



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106029689 B

(45) 授权公告日 2021.09.28

(21) 申请号 201380082026.9

C·卢丁 M·施密特-比莱特

(22) 申请日 2013.12.27

S·韦恩布雷纳

(65) 同一申请的已公布的文献号

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

申请公布号 CN 106029689 A

代理人 罗菊华

(43) 申请公布日 2016.10.12

(51) Int.CI.

C07K 14/81 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016.08.03

(56) 对比文件

US 5595756 A, 1997.01.21

(86) PCT国际申请的申请数据

CN 101142228 A, 2008.03.12

PCT/EP2013/078073 2013.12.27

Jeffrey D. McBride et al.. Peptide

(87) PCT国际申请的公布数据

mimics of the Bowman-Birk inhibitor

WO2015/096873 EN 2015.07.02

reactive site loop.《Biopolymers》.2002, 79-
92.

(73) 专利权人 波利弗尔股份公司

审查员 宋梦

地址 瑞士阿斯克维尔

权利要求书3页 说明书92页

(54) 发明名称

作为选择性弹性蛋白酶抑制剂的 β -发夹肽

模拟物

(57) 摘要

通式环 (-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-) 的 β -发夹肽模拟物及其药学上可接受的盐，其中 Xaa¹, Xaa², Xaa⁴, Xaa⁶, Xaa⁷, Xaa⁸, Xaa⁹, Xaa¹⁰, Xaa¹¹, Xaa¹² 和 Xaa¹³ 是在本说明书和权利要求书中定义的某些类型的氨基酸残基，其具有弹性蛋白酶抑制性质，特别是针对人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶的抑制性质，并且可用于预防健康个体中的感染或与这样的感染相关的疾病，或用于减缓受感染的患者中的感染。当癌症或免疫性疾病或肺部疾病或心血管疾病或神经变性疾病或炎症或炎症相关疾病由弹性蛋白酶活性介导或引起时，可以进一步使用本发明的化合物。这些肽模拟物可以通过基于混合固相和溶液相合成策略的方法制造。

B
106029689

CN

1. 下述通式I的主链环化肽化合物及其药学上可接受的盐：

环(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-) (I),
所述化合物由13个氨基酸残基构成，并且选自下述化合物：
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer(Me)-^DPro-Pro-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Dap-^DPro-Pro-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-alloThr-^DPro-Pro-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer-^DPro-Pro-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hGln-^DPro-Pro-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Oic-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nglu-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H-γ⁴-DiHTyr-OH]-^DPro-Pro-);
环(-Dab(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H-γ⁴-DiHThr-OH]-^DPro-Pro-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
环(-OctGly-Phe-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
环(-OctGly-Dap(Phe)-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);
环(-Dab(辛酰基)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
环(-Arg-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
环(-Glu(Phe)-Glu-Thr-AllylGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);
环(-Glu(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);
环(-Glu(Phe)-Glu-Thr-AllylGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DAla-Ala-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DVal-Tyr-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DVal-Lys-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Val-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Tyr-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Lys-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Val-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Tyr-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Lys-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Glu-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Val-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Tyr-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Lys-);
环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nlys-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nglu-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-)；
 环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nlys-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-)；
 环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-[H-β³-HGln-OH]-Lys-Thr-^DPro-Pro-)；
 环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H-β³-HLys-OH]-Thr-^DPro-Pro-)；
 环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H-γ⁴-DiHLys-OH]-Thr-^DPro-Pro-)；
 环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H-β³-HPro-OH]-)；
 环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DGlu-)；
 环(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-)；
 环(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-)；
 环(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-)；
 环(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-)；
 环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pip-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-)；
 环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Azt-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-)；
 环(-OctGly-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Ser-^DPro-Pro-)；
 环(-OctGly-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Asn-^DPro-Pro-)；
 环(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-)。

2. 一种药物组合物,其包含游离形式或药学上可接受的盐形式的根据权利要求1所述的化合物或化合物的混合物,以及药学上惰性的载体。

3. 根据权利要求2所述的药物组合物,其为适合用于吸入、口服、局部、或注射施用的形式。

4. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述局部施用为透皮、口腔、透黏膜、直肠或肺施用。

5. 根据权利要求2或3所述的药物组合物,其为片剂、锭剂、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、膏剂、粉剂或栓剂的形式。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述液体剂为溶液、糖浆剂或混悬剂。

7. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述膏剂为硬膏剂、乳膏剂或油膏剂。

8. 游离形式或药学上可接受的盐形式的根据权利要求1所述的化合物用于制备具有针对人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶的抑制活性的药剂的用途,所述药剂用于治疗或预防由人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶活性引起的感染或与这样的感染相关的疾病;或者由人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶活性介导或引起的癌症;或由人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶活性介导或引起的免疫性疾病;或由人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶活性介导或引起的肺部疾病;或由人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶活性介导或引起的心血管疾病;或由人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶活性介导或引起的炎症或与炎症相关的疾病;或当免疫反应由人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶活性介导或引起时。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述癌症是肺癌或乳腺癌。

10. 根据权利要求8所述的用途,其中所述免疫性疾病是银屑病。

11. 根据权利要求8所述的用途,其中所述肺部疾病是α1抗胰蛋白酶缺乏症、肺气肿、囊性纤维化、慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化、支气管扩张、肺性高血压或肺动脉高压。

12. 根据权利要求8所述的用途,其中所述心血管疾病是心脏肥大、心肌炎或急性心肌梗塞。

13. 根据权利要求8所述的用途,其中所述炎症或与炎症相关的疾病是类风湿关节炎、骨性关节炎、动脉粥样硬化、多发性硬化症、胰腺炎、过敏性鼻炎、全身炎症呼吸综合征、炎性皮肤病、炎性肠病或克罗恩病。

14. 用于制备由权利要求1所述的化合物的方法,其包括下列步骤:

(a) 将适当官能化的固体支持物与在所需的终产物中对应于 Xaa^n 的适当N-保护的氨基酸衍生物偶联,其中n是13、8、7、6、5或4;

(b) 从如此获得的产物移除N-保护基;

(c) 将如此获得的产物用处在所需终产物中对应于 Xaa^{n-1} 的适当N保护的所述氨基酸衍生物偶联;

(d) 从步骤(c)中获得的产物移除N-保护基;

(e) 使用在所需终产物中处于位置n-2至1位置内的适当N-保护的氨基酸衍生物实施基本上与步骤(c)和(d)相对应的步骤;

(f) 如果n不是13,则使用在所需终产物中处于位置13至n+1位置内的适当N-保护的氨基酸衍生物进一步实施基本上与步骤(c)和(d)相对应的步骤;

(g) 从固体支持物脱离如此获得的产物;

(h) 环化从固体支持物切下的产物;和

(i) 移除在氨基酸残基链的任何组件的官能团上存在的任何保护基。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中步骤(a)、(c)、(e)和/或(f)中所述的N-保护的氨基酸衍生物中存在的任何官能团适当地受到保护。

16. 根据权利要求14所述的方法,其中包括如下步骤:

(j) 将步骤(i)中获得的产物转化成药学上可接受的盐或将如此获得的药学上可接受的或药学上不可接受的盐转化成相应的游离化合物或转化成不同的药学上可接受的盐。

作为选择性弹性蛋白酶抑制剂的 β -发夹肽模拟物

[0001] 本发明的 β -发夹肽模拟物是通式环(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-)的化合物及其药学上可接受的盐,其中Xaa¹,Xaa²,Xaa⁴,Xaa⁶,Xaa⁷,Xaa⁸,Xaa⁹,Xaa¹⁰,Xaa¹¹,Xaa¹²和Xaa¹³是在本说明书和权利要求书中定义的某些类型的氨基酸残基。

[0002] 这些 β -发夹肽模拟物可用作蛋白酶的抑制剂并且尤其有价值的是用作某些丝氨酸蛋白酶例如弹性蛋白酶的抑制剂。

[0003] 此外,本发明提供一种高效方法,其中如果需要,可以通过所述方法以文库形式产生这些化合物。

[0004] 本发明的 β -发夹肽模拟物显示针对人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶的高抑制活性,而具有针对蛋白酶3的低抑制活性和针对猪胰弹性蛋白酶(PPE)的出人意料的低抑制活性。这些有利的活性/选择性特征谱取决于某些类型的 α -、 β -或 γ -氨基酸残基的适当选择和它们在单环肽模拟物中的位置。

[0005] 蛋白酶的抑制剂正在显现出在治疗疾病中的有前景的治疗用途,所述疾病为例如癌症(R.P.Beckett,A.Davidson,A.H.Drummond,M.Whittaker,Drug Disc.Today 1996,1,16-26;L.L.Johnson,R.Dyer,D.J.Hupe,Curr.Opin.Chem.Biol.1998,2,466-71;D.Leung,G.Abbenante, and D.P.Fairlie,J.Med.Chem.2000,43,305-341,T.Rockway,Expert Opin.Ther.Patents 2003,13,773-786),寄生物、真菌和病毒感染(例如血吸虫病(M.M.Becker,S.A.Harrop,J.P.Dalton,B.H.Kalinna,D.P.McManus,D.P.Brindley,J.Biol.Chem.1995,270,24496-501);白色念珠菌(C.albicans)(C.Abad-Zapetero,R.Goldman,S.W.Muchmore,C.Hutchins,K.Stewart,J.Navaza,C.D.Payne,T.L.Ray,Protein Sci.1996,5,640-52),HIV(A.Wlodawer,J.W.Erickson,Annu.Rev.Biochem.1993,62,543-85;P.L.Darke,J.R.Huff,Adv.Pharmacol.1994,5,399-454),肝炎(J.L.Kim,K.A.Morgenstern,,C.Lin,T.Fox,M.D.Dwyer,J.A.Landro,S.P.Chambers,W.Markland,C.A.Lepre,E.T.O'Malley,S.L.Harberson,C.M.Rice,M.A.Murcko,P.R.Caron,J.A.Thomson,Cell,1996,87,343-55;R.A.Love,H.E.Parge,J.A.Wickersham,Z.Hostomsky,N.Habuka,E.W.Moomaw,T.Adachi,Z.Hostomska,Cell,1996,87,331-342),疱疹(W.Gibson,M.R.Hall,Drug.Des.Discov.1997,15,39-47)),以及炎性、免疫性、呼吸性(P.R.Bernstein,P.D.Edwards,J.C.Williams,Prog.Med.Chem.1994,31,59-120;T.E.Hugli,Trends Biotechnol.1996,14,409-12,)、心血管(M.T.Stubbs,W.A.Bode,Thromb.Res.1993,69,1-58;H.Fukami et al,Current Pharmaceutical Design 1998,4,439-453)和神经变性缺陷,包括阿尔茨海默病(R.Vassar,B.D.Bennett,S.Babu-Kahn,S.Kahn,E.A.Mendiaz,Science,1999,286,735-41)、血管发生(M.Kaatinen et al,Atherosclerosis 1996,123 1-2,123-131)和多发性硬化(M.Z.Ibrahim et al,J.Neuroimmunol 1996,70,131-138)。

[0006] 因为大多数蛋白酶以延伸的或 β -链构象结合其底物,所以良好的抑制剂必须能够模拟这样的构象。 β -发夹模拟物因此理想地适合于将肽序列锁在延伸的构象中。

[0007] 在蛋白酶中,丝氨酸蛋白酶构成重要的治疗靶。丝氨酸蛋白酶通过其底物特异性,特别是通过在P1上发现的残基类型,分类为胰蛋白酶样(在P1上优选为带正电荷的残基Lys/Arg)、弹性蛋白酶样(在P1上优选为小的疏水性残基Ala/Val)或糜蛋白酶样(在P1上优选为大的疏水性残基Phe/Tyr/Leu)。其蛋白酶抑制剂X-射线晶体数据可获得于PDB数据库(PDB:www.rcsb.org/pdb)的丝氨酸蛋白酶包括胰蛋白酶,α-糜蛋白酶,γ-糜蛋白酶,人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶,猪胰弹性蛋白酶,凝血酶,枯草杆菌蛋白酶,人巨细胞病毒蛋白酶A,无色杆菌蛋白酶1,人组织蛋白酶G,谷氨酸特异性蛋白酶,carbopeptidase D,血液凝固因子VIIa,猪因子1XA,mesentericopeptidase,HCV蛋白酶,和嗜热蛋白酶。具有治疗利益的其它丝氨酸蛋白酶包括类胰蛋白酶,补体转化酶,丙型肝炎-NS3蛋白酶。凝血酶(例如,J.L.Metha,L.Y.Chen,W.W.Nichols,C.Mattsson,D.Gustaffson,T.G.P.Saldeen,J.Cardiovasc.Pharmacol.1998,31,345-51;C.Lila,P.Gloane,L.Cadet,Y.Herve,J.Fournier,F.Leborgne,T.J.Verbeuren,G.DeNanteuil,Synth.Comm.1998,28,4419-29)和因子Xa(例如,J.P.Vacca,Annu.Rep.Med.Chem.1998,33,81-90)的抑制剂在临床评价中作为抗血栓形成剂,弹性蛋白酶的抑制剂(J.R.Williams,R.C.Falcone,C.Knee,R.L.Stein,A.M.Strimpler,B.Reaves,R.E.Giles,R.D.Krell,Am.Rev.Respir.Dis.1991,144,875-83)在临床试验中用于肺气肿和其它肺部疾病,而类胰蛋白酶抑制剂处于用于哮喘的II期临床试验(C.Seife,Science 1997,277,1602-3),尿激酶抑制剂用于乳腺癌,以及糜蛋白酶抑制剂用于心脏相关疾病。最后,组织蛋白酶G、弹性蛋白酶和蛋白酶3密切参与细胞因子及其受体的活性的调节。特别地,在炎症位点上,高浓度的这三种嗜中性粒细胞丝氨酸蛋白酶(NSP)以与炎性细胞因子的水平升高紧密时间相关地从湿润多形核细胞中释放,强烈表明这些蛋白酶参与细胞因子生物活性和可用性的控制(U.Bank,S.Anzorge,J.Leukoc.Biol.2001,69,177-90)。因此弹性蛋白酶的高选择性抑制剂构成用于针对感染性炎性疾病和非感染性过程中的新药候选物的有价值的靶,所述感染性炎性疾病包括肺疾病,如慢性阻塞性肺疾病,急性呼吸窘迫综合征,囊性纤维化和缺血-再灌注损伤,以及所述非感染性过程为例如肾小球肾炎,关节炎和大疱性类天疱疮(H.Ohbayashi,Expert Opin.Investig.Drugs 2002,11,965-980;B.Korkmaz,T.Moreau,F.Gauthier,Biochimie 2008,90,227)。

[0008] 在许多已出现的蛋白质性丝氨酸蛋白酶抑制剂中,一种是来自向日葵子的14个氨基酸的环肽,被称为向日葵胰蛋白酶抑制剂(SFTI-1)(S.Luckett,R.Santiago Garcia,J.J.Barker,A.V.Konarev,P.R.Shewry,A.R.Clarke,R.L.Brady,J.Mol.Biol.1999,290,525-533;Y.-Q.Long,S.-L.Lee,C.-Y.Lin,I.J.Enyedy,S.Wang,P.Li,R.B.Dickson,P.P.Roller,Biorg.&Med.Chem.Lett.2001,11,2515-2519),其与丝氨酸蛋白酶抑制剂的Bowman-Birk家族的胰蛋白酶反应性环具有序列和构象相似性。该抑制剂在结合至牛β-胰蛋白酶的活性位点时采用β-发夹构象。SFTI-1抑制β-胰蛋白酶($K_i < 0.1\text{nM}$)、组织蛋白酶G($K_i \sim 0.15\text{nM}$)、弹性蛋白酶($K_i \sim 105\mu\text{M}$)、糜蛋白酶($K_i \sim 7.4\mu\text{M}$)和凝血酶($K_i \sim 136\text{mM}$)。

[0009] 化合物环(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-)的β-发夹构象基于来自与位置12上的D-氨基酸残基组合并且由分别地位置3和5上的保守氨基酸残基Thr和Ser养育(foster)的天然存在的肽的β-发夹环。

[0010] 此外,已实现了来源于β-和γ-氨基酸的结构元件的插入,这是先前未被评估用于

开发可用作蛋白酶的抑制剂的该环大小的 β -发夹肽模拟物的新方法。令人惊讶地，我们发现尽管在将根据 β -或 γ -氨基酸的一个或两个额外亚甲基基团插入到本发明的 β -发夹肽模拟物中后产生了额外的构象自由度，但可维持上述有利的活性//选择性。

[0011] 因为人肽酶通常不识别含有 β -或 γ -氨基酸的肽，所以这些肽应该是更加耐受蛋白水解的 (M.-I.Aguilar,A.W.Purcell,R.Devi,R.Lew,J.Ross John,A.I.Smith,P.Perlmutter,Org.Biomol.Chem.2007,5,2884;D.F.Hook,P.Bindschaedler,Y.R.Mahayan,R.Sebesta,P.Kast,D.Seebach,Chem.Biodivers.2005,2,591;P.Zubrzak,H.Williams,G.M.Coast,R.E.Isaac,G.Reyes-Rangel,E.Juaristi,J.Zabrocki,R.J.Nachman,Biopolymers 2007,88,76;S.Sagan,Th.Milcent,R.Ponsinet,O.Convert,O.Tasseau,G.Chassaing,S.Lavielle,O.Lequin,Eur.J.Biochem.2003,270,939)。

[0012] 模板结合的发夹模拟肽已描述于文献中 (D.Obrecht,M.Altorfer,J.A.Robinson,Adv.Med.Chem.1999,4,1-68;J.A.Robinson,Syn.Lett.2000,4,429-441)，并且丝氨酸蛋白酶抑制性的模板固定的肽模拟物及其合成方法已描述于国际专利申请 WO2003/054000A1、WO2006/087001A1 和 A.Descours,K.Moehle,A.Renard,J.A.Robinson,ChemBioChem 2002,3,318-323 中，但先前公开的分子既不显示这样的有利活性/选择性特征谱并且它们也不具有插入的来源于 β -或 γ -氨基酸残基的结构元件。

[0013] 使用组合和平行合成法产生 β -发夹肽模拟物的能力已被建立 (L.Jiang,K.Moehle,B.Dhanapal,D.Obrecht,J.A.Robinson,Helv.Chim.Acta.2000,83,3097-3112)。来源于 β -和 γ -氨基酸残基的结构元件通过应用和改变这些方法至 β -发夹模拟物的额外插入先前已被评估用于开发 CXCR4 拮抗肽 (WO2010/127704A1)。然而，这些主链环化的肽具有较大的环大小并且通过二硫键桥进行额外的稳定化。本文描述的方法允许合成和筛选大的发夹模拟文库。这显著地促进结构-活性研究，并因此促进发现具有适合用于新药的化合物性质的新分子，其具有高度强力和选择性的丝氨酸蛋白酶抑制活性，特别是具有如本文中描述的这样的有利的活性/选择性特征谱。

[0014] 本发明的 β -发夹肽模拟物是通式 (I) 的化合物：

[0015] 环 (-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-)

[0016] (I) ,

[0017] 及其药学上可接受的盐，

[0018] 其中

[0019] Xaa¹ 是 OctGly; Arg; hArg; Cha; O 类型或 P 类型的二肽氨基酸残基；或 Q 类型或 R 类型的具有限定的侧链长度的氨基酸残基；

[0020] Xaa² 是 Glu; Val; Leu; Nle; Phe; hPhe; DiHPhe; Tyr; hTyr; Trp；或 O 类型或 P 类型的二肽氨基酸残基；

[0021] Xaa⁴ 是 Ala; AllylGly; Abu; 或 Val;

[0022] Xaa⁶ 是 Ile; 或 OctGly;

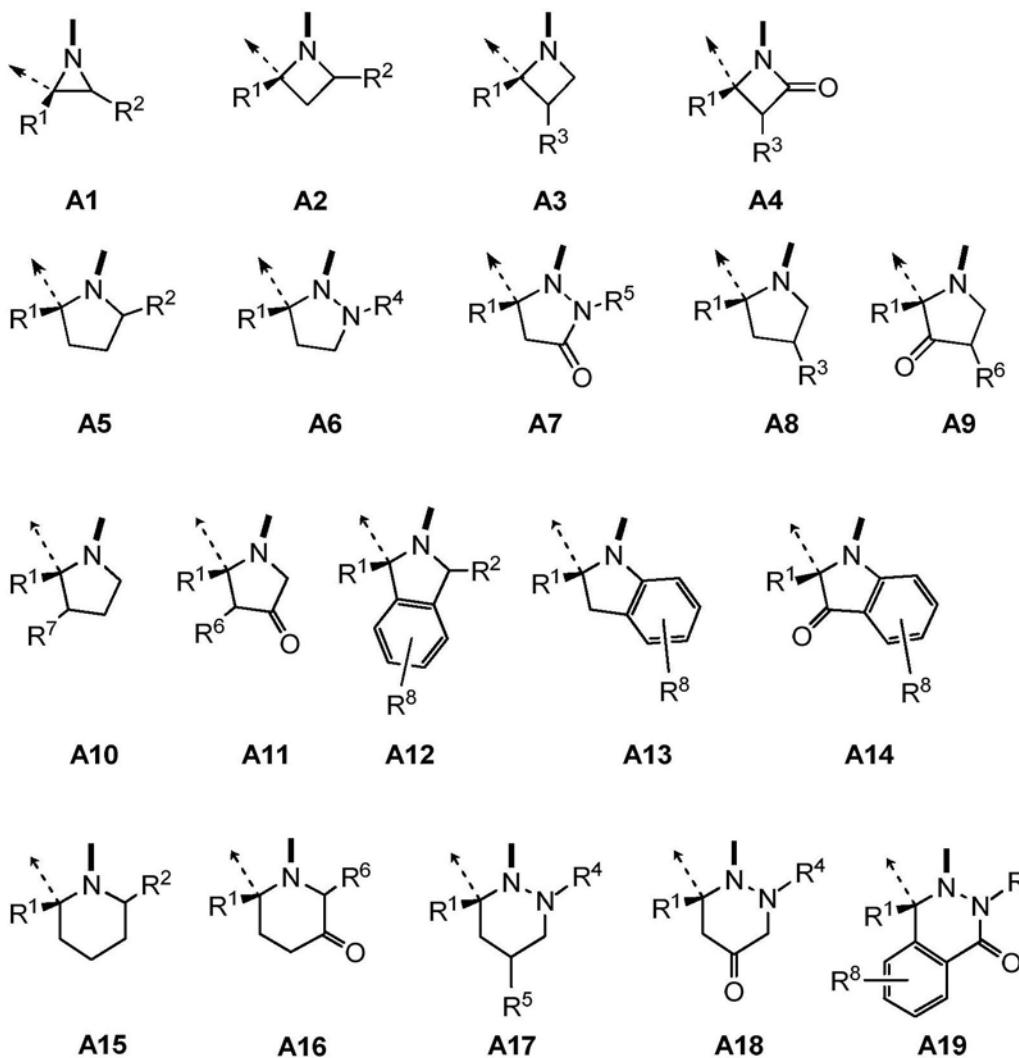
[0023] Xaa⁷ 是 Pro 或 I 类型的 N-取代的甘氨酸；

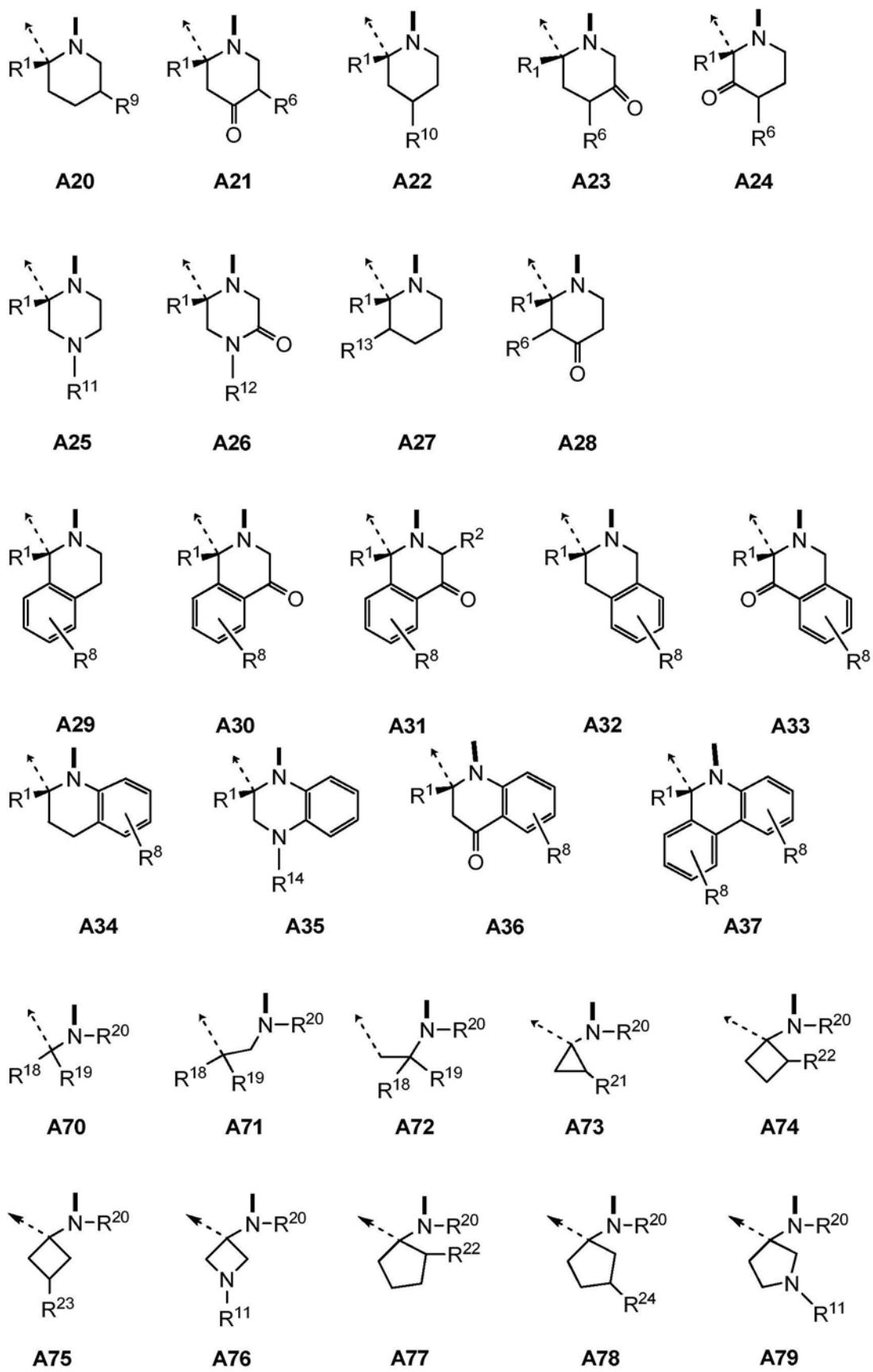
[0024] Xaa⁸ 是 B-CO 或 I 类型的 N-取代的甘氨酸；

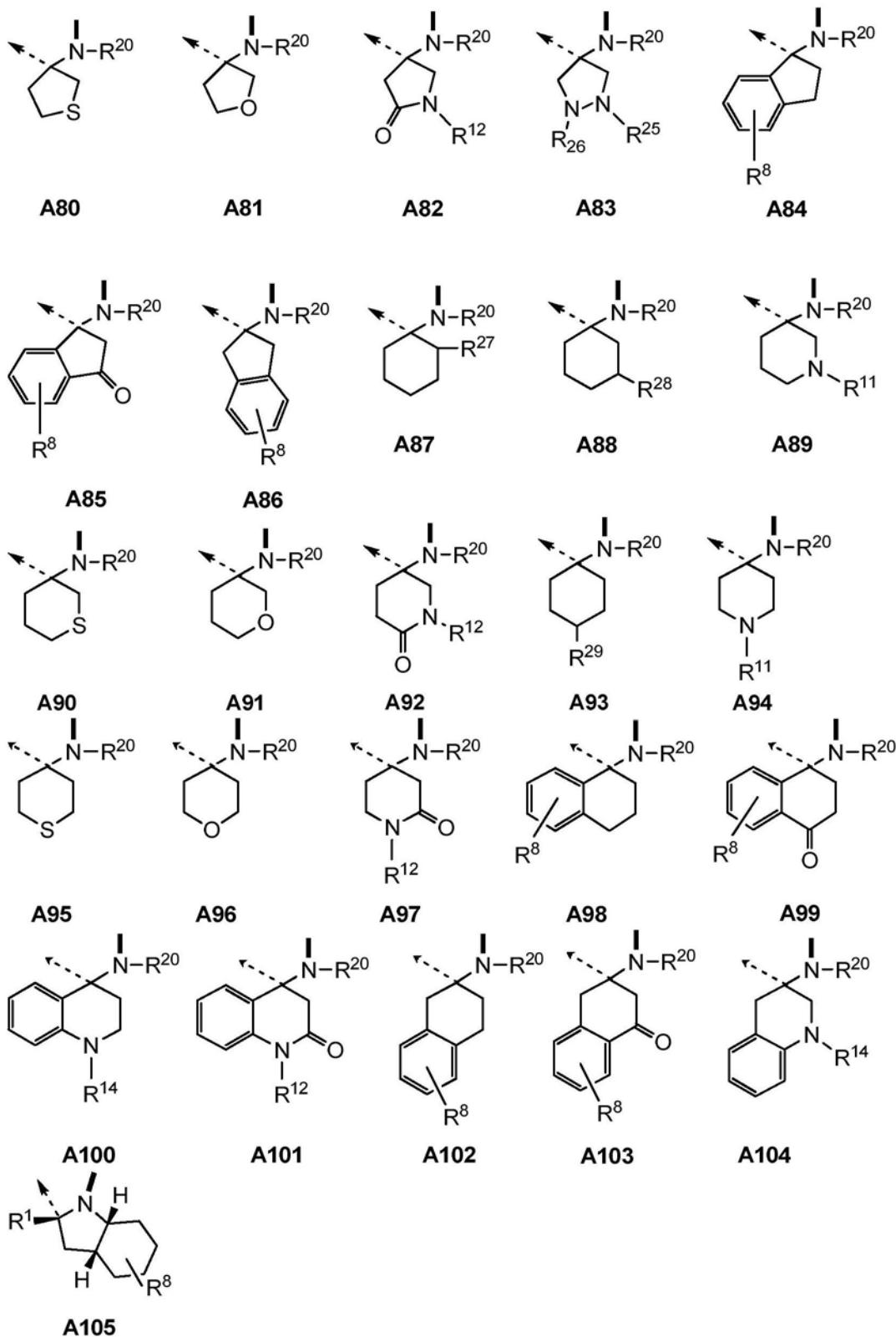
[0025] Xaa⁹ 是 Gln; Tyr; 或 N 类型的 β -氨基酸残基；

[0026] Xaa¹⁰ 是 Lys; Asn; Gly; N 类型的 β -氨基酸残基；或 M 类型的 γ -氨基酸残基；

- [0027] Xaa¹¹是hLeu;Ser;hSer;hSer(Me);Thr;alloThr;Asn;Gln;hGln;Dap;Tyr;His;或M类型的γ-氨基酸残基;
- [0028] Xaa¹²是Gly;A-CO;I类型的N-取代的甘氨酸;或C类型或D类型或E类型或F类型的氨基酸残基的D-异构体;和
- [0029] Xaa¹³是B-CO;I类型的N-取代的甘氨酸;N类型的β-氨基酸残基;M类型的γ-氨基酸残基;A-CO;或C类型或D类型或E类型或F类型的氨基酸残基的D-异构体;
- [0030] 条件是
- [0031] Xaa¹是O类型或P类型的二肽氨基酸残基;
- [0032] 和/或
- [0033] Xaa²是O类型或P类型的二肽氨基酸残基;
- [0034] 和/或
- [0035] Xaa⁷是I类型的N-取代的甘氨酸;
- [0036] 和/或
- [0037] Xaa⁸是Oic;2Ind;Pip;Azt;或I类型的N-取代的甘氨酸;
- [0038] 和/或
- [0039] Xaa⁹是N类型的β-氨基酸残基;
- [0040] 和/或
- [0041] Xaa¹⁰是Gly;N类型的β-氨基酸残基;或M类型的γ-氨基酸残基;
- [0042] 和/或
- [0043] Xaa¹¹是M类型的γ-氨基酸残基;
- [0044] 和/或
- [0045] Xaa¹²是I类型的N-取代的甘氨酸;或C类型或D类型或E类型或F类型的氨基酸残基的D-异构体;
- [0046] 和/或
- [0047] Xaa¹³是I类型的N-取代的甘氨酸;N类型的β-氨基酸残基;M类型的γ-氨基酸残基;A-CO;或C类型或D类型或E类型或F类型的氨基酸残基的D-异构体;
- [0048] 并且进一步的条件是
- [0049] 如果Xaa¹¹是Tyr;或His,则
- [0050] Xaa¹是Arg;hArg;或O类型或P类型的二肽氨基酸残基;
- [0051] 和/或
- [0052] Xaa²是O类型或P类型的二肽氨基酸残基;
- [0053] B-CO-是L-α-氨基酸的残基,其中B是式-NR²⁰CH(R⁷¹)-;-NR²⁰CH(R⁷²)-;-NR²⁰CH(R⁷³)-;-NR²⁰CH(R⁷⁴)-;-NR²⁰CH(R⁸⁴)-的残基;或B是基团A1至A37和A105中之一的对映异构体;
- [0054] A-CO-是氨基酸的残基,其中A是下式之一的基团:







；

[0058] R¹是H;低级烷基;或芳基-低级烷基;

[0059] R²是H;烷基;烯基;- (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOR⁵⁵; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sSR⁵⁶; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sNR³³R³⁴; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOCONR³³R⁷⁵; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sNR²⁰CONR³³R⁸²; -(CH₂)_oNR²⁰(CHR⁶¹)_sCOR⁶⁴; -(CH₂)_o(CHR⁶¹)_sCOOR⁵⁷; -(CH₂)_o(CHR⁶¹)_sCONR⁵⁸R⁵⁹; -(CH₂)_o(CHR⁶¹)_sPO(OR⁶⁰)₂; -(CH₂)_o

$(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或 $- (CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0060] R^3 是烷基; 烯基; $-(CH_2)_n(CHR)$

[0060] R^3 是烷基; 烯基; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_nNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或 $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0061] R^4 是H;烷基;烯基;- $(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; - $(CH_2)_m(CHR^{61})_sSR^{56}$; - $(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; - $(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; - $(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; - $(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$;或- $(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0062] R^5 是H;烷基;烯基;- $(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; - $(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$;或- $(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0063] R^6 是H;烷基;烯基;- $(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; - $(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$;或- $(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0064] R^7 是烷基; 烯基; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_qNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_r(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_r(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_r(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_r(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或 $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0065] R^8 是H;C1;F;CF₃;NO₂;低级烷基;低级烯基;芳基;芳基-低级烷基;-(CH₂)_s(CHR⁶¹)_sR⁷⁷;-(CH₂)_s(CHR⁶¹)_sOR⁵⁵;-(CH₂)_s(CHR⁶¹)_sSR⁵⁶;-(CH₂)_s(CHR⁶¹)NR³³R³⁴;-(CH₂)_sOCONR³³R⁷⁵;-(CH₂)_s(CHR⁶¹)_sNR²⁰CONR³³R⁸²;-(CH₂)_sNR²⁰(CHR⁶¹)_sCOR⁶⁴;-(CH₂)_sCOOR⁵⁷;-(CH₂)_s(CHR⁶¹)_sCONR⁵⁸R⁵⁹;-(CH₂)_s(CHR⁶¹)_sPO(OR⁶⁰)₂;-(CH₂)_s(CHR⁶¹)_sSO₂R⁶²;或-(CH₂)_s(CHR⁶¹)_sCOR⁶⁴;

