

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C259/06

C07D333/24 A61K 31/22

A61K 31/38

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98813847.6

[43] 公开日 2001 年 3 月 7 日

[11] 公开号 CN 1286681A

[22] 申请日 1998.3.12 [21] 申请号 98813847.6

[86] 国际申请 PCT/GB98/00754 1998.3.12

[87] 国际公布 WO99/46241 英 1999.9.16

[85] 进入国家阶段日期 2000.9.4

[71] 申请人 英国生物技术药物有限公司

地址 英国牛津

[72] 发明人 L·A·皮尔逊 A·P·艾斯库

P·赫克斯利 A·H·德吕蒙

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈文青

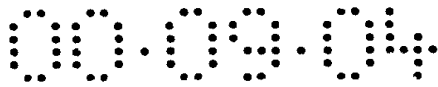
权利要求书 1 页 说明书 15 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 细胞生长抑制剂

[57] 摘要

2(R 或 S) - [2R - (S - 羟基-羟基氨基甲酰基-甲基) - 4 - 甲基-戊酰基胺] - 2 - 苯基-乙酸环戊基酯, 2(R 或 S) - (3S - 羟基氨基甲酰基 - 2R - 异丁基-己 - 5 - 烯酰基氨基) - 2 - 苯基乙酸异丙基酯, 2(R 或 S) - [2R - (S - 羟基氨基甲酰基-甲氧基-甲基) - 4 - 甲基-戊酰基氨基] - 3 - 苯基乙酸环戊酯, 2(R 或 S) - (3S - 羟基氨基甲酰基 - 2R - 异丁基 - 己 - 5 - 烯酰基氨基) - 2 - (4 - 甲氧基苯基) 乙酸环戊酯, 2(R 或 S) - (3S - 羟基氨基甲酰基 - 2R - 异丁基-己 - 5 - 烯酰基氨基) - 2 - (噻吩 - 2 - 基) 乙酸环戊酯和 2(R 或 S) - (3S - 羟基氨基甲酰基 - 2R - 异丁基 - 己 - 5 - 烯酰基氨基) - 2 - (噻吩 - 3 - 基) 乙酸环戊酯 是细胞生长抑制剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



权 利 要 求 书

1. 一种化合物，它选自以下化合物：
 - 2(R 或 S)-[2R-(S-羟基-羟基氨基甲酰基-甲基)-4-甲基-戊酰基胺]-2-苯基-乙
 - 5 酸环戊基酯，
 - 2(R 或 S)-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-2-苯基乙酸
 - 异丙基酯，
 - 2(R 或 S)-[2R-(S-羟基氨基甲酰基-甲氧基-甲基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-
 - 苯基乙酸环戊酯，
 - 10 2(R 或 S)-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-2-(4-甲氧基
 - 苯基)乙酸环戊酯，
 - 2(R 或 S)-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-2-(噻吩-2-
 - 基)乙酸环戊酯，
 - 15 2(R 或 S)-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-2-(噻吩-3-
 - 基)乙酸环戊酯，
 - 和它们的药学上或兽药学上可接受的酯。
 2. 根据权利要求 1 所述的化合物，它是 2-S 非对映异构体。
 3. 一种药物组合物或兽药组合物，包括如权利要求 1 或 2 所述的化合物和
 - 药学上或兽药学上可接受的赋形剂或载体。
 - 20 4. 一种抑制哺乳动物肿瘤细胞增殖的方法，包括对患有这类增殖的哺乳动
 - 物给予足以抑制这类增殖量的权利要求 1 或 2 所述的化合物。
 5. 根据权利要求 4 所述的方法，其中被治疗的细胞增殖是淋巴瘤、白血病、
 - 骨髓瘤、腺癌、癌、间皮瘤、畸形癌、绒毛膜癌、小细胞癌、大细胞癌、黑素瘤、
 - 视网膜神经胶质瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、成胶质细胞瘤或内皮瘤细胞的过度
 - 25 增殖。
 6. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物在制备抑制哺乳动物肿瘤细胞增殖的组
 - 合物里的应用。

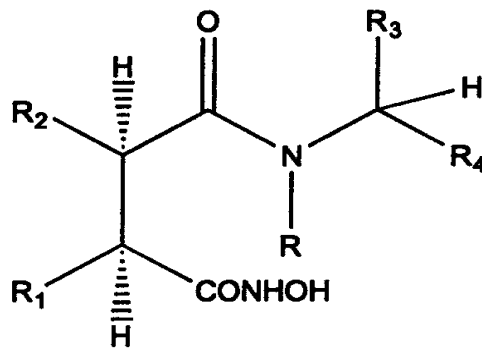
说明书

细胞生长抑制剂

5 本发明涉及治疗活性的酯和硫代酯，涉及它们的制备方法，涉及含所述酯和硫代酯的药物组合物，以及在药物中使用这类化合物的应用。特别是，化合物是一定范围里的快速分裂的肿瘤细胞，如黑素瘤和/或淋巴瘤细胞增殖的抑制剂。

