



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89106909.7

[51] Int.Cl<sup>5</sup>  
C07K 5/06

[43] 公开日 1990年4月4日

[22] 申请日 89.9.5

[30] 优先权

[32]88.9.5 [33]GB [31]8820844.2

[71] 申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 约翰·克里斯托弗·丹尼路维兹

基思·詹姆思

里扎德·朱列克·科比列克基

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 孟八一 杨九昌

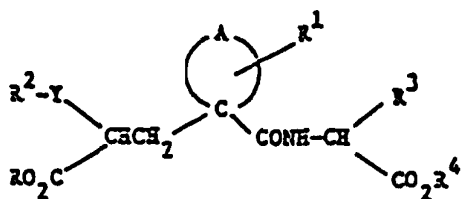
A61K 37/02

说明书页数: 97 附图页数:

[54] 发明名称 环烷基取代的戊二酰胺衍生物的制备

[57] 摘要

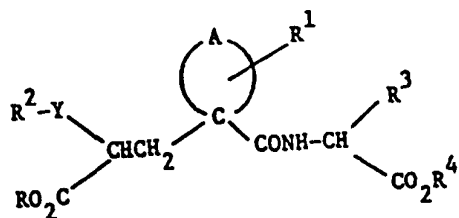
本发明涉及一系列环烷基取代的戊二酰胺衍生物(I)及其制备方法,这类衍生物是抗高血压剂,用于治疗各种心血管病。



<20>

(BJ)第1456号

1. 制备式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐的方法, 式 (I) 为



(I)

式中

A 完成一个饱和或含一个不饱和键的五元或六元碳环;

R<sup>1</sup> 是 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

R 和 R' 各自为 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 苄基, 或任意的生物易变的成酯基团;

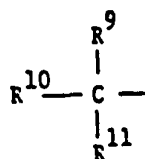
Y 是一个键或含 1-6 个碳原子的直链或支链亚烷基;

R<sup>2</sup> 是 H, 芳基, 杂环基, R<sup>6</sup>CONR<sup>5</sup>-, R<sup>7</sup>N R<sup>5</sup>CO-, R<sup>7</sup>NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-

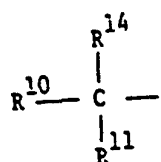
或 R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>-; 但当 R<sup>2</sup> 是 H, 芳基或杂环基时, Y 不是键;

其中 R<sup>5</sup> 是 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

R<sup>6</sup> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 芳基, 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 杂环基, 杂环基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或下式的基团

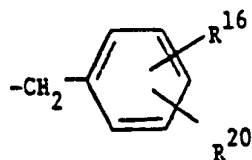


式中 $R^9$ 是H, OH,  $(C_1-C_6)$ 烷氧基,  $(C_1-C_6)$ 烷基, 羟基  $(C_1-C_6)$ 烷基, 芳基  $(C_1-C_6)$ 烷基,  $(C_1-C_6)$ 链烯基, 杂环基, 杂环基  $(C_1-C_6)$ 烷基,  $R^{12}CONH-$ ,  $R^{12}SO_2NH-$ , 或  $(R^{13})_2N-$  ;  
 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 各自为H或  $(C_1-C_6)$ 烷基; 或 $R^{10}$ 是H,  $R^{11}$ 是氨基  $(C_1-C_6)$ 烷基, 咪唑基甲基, 芳基, 芳基  $(C_1-C_6)$ 烷基, 芳基  $(C_1-C_6)$ 烷氧基  $(C_1-C_6)$ 烷氧基, 羟基  $(C_1-C_6)$ 烷基或甲硫基  $(C_1-C_6)$ 烷基; 或 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 与同它们相连接的碳原子共同构成3-6元碳环或吡咯烷环或哌啶环, 所构成的环可任意被氨基,  $(C_1-C_6)$ 烷酰基或芳酰基取代;  
 $R^{12}$ 是  $(C_1-C_6)$ 烷基,  $(C_1-C_7)$ 环烷基, 芳基, 芳基  $(C_1-C_6)$ 烷基, 杂环基或杂环基  $(C_1-C_6)$ 烷基;  
每一个 $R^{13}$ 是H,  $(C_1-C_6)$ 烷基, 芳基  $(C_1-C_6)$ 烷基; 或两个 $R^{13}$ 和与它们相连接的氮原子共同构成吡咯烷基, 哌啶子基, 吗啉代基, 哌嗪基或  $N-$   $(C_1-C_6)$ 烷基哌嗪基;  
 $R^{14}$ 是  $(C_1-C_6)$ 烷基, 芳基, 芳基  $(C_1-C_6)$ 烷基, 杂环基  $(C_1-C_6)$ 烷基或下式基团:



式中 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 的定义同前,  $R^{14}$ 是  $(R^{13})_2NCO-$ ,  $R^{12}OCH_2-$ ,  $R^{15}OCO-$ , 其中 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 的定义同前,  $R^{15}$ 是  $(C_1-C_6)$ 烷基,  $(C_1-C_7)$ 环烷基或芳基  $(C_1-C_6)$ 烷基;

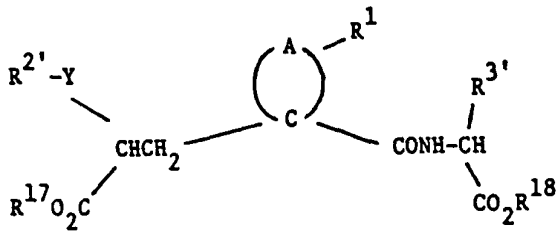
$R^8$  是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 芳基, 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 杂环基或杂环 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;  
 $R^3$  是下式基团:



式中  $R^{16}$  是 H, 卤素, 4-OH, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基), 4-(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 环烷氧基), 4-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯氧基), 4-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基)羰基氧基], 4-[(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 环烷氧基)羰基氧基], 或 3-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)SO<sub>2</sub>NH-;  
 $R^{20}$  是 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烷酰基或卤素;  
 或  $R^3$  是下式的基团:



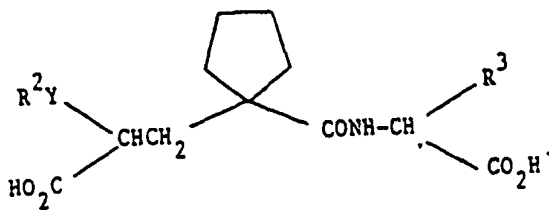
式中所示基团的稠合苯环上可任意被 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、OH、卤素或 CF<sub>3</sub> 取代; 该方法包括除去形成的酯基或保护基  $R^{17}$  和  $R^{18}$  中的一个或两个基团同时除去, 如二者均为保护基, 除去这两个保护基, 此外再除去下式化合物的  $R^{21}$  和  $R^{22}$  中存在的任何保护基。



式中A和R<sup>1</sup>的定义同前；R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的定义同带有任意被保护的各种反应基团的R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>；R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>的定义同R和R<sup>4</sup>但不包括H，或它们是惯用的羧酸保护基。

2. 按权利要求1的方法，其中基团R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>分别选自苄基，叔丁基，C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基和三甲基甲硅烷基乙基；所述基团分别通过下述方法被除去，这些方法是催化氢化，用HCl或三氟乙酸处理，水解或用氯化四丁基铵处理。

3. 按权利要求1或权利要求2的方法，其中A是(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>，R<sup>1</sup>是H，具有下式结构



式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>的定义同前。

4. 按权利要求1或权利要求2的方法，基中R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>中有一个是生物可变的成酯基团，该基团并不被除去。

5. 按权利要求4的方法，其中所述的生物可变的成酯基团选自

乙基, 2, 3-二氢茛基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基, 叔丁基, 环己基, 苜基, 苜乙基, 苜丙基, 丙酮基, 甘油基, 新戊酰氧甲基, 5-(4-甲基-1, 3-二氧杂环戊二烯-2-酮基)甲基, 环己烷基甲基, 环己烷基羧乙基, 环己烷基乙酰氧乙基, 丙酰氧异丁基, 己酰氧乙基, 戊酰氧乙基, 乙酰氧乙基, 乙酰氧苜基, 戊酰氧苜基, 环己基氧羧氧乙基, 丁氧羧氧乙基, 异丁氧羧基乙基和乙氧羧氧乙基。

6. 按权利要求5的方法, 其中所述生物可变酯基是特戊酰氧甲基。

7. 按权利要求1-6中任何一项权利要求的方法, 其中 $R^3$ 是1-羟基苜基, 4-甲氧基苜基, 或1-甲磺酰氨基苜基, 而且与之相连接的那个碳原子是(S)立体化学构型。

8. 按权利要求1-6中任何一项权利要求的方法, 其中Y是 $CH_2$ 。

9. 按权利要求1-8中任何一项权利要求的方法, 其中 $R^2$ 是基团 $R^6CONR^5$ 。

10. 按权利要求9的方法, 其中 $R^6$ 是 $R^7R^8R^9C-$ ,  $R^7$ 为 $(R^{13})_2N-$ 、 $R^{12}SO_2NH-$ 或 $R^{12}CONH-$ ,  $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 的定义同前,  $R^8$ 为氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,  $R^9$ 是H。

11. 按权利要求10的方法, 其中 $R^6CO$ 是式 $R^7R^8R^9CO$ 的(S)-赖氨酸基或 $N^2$ 取代的-(S)-赖氨酸基, 基中 $R^7$ 是 $-NH_2$ 、 $R^{12}CONH-$ 或 $R^{12}SO_2NH-$ ,  $R^{12}$ 的定义同前,  $R^8$ 是4-氨基丁基,  $R^9$ 是H。

12. 按权利要求11的方法, 其中 $R^6CO$ 是(S)-赖氨酸基,  $N^2$ -甲磺酰基-(S)-赖氨酸基,  $N^2$ -苜磺酰基-(S)-赖氨酸基或 $N^2$ -乙酰基-(S)-赖氨酸基。

13. 按权利要求1的方法, 其中制备的所述式(1)化合物选自下述化合物

$N$ -[1-(2(S)-羧基-3(S)-赖氨酰氨基丙基)-1-环戊烷基羰基]-(S)-酪氨酸,  
 $N$ -{1-[2(S)-羧基-3-( $N^2$ -甲磺酰基-(S)-赖氨酰氨基)丙基]-1-环戊烷基羰基}-(S)-酪氨酸,  
 $N$ -{1-[2(S)-羧基-3-( $N^2$ -2-咪喃甲酰基-(S)-赖氨酰氨基)丙基]-1-环戊烷基羰基}-(S)-酪氨酸,  
 $N$ -{1-[2(S)-羧基-3-( $N$ -乙酰基-(S)-赖氨酰氨基)丙基]-1-环戊烷基羰基}-(S)-4-甲氧基苯丙氨酸,  
 $N$ -[1-(2-羧基-3(S)-赖氨酰氨基丙基-1-环戊烷基羰基)-3-甲磺酰氨基苯丙氨酸,  
 $N$ -{1-[2-羧基-3-( $N^2$ -甲磺酰基-(S)-赖氨酰氨基)丙基]-1-环戊烷基羰基}-3-甲磺酰氨基苯丙氨酸,  
 $N$ -{1-[2(S)-羧基-3-( $N^2$ -乙酰基-(S)-赖氨酰氨基)-丙基]-1-环戊烷基羰基}-(S)-3-甲磺酰氨基苯丙氨酸,  
 $N$ -{1-[2(S)-羧基-3-( $N^2$ -苯磺酰基-(S)-赖氨酰氨基)丙基]-1-环戊烷基羰基}-(S)-酪氨酸及它们的药学上可接受的盐和生物可变的酯衍生物。

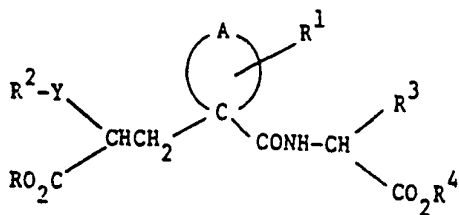
环烷基取代的戊二酰胺衍生物的制备

本发明涉及一系列环烷基取代的戊二酰胺衍生物的制备方法，这类衍生物是抗高血压剂，用于治疗各种心血管病，包括高血压和心衰。

根据欧洲专利申请说明书274234号，本发明公开某些环烷基取代的戊二酰胺衍生物，它们不仅是锌依赖的中性肽链内切酶E.C. 3.4.24.11的抑制剂，而且能强化房性促尿钠排泄因子的生物作用，特别是在各种心血管病的治疗中它们是有价值的促尿钠排泄药、抗高血压药和利尿药。

本发明化合物还是酶E.C. 3.4.24.11的抑制剂，此外，它们还能够抑制血管紧张肽转化酶，该酶与血压的控制有关。因而，本发明化合物通过抑制涉及血压控制的两个关键酶而具有双重药理作用，这使其在治疗各类高血压和并发的心血管病（如充血性心衰和青光眼）中具有特殊效用。

本发明化合物包括式（I）化合物及其药学上接受的盐和生物前体，式（I）为：



(I)



式中

A 完成一个饱和或含一个不饱和键的五元或六元碳环；

R' 是 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

R 和 R' 各自为 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 苄基, 或任意的生物易变的成酯基团；

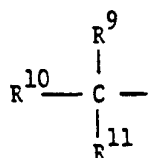
Y 是一个键或含 1-6 个碳原子的直链或支链亚烷基；

R<sup>2</sup> 是 H, 芳基, 杂环基, R<sup>6</sup>CONR<sup>5</sup>-, R<sup>7</sup>NR<sup>5</sup>CO-, R<sup>7</sup>NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-

或 R<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>-；但当 R<sup>2</sup> 是 H, 芳基或杂环基时, Y 不是键；

其中 R<sup>5</sup> 是 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>6</sup> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 芳基, 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 杂环基, 杂环基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或下式的基团



式中 R<sup>9</sup> 是 H, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基, 杂环基, 杂环基

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, R<sup>12</sup>CONH-, R<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>NH-, 或 (R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>N-；

R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 各自为 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；或 R<sup>10</sup> 是 H, R<sup>11</sup> 是氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

烷基, 咪唑基甲基, 芳基, 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基, 羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或甲硫基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

烷基；或 R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 与同它们相连接的碳原子共同构成 3-6 元碳环或吡咯烷环或哌啶环, 所构成的环可任意被氨基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷酰基或芳酰基取代；

R<sup>12</sup> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基, 芳基, 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

烷基，杂环基或杂环基（-C）烷基；

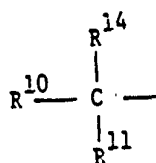
每一个R<sup>10</sup>是H，（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基，芳基（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基；或两个R<sup>10</sup>

和与它们相连接的氮原子共同构成吡咯烷基，哌啶子基，吗啉代基，

哌嗪基或N<sup>-</sup>（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基哌嗪基；

R<sup>7</sup>是（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基，芳基，芳基（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基，杂环基（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）

烷基，烷基或下式基团：

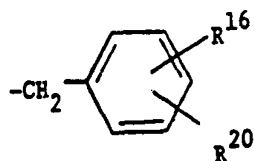


式中R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>的定义同前，R<sup>14</sup>是（R<sup>13</sup>）<sub>2</sub>NCO<sup>-</sup>，R<sup>12</sup>OCH<sub>2</sub><sup>-</sup>，R<sup>15</sup>OCO<sup>-</sup>，

其中R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>的定义同前，R<sup>15</sup>是（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基，（C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>）环烷基或芳基（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基；

R<sup>8</sup>是（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基，芳基，芳基（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基，杂环基或杂环基（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基；

R<sup>3</sup>是下式基团：



式中R<sup>16</sup>是H，卤素，4-OH，4-（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷氧基，4-（C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>）环烷氧

基), 4- (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> 链烯氧基), 4- [ (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> 烷氧基) 羰基氧基 ],  
 4- [ (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> 环烷氧基) 羰基氧基 ], 或 3- (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> 烷基) SO<sub>2</sub>NH- ;  
 R<sup>2a</sup> 是 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>) 烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>) 烷氧基, (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>) 烷酰基或卤素 ;  
 或 R<sup>3</sup> 是下式的基团 :



式中所示基团的稠合苯环上可任意被 (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>) 烷氧基、OH、卤素或 CF<sub>3</sub> 取代。

除非另有说明, 在上述定义中, 具有三个或多个碳原子的烷基可以是直链或支链。本文用的芳基一词意指芳烃基, 如苯基或萘基, 它们可被下述基团任意取代, 这些基团是, 例如, 一个或多个 OH, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> 烷氧基, 卤素, 氨基甲酰基, 氨基磺酰基, 氨基, 单或双 (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> 烷基) 氨基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> 烷酰基) 氨基。卤素意指氟、氯、溴或碘。

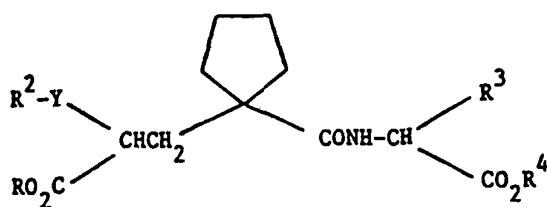
杂环基意指含有氮, 氧或硫原子的五元或六元杂环基, 除非另有说明, 该杂环基可以是饱和的或不饱和的, 环中可以任意含有另一个氧原子或 1 至 3 个氮原子, 可以任意与苯稠合或被下述基团取代, 所述基团是: 例如, 1 个或多个卤素, C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> 烷基, 羟基, 氨基甲酰基, 苄基, 氧, 氨基, 单或双 (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> 烷基) 氨基, 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub> 烷酰基) 氨基。杂环基的具体实例包括: 吡啶基, 吡嗪基, 咪啶基, 哒嗪基, 吡咯基, 哌啶子基, 咪唑基, 吡唑基, 三唑基, 四唑基,