[0066] R^9 是烷基; 烯基; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0067] R^{10} 是烷基；烯基； $-(CH_2)_s(CHR^{61})_sOR^{55}$ ； $-(CH_2)_s(CHR^{61})_sSR^{56}$ ； $-(CH_2)_s(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$ ； $-(CH_2)_s(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$ ； $-(CH_2)_s(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ ； $-(CH_2)_sNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$ ； $-(CH_2)_s(CHR^{61})_sCOOR^{57}$ ； $-(CH_2)_s(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$ ； $-(CH_2)_s(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$ ； $-(CH_2)_s(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$ ；或 $-(CH_2)_s(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$ ；

[0068] R^{11} 是 H; 烷基; 烯基; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_mNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0069] R^{12} 是H;烷基;烯基;-(CH₂)_m(CHR⁶¹)_sOR⁵⁵;-(CH₂)_m(CHR⁶¹)_sSR⁵⁶;-(CH₂)_m(CHR⁶¹)

$\text{sNR}^{33}\text{R}^{34}$; - $(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}$; - $(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}$; - $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}$; - $(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{57}$; - $(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}$; - $(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2$; - $(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}$; 或 - $(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8$;

[0070] R^{13} 是烷基；烯基； $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sOR^{55}$ ； $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sSR^{56}$ ； $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$ ； $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$ ； $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ ； $-(CH_2)_qNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$ ； $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sCOOR^{57}$ ； $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$ ； $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$ ； $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$ ；或 $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$ ；

[0071] R^{14} 是H;烷基;烯基;-(CH_2)_m(CHR⁶¹)_sOR⁵⁵;-(CH_2)_m(CHR⁶¹)_sNR³³R³⁴;-(CH_2)_m(CHR⁶¹)_sOCONR³³R⁷⁵;-(CH_2)_m(CHR⁶¹)_sNR²⁰CONR³³R⁸²;-(CH_2)_mNR²⁰(CHR⁶¹)_sCOR⁶⁴;-(CH_2)_o(CHR⁶¹)_sCOOR⁵⁷;-(CH_2)_o(CHR⁶¹)_sCONR⁵⁸R⁵⁹;-(CH_2)_o(CHR⁶¹)_sPO(OR⁶⁰)₂;-(CH_2)_o(CHR⁶¹)_sSOR⁶²;或-(CH_2)_o(CHR⁶¹)_sC₆H₄R⁸;

[0072] R^{18} 是低级烷基;低级烯基;-(CH_2)_p(CHR^{61})_s OR^{55} ;-(CH_2)_p(CHR^{61})_s SR^{56} ;-(CH_2)_p(CHR^{61})_s $\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$;-(CH_2)_p(CHR^{61})_s $\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}$;-(CH_2)_p(CHR^{61})_s $\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}$;-(CH_2)_p NR^{20} (CHR^{61})_s COR^{64} ;-(CH_2)_p(CHR^{61})_s COOR^{57} ;-(CH_2)_p(CHR^{61})_s $\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}$;-(CH_2)_p(CHR^{61})_s $\text{PO}(\text{OR}^{60})_2$;-(CH_2)_p(CHR^{61})_s SO_2R^{62} ;或-(CH_2)_o(CHR^{61})_s $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8$;

[0073] R^{19} 是烷基; 烯基- $(CH_2)_p(CHR^{61})_sOR^{55}$; - $(CH_2)_p(CHR^{61})_sSR^{56}$; - $(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; - $(CH_2)_p(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; - $(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; - $(CH_2)_pNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; - $(CH_2)_p(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; - $(CH_2)_p(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; - $(CH_2)_p(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; - $(CH_2)_p(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或- $(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$; 或

[0074] R¹⁸和R¹⁹一起可形成:- (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-;

[0075] R^{20} 是H;烷基;烯基;或芳基-低级烷基;

[0076] R^{21} 是 H; 烷基; 烯基; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_nNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或 $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0077] R^{22} 是H;烷基;烯基;-(CH_2)_s(CHR^{61})_sOR⁵⁵;-(CH_2)_s(CHR^{61})_sSR⁵⁶;-(CH_2)_s(CHR^{61})_sNR³³R³⁴;-(CH_2)_s(CHR^{61})_sOCONR³³R⁷⁵;-(CH_2)_s(CHR^{61})_sNR²⁰CONR³³R⁸²;-(CH_2)_sNR²⁰(CHR^{61})_sCOR⁶⁴;-(CH_2)_s(CHR^{61})_sCOOR⁵⁷;-(CH_2)_s(CHR^{61})_sCONR⁵⁸R⁵⁹;-(CH_2)_s(CHR^{61})_sPO(OR⁶⁰)₂;-(CH_2)_s(CHR^{61})_sSO₂R⁶²;或-(CH_2)_s(CHR^{61})_sC₆H₄R⁸;

[0078] R^{23} 是烷基; 烯基; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0079] R^{24} 是烷基; 烯基; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0080] R²⁵是H; 烷基; 烯基; -(CH₂)_m(CHR⁶¹)_sOR⁵⁵; -(CH₂)_m(CHR⁶¹)_sSR⁵⁶; -(CH₂)_m(CHR⁶¹)

$\text{sNR}^{33}\text{R}^{34}$; - $(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}$; - $(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}$; - $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}$; - $(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{57}$; - $(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}$; - $(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2$; - $(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}$; 或 - $(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_{6,4}\text{R}^8$;

[0081] R^{26} 是 H; 烷基; 烯基; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_mNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$; 或

[0082] R^{25} 和 R^{26} 一起可形成： $-(CH_2)_{2-6}-$ ； $-(CH_2)_rO(CH_2)_r-$ ； $-(CH_2)_rS(CH_2)_r-$ ；或 $-(CH_2)_rNR^{57}(CH_2)_r-$ ；

[0083] R^{27} 是 H; 烷基; 烯基; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_nNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或 $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0084] R^{28} 是烷基; 烯基; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_s-OR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_s-COOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0085] R^{29} 是烷基; 烯基; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_nNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或 $-(CH_2)_n(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0086] R^{33} 是 H; 烷基, 烯基; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{57}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_mNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_s-CONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; 或 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

[0087] R^{34} 是H;低级烷基;芳基,或芳基-低级烷基;或

[0088] R³³和R³⁴一起可形成:- (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或- (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-;

[0089] R^{50} 是H;低级烷基;或芳基-低级烷基;

[0090] R^{55} 是 H; 低级烷基; 低级烯基; 芳基-低级烷基; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{57}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_s-COR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; 或 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$;

[0091] R^{56} 是H;低级烷基;低级烯基;芳基-低级烷基;- $(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{57}$; - $(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; - $(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; - $(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; - $(CH_2)_o(CHR^{61})_s-COR^{64}$; 或- $(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$;

[0092] R^{57} 是H;低级烷基;低级烯基;芳基低级烷基;或杂芳基-低级烷基;

[0093] R⁵⁸是H;低级烷基;低级烯基;芳基;杂芳基;芳基-低级烷基;或杂芳基-低级烷基;

[0094] R^{59} 是H;低级烷基;低级烯基;芳基;杂芳基;芳基-低级烷基;或杂芳基-低级烷基;
或

- [0095] R⁵⁸和R⁵⁹一起可形成: - (CH₂)₂₋₆⁻; - (CH₂)₂O(CH₂)₂⁻; - (CH₂)₂S(CH₂)₂⁻; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂⁻;
- [0096] R⁶⁰是H; 低级烷基; 低级烯基; 芳基; 或芳基-低级烷基;
- [0097] R⁶¹是烷基; 烯基; 芳基; 杂芳基; 芳基-低级烷基; 杂芳基-低级烷基; - (CH₂)_pOR⁵⁷; - (CH₂)_pNR⁷⁵R⁸²; - (CH₂)_pOCONR⁷⁵R⁸²; - (CH₂)_pNR²⁰CONR⁷⁸R⁸²; - (CH₂)_pNR²⁰(CHR⁶¹)_sCOR⁶⁴; - (CH₂)_oCOOR⁵⁷; - (CH₂)_oCONR⁵⁸R⁵⁹; 或 - (CH₂)_oPO(OR⁶⁰)₂;
- [0098] R⁶²是低级烷基; 低级烯基; 芳基, 杂芳基; 或芳基-低级烷基;
- [0099] R⁶³是H; 低级烷基; 低级烯基; 芳基, 杂芳基; 芳基-低级烷基; 杂芳基-低级烷基; - COR⁶⁴; - COOR⁵⁷; - CONR⁵⁸R⁵⁹; - SO₂R⁶²; 或 - PO(OR⁶⁰)₂; 或
- [0100] R³⁴和R⁶³一起可形成: - (CH₂)₂₋₆⁻; - (CH₂)₂O(CH₂)₂⁻; - (CH₂)₂S(CH₂)₂⁻; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂⁻;
- [0101] R⁶⁴是H; 低级烷基; 低级烯基; 芳基; 杂芳基; 芳基-低级烷基; 杂芳基-低级烷基; - (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOR⁶⁵; - (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sSR⁶⁶; - (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sNR³⁴R⁶³; - (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOCONR⁷⁵R⁸²; 或 - (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sNR²⁰CONR⁷⁸R⁸²;
- [0102] R⁶⁵是H; 低级烷基; 低级烯基; 芳基, 芳基-低级烷基; 杂芳基-低级烷基; - COR⁵⁷; - COOR⁵⁷; 或 - CONR⁵⁸R⁵⁹;
- [0103] R⁶⁶是H; 低级烷基; 低级烯基; 芳基; 芳基-低级烷基; 杂芳基-低级烷基; 或 - CONR⁵⁸R⁵⁹;
- [0104] R⁶⁷是H; Cl; Br; F; NO₂; - NR³⁴COR⁵⁷; - CF₃; CN; - OCF₃; - OCHF₂; - OR⁵⁷; - SR⁶²; 低级烷基; 或低级烯基;
- [0105] R⁶⁸是H; Cl; Br; F; NO₂; - NR³⁴COR⁵⁷; - CF₃; CN; - OCF₃; - OCHF₂; - OR⁵⁷; - SR⁶²; 低级烷基; 或低级烯基;
- [0106] R⁶⁹是H; Cl; Br; F; NO₂; - NR³⁴COR⁵⁷; - CF₃; CN; - OCF₃; - OCHF₂; - OR⁵⁷; - SR⁶²; 低级烷基; 或低级烯基;
- [0107] R⁷⁰是H; Cl; Br; F; NO₂; - NR³⁴COR⁵⁷; - CF₃; CN; - OCF₃; - OCHF₂; - OR⁵⁷; - SR⁶²; 低级烷基; 或低级烯基;
- [0108] R⁷¹是低级烷基; 低级烯基; - (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOR⁷⁵; - (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sSR⁷⁵; - (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sNR³³R³⁴; - (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOCONR³³R⁷⁵; - (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sNR²⁰CONR³³R⁸²; - (CH₂)_o(CHR⁶¹)_sCOOR⁷⁵; - (CH₂)_pCONR⁵⁸R⁵⁹; - (CH₂)_pPO(OR⁶²)₂; - (CH₂)_pSO₂R⁶²; 或 - (CH₂)_o-C₆R⁶⁷R⁶⁸R⁶⁹R⁷⁰R⁷⁶;
- [0109] R⁷²是烷基; 烯基; 低级环烷基; 低级环烷基-低级烷基; - (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOR⁸⁵; 或 - (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sSR⁸⁵;
- [0110] R⁷³是 - (CH₂)_oR⁷⁷; - (CH₂)_rO(CH₂)_oR⁷⁷; - (CH₂)_rS(CH₂)_oR⁷⁷; 或 - (CH₂)_rNR²⁰(CH₂)_oR⁷⁷;
- [0111] R⁷⁴是 - (CH₂)_pNR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_pNR⁷⁷R⁸⁰; - (CH₂)_pC(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_pC(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_pC(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_pNR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_pN=C(NR⁷⁸R⁸⁰)NR⁷⁹R⁸⁰; - (CH₂)_pC₆H₄NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_pC₆H₄NR⁷⁷R⁸⁰; - (CH₂)_pC₆H₄C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_pC₆H₄C(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_pC₆H₄C(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_pC₆H₄N=C(NR⁷⁸R⁸⁰)NR⁷⁹R⁸⁰; - (CH₂)_rO(CH₂)_mNR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rO(CH₂)_mNR⁷⁷R⁸⁰; - (CH₂)_rO(CH₂)_pC(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rO(CH₂)_pC(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rO(CH₂)_pC(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rO(CH₂)_mNR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rO(CH₂)_mN=C(NR⁷⁸R⁸⁰)NR⁷⁹R⁸⁰; - (CH₂)_rO(CH₂)_m

_pC₆H₄CNR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rO(CH₂)_pC₆H₄C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rO(CH₂)_pC₆H₄C(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rO(CH₂)_pC₆H₄C(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rO(CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rS(CH₂)_mNR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rS(CH₂)_mNR⁷⁷R⁸⁰; - (CH₂)_rS(CH₂)_pC(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rS(CH₂)_pC(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rS(CH₂)_pC(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rS(CH₂)_mNR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rS(CH₂)_mN=C(NR⁷⁸R⁸⁰)NR⁷⁹R⁸⁰; - (CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄CNR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄C(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_pNR⁸⁰COR⁶⁴; - (CH₂)_pNR⁸⁰COR⁷⁷; - (CH₂)_pNR⁸⁰CONR⁷⁸R⁷⁹; 或 - (CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰CONR⁷⁸R⁷⁹;

[0112] R⁷⁵是低级烷基;低级烯基;低级环烷基;低级环烷基-低级烷基;

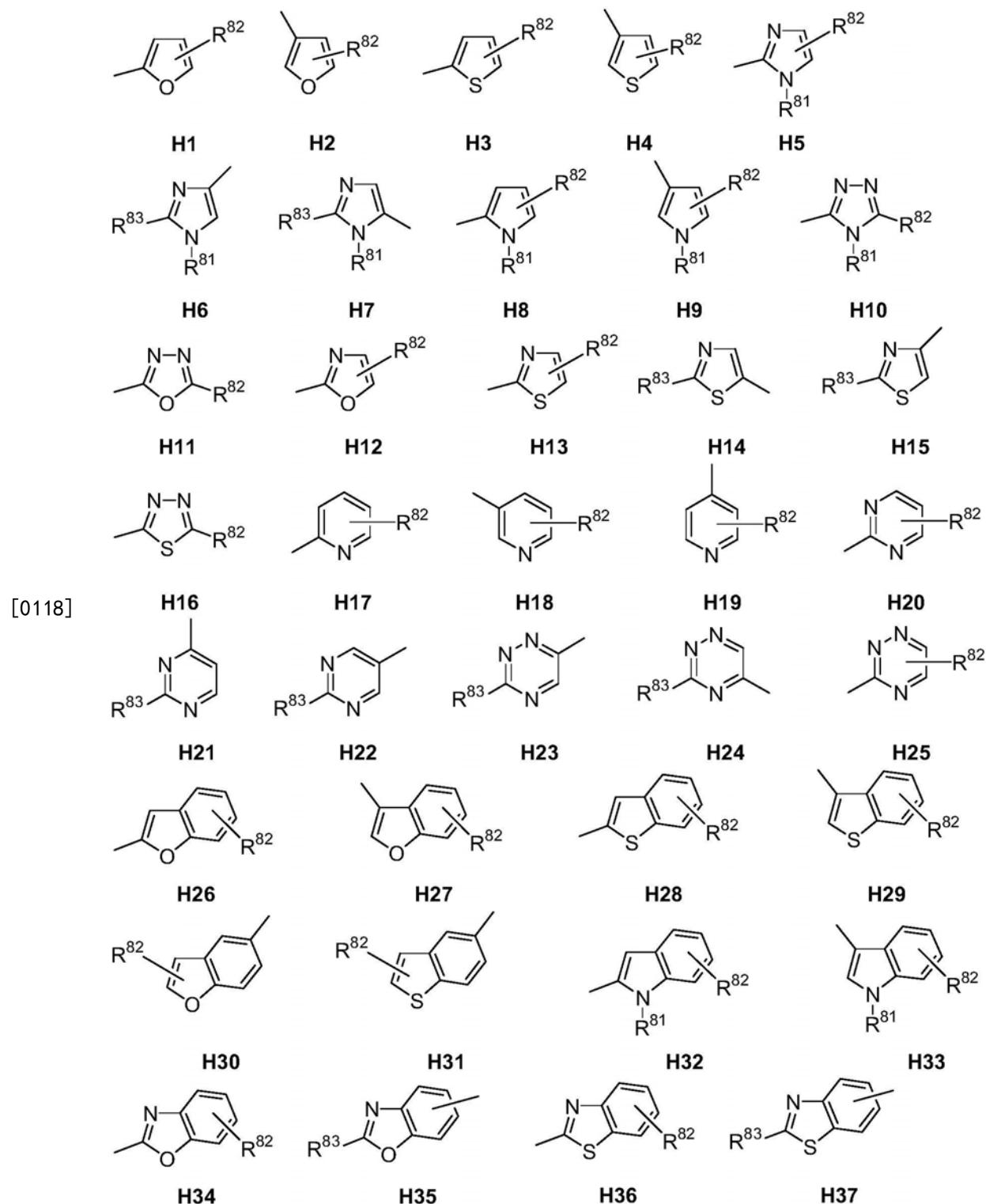
[0113] 或芳基-低级烷基;或

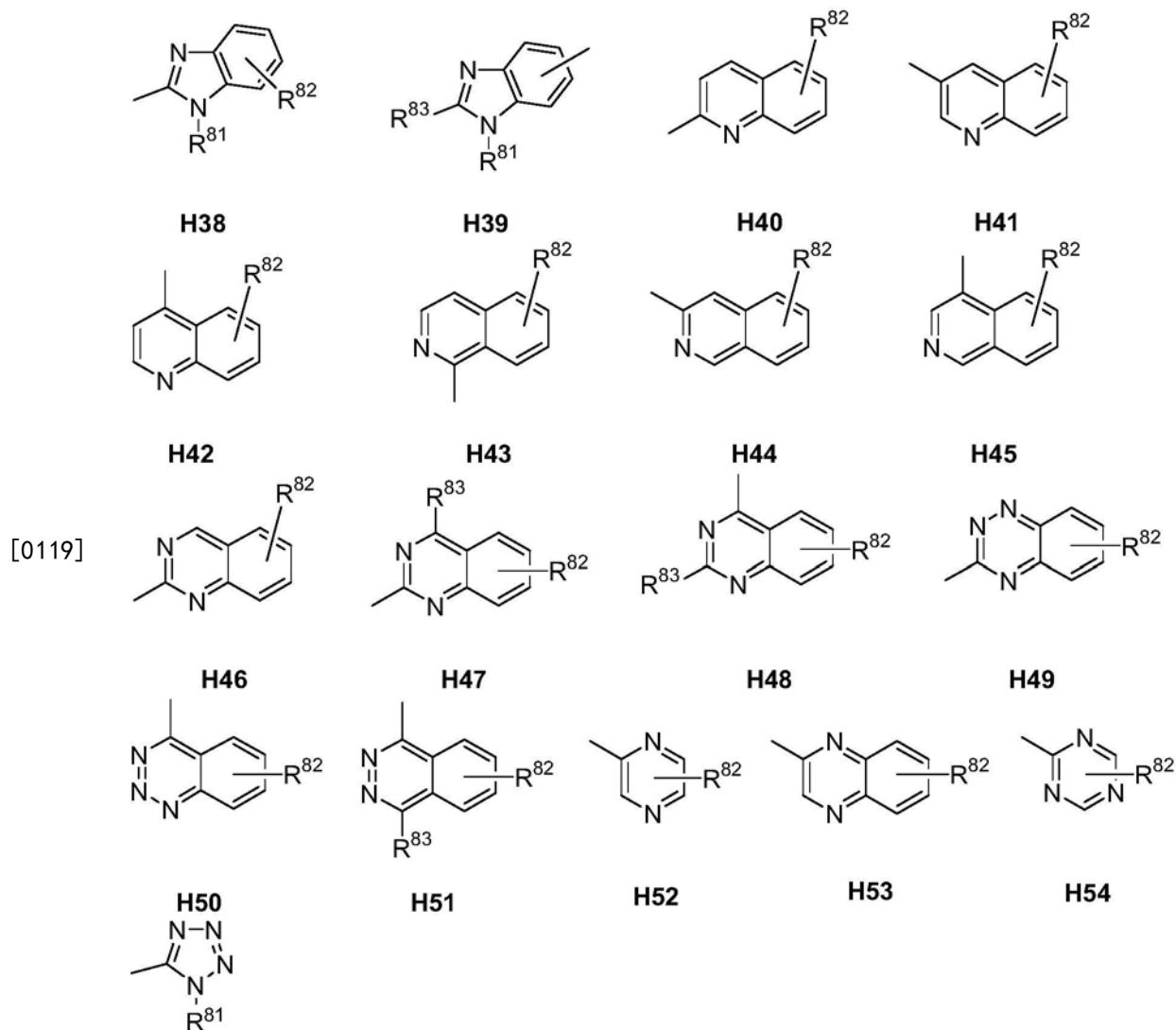
[0114] R³³和R⁷⁵一起可形成: - (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-; 或

[0115] R⁷⁵和R⁸²一起可形成: - (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-;

[0116] R⁷⁶是H;低级烷基;低级烯基;芳基-低级烷基;- (CH₂)_oOR⁷²; - (CH₂)_oSR⁷²; - (CH₂)_oNR³³R³⁴; - (CH₂)_oOCONR³³R⁷⁵; - (CH₂)_oNR²⁰CONR³³R⁸¹; - (CH₂)_oCOOR⁷⁵; - (CH₂)_oCONR⁵⁸R⁵⁹; - (CH₂)_oPO(OR⁶⁰)₂; - (CH₂)_pSO₂R⁶²; 或 - (CH₂)_oCOR⁶⁴;

[0117] R⁷⁷是-C₆R⁶⁷R⁶⁸R⁶⁹R⁷⁰R⁷⁶条件是R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹和R⁷⁰的至少两个是H;或下式之一的杂芳基





- [0120] R⁷⁸是H;低级烷基;芳基;或芳基-低级烷基;或
- [0121] R⁷⁸和R⁸²一起可形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O (CH₂)₂-;- (CH₂)₂S (CH₂)₂-;或- (CH₂)₂NR⁵⁷ (CH₂)₂-;
- [0122] R⁷⁹是H;低级烷基;芳基;或芳基-低级烷基;或
- [0123] R⁷⁸和R⁷⁹一起可以是- (CH₂)₂₋₇-;- (CH₂)₂O (CH₂)₂-;或- (CH₂)₂NR⁵⁷ (CH₂)₂-;
- [0124] R⁸⁰是H;或低级烷基;
- [0125] R⁸¹是H;低级烷基;或芳基-低级烷基;或
- [0126] R³³和R⁸¹一起可形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O (CH₂)₂-;- (CH₂)₂S (CH₂)₂-;或- (CH₂)₂NR⁵⁷ (CH₂)₂-;
- [0127] R⁸²是H;-CF₃; -OCF₃; -OCHF₂;低级烷基;芳基;杂芳基;或芳基-低级烷基;
- [0128] R⁸³是H;低级烷基;芳基;或-NR⁷⁸R⁷⁹;
- [0129] R⁸⁴是- (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOH;- (CR⁸⁶R⁸⁷)_pOR⁸⁰; - (CR⁸⁶R⁸⁷)_pCOOR⁸⁰; - (CH₂)_p(CHR⁶¹)_sSH; - (CR⁸⁶R⁸⁷)_pSR⁸⁰; - (CH₂)_pCONR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_pNR⁸⁰CONR⁷⁸R⁷⁹; - (CH₂)_pC₆H₄CONR⁷⁸R⁷⁹;或- (CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰CONR⁷⁸R⁷⁹; - (CR⁸⁶R⁸⁷)_pPO(OR⁶⁰)₂; - (CR⁸⁶R⁸⁷)_pSO₂R⁶⁰; - (CR⁸⁶R⁸⁷)_pSOR⁶⁰; - (CH₂)_p

- $(\text{CHR}^{61})_s \text{OPO}(\text{OR}^{60})_2$, 或 $-(\text{CH}_2)_p (\text{CHR}^{61})_s \text{OSO}_2\text{R}^{60}$;
- [0130] R^{85} 是低级烷基;或低级烯基;
- [0131] R^{86} 是H;低级烷基,其中H可能被卤素取代;或卤素;
- [0132] R^{87} 是H;低级烷基,其中H可能被卤素取代;或卤素;
- [0133] R^{88} 是 R^{74} 或 R^{84} ;
- [0134] R^{89} 是 $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^{20} \text{CO}(\text{CHNHR}^{20}) \text{R}^{72}$; $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^{20} \text{CO}(\text{CHNHR}^{20}) \text{R}^{73}$; $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^{20} \text{CO}(\text{CHNHR}^{20}) \text{R}^{74}$; 或 $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^{20} \text{CO}(\text{CHNHR}^{20}) \text{R}^{84}$;
- [0135] R^{90} 是 $-(\text{CH}_2)_p \text{CONR}^{20}(\text{CHCOOR}^{80}) \text{R}^{72}$; $-(\text{CH}_2)_p \text{CONR}^{20}(\text{CHCOOR}^{80}) \text{R}^{73}$; $-(\text{CH}_2)_p \text{CONR}^{20}(\text{CHCOOR}^{80}) \text{R}^{74}$; 或 $-(\text{CH}_2)_p \text{CONR}^{20}(\text{CHCOOR}^{80}) \text{R}^{84}$;
- [0136] R^{91} 是 $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^{20} \text{COR}^{75}$;
- [0137] R^{92} 是 $-(\text{CH}_2)_p \text{CONR}^{20} \text{R}^{75}$;
- [0138] m是2-4;o是0-4;p是1-4;q是0-2;r是1或2;s是0或1;
- [0139] C类型的氨基酸残基是式 $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{72}) \text{CO}-$ 的残基;
- [0140] D类型的氨基酸残基是式 $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{73}) \text{CO}-$ 的残基;
- [0141] E类型的氨基酸残基是式 $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{74}) \text{CO}-$ 的残基;
- [0142] F类型的氨基酸残基是式 $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{84}) \text{CO}-$ 的残基;
- [0143] I类型的N-取代的甘氨酸是式 $-\text{NR}^{88} \text{CH}_2 \text{CO}-$ 的残基;
- [0144] M类型的氨基酸残基是式 $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{73}) (\text{CH}_2)_2 \text{CO}-$; $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{74}) (\text{CH}_2)_2 \text{CO}-$; 或 $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{84}) (\text{CH}_2)_2 \text{CO}-$ 中之一的残基;
- [0145] N类型的氨基酸残基是式 $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{72}) (\text{CH}_2) \text{CO}-$; $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{73}) (\text{CH}_2) \text{CO}-$; $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{74}) (\text{CH}_2) \text{CO}-$, 或 $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{84}) (\text{CH}_2) \text{CO}-$ 中之一的残基;
- [0146] O类型的氨基酸残基是式 $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{89}) \text{CO}-$ 的残基;
- [0147] P类型的氨基酸残基是式 $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{90}) \text{CO}-$ 的残基;
- [0148] Q类型的氨基酸残基是式 $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{91}) \text{CO}-$ 的残基; 和
- [0149] R类型的氨基酸残基是式 $-\text{NR}^{20} \text{CH}(\text{R}^{92}) \text{CO}-$ 的残基。
- [0150] 根据本发明,这些 β -发夹肽模拟物可以通过以下方法制备,所述方法包括
- [0151] (a) 将适当官能化的固体支持物与在所需的终产物中对应于 Xaa^n 的适当N-保护的氨基酸衍生物偶联,其中n是13、8、7、6、5或4,可以在所述N-保护的氨基酸衍生物中存在的任何官能团同样适当地受到保护;
- [0152] (b) 从如此获得的产物移除N-保护基;
- [0153] (c) 将如此获得的产物用处在所需终产物中对应于 Xaa^{n-1} 的适当N保护的所述氨基酸衍生物偶联,可以在所述N-保护的氨基酸衍生物中存在的任何官能团同样适当地受到保护;
- [0154] (d) 从步骤(c)中获得的产物移除N-保护基;
- [0155] (e) 使用在所需终产物中处于位置n-2至1位置内的适当N-保护的氨基酸衍生物实施基本上与步骤(c)和(d)相对应的步骤,可以在所述N-保护的氨基酸衍生物中存在的任何官能团同样适当地受到保护;
- [0156] (f) 如果n不是13,则使用在所需终产物中处于位置13至n+1位置内的适当N-保护的氨基酸衍生物进一步实施基本上与步骤(c)和(d)相对应的步骤,可以在所述N-保护的氨

基酸衍生物中存在的任何官能团同样适当地受到保护；

[0157] (g) 如果需要,在从步骤(e)或(f)中获得的产物移除N-保护基之前,选择性去保护分子中存在的一个或几个受到保护的官能团,并将如此释放的反应基通过附接来源于酸、氨基酸或胺的一个或多个部分和从如此获得的产物移除N-保护基来适当取代;

[0158] (h) 从固体支持物脱离如此获得的产物;

[0159] (i) 环化从固体支持物切下的产物;

[0160] (j) 移除在氨基酸残基链的任何组件的官能团上存在的任何保护基;并且

[0161] (k) 如果需要,将如此获得的产物转化成药学上可接受的盐或将如此获得的药学上可接受的或药学上不可接受的盐转化成相应的游离化合物或转化成不同的药学上可接受的盐。

[0162] 如在本说明书中所使用的,术语“烷基”,单独或组合考虑的,表示具有至多24个,优选至多12个碳原子的饱和的、直链、支链或烃基团。类似地,术语“烯基”表示具有至多24个,优选至多12个碳原子并且含有至少一个或取决于链长至多四个烯双键的直链或支链烃基团。术语“低级”表示具有至多8个碳原子的基团。因此,例如,术语“低级烷基”表示具有至多8个碳原子的饱和的、直链或支链烃基团,例如甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,仲丁基,异丁基,叔丁基等。类似地,术语“低级环烷基”表示具有至多8个碳原子的饱和环烃基团,例如环丁基,环戊基,环己基等。术语“芳基”表示含有一个或两个六元环的芳族碳环烃基团,例如苯基或萘基,它可以由至多三个取代基例如Br、Cl、F、CF₃、NO₂、低级烷基或低级烯基取代。术语“杂芳基”表示含有一个或两个五和/或六元环的芳族杂环基团,它们的至少一个含有至多三个选自O、S和N的杂原子并且所述环是任选取代的;这样的任选取代的杂芳基的代表性例子在上文与R⁷⁷的定义相关所指出。

[0163] 结构元件-A-CO-的构建单元A1-A37和A105属于其中N末端是环的仲胺形成部分的氨基酸类型。在遗传编码的氨基酸中,只有脯氨酸属于这一类。构建单元A1至A37和A105的构型是(D),它们可以与(L)-构型的构建单元-B-CO-组合。优选的组合是-^DA1-CO-^LB-CO-至-^DA37-CO-^LB-CO-和-^DA105-CO-^LB-CO-。因此,例如,^DPro-^LPro构成这样的组合的原型。

[0164] 应当理解,其中A具有(D)-构型的构建单元-A1-CO-至-A37-CO-和A105-CO-在β-位置至N末端携带基团R¹。R¹的优选值是H和低级烷基,R¹的最优先值是H和甲基。本领域技术人员将认识到,对于R¹是H和甲基,A1-A37和A105以对应于(R)-构型的(D)构型显示。取决于根据Cahn、Ingold和Prelog规则的R¹的其它值的优先度,该构型还可需要被表示为(S)。

[0165] 除了R¹以外,构建单元-A1-CO-至-A37-CO-和-A105-CO-可携带被表示为R²至R¹⁷的额外取代基。该额外取代基可以是H,并且如果其不是H,它优选是小至中等大小的脂肪族或芳族基团。R²至R¹⁷的优先值是:

[0166] R²:H;低级烷基;低级烯基;(CH₂)_pOR⁵⁵(其中R⁵⁵:H;低级烷基;或低级烯基);(CH₂)_pSR⁵⁶(其中R⁵⁶:低级烷基;或低级烯基);(CH₂)_pNR³³R³⁴(其中R³³:H;低级烷基;或低级烯基;R³⁴:H;或低级烷基;R³³和R³⁴一起形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O(CH₂)₂-;- (CH₂)₂S(CH₂)₂-;或-(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-;R⁵⁷:H;或低级烷基);(CH₂)_mOCONR³³R⁷⁵(其中R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁷⁵:低级烷基;或R³³和R⁷⁵一起形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O(CH₂)₂-;- (CH₂)₂S(CH₂)₂-;或-(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-)(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH₂)_mNR²⁰CONR³³R⁸²(其中R²⁰:H;或低级烷基;R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁸²:H;或低级烷基;或R³³和R⁸²一起形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)

$_2O(CH_2)_2^-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2^-$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2^-$ (其中 R^{57} : H; 或低级烷基); $-(CH_2)_oN(R^{20})COR^{64}$ (其中: R^{20} : H; 或低级烷基; R^{64} : 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_oCOOR^{57}$ (其中 R^{57} : 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$ (其中 R^{58} : 低级烷基; 或低级烯基; 以及 R^{59} : H; 或低级烷基; 或 R^{58} 和 R^{59} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}^-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2^-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2^-$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2^-$ (其中 R^{57} : H; 或低级烷基); $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$ (其中 R^{60} : 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_oSO_2R^{62}$ (其中 R^{62} : 低级烷基; 或低级烯基); 或 $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (其中 R^8 : H; F; Cl; CF₃; 低级烷基; 低级烯基; 或低级烷氧基);

[0167] $R^3:H$; 低级烷基; 低级烯基; $-(CH_2)_nOR^{55}$ (其中 $R^{55}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $(CH_2)_nSR^{56}$ (其中 $R^{56}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nNR^{33}R^{34}$ (其中 $R^{33}:H$; 低级烷基; 或低级烯基; $R^{34}:H$; 或低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{34} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$ (其中 $R^{57}:H$; 或低级烷基); $-(CH_2)_nOCONR^{33}R^{75}$ (其中 $R^{33}:H$; 或低级烷基; 或低级烯基; $R^{75}:H$; 低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{75} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$ (其中 $R^{57}:H$; 或低级烷基); $-(CH_2)_nNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (其中 $R^{20}:H$; 或低级烷基; $R^{33}:H$; 或低级烷基; 或低级烯基; $R^{82}:H$; 或低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{82} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; 其中 $R^{57}:H$; 或低级烷基); $-(CH_2)_nN(R^{20})COR^{64}$ (其中: $R^{20}:H$; 或低级烷基; $R^{64}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nCOOR^{57}$ (其中 $R^{57}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nCONR^{58}R^{59}$ (其中 $R^{58}:H$; 低级烷基; 或低级烯基; 和 $R^{59}:H$; 低级烷基; 或 R^{58} 和 R^{59} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$ (其中 $R^{57}:H$; 或低级烷基); $(CH_2)_nPO(OR^{60})_2$ (其中 $R^{60}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nSSO_2R^{62}$ (其中 $R^{62}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); 或 $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (其中 $R^8:H$; F ; Cl ; CF_3 ; 低级烷基; 低级烯基; 或低级烷氧基);