发明背景

10 我们的国际专利申请 PCT/GB 97/02398 揭示了抑制哺乳动物中肿瘤细胞增殖的方法并对其提出权利要求，该方法包括对患有这类增殖的哺乳动物给予足以抑制这类增殖的一定量的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



(I)

15 其中

R 是氢或 (C₁-C₆) 烷基；

R₁ 是氢；

(C₁-C₆) 烷基；

(C₂-C₆) 链烯基；

20 苯基或取代苯基；

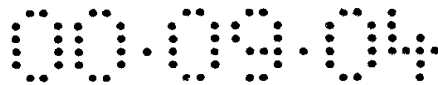
苯基 (C₁-C₆) 烷基或取代苯基 (C₁-C₆) 烷基；

苯基 (C₂-C₆) 烯基或取代苯基 (C₂-C₆) 烯基

杂环基或取代杂环基；

杂环基 (C₁-C₆) 烷基或取代杂环基 (C₁-C₆) 烷基；

25 基团 BSO_nA-，其中 n 是 0, 1 或 2, B 是氢或 (C₁-C₆) 烷基、苯基、取代苯基、杂环基取代的杂环基、(C₁-C₆) 酰基、苯甲酰甲基或取代的苯甲酰甲基, A 代表 (C₁-C₆)



亚烷基:

羟基或(C₁-C₆)烷氧基:

氨基、被保护的氨基、酰氨基、(C₁-C₆)烷氨基或二-(C₁-C₆)烷氨基:

巯基或(C₁-C₆)烷硫基:

- 5 氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氨基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷氨基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、巯基(C₁-C₆)烷基或羧基(C₁-C₆)烷基, 其中氨基-、羟基-、巯基-或羧基-基团被任选地保护, 或羧基-基团被酰胺化:

低级烷基, 它被氨甲酰基、单(低级烷基)氨甲酰基、二(低级烷基)氨甲酰基、二(低级烷基)氨基或羧基-低级烷酰基氨基所取代; 或是

- 10 环烷基、环烯基或含最高达 3 个杂原子的非芳族杂环, 它们中的任一个基团可(i)被一个或多个选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、卤素、氰基(-CN)、-CO₂H、-CO₂R、-CONH₂、-CONHR、-CON(R)₂、-OH、-OR、氧基-、-SH、-SR、-NHCOR 和 -NHCOR₂ 的取代基所取代, 其中 R 是 C₁-C₆ 烷基或苄基和/或(ii)与环烷基或杂环稠合;

R₂ 是 C₁-C₁₂ 烷基,

- 15 C₂-C₁₂ 烯基,

C₂-C₁₂ 炔基,

苯基(C₁-C₆ 烷基)-,

杂芳基(C₁-C₆ 烷基)-,

苯基(C₂-C₆ 烯基)-,

- 20 杂芳基(C₂-C₆ 烯基)-,

苯基(C₂-C₆ 炔基)-,

杂芳基(C₂-C₆ 炔基)-,

环烷基(C₁-C₆ 烷基)-,

环烷基(C₂-C₆ 烯基)-,

- 25 环烷基(C₂-C₆ 炔基)-,

环烯基(C₁-C₆ 烷基)-,

环烯基(C₂-C₆ 烯基)-,

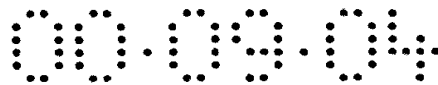
环烯基(C₂-C₆ 炔基)-,

苯基(C₁-C₆ 烷基)O(C₁-C₆ 烷基)-, 或

- 30 杂芳基(C₁-C₆ 烷基)O(C₁-C₆ 烷基)-,

它们中的任一个基团可任选地被下列取代基取代:

C₁-C₆ 烷基,



C₁-C₆ 烷氧基,

卤素,

氰基(-CN),

苯基, 或

5 被 C₁-C₆ 烷基,

C₁-C₆ 烷氧基,

卤素或氰基(-CN)取代的苯基;

R₃ 是天然或非天然的α氨基酸的特征基团, 其中的官能团可被保护; 和

R₄ 是酯或硫代酯基团,

10 或它的药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

发明概述

本发明涉及作为哺乳动物肿瘤细胞增殖抑制剂的特定的化合物。本文讨论的化合物未在 PCT/GB 97/02398 里作特别的揭示, 作为肿瘤细胞抑制剂, 具有有价值的药理和药物动力学性质。