咪喃基，四氢咪喃基，四氢吡喃基，二噁烷基，噻吩基，噁唑基，异噁唑基，噻唑基，吡啶基，异二氢吡啶基，喹啉基，喹喔啉基，喹唑啉基和苯并咪唑基，如前所述，上述每个杂环基均可以被任意取代式 (I) 化合物中含有几个不对称中心，因此，它们可以以对映异构体和非对映异构体存在。本发明包括分离的单一异构体和异构体混合物。

含有一个酸性中心的式 (I) 化合物的药学上可接受的盐是与形成无毒性盐的碱生成的盐，例如，它们包括碱金属盐或碱土金属盐，如钠盐，钾盐或钙盐，或与胺形成的盐，如二乙胺盐。具有碱性中心的式 (I) 化合物也可与药学上可接受的酸形成酸成盐。酸成盐的实例包括：盐酸盐，溴氢酸盐，硫酸盐或硫酸氢盐，磷酸盐或磷酸氢盐，乙酸盐，柠檬酸盐，富马酸盐，葡糖酸盐，乳酸盐，马来酸盐，琥珀酸盐，酒石酸盐，甲苯磺酸盐和月桂基硫酸盐。

上面定义中的生物前体一词意指式 (I) 化合物的药学上可接受的生物可降解衍生物，当将其施于动物或人时，该衍生物在体内转变成式 (I) 化合物。这类生物前体的实例包括生物可变的式 (I) 化合物的酯衍生物和酰胺或氨基酸衍生物。

式 (I) 化合物的优选基团是：基中A是  $(CH_2)_4$  和  $R^1$  是H，即下式的式 (II) 化合物，式中R,  $R^2$ ,  $R^3$  和  $R^4$  的定义同式 (I)：



(II)

优选的式 ( I ) 和 ( II ) 化合物是其中R和R<sup>+</sup>都是H的化合物 ( 二酸 ) 和其生物可变的单或二酯衍生物, 其中R和R<sup>+</sup>中的一个或两个是生物可变的成酯基团。

生物可变的成酯基团在本文中应理解为意指一个基团, 它提供一种酯, 该酯在生物体内很容易裂解成相应的式 ( I ) 的二酸 ( 其中R和R均为H )。许多这类酯基是公知的, 例如在青霉素类药物中或在抗高血压药ACE抑制剂中均有上述的酯基。

在式 ( I ) 和 ( II ) 化合物中, 上述的生物可变的酯 ( 药前体 ) 特别适合于口服给药, 以提供式 ( I ) 化合物。用常规的动物或体外酶水解试验可评价各种成酯基团的适合性, 就最佳效果而言, 理想的酯应该是吸收之后才被水解, 因此, 它在吸收之前应该是不易被肠道酶水解, 但容易被肠壁酶, 血浆酶或肝脏酶水解。于是, 口服吸收后, 活性的二酸被释放到血液中。

除低级烷基酯 ( 特别是乙酯 ) 和苄酯外, 生物可变的酯还包括: 烷酰基氧基烷基酯 ( 包括其烷基、环烷基和芳基取代的衍生物 ), 芳酰基氧基烷基酯, 芳基酯, 芳烷基酯, 卤代烷基酯和羟基烷基酯 ( 包括其酮醛衍生物 ), 其中所述烷酰基或烷基是含1-8个碳原子的直链或支链, 所述芳基是被一个或多个C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧羰基或卤原子任意取代的苯基, 萘基或2, 3-二氢茛萘基。

当R和R<sup>+</sup>是生物可变的酯基时, 它们的实例包括: 乙基, 2, 3-二氢茛萘基, 异丙基, 正丁基, 促丁基, 叔丁基, 环己基, 苄基, 苯乙基, 苯丙基, 丙酮基, 甘油基, 新戊酰氧甲基, 5- ( 4-甲基-1, 3-二氧杂环戊二烯-2-酮基 ) 甲基, 环己烷基甲基, 环己烷基羧乙基, 环己烷基乙酰氧乙基, 丙酰氧异丁基, 己酰氧乙基, 戊酰氧

乙基，乙酰氧乙基，乙酰氧苄基，戊酰氧苄基，丁氧羰氧乙基，异丁氧羰基乙基和乙氧羰氧乙基。

在本发明的优选化合物中，第一方面， $R^3$ 是4-羟基苄基，和与 $R^3$ 相连接的那个碳原子的立体化学构型是S型；基团 $NHCH(R^3)CO_2R^4$ 是由L-酪氨酸衍生的。其中 $R^3$ 是4-甲氧苄基或3-甲磺酰氨基苄基的化合物也是优选的。

第二方面， $R^2$ 是H和Y是 $(CH_2)_3$ ，或 $R^2$ 是苯基和Y是 $(CH)$ 。

第三方面， $R^2$ 是 $R^6CONR^5$ 和Y是 $CH_2$ ， $R^3$ 是4-羟基苄基，4-甲氧苄基或3-甲磺酰氨基苄基和 $R^6$ 具有式 $R^9R^{10}R^{11}C-$ ，其中 $R^9$ 是 $(R^{13})_2N-$ ， $R^{12}SO_2NH-$ 或 $R^{12}CONH-$ ， $R^{10}$ 是氨基 $(C_1-C_4)$ 烷基， $R^{11}$ 是H。特别优选的式(I)化合物是下述化合物：其中Y是 $CH_2$ ， $R^2$ 是 $R^6CONH-$ 及 $R^6CO$ 是(S)-赖氨酰基或 $N^2$ 取代的(S)-赖氨酰基(其中 $R^9$ 是 $NH_2$ ， $R^{12}CONH-$ 或 $R^{12}SO_2NH-$ ， $R^{10}$ 是4-氨基丁基和 $R^{11}$ 是H)。  $R^{12}$ 的优选取代基是甲基和苯基。

本发明特别优选的具体化合物包括：

N-[1-(2(S)-羧基-3(S)-赖氨酰氨基丙基)-1'-环戊烷基羰基]-(S)-酪氨酸，

N-{1-[2(S)-羧基-3-( $N^2$ -甲磺酰基-(S)-赖氨酰氨基)丙基]-1'-环戊烷基羰基}-(S)-酪氨酸，

N-{1-[2(S)-羧基-3-( $N^2$ -2-呋喃甲酰基-(S)-赖氨酰氨基)丙基]-1'-环戊烷基羰基}-(S)-酪氨酸，N-{1-[2(S)-羧基-3-( $N^2$ -乙酰基-(S)-赖氨酰氨基)丙基]-1'-环戊烷基羰基}-(S)-4-甲氧苄基丙氨酸，

N-[1-(2-羧基-3-(S)-赖氨酰氨基丙基-1'-环戊烷基羰基)]-3-甲磺酰氨基苄基丙氨酸，

$N\{1\{2\text{-羧基-3-(N}^2\text{-甲磺酰基-(S)-赖氨酸氨基)丙基}\}1\text{-环戊烷羰基}\}3\text{-甲磺酰氨基苯丙氨酸}$ ,

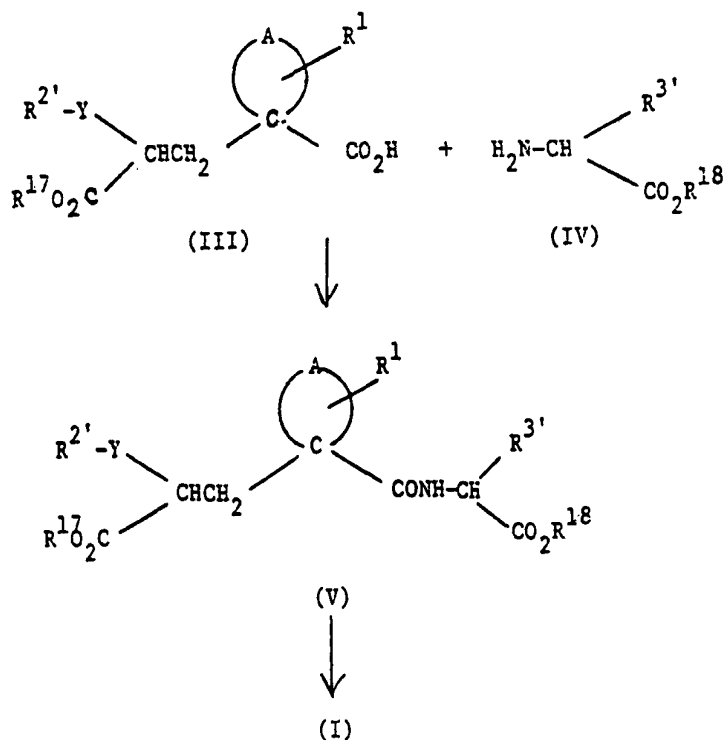
$N\{1\{2(S)\text{-羧基-3-(N}^2\text{-乙酰基-(S)-赖氨酸氨基)-丙基}\}1\text{-环戊烷羰基}\}-(S)\text{-3-甲磺酰氨基苯丙氨酸}$ ,

$N\{1\{2(S)\text{-羧基-3-(N}^2\text{-苯磺酰基-(S)-赖氨酸氨基)丙基}\}1\text{-环戊烷羰基}\}-(S)\text{-酪氨酸}$ 及它们的盐和生物可变的酯衍生物。

通过许多不同的方法可制备式 (I) 化合物：

a) 本方法包括：先合成部分保护的环烷基取代的戊二酸衍生物，然后将其与氨基酸酯衍生物缩合，得到所要求的戊二酰胺。在缩合反应中， $R^2$  和  $R^3$  中的反应基团均须保护，在缩合反应的最后阶段再除去保护基。

上述的合成路线用反应方程式表示如下：



式中A和R<sup>1</sup>的定义同前，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的定义同具有各种反应基团的R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>（其中的反应基团必要时被保护），R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>的定义同R和R<sup>4</sup>（排除H），或者R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>是惯用的羧酸保护基。

采用惯用的酰胺缩合技术可完成式（III）和（IV）化合物的反应。因此，方法之一是将两种反应物溶于有机溶剂（如二氯甲烷）中，用二酰亚胺[如1-乙基-3-（二甲氨基丙基）-碳化二亚胺或N,N'-二环己基碳化二亚胺]作缩合剂，在1-羟基苯并三唑和有机碱（如N-甲基吗啉）的存在下进行反应。通常在室温下反应12-24小时，反应完成，然后用惯用方法（即，用水洗或过滤除去副产物脲和蒸发溶剂）分离产物。如必要，产物可通过结晶或层析纯化。

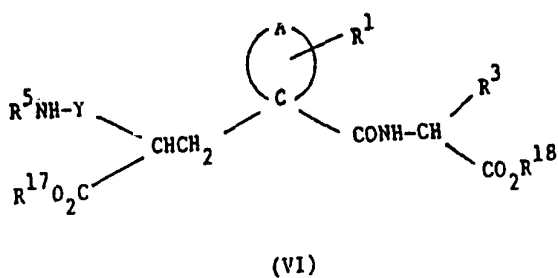
式（V）化合物包括式（I）化合物，其中R和R<sup>4</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或苄基。

式（V）的二酯进一步反应，得到式（I）的单酯或二酸衍生物（式中R和R<sup>4</sup>中的一个或二个是H）。所用的条件取决于式（V）化合物中基团R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>的特性而各不相同。例如，当R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>均为苄基时，产物的氢化，产生式（I）的二酸（其中R和R<sup>4</sup>均为H）。如果R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>中一个是苄基，另一个是烷基，则氢化后将得到单酯产物。如必要，该单酯可水解成二酸产物，当R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>之一是叔丁基时，用三氟乙酸或氯化氢处理式（V）化合物得到相应的酸。如果R<sup>7</sup>或R<sup>8</sup>是其它羧酸保护基，在除去它时必须用特别适合的条件，以得到式（I）的酯或二酸产物。例如，当R<sup>7</sup>或R<sup>8</sup>是三甲基甲硅烷基乙基时，可用氟化四丁基铵处理而除去。R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中存在的各种保护基也可被除去，可以与存在于R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>中的保护基一起被除去，或另用适合于特定保护基的方法分步将其除去。例如，当R<sup>2</sup>含有取代的或保护的氨基（如苄氨基，二苄氨基，苄氧羰基氨基或叔丁氧羰基氨基）时，



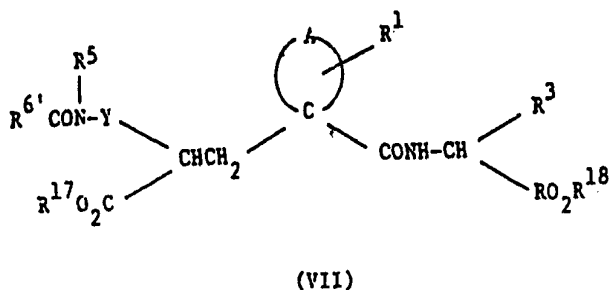
通过合适的氢化或水解，可将这类化合物转变成游离胺。

b) 在第二种方法中，式 (I) 化合物 (其中  $R^2$  是  $R^6\text{CONR}^5$  或  $R^8\text{SO}_2\text{NHR}^7$ ) 可通过下法制备，该方法包括将式 (VI) 的胺分别与  $R^6\text{COOH}$  (或其反应衍生物) 和  $R^8\text{SO}_2\text{Cl}$  (式中  $R^6$  和  $R^8$  的定义同前，其中含的反应基团可任意加以保护) 反应，得到例如式 (VII) 化合物，然后，如有保护基，除去任何保护基，如有必要，将得到的酯水解成式 (I) 化合物 (I) (其中  $R$  和  $R^4$  是 H)，式 (VI) 为



式中 A, Y,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  的定义同前；

式 (VII) 为



式中  $R^6$  的定义同具有任何反应基团的  $R^6$ ，其中反应基团可任意被保护。

同样，将上述的胺与磺酰氯反应可制得相应的磺酰胺。

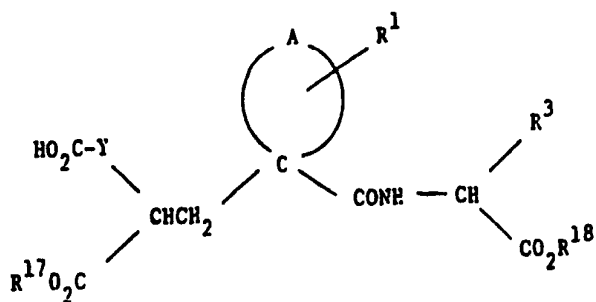
式 (VI) 的胺与  $R^6\text{CO}_2\text{H}$  或  $R^8\text{SO}_2\text{Cl}$  的反应可用上述惯用的酰胺

缩合技术来完成，至磺酰基化合物，可通过与相应的磺酰氯反应制得。然后用上述的适宜方法除去保护基。

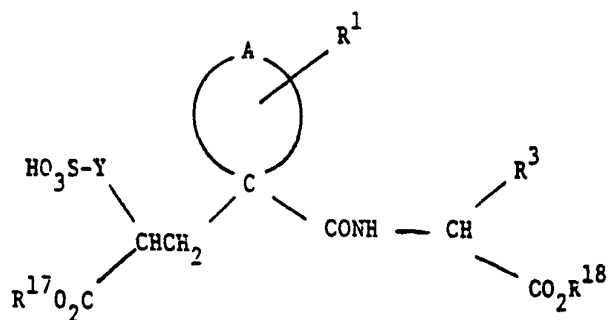
按上述方法(a)中概述的同一方法可制得式(VI)的胺，但采用式(III)的酸，其中R<sup>2</sup>是保护的胺即R<sup>1</sup>NR<sup>5</sup>- (式中R<sup>5</sup>的定义同前，R<sup>1</sup>是氨基保护基)。

于是用上述方法的改良方法，可进行式(III)化合物(其中R<sup>2</sup>是R<sup>1</sup>R<sup>5</sup>N-，R<sup>1</sup>和R<sup>5</sup>均为苄基)与氨基酸衍生物的缩合反应。此外，R<sup>1</sup>和R<sup>5</sup>均为S-α-甲基苄基，可使式(V)化合物的S-异构体得以分离。将缩合的产物式(V)氢化得到式(VI)的胺(其中R<sup>5</sup>是H)。然后将式(VI)的胺与例如R<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>H的保护的赖氨酸衍生物(其中R<sup>6</sup>是R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>C-，R<sup>9</sup>是保护氨基或R<sup>12</sup>CONH-，R<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>NH-；R<sup>10</sup>是N-保护的-4-氨基丁基；R<sup>11</sup>是H)反应，生成的产物除去保护基后得到相应的式(I)化合物(其中R<sup>6</sup>CO是(S)-赖氨酰基或N-取代的(S)-赖氨酰基)。

