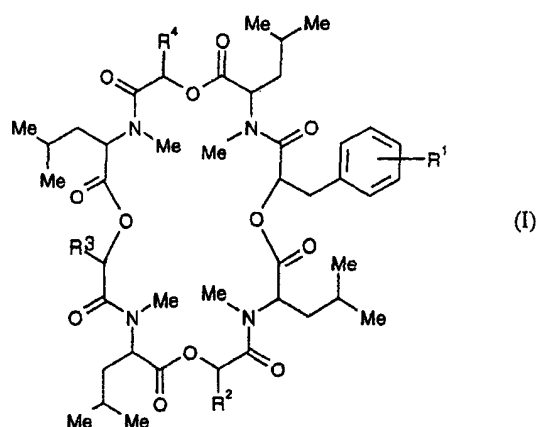
[54] 发明名称 制备具有 24 个环原子的含取代的芳基乳酸的环状缩肽的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种新的利用 Agonomycetales 菌株或从其中分离的酶催化剂制备具有 24 个环原子的含取代的芳基乳酸的环状缩肽的方法: 其中 R¹, R², R³, R⁴ 定义如说明书中所述。



1. 制备通式(I)的方法,



其中

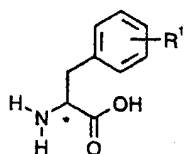
5 R^1 表示 NH_2 、 C_{1-4} -烷基氨基和二烷基氨基、硝基;

R^2 和 R^4 表示 C_{1-4} -烷基,

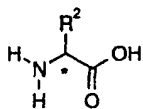
R^3 表示苄基, 任选地被氨基、 C_{1-4} -烷基氨基和二烷基氨基、硝基取代,

该方法的特征在于, 使

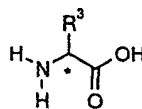
10 a) 通式(II), (III), (IV)和(V)的光学活性或外消旋的氨基酸



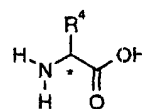
(II)



(III)



(IV)



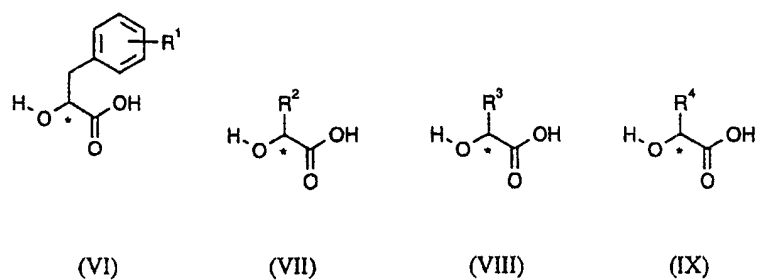
(V)

其中

R^1, R^2, R^3 , 和 R^4 定义如上, 或使

b) 通式 (VI), (VII), (VIII)和(IX)光学活性或外消旋的 2-羟基羧酸

15



其中

R¹, R², R³, 和 R⁴ 定义如上,

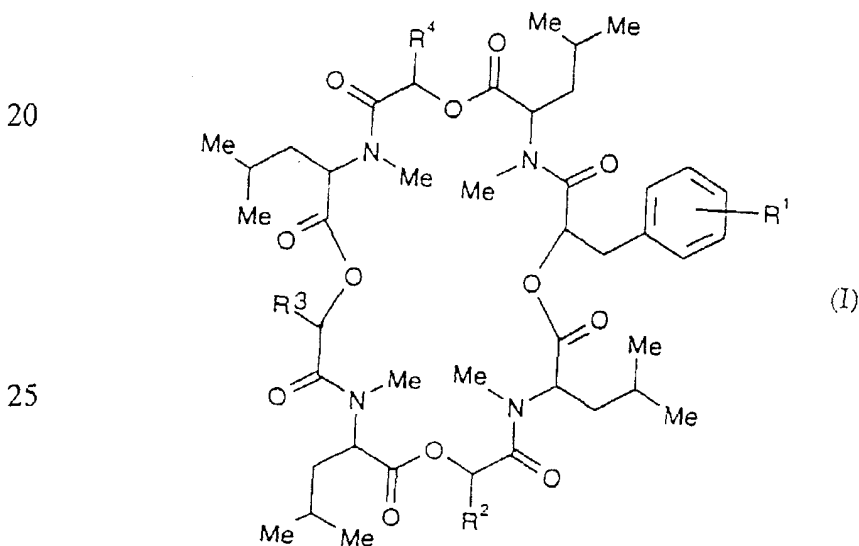
在营养溶液中的 Agonomycetales 菌株的存在下或在从该菌株分离出的合酶存在下, 在缓冲系统中反应, 然后分离得到所需的具有 24
5 个环原子的含取代的芳基乳酸的环状缩肽。

制备具有 24 个环原子的含取代的芳基乳酸的环状缩肽的方法

5 本发明涉及一种制备具有 24 个环原子的含取代的芳基乳酸的环状缩肽(cyclodepsipeptides)的新方法, 该化合物中的一些是已知的。

通过微生物方法制备各种具有 24 个环原子的环状的, 含芳基乳酸的方法已经被公开, 例如 PF 1022A, PF 1022B, PF 1022C, PF 1022D 和 PF 1022E, (参见环状缩八肽(cyclooctadepsipeptides)的发酵: PF 1022A 来自 Mycelia sterilia (FERM BP-2671; 在先名称 FERM P-10504), EP-OS(欧洲专利公开说明书)382 173; T. Sasaki 等, J. Antibiotics 45, 1992, pp. 692-697; 同一培养物中可分离: PF 1022B, PF 1022C, 和 PF 1022D; JP-Pat. 5 170 749; PF 1022E: JP-Pat. 6 184 126)。

PF 1022 系列化合物结构如式 (I) 所示:



名称	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
PF 1022A	-H	甲基	苄基	甲基
PF 1022B	-H	苄基	苄基	苄基
PF 1022C	-H	甲基	苄基	苄基
PF 1022D	-H	甲基	甲基	甲基
PF 1022E	4-羟基	甲基	苄基	甲基

通过化学合成的方法制备某些具有 24 个环原子的环状的, 含芳基乳酸的方法也已被公开, (参见, 环状缩八肽的全合成: JP Pat. 5 229 997; JP Pat. 5 320 148; Makoto Ohyama 等, Biosci. Biotech. Biochem. 58 (6), 1994, PP. 1193-1194; Makio Kobayashi 等, Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 46, 1994, PP. 67-75; Stephen J. Nelson 等, J. Antibiotics 47, (11), 1994, PP. 1322-1327; J Scherkenbeck 等, Tetrahedron 51(31), 1995, PP. 8459-8470 [PF 1022A]; WO 94/19334; WO 95/19053; EP-OS [欧洲专利公开说明书] 634 408; EP-OS [欧洲专利公开说明书] 626 375; EP-OS [欧洲专利公开说明书] 626 376)。