15

发明详述

本发明提供了选自下组的化合物和其药学上或兽药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:

20 2(R 或 S)-[2R-(S-羟基-羟基氨甲酰基-甲基)-4-甲基-戊酰基胺]-2-苯基-乙酸环戊基酯,

2(R 或 S)-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-2-苯基乙酸异丙基酯,

2(R 或 S)-[2R-(S-羟基氨基甲酰基-甲氧基-甲基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-苯基乙酸环戊酯,

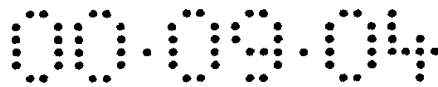
25 2(R 或 S)-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酸环戊酯,

2(R 或 S)-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-2-(噻吩-2-基)乙酸环戊酯,

30 2(R 或 S)-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-2-(噻吩-3-基)乙酸环戊酯。

优选的是上述化合物的 2-S 非对映异构体。

本发明化合物的盐包括生理上可接受的酸加成盐, 如盐酸盐、氢溴酸盐、硫



酸盐、甲磺酸盐、对一甲苯磺酸盐、磷酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、富马酸盐和马来酸盐。也可用碱成盐，如钠盐、钾盐、镁盐和钙盐。

一方面，本发明包括抑制哺乳动物里肿瘤细胞增殖的方法，该方法包括对患有这类增殖的哺乳动物给予足以抑制这类增殖的用量的上述化合物或其药学上或兽药
5 学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

另一方面，本发明包括上述化合物或其药学上或兽药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物在制备用于抑制哺乳动物肿瘤细胞增殖的组合物中的应用。

本发明化合物可用于人药或兽药，因为它们癌症细胞增殖的抑制剂。因此本发明的实用性在于能治疗癌症，如由淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、腺癌、癌、间皮瘤、
10 畸形癌、绒毛膜癌、小细胞癌、大细胞癌、黑素瘤、视网膜神经胶质瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、成胶质细胞瘤或内皮瘤细胞的过度增殖引起的癌症。应当明白，本发明不同的化合物作为增殖抑制剂根据被治疗的癌症类型有不同的效力。任何本发明特定的化合物对任何特定细胞类型的增殖的抑制活性都可用标准的方法，如类似于本文生物实施例所述的方法进行常规测定。

15 本发明的再一方面提供了药物或兽药组合物，包括本发明的化合物和药学上或兽药学上可接受的赋形剂或载体。本发明的一个或多个化合物可与一种或多种赋形剂或载体一起存在于组合物中。

口服给药组合物的剂型为片剂、胶囊、粉末剂、颗粒剂、锭剂、液体或凝胶制剂，如口服、局部或无菌的非胃肠道溶液或悬浮液。口服给药的片剂和胶囊剂可为
20 单位剂型，可含有诸如粘合剂的常规赋形剂，如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄耆胶或聚乙烯基-吡咯烷酮；填料，如乳糖、糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨醇或甘氨酸；片剂润滑剂，如硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇或二氧化硅；崩解剂，如土豆淀粉，或可接受的湿润剂，如十二烷基硫酸钠。片剂可根据正常的药学实践里公知的方法进行包衣。口服液体制剂可为含水或油状悬浮液、溶液、乳液、糖浆剂或
25 酏剂，或可为无水产品，在使用前与水或其它合适的赋形剂重建。这类液体制剂可含有诸如悬浮剂的常规添加剂，例如山梨醇、糖浆、甲基纤维素、葡萄糖糖浆、明胶、氢化的可食脂肪；乳化剂，如卵磷脂、单油酸失水山梨醇酯或阿拉伯胶；非水性赋形剂(可包括可食油)，例如杏仁油、分级的椰子油、油状酯，如甘油、丙三醇或乙醇；防腐剂，如对一羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸，需要时，还有常规的调
30 味剂或着色剂。

对于局部施用于皮肤，药物可制成霜剂、洗剂或软膏剂。霜剂或软膏剂是本技术领域公知的常规的药物制剂，如在诸如英国药典的药学标准手册里所揭示的。

7.3 毫摩尔)在 DCM 里的溶液在室温下静置 96 小时。反应混合物用 DCM 稀释,用 1M 碳酸钠水溶液、1M 盐酸和盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。产物用乙酸乙酯/己烷重结晶,得到 2S-[2R-(2,2-二甲基-5-氧基-[1,3]-二氧戊环-4S-基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-苯基丙酸异丙基酯的白色针晶(810 毫克,29%)。