(C)可通过下法制得式(I)化合物(式中R<sup>2</sup>是R<sup>7</sup>NR<sup>5</sup>CO-或R<sup>7</sup>NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-)；按上述的类似方法，用下式的羧酸或磺酸为起始原料，与R<sup>7</sup>R<sup>5</sup>NH的胺反应，然后如有保护基时除去保护基，如有必要，水解或氢化所得到的酯，制得式(I)化合物(式中R和R<sup>4</sup>是H)，所述羧酸和磺酸为

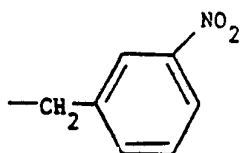


或

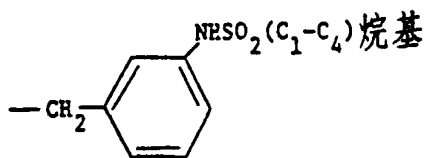


式中A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>的定义同前。

(d) 用上述方法的另一改良方法可完成缩合反应, 该方法是采用式(IV)化合物, 式中R<sup>3'</sup>为



先将其硝基还原, 所得产物用磺酰卤 [如 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基SO<sub>2</sub>Cl] 磺酰化, 可得到相应的式(V)化合物, 式中R<sup>3'</sup>为



按类似于上述方法，用适宜的酯基取代R或R<sup>+</sup>，可制得式(I)化合物，式中R和R<sup>+</sup>之一或二者均为生物可变的成酯基团。

如前所述，从最终的单酯或二酸产物中除去R<sup>+</sup>中存在的任何保护基，可用许多种化学反应，在每一种反应中，可以得到产品的游离羧酸，或用碱将其中和并分离得其盐。

对于专业人员来说，参照合适的教课书和本文后面提供的实施例都清楚地知道可用合适的缩合和保护方法来代替上述的所有步骤、方法和改良方法。

按本发明者在欧洲专利申请274234号中描述的方法，可制得式(III)的螺代戊二酸单酯起始原料。式(IV)的氨基酸酯是已知化合物，可以从市场购得，也可以按文献中的标准方法制得。

如前所述，本发明化合物是中性肽链内切酶(E. C. 3. 4. 24. 11)的高效抑制剂。该酶与许多肽激素的分解，特别是心房促尿钠排泄因子(ANF)的分解有关。因而，本发明化合物通过防止肽链内切酶E. C. 3. 4. 24. 11对ANF的降解而增强ANF的生物效用，因此，本发明化合物具利尿剂，促尿钠排泄剂和抗高血压剂的用途，可用于治疗许多疾病，它们包括：高血压，心衰，心绞痛，肾机能不全，经前综合症，循环性水肿，梅尼埃尔病，醛甾酮过多症(I和II期)和尿钙过多症。此外，由于能增强ANF的效用，本发明化合物还可用于治疗青光眼。鉴于能抑制中性肽链内切酶E. C. 3. 4. 24.

11，本发明化合物可在其它治疗应用方面发挥作用，例如，治疗哮喘、炎症、疼痛、癫痫、情感失调、痴呆、老年精神错乱、肥胖症和胃肠功能紊乱(特别是腹泻和过敏性肠道综合症)，调节胃酸分泌和治疗高血管紧张素血症。

根据文献方法(参见J. T. Gafford, R. A. Skidgel, E. G.

Erdos and L. B. Hersh, *Biochemistry*, 1983, 32, 3265-3271), 评价抗中性肽链内切酶E. C. 3. 4. 24. 11的活性。该方法包括：用从大鼠肾脏制得的中性肽链内切酶将放射性同位素标记的马尿酸从马尿酸基-L-苯丙氨酰基-L-精氨酸中释放出来,然后测定将同位素标记的马尿酸释放率降低50%所需要的本发明化合物的浓度。

如前所述,本发明化合物也是血管紧张肽转化酶(ACE)的抑制剂,因此,它们可用于治疗用ACE抑制剂有效的各种疾病,例如减少心肌的局部损伤,保护肾脏抗高过滤损伤,防止左心室肥大或使肥大逆转,促进记忆,控制认识机能和痴呆,冠状血管成形术后或冠状动脉旁通道手术后预防再闭塞。用基于Rohrbach, M. S. 描述方法(*Anal. Biochem.*, 1978, 84, 272)的改良方法评价本发明化合物抗ACE的活性。该方法包括:用从大鼠肾脏分离的ACE将马尿酸基-L-组氨酰基-L-亮氨酸中的放射性同位素标记的马尿酸释放出来,然后测定将同位素标记的马尿酸减少50%所需的本发明化合物的浓度。

抑制活性也可在体内测定:用文献描述的方法将本发明化合物静脉注射给麻醉的大鼠,然后测定(参见I. L. Natoff et al, *Journal of Pharmacological Methods*, 1981, 5, 305; D. M. Gross et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1981, 216, 552)。将静脉注射血管紧张肽I(50ng)引起的加压反应降低50%所需的抑制剂剂量已被测定。

通过测量给盐水小鼠增加尿排出量和钠离子排泄的能力,可测定本发明化合物作为利尿剂的活性。在这一试验中,先使雄性小鼠(Charles River CD1, 22-28g)于金属容器中适应环境并饥饿过夜,将试验化合物溶于相当于小鼠体重的2.5%的盐水中,由尾静

脉注射，然后每小时收集一次尿样品于称重的试管中，共收集2小时，分析尿中电解质浓度，将试验动物的尿量和钠离子浓度与只注射盐水的对照动物比较。

本发明化合物的抗高血压活性用下法评价：将本发明化合物口服或静脉注射给少盐的、利尿过的自发高血压大鼠，少盐的肾性高血压狗，或DOCA盐高血压大鼠，然后测量血压的下降程度。

就治疗或预防人类高血压，充血性心衰或肾功能不全而言本发明化合物的口服剂量成年病人(70kg)一般为每天3-1500mg。因此，对于典型的成年病人，片剂或胶囊中含有1-500mg的活性化合物和适宜的药学上可接受的载体，可一次或分几次单独给药或复合给药。静脉注射的剂量一般为每次1-500mg，需要时注射。实际应用中，由医生决定最适合于个体病人的实用剂量，该剂量随病人的年龄，体重和对药物的反应的不同而异。上述剂量是一般情况的例子，当然有高于或低于上述剂量的特殊情况，这些情况均包括在本发明范围内。

就人用而言，式(I)化合物可单独给药，但通常是与根据给药的途径和方式而选择的载体混合，以混合物的形式给药。例如，它们可以以片剂的形式口服给药，该片剂含有赋形剂，如淀粉或乳酸，或以胶囊或丸剂的形式单独或与赋形剂混合给药；或以含有调味剂或色素的酏剂或混悬液形式给药。也可注射给药，如静脉注射，肌肉注射或皮下注射。就非肠道给药而言，最好采用无菌水溶液的开式给药，所述无菌水溶液中可含有其它物质，如足够的盐或葡萄糖以使溶液同血液等渗。

本发明化合物可以与有利于控制血压或治疗心脏病或肾功能不全的其它药物配合使用。例如它们可以与洋地黄或另外的心脏兴奋

药，或与钙通道活性剂或其它利尿药配合使用，只要医生认为适合于病人或病情即可。

因此，另一方面，本发明提供了一种含有式(I)或(II)化合物、或其药学上可接受的盐或其生物前体，以及药学上可接受的稀释剂或载体的药用组合物。

本发明也包括式(I)或(II)化合物、或其药学上可接受的盐或其生物前体的药物用途，特别是用于治疗人类高血压，充血性心衰或肾功能不足。

下面的实施例解释本发明化合物和其中间体的制备方法。

#### 实施例1

N-[1-(2-叔丁氧羰基-3-二苄基氨基丙基)-1-环戊烷基羰基]-邻-叔丁基-(S)-酪氨酸叔丁基酯

将1-羟基苯并三唑(4.2g, 31mmole)和1-乙基-3-(二甲氨基丙基)-碳化二亚胺(7g, 36mmole)加入冰冷却的1-(2-叔丁氧羰基-3-二苄基氨基丙基)-1-环丙烷羧酸(12.7g, 27mmole)的无水二氯甲烷(100ml)溶液中，于0℃搅拌30分钟，再将邻-叔丁基酪氨酸叔丁酯(8.4g, 28.6mmole)和N-甲基吗啉(5.25g, 52mmole)加入，于室温下静置过夜，减压蒸去溶剂，将得到的可流动的油溶于二氯甲烷中，用水洗(2x)，然后用2M盐酸液和饱和NaHCO<sub>3</sub>液(1X)洗，用MgSO<sub>4</sub>干燥，过滤，蒸发，得粗产物，胶状。用正己烷重结晶得标题化合物，固体(13g, 69%)，mp. 82-87℃。蒸发重结晶母液并再重结晶，得第二批产物。

元素分析：C<sub>45</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

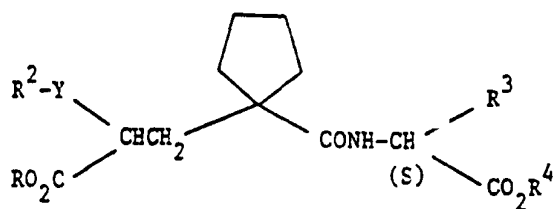
理论值：C, 74.34； H, 8.59； N, 3.85%

测定值：C, 74.12； H, 8.69； N, 3.87


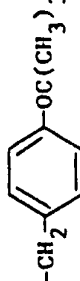
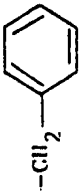
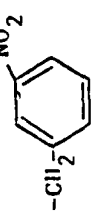
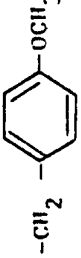
### 实施例2-38

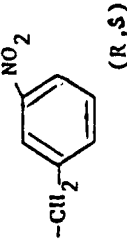
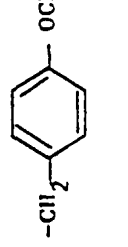
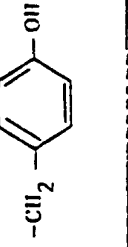
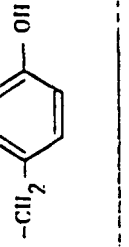
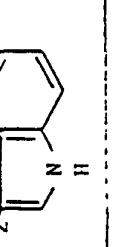
按实施例1的常用方法，用适宜的羧酸为起始原料与适宜的氨基酸酯缩合，制备了下述化合物。除非另有说明，基团 $-NH(R^3)CO_2$ 是由具有S立体化学构型的天然氨基酸衍生而来的。


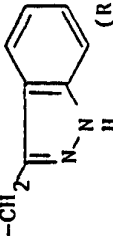
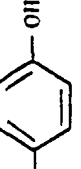
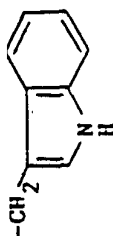

实施例33-35的产物是已分离的异构体，具有S,S立体化学构型。  
实施例2-38化合物的通式为：










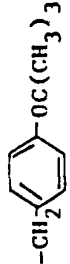
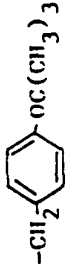
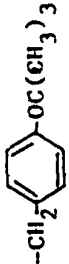
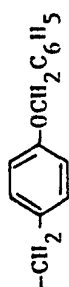
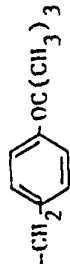
实施例号	R	R <sup>2</sup> Y	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
					C H N
2	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	gum, Rf. 0.81 (silica, ethyl acetate, toluene; 1:1)
3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	73.24 8.32 3.82 (73.89 8.37 4.01)
4	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	gum, Rf 0.91 (silica; ethylacetate, toluene; 1:1)
5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -	 (R,S)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	69.74 7.42 6.01 (69.73 7.35 6.25)
6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	73.14 7.98 4.26 (73.34 7.84 4.32)

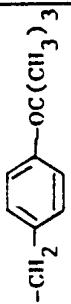


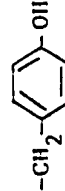
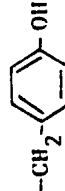
实施例号	R	R <sup>2</sup> Y	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
					C H N
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	 (R,S)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	gum, RI 0.37 (silica, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH; 98:2)
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		H	gum, RI 0.12 (silica, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH; 98:2)
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub> -	70.04    7.53    2.72 (68.87    7.54    2.65) (1)
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	68.46    7.48    2.91 (68.87    7.54    2.65) (1)
11	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub> -	69.15    7.22    5.23 (69.38    7.51    5.22)

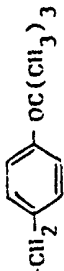
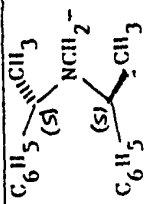
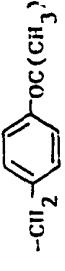
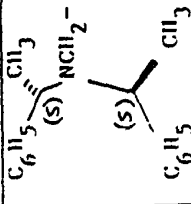
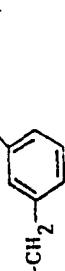
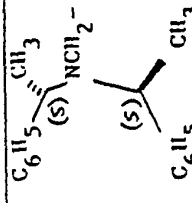

实施例号	R	R <sup>2</sup> Y	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	C	H	N
12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	72.28 (72.33)	7.87	2.77	2.81
13	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	 (R,S)	H	Sum Rf 0.52 (silica); CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH, CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H; 90:10:1			
14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub> -	72.86 (73.22)	7.57	2.47	2.51
15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub> -	71.89 (72.26)	7.05	7.53	7.22
16	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	75.14 (75.70)	6.86	6.62	4.53

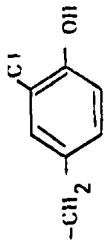
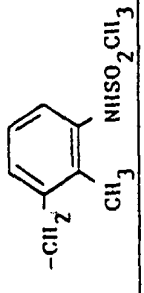
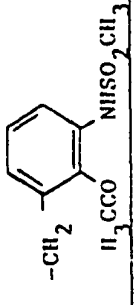
(1) 0.2 mole CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

实施例号	R	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	
					C H N	
17	$C_6H_5CH_2-$	$CH_3(CH_2)_2-$	$-CH_2-$  $-OC(CH_3)_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	71.10 (71.48)	8.10 2.21 8.06 2.60
18	$C_6H_5CH_2$	$CH_3(CH_2)_2-$	$-CH_2-$  $-OC(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$	71.78 (71.84)	8.45 2.50 8.22 2.54
19	$(CH_3)_3C-$	$(C_6H_5CH_2)_2NCH_2-$	$-CH_2-$  $NHISO_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	66.13 (66.40)	7.37 5.49 7.41 5.80 (dihydrate)
20	$(CH_3)_3C-$	$(C_6H_5CH_2)_2NCH_2-$	$-CH_2-$  $-OC(CH_3)_3$	3-penty1	73.48 (73.70)	8.66 3.79 8.62 3.73 (0.125 mole $CH_2Cl_2$ )
21	$(CH_3)_3C-$	$(C_6H_5CH_2)_2NCH_2-$	$-CH_2-$  $-OC(CH_3)_3$	cyclohexy1	74.36 (74.96)	8.77 3.95 8.56 3.72

实施例号	R	R <sup>2</sup> Y	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
					C                      H                      N
22	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -		2,4-dimethyl- pentyl	Rf 0.69 (toluene, EtOAc, 1:1)
23	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -		3-phenpropyl	74.51      8.00      3.81 (74.79      8.05      3.47) (0.2 mole CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
24	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -		4-t-butyl- cyclohexyl	Rf 0.81 (diethylether, petrol: 1:1)
25	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -		2,4,6-tri- methylphenyl	76.93      7.84      3.49 (77.34)      7.59      3.60)
26	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	72.76      8.36      4.03 (73.89      8.37      4.01)

实施例号	R	R <sup>2</sup> Y	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	N
27	$C_6H_5(CH_2)_3-$	$(C_6H_5CH_2)_2NCH_2-$		$(CH_3)_3C-$	72.28 (72.37)	4.44 4.56
28	$CH_3CH_2-$	$(C_6H_5CH_2)_2NCH_2-$		$CH_3CH_2-$	72.83 (72.87)	4.54 4.36)
29	$(CH_3)_3C-$	$(C_6H_5CH_2)_2NCH_2-$		$CH_3CH_2-$	73.57 (73.55)	3.90 3.99)
30	$(CH_3)_3C-$	$(C_6H_5CH_2)_2NCH_2-$		cyclohexyl	74.03 (74.33)	3.94 3.96)
31	$(CH_3)_3C-$	$(C_6H_5CH_2)_2NCH_2-$		cycloheptyl		

实施例号	R	R <sup>2</sup> Y	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	N
32	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	64.58 (65.04)	4.70 4.74
33	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -			(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	72.03 (72.14)	3.76 3.51
34	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -			(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	66.00 (65.89)	5.30 5.12
35	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	74.02 (74.34)	4.08 3.85

实施例号	R	R <sup>2</sup> Y	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	N
36	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	 (R,S)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	RF 0.82 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH, AcOH; 90:10:1)	
37	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	 (R,S)	H	61.08    7.31    6.20 (60.99    7.12    6.74)	
38	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	 (R,S)	H	RF 0.50 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH, AcOH; 90:10:1)	