已有文献报导某些具有 24 个环原子的含芳基乳酸的环缩肽可用作杀体内寄生虫剂 (参见例如: EP-OS [欧洲专利公开说明书] 382; EP-OS [欧洲专利公开说明书] 503 538; WO 93/19053; EP-OS [欧洲专利公开说明书] 0 634 408; WO 94/19334; WO 95/07272; EP-OS [欧洲专利公开说明书] 626 375; EP-OS [欧洲专利公开说明书] 626 376)。

尽管通过化学合成法可制备在苯基乳酸片段具有各种取代基 R¹ 的某些环缩八肽 (参见: WO 94/19334; WO 95/19053; EP-OS [欧洲专利公开说明书] 634 408; EP-OS [欧洲专利公开说明书] 626 375; EP-OS [欧洲专利公开说明书] 626 376), 但到目前为止, 微生物方法仅可优选地得到含未取代的 D-苯基乳酸的环缩八肽 (R¹=-H; 参见: PF 1022A, PF 1022B, PF 1022C 和 PF 1022D)。

除前述的含 D-(4-羟基苯基) 乳酸的环缩八肽 PF 1022E (R¹=4-羟基; 参见 JP Pat. 6 184 126) 的发酵外, 到目前为止尚未公开其他含取代的芳基乳酸的环缩八肽的发酵制备。

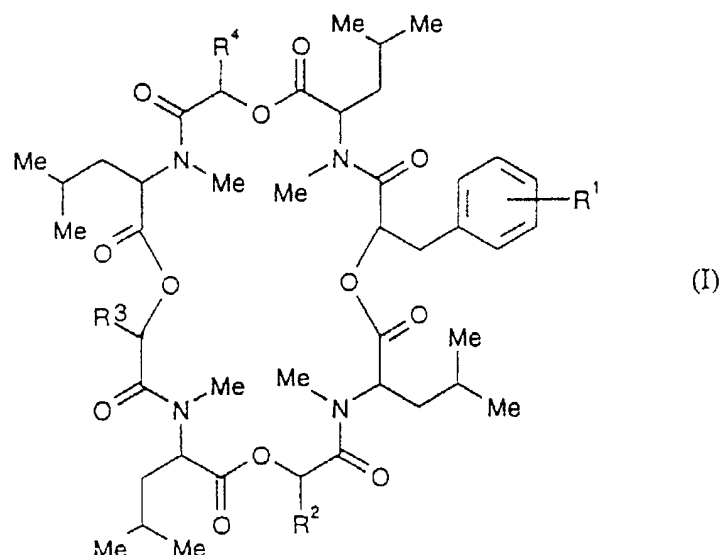
因此本发明涉及利用 *Agonomycetales* 菌株或从其中分离酶催化剂制备具有 24 个环原子的含取代的芳基乳酸的环状缩肽的方法。

在本发明方法中，通式 (I) 具有 24 个环原子的含取代的芳基乳酸的环状缩肽

5

10

15



其中

R^1 表示直链或支链烷基，环烷基，链烯基，烷氧基，链烯氧基，芳基烷氧基，环烷氧基，烷氨基，二烷氨基，烷羰基，烷羰基氧基，烷氧羰基，烷氨基羰基，二烷氨基羰基，杂芳基羰基，烷氧基磺酰基，烷氨基磺酰基，二烷氨基磺酰基，烷硫基，烷基亚磺酰基，烷基磺酰基，杂芳基磺酰基，各基团可任选地被取代，羟基，卤素，硝基，氨基，羧基，氨基甲酰基，氰基，或者，如果合适，取代的环氨基，以及

25

30

R^2 , R^3 和 R^4 相互独立地表示直链或支链烷基，任选地被选自下列基团取代的杂芳基甲基或苄基，取代基选自氢，直链或支链烷基，环烷基，链烯基，烷氧基，链烯氧基，芳基烷氧基，环烷氧基，烷氨基，二烷基氨基，烷羰基，烷羰基氧基，烷氧羰基，烷氨基羰基，二烷基氨基羰基，杂芳基羰基，烷氧基磺酰基，烷氨基磺酰基，二烷基氨基磺酰基，烷硫基，烷基亚磺酰基，烷基磺酰基，杂芳基磺酰基，各基团可任选地被取代，羟基，卤素，硝基，氨基，羧基，氨基甲酰基，

氨基, 或它可任选地被一个合适的环氨基取代,

排除如下式(1)化合物, 其中

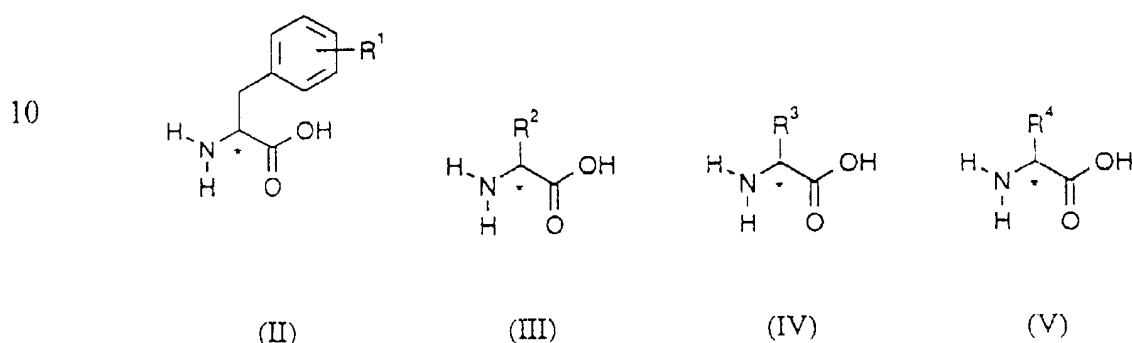
R^1 表示 4- 羟基,

R^3 表示未取代的苄基

5 而其它基团定义如上,

通过使

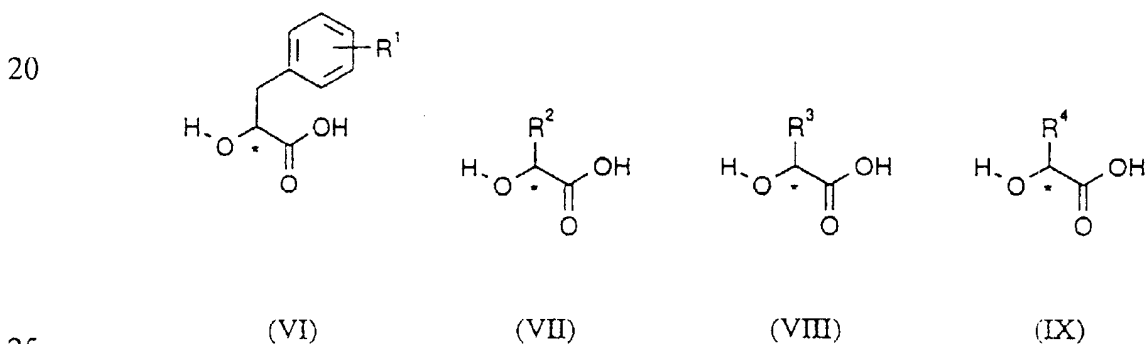
a) 通式(II), (III), (IV)和(V)的光学活性或外消旋的氨基酸



15 其中

R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 定义如上, 或使

b) 通式(VI), (VII), (VIII)和(IX)光学活性或外消旋的 2- 羟基羧酸



25

其中

R^1 , R^2 , R^3 , 和 R^4 定义如上,

30 在合适的营养溶液中的 *Agonomycetales* 菌株的存在下或在从该菌株分离出的合成酶存在下, 在缓冲系统中反应, 然后分离得到所需的具有 24 个环原子的含取代的芳基乳酸的环状缩肽而被制备。