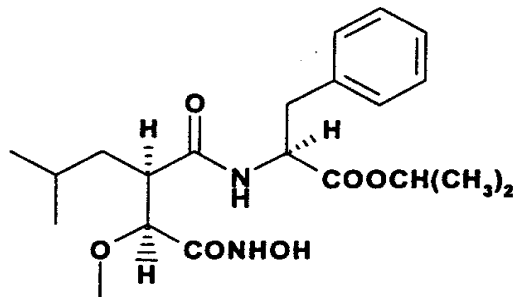
- 5 (b) 2S-[2R-(S-羟基-羟基氨基甲酰基-甲基)-4-甲基-戊酰基胺]-3-苯基-丙酸异丙基酯。

使甲氧化钠(325 毫克,6.1 毫摩尔)和盐酸羟基胺(396 毫克,6.1 毫摩尔)在甲醇(15 毫升)里的溶液在室温下搅拌 2 小时。然后将该溶液过滤入 2S-[2R-(2,2-二甲基-5-氧基-[1,3]-二氧戊环-4S-基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-苯基丙酸异丙基酯(800 毫克,2.1 毫升)在甲醇(10 毫升)里的溶液里。让反应在室温下放置 18 小时。减压浓缩反应混合物,残留物在乙酸乙酯和水之间分配。用水洗涤有机层,用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。用乙酸乙酯重结晶,得到 2S-[2R-(S-羟基-羟基氨基甲酰基-甲基)-4-甲基-戊酰基胺]-3-苯基-丙酸异丙基酯的白色晶体,它经真空干燥(465 毫克,58%)。

15

制备实施例 B

2S-[2R-(S-羟基氨基甲酰基-甲氧基-甲基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-苯基-丙酸异丙基酯。



- 20 (a) 2R-(S-苄基氧基氨基甲酰基-甲氧基-甲基)-4-甲基-戊酸。

使 3R-异丁基-4S-甲氧基-二氢呋喃-2,5-二酮(WO 97/02239)(609 毫克,3.27 毫摩尔)和 O-苄基羟基胺(403 毫克,3.27 毫摩尔)在乙酸乙酯(5 毫升)里的溶液在室温下搅拌 1 小时。真空浓缩反应混合物,得到 2R-(S-苄氧基氨基甲酰基-甲氧基-甲基)-4-甲基-戊酸的白色泡沫(1.01 克,100%)。

- 25 (b) 2S-[2R-(S-苄氧基氨基甲酰基-甲氧基-甲基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-苯基-丙酸异丙基酯。

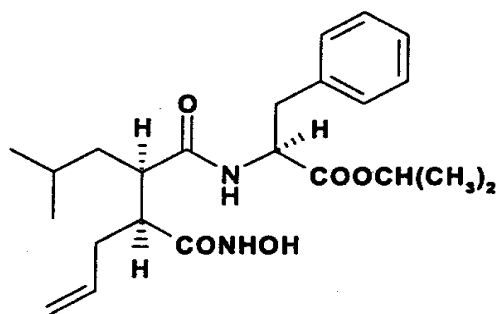
在 0°C 下，用 L-苯丙氨酸异丙酯(810 毫克, 3.9 毫摩尔)和 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(750 毫克, 3.9 毫摩尔)处理 2R-(S-苄氧基氨基甲酰基-甲氧基-甲基)-4-甲基-戊酸(1.01g, 3.3 毫摩尔) 在四氢呋喃(15 毫升)里的溶液。让反应混合物温热到室温，搅拌 18 小时。减压浓缩溶液，残留物溶于 DCM。该溶液用 1M 盐酸、饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤。有机相用硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。产物经柱层析纯化，用 2% 甲醇/DCM 洗脱。合并含产物的组分，减压浓缩，得到 2S-[2R-(S-苄氧基氨基甲酰基-甲氧基-甲基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-苯基-丙酸异丙基酯的白色固体(1.39g, 85%)。

(c) 2S-[2R-(S-羟基氨基甲酰基-甲氧基-甲基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-苯基-丙酸异丙基酯。

用在乙酸乙酯(5 毫升)里的钯催化剂(274 毫克, 10%Pd/碳)的浆状物处理 2S-[2R-(S-苄氧基氨基甲酰基-甲氧基-甲基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-苯基-丙酸异丙基酯(1.37 克, 2.8 毫摩尔)在乙醇(30 毫升)中的溶液。向悬浮液里通氢气达 2 小时。过滤反应混合物，减压浓缩。产物用乙酸乙酯/己烷重结晶，得到 2S-[2R-(S-羟基氨基甲酰基-甲氧基-甲基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-苯基-丙酸异丙基酯的白色固体(778 毫克, 70%)。

制备实施例 C

2S-(3S-叔丁氧基羰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-3-苯基丙酸异丙基酯。



(a) 2S-(3S-叔丁氧基羰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-3-苯基丙酸异丙基酯。