### 实施例39

1-(2-苄氧羰基戊基)-1-环戊基羰基-3-甲磺酰氨基  
-(R,S)-苯丙氨酸苄基酯

(a) 将1-(2-苄氧羰基戊基)-1-环戊烷基羰基-3-硝基  
-(R,S)-苯丙氨酸苄基酯(3g, 499mmole)、锌粉(7g, 107  
mmole),  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (7g, 131mmole)和甲醇(200ml)的混合物  
加热回流24小时, 减压除去溶剂, 用2N NaOH液将残余物的pH调至12,  
用乙酸乙酯提取(3×75ml), 合并提取液, 用盐水洗, 用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,  
蒸发溶剂, 得1-(2-苄氧羰基戊基)-1-环戊烷基羰基-3-氨  
基-(R,S)-苯丙氨酸苄基酯, 油状物(2.36g)。

(b) 将上述(a)中制得的胺(0.236g, 0.41mmole)溶于二氯  
甲烷(5ml)中, 然后将甲磺酰氯(0.56g, 0.49mmole)和吡啶  
(0.039g, 0.49mmole)加入, 于室温搅拌1小时, 用二氯甲烷(50ml)  
稀释反应液, 先后用柠檬酸液(1N, 3×5ml), 饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液  
(3×5ml)和水洗, 干燥, 减压蒸发, 得到的油用硅胶层析, 先用  
二氯甲烷, 后用二氯甲烷/甲醇(98:2)洗脱, 得标题化合物, 粘  
稠油(0.17g)。

### 实施例40

1-(2-叔丁氧羰基-3-二苄基氨基丙基)-1-环戊烷基羰基  
-3-甲磺酰氨基-(R,S)-苯丙氨酸乙酯, 用1-(2-叔丁氧  
羰基-3-二苄基氨基丙基)-1-环戊烷基羰基-3-硝基-(R,S)  
-苯丙氨酸乙酯(实施例5中制备)为起始原料, 按实施例39的方  
法制得标题化合物, 油状物(3.17g, 72%)。

### 实施例41

1-(2-羧基戊基)-1-环戊烷基羰基-3-甲磺酰氨基  
-(R,S)-苯丙氨酸

将1-(2-苄氧羰基戊基)-1-环戊烷基羰基-3-甲磺酰氨基  
 - (R, S)-苯丙氨酸苄酯(0.16g)溶于乙醇(5ml)和水(1ml)中,  
 用Pd/C(10%, 0.016mg)作催化剂, 在室温和30 p.s.i(2巴)压力  
 下氢化3小时, 滤除催化剂, 蒸发溶剂, 得一发泡物, 于乙醚中研磨,  
 然后真空干燥, 得标题化合物, 玻璃状物(0.45g)。

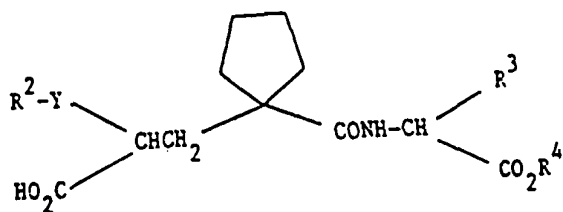
元素分析:  $C_{22}H_{32}N_2O_7 \cdot 0.5H_2O$


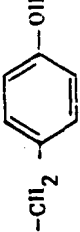
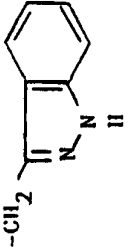
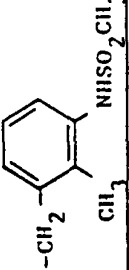
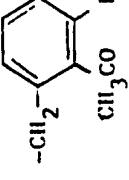
理论值: C, 55.33; H, 6.96; N, 5.87%

测定值: C, 55.37; H, 6.97; N, 5.69。

实施例42-47

按实施例41的方法, 催化氢化相应的苄基酯, 制备了下列化合物:



实施例号	R <sup>2</sup> Y	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	N
42	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		II	63.11 (63.06) (0.75 mole H <sub>2</sub> O)	1.91 3.36
43	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	65.58 (65.85)	2.92 3.36
44	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	 (R,S)	II	61.40 (60.96) (hydrate)	9.43 9.09
45	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	 (R,S)	II	53.88 (54.20) (1.5 mole H <sub>2</sub> O)	5.71 5.50
46	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	 (R,S)	II	55.60 (55.47) (0.5 mole H <sub>2</sub> O)	5.49 5.39

### 实施例47

N- [1- (2- 羧基- 4- 苯丁基)- 1- 环戊烷基羰基] - (S) - 酪氨酸

将N- [1- (2- 苄氧羰基- 4- 苯丁基)- 1- 环戊烷基羰基] - (S) - 酪氨酸甲酯 (0.8g, 1.47mmole) 溶于甲醇 (8ml), 用 10%Pd/C (100mg) 作催化剂, 在室温和25p.s.i (1.7巴) 氢气压力下氢化2小时, 用arbacel垫过滤, 将滤液蒸发至干, 将残留物再溶于NaOH水溶液 (0.5M, 10ml) 中, 室温下搅拌2小时, 用乙醚洗涤后, 用HCl液 (10%) 酸化至pH1, 再用乙醚提取 (x2), 合并有机相, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 蒸发, 得标题化合物, 发泡物 (0.27g, 40%)

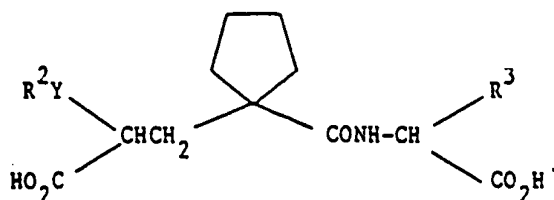
元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O

理论值: C, 67.54; H, 6.97; N, 3.03%

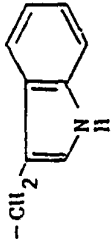
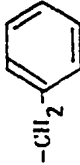
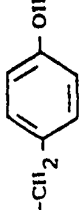
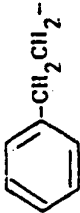
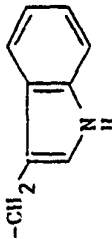
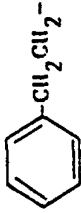
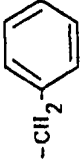
测定值: C, 67.24; H, 6.85; N, 3.26。

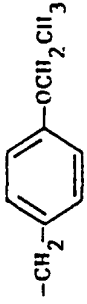
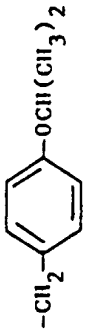
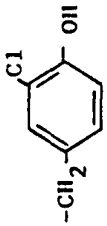
### 实施例48 - 55

按实施例47的方法, 先催化氢化, 然后水解所生成的单酯, 制备了下列化合物:



PLC 488

实施例号	R <sup>2</sup> Y-	R <sup>3</sup>	元素分析% (理论值)		
			C H N		
48	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		66.28 (66.64)	7.62 7.30	6.51 6.76
49	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		66.30 (66.38)	7.74 7.82	3.80 3.69
50	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		63.31 (64.43)	7.50 7.46	3.01 3.58
51			63.00 (63.16)	6.28 6.87	7.18 8.18
52			68.42 (68.47)	7.06 6.90	6.05 6.39

实施例号	$R^2 Y$	$R^3$	$R^4$	元素分析% (理论值)
				C      H      N
53	$CH_3CH_2CH_2^-$		II	65.62    8.06    3.03 (65.84    7.93    3.34)
54	$CH_3CH_2CH_2^-$		II	65.28    8.13    3.02 (65.14    8.20    3.16) (0.5 mole H <sub>2</sub> O)
55	$CH_3CH_2CH_2^-$		II	60.07    7.15    2.98 (59.66    7.18    3.02) (0.5 mole H <sub>2</sub> O)

(R,S)

实施例56

N- [1- (3- 氨基丙基- 2- (S)- 叔丁氧羰基)- 1- 环戊烷羰基]- 邻- 叔丁基- (S)- 酪氨酸叔丁酯

将N- [1- (2- 叔丁氧羰基- 3- 二苄基氨基丙基)- 1- 环戊烷羰基]- 邻- 叔丁基- (S)- 酪氨酸叔丁酯 (实施例1制备, 19g) 溶于乙醇/水混合物 (8:1, 300ml) 中, 用20%氢氧化钡/炭 (2g) 作催化剂, 在室温和60p.s.i. (4.1巴) 氢气压力下氢化, 24小时后, 用Solkaflor垫过滤, 将滤液蒸发, 得油物, 用己烷研磨, 冷却, 过滤, 得标题化合物, 纯的对映异构体固体 (6g, 42%), m.p. 122-127°C。

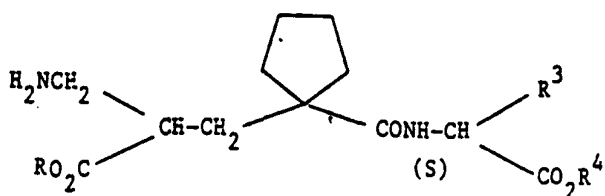
元素分析:  $C_{31}H_{50}N_2O_6$

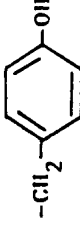
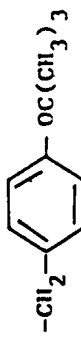

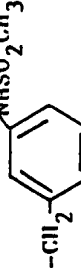
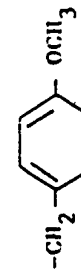
理论值: C, 68.09; H, 9.22; N, 5.12%

测定值: C, 67.90; H, 9.33; N, 5.08。

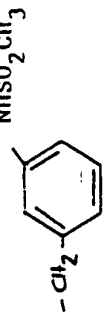
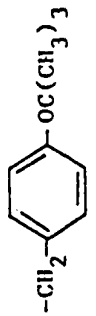
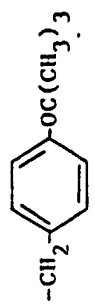
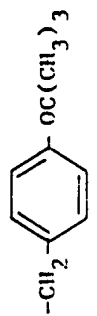
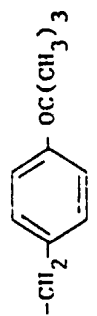
实施例57-78

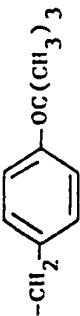

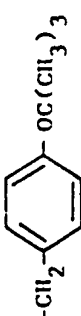
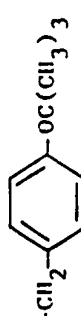
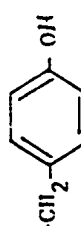
按实施例56的方法, 用相应的二苄基氨基丙基化合物作起始原料, 制备了下列化合物:


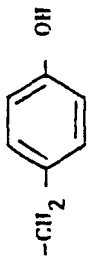
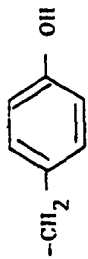

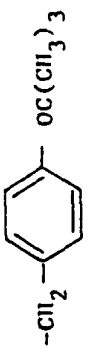



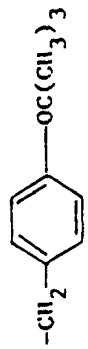
实施例号	R	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	N	
				C		
				H		
57	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	64.40 (66.09)	8.74 8.63	5.48 5.71
58	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	66.57 (66.37)	8.88 9.15	5.14 5.53
59	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	68.27 (68.32)	9.10 8.92	6.06 5.90
60	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	59.72 (59.84)	7.32 7.17	8.13 8.31
61	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	65.78 (65.52)	8.53 8.46	5.58 5.88



实施例号	R	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
				C                      H                      N
62	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	 -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	56.62      7.62      7.73 (56.91      7.71      7.65) (0.5 mole H <sub>2</sub> O)
63	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	 -CH <sub>2</sub> -	3-pentyl	67.69      9.33      4.89 (67.72      9.21      4.92) (0.1 mole CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
64	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	 -CH <sub>2</sub> -	cyclohexyl	RF 0.33 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH, NH <sub>4</sub> OH; 90:10:1)
65	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	 -CH <sub>2</sub> -	2,4-dimethyl-1-pentyl	RF 0.58 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH, NH <sub>4</sub> OH; 90:10:1)
66	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	 -CH <sub>2</sub> -	3-phenpropyl	68.12      8.26      4.45 (68.13      8.44      4.30) (0.3 mole CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

实施例号	R	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
				C H N
67	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-		4-t-butyl- cyclohexyl	69.81    9.45    4.29 (70.66    9.62    4.45)
68	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-		2,4,6-tri- methylphenyl	68.63    8.89    5.17 (68.50    7.92    4.97) (0.125 mole CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
69	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	67.46    8.84    5.35 (67.15    8.94    5.40)
70	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(gum)
71	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	RF 0.71 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH, AcOH; 90:10:1)

实施例号	R	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
				C H N
72	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	65.15 (64.91)    8.29 8.28    6.22. 6.06)
73	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-		cyclohexyl	66.74    8.64    5.33 (66.74    8.61    5.36) (0.29 mole H <sub>2</sub> O)
74	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-		cycloheptyl	66.86    8.53    4.98 (66.75    8.40    5.19)
75	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	64.58    9.21    4.70 (65.04    9.21    4.74)
76	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - (S-isomer)		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	65.02    9.28    4.78 (65.04    9.21    4.74)

实施例号	R	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)		
				C	H	N
77	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>-</sup> (S-1 isomer)		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	56.76 (56.92)	8.09 8.07	7.11 6.89
78	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C- (S-1 isomer)		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	66.19 (66.29)	8.69 8.83	5.22 5.31

## 实施例79

N-[1-(2-(S)-叔丁氧羰基-3-N-甲氨基)-1-环戊烷基羰基]-邻-叔丁基-(S)-酪氨酸叔丁酯

a) 将N-[1-(3-氨基-2-(S)-叔丁氧羰基)-1-环戊烷基羰基]-邻-叔丁基-(S)-酪氨酸叔丁酯(2.0g, 1equiv)和N-甲基吗啉(0.55g, 1.5equiv)溶于无水二氯甲烷(17ml)中, 在冰冷却和搅拌下, 将三氟乙酸酐(1.0g, 1.3equiv)的二氯甲烷(3ml)溶液滴入, 20分钟滴完。搅拌30分钟后, 再加入三氟乙酸酐(0.5g), 再搅拌30分钟。用乙醚(10ml)稀释反应液, 并用水(2×10ml)、稀盐酸(2×10ml)洗涤, MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 蒸去溶剂, 得N-

[1-(2-(S)-叔丁氧羰基-3-三氟乙酰氨基)-1-环戊烷基羰基]-邻-叔丁基-(S)-酪氨酸叔丁酯, 黄色胶状(2.2g, 94%)。

b) 将上述的产物(2.2g, 1.0equiv)和碘甲烷(2.0g; 0.9ml, 4.0equiv)溶于无水二甲基甲酰胺(10ml)中, 在冷却和搅拌下, 将无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1g, 2.0equiv)加入, 将该混合物升温至室温; 搅拌过夜, 用乙酸乙酯(20ml)稀释, 分别用水(10ml)和稀盐酸(5×5ml)洗涤, MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 蒸发溶剂, 得3-N-甲基三氟乙酰胺衍生物, 黄色胶状(1.95g, 87%)。

c) 将上述的三氟乙酰胺(1.94g, 1.0equiv)溶于乙醇(10ml)中, 于冰冷却和搅拌下将NaOH(0.14g, 1.2equiv)加入, 升温至室温反应1小时, 减压浓缩, 用乙酸乙酯(20ml)和水(5ml)的混合物稀释, 分出有机层, 再用乙酸乙酯(10ml)提取水层, 合并有机提取液, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 蒸去溶剂, 得油状物, 静置结晶。将其于己烷中重结晶, 得标题化合物(1.24g, 75%), m.p. 105-109°C。

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

理论值: C, 68.54; H, 9.35; N, 4.99%

测定值: C, 68.85; H, 9.41; N, 4.90。

### 实施例80

N- { 1- [ 3- 羧基- 2 (R, S)- 叔丁氧羰基丙基 ]- 1- 环戊烷基羧基 } - 邻- 叔丁基- (S)- 酪氨酸乙酯

a) 将 1- [ 3- 苄氧羰基- 2- 叔丁氧羰基丙基 ]- 1- 环戊烷基羧酸 (2.55g, 6.53mmole) 的二氯甲烷 (40ml) 溶液冷却至 0°C, 加入 1- 羟基苯并三唑 (0.97g, 7.18mmole)、N- 甲基吗啉 (0.86g, 8.32mmole) 和 1- 乙基- 3- (二甲基氨基丙基)- 碳化二亚胺 (1.63g, 8.32mmole), 于 0°C 搅拌 10 分钟, 加入 邻- 叔丁基酪氨酸乙酯 (1.73g, 6.53mmole), 将温度升至室温, 搅拌过夜。减压除去溶剂, 得到的胶状物于室温静置 48 小时, 用乙酸乙酯 (100ml) 和水 (50ml) 提取, 分出有机层, 用水 (2×30ml)、饱和盐水 (30ml) 洗, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 蒸除溶剂, 得油状粗产物, 用硅胶层析, 用己烷和乙醚的混合物洗脱, 得 N- { 1- [ 3- 苄氧羰基- 2- (R, S)- 叔丁氧羰基丙基 ]- 1- 环戊烷基 } 羧基- 邻- 叔丁基- (S)- 酪氨酸乙酯, 黄色油状物 (2.56g, 60%)。

元素分析: C<sub>37</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>8</sub>

理论值: C, 69.67; H, 8.06; N, 2.20%

测定值: C, 69.31; H, 8.49; N, 2.49

b) 将上述产物 (2.48g, 3.89mmole) 溶于乙醇/水混合物 (9:1, 66ml) 中, 用 10% Pd/C (250mg) 作催化剂, 在室温和 60 p.s.i. (4.1 巴) 氢气压力下氢化 5 小时, 用 Solkaflor 垫过滤, 将滤液蒸发至干, 将残余物与二氯甲烷 (3X) 共沸蒸馏, 得粗产物, 白色发泡物, 用硅胶层析, 己烷和乙酸乙酯混合物洗脱, 得标题化合物, 白色发泡物 (1.83g, 86%)。

元素分析: C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>7</sub>

理论值：C, 65.79; H, 8.28; N, 2.56%

测定值：C, 65.48; H, 8.33; N, 1.92.