通式(I)的具有 24 个环原子的含芳基乳酸的环缩肽及其酸加成

盐和金属盐络合物非常适于控制体内寄生虫,特别适用于医疗和兽医领域。

在通式中独立地充当或作为基团组成部分的任选地取代的烷基指优选地具有1到6个,特别是1至4个碳原子的直链或支链烷基。可提到的例子为任选地被取代的甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,戊基,1-甲基丁基,2-甲基丁基,3-甲基丁基,1,2-二甲基丙基,1,1-二甲基丙基,2,2-二甲基丙基,1-乙基丙基,己基,1-甲基戊基,2-甲基戊基,3-甲基戊基,4-甲基戊基,1,2-二甲基丁基,1,3-二甲基丁基,2,3-二甲基丁基,1,1,2-三甲基丙基,1,2,2-三甲基丙基,1-乙基丁基和2-乙基丁基。优选的基团为甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基和叔丁基。

在通式中独立地充当或作为基团组成部分的任选地取代链烯基优选地为具有1到6个,特别是1到4个碳原子的直链或支链链烯基。可提到的例子为任选地被取代的乙烯基,2-丙烯基,2-丁烯基,3-丁烯基,1-甲基-2-丙烯基,2-甲基-2-丙烯基,2-戊烯基,3-戊烯基,4-戊烯基,1-甲基-2-丁烯基,2-甲基-2-丁烯基,3-甲基-2-丁烯基,1-甲基-3-丁烯基,2-甲基-3-丁烯基,3-甲基-3-丁烯基,1,1-二甲基-2-丙烯基,1,2-二甲基-2-丙烯基,1-乙基-2-丙烯基,2-己烯基,3-己烯基,4-己烯基,5-己烯基,1-甲基-2-戊烯基,2-甲基-2-戊烯基,3-甲基-2-戊烯基,4-甲基-2-戊烯基,3-甲基-3-戊烯基,4-甲基-3-戊烯基,1-甲基-4-戊烯基,2-甲基-4-戊烯基,3-甲基-4-戊烯基,4-甲基-4-戊烯基,1,1-二甲基-2-丁烯基,1,1-二甲基-3-丁烯基,1,2-二甲基-2-丁烯基,1,2-二甲基-3-丁烯基,1,3-二甲基-2-丁烯基,1,3-二甲基-3-丁烯基,2,2-二甲基-3-丁烯基,2,3-二甲基-2-丁烯基,2,3-二甲基-3-丁烯基,1-乙基-2-丁烯基,1-乙基-3-丁烯基,2-乙基-2-丁烯基,2-乙基-3-丁烯基,1,1,2-三甲基-2-丙烯基,1-乙基-1-甲基-2-丙烯基和1-乙基-2-甲基-2-丙烯基。优选的基团为任选地取代的乙烯基,2-丙烯基、2-丁烯基或1-甲

基 -2- 丙烯基。

在通式中独立地充当或作为基团组成部分的任选地取代的环烷基为优选地具有 3 到 10, 特别是具有 3, 5 或 7 个碳原子的单-, 双-及三环烷基。可提到的例子为任选地被取代的环丙基, 环丁基, 环戊基, 5 环己基, 环庚基, 环辛基, 双环 [2.2.1] 庚基, 双环 [2.2.2] 辛基和金刚烷基。

在通式中独立地充当或作为基团组成部分的任选地取代的烷氧基指优选地具有 1 到 6 个, 特别是 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷氧基。可提到的例子为任选地取代的甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 10 正丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基和叔丁氧基。

在通式中独立地充当或作为基团组成部分的任选地取代的烷硫基指优选地具有 1 到 6 个, 特别是 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷硫基。可提到的例子为任选地取代的甲硫基, 乙硫基, 正丙硫基, 异丙硫基, 正丁硫基, 异丁硫基, 仲丁硫基和叔丁硫基。

15 在通式中独立地充当或作为基团组成部分的任选地取代的烷氧羰基指优选地具有 1 到 6 个, 特别是 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷氧羰基。可提到的例子为任选地取代的甲氧羰基, 乙氧羰基, 正丙氧羰基, 异丙氧羰基, 正丁氧羰基, 异丁氧羰基, 仲丁氧羰基和叔丁氧羰基。

20 在通式中独立地充当或作为基团组成部分的任选地取代的烷羰基指优选地具有 1 到 6 个, 特别是 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷羰基。可提到的例子为任选地取代的甲基羰基, 乙基羰基, 正丙基羰基, 异丙基羰基, 正丁基羰基, 异丁基羰基, 仲丁基羰基和叔丁基羰基。

25 通式中任选地取代的芳烷基指在其芳基部分优选地具有 6 到 10 个, 特别是 8 个碳原子 (优选苯基或萘基, 特别是苯基) 在其烷基部分优选地具有 1 到 4 个, 特别是 1 或 2 个碳原子, 并且烷基部分可为直链或支链的任选地取代的芳烷基。可提到并为优选的例子为苄基和苯乙基。

30 通式中独立地充当或作为基团组成部分的任选地取代的杂芳基指优选地具有 1 到 3 个, 特别是 1 或 2 个, 相同或不同的 5- 到 7- 元环的芳香杂环基。芳杂环中的杂原子为氧, 硫或氮。可提到并为优选的例子为任选地取代的呋喃基, 噻吩基, 吡唑基, 咪唑基, 1,2,3- 和

1, 2, 4- 三唑基, 异噻唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 1, 2, 3-, 1, 3, 4-, 1, 2, 4- 和 1, 2, 5- 噻二唑基, 氮杂苯基, 吡咯基, 吡啶基, 哌嗪基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 1, 3, 5-, 1, 2, 4- 和 1, 2, 3- 三嗪基, 1, 2, 4-, 1, 3, 2-, 1, 3, 6-和 1, 2, 6-噻嗪基, 氧杂萘(oxepinyl), 5 硫杂萘(thiepinyl) 和 1, 2, 4- 二氮杂萘。

通式中的基团可任选地取代一次或多次, 优选 1 到 3 次, 特别是 1 到 2 次, 取代基可相同或不同。可提到的取代基的例子优选地为:

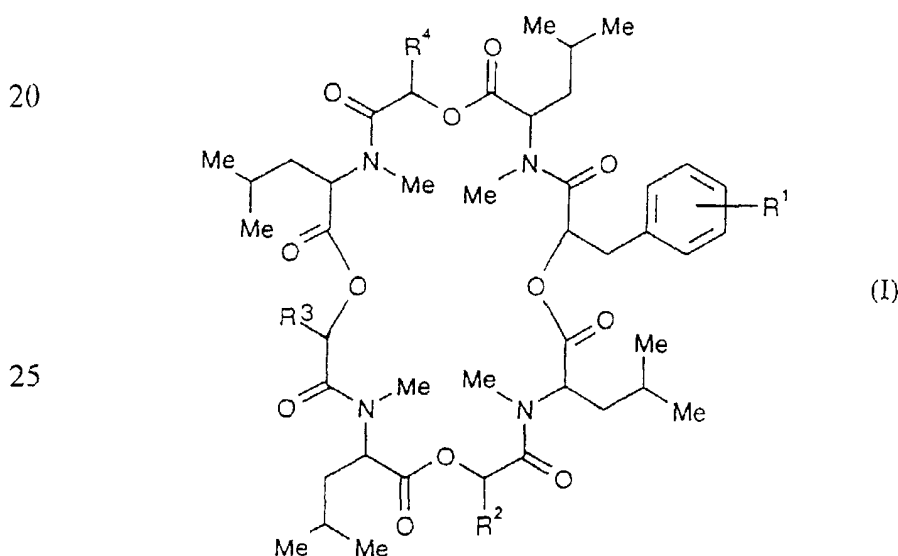
优选地具有 1 到 4 个, 特别是 1 到 2 个碳原子的烷基, 如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基和叔丁基; 优选地 10 具有 1 到 4 个, 特别是 1 到 2 个碳原子的烷氧基, 如甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 和叔丁氧基; 烷硫基如甲硫基, 乙硫基, 正丙硫基, 异丙硫基, 正丁硫基, 异丁硫基, 仲丁硫基和叔丁硫基; 优选地具有 1 到 4 个, 特别是 1 到 2 个碳原子并优选地具有 1 到 5 个, 特别是 1 到 3 个优选自氟, 氯或溴, 特 15 别是氟和氯的, 相同或不同的卤原子的卤代烷基, 如二氟甲基, 三氟甲基, 三氯甲基; 羟基; 卤素, 优选氟, 氯, 溴和碘, 特别是氟和氯; 氰基; 硝基; 氨基; 每个烷基中优选地具有 1 到 4 个, 特别是 1 或 2 个碳原子的单烷基氨基和二烷基氨基, 如甲氨基, 甲基乙基氨基, 二甲氨基, 正丙基氨基, 异丙基氨基, 甲基正丁基氨基; 烷基羰基如甲基 20 羰基; 优选地具有 2 到 4 个, 特别是 2 到 3 个碳原子的烷氧羰基, 如甲氧羰基和乙氧羰基; 具有 1 到 4 个, 特别是 1 到 2 个碳原子的烷基亚磺酰基; 具有 1 到 4 个, 特别是 1 到 2 个碳原子和 1 到 5 个卤原子的卤代烷基亚磺酰基, 如三氟甲基亚磺酰基; 磺酰基 ($-\text{SO}_2-\text{OH}$); 优选地具有 1 到 4 个, 特别是 1 或 2 个碳原子的烷基磺酰基, 如甲磺 25 酰基和乙磺酰基或者具有 1 到 4 个, 特别是 1 到 2 个碳原子和 1 到 5 个卤原子的卤代烷基磺酰基, 如三氟甲基磺酰基。

合适的环氨基为具有一个或多个作为杂原子的氮原子的芳族或脂族杂环系统, 其中该杂环可为饱和的或不饱和的, 单环系统或稠环系统, 并可任选地含有其他杂原子如氮, 氧和硫等。另外, 环氨基也可 30 为螺环或桥环系统。环氨基的原子数没有限制, 例如单环系统由 3 到 8 个原子组成而三环系统由 7 到 11 个原子组成。

可提到的具有一个氮原子作为杂原子的饱和及不饱和单环系统的

环氨基的例子为 1- 氮杂环丁基, 吡咯烷基, 2- 吡咯啉 -1- 基, 1- 吡咯基, 哌啶子基, 1,4- 二氢吡啶 -1- 基, 1,2,5,6- 四氢吡啶 -1- 基, 高哌啶子基; 可提到的具有两个或更多氮原子作为杂原子的饱和或不饱和单环系统的环氨基的例子为 1- 咪唑烷基, 1- 咪唑基, 1- 吡唑基, 1- 三唑基, 1- 四唑基, 1- 哌嗪基, 1- 高哌嗪基, 1,2- 二氢吡嗪 -1- 基, 1,2- 二氢嘧啶基 -1- 基, 全氢嘧啶 -1- 基和 1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基; 可提到的具有 1 到 3 氮原子和 1 到 2 个氧原子作为杂原子的饱和或不饱和单环系统的环氨基的例子为 噁唑烷 -3- 基, 异噁唑烷 -2- 基, 吗啉代基或 2,6- 二甲基吗啉代基; 还可提到具有 1 到 3 个氮原子和 1 到 2 个硫原子作为杂原子的饱和或不饱和单环环氨基, 可提到的具有稠合环系统的饱和或不饱和的环氨基的例子为 吲哚 -1- 基, 1,2- 二氢苯并咪唑 -1- 基, 全氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪 -2- 基; 可提到的具有螺环系统的环氨基的例子为 2- 氮杂螺, [4,5]- 癸 -2- 基; 可提到的具有桥杂环系统的环氨基的例子为 2- 氮杂双环 [2.2.1] 庚 -7- 基。

总的说明, 按本发明可制备的具有 24 个环原子的含取代的芳基乳酸的环状缩肽由通式 (I) 定义:



被优选地制备的通式 (I) 化合物为
其中

R^1 表示具有至多4个碳原子的直链或支链烷基,特别是甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,具有至多6个碳原子的环烷基,特别是环丙基,环丁基,环戊基,环己基,烷氧基,特别是甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,异丁氧基,仲丁氧基,叔丁氧基,环烷氧基,特别是环丙氧基,链烯氧基,特别是烯丙氧基,二氧代亚烷基,特别是二氧代亚甲基,烷氨基,特别是甲氨基,乙氨基,二烷氨基,特别是二甲氨基,二乙氨基,烷氧羰基,特别是甲氧羰基,乙氧羰基,叔丁氧羰基,烷氨基羰基,特别是甲氨基羰基,二烷氨基羰基,特别是二甲氨基羰基,烷氨基磺酰基,特别是甲氨基磺酰基,二烷氨基磺酰基,特别是二甲氨基磺酰基,烷硫基,特别是甲硫基或叔丁硫基,烷基亚磺酰基,特别是甲基亚磺酰基或叔丁基亚磺酰基,烷基磺酰基,特别是甲基磺酰基或叔丁基磺酰基,杂芳基磺酰基,特别是N-吗啉基磺酰基或N-吡啶基磺酰基,各基团可任选地被取代,羟基,卤素,特别是溴,氯,氟或碘,硝基,氨基,羧基,氨基甲酰基,氰基或,如果合适,取代的环氨基,特别是N-吡咯烷基,N-哌啶基,N-吗啉基,N-(2,6-二甲基吗啉基),N-甲基哌嗪基,N-硫代吗啉基或N-二氧代硫代吗啉基,以及