[0168] R^4 :H; 低级烷基; 低级烯基; $-(CH_2)_mOR^{55}$ (其中 R^{55} :H; 低级烷基; 或低级烯基); $(CH_2)_mSR^{56}$ (其中 R^{56} :低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_mNR^{33}R^{34}$ (其中 R^{33} :H; 低级烷基; 或低级烯基; R^{34} :H; 或低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{34} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$ (其中 R^{57} :H; 或低级烷基); $-(CH_2)_mOCOCONR^{33}R^{75}$ (其中 R^{33} :H; 或低级烷基; 或低级烯基; R^{75} :低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{75} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$ (其中 R^{57} :H; 或低级烷基); $-(CH_2)_mNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (其中 R^{20} :H; 或低级烷基; R^{33} :H; 或低级烷基; 或低级烯基; R^{82} :H; 或低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{82} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$ (其中 R^{57} :H; 或低级烷基); $-(CH_2)_mN(R^{20})COR^{64}$ (其中: R^{20} :H; 或低级烷基; R^{64} :低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nCOOR^{57}$ (其中 R^{57} :低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nCONR^{58}R^{59}$ (其中 R^{58} :低级烷基; 或低级烯基; 和 R^{59} :H; 或低级烷基; 或 R^{58} 和 R^{59} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$ (其中 R^{57} :H; 或低级烷基); $-(CH_2)_nPO(OR^{60})_2$ (其中 R^{60} :低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nSO_2R^{62}$ (其中 R^{62} :低级烷基; 或低级烯基); 或 $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (其中 R^8 :H; F; Cl; CF₃; 低级烷基; 低级烯基; 或低级烷氧基);

[0169] R^5 :低级烷基;低级烯基;-(CH_2) _{n} OR⁵⁵(其中R⁵⁵:H;低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{p} SR⁵⁶(其中R⁵⁶:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} NR³³R³⁴(其中R³³:H;低级烷基;或低级烯基;R³⁴:H;或低级烷基;或R³³和R³⁴一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(<\mathbf{CH}_2>₂O(<\mathbf{CH}_2>₂)₂-;-(<\mathbf{CH}_2>₂S(<\mathbf{CH}_2>₂)₂-;或-(<\mathbf{CH}_2>₂NR⁵⁷(<\mathbf{CH}_2>₂)₂-)(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2) _{n} OCONR³³R⁷⁵(其中R³³:H;或低级烷基;或

低级烯基; R⁷⁵: 低级烷基; 或 R³³ 和 R⁷⁵一起形成: - (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-; R⁵⁷: 其中 H; 或低级烷基); (CH₂)_qNR²⁰CONR³³R⁸² (其中 R²⁰: H; 或低级烷基; R³³: H; 或低级烷基; 或低级烯基; R⁸²: H; 或低级烷基; 或 R³³ 和 R⁸²一起形成: - (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-; 其中 R⁵⁷: H; 或低级烷基); (CH₂)_qN(R²⁰)COR⁶⁴ (其中: R²⁰: H; 或低级烷基; R⁶⁴: 烷基; 烯基; 芳基; 和芳基-低级烷基; 杂芳基-低级烷基); - (CH₂)_pCOOR⁵⁷ (其中 R⁵⁷: 低级烷基; 或低级烯基); - (CH₂)_pCONR⁵⁸R⁵⁹ (其中 R⁵⁸: 低级烷基; 或低级烯基; 和 R⁵⁹: H; 或低级烷基; 或 R⁵⁸ 和 R⁵⁹一起形成: - (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中 R⁵⁷: H; 或低级烷基); - (CH₂)_qPO(OR⁶⁰)₂ (其中 R⁶⁰: 低级烷基; 或低级烯基); - (CH₂)_pSO₂R⁶² (其中 R⁶²: 低级烷基; 或低级烯基); 或 - (CH₂)_qC₆H₄R⁸ (其中 R⁸: H; F; Cl; CF₃; 低级烷基; 低级烯基; 或低级烷氧基);

[0170] R⁶: H; 低级烷基; 低级烯基; - (CH₂)_qOR⁵⁵ (其中 R⁵⁵: H; 低级烷基; 或低级烯基); - (CH₂)_qSR⁵⁶ (其中 R⁵⁶: 低级烷基; 或低级烯基); - (CH₂)_qNR³³R³⁴ (其中 R³³: H; 低级烷基; 或低级烯基; R³⁴: H; 或低级烷基; 或 R³³ 和 R³⁴一起形成: - (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中 R⁵⁷: H; 或低级烷基); - (CH₂)_qOCONR³³R⁷⁵ (其中 R³³: H; 或低级烷基; 或低级烯基; R⁷⁵: 低级烷基; 或 R³³ 和 R⁷⁵一起形成: - (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中 R⁵⁷: H; 或低级烷基); - (CH₂)_qNR²⁰CONR³³R⁸² (其中 R²⁰: H; 或低级烷基; R³³: H; 或低级烷基; 或低级烯基; R⁸²: H; 或低级烷基; 或 R³³ 和 R⁸²一起形成: - (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-; 其中 R⁵⁷: H; 或低级烷基); - (CH₂)_qN(R²⁰)COR⁶⁴ (其中: R²⁰: H; 或低级烷基; R⁶⁴: 低级烷基; 或低级烯基); - (CH₂)_qCOOR⁵⁷ (其中 R⁵⁷: 低级烷基; 或低级烯基); - (CH₂)_qCONR⁵⁸R⁵⁹ (其中 R⁵⁸: 低级烷基; 或低级烯基; 和 R⁵⁹: H; 或低级烷基; 或 R⁵⁸ 和 R⁵⁹一起形成: - (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中 R⁵⁷: H; 或低级烷基); - (CH₂)_qPO(OR⁶⁰)₂ (其中 R⁶⁰: 低级烷基; 或低级烯基); - (CH₂)_qSO₂R⁶² (其中 R⁶²: 低级烷基; 或低级烯基); 或 - (CH₂)_qC₆H₄R⁸ (其中 R⁸: H; F; Cl; CF₃; 低级烷基; 低级烯基; 或低级烷氧基);

[0171] R⁷: 低级烷基; 低级烯基; - (CH₂)_qOR⁵⁵ (其中 R⁵⁵: H; 低级烷基; 或低级烯基); - (CH₂)_qSR⁵⁶ (其中 R⁵⁶: 低级烷基; 或低级烯基); - (CH₂)_qNR³³R³⁴ (其中 R³³: H; 低级烷基; 或低级烯基; R³⁴: H; 或低级烷基; 或 R³³ 和 R³⁴一起形成: - (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中 R⁵⁷: H; 或低级烷基); - (CH₂)_qOCONR³³R⁷⁵ (其中 R³³: H; 或低级烷基; 或低级烯基; R⁷⁵: 低级烷基; 或 R³³ 和 R⁷⁵一起形成: - (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中 R⁵⁷: H; 或低级烷基); - (CH₂)_qNR²⁰CONR³³R⁸² (其中 R²⁰: H; 或低级烷基; R³³: H; 或低级烷基; 或低级烯基; R⁸²: H; 或低级烷基; 或 R³³ 和 R⁸²一起形成: - (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中 R⁵⁷: H; 或低级烷基); - (CH₂)_qN(R²⁰)COR⁶⁴ (其中: R²⁰: H; 或低级烷基; R⁶⁴: 低级烷基; 或低级烯基); - (CH₂)_qCOOR⁵⁷ (其中 R⁵⁷: 低级烷基; 或低级烯基); - (CH₂)_qCONR⁵⁸R⁵⁹ (其中 R⁵⁸: 低级烷基; 或低级烯基; 和 R⁵⁹: H; 或低级烷基; 或 R⁵⁸ 和 R⁵⁹一起形成: - (CH₂)₂₋₆-; - (CH₂)₂O(CH₂)₂-; - (CH₂)₂S(CH₂)₂-; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中 R⁵⁷: H; 或低级烷基); - (CH₂)_qPO(OR⁶⁰)₂ (其中 R⁶⁰: 低级烷基; 或低级烯基); - (CH₂)_qSO₂R⁶² (其中 R⁶²: 低级烷基; 或低级烯基); 或 - (CH₂)_qC₆H₄R⁸ (其中 R⁸: H; F; Cl; CF₃; 低级烷基; 低级烯基; 或低级烷氧基);

[0172] R⁸: H; F; Cl; CF₃; 低级烷基; 低级烯基; - (CH₂)_qOR⁵⁵ (其中 R⁵⁵: H; 低级烷基; 或低级烯

基) ; $(\text{CH}_2)_o\text{SR}^{56}$ (其中 R^{56} : 低级烷基; 或低级烯基) ; $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ (其中 R^{33} : H; 低级烷基; 或低级烯基; R^{34} : H; 或低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{34} 一起形成: $-(\text{CH}_2)_{2-6}-$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$; 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$ (其中 R^{57} : H; 或低级烷基) ; $-(\text{CH}_2)_o\text{OCNR}^{33}\text{R}^{75}$ (其中 R^{33} : H; 或低级烷基; 或低级烯基; R^{75} : 低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{75} 一起形成: $-(\text{CH}_2)_{2-6}-$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$; 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$ (其中 R^{57} : H; 或低级烷基) ; $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}$ (其中 R^{20} : H; 或低级烷基; R^{33} : H; 或低级烷基; 或低级烯基; R^{82} : H; 或低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{82} 一起形成: $-(\text{CH}_2)_{2-6}-$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$; 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$; 其中 R^{57} : H; 或低级烷基) ; $-(\text{CH}_2)_o\text{N}(\text{R}^{20})\text{COR}^{64}$ (其中: R^{20} : H; 或低级烷基; R^{64} : 低级烷基; 或低级烯基) ; $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{57}$ (其中 R^{57} : 低级烷基; 或低级烯基) ; $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}$ (其中 R^{58} : 低级烷基; 或低级烯基; 和 R^{59} : H; 或低级烷基; 或 R^{58} 和 R^{59} 一起形成: $-(\text{CH}_2)_{2-6}-$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$; 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$ (其中 R^{57} : H; 或低级烷基) ; $-(\text{CH}_2)_o\text{PO}(\text{OR}^{60})_2$ (其中 R^{60} : 低级烷基; 或低级烯基) ; $-(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^{62}$ (其中 R^{62} : 低级烷基; 或低级烯基) ; 或 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8$ (其中 R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; 低级烷基; 低级烯基; 或低级烷氧基) ;

[0173] R^9 :低级烷基;低级烯基;-(CH_2) _{n} OR⁵⁵(其中R⁵⁵:H;低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} SR⁵⁶(其中R⁵⁶:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} NR³³R³⁴(其中R³³:H;低级烷基;或低级烯基;R³⁴:H;或低级烷基;或R³³和R³⁴一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或- $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$ (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2) _{n} OCONR³³R⁷⁵(其中R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁷⁵:低级烷基;或R³³和R⁷⁵一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或- $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$ (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2) _{m} NR²⁰CONR³³R⁸²(其中R²⁰:H;或低级烷基;R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁸²:H;或低级烷基;或R³³和R⁸²一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或- $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$;其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2) _{n} N(R²⁰)COR⁶⁴(其中:R²⁰:H;或低级烷基;R⁶⁴:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} COOR⁵⁷(其中R⁵⁷:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} CONR⁵⁸R⁵⁹(其中R⁵⁸:低级烷基;或低级烯基;和R⁵⁹:H;或低级烷基;或R⁵⁸和R⁵⁹一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或- $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$ (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2) _{n} PO(OR⁶⁰)₂(其中R⁶⁰:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} SO₂R⁶²(其中R⁶²:低级烷基;或低级烯基);或-(CH_2) _{n} C₆H₄R⁸(其中R⁸:H;F;Cl;CF₃;低级烷基;低级烯基;或低级烷氧基);

级烯基) ; - (CH₂)_oSO₂R⁶² (其中R⁶²: 低级烷基; 或低级烯基) ; 或 - (CH₂)_qC₆H₄R⁸ (其中R⁸: H; F; Cl; CF₃; 低级烷基; 低级烯基; 或低级烷氧基) ;

[0175] R¹¹: H; 低级烷基; 低级烯基; - (CH₂)_mOR⁵⁵ (其中R⁵⁵: H; 低级烷基; 或低级烯基) ; - (CH₂)_mSR⁵⁶ (其中R⁵⁶: 低级烷基; 或低级烯基) ; - (CH₂)_mNR³³R³⁴ (其中R³³: H; 低级烷基; 或低级烯基; R³⁴: H; 或低级烷基; 或R³³和R³⁴一起形成: - (CH₂)₂₋₆- ; - (CH₂)₂O(CH₂)₂- ; - (CH₂)₂S(CH₂)₂- ; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷: H; 或低级烷基) ; - (CH₂)_mOCONR³³R⁷⁵ (其中R³³: H; 或低级烷基; 或低级烯基; R⁷⁵: 低级烷基; 或R³³和R⁷⁵一起形成: - (CH₂)₂₋₆- ; - (CH₂)₂O(CH₂)₂- ; - (CH₂)₂S(CH₂)₂- ; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷: H; 或低级烷基) ; - (CH₂)_mNR²⁰CONR³³R⁸² (其中R²⁰: H; 或低级烷基; R³³: H; 或低级烷基; 或低级烯基; R⁸²: H; 或低级烷基; 或R³³和R⁸²一起形成: - (CH₂)₂₋₆- ; - (CH₂)₂O(CH₂)₂- ; - (CH₂)₂S(CH₂)₂- ; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- ; 其中R⁵⁷: H; 或低级烷基) ; - (CH₂)_mN(R²⁰)COR⁶⁴ (其中: R²⁰: H; 或低级烷基; R⁶⁴: 低级烷基; 或低级烯基) ; - (CH₂)_oCOOR⁵⁷ (其中R⁵⁷: 低级烷基; 或低级烯基) ; - (CH₂)_oCONR⁵⁸R⁵⁹ (其中R⁵⁸: 低级烷基; 或低级烯基; 和R⁵⁹: H; 低级烷基; 或R⁵⁸和R⁵⁹一起形成: - (CH₂)₂₋₆- ; - (CH₂)₂O(CH₂)₂- ; - (CH₂)₂S(CH₂)₂- ; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷: H; 或低级烷基) ; - (CH₂)_oPO(OR⁶⁰)₂ (其中R⁶⁰: 低级烷基; 或低级烯基) ; - (CH₂)_oSO₂R⁶² (其中R⁶²: 低级烷基; 或低级烯基) ; 或 - (CH₂)_qC₆H₄R⁸ (其中R⁸: H; F; Cl; CF₃; 低级烷基; 低级烯基; 或低级烷氧基) ;

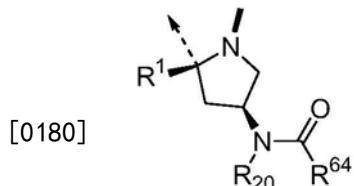
[0176] R¹²: H; 低级烷基; 低级烯基; - (CH₂)_mOR⁵⁵ (其中R⁵⁵: H; 低级烷基; 或低级烯基) ; - (CH₂)_mSR⁵⁶ (其中R⁵⁶: 低级烷基; 或低级烯基) ; - (CH₂)_mNR³³R³⁴ (其中R³³: H; 低级烷基; 或低级烯基; R³⁴: H; 或低级烷基; 或R³³和R³⁴一起形成: - (CH₂)₂₋₆- ; - (CH₂)₂O(CH₂)₂- ; - (CH₂)₂S(CH₂)₂- ; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷: H; 或低级烷基) ; - (CH₂)_mOCONR³³R⁷⁵ (其中R³³: H; 或低级烷基; 或低级烯基; R⁷⁵: 低级烷基; 或R³³和R⁷⁵一起形成: - (CH₂)₂₋₆- ; - (CH₂)₂O(CH₂)₂- ; - (CH₂)₂S(CH₂)₂- ; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷: H; 或低级烷基) ; - (CH₂)_mNR²⁰CONR³³R⁸² (其中R²⁰: H; 或低级烷基; R³³: H; 或低级烷基; 或低级烯基; R⁸²: H; 或低级烷基; 或R³³和R⁸²一起形成: - (CH₂)₂₋₆- ; - (CH₂)₂O(CH₂)₂- ; - (CH₂)₂S(CH₂)₂- ; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- ; 其中R⁵⁷: H; 或低级烷基) ; - (CH₂)_mN(R²⁰)COR⁶⁴ (其中: R²⁰: H; 或低级烷基; R⁶⁴: 低级烷基; 或低级烯基) ; - (CH₂)_rCOOR⁵⁷ (其中R⁵⁷: 低级烷基; 或低级烯基) ; - (CH₂)_rCONR⁵⁸R⁵⁹ (其中R⁵⁸: 低级烷基; 或低级烯基; 和R⁵⁹: H; 低级烷基; 或R⁵⁸和R⁵⁹一起形成: - (CH₂)₂₋₆- ; - (CH₂)₂O(CH₂)₂- ; - (CH₂)₂S(CH₂)₂- ; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷: H; 或低级烷基) ; - (CH₂)_rPO(OR⁶⁰)₂ (其中R⁶⁰: 低级烷基; 或低级烯基) ; - (CH₂)_oSO₂R⁶² (其中R⁶²: 低级烷基; 或低级烯基) ; 或 - (CH₂)_qC₆H₄R⁸ (其中R⁸: H; F; Cl; CF₃; 低级烷基; 低级烯基; 或低级烷氧基) ;

[0177] R¹³: 低级烷基; 低级烯基; - (CH₂)_qOR⁵⁵ (其中R⁵⁵: H; 低级烷基; 或低级烯基) ; - (CH₂)_qSR⁵⁶ (其中R⁵⁶: 低级烷基; 或低级烯基) ; - (CH₂)_qNR³³R³⁴ (其中R³³: H; 低级烷基; 或低级烯基; R³⁴: H; 或低级烷基; 或R³³和R³⁴一起形成: - (CH₂)₂₋₆- ; - (CH₂)₂O(CH₂)₂- ; - (CH₂)₂S(CH₂)₂- ; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷: H; 或低级烷基) ; - (CH₂)_qOCONR³³R⁷⁵ (其中R³³: H; 或低级烷基; 或低级烯基; R⁷⁵: 低级烷基; 或R³³和R⁷⁵一起形成: - (CH₂)₂₋₆- ; - (CH₂)₂O(CH₂)₂- ; - (CH₂)₂S(CH₂)₂- ; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷: H; 或低级烷基) ; - (CH₂)_qNR²⁰CONR³³R⁸² (其中R²⁰: H; 或低级烷基; R³³: H; 或低级烷基; 或低级烯基; R⁸²: H; 或低级烷基; 或R³³和R⁸²一起形成: - (CH₂)₂₋₆- ; - (CH₂)₂O(CH₂)₂- ; - (CH₂)₂S(CH₂)₂- ; 或 - (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷: H; 或低级烷基) ; - (CH₂)_qN(R²⁰)COR⁶⁴ (其中: R²⁰: H; 或低级烷基; R⁶⁴: 低级烷基; 或低级烯基) ; - (CH₂)_rCOO⁵⁷

(其中R⁵⁷:低级烷基;或低级烯基);-(CH₂)_qCONR⁵⁸R⁵⁹(其中R⁵⁸:低级烷基;或低级烯基;和R⁵⁹:H;或低级烷基;或R⁵⁸和R⁵⁹一起形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O(CH₂)₂-;- (CH₂)₂S(CH₂)₂-;或-(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH₂)_rPO(OR⁶⁰)₂(其中R⁶⁰:低级烷基;或低级烯基);-(CH₂)_rSO₂R⁶²(其中R⁶²:低级烷基;或低级烯基);或-(CH₂)_qC₆H₄R⁸(其中R⁸:H;F;Cl;CF₃;低级烷基;低级烯基;或低级烷氧基);

[0178] R¹⁴:H;低级烷基;低级烯基;-(CH₂)_mOR⁵⁵(其中R⁵⁵:H;低级烷基;或低级烯基);-(CH₂)_mSR⁵⁶(其中R⁵⁶:低级烷基;或低级烯基);-(CH₂)_mNR³³R³⁴(其中R³³:H;低级烷基;或低级烯基;R³⁴:H;或低级烷基;或R³³和R³⁴一起形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O(CH₂)₂-;- (CH₂)₂S(CH₂)₂-;或-(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH₂)_mOCONR³³R⁷⁵(其中R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁷⁵:低级烷基;或R³³和R⁷⁵一起形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O(CH₂)₂-;- (CH₂)₂S(CH₂)₂-;或-(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH₂)_mNR²⁰CONR³³R⁸²(其中R²⁰:H;或低级烷基;R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁸²:H;或低级烷基;或R³³和R⁸²一起形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O(CH₂)₂-;- (CH₂)₂S(CH₂)₂-;或-(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH₂)_mN(R²⁰)COR⁶⁴(其中:R²⁰:H;低级烷基;R⁶⁴:低级烷基;或低级烯基);-(CH₂)_qCOOR⁵⁷(其中R⁵⁷:低级烷基;或低级烯基);-(CH₂)_qCONR⁵⁸R⁵⁹(其中R⁵⁸:低级烷基;或低级烯基;和R⁵⁹:H;或低级烷基;或R⁵⁸和R⁵⁹一起形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O(CH₂)₂-;- (CH₂)₂S(CH₂)₂-;或-(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH₂)_qPO(OR⁶⁰)₂(其中R⁶⁰:低级烷基;或低级烯基);-(CH₂)_qSO₂R⁶²(其中R⁶²:低级烷基;或低级烯基);-(CH₂)_qC₆H₄R⁸(其中R⁸:H;F;Cl;CF₃;低级烷基;低级烯基;或低级烷氧基)。

[0179] 在构建单元A1至A37和A105中,下列是优选的:A2,其中R²是H;A5,其中R²是H;A8;A13;A15;A22;A25;A32和A105。最优选的是A8'类型的构建单元:

**A8'**

[0181] 其中R²⁰是H或低级烷基;和R⁶⁴是烷基;烯基;芳基;芳基-低级烷基;或杂芳基-低级烷基;特别是这样的A8',其中R⁶⁴是正己基(A8'-1);正庚基(A8'-2);4-(苯基)苄基(A8'-3);二苯基甲基(A8'-4);3-氨基-丙基(A8'-5);5-氨基-戊基(A8'-6);甲基(A8'-7);乙基(A8'-8);异丙基(A8'-9);异丁基(A8'-10);正丙基(A8'-11);环己基(A8'-12);环己基甲基(A8'-13);正丁基(A8'-14);苯基(A8'-15);苄基(A8'-16);(3-吲哚)甲基(A8'-17);2-(3-吲哚)乙基(A8'-18);(4-苯基)苯基(A8'-19);和正壬基(A8'-20)。

[0182] 构建单元A70属于开链α-取代的α-氨基酸的类型,构建单元A71和A72属于相应的β-氨基酸类似物,以及构建单元A73-A104属于A70的环状类似物。这样的氨基酸衍生物已被显示将小肽束缚在良好定义的反转或U-形构象中(C.M.Venkatachalam, Biopolymers 1968, 6, 1425-1434; W.Kabsch, C.Sander, Biopolymers 1983, 22, 2577)。这样的构建单元理想地适合用于稳定肽环中的β-发夹构象(D.Obrecht, M.Altorfer, J.A.Robinson, "Novel Peptide Mimetic Building Blocks and Strategies for Efficient Lead Finding",

Adv.Med.Chem.1999,Vol.4,1-68;P.Balaram,"Non-standard amino acids in peptide design and protein engineering",Curr.Opin.Struct.Biol.1992,2,845-851;M.Crisma,G.Valle,C.Toniolo,S.Prasad,R.B.Rao,P.Balaram," β -turn conformations in crystal structures of model peptides containing α,α -disubstituted amino acids",Biopolymers 1995,35,1-9;V.J.Hruby,F.Al-Obeidi,W.Kazmierski,Biochem.J.1990,268,249-262)。

[0183] 已显示与构建单元-B-CO- (是具有L-构型的 α -氨基酸) 组合的构建单元-A70-CO-至A104-CO-的两种对映异构体可有效稳定和诱导 β -发夹构象 (D.Obrecht,M.Altorfer,J.A.Robinson,"Novel Peptide Mimetic Building Blocks and Strategies for Efficient Lead Finding",Adv.Med.Chem.1999,Vol.4,1-68;D.Obrecht,C.Spiegler,P.**Schönholzer**,K.Müller,H.Heimgartner,F.Stierli,Helv.Chim.Acta 1992,75,1666-1696;D.Obrecht,U.Bohdal,J.Daly,C.Lehmann,P. **Schönholzer**,K.Müller,Tetrahedron 1995,51,10883-10900;D.Obrecht,C.Lehmann,C.Ruffieux,P. **Schönholzer**,K.Müller,Helv.Chim.Acta 1995,78,1567-1587;D.Obrecht,U.Bohdal,C.Broger,D.Bur,C.Lehmann,R.Ruffieux,P. **Schönholzer**,C.Spiegler,Helv.Chim.Acta 1995,78,563-580;D.Obrecht,H.Karajiannis,C.Lehmann,P. **Schönholzer**,C.Spiegler,Helv.Chim.Acta 1995,78,703-714)。

[0184] A70至A104中R²⁰的优选值是H;或低级烷基;其中甲基是最优选的。构建单元A70至A104中R¹⁸、R¹⁹和R²¹-R²⁹的优选值是:

[0185] R¹⁸:低级烷基

[0186] R¹⁹:低级烷基;低级烯基;- (CH₂)_pOR⁵⁵ (其中R⁵⁵:H;低级烷基;或低级烯基);- (CH₂)_pSR⁵⁶ (其中R⁵⁶:低级烷基;或低级烯基);- (CH₂)_pNR³³R³⁴ (其中R³³:H;低级烷基;或低级烯基;R³⁴:H;或低级烷基;或R³³和R³⁴一起形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O(CH₂)₂-;- (CH₂)₂S(CH₂)₂-;或- (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);- (CH₂)_pOCONR³³R⁷⁵ (其中R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁷⁵:低级烷基;或R³³和R⁷⁵一起形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O(CH₂)₂-;- (CH₂)₂S(CH₂)₂-;或- (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);- (CH₂)_pNR²⁰CONR³³R⁸² (其中R²⁰:H;或低级烷基;R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁸²:H;或低级烷基;或R³³和R⁸²一起形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O(CH₂)₂-;- (CH₂)₂S(CH₂)₂-;或- (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);- (CH₂)_pN(R²⁰)COR⁶⁴ (其中:R²⁰:H;或低级烷基;R⁶⁴:低级烷基;或低级烯基);- (CH₂)_pCOOR⁵⁷ (其中R⁵⁷:低级烷基;或低级烯基);- (CH₂)_pCONR⁵⁸R⁵⁹ (其中R⁵⁸:低级烷基;或低级烯基;和R⁵⁹:H;或低级烷基;或R⁵⁸和R⁵⁹一起形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O(CH₂)₂-;- (CH₂)₂S(CH₂)₂-;或- (CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);- (CH₂)₂PO(OR⁶⁰)₂ (其中R⁶⁰:低级烷基;或低级烯基);- (CH₂)_pSO₂R⁶² (其中R⁶²:低级烷基;或低级烯基);或- (CH₂)₂C₆H₄R⁸ (其中R⁸:H;F;Cl;CF₃;低级烷基;低级烯基;或低级烷氧基);

[0187] R²⁰:H;或低级烷基;

[0188] R²¹:H;低级烷基;低级烯基;- (CH₂)_pOR⁵⁵ (其中R⁵⁵:H;低级烷基;或低级烯基);- (CH₂)_pSR⁵⁶ (其中R⁵⁶:低级烷基;或低级烯基);- (CH₂)_pNR³³R³⁴ (其中R³³:H;低级烷基;或低级烯基;R³⁴:H;或低级烷基;或R³³和R³⁴一起形成:- (CH₂)₂₋₆-;- (CH₂)₂O(CH₂)₂-;- (CH₂)₂S(CH₂)₂-;

或- $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$ (其中 R^{57} :H;或低级烷基);- $(\text{CH}_2)_o\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}$ (其中 R^{33} :H;或低级烷基;或低级烯基; R^{75} :低级烷基;或 R^{33} 和 R^{75} 一起形成:- $(\text{CH}_2)_{2-6}-$; - $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; - $(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$;或- $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$ (其中 R^{57} :H;或低级烷基);- $(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}$ (其中 R^{20} :H;或低级烷基; R^{33} :H;或低级烷基;或低级烯基; R^{82} :H;或低级烷基;或 R^{33} 和 R^{82} 一起形成:- $(\text{CH}_2)_{2-6}-$; - $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; - $(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$;或- $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$ (其中 R^{57} :H;或低级烷基);- $(\text{CH}_2)_o\text{N}(\text{R}^{20})\text{COR}^{64}$ (其中: R^{20} :H;或低级烷基; R^{64} :低级烷基;或低级烯基);- $(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{57}$ (其中 R^{57} :低级烷基;或低级烯基);- $(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}$ (其中 R^{58} :低级烷基,或低级烯基;和 R^{59} :H;低级烷基;或 R^{58} 和 R^{59} 一起形成:- $(\text{CH}_2)_{2-6}-$; - $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; - $(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$;或- $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$ (其中 R^{57} :H;或低级烷基);- $(\text{CH}_2)_o\text{PO}(\text{OR}^{60})_2$ (其中 R^{60} :低级烷基;或低级烯基); $(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^{62}$ (其中 R^{62} :低级烷基;或低级烯基);或 $(\text{CH}_2)_q\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8$ (其中 R^8 :H;F;Cl;CF₃;低级烷基;低级烯基;或低级烷氧基);

[0189] R^{22} :低级烷基;低级烯基;-(CH_2) _{n} OR⁵⁵(其中R⁵⁵:H;低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} SR⁵⁶(其中R⁵⁶:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} NR³³R³⁴(其中R³³:H;低级烷基;或低级烯基;R³⁴:H;或低级烷基;或R³³和R³⁴一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或- $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ -⁵⁷(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2) _{n} OCONR³³R⁷⁵(其中R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁷⁵:低级烷基;或R³³和R⁷⁵一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或- $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ -⁵⁷(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2) _{n} NR²⁰CONR³³R⁸²(其中R²⁰:H;或低级烷基;R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁸²:H;或低级烷基;或R³³和R⁸²一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或- $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ -⁵⁷(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2) _{n} N(R²⁰)COR⁶⁴(其中:R²⁰:H;或低级烷基;R⁶⁴:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} COOR⁵⁷(其中R⁵⁷:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} CONR⁵⁸R⁵⁹(其中R⁵⁸:低级烷基,或低级烯基;和R⁵⁹:H;低级烷基;或R⁵⁸和R⁵⁹一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或- $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ -⁵⁷(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2) _{n} P(O(OR⁶⁰)₂(其中R⁶⁰:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} SO₂R⁶²(其中R⁶²:低级烷基;或低级烯基);或-(CH_2) _{q} C₆H₄R⁸(其中R⁸:H;F;Cl;CF₃;低级烷基;低级烯基;或低级烷氧基);

[0190] $R^{23}:H$; 低级烷基; 低级烯基; $-(CH_2)_nOR^{55}$ (其中 $R^{55}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $(CH_2)_nSR^{56}$ (其中 $R^{56}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nNR^{33}R^{34}$ (其中 $R^{33}:H$; 低级烷基; 或低级烯基; $R^{34}:H$; 或低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{34} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_{2-}$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_{2-}$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$ (其中 $R^{57}:H$; 或低级烷基); $-(CH_2)_nOCONR^{33}R^{75}$ (其中 $R^{33}:H$; 或低级烷基; 或低级烯基; $R^{75}:H$; 低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{75} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_{2-}$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_{2-}$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$ (其中 $R^{57}:H$; 或低级烷基); $-(CH_2)_nNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (其中 $R^{20}:H$; 或低级烷基; $R^{33}:H$; 或低级烷基; 或低级烯基; $R^{82}:H$; 或低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{82} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_{2-}$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_{2-}$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$ (其中 $R^{57}:H$; 或低级烷基); $-(CH_2)_nN(R^{20})COR^{64}$ (其中: $R^{20}:H$; 或低级烷基; $R^{64}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); 特别优选的是 $-(CH_2)_nNR^{20}CO$ 低级烷基 ($R^{20}=H$; 或低级烷基); $-(CH_2)_nCOOR^{57}$ (其中 $R^{57}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nCONR^{58}R^{59}$ (其中 $R^{58}:H$; 低级烷基, 或低级烯基; 和 $R^{59}:H$; 低级烷基; 或 R^{58} 和 R^{59} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_{2-}$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_{2-}$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$ (其中 $R^{57}:H$; 或低级烷基); $-(CH_2)_nPO(OR^{60})_2$ (其中 $R^{60}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nSO_2R^{62}$ (其中 $R^{62}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); 或 $-(CH_2)_nC_6H_4R^8$ (其中 $R^8:H, F, Cl, CF_3$; 低级烷基; 低级烯基; 或低级烷氧基))。

基)；

[0191] R^{24} :低级烷基;低级烯基;-(CH_2)_nOR⁵⁵(其中R⁵⁵:H;低级烷基;或低级烯基);-(CH_2)_nSR⁵⁶(其中R⁵⁶:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2)_nNR³³R³⁴(其中R³³:H;低级烷基;或低级烯基;R³⁴:H;或低级烷基;或R³³和R³⁴一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或-(CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂-)(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2)_nOCONR³³R⁷⁵(其中R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁷⁵:低级烷基;或R³³和R⁷⁵一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或-(CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂-)(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2)_nN(R²⁰)COR⁶⁴(其中:R²⁰:H;或低级烷基;R⁶⁴:低级烷基;或低级烯基);特别优选的是-(CH_2)_nNR²⁰CO低级烷基(R²⁰=H;或低级烷基);-(CH_2)_nCOOR⁵⁷(其中R⁵⁷:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2)_nCONR⁵⁸R⁵⁹(其中R⁵⁸:低级烷基,或低级烯基;和R⁵⁹:H;低级烷基;或R⁵⁸和R⁵⁹一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或-(CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂-)(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2)_nPO(OR⁶⁰)₂(其中R⁶⁰:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2)_nSO₂R⁶²(其中R⁶²:低级烷基;或低级烯基);或-(CH_2)_qC₆H₄R⁸(其中R⁸:H;F;Cl;CF₃;低级烷基;低级烯基;或低级烷氧基);