#### 实施例81

N-[1-[3-(N<sup>2</sup>, N<sup>6</sup>-二苄氧羰基-(S)-赖氨酰氨基)-2(S)-叔丁氧羰丙基]-1-环戊烷基羰基]-邻-叔丁基-(S)-酪氨酸叔丁酯。

将N-[1-(3-氨基-2(S)-叔丁氧羰基)-1-环戊烷基]-邻-叔丁基(S)-酪氨酸叔丁酯(实施例56中制备, 0.4g, 0.73mmole)的无水二氯甲烷(10ml)溶液冷却至0℃, 加入1-羟基苯并三唑(0.43g, 0.88mmole)和1-乙基-3-(二甲氨基丙基)-碳化二亚胺(0.21g, 0.88mmole), 于0℃搅拌30分钟, 加入N<sup>2</sup>, N<sup>6</sup>-二苄氧羰基-(S)-赖氨酸(0.33g, 0.80mmole), 将反应物温度升至室温, 搅拌过夜, 用二氯甲烷(5ml)稀释, 分别用水(2×10ml), 稀HCl(1M, 2×10ml), NaHCO<sub>3</sub>液(10ml)和盐水(10ml)洗涤, MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 蒸去溶剂, 得油状粗产物。用硅胶层析, 己烷和乙酸乙酯混合物洗脱, 得标题化合物, 发泡物(0.55g, 85%)。

元素分析：C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

理论值：C, 67.49; H, 7.91; N, 5.94%

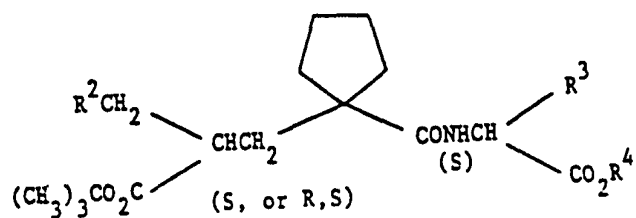
测定值：C, 67.47; H, 7.99; N, 5.74.

#### 实施例82-144





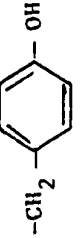

按实施例81的方法, 用实施例56-79中制备的适宜的胺与适宜的氨基酸缩合, 制备了下述化合物。Z表示苄氧羰基N-保护基, BOC表示叔丁氧羰基。除非另有说明, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>是由具有S立体化学构型的天然氨基酸衍生的。

实施例85-91, 107, 108, 118-141和143是由实施例76-78中具有S立体化学构型的式(VI)的胺衍生的。

制备的化合物通式为：

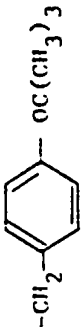
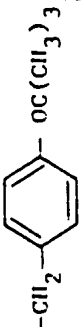
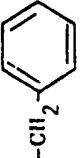




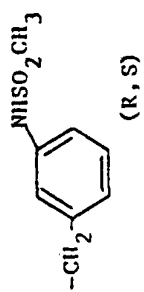
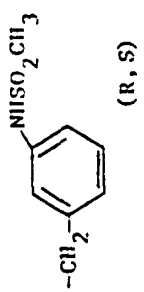
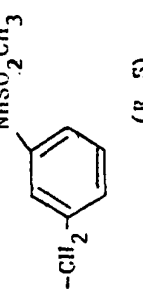
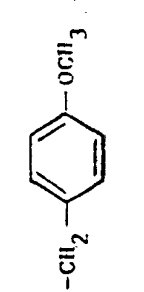


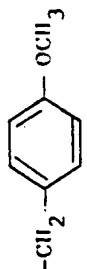

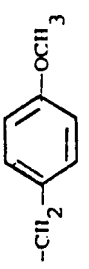

实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	
				C	N
82	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CH-CO-NH-} \end{array}$		$(\text{CH}_2)_3\text{C-}$	64.07 (64.96)	6.76 7.04
83	$\begin{array}{c} \text{NHCO-} \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CICONH-} \end{array}$ 		$(\text{CH}_2)_3\text{C-}$	65.53 (66.16)	6.4 6.71
84	$\begin{array}{c} \text{NHCO-} \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CICONH-} \end{array}$ 		$(\text{CH}_2)_3\text{C-}$	64.10 (65.22)	6.39 6.61
85	$\begin{array}{c} \text{NHCO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CICONH-} \end{array}$		$(\text{CH}_2)_3\text{C-}$	62.06 (62.27)	6.36 6.31


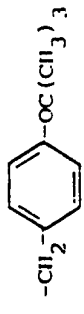
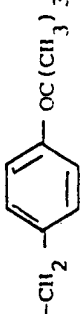
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
				C                  H                  N
86	<p>OH   ZNII(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C(OH)CONII-</p>	<p>-CH<sub>2</sub>--OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></p>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	Rf. 0.66 (silica, ethyl acetate)  66.60    7.77    7.57 (67.00    7.83    7.66)
87	<p>NiCO-   ZNII(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C(OH)CONII-</p>	<p>-CH<sub>2</sub>--OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></p>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	66.99    8.11    5.83 (68.24    8.27    5.31)
88	<p>NIIZ   CONII-</p>	<p>-CH<sub>2</sub>--OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></p>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	Rf. 0.9 (silica, ethyl acetate)
89	<p>NIIZ   CONII-</p>	<p>-CH<sub>2</sub>--OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></p>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	

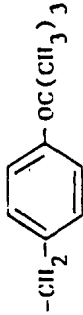
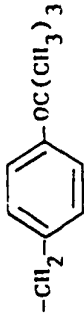
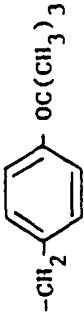
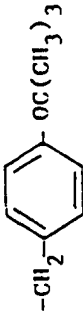
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
				C H N
90			(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	8.38 5.11 65.85 (66.38 5.28)
91			(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	8.09 6.26 62.39 (62.27 6.31)
92			C	8.08 6.58 64.71 (64.31 7.46)
93			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	8.05 6.27 67.74 (68.00 6.61)

实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
				C      H      N
94	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	Rf 0.28 and 0.38 (silica, ethylacetate toluene, 1:1)
95	$\begin{array}{c} \text{NH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	Rf 0.20 and 0.13 (silica, ethylacetate toluene, 1:1)
96	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sup>-</sup>	66.03      8.17      6.97 (66.29      8.02      7.19)
97	$\begin{array}{c} \text{NHCO} \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$ 		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sup>-</sup>	67.45      8.08      6.78 (67.45      8.12      6.84)

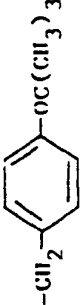
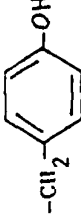
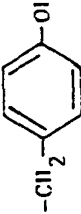
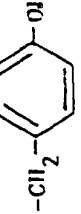
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)		
				C	H	N
98	$\begin{array}{c} \text{NHZ} \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CONH})- \end{array}$	 <p>(R, S)</p>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	59.46 (59.44)	6.57 6.58	7.63 7.00
99	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CONH})- \end{array}$	 <p>(R, S)</p>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	59.22 (59.84)	7.32 7.17	8.13 8.31
100	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CONH})- \end{array}$	 <p>(R, S)</p>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	54.64 (54.83)	6.89 7.07	7.81 7.80
101	$\begin{array}{c} \text{NHZ} \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CONH})- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	hydrate 66.07 (66.04)	7.44 7.39	6.43 6.42

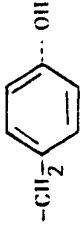
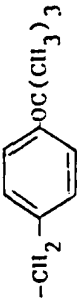
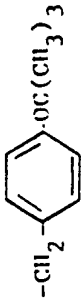
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	N
102	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	63.86 (64.60)	7.79 7.74 7.16 7.17
103	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	59.61 (59.61)	7.38 7.36 6.83 6.78
104	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	64.91 (63.23)	7.46 7.22 5.78 6.15
105	$\begin{array}{c} \text{NHCO}-\text{C}_5\text{H}_4\text{O} \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	63.95 (64.10) 0.5 mole H <sub>2</sub> O	7.27 7.30 6.63 6.65

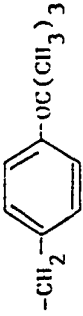

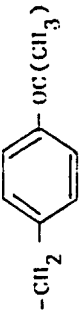
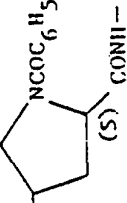
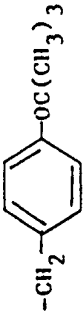
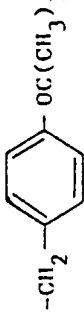
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	N
106	$\begin{array}{c} \text{NiCO} \cdot \text{C}_4\text{H}_6 \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{ClCONH}- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	65.11 (65.19) 0.5 mole H <sub>2</sub> O	7.92 7.78 7.03 6.76 (1)
107	$\begin{array}{c} \text{NiCO}_2(\text{C}_6\text{H}_5)_1 \\   \\ \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{ClCONH}- \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	62.50 (63.29)	8.73 8.68 5.14 5.40
108	$\begin{array}{c} \text{NiSO}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{ClCONH}- \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	63.99 (64.53)	7.77 7.65 5.67 5.90

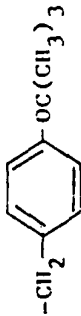
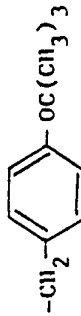
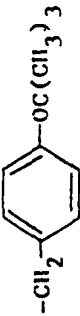
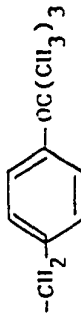
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
				C H N
109	$\begin{array}{c} \text{NiSO}_4 \cdot 2\text{CH}_3 \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		3-pentyl	62.15 (62.64)    8.37 8.05    6.01 6.22)
110	$\begin{array}{c} \text{NiSO}_4 \cdot 2\text{CH}_3 \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		cyclohexyl	62.91 (63.13)    8.04 7.95    5.80 6.13)
111	$\begin{array}{c} \text{NiSO}_4 \cdot 2\text{CH}_3 \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		2,4-dimethyl- pentyl	63.16 (63.21)    8.32 8.27    5.97 5.90) (0.125 mole CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
112	$\begin{array}{c} \text{NiSO}_4 \cdot 2\text{CH}_3 \\   \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		3-phenpropyl	63.27 (63.21)    7.72 7.51    5.57 5.74) (0.3 mole CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

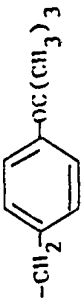
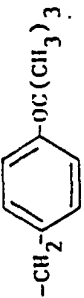
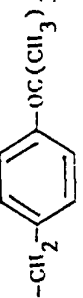
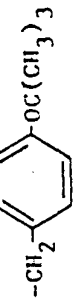


实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
				C H N
113	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		4-t-butyl- cyclohexyl	64.29 (64.43)    8.37 8.32    5.62 5.78)
114	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		2,4,6-tri- methylphenyl	61.75 (61.52)    7.20 7.07    5.96 6.06)
115	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{ROCN}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	57.34 (57.79)    7.89 7.86    6.98 7.29)
116	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{BOCN}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		cyclohexyl	59.45 (59.83)    8.11 8.08    6.54 6.81)

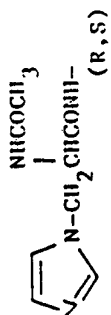
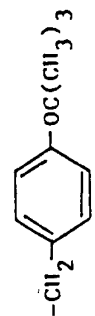
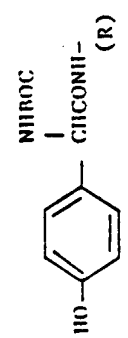
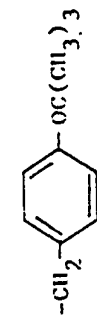
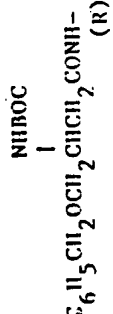
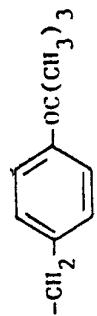
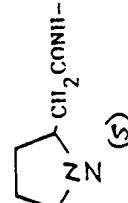
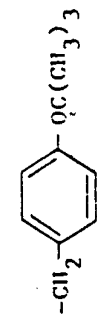
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
				C H N
117	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		cyclo- heptyl	62.32 (62.12)    7.65 7.53    6.29 6.44
118	$\begin{array}{c} \text{NHZ} \\   \\ \text{BOCNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	65.32 (66.05)    8.45 8.42    5.87 6.16
119	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	64.44 (64.84)    7.81 7.74    5.74 5.82

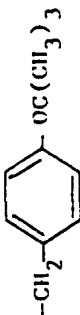
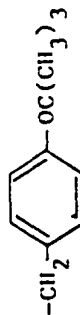
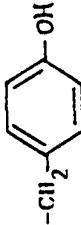
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)		
				C H N		
120	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	60.51 (60.82)	7.83 7.89	5.87 5.85
121	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{-} \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$ 		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	61.74 (62.27)	7.37 7.71	5.33 5.70
122	$\begin{array}{c} \text{ROCNH-} \\   \\ \text{NCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{(S)CONH-} \end{array}$ 		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	66.89 (66.80)	8.36 8.17	6.64 6.49
123	$\begin{array}{c} \text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	RF 0.82 (Ethyl acetate)		

实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
124	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{BOCNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ (\text{S}) \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	Gum, Rf 0.36 (ethyl acetate, toluene; 1:1)
125	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{BOCNZ}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ (\text{R}) \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	Gum, Rf 0.62 (ethyl acetate, toluene; 1:1)
126	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{BOCNZ}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ (\text{R}) \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	Gum, Rf 0.7 (ethyl acetate, toluene; 1:1)
127	$\text{ZNH}(\text{CH}_2)_5\text{CONH}- \\ (\text{R, S})$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	Gum, Rf 0.9 (ethyl acetate)

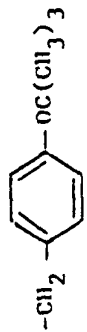
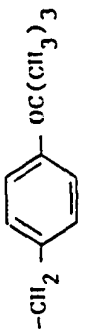
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析 % (理论值)	N
128	$\begin{array}{c} \text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CHCONH}- \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	Gum, Rf 0.61 (ethyl acetate, toluene; 1:1)	
129	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{BOCNI}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	Gum Rf 0.71 (ethyl acetate, toluene; 1:1)	
130	$\begin{array}{c} \text{NHBOC} \\   \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHCONH}- \\ (\text{S}) \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	66.47    9.33    5.23 (66.37    9.15    5.53)	
131	$\begin{array}{c} \text{NHBOC} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \text{CH}_2\text{CHCONH}- \\ (\text{S}) \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	66.85    8.56    5.06 (66.50    8.36    5.05) 0.1 mole CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	

实例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
				C      H      N
132	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \text{ NHBOC} \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \text{ CH-CHCONH-} \\  \text{(R)} \text{ (S)}  \end{array}  $		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	67.27    8.66    5.01 (67.35    8.54    5.01)
133	$  \begin{array}{c}  \text{ROC} \\    \\  \text{N} \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \text{ CH-CHCONH-} \\  \text{(S)}  \end{array}  $		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	63.27    8.34    7.87 (63.07    8.36    7.87) (0.6 mole H <sub>2</sub> O)
134	$  \begin{array}{c}  \text{NHBOC} \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \text{ CH}_2\text{CHCONH-} \\  \text{(R)}  \end{array}  $		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	61.81    7.58    4.45 (62.10    7.87    4.62) (1 mole CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
135	$  \begin{array}{c}  \text{NHCOCCH}_3 \\    \\  \text{N} \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \text{ CH-CHCONH-} \\  \text{(S)}  \end{array}  $		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	RF 0.52 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH, AcOH, 80:20:1)

实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析 % (理论值)	N
136			(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	62.60 (62.66 (1.3 mole H <sub>2</sub> O)	8.07 8.28 9.37
137			(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	65.08 (64.92 (hydrate)	8.33 8.30 5.16
138			(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	67.04 (67.36	8.64 8.54 5.09 5.01
139			(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	67.61 (67.47 (heml-hydrate)	8.30 8.30 5.49 5.25