使 L-苯丙氨酸异丙基酯 (3.9 克, 18.8 毫摩尔) 在 DMF (15 毫升) 中的溶液在冰浴里冷却，用 3S-叔丁氧基羰基-2R-异丁基-己-5-烯酸五氟苯基酯(9.03 克, 20.7 毫摩尔)处理。让反应物温热至室温，并搅拌过夜。减压浓缩反应混合物。残留物溶于乙酸乙酯，用 1M 盐酸、1M 碳酸钠和盐水洗涤。用硫酸钠干燥溶液，

过滤，减压浓缩。产物经柱层析纯化，用 100%DCM 到 10%甲醇/DCM 进行梯度洗脱。合并含产物的组分，除去溶剂，得到 2S-(3S-叔丁氧基羰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-3-苯基丙酸异丙基酯的黄色固体(3.5 克, 41%)。

(b) 2S-(3S-羟基羰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-3-苯基丙酸异丙基酯。

5 让 2S-(3S-叔丁氧基羰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-3-苯基丙酸异丙基酯(3.5 克, 7.6 毫摩尔) 在 TFA 与 DCM 混合液 (1:1, 10 毫升) 中的溶液在 5°C 下静置过夜。减压浓缩反应混合物。向残留物里加入乙醚，得到 2S-(3S-羟基羰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-3-苯基丙酸异丙基酯的白色固体(261 毫克, 8%)。

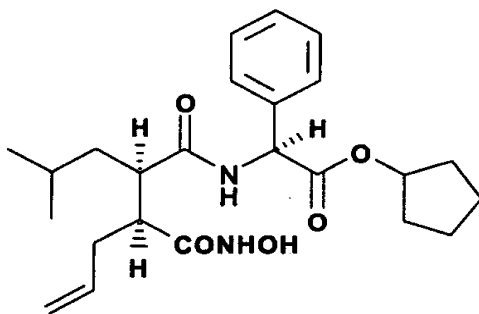
10 (c) 2S-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-3-苯基丙酸异丙基酯。

15 使 2S-(3S-羟基羰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-3-苯基丙酸异丙基酯(260 毫克, 0.64 毫摩尔) 在 DMF (10 毫升) 中的溶液在冰水浴里冷却。搅拌下加入 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(148 毫克, 0.77 毫摩尔) 和 HOBT (104 毫克, 0.77 毫摩尔)。让反应物温热到室温，2 小时后加入羟基胺盐酸盐(67 毫克, 0.96 毫摩尔) 和 NMM (0.1 毫升, 0.96 毫摩尔) 在 DMF (5 毫升) 中的溶液。使反应混合物搅拌过夜后，减压浓缩反应混合物，经酸洗涤的硅胶上的层析纯化产物，用 5-10% 在 DCM 中的甲醇洗脱。用乙酸乙酯/己烷重结晶，得到 2S-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-3-苯基丙酸异丙基酯的白色固体(12 毫克, 4%)。

20

制备实施例 D

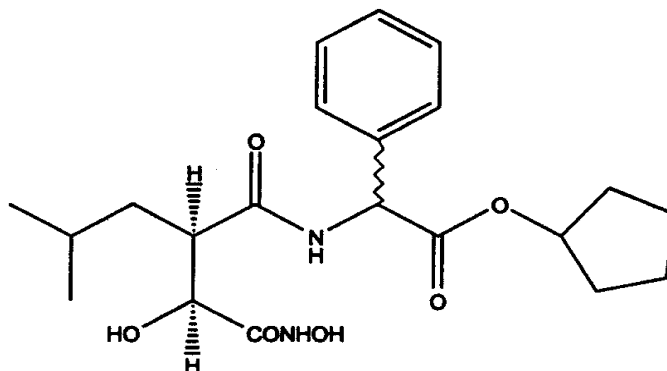
2S-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-2-苯基乙酸环戊酯。



25 用 L-苯基甘氨酸环戊酯代替 L-苯丙氨酸异丙基酯，按制备实施例 C 所述的类似途径制备标题化合物。

实施例 1

2-[2R-(S-羟基-羟基氨基甲酰基-甲基)-4-甲基-戊酰基胺]-2-苯基-乙酸环戊基酯。



5 按制备实施例 A 揭示的相似方法，用苯基甘氨酸环戊酯制备。

非对映异构体 A

$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 7.4-7.29 (5H, m), 5.43 (1H, s), 5.2-5.14 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.94-2.85 (1H, m), 1.91-1.34 (10H, bm), 1.25-1.14 (1H, m) 和 0.86 (6H, dd, $J=6.5, 11.5\text{Hz}$).