[0192] R^{25} :H;低级烷基;低级烯基;-(CH_2)_mOR⁵⁵(其中R⁵⁵:H;低级烷基;或低级烯基);-(CH_2)_mNR³³R³⁴(其中R³³:H;低级烷基;或低级烯基;R³⁴:H;或低级烷基;或R³³和R³⁴一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或-(CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂-)(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2)_mOCONR³³R⁷⁵(其中R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁷⁵:低级烷基;或R³³和R⁷⁵一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或-(CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂-)(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2)_mNR²⁰CONR³³R⁸²(其中R²⁰:H;或低级烷基;R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁸²:H;或低级烷基;或R³³和R⁸²一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或-(CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂-)(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2)_mN(R²⁰)COR⁶⁴(其中:R²⁰:H;或低级烷基;R⁶⁴:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2)_nCOOR⁵⁷(其中R⁵⁷:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2)_nCONR⁵⁸R⁵⁹(其中R⁵⁸:低级烷基;或低级烯基;和R⁵⁹:H;低级烷基;或R⁵⁸和R⁵⁹一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或-(CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂-)(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2)_nPO(OR⁶⁰)₂(其中R⁶⁰:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2)_nSO₂R⁶²(其中R⁶²:低级烷基;或低级烯基);或-(CH_2)_qC₆H₄R⁸(其中R⁸:H;F;Cl;CF₃;低级烷基;低级烯基;或低级烷氧基);

[0193] R^{26} :H;低级烷基;低级烯基;-(CH_2)_mOR⁵⁵(其中R⁵⁵:H;低级烷基;或低级烯基);-(CH_2)_mNR³³R³⁴(其中R³³:H;低级烷基;或低级烯基;R³⁴:H;或低级烷基;或R³³和R³⁴一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或-(CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂-)(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2)_mOCONR³³R⁷⁵(其中R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁷⁵:低级烷基;或R³³和R⁷⁵一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或-(CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂-)(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2)_mNR²⁰CONR³³R⁸²(其中R²⁰:H;或低级烷基;R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁸²:H;或低级烷基;或R³³和R⁸²一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或-(CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂-)(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2)_mN(R²⁰)COR⁶⁴(其中:R²⁰:H;或低级烷基;R⁶⁴:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2)_nCOOR⁵⁷(其中R⁵⁷:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2)_nCONR⁵⁸R⁵⁹(其中R⁵⁸:低级烷基;或低级烯基;和R⁵⁹:H;低级烷基;或R⁵⁸和R⁵⁹一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;-(CH_2)₂O(CH_2)₂-;-(CH_2)₂S(CH_2)₂-;或-(CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂-)(其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2)_nPO(OR⁶⁰)₂(其中R⁶⁰:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2)_nSO₂R⁶²(其中R⁶²:低级烷基;或低级烯基);或-(CH_2)_qC₆H₄R⁸(其中R⁸:H;F;Cl;CF₃;低级烷基;低级烯基;或低级烷氧基);

(CH₂)₂₋₆⁻; -(CH₂)₂O(CH₂)₂⁻; -(CH₂)₂S(CH₂)₂⁻; 或 -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂⁻ (其中R⁵⁷:H; 或低级烷基); -(CH₂)_oPO(OR⁶⁰)₂ (其中R⁶⁰:低级烷基; 或低级烯基); -(CH₂)_oSO₂R⁶² (其中R⁶²:低级烷基; 或低级烯基); 或 -(CH₂)_qC₆H₄R⁸ (其中R⁸:H; F; Cl; CF₃; 低级烷基; 低级烯基; 或低级烷氧基); [0194] 可替代地, R²⁵和R²⁶一起可以是-(CH₂)₂₋₆⁻; -(CH₂)₂O(CH₂)₂⁻; -(CH₂)₂S(CH₂)₂⁻; 或 -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂⁻ (其中R⁵⁷:H; 或低级烷基);

[0195] $R^{27}:H$; 低级烷基; 低级烯基; $-(CH_2)_nOR^{55}$ (其中 $R^{55}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nSR^{56}$ (其中 $R^{56}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nNR^{33}R^{34}$ (其中 $R^{33}:H$; 低级烷基; 或低级烯基; $R^{34}:H$; 或低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{34} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_{2-}$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_{2-}$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_{2-}$ (其中 $R^{57}:H$; 或低级烷基); $-(CH_2)_nOCONR^{33}R^{75}$ (其中 $R^{33}:H$; 或低级烷基; 或低级烯基; $R^{75}:H$; 低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{75} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_{2-}$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_{2-}$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_{2-}$ (其中 $R^{57}:H$; 或低级烷基); $-(CH_2)_nNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (其中 $R^{20}:H$; 或低级烷基; $R^{33}:H$; 或低级烷基; 或低级烯基; $R^{82}:H$; 或低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{82} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_{2-}$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_{2-}$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_{2-}$ (其中 $R^{57}:H$; 或低级烷基); $-(CH_2)_nN(R^{20})COR^{64}$ (其中: $R^{20}:H$; 或低级烷基; $R^{64}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nCOOR^{57}$ (其中 $R^{57}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nCONR^{58}R^{59}$ (其中 $R^{58}:H$; 低级烷基, 或低级烯基; 和 $R^{59}:H$; 低级烷基; 或 R^{58} 和 R^{59} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_{2-}$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_{2-}$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_{2-}$ (其中 $R^{57}:H$; 或低级烷基); $-(CH_2)_nPO(OR^{60})_2$ (其中 $R^{60}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nSO_2R^{62}$ (其中 $R^{62}:H$; 低级烷基; 或低级烯基); 或 $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (其中 $R^8:H$; F; Cl; CF₃; 低级烷基; 低级烯基; 或低级烷氧基);

[0196] R^{28} :低级烷基;低级烯基;-(CH_2) _{n} OR⁵⁵(其中R⁵⁵:H;低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} SR⁵⁶(其中R⁵⁶:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} NR³³R³⁴(其中R³³:H;低级烷基;或低级烯基;R³⁴:H;或低级烷基;或R³³和R³⁴一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;- (CH_2)₂O(CH_2)₂-;- (CH_2)₂S(CH_2)₂-;或- (CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂- (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2) _{n} OCONR³³R⁷⁵(其中R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁷⁵:低级烷基;或R³³和R⁷⁵一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;- (CH_2)₂O(CH_2)₂-;- (CH_2)₂S(CH_2)₂-;或- (CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂- (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2) _{n} NR²⁰CONR³³R⁸²(其中R²⁰:H;或低级烷基;R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁸²:H;或低级烷基;或R³³和R⁸²一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;- (CH_2)₂O(CH_2)₂-;- (CH_2)₂S(CH_2)₂-;或- (CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂- (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2) _{n} N(R²⁰)COR⁶⁴(其中:R²⁰:H;或低级烷基;R⁶⁴:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} COOR⁵⁷(其中R⁵⁷:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} CONR⁵⁸R⁵⁹(其中R⁵⁸:低级烷基,或低级烯基;和R⁵⁹:H;低级烷基;或R⁵⁸和R⁵⁹一起形成:-(CH_2)₂₋₆-;- (CH_2)₂O(CH_2)₂-;- (CH_2)₂S(CH_2)₂-;或- (CH_2)₂NR⁵⁷(CH_2)₂- (其中R⁵⁷:H;或低级烷基);-(CH_2) _{n} P(O(R⁶⁰))₂(其中R⁶⁰:低级烷基;或低级烯基);-(CH_2) _{n} SO₂R⁶²(其中R⁶²:低级烷基;或低级烯基);或-(CH_2) _{n} C₆H₄R⁸(其中R⁸:H;F;Cl;CF₃;低级烷基;低级烯基;或低级烷氧基);

[0197] R^{29} : 低级烷基; 低级烯基; $-(CH_2)_nOR^{55}$ (其中 R^{55} : H; 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nSR^{56}$ (其中 R^{56} : 低级烷基; 或低级烯基); $-(CH_2)_nNR^{33}R^{34}$ (其中 R^{33} : H; 低级烷基; 或低级烯基; R^{34} : H; 或低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{34} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$ (其中 R^{57} : H; 或低级烷基); $-(CH_2)_nOCONR^{33}R^{75}$ (其中 R^{33} : H; 或低级烷基; 或低级烯基; R^{75} : 低级烷基; 或 R^{33} 和 R^{75} 一起形成: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; 或 $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$ (其中 R^{57} : H; 或低级烷基); $-(CH_2)_nNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (其中 R^{20} : H; 或

低级烷基;R³³:H;或低级烷基;或低级烯基;R⁸²:H;或低级烷基;或R³³和R⁸²一起形成:-
 $(\text{CH}_2)_{2-6}-$; - $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; - $(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$; 或 - $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$; 其中R⁵⁷:H;或低级烷基; - $(\text{CH}_2)_o\text{N}(\text{R}^{20})\text{COR}^{64}$ (其中:R²⁰:H;或低级烷基;R⁶⁴:低级烷基;或低级烯基);特别优选的是- $(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{20}\text{CO}$ 低级烷基(R²⁰=H;或低级烷基); - $(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{57}$ (其中R⁵⁷:低级烷基;或低级烯基); - $(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}$ (其中R⁵⁸:低级烷基,或低级烯基;和R⁵⁹:H;低级烷基;或R⁵⁸和R⁵⁹一起形成:- $(\text{CH}_2)_{2-6}-$; - $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; - $(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$; 或 - $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$ (其中R⁵⁷:H;或低级烷基); - $(\text{CH}_2)_o\text{PO}(\text{OR}^{60})_2$ (其中R⁶⁰:低级烷基;或低级烯基); - $(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^{62}$ (其中R⁶²:低级烷基;或低级烯基);或 - $(\text{CH}_2)_q\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8$ (其中R⁸:H;F;Cl;CF₃;低级烷基;低级烯基;或低级烷氧基)。

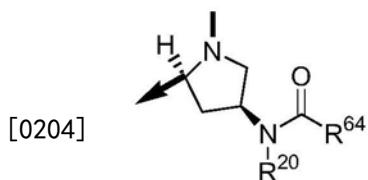
[0198] 在构建单元A70至A104中,下列是优选的:A74,其中R²²是H;A75;A76;A77,其中R²²是H;A78;和A79。

[0199] 构建单元-B-CO-表示L-氨基酸残基。B的优选值是:NR²⁰CH(R⁷¹)-; -NR²⁰CH(R⁷²)-; -NR²⁰CH(R⁷³)-; NR²⁰CH(R⁷⁴)-; -NR²⁰CH(R⁸⁴)-;或基团A2,其中R²是H;A5,其中R²是H;A8;A13;A15;A22;A25;A32和A105的对映异构体。最优选的构建单元-B-CO-是:

Ala	L-丙氨酸
Arg	L-精氨酸
Asn	L-天冬酰胺
Asp	L-天冬氨酸
Gln	L-谷氨酰胺
Glu	L-谷氨酸
Gly	甘氨酸
His	L-组氨酸
Ile	L-异亮氨酸
Leu	L-亮氨酸
Lys	L-赖氨酸
[0200] Met	L-甲硫氨酸
Phe	L-苯丙氨酸
Pro	L-脯氨酸
Ser	L-丝氨酸
Thr	L-苏氨酸
Trp	L-色氨酸
Tyr	L-酪氨酸
Val	L-缬氨酸
Cit	L-瓜氨酸
Orn	L-鸟氨酸
tBuA	L-叔丁基丙氨酸
Sar	肌氨酸

t-BuG	L-叔丁基甘氨酸
4AmPhe	L-对-氨基苯丙氨酸
3AmPhe	L-间-氨基苯丙氨酸
2AmPhe	L-邻-氨基苯丙氨酸
Phe(mC(NH₂)=NH)	L-间-脒基苯丙氨酸
Phe(pC(NH₂)=NH)	L-对-脒基苯丙氨酸
Phe(mNHC (NH₂)=NH)	L-间-胍基苯丙氨酸
Phe(pNHC (NH₂)=NH)	L-对-胍基苯丙氨酸
Phg	L-苯基甘氨酸
Cha	L-环己基丙氨酸
C₄al	L-3-环丁基丙氨酸
C₅al	L-3-环戊基丙氨酸
Nle	L-白氨酸
2-Nal	L-2-萘基丙氨酸
[0201] 1-Nal	L-1-萘基丙氨酸 ·
4Cl-Phe	L-4-氯苯丙氨酸
3Cl-Phe	L-3-氯苯丙氨酸
2Cl-Phe	L-2-氯苯丙氨酸
3,4Cl₂-Phe	L-3,4-二氯苯丙氨酸
4F-Phe	L-4-氟苯丙氨酸
3F-Phe	L-3-氟苯丙氨酸
2F-Phe	L-2-氟苯丙氨酸
Tic	L-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸
Thi	L-β-2-噻吩丙氨酸
Tza	L-2-噻唑丙氨酸
Mso	L-甲硫氨酸亚砜
AcLys	L-N-乙酰赖氨酸
Dpr	L-2,3-二氨基丙酸
A₂Bu	L-2,4-二氨基丁酸

Dbu	(2S, 3S)-2,3-二氨基丁酸
Abu	L- α -氨基丁酸
Aha	ε -氨基己酸
Aib	α -氨基异丁酸
Tyr(Bzl)	L-O-苄基酪氨酸
Bip	L-联苯丙氨酸
Ser(Bzl)	L-O-苄基丝氨酸
Thr(Bzl)	L-O-苄基苏氨酸
hCha	L-高-环己基丙氨酸
hSer	L-高-丝氨酸
hSer(Me)	L-高-O-甲基丝氨酸
hArg	L-高-精氨酸
hPhe	L-高-苯丙氨酸
Bpa	L-4-苯酰基苯丙氨酸
[0202] Azt	L- 氮杂环丁烷-2-羧酸
Pip	L-哌啶酸
OctG	L-辛基甘氨酸
MePhe	L-N-甲基苯丙氨酸
MeNle	L-N-甲基正亮氨酸
MeAla	L-N-甲基丙氨酸
MeIle	L-N-甲基异亮氨酸
MeVal	L-N-甲基缬氨酸
MeLeu	L-N-甲基亮氨酸
4Hyp1	(4S)-L-羟基脯氨酸
4Hyp2	(4R)-L-羟基脯氨酸
4Mp1	(4S)-L-巯基脯氨酸
4Mp2	(4R)-L-巯基脯氨酸
Oic	(3aS, 7aS)-L-1-八氢-1H-吲哚-2-羧酸
2Ind	L-1H-吲哚-2-羧酸
[0203]	此外,B的最优选值还包括(L)-构型的A8"类型的基团:

**A8''**

[0205] 其中R²⁰是H或低级烷基；和R⁶⁴是烷基；烯基；-[(CH₂)_u-X]_t-CH₃，其中X是-O-，-NR²⁰-或-S-，u=1-3和t=1-6；芳基；芳基-低级烷基；或杂芳基-低级烷基；特别是这样的A8”，其中R⁶⁴是正己基(A8”-21)；正庚基(A8”-22)；4-(苯基)苄基(A8”-23)；二苯基甲基(A8”-24)；3-氨基-丙基(A8”-25)；5-氨基-戊基(A8”-26)；甲基(A8”-27)；乙基(A8”-28)；异丙基(A8”-29)；异丁基(A8”-30)；正丙基(A8”-31)；环己基(A8”-32)；环己基甲基(A8”-33)；正丁基(A8”-34)；苯基(A8”-35)；苄基(A8”-36)；(3-吲哚)甲基(A8”-37)；2-(3-吲哚)乙基(A8”-38)；(4-苯基)苯基(A8”-40)；正壬基(A8”-41)；CH₃-OCH₂CH₂-OCH₂- (A8”-41)和CH₃-(OCH₂CH₂)₂-OCH₂- (A8”-42)。

[0206] 除了结构元件-B-C0-外，本发明的β-发夹肽模拟物可包含结构元件-A-C0-和属于以下组之一的氨基酸残基：

- [0207] 组C:-NR²⁰CH(R⁷²)CO-；“疏水性：小至中等大小”
- [0208] 组D:-NR²⁰CH(R⁷³)CO-；“疏水性：大的芳族或杂芳族”
- [0209] 组E:-NR²⁰CH(R⁷⁴)CO-；“极性的-阳离子的”和“脲衍生的”
- [0210] 组F:-NR²⁰CH(R⁸⁴)CO-；“极性的-非带电荷的或阴离子的”
- [0211] 组I:-NR⁸⁸CH₂CO-；“N-取代的甘氨酸残基”
- [0212] 组M:-NR²⁰CH(R⁷³)(CH₂)₂CO-；-NR²⁰CH(R⁷⁴)(CH₂)₂CO-；或-NR²⁰CH(R⁸⁴)(CH₂)₂CO-；“γ⁴-氨基酸”
- [0213] 组N:-NR²⁰CH(R⁷²)(CH₂)CO-；-NR²⁰CH(R⁷³)(CH₂)CO-；-NR²⁰CH(R⁷⁴)(CH₂)CO-，或-NR²⁰CH(R⁸⁴)(CH₂)CO-；“β³-氨基酸”
- [0214] 组O:-NR²⁰CH(R⁸⁹)CO-；“基于组E的极性阳离子侧链的二肽氨基酸残基”
- [0215] 组P:-NR²⁰CH(R⁹⁰)CO-；“基于组F的阴离子侧链的二肽氨基酸残基”
- [0216] 组Q:-NR²⁰CH(R⁹¹)CO-；“基于通过限定长度的额外侧链延长的组E的极性阳离子侧链的氨基酸残基”
- [0217] 组R:-NR²⁰CH(R⁹²)CO-；“基于通过限定长度的额外侧链延长的组F的阴离子侧链的氨基酸残基”

[0218] 组C包括具有根据针对取代基R⁷²的一般定义的小至中等大小的脂肪族、疏水性侧链基团的氨基酸残基。疏水性残基指的是在生理pH下不带电荷并且由水溶液排斥的氨基酸侧链。此外，这些侧链通常不包含氢键供体基团，例如(但不限于)伯和仲酰胺，伯和仲胺及其相应的质子化盐，硫醇，醇，膦酸酯，磷酸酯，脲或硫脲。然而，它们可能含有氢键受体基团，例如醚，硫醚，酯，叔酰胺，烷基-或芳基膦酸酯-和磷酸酯或叔胺。遗传编码的小至中等大小的疏水性氨基酸包括丙氨酸，异亮氨酸，亮氨酸，甲硫氨酸和缬氨酸。

[0219] 组D包括具有根据针对取代基R⁷³的一般定义的芳族和杂芳族侧链基团的氨基酸残基。芳族氨基酸残基是指具有含有至少一个具有共轭π-电子体系的环(芳族基团)的侧链的疏水性氨基酸。此外，它们可以含有氢键供体基团例如(但不限于)伯和仲酰胺，伯和仲胺及

其相应的质子化盐，硫醇，醇，膦酸酯，磷酸酯，脲或硫脲，和氢键受体基团例如(但不限于)醚，硫醚，酯，叔酰胺，烷基-或芳基膦酸酯-和磷酸酯或叔胺。遗传编码的芳族氨基酸包括苯丙氨酸和酪氨酸。

[0220] 杂芳族氨基酸残基是指根据针对取代基R⁷⁷的一般定义的含有至少一个具有掺入至少一个杂原子例如(但不限于)O、S和N的共轭π-体系的环的侧链的疏水性氨基酸。此外，这样的残基可包含氢键供体基团例如(但不限于)伯和仲酰胺，伯和仲胺及其相应的质子化盐，硫醇，醇，膦酸酯，磷酸酯，脲或硫脲，和氢键受体基团例如(但不限于)醚，硫醚，酯，叔酰胺，烷基-或芳基膦酸酯和磷酸酯或叔胺。遗传编码的杂芳族氨基酸包括色氨酸和组氨酸。

[0221] 组E包括含有根据针对取代基R⁷⁴的一般定义的具有极性-阳离子、酰氨基-和脲衍生的残基的侧链的氨基酸。极性-阳离子指的是在生理pH下质子化的碱性侧链。遗传编码的极性-阳离子氨基酸包括精氨酸，赖氨酸和组氨酸。瓜氨酸是脲衍生的氨基酸残基的例子。

[0222] 组F包括含有根据针对取代基R⁸⁴的一般定义的具有极性-非带电荷的或阴离子残基的侧链的氨基酸。极性-非带电荷的或阴离子残基指的是不带电荷的并且分别地在生理pH下为阴离子的(包括羧酸)但不被水溶液排斥的亲水性侧链。这种侧链通常包含氢键供体基团例如(但不限于)伯和仲酰胺，羧酸和酯，伯胺和仲胺，硫醇，醇，膦酸酯，磷酸酯，脲或硫脲。这些基团可以与水分子形成氢键网络。此外，它们还可以含有氢键受体基团，例如(但不限于)醚，硫醚，酯，叔酰胺，羧酸和羧酸酯，烷基-或芳基膦酸酯-和磷酸酯或叔胺。遗传编码的极性-非带电荷的氨基酸包括天冬酰胺，半胱氨酸，谷氨酰胺，丝氨酸和苏氨酸，但也包括天冬氨酸和谷氨酸。

[0223] 组I包括具有根据针对取代基R⁸⁸的一般定义的含有极性-阳离子、极性-非带电荷的或阴离子残基的链所取代的氨基的甘氨酸。极性-阳离子指的是在生理pH下质子化的碱性侧链。极性-非带电荷的或阴离子残基指的是不带电荷的并且分别地在生理pH下为阴离子的(包括羧酸)但不被水溶液排斥的亲水性侧链。

[0224] 组M包括具有氨基和连接至γ-碳原子的侧链的γ⁴-氨基酸残基；具有根据针对取代基R⁷³的一般定义的芳族和杂芳族侧链基团的γ⁴-氨基酸残基；具有根据针对取代基R⁷⁴的一般定义的极性-阳离子、酰氨基-和脲衍生的侧链基团的γ⁴-氨基酸残基；和具有根据针对取代基R⁸⁴的一般定义的极性非带电荷的或阴离子基团的γ⁴-氨基酸残基。芳族侧链基团是疏水性的，并且包含至少一个具有共轭π-电子体系的环(芳族基团)。杂芳侧链基团是疏水性的，并且包含至少一个根据针对取代基R⁷⁷的一般定义的具有掺入至少一个杂原子例如(但不限于)O、S和N的共轭π-体系的环。极性阳离子侧链基团是指其在生理pH下质子化的碱性侧链。极性-非带电荷的或阴离子残基指的是不带电荷的并且分别地在生理pH下为阴离子的(包括羧酸)但不被水溶液排斥的亲水性侧链。

[0225] 组N包括具有氨基和连接至具有根据针对取代基R⁷¹的一般定义的侧链基团的β-碳原子的侧链的β³-氨基酸残基；具有根据针对取代基R⁷²的一般定义的小至中等大小的疏水性侧链基团的β³-氨基酸残基；具有根据针对取代基R⁷³的一般定义的芳族和杂芳族侧链基团的β³-氨基酸残基；具有根据针对取代基R⁷⁴的一般定义的极性-阳离子、酰氨基-和脲衍生的侧链基团的β³-氨基酸残基；和具有根据针对取代基R⁸⁴的一般定义的极性非带电荷的或阴离子基团的β³-氨基酸残基。疏水性侧链基团是在生理pH下不带电荷的并且被水溶液排斥。芳族侧链基团是疏水性的，并且包含至少一个具有共轭π-电子体系的环(芳族基团)。杂芳

侧链基团是疏水性的，并且包含至少一个根据针对取代基R⁷⁷的一般定义的具有掺入至少一个杂原子例如(但不限于)O、S和N的共轭π-体系的环。极性阳离子侧链基团是指其在生理pH下质子化的碱性侧链。极性-非带电荷的或阴离子残基指的是不带电荷的并且分别地在生理pH下为阴离子的(包括羧酸)但不被水溶液排斥的亲水性侧链。

[0226] 组O包括包含根据R⁸⁹的一般定义的侧链的氨基酸。这些侧链基于具有末端氨基的极性-阳离子残基，其是通过与组C、D、E或F的其它氨基酸的α-羧基形成酰胺键来衍生的以最终产生二肽氨基酸残基。这种二肽氨基酸构建单元的形成以及它们适当的保护以适合于基于Fmoc的SPPS在本领域中是众所周知的。

[0227] 组P包括包含根据R⁹⁰的一般定义的侧链的氨基酸。这些侧链基于具有末端羧基的阴离子残基，其是通过与组C、D、E或F的其它氨基酸的α-氨基形成酰胺键来衍生的以最终产生二肽氨基酸残基。这种二肽氨基酸构建单元的形成以及它们适当的保护以适合于基于Fmoc的SPPS在本领域中是众所周知的。

[0228] 基团Q包括包含根据R⁹¹的一般定义的侧链的氨基酸。这些侧链基于具有末端氨基的极性-阳离子残基，其是通过与根据的R⁷⁵的具有限定长度的有机羧酸的羧基形成酰胺键来衍生的。这种氨基酸构建单元的形成以及它们适当的保护以适合于基于Fmoc的SPPS在本领域中是众所周知的。

[0229] 基团R包括包含根据R⁹²的一般定义的侧链的氨基酸。这些侧链基于具有末端羧基的阴离子残基，其是通过与根据的R⁷⁵的具有限定长度的有机胺的氨基形成酰胺键来衍生的。这种氨基酸构建单元的形成以及它们适当的保护以适合于基于Fmoc的SPPS在本领域中是众所周知的。

[0230] 环(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-)中最优选的氨基酸残基是衍生自天然α-、β-和γ-氨基酸的那些。下面是氨基酸的列表，所述氨基酸或其残基适合用于本发明的目的，其中缩写对应于通常采用的惯例：

	三字母代码	单字母代码
	Ala	A
	D-Ala	D A
	Arg	R
	D-Arg	D R
[0231]	Asn	N
	D-Asn	D N
	Asp	D
	D-Asp	D D
	Glu	E

^D Glu	D-谷氨酸	^D E
Gln	L-谷氨酰胺	Q
^D Gln	D-谷氨酰胺	^D Q
Gly	甘氨酸	G
His	L-组氨酸	H
^D His	D-组氨酸	^D H
Ile	L-异亮氨酸	I
^D Ile	D-异亮氨酸	^D I
Leu	L-亮氨酸	L
^D Leu	D-亮氨酸	^D L
Lys	L-赖氨酸	K
^D Lys	D-赖氨酸	^D K
Met	L-甲硫氨酸	M
[0232] ^D Met	D-甲硫氨酸	^D M
Phe	L-苯丙氨酸	F
^D Phe	D-苯丙氨酸	^D F
Pro	L-脯氨酸	P
^D Pro	D-脯氨酸	^D P
Ser	L-丝氨酸	S
^D Ser	D-丝氨酸	^D S
Thr	L-苏氨酸	T
^D Thr	D-苏氨酸	^D T
Trp	L-色氨酸	W
^D Trp	D-色氨酸	^D W
Tyr	L-酪氨酸	Y
^D Tyr	D-酪氨酸	^D Y
Val	L-缬氨酸	V
^D Val	D-缬氨酸	^D V

H-β ³ -HAla-OH	(3S)-3-氨基-丁酸
H-β ³ -HVal-OH	(3R)-3-氨基-4-甲基-戊酸
H-β ³ -Hlle-OH	(3R, 4S)-3-氨基-4-甲基-己酸
H-β ³ -HLeu-OH	(3S)-3-氨基-5-甲基-己酸
H-β ³ -HMet-OH	(3S)-3-氨基-5-甲硫基-戊酸
H-β ³ -HTyr-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-羟苯基)-丁酸
H-β ³ -HHis-OH	(3S)-3-氨基-4-(咪唑-4'-基)-丁酸
H-β ³ -HPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-苯基-丁酸
H-β ³ -HTrp-OH	(3S)-3-氨基-4-(吲哚-3'-基)-丁酸
H-β ³ -HSer-OH	(3R)-3-氨基-4-羟基-丁酸
H-β ³ -HAsp-OH	3-氨基-戊二酸
H-β ³ -HGlut-OH	(3S)-3-氨基-己二酸
H-β ³ -HLys-OH	(3S)-3,7-二氨基-庚酸
H-β ³ -HArg-OH	(3S)-3-氨基-6-胍基-己酸
[0233] H-β ³ -HCys-OH	(3R)-3-氨基-4-巯基-丁酸
H-β ³ -HAsn-OH	(3S)-3-氨基-4-氨基甲酰-丁酸
H-β ³ -HGln-OH	(3S)-3-氨基-5-氨基甲酰-戊酸
H-β ³ -HThr-OH	(3R, 4R)-3-氨基-4-羟基-戊酸
H-γ ⁴ -DiHTyr-OH	(4R)-4-氨基-5-(4'-羟苯基)-戊酸
H-γ ⁴ -DiHHis-OH	(4R)-4-氨基-5-(咪唑-4'-基)-戊酸
H-γ ⁴ -DiHPhe-OH	(4R)-4-氨基-5-苯基-戊酸
H-γ ⁴ -DiHTrp-OH	(4R)-4-氨基-5-(吲哚-3'-基)-戊酸
H-γ ⁴ -DiHSer-OH	(4R)-4-氨基-5-羟基-戊酸
H-γ ⁴ -DiHAsp-OH	(4R)-4-氨基-己二酸
H-γ ⁴ -DiHGlut-OH	4-氨基-庚二酸
H-γ ⁴ -DiHLys-OH	(4S)-4,8-二氨基-辛酸
H-γ ⁴ -DiHArg-OH	(4S)-4-氨基-7-胍基-庚酸
H-γ ⁴ -DiHCys-OH	(4R)-4-氨基-5-巯基-戊酸
H-γ ⁴ -DiHAsn-OH	(4R)-4-氨基-5-氨基甲酰-戊酸

[0234] **H- γ^4 -DiHGln-OH** (4S)-4-氨基-6-氨基甲酰-己酸
H- γ^4 -DiHThr-OH (4R, 5R)-4-氨基-5-羟基-己酸

[0235] 其它 α -、 β - 和 γ -氨基酸(其或其残基适合用于本发明的目的的)包括:

AllylGly	L-烯丙基甘氨酸
OctGly	L-辛基甘氨酸
Ala(CF₃)	L-三氟丙氨酸
Cit	L-瓜氨酸
^DCit	D-瓜氨酸
Orn	L-鸟氨酸
^DOrn	D-鸟氨酸
tBuA	L-叔丁基丙氨酸
^DtBuA	D-叔丁基丙氨酸
Sar	肌氨酸
Pen	L-青霉胺
^DPen	D-青霉胺
tBuG	L-叔丁基甘氨酸
^DtBuG	D-叔丁基甘氨酸
4AmPhe	L-对-氨基苯丙氨酸
^D4AmPhe	D-对-氨基苯丙氨酸
3AmPhe	L-间-氨基苯丙氨酸
^D3AmPhe	D-间-氨基苯丙氨酸
2AmPhe	L-邻-氨基苯丙氨酸
^D2AmPhe	D-邻-氨基苯丙氨酸
Phe(mC(NH₂)=NH)	L-间-脒基苯丙氨酸
^DPhe(mC(NH₂)=NH)	D-间-脒基苯丙氨酸
Phe(pC(NH₂)=NH)	L-对-脒基苯丙氨酸
^DPhe(pC(NH₂)=NH)	D-对-脒基苯丙氨酸
Phe(mNHC(NH₂)=NH)	L-间-脲基苯丙氨酸
^DPhe(mNHC(NH₂)=NH)	D-间-脲基苯丙氨酸

	Phe(pNHC(NH ₂)=NH)L-对-胍基苯丙氨酸
	^D Phe(pNHC(NH ₂)=NH) D-对-胍基苯丙氨酸
2Pal	(2S)-2-氨基-3-(吡啶-2'-基)-丙酸
^D 2Pal	(2R)-2-氨基-3-(吡啶-2'-基)-丙酸
4Pal	(2S)-2-氨基-3-(吡啶-4'-基)-丙酸
^D 4Pal	(2R)-2-氨基-3-(吡啶-4'-基)-丙酸
Phg	L-苯基甘氨酸
^D Phg	D-苯基甘氨酸
Cha	L-环己基丙氨酸
^D Cha	D-环己基丙氨酸
C ₄ al	L-3-环丁基丙氨酸
^D C ₄ al	D-3-环丁基丙氨酸
C ₅ al	L-3-环戊基丙氨酸
^D C ₅ al	D-3-环戊基丙氨酸
[0237]	Nle L-正亮氨酸
	^D Nle D-正亮氨酸
2-Nal	L-2-萘基丙氨酸
^D 2Nal	D-2-萘基丙氨酸
1-Nal	L-1-萘基丙氨酸
^D 1Nal	D-1-萘基丙氨酸
4ClPhe	L-4-氯苯丙氨酸
^D 4ClPhe	D-4-氯苯丙氨酸
3ClPhe	L-3-氯苯丙氨酸
^D 3ClPhe	D-3-氯苯丙氨酸
2ClPhe	L-2-氯苯丙氨酸
^D 2ClPhe	D-2-氯苯丙氨酸
3,4Cl ₂ Phe	L-3,4-二氯苯丙氨酸
^D 3,4Cl ₂ Phe	D-3,4-二氯苯丙氨酸
4FPhe	L-4-氟苯丙氨酸

^D 4FPhe	D-4-氟苯丙氨酸
3FPhe	L-3-氟苯丙氨酸
^D 3FPhe	D-3-氟苯丙氨酸
2FPhe	L-2-氟苯丙氨酸
^D 2FPhe	D-2-氟苯丙氨酸
Thi	L-β-2-噻吩丙氨酸
^D Thi	D-β-2-噻吩丙氨酸
Tza	L-2-噻唑丙氨酸
^D Tza	D-2-噻唑丙氨酸
Mso	L-甲硫氨酸亚砜
^D Mso	D-甲硫氨酸亚砜
AcLys	N-乙酰赖氨酸
^D AcLys	N-乙酰基-D-赖氨酸
Dap	L-2,3-二氨基丙酸
[0238] ^D Dap	D-2,3-二氨基丙酸
Dpr	2,3-二氨基丙酸
^D Dpr	D-2,3-二氨基丙酸
Dab	L-2,4-二氨基丁酸
^D Dab	D-2,4-二氨基丁酸
Dbu	(2S)-2,3-二氨基-丁酸
^D Dbu	(2R)-2,3-二氨基-丁酸
Abu	L-α-氨基丁酸
Aha	ε-氨基己酸
Aib	α-氨基异丁酸
Cyp	1-氨基环戊烷羧酸
Tyr(Bzl)	L-O-苄基酪氨酸
^D Tyr(Bzl)	D-O-苄基酪氨酸
His(Bzl)	(3S)-2-氨基-3-(1'-苄基咪唑-4'-基)-丙酸
^D His(Bzl)	(3R)-2-氨基-3-(1'-苄基咪唑-4'-基)-丙酸