R^2 和 R^4 表示具有至多4个碳原子的直链或支链烷基,特别是甲基,以及

R^3 表示具有至多4个碳原子的直链或支链烷基,特别是甲基,或表示任选由下列基团取代的苄基:氢,具有至多4个碳原子的直链或支链烷基,特别是甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,具有至多6个碳原子的环烷基,特别是环丙基,环丁基,环戊基,环己基,烷氧基,特别是甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,异丁氧基,仲丁氧基,叔丁氧基,环烷氧基,特别是环丙氧基,链烯氧基,特别是烯丙氧基,二氧代亚烷基,特别是二氧代亚甲基,烷氨基,特别是甲氨基,乙氨基,二烷氨基,特别是二甲氨基,二乙氨基,烷氧羰基,特别是甲氧羰基,乙氧羰基,叔丁氧羰基,烷氨基羰基,特别是甲氨基羰基,二烷氨基羰基,特别是二甲氨基羰基,烷氨基磺酰基,特别是甲氨基磺酰基,二烷氨基磺酰基,特别是二甲氨基磺酰基,烷硫基,特别是甲硫基或叔丁硫基,烷基亚磺酰基,特别是甲基亚磺酰基或叔丁基亚磺酰基,烷基磺酰基,特别是甲基磺酰

基或叔丁基磺酰基, 杂芳基磺酰基, 特别是 N- 吗啉基磺酰基或 N- 吡唑基磺酰基, 各基团可任选地被取代, 羟基, 卤素, 特别是溴, 氯, 氟或碘, 硝基, 氨基, 羧基, 氨基甲酰基, 氰基, 或者可被合适的环氨基, 特别是 N- 吡唑烷基, N- 哌啶基, N- 吗啉基, N- (2, 6- 二甲基吗啉基), N- 甲基哌嗪基, N- 硫代吗啉基或 N- 二氧代硫代吗啉基任选地取代, 的通式 (I) 化合物。

排除通式 (I) 化合物, 其中

R^1 表示 4- 羟基,

R^3 表示未取代的苄基

其它基团定义如上,

特别优选地制备的通式 (I) 化合物为其中

R^1 表示烷氧基, 特别是甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 烷氨基, 特别是甲氨基, 乙氨基, 二烷氨基, 特别是二甲氨基, 二乙氨基, 羟基, 卤素, 特别是溴, 氯, 氟或碘, 硝基, 氨基, 如果合适, 取代的环氨基, 特别是 N- 吗啉基, N- 甲基哌嗪基或 N- 二氧代硫代吗啉基, 以及

R^2 和 R^4 表示具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基, 特别是甲基, 以及

R^3 表示具有至多 4 个碳原子的直链或支链烷基, 特别是甲基, 或表示任选地由下列基团取代的苄基: 氢, 烷氧基, 特别是甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 烷氨基, 特别是甲氨基, 乙氨基, 二烷氨基, 特别是二甲氨基, 二乙氨基, 羟基, 卤素, 特别是溴, 氯, 氟或碘, 硝基, 氨基, 或者可被合适的环氨基, 特别是 N- 吗啉基, N- 甲基哌嗪基或 N- 二氧代硫代吗啉基任选地取代,

的通式 (I) 化合物。

排除如下通式 (I) 化合物, 其中,

R^1 表示 4- 羟基,

R^3 表示未取代的苄基

其他基团定义如上。

非常特别优选地制备的通式 (I) 化合物为其中

R^1 表示烷氧基, 特别是甲氧基, 叔丁氧基, 羟基, 卤素, 特别是

溴, 氟或碘, 硝基, 氨基, 二烷氨基, 特别是二甲氨基, 或者如果合适, 取代的环氨基, 特别是 N-吗啉基, 以及

R^2 和 R^4 表示甲基, 以及

- 5 R^3 表示任选地由下列基团取代的苄基: 氢, 烷氧基, 特别是甲氧基, 叔丁氧基, 羟基, 卤素, 特别是溴, 氟, 氟或碘, 硝基, 氨基, 二烷氨基, 特别是二甲氨基, 或者, 可被合适的环氨基, 特别是 N-吗啉基任选地取代,

的通式 (I) 化合物。

排除如下通式 (I) 化合物, 其中

- 10 R^1 表示 4- 羟基,
 R^3 表示未取代的苄基
 以及其它基团定义如上。

在本发明制备条件下, 可生成光学活性的, 立体异构体形式的通式 (I) 化合物。

- 15 但是, 将优选地生成其中 2- 氨基酸具有 (S)- 构型 (L- 形式) 而 2- 羟基- 羧酸具有 (R)- 构型 (D- 形式) 的通式 (I) 化合物。

具体地, 可提到下列光学活性通式 (I) 的化合物:

- 20 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 硝基 - 苄基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 硝基-苄基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苄基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

- 25 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 硝基-苄基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 硝基 - 苄基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 硝基-苄基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

- 30 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 硝基-苄基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苄基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 硝基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 硝基 - 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

5 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 硝基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 硝基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

10 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 硝基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 硝基 - 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

15 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 氨基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 氨基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

20 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 氨基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 氨基 - 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 氨基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

25 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 氨基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

30 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 氨基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 氨基 - 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 氨基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

氨酰 -D-乳酰-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 氨基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

5 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 氨基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 氨基苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 羟基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 羟基 -苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 羟基 - 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

15 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 羟基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 羟基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

20 环 (-N- 甲基 -L- 乳酰 -D-3- 羟基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 羟基 - 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 羟基 -苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 羟基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

30 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 羟基-苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 羟基 - 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 甲氧基 - 苯基乳酰 -N- 甲

基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N-甲基
-L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

5 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 甲氧基 - 苯基乳酸 -N- 甲
基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲
基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 甲氧基 - 苯基乳酸 -N- 甲
基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 甲氧基 - 苯
基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

10 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 甲氧基 - 苯基乳酸 -N- 甲
基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N-甲基
-L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 甲氧基 - 苯基乳酸 -N- 甲
基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲
基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

15 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 甲氧基 - 苯基乳酸 -N- 甲
基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 甲氧基 - 苯
基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

20 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 甲氧基 - 苯基乳酸 -N- 甲
基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N-甲基
-L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 甲氧基 - 苯基乳酸 -N- 甲
基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲
基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

25 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 甲氧基 - 苯基乳酸 -N- 甲
基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 甲氧基 - 苯
基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 叔丁氧基 - 苯基乳酸 -N- 甲
基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N-甲基
-L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

30 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 叔丁氧基 - 苯基乳酸 -N- 甲
基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲
基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