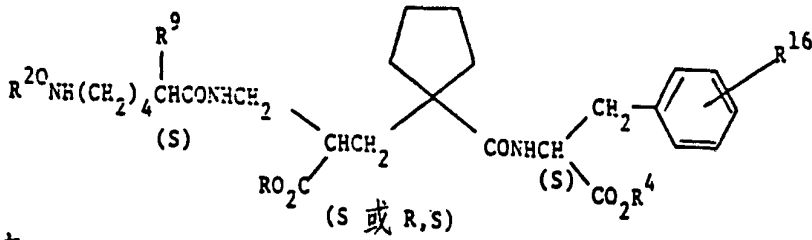
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析 <sup>40</sup> (理论值)
				C                      H                      N
140	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{ROC(CH}_2\text{)}_2\text{C(CHONH)-} \\ (S) \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	64.44                      8.19                      6.43 (64.43                      8.17                      6.40) (heml-hydrate)
141	$\begin{array}{c} \text{NHCO}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{ROC(CH}_2\text{)}_2\text{C(CHONH)-} \\ (S) \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	65.67                      7.98                      6.39 (66.00                      8.19                      6.69)
142	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ (\text{CH}_3)_2\text{C(CH}_2\text{)}_2\text{C(CHONH)-} \\ (S) \end{array}$		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	66.96                      8.60                      5.38 (68.07                      8.51                      5.29)



实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析 % (理论值)	N
143	$\begin{array}{c} \text{NiSO}_2\text{CII}_3 \\   \\ \text{BOCNI}(\text{CH}_2)_4\text{CII CONII-} \\ (\text{S}) \quad (\text{S}) \end{array}$		$\text{CII}_3\text{CII}_2^-$	58.76    8.16 (58.76    8.35)	6.04 6.69
144	$\begin{array}{c} \text{NiSO}_2\text{CII}_3 \\   \\ \text{BOCNI}(\text{CH}_2)_4\text{CII CONII-} \\ (\text{S}) \quad (\text{R,S}) \end{array}$		$\text{CII}_3\text{CII}_2^-$	59.31    8.20 (59.69    8.31)	7.00 6.79

实施例145-150

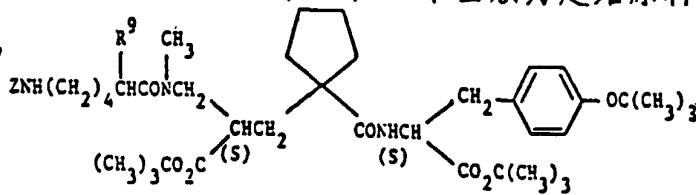
按实施例81的方法，用适宜的胺制备了下列化合物。



见下页表

实施例151-152

按实施例81的方法，以实施例79的N-甲基胺为起始原料制备了下述化合物。



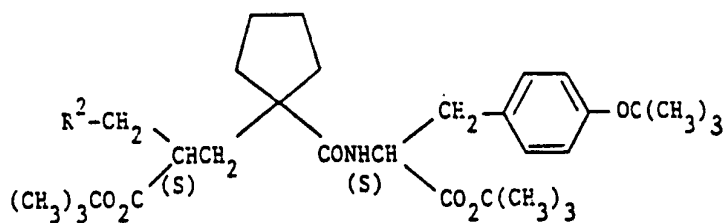
Example No	R <sup>9</sup>	Analysis Z		
		(Theoretical in brackets)		
		C	H	N
151	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			
			Rf 0.86	
			(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> OH, NH <sub>4</sub> OH;	
			90:10:1)	
152	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	67.23	6.20	5.54
		(67.75	8.00	5.85)

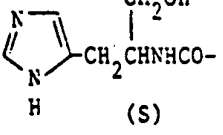
PLC 488

实施例号	R	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
						C H N
145	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Z	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	60.30 7.67 6.69 (60.32 7.71 6.39) (hydrate)
146	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Z	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Rf 0.27 (toluene, ethyl acetate 1:1)
147	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Z	-NHROC	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	63.02 7.68 6.80 (63.30 7.59 7.03)
148	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - (S, RS, S)	BOC	-NHZ	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	64.33 8.48 5.71 (64.26 8.46 5.88)
149	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - (S, S, S)	BOC	-NHZ	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	64.30 8.72 5.99 (64.26 8.46 5.88)
150	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	BOC	-NHZ	-NHISO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	gum

实施例153-156

按实施例81的方法，用实施例80的酸与适宜的胺缩合，制备了下述化合物。



Example No	R <sup>2</sup>	Analysis %		
		(Theoretical in brackets)		
		C	H	N
153	ZNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCO-	66.55 (67.08)	8.03 8.18	5.60 5.59
154	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{NCO}- \end{array}$	69.76 (69.89)	8.14 8.02	4.59 4.99
155	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHNHCO}- \\ \text{(S)} \end{array}$	Rf 0.48 (ethyl acetate)		
156	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{CHNHCO}- \\   \\ \text{H} \end{array}$ 	62.86 (62.77)	8.09 8.19	7.87 8.13
	(S)	(hydrate)		

PLC 488

### 实施例157

$N\{1-[3-(N^2\text{-甲磺酰基}-N^6\text{-叔丁氧羰基}-(S)\text{-赖氨酰氨基})$   
 $2(R,S)\text{-三甲基甲硅烷基乙氧羰丙基}]-1\text{-环戊烷羰基}]-\text{邻-叔丁基}$   
 $(S)\text{-酪氨酸叔丁酯}$ 。

在冰浴冷却下，将吡啶 (1.25g, 15.8mmole) 和甲磺酰氯 (860mg, 7.5mmole) 加入  $N\{1-[3-(N^6\text{-叔丁氧羰基}-(S)\text{-赖氨酰氨基}-2(R,S)\text{-三甲基甲硅烷基乙氧羰丙基}]-1\text{-环戊烷羰基}]-\text{邻-叔丁基}-(S)\text{-酪氨酸叔丁酯}$  (2.5g, 3.1mmole) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中，室温下搅拌过夜，减压除去溶剂，用乙酸乙酯和稀柠檬酸液提取残留物，合并提取液，用稀  $\text{NaHCO}_3$  液和盐水洗涤，干燥，蒸发，得黄色发泡物，用硅胶层析、己烷/乙酸乙酯/甲醇 (80:20:5) 混合物洗脱，得标题化合物，无色发泡物 (1.92g, 69%)。元素分析： $\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{SSi}$   
理论值：C, 58.89; H, 8.54; N, 6.24%  
测定值：C, 58.64; H, 8.50; N, 6.01。

### 实施例158

按类似于上述实施例的方法制备了完全拆分的化合物，用  $S,S$  异构体为起始原料，制得了  $N\{1-[3-(N^2\text{-甲磺酰基}-N^6\text{-叔丁氧羰基}-(S)\text{-赖氨酰氨基})-2(S)\text{-三甲基甲硅烷基乙氧羰丙基}]-1\text{-环戊烷羰基}]-\text{邻-叔丁基}-(S)\text{-酪氨酸叔丁酯}$ 。元素分析：理论值同上，测定值为：C, 59.20; H, 8.60; N, 6.23%。实施例159

$N\{1-[3-(N^6\text{-苄氧羰基}-N^2\text{-甲磺酰基}-(S)\text{-赖氨酰氨基})-2(R,S)\text{-乙氧羰丙基}]-1\text{-环戊烷羰基}]-\text{(S)-酪氨酸叔丁酯}$ 。

氨酸乙酯。

按上述方法，用相应的 $N^6$ -苄氧羰基衍生物为起始原料，制得了标题化合物。

元素分析： $C_{28}H_{54}N_4O_{11}S$  ( $0.75CH_2Cl_2$ )

理论值：C, 55.50； H, 6.67； N, 6.88%

测定值：C, 56.61； H, 6.80； N, 6.67。

实施例160

$N$ -{1-[3-( $N^6$ -叔丁氧羰基- $N^2$ 乙酰基-( $S$ )-赖氨酰氨基)-2( $S$ )-三甲基甲硅烷基乙氧羰丙基]-1-环戊烷羰基}-3-甲磺氨基-( $S$ )-苯丙氨酸叔丁酯。

按实施例157的方法，用适宜的二酯与乙酰氯（代替甲磺酰氯）反应制得 $N^2$ -乙酰基衍生物，即标题化合物，无色发泡物。

实施例161

$N$ -{1-[3-( $N^2$ -甲磺酰基- $N^6$ -叔丁氧羰基-( $S$ )-赖氨酰氨基)-2( $R,S$ )-羧丙基]-1-环戊烷羰基}-邻-叔丁基-( $S$ )-酪氨酸叔丁酯。

将氟化四丁基铵的四氢呋喃溶液(1M, 3ml, 3.0mmole)加入 $N$ -{1-[3-( $N^2$ -甲磺酰基- $N^6$ -叔丁氧羰基-( $S$ )-赖氨酰氨基)-2( $R,S$ )-三甲基甲硅烷基乙氧羰丙基]-1-环戊烷羰基}-邻-叔丁基-( $S$ )-酪氨酸叔丁酯(1.80g, 2.0mmole)的四氢呋喃(20ml)溶液中，于氮气环境中加热至60℃，减压除去溶剂，用乙酸乙酯和稀柠檬酸液提取残余物，合并提取液，用盐水洗，干燥，蒸发，得发泡物，用硅胶层析，用乙酸乙酯/甲醇/己烷(4:1:5)洗脱，得纯的标题化合物，发泡物(1.17g, 74%)。

元素分析： $C_{29}H_{64}N_4O_{11}S \cdot H_2O$

理论值：C, 57.46; H, 8.16; N, 6.87%

测定值：C, 57.49; H, 7.89; N, 6.93。

#### 实施例162

用类似于上述的方法，用实施例158制备的S, S, S异构体，制得了完全拆分的化合物，即N- { 1- [ 3- (N<sup>2</sup>-甲磺酰基-N<sup>6</sup>-叔丁氧羰基-(S)-赖氨酰氨基-2(S)-羧丙基]-1-环戊烷羰基} -邻-叔丁基-(S)-酪氨酸叔丁酯。

元素分析：C<sub>37</sub>H<sub>67</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>S

理论值：C, 58.77; H, 8.09; N, 7.03%

测定值：C, 59.01; H, 8.21; N, 6.87。

#### 实施例163

N- { 1- [ 3- (N<sup>2</sup>-甲磺酰基-N<sup>6</sup>-叔丁氧羰基-(S)-赖氨酰氨基-2(R,S)-叔丁氧羰基丙基]-1-环戊烷羰基} -邻-叔丁基-(S)-酪氨酸。

将N- { 1- [ 3- (N<sup>2</sup>-甲磺酰基-N<sup>6</sup>-叔丁氧羰基-(S)-赖氨酰氨基)-2(R,S)-叔丁氧羰基丙基]-1-环戊烷羰基} -邻-叔丁基-(S)-酪氨酸乙酯(2.21g, 2.68mmole)溶于丙酮(5.5ml)中将1N NaOH水溶液(5.36ml, 5.38mmol)加入，于室温搅拌10分钟，用柠檬酸水溶液(10%)酸化至PH4，用旋转蒸发蒸去丙酮，用乙酸乙酯(50ml)提取残余物，分出有机层，用饱和盐水洗，MgSO<sub>4</sub>干燥，减压除去溶剂，得标题化合物，白色发泡物(1.89g, 88%)。

元素分析：C<sub>37</sub>H<sub>64</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>S

计算值：C, 58.77; H, 8.09; N, 7.03%

测定值：C, 58.49; H, 8.01; N, 6.64。

### 实施例164

$N\cdot\{1\cdot[3\cdot(N^2\cdot\text{甲磺酰基}\cdot N^6\cdot\text{叔丁氧羰基}\cdot(S)\cdot\text{赖氨酸氨基}\cdot 2(S)\cdot\text{叔丁氧羰基丙基}] \cdot 1\cdot\text{环戊烷羰基}\} \cdot \text{邻}\cdot\text{叔丁基}\cdot(S)\cdot\text{酪氨酸}$

按实施例163的方法，用拆分过的实施例143的起始原料制备了标题化合物。

元素分析： $C_{37}H_{64}N_4O_{11}S(0.66H_2O)$

计算值：C, 57.89; H, 8.14; N, 6.93%

测定值：C, 58.17; H, 8.09; N, 6.42。

### 实施例165

$N\cdot\{1\cdot[3\cdot(N^6\cdot\text{苄氧羰基}\cdot N^2\cdot\text{甲磺酰基}\cdot(S)\cdot\text{赖氨酸氨基}) \cdot 2(S)\cdot\text{羧基丙基}] \cdot 1\cdot\text{环戊烷羰基}\} \cdot \text{邻}\cdot\text{苄基}$

$(S)\cdot\text{酪氨酸苄酯}$

a) 将NaOH水溶液(1N, 9.2ml, 1eq)加入1-(3-双(S)- $\alpha$ -甲基苄基)氨基-2(S)-叔丁氧羰基丙基)-环戊烷羧酸(4.5g, 1eq)的稀乙醇(水:乙醇=1:9, 80ml)溶液中, 在20%氢氧化钡(0.5g)存在下, 于室温和60p.s.i(4.1巴)压力下氢化过夜, 再加入0.5g催化剂, 继续氢化5小时, 直至TLC检查表明反应完全为止, 滤除催化剂, 将滤液减压蒸发, 残留物与二氯甲烷共沸蒸馏2次, 将得到的胺产物溶于二氯甲烷, 直接用于下一步反应。

b) 在冰浴冷却下将1-羟基苯并三唑(1.49g)和1-乙基-3-(二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺(4.46g)加入 $N^2$ -三氯乙氧羰基- $N^6$ -苄氧羰基-(S)-赖氨酸(4.17g)的无水二氯甲烷(20ml)溶液中, 于0°C搅拌10分钟, 然后将方法(a)中制备的1-(2-(S)-叔丁氧羰基-3-氨基)-环戊烷羧酸钠的二氯甲烷(10ml)溶液加入, 升温至室温, 搅拌过夜, 蒸发至干, 用乙



酸乙酯 (20 ml) 和水 (20 ml) 提取残余物, 分出有机层, 依次用水 (2×10 ml), 1N HCl 液 (2×10 ml), NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 蒸发, 得油状粗产物, 用硅胶 (160 g) 层析, 用己烷和乙酸乙酯混合物洗脱, 合并含产物馏分, 浓缩, 与甲苯共沸蒸馏, 得纯产物, 发泡物 (4.28 g, 66%)。

c) 按 (b) 中描述的方法, 制备该物质的活泼酯 (4.63 g) 的二氯甲烷 (20 ml) 溶液, 并于 0℃ 将邻-苄基-(S)-酪氨酸苄酯赖氨酸盐 (3.48 g) 和 N-甲基吗啉 (1.33 g) 的二氯甲烷 (20 ml) 溶液加入, 升温至室温, 搅拌过夜, 蒸发至干, 将残留物溶于乙酸乙酯中, 依次用水 (2×10 ml), 1N HCl 液 (2×10 ml), NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 蒸发, 得油状粗产物 (8.02 g), 用硅胶 (130 g) 层析, 用己烷和乙酸乙酯混合物洗脱, 合并含产物馏分, 蒸发, 得纯的缩合产物, 发泡物 (4.32 g, 68%)。

d) 将 (c) 中制得的产物溶于乙酸 (25 ml) 中, 冷却, 将活化的锌粉 (4 g) 一次加入, 升温至室温, 搅拌 90 分钟, 滤除固体残余物并用水洗, 合并滤液和洗液, 减压蒸发, 将残余物与甲苯共沸蒸馏 (×3), 然后溶于乙酸乙酯中, 用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗, 干燥有机层, 过滤蒸发, 得胶状胺产物。

e) 将 (d) 制得的胺 (3.38 g) 和 N-甲基吗啉 (0.48 g) 溶于无水二氯甲烷 (20 ml) 中, 冷却至 0℃, 将甲磺酰氯 (0.49 g) 加入, 升温至室温, 搅拌过夜, 用二氯甲烷 (20 ml) 稀释反应液, 依次用水 (2×10 ml), 0.1M HCl 液 (10 ml) 和盐水洗, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 蒸发, 得磺酰胺粗产物, 发泡物 (4 g), 用硅胶 (65 g) 层析, 用<sup>乙</sup>己烷和乙酸乙酯混合物洗脱, 得 N<sup>2</sup>-甲磺酰基化合物, 发泡物 (2.9 g, 79%)。

f) 将 (e) 中制备的产物 (2.87g) 和苯甲醚 (0.4g) 溶于无水二氯甲烷 (15ml) 中, 冷却至 0°C, 将三氟乙酸 (15ml) 滴入, 反应 1 小时后, 减压蒸干, 将残留物溶于乙酸乙酯 (30ml) 中, 分别用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2×10ml), 0.1M HCl 液和盐水洗, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 蒸发, 得油状粗产物 (3.5g), 用硅胶 (60g) 层析, 用己烷和乙酸乙酯混合物及 1% 乙酸洗脱, 得标题化合物, 发泡物 (2.6g, 97%)。用碳酸铯的含水乙醇液将部分产物转变成铯盐。

元素分析: C<sub>42</sub>H<sub>57</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>SCs

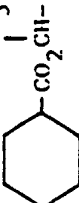
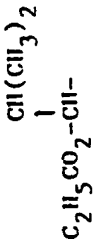
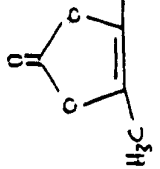
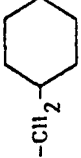

计算值: C, 55.92; H, 5.57; N, 5.43%

测定值: C, 54.81; H, 5.70; N, 5.21%

实施例 166

N-[1-[1-(N<sup>6</sup>-苄氧羰基-N<sup>2</sup>-甲磺酰基-(S)-赖氨酰氨基)-2-(S)-特戊酰氧基甲氧羰基丙基]-1-环戊烷羰基]-邻-苯甲基-(S)-酪氨酸苄酯