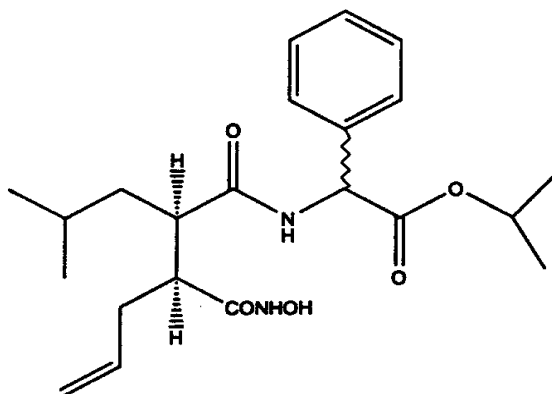
$^{13}\text{C-NMR}$; δ (MeOD), 175.6, 171.8, 171.4, 137.8, 129.8, 129.4, 128.6, 80.0, 73.2, 58.5, 49.2, 39.1, 33.3, 33.3, 26.8, 24.5, 24.4, 23.7 和 22.1.

非对映异构体 B

15 $^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 7.33-7.19 (5H, m), 5.3 (1H, s), 5.11-5.06 (1H, m), 3.81 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 2.83-2.74 (1H, m), 1.83-1.45 (10H, bm), 1.12-1.03 (1H, m) 和 0.88-0.81 (6H, dd, $J=6.4, 12.3\text{Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$; δ (MeOD), 175.8, 171.8, 171.5, 137.3, 129.8, 129.5, 128.8, 79.9, 73.3, 58.7, 48.9, 39.2, 33.3, 33.3, 26.7, 24.5, 24.5, 24.0 和 22.2.

实施例 2

2-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-2-苯基乙酸异丙基酯。



5 用与制备实施例 D 所述相似的方法，使用苯基甘氨酸异丙基酯进行制备。

非对映异构体 A

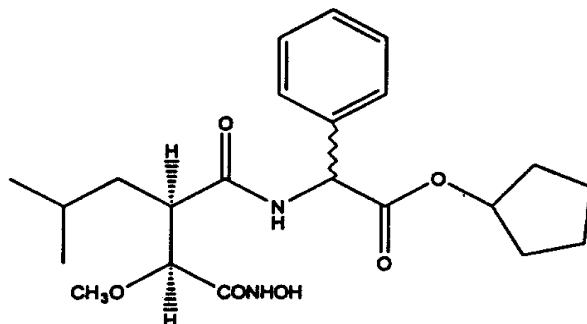
$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 7.34-7.24 (5H, m), 5.59-5.42 (1H, m), 5.36 (1H, s),
 5.02-4.77 (3H, m), 2.63-2.53 (1H, m), 2.17-2.02 (2H, m), 1.89-1.78 (1H,
 10 m), 1.63-1.45 (2H, m), 1.18 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$),
 1.00-0.93 (1H, m), 0.88 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$)和 0.81 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$;
 δ (MeOD), 176.2, 172.4, 171.3, 137.6, 136.0, 129.9, 129.6, 129.0, 117.4,
 70.5, 58.7, 47.4, 41.5, 36.0, 26.7, 24.5, 21.9, 21.7 和 21.7。

15 非对映异构体 B

$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 7.4-7.34 (5H, m), 5.77-5.61 (1H, m), 5.42 (1H, s),
 5.1-4.98 (3H, m), 2.7-2.6 (1H, m), 2.44-2.17 (3H, m), 1.61-1.5 (1H, m),
 1.42-1.29 (1H, m), 1.25 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.13 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.09-
 1.00 (1H, m)和 0.81 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$; δ (MeOD), 176.4, 172.5, 171.5,
 20 137.2, 136.4, 129.9, 129.6, 129.0, 117.5, 70.5, 58.8, 48.4, 47.4, 41.3, 36.0,
 27.1, 24.3, 21.9, 21.8 和 21.6。

实施例 3

2-[2R-(S-羟基氨基甲酰基-甲氧基-甲基)-4-甲基-戊酰基氨基]-3-苯基乙酸环戊酯。



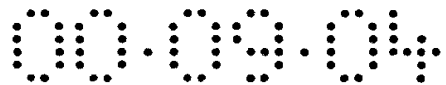
5 用制备实施例 B 相似的方法，使用苯基甘氨酸环戊酯进行制备。

非对映异构体 A

$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 8.83 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.48-7.29 (5H, m), 5.44-5.42 (1H, m), 5.20-5.16 (1H, m), 3.53 (1H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 3.17 (3H, s), 2.89-2.79 (1H, m), 1.90-1.54 (10H, bm), 1.06-0.99 (1H, m), 0.95 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$) 和 0.90 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$; δ (MeOD), 175.3, 171.6, 169.4, 137.5, 129.7, 129.4, 128.7, 83.1, 79.9, 58.7, 58.1, 48.5, 38.4, 33.4, 33.3, 26.7, 24.6, 24.5, 24.3 和 21.8。