Bip	L-(4-苯基)苯丙氨酸
^D Bip	D-(4-苯基)苯丙氨酸
Ser(Bzl)	L-O-苄基丝氨酸
^D Ser(Bzl)	D-O-苄基丝氨酸
Thr(Bzl)	L-O-苄基苏氨酸
^D Thr(Bzl)	D-O-苄基苏氨酸
alloThr	(2S, 3S)-2-氨基-3-羟基-丁酸
^D alloThr	(2R, 3S)-2-氨基-3-羟基-丁酸
Leu3OH	(2S, 3R)-2-氨基-3-羟基-4-甲基-戊酸
^D Leu3OH	(2R, 3R)-2-氨基-3-羟基-4-甲基-戊酸
hAla	L-高-丙氨酸
^D hAla	D-高-丙氨酸
hArg	L-高-精氨酸
^D hArg	D-高-精氨酸
[0239] hCys	L-高-半胱氨酸
^D hCys	D-高-半胱氨酸
hGlu	L-高-谷氨酸
^D hGlu	D-谷氨酸
hGln	L-高-谷氨酰胺
^D hGln	D-高-谷氨酰胺
hHis	L-高-组氨酸
^D hHis	D-高-组氨酸
hIle	L-高-异亮氨酸
^D hIle	D-高-异亮氨酸
hLeu	L-高-亮氨酸
^D hLeu	D-高-亮氨酸
hNle	L-高-正亮氨酸
^D hNle	D-高-正亮氨酸
hLys	L-高-赖氨酸

^D hLys	D-高-赖氨酸
hMet	L-高-甲硫氨酸
^D hMet	D-高-甲硫氨酸
hPhe	L-高-苯丙氨酸
DiHPhe	L-Di 高-苯丙氨酸, (2S)-2-氨基-5-苯基戊酸
^D hPhe	D-高-苯丙氨酸
hSer	L-高-丝氨酸
^D hSer	D-高-丝氨酸
hSer(Me)	L-高-O-甲基丝氨酸
^D hSer(Me)	D-高-O-甲基丝氨酸
hThr	L-高-苏氨酸
^D hThr	D-高-苏氨酸
hTrp	L-高-色氨酸
[0240] ^D hTrp	D-高-色氨酸
hTyr	L-高-酪氨酸
^D hTyr	D-高-酪氨酸
hVal	L-高-缬氨酸
^D hVal	D-高-缬氨酸
hCha	L-高-环己基丙氨酸
^D hCha	D-高-环己基丙氨酸
Bpa	L-4-苯酰基苯丙氨酸
^D Bpa	D-4-苯酰基苯丙氨酸
OctG	L-辛基甘氨酸
^D OctG	D-辛基甘氨酸
Tic	(3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸
^D Tic	(3R)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸
Tiq	(1S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-羧酸
^D Tiq	(1R)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-羧酸

Oic	(2S, 3aS, 7aS)-1-八氢-1H-吲哚-2-羧酸
^D Oic	(2R, 3aS, 7aS)-1-八氢-1H-吲哚-2-羧酸
2Ind	L-2,3-二氢-1H-吲哚-2-羧酸
^D 2Ind	D-2,3-二氢-1H-吲哚-2-羧酸
4AmPyrr1	(2S, 4S)-4-氨基-吡咯烷-2-羧酸
^D 4AmPyrr1	(2R, 4S)-4-氨基-吡咯烷-2-羧酸
4AmPyrr2	(2S, 4R)-4-氨基-吡咯烷-2-羧酸
^D 4AmPyrr2	(2R, 4R)-4-氨基-吡咯烷-2-羧酸
4PhePyrr1	(2S, 4R)-4-苯基-吡咯烷-2-羧酸
^D 4PhePyrr1	(2R, 4R)-4-苯基-吡咯烷-2-羧酸
4PhePyrr2	(2S, 4S)-4-苯基-吡咯烷-2-羧酸
^D 4PhePyrr2	(2R, 4S)-4-苯基-吡咯烷-2-羧酸
5PhePyrr1	(2S, 5R)-5-苯基-吡咯烷-2-羧酸
^D 5PhePyrr1	(2R, 5R)-5-苯基-吡咯烷-2-羧酸
[0241] 5PhePyrr2	(2S, 5S)-5-苯基-吡咯烷-2-羧酸
^D 5PhePyrr2	(2R, 5S)-5-苯基-吡咯烷-2-羧酸
4Hyp1	(4S)-L-羟基脯氨酸
^D 4Hyp1	(4S)-D-羟基脯氨酸
4Hyp2	(4R)-L-羟基脯氨酸
^D 4Hyp2	(4R)-D-羟基脯氨酸
4Mp1	(4S)-L-巯基脯氨酸
^D 4Mp1	(4S)-D-巯基脯氨酸
4Mp2	(4R)-L-巯基脯氨酸
^D 4Mp2	(4R)-D-巯基脯氨酸
Azt	L-氮杂环丁烷-2-羧酸
^D Azt	D- 氮杂环丁烷-2-羧酸
Pip	L-哌啶酸
^D Pip	D-哌啶酸
H-β ³ -HCit-OH	(3S)-3-氨基-6-氨基甲酰-己酸

H- β^3 -HOrn-OH	(3S)-3,6-二氨基-己酸
H- β^3 -HtBuA-OH	(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-己酸
H- β^3 -HSar-OH	N-甲基-3-氨基-丙酸
H- β^3 -HPen-OH	(3R)-3-氨基-4-甲基-4-巯基-戊酸
H- β^3 -HtBuG-OH	(3R)-3-氨基-4,4-二甲基-戊酸
H- β^3 -H4AmPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-氨基苯基)-丁酸
H- β^3 -H3AmPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(3'-氨基苯基)-丁酸
H- β^3 -H2AmPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(2'-氨基苯基)-丁酸
H- β^3 -HPhe(mC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-氨基-4-(3'-脒基苯基)-丁酸
H- β^3 -HPhe(pC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-脒基苯基)-丁酸
H- β^3 -HPhe(mNHC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-氨基-4-(3'-胍基苯基)-丁酸
H- β^3 -HPhe(pNHC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-胍基苯基)-丁酸
H- β^3 -H2Pal-OH	(3S)-3-氨基-4-(吡啶-2'-基)-丁酸
H- β^3 -H4Pal-OH	(3S)-3-氨基-4-(吡啶-4'-基)-丁酸
[0242] H- β^3 -HPhg-OH	(3R)-3-氨基-3-苯基-丙酸
H- β^3 -HCha-OH	(3S)-3-氨基-4-环己基-丁酸
H- β^3 -HC ₄ al-OH	(3S)-3-氨基-4-环丁基-丁酸
H- β^3 -HC ₅ al-OH	(3S)-3-氨基-4-环戊基-丁酸
H- β^3 -HNle-OH	(3S)-3-氨基-庚酸
H- β^3 -H2Nal-OH	(3S)-3-氨基-4-(2'-萘基)-丁酸
H- β^3 -H1Nal-OH	(3S)-3-氨基-4-(1'-萘基)-丁酸
H- β^3 -H4ClPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-氯苯基)-丁酸
H- β^3 -H3ClPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(3'-氯苯基)-丁酸
H- β^3 -H2ClPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(2'-氯苯基)-丁酸
H- β^3 -H3,4Cl ₂ Phe-OH	(3S)-3-氨基-4-(3',4'-二氯苯基)-丁酸
H- β^3 -H4FPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-氟苯基)-丁酸
H- β^3 -H3FPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(3'-氟苯基)-丁酸
H- β^3 -H2FPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(2'-氟苯基)-丁酸
H- β^3 -HThi-OH	(3R)-3-氨基-4-(2'-噻吩)-丁酸

H-β ³ -HTza-OH	(3R)-3-氨基-4-(2'-噻唑)-丁酸
H-β ³ -HMso-OH	(3R)-3-氨基-4-甲基亚砜-丁酸
H-β ³ -HAcLys-OH	(3S)-7-乙酰基氨基-3-氨基-庚酸
H-β ³ -HDpr-OH	(3R)-3,4-二氨基-丁酸
H-β ³ -HA ₂ Bu-OH	(3S)-3,5-二氨基-戊酸
H-β ³ -HDbu-OH	(3R)-3,4-二氨基-戊酸
H-β ³ -HAib-OH	氨基-二甲基-乙酸
H-β ³ -HCyp-OH	1-氨基-环戊烷-1-基-乙酸
H-β ³ -HY(Bzl)-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-苄氧基苯基)-丁酸
H-β ³ -HH(Bzl)-OH	(3S)-3-氨基-4-(1'-苄基咪唑-4'-基)-丁酸
H-β ³ -HBip-OH	(3S)-3-氨基-4-联苯基-丁酸
H-β ³ -HS(Bzl)-OH	(3S)-3-氨基-4-(苄氨基)-丁酸
H-β ³ -HT(Bzl)-OH	(3R, 4R)-3-氨基-4-苄氨基-戊酸
H-β ³ -HalooT-OH	(3R, 4S)-3-氨基-4-羟基-戊酸
[0243]	H-β ³ -HLeu3OH-OH (3R, 4R)-3-氨基-4-羟基-5-甲基-己酸
	H-β ³ -HhAla-OH (3S)-3-氨基-戊酸
	H-β ³ -HhArg-OH (3S)-3-氨基-7-胍基-庚酸
	H-β ³ -HhCys-OH (3R)-氨基-5-巯基-戊酸
	H-β ³ -HhGlu-OH (3S)-3-氨基-庚二酸
	H-β ³ -HhGln-OH (3S)-3-氨基-6-氨基甲酰-己酸
	H-β ³ -HhHis-OH (3S)-3-氨基-5-(咪唑-4'-基)-戊酸
	H-β ³ -HhIle-OH (3S, 5S)-3-氨基-5-甲基-庚酸
	H-β ³ -HhLeu-OH (3S)-3-氨基-6-甲基-庚酸
	H-β ³ -HhNle-OH (3S)-3-氨基-辛酸
	H-β ³ -DiAoc-OH (3S)-3,8-二氨基-辛酸
	H-β ³ -HhMet-OH (3S)-3-氨基-6-甲硫基-己酸
	H-β ³ -HhPe-OH (3S)-3-氨基-5-苯基-戊酸
	H-β ³ -HhSer-OH (3S)-3-氨基-5-羟基-戊酸
	H-β ³ -HhThr-OH (3S, 5R)-3-氨基-5-羟基-己酸

H-β ³ -HhTrp-OH	(3S)-3-氨基-5-(吲哚-3'-基)-戊酸
H-β ³ -HhThr-OH	(3S)-3-氨基-5-(4'-羟苯基)-戊酸
H-β ³ -HhCha-OH	(3S)-3-氨基-5-环己基-戊酸
H-β ³ -HBpa-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-苯酰基苯基)-丁酸
H-β ³ -HOctG-OH	(3S)-3-氨基-十一酸
H-β ³ -HNle-OH	(3S)-3-氨基-庚酸
H-β ³ -HTic-OH	(3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基-乙酸
H-β ³ -HTiq-OH	(1S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-乙酸
H-β ³ -HOic-OH	(2S, 3aS, 7aS)-1-八氢-1H-吲哚-2-基-乙酸
H-β ³ -H4AmPyrr1-OH (2S, 4S)-4-氨基-吡咯烷-2-乙酸	
H-β ³ -H4AmPyrr2-OH (2S, 4R)-4-氨基-吡咯烷-2-乙酸	
H-β ³ -H4PhePyrr1-OH(2S, 4R)-4-苯基-吡咯烷-2-乙酸	
H-β ³ -H4PhePyrr2-OH(2S, 4S)-4-苯基-吡咯烷-2-乙酸	
H-β ³ -H5PhePyrr1-OH(2S, 5R)-5-苯基-吡咯烷-2-乙酸	
[0244] H-β ³ -H5PhePyrr2-OH(2S, 5S)-5-苯基-吡咯烷-2-乙酸	
H-β ³ -H4Hyp1-OH (2S, 4S)-4-羟基-吡咯烷-2-乙酸	
H-β ³ -H4Hyp2-OH (2S, 4R)-4-羟基-吡咯烷-2-乙酸	
H-β ³ -H4Mp1-OH (2R, 4S)-4-巯基-吡咯烷-2-乙酸	
H-β ³ -H4Mp2-OH (2R, 4R)-4-巯基-吡咯烷-2-乙酸	
H-β ³ -HPip-OH (2S)-哌啶-2-乙酸	
H-β ³ -HPro-OH (2S)-吡咯烷-2-乙酸	
H-β ³ -H ^D Pro-OH (2R)-吡咯烷-2-乙酸	
H-γ ⁴ -DiHCit-OH (4S)-4-氨基-7-氨甲酰-庚酸	
H-γ ⁴ -DiHOrn-OH (4S)-4,7-二氨基-庚酸	
H-γ ⁴ -DiH4AmPhe-OH (4R)-4-氨基-5-(4'-氨基苯基)-戊酸	
H-γ ⁴ -DiH3AmPhe-OH (4R)-4-氨基-5-(3'-氨基苯基)-戊酸	
H-γ ⁴ -DiH2AmPhe-OH (4R)-4-氨基-5-(2'-氨基苯基)-戊酸	
H-γ ⁴ -DiHPhe(mC(NH ₂)=NH)-OH (4R)-4-氨基-5-(3'-脒基苯基)-戊酸	
H-γ ⁴ -DiHPhe(pC(NH ₂)=NH)-OH (4R)-4-氨基-5-(4'-脒基苯基)-戊酸	

	H- γ^4 -DiHPhe(mNHC(NH ₂)=NH)-OH	(4R)-4-氨基-5-(3'-脲基-苯基)-戊酸
	H- γ^4 -DiHPhe(pNHC(NH ₂)=NH)-OH	(4R)-4-氨基-5-(4'-脲基-苯基)-戊酸
	H- γ^4 -DiH2Pal-OH	(4R)-4-氨基-5-(吡啶-4'-基)-戊酸
	H- γ^4 -DiH4Pal-OH	(4R)-4-氨基-5-(吡啶-4'-基)-戊酸
	H- γ^4 -DiHPhg-OH	(4R)-4-氨基-4-苯基-丁酸
	H- γ^4 -DiH2Nal-OH	(4S)-4-氨基-5-(2'-萘基)-戊酸
	H- γ^4 -DiH1Nal-OH	(4S)-4-氨基-5-(1'-萘基)-戊酸
	H- γ^4 -DiH4ClPhe-OH	(4R)-4-氨基-5-(4'-氯苯基)-戊酸
	H- γ^4 -DiH3ClPhe-OH	(4R)-4-氨基-5-(3'-氯苯基)-戊酸
	H- γ^4 -DiH2ClPhe-OH	(4R)-4-氨基-5-(2'-氯苯基)-戊酸
	H- γ^4 -DiH3,4Cl ₂ Phe-OH	(4R)-4-氨基-5-(3',4'-二氯-苯基)-戊酸
	H- γ^4 -DiH4FPhe-OH	(4R)-4-氨基-5-(4'-氟苯基)-戊酸
	H- γ^4 -DiH3FPhe-OH	(4R)-4-氨基-5-(3'-氟苯基)-戊酸
	H- γ^4 -DiH2FPhe-OH	(4R)-4-氨基-5-(2'-氟苯基)-戊酸
[0245]	H- γ^4 -DiHThi-OH	(4R)-4-氨基-5-(2'-噻吩)-戊酸
	H- γ^4 -DiHTza-OH	(4R)-4-氨基-5-(2'-噻唑)-戊酸
	H- γ^4 -DiHMso-OH	(4R)-4-氨基-5-甲基亚砜-戊酸
	H- γ^4 -DiHAcLys-OH	(4S)-8-乙酰氨基-4-氨基-辛酸
	H- γ^4 -DiHDpr-OH	(4R)-4,5-二氨基-戊酸
	H- γ^4 -DiHA ₂ Bu-OH	(4R)-4,5-二氨基-己酸
	H- γ^4 -DiHDbu-OH	(4R)-4,5-二氨基-己酸
	H- γ^4 -DiHAib-OH	3-氨基-3,3-二甲基-丙酸
	H- γ^4 -DiHY(Bzl)-OH	(4R)-4-氨基-5-(4'-苄氧基苯基)-戊酸
	H- γ^4 -DiHH(Bzl)-OH	(4R)-4-氨基-5-(1'-苄基咪唑-4'-基)-戊酸
	H- γ^4 -DiHBip-OH	(4R)-4-氨基-5-联苯基-戊酸
	H- γ^4 -DiHS(Bzl)-OH	(4S)-4-氨基-5-(苄氧基)-戊酸
	H- γ^4 -DiHT(Bzl)-OH	(4R, 5R)-4-氨基-5-苄氧基-己酸
	H- γ^4 -DiHalooT-OH	(4R, 5S)-4-氨基-5-羟基-己酸
	H- γ^4 -DiHLeu3OH-OH	(4R, 5R)-4-氨基-5-羟基-6-甲基-庚酸

H- γ^4 -DiHhArg-OH	(4S)-4-氨基-8-胍基-辛酸
H- γ^4 -DiHhGlu-OH	(4S)-4-氨基-辛二酸
H- γ^4 -DiHhGln-OH	(4S)-4-氨基-7-氨基甲酰-庚酸
H- γ^4 -DiHhHis-OH	(4S)-4-氨基-6-(咪唑-4'-基)-己酸
H- γ^4 -DiHhLys-OH	(4S)-4,9-二氨基-壬酸
H- γ^4 -DiHhPhe-OH	(4S)-4-氨基-6-苯基-己酸
H- γ^4 -DiHhSer-OH	(4R)-4-氨基-6-羟基-己酸
H- γ^4 -DiHhThr-OH	(4R, 6R)-4-氨基-6-羟基-庚酸
H- γ^4 -DiHhTrp-OH	(4S)-4-氨基-6-(吲哚-3'-基)-己酸
H- γ^4 -DiHhTyr-OH	(4S)-4-氨基-6-(4'-羟苯基)-己酸
H- γ^4 -DihBpa-OH	(4R)-4-氨基-5-(4'-苯酰基苯基)-戊酸
H- γ^4 -DiHTic-OH	(3R)-1',2',3',4'-四氢异喹啉-3'-基-3-丙酸
H- γ^4 -DiHTiq-OH	(1'R)-1',2',3',4'-四氢异喹啉-1'-基-3-丙酸
H- γ^4 -DiHOic-OH	(2'S, 3'aS, 7'aS)-1'-八氢-1H-吲哚-2'-基-3-丙酸
[0246]	H- γ^4 -DiH4AmPyrr1-OH (2'R, 4'S)-4'-氨基-吡咯烷-2'-基-3-丙酸
	H- γ^4 -DiH4AmPyrr2-OH (2'R, 4'R)-4'-氨基-吡咯烷-2'-基-3-丙酸
	H- γ^4 -DiH4PhePyrr1-OH (2'R, 4'R)-4'-苯基-吡咯烷-2'-基-3-丙酸
	H- γ^4 -DiH4PhePyrr2-OH (2'R, 4'S)-4'-苯基-吡咯烷-2'-基-3-丙酸
	H- γ^4 -DiH5PhePyrr1-OH (2'S, 5'R)-5'-苯基-吡咯烷-2'-基-3-丙酸
	H- γ^4 -DiH5PhePyrr2-OH (2'S, 5'S)-5'-苯基-吡咯烷-2'-基-3-丙酸
	H- γ^4 -DiH4Hyp1-OH (2'R, 4'S)-4'-羟基-吡咯烷-2'-基-2-丙酸
	H- γ^4 -DiH4Hyp2-OH (2'R, 4'R)-4'-羟基-吡咯烷-2'-基-3-丙酸
	H- γ^4 -DiH4Mp1-OH (2'R, 4'S)-4'-巯基-吡咯烷-2'-基-3-丙酸
	H- γ^4 -DiH4Mp2-OH (2'R, 4'R)-4'-巯基-吡咯烷-2'-基-3-丙酸
	H- γ^4 -DiHPip-OH (2'S)-哌啶-2'-基-3-丙酸
	H- γ^4 -DiHPro-OH (2'S)-吡咯烷-2'-基-3-丙酸
	H- γ^4 -DiH ^D Pro-OH (2'R)-吡咯烷-2'-基-3-丙酸
	(AEt)G N-(2-氨基乙基)甘氨酸
	(APr)G N-(3-氨基-正丙基)甘氨酸

	(ABu)G, Nglu	N-(4-氨基-正丁基)甘氨酸
	(APe)G	N-(5-氨基-正戊基)甘氨酸
	(GuEt)G	N-(2-胍基乙基)甘氨酸
	(GuPr)G	N-(3-胍基-正丙基)甘氨酸
	(GuBu)G	N-(4-胍基-正丁基)甘氨酸
	(GuPe)G	N-(5-胍基-正戊基)甘氨酸
	(CboMe)G	N-(羧甲基)甘氨酸
	(CboEt)G, Nglu	N-(2-羧乙基)甘氨酸
	(CboPr)G	N-(3-羧丙基)甘氨酸
	(CbaMe)G	N-(氨基甲酰甲基)甘氨酸
	(CbaEt)G	N-(2-氨基甲酰乙基)甘氨酸
	(CbaPr)G	N-(3-氨基甲酰丙基)甘氨酸
	(HyEt)G	N-(2-羟基乙基)甘氨酸
	(HyPr)G	(2R)-N-(2-羟基丙基)甘氨酸
[0247]	(Mcet)G	N-(2-巯基乙基)甘氨酸
	NMeAla	L-N-甲基丙氨酸
	NMe ^D Ala	D-N-甲基丙氨酸
	NMeVal	L-N-甲基缬氨酸
	NMe ^D Val	D-N-甲基缬氨酸
	NMeIle	L-N-甲基异亮氨酸
	NMe ^D Ile	D-N-甲基异亮氨酸
	NMeLeu	L-N-甲基亮氨酸
	NMe ^D Leu	D-N-甲基亮氨酸
	NMeNle	L-N-甲基正亮氨酸
	NMe ^D Nle	D-N-甲基正亮氨酸
	NMeMet	L-N-甲基甲硫氨酸
	NMe ^D Met	D-N-甲基甲硫氨酸
	NMeTyr	L-N-甲基酪氨酸
	NMe ^D Tyr	D-N-甲基酪氨酸

NMeHis	L-N-甲基组氨酸
NMe ^D His	D-N-甲基组氨酸
NMePhe	L-N-甲基苯丙氨酸
NMe ^D Phe	D-N-甲基苯丙氨酸
NMeTrp	L-N-甲基色氨酸
NMe ^D Trp	D-N-甲基色氨酸
NMeSer	L-N-甲基丝氨酸
NMe ^D Ser	D-N-甲基丝氨酸
NMeAsp	L-N-甲基天冬氨酸
NMe ^D Asp	D-N-甲基天冬氨酸
NMeGlu	L-N-甲基谷氨酸
NMe ^D Glu	D-N-甲基谷氨酸
NMeLys	L-N-甲基赖氨酸
NMe ^D Lys	D-N-甲基赖氨酸
[0248]	NMeArg L-N-甲基精氨酸
	NMe ^D Arg D-N-甲基精氨酸
NMeDab	L-N-甲基-2,4-二氨基丁酸
NMe ^D Dab	D-N-甲基-2,4-二氨基丁酸
NMeCys	L-N-甲基半胱氨酸
NMe ^D Cys	D-N-甲基半胱氨酸
NMeAsn	L-N-甲基天冬酰胺
NMe ^D Asn	D-N-甲基天冬酰胺
NMeGln	L-N-甲基谷氨酰胺
NMe ^D Gln	D-N-甲基谷氨酰胺
NMeThr	L-N-甲基苏氨酸
NMe ^D Thr	D-N-甲基苏氨酸
Dap(Phe)	(2S)-2-氨基-3-((2S)-2-氨基-3-苯基)-丙基氨基)-丙酸
Dap(Tyr)	(2S)-2-氨基-3-((2S)-2-氨基-(4-羟苯基)-丙基氨基)-丙酸
Dap(His)	(2S)-2-氨基-3-((2S)-2-氨基-(1H-咪唑-5-基)-丙基氨基)-丙酸

Dap(Trp)	(2S)-2-氨基-3-((2S)-2-氨基-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基)-丙酸
Dab(Phe)	(2S)-2-氨基-4-((2S)-2-氨基-3-苯基)-丙基氨基)-丁酸
Dab(Tyr)	(2S)-2-氨基-4-((2S)-2-氨基-(4-羟苯基)-丙基氨基)-丁酸
Dab(His)	(2S)-2-氨基-4-((2S)-2-氨基-(1H-咪唑-5-基)-丙基氨基)-丁酸
Dab(Trp)	(2S)-2-氨基-4-((2S)-2-氨基-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基)-丁酸
Orn(Phe)	(2S)-2-氨基-5-((2S)-2-氨基-3-苯基)-丙基氨基)-戊酸
Lys(Phe)	(2S)-2-氨基-6-((2S)-2-氨基-3-苯基)-丙基氨基)-己酸
Asp(Phe)	(2S)-2-氨基-4-((1S)-1-羧基-2-苯基乙基氨基)-4-氧丁酸
Asp(Tyr)	(2S)-2-氨基-4-((1S)-1-羧基-2-(4-羟苯基)乙基氨基)-4-氧丁酸
Asp(His)	(2S)-2-氨基-4-((1S)-1-羧基-2-(1H-咪唑-5-基)乙基氨基)-4-氧丁酸
Asp(Trp)	(2S)-2-氨基-4-((1S)-1-羧基-2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基)-4-氧丁酸
Glu(Phe)	(2S)-2-氨基-5-((1S)-1-羧基-2-苯基乙基氨基)-5-氧戊酸
[0249] Glu(Tyr)	(2S)-2-氨基-5-((1S)-1-羧基-2-(4-羟苯基)乙基氨基)-5-氧戊酸
Glu(His)	(2S)-2-氨基-5-((1S)-1-羧基-2-(1H-咪唑-5-基)乙基氨基)-5-氧戊酸
Glu(Trp)	(2S)-2-氨基-5-((1S)-1-羧基-2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基)-5-氧戊酸
Dap(戊酰基)	(2S)-2-氨基-3-戊基氨基-丙酸
Dap(己酰基)	(2S)-2-氨基-3-己基氨基-丙酸
Dap(庚酰基)	(2S)-2-氨基-3-庚基氨基-丙酸
Dap(辛酰基)	(2S)-2-氨基-3-辛基氨基-丙酸
Dab(丙酰基)	(2S)-2-氨基-4-丙基氨基-丁酸
Dab(丁酰基)	(2S)-2-氨基-4-丁基氨基-丁酸
Dab(戊酰基)	(2S)-2-氨基-4-戊基氨基-丁酸
Dab(己酰基)	(2S)-2-氨基-4-己基氨基-丁酸
Dab(庚酰基)	(2S)-2-氨基-4-庚基氨基-丁酸
Dab(辛酰基)	(2S)-2-氨基-4-辛基氨基-丁酸

	Orn(丙酰基)	(2S)-2-氨基-5-丙基氨基-戊酸
	Orn(丁酰基)	(2S)-2-氨基-5-丁基氨基-戊酸
	Orn(戊酰基)	(2S)-2-氨基-5-戊基氨基-戊酸
	Orn(己酰基)	(2S)-2-氨基-5-己基氨基-戊酸
	Orn(庚酰基)	(2S)-2-氨基-5-庚基氨基-戊酸
	Orn(辛酰基)	(2S)-2-氨基-5-辛基氨基-戊酸
[0250]	Glu(苯乙基)	(2S)-2-氨基-5-苯乙基氨基-5-氧戊酸
	Glu(苯丙基)	(2S)-2-氨基-5-(苯基丙基)氨基-5-氧戊酸
	Glu(苯丁基)	(2S)-2-氨基-5-(苯基丁基)氨基-5-氧戊酸
	Glu(苯基戊基)	(2S)-2-氨基-5-(苯基戊基)氨基-5-氧戊酸
	Asp(苯乙基)	(2S)-2-氨基-4-苯乙基氨基-4-氧丁酸
	Asp(苯丙基)	(2S)-2-氨基-4-(苯基丙基)氨基-4-氧丁酸
	Asp(苯丁基)	(2S)-2-氨基-4-(苯基丁基)氨基-4-氧丁酸
	Asp(苯基戊基)	(2S)-2-氨基-4-(苯基戊基)氨基-4-氧丁酸

[0251] 组C的特别优选的残基是：

	AllylGly	L-烯丙基甘氨酸
	Ala(CF₃)	L-三氟丙氨酸
	Abu	L-α -氨基丁酸
	Ala	L-丙氨酸
	D-Ala	D-丙氨酸
	Ile	L-异亮氨酸
[0252]	D-Ile	D-异亮氨酸
	Leu	L-亮氨酸
	D-Leu	D-亮氨酸
	Met	L-甲硫氨酸
	D-Met	D-甲硫氨酸
	Val	L-缬氨酸
	D-Val	D-缬氨酸
	tBuA	L-叔丁基丙氨酸

^D tBuA	D-叔丁基丙氨酸
tBuG	L-叔丁基甘氨酸
^D tBuG	D-叔丁基甘氨酸
Cha	L-环己基丙氨酸
^D Cha	D-环己基丙氨酸
C ₄ al	L-3-环丁基丙氨酸
^D C ₄ al	D-3-环丁基丙氨酸
C ₅ al	L-3-环戊基丙氨酸
^D C ₅ al	D-3-环戊基丙氨酸
Nle	L-正亮氨酸
^D Nle	D-正亮氨酸
hAla	L-高-丙氨酸
^D hAla	D-高-丙氨酸
hIle	L-高-异亮氨酸
[0253] ^D hIle	D-高-异亮氨酸
hLeu	L-高-亮氨酸
^D hLeu	D-高-亮氨酸
hNle	L-高-正亮氨酸
^D hNle	D-高-正亮氨酸
hMet	L-高-甲硫氨酸
^D hMet	D-高-甲硫氨酸
hSer(Me)	L-高-O-甲基丝氨酸
^D hSer(Me)	D-高-O-甲基丝氨酸
hVal	L-高-缬氨酸
^D hVal	D-高-缬氨酸
hCha	L-高-环己基丙氨酸
^D hCha	D-高-环己基丙氨酸
OctGly	L-辛基甘氨酸
^D OctGly	D-辛基甘氨酸

NMeAla L-N-甲基丙氨酸

NMe^DAla D-N-甲基丙氨酸

NMeVal L-N-甲基缬氨酸

NMe^DVal D-N-甲基缬氨酸

NMeIle L-N-甲基异亮氨酸

NMe^DIle D-N-甲基异亮氨酸

NMeLeu L-N-甲基亮氨酸

[0254] NMe^DLeu D-N-甲基亮氨酸

NMeNle L-N-甲基正亮氨酸

NMe^DNle D-N-甲基正亮氨酸

NMeNle L-N-甲基正亮氨酸

NMe^DNle D-N-甲基正亮氨酸

NMeMet L-N-甲基甲硫氨酸

NMe^DMet D-N-甲基甲硫氨酸

[0255] 组D的特别优选的残基是：

His L-组氨酸

^DHis D-组氨酸

Phe L-苯丙氨酸

^DPhe D-苯丙氨酸

Trp L-色氨酸

^DTrp D-色氨酸

Tyr L-酪氨酸

^DTyr D-酪氨酸

2Pal (2S)-2-氨基-3-(吡啶-2'-基)-丙酸

^D2Pal (2R)-2-氨基-3-(吡啶-2'-基)-丙酸

4Pal (2S)-2-氨基-3-(吡啶-4'-基)-丙酸

^D4Pal (2R)-2-氨基-3-(吡啶-4'-基)-丙酸

Phg L-苯基甘氨酸

^DPhg D-苯基甘氨酸

^D 2Nal	L-2-萘基丙氨酸
^D 2Nal	D-2-萘基丙氨酸
1-Nal	L-1-萘基丙氨酸
^D 1Nal	D-1-萘基丙氨酸
4ClPhe	L-4-氯苯丙氨酸
^D 4ClPhe	D-4-氯苯丙氨酸
3ClPhe	L-3-氯苯丙氨酸
^D 3ClPhe	D-3-氯苯丙氨酸
2ClPhe	L-2-氯苯丙氨酸
^D 2ClPhe	D-2-氯苯丙氨酸
3,4Cl ₂ Phe	L-3,4-二氯苯丙氨酸
^D 3,4Cl ₂ Phe	D-3,4-二氯苯丙氨酸
4FPhe	L-4-氟苯丙氨酸
^D 4Fphe	D-4-氟苯丙氨酸
[0257] 3FPhe	L-3-氟苯丙氨酸
^D 3FPhe	D-3-氟苯丙氨酸
2FPhe	L-2-氟苯丙氨酸
^D 2FPhe	D-2-氟苯丙氨酸
Thi	L-β-2-噻吩丙氨酸
^D Thi	D-β-2-噻吩丙氨酸
Tza	L-2-噻唑丙氨酸
^D Tza	D-2-噻唑丙氨酸
Tyr(Bzl)	L-O-苄基酪氨酸
^D Tyr(Bzl)	D-O-苄基酪氨酸
His(Bzl)	(3S)-2-氨基-3-(1'-苄基咪唑-4'-基)-丙酸
^D His(Bzl)	(3R)-2-氨基-3-(1'-苄基咪唑-4'-基)-丙酸
Bip	L-(4-苯基)苯丙氨酸
^D Bip	D-(4-苯基)苯丙氨酸
Ser(Bzl)	L-O-苄基丝氨酸

^D Ser(Bzl)	D-O-苄基丝氨酸
Thr(Bzl)	L-O-苄基苏氨酸
^D Thr(Bzl)	D-O-苄基苏氨酸
hPhe	L-高-苯丙氨酸
^D hPhe	D-高-苯丙氨酸
DiHPhe	L-Di 高-苯丙氨酸, (2S)-2-氨基-5-苯基戊酸
hTrp	L-高-色氨酸
^D hTrp	D-高-色氨酸
hTyr	L-高-酪氨酸
^D hTyr	D-高-酪氨酸
[0258] hHis	L-高-组氨酸
^D hHis	D-高-组氨酸
Bpa	L-4-苯酰基苯丙氨酸
^D Bpa	D-4-苯酰基苯丙氨酸
NMePhe	L-N-甲基苯丙氨酸
NMe ^D Phe	D-N-甲基苯丙氨酸
NMeTyr	L-N-甲基酪氨酸
NMe ^D Tyr	D-N-甲基酪氨酸
NMeHis	L-N-甲基组氨酸
NMe ^D His	D-N-甲基组氨酸
NMeTrp	L-N-甲基色氨酸
NMe ^D Trp	D-N-甲基色氨酸
[0259] 组E的特别优选的残基是：	
Arg	L-精氨酸
^D Arg	D-精氨酸
[0260] Lys	L-赖氨酸
^D Lys	D-赖氨酸
Orn	L-鸟氨酸

^D Orn	D-鸟氨酸
Dap	L-2,3-二氨基丙酸
^D Dap	D-2,3-二氨基丙酸
Dpr	L-2,3-二氨基丙酸
^D Dpr	D-2,3-二氨基丙酸
Dab	L-2,4-二氨基丁酸
^D Dab	D-2,4-二氨基丁酸
Dbu	(2S, 3S)-2,3-二氨基丁酸
^D Dbu	(2R)-2,3-二氨基-丁酸
Cit	L-瓜氨酸
^D Cit	D-瓜氨酸
4AmPhe	L-对-氨基苯丙氨酸
^D 4AmPhe	D-对-氨基苯丙氨酸
3AmPhe	L-间-氨基苯丙氨酸
[0261] ^D 3AmPne	D-间-氨基苯丙氨酸
2AmPhe	L-邻-氨基苯丙氨酸
^D 2AmPhe	D-邻-氨基苯丙氨酸
Phe(mC(NH ₂)=NH)	L-间-脒基苯丙氨酸
^D Phe(mC(NH ₂)=NH)	D-间-脒基苯丙氨酸
Phe(pC(NH ₂)=NH)	L-对-脒基苯丙氨酸
^D Phe(pC(NH ₂)=NH)	D-对-脒基苯丙氨酸
Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	L-间-胍基苯丙氨酸
^D Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	D-间-胍基苯丙氨酸
Phe(pNHC(NH ₂)=NH) L-对-胍基苯丙氨酸	
^D Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	D-对-胍基苯丙氨酸
hArg	L-高-精氨酸
^D hArg	D-高-精氨酸
hLys	L-高-赖氨酸
^D hLys	D-高-赖氨酸