将实施例 165 中制备的铯盐 (0.55g) 溶于无水二甲基甲酰胺

实施例号	R	R <sup>4</sup>	R <sup>20</sup>	R <sup>16</sup>	元素分析% (理论值)
					C H N
167	 (S)	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Z	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	RC 0.78
168	 (S)	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Z	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	RF 0.86
169	 (R,S)	-C(CN) <sub>3</sub>	BOC	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	58.66    7.59    5.39 (58.13    7.54    6.16)
170	 (R,S)	-CH <sub>2</sub> - 	BOC	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	61.65    8.50    5.94 (61.85    8.58    6.27)

### 实施例171

$N\cdot\{1\cdot[3\cdot(N^6\cdot\text{苄氧羰基}-N^2\cdot\text{甲磺酰基}-(S)\cdot\text{赖氨酰氨基})$   
 $-2\cdot(S)\cdot\text{苄满基氧基羰基丙基}]-1\cdot\text{环戊烷羰基}\}-\text{邻}\cdot\text{苄基}$   
 $-(S)\cdot\text{酪氨酸苄酯}$

于0°C下将1-乙基-3-(二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺  
(0.28g)加入实施例165(f)中制备的酸(1.0g)和羟基苯并三  
唑(0.17g)的二氯甲烷(25ml)溶液中,10分钟后将N-甲基吗啉  
(0.42g),苄满醇(0.42g)和二甲基吡啶(10ml)加入,搅拌72小  
时,用二氯甲烷稀释反应混合物,依次用水(2×10ml),2M HCl液  
(2×10ml)和盐水(10ml)洗,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,蒸发,得油  
状粗产物,用硅胶层析,乙酸乙酯和己烷混合物洗脱,得标题化合物,  
发泡物(0.93g,69%)。

### 实施例172

$N\cdot\{1\cdot[3\cdot(N^6\cdot\text{叔丁氧羰基}-N^2\cdot\text{甲磺酰基}-(S)\cdot\text{赖氨酰氨基})$   
 $-2\cdot(S)\cdot\text{叔丁氧羰基丙基}]-1\cdot\text{环戊烷羰基}\}-\text{邻}\cdot\text{叔丁基}$   
 $-(S)\cdot\text{酪氨酸5-苄满酯}$

用实施例164制备的酸为起始原料,按上述方法制得了酪氨酸  
5-苄满酯,发泡物。

元素分析: C<sub>49</sub>H<sub>72</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>S

计算值: C, 63.13; H, 7.95; N, 6.14%

测定值: C, 62.37; H, 8.04; N, 5.93。

### 实施例173

$N\cdot\{1\cdot[3\cdot(N^2\cdot\text{甲磺酰基}-N^6\cdot\text{叔丁氧羰基}-(S)\cdot\text{赖氨酰氨基})$   
 $-2\cdot(S)\cdot\text{叔丁氧羰基丙基}]-1\cdot\text{环戊烷羰基}\}-\text{邻}\cdot\text{乙氧羰基}$   
 $-(S)\cdot\text{酪氨酸乙酯}$

将N- { 1- [ 3- (N<sup>6</sup>- 甲磺酰基- N- 叔丁氧羰基- (S)- 赖氨酰氨基) - 2- (S)- 叔丁氧羰基丙基 ] - 1- 环戊烷羰基 } - (S)- 酪氨酸乙酯 (0.7041g, 0.916mmol), 三乙胺 (0.2781g, 2.75mmol) 和4- 二甲氨基吡啶 (0.0112g) 溶于二氯甲烷 (20ml) 中, 于冰冷却下将氯甲酸乙酯 (0.1093g, 1.007mmol) 加入, 30分钟后移去冰浴, 于室温搅拌过夜, 减压蒸去溶剂, 用乙酸乙酯 (50ml) 和2N HCl (50ml) 提取残余的油, 分出有机相, 先后用饱和NaHCO<sub>3</sub>液 (50ml) 和饱和盐水 (50ml) 洗, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 减压除去溶剂, 得油状粗产物, 用硅胶层析, 用二氯甲烷和乙醚混合物洗脱, 得标题化合物, 白色发泡物 (0.367g, 48%)。

元素分析: C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub>S

计算值: C, 56.50; H, 7.78; N, 6.76%

测定值: C, 56.68; H, 7.36; N, 6.65%。

实施例174

N- { 1- [ 3- (N<sup>2</sup>- 甲磺酰基- N- 叔丁氧羰基- (S)- 赖氨酰氨基) - 2- (R,S)- 叔丁氧羰基丙基 ] - 1- 环戊烷羰基 } - 邻- 环己基氧基羰基- (S)- 酪氨酸环己基酯

按类似于实施例173的方法, 用实施例116中制备的化合物为起始原料与氯甲酸环己基酯反应, 制备了标题化合物, 白色发泡物 (1.672g, 81%)。

元素分析: C<sub>48</sub>H<sub>76</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub>S

计算值: C, 60.73; H, 8.07; N, 5.90%

测定值: C, 60.69; H, 8.16; N, 6.14%。

实施例175

N- { 1- [ 2- (S)- 叔丁氧羰基- 3- (N<sup>6</sup>- 叔丁氧羰基- N<sup>2</sup>- 乙基

- (S)-赖氨酰氨基)-丙基]-1-环戊烷羰基}-邻-叔丁基-(S)-酪氨酸叔丁酯

将N-[1-[2-(S)-叔丁氧羰基-3-(N<sup>6</sup>-叔丁氧羰基-(S)-赖氨酰氨基)-丙基]-1-环戊烷羰基}-邻-叔丁基-(S)-酪氨酸叔丁酯(507mg)和乙醛(31mg)溶于乙醇(80%, 30ml)水溶液中, 在冰冷却和搅拌下将氰基硼氢化钠(45mg)一次加入, 用1N HCl调pH至5, 升温至室温, 搅拌1.5小时, 蒸发至干, 用水和乙酸乙酯提取, 分出有机相, 用少量NaHCO<sub>3</sub>液洗, MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 蒸发, 将残留物用硅胶层析, 用含1%二乙胺的己烷和乙酸乙酯混合物洗脱, 得油状标题化合物(370mg, 64%), Rf 0.55(二氧化硅; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH = 9:10:1)。

#### 实施例176

N-[1-[3-(N<sup>2</sup>, N<sup>6</sup>-二苄氧羰基-(S)-赖氨酰氨基)-2-(S)-羧基丙基]-1-环戊烷羰基}-(S)-酪氨酸

将N-[1-[3-(N<sup>2</sup>, N<sup>6</sup>-二苄氧羰基-(S)-赖氨酰氨基)-2-叔丁氧羰基丙基]-1-环戊烷羰基}-邻-叔丁基-(S)-酪氨酸叔丁酯(实施例81中制备, 0.445g, 0.47mmole)和苯甲醚(0.765g, 7.1mmole)溶于无水二氯甲烷(10ml)中, 于冰冷却和搅拌下通入HCl气至饱和为止, 有沉淀生成。搅拌1.5小时后, 减压蒸除溶剂, 将残留物与无水二氯甲烷共沸蒸馏, 然后用乙酸乙酯和NaHCO<sub>3</sub>水溶液提取, 分出有机相, 用NaHCO<sub>3</sub>液洗2次。合并水相, 并用乙醚提取后, 用1M HCl液酸化, 再用乙酸乙酯(2X)提取, 合并有机相, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 蒸去溶剂, 得发泡物, 将其与二氯甲烷共沸蒸馏, 得标题化合物, 发泡固体(0.325g, 89%)。

元素分析: C<sub>41</sub>H<sub>55</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub> · 0.4CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

计算值: C, 61.17; H, 6.33; N, 6.93

测定值: C, 62.81; H, 6.68; N, 6.92%

### 实施例177

N-[1-(2-(S)-羧基-3-(S)-赖氨酰氨基丙基)-1-环戊烷羧基]-(S)-酪氨酸

将实施例176的产物(0.247g, 0.32mmole)溶于乙醇/水混合物(9:1, 20ml)中, 在10%Pd/C(100mg)在下, 于室温和氢气压力(60p.s.i., 4.1巴)下氢化过夜, 用Solkaflok垫过滤, 将滤液蒸发至干, 残留物与二氯甲烷(3X)共沸蒸馏, 得标题化合物, 发泡物(0.12g, 74%)。

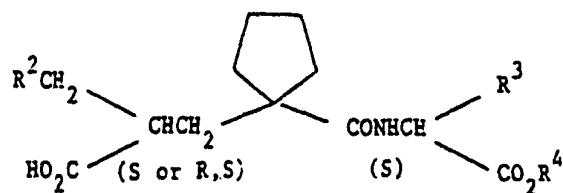
元素分析:  $C_{25}H_{39}N_4O_7 \cdot 0.65H_2O$

计算值: C, 57.93; H, 7.64; N, 10.81



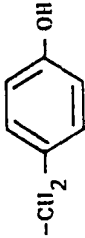

测定值: C, 56.87; H, 7.76; N, 10.36%。

### 实施例178-213

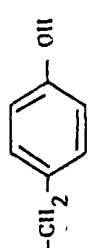

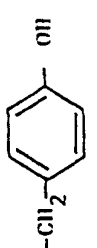
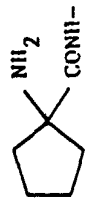
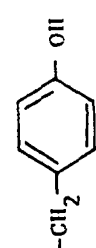
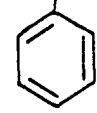

按实施例176和177的去保护基方法, 以适宜的相应的叔丁基或苄基酯或叔丁氧羰基或苄氧羰基保护的化合物为原料, 制备了下列化合物。除非另有说明, 由赖氨酸和酪氨酸衍生的化合物具有(S)立体化学构型。



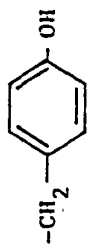
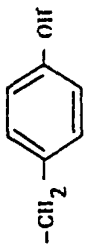
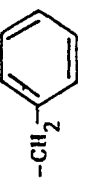

实施例178-187, 203和204是由拆分过的化合物衍生的, 具有S, S立体化学构型。

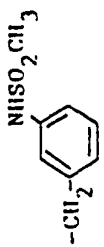
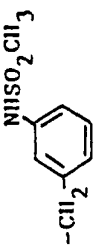
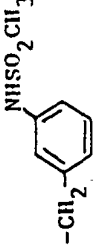

实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	N
178	$\begin{array}{c} \text{NHCOCCH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CONH}- \end{array}$		II	57.19    7.68    9.11 (58.01    7.48    9.62) (0.5 mole AcOH, 0.125 mole CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	
179	$\begin{array}{c} \text{NHCOC} \text{---} \text{Cyclohexane} \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CONH}- \end{array}$		II	59.38    7.47    8.97 (61.20    7.53    9.52)	
180	$\begin{array}{c} \text{NHCOC} \text{---} \text{Furan} \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CONH}- \end{array}$		II	57.51    7.09    8.27 (59.98    6.71    9.33)	
181	$\begin{array}{c} \text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CONH}- \end{array}$		II	52.14    7.35    8.70 (53.16    7.27    8.99) (0.5 mole EtOH, 0.25 mole H <sub>2</sub> O)	

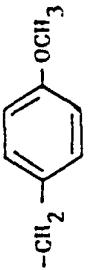

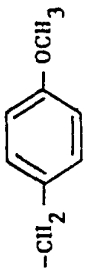

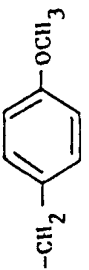


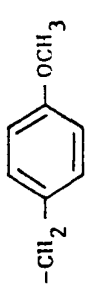
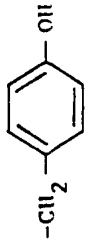
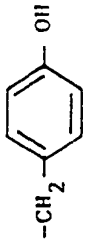
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	N
182	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		II	56.50 (59.15)	7.48 7.35 7.52 8.28
183	$\begin{array}{c} \text{NHC(O)-} \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$ 		II	57.07 (60.86)	6.82 6.75 10.68 11.45
184	 $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{CONH}- \end{array}$		II	55.17 (59.58)	7.38 7.83 5.96 8.02
185	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{CHCONH}- \end{array}$ 		II	60.64 (62.675)	7.02 6.82 6.78 7.69

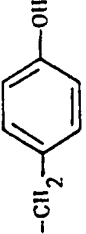
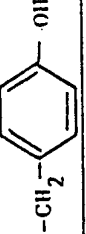
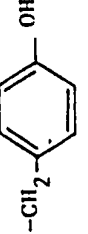
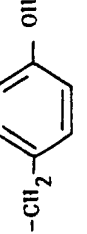
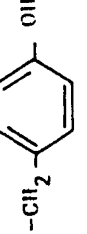
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
186			H	C 57.43 H 6.47 N 6.76 (57.43, 6.47, 6.76)
187			H	C 52.46 H 6.42 N 7.58 (52.46, 6.42, 7.58)
188			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C 57.15 H 7.71 N 6.82 (57.15, 7.71, 6.82)
189			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C 57.87 H 7.49 N 6.59 (57.87, 7.49, 6.59)


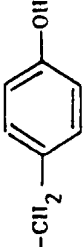
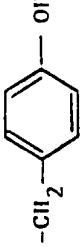
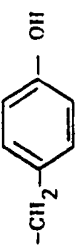
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
				C                  H                  N
190	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	56.82      7.26      9.05 (60.65      7.29      10.48)
191	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	53.96      7.45      8.46 (54.88      7.24      9.14)
192	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		H	56.84      7.19      9.25 (59.86      7.63      10.34) (0.5 mole %)
193	$\begin{array}{c} \text{NHCO}-\text{Cyclohexane} \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		H	58.89      7.29      8.67 (62.91      7.74      9.78)

实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	N
194	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\   \\ \text{NHCOCH}_3 \end{array}$	 <p>(R,S)</p>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	54.31 (54.17 mole <sup>-7.67</sup> )	11.05 11.28
195	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	 <p>(R,S)</p>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	53.30 (53.00 mole <sup>-7.76</sup> )	9.97 10.30
196	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	 <p>(R,S)</p>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	47.95 (47.98 mole <sup>-7.08</sup> )	9.05 9.65
197	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\   \\ \text{NHCOCH}_3 \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	58.99 (59.35 mole <sup>-8.18</sup> )	9.23 9.89

实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
				C                      H                      N
198	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	59.70      8.02      9.04 (60.08      7.90      9.34) (0.5 mole H <sub>2</sub> O)
199	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	53.32      7.41      8.41 (53.37 mole H <sub>2</sub> O)
200	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	59.97      8.06      7.33 (60.10 mole H <sub>2</sub> O)
201	 $\begin{array}{c} \text{NHCO}- \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	59.57      7.89      8.10 (59.12      7.37      8.36) (1.5 mole H <sub>2</sub> O)

实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
202	$\begin{array}{c} \text{NICO} \text{---} \text{Cyclohexane} \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH} \text{---} \end{array}$		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C      H      N 60.89    8.04    8.66 (6 { 1.08 mole % } <sub>2</sub> ) 8.63
203	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CHCONH} \text{---} \end{array}$		H	55.52    7.16    7.79 (53 { 1.5 mole % } <sub>2</sub> ) 7.83
204	$\begin{array}{c} \text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH} \text{---} \end{array}$		H	55.15    6.63    8.51 (57.57    6.55    8.66)

实例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)		
				C	H	N
205	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		3-pentyl	53.54 (53.54 (2.25 mole H <sub>2</sub> O)	7.60 7.90	7.94 8.06)
206	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		cyclohexyl	56.85 (57.63	8.07 7.56	9.35 8.40)
207	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		2,4-dimethyl- pentyl	56.72 (56.72 (0.25 mole Cl <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	8.89 7.80	7.61 7.96)
208	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		3-phen- propyl	57.83 (57.83 (1.5 mole H <sub>2</sub> O)	7.08 7.31	7.35 7.67)
209	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		4-t-butyl- cyclohexyl	59.25 (59.80	8.07 8.08	7.80 7.75)

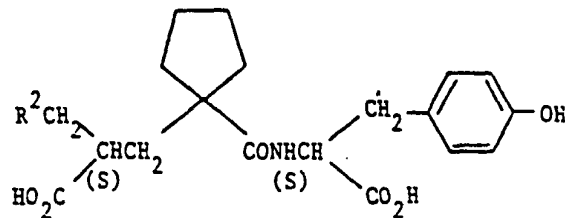
实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)	N
210	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		2,4,6-tri-methylphenyl	5.77 (59.81)	7.29 7.17 7.16 7.97)
211	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		cycloheptyl	57.50 (57.54)	7.76 7.62 8.09 8.10)
212	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		5-Indanyl	55.10 (54.98)	7.08 6.92 6.65 7.12)
213	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		cyclohexyl-methyl	54.73 (54.78)	7.65 7.49 7.37 7.67)

(HCl, 1.5 H<sub>2</sub>O, 0.25 dioxan)



实施例214-245

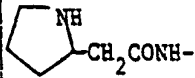
按实施例176和177的方法，用HCl和/或氢化处理适宜的叔丁基或苄基酯、或叔丁氧羰基或苄氧羰基保护的化合物，制得了下述化合物。除另有说明外，赖氨酸衍生物具有(S)立体化学构形。