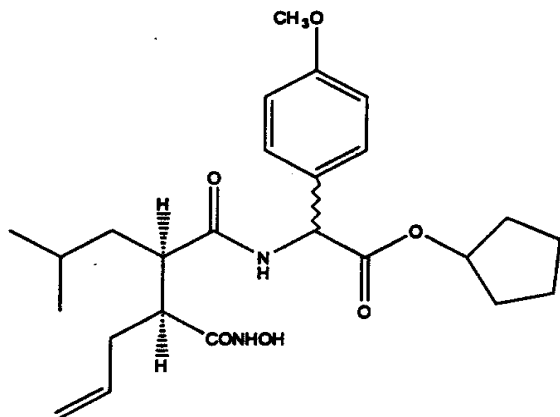
非对映异构体 B

15 $^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 7.39-7.30 (5H, m), 5.45 (1H, s), 5.21-5.15 (1H, m), 3.59 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 3.29 (3H, s), 2.89-2.79 (1H, m), 1.93-1.49 (9H, bm), 1.42-1.21 (1H, m), 1.01 (1H, ddd, $J=3.7, 9.9, 13.3\text{Hz}$), 0.83 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$) 和 0.79 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$; δ (MeOD), 175.1, 171.5, 169.5, 137.9, 129.7, 129.4, 128.7, 83.0, 79.8, 58.5, 58.3, 48.6, 38.5, 33.3, 27.8, 24.5, 20 24.4, 24.1 和 21.7。



实施例 4

2-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酸环戊酯。



5 按与制备实施例 D 相似的方法，使用 4-甲氧基苯基甘氨酸环戊酯进行制备。

非对映异构体 A

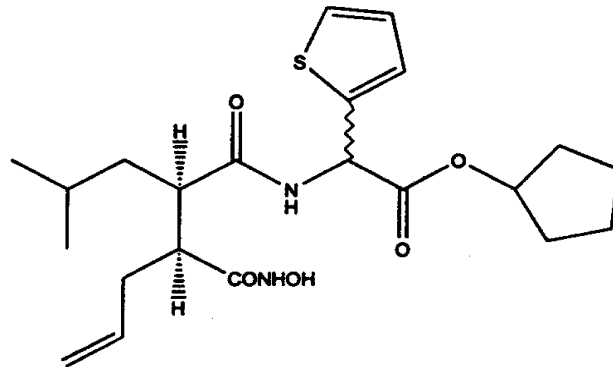
$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 8.94 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 5.67-5.50 (1H, m), 5.36-5.33 (1H, m), 5.20-5.14 (1H, m), 10 4.93-4.87 (2H, m), 3.79 (3H, s), 2.68-2.59 (1H, m), 2.24-2.09 (2H, m), 1.97-1.55 (11H, bm), 1.11-1.00 (1H, m), 0.95 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$) 和 0.88 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$; δ (MeOD), 176.2, 172.4, 171.9, 161.4, 136.0, 130.2, 129.4, 117.4, 115.2, 79.7, 58.2, 55.8, 48.3, 47.3, 41.5, 36.0, 33.4, 33.3, 26.7, 24.6, 24.5 和 21.7。

15 非对映异构体 B

$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 8.96 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 5.77-5.61 (1H, m), 5.32 (1H, s), 5.20-5.15 (1H, m), 5.09-4.97 (2H, m), 3.80 (3H, s), 2.64 (1H, dt, $J=3.3, 11.4, 13.5\text{Hz}$), 2.43-2.16 (3H, m), 1.91-1.49 (9H, bm), 1.42-1.29 (1H, m), 1.05 (1H, ddd, 20 $J=3.3, 10.1, 13.2\text{Hz}$) 和 0.81 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$; δ (MeOD), 176.3, 172.5, 172.0, 161.4, 136.4, 130.2, 129.0, 117.5, 115.2, 79.8, 58.2, 55.8, 48.4, 47.4, 41.3, 36.1, 33.4, 27.1, 24.5, 24.3 和 21.6。