- 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 叔丁氧基 - 苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 叔丁氧基 - 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)
- 5 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 叔丁氧基 - 苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)
- 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 叔丁氧基 - 苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)
- 10 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 叔丁氧基 - 苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 叔丁氧基 - 苯基 - 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)
- 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 叔丁氧基 - 苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)
- 15 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 叔丁氧基 - 苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)
- 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 叔丁氧基 - 苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)
- 20 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 叔丁氧基 - 苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 叔丁氧基 - 苯基 - 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)
- 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4-N- 吗啉基 - 苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)
- 25 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4-N- 吗啉基 - 苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)
- 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4-N- 吗啉基 - 苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4-N- 吗啉基 - 苯基 - 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)
- 30 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3-N- 吗啉基 - 苯基乳酰 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酰-)

-L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3-N- 吗啉基 - 苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

5 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3-N- 吗啉基 - 苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3-N- 吗啉基 - 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2-N- 吗啉基 - 苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N-甲基

10 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2-N- 吗啉基 - 苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

15 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 吗啉基 - 苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2-N- 吗啉基 - 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 二甲氨基 - 苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

20 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 二甲氨基 - 苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 二甲氨基 - 苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 二甲氨基 - 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

25 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3-N- 二甲氨基 - 苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 二甲氨基 - 苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

30 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 二甲氨基 - 苯基乳酸 -N- 甲基

基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 二甲氨基 - 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

5 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 二甲氨基 - 苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 二甲氨基 - 苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

10 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 二甲氨基 - 苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 二甲氨基 - 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 碘苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

15 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 碘苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

20 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 碘苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 碘苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 碘苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

25 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 碘苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 碘苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 碘苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

30 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 碘苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 碘苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -)

5 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 碘苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 碘苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 溴苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -)

10 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 溴苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 溴苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 溴苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -)

15 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 溴苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -)

20 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 溴苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 溴苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 溴苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -)

25 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 溴苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -)

30 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 溴苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 溴苯基乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酰 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 溴苯基乳酰 -N- 甲基

-L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 氯苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

5 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 氯苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 氯苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-4- 氯苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

10 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 氯苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 氯苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

15 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 氯苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-3- 氯苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

20 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 氯苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 溴苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D- 苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

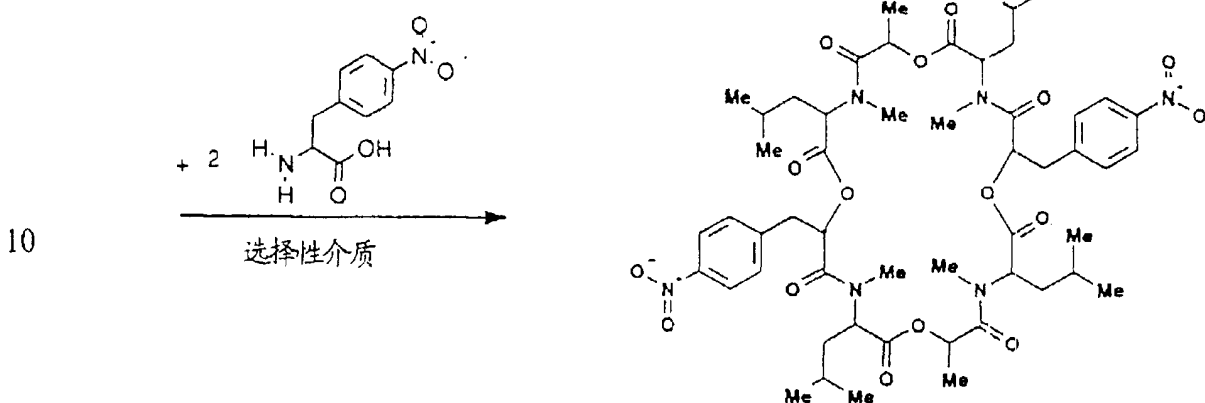
25 环 (-N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 氯苯基乳酸 -N- 甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酸 -N- 甲基 -L- 亮氨酸 -D-2- 氯苯基乳酸 -N-甲基 -L- 亮氨酸 -D-乳酸-)

某些通式 (I) 化合物为已知化合物 (参见, 例如: WO 94/19334; WO 95/19053; EP-OS [欧洲专利公开说明书] 626 375; EP-OS [欧洲专利公开说明书] 626 376) 。

如果本发明制备具有 24 个环原子的含取代的芳基乳酸的环状缩

肽 (I) 的方法中使用 4- 硝基苯丙氨酸 ($R^1 = 4\text{-NO}_2$) 作为式 (II) 氨基酸, 该方法可用, 例如, 下列反应式表示:

5



15

式 (II) 到 (V) 提供了在本发明的方法中作原料的氨基酸的一般定义。这些结构式中, R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 优选地表示在本发明式 (I) 化合物的描述中作为优选取代基而被提及的基团。

如果用作原料的天然或合成氨基酸为手性的, 它可为 (S)- 或 (R)- 构型 (L- 或 D- 形式)。但优选 (S)- 构型的 α - 氨基酸。

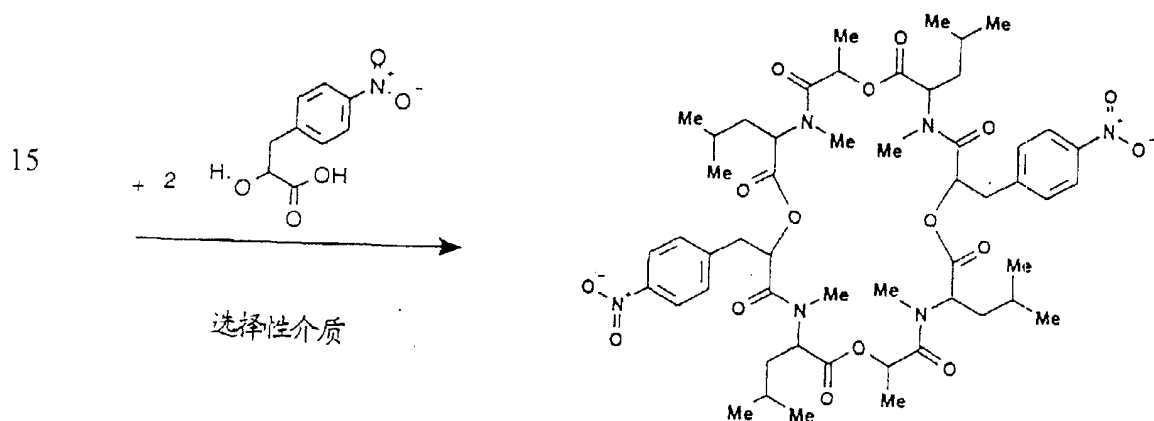
可提到的例子为:

Aad, Abu, jAbu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib,
 25 β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr,
 Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂,
 Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djcn, Dpa, Dtc, Fel,
 Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His,
 hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr,
 30 HyI, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys,
 β Lys, Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan,
 Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Δ Pro, Pse, Pse, Pya, Pyr, Pza,

Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Nal, Tbg, Npg, Chg, Thia (参见, 例如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [有机化学方法], Volume XV/1 and 2, Stuttgart, 1974)。

- 5 但优选取代的苯丙氨酸 (Phe)。在通式 (II) 取代的苯丙氨酸中, R^1 优选地表示在本发明式 (I) 化合物的描述中作为优选取代基而被提及的基团。

如果本发明制备具有 24 个环原子的含取代的芳基乳酸的环状缩肽 (I) 的方法中使用 4-硝基苯乳酸 ($R^1 = 4-\text{NO}_2$) 作为式 (VI) 2-羟基-羧酸, 该方法 b 可用, 例如, 下列反应式表示:



式 (VI) 到 (IX) 提供了在本发明方法 b 中用作原料的 2-羟基-羧酸的一般定义。

在这些结构式中, R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 优选地表示在本发明式 (I) 化合物的描述中作为优选取代基而被提及的基团。

如果用作原料的 2-羟基-羧酸为手性的, 它可为 (S)- 或 (R)- 构型 (L- 或 D- 形式)。但优选 (S)- 构型的 2-羟基羧酸。

30 可提到的例子为:

Hyac, Hyba, Hydd, Hyde, Hyic, Hyiv, Hymb, Hypp, Hypr (Lac), Hytd, Hyud, Hyva, PhLac (参见, 例如, Houben-Weyl, Methoden

优选使用单糖如己糖，特别是葡萄糖，以及低聚糖如双糖，特别是蔗糖。

适用于本发明方法的氮源为氨基酸和含氮盐。

可提到的例子为上述天然及合成的氨基酸或含氮盐如硝酸铵，亚硝酸铵或上述金属的硝酸盐或亚硝酸盐。

优选使用上述天然氨基酸和含氮盐如硝酸铵。

首先按本身已知的方法，将发酵法使用的菌株在由，例如，糖浆/玉米浆组成的介质中培养。培养后，分离菌丝体。为了制备游离的培养液，将由碳源和无机盐组成的 *Fusarium*-defined 介质 (FDM) 用菌丝体接种，并再次发酵。几天后，可按每 1 ml 预培养液“uberimpten”制备 FDM 主培养液，并类似地发酵。

然后在式 (II) 到 (V) 或 (VI) 到 (IX) 化合物存在下进行实际的发酵。

发酵期为 1 到 30 天。进行发酵的温度为 +5℃ 到 +40℃，优选 +15℃ 到 +35℃，特别优选 +25℃ 到 +30℃。发酵在无菌及常压下进行。

为了进行发酵，式 (II) 到 (V) 或 (VI) 到 (IX) 化合物一般的浓度为 5mM 到 100mM，优选 5mM 到 70mM。

发酵结束后，从培养液中除去菌丝体，将滤液任选地用有机溶剂萃取数次，匀浆，然后过滤。将所得培养滤液按常规方法萃取，干燥并真空浓缩。

将所得环缩肽粗产物按常规方式通过柱层析或逆流分配纯化。最佳方法需要由具体情况决定（参见制备实施例）。

如果本发明方法是在分离的环缩肽合酶的存在下进行的，那么它将在金属盐，S-腺苷-L-甲硫氨酸 (SAM) 和腺苷三磷酸 (ATP) 存在下，在含水缓冲系统中进行。

可提到的金属盐为：锂，钠，钾，铯，镁，钙或钡的乙酸盐，盐酸盐，氢溴酸盐，氢碘酸盐，氢氟酸盐，硝酸盐，磷酸盐，磷酸氢盐，亚磷酸盐，亚磷酸氢盐，硫酸盐，硫酸氢盐，亚硫酸盐，亚硫酸氢盐，碳酸盐和碳酸氢盐。

优选使用碱土金属盐，例如氯化镁，硫酸镁或乙酸镁。

本发明方法 a 和 b 在含水缓冲溶液中进行。

可提到的例子了市场上可得到的缓冲溶液，例如 pH 1.0 的，特别

是甘氨酸 - 盐酸, pH 2.0 到 4.0 的, 特别是柠檬酸 - 盐酸, pH 5.0 到 6.0, 特别是柠檬酸 - 氢氧化钠溶液, pH 7.0 的, 特别是磷酸盐, 特别是硼酸 - 盐酸, 以及 pH 8.0, pH 9.0 到 10.0 的, 特别是硼酸/氯化钾 - 氢氧化钠溶液。

- 5 该方法优选地在“生理条件”下, 即 pH 6.0 到 9.5 的条件下进行, 为此优选地使用磷酸盐缓冲溶液, 特别是磷酸氢钾/磷酸氢二钠或磷酸氢钾/磷酸氢二钾。

10 为了实施该方法, 一般在玻璃容器中使用 2 mM 到 8mM, 优选 3mM 到 5mM 式 (II) 到 (V) 或 (VI) 到 (IX) 化合物, S-腺苷 -L-甲硫氨酸 (SAM), 3mM 到 9mM, 优选 4mM 到 6mM 腺苷三磷酸 (ATP), 和 2mM 到 25mM, 优选 5mM 到 15mM 碱土金属盐, 10mM 到 100mM, 优选 40mM 到 60mM 缓冲液与 100 μ g 到 1000 μ g 优选 200 μ g 到 600 μ g, 分离的环缩肽合酶。

15 玻璃容器内酶促合成的反应时间为 2 分钟到 24 小时。进行玻璃容器内酶促合成的温度范围为从 0 $^{\circ}$ C 到 +50 $^{\circ}$ C, 优选 +10 $^{\circ}$ C 到 +35 $^{\circ}$ C, 特别优选 +20 $^{\circ}$ C 到 +30 $^{\circ}$ C。