实施例号	R <sup>2</sup>	元素分析% (理论值)		
		C	H	N
214	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$	56.09 (55.15)	6.90 (6.65)	7.98 (8.04)
(2.0 mole H <sub>2</sub> O)				
215	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$	49.98 (50.43)	7.24 (7.55)	8.13 (8.40)
(3.0 mole H <sub>2</sub> O)				
216	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl} \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$	52.87 (53.24)	6.07 (6.20)	7.78 (8.01)
(1.0 mole H <sub>2</sub> O)				

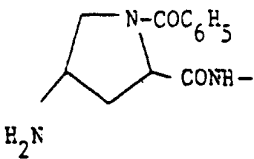
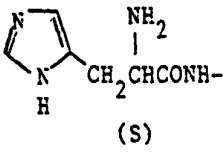
实施例号	R <sup>2</sup>	元素分析% (理论值)		
		C	H	N
217	$\begin{array}{c} \text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$ (1)	61.04 (62.52)	7.14 (7.54)	8.57 (9.11)
		(1.0 mole H <sub>2</sub> O)		
218	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$ (R)	52.37 (54.44)	7.10 (1.01)	6.81 (7.18)
219	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$ (R)	64.00 (66.06)	7.40 (7.45)	7.00 (7.22)
220	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$ (R)	57.83 (55.84)	7.90 (7.98)	7.22 (7.23)
		2.0 mole H <sub>2</sub> O, 0.5 mole EtOH		
221	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{CONH-}$	56.69 (61.08)	7.82 (7.59)	7.04 (8.55)
222	$\begin{array}{c} \text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)\text{CHCONH-} \end{array}$	58.75 (58.52)	6.99 (6.65)	6.21 (6.60)

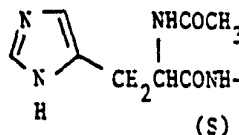
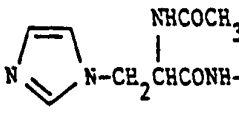
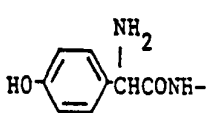
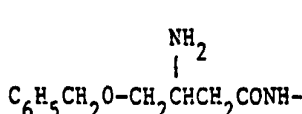
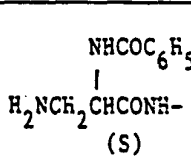
PLC 488

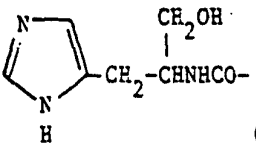
实施例号	R <sup>2</sup>	元素分析% (理论值)		
		C	H	N
223	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \\ \text{(R)} \end{array}$	64.09 (66.97)	7.39 (7.77)	6.64 (6.89)
224		53.82 (54.06)	6.56 (6.73)	6.53 (7.50)
225	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHNCH}_3- \end{array}$	52.36 (54.08)	7.24 (7.29)	8.33 (9.01)
226	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONCH}_3- \end{array}$	57.82 (59.75)	7.94 (7.89)	10.03 (10.45)
227	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NHCO-} \\ \text{(2)} \end{array}$	57.72 (57.63)	7.58 (7.56)	7.20 (8.40)
228	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NCO-} \\ \text{(2)} \end{array}$	Rf 0.46 (MIBK, H <sub>2</sub> O, AcOH, 2:1:1)		

实施例号	R <sup>2</sup>	元素分析% (理论值)		
		C	H	N
229	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHNHCO-} \\ \text{(S)} \end{array}$	Rf 0.15 (MIBK, H <sub>2</sub> O, AcOH, 2:1:1)		
230	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{NCH}_2\text{CHCONH-} \\ \text{(S)} \end{array}$	48.03 (48.12)	6.74 (6.76)	8.72 (9.76)
		(H <sub>2</sub> O, 0.25 mole Et <sub>2</sub> O, 2HCl)		
231	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{HOCH}_2\text{CHCONH-} \\ \text{(R)} \end{array}$	50.83 (50.92)	6.74 (7.12)	7.21 (7.42)
		(HCl, H <sub>2</sub> O, 1 mole EtOH)		
232	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{HOCH}_2\text{CHCH}_2\text{CONH-} \\ \text{(R)} \end{array}$	51.97 (52.59)	7.13 (6.98)	7.35 (7.67)
		(HCl, 0.5 H <sub>2</sub> O 0.5 mole EtOH)		
233	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CHCONH-} \end{array}$	59.09 (58.92)	7.54 (6.73)	8.27 (8.25)
		(hydrate)		

PLC 488

实施例号	R <sup>2</sup>	元素分析% (理论值)		
		C	H	N
234	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)O</chem> (S)	58.53 (58.53)	6.65 (6.70)	8.41 (8.27)
		(0.5 mole Et <sub>2</sub> O, 0.5 H <sub>2</sub> O, HCl)		
235	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHCONH-} \end{array}$ (S)	57.24 (56.86)	7.44 (7.25)	7.29 (7.95)
236	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CHCONH-} \end{array}$ (S)	57.58 (57.23)	6.68 (6.88)	6.38 (6.46)
		(0.6 H <sub>2</sub> O, 0.5 mole dioxan)		
237	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{NH}_2 \\   \quad   \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH-CHCONH-} \end{array}$ (R) (S)	55.48 (55.55)	6.74 (7.01)	6.22 (6.41)
		(HCl, 2.3 H <sub>2</sub> O, 0.16 mole EtOH)		
238	 <chem>C1=CN(C=C1)CC(=O)O</chem> (S)	53.72 (53.50)	6.48 (7.08)	11.46 (12.00)
		(1.25 H <sub>2</sub> O, 0.25 mole Et <sub>2</sub> O)		
239	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{NH}_2 \\   \quad   \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH-CHCONH-} \end{array}$ (R) (R)	58.85 (59.23)	6.73 (6.57)	6.65 (6.89)
		(HCl, 0.1 Et <sub>2</sub> O, 0.1 mole PhOMe)		

实施例号 No	R <sup>2</sup>	元素分析% (理论值)		
		C	H	N
240	 (S)	57.26 (57.23)	6.39 (6.40)	12.20 (12.36)
	(0.5 mole H <sub>2</sub> O)			
241	 (R,S)	53.16 (53.37)	6.09 (6.22)	10.26 (11.53)
	(HCl, 0.5 mole H <sub>2</sub> O)			
242	 (R)	57.12 (57.50)	6.26 (6.08)	6.42 (7.45)
	(HCl)			
243	 (R)	58.77 (58.58)	6.78 (6.71)	6.67 (6.83)
	(HCl, 0.5 mole H <sub>2</sub> O)			
244	 (S)	55.64 (55.35)	6.41 (6.48)	7.98 (8.39)
	(HCl, H <sub>2</sub> O, 0.25 mole dioxane, 0.16 mole Et <sub>2</sub> O, 0.12 mole CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )			

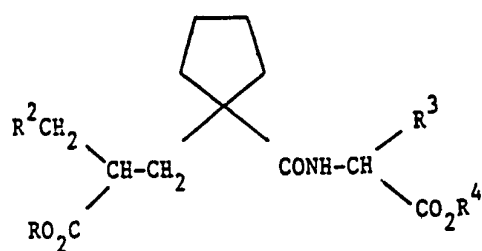
实施例号	R <sup>2</sup>	元素分析% (理论值)		
		C	H	N
245	 (2)	55.42 (55.60)	6.57 (6.72)	9.14 (9.40)
		(0.58 EtOH, 0.25CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0.75 H <sub>2</sub> O)		

(1)用HBr在乙酸中通过Z<sup>-</sup>去保护,制得实施例217化合物。

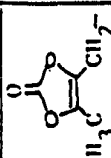
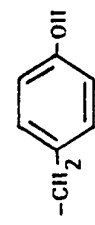
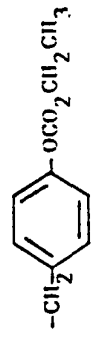
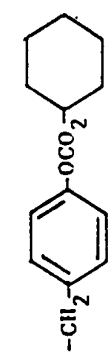
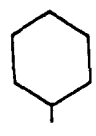
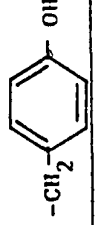

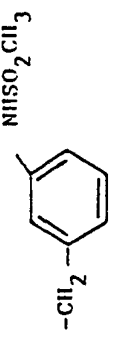
(2)除实施例227-229和245之外,其余化合物均为拆分过的S,  
S-异构体。

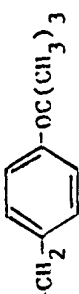
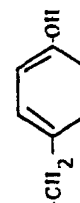
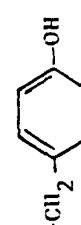
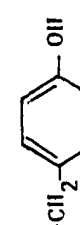
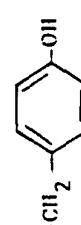
### 实施例246-259


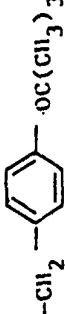
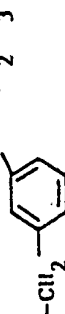
按实施例176和177的方法，用HCl和/或氢化处理适宜的叔丁基或苄基酯、或叔丁氧羰基或苄氧羰基保护的化合物，制备了下列化合物。除另有说明外，由赖氨酸和酪氨酸衍生的部分具有(S)立体化学构型。实施例249，251，252，258和259化合物是完全拆分的S,S,S异构体。





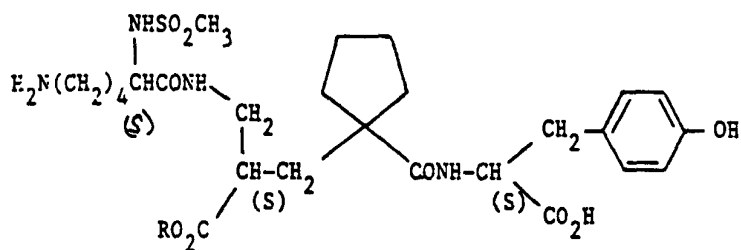
实施例号	R	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
					C                      H                      N
246		$\text{NiSO}_2\text{CH}_3$   $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$		II	58.66    7.59    5.39 (58.13    7.54    6.16)
247	II	$\text{NiSO}_2\text{CH}_3$   $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$		$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	51.60    7.12    7.37 (51.61    6.88    7.77) (HCl)
248	II	$\text{NiSO}_2\text{CH}_3$   $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$			55.85    7.37    6.48 (55.86    7.45    6.68) (HCl, 0.5 mole H <sub>2</sub> O)
249	II	$\text{NiCH}_2\text{CH}_3$   $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$		II	58.94    8.10    10.14 (60.65    7.92    10.48)
250	$\text{CH}_3\text{CH}_2-$	$\text{NiH}_2$   $\text{ZnH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$		$\text{CH}_3\text{CH}_2$	59.77    7.33    7.67 (59.87    7.33    7.55) (HCl, 0.5 mole H <sub>2</sub> O)
251	II	$\text{NiCOCH}_3$   $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$		II	53.07    7.05    11.62 (52.98    6.98    11.03) (0.5 mole H <sub>2</sub> O)

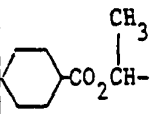
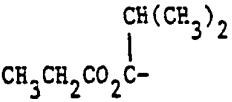
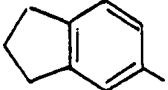
实施例号	R	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
					C H N
252	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{BOCN}(\text{CH}_2)_4\text{CH-CO-NH-} \end{array}$		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	63.85 9.03 7.10 (65.08 9.10 7.23)
253	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{NH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	52.69 7.60 7.68 (52.54 7.78 8.16) (2.5 mole H <sub>2</sub> O)
254	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{NH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		H	53.06 7.41 8.50 (53.31 7.35 8.88) (H <sub>2</sub> O)
255	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{NH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		H	58.93 7.31 7.21 (59.81 7.17 7.97)
256	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{NH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	52.69 7.60 7.68 (52.54 7.78 8.16) (2.5 mole H <sub>2</sub> O)

实施例号	R	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	元素分析% (理论值)
257	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{BOCNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C 62.90 H 9.55 N 6.49 (63.05 9.11 6.84)
258	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{BOCNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C 62.76 H 9.13 N 6.53 (63.05 9.11 6.84)
259	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{BOCNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C 56.56 H 8.31 N 8.16 (56.58 8.31 8.24) 0.5 H <sub>2</sub> O

### 实施例260-263

按实施例176或177的方法，用适宜的S,S,S异构体为起始原料，通过相应的N-苄氧羰基或N-苄氧羰基衍生物的去保护，制得了下述化合物。



实施例号	R	元素分析% (理论值)		
		C	H	N
260	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{CH}_2-$	52.25 (52.27)	7.32 6.99 (HCl)	7.37 7.62
261		55.01 (54.21)	7.60 7.15 (HCl)	7.01 7.22
262		52.61 (52.89)	7.07 7.13 (HCl)	7.43 7.47
263		58.07 (58.47)	7.27 7.01 (H <sub>2</sub> O)	7.70 7.79

### 实施例264

$N\{1\cdot[3\cdot(N^2\text{-乙酰基-(S)-赖氨酰氨基)}\cdot 2\text{-羧基丙基}]\cdot 1\text{-环戊烷羰基}\}\cdot 3\text{-甲磺酰氨基-(R,S)-苯丙氨酸}$

将 $N\{1\cdot[3\cdot(N^2\text{-乙酰基-(S)-赖氨酰氨基)}\cdot 2\text{-羧基丙基}]\cdot 1\text{-环戊烷羰基}\}\cdot 3\text{-甲磺酰氨基-(R,S)-苯丙氨酸乙酯}$  (实施例195中制备, 0.21g) 的乙醇 (10ml) 溶液与NaOH液 (5ml) 反应, 室温下搅拌3.5小时, 然后将反应液倒入强酸型离子交换树脂柱上, 洗至中性, 然后用3%的吡啶水溶液洗脱出产物, 将含产物的馏分蒸发, 得标题化合物 (二羧酸), 玻璃状结晶 (0.092g, 46%),  $m.p. 160\text{-}164^\circ\text{C}$ 。

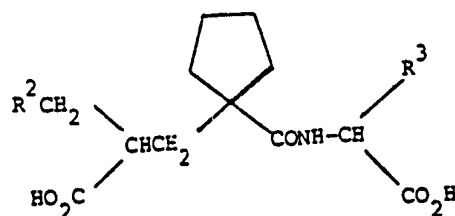
元素分析:  $C_{29}H_{43}N_5O_9S(1.5H_2O)$

计算值: C, 51.52; H, 7.10; N, 10.73

测定值: C, 51.32; H, 6.86; N, 10.75%。


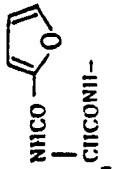
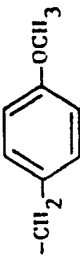
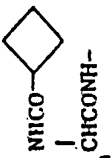
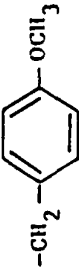

### 实施例265-273

按实施例264的方法, 用适宜的乙基酯制备了下述化合物。



实施例267和273是拆分过的化合物, 具有S,S,S立体化学构型。

实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	元素分析% (理论值)
			C                  H                  N
265	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ \text{(S)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NHISOCH}_3 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ -\text{CH}_2- \end{array}$ (R,S)	52.79      7.21      11.86 (52.69      7.14      11.82 (0.5 mole H <sub>2</sub> O))
266	$\begin{array}{c} \text{NHISOCH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ \text{(S)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NHISOCH}_3 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ -\text{CH}_2- \end{array}$ (R,S)	47.95      6.60      10.26 (47.90      6.60      10.30 (hydrate))
267	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ \text{(S)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NHISOCH}_3 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ -\text{CH}_2- \end{array}$ (S)	53.07      7.05      11.62 (52.98      6.98      11.03 (0.5 mole H <sub>2</sub> O))
268	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ \text{(S)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ -\text{CH}_2- \end{array}$ (S)	56.69      7.80      10.01 (57.02      7.64      10.23 (1.5 mole H <sub>2</sub> O))
269	$\begin{array}{c} \text{NHISOCH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ \text{(S)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ -\text{CH}_2- \end{array}$ (S)	51.88      7.14      7.20 (51.82      7.24      8.95 (1.5 mole H <sub>2</sub> O))

实施例号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	元素分析% (理论值)	N	
			C	H	
270	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$ (S)	 (S)	58.95 (58.85 (0.5 mole H <sub>2</sub> O))	7.75 (7.61 (1.0 mole H <sub>2</sub> O))	7.92 (7.92)
271	 $\begin{array}{c} \text{NHCO}- \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$ (S)	 (S)	58.54 (58.84 (1.0 mole H <sub>2</sub> O))	7.04 (7.01 (1.0 mole H <sub>2</sub> O))	8.76 (8.85)
272	 $\begin{array}{c} \text{NHCO}- \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$ (S)	 (S)	59.82 (59.98 (1.0 mole H <sub>2</sub> O))	7.67 (7.79 (1.0 mole H <sub>2</sub> O))	9.23 (9.02)
273	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\   \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$ (S)	 (S)	57.00 (57.02 (1.5 mole H <sub>2</sub> O))	7.75 (7.44 (1.5 mole H <sub>2</sub> O))	9.63 (9.50)