AcLys L-N'-乙酰赖氨酸

D^aAcLys N-乙酰基-D-赖氨酸

NMeLys L-N-甲基赖氨酸

NMe^dLys D-N-甲基赖氨酸

[0262] **NMeArg** L-N-甲基精氨酸

NMe^dArg D-N-甲基精氨酸

NMeDab L-N-甲基-2,4-二氨基 丁酸

NMe^dDab D-N-甲基-2,4-二氨基 丁酸

[0263] 组F的特别优选的残基是：

Asn L-天冬酰胺

D^aAsn D-天冬酰胺

Asp L-天冬氨酸

D^aAsp D-天冬氨酸

Cys L-半胱氨酸

D^aCys D-半胱氨酸

Gln L-谷氨酰胺

D^aGln D-谷氨酰胺

Glu L-谷氨酸

D^aGlu D-谷氨酸

[0264] **Ser** L-丝氨酸

D^aSer D-丝氨酸

Thr L-苏氨酸

D^aThr D-苏氨酸

Pen L-青霉胺

D^aPen D-青霉胺

alloThr (2S, 3S)-2-氨基-3-羟基-丁酸

D^aalloThr (2R, 3S)-2-氨基-3-羟基-丁酸

Leu3OH (2S, 3R)-2-氨基-3-羟基-4-甲基-戊酸

D^aLeu3OH (2R, 3R)-2-氨基-3-羟基-4-甲基-戊酸

hCys	L-高-半胱氨酸
D^hCys	D-高-半胱氨酸
hSer	L-高-丝氨酸
D^hSer	D-高-丝氨酸
hGlu	L-高-谷氨酸
D^hGlu	D-谷氨酸
hGln	L-高-谷氨酰胺
D^hGln	D-高-谷氨酰胺
hThr	L-高-苏氨酸
D^hThr	D-高-苏氨酸
NMeSer	L-N-甲基丝氨酸
NMe^DSer	D-N-甲基丝氨酸
[0265]	NMeAsp L-N-甲基天冬氨酸
	NMe^DAsp D-N-甲基天冬氨酸
NMeGlu	L-N-甲基谷氨酸
NMe^DGlu	D-N-甲基谷氨酸
NMeCys	L-N-甲基半胱氨酸
NMe^DCys	D-N-甲基半胱氨酸
NMeAsn	L-N-甲基天冬酰胺
NMe^DAsn	D-N-甲基天冬酰胺
NMeGln	L-N-甲基谷氨酰胺
NMe^DGln	D-N-甲基谷氨酰胺
NMeThr	L-N-甲基苏氨酸
NMe^DThr	D-N-甲基苏氨酸
[0266]	组I的特别优选的残基是：
	(AEt)G N-(2-氨基乙基)甘氨酸
[0267]	(APr)G N-(3-氨基-正丙基)甘氨酸
	(ABu)G, Nlys N-(4-氨基-正丁基)甘氨酸
	(APe)G N-(5-氨基-正戊基)甘氨酸

(GuEt)G	N-(2-脲基乙基)甘氨酸
(GuPr)G	N-(3-脲基-正丙基)甘氨酸
(GuBu)G	N-(4-脲基-正丁基)甘氨酸
(GuPe)G	N-(5-脲基-正戊基)甘氨酸

(CboMe)G	N-(羧甲基)甘氨酸
(CboEt)G, Nglu	N-(2-羧乙基)甘氨酸

[0268] [CboPr)G N-(3-羧丙基)甘氨酸

(CbaMe)G	N-(氨基甲酰甲基)甘氨酸
(CbaEt)G	N-(2-氨基甲酰乙基)甘氨酸
(CbaPr)G	N-(3-氨基甲酰丙基)甘氨酸
(HyEt)G	N-(2-羟基乙基)甘氨酸
(HyPr)G	(2R)-N-(2-羟基丙基)甘氨酸

[0269] 组M的特别优选的残基是：

H- γ^4 -DihTyr-OH	(4R)-4-氨基-5-(4'-羟苯基)-戊酸
H- γ^4 -DihHis-OH	(4R)-4-氨基-5-(咪唑-4'-基)-戊酸
H- γ^4 -DihPhe-OH	(4R)-4-氨基-5-苯基-戊酸
H- γ^4 -DiTrp-OH	(4R)-4-氨基-5-(吲哚-3'-基)-戊酸
H- γ^4 -DihSer-OH	(4R)-4-氨基-5-羟基-戊酸
H- γ^4 -DihAsp-OH	(4R)-4-氨基-己二酸
H- γ^4 -DihGlu-OH	4-氨基-庚二酸
H- γ^4 -DihLys-OH	(4S)-4,8-二氨基-辛酸
H- γ^4 -DihArg-OH	(4S)-4-氨基-7-脲基-庚酸
H- γ^4 -DihAsn-OH	(4R)-4-氨基-5-氨基甲酰-戊酸
H- γ^4 -DihGln-OH	(4S)-4-氨基-6-氨基甲酰-己酸
H- γ^4 -DihThr-OH	(4R, 5R)-4-氨基-5-羟基-己酸
H- γ^4 -DiHCit-OH	(4S)-4-氨基-7-氨基甲酰-庚酸
H- γ^4 -DiHOrn-OH	(4S)-4,7-二氨基-庚酸
HH- γ^4 -DiH4AmPhe-OH	(4R)-4-氨基-5-(4'-氨基苯基)-戊酸
H- γ^4 -DiH3AmPhe-OH	(4R)-4-氨基-5-(3'-氨基苯基)-戊酸

- H- γ^4 -DiH2AmPhe-OH (4R)-4-氨基-5-(2'-氨基苯基)-戊酸
 H- γ^4 -DiHPhe(mC(NH₂)=NH)-OH (4R)-4-氨基-5-(3'-脒基苯基)-戊酸
 H- γ^4 -DiHPhe(pC(NH₂)=NH)-OH (4R)-4-氨基-5-(4'-脒基苯基)-戊酸
 H- γ^4 -DiHPhe(mNHC(NH₂)=NH)-OH (4R)-4-氨基-5-(3'-胍基-苯基)-戊酸
 H- γ^4 -DiHPhe(pNHC(NH₂)=NH)-OH (4R)-4-氨基-5-(4'-胍基-苯基)-戊酸
 H- γ^4 -DiH2Pal-OH (4R)-4-氨基-5-(吡啶-4'-基)-戊酸
 H- γ^4 -DiH4Pal-OH (4R)-4-氨基-5-(吡啶-4'-基)-戊酸
 H- γ^4 -DiHPhg-OH (4R)-4-氨基-4-苯基-丁酸
 H- γ^4 -DiH2Nal-OH (4S)-4-氨基-5-(2'-萘基)-戊酸
 H- γ^4 -DiH1Nal-OH (4S)-4-氨基-5-(1'-萘基)-戊酸
 H- γ^4 -DiH4ClPhe-OH (4R)-4-氨基-5-(4'-氯苯基)-戊酸
 H- γ^4 -DiH3ClPhe-OH (4R)-4-氨基-5-(3'-氯苯基)-戊酸
 H- γ^4 -DiH2ClPhe-OH (4R)-4-氨基-5-(2'-氯苯基)-戊酸
 H- γ^4 -DiH3,4Cl₂Phe-OH (4R)-4-氨基-5-(3',4'-二氯-苯基)-戊酸
- [0271] H- γ^4 -DiH4FPhe-OH (4R)-4-氨基-5-(4'-氟苯基)-戊酸
 H- γ^4 -DiH3FPhe-OH (4R)-4-氨基-5-(3'-氟苯基)-戊酸
 H- γ^4 -DiH2FPhe-OH (4R)-4-氨基-5-(2'-氟苯基)-戊酸
 H- γ^4 -DiHThi-OH (4R)-4-氨基-5-(2'-噻吩)-戊酸
 H- γ^4 -DiHTza-OH (4R)-4-氨基-5-(2'- 噻唑)-戊酸
 H- γ^4 -DiHMso-OH (4R)-4-氨基-5-甲基亚砜-戊酸
 H- γ^4 -DiHAcLys-OH (4S)-8-乙酰基氨基-4-氨基-辛酸
 H- γ^4 -DiHDpr-OH (4R)-4,5-二氨基-戊酸
 H- γ^4 -DiHA₂Bu-OH (4R)-4,5-二氨基-己酸
 H- γ^4 -DiHDbu-OH (4R)-4,5-二氨基-己酸
 H- γ^4 -DiHY(Bzl)-OH (4R)-4-氨基-5-(4'-苄氧基苯基)-戊酸
 H- γ^4 -DiHH(Bzl)-OH (4R)-4-氨基-5-(1'-苄基咪唑-4'-基)-戊酸
 H- γ^4 -DiHBip-OH (4R)-4-氨基-5-联苯基-戊酸
 H- γ^4 -DiHS(Bzl)-OH (4S)-4-氨基-5-(苄氨基)-戊酸
 H- γ^4 -DiHT(Bzl)-OH (4R, 5R)-4-氨基-5-苄氨基-己酸

	H- γ^4 -DiHalloT-OH	(4R, 5S)-4-氨基-5-羟基-己酸
	H- γ^4 -DiHLeu3OH-OH(4R, 5R)-4-氨基-5-羟基-6-甲基-庚酸	
	H- γ^4 -DiHhArg-OH	(4S)-4-氨基-8-胍基-辛酸
	H- γ^4 -DiHhGlu-OH	(4S)-4-氨基-辛二酸
	H- γ^4 -DiHhGln-OH	(4S)-4-氨基-7-氨基甲酰-庚酸
	H- γ^4 -DiHhHis-OH	(4S)-4-氨基-6-(咪唑-4'-基)-己酸
[0272]	H- γ^4 -DiHhLys-OH	(4S)-4,9-二氨基-壬酸
	H- γ^4 -DiHhPhe-OH	(4S)-4-氨基-6-苯基-己酸
	H- γ^4 -DiHhSer-OH	(4R)-4-氨基-6-羟基-己酸
	H- γ^4 -DiHhThr-OH	(4R, 6R)-4-氨基-6-羟基-庚酸
	H- γ^4 -DiHhTrp-OH	(4S)-4-氨基-6-(吲哚-3'-基)-己酸
	H- γ^4 -DiHhTyr-OH	(4S)-4-氨基-6-(4'-羟苯基)-己酸
	H- γ^4 -DihBpa-OH	(4R)-4-氨基-5-(4'-苯酰基苯基)-戊酸

[0273] 组N的特别优选的残基是：

	H- β^3 -HAla-OH	(3S)-3-氨基-丁酸
	H- β^3 -HVal-OH	(3R)-3-氨基-4-甲基-戊酸
	H- β^3 -Hlle-OH	(3R, 4S)-3-氨基-4-甲基-己酸
	H- β^3 -HLeu-OH	(3S)-3-氨基-5-甲基-己酸
	H- β^3 -HMet-OH	(3S)-3-氨基-5-甲硫基 戊酸
	H- β^3 -HTyr-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-羟苯基)-丁酸
	H- β^3 -HHis-OH	(3S)-3-氨基-4-(咪唑-4'-基)-丁酸
[0274]	H- β^3 -HPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-苯基-丁酸
	H- β^3 -HTrp-OH	(3S)-3-氨基-4-(吲哚-3'-基)-丁酸
	H- β^3 -HSer-OH	(3R)-3-氨基-4-羟基-丁酸
	H- β^3 -HAsp-OH	3-氨基-戊二酸
	H- β^3 -HGlucose-OH	(3S)-3-氨基-己二酸
	H- β^3 -HLys-OH	(3S)-3,7-二氨基-庚酸
	H- β^3 -HArg-OH	(3S)-3-氨基-6-胍基-己酸
	H- β^3 -HAsn-OH	(3S)-3-氨基-4-氨基甲酰-丁酸

H- β^3 -HGln-OH	(3S)-3-氨基-5-氨基甲酰-戊酸
H- β^3 -HThr-OH	(3R, 4R)-3-氨基-4-羟基-戊酸
H- β^3 -HCit-OH	(3S)-3-氨基-6-氨基甲酰-己酸
H- β^3 -HOrn-OH	(3S)-3,6-二氨基-己酸
H- β^3 -HtBuA-OH	(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-己酸
H- β^3 -HSar-OH	N-甲基-3-氨基-丙酸
H- β^3 -HPen-OH	(3R)-3-氨基-4-甲基-4-巯基-戊酸
H- β^3 -HtBuG-OH	(3R)-3-氨基-4,4-二甲基-戊酸
H- β^3 -H4AmPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-氨基苯基)-丁酸
H- β^3 -H3AmPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(3'-氨基苯基)-丁酸
H- β^3 -H2AmPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(2'-氨基苯基)-丁酸
H- β^3 -HPhe(mC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-氨基-4-(3'-脒基苯基)-丁酸
H- β^3 -HPhe(pC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-脒基苯基)-丁酸
H- β^3 -HPhe(mNHC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-氨基-4-(3'-脲基苯基)-丁酸
[0275] H- β^3 -HPhe(pNHC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-脲基-苯基)-丁酸
H- β^3 -H2Pal-OH	(3S)-3-氨基-4-(吡啶-2'-基)-丁酸
H- β^3 -H4Pal-OH	(3S)-3-氨基-4-(吡啶-4'-基)-丁酸
H- β^3 -HPhg-OH	(3R)-3-氨基-3-苯基-丙酸
H- β^3 -HCha-OH	(3S)-3-氨基-4-环己基-丁酸
H- β^3 -HC ₄ al-OH	(3S)-3-氨基-4-环丁基-丁酸
H- β^3 -HC ₅ al-OH	(3S)-3-氨基-4-环戊基-丁酸
H- β^3 -HNle-OH	(3S)-3-氨基-庚酸
H- β^3 -H2Nal-OH	(3S)-3-氨基-4-(2'-萘基)-丁酸
H- β^3 -H1Nal-OH	(3S)-3-氨基-4-(1'-萘基)-丁酸
H- β^3 -H4ClPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-氯苯基)-丁酸
H- β^3 -H3ClPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(3'-氯苯基)-丁酸
H- β^3 -H2ClPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(2'-氯苯基)-丁酸
H- β^3 -H3,4Cl ₂ Phe-OH	(3S)-3-氨基-4-(3',4'-二氯苯基)-丁酸
H- β^3 -H4FPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-氟苯基)-丁酸

H-β ³ -H3FPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(3'-氟苯基)-丁酸
H-β ³ -H2FPhe-OH	(3S)-3-氨基-4-(2'-氟苯基)-丁酸
H-β ³ -HThi-OH	(3R)-3-氨基-4-(2'-噻吩)-丁酸
H-β ³ -HTza-OH	(3R)-3-氨基-4-(2'-噻唑)-丁酸
H-β ³ -HMso-OH	(3R)-3-氨基-4-甲基亚砜-丁酸
H-β ³ -HAcLys-OH	(3S)-7-乙酰氨基-3-氨基-庚酸
H-β ³ -HDpr-OH	(3R)-3,4-二氨基-丁酸
H-β ³ -HA ₂ Bu-OH	(3S)-3,5-二氨基-戊酸
H-β ³ -HDbu-OH	(3R)-3,4-二氨基-戊酸
H-β ³ -HY(Bzl)-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-苄氧基苯基)-丁酸
H-β ³ -HH(Bzl)-OH	(3S)-3-氨基-4-(1'-苄基咪唑-4'-基)-丁酸
H-β ³ -HBip-OH	(3S)-3-氨基-4-联苯基-丁酸
H-β ³ -HS(Bzl)-OH	(3S)-3-氨基-4-(苄氨基)-丁酸
H-β ³ -HT(Bzl)-OH	(3R, 4R)-3-氨基-4-苄氨基-戊酸
[0276] H-β ³ -Halot-OH	(3R, 4S)-3-氨基-4-羟基-戊酸
H-β ³ -HLeu3OH-OH	(3R, 4R)-3-氨基-4-羟基-5-甲基-己酸
H-β ³ -HhAla-OH	(3S)-3-氨基-戊酸
H-β ³ -HhArg-OH	(3S)-3-氨基-7-胍基-庚酸
H-β ³ -HhGlu-OH	(3S)-3-氨基-庚二酸
H-β ³ -HhGln-OH	(3S)-3-氨基-6-氨基甲酰-己酸
H-β ³ -HhHis-OH	(3S)-3-氨基-5-(咪唑-4'-基)-戊酸
H-β ³ -HhIle-OH	(3S, 5S)-3-氨基-5-甲基-庚酸
H-β ³ -HhLeu-OH	(3S)-3-氨基-6-甲基-庚酸
H-β ³ -HhNle-OH	(3S)-3-氨基-辛酸
H-β ³ -DiAoc-OH	(3S)-3,8-二氨基-辛酸
H-β ³ -HhMet-OH	(3S)-3-氨基-6-甲硫基-己酸
H-β ³ -HhPe-OH	(3S)-3-氨基-5-苯基-戊酸
H-β ³ -HhSer-OH	(3S)-3-氨基-5-羟基-戊酸
H-β ³ -HhThr-OH	(3S, 5R)-3-氨基-5-羟基-己酸

	H-β ³ -HhTrp-OH	(3S)-3-氨基-5-(吲哚-3'-基)-戊酸
	H-β ³ -HhThr-OH	(3S)-3-氨基-5-(4'-羟苯基)-戊酸
[0277]	H-β ³ -HhCha-OH	(3S)-3-氨基-5-环己基-戊酸
	H-β ³ -HBpa-OH	(3S)-3-氨基-4-(4'-苯酰基苯基)-丁酸
	H-β ³ -HOctG-OH	(3S)-3-氨基-十一酸
	H-β ³ -HNle-OH	(3S)-3-氨基-庚酸
[0278]	组O的特别优选的残基是：	
	Dap(Phe)	(2S)-2-氨基-3-((2S)-2-氨基-3-苯基)-丙基氨基)-丙酸
	Dap(Tyr)	(2S)-2-氨基-3-((2S)-2-氨基-(4-羟苯基)-丙基氨基)-丙酸
	Dap(His)	(2S)-2-氨基-3-((2S)-2-氨基-(1H-咪唑-5-基)-丙基氨基)-丙酸
	Dap(Trp)	(2S)-2-氨基-3-((2S)-2-氨基-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基)-丙酸
[0279]	Dab(Phe)	(2S)-2-氨基-4-((2S)-2-氨基-3-苯基)-丙基氨基)-丁酸
	Dab(Tyr)	(2S)-2-氨基-4-((2S)-2-氨基-(4-羟苯基)-丙基氨基)-丁酸
	Dab(His)	(2S)-2-氨基-4-((2S)-2-氨基-(1H-咪唑-5-基)-丙基氨基)-丁酸
	Dab(Trp)	(2S)-2-氨基-4-((2S)-2-氨基-(1H-吲哚-3-基)-丙基氨基)-丁酸
	Orn(Phe)	(2S)-2-氨基-5-((2S)-2-氨基-3-苯基)-丙基氨基)-戊酸
	Lys(Phe)	(2S)-2-氨基-6-((2S)-2-氨基-3-苯基)-丙基氨基)-己酸
[0280]	组P的特别优选的残基是：	
	Asp(Phe)	(2S)-2-氨基-4-((1S)-1-羧基-2-苯基乙基氨基)-4-氧丁酸
	Asp(Tyr)	(2S)-2-氨基-4-((1S)-1-羧基-2-(4-羟苯基)乙基氨基)-4-氧丁酸
	Asp(His)	(2S)-2-氨基-4-((1S)-1-羧基-2-(1H-咪唑-5-基)乙基氨基)-4-氧丁酸
	Asp(Trp)	(2S)-2-氨基-4-((1S)-1-羧基-2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基)-4-氧丁酸
[0281]	Glu(Phe)	(2S)-2-氨基-5-((1S)-1-羧基-2-苯基乙基氨基)-5-氧戊酸
	Glu(Tyr)	(2S)-2-氨基-5-((1S)-1-羧基-2-(4-羟苯基)乙基氨基)-5-氧戊酸
	Glu(His)	(2S)-2-氨基-5-((1S)-1-羧基-2-(1H-咪唑-5-基)乙基氨基)-5-氧戊酸
	Glu(Trp)	(2S)-2-氨基-5-((1S)-1-羧基-2-(1H-吲哚-3-基)乙基氨基)-5-氧戊酸
[0282]	组Q的特别优选的残基是：	

Dap(戊酰基) (2S)-2-氨基-3-戊基氨基-丙酸

Dap(己酰基) (2S)-2-氨基-3-己基氨基-丙酸

Dap(庚酰基) (2S)-2-氨基-3-庚基氨基-丙酸

Dap(辛酰基) (2S)-2-氨基-3-辛基氨基-丙酸

Dab(丙酰基) (2S)-2-氨基-4-丙基氨基-丁酸

Dab(丁酰基) (2S)-2-氨基-4-丁基氨基-丁酸

Dab(戊酰基) (2S)-2-氨基-4-戊基氨基-丁酸

Dab(己酰基) (2S)-2-氨基-4-己基氨基-丁酸

[0283] **Dab(庚酰基)** (2S)-2-氨基-4-庚基氨基-丁酸

Dab(辛酰基) (2S)-2-氨基-4-辛基氨基-丁酸

Orn(丙酰基) (2S)-2-氨基-5-丙基氨基-戊酸

Orn(丁酰基) (2S)-2-氨基-5-丁基氨基-戊酸

Orn(戊酰基) (2S)-2-氨基-5-戊基氨基-戊酸

Orn(己酰基) (2S)-2-氨基-5-己基氨基-戊酸

Orn(庚酰基) (2S)-2-氨基-5-庚基氨基-戊酸

Orn(辛酰基) (2S)-2-氨基-5-辛基氨基-戊酸

[0284] 组R的特别优选的残基是：

Glu(苯乙基) (2S)-2-氨基-5-苯乙基氨基-5-氧戊酸

Glu(苯丙基) (2S)-2-氨基-5-(苯基丙基)氨基-5-氧戊酸

Glu(苯丁基) (2S)-2-氨基-5-(苯基丁基)氨基-5-氧戊酸

[0285] **Glu(苯基戊基)** (2S)-2-氨基-5-(苯基戊基)氨基-5-氧戊酸

Asp(苯乙基) (2S)-2-氨基-4-苯乙基氨基-4-氧丁酸

Asp(苯丙基) (2S)-2-氨基-4-(苯基丙基)氨基-4-氧丁酸

Asp(苯丁基) (2S)-2-氨基-4-(苯基丁基)氨基-4-氧丁酸

Asp(苯基戊基) (2S)-2-氨基-4-(苯基戊基)氨基-4-氧丁酸

[0286] 在本发明的具体实施方案中， β -发夹肽模拟物是通式I的化合物及其药学上可接受的盐，其中

[0287] Xaa¹是OctGly; Arg; hArg; Cha; Dab(辛酰基); Dab(丁酰基); Glu(Phe); Glu(苯乙基); Dab(Phe); 或Lys(Phe);

[0288] Xaa²是Glu; Val; Leu; Nle; Phe; hPhe; DiHPhe; Tyr; hTyr; Trp; Dap(Phe); 或Asp(Phe);

- [0289] Xaa⁴是Ala;AllylGly;Abu;或Val;
- [0290] Xaa⁶是Ile;或OctGly;
- [0291] Xaa⁷是Pro;Nglu;或Nlys;
- [0292] Xaa⁸是Pro;Oic;Nglu;Nlys;Pip;或Azt;
- [0293] Xaa⁹是Gln;H-β³-HGln-OH;或Tyr;
- [0294] Xaa¹⁰是Lys;H-β³-HLys-OH;H-γ⁴-DiHLys-OH;Asn;或Gly;
- [0295] Xaa¹¹是hLeu;Ser;hSer;hSer (Me);Thr;alloThr;H-γ⁴-DiHThr-OH;Asn;Gln;hGln;Dap;Tyr;H-γ⁴-DiHTyr-OH;或His;
- [0296] Xaa¹²是^DPro;^DAla;^DVal;^DSer;^DGlu;^DTyr;^DLys;^DArg;Gly;或Nlys;和
- [0297] Xaa¹³是Pro;H-β³-HPro-OH;H-γ⁴-DiHPro-OH;^DPro;Oic;Tic;Glu;Asp;Ala;Val;Thr;Lys;Tyr;Nglu;或^DGlu;
- [0298] 条件是
- [0299] Xaa¹是Dab (辛酰基);Glu (Phe);Dab (Phe);或Lys (Phe);和/或
- [0300] Xaa²是Dap (Phe);或Asp (Phe);和/或
- [0301] Xaa⁷是Nglu;或Nlys;和/或
- [0302] Xaa⁸是Oic;Nglu;Nlys;Pip;或Azt;和/或
- [0303] Xaa⁹是H-β³-HGln-OH;和/或
- [0304] Xaa¹⁰是H-β³-HLys-OH;或H-γ⁴-DiHLys-OH;和/或
- [0305] Xaa¹¹是H-γ⁴-DiHThr-OH;或H-γ⁴-DiHTyr-OH;和/或
- [0306] Xaa¹²是^DAla;^DVal;^DSer;^DGlu;^DTyr;^DLys;^DArg;或Nlys;和/或
- [0307] Xaa¹³是H-β³-HPro-OH;H-γ⁴-DiHPro-OH;^DPro;Oic;Glu;Asp;Thr;或^DGlu;
- [0308] 并且进一步的条件是
- [0309] 如果Xaa¹¹是Tyr;或His,则
- [0310] Xaa¹是Arg;hArg;Glu (Phe);Glu (苯乙基);Dab (Phe);或Lys (Phe);
- [0311] 和/或
- [0312] Xaa²是Dap (Phe);或Asp (Phe)。
- [0313] 在本发明的另一个具体实施方案中,β-发夹肽模拟物是通式I的化合物及其药学上可接受的盐,其中
- [0314] Xaa¹是OctGly;Arg;或Glu (苯乙基);
- [0315] Xaa²是Glu;Nle;hTyr;或Val;
- [0316] Xaa⁴是Ala;
- [0317] Xaa⁶是Ile;
- [0318] Xaa⁷是Pro;
- [0319] Xaa⁸是Pro;
- [0320] Xaa⁹是Gln;或Tyr;
- [0321] Xaa¹⁰是Lys;
- [0322] Xaa¹¹是Ser;Thr;Asn;Tyr;或His;
- [0323] Xaa¹²是^DPro;和
- [0324] Xaa¹³是Pro;

[0325] 条件是

[0326] 如果Xaa¹是OctGly,则

[0327] Xaa²是Glu;或Nle;

[0328] 并且进一步的条件是

[0329] 如果Xaa¹¹是Tyr;或His,则

[0330] Xaa¹是Arg。

[0331] 在本发明的另一个具体实施方案中,β-发夹肽模拟物是通式I的化合物及其药学上可接受的盐,其中

[0332] Xaa¹是OctGly;Dab(Phe);Arg;Dab(辛酰基);或Glu(Phe);

[0333] Xaa²是Glu;Phe;Dap(Phe);Val;或hTyr;

[0334] Xaa⁴是Ala;或AllylGly;

[0335] Xaa⁶是Ile;

[0336] Xaa⁷是Pro;Nglu;或Nlys;

[0337] Xaa⁸是Pro;Nglu;Nlys;Pip;Azt;或Oic;

[0338] Xaa⁹是Gln;或H-β³-HGln-OH;

[0339] Xaa¹⁰是Lys;H-β³-HLys-OH;或H-γ⁴-DiHLys-OH;

[0340] Xaa¹¹是hSer;hSer(Me);Thr;alloThr;hGln;Dap;Tyr;或H-γ⁴-DiHTyr-OH;H-γ⁴-DiHThr-OH;Ser;或Asn;

[0341] Xaa¹²是^DPro;^DAla;^DVal;^DTyr;^DLys;或^DSer;和

[0342] Xaa¹³是Pro;^DPro;Oic;Ala;Tyr;Val;Lys;H-β³-HPro-OH;^DGlu;或Glu;

[0343] 条件是

[0344] Xaa¹是Dab(Phe);Dab(辛酰基);或Glu(Phe);和/或

[0345] Xaa⁷是Nglu;或Nlys;和/或

[0346] Xaa⁸是Nglu;Nlys;Pip;Azt;或Oic;和/或

[0347] Xaa⁹是H-β³-HGln-OH;和/或

[0348] Xaa¹⁰是H-β³-HLys-OH;或H-γ⁴-DiHLys-OH;和/或

[0349] Xaa¹¹是H-γ⁴-DiHTyr-OH;或H-γ⁴-DiHThr-OH;和/或

[0350] Xaa¹²是^DAla;^DVal;^DTyr;^DLys;或^DSer;和/或

[0351] Xaa¹³是^DPro;Oic;H-β³-HPro-OH;或^DGlu;

[0352] 并且进一步的条件是

[0353] 如果Xaa¹¹是Tyr,则

[0354] Xaa¹是Dab(Phe);Arg;或Glu(Phe);

[0355] 和/或

[0356] Xaa²是Dap(Phe)。

[0357] 在本发明的另一个具体实施方案中,β-发夹肽模拟物是通式I的化合物及其药学上可接受的盐,其中

[0358] Xaa¹是OctGly;或Dab(Phe);

[0359] Xaa²是Glu;

[0360] Xaa⁴是Ala;

- [0361] Xaa⁶是Ile;
- [0362] Xaa⁷是Pro;Nglu;或Nlys;
- [0363] Xaa⁸是Pro;Nglu;Nlys;Pip;或Azt;
- [0364] Xaa⁹是Gln;或H-β³-HGln-OH;
- [0365] Xaa¹⁰是Lys;H-β³-HLys-OH;或H-γ⁴-DiHLys-OH;
- [0366] Xaa¹¹是hSer;hSer(Me);Thr;alloThr;hGln;Dap;Tyr;或H-γ⁴-DiHTyr-OH;
- [0367] Xaa¹²是^DPro;^DAla;^DVal;^DTyr;或^DLys;和
- [0368] Xaa¹³是Pro;Oic;Ala;Tyr;或Val;
- [0369] 条件是
- [0370] Xaa¹是Dab(Phe);和/或
- [0371] Xaa⁷是Nglu;或Nlys;和/或
- [0372] Xaa⁸是Nglu;Nlys;Pip;或Azt;和/或
- [0373] Xaa⁹是H-β³-HGln-OH;和/或
- [0374] Xaa¹⁰是H-β³-HLys-OH;或H-γ⁴-DiHLys-OH;和/或
- [0375] Xaa¹¹是hSer;hSer(Me);alloThr;hGln;Dap或H-γ⁴-DiHTyr-OH;和/或
- [0376] Xaa¹²是^DAla;^DVal;^DTyr;或^DLys;和/或
- [0377] Xaa¹³是Oic;
- [0378] 并且进一步的条件是
- [0379] 如果Xaa¹¹是Tyr,则
- [0380] Xaa¹是Dab(Phe)。
- [0381] 在本发明的另一个具体实施方案中,β-发夹肽模拟物是通式I的化合物及其药学上可接受的盐,其中
- [0382] Xaa¹是OctGly;Arg;Dab(辛酰基);或Glu(Phe);
- [0383] Xaa²是Glu;Phe;Dap(Phe);Val;或hTyr;
- [0384] Xaa⁴是Ala;或AllylGly;
- [0385] Xaa⁶是Ile;
- [0386] Xaa⁷是Pro;
- [0387] Xaa⁸是Pro;或Oic;
- [0388] Xaa⁹是Gln;
- [0389] Xaa¹⁰是Lys;
- [0390] Xaa¹¹是Thr;H-γ⁴-DiHThr-OH;Tyr;
- [0391] Xaa¹²是^DPro;^DVal;^DTyr;^DLys;或^DSer;和
- [0392] Xaa¹³是Pro;^DPro;Lys;Val;Tyr;H-β³-HPro-OH;^DGlu;或Glu;
- [0393] 条件是
- [0394] Xaa¹是Dab(辛酰基);或Glu(Phe);和/或
- [0395] Xaa²是Dap(Phe);和/或
- [0396] Xaa⁸是Oic;和/或
- [0397] Xaa¹¹是H-γ⁴-DiHThr-OH;和/或
- [0398] Xaa¹²是^DVal;^DTyr;^DLys;或^DSer;和/或

- [0399] Xaa¹³是^DPro;H-β³-HPro-OH;或^DGlu;
- [0400] 并且进一步的条件是
- [0401] 如果Xaa¹¹是Tyr,则
- [0402] Xaa¹是Arg;或Glu(Phe);和/或
- [0403] Xaa²是Dap(Phe)。
- [0404] 在本发明的另一个具体实施方案中,β-发夹肽模拟物是通式I的化合物及其药学上可接受的盐,其中
- [0405] Xaa¹是OctGly;Arg;hArg;Cha;Dab(辛酰基);Dab(丁酰基);Glu(Phe);Glu(苯乙基);Dab(Phe);或Lys(Phe);
- [0406] Xaa²是Glu;Val;Leu;Nle;Phe;hPhe;DiHPhe;Tyr;hTyr;Trp;Dap(Phe);或Asp(Phe);
- [0407] Xaa⁴是Ala;AllylGly;Abu;或Val;
- [0408] Xaa⁶是Ile;或OctGly;
- [0409] Xaa⁷是Pro;Nglu;或Nlys;
- [0410] Xaa⁸是Pro;Oic;Nglu;Nlys;Pip;或Azt;
- [0411] Xaa⁹是Gln;H-β³-HGln-OH;或Tyr;
- [0412] Xaa¹⁰是Lys;H-β³-HLys-OH;H-γ⁴-DiHLys-OH;Asn;或Gly;
- [0413] Xaa¹¹是hLeu;Ser;hSer;hSer(Me);Thr;alloThr;H-γ⁴-DiHThr-OH;Asn;Gln;hGln;Dap;Tyr;H-γ⁴-DiHTyr-OH;或His;
- [0414] Xaa¹²是^DPro;^DAla;^DVal;^DSer;^DGlu;^DTyr;^DLys;^DArg;Gly;或Nlys;和
- [0415] Xaa¹³是Pro;H-β³-HPro-OH;H-γ⁴-DiHPro-OH;^DPro;Oic;Tic;Glu;Asp;Ala;Val;Thr;Lys;Tyr;或Nglu;或^DGlu;
- [0416] 条件是
- [0417] Xaa¹是Glu(Phe);Dab(Phe);或Lys(Phe);和/或
- [0418] Xaa²是Dap(Phe);或Asp(Phe)。
- [0419] 在本发明的另一个具体实施方案中,β-发夹肽模拟物是通式I的化合物及其药学上可接受的盐,其中
- [0420] Xaa¹是OctGly;Arg;hArg;Cha;Dab(辛酰基);Dab(丁酰基);Glu(Phe);Glu(苯乙基);Dab(Phe);或Lys(Phe);
- [0421] Xaa²是Glu;Val;Leu;Nle;Phe;hPhe;DiHPhe;Tyr;hTyr;Trp;Dap(Phe);或Asp(Phe);
- [0422] Xaa⁴是Ala;AllylGly;Abu;或Val;
- [0423] Xaa⁶是Ile;或OctGly;
- [0424] Xaa⁷是Pro;Nglu;或Nlys;
- [0425] Xaa⁸是Pro;Oic;Nglu;Nlys;Pip;或Azt;
- [0426] Xaa⁹是Gln;H-β³-HGln-OH;或Tyr;
- [0427] Xaa¹⁰是Lys;H-β³-HLys-OH;H-γ⁴-DiHLys-OH;Asn;或Gly;
- [0428] Xaa¹¹是hLeu;Ser;hSer;hSer(Me);Thr;alloThr;H-γ⁴-DiHThr-OH;Asn;Gln;hGln;Dap;Tyr;H-γ⁴-DiHTyr-OH;或His;