pH 值的范围为 6.5 到 9.5, 优选 7.0 到 8.0, 在整个反应过程中通过加入缓冲剂使 pH 值保持在 7.3。

该方法优选地在无菌反应条件下及常压下进行。

20 通过加水可使玻璃容器内酶促合成停止。

不过, 如果使用式 (II) 到 (V) 化合物, 该玻璃容器内酶促反应优选地在相应的转氨酶或脱氢酶存在下进行。

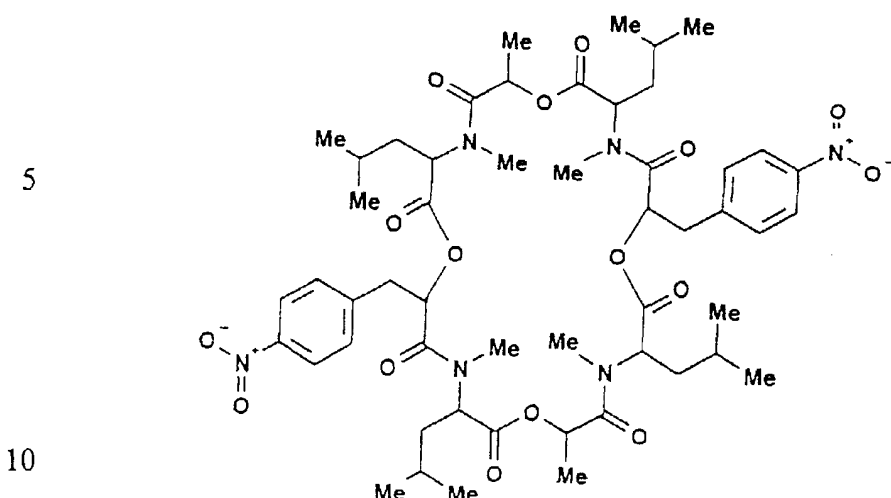
为了精制, 将水相用有机溶剂萃取几次, 干燥并真空蒸发。

25 所得环缩肽粗产物可按常规方法通过柱层析或逆流分配纯化。最佳方法也需要由具体情况决定 (也参见制备实施例)。

制备实施例

实施例 1

30 环(-N-甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N-甲基 -L-亮氨酸 -D-4-硝基 -苯基乳酰 -N-甲基 -L-亮氨酸 -D-乳酰 -N-甲基 -L-亮氨酸 -D-4-硝基 -苯基乳酰-)



制备方法 a

4- 硝基 - 苯丙胺的自然条件下的掺入

- 15 无菌条件下将浓度为 50mM 的 4- 硝基苯丙氨酸加入培养了 3 日的 Agonomycetales 菌种的 Mycelia sterilia 主培养物中并继续发酵 3 天。从 Fusaria 培养液中除去菌丝体，冷冻干燥后，用甲醇萃取数次。将合并的有机相蒸发至干。

制备方法 b

- 20 将无菌形式的浓度为 50mM 的 4- 硝基苯基乳酸加入培养了 3 日的 Agonomycetales 菌种的 Mycelia sterilia 主培养液中，并继续发酵 3 天。从 Fusaria 培养液中除去菌丝体，冷冻干燥后，用甲醇萃取数次。将合并的有机层蒸发至干。

- 25 将方法 a 和 b 制备的产物以制备 HPLC 的方法 (RP- 18/ 乙腈 - 水) 纯化。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , δ): 7.43 (d, 8H, $=\text{CH}_{\text{meta}}$; 4- NO_2 -苯基); 8.15; 8.18 (2d, 8H $=\text{CH}_{\text{ortho}}$; 4- NO_2 -苯基) ppm [构象异构物混合物]

4- 硝基 - 苯基乳酸的玻璃容器中的掺入

- 30 26°C 下将 50-100Mg 酶在 200Ml 4mM 二硫苏糖醇, 20%甘油和 pH 7.8 的三羟甲基氨基甲烷缓冲液的混合物中与下列底物培养两小时:
5 mM ATP,

- 10 mM MgCl_2 ,
 2mM L- 亮氨酸,
 0.5mM S- 腺苷 -L- 甲硫氨酸,
 2mM D- 乳酸,
 5 50-100 μM D-4- 硝基苯基乳酸。

然后用乙酸乙酯萃取整个反应物并对形成的产物进行层析纯化 (TLC, HPLC)。

以相似的方法可制备下面表 1 中所示的通式 (I) 化合物的 LDLDLDL 立体异构体:

10

表1

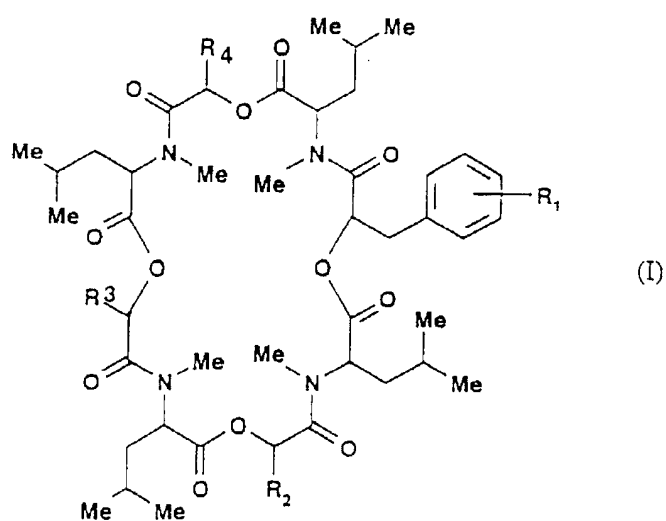
15

通式 (I) 化合物的例子

20

25

30



Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	物理常数
5 2	4-NO ₂	-CH ₃	- 苄基	-CH ₃	1017 (M+Na ⁺ , 3); 1012 (M+H ₂ O, 18); 995 (MH ⁺ , 8) ^{a)} ; 7.37; 7.43 (2d, 4H, =CH _{meta} ; 4-NO ₂ - 苄基); 8.10 (d, 4H, =CH _{ortho} ; 4-NO ₂ - 苄基) ^{b)} 121.5; 123.6 (4xC _{ortho} ; 4-NO ₂ -苄基); 129.3; 130.0 (4xC _{meta} ; 4-NO ₂ -苄基) ^{c)}
10 3	4-NH ₂	CH ₃	- 苄基	-CH ₃	986 (M+Na ⁺ , 20); 964 (MH ⁺ , 100) ^{a)} ; 6.60 (d, 2H, =CH _{ortho} ; 4-NH ₂ -苄基) ^{b)}

^{a)} APCI-MS or EI-MS m/z (%)

^{b)} ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ in ppm

^{c)} HMQC 倍量 (600 MHz, CDCl₃) δ in ppm

培养, 预培养物和主培养物

1. 琼脂上的培养

使用下列介质, 将菌株在琼脂上培养:

葡萄糖 2.0%,

胨 1.0%,

酵母提取物 1.0%

麦芽提取物 1.0%

KH₂PO₄ 0.05%

Arar 1.5%

121℃下灭菌 20 分钟.

灭菌后介质 pH ≈ 7.0.

2. 液体配养物

a) 玉米浆/糖浆介质:

将 *Mycelia sterilia* 菌株在由糖浆 (30g/l), 玉米浆 (10g/l)

和葡萄糖 (30g/l) 组成的介质中培养.

为了制备预培养物, 将介质用菌丝体从琼脂板接种, 振荡器中放置约 3 天后, 用于相同介质的烧瓶 (各个容量为 100 ml) 的接种.

b) 选择性介质:

选择性地, 下列介质也可用于菌株培养物的培养:

麦胚提取物 2.0%

药用介质 (Pharmamedia) 1.0%

5 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.2%

NaCl 0.2%

淀粉 2.6%

麦芽糖浆 6.0%

CaCO_3 0.3%

10 121℃下灭菌 20 分钟。

灭菌后介质 pH 为 7.5。

为了进行进料试验, 将有关前体 (例如 4- 硝基苯丙氨酸, 4- 硝基苯基乳酸, 4- 氨基苯胺, 4- 氨基苯基乳酸) 加入培养了 3 天的培养物中; 最终浓度为 50 mM.

15