实施例 5

2-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-2-(噻吩-2-基)乙酸环戊酯



5 按与制备实施例 D 相似的方法，使用噻吩-2-基甘氨酸环戊酯进行制备。

非对映异构体 A

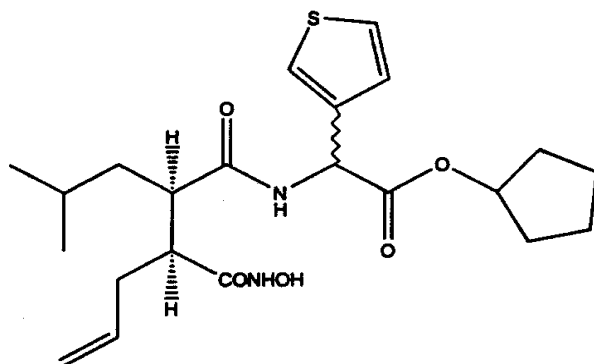
$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 7.41 (1H, dd, $J=5.1, 1.2\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=5.1, 3.5\text{Hz}$), 5.72 (1H, s), 5.69-5.52 (1H, m), 5.26-5.18 (1H, m), 5.00-4.89 (2H, m), 2.70-2.59 (1H, m), 2.28-2.13 (2H, m), 2.09-1.50 (11H, m), 1.05 (1H, ddd, $J=13.8, 11.0, 2.9\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$) 和 0.87 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$; δ (MeOD), 176.5, 172.7, 171.1, 139.5, 136.4, 128.4, 128.3, 127.7, 117.9, 80.7, 54.1, 48.7, 47.7, 41.9, 36.5, 33.8, 33.7, 27.2, 25.1, 25.0, 24.9, 和 22.1。

15 非对映异构体 B

$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 7.42 (1H, dd, $J=5.0, 0.7\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=5.0, 3.6\text{Hz}$), 5.79-5.59 (2H, m), 5.28-5.19 (1H, m), 5.10-4.94 (2H, m), 2.71-2.59 (1H, m), 2.36-2.16 (3H, m), 1.97-1.34 (10H, m), 1.13-1.00 (1H, m), 0.86 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$) 和 0.84 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$; δ (MeOD), 176.7, 172.8, 171.2, 139.3, 136.7, 128.3, 128.2, 127.6, 117.9, 80.7, 54.2, 48.8, 47.8, 41.7, 36.4, 33.8, 27.5, 25.1, 25.0, 24.8 和 22.1。

实施例 6

2-(3S-羟基氨基甲酰基-2R-异丁基-己-5-烯酰基氨基)-2-(噻吩-3-基)乙酸环戊酯



5 按与制备实施例 D 相似的方法，用噻吩-3-基甘氨酸环戊酯进行制备。

非对映异构体 A

$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 7.48-7.42 (2H, m), 7.13 (1H, dd, $J=4.2, 2.0\text{Hz}$), 5.69-5.52 (2H, m), 5.21-5.16 (1H, m), 4.98-4.90 (2H, m), 2.71-2.59 (1H, m), 2.28-2.11 (2H, m), 2.00-1.50 (11H, m), 1.12-0.98 (1H, m), 0.94 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$) 和 0.88 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$; δ (MeOD), 176.6, 172.8, 171.8, 137.8, 136.4, 128.3, 128.0, 125.2, 117.9, 80.3, 54.6, 41.9, 36.5, 33.8, 33.8, 27.1, 25.0, 24.9 和 22.1。

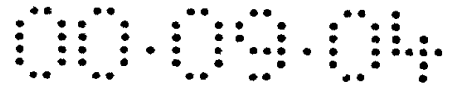
非对映异构体 B

15 $^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD), 7.45 (1H, dd, $J=4.9, 3.0\text{Hz}$), 7.43-7.40 (1H, m), 7.12 (1H, dd, $J=5.0, 1.3\text{Hz}$), 5.68 (1H, ddt, $J=17.0, 10.1, 6.8\text{Hz}$), 5.53 (1H, s), 5.23-5.17 (1H, m), 5.10-4.96 (2H, m), 2.70-2.60 (1H, m), 2.41-2.16 (3H, m), 1.94-1.49 (9H, m), 1.44-1.29 (1H, m), 1.05 (1H, ddd, $J=12.9, 10.3, 3.3\text{Hz}$), 0.84 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$) 和 0.83 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$)。

20 生物实施例

实施例 1-6 的化合物在下列细胞增殖试验里进行试验，以测定它们各自的对讨论中的细胞类型增殖的抑制能力。

25 人细胞系，即组织细胞的淋巴瘤(U937)以 250 细胞/毫米²密度的被接种到补充 10%胎牛血清合适培养介质里的 30 毫米²的组织培养坑里。6 小时后，在相同的培养介质里，将试验化合物加到细胞里，其最终浓度为 6 μM 。含细胞的对照坑供给相同的培养基，它含有等当量药物赋形剂，在本试验中为 DMSO，其最终浓度



为 0.08%。在培养基中 72 小时后，用[甲基-³H]胸腺嘧啶核苷] (2 μ Ci/毫升)对细胞脉冲 3 小时，然后在过滤垫上收集，对 DNA 相关的放射活性进行计数。结果表达为对照的 ³[H]胸腺嘧啶核苷结合百分数(n=6 \pm 1 标准误差)。在所有的试验化合物里都观察到对增殖的抑制。