- [0429] Xaa¹²是^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DSer; ^DGlu; ^DTyr; ^DLys; ^DArg; Gly; 或Nlys; 和
- [0430] Xaa¹³是Pro; H-β³-HPro-OH; H- γ⁴-DiHPro-OH; ^DPro; Oic; Tic; Glu; Asp; Ala; Val; Thr; Lys; Tyr; 或Nglu; 或^DGlu;
- [0431] 条件是
- [0432] Xaa⁷是Nglu; 或Nlys; 和/或
- [0433] Xaa⁸是Nglu; 或Nlys; 和/或
- [0434] Xaa¹²是Nlys; 和/或
- [0435] Xaa¹³是Nglu;
- [0436] 并且进一步的条件是
- [0437] 如果Xaa¹¹是Tyr, 则
- [0438] Xaa¹是Arg; hArg; Glu(Phe); Glu(苯乙基); Dab(Phe); 或Lys(Phe);
- [0439] 和/或
- [0440] Xaa²是Dap(Phe); 或Asp(Phe)。
- [0441] 在本发明的另一个具体实施方案中, β-发夹肽模拟物是通式I的化合物及其药学上可接受的盐, 其中
- [0442] Xaa¹是OctGly; Arg; hArg; Cha; Dab(辛酰基); Dab(丁酰基); Glu(Phe); Glu(苯乙基); Dab(Phe); 或Lys(Phe);
- [0443] Xaa²是Glu; Val; Leu; Nle; Phe; hPhe; DiHPhe; Tyr; hTyr; Trp; Dap(Phe); 或Asp(Phe);
- [0444] Xaa⁴是Ala; AllylGly; Abu; 或Val;
- [0445] Xaa⁶是Ile; 或OctGly;
- [0446] Xaa⁷是Pro; Nglu; 或Nlys;
- [0447] Xaa⁸是Pro; Oic; Nglu; Nlys; Pip; 或Azt;
- [0448] Xaa⁹是Gln; H-β³-HGln-OH; 或Tyr;
- [0449] Xaa¹⁰是Lys; H-β³-HLys-OH; H- γ⁴-DiHLys-OH; Asn; 或Gly;
- [0450] Xaa¹¹是hLeu; Ser; hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; H- γ⁴-DiHThr-OH; Asn; Gln; hGln; Dap; Tyr; H- γ⁴-DiHTyr-OH; 或His;
- [0451] Xaa¹²是^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DSer; ^DGlu; ^DTyr; ^DLys; ^DArg; Gly; 或Nlys; 和
- [0452] Xaa¹³是Pro; H-β³-HPro-OH; H- γ⁴-DiHPro-OH; ^DPro; Oic; Tic; Glu; Asp; Ala; Val; Thr; Lys; Tyr; 或Nglu; 或^DGlu;
- [0453] 条件是
- [0454] Xaa⁹是H-β³-HGln-OH; 和/或
- [0455] Xaa¹⁰是H-β³-HLys-OH; 和/或
- [0456] Xaa¹³是H-β³-HPro-OH;
- [0457] 并且进一步的条件是
- [0458] 如果Xaa¹¹是Tyr, 则
- [0459] Xaa¹是Arg; hArg; Glu(Phe); Glu(苯乙基); Dab(Phe); 或Lys(Phe);
- [0460] 和/或
- [0461] Xaa²是Dap(Phe); 或Asp(Phe)。

[0462] 在本发明的另一个具体实施方案中,β-发夹肽模拟物是通式I的化合物及其药学上可接受的盐,其中

[0463] Xaa¹是OctGly;Arg;hArg;Cha;Dab(辛酰基);Dab(丁酰基);Glu(Phe);Glu(苯乙基);Dab(Phe);或Lys(Phe);

[0464] Xaa²是Glu;Val;Leu;Nle;Phe;hPhe;DiHPhe;Tyr;hTyr;Trp;Dap(Phe);或Asp(Phe);

[0465] Xaa⁴是Ala;AllylGly;Abu;或Val;

[0466] Xaa⁶是Ile;或OctGly;

[0467] Xaa⁷是Pro;Nglu;或Nlys;

[0468] Xaa⁸是Pro;Oic;Nglu;Nlys;Pip;或Azt;

[0469] Xaa⁹是Gln;H-β³-HGln-OH;或Tyr;

[0470] Xaa¹⁰是Lys;H-β³-HLys-OH;H-γ⁴-DiHLys-OH;Asn;或Gly;

[0471] Xaa¹¹是hLeu;Ser;hSer(Me);Thr;alloThr;H-γ⁴-DiHThr-OH;Asn;Gln;hGln;Dap;Tyr;H-γ⁴-DiHTyr-OH;或His;

[0472] Xaa¹²是^DPro;^DAla;^DVal;^DSer;^DGlu;^DTyr;^DLys;^DArg;Gly;或Nlys;和

[0473] Xaa¹³是Pro;H-β³-HPro-OH;H-γ⁴-DiHPro-OH;^DPro;Oic;Tic;Glu;Asp;Ala;Val;Thr;Lys;Tyr或Nglu;或^DGlu;

[0474] 条件是

[0475] Xaa¹⁰是H-γ⁴-DiHLys-OH;和/或

[0476] Xaa¹¹是H-γ⁴-DiHThr-OH;或H-γ⁴-DiHTyr-OH;和/或

[0477] Xaa¹³是H-γ⁴-DiHPro-OH;

[0478] 并且进一步的条件是

[0479] 如果Xaa¹¹是Tyr,则

[0480] Xaa¹是Arg;hArg;Glu(Phe);Glu(苯乙基);Dab(Phe);或Lys(Phe);

[0481] 和/或

[0482] Xaa²是Dap(Phe);或Asp(Phe)。

[0483] 在本发明的另一个具体实施方案中,β-发夹肽模拟物是通式I的化合物及其药学上可接受的盐,其中

[0484] Xaa¹是OctGly;Arg;hArg;Cha;Dab(辛酰基);Dab(丁酰基);Glu(Phe);Glu(苯乙基);Dab(Phe);或Lys(Phe);

[0485] Xaa²是Glu;Val;Leu;Nle;Phe;hPhe;DiHPhe;Tyr;hTyr;Trp;Dap(Phe);或Asp(Phe);

[0486] Xaa⁴是Ala;AllylGly;Abu;或Val;

[0487] Xaa⁶是Ile;或OctGly;

[0488] Xaa⁷是Pro;Nglu;或Nlys;

[0489] Xaa⁸是Pro;Oic;Nglu;Nlys;Pip;或Azt;

[0490] Xaa⁹是Gln;H-β³-HGln-OH;或Tyr;

[0491] Xaa¹⁰是Lys;H-β³-HLys-OH;H-γ⁴-DiHLys-OH;Asn;或Gly;

[0492] Xaa¹¹是hLeu;Ser;hSer(Me);Thr;alloThr;H-γ⁴-DiHThr-OH;Asn;Gln;

hGln;Dap;Tyr;H- γ^4 -DiHTyr-OH;或His;

[0493] Xaa¹²是^DPro;^DAla;^DVal;^DSer;^DGlu;^DTyr;^DLys;^DArg;Gly;或Nlys;和

[0494] Xaa¹³是Pro;H- β^3 -HPro-OH;H- γ^4 -DiHPro-OH;^DPro;Oic;Tic;Glu;Asp;Ala;Val;Thr;Lys;Tyr;或Nglu;或^DGlu;

[0495] 条件是

[0496] Xaa⁸和/或Xaa¹³是Oic;

[0497] 并且进一步的条件是

[0498] 如果Xaa¹¹是Tyr,则

[0499] Xaa¹是Arg;hArg;Glu(Phe);Glu(苯乙基);Dab(Phe);或Lys(Phe);

[0500] 和/或

[0501] Xaa²是Dap(Phe);或Asp(Phe)。

[0502] 在本发明的另一个具体实施方案中, β -发夹肽模拟物是通式I的化合物及其药学上可接受的盐,其中

[0503] Xaa¹是OctGly;Arg;hArg;Cha;Dab(辛酰基);Dab(丁酰基);Glu(Phe);Glu(苯乙基);Dab(Phe);或Lys(Phe);

[0504] Xaa²是Glu;Val;Leu;Nle;Phe;hPhe;DiHPhe;Tyr;hTyr;Trp;Dap(Phe);或Asp(Phe);

[0505] Xaa⁴是Ala;AllylGly;Abu;或Val;

[0506] Xaa⁶是Ile;或OctGly;

[0507] Xaa⁷是Pro;Nglu;或Nlys;

[0508] Xaa⁸是Pro;Oic;Nglu;Nlys;Pip;或Azt;

[0509] Xaa⁹是Gln;H- β^3 -HGln-OH;或Tyr;

[0510] Xaa¹⁰是Lys;H- β^3 -HLys-OH;H- γ^4 -DiHLys-OH;Asn;或Gly;

[0511] Xaa¹¹是hLeu;Ser;hSer;hSer(Me);Thr;alloThr;H- γ^4 -DiHThr-OH;Asn;Gln;hGln;Dap;Tyr;H- γ^4 -DiHTyr-OH;或His;

[0512] Xaa¹²是^DPro;^DAla;^DVal;^DSer;^DGlu;^DTyr;^DLys;^DArg;Gly;或Nlys;和

[0513] Xaa¹³是Pro;H- β^3 -HPro-OH;H- γ^4 -DiHPro-OH;^DPro;Oic;Tic;Glu;Asp;Ala;Val;Thr;Lys;Tyr;或Nglu;或^DGlu;

[0514] 条件是

[0515] Xaa¹²是^DAla;^DVal;^DSer;^DGlu;^DTyr;^DLys;或^DArg;

[0516] 并且进一步的条件是

[0517] 如果Xaa¹¹是Tyr,则

[0518] Xaa¹是Arg;hArg;Glu(Phe);Glu(苯乙基);Dab(Phe);或Lys(Phe);

[0519] 和/或

[0520] Xaa²是Dap(Phe);或Asp(Phe)。

[0521] 在本发明的另一个具体实施方案中, β -发夹肽模拟物是通式I的化合物及其药学上可接受的盐,所述化合物选自

[0522] 环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer(Me)-^DPro-Pro-);

[0523] 环(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Dap-^DPro-Pro-);

- [0524] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-alloThr-^DPro-Pro-) ;
- [0525] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer-^DPro-Pro-) ;
- [0526] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hGln-^DPro-Pro-) ;
- [0527] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Oic-) ;
- [0528] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nglu-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-) ;
- [0529] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H- γ^4 -DiHTyr-OH]-^DPro-Pro-) ;
- [0530] 环 (-Dab(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Tyr-^DPro-Pro-) ;
- [0531] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DAla-Ala-) ;
- [0532] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DVal-Tyr-) ;
- [0533] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Tyr-) ;
- [0534] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Val-) ;
- [0535] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nlys-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-) ;
- [0536] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nglu-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-) ;
- [0537] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nlys-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-) ;
- [0538] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-[H- β^3 -HGln-OH]-Lys-Thr-^DPro-Pro-) ;
- [0539] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H- β^3 -HLys-OH]-Thr-^DPro-Pro-) ;
- [0540] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H- γ^4 -DiHLys-OH]-Thr-^DPro-Pro-) ;
- [0541] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pip-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-) ;
- [0542] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Azt-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-) 。
- [0543] 在本发明的另一个具体实施方案中, β -发夹肽模拟物是通式I的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物选自
- [0544] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-) ;
- [0545] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H- γ^4 -DiHThr-OH]-^DPro-Pro-) ;
- [0546] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-) ;
- [0547] 环 (-OctGly-Phe-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-) ;
- [0548] 环 (-OctGly-Dap(Phe)-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) ;
- [0549] 环 (-Dab(辛酰基)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-) ;
- [0550] 环 (-Arg-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-) ;
- [0551] 环 (-Glu(Phe)-Glu-Thr-AllylGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) ;
- [0552] 环 (-Glu(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) ;
- [0553] 环 (-Glu(Phe)-Glu-Thr-AllylGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-) .
- [0554] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DVal-Lys-) ;
- [0555] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Val-) ;
- [0556] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Lys-) ;

- [0557] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Tyr-) ;
- [0558] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Lys-) ;
- [0559] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Glu-) ;
- [0560] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Val-) ;
- [0561] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Tyr-) ;
- [0562] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Lys-) ;
- [0563] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-[H-β³-HPro-OH]-) ;
- [0564] 环 (-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DGlu-) ;
- [0565] 环 (-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-) ;
- [0566] 环 (-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-) ;
- [0567] 环 (-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-) ;
- [0568] 环 (-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-)。

[0569] 在本发明的另一个具体实施方案中,Xaa¹²是^DPro;Gly;^DAla;^DVal;^DLys;^DArg;^DTyr;^DSer;^DGlu;or Nlys;并且Xaa¹³是Pro;^DPro;Glu;Asp;Ala;Val;Thr;Lys;Tyr;Oic;Tic;H-β³-HPro-OH;H-γ⁴-DiHPro-OH;Nglu;或^DGlu。

[0570] 本发明的β-发夹肽模拟物可以例如通过按照包括在树脂上合成线性肽的程序来产生。通过具有限定长度的额外侧链延长的氨基酸残基和/或二肽氨基酸残基将被插入作为氨基酸构建单元,其是可商购获得或预先合成的如本领域中已知的;或者通过应用正交保护基团策略按照包括在树脂上合成线性肽的程序。例如,氨基酸残基的带有氨基的侧链是Alloc保护的或类似的,因此易于在树脂上个体去保护和随后衍生化以最终产生二肽氨基酸残基或通过具有限定长度的额外侧链延长的氨基酸残基。同样,如果,例如,氨基酸残基的带有羧基的侧链是烯丙基保护的或类似的,则也可以在树脂上实现个体去保护和随后衍生化以最终产生二肽氨基酸残基或通过具有限定长度的额外侧链延长的氨基酸残基。

[0571] 本发明的方法可有利地以平行阵列合成进行以产生上述通式I的β-发夹肽模拟物的文库。这样的平行合成允许以高产率和确定的纯度获得许多(通常24-192,典型地96)通式I的化合物的阵列,从而使二聚和多聚副产物的形成最小化。官能化固体支持物(即固体支持物加接头分子)、模板和环化位点的恰当选择发挥关键作用。

[0572] 官能化固体支持物便利地衍生自优选地与1-5%二乙烯基苯交联的聚苯乙烯;用聚乙烯间隔团包覆的聚苯乙烯(**Tentagel®**);和聚丙烯酰胺树脂(D.Obrecht,J.-M.Villalgoro,"Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries",Tetrahedron Organic Chemistry Series,第17卷,Pergamon,Elsevier Science,1998)。

[0573] 固体支持物通过接头来官能化,即,双官能间隔分子,所述双官能间隔分子在一个末端上含有用于接合至固体支持物的锚定基团并且在另一个末端上含有用于后续化学转化和切割过程的可选择性切割官能团。出于本发明目的,使用两种类型的接头:

[0574] 1型接头设计成在酸性条件下释放酰胺基(H.Rink,Tetrahedron Lett.1987,28,3783-3790)。这种类型的接头形成氨基酸羧基的酰胺;由这类接头结构官能化的树脂的例子包括4-[((2,4-二甲氧苯基)Fmoc-氨基甲基)苯氧乙酰氨基]氨基甲基]PS树脂、4-

[((2,4-二甲氧苯基)Fmoc-氨基甲基)苯氧乙酰氨基]氨基甲基]-4-甲基-二苯甲基胺PS树脂(Rink酰胺MBHAPS树脂)和4-[((2,4-二甲氧基-苯基)Fmoc-氨基甲基)苯氧乙酰氨基]氨基甲基]二苯甲基胺PS-树脂(Rink酰胺BHA PS树脂)。优选地,支持物衍生自最优先地与1-5%二乙烯基苯交联并借助4-((2,4-二甲氧苯基)Fmoc-氨基甲基)苯氧乙酰氨基)接头官能化的聚苯乙烯。

[0575] 2型接头设计成最终在酸性条件下释放羧基。这种类型的接头与氨基酸的羧基形成酸不稳定酯,通常是酸不稳定苄酯、二苯甲基酯和三苯甲基酯;这类接头结构的例子包括2-甲氧基-4-羟甲基苯氧基(**Sasrin®接头**)、4-(2,4-二甲氧基-羟甲基)-苯氧基(Rink接头)、4-(4-(羟甲基)-3-甲氧苯氧基)丁酸(HMPB接头)、三苯甲基和2-氯三苯甲基。优选地,支持物衍生自最优先地用1-5%二乙烯基苯交联并借助2-氯三苯甲基接头官能化的聚苯乙烯。

[0576] 当作为平行阵列合成实施时,本发明的方法可以有利地如下文所述那样实施,但是本领域技术人员将立即明了,在需要合成本发明的一种单一化合物的情况下,将必需如何调整这些方法。

[0577] 将数目与通过平行方法待合成的化合物的总数相等的反应容器充以25至1000mg,优选地60mg适宜的官能化固体支持物,优选地1至5%交联聚苯乙烯或Tentagel树脂。

[0578] 待使用的溶剂必须能够溶胀该树脂并且包括但不限于二氯甲烷(DCM)、二甲基甲酰胺(DMF)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二噁烷、甲苯、四氢呋喃(THF)、乙醇(EtOH)、三氟乙醇(TFE)、异丙醇等。含有极性溶剂作为至少一种组分的溶剂混合物(例如20% TFE/DCM、35% THF/NMP)有益于确保结合树脂的肽链的高度反应性和溶剂化(G.B.Fields,C.G.Fields,J.Am.Chem.Soc.1991,113,4202-4207)。

[0579] 随着开发出在温和酸性条件下释放C端羧酸基,不影响保护侧链中官能团的酸不稳定基团的多种接头,在合成受保护的肽片段方面已经取得巨大进展。2-甲氧基-4-羟基苄醇衍生的接头(**Sasrin®接头**,Mergler等人,Tetrahedron Lett.1988,29 4005-4008)用稀释的三氟乙酸(DCM中的0.5-1%TFA)可切割并且对肽合成期间的Fmoc去保护条件稳定,基于Boc/tBu的额外保护基与这种保护方案相容。适用于本发明方法的其他接头包括过酸不稳定性4-(2,4-二甲氧基-羟甲基)-苯氧基接头(Rink接头,H.Rink,Tetrahedron Lett.1987,28,3787-3790),其中肽的移除需要DCM中的10%乙酸或DCM中的0.2%三氟乙酸;4-(4-羟甲基-3-甲氧苯氧基)丁酸衍生的接头(HMPB-接头,**Flörsheimer**和Riniker,Peptides 1991,1990 131),该接头也用1%TFA/DCM切割以产生含有全部酸不稳定侧链保护基的肽片段;另外,2-氯三苯甲基氯接头(Barlos等人,Tetrahedron Lett.1989,30,3943-3946),该接头允许使用冰醋酸/三氟乙醇/DCM(1:2:7)混合物30分钟使肽脱离。

[0580] 氨基酸的适合保护基及其残基的适合保护基例如分别是

[0581] 对于氨基(如存在,例如也存在于赖氨酸的侧链中)

	Cbz	苯甲氧基羰基
	Boc	叔丁氧羰基
	Fmoc	9-芴基甲氧羰基
	Alloc	烯丙氧羰基
[0582]	Teoc	三甲基甲硅烷基乙氧羰基
	Tcc	三氯乙氧羰基
	Nps	邻硝基苯基磺酰；
	Trt	三苯甲基或三苯甲基(trityl)
[0583]		对于用醇组分转化成酯的羧基(如存在,例如也存在于精氨酸和谷氨酸的侧链中)
	tBu	叔丁基
[0584]	Bn	苄基
	Me	甲基
	Ph	苯基
	Pac	苯甲酰甲基
[0585]		烯丙基
	Tse	三甲基甲硅烷基乙基
	Tce	三氯乙基；
[0586]		对于胍基(如存在,例如存在于精氨酸的侧链中)
	Pmc	2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-磺酰基
	Ts	甲苯磺酰基(即, 对甲苯磺酰基)
[0587]	Cbz	苯甲氧基羰基
	Pbf	五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基
[0588]		对于羟基(如存在,例如存在于苏氨酸和丝氨酸的侧链中)
[0589]	tBu	叔丁基
[0590]	Bn	苄基
[0591]	Trt	三苯甲基。
[0592]		优选地使用9-芴基甲氧羰基(Fmoc)保护的氨基酸衍生物作为构建本发明β-发夹环模拟物的结构单元。对于去保护,即,切去Fmoc基团,可以使用DMF中的20%哌啶或DMF中的2%DBU/2%哌啶以及CH ₂ Cl ₂ 中的六氟异丙醇。
[0593]		基于最初称入反应管中的官能化固体支持物的毫当量/克(meq/g)载量,反应物(即氨基酸衍生物)的量通常1至20当量(通常,对于聚苯乙烯树脂是0.1至2.85meq/g)。如果需要,可以使用额外当量的反应物,以驱动反应以合理时间完成。优选的工作站(然而,不限

于此)是Labsource's Combi-chem工作站、Protein Technologies' Symphony和MultiSyn Tech's-Syro合成仪,后者在从固体支持物脱下充分保护的线性肽的过程期间额外地配备转移装置和储盒。全部合成仪均能够提供受控环境,例如,反应可以在与室温不同的温度以及如果需要在惰性气氛下完成。

[0594] 酰胺键形成需要活化 α -羧基用于酰化步骤。当这种活化借助常使用的碳二亚胺如二环己基碳二亚胺(DCC, Sheehan和Hess, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1067-1068)或二异丙基碳二亚胺(DIC, Sarantakis等人Biochem. Biophys. Res. Commun. 1976, 73, 336-342)实施时,所产生的二环己基脲和二异丙基脲是不可溶的,并且分别可溶解于通常使用的溶剂中。在碳二亚胺方法的变例中,包含1-羟基苯并三唑(HOBt, König 和Geiger, Chem. Ber. 1970, 103, 788-798)作为偶联混合物的添加剂。HOBt阻止脱水、抑制活化氨基酸的外消旋化并充当改善缓慢偶联反应的催化剂。已经使用某些磷鎓试剂作为直接偶联试剂,如苯并三唑-1-基-氧-三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP, Castro等人, Tetrahedron Lett. 1975, 14, 1219-1222; Synthesis 1976, 751-752),或苯并三唑-1-基-氧-三-吡咯烷基-磷鎓六氟磷酸盐(Py-BOP, Coste等人, Tetrahedron Lett. 1990, 31, 205-208),或2-(1H-苯并三唑-1-基)1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)或六氟磷酸盐(HBTU, Knorr等人, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927-1930);这些磷鎓试剂也适用于与保护的氨基酸衍生物原位形成HOBt酯。最近,还已经使用叠氮化磷酸二苯酯(DPPA)或O-(7-氮杂-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(TATU)或O-(7-氮杂-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)/7-氮杂-1-羟基苯并三唑(HOAt, Carpino等人, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2279-2281)或O-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟硼酸盐(TCTU)或六氟磷酸盐(HCTU, Marder, Shivo和Albericio:HCTU and TCTU:New Coupling Reagents:Development and Industrial Applications, Poster Presentation, Gordon Conference February 2002)作为偶联试剂,以及尤其用于偶联N-甲基化氨基酸的1,1,3,3-双(四亚甲基)氯脲鎓六氟磷酸盐(PyCIU)(J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, B. Castro, Tetrahedron Lett. 1991, 32, 1967)或五氟苯基联苯-次膦酸盐(S. Chen, J. Xu, Tetrahedron Lett. 1991, 32, 6711)。

[0595] 归因于必需近乎定量性偶联反应的事实,需要具有反应完成的实验证据。可以在每个偶联步骤后容易地和迅速进行茚三酮试验(Kaiser等人, Anal. Biochemistry 1970, 34, 595),其中针对树脂结合肽的等分试样的阳性比色反应定性表示伯胺存在。当用碱释放Fmoc发色团时,Fmoc化学允许Fmoc发色团的分光光度检测(Meienhofer等人, Int. J. Peptide Protein Res. 1979, 13, 35-42)。

[0596] 通过采用以下两种方法之一反复暴露于纯溶剂,将每个反应管内部树脂结合的中间体洗涤至不含过量的遗留试剂、溶剂和副产物:

[0597] 1) 将反应容器填充以溶剂(优选地5mL),搅拌5至300分钟,优选地15分钟,并排干以驱出溶剂;

[0598] 2) 将反应容器填充以溶剂(优选地5mL)并排入接收器皿如试管或小瓶中。

[0599] 上述两种洗涤过程均重复至多到约50次(优选地约10次),通过多种方法如TLC、GC或视检洗出液,监测移除试剂、溶剂和副产物的效率。

[0600] 随移除过量试剂、副产物和溶剂后,重复树脂结合的化合物与试剂在反应孔内部

反应的上述过程,伴以连续转化,直至已经获得树脂结合的充分保护的最终线性肽。

[0601] 从固体支持物脱离这种充分保护的线性肽之前,如果需要,可能的是选择性去保护分子中存在的一个或几个受到保护的官能团和适当取代如此释放的反应基。为了此效应,所考虑的官能团必须最初通过保护基保护,所述保护基可以被选择性移除而不影响存在的其余保护基。Alloc(烯丙基氧羰基)是氨基保护基的实例,而Allyl(烯丙基)是羧基保护基的实例。两种保护基团均可例如通过CH₂Cl₂中的苯基硅烷和Pd°选择性移除而不影响分子中存在的其余保护基,例如Fmoc。如此释放的反应基随后可使用适合用于引入所需取代基的试剂处理。因此,例如,氨基可以通过对应于待引入的酰基取代基的酰化剂来酰化,而羧基可以通过引入氨基取代基来衍生化。优选地,Alloc或Allyl将通过应用干燥CH₂Cl₂中的0.2当量四(三苯基-膦)钯(0)(10mM)和10当量苯基硅烷在室温下进行15分钟来移除。在过滤和洗涤树脂后,通过使用新鲜试剂溶液重复该程序来完成去保护。在释放的氨基的情况下,适当保护的氨基酸或羧酸的随后偶联可以例如通过应用如上所述的用于酰胺键形成的试剂/反应条件来实现。类似地,例如,可应用相同的试剂/反应条件用于在释放羧基后适当保护的氨基酸或胺的偶联。

[0602] 通过使加载的树脂暴露用于切割的试剂溶液(优选地3至5mL)实现从固体支持物脱离充分保护的线性肽。如上文所述实施温度控制、搅拌和反应监测。借助转移装置,反应容器与含有储管以高效收集已切割产物溶液的储盒连接。将留在反应容器中的树脂随后如上所述用3至5mL适宜溶剂洗涤2至5次以提取(洗脱)尽可能多的脱离产物。将如此获得的产物溶液合并,小心避免交叉混合。随后根据需要操作各份溶液/提取物以分离最终化合物。常见的操作包括但不限于蒸发、浓缩、液体/液体提取、酸化、碱化、中和或溶液中的其它反应。

[0603] 将含有充分保护的线性肽衍生物的溶液蒸发,其中所述线性肽衍生物已经从固体支持物切下并用碱中和。随后使用溶剂如DCM、DMF、二噁烷、THF等,在溶液中实现环化。前文提到的多种偶联试剂可以用于环化。环化的持续时间是约6-48小时,优选地约16小时。跟踪反应进程,例如通过RP-HPLC(反相高效液相色谱)。随后通过蒸发法移除溶剂,将充分保护的环状肽衍生物溶解于不可溶混于水的溶剂(如DCM)中,并且该溶液用水或水可溶混性溶剂的混合物提取,以除去任何过量的偶联试剂。

[0604] 最后,将充分保护的肽衍生物用95%TFA、2.5%H₂O、2.5%TIS或用于实现切除保护基的另一种清除剂组合处理。切割反应时间通常是30分钟至12小时,优选地约2.5小时。

[0605] 可选地,可以在玻璃容器中手工地实现充分保护的肽从固体支持物的脱离和完全去保护。

[0606] 在完全去保护后,例如,以下方法可以用于其他工序:

[0607] 1) 将挥发性物质蒸发至干燥,并且将粗制肽溶解于水中的20%AcOH内并用异丙醚或适用的其他溶剂提取。将水层收集并蒸发至干燥,并且作为终产物,获得充分去保护的肽,环(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-);

[0608] 2) 在真空下浓缩去保护混合物。在二乙醚中、优选地在0°C沉淀充分去保护的肽后,将固体洗涤至多约10次,优选地3次,干燥,并且作为终产物,获得充分去保护的肽,环(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-)。

[0609] 取决于其纯度,如上获得的终产物可以直接用于生物测定,或需要被进一步纯化,

例如通过制备型HPLC来纯化。

[0610] 如之前提到,如果需要,此后可以将如此获得的充分去保护的环状产物转化成药学上可接受的盐或将如此获得的可药用或不药学上可接受的盐转化成相应的游离化合物或转化成不同的药学上可接受的盐。这些操作的任一者可以通过本领域熟知的方法实施。

[0611] 本发明的 β -发夹肽模拟物可以在广泛类型的应用(其中炎性疾病或肺部疾病或感染或免疫性疾病或心血管疾病或神经变性疾病由丝氨酸蛋白酶活性介导或引起,或其中癌症由丝氨酸蛋白酶活性介导或引起)中使用。为了控制或预防适于用蛋白酶抑制剂治疗的给定疾病或病症,可施用本发明的 β -发夹肽模拟物本身或可以将本发明的 β -发夹肽模拟物施加为与本领域中已知的载体、稀释剂或赋形剂一起的适当制剂。

[0612] 当用于治疗、预防、调节或重塑疾病例如 α 1抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)、肺气肿、类风湿关节炎、骨性关节炎、动脉粥样硬化、银屑病、囊性纤维化(CF)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、特发性肺纤维化(IPF)、支气管扩张症、支气管扩张、慢性支气管炎、多发性硬化、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肺损伤(ALI)、肺性高血压(PH)、肺动脉高压(PAH)、胰腺炎、哮喘、过敏性鼻炎、炎性皮肤病、血管成形术后再狭窄、全身炎性呼吸系统综合征(SIRS)、缺血再灌注损伤、心脏肥大、心肌炎、急性心肌梗塞(AMI)、心脏衰竭、心脏移植、炎性肠病(IBD)、结肠炎、克罗恩病、适应性结肠炎或癌症,例如但不限于肺癌、乳腺癌或与血管发生相关的癌症或转移癌时,本发明的 β -发夹肽模拟物可以单独施用,作为几种 β -发夹肽模拟物的混合物与其他抗炎性剂或抗微生物剂或抗癌药和/或与其他药物活性物质组合时施用。本发明的 β -发夹肽模拟物可以原样或作为药物组合物施用。

[0613] 包含本发明 β -发夹肽模拟物的药物组合物可以通过常规混合、分散、造粒、衣片剂制造、粉碎、乳化、封胶、包埋或冻干方法制造。药物组合物可以使用一种或多种促进本发明的活性 β -发夹肽模拟物加工成制品的生理可接受载体、稀释剂、赋形剂或赋形剂以常规方式配制,其中可以药学地使用所述制品。正确的制剂取决于所选的施用方法。

[0614] 对于局部施用,本发明的 β -发夹肽模拟物可以配制为溶液,凝胶剂、油膏剂、乳膏剂、混悬剂等,如本领域熟知。

[0615] 全身性制剂包括设计成通过注射例如皮下、静脉内、肌内、鞘内或腹膜内注射施用的那些,以及设计成透皮、透粘膜、口服或肺施用的那些。

[0616] 对于注射剂,本发明的 β -发夹肽模拟物可以在水溶液中、优选地在生理相容性缓冲液如Hink溶液、Ringer溶液或生理盐水中配制。所述溶液可以含有制剂如助悬剂、增溶剂、稳定剂和/或分粉剂。可选地,本发明的 β -发夹肽模拟物可以处于粉末形式,以在使用前与合适的溶媒(例如无菌无热原的水)组合。

[0617] 对于透黏膜施用,在制剂中使用适合待渗透的屏障的渗透剂,如本领域已知。

[0618] 对于口服施用,该化合物可以通过将本发明的活性 β -发夹肽模拟物与本领域熟知的可药用载体组合来容易地配制。这类载体使得本发明的 β -发夹肽模拟物可配制为片剂、丸剂、锭剂、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、膏剂、混悬剂、粉剂等,以由待治疗的患者口服摄入。对于口服制剂,例如粉剂、胶囊剂和片剂,合适的赋形剂包括填料如糖,如乳糖、蔗糖、甘露糖和山梨糖;纤维素制品如玉米淀粉、小麦淀粉、稻淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶,甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP);造粒剂和粘合剂。如果需要,可以添加崩解剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐如海藻酸钠。

如果需要,可以使用标准技术将固体剂型进行糖包衣或肠溶包衣。

[0619] 对于口服液体制品例如混悬剂、酏剂和溶液剂,合适的载体、赋形剂或稀释剂包括水、乙二醇、油、醇等。另外,可以添加矫味剂、防腐剂、着色剂等。

[0620] 对于口腔施用,组合物可以采取如本领域已知地配制的片剂、锭剂等形式。

[0621] 对于通过吸入施用,本发明的 β -发夹肽模拟物以气雾喷雾剂形式从加压的包装或喷雾器,借助于适合的抛射剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氧化碳或另一种适合的气体方便地递送。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供阀而递送计量的量来确定。用于在吸入器或吹入器中使用的例如明胶的胶囊和药筒可配制为含有本发明的 β -发夹肽模拟物和适合的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0622] 化合物也可以与适宜的栓剂基料如可可脂或其他甘油酯一起配制于直肠或阴道组合物如栓剂中。

[0623] 除前文描述的制剂之外,本发明的 β -发夹肽模拟物也可以配制为贮库制剂。这种长效制剂可以通过(例如皮下或肌内)埋植或通过肌内注射施用。为制造这类储库制剂,本发明的 β -发夹肽模拟物可以用合适的聚合材料或疏水材料(例如,作为可接受油中的乳液)或离子交换树脂配制,或配制为微溶性盐。

[0624] 此外,可以使用其他药物递送系统,如本领域熟知的脂质体和乳液。也可以使用某些有机溶剂如二甲基亚砜。额外地,本发明的 β -发夹肽模拟物可以使用持续释放系统(如含有治疗剂的固体聚合物的半透性基质)递送。各种持续释放材料已经是确立的并且是本领域技术人员熟知的。取决于它们的化学性质,持续释放胶囊剂可以释放所述化合物持续几周直至超过100日。根据治疗剂的化学性质和生物学稳定性,可以使用额外的蛋白质稳定化策略。

[0625] 由于本发明的 β -发夹肽模拟物含有带电荷残基,因此它们可以原样或作为药学上可接受的盐包括于前述任一种制剂中。药学上可接受的盐倾向于比相应的游离形式更多可溶于含水溶剂和其他质子溶剂中。特别合适的药学上可接受的盐包括与以下酸的盐:羧酸、膦酸、磺基酸和氨基磺酸,例如乙酸、丙酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、乙醇酸、乳酸、延胡索酸、琥珀酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、氨基酸、如谷氨酸或天冬氨酸、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、环己烷羧酸、金刚烷羧酸、苯甲酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、酞酸、苯乙酸、扁桃酸、肉桂酸、甲磺酸或乙磺酸、2-羟基乙磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、2-苯磺酸、1,5-萘二磺酸、2-、3-或4-甲基苯磺酸、甲基硫酸、乙基硫酸、十二烷基硫酸、N-环己基氨基磺酸、N-甲基-、N-乙基或N-丙基氨基磺酸和其他有机质子酸,如抗坏血酸。合适的无机酸是例如氢卤酸(如氢氯酸)、硫酸和磷酸。

[0626] 本发明的 β -发夹肽模拟物或其组合物通常将以有效实现预期目的量使用。应当理解所用的量将取决于具体的应用。

[0627] 对于局部施用以治疗或预防适于用 β -发夹模拟物治疗的疾病,治疗性有效剂量可以使用例如实施例中提供的体外测定法确定。治疗可以在疾病明显时施加,或甚至当它不明显时也可以施加。普通技术人员将能够在无需过多实验的情况下确定治疗局部疾病的治疗有效量。

[0628] 对于全身性施用,可以从体外测定法初步估计治疗有效剂量。例如,可以在动物模型中配制某个剂量以实现包括IC₅₀的循环型 β -发夹肽模拟物浓度范围,如细胞培养物中所

测定。这类信息可以用来更精确地确定用于人类中的剂量。

[0629] 也可以使用本领域熟知的技术,从体内数据(如动物模型)估计初始剂量。本领域普通技术人员可以基于动物数据容易地优化向人类的施用。

[0630] 可以调节单独作为丝氨酸蛋白酶抑制剂应用的剂量数量以提供足以维持治疗效果的本发明 β -发夹肽模拟物的血浆水平。治疗有效的血清水平可以通过每日施用多个剂量实现。

[0631] 在局部施用或选择性摄入的情况下,本发明 β -发夹肽模拟物的有效局部浓度可以与血浆浓度不相关。本领域普通技术人员将能够在无需过多实验的情况下优化治疗有效的局部剂量。

[0632] 当然,施用的本发明的 β -发夹肽模拟物的量将取决于正在治疗的受试者、该受试者的体重、疾患的严重性、施用方式和处方医师的判断。

[0633] 正常情况下,本文所述的本发明的 β -发夹肽模拟物的治疗有效剂量将在不造成明显毒性的情况下提供治疗益处。

[0634] 可以通过细胞培养或实验动物中的标准药学方法确定本发明 β -发夹肽模拟物的毒性,例如,通过确定LD₅₀(对50%群体致死的剂量)或LD₁₀₀(对100%群体致死的剂量)。毒性作用和治疗作用之间的剂量比是治疗指数。优选显示高治疗指数的化合物。从这些细胞培养测定法和动物研究中获得的数据可以用于形成在人类中使用时无毒的剂量范围。本发明的 β -发夹肽模拟物的剂量优选地处于在毒性低或无毒情况下包括有效剂量的一系列循环浓度内。该剂量可以根据所用的剂型和所用的施用途径在这个范围内变动。确切的制剂、施用途径和剂量可以由各位医师根据患者的状况选择(见,例如Fingl等人,1975,引自:The Pharmacological Basis of Therapeutics,第1章,第1页)。

[0635] 本发明也可以包括化合物,其与通式环(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-)的化合物相同,差异在于一个或多个原子由具有与自然界中通常存在的原子质量或质量数不同的原子质量数或质量的原子替换,例如富含²H(D)、³H、¹¹C、¹⁴C、¹²⁹I等的化合物。将这些同位素类似物和它们的药用盐和制剂视为在治疗和/或诊断中可用的药剂,例如,但不限于,其中精细调节体内半寿时间可能导致优化剂量方案的情况。

[0636] 以下实施例说明本发明,但是无论如何将不得解释为限制其范围。

实施例

[0637] 1. 肽合成

[0638] 保护的第一氨基酸残基与树脂的偶联

[0639] 将1g(1.4mMol)2-氯三苯甲基氯树脂(1.4mMol/g;100-200目,共聚(苯乙烯-1%DVB)聚合物母体;Barlos等人,Tetrahedron Lett.1989,30,3943-3946)填充至干燥的烧瓶中。将树脂悬浮于CH₂Cl₂(5mL)中并且使其在室温恒定振摇下溶胀30分钟。添加与960μl(4当量)二异丙基乙胺(DIEA)混合的适当保护的第一氨基酸残基在CH₂Cl₂(5mL)中的0.98mMol(0.7当量)溶液(见下文)。将反应混合物在25℃振摇4小时后,将树脂滤出并且用CH₂Cl₂(1×)、DMF(1×)和CH₂Cl₂(1×)连续洗涤。将CH₂Cl₂/MeOH/DIEA(17/2/1,10mL)的溶液添加至树脂并且将悬液振摇30分钟。在过滤后,将树脂按以下顺序用如下洗涤:CH₂Cl₂(1×)、DMF(1

\times)、 CH_2Cl_2 (1 \times)、 MeOH (1 \times)、 CH_2Cl_2 (1 \times)、 MeOH (1 \times)、 CH_2Cl_2 (2 \times)、 Et_2O (2 \times)并在真空下干燥6小时。

[0640] 载量通常地是0.6-0.7mMol/g。

[0641] 制备以下预加载的树脂：

[0642] Fmoc-Ser(tBu)-0-2-氯三苯甲基树脂、Fmoc-Ala-0-2-氯三苯甲基树脂、Fmoc-Pro-0-2-氯三苯甲基树脂和Fmoc-Oic-0-2-氯三苯甲基树脂。

[0643] 使用Syro-肽合成仪(MultiSynTech)使用24-96个反应容器实施合成。在每个容器中,放置0.04mMol上述树脂并且使树脂在 CH_2Cl_2 和DMF中分别溶胀15分钟。将以下反应循环编程并实施：

[0644]	步骤	试剂	时间
	1	DMF, 洗涤	5×1 分钟
	2	20% 呋啶/DMF	1×5 分钟, 1×15 分钟
	3	DMF, 洗涤	5×1 分钟
	4	3.6 当量 Fmoc 氨基酸, 3.6 当量 HOAt/DMF	
[0645]		+3.6 当量 DIC/DMF	1×40 分钟
	5	DMF, 洗涤	1×1 分钟
	6	3.6 当量 Fmoc 氨基酸, 3.6 当量 HOAt/DMF +3.6 当量 HATU	
		+3.6 当量 DIPEA	1×40 分钟

[0646] 除非另外指出,否则最终偶联氨基酸后,通过采用上述反应循环的步骤1-3进行Fmoc去保护。

[0647] 适当保护的氨基酸结构单元是商购可得的或可以按本领域已知的进行合成。

[0648] 羧酸或氨基酸与具有氨基或羧基的侧链的附接

[0649] 程序A

[0650] 羧酸或氨基酸与树脂上的选择性去保护的线性肽的附接

[0651] 为了从氨基官能团移除alloC保护基或从树脂结合肽的羧基官能团移除烯丙基保护基,将树脂结合肽(0.04mMol)在新鲜蒸馏的 CH_2Cl_2 中溶胀至少15分钟,随后加入干燥 CH_2Cl_2 中的0.2当量的四(三苯基-膦)钯(0)(10mM)和10当量苯基硅烷。在室温下摇动反应混合物15分钟后,将树脂滤出,并加入试剂的新鲜溶液以重复该程序。在随后用 CH_2Cl_2 、DMF和 Et_2O 洗涤树脂后,将树脂再次在 CH_2Cl_2 中溶胀并且通过随后加入3.6当量所需酸与3.6当量溶于DMF的HOAt和3.6当量溶于DMF的DIC的混合物从而使反应混合物静置1小时,仅通过偶尔搅拌打断,来实现羧酸或适当保护的氨基酸的附接。在过滤和用DMF洗涤树脂三次后,通过用3.6当量的同一所需酸和3.6当量溶于DMF的HOAt的混合物以及DMF中的3.6当量HATU和7.2当量DIPEA的混合物的新鲜溶液重复该程序来完成偶联。

[0652] 在具有氨基的侧链的情况下,用于通过上述方案偶联的酸是辛酸或N-Boc保护的苯丙氨酸,在具有羧基的侧链的情况下,通过上述方案偶联的酸是苯丙氨酸,羧基通过tBu

保护。

[0653] 主链环化肽的环化和制备

[0654] 切割充分保护的肽片段

[0655] 在完成合成后,将树脂(0.04mMol)悬浮于1mL(0.13mMol,3.4当量)在CH₂Cl₂中的1%TFA(v/v)中3分钟,过滤,并且将滤液用1mL(0.58mMol,14.6当量)在CH₂Cl₂中的10%DIEA(v/v)中和。将这个过程重复3次以确保切割的完成。将滤液蒸发至干燥,并且通过使用含有95%三氟乙酸(TFA)、2.5%水和2.5%三异丙基硅烷(TIS)的切割混合物,将产物的样品充分去保护,通过反相-HPLC(C₁₈柱)和ESI-MS分析以检测线性肽合成的效率。

[0656] 线形肽的环化

[0657] 将充分保护的线性肽(0.04mMol)溶解于DMF(4μMol/mL)中。随后添加30.4mg(0.08mMol,2当量)的HATU、10.9mg(0.08mMol,2当量)的HOAt和28μl(0.16mMol,4当量)的DIEA,并将混合物在25℃涡旋混合16小时并且随后在高真空下浓缩。将残余物在CH₂Cl₂和H₂O/CH₃CN(90/10:v/v)之间分配。将CH₂Cl₂相蒸发以产生充分保护的环状肽。

[0658] 环状肽的完全去保护

[0659] 将获得的环状肽溶解于3mL含有82.5%三氟乙酸(TFA)、5%水、5%茴香硫醚、5%苯酚和2.5%乙二硫醇(EDT)的切割混合物中。使混合物在25℃静置2.5小时并且随后在真空中浓缩。在0℃于二乙醚(Et₂O)中沉淀充分去保护的环状肽后,将固体用Et₂O洗涤两次并干燥。

[0660] 通过制备型HPLC肽纯化粗产物后,将肽冻干(白色粉末),并通过下述分析方法进行分析:

[0661] 用于实施例1-17,19,39-49的分析方法A:

[0662] 分析性HPLC保留时间(RT,以分钟计)使用具有以下溶剂A(H₂O+0.1%TFA)和B(CH₃CN+0.01%TFA)和梯度的Ascentis Express C18柱,50×3.0mm,(cod.53811-U-Supelco)进行测定:0-0.05min:97%A,3%B;4.95min:3%A 97%B;5.35min:3%A,97%;5.40min:97%A,3%B。流速=1.3mL/min;UV_Vis=220nm。

[0663] 用于实施例18的分析方法B:

[0664] 分析性HPLC保留时间(RT,以分钟计)使用具有以下溶剂A(H₂O+0.1%TFA)和B(CH₃CN+0.01%TFA)和梯度的Ascentis Express C18柱,50×3.0mm,(cod.53811-U-Supelco)进行测定:0-0.05min:97%A,3%B;3.40min:33%A,67%;3.45min:3%A,97%;3.65min:3%A,97%;3.70min:97%A,3%B。流速=1.3mL/min;UV_Vis=220nm。

[0665] 用于实施例20-38的分析方法C:

[0666] 分析性HPLC保留时间(RT,以分钟计)使用具有以下溶剂A(H₂O+0.1%TFA)和B(CH₃CN+0.01%TFA)和梯度的Xselect CSH C18XP柱,100×3.0mm,(cod.186006107,Waters)进行测定:0-0.05min:95%A,5%;10.05min:3%A,97%;12.05min:3%A,97%;12.10min:95%A,5%;流速=0.6mL/min;UV_Vis=220nm。

[0667] 实施例1-13,16,20,22,25-33,35-37,43,47,48示于表1中。肽如下合成:起始树脂是Fmoc-Ser(tBu)-O-2-氯三苯甲基树脂,其如上所述制备。向该树脂最终在第4位接枝Xaa⁴。以如下序列按照上述程序在固体支持物上合成线性肽:树脂-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶。在如上所述的最终Fmoc去保护后,如

上所示将肽从树脂切掉、环化、去保护和纯化。

[0668] 使用如上所述的分析方法测定的HPLC保留时间和UV纯度显示于表1中。

[0669] 实施例14示于表1中。肽如下合成：起始树脂是Fmoc-Ser (tBu) -O-2-氯三苯甲基树脂，其如上所述制备。向该树脂最终在第4位接枝Xaa⁴。以下序列按照上述程序在固体支持物上合成线性肽：树脂-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Dap²-Xaa¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶。在最后的Fmoc去保护前，应用程序A以将苯丙氨酸附接至Dap²的侧链。在如上所述的最终Fmoc去保护后，如上所示将肽从树脂切掉、环化、去保护和纯化。

[0670] 使用如上所述的分析方法测定的HPLC保留时间和UV纯度显示于表1中。

[0671] 实施例15示于表1中。肽如下合成：起始树脂是Fmoc-Ser (tBu) -O-2-氯三苯甲基树脂，其如上所述制备。向该树脂最终在第4位接枝Xaa⁴。以下序列按照上述程序在固体支持物上合成线性肽：树脂-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Dab¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶。在最后的Fmoc去保护前，应用程序A以将辛酸附接至Dab¹的侧链。在如上所述的最终Fmoc去保护后，如上所示将肽从树脂切掉、环化、去保护和纯化。

[0672] 使用如上所述的分析方法测定的HPLC保留时间和UV纯度显示于表1中。

[0673] 实施例17-19示于表1中。肽如下合成：起始树脂是Fmoc-Ser (tBu) -O-2-氯三苯甲基树脂，其如上所述制备。向该树脂最终在第4位接枝Xaa⁴。以下序列按照上述程序在固体支持物上合成线性肽：树脂-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Glu¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶。在最后的Fmoc去保护前，应用程序A以将苯丙氨酸附接至Glu¹的侧链。在如上所述的最终Fmoc去保护后，如上所示将肽从树脂切掉、环化、去保护和纯化。

[0674] 使用如上所述的分析方法测定的HPLC保留时间和UV纯度显示于表1中。

[0675] 实施例21、23、24示于表1中。肽如下合成：起始树脂是Fmoc-Ala-O-2-氯三苯甲基树脂，其如上所述制备。向该树脂最终在第3位接枝Thr³。以下序列按照上述程序在固体支持物上合成线性肽：树脂-Ala⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶-Ser⁵。在如上所述的最终Fmoc去保护后，如上所示将肽从树脂切掉、环化、去保护和纯化。

[0676] 使用如上所述的分析方法测定的HPLC保留时间和UV纯度显示于表1中。

[0677] 实施例34、38、45、46示于表1中。肽如下合成：起始树脂是Fmoc-Pro-O-2-氯三苯甲基树脂，其如上所述制备。向该树脂最终在第12位接枝Xaa¹²。以下序列按照上述程序在固体支持物上合成线性肽：树脂-Pro¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹。在如上所述的最终Fmoc去保护后，如上所示将肽从树脂切掉、环化、去保护和纯化。

[0678] 使用如上所述的分析方法测定的HPLC保留时间和UV纯度显示于表1中。

[0679] 实施例39、40、49示于表1中。肽如下合成：起始树脂是Fmoc-Pro-O-2-氯三苯甲基树脂，其如上所述制备。向该树脂最终在第7位接枝Xaa⁷。以下序列按照上述程序在固体支持物上合成线性肽：树脂-Pro⁸-Xaa⁷-Xaa⁶-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹。在如上所述的最终Fmoc去保护后，如上所示将肽从树脂切掉、环化、去保护和纯化。

[0680] 使用如上所述的分析方法测定的HPLC保留时间和UV纯度显示于表1中。

[0681] 实施例41、42、44示于表1中。肽如下合成：起始树脂是Fmoc-Pro-O-2-氯三苯甲基

树脂,其如上所述制备。向该树脂最终在第7位接枝Xaa⁷。以如下序列按照上述程序在固体支持物上合成线性肽:树脂--Oic⁸-Xaa⁷-Xaa⁶-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹。在如上所述的最终Fmoc去保护后,如上所示将肽从树脂切掉、环化、去保护和纯化。

[0682] 使用如上所述的分析方法测定的HPLC保留时间和UV纯度显示于表1中。

[0683] 表1:实例

E x.	Xaa ¹ a)	Xaa ² a)	X aa 3 a)	Xaa 4 a)	X aa 5 a)	X aa 6 a)	X aa 7 a)	X aa 8 a)	Xaa ⁹ a)	Xaa ¹ 0 a)	Xaa ¹ 1 a)	Xa a ¹² a)	Xaa ¹ 3 a)	纯 度 [%]	MS b) %	RT [mi n]
1 ly	OctG Glu	T hr	Ala	Se r	Ile o	Pr o	Pr o	Gln	Lys	hSer (Me)	^D P ro	Pro	8 5	143 0.8	2.5 3	
2 ly	OctG Glu	T hr	Ala	Se r	Ile o	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Dap	^D P ro	Pro	7 2	701 .5	2.1 4	
3 ly	OctG Glu	T hr	Ala	Se r	Ile o	Pr o	Pr o	Gln	Lys	alloT hr	^D P ro	Pro	8 0	141 6.8	2.3 5	
4 ly	OctG Glu	T hr	Ala	Se r	Ile o	Pr o	Pr o	Gln	Lys	hSer	^D P ro	Pro	7 1	141 6.8	2.3 7	
5 ly	OctG Glu	T hr	Ala	Se r	Ile o	Pr o	Pr o	Gln	Lys	hGln	^D P ro	Pro	7 1	145 7.8	2.2 9	
6 ly	OctG Glu	T hr	Ala	Se r	Ile o	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	^D P ro	Oic	7 7	147 0.8	2.7 3	
7 ly	OctG Glu	T hr	Ala	Se r	Ile N gl u	Pr o	Gln	Lys	Thr	^D P ro	Pro	7 1	144 8.8	2.4 1		
8 ly	OctG Glu	T hr	Ala	Se r	Ile o	Pr o	Pr o	Gln	Lys	$\gamma^4\text{-Tyr}^c$	^D P ro	Pro	8 5	150 6.8	2.5 7	
9 Dab(Phe)	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile o	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Tyr	^D P ro	Pro	7 4	779 .0	1.7 2	
1 0 ly	OctG Glu	T hr	Ala	Se r	Ile o	Pr o	Oi c	Gln	Lys	Thr	^D P ro	Pro	7 7	147 0.8	2.5 6	

[0685]

E x.	Xaa ¹ a)	Xaa ² a)	X aa 3 a)	Xaa 4 a)	X aa 5 a)	X aa 6 a)	X aa 7 a)	X aa 8 a)	Xaa ⁹ a)	Xaa ¹ 0 a)	Xaa ¹ 1 a)	Xa a ¹² a)	Xaa ¹ 3 a)	纯 度 [%] 1	MS b)	RT [mi n]
1 1	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	γ^4 -T hr ^{c)}	^b P ro	Pro	7 0	144 4.8	2.4 1
1 2	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	^b P ro	^b Pro	8 8	141 6.8	2.3 0
1 3	OctG ly	Phe	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	^b P ro	Pro	8 8	718 .0	2.6 4
1 4	OctG ly	Dap(Phe)	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Tyr	^b P ro	Pro	7 5	158 4.0	2.5 2
1 5	Dab(Oct) ^{c)}	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	^b P ro	Pro	7 1	147 3.8	2.2 5
1 6	Arg	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Oi c	Gln	Lys	Thr	^b Pr o	Pro	8 3	145 7.8	1.7 8
1 7	Glu(Phe)	Glu	T hr	Ally Gly	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Tyr	^b Pr o	Pro	7 2	161 2.8	2.2 1
1 8	Glu(Phe)	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Tyr	^b Pr o	Pro	8 5	158 7.2	2.0 7d)
1 9	Glu(Phe)	Glu	T hr	Ally Gly	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	^b Pr o	Pro	7 7	155 0.8	2.1 2
2 0	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	^b AI a	Ala	9 5	136 4.8	4.6 9e)
2 1	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	^b Va l	Tyr	9 5	148 4.7	5.1 7e)
2 2	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	^b Va l	Lys	9 5	145 0.0	4.2 6e)

[0686]

E x.	Xaa ¹ a)	Xaa ² a)	X aa 3 a)	Xaa 4 a)	X aa 5 a)	X aa 6 a)	X aa 7 a)	X aa 8 a)	Xaa ⁹ a)	Xaa ¹ 0 a)	Xaa ¹ 1 a)	Xa a ¹² a)	Xaa ¹ 3 a)	纯 度 [%] 1	MS b)	RT [mi n]
2 3	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	D ^{Ty} r	Val	9 5	148 4.6	5.1 7e)
2 4	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	D ^{Ty} r	Tyr	9 5	154 8.8	4.9 6e)
2 5	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	D ^{Ty} r	Lys	8 4	151 3.8	4.2 0e)
2 6	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	D ^{Ly} s	Val	9 4	145 0.0	4.3 3e)
2 7	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	D ^{Ly} s	Tyr	9 5	151 4.0	4.3 6e)
2 8	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	D ^{Ly} s	Lys	9 5	147 9.0	3.7 4e)
2 9	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	D ^{Ly} s	Glu	8 3	148 0.0	4.0 8e)
3 0	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	D ^{Se} r	Val	9 5	140 8.7	4.8 3e)
3 1	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	D ^{Se} r	Tyr	9 1	147 2.8	4.7 2e)
3 2	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	D ^{Se} r	Lys	9 5	143 7.8	4.0 2e)
3 3	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Nl ys	Pr o	Gln	Lys	Thr	D ^{Pr} o	Pro	6 7	724 .4	4.7 9e)

E x.	Xaa ¹ a)	Xaa ² a)	X aa 3 a)	Xaa 4 a)	X aa 5 a)	X aa 6 a)	X aa 7 a)	X aa 8 a)	Xaa ⁹ a)	Xaa ¹ 0 a)	Xaa ¹ 1 a)	Xa a ¹² a)	Xaa ¹ 3 a)	纯 度 [%]	MS b)	RT [mi n]	
3 4	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Ser	Ile	Pr o	N gl u	Gln	Lys	Thr	DPr o	Pro	8 1	724 .9	5.0 7e)	
3 5	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Ser	Ile	Pr o	Nl ys	Gln	Lys	Thr	DPr o	Pro	8 8	724 .4	4.6 9e)	
3 6	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Ser	Ile	Pr o	Pr o	β3- Gln ^c)	Gln	Lys	Thr	DPr o	Pro	9 5	143 0.7	5.1 9e)
3 7	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Ser	Ile	Pr o	Pr o	β3-L ysc)	Gln	β3-L ysc)	Thr	DPr o	Pro	5 5	143 0.7	5.0 3e)
3 8	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Ser	Ile	Pr o	Pr o	γ4-L ysc)	Gln	γ4-L ysc)	Thr	DPr o	Pro	8 5	144 4.7	5.1 3e)
3 9	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Ser	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	DPr o	β3-P roc)	7 4	143 2	2.2 2	
4 0	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Ser	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	DPr o	DGl u	9 5	144 9.1	2.3 1	
4 1	Arg	Val	T hr	Ala	Ser	Ile	Pr o	Oi c	Gln	Lys	Thr	DPr o	Pro	8 7	142 7.8	2.0 9	
4 2	Arg	hTyr	T hr	Ala	Ser	Ile	Pr o	Oi c	Gln	Lys	Thr	DPr o	Pro	9 2	150 6.1	2.0 2	
4 3	Arg	hTyr	T hr	Ala	Ser	Ile	Pr o	Oi c	Gln	Lys	Thr	DPr o	Glu	7 0	153 9.1	1.9 5	
4 4	Arg	Val	T hr	Ala	Ser	Ile	Pr o	Oi c	Gln	Lys	Thr	DPr o	Glu	7 0	146 0.1	1.9 7	

E x.	Xaa ¹ a)	Xaa ² a)	X aa 3 a)	Xaa 4 a)	X aa 5 a)	X aa 6 a)	X aa 7 a)	X aa 8 a)	Xaa ⁹ a)	Xaa ¹ 0 a)	Xaa ¹ 1 a)	Xa a ¹² a)	Xaa ¹ 3 a)	纯 度 [%] 1	MS b)]	RT [mi n]
4 5	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pi p	Gln	Lys	Thr	DPr o	Pro	7 4	143 1.1	2.2 8
4 6	OctG ly	Glu	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	A zt	Gln	Lys	Thr	DPr o	Pro	8 0	702 .2	2.4 9
4 7	OctG ly	hTyr	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Ser	DPr o	Pro	8 5	145 1.0	2.5 5
4 8	OctG ly	hTyr	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Asn	DPr o	Pro	8 6	147 9.0	2.4 6
4 9	Arg	hTyr	T hr	Ala	Se r	Ile	Pr o	Pr o	Gln	Lys	Thr	DPr o	Glu	7 0	148 4.0	1.7 6

[0689] a) 氨基酸的缩写参见上文的列表。

[0690] b) MS: $[M+1H]^{1+}$ 或 $[M+2H]^{2+}$ 。

[0691] c) $\gamma^4\text{-Tyr}=\text{H}-\gamma^4\text{-DiHTyr-OH}$; $\gamma^4\text{-Thr}=\text{H}-\gamma^4\text{-DiHThr-OH}$; Dab (Oct) = Dab (辛酰基); $\beta^3\text{-Gln}=\text{H}-\beta^3\text{-HGln-OH}$; $\beta^3\text{-Lys}=\text{H}-\beta^3\text{-HLys-OH}$; $\gamma^4\text{-Lys}=\text{H}-\gamma^4\text{-DiHLys-OH}$; $\beta^3\text{-Pro}=\text{H}-\beta^3\text{-HPro-OH}$;

[0692] d) 分析方法B

[0693] e) 分析方法C

[0694] 2. 生物学方法

[0695] 2.1 肽样品的制备

[0696] 将冻干的肽在微天平 (Mettler MT5) 上称重并溶解于DMSO中至终浓度10mM。母液避光保存在+4°C。除非另外说明, 否则在具有小于1%DMSO的分析条件下实施生物学测定法。

[0697] 2.2 人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶的抑制

[0698] 本发明的肽抑制人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶 (Serva Electrophoresis, Germany) 的水解活性的能力使用合成的四肽底物MeOSuc-AAPV-pNA (Bachem, Switzerland) 如下测定:

[0699] 将上述底物 (0.3mM) 和人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶 (10nM) 与测定缓冲液 (50mM Tris, pH 8, 300mM NaCl, 0.01% Tween20) 中的肽 (1%DMSO终浓度) 的连续稀释液在37°C温育。在pNA的释放之后监测405nm处的吸光度的变化30分钟。具有上述的相同测定设置但不具有肽的对照测定线性运行。将剂量-响应数据拟合至4-参数Hill方程, 从而提供使用Graphpad (Prism 5) 的IC₅₀值。

[0700] 2.3猪胰弹性蛋白酶的抑制

[0701] 本发明的肽抑制猪胰弹性蛋白酶(Sigma, USA)的水解活性的能力使用合成的三肽底物Me0Suc-AAA-pNA(Bachem, Switzerland)如下测定：

[0702] 将上述底物(1mM)和人猪胰弹性蛋白酶(15nM)与测定缓冲液(50mM Tris, pH 8, 100mM NaCl, 0.01% Tween20)中的肽(0.5%DMSO终浓度)的连续稀释液在37℃温育。在pNA的释放之后监测405nm处的吸光度的变化30分钟。具有上述的相同测定设置但不具有肽的对照测定线性运行。将剂量-响应数据拟合至4-参数Hill方程，从而提供使用Graphpad(Prism 5)的IC₅₀值。

[0703] 2.4人蛋白酶3的抑制

[0704] 本发明的肽对人蛋白酶3(Elastin Products Company, USA)的灭活使用合成的三肽底物Boc-Ala-Ala-Nva-SBzl(Elastin Products Company, USA)如下测定：

[0705] 将上述底物(1mM)、4,4'-二硫代二吡啶(250μM)和人蛋白酶3(10nM)与测定缓冲液(50mM Tris, pH 7.4, 150mM NaCl, 0.01% Tween20)中的肽(0.5%DMSO终浓度)的连续稀释液在37℃温育。在该反应过程之后监测340nm处的吸光度的变化30分钟。具有上述的相同测定设置但不具有肽的对照测定线性运行。将剂量-响应数据拟合至4-参数Hill方程，从而提供使用Graphpad(Prism 5)的IC₅₀值。

[0706] 3.结果

[0707] 在上文2.2-2.4中描述的实验的结果示于下表2中。

[0708] 表2

E x.	人嗜中性 粒细胞弹 性蛋白酶 (hNE) IC ₅₀ [nM]	hNE IC ₅₀ SD [nM]	猪胰弹性 蛋白酶 (PPE) IC ₅₀ [μM]	PPE IC ₅₀ SD [μM]	人蛋白酶 3 (hPr3) IC ₅₀ [μM]	hPr3 IC ₅₀ SD [μM]	hNE/PPE 选择性	hNE/hPr3 选择性
1	4.8	1.2	0.62	0.10	0.72	0.44	129	150
2	5.5	0.7	1.20	0.44	3.54	1.07	218	644
3	6.8	1.1	1.42	0.03	1.01	0.41	209	149
4	8.6	2.8	1.35	0.01	1.02	0.13	157	119
5	9.9	2.1	1.59	0.33	2.35	0.80	161	237
6	12	4.9	3.85	0.63	4.46	3.07	321	372
7	13.3	3.7	3.92	0.88	4.06	1.27	295	305
8	19.8	9.6	1.81	0.08	3.33	0.47	91	168
9	17.3	1.0	3.72	0.34	12.3	3.5	215	711
10	7.3	0.4	36.2	1.8	>100	n.d.	4959	>13699
11	11.5	2.9	48.5	6.3	21.1	12.5	4217	1835
12	15.2	5.7	>100	n.d.	>100	n.d.	>6579	>6579
13	10.1	1.0	21.4	0.6	>100	n.d.	2119	>9901
14	15	9.5	5.5	1.1	26	0.7	367	1733
15	19.1	3.2	92.8	n.d.	45.2	19.9	4859	2366
16	15	8.1	>100	n.d.	>100	n.d.	>6667	>6667

E x.	人嗜中性 粒细胞弹 性蛋白酶 (hNE) IC ₅₀ [nM]	hNE IC ₅₀ SD [nM]	猪胰弹性 蛋白酶 (PPE) IC ₅₀ [μM]	PPE IC ₅₀ SD [μM]	人蛋白酶 3 (hPr3) IC ₅₀ [μM]	hPr3 IC ₅₀ SD [μM]	hNE/PPE 选择性	hNE/hPr3 选择性	
[0710]	1 7	15	1.3	31.2	0.1	60.2	13.3	2080	4013
	1 8	15.9	5.4	74.1	12	46.2	23.2	4660	2906
	1 9	33	5.7	>100	n.d.	>100	n.d.	>3030	>3030
	2 0	13.3	9.3	28.3	0.1	8.9	5.4	2128	669
	2 1	12.9	7.9	10.6	0.2	13.0	1.9	822	1008
	2 2	12.4	11.6	60.1	4.5	70.4	23.5	4847	5677
	2 3	6.0	3.7	10.3	2.1	10.3	3.3	1717	1717
	2 4	11.6	3.9	12.9	0.3	7.7	4.7	1112	664
	2 5	6.4	1.9	45.0	0.7	41.8	21.9	7031	6531
	2 6	10.6	8.3	46.8	8.1	5.0	0.2	4415	472
	2 7	10.1	n.d.	44.1	4.0	39.6	n.d.	4366	3921
	2 8	12.0	4.6	>100	n.d.	>100	n.d.	>8333	>8333

E x.	人嗜中性 粒细胞弹 性蛋白酶 (hNE) IC ₅₀ [nM]	hNE IC ₅₀ SD [nM]	猪胰弹性 蛋白酶 (PPE) IC ₅₀ [μM]	PPE IC ₅₀ SD [μM]	人蛋白酶 3 (hPr3) IC ₅₀ [μM]	hPr3 IC ₅₀ SD [μM]	hNE/PPE 选择性	hNE/hPr3 选择性	
[0711]	2 9	11.8	7.9	12.8	1.6	62.6	3.7	1085	5305
	3 0	12.0	10.1	51.2	11.2	14.3	10.1	4267	1192
	3 1	22.9	1.0	52.1	7.1	32.8	19.4	2275	1432
	3 2	22.3	8.5	90.0	4.1	>100	n.d.	4036	>4484
	3 3	7.0	4.0	8.3	1.1	6.1	1.8	1186	871
	3 4	30.3	15.1	15.5	0.3	5.2	1.7	512	172
	3 5	7.7	7.3	1.6	0.8	1.5	0.4	208	195
	3 6	16.2	6.4	11.1	0.9	5.9	0.9	685	364
	3 7	41.5	32.5	8.8	0.5	15.4	2.1	212	371
	3 8	17.2	10.1	9.2	0.6	9.2	3.1	535	535
	3 9	2.9	0.1	87.9	13.6	71.5	26.0	30310	24655
	4 0	1.3	0.2	>100	n.d.	>100	n.d.	>76923	>76923

E x.	人嗜中性 粒细胞弹 性蛋白酶 (hNE) IC ₅₀ [nM]	hNE IC ₅₀ SD [nM]	猪胰弹性 蛋白酶 (PPE) IC ₅₀ [μM]	PPE IC ₅₀ SD [μM]	人蛋白酶 3 (hPr3) IC ₅₀ [μM]	hPr3 IC ₅₀ SD [μM]	hNE/PPE 选择性	hNE/hPr3 选择性
[0712]	4 1	7.9	2.8	>100	n.d.	>100	n.d.	>12658
	4 2	4.8	3.1	>100	n.d.	>100	n.d.	>20833
	4 3	2.7	1.9	>100	n.d.	>100	n.d.	>237037
	4 4	9.6	4.9	>100	n.d.	>100	n.d.	>10417
	4 5	7.1	1.9	2.3	0.5	0.9	0.4	324
	4 6	7.1	5.5	1.9	0.1	2.2	0.1	268
	4 7	1.4	0.2	0.5	0.3	1.0	0.2	357
	4 8	2.7	1.0	0.4	0.3	1.1	0.7	148
	4 9	15.3	6.4	38.1	1.6	9.6	7.1	627

[0713] n.d.=未